

阴道微生物与胎膜早破相关性研究进展

许文字¹, 谢莹莹^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院产科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年8月5日; 录用日期: 2022年8月28日; 发布日期: 2022年9月8日

摘要

胎膜早破(Premature Rupture of Membranes, PROM), 是妊娠晚期的一种常见并发症, 其原因主要为生殖道的逆行性感染。多种微生物群落在女性阴道中栖居, 而阴道菌群变化与胎膜早破息息相关。故通过评价孕产妇阴道微生物生态来了解其在胎膜早破发生和转归中所发挥的作用。目前第二代高通量测序技术已被该研究普遍应用, 不但能获取阴道菌群的最宏观基因组信息, 还可以有效弥补传统培养法所带来的认知缺陷。第二代高通量测序技术的应用可进一步分析阴道微生物生态动态变化与胎膜早破的相关性, 为预防胎膜早破并做好临床预防工作提供理论基础。

关键词

阴道微生物, 胎膜早破, 第二代高通量测序技术

Research Progress on the Correlation between Vaginal Microecology and Premature Rupture of Membranes

Wenyu Xu¹, Yingying Xie^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Obstetrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Aug. 5th, 2022; accepted: Aug. 28th, 2022; published: Sep. 8th, 2022

Abstract

Premature rupture of membranes (PROM) is a common complication in the third trimester of preg-

*通讯作者。

nancy, which is mainly caused by retrograde infection of the reproductive tract. A variety of microbial communities inhabit the vagina of women, and the changes of vaginal flora are closely related to premature rupture of membranes. Therefore, we can understand the role of vaginal microecology in the occurrence and prognosis of premature rupture of membranes by evaluating the vaginal microecology of pregnant women. At present, the second-generation high-throughput sequencing technology has been widely used in this research. It can not only obtain the most macroscopic genomic information of vaginal flora, but also effectively compensate for the cognitive defects caused by traditional culture methods. The application of the second generation high-throughput sequencing technology can further analyze the correlation between the dynamic changes of vaginal micro ecology and premature rupture of membranes, and provide a theoretical basis for the prevention of premature rupture of membranes and clinical prevention.

Keywords

Vaginal Microecology, Premature Rupture of Membranes, Second Generation High-Throughput Sequencing Technology

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胎膜早破(Premature rupture of membranes, PROM)是指在分娩前发生的胎膜自然破裂[1]。PROM 在我国的发生率为 15.3% [2], 其中足月胎膜早破占 12.5% [2], 未足月胎膜早破(preterm PROM, PPRM)所占约为 3.5% [3], PROM 的发生常会产生不良妊娠结局。当前, 对胎膜早破的病因暂未完全确定, 多数学者认为产道细菌逆行感染是导致胎膜早破至关重要的一点[4]。因此, 本文就妊娠期阴道微生态与胎膜早破的相关性进行综述。

2. 胎膜早破发病机制及对母婴结局的影响

胎膜早破是一种习见但发生机理极其复杂的孕晚期并发症, 其进展过程较为缓慢且隐匿, 发病机理牵涉孕妇本身、胎儿与环境的交互作用, 可导致绒毛膜羊膜炎、产褥期感染、早产及新生儿窒息等。文献中报道约有 30%的早产儿是由于胎膜早破导致的[5]。胎膜早破的发病机制可分为生殖道感染、宫腔压力过高、胎盘深部浸润缺陷及胎膜受力不均[6]等, 其中生殖道微生物感染被认为是其主要原因。对于胎膜早破孕妇来说, 生殖道致病菌如厌氧菌、支原体、念珠菌等繁殖所产生的酶扩散至宫颈会对宫颈黏液发挥分解作用, 使得病原菌能够轻易地穿过其屏障而进入宫腔。此外, 致病菌所释放的毒素引起炎症反应会促使子宫收缩, 从而引发宫内感染、增加早产和产褥感染等不良妊娠结局[7] [8]。

3. 女性阴道微生态特点

阴道是由阴道组织结构、微生物菌群、局部免疫及自身内分泌调控等多因素构成的微生态系统[9]。其中女性阴道微生物群落在促进体内稳态和防止病原微生物定植方面起着基础性作用。Ravel [10]等根据女性阴道优势菌群和 pH 值将其区分为五种群落状态类型(CST), 其中 CST I (*L. crispatus*)、II (*L. gasseri*)、III (*L. iners*)、V (*L. jensenii*)型均是以革兰氏阳性乳杆菌属主导型(lactobacillus-dominated, LDOM), 其主导菌群分别是卷曲乳杆菌、加氏乳杆菌、惰性乳杆菌和詹氏乳杆菌; 而 CST IV 型由各种各样的兼性厌氧或

厌氧菌组成, 菌群多样性最强, 又称为乳杆菌属缺失型(lactobacillus-depleted, LDEPL)。Chen [11]等认为 LDOM 型(CST I、II、III 和 V)与低物种多样性相结合, 会带来更好的妊娠结局。相反, CST IV 富含 *Gardnerella*、*Prevotella* 或 *Atopobium* 等厌氧物种, 可能与失衡有关。进一步研究发现, 正常妊娠的维持与阴道菌群平衡密切相关, 足月分娩者在妊娠中、晚期通常会趋向 LDOM 型阴道菌群结构, 其中以卷曲乳杆菌相关性更强; 当菌群失衡以惰性乳杆菌为主导时, 表现为 LDEPL 型时, 表现出较大的不稳定性, 不良妊娠结局风险较高。在正常妊娠期女性中, 多种类型菌共同存在于阴道微环境中, 且阴道微生态平衡靠彼此之间交互制衡来维持[12]。在所有的阴道常驻菌群中, 乳酸杆菌的作用最为显著。目前已有研究表明乳酸杆菌不仅能产生酸苷、乳蛋白酶和 H_2O_2 增强上皮细胞的抗菌活性, 还能将阴道上皮细胞中的糖原分解为乳酸, 维持阴道正常的酸性环境[13], 抑制其它条件致病菌的粘附和侵入, 在维持阴道微生态平衡中发挥着举足轻重的作用。陶址等认为[14]孕期女性阴道微生态较非孕期女性稳定, 怀孕后阴道内优势菌群均转变为乳杆菌, 这可能与孕期高雌激素水平、无性行为等因素有关。据目前相关的认识提示, 乳酸杆菌是维持阴道微生态平衡的核心, 其支配地位的改变是早产及胎膜早破发生的关键原因。

4. 胎膜早破与阴道微生态相关性

妊娠期女性阴道微生态与胎膜早破间有着千丝万缕的关系, 顾金云[15]等认为胎膜早破产妇阴道内的菌群失调造成了局部免疫反应的增强, 而胎膜早破的发生是由两者的协同效应所酿成的。刘月华[16]对 152 例 PPROM 孕妇与正常分娩的孕妇阴道微生态进行比较研究, 结果提示 PPROM 组孕妇阴道菌群优势菌由 G^+ 杆菌转变为 G^+ 球菌, 且与对照组相比, PPROM 组菌群的密集程度及多样性较低, 这将会致阴道菌群失调, 原来的条件致病菌引起感染, 导致胎膜早破的发生。冯莉[17]等人研究发现早期纠正微生态失衡可预防生殖道感染, 在此研究中对无症状阴道微生态失衡孕妇局部进行乳杆菌制剂纠正治疗后, 足月前胎膜早破发生率明显低于未治疗者, 提示早期阴道微生态干预是必要的, 能有效地降低胎膜早破的发生, 降低对母儿的影响。大量国外研究表明, 在胎膜破裂之前, 阴道菌群已经迁移并通过胎膜等组织进入羊膜腔内, 最终导致胎膜破裂[18]。由此看来, 为减少胎膜早破的发生及防止母儿产生不良后果, 应对孕期进行全面的阴道微生态评价, 使得孕产妇的阴道微生态达到稳定状态。

5. 第二代高通量测序技术应用于阴道微生态

雷蕾[19]等研究发现胎膜早破患者存在不同程度的阴道微生态失衡, 提示可通过检测阴道微生态平衡状态, 筛选出潜在的易感人群, 从而达到降低胎膜早破发生率的目标。此前, 有关阴道微生态的研究主要是通过显微镜下观察和传统培养法来获取阴道微生物群落的数据, 但在实验室中可供培养的人体内细菌仅有 10%左右, 培养条件也颇为严苛, 且对菌群结构的认识存在一定的局限性[20]。随着当代科技的进步以及第二代高通量测序技术的日趋普及, 目前 16SrRNA 基因扩增子测序在阴道菌群的研究中得到了广泛的应用。由此, 微生物从表面性状的识别到遗传特性的深入研究[21]。16SrRNA 高通量测序是揭示微生物多样性的最广泛的方法, 具有高通量、成本低等优点, 可以发现低丰度细菌, 利于全面、准确地获得菌群组成信息。16SrRNA 基因[22]是各细菌所共有的, 长约 1550 bp, 其基因序列具有保守区和可变区两种类别, 几乎所有细菌都具有恒定不变的保守区, 而可变区(V1~V9)在不同菌种、属间存在一定程度的差异, 通过 PCR 与变性梯度凝胶电泳分析相结合的技术(PCR-DGGE)可直接提取 DNA, 然后选择某几个高变区(通常人体菌群研究选择的可变区以 V3、V4 区居多)进行扩增、测序, 所得出的序列经过数据库进行质控、比对、注释, 从而检测出难以培养或者不能被培养的细菌, 得到更精确的微生物组的定性、定量分析, 进而智能稳定的反映出微生物菌群多样性以及微生态的动态变化[23]。据此, 此类技术不仅使胎膜早破与阴道微生态的关系被人们更深层次地了解, 而且还可为预防和治疗胎膜早破提供理论依据,

故我们未来应当继续大力钻研并不断创新它。

6. 讨论

目前, 国内外文献中有关基于第二代高通量测序技术探讨胎膜早破与孕产妇阴道微生态的关系鲜见报道, 且青海地区相对落后的经济条件, 孕产妇欠缺围产期的保健意识, 直接或间接导致感染性胎膜早破的发生率居高不下。降低我省胎膜早破发生率任重而道远, 期望通过第二代高通量测序技术更广泛深刻的应用, 对妊娠期阴道微生态失衡的发生能够做到及早发现并积极干预。

参考文献

- [1] Kaur, P. and Saini, S. (2020) Prelabor Rupture of Membranes. In: Sharma, A., Ed., *Labour Room Emergencies*, Springer, Singapore, 39-52. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4953-8_5
- [2] Xia, H.X., Li, X.L., Li, X.T., Liang, H. and Xu, H. (2015) The Clinical Management and Outcome of Term Premature rupture of Membrane in East China: Results from a Retrospective Multicenter Study. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 6212-6217.
- [3] Meller, C.H., Carducci, M.E., Ceriani Cernadas, J.M. and Otaño, L. (2018) Preterm Premature Rupture of Membranes. *Archivos Argentinos de Pediatría*, **116**, e575-e581. <https://doi.org/10.5546/aap.2018.eng.e575>
- [4] Liang, H.F., Xie, Z.Q., Liu, B.H., Song, X.J. and Zhao, G. (2019) A Routine Urine Test Has Partial Predictive Value in Premature Rupture of the Membranes. *Journal of International Medical Research*, **47**, 2361-2370. <https://doi.org/10.1177/0300060519841160>
- [5] Musilova, I., Andrys, C., Drahosova, M., Zednikova, B., Hornychova, H., Pliskova, L., Zemlickova, H., Jacobsson, B. and Kacerovsky, M. (2018) Late Preterm Prelabor Rupture of Fetal Membranes: Fetal Inflammatory Response and Neonatal Outcome. *Pediatric Research*, **83**, 630-637. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.300>
- [6] 张勤建, 颜建英. 未足月胎膜早破病因及预防和处理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(2): 149-153.
- [7] 吴小春, 唐丽娟. 妊娠晚期孕妇生殖道感染病原微生物培养状况及妊娠结局分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(20): 4753-4756.
- [8] 李艳霞. 妊娠晚期阴道菌群紊乱与妊娠结局的相关性研究[J]. 实用医技杂志, 2021, 28(5): 646-648.
- [9] 刘睿, 王俊侠, 李晓文, 李娇, 李娜, 王慰敏. 不同类型胎膜早破孕妇阴道微生态的对比研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(5): 538-540.
- [10] Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G.M., Koenig, S.S., et al. (2011) Vaginal Microbiome of Reproductive-Age Women. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **108**, 4680-4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
- [11] Chen, C., Song, X., Wei, W., Zhong, H., Dai, J., Lan, Z., et al. (2017) The Microbiota Continuum along the Female Reproductive Tract and Its Relation to Uterine-Related Diseases. *Nature Communications*, **8**, Article No. 875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>
- [12] 何丽, 黄琳娟, 徐冬梅. 妊娠期阴道微生态与阴道感染性疾病相关性的研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(16): 3838-3840.
- [13] Sgibnev, A.V. and Kremleva, E.A. (2015) Vaginal Protection by H₂O₂-Producing Lactobacilli. *Jundishapur Journal of Microbiology*, **8**, e22913. <https://doi.org/10.5812/jjm.22913>
- [14] 陶址, 廖秦平. 妊娠期阴道微生态变化[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(10): 992-994. <https://doi.org/10.19538/j.fk2021100102>
- [15] 顾金云, 徐艺, 杨红, 刘淑娟, 蔡国青. 34例胎膜早破孕妇妊娠晚期阴道微生态及免疫因子变化状况分析[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(35): 6952-6955. <https://doi.org/10.13241/j.cnki.pmb.2013.35.033>
- [16] 刘月华. 未足月胎膜早破与微生物入侵导致菌群失调的临床相关性分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(32): 4575-4576.
- [17] 冯莉, 崔文华, 杨玉秀, 曹雪霞. 纠正阴道微生态失衡对未足月胎膜早破的预防价值[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(22): 3579-3581.
- [18] Cobo, T., Jacobsson, B., Kacerovsky, M., Hougaard, D.M., Skogstrand, K., Gratacós, E. and Palacio, M. (2017) Correction: Systemic and Local Inflammatory Response in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *PLOS ONE*, **12**, e0170862. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170862>
- [19] 雷蕾, 罗利平. 未足月胎膜早破孕妇阴道菌群微生态分析及抗感染治疗时机对妊娠结局的影响[J]. 中华实验和

- 临床感染病杂志(电子版), 2021, 15(2): 111-116.
- [20] 郭珊珊, 刘继红, 郑倩文. 第二代高通量测序技术对孕晚期阴道菌群研究的应用前景[J]. 海南医学, 2020, 31(9): 1191-1194.
- [21] 许苏容. 第二代高通量测序分析 VVC 及 BV 患者阴道菌群多样性[D]: [硕士学位论文]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [22] 张瑞芬, 朱宝利. 阴道菌群与细菌性阴道病研究进展[J]. 传染病信息, 2015, 28(4): 203-206.
- [23] Xu, H.H., Zhang, X.Y., Yao, W.W., Sun, Y. and Zhang, Y.J. (2019) Characterization of the Vaginal Microbiome during Cytolytic Vaginosis Using High-Throughput Sequencing. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, **33**, e22653. <https://doi.org/10.1002/jcla.22653>