

孕妇微生物菌群与妊娠期并发症和不良妊娠结局相关性的研究进展

孙盈利, 安映霖, 吴天晨, 魏瑗
北京大学第三医院, 北京 100191

摘要: 孕妇微生物菌群紊乱与母胎结局有一定的相关性。随着微生物组学技术的发展, 这一领域的研究逐渐深入。本文对孕妇微生物菌群与妊娠期并发症和不良妊娠结局的相关性进行探究, 并对其作用机制的研究进展进行总结和综述, 结果显示孕妇微生物菌群紊乱可能会增加多种妊娠期并发症和不良妊娠结局的风险, 但相关生物学机制的研究较少。医务人员应更深入地了解和研究孕妇微生物菌群与妊娠期并发症和不良妊娠结局的相关性, 以有助于孕产妇和新生儿的健康诊断及早期预防与干预。

关键词: 孕妇微生物菌群; 妊娠期并发症; 不良妊娠结局

DOI: 10.19757/j.cnki.issn1674-7763.2024.01.012

Research progress in the association of maternal microbiota with pregnancy complications and adverse pregnancy outcomes

SUN Ying Li, AN Ying Lin, WU Tian Chen, WEI Yuan
Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Abstract: There is a certain association between reproductive tract infection and maternal-fetal outcome. With the development of microbiome technology, in-depth research in this field is gradually increasing. This paper explored the correlation between pregnancy maternal microbiota and complications and adverse outcomes, and summarized the research progress of its mechanism. The results suggest that maternal microbiota dysbacteriosis increase the risk of multiple pregnancy complications and adverse pregnancy outcomes, but there is limited research on the relative biological mechanisms. It is necessary to understand and study the correlation between pregnancy maternal microbiota and complications and adverse outcomes more deeply, so as to contribute to the health diagnosis, early prevention and intervention of pregnant women and newborns.

Key words: maternal microbiota; complications of pregnancy; adverse pregnancy outcomes

妊娠期并发症是妊娠期的特有疾病, 常见的并发症包括妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病、自然流产、胎儿宫内生长受限等。以妊娠期高血压疾病为例, 在全球范围内, 其发病率为 5.2%~8.2%^[1]。2003—2009 年, 全球因妊娠期高血压疾病造成的孕产妇死亡占妊娠相关死亡总数的 14.0%, 是孕产妇死亡的第二大原因。不良妊娠结局包括巨大儿、低体重和出生缺陷等。其中最常见的不良结局是低体重和巨大儿, 我国的发生率分别为 3.5% 和 7.0%, 低体重会增加

加儿童期发育迟缓风险, 巨大儿会增加儿童期肥胖以及患白血病的风险^[2-3]。此外, 从长远看, 低体重和巨大儿成年后发生慢性非传染性疾病的风险也高于普通人群^[4]。

对妊娠期并发症和不良妊娠结局的机制进行深入研究对临床预防和治疗有着重大意义, 而生殖道菌群与妊娠期并发症和不良妊娠结局的相关性便是近几年的研究热点之一。女性生殖道是重要的微生物区域, 在女性妊娠过程中起着重要作用。多种细

基金项目: 北京大学第三医院院队列建设项目(BYSYDL2021004)

通信作者: 魏瑗, Email: weiyuanbysy@163.com

收稿日期: 2023-08-02

菌共存于女性的生殖道黏膜中,维持着健康的生殖道微环境。肠道和口腔菌群作为人体第一、第二复杂的菌群,其组成主要包括共生菌和大量有益细菌,对维持机体健康发挥着重要作用。近几年,高通量测序技术的应用使人们对妊娠期母体生殖道、口腔和肠道等菌群结构特点的研究逐渐深入,为研究其与妊娠期并发症和不良妊娠结局的相关性提供了可能。妊娠期母体生态菌群与不同的并发症和不良妊娠结局之间的关联和作用机制是不同的,本文将对此方面的研究进行总结和综述。

1 生殖道菌群与妊娠期并发症和不良妊娠结局的相关性

1.1 生殖道菌群的生理性改变

非妊娠时,多数妇女的阴道优势菌属为乳酸杆菌。Ravel 等^[5]根据阴道分泌物进行 16S 核糖体核糖核酸(16S ribosomal ribonucleic acid, 16S rRNA)基因测序的结果将育龄期妇女的阴道菌群划分为 5 种群落类型(community state type, CST), I、II、III、V 型分别由卷曲乳酸杆菌、加氏乳酸杆菌、惰性乳酸杆菌、詹氏乳酸杆菌占主导,而 IV 型则是由跟细菌性阴道病相关的严格厌氧菌占主导。此外,非孕状态下的宫内并不是严格无菌的,而是处于菌群定植状态。子宫颈微生态与阴道相似,以乳酸杆菌为主,但存在更多的细菌种类,如解脲支原体等^[6]。

在妊娠期间,正常妇女阴道菌群的定植状态与非妊娠期有所不同,其阴道菌群的多样性降低。对于大多数孕妇而言,乳酸杆菌的多样性随孕龄的增加而逐渐降低,但 CST I、II、III、V 型中的优势菌相对丰度上升^[7],而 CST IV 型中厌氧菌的相对丰度随孕龄的增加而降低。

1.2 生殖道菌群与自然流产的相关性

孕妇阴道菌群的失衡会增加妊娠不良的风险,阴道菌群及趋化因子的改变与流产有着潜在相关性^[8]。有研究显示,在妊娠早期,15% 的早期流产和 66% 的晚期流产都与感染有关^[9]。Chang 等^[10]用罗氏 454 焦磷酸测序对 137 名处于不同妊娠状态或妊娠结局的韩国孕妇阴道拭子中的解脲支原体进行检测的前瞻性研究发现,足月分娩孕妇中解脲支原体的含量(0.08%)远低于未妊娠妇女(3.13%)、早产孕妇(0.93%)和流产孕妇(1.71%),提示了妊娠期妇女阴道内解脲支原体的含量与流产的相关性。

Jiao 等^[11]对 16 例复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)患者和 20 例健康志愿者的阴道微生物进行了检测,发现乳酸杆菌和加德纳氏菌的

丰度在 RSA 组和对照组之间存在显著差异,两组中的优势属都为乳酸杆菌,但在对照组中,乳酸杆菌和加德纳氏菌明显更多,而在 RSA 组中只有奇异菌属过多。这些发现为支持 RSA 患者阴道微生物失调提供了实验证据。此外,Fan 等^[12]对中国南部地区 27 例自然流产患者和 31 例不明原因的 RSA 患者的阴道微生物进行了检测,发现在门水平上,不明原因 RSA 组的变形菌门丰度高于自然流产组;在属水平上,假单胞菌属丰度也是在不明原因 RSA 组中更高。假单胞菌属属于变形菌门,不是正常阴道微生物,而是一种机会致病菌,故研究认为假单胞菌属可作为一种新型 RSA 潜在诊断标记物^[12]。

1.3 生殖道菌群与不良妊娠结局的相关性

1.3.1 生殖道菌群与低体重:Zheng 等^[4]的研究发现,作为多数妇女阴道优势菌属的乳酸杆菌含量与出生体重呈正相关。徐雅斐等^[13]以 207 例检出下生殖道感染(lower genital tract infections, LGTI)和 200 例未检出 LGTI 的妊娠晚期孕妇作为研究对象,收集孕妇的阴道液,并对包括细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)、解脲支原体等引起 LGTI 的典型病原菌进行微生物研究,发现 LGTI 组新生儿的出生体重显著低于对照组,低出生体重儿(low birth weight infant, LBW)的人数显著增加,并且多因素分析显示,BV、解脲支原体感染与 LBW 密切相关。在妊娠中期患有 BV 的妇女比没有感染的妇女生下早产、低出生体重儿的可能性高 40%,且阴道类杆菌和人类支原体同时感染的孕妇所生低出生体重儿早产的风险更高^[14]。

1.3.2 生殖道菌群与胎膜早破:胎膜早破(premature rupture of membranes, PROM)是产科常见的并发症之一,约占分娩总数的 5%~10%,是导致孕产妇和新生儿死亡增加的主要原因^[15]。胎膜早破可能导致宫内感染,而感染又是胎膜早破的主要病因之一,二者互为因果关系。一项研究妊娠早期细菌性阴道病与不良妊娠结局相关性的研究发现,在 101 名患有细菌性阴道病的孕妇中有 71 名在分娩前 6 h 以上发生了足月胎膜早破,提示通过妊娠早期细菌性阴道病预测胎膜早破的可能性^[16]。BV 并不是由单一的微生物造成的,而是由于整体微生态的改变而导致的,涉及到的微生物包括加德纳菌、支原体、阴道阿托波菌、梭状芽胞杆菌、莫比尔氏菌、普雷沃氏菌以及细螺旋体,但可能因种族而异^[17]。B 族链球菌(group B streptococcus, GBS)感染也是引发胎膜早破的主要因素,在一定程度上,GBS 会促进宫缩,引发早产^[18]。有研究发现,胎膜早破组 GBS、假丝酵母菌及其他细

菌性阴道炎的感染检出率均高于无胎膜早破组^[19]；且在高龄孕妇中，GBS 感染率要高于低龄孕妇^[20]，目前原因未明。结合目前的研究可以看出，阴道 GBS 感染会增加孕妇产褥期感染率、绒毛膜羊膜炎、宫内窘迫以及新生儿肺炎的发生率，相比于其他微生物，上述感染率和疾病发生率的增加与 GBS 的相关性更高^[20]，故 GBS 感染应引起临床的足够重视。

2 口腔菌群与妊娠期并发症的相关性

口腔菌群是人体内第二复杂的菌群，有着多达 700 种不同种类的链球菌、乳酸杆菌、葡萄球菌、棒状杆菌等细菌，人类口腔微生物群在生命的不同阶段变化很大，包括妊娠期间^[21]。多项研究调查了孕妇与非孕妇之间各种口腔菌群的变化，其中 Fujiwara 等^[22]的研究发现，与非孕妇相比，孕妇妊娠期各阶段的口腔菌群总数均更高，且牙龈卟啉单胞菌、伴放线放线杆菌、链球菌、葡萄球菌和念珠菌明显较高，特别是在妊娠早期和中期。越来越多的证据支持口腔微生物群的组成与妊娠期并发症（妊娠期高血压和子痫前期等）具有相关性。

妊娠期高血压和子痫前期孕妇与健康妊娠期孕妇相比，口腔微生态菌群的组成特征存在显著差异。作为舒张血管、降低血压的最重要因子之一，血液中一氧化氮(NO)的含量与高血压的发生密切相关。传统观点认为 NO 仅能通过 L-精氨酸和一氧化氮合酶产生。最新研究发现，通过微生物途径也能产生 NO，口腔内的细菌可以将饮食中的硝酸盐还原为亚硝酸盐，然后再还原为 NO^[23]。甜菜根、菠菜等绿叶蔬菜中含有丰富的膳食硝酸盐^[24]，口腔细菌可将其还原为亚硝酸盐，增加血液中的 NO，缓解高血压。Hyde 等^[25]发现，口腔中的奈瑟菌、细孔菌、嗜血杆菌、牙龈卟啉单胞菌、梭杆菌、普雷沃氏菌、纤毛菌属、短芽孢杆菌和颗粒链菌属对还原硝酸盐有很大的作用，普雷沃氏菌是其中丰度最高的属，而乳酸杆菌和双歧杆菌口服益生菌并不是已知的高硝酸盐还原菌，且乳酸杆菌可能在硝酸盐还原中发挥抑制作用。在妊娠期高血压高风险女性中，较高的膳食纤维摄入量与细孔菌的丰度增加和阿德勒克罗伊茨菌属、厌氧棍状菌属、未分类的艰难梭菌科的丰度降低特异性相关^[26]。因此，摄入高纤维饮食可增加细孔菌丰度，有利于缓解高血压。

3 肠道菌群与妊娠期并发症的相关性

在人体中，厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门占胃肠道所有细菌的 70%~90%。女性肠道

微生物组可分为不同的类别，称为肠型。目前，公认的肠型有 3 种：肠型 I 以拟杆菌为主，肠型 II 以普雷沃氏菌为主，肠型 III 以瘤胃球菌为主。这 3 种肠型可能受饮食影响，并发挥特定作用。在健康的妊娠女性中，肠道菌群在数量、组成和功能上发生生理变化，以促进有利于母体和胎儿健康的代谢和免疫变化。在妊娠早期，肠道菌群与健康非妊娠女性相似，都以厚壁菌门为优势菌。从妊娠中期到晚期， α 多样性逐渐减少， β 多样性增加。随着妊娠的进展，细菌丰度增多，对胎儿生长和未来的母乳喂养发挥着重要作用^[27]。

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期最常见的代谢性疾病。在妊娠期的各个阶段，正常血糖妊娠和 GDM 孕妇的肠道菌群组成模式都存在显著差异。Jin 等^[28]和 Cortez 等^[29]观察到，与非 GDM 妇女相比，GDM 患者肠道中厚壁菌门的相对丰度明显较高。在属水平上，GDM 患者的肠道菌群以梭菌属为主，粪杆菌的丰度明显低于非 GDM 妇女^[30]。胰岛素抵抗与厚壁菌门和拟杆菌门丰度较高有关。由于妊娠后期 GDM 患者厚壁菌门和拟杆菌门丰度的相对升高，其发生生理性胰岛素抵抗会加重，因此，胰岛素分泌不足以维持正常血糖，导致其血糖不耐受^[31]。既往研究表明，拟杆菌属增加与成人超重和肥胖相关^[32]，也与宫内生长受限(intrauterine growth retardation, IUGR)和胎儿宫内原因不明猝死风险的增加相关^[33]。虽然肠道菌群异常可能不是 GDM 的初始因素，但其可能会影响肠道屏障功能、糖代谢紊乱和能量积累，从而在 GDM 的发病机制和进展中发挥重要作用。此外，GDM 孕妇如果不能合理控制体重增加，会导致后代巨大儿的发生率增加^[34]。

4 微生态菌群的关联及影响

妊娠是由一系列免疫、激素和代谢变化驱动的，这些变化改变了母亲身体各个部位的微生物群，包括生殖道、口腔和肠道，对胎儿的正常发育和成功分娩至关重要。生殖道、口腔和肠道菌群的紊乱并不是相互独立的，可能会同时导致一种妊娠并发症或不良妊娠结局的发生。

以早产这一妊娠并发症为例，除了宫内感染会导致其风险增加以外，肠道及口腔的病原体及其产物也可到达胎盘，通过血液循环的途径影响胎儿，参与全身炎症的进展，从而增加早产的风险。

与此同时，口腔和肠道菌群对血压有一定的调控作用。口腔菌群可以通过肠-唾液途径从血液中

“回收”NO, 将其氧化为硝酸盐, 以延长 NO 的生物利用度。被“回收”的硝酸盐一旦进入口腔, 就会被特定的口腔细菌还原为亚硝酸盐。当亚硝酸盐进入胃肠道后, 可被肠道菌群还原为 NO, 从而缓解高血压。患有妊娠期高血压疾病的孕妇可能与口腔和肠道菌群的紊乱引起的上述机制的失调有关。

另外, 母体妊娠期生殖道生态菌群的改变还会对子代生长发育产生远期影响。宫内感染在胎儿期会影响胎儿的大脑发育, 在许多情况下, 这些发生了宫内感染的新生儿在出生时可能没有明显症状, 但在其成长过程中髓鞘的形成和大脑皮质的可塑性会受到影响^[35], 从而导致发育迟缓和智力损害^[36], 整个儿童期甚至成年期患神经系统疾病的风险显著增加。同时, 有研究发现, 母体肠道菌群变化可直接影响胎儿肠道菌群的定植, 对子代的远期发育造成不良影响^[37]。目前的研究主要集中在围产期, 对儿童远期生长发育的随访研究很少。因此, 需提高有关“微生物群落的改变会影响患儿生长发育”的认知, 并对其尽早进行干预与治疗。

综上所述, 孕妇微生物群落的紊乱可能是导致妊娠期并发症和不良妊娠结局的重要因素之一。目前的研究发现, 妊娠期孕妇生殖道、肠道和口腔的微生物群落紊乱会增加多种妊娠期并发症和不良妊娠结局的发生风险, 但这些研究主要集中在相关性的研究层面, 对生物学机制和基于微生物组来早期筛查和预测妊娠期并发症和不良妊娠结局风险的研究还较少。此外, 目前也比较缺乏对孕妇微生物群落与子代生长发育远期影响之间相关性的研究, 相关的生物学机制也有待进一步研究。医务人员应更深入地了解和研究孕妇微生物群落与妊娠期并发症和不良妊娠结局的相关性, 以有助于孕产妇和新生儿的健康诊断及早期预防与干预。

参考文献

- [1] Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis[J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(3): 213-220.
- [2] 沈忠周, 王雅文, 马帅, 等. 新生儿早产、低出生体重及小于胎龄的危险因素[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(9): 1125-1129.
- [3] 万里, 朱萍, 潘熊飞. 巨大儿对母婴健康不良影响的研究进展[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2018, 10(5): 33-37.
- [4] Zheng J, Xiao X, Zhang Q, et al. The placental microbiome varies in association with low birth weight in full-term neonates[J]. *Nutrients*, 2015, 7(8): 6924-6937.
- [5] Ravel J, Gajer P, Abdo Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(Suppl): S4680-S4687.
- [6] 蒋湘, 应豪. 孕妇微生物群落与自发性早产相关性的研究进展[J]. *中华妇产科杂志*, 2019, 54(10): 706-709.
- [7] Freitas AC, Chaban B, Bocking A, et al. The vaginal microbiome of pregnant women is less rich and diverse, with lower prevalence of Mollicutes, compared to non-pregnant women[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9212.
- [8] 朱艳, 朱维培. 妊娠糖尿病患者血糖控制与阴道微生物生态及妊娠结局的关系[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2023, 31(10): 2000-2007.
- [9] Grewal K, Macintyre DA, Bennett PR. The reproductive tract microbiota in pregnancy[J]. *Biosci Rep*, 2021, 41(9): BSR20203908.
- [10] Chang DH, Shin J, Rhee MS, et al. Vaginal microbiota profiles of native Korean women and associations with high-risk pregnancy[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2020, 30(2): 248-258.
- [11] Jiao X, Zhang L, Du D, et al. Alteration of vaginal microbiota in patients with recurrent miscarriage[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2022, 42(2): 248-255.
- [12] Fan T, Zhong XM, Wei XC, et al. The alteration and potential relationship of vaginal microbiota and chemokines for unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(51): e23558.
- [13] 徐雅斐, 鲁玉兵, 冉红菊. 妊娠生殖道感染的常见病原体分布临床特点与母婴结局的关系[J]. *实验与检验医学*, 2022, 40(6): 669-672.
- [14] Jayaram PM, Mohan MK, Konje J. Bacterial vaginosis in pregnancy – a storm in the cup of tea[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2020, 253: 220-224.
- [15] Krupinski J, Turu MM, Slevin M, et al. Carotid plaque, stroke pathogenesis, and CRP: treatment of ischemic stroke[J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2007, 9(3): 229-235.
- [16] Kurki T, Sivonen A, Renkonen OV, et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome[J]. *Obstet Gynecol*, 1992, 80(2): 173-177.
- [17] Bagga R, Arora P. Genital micro-organisms in pregnancy[J]. *Front Public Health*, 2020, 8: 225.
- [18] Petersen KB, Johansen HK, Rosthøj S, et al. Increasing prevalence of group B streptococcal infection among pregnant women[J]. *Dan Med J*, 2014, 61(9): A4908.
- [19] 黄璐. 胎膜早破与孕产妇生殖道感染关系分析[J]. *中国实用医药*, 2020, 15(23): 80-82.
- [20] 余勤俭, 张梦思, 陈杨萍. 足月胎膜早破孕妇 B 族链球

- 菌带菌情况及阴道微生物群紊乱对母婴结局的影响[J]. 中国医院统计, 2019, 26(5): 340-342, 345.
- [21] Dzidic M, Boix-Amorós A, Selma-Royo M, et al. Gut microbiota and mucosal immunity in the neonate[J]. *Med Sci (Basel)*, 2018, 6(3): 53.
- [22] Fujiwara N, Tsuruda K, Iwamoto Y, et al. Significant increase of oral bacteria in the early pregnancy period in Japanese women [J]. *J Investig Clin Dent*, 2017, 8(1).
- [23] Lundberg JO, Carlström M, Weitzberg E. Metabolic effects of dietary nitrate in health and disease[J]. *Cell Metab*, 2018, 28(1): 9-22.
- [24] Tamme T, Reinik M, Roasto M, et al. Nitrates and nitrites in vegetables and vegetable-based products and their intakes by the Estonian population[J]. *Food Addit Contam*, 2006, 23(4): 355-361.
- [25] Hyde ER, Andrade F, Vaksman Z, et al. Metagenomic analysis of nitrate-reducing bacteria in the oral cavity: implications for nitric oxide homeostasis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e88645.
- [26] Willmott T, McBain AJ, Humphreys GJ, et al. Does the oral microbiome play a role in hypertensive pregnancies?[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 389.
- [27] Giannella L, Grelloni C, Quintili D, et al. Microbiome changes in pregnancy disorders[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2023, 12(2): 463.
- [28] Jin M, Li D, Ji R, et al. Changes in intestinal microflora in digestive tract diseases during pregnancy[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 301(1): 243-249.
- [29] Cortez RV, Taddei CR, Sparvoli LG, et al. Microbiome and its relation to gestational diabetes[J]. *Endocrine*, 2019, 64(2): 254-264.
- [30] Wang J, Zheng J, Shi W, et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus[J]. *Gut*, 2018, 67(9): 1614-1625.
- [31] American Diabetes Association. (2) Classification and diagnosis of diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(Suppl): S8-S16.
- [32] Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers[J]. *Nature*, 2013, 500(7464): 541-546.
- [33] Niculescu MD, Lupu DS. High fat diet-induced maternal obesity alters fetal hippocampal development[J]. *Int J Dev Neurosci*, 2009, 27(7): 627-633.
- [34] Ye W, Luo C, Huang J, et al. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2022, 377: e067946.
- [35] 石晶, 母得志. 宫内感染与新生儿脑损伤[J]. *临床儿科杂志*, 2015, 33(9): 767-770.
- [36] Arora N, Sadovsky Y, Dermody TS, et al. Microbial vertical transmission during human pregnancy[J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 21(5): 561-567.
- [37] 方晶, 陈晔晔. 妊娠期糖尿病孕妇肠道菌群特征及对子代生长发育的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2022, 37(19): 3538-3541.