

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.02.026

❖ 临床医学研究 ❖

# 孕期阴道微生态变化对先兆早产孕妇不良妊娠结局的预测价值

巫兴聪, 刘霞

(攀枝花市中西医结合医院妇产科, 四川 攀枝花 617099)

**【摘要】目的:** 探讨孕期阴道微生态变化对先兆早产孕妇不良妊娠结局的预测价值。**方法:** 选取 208 例先兆早产孕妇为研究对象, 按照妊娠结局不同分为早产组 ( $n = 75$ ) 与足月组 ( $n = 133$ )。比较两组孕妇阴道 pH 值、阴道分泌物微生物菌群相对丰度及相关生化指标[唾液酸苷酶活性(SNA)、过氧化氢浓度( $H_2O_2$ )及白细胞酯酶(LE)], 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析阴道微生态菌群及相关生化指标对不良妊娠结局的预测价值。**结果:** 早产组孕妇乳酸杆菌属相对丰度低于足月组 ( $P < 0.05$ ); 阴道 pH 值、加德纳菌属相对丰度及  $H_2O_2$ 、LE 阳性率高于足月组 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析显示, 阴道 pH 值、乳酸杆菌属、加德纳菌属预测不良妊娠结局发生的曲线下面积(AUC)分别为 0.712、0.931、0.921, 截断值分别为 4.14、59.95%、17.7%。**结论:** 先兆早产孕妇不良妊娠结局与阴道微生态变化密切相关, 乳酸杆菌属相对丰度  $< 59.95\%$ 、加德纳菌属相对丰度  $> 17.7\%$ 、pH 值  $> 4.14$  时提示孕妇存在先兆早产不良妊娠结局的风险。

**【关键词】** 病因学; 早产; 妊娠; 阴道微生态; 生化指标

**【中图分类号】** R714

**【文献标志码】** A

## Relationship between vaginal microecological changes during pregnancy and adverse pregnancy outcomes in pregnant women with threatened preterm labor

WU Xing-cong, LIU Xia

(Department of Obstetrics and Gynecology, Panzihua Combined Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Panzihua 617099, Sichuan, China)

**【Abstract】 Objective:** To explore the predictive value of changes in vaginal microecology during pregnancy on adverse pregnancy outcomes in pregnant women with threatened preterm labor. **Methods:** The clinical data of 208 women with threatened preterm labor were retrospectively analyzed. According to the pregnancy outcomes, the pregnant women were divided into preterm group ( $n = 75$ ) and full-term group ( $n = 133$ ). The pH value of vaginal secretion, relative abundance of microbial flora and related biochemical indicators [hydrogen peroxide concentration ( $H_2O_2$ ), sialidase activity (SNA) and leukocyte esterase (LE)] were detected and compared between the two groups. Receiver operating characteristic (ROC) curve were used to analyze the predictive value of vaginal microecological flora and related biochemical indicators on adverse pregnancy outcomes. **Results:** Compared with full-term group, the relative abundance of Lactobacillus in preterm group was lower ( $P < 0.05$ ) while the pH value, relative abundances of Genus Gardnerella and positive rates of  $H_2O_2$  and LE were higher ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) for predicting adverse pregnancy outcomes for pH value, Lactobacilli, and Genus Gardnerella was 0.712, 0.931, and 0.921, with cutoff values of 4.14, 59.95%, and 17.7%, respectively. **Conclusion:** The adverse pregnancy outcomes of pregnant women with threatened preterm labor are closely related to the changes of vaginal microecology. The relative abundance of Lactobacillus is lower than 59.95%, relative abundances of Genus Gardnerella is higher than 17.7%, pH value is higher than 4.14, suggesting that pregnant women have the risk of adverse pregnancy outcomes of threatened preterm labor.

**【Key words】** Etiology; Preterm labor; Pregnancy; Vaginal microecology; Biochemical indicators

早产是造成我国新生儿死亡的重要原因之一, 调查<sup>[1-2]</sup>显示, 因早产致死的新生儿占比高达约

27.3%, 而存活早产儿亦会并发感染、脑瘫等, 严重危及生命。阴道微生态紊乱是诱发早产的危险因

素之一,有报道<sup>[3-4]</sup>指出,孕妇细菌性阴道病与自发性早产的关系密切,阴道菌群多样性在妊娠早期能为早产的发生提供预测价值,其中阴道乳酸杆菌属及链球菌属等丰度的改变会增加孕妇早产的风险。但另有研究<sup>[5]</sup>认为,早产孕妇与足月孕妇妊娠早期的阴道菌群结构并无明显差异。蒋湘等<sup>[6]</sup>研究发现,阴道菌群多样性在妊娠不同时期中存在不断变化的情况,但针对该观点的研究报道较少。本研究通过观察妊娠晚期孕妇阴道微生态,探讨孕期阴道微生态变化与先兆早产孕妇不良妊娠结局的预测价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2022 年 7 月至 2024 年 7 月攀枝花市中西医结合医院 208 例先兆早产孕妇为研究对象,按照妊娠结局不同分为早产组( $n=75$ )与足月组( $n=133$ )。本研究经医院医学伦理委员会审核批准。纳入标准:(1)孕周 $\geq 28$ 周;(2)自然受孕且单胎妊娠;(3)行规律性产检;(4)宫颈评分 $>6$ 分或 B 超显示宫颈长度 $\leq 2$ cm;(5)临床资料完整。排除标准:(1)采集样本前 30 d 内使用抗生素者,包括口服、静注及阴道内用药等方式;(2)采集样本前 14 d 内使用益生菌制剂等;(3)采集样本前 24 h 内使用阴道外用药者;(4)伴随子宫畸形、宫颈机能不全、胎膜早破等者;(5)羊水过多者;(6)医源性早产者;(7)胎儿先天畸形者。

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 孕妇予以吸氧、卧床等常规处理,同时予以阿托西班注射液(成都圣诺生物制药,H20184094)20 mL(7.5 mg/mL)+5%葡萄糖注射液 180 mL 静脉滴注治疗,初始滴速为 300  $\mu$ g/mL,滴注 3 h 后调整滴速为 100  $\mu$ g/mL,直至达到预期抑制宫缩的效果,总量不超过 330  $\mu$ g;同时予以硝苯地平片(华润双鹤药业,10 mg/片,H11020906)口服,初始剂量为 20 mg,若口服后 30 min 时仍有宫缩,则再次予以 20 mg,服药 1 h 内最大为 40 mg;若宫缩强度减弱,则调整剂量为 20 mg/次,间隔 8 h 给药,共连续服用 48 h。

1.2.2 标本采集 参照《全国临床检验操作规程》<sup>[7]</sup>中阴道分泌物的采集方法。患者排空膀胱,取截石位,以棉拭子浸润生理盐水,在无菌环境下擦拭阴道深部、后穹窿及宫颈口处,同时检测阴道菌群相对丰度及微生态。

### 1.3 观察指标

(1)一般资料:包括年龄、体质量指数(MBI)、孕次、既往流产次数等。(2)阴道 pH 值:采用 pH

精密试纸测定。(3)阴道菌群相对丰度:阴道内分泌物 12 000 r/min 离心 5 min,去除上层清液,采用聚合酶链式反应对细菌 DNA 进行扩增、纯化,以基因测序仪(Illumina,NextSeq 550Dx 型)对 DNA 序列进行操作分类单元归类(相似水平为 97%),分析菌群物种间的亲缘关系及差异,获得阴道菌群的分类及各菌群相对丰度。(4)生化指标:采用 Gram 染色法检测阴道分泌物中唾液酸苷酶活性(SNA)、过氧化氢浓度( $H_2O_2$ )及白细胞酯酶(LE)水平,操作严格按照试剂盒(北京中生金域有效公司)进行。(5)阴道微生态指标对先兆早产孕妇不良妊娠结局的预测价值。

### 1.4 统计学分析

采用 SPSS26.0 软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行独立样本  $t$  检验;计数资料以 [ $n$ (%)]表示,组间比较行独立样本  $\chi^2$  检验;预测价值采用受试者工作特征(ROC)曲线分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组孕妇一般资料比较

早产组孕妇宫颈长度、胎儿纤维连接蛋白(fFN)阳性率高于足月组( $P < 0.05$ );其它一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组孕妇一般资料比较 [ $\bar{x} \pm s, n(\%)$ ]

资料	早产组( $n=75$ )	足月组( $n=133$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	33.78 $\pm$ 2.84	32.96 $\pm$ 4.07	1.545	0.124
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.67 $\pm$ 1.08	26.31 $\pm$ 1.79	1.586	0.114
产次(次)			1.227	0.541
1	24(32.00)	35(26.32)		
2	32(42.67)	67(50.37)		
$\geq 3$	19(25.33)	31(23.31)		
既往流产次数(次)			0.766	0.381
1	38(50.67)	59(44.36)		
$\geq 2$	37(49.33)	74(55.64)		
宫颈长度(mm)	30.87 $\pm$ 3.91	28.56 $\pm$ 2.73	4.992	<0.001
fFN 阳性	32(42.67)	7(5.26)	44.040	<0.001

### 2.2 两组孕妇阴道 pH 与菌群相对丰度比较

早产组孕妇阴道 pH 值、加德纳菌属相对丰度高于足月组( $P < 0.05$ );乳酸杆菌属相对丰度低于足月组( $P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 两组孕妇阴道分泌物生化指标比较

早产组孕妇阴道分泌物  $H_2O_2$  与 LE 阳性率高于足月组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表2 两组孕妇阴道 pH 值与菌群相对丰度比较( $\bar{x} \pm s$ )

参数	早产组(n=75)	足月组(n=133)	$\chi^2/t$ 值	P 值
pH 值	4.58 ± 0.64	4.04 ± 0.87	4.703	<0.001
乳酸杆菌属(%)	54.12 ± 7.97	71.21 ± 8.86	13.841	<0.001
加德纳菌属(%)	22.24 ± 2.54	11.39 ± 2.68	28.563	<0.001
链球菌属(%)	7.71 ± 2.03	8.22 ± 2.66	1.440	0.151
梭杆菌属(%)	0.28 ± 0.07	0.31 ± 0.16	1.541	0.125

表3 两组孕妇阴道分泌物生化指标比较[n(%)]

指标	早产组(n=75)	足月组(n=133)	$\chi^2$ 值	P 值
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 阳性	41(54.67)	52(39.10)	4.702	0.030
SNA 阳性	6(8.00)	13(9.77)	0.182	0.670
LE 阳性	52(69.33)	63(47.37)	9.360	0.002

## 2.4 阴道微生态指标对先兆早产孕妇不良妊娠结局的预测价值

ROC 曲线分析显示,阴道 pH 值、乳酸杆菌属及加德纳菌属相对丰度、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 与 LE 阳性率对预测先兆早产孕妇不良妊娠结局均有预测价值( $P < 0.05$ )。见表4。

表4 阴道微生态指标对先兆早产孕妇不良妊娠结局的预测价值

指标	AUC 值	截断值	约登指数	敏感度(%)	特异度(%)	95% CI	P 值
pH 值	0.712	4.14	0.3957	60.90	78.67	0.645 - 0.772	<0.0001
乳酸杆菌属	0.931	59.95%	0.7706	91.73	85.33	0.888 - 0.962	<0.0001
加德纳菌属	0.921	17.7%	0.7689	90.23	86.67	0.876 - 0.954	<0.0001
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 阳性率	0.578	-	0.1557	60.90	54.67	0.507 - 0.648	0.0301
LE 阳性率	0.610	-	0.2196	52.63	69.33	0.542 - 0.677	0.0015

## 3 讨论

羊膜腔常见感染途径包括病原体经宫颈管逆行向上等,而由该部位的亚临床宫内感染引发的自发性早产占比高达约 25%<sup>[8]</sup>。妊娠晚期阴道上皮细胞糖原含量增加,血液循环丰富及黏膜水肿等因素将明显增加各类病原体感染的风险,表明生殖道感染与阴道微生态环境紊乱密切相关<sup>[9]</sup>。有研究<sup>[10]</sup>指出,阴道细菌病(BV)等生殖道微生物的亚临床感染是诱发早产的重要危险因素,在妊娠早期时与早产发生风险密切相关,其中以阴道加德纳菌检出率升高、乳酸杆菌丰度降低为主要变化,提示阴道微生态紊乱确是诱发早产的直接因素之一。

阴道微生态的平衡由菌群及阴道正常解剖结构与功能等共同维持,阴道通过创造酸性环境抑制致病菌的增殖,但受妊娠期机体内分泌水平变化、宫腔环境改变等原因影响,导致自身屏障防御功能降低,阴道 pH 值升高<sup>[11]</sup>;女性阴道内正常微生态的优势

菌群由乳酸杆菌属等组成,在正常代谢过程中产生 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、乳酸等产物,对调节阴道微生态的平衡发挥重要作用。有研究<sup>[12-13]</sup>发现,H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 浓度与乳酸杆菌属数量呈正相关性,临床可通过检测 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 阳性反映乳酸杆菌属是否处于优势菌群;而 LE 作为存在于白细胞膜上的蛋白质,其水平与受破坏白细胞数量呈正相关性,而白细胞数量的改变与阴道炎症性反应相关,故 LE 阳性提示女性阴道存在 BV 等感染性疾病。本研究结果显示,足月组孕妇乳酸杆菌属相对丰度及 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、LE 阳性率高于早产组( $P < 0.05$ );阴道 pH 值、加德纳菌属相对丰度低于早产组( $P < 0.05$ ),分析其原因为,正常阴道菌群以厚壁菌门占主导地位,乳酸杆菌属为该门中最重要的菌群,正常妊娠中阴道上皮细胞受雌孕激素水平升高的影响,将升高糖原含量,利于乳酸杆菌分解代谢为乳酸及抗菌物质等,通过维持阴道内酸性环境而创造利于妊娠的状态,而当加德纳菌等厌氧菌属丰度显著升高时,将削弱乳酸菌群落优势而占据主导地位,诱发 BV 等宫内感染病症,诱导炎症反应的暴发,损伤宫腔环境而增加早产发生的风险<sup>[14-16]</sup>。杨倩文等<sup>[17]</sup>研究发现,早产孕妇阴道 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 浓度显著低于足月孕妇,指出其浓度与阴道微生态失调相关,而目前阴道炎症性反应的治疗措施主张以补充优势益生菌为主,提示改善阴道菌群对调节阴道微生态具有重要意义<sup>[18]</sup>;Serrano 等<sup>[19]</sup>通过分析 613 例早产孕妇资料,发现阴道菌群多样性结构明显改变,以非乳酸杆菌的杂菌增多为主。

ROC 曲线分析结果显示,乳酸杆菌属及加德纳菌属菌群丰度预测不良妊娠结局的 AUC 值均高于 0.9,提示效能良好;阴道 pH 值与 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、LE 阳性率的 AUC 分别为 0.712、0.578、0.610,提示预测效能尚可。当 pH 值 > 4.14、乳酸杆菌属相对丰度 < 59.95%、加德纳菌属相对丰度 > 17.70% 时提示孕妇存在先兆早产不良妊娠结局的发生风险,应尽快采取干预措施。

综上,阴道微生态中 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、LE 活性、各菌群相对丰度及分泌物 pH 的变化是影响孕妇发生先兆早产不良妊娠结局的危险因素,其中以乳酸杆菌属、加德纳菌属等菌群相对丰度的预测效能较高,妊娠期间监测阴道微生态的变化可有效预防不良妊娠结局的发生。

## 参考文献

- [1] Venneri MA, Franceschini E, Sciarra F, et al. Human genital tracts microbiota: dysbiosis crucial for infertility[J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2022, 45(6): 1151 - 1160.
- [2] Walani SR. Global burden of preterm birth[J]. International Jour-

- nal of Gynaecology and Obstetrics, 2020, 150(1): 31 - 33.
- [3] Brown RG, Al-Memari M, Marchesi JR, et al. Establishment of vaginal microbiota composition in early pregnancy and its association with subsequent preterm prelabor rupture of the fetal membranes [J]. *Translational Research*, 2019, 207: 30 - 43.
- [4] Blostein F, Gelaye B, Sanchez SE, et al. Vaginal microbiome diversity and preterm birth: results of a nested case-control study in Peru [J]. *Annals of Epidemiology*, 2020, 41: 28 - 34.
- [5] Saraf VS, Sheikh SA, Ahmad A, et al. Vaginal microbiome: normalcy vs dysbiosis [J]. *Archives of Microbiology*, 2021, 203(7): 3793 - 3802.
- [6] 蒋湘, 应豪. 孕妇微生态菌群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] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程 [M]. 南京: 东南大学出版社, 1993: 641 - 643.
- [8] Muñoz-Pérez VM, Ortiz MI, Cariño-Cortés R, et al. Preterm birth, inflammation and infection: new alternative strategies for their prevention [J]. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2019, 20(5): 354 - 365.
- [9] Pavlidis I, Spiller OB, Sammut Demarco G, et al. Cervical epithelial damage promotes *Ureaplasma parvum* ascending infection, intrauterine inflammation and preterm birth induction in mice [J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 199.
- [10] Pech T, Gerber B, Stuber J. Management of infection in threatened preterm birth-A survey of German perinatal centers [J]. *Zeitschrift Fur Geburtshilfe und Neonatologie*, 2021, 225(6): 484 - 492.
- [11] 董佳丽, 倪建芳, 朱玲, 等. 妊娠期念珠菌性阴道炎患者阴道微生态与早产的相关性分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2023, 38(1): 23 - 26.
- [12] Fan Q, Wu Y, Li M, et al. *Lactobacillus* spp. create a protective micro-ecological environment through regulating the core fucosylation of vaginal epithelial cells against cervical cancer [J]. *Cell Death & Disease*, 2021, 12(12): 1094.
- [13] Zheng N, Guo R, Yao Y, et al. *Lactobacillus iners* is associated with vaginal dysbiosis in healthy pregnant women: a preliminary study [J]. *BioMed Research International*, 2019, 2019: 6079734.
- [14] 李亚欣, 李宗光, 钱自强, 等. 正常孕妇阴道菌群特征及影响因素 [J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2022, 42(1): 50 - 61.
- [15] 邓洪, 唐冬梅, 魏璐, 等. 宫颈机能不全孕妇阴道微生物菌群特征及其与早产的相关性研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(7): 90 - 96.
- [16] 王静, 李苗, 吴兰芬. 抗菌药物治疗妊娠中期阴道炎的疗效及与早产的关系探讨 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(11): 2816 - 2817, 2820.
- [17] 杨倩文, 程吉, 陶峰, 等. 阴道菌群多样性与早产相关性 [J]. *现代妇产科进展*, 2022, 31(11): 807 - 812, 819.
- [18] Buggio L, Somigliana E, Borghi A, et al. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? [J]. *BMC Women's Health*, 2019, 19(1): 25.
- [19] Serrano MG, Parikh HI, Brooks JP, et al. Racioethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy [J]. *Nature Medicine*, 2019, 25(6): 1001 - 1011.
- (收稿日期: 2024 - 08 - 09 修回日期: 2024 - 10 - 09)

(上接第 248 页)

- [7] 李四香, 李镛, 杨茗, 等. 肺癌患者血常规指标特征分析 [J]. *华西医学*, 2020, 35(9): 1060 - 1067.
- [8] Del Gobbo A, Pellegrinelli A, Gaudioso G, et al. Analysis of NSCLC tumour heterogeneity, proliferative and 18F-FDG PET indices reveals Ki67 prognostic role in adenocarcinomas [J]. *Histopathology*, 2016, 68(5): 746 - 751.
- [9] Zhang J, Yang M. RE: assessment of Ki67 in breast cancer: updated recommendations from the international Ki67 in breast cancer working group [J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2021, 113(11): 1595 - 1596.
- [10] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识 (2016 年版) [J]. *中国肺癌杂志*, 2016, 19(1): 1 - 15.
- [11] Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, et al. The eighth edition lung cancer stage classification [J]. *Chest*, 2017, 151(1): 193 - 203.
- [12] 杜敏, 孙潇楠, 陈星宇, 等. PET/CT、NLR 及血清肿瘤标志物与肺腺癌 Ki-67 阳性表达的关系 [J]. *临床放射学杂志*, 2021, 40(6): 1121 - 1125.
- [13] Yang JC, Cheng Y, Murakami H, et al. A randomized phase 2 study of gefitinib with or without pemetrexed as first-line treatment in nonsquamous NSCLC with EGFR mutation: final overall survival and biomarker analysis [J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2020, 15(1): 91 - 100.
- [14] Shaul ME, Fridlender ZG. Tumour-associated neutrophils in patients with cancer [J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2019, 16(10): 601 - 620.
- [15] Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2011, 9(2): 237 - 249.
- [16] Cupp MA, Cariolou M, Tzoulaki I, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies [J]. *BMC Medicine*, 2020, 18(1): 360.
- [17] Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis [J]. *Journal of the National Cancer Institute*, 2014, 106(6): dju124.
- [18] Jiang P, Jia M, Hu J, et al. Prognostic value of Ki67 in patients with stage I-2 endometrial cancer: validation of the cut-off value of Ki67 as a predictive factor [J]. *Oncotargets and Therapy*, 2020, 13: 10841 - 10850.
- [19] Qiang Z, Zhang W, Jin S, et al. Carcinoembryonic antigen,  $\alpha$ -fetoprotein, and Ki67 as biomarkers and prognostic factors in intrahepatic cholangiocarcinoma: a retrospective cohort study [J]. *Annals of Hepatology*, 2021, 20: 100242.
- [20] Berardi R, Rinaldi S, Santoni M, et al. Prognostic models to predict survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with first-line chemo- or targeted therapy [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 26916 - 26924.
- (收稿日期: 2024 - 05 - 25 修回日期: 2024 - 06 - 20)