

阴道菌群失调与早孕流产风险的关系

段宁娟¹, 刘 燕², 王振威³, 徐 兰³, 贾 健¹

(1. 陕西中医药大学第二附属医院产科, 陕西 咸阳 720000; 2. 西安医学院第一附属医院妇科, 陕西 西安 710077;

3. 陕西中医药大学第二附属医院妇科, 陕西 咸阳 720000)

[摘要]目的 探讨阴道菌群失调与早孕流产风险的关系。方法 选取2021年5月至2022年3月在陕西中医药大学第二附属医院妇科就诊的147名孕妇为研究对象, 其中病例组为早孕流产(妊娠12周内确诊)患者($n=64$), 对照组为健康足月分娩者($n=83$)。采用基于16S rRNA基因测序, 对病例组与对照组研究对象妊娠早期的阴道菌群组成进行比较及分析。结果 病例组与对照组在年龄、体质量指数、吸烟者人数、妊娠情况、既往流产、胎龄、阴道pH值的分布比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。在总样本队列中鉴定出244种细菌。样本分为5个主要类型, 其中菌落状态类型(CST) I的特征是卷曲乳酸杆菌占优势, CST II的特征是加氏乳酸杆菌占优势, CST III的特征是内乳酸杆菌占优势, CST V的特征是詹氏乳酸杆菌占优势, 而CST IV的特征是乳酸杆菌属的丰度较低。在CST IV型群落中观察到了最高的 α 多样性和丰度。与对照组相比, 病例组的阴道菌群组成中乳酸杆菌属消耗的比例显著增加[25.0%(16/64) vs. 6.0%(5/83), $\chi^2=10.626, P<0.01$]。病例组中CST IV型为主阴道菌群组成的比例明显增加[29.7%(19/64) vs. 12.0%(10/83), $\chi^2=7.100, P<0.01$]。病例组的逆辛普森指数(2.81 ± 1.20 vs. 1.41 ± 0.48)和丰度(28.06 ± 15.08 vs. 17.13 ± 6.83)均明显高于对照组(t 值分别为4.641, 3.523, $P<0.05$)。当从病例组中排除报告阴道出血评分 >1 的孕妇时, 这种相关性仍然存在。与稽留流产相比, 不完全/完全流产的阴道菌群组成中乳酸杆菌属消耗的比例显著增加[19.2%(10/52) vs. 75.0%(9/12), $\chi^2=14.527, P<0.01$]。不完全/完全流产中CST IV型为主阴道菌群组成的比例显著增加[23.1%(12/52) vs. 75.0%(9/12), $\chi^2=11.923, P<0.01$]。结论 高度多样性的阴道菌群群落和乳酸杆菌减少是早孕流产的危险因素。

[关键词] 阴道菌群; 早孕流产; 稽留流产; 出血

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.05.002

[中图分类号] R173

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-5293(2024)05-0008-07

Relationship between vaginal flora dysbiosis and the risk of early pregnancy abortion

DUAN Ningjuan¹, LIU Yan², WANG Zhenwei³, XU Lan³, JIA Jian¹

(1. Department of Obstetrics, The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 720000, China; 2. Department of Gynecology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Shaanxi Xi'an 710077, China; 3. Department of Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang 720000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the relationship between vaginal flora dysbiosis and the risk of early pregnancy abortion. **Methods** From May, 2021 to March, 2022, a total of 147 pregnant women in Department of Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine participated in this study. Among them, the case group consisted of patients with early pregnancy abortion (diagnosed within 12 gestation weeks) ($n=64$), and the control group consisted of healthy full-term delivery women ($n=83$). The composition of vaginal microbiota in early pregnancy was compared and analyzed between the case group and the control group using 16S rRNA gene sequencing. **Results** There were no statistically significant differences in age, body mass index, number of smokers, pregnancy status, previous abortions, gestational age, and vaginal pH between the case group and the control group ($P>0.05$). A total of 244 bacterial species were identified in the sample cohort. The samples were divided into 5 major types, among which the characteristic of community state type (CST) I was dominance of *Lactobacillus crispatus*, CST II was dominance of *Lactobacillus gasseri*, CST III was dominance of *Lactobacillus iners*, CST V was dominance of *Lactobacillus jensenii*, and CST IV had a lower abundance of *Lactobacillus* species. The highest α -diversity and abundance were observed in CST

[收稿日期] 2023-03-09

[基金项目] 陕西省卫生健康委员会资助项目(20212641)

[作者简介] 段宁娟(1988—), 女, 主治医师, 硕士, 主要从事妊娠期合并症、阴道微生态、自身免疫及流产的研究。

[通讯作者] 贾 健, 副主任医师。

IV communities. Compared to the control group, the proportion of *Lactobacillus* consumption in the vaginal microbiota composition was significantly increased in the case group [25.0% (16/64) vs. 6.0% (5/83), $\chi^2=10.626$, $P<0.01$]. The proportion of CST IV type as the dominant vaginal microbiota was significantly increased in the case group [29.7% (19/64) vs. 12.0% (10/83), $\chi^2=7.100$, $P<0.01$]. The Simpson's diversity index (2.81 ± 1.20 vs. 1.41 ± 0.48) and abundance (28.06 ± 15.08 vs. 17.13 ± 6.83) were significantly higher in the case group compared to the control group ($t=4.641$ and 3.523 , respectively, $P<0.05$). This correlation persisted when pregnant women with vaginal bleeding scores >1 were excluded from the case group. Compared to missed abortion, the proportion of *Lactobacillus* consumption in the vaginal microbiota composition of incomplete/complete abortion was significantly increased [19.2% (10/52) vs. 75.0% (9/12), $\chi^2=14.527$, $P<0.01$]. The proportion of CST IV type as the dominant vaginal microbiota was significantly increased in incomplete/complete abortion [23.1% (12/52) vs. 75.0% (9/12), $\chi^2=11.923$, $P<0.01$]. **Conclusions** The high diversity of vaginal bacterial community and the decrease of *Lactobacillus* are the risk factors for early pregnancy abortion.

[Key words] vaginal flora; early pregnancy abortion; missed abortion; bleeding

流产是最常见的不良妊娠结局。早孕流产通常发生在妊娠 12 周之前,并可能对育龄妇女的生殖健康产生严重影响。已知的早孕流产原因包括遗传因素、内分泌因素、生殖道解剖异常、感染,以及环境、精神、男性和药物相关因素,但是仍有约 15% 早孕流产的原因不明^[1]。阴道为结构化微生物群落的发展提供了一个重要的栖息地。有研究者越来越关注女性怀孕期间阴道微生态的变化与妊娠结局之间的关系,并且发现阴道菌群失调与流产相关^[2]。阴道菌群是抵御外来致病菌的第一道防线,其有助于机体保持相互依赖、相互制约的动态平衡^[3]。健康的阴道菌群微生态由乳酸杆菌主导,如卷曲乳酸杆菌、加氏乳酸杆菌、无乳酸杆菌和詹氏乳酸杆菌^[4]。尽管这些由乳酸杆菌主导的微生物群落与肠道微生物群比较相对简单,但近期的研究表明,阴道菌群失调可能与妇科癌症、妊娠期糖尿病、不良妊娠结局及早产有关^[5-6]。孕早期为关键时期,大多数流产均发生在该阶段,目前对妊娠 12 周之前阴道菌群组成的报道很少。本研究通过分析早孕流产与健康足月分娩产妇在妊娠早期的阴道菌群组成,比较两者之间阴道菌群的差异。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

本研究为一项有对照组的观察性队列研究。

选取 2021 年 5 月至 2022 年 3 月在陕西中医药大学第二附属医院妇科就诊的 147 名孕妇为研究对象,将其分为病例组($n=64$)与对照组($n=83$);其中

病例组均为早孕流产患者,其全部在妊娠 12 周内(孕早期)确诊,对照组为健康足月分娩者。病例组所有胎儿都接受了基因诊断,未发现染色体异常。

纳入标准:①21~40 岁有正常月经周期史的孕妇;②在纳入研究前 3 个月内未使用抗生素和益生菌;③在纳入研究前 1 个月内无阴道用药或灌洗史;④在纳入研究前 3 个月内未做过阴道手术;⑤孕期未使用激素;⑥无糖尿病、肠炎、肝炎、肺结核等慢性病史;⑦能够理解本研究并签署知情同意书。排除标准:①已知遗传或免疫相关的自然流产,如父母任何一方染色体异常;②生殖道畸形或子宫占位性病变,如子宫平滑肌瘤、子宫腺肌病、子宫内膜息肉、子宫粘连等疾病;③严重内科疾病的并发症,如心脏、肝脏或肾脏疾病;④内分泌功能明显异常,如多囊卵巢综合征、高泌乳素血症、甲状腺功能减退或甲状腺功能亢进;⑤凝血异常伴血栓形成;⑥发热或急性感染;⑦精神障碍;⑧宫颈癌前病变或宫颈癌的并发症。

本研究已经通过陕西中医药大学第二附属医院医学伦理委员会审批(编号:2020122003)。

1.2 妊娠结局的判定

使用医院病历系统收集并记录病例组与对照组的妊娠结局,主要结局是流产和足月活产。早孕流产定义为在孕龄 12^{+0} 周之前通过超声检查确认的妊娠停止;其包括稽留流产、完全流产、不完全流产。当经阴道超声检查显示存在平均囊径 $>25\text{mm}$ 或更大的空妊娠囊时,如果胚胎的顶臀长测量值为 7mm 或更大,而没有胚胎心跳,则确定为稽留流产^[7]。当经阴道超声检查显示宫内妊娠后宫腔内未见任何异

常回声,诊断为完全流产。当经阴道超声检查显示宫腔内有不规则的异物组织,且有血流信号,诊断为不完全流产。根据流产类型,将病例组分为稽留流产($n=52$)与不完全/完全流产($n=12$)。随访持续妊娠的孕妇至分娩。

1.3 阴道拭子样本的采集

病例组患者在诊断为早孕流产后,立即对其阴道分泌物取样,对照组孕妇在妊娠 5~12 周内完成取样。所有研究对象在排尿后进入妇科检查室,取膀胱截石位;为了获得足够量的阴道分泌物,将 2 个无菌阴道拭子在阴道后穹窿的同一部位旋转 3 次取样。采样后,立即将标本放入充满保存液的无菌试管中[生工生物工程(上海)股份有限公司],在室温下垂直放置 10min,测试前于 -80°C 下冷冻保存。

1.4 细菌 DNA 的提取和标记

使用微生物 DNA 提取试剂盒(中山康源基因技术科技有限公司),从阴道分泌物样本中提取细菌 DNA。引物 F44(RGTTYGATYMTGGCTCAG)和 R1543(GGNTACCTTKTTACGACTT)用于扩增 16S rRNA 的可变区 1~9(V1~V9)。提取约 5ng 的 DNA 用于 50 μL 聚合酶链式反应(polymerase chain reaction,PCR)。94 $^{\circ}\text{C}$ 下 3min 的初始变性步骤之后是退火 30 个循环,94 $^{\circ}\text{C}$ 下 30s,55 $^{\circ}\text{C}$ 下 30s,72 $^{\circ}\text{C}$ 下 60s,以及 72 $^{\circ}\text{C}$ 下 3min 的最终延伸步骤。通过进行琼脂糖凝胶电泳以证实 PCR 扩增的成功。通过 PCR 扩增的 DNA 产物,不经纯化直接用 DNA 标记试剂盒(中山康源基因技术科技有限公司)标记。然后,将 5 μL PCR 合格的 DNA 加载到阵列载玻片上,并与杂交缓冲液混合杂交。

1.5 物种特异性信息序列的处理

基于物种特异性信息序列,根据芯片外结果模拟了操作分类单元(operational taxonomic units, OTU)序列和相应的相对丰度。然后将模拟的 OTU 信息用于 OTU 聚类,并通过注释每个 OTU 来完成物种分类。去除不影响结果的 OTU 和非细菌物种。聚类后的代表性序列用核糖体数据库项目(RDP 分类器,V2.2,<http://rdp.cme.msuedu/>)进行注释,然后将其与 Silva 数据库 v132(<http://www.arb-silva.de/>)进行比较,比较阈值为 80%。使用微生物生态

学定量洞察(QIIME,v1.9.116)软件对具有 97%相似性的物种特异性信息序列进行聚类,产生 OTU 表,描述每个阴道拭子样本中细菌的相对丰度。使用测序程序(中山康源基因技术科技有限公司)检测阴道拭子样本中微生物的种类和相对丰度。以 α 多样性计算及 QIIME 软件默认的原始参数用于分析阴道微生物群的一般特征。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 22.0 统计学软件处理并分析数据。非正态分布计量资料用中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,进行秩和检验;计数资料用例数(百分率)[$n(\%)$]表示,进行 χ^2 检验;使用单向 ANOVA 或因子 Kruskal-Wallis 检验分析各组间细菌丰度(观察到的物种)和多样性(逆辛普森指数)的差异;对病例组与对照组中相同参数的成对比较进行 Mann-Whitney U 非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与对照组临床资料和一般人口统计学特征的对比

病例组与对照组在年龄、体质量指数,以及吸烟者人数、妊娠情况、既往流产、胎龄、阴道 pH 值的分布比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),存在可比性,见表 1。

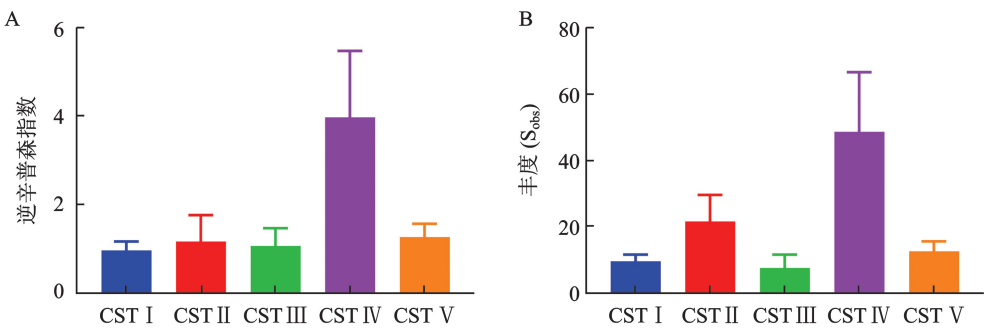
2.2 妊娠早期阴道菌群组成的特征

本资料中总共对 216 个阴道拭子样本进行了测序,平均每个样本提供 2 916 个读数。去除单态和罕见 OTU(每个样本平均读数 <10)后,在总样本队列中鉴定出 244 种细菌。使用来自前 50 个细菌物种(占所有序列读数的 95%以上)的相对丰度数据系统聚类,可以将样本分为 5 个主要类型,其中菌落状态类型(community-state types, CST) I 的特征是卷曲乳酸杆菌占优势, CST II 的特征是加氏乳酸杆菌占优势, CST III 的特征是内乳酸杆菌占优势, CST V 的特征是詹氏乳酸杆菌占优势,而 CST IV 的特征是乳酸杆菌属的相对丰度较低;与这一发现相一致的是,在 CST IV 型群落中观察到了最高的 α 多样性和丰度,见图 1A、图 1B。

表 1 病例组与对照组临床资料和一般人口统计学特征的比较 [M(P₂₅,P₇₅),n(%)]

Table 1 Comparison of clinical data and demographic characteristics between the case group and the control group [M(P₂₅,P₇₅),n(%)]

特征	病例组 (n=64)	对照组 (n=83)	Z/χ ²	P
年龄(岁)	34.5(28.0,38.8)	34.0(29.0,38.0)	0.130	0.910
体质量指数(kg/m ²)	24.1(22.6,27.0)	24.1(21.7,26.6)	0.087	0.916
吸烟者人数	7(10.9)	3(3.6)	3.057	0.080
妊娠情况			0.001	0.980
初孕妇	13(20.3)	17(20.5)		
经产孕妇	51(79.7)	66(79.5)		
既往流产			5.010	0.082
0	23(35.9)	36(43.4)		
1~2	31(48.4)	43(51.8)		
≥3	10(16.7)	4(4.8)		
胎龄(周)			4.785	0.091
5~8	33(51.6)	28(33.7)		
>8~10	26(40.6)	45(54.2)		
>10~12	5(7.8)	10(12.1)		
阴道 pH 值			4.802	0.077
≤4.6	33(51.6)	63(75.9)		
>4.6	31(48.4)	20(24.1)		
流产类型			—	—
稽留流产	52(81.3)	0		
不完全/完全流产	12(18.7)	0		



注:A为 CST IV 的 α 多样性较高,B为 CST IV 的丰度较高。

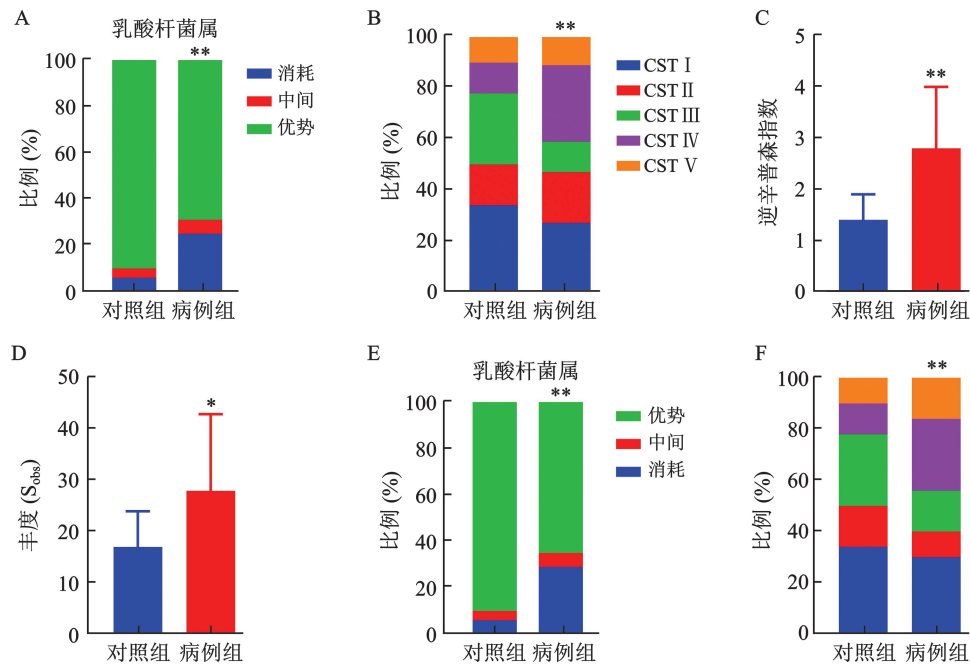
图 1 妊娠早期阴道菌群组成的特征

Fig.1 Characteristics of vaginal bacterial composition in early pregnancy

2.3 病例组与对照组阴道乳酸杆菌属的对比

与对照组相比,病例组的阴道菌群组成中乳酸杆菌属消耗的比例显著增加[25.0%(16/64) vs. 6.0%(5/83),χ²=10.626,P<0.01],见图 2A。病例组中 CST IV 型为主阴道菌群组成的比例明显增加[29.7%(19/64) vs. 12.0%(10/83),χ²=7.100,

P<0.01],见图 2B。与此相一致的是,病例组的逆辛普森指数(2.81±1.20 vs. 1.41±0.48)和丰度(28.06±15.08 vs. 17.13±6.83)均明显高于对照组(t 值分别为 4.641、3.523,P<0.05),见图 2C、图 2D。此外,当从病例组中排除报告阴道出血评分>1 的孕妇时,这种相关性仍然存在,见图 2E、图 2F。



注:A为堆积条形图显示早孕流产与较高比例的乳酸杆菌属消耗有关;B为堆积条形图显示早孕流产与CST IV型阴道菌群组成增加有关;C、D为病例组与对照组阴道菌群的 α 多样性和丰度的比较;E为堆积条形图显示早孕流产(不考虑阴道出血)与较高比例的乳酸杆菌属消耗有关;F为堆积条形图显示早孕流产(不考虑阴道出血)与CST IV型阴道菌群组成增加有关;与对照组相比,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

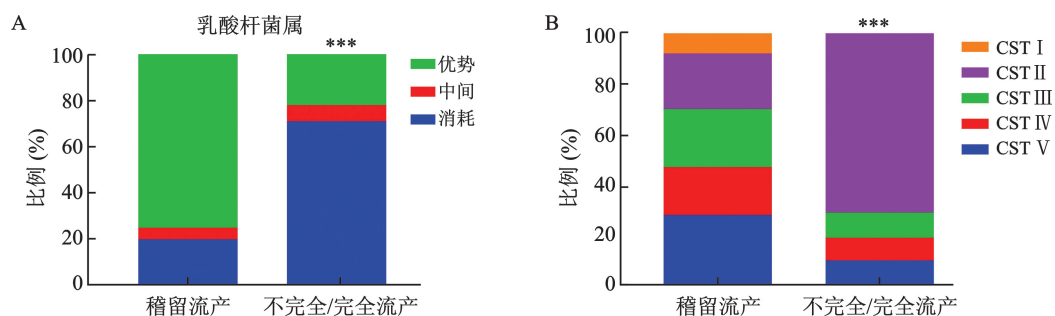
图2 病例组与对照组阴道菌群的比较

Fig.2 Comparison of vaginal microbiota between the case group and the control group

2.4 早孕流产类型的阴道乳酸杆菌属的对比

与稽留流产相比,不完全/完全流产的阴道菌群组成中乳酸杆菌属消耗的比例显著增加[19.2% (10/52) vs. 75.0% (9/12), $\chi^2=14.527$, $P<0.001$],

见图3A。不完全/完全流产中CST IV型为主阴道菌群组成的比例显著增加[23.1% (12/52) vs. 75.0% (9/12), $\chi^2=11.923$, $P<0.001$],见图3B。



注:A为堆积条形图显示不完全/完全流产与较高比例的乳酸杆菌属消耗有关;B为堆积条形图显示不完全/完全流产与CST IV型阴道菌群组成增加有关;与稽留流产相比,*** $P<0.001$ 。

图3 稽留流产与不完全/完全流产阴道菌群的比较

Fig.3 Comparison of vaginal microbiota between missed abortion and incomplete/complete abortion

3 讨论

3.1 早孕流产与阴道乳酸杆菌减少有关

超过半数的流产被认为是由发育中胚胎的结构或染色体异常引起的。虽然其余的致病因素尚未完全阐明,但之前有报道显示,使用基于培养和显微镜

方法诊断的细菌性阴道病与流产风险增加之间存在关联^[8]。与这些发现一致,本研究显示,早孕流产与阴道乳酸杆菌减少有关。其他研究使用了不依赖培养的分析方法,也确定了早孕流产与阴道乳酸杆菌属之间的关系。乳酸杆菌属消耗与不利的生殖健康结果相关,包括不孕症、早产和性传播疾病^[9]。乳酸

杆菌属的保护作用在下生殖道中得到了很好的描述,并且可以部分归因于乳酸驱动的阴道酸化,这抑制了其他病原物种的生长和定居^[10]。此外,乳酸可以抑制阴道中炎症介质的产生^[11]。因此,阴道乳酸杆菌属在早孕流产中具有保护作用。随着乳酸杆菌属消耗的增加,导致阴道菌群丰富性和多样性增加,以及潜在病原体的定居,其包括普雷沃氏菌属、链球菌属、消化杆菌属、脲原体和嗜血杆菌属;这些细菌可上调金属蛋白酶和促炎细胞因子的表达,同时降低金属蛋白酶组织抑制剂的抑制作用^[12]。

3.2 女性生育力低下与阴道菌群有关

上生殖道炎症和组织重塑的精确调节是早期妊娠事件的一个关键方面,包括着床和胎盘滋养层侵入^[13]。阴道菌群可能以多种方式影响这些途径。在上行性阴道感染伴随着致病菌在子宫内膜上的定植后,母体先天免疫系统对病原体的识别和应答可以驱动炎症通路的过早激活,从而对子宫内膜容受性和着床产生负面影响。与此相一致的是,近期有研究表明,阴道 B 族链球菌感染诱导阴道上皮屏障功能丧失和细胞脱落,与流产、死产和早产的发生率增加有关^[14]。此外,新的证据表明,子宫可能含有功能相关的微生物群^[15]。子宫内膜微生物群的起源及何时建立尚待确定,阴道菌群紊乱可能参与其中机制。女性生育力低下与细菌性阴道病有关,细菌性阴道病通常以黏附性阴道菌群的存在为特征^[16]。阴道菌群可能调节上生殖道炎症途径,而不直接在子宫内膜定居。有研究显示,在小鼠中,给予阴道菌群脂多糖足以诱导宫颈重塑、巨噬细胞浸润和随后的早产^[17]。总之,这些文献支持阴道菌群在炎症病因学中的作用,这可能是部分流产病例的基础。这一观点得到了本研究结果的支持。本研究显示,在不完全/完全流产中观察到 CST IV 型为主阴道菌群组成的比例显著增加,而 CST IV 型阴道菌群组成已被证实可诱发局部炎症。

3.3 本研究的局限性

目前,本研究的设计很难确定病例组患者何时经历乳酸杆菌属的消耗,或者是早孕流产的驱动因素。阴道出血是流产的一种症状,同时其也可能导致阴道菌群不稳定,并通过碱化阴道环境和提供机

会致病菌容易利用的能量底物来消耗乳酸杆菌群落^[18]。在不完全/完全流产中,出血是常见症状,破坏阴道菌群组成。然而,本研究确定的乳酸杆菌消耗可能与出血事件无关,因为在排除有出血报告的样本后仍然显示乳酸杆菌属消耗显著增加。因此,本研究中的小样本可能没有足够的证据来验证早孕流产与阴道菌群组成的关系。

综上,本研究对妊娠早期阴道菌群组成及其与流产的关系进行了深入的探讨。通过应用 16S rRNA 基因测序发现乳酸杆菌减少、高度多样性的阴道菌群可能与早孕流产有关。与其他流产原因(如染色体异常)不同,阴道菌群紊乱是一种风险因素,可以通过使用靶向抗生素、益生元或益生菌进行治疗。因此需要进一步的研究来确定高危阴道菌群何时及如何建立,以进一步阐明感染在流产中的作用及制定治疗策略。

[参考文献]

- [1]李佳钊,侯悦,李凡,等.复发性流产患者妊娠早期边缘性亚临床甲状腺功能减退症的研究[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(6):516-522.
- [2]Sun D,Zhao X,Pan Q,et al.The association between vaginal microbiota disorders and early missed abortion:a prospective study[J].Acta Obstet Gynecol Scand,2022,101(9):960-971.
- [3]Chen S,Xue X,Zhang Y,et al.Vaginal atobium is associated with spontaneous abortion in the first trimester: a prospective cohort study in China[J].Microbiol Spectr,2022,10(2):e0203921.
- [4]Peelen M J,Luef B M,Lamont R F,et al.The influence of the vaginal microbiota on preterm birth:a systematic review and recommendations for a minimum dataset for future research[J].Placenta,2019,79:30-39.
- [5]Liu X,Cao Y,Xie X,et al.Association between vaginal microbiota and risk of early pregnancy miscarriage[J].Comp Immunol Microbiol Infect Dis,2021,77:101669.
- [6]Singer M,Borg M,Ouburg S,et al.The relation of the vaginal microbiota to early pregnancy development during in vitro fertilization treatment: a meta-analysis [J].J Gynecol Obstet Hum Reprod,2019,48(4):223-229.
- [7]Li R,Hu K L.Kisspeptin,a promising biomarker for miscarriage in early pregnancy[J].Fertil Steril,2021,116(3):672-673.

- [8] Ravel J, Moreno I, Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(3):251-257.
- [9] Abbasi A, Aghebati-Maleki L, Homayouni-Rad A. The promising biological role of postbiotics derived from probiotic *Lactobacillus* species in reproductive health[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2022, 62(32):8829-8841.
- [10] Park S, You Y A, Kim Y H, et al. *Ureaplasma* and *Prevotella* colonization with *Lactobacillus* abundance during pregnancy facilitates term birth[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):10148.
- [11] France M, Alizadeh M, Brown S, et al. Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota[J]. *Nat Microbiol*, 2022, 7(3):367-378.
- [12] Curty G, de Carvalho P S, Soares M A. The role of the cervicovaginal microbiome on the genesis and as a biomarker of premalignant cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21(1):222.
- [13] 刘竞, 张兰, 曾利, 等. 稽留流产绒毛组织中 IGF-1, E-cadherin, 微血管密度表达与药物治疗结果的相关性研究[J]. *中国妇幼健康研究*, 2023, 34(2):74-79.
- [14] Manzer H S, Nguyen D T, Park J Y, et al. The group B streptococcal adhesin *bspc* interacts with host cytokeratin 19 to promote colonization of the female reproductive tract[J]. *mbio*, 2022, 13(5):e0178122.
- [15] Liu F T, Yang S, Yang Z, et al. An altered microbiota in the lower and upper female reproductive tract of women with recurrent spontaneous abortion[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(3):e0046222.
- [16] Gustin A T, Thurman A R, Chandra N, et al. Recurrent bacterial vaginosis following metronidazole treatment is associated with microbiota richness at diagnosis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(2):225.e1-225.e15.
- [17] Girardi G, Lingo J J, Fleming S D, et al. Essential role of complement in pregnancy: from implantation to parturition and beyond[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1681.
- [18] 朱大敏, 邹慧娟, 汪晶, 等. IVF/ICSI-ET 后阴道出血患者妊娠结局的影响因素分析及其列线图预测模型构建[J]. *安徽医科大学学报*, 2022, 57(7):1171-1176.

[专业责任编辑:李 力]

[中文编辑:王 懿;英文编辑:牛 惠]