

## 302例胎膜早破孕妇阴道微环境菌群分析

邓芯茹, 石 晔, 刘 丽, 钟晓翠, 董晓静  
(重庆医科大学附属第二医院妇产科, 重庆 400010)

**【摘要】目的:** 本文通过回顾性分析胎膜早破孕妇阴道微环境菌群的分布及改变, 以期为感染引起的胎膜早破预防和治疗提供参考。**方法:** 选取 2016 年 1 月至 2017 年 10 月我院收治的胎膜早破孕妇, 排除其他相关并发症, 对其破膜时阴道微环境菌群及妊娠结局进行分析。**结果:** 入选 302 例胎膜早破孕妇, 其中 PPRM167 例, PROM135 例; 胎膜早破孕妇阴道菌群以 G<sup>+</sup>大杆菌为主, 同时合并解脲支原体(*ureaplasma urealyticum*, UU)感染和其他细菌感染较多。PPROM 组阴道分泌物优势菌为非 G<sup>+</sup>大杆菌, UU 阳性率及其他菌阳性率均明显高于 PROM 组( $P<0.05$ )。阴道优势菌变化对菌群改变无明显影响( $P>0.05$ ), 阴道菌群变化对新生儿出生时脐动脉血气 pH 无明显影响( $P>0.05$ )。阴道优势菌为非 G<sup>+</sup>大杆菌组及菌群抑制时, 新生儿出生后 24 h 经皮胆红素测定值升高; 阴道优势菌为非 G<sup>+</sup>大杆菌同时伴有 UU 及其他病原菌阳性, 可引起新生儿出生后 24 h 经皮胆红素测定值升高; 阴道微生态菌群抑制伴有 UU 阳性, 可引起新生儿出生后 24 h 经皮胆红素测定值升高( $P<0.05$ )。**结论:** 阴道菌群为非 G<sup>+</sup>大杆菌同时合并 UU 及其他菌感染是 PPRM 的高危因素。阴道优势菌改变对其他菌群变化无明显影响, 但阴道微生态优势菌改变、支原体及其他病原菌感染可引起新生儿黄疸。

**【关键词】**胎膜早破; 阴道微生态; 早产; 新生儿黄疸

**【中图分类号】**R714.7

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2018-02-06

## An analysis of bacterial flora in the vaginal microenvironment of 302 pregnant women with premature rupture of membranes

Deng Xinru, Shi Xian, Liu Li, Zhong Xiaocui, Dong Xiaojing

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

**【Abstract】Objective:** To investigate the distribution and variation of bacterial flora in the vaginal microenvironment of pregnant women with premature rupture of membranes (PROM) through a retrospective analysis, and to provide a reference for the prevention and treatment of PROM caused by infection. **Methods:** The pregnant women with PROM who were admitted to our hospital from January 2016 to October 2017 were enrolled, with other related complications excluded. The bacterial flora in vaginal microenvironment during rupture of membranes and pregnancy outcome were analyzed. **Results:** A total of 302 patients were enrolled and divided into PROM group ( $n=135$ ) and preterm premature rupture of membranes (PPROM) group ( $n=167$ ). The vaginal flora of pregnant women with PROM was dominated by G<sup>+</sup> bacillus, usually with *ureaplasma urealyticum* (UU) infection and other bacterial infection. The dominant bacteria in the vaginal discharge of PPRM group were non-G<sup>+</sup> bacillus, and showed significantly higher positive rates of UU and other bacteria than the PROM group ( $P<0.05$ ). The change in dominant vaginal bacteria had no significant effect on vaginal flora ( $P>0.05$ ), and the change in vaginal flora had no significant effect on umbilical artery blood pH of neonates at birth ( $P>0.05$ ). When the dominant vaginal bacteria were non-G<sup>+</sup> bacillus and the flora was inhabited, the transcutaneous bilirubin measurement of neonates aged 24 h was increased. When the dominant vaginal bacteria were non-G<sup>+</sup> bacillus with positive UU and other pathogenic bacteria, the transcutaneous bilirubin measurement of neonates aged 24 h could be increased. When the bacterial flora in vaginal microecology was inhibited with positive UU, the transcutaneous bilirubin measurement of neonates aged 24 h could be increased ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Vaginal flora composed of non-G<sup>+</sup> bacillus and infection with UU and other bacteria is the high-risk factor for PPRM. The change in dominant vaginal bacteria cannot cause imbalance of other flora. However, the change in dominant bacteria of vaginal microecology

and infection with mycoplasma and other pathogenic bacteria can lead to neonatal jaundice.

**【Key words】** premature rupture of membranes; vaginal microecology; preterm birth; neonatal jaundice

作者简介: 邓芯茹, Email: 471479507@qq.com,

研究方向: 围产医学。

通信作者: 董晓静, Email: xfdictor@163.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20181121.1114.006.html>

(2018-11-22)

胎膜早破是产科常见并发症,是引起宫内感染及早产的主要原因<sup>[1]</sup>。胎膜早破孕妇是否存在与正常孕妇不同的阴道微生态,从而引起胎膜破裂,目前临床无明确的研究结论。本文通过回顾性分析我院 2016 年 1 月至 2017 年 10 月胎膜早破孕妇阴道微生态环境状况,为胎膜早破的预防及治疗提供参考,现分析报告如下。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

选择在我院规律产检、产检资料完整的胎膜早破孕妇,并在入院期间进行阴道支原体(UU、Mh)、衣原体(CT)、B 族链球菌(GBS)、阴道微生态及分泌物细菌培养检测。所有入选者近 2 周无激素、抗生素、免疫抑制药使用史,近 1 周无性生活及外阴、阴道用药史;排除妊娠期高血压病、妊娠期糖尿病、前置胎盘、胎盘早剥等妊娠期合并症和并发症者。

### 1.2 研究方法

1.2.1 胎膜早破诊断标准 临产前出现阴道大量流液,阴道液 pH $\geq$ 7.0,超声提示羊水过少<sup>[1]</sup>。

#### 1.2.2 检测项目

1.2.2.1 阴道分泌物病原菌检测 取样:患者取膀胱截石位,用无菌棉签于阴道侧壁上 1/3 取得阴道分泌物。阴道微生态优势菌检测:阴道分泌物涂片后行革兰染色及湿片法镜检。B 族链球菌、支原体、衣原体检测:B 族链球菌采用 B 族链球菌选择性显色培养基培养;支原体及衣原体采用相关培养试剂盒进行鉴定。其他菌培养:采用普通培养基及厌氧菌培养基进行培养。阳性:培养出阳性菌;阴性:未培养出病菌。

1.2.2.2 新生儿脐动脉血气分析 取样:新生儿分娩 1 min 内切断脐带,抽取脐动脉血送检,检测在 30 min 内完成。

1.2.2.3 新生儿出生 24 h 经皮胆红素 利用 KJ-8000 经皮黄疸仪于新生儿出生后 24 h 两眉之间进行测量并读取经皮胆红素测定值(mg/dL)。

### 1.3 统计方法

采用 SPSS 19.0 软件包进行统计学处理,数据均进行统计描述,计数资料以频率表示,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。各因素之间计数资料(破膜孕周、菌群组成)采用卡方检验表进行分析;对于期望计数大于 1 小于 5 者采用校正卡方,期望计数小于 1 者采用 Fisher 精确概率;计量资料(新生儿脐动脉血气 pH、新生儿出生 24 h 经皮胆红素测定值)总体比较采用单因素方差分析,如计量资料总体检验有统计学意义,则在组间进行 LSD-*t* 检验,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 孕妇一般资料及病原菌分布

本研究共入选 302 例孕妇,年龄 18~44 岁,平均年龄(29.36 $\pm$ 4.47)岁,破膜时孕周 27~41<sup>+3</sup>周,平均破膜时孕周(35.57 $\pm$ 3.47)周。PROM 组:破膜孕周 $\geq$ 37 周,共 135 例;

PPROM 组:破膜孕周 $<$ 37 周,共 167 例。

对比 PPROM 和 PROM 两组孕妇破膜时阴道分泌物病原菌检测结果发现:PROM 孕妇阴道菌群以 G<sup>+</sup>大杆菌为主,同时合并 UU 感染和其他细菌感染较多。两组比较,PPROM 阴道分泌物优势菌为非 G<sup>+</sup>大杆菌、UU 阳性率及其他菌阳性率均明显高于 PROM 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 2 组孕妇阴道分泌物病原菌组成比较(n)

项目		PROM组 (n=135)	PPROM组 (n=167)	$\chi^2$ 值	P 值
优势菌	G <sup>+</sup> 大杆菌	79	98	2.611	0.271
	非 G <sup>+</sup> 大杆菌	18	32		
	菌群抑制	38	37		
CT	阳性	0	1	-	1.000 <sup>b</sup>
	阴性	135	166		
Mh	阳性	20	25	0.001	0.970
	阴性	115	142		
UU	阳性	68	106	5.248	0.022
	阴性	67	61		
GBS	阳性	2	6	0.602 <sup>c</sup>	0.438
	阴性	133	161		
其他菌 <sup>a</sup>	阳性	5	62	48.304	0.000
	阴性	130	105		

注:a,其他菌阳性,包括阴道分泌物培养出的假丝酵母菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、阴道加德纳菌任一菌群;b,Fisher 精确概率;c:校正卡方

### 2.2 阴道微生态与其他病原菌间的相关性

比较不同阴道微生态环境中其他细菌感染情况发现:阴道优势菌变化对菌群改变无明显影响,各组差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 2 阴道微生态优势菌与其他病原菌组成相关性(n)

项目		阴道微生态优势菌			$\chi^2$ 值	P 值
		G <sup>+</sup> 大杆菌 (n=177)	非 G <sup>+</sup> 大杆菌 (n=50)	菌群抑制 (n=75)		
CT	阳性	1	0	0	1.000 <sup>a</sup>	
	阴性	176	50	75		
Mh	阳性	25	10	10	1.255	0.534
	阴性	152	40	65		
UU	阳性	100	33	41	1.797	0.407
	阴性	77	17	34		
GBS	阳性	5	3	0	0.114 <sup>a</sup>	
	阴性	172	47	75		
其他菌	阳性	36	17	14	4.930	0.085
	阴性	141	33	61		

注:a,Fisher 精确概率

### 2.3 病原菌组成与新生儿脐动脉血气 pH 相关性

比较不同阴道微环境菌群间新生儿出生时脐动脉血气 pH,阴道微生态变化及其他菌群感染与新生儿出生时脐动脉血气 pH 变化无明显相关性。各组间差异无统计学意义,见表 3。

### 2.4 病原菌组成与新生儿出生 24 h 经皮胆红素测定值相关性

比较不同阴道微环境菌群间新生儿出生 24 h 经皮胆红

表 3 阴道微环境菌群组成与新生儿脐动脉血气 pH 关系 ( $\bar{x} \pm s$ )

病原菌	阴道微生态优势菌			F 值	P 值
	G <sup>+</sup> 大杆菌组	非 G <sup>+</sup> 大杆菌组	菌群抑制组		
总计	7.258 ± 0.081	7.252 ± 0.090	7.255 ± 0.069	0.118	0.889
CT 阳性	7.260 ± 0.000	—	—	—	—
Mh 阳性	7.261 ± 0.081	7.264 ± 0.042	7.246 ± 0.067	0.210	0.812
UU 阳性	7.260 ± 0.074	7.251 ± 0.097	7.249 ± 0.079	0.447	0.640
GBS 阳性	7.280 ± 0.090	7.324 ± 0.090	—	0.321	0.592
其他菌阳性	7.249 ± 0.077	7.246 ± 0.118	7.241 ± 0.049	0.057	0.945

注:CT 阳性孕妇共有 1 例,其阴道微生态优势菌为 G<sup>+</sup> 大肠杆菌,则阴道微生态优势菌为非 G<sup>+</sup> 大肠杆菌及菌群抑制时无相应 CT 阳性孕妇,无法进行统计分析,故以“—”替代。阴道微生态优势菌为菌群抑制时无相应 GBS 阳性孕妇,故以“—”替代。表 4 为相同处理

表 4 病原菌组成与新生儿出生 24 h 经皮胆红素测定值变化关系 (mg/dL,  $\bar{x} \pm s$ )

病原菌	阴道微生态优势菌			P(F) 值	P <sub>1</sub> 值	P <sub>2</sub> 值	P <sub>3</sub> 值
	G <sup>+</sup> 大杆菌	非 G <sup>+</sup> 大杆菌	菌群抑制				
总计	45.64 ± 22.54	54.04 ± 22.95	56.99 ± 22.50	0.001 (7.667)	0.021	0.000	0.476
CT 阳性	48.00 ± 0.00	—	—	—	—	—	—
Mh 阳性	43.84 ± 11.36	54.60 ± 19.44	48.90 ± 8.69	0.093 (2.510)	—	—	—
UU 阳性	44.17 ± 20.68	53.79 ± 19.95	59.10 ± 18.60	0.000 (8.964)	0.018	0.000	0.260
GBS 阳性	55.00 ± 22.36	50.67 ± 2.52	—	0.757 (0.105)	—	—	—
其他菌阳性	46.22 ± 24.08	61.94 ± 21.31	58.07 ± 17.29	0.039 (3.425)	0.019	0.095	0.630

注:P<sub>1</sub> 指 G<sup>+</sup> 大杆菌组与非 G<sup>+</sup> 大杆菌组的比较,P<sub>2</sub> 指 G<sup>+</sup> 大杆菌组与菌群抑制组的比较,P<sub>3</sub> 指非 G<sup>+</sup> 大杆菌组与菌群抑制组的比较,以 P<0.05 为差异显著

素测定值;阴道优势菌为非 G<sup>+</sup> 大杆菌组及菌群抑制组比优势菌为 G<sup>+</sup> 大杆菌组新生儿出生后 24 h 经皮胆红素测定值升高,阴道优势菌为非 G<sup>+</sup> 大杆菌组伴有 UU、其他病原菌感染时比 G<sup>+</sup> 杆菌组新生儿出生后 24 h 经皮胆红素测定值升高,阴道菌群抑制伴有 UU 时感染时比 G<sup>+</sup> 大杆菌组新生儿出生后 24 h 经皮胆红素测定值升高,见表 4,差异有统计学意义。

### 3 讨论

正常妊娠女性阴道微环境中有多种菌共存,其种类主要受 pH、外来病原菌入侵及抗生素使用的影响<sup>[2]</sup>,各菌群间相互制约,共同维持阴道微生态平衡。正常妊娠女性阴道微生态优势菌是以 G<sup>+</sup> 大杆菌为表现的乳杆菌为主<sup>[3]</sup>,它可维持阴道的酸性环境,抑制其他条件致病菌对阴道黏膜细胞的粘附及入侵,对维持阴道微环境的平衡有保护作用。但妊娠期间阴道微环境稳定性较非孕期下降,菌群多样性增加,条件致病菌尤其是假丝酵母菌感染率增加<sup>[4]</sup>。同时,由于孕期免疫功能抑制,T 淋巴细胞数目下降,阴道防御功能降低,加之孕期体内高雌激素水平,使得阴道壁黏膜充血水肿,黏膜细胞屏障功能破坏<sup>[5]</sup>,各种炎症疾病易感率增加<sup>[6-7]</sup>。而阴道微环境菌群失衡,进一步导致阴道内局部炎症因子增多,胎膜稳定性下降,进而发生胎膜早破、绒毛膜羊膜炎、新生儿感染等<sup>[8]</sup>。

相关研究报道,妊娠晚期乳杆菌的下降及阴道微环境 pH 升高均可引起局部炎症因子增多,宫口

处胎膜完整性破坏,进而发生胎膜早破,而阴道感染也是导致胎膜早破的主要原因<sup>[9-10]</sup>。另有研究显示乳杆菌的优势地位发生变化是早产及 PPROM 的危险因素<sup>[11-13]</sup>,且在 PPROM 阴道微环境中菌群种类明显高于正常妊娠<sup>[14]</sup>。同样,本研究显示胎膜早破孕妇阴道微环境在不同破膜孕周间存在差异,且 PPROM 中微生态优势菌大部分为非乳杆菌,而 UU 及假丝酵母菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等阳性率增加,进一步证实了乳杆菌对阴道微生态平衡的维护,以及降低 PPROM 发生的作用。

本研究显示,发生胎膜早破时阴道菌群发生改变,但无论阴道菌群是 G<sup>+</sup> 大杆菌、非 G<sup>+</sup> 大杆菌还是菌群抑制,感染其他病原体均无明显差异,但病原体的感染率在各组中均最高,尤其是 UU 的高检出率。相关研究显示,UU 的感染多和 Mh 伴行,其对 PPROM 及早产的促进作用明显低于两者联合感染,但与正常妊娠女性相比,早产及胎膜早破孕妇的 UU 感染率明显增高<sup>[15-16]</sup>。本研究中 PPROM 的 UU 阳性率也明显高于 PROM 组,与文献报道一致。其原因可能为:支原体分解胎膜细胞外基质,破坏胎膜细胞,中断胎膜连续性,进而导致胎膜破裂。关于合并衣原体感染,由于本研究仅有 1 例病例,无法进行统计学分析,因此关于其与胎膜早破的相关性,还需进一步大样本的研究及对比试验加以证明。

胎儿宫内状况的评估,脐动脉血 pH 相较于 Apgar 评分是一个敏感性更高的指标<sup>[17]</sup>,其与新生

儿预后相关。新生儿窒息的发生与分娩孕周、分娩方式、胎膜早破、胎盘异常、羊水异常、妊娠合并症及并发症、胎位异常、脐带异常等有一定的相关性<sup>[18-19]</sup>,而本研究对新生儿脐动脉血气的相关分析只涉及阴道菌群变化所引起的感染相关因素,其他混杂因素未综合考虑,存在一定局限性。

新生儿病理性黄疸是新生儿常见的疾病,以胆红素测定值超过光疗参考曲线第 95 个百分点(足月儿 12.9 mg/dL,早产儿 15 mg/dL)为诊断标准,严重者可引起核黄疸,造成严重不良后果。其发生与孕妇围产期高危因素(如胎膜早破、难产、妊娠并发症、感染、溶血等)相关<sup>[19]</sup>。虽然血清胆红素测定是诊断新生儿黄疸的标准,但其为有创检查,相对于血清胆红素,无创的经皮胆红素亦能较好地反映新生儿黄疸情况<sup>[20-21]</sup>。有研究显示感染所致新生儿病理性黄疸的病原菌可来自母体阴道定植菌,如 GBS、支原体等<sup>[5]</sup>。本研究显示胎膜早破新生儿出生后 24 h 经皮胆红素测定值明显高于 12.9 mg/dL,破膜时阴道优势菌为非乳杆菌及菌群抑制可增加新生儿出生后 24 h 经皮胆红素测定值;阴道优势菌为非乳杆菌,同时伴有支原体、假丝酵母菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等感染时可增加新生儿出生后 24 h 经皮胆红素测定值。阴道微生物为菌群抑制同时伴有解脲支原体感染可增加新生儿出生后 24 h 经皮胆红素测定值。由此推测乳杆菌可能减少感染所致的新生儿病理性黄疸的发生,而支原体、假丝酵母菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等感染可能导致新生儿病理性黄疸的发生。

综上所述,本研究显示 PPROM 阴道优势菌为非乳杆菌,同时伴有 UU 及其他菌感染率升高。胎膜早破时阴道优势菌对其他菌群变化无明显影响;乳杆菌优势地位变化,尤其是伴有支原体、假丝酵母菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等感染可增加新生儿黄疸的发生。在妊娠期间监测母体阴道微环境变化,可及早发现并改善阴道微环境失衡,对降低 PPROM 及改善新生儿预后提供帮助。但由于本研究为回顾性研究,没有与正常孕妇阴道微环境做对照,因此需要进一步的前瞻性、对照性研究来阐明阴道微生态改变与胎膜早破的关系。

## 参 考 文 献

[1] 沈 铿,马 丁. 妇产科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2015:163-166.  
[2] 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.

[3] 马蔡响,童明庆,王美莲,等. 女性阴道微生态变化与年龄、妊娠及 4 种阴道疾病关系的探讨[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2005,25(10):722-724.

[4] 陈婉珍,闫 颖,吴林玲. 妊娠期妇女阴道微生态研究进展[J]. 中国微生态学杂志,2016,28(4):489-492,497.

[5] Stricker T,Navratil F,Sennhauser FH. Vulvovaginitis in prepubertal girls[J]. Arch Dis Child,2003,88:324-326.

[6] 肖冰冰,张 岱,廖秦平,等. 妊娠期阴道菌群的微生态评价[J]. 中国妇产科临床杂志,2007,8(6):412-414,449.

[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,2017,7:9212.

[8] 佟 玉,邵小光. 妊娠晚期阴道微生态环境对不良妊娠结局的影响[J]. 中国当代医药,2017,24(8):93-95.

[9] 耿 炫,高玉民. 胎膜早破与正常妊娠结局妊娠晚期阴道微环境对比观察[J]. 人民军医,2013,56(2):194-196.

[10] Honda H,Yokoyama T,Akimoto Y,et al. The frequent shift to intermediate flora in preterm delivery cases after abnormal vaginal flora screening[J]. Sci Rep,2014,4:4799.

[11] Brown RG,Marchesi JR,Lee YS,et al. Vaginal dysbiosis increases risk of preterm fetal membrane rupture,neonatal sepsis and is exacerbated by erythromycin[J]. BMC Med,2018,16:9.

[12] Stafford GP,Parker JL,Amabebe E,et al. Spontaneous preterm birth is associated with differential expression of vaginal metabolites by lactobacilli-dominated microflora[J]. Front Physiol,2017,8:615.

[13] 刘 睿,王俊侠,李晓文,等. 不同类型胎膜早破孕妇阴道微生物生态的对比研究[J]. 中国妇幼健康研究,2017,28(5):538-540.

[14] Jayaprakash TP,Wagner EC,van Schalkwyk J,et al. High diversity and variability in the vaginal microbiome in women following preterm premature rupture of membranes(PPROM):a prospective cohort study[J]. PLoS One,2016,11(11):e0166794.

[15] 仇 娥,甄莉霞,金素娟,等. 孕期 B 族链球菌与支原体和衣原体感染对胎膜早破和妊娠结局的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(24):5665-5668.

[16] Kwak DW,Hwang HS,Kwon JY,et al. Co-infection with vaginal Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis increases adverse pregnancy outcomes in patients with preterm labor or preterm premature rupture of membranes[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2014,27(4):333-337.

[17] 吴娥玲,张玲玲,巨青晖,等. 脐动脉血气 pH 值与 Apgar 评分在新生儿窒息诊断中的比较研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2017,25(9):82-84.

[18] 赵 蔓. 胎儿窘迫及新生儿窒息的围产期高危因素调查研究[J]. 中国妇幼保健,2016,31(16):3375-3377.

[19] 姚丽萍,田 佳. 新生儿高胆红素血症病因构成随时间变迁分析[J]. 中国妇幼保健,2016,31(21):4456-4459.

[20] 吴秋珍,董志巧. 正常新生儿经皮胆红素值的临床分析[J]. 医药论坛杂志,2016,37(4):86-87.

[21] Chimhini GLT,Chimhuya S,Chikwasha V. Evaluation of transcutaneous bilirubinometer(DRAEGER JM 103) use in Zimbabwean newborn babies[J]. Matern Health Neonatol Perinatol,2018,4:1.

(责任编辑:唐秋姗)