

trols the recirculation of murine Foxp3(+) regulatory T-cells back to the thymus[J]. Eur J Immunol, 2018, 48 (5):844-854.

[17] SUN J, NIU K, FU H, et al. Autoimmune regulator expression in DC2. 4 cells regulates the NF-κB signaling and cytokine expression of the toll-like receptor 3 pathway [J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12):2002.

[18] FERGUSSON J R, MORGAN M D, BRUCHARD M, et al. Maturing human CD127⁺ CCR7⁺ PDL1⁺ dendritic cells express aire in the absence of tissue restricted antigens[J]. Front Immunol, 2018, 9:2902.

[19] NISHIJIMA H, KAJIMOTO T, MATSUOKA Y, et al. Paradoxical development of polymyositis-like autoimmunity through augmented expression of autoimmune regulator (Aire)[J]. J Autoimmun, 2018, 86(1):75-92.

[20] HUO F, LI D, ZHAO B, et al. Deficiency of autoimmune regulator impairs the immune tolerance effect of bone marrow-derived dendritic cells in mice[J]. Autoimmunity, 2018, 51(1):10-17.

[21] LI D, LI H, FU H, et al. Aire-overexpressing dendritic cells induce peripheral CD4⁺ T cell tolerance[J]. Int J Mol Sci, 2015, 17(1):38-42.

[22] CONTEDECA G, INDIVERI F, FILACI G, et al. Beyond APECED: an update on the role of the autoimmune regulator gene (Aire) in physiology and disease[J]. Autoimmun Rev, 2018, 17(4):325-330.

[23] BRUSERUD Ø, OFTEDAL B E, WOLFF A B, et al. Aire-mutations and autoimmune disease[J]. Curr Opin Immunol, 2016, 43(1):8-15.

[24] BELLO M O, GARLA V V. Polyglandular autoimmune syndrome type I [M]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing, 2020.

[25] MONTUFAR-ROBLES I, ROBLES-GARNICA J C, CADENA-SANDOVAL D, et al. The Aire Ser196Ser synonymous variant is a risk factor for systemic lupus erythematosus[J]. Cell Immunol, 2019, 346:103986.

[26] HEHIR M K, SILVESTRI N J. Generalized myasthenia gravis: classification, clinical presentation, natural history, and epidemiology[J]. Neurol Clin, 2018, 36 (2): 253-260.

[27] KALRA R, BHAGYARAJ E, TIWARI D, et al. Aire promotes androgen-independent prostate cancer by directly regulating IL-6 and modulating tumor microenvironment [J]. Oncogenesis, 2018, 7(5):43-49.

[28] MATSUDA K, MIYOSHI H, MORITSUBO M, et al. Clinicopathological and immunohistochemical analysis of autoimmune regulator expression in patients with osteosarcoma[J]. Clin Exp Metastasis, 2018, 35(7):641-648.

(收稿日期:2020-10-02 修回日期:2021-04-28)

• 综 述 •

妊娠期阴道感染病原菌与不良妊娠结局的研究进展

郭 宇¹, 吴 俊¹综述, 苏建荣^{2△} 审核

1. 北京积水潭医院检验科, 北京 100035; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院检验科, 北京 100050

摘 要: 女性因妊娠期激素水平和阴道内环境变化, 阴道菌群构成也随之改变, 从构成比占优势的乳酸杆菌转变为更多样复杂的菌群。某些阴道定植菌比例和数量的变化, 可引发宫腔感染。阴道细菌感染可分为细菌性阴道病和需氧菌阴道炎两种类型, 前者以厌氧菌和兼性厌氧菌为主, 后者以需氧定植菌为主, 二者在致病、感染模式上存在明显不同, 都与不良妊娠结局相关。该文就不同细菌在妊娠期女性阴道感染中的特点及其对妊娠进程、胚胎发育、母婴安全等方面的影响进行综述。

关键词: 阴道菌群; 细菌性阴道病; 需氧菌阴道炎; 病原菌; 不良妊娠结局

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2021. 15. 023 中图法分类号: R446. 5

文章编号: 1673-4130(2021)15-1897-05 文献标志码: A

Study progress on vaginal infection pathogenic bacteria and adverse pregnancy outcomes during pregnant period

GUO Yu¹, WU Jun¹, SU Jianrong^{2△}

1. Department of Clinical laboratory, Jishuitan Hospital, Beijing 100035, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract: Due to the changes of hormone levels during pregnancy and the environment in the vagina, the

△ 通信作者, E-mail: youyilab@163. com。

本文引用格式: 郭宇, 吴俊, 苏建荣. 妊娠期阴道感染病原菌与不良妊娠结局的研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(15): 1897-1901.

composition of vaginal microbiota also changes, from *Lactobacillus* with dominant constituent ratio to more diverse and complex flora. The changes in the proportion and number of some vaginal colonization bacteria can cause the uterine infection. The vaginal bacterial infection can divide into the two types of bacterial vaginosis and aerobic vaginosis. The former is dominated by anaerobes and facultative anaerobes, while the latter is mainly aerobic colonization bacteria. They have significant differences in pathogenicity and infection patterns, and all are correlated with the adverse pregnant outcomes. This article reviews the characteristics of different bacteria in vaginal infection during pregnancy and their effects on the pregnancy progress, embryonic development, maternal and infant safety.

Key words: vaginal microbiota; bacterial vaginosis; aerobic vaginosis; pathogen; adverse pregnancy outcomes

女性生殖道中存在着多种微生物定植,稳定的生态菌群是女性生殖道健康的关键,菌群比例的失衡会导致疾病发生,其中阴道细菌感染是常见疾病之一。与外源性感染不同,阴道细菌感染是某些内部定植菌数量增多导致菌群比例失衡引起的。女性阴道细菌感染可分为两类:一类由厌氧菌和兼性厌氧菌,如阴道加德纳菌、普雷沃菌等引起,临床称之为细菌性阴道病(BV);另一类由需氧菌,如 B 群链球菌(GBS)、大肠埃希菌及葡萄球菌等引起,临床称之为需氧菌阴道炎(AV)。因 BV 和 AV 的临床表现、致病机制、治疗方法及预后均不相同,以病原菌鉴定为依据区分二者是很有必要的。值得注意的是,妊娠期女性激素水平和体内环境发生变化,阴道菌群构成和比例也随之变化,此时阴道细菌感染发生率更高^[1],后果也更严重,病原菌可经阴道上行引发宫腔感染,造成早产、流产等不良妊娠结局。因此,妊娠期阴道细菌感染是产科医师需严加防范的重要疾病之一,本文就导致妊娠期阴道感染的主要病原菌种类及其在不良妊娠结局中的致病机制进行综述。

1 健康女性妊娠期阴道菌群特征

女性阴道微生态菌群主要由乳酸杆菌构成,随着研究技术不断发展,如基于细菌 16s rRNA 序列分析技术和二代测序技术的广泛应用,人们逐渐发现健康女性阴道菌群是由多种厌氧菌和需氧菌构成的。目前阴道分泌物中已分离出 50 多种微生物^[2],包括乳酸杆菌、葡萄球菌、拟杆菌、链球菌、肠球菌、大肠埃希菌、棒状杆菌、消化链球菌、加德纳菌和双歧杆菌,以及原虫、病毒、支原体和白色假丝酵母菌等。上述微生物共同构成复杂的阴道微生态系统,彼此相互作用和制约。健康女性妊娠期阴道菌群的特征是菌属构成单一,乳酸杆菌占绝对优势。有研究以乳酸杆菌的种类和丰度将阴道菌群划分为 5 大类菌型(CST),分别为 CST I (*L. crispatus*)、CST II (*L. gasseri*)、CST III (*L. iners*)、CST IV (diverse group)、CST V (*L. jensenii*)^[3]。与非妊娠期相比,妊娠期女性阴道内细菌种类明显减少,这是由于妊娠期阴道内乳酸杆菌增

多,对耐酸性细菌的生长具有协同作用。健康女性妊娠期阴道微生态环境和菌群构成趋向于保持相对的稳定状态^[4],这不仅和妊娠结局相关,而且对新生儿体内微生物菌群的形成也有重要影响。

2 妊娠期 BV

2.1 妊娠期 BV 发病率 有研究报道,全球约 30% 的女性受到过 BV 的影响^[5],BV 是育龄期女性最常见的妇科疾病,但其发病率在各地不同。发达国家中 BV 发病率为 11%~16%^[6-7]。HAUTH 等^[8]对美国 10 397 例孕妇进行筛检,其中 16% 诊断为 BV;DESSEAUME 等^[9]的研究显示,法国 BV 发病率较低,仅 7%;发展中国家 BV 发病率总体较高,如肯尼亚、南非为 21%~29%^[10],尼日利亚为 17%^[11]。BV 发病率在不同人种间也有差异,黑人患病率(33%)明显高于其他人种(白人为 23%,黄种人为 11%)^[5]。我国的一项研究报道孕妇中 BV 发病率为 11.4%。

2.2 妊娠期 BV 主要病原菌及致病机制 BV 是一种阴道内微生物失调和紊乱引起的综合征,其特征是阴道正常菌群丧失,而兼性或专性厌氧菌集中增殖^[11]。这种从乳酸杆菌占优势的菌群转变为更多样性的其他菌群,导致 BV 的发生和发展。加德纳菌属、双路普雷沃菌是健康女性阴道内的定植菌,而 BV 发生时其水平可升高 1 000 倍,其中增加最多的是加德纳菌。

加德纳菌的发现可追溯至 1953 年,研究者将这种微生物描述为一种与前列腺炎和宫颈炎相关的“嗜血杆菌样”细菌,随后有研究者将这种微生物与 BV 联系起来,并将该种细菌重新命名为阴道嗜血杆菌,后改称为加德纳菌。目前已确定加德纳菌属包括 4 个菌种,即阴道加德纳菌、莱奥波尔迪加德纳菌、皮氏加德纳菌和斯威辛斯基加德纳菌。其中阴道加德纳菌被证实与 BV 有很强的相关性,甚至被认为是判断 BV 的直接证据。加德纳菌对 BV 的致病机制与多种因素有关,包括细胞毒性、生物膜、对上皮细胞的黏附、对抗菌药物的耐药性和取代乳酸杆菌的能力,但这些因素间的相互作用尚未清楚。MUZNY 等^[12]运

用体外模型证实加德纳菌有很强的细胞毒性,与其接触的细胞可在 3 h 内死亡,该研究还发现 BV 患者阴道中分离出的加德纳菌细胞毒性更高,且具有更强的取代健康阴道乳酸杆菌的能力,从而使其数量大大增加。然而加德纳菌属也并不总是导致 BV 发生,该菌群可定植于健康、无症状或 BV 阴性女性的阴道内。因此,如何区分加德纳菌是定植株还是感染株,其分子病原学特征有无差异,尚有待进一步研究。

双路普雷沃菌是引起 BV 的主要厌氧菌。SMAYEVSKY 等^[13]发现,91% 的 BV 患者中分离到厌氧菌,而非 BV 患者中仅 18% 分离到厌氧菌,分离出的厌氧菌中 44% 为双路普雷沃菌及其他普雷沃菌。该菌可在下生殖道定植,有黏附和侵袭宫颈上皮细胞的倾向。双路普雷沃菌的致病性是其外膜含有内毒素和脂多糖,内毒素可损伤多巴胺能神经元细胞,脂多糖能诱导快速的血小板反应。另外早先的研究已发现双路普雷沃菌生长过程中产生的氨能促进阴道加德纳菌生长,而后者产生的氨基酸又可被双路普雷沃菌利用,提示二者的共生关系对 BV 的发生和发展具有重要意义。

2.3 妊娠期 BV 与不良妊娠结局的关系 近 20 年的流行病学研究表明,妊娠期 BV 的发生与不良妊娠结局,如早产、胎膜早破密切相关,已引起产科医师的广泛关注。国内有研究报道,在妊娠各时期一旦发现患有 BV,孕妇发生早产、胎膜早破的危险性均明显增加^[14],其中与早产、出生婴儿低体质量尤为相关^[8]。妊娠期 BV 使早产风险增加 2 倍以上,妊娠 20 周前发现患 BV 时,这种风险可进一步增至 4 倍,此外 BV 可使自然流产风险增加 9 倍以上^[15]。阴道菌群失调后,病原菌上行导致妊娠早期子宫感染是早产的危险因素之一^[16],另外也与 BV 致病菌产生多种活性酶有关,然而 BV 持续影响妊娠的病理生理机制仍有待研究。

3 妊娠期 AV

3.1 AV 的概念及发病率 1965 年 GARDNER 等^[17]提出 AV 的概念,因其不符合 BV 的诊断标准,也有学者称之为非特异性阴道炎。2002 年 DONDERS 等^[18]把 AV 定义为一种弥散渗出性阴道炎,以阴道上皮细胞脱落,伴大量脓性分泌物渗出为特征的临床症候群。AV 在非妊娠女性中的发病率,各地报道趋近一致:乌干达约 11.0% 女性中发现 AV^[19];保加利亚的女性中度和重度 AV 发病率为 11.8%^[20];俄罗斯女性 AV 平均发病率为 13.1%^[21]。我国有症状的女性中 AV 发病率为 23.7%^[22],这一比例高于其他地区。关于妊娠期 AV 研究较少,目前数据显示妊娠期 AV 发病率相对较低,为 4%~8%。

3.2 AV 主要病原菌及致病机制 AV 患者阴道菌

群的重要特征是需氧菌定植(包括链球菌、金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、大肠埃希菌及其他肠道来源的微生物)显著增多,而乳酸杆菌比例下降^[3,5]。国内外对于妊娠期 AV 的研究相对 BV 较少,国外研究报道妊娠期 AV 致病菌中表皮葡萄球菌占 27%,大肠埃希菌占 13%,棒状杆菌占 13%、无乳链球菌占 7%^[1]。DONDERS 等^[18]指出,导致 AV 的病原菌明显与 BV 不同,主要是 GBS、大肠埃希菌和肠球菌;特别是 GBS 与 AV 密切相关。AV 阴道菌群除了细菌种类组成不同外,细菌浓度也存在极大差异。文献^[23]报道 AV 阳性病例的需氧菌浓度总和是阴性病例的 10 倍,而乳酸杆菌的浓度降至 1/1 000。

GBS 也称无乳链球菌,是 β 溶血革兰染色阳性球菌,通常定植于下消化道和生殖道。RUMYANTSEVA 等^[23]应用荧光定量 PCR 法检测 AV 患者阴道中的病原菌,86% 的患者筛检出链球菌,其中 GBS 对绒毛膜的黏附和穿透力最强,危害较其他链球菌更大。研究表明,女性阴道和直肠位置毗邻,肠道内的 GBS 可由此进入阴道形成定植,是 GBS 进入阴道的途径之一,但该菌本身无动力,在阴道定植后如何上行迁徙至子宫,目前机制尚不完全清楚。最近的一些动物模型揭示,荚膜多糖(CPS)和透明质酸酶(HyLB)等多种细菌毒力因子在 GBS 上行感染中起到重要作用^[24]。GBS 通过炎症作用引起细胞因子,如白细胞介素(IL)-6、IL-8、IL-1、肿瘤坏死因子(TNF)等释放,刺激羊膜和蜕膜细胞释放磷脂酶 A 和前列腺素,从而引起子宫收缩,导致早产^[25]。胎膜内多种胎母细胞,如羊膜上皮细胞、胎儿巨噬细胞、蜕膜巨噬细胞、自然杀伤细胞(NK 细胞)和中性粒细胞等,对入侵的 GBS 进行识别后,启动和维持炎症反应,这种宿主免疫反应是造成胎儿损伤的关键因素。20 世纪 70 年代以来,GBS 所致临床感染,尤其是围生期感染逐年增多,妊娠期女性发生 GBS 感染与早产和产褥感染有关,研究表明 GBS 阳性者胎膜早破发生率明显高于阴性者^[26],新生儿发生 GBS 感染可引起败血症、肺炎和脑膜炎^[27]。国内关于此方面的研究较少,且由于对妊娠期女性阴道筛查取材和检测方法不同,报道的 GBS 定植率差别较大,有待进一步规范。

大肠埃希菌是最常见的人体肠道共生菌,同时也定植于女性阴道中,通常不引起感染。大肠埃希菌在女性生殖道内的上行途径与支原体相同,从阴道经子宫颈上行,但其毒力更强,甚至可穿过完整的胎膜引起羊水感染^[28],上升到羊膜腔的大肠埃希菌可刺激趋化因子、细胞因子、蛋白酶和炎症介质的产生,促使子宫肌层收缩,从而引发早产^[29]。除此之外,大肠埃希菌感染与其他不良妊娠结局也密切相关。MADHI

等^[30]研究了 129 例自发性流产患者,85 例患者从胎盘中检出了致病菌,22 例分离到大肠埃希菌,其中 8 例大肠埃希菌是唯一的病原菌。其他一些病例对照研究也证实大肠埃希菌宫内感染是宫内胎儿死亡的主要原因之一^[31-33]。在所有大肠埃希菌相关不良妊娠结局的发病机制中,一个共同且重要的阶段是阴道内大肠埃希菌的定植,但国内外相关文献不多,迫切需要开展阴道内大肠埃希菌定植与感染的动态变化、血清分型和危险因素的研究。

金黄色葡萄球菌阴道感染的主要致病机制不是上行感染,而是产生毒素,引发宿主免疫反应。在健康女性阴道内,金黄色葡萄球菌及其毒素可被乳酸杆菌产生的乳酸及代谢产物所抑制,当阴道内环境和菌群结构发生变化,乳酸杆菌减少时,金黄色葡萄球菌可成为引起 AV 的致病菌。该菌可引起毒性休克综合征(TSS),这是一种 T 细胞大量增殖的系统性疾病,给妊娠期乃至绝经前期女性带来巨大的困扰和威胁。TSS 是由金黄色葡萄球菌阴道感染后产生的中毒性休克综合征毒素-1 (TSST-1) 导致。研究表明 TSST-1 是一种独特的超抗原,由 *tst* 基因编码,具有穿过阴道上皮细胞的能力^[34]。LOGAN 等^[35]研究发现,妊娠期女性阴道内金黄色葡萄球菌的定植与 GBS 显著相关,且 GBS、粪肠球菌及屎肠球菌可显著诱导 TSST-1 表达 3 倍以上。这些证据表明,混合感染引起的 AV 中,多种需氧菌互相作用可导致更为严重的后果。

3.3 AV 与不良妊娠结局的关系 DONDEERS 等^[36]研究发现,无论是否伴有 BV,AV 都可能比 BV 更易引起妊娠并发症,如早产等。REZEBERGA 等^[37]发现,在妊娠 12 周之前检测到 AV,胎儿出生时发生绒毛膜羊膜炎和胎儿脐带炎的风险增加,可能与 IL-6、IL-8 水平增加有关。除此之外,AV 也与自发性流产有关。AV 的发病机制与阴道菌群变化、宿主免疫反应、激素水平变化等多种因素相关,但各因素之间的相互作用尚有待研究。

4 小 结

女性因妊娠期激素水平和阴道内环境的变化,可导致阴道内菌群结构的改变,从占据优势的乳酸杆菌转变为更多样、更复杂的菌群,这些菌群通常是阴道定植菌,与阴道感染密切相关,且对妊娠结局有重要影响。BV 的病原菌以厌氧菌和兼性厌氧菌为主,其中加德纳菌和双路普雷沃菌起主要作用;AV 的病原菌以需氧定植菌为主,如 GBS、大肠埃希菌及金黄色葡萄球菌等。无论 BV 还是 AV,都显著增加早产、流产等不良妊娠结局的风险。本文简要总结了上述病原菌的感染特点及与不良妊娠结局的研究进展,提示临床医师应对女性妊娠期阴道菌群变化给予关注。

参考文献

- [1] HAN C, LI H, HAN L, et al. Aerobic vaginitis in late pregnancy and outcomes of pregnancy[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(2): 233-239.
- [2] MA D, CHEN Y, CHEN T. Vaginal microbiota transplantation for the treatment of bacterial vaginosis: a conceptual analysis[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2019, 366(4): fnz025.
- [3] ROSEN G H, RANDIS T M, DESAI P V, et al. Group B Streptococcus and the vaginal microbiota[J]. *J Infect Dis*, 2017, 216(6): 744-751.
- [4] SERRANO M G, PARIKH H I, BROOKS J P, et al. Racio-ethnic diversity in the dynamics of the vaginal microbiome during pregnancy[J]. *Nat Med*, 2019, 25(6): 1001-1011.
- [5] PEEBLES K, VELLOZA J, BALKUS J E, et al. High global burden and costs of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sex Transm Dis*, 2019, 46(5): 304-311.
- [6] KERO K, RAUTAVA J, SYRJANEN K, et al. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017, 36(11): 2215-2219.
- [7] LI X D, TONG F, ZHANG X J, et al. Incidence and risk factors of bacterial vaginosis among pregnant women: a prospective study in Maanshan City, Anhui Province, China[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(8): 1214-1222.
- [8] HAUTH J C, GOLDENBERG R L, ANDREWS W W, et al. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(26): 1732-1736.
- [9] DESSEAUME D, CHANTREL J, FRUCHART A, et al. Prevalence and risk factors of bacterial vaginosis during the first trimester of pregnancy in a large French population-based study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 163(1): 30-34.
- [10] PENDHARKAR S, MAGOPANE T, LARSSON P G, et al. Identification and characterisation of vaginal lactobacilli from South African women[J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 43.
- [11] ADULOJU O P, AKINTAYO A A, ADULOJU T. Prevalence of bacterial vaginosis in pregnancy in a tertiary health institution, south western Nigeria[J]. *Pan Afr Med J*, 2019, 33: 9.
- [12] MUZNY C A, TAYLOR C M, SWORDS W E, et al. An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis[J]. *J Infect Dis*, 2019, 220(9): 1399-1405.
- [13] SMAYEVSKY J, CANIGIA L F, LANZA A, et al. Vaginal microflora associated with bacterial vaginosis in non-pregnant women: reliability of sialidase detection[J]. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2001, 9(1): 17-22.

- [14] 戴婉波, 杨芬红. 妊娠期合并细菌性阴道病患者 120 例妊娠结局临床分析[J]. 中国社区医师(医学专业), 2010, 12(17): 104-105.
- [15] SUBTIL D, BRABANT G, TILLOY E, et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2018, 392(10160): 2171-2179.
- [16] LEITCH H, BODNER-ADLER B, BRUNBAUER M, et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189(1): 139-147.
- [17] GARDNER H L, KAUFMAN R H. Tumors of the vulva and vagina condylomata acuminata[J]. Clin Obstet Gynecol, 1965, 8(4): 938-945.
- [18] DONDERS G G, VEREECKEN A, BOSMANS E, et al. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis [J]. BJOG, 2002, 109(1): 34-43.
- [19] DONDERS G G, GONZAGA A, MARCONI C, et al. Increased vaginal pH in Ugandan women; what does it indicate[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35(8): 1297-1303.
- [20] DERMENDJIEV T, PEHLIVANOV B, HADJIEVA K, et al. Epidemiological, clinical and microbiological findings in women with aerobic vaginitis[J]. Akush Ginekol (Sofia), 2015, 54(9): 4-8.
- [21] RUMYANTSEVA T A, BELLEN G, SAVOCHKINA Y A, et al. Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 294(1): 109-114.
- [22] FAN A, YUE Y, GENG N, et al. Aerobic vaginitis and mixed infections: comparison of clinical and laboratory findings[J]. Arch Gynecol Obstet, 2013, 287(2): 329-335.
- [23] RUMYANTSEVA T A, BELLEN G, SAVOCHKINA Y A, et al. Diagnosis of aerobic vaginitis by quantitative real-time PCR[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 294(1): 109-114.
- [24] ARMISTEAD B, OLER E, ADAMS W K, et al. The double life of group B Streptococcus: a symptomatic colonizer and potent pathogen[J]. J Mol Biol, 2019, 431(16): 2914-2931.
- [25] VORNHAGEN J, ADAMS W K M, RAJAGOPAL L. Perinatal group B streptococcal infections: virulence factors, immunity, and prevention strategies[J]. Trends Microbiol, 2017, 25(11): 919-931.
- [26] LOPEZ Y, PARRA E, CEPAS V, et al. Serotype, virulence profile, antimicrobial resistance and macrolide-resistance determinants in Streptococcus agalactiae isolates in pregnant women and neonates in Catalonia, Spain[J]. Enferm Infecc Microbiol Clin, 2018, 36(8): 472-477.
- [27] DOARE K L. Global maternal group B Streptococcus colonisation[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(9): 992-993.
- [28] PAGE J M, BARDSLEY T, THORSTEN V, et al. Stillbirth associated with infection in a diverse U. S. Cohort [J]. Obstet Gynecol, 2019, 134(6): 1187-1196.
- [29] ROMERO R, DEY S K, FISHER S J. Preterm labor: one syndrome, many causes [J]. Science, 2014, 345(6198): 760-765.
- [30] MADHI S A, CUTLAND C L, JOSE L, et al. Safety and immunogenicity of an investigational maternal trivalent group B Streptococcus vaccine in healthy women and their infants; a randomised phase 1b/2 trial[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(8): 923-934.
- [31] VOGEL J P, CHAWANPAIBOON S, MOLLER A B, et al. The global epidemiology of preterm birth [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 52(1): 3-12.
- [32] MALECKIENE L, NADISAUSKIENE R, STANKEVICIENE I, et al. A case-referent study on fetal bacteremia and late fetal death of unknown etiology in Lithuania[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000, 79(12): 1069-1074.
- [33] MADHI S A, BRINER C, MASWIME S, et al. Causes of stillbirths among women from South Africa: a prospective, observational study[J]. Lancet Glob Health, 2019, 7(4): e503-e512.
- [34] SHARMA H, SMITH D, TURNER C E, et al. Clinical and molecular epidemiology of staphylococcal toxic shock syndrome in the United Kingdom[J]. Emerg Infect Dis, 2018, 24(2): 258-266.
- [35] LOGAN L K, HEALY S A, KABAT W J, et al. A prospective cohort pilot study of the clinical and molecular epidemiology of Staphylococcus aureus in pregnant women at the time of group B streptococcal screening in a large urban medical center in Chicago, USA [J]. Virulence, 2013, 4(7): 654-658.
- [36] DONDERS G, BELLEN G, GRINCEVICIENE S, et al. Aerobic vaginitis: no longer a stranger[J]. Res Microbiol, 2017, 168(9/10): 845-858.
- [37] REZEBERGA D, LAZDANE G, KROICA J, et al. Placental histological inflammation and reproductive tract infections in a low risk pregnant population in Latvia[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2008, 87(3): 360-365.

(收稿日期: 2020-12-02 修回日期: 2021-06-05)