

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.038

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.038>

## 胎膜早破导致羊水菌群改变对妊娠结局的影响

吕安平<sup>1</sup> 综述 马亚男<sup>1</sup>, 樊赛男<sup>2</sup>, 张坤<sup>2</sup>, 张金萍<sup>2</sup> 审校

(1. 上海交通大学附属第六人民医院儿科, 上海 200233; 2. 上海交通大学附属第六人民医院东院儿科, 上海 201106)

**[摘要]** 胎膜早破(premature rupture of membranes, PROM)是妊娠期常见并发症, 发生率在20%以上。PROM常对母儿造成多方面的严重不良影响, 尤其是新生儿感染性疾病的发生率显著增加。孕周越小、破膜时间越长对母儿结局的影响越大。传统观念认为胎儿在宫内发育的过程是无菌的, 但随着研究方法的快速发展, 针对于微生物的研究方法从传统的培养到现代分子生物学检测的进步, 研究者已经认识到胎盘、羊水中存在微生物, 并且可能对母儿产生不良影响。近年来已经认识到胎膜早破可以导致羊水菌群发生改变, 而这种改变是否是导致不良妊娠结局的关键因素仍需进一步研究。

**[关键词]** 胎膜早破; 羊水菌群; 妊娠结局

## Effect of amniotic fluid flora changes on pregnancy outcome caused by premature rupture of membranes

LÜ Anping<sup>1</sup>, MA Yanan<sup>1</sup>, FAN Sainan<sup>2</sup>, ZHANG Kun<sup>2</sup>, ZHANG Jinping<sup>2</sup>

(1. Department of Pediatrics, Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233; 2. Department of Pediatrics, East Hospital of the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201106, China)

**Abstract** Premature rupture of membranes (PROM) is a common complication during pregnancy, with an incidence of more than 20%, and often causes serious adverse effects on mothers and infants in many aspects, especially the incidence of neonatal infectious diseases is significantly increased. The smaller the gestational age and the longer the time of rupture of the membrane, the greater the impact on the outcome of the mother and fetus. The traditional view is that the process of fetal development in uterus is aseptic, but with the rapid development of research methods, the research methods for microorganisms have changed from traditional culture to modern molecular biological detection. Researchers have recognized that there are microorganisms in placenta and amniotic fluid, which may affect mother and fetus. In recent years, it has been recognized that premature rupture of membranes can lead to changes in amniotic fluid flora, and whether this change is a key factor leading to adverse pregnancy outcomes or not should be studied further.

**Keywords** premature rupture of membranes; amniotic fluid flora; pregnancy outcome

收稿日期 (Date of reception): 2020-02-29

通信作者 (Corresponding author): 张金萍, Email: zhang-jin-ping@163.com

基金项目 (Foundation item): 上海浦东科经委课题 (PKJ2017-Y09)。This work was supported by the Project of Shanghai Pudong Science and Economic Commission, China (PKJ2017-Y09).

胎膜早破(premature rupture of membranes, PROM)指胎膜破裂发生于产程正式开始前,是妊娠期多发性并发症,发生率为6%~16%,其中足月PROM占妊娠总数10%,未足月PROM占妊娠总数2.0%~3.5%<sup>[1]</sup>,是造成孕产妇感染、难产及新生儿感染的高危因素。人体含有大量的细菌、病毒及真核等微生物。正常微生物群对维护宿主的生理功能发挥着重要作用,如参与物质代谢、抵御外来病原菌入侵、促进免疫系统发育成熟、调节免疫反应以及增强黏膜屏障功能等<sup>[2]</sup>。微生物的改变在很多疾病的发生与发展中起到了至关重要的作用。近年来,国内外对微生物的最新研究<sup>[3-4]</sup>认为,其紊乱失衡与各种肠炎等消化系统疾病、心血管系统疾病、代谢性疾病以及各种免疫性疾病、过敏性疾病的发生、发展息息相关。以往研究<sup>[5]</sup>认为羊水在母体羊膜破裂前处于无菌状态。近年研究<sup>[6]</sup>证实:即使没有发生PROM,孕妇胎盘、羊水和新生儿胎粪中仍存在微生物,且这些微生物主要为大肠杆菌属、明串珠菌属等。PROM后会对羊水菌群造成改变,菌群的改变会对母胎造成哪些影响,而这些影响对于不良妊娠有何相关性将是我们综述的重点。

## 1 对羊水菌群认识的转变

羊水是充盈于羊膜腔内的液体,胚胎在子宫中的发育离不开羊水。羊水的来源、量和成分随孕周不同而有所变化。妊娠早期的羊水主要来自母体血清经胎膜渗入羊膜腔的透析液;妊娠中期以后,胎儿尿液成为羊水的主要来源,而透析液含量逐渐降低;妊娠晚期胎肺参与羊水的生成,大约350 mL/d液体从肺泡分泌至羊膜腔。另外羊膜、脐带华通胶及胎儿皮肤渗出的液体也参与其中,但量少。羊水循环中任何一个环节出现了问题,羊水量就会发生变化。羊水不仅参与到了胎儿的生长发育,机体代谢等生理过程,同时也可缓冲妊娠中晚期子宫假性宫缩或其他外力因素导致的胎儿损伤,为胎儿各个器官的发育成熟提供相对稳定的内环境。所以作为胎儿的生长环境,羊水的量和成分均起着至关重要的作用<sup>[7]</sup>。

1900年法国医生巴斯德研究所儿科医生Henry Tissier声明“胎儿存在于无菌的环境中”,认为胎盘在母体泌尿生殖道和胎儿之间形成一个无菌屏障,人们通常认为子宫环境是无菌的。因为细菌

的存在会导致全身炎症反应及多器官损伤,对胎儿的生长发育甚至于生命构成严重威胁。Stroup<sup>[8]</sup>通过实验证明分娩时间短的产妇羊水中不含可培养到的细菌,分娩时间长的产妇羊水培养的结果为阳性。研究者表示这可能与分娩时间长或者收集标本过程中羊水受到了污染所致。也有研究<sup>[9]</sup>发现胎便中存在可培养的菌群,其检出率与PROM时间及胎便排出时间存在关联性,胎便排出时间与出生的时间间隔越长越容易检出细菌。这说明婴儿出生后细菌进入到婴儿的胎便中需要一定的时间,而新生儿生后肠道微生物的定植是迅速的,故而胎粪中所检测出的菌群并不能代表胎儿宫内情况。这也进一步坚定了学者们对羊水是无菌这一观点的认可。直到Jiménez等<sup>[10]</sup>从健康新生儿的胎粪中检出肠球菌属和葡萄球菌属,并从剖宫产动物粪便中分离出口服的标记菌株进行PCR检测推翻了这一观点,羊水及胎儿发育环境并不是无菌状态的,从而导致我们对母胎生长的环境有了新的认识。

既往研究者主要是以单纯的细菌培养及显微镜技术来检测羊水微生物,其敏感性差、准确率低、耗时长,基于培养的方法,约有90%的羊水样本是检测不到微生物的,偶尔检测到微生物的样本也可能是因为前临床及临床的感染所致<sup>[11]</sup>。但随着现代分子生物学的快速发展,这种技术已经被越来越多的研究者所摒弃,取而代之的是应用宏基因或16SrRNA测序技术对微生物DNA进行分析<sup>[12-13]</sup>。这一转变使得“子宫内环境是无菌的”这一观点受到了巨大的挑战,越来越多的文献<sup>[14-15]</sup>报道,在无任何感染迹象的胎儿脐血、羊水、胎膜和胎粪中,均可检测到细菌。有研究<sup>[16]</sup>证实,子宫羊水中存在的细菌由于其数量和多样性太低而不能对婴儿肠道细菌定植产生任何影响。但随着近年来针对于宫内菌群的研究,包括对胎盘、羊水、胎便中微生物的检测,Collado等<sup>[17]</sup>研究提示,羊水菌群可能对新生儿肠道菌群的建立起重要作用。由于宫腔内菌群数量较少,与下生殖道内的菌群在种类和数量上明显不同,宫内少量菌群定植并未导致明显母儿并发症如早产、PROM、绒毛膜羊膜炎及新生儿感染等发生,表明这些少量的细菌在宫内定植是非病理性的<sup>[18]</sup>。Wassenaar等<sup>[19]</sup>研究认为,羊水及胎盘定植的细菌至少是无害的,胎儿在发育过程中也产生了与胎盘和羊水菌群及其产物的交流机制,但是否对胎儿有益不得而知。

## 2 PROM对羊水菌群的影响

绒毛膜和羊膜共同构成胎膜,为胎儿提供密闭环境,保护胎儿的生长、发育,临床上受各种因素(感染、微量元素缺乏、酶类作用、宫腔内压力增高、宫颈机制不全、细胞凋亡等)的影响会导致产妇出现PROM,经常是各种因素相互影响,其中宫内感染及由此导致的炎症反应在PROM发生中发挥了重要作用<sup>[20]</sup>。孕妇在妊娠期间体内激素分泌水平的变化以及自身免疫抑制作用改变,从而导致阴道内菌群失衡,失去以乳杆菌为主导的防护,大肠杆菌、无乳链球菌及白色念珠菌等致病菌的生长会诱发胶原酶、金属蛋白酶与弹性蛋白酶的出现,使胎膜胶质与基质直接发生降解,致使胎膜局部的抗张能力明显降低,同时解脲支原体和沙眼衣原体等病原微生物可诱发胎膜上的磷脂分解,使花生四烯酸增加,诱导机体前列腺素合成增加,刺激子宫收缩,并产生细胞毒性,促使胎膜破裂。相关研究<sup>[21]</sup>表明:PROM与宫内感染两者往往互为因果关系,PROM的主要并发症之一是宫内感染。一方面,发生PROM后,阴道内环境会从弱酸性变成弱碱性,导致孕妇阴道菌群中的表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌及溶血性链球菌的比例明显上升,而乳酸杆菌等的比例明显下降,阴道内的致病菌及条件致病菌会沿着生殖道上行直接进入宫腔,进而诱发宫内感染。对于阴道微生物如何进入宫腔导致羊膜感染有以下推论:1)微生物经阴道上行与子宫蜕膜接触、繁殖,感染羊膜进入羊水;2)阴道微生物穿透胎膜进入羊水,在羊水中繁殖然后侵袭羊膜。另一方面,妊娠中后期羊水中存在多种细胞因子[IL6, IL8, MCP-1(monocyte chemoattractant protein-1)等]、溶菌酶、过氧化氢酶及免疫球蛋白,且具有一定的抑菌和抗菌能力,在PROM初期,可以暂时抑制细菌生长繁殖,但随着PROM时间的延长,羊水量的持续丢失,导致细胞因子丢失过多,羊水的抗感染能力下降,或者阴道内细菌过多,都会造成逆行感染<sup>[22]</sup>。Aboyeji等<sup>[23]</sup>在PROM羊水中分离出细菌阳性率为44.4%,细菌种类主要为加德纳阴道菌占29.1%,念珠菌占23.0%,金黄色葡萄球菌占18.7%,化脓链球菌占16.6%,凝固酶阴性葡萄球菌占6.3%,克雷白杆菌占6.3%,在胎膜未破组羊水分离出的细菌仅有念珠菌和金黄色葡萄球菌。细菌快速繁殖能力,单株或多株细菌的过度繁殖可能致病,而低丰度、多种细菌的结合体可能不会对妊娠产生影响,因为细菌的种

类和均匀性增加使得细菌数量的自我调节成为可能,避免了某种细菌过度繁殖的出现。这可能解释了羊水无致病性的原因,而PROM导致羊水菌群发生了质和量的变化,破坏了这种调节能力,使得母儿结局不良。但目前临床上可开展的检测方法十分有限,高通量测序并未普及,未来如果能对PROM产妇的羊水进行高通量测序,就可以全面知道菌群的变化,并且早期给予干预,减少母儿不良结局的发生。

## 3 PROM导致羊水菌群改变对母亲的影响

羊水中固有的菌群定植到底对母儿有何具体作用,目前尚无定论,但可以确定的是无PROM的羊水菌群对母儿并无负面影响<sup>[19]</sup>。发生PROM后,母儿天然的保护屏障会被破坏掉,使得羊膜腔直接与外界相通,羊水丢失,破坏了阴道的酸碱度,随着破膜时间的延长,阴道的检查次数增加,存在于阴道内的致病菌及条件致病菌会沿着生殖道上行感染至羊膜腔,同时羊水持续丢失,会使得羊水中具有抗感染能力的细胞因子丢失及羊水的自净能力明显下降,最终导致羊水菌群发生改变。Aboyeji等<sup>[23]</sup>研究结果也证实这一点,PROM导致羊水中出现阴道加德纳菌、金黄色葡萄球菌、念珠菌及凝固酶阴性葡萄球菌等致病菌并快速繁殖,明显增加了不良妊娠结局的发生,如产妇面临的危险有绒毛膜羊膜炎、胎盘早剥及难产等,且破膜时间越长风险越大,严重威胁着产妇生命。

### 3.1 感染

羊膜腔内感染是PROM产妇最常见的并发症,经大量临床病例统计,PROM者产后感染发生率比未破膜者高达100倍,通过对PROM者胎盘胎膜的病理检查,由于研究对象及入选标准不同,证实绒毛膜羊膜炎的发生率高达33%~71%<sup>[24]</sup>,主要是由解脲支原体、假丝酵母菌等致病菌的感染激活溶酶体酶而导致绒毛膜羊膜炎。文献<sup>[25]</sup>报道,PROM持续的时间是羊膜腔内感染的高危因素,随着破膜时间的延长,其绒毛膜羊膜炎的发生率越高,感染程度越大。PROM距临产或胎儿娩出时间越长,母儿并发症的发生率显著增加,这些并发症的发生与破膜时间延长导致的菌群紊乱有关。发生的机制主要有以下几个方面:1)发生PROM后,阴道内如肠球菌、棒状杆菌以及加特纳菌等致病菌上行进入宫腔侵犯羊膜、胎盘、子

宫内膜, 尤其有宫缩时, 宫缩间隙时的负压吸引作用加快感染的扩散; 2) PROM使阴道内常驻菌群(乳酸杆菌、表皮葡萄球菌、白色念珠菌、支原体等)上行至宫腔异位生长而引发感染; 3) PROM使羊水持续丢失, 会使得羊水中具有抗感染能力的细胞因子(IL6, IL8, MCP-1等)、溶菌酶、过氧化氢酶及免疫球蛋白等丢失及羊水的自净能力明显下降, 从而导致感染。所以对破膜后12 h未自然临产的PROM产妇应进行积极的剖宫产或引产, 这对减少破膜时间延长造成的宫内感染、产褥病等并发症十分有利, 但PROM者剖宫产术后感染率明显高于阴道分娩, 因剖宫产时宫腔组织创伤、渗血、渗液, 这些组织液利于表皮葡萄球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、假丝酵母菌等病原菌生长, 此外, 宫内炎性分泌物可以污染盆腔及腹部切口, 从而导致切口感染、子宫内膜炎, 甚至盆腔腹膜炎及败血症等一系列严重并发症, 危及孕产妇生命。

### 3.2 难产

PROM和难产互为因果关系, 有难产因素时易发生PROM, 而PROM导致的绒毛膜羊膜炎也是难产的常见诱发因素<sup>[26]</sup>, PROM使羊水菌群紊乱, 羊水中如金黄色葡萄球菌、链球菌、大肠埃希菌、念珠菌等高毒力的致病菌可使子宫及宫颈对催产素的敏感性降低, 影响诱发有规律的有效宫缩, 或虽可产生规律宫缩, 但往往发生宫缩乏力, 使宫颈扩张延缓, 容易造成胎方位异常, 产程停滞, 使难产率增加。朱玲等<sup>[27]</sup>研究也证实, 随着破膜时间的延长, 难产率、产后出血率显著上升, 并表示与炎症影响子宫收缩密切相关。PROM后尽早引产及合适的引产措施有利于促进子宫收缩的及早出现, 帮助胎头正确入盆, 可以很好的避免胎位异常导致的一系列风险, 如产程异常、继发性子宫收缩乏力、胎儿窘迫等。因此, 对于PROM的产妇, 因为宫腔内环境中B族链球菌、大肠杆菌、类杆菌属、阴道加德纳菌和梭形杆菌等致病菌及条件致病菌大量繁殖, 而乳酸杆菌等有益菌的比例明显下降, 导致其内环境紊乱, 从而产生不良并发症, 从而增加母胎风险, 建议早期干预处理。

### 3.3 胎盘早剥

胎盘早剥的病因目前尚未完全明了, 一般认为胎盘血管病变占胎盘早剥病因的第1位, 而PROM亦是导致胎盘早剥的重要诱因, PROM孕

妇发生胎盘早期剥离的危险性较无PROM者增加3倍, 可能与PROM后伴发绒毛膜羊膜炎有关, 并造成不良结局<sup>[28-29]</sup>。PROM并发胎盘早剥原因可能是PROM后羊水菌群紊乱, 葡萄球菌、大肠杆菌等化脓性细菌大量增殖, 嗜中性粒细胞的浸润使蜕膜凝血功能障碍、蜕膜细胞黏附性减弱、羊膜脆性增加, 易造成底蜕膜和子宫壁分离<sup>[30]</sup>。Major等<sup>[31]</sup>对765例20~36孕周PROM的孕妇进行研究, 并与同期无PROM的11 240例孕妇作对照, 结果表明研究组胎盘早剥发生率为50%(38/756), 明显高于对照组的0.9%(97/11 240)。PROM合并胎盘早剥易导致产后出血、DIC(disseminated intravascular coagulation)、新生儿窒息, 甚至有死胎出现。因此对于PROM的孕母, 打破了宫腔环境中支原体、厌氧菌、需氧菌、念珠菌等微生物相互制约处于的动态平衡, 从而导致炎症反应, 增加胎盘早剥的风险, 临床医生应对胎膜早破导致的胎盘早剥引起足够重视, 这对减少不良妊娠结局均具有重要意义。

## 4 PROM导致羊水菌群改变对胎儿的影响

PROM导致胎膜失去天然屏障的作用, 病原微生物容易直接进入羊膜腔, 导致羊膜腔内菌群紊乱, 胎儿在宫内不断吸入被细菌感染的羊水, 发生全身感染, 导致早产、感染性肺炎、新生儿败血症等不良结局, 严重者导致围生儿死亡。文献<sup>[32-33]</sup>报道, 宫内感染导致新生儿不良预后风险显著增加。PROM至新生儿出生间隔时间越久, 新生儿病原菌阳性检出率越高, 主要是葡萄球菌、大肠埃希菌、肺炎克雷伯杆菌、无乳链球菌、产单核细胞增生性李斯特菌等<sup>[34]</sup>。田晓利等<sup>[35]</sup>报道PROM与出生间隔 $\leq 12$  h, 新生儿病原菌阳性检出率为13.04%; 13~72 h的阳性检出率为95.36%, > 72 h时, 阳性率为100%。文献<sup>[36]</sup>报道, 新生儿感染程度与破膜时间呈正相关, 随着破膜时间的延长, 新生儿感染率增加, 若破膜时间>24 h, 感染率增加5~10倍, 破膜时间>48 h的新生儿感染率可达100%。考虑为PROM时间的延长加重了菌群紊乱导致增加了宫内感染的机会, 从而胎儿宫内窘迫、早产、肺炎等并发症随之增加。

### 4.1 早产

中国每年约1 600万新生儿中约120万是早产儿, 早产发生率约为7%, 居全球第2位。文献<sup>[37-38]</sup>报道, PROM主要并发症是早产, 尽

管产科积极干预, 仍有约50%孕妇在破膜发生1周内分娩, 约占早产原因的1/3。菌群紊乱及相关炎症是早产途径的主要启动者<sup>[39]</sup>。早产相关微生物的主要来源是泌尿生殖道微生物的上行感染或微生物经血液循环进入宫内引起感染, 而PROM后极易导致微生物上行感染。研究<sup>[17]</sup>提示: 正常妊娠的羊水细菌主要以变形菌门为主, 其特点是丰度低、多样性低。而PROM早产者羊水中的常见病原体包括解脲支原体、人型支原体、具核梭杆菌、阴道加德纳菌和拟杆菌<sup>[40]</sup>。PROM后羊水菌群的改变导致早产的可能机制主要是以下几点: 1) 细菌产生的内毒素会诱发胎膜、蜕膜释放花生四烯酸, 导致局部或全身前列腺素(如prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>)含量上升引发子宫过早收缩进而出现早产; 2) 菌群产生大量的细菌代谢产物如脂多糖(LPS)引起促炎因子及前列腺素水平的升高, 促使常驻菌或致病菌进入母胎循环, 促发中性粒细胞释放促炎因子导致炎症反应, 最终导致早产<sup>[41]</sup>; 3) PROM致羊水大大减少, 降低了宫腔壁对于胎儿压力的缓冲作用, 从而影响胎盘血液循环, 也可诱发胎儿早产。由于早产儿胎龄小, 体重低, 肺部发育不完善, 因此会出现新生儿呼吸窘迫综合征、脑室内出血、坏死性小肠结肠炎、早发型败血症等一系列严重并发症, 需引起临床工作者的高度重视。但目前对于不同PROM孕妇, 其羊水菌群变化的趋势是什么, 哪种菌群的紊乱与最终的早产有关, 还有待于进一步研究。

#### 4.2 胎儿窘迫

PROM后孕产妇生殖道致病菌和条件致病菌上行致羊水菌群紊乱, 羊水中无乳链球菌、具核梭杆菌和小肠解脲支原体的丰度改变导致绒毛膜羊膜炎, 可能与其激活溶酶体酶有关<sup>[42]</sup>。绒毛膜羊膜炎的发生会直接导致胎儿窘迫发生率显著提高<sup>[43]</sup>。当胎盘胎膜发生炎症时, 绒毛膜内出现多核细胞浸润, 继而胎盘绒毛间质组织受损, 纤维蛋白和胎盘血管病变, 直接影响绒毛血管合体膜的转运机制, 导致胎儿缺氧及营养物质缺乏, 最终发生胎儿窘迫。此外PROM后羊水持续流失, 羊水缓冲宫内压力的作用降低, 宫壁直接压迫胎体和脐带, 影响胎盘血液循环, 胎儿缺氧, 直接导致胎儿窘迫的发生率上升。所以对于PROM的产妇, 要密切监测胎儿胎动次数及胎心率的变化, 一旦发生胎儿窘迫, 要权衡利弊, 选择最适分娩时机、最佳分娩方式终止妊娠, 提高新生儿的存活率。

#### 4.3 新生儿感染

PROM引发的新生儿感染也是常见的并发症, 感染部位常见于呼吸道、皮肤、眼部及胃肠道等。PROM使胎膜丧失了屏障保护功能, 阴道内菌群失调, 乳酸杆菌等有益菌含量明显下降, 有利于假丝酵母菌、肠球菌、棒状杆菌以及加特纳菌等致病菌繁殖, 病原菌自阴道上行至子宫腔导致羊膜炎, 羊水细菌中的加德纳阴道菌、假丝酵母菌、金黄色葡萄球菌等致病菌大量繁殖<sup>[23]</sup>, 胎儿经吸入、吞入污染的羊水或血行感染以及长期暴露于炎性环境中, 显著增加了围产期多种疾病的发生率, 如新生儿感染(重症肺炎与败血症)、甚至死胎与死产等<sup>[44-45]</sup>。新生儿感染性疾病主要表现为肺炎及败血症。PROM持续时间超过72 h明显增加母儿感染的风险, 是新生儿肺炎的独立危险因素<sup>[46]</sup>。其原因可能是PROM导致的绒毛膜羊膜炎可诱发胎儿肠炎和胃肠高动力而导致胎粪在子宫内排泄<sup>[47]</sup>, 胎粪可促进羊水中细菌生长, 抑制羊水的抑菌特性, 拮抗宿主防御系统<sup>[48]</sup>, 使羊水中微生物的组成及多样性发生改变, 胎儿吞咽被感染的羊水, 胎肺直接暴露于炎性环境中, 病原微生物及感染产物产生大量细胞因子, 在炎症因子及炎症反应的共同作用下, 胎儿肺泡和肺间质中性粒细胞浸润, 增加内皮细胞通透性, 导致肺部炎症反应。绒毛膜羊膜炎又可使胎儿在宫内缺氧, 使胎儿出现喘息性呼吸, 将有胎粪的羊水吸入气管和肺内, 阻塞气道, 更易并发肺部感染<sup>[49]</sup>。早发型新生儿败血症发生在生后7 d内, 感染常发生在出生前或出生时, 与围产因素有密切关系。长时间的胎膜破裂是早发型新生儿败血症的主要危险因素, 胎儿在宫内感染的情况下, 细菌、毒素进行血液循环, 可进一步刺激已活化的单核和巨噬细胞, 释放大量的细胞因子和炎性介质, 诱发和加重脏器功能障碍, 如果不治疗, 病死率高达50%。病原菌研究显示, 革兰氏阳性球菌是PROM致新生儿感染的主要病原菌, 其次是革兰氏阴性杆菌, 真菌是PROM后致早产儿感染的常见致病菌<sup>[50]</sup>。目前尚不清楚PROM后羊水中到底何种菌群及其代谢产物在新生儿感染中发挥主要作用以及具体机制如何, 仍需研究者深入研究。

#### 5 结语

孕妇出现PROM后极易导致羊水菌群发生紊乱, 进而导致母胎不良结局如宫内感染率、新生儿窘迫率、新生儿肺炎率、早发型败血症率等并发

症的发生率显著升高, 并与破膜时间呈正相关, 严重威胁着母儿的生命健康; 孕周不同的产妇 PROM 伴新生儿感染的发生率也不同, 孕周越短, PROM 时间越长, 母儿并发症发生率就越高。但同时仍有很多谜团等着人类进一步探索, 如 PROM 后以哪些菌群变化为主? 这些菌群的变化及其代谢产物导致母儿并发症的具体机制是什么? 这些问题还需要技术的进步及研究者对其深入研究。羊水为胎儿的生长发育提供必须的宫内环境, 羊水微环境关系着一个生命的起始, 甚至会影响一个人的健康, 期待更多关于羊水菌群的研究, 进一步解析 PROM 致羊水菌群改变对妊娠结局影响的具体机制, 并可以早期识别、及时诊断、准确处理, 减少对母儿不良妊娠结局及产妇和新生儿的远期不良影响。

## 参考文献

1. Mader J, Craig C. Management of group B streptococcus-positive women with preterm premature rupture of the membranes: still a therapeutic dilemma[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2018, 40(12): 1627-1631.
2. Zhang M, Ma W, Zhang J, et al. Analysis of gut microbiota profiles and microbe-disease associations in children with autism spectrum disorders in China[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 13981.
3. Wang P, Wang Y, Lu L, et al. Alterations in intestinal microbiota relate to intestinal failure-associated liver disease and central line infections[J]. *J Pediatr Surg*, 2017, 52(8): 1318-1326.
4. Fialho A, Fialho A, Kochhar G, et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth by glucose breath test and coronary artery disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2018, 63(2): 412-421.
5. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(11): 4410-4415.
6. Koleva PT, Kim JS, Scott JA, et al. Microbial programming of health and disease starts during fetal life[J]. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2015, 105(4): 265-277.
7. 王晓静, 马颖, 张雅丽. 妊娠晚期特发性羊水偏少孕妇羊水成分变化及对妊娠结局的影响[J]. *中国计划生育学杂志*, 2018, 26(6): 494-499.  
WANG Xiaojing, MA Ying, ZHANG Yali. Changes of amniotic fluid composition and its effect on pregnancy outcome in pregnant women with idiopathic oligohydramnios in the third trimester of pregnancy[J]. *Chinese Journal of Family Planning*, 2018, 26(6): 494-499.
8. Stroup PE. Amniotic fluid infection and the intact fetal membrane[J]. *Obstet Gynecol*, 1962, 19: 736-739.
9. Hansen R, Scott KP, Khan S, et al. First-pass meconium samples from healthy term vaginally-delivered neonates: an analysis of the microbiota[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0133320.
10. Jiménez E, Marín ML, Martín R, et al. Is meconium from healthy newborns actually sterile?[J]. *Res Microbiol*, 2008, 159(3): 187-193.
11. Lewis JF, Johnson P, Miller P. Evaluation of amniotic fluid for aerobic and anaerobic bacteria[J]. *Am J Clin Pathol*, 1976, 65(1): 58-63.
12. Seferovic MD, Pace RM, Meyer KM, et al. 113: Taxonomic changes of placental microbes with bacterial-metabolized ursodeoxycholic acid treatment in IHCP is indicative of a functional placental microbiome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(1): S81.
13. Theis KR, Romero R, Greenberg JM, et al. No consistent evidence for microbiota in murine placental and fetal tissues[J]. *mSphere*, 2020, 5(1): e00933-19.
14. Parnell LA, Briggs CM, Cao B, et al. Microbial communities in placentas from term normal pregnancy exhibit spatially variable profiles[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11200.
15. Leon LJ, Doyle R, Diez-Benavente E, et al. Enrichment of clinically relevant organisms in spontaneous preterm-delivered placentas and reagent contamination across all clinical groups in a large pregnancy cohort in the United Kingdom[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2018, 84(14): e00483-18.
16. Nagpal R, Tsuji H, Takahashi T, et al. Sensitive quantitative analysis of the meconium bacterial microbiota in healthy term infants born vaginally or by cesarean section[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 1997.
17. Collado MC, Rautava S, Aakko J, et al. Human gut colonisation may be initiated in utero by distinct microbial communities in the placenta and amniotic fluid[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 23129.
18. 钟世林, 李光磊, 陈川, 等. 足月妊娠宫腔和宫腔周围内环境菌群的特征对比分析[J]. *现代妇产科进展*, 2019, 28(5): 333-338.  
ZHONG Shilin, LI Guanglei, CHEN Chuan, et al. The comparative analysis of microflora characteristics in uterine cavity and its surrounding environment in term delivery women[J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*, 2019, 28(5): 333-338.
19. Wassenaar TM, Panigrahi P. Is a foetus developing in a sterile environment?[J]. *Lett Appl Microbiol*, 2014, 59(6): 572-579.
20. Helmo FR, Alves EAR, Moreira RAA, et al. Intrauterine infection, immune system and premature birth[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2018, 31(9): 1227-1233.
21. Linehan LA, Walsh J, Morris A, et al. Neonatal and maternal outcomes following midtrimester preterm premature rupture of the membranes: a retrospective cohort study[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2016, 16: 25.
22. Lee SM, Park KH, Jung EY, et al. Frequency and clinical significance

- of short cervix in patients with preterm premature rupture of membranes[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174657.
23. Aboyeji AP, Abdul IF, Ijaiya MA, et al. The bacteriology of pre-labour rupture of membranes in a Nigerian teaching hospital[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2005, 25(8): 761-764.
  24. Been JV, Zimmermann LJ. Histological chorioamnionitis and respiratory outcome in preterm infants[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2009, 94(3): F218-F225.
  25. 唐春艳, 赵洁. 观察足月胎膜早破破水至分娩的间隔时间对母儿结局的影响[J]. *智慧健康*, 2019, 5(12): 97-98.  
TANG Chunyan, ZHAO Jie. Effect observation of interval between term membranes premature rupture and delivery on maternal and neonatal outcomes[J]. *Smart Healthcare*, 2019, 5(12): 97-98.
  26. Kim CJ, Romero R, Chaemsaitong P, et al. Acute chorioamnionitis and funisitis: definition, pathologic features, and clinical significance[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213(4 Suppl): S29-S52.
  27. 朱玲, 贺海斌. 未足月胎膜早破的病因及妊娠结局分析[J]. *中国妇幼健康研究*, 2019, 30(2): 227-233.  
ZHU Ling, HE Haibin. Etiology and pregnancy outcome of preterm premature rupture of membranes[J]. *Chinese Journal of Woman and Child Health Research*, 2019, 30(2): 227-233.
  28. Doty MS, Dinis J, Sibai BM. 184: Risk factors for placental abruption during expectant management of preterm premature rupture of membranes[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(1): S124.
  29. Li Y, Tian Y, Liu N, et al. Analysis of 62 placental abruption cases: risk factors and clinical outcomes[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2019, 58(2): 223-226.
  30. 王贞娜, 张华乐. 胎膜早破并发胎盘早剥的临床分析[J]. *中国卫生标准管理*, 2018, 9(12): 52-54.  
WANG Zhenna, ZHANG Huale. Clinical analysis of premature rupture of membranes complicated with placental abruption[J]. *China Health Standard Management*, 2018, 9(12): 52-54.
  31. Major CA, de Veciana M, Lewis DE, et al. Preterm premature rupture of membranes and abruptio placentae: is there an association between these pregnancy complications?[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 172(2 Pt 1): 672-676.
  32. Rittenschöber-Böhm J, Waldhoer T, Schulz SM, et al. Vaginal *Ureaplasma parvum* serovars and spontaneous preterm birth[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 220(6): S94.e1-S94.e9.
  33. Gupta S, Malik S, Gupta S. Neonatal complications in women with premature rupture of membranes (PROM) at term and near term and its correlation with time lapsed since PROM to delivery[J]. *Trop Doct*, 2020, 50(1): 8-11.
  34. 丁子俊, 张新华, 刘克战, 等. 新生儿早发型败血症与晚发型败血症相关因素临床特点及病原菌分析[J]. *中国药物与临床*, 2019, 19(20): 3526-3529.  
DING Zijun, ZHANG Xinhua, LIU Kezhan, et al. Analysis of clinical characteristics and pathogens of related factors between early-onset septicemia and late-onset septicemia in newborns[J]. *Chinese Remedies & Clinics*, 2019, 19(20): 3526-3529.
  35. 田晓利, 黄丽芬, 程雅洁, 等. 胎膜早破引起新生儿感染的病原菌分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(12): 3064-3066.  
TIAN Xiaoli, HUANG Lifan, CHENG Yajie, et al. Neonatal infection pathogens caused by premature rupture of membranes[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2014, 24(12): 3064-3066.
  36. 高雪. 胎膜早破对新生儿感染风险的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(16): 3811-3812.  
GAO Xue. Effect of premature rupture of membranes on risk of neonatal infection[J]. *Maternal and Child Health Care of China*, 2017, 32(16): 3811-3812.
  37. 郑文佩, 张志涛, 庄艳艳, 等. 2013年全国多中心双胎胎膜早破临床分析[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(2): 191-194.  
ZHENG Wenpei, ZHANG Zhitao, ZHUANG Yanyan, et al. Clinical analysis of premature rupture of membrane of twin pregnancy in multiple centers in China in 2013[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2017, 33(2): 191-194.
  38. Jiang M, Mishu MM, Lu D, et al. A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57(6): 814-818.
  39. 张浩南, 郭旭, 王昊, 等. 羊水菌群的研究进展[J]. *中国微生物学杂志*, 2018, 30(6): 731-734.  
ZHANG Haonan, GUO Xu, WANG Hao, et al. The progress in research on amniotic fluid microbiota[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2018, 30(6): 731-734.
  40. Han YW, Shen T, Chung P, et al. Uncultivated bacteria as etiologic agents of intra-amniotic inflammation leading to preterm birth[J]. *J Clin Microbiol*, 2009, 47(1): 38-47.
  41. Fardini Y, Chung P, Dumm R, et al. Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection[J]. *Infect Immun*, 2010, 78(4): 1789-1796.
  42. Prince AL, Ma J, Kannan PS, et al. The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(5): 627.e1-627.e16.
  43. 聂超凤, 陈妹燕. 绒毛膜羊膜炎致胎儿窘迫病因分析[J]. *中国医学工程*, 2016, 24(11): 87-89.  
NIE Chaofeng, CHEN Meiyuan. Etiological analysis of fetal distress caused by chorioamnionitis[J]. *China Medical Engineering*, 2016, 24(11): 87-89.
  44. Widström AM, Lilja G, Aaltonen-Michalakis P, et al. Newborn behaviour to locate the breast when skin-to-skin: a possible method for

- enabling early self-regulation[J]. *Acta Paediatr*, 2011, 100(1): 79-85.
45. 俞娟. 探讨胎膜早破孕妇生殖道感染状况及其对妊娠结局的影响[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2019, 6(3): 19, 22.
- YU Juan. To investigate the status of reproductive tract infection in pregnant women with premature rupture of membranes and its effect on pregnancy outcome[J]. *Journal of Clinical Medical Literature. Electronic Edition*, 2019, 6(3): 19, 22.
46. 侯磊, 王欣, 邹丽颖, 等. 14省市自治区足月胎膜早破产妇分娩方式及围产结局分析[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(13): 1058-1061.
- HOU Lei, WANG Xin, ZOU Liying, et al. Mode of delivery and perinatal outcomes in women with premature rupture of membranes at term[J]. *National Medical Journal of China*, 2016, 96(13): 1058-1061.
47. Romero R, Yoon BH, Chaemsaithong P, et al. Bacteria and endotoxin in meconium-stained amniotic fluid at term: could intra-amniotic infection cause meconium passage?[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014, 27(8): 775-788.
48. Elsokkary M, Mamdouh A, Nossair W, et al. Significance of assay of nucleated RBCs in umbilical cord blood in neonates with meconium-stained amniotic fluid[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(3): 483-487.
49. Chan JY, Stern DA, Guerra S, et al. Pneumonia in childhood and impaired lung function in adults: a longitudinal study[J]. *Pediatrics*, 2015, 135(4): 607-616.
50. 杨娜, 刘敬, 黄俊谨, 等. 胎膜早破致新生儿感染的病原学分析[J]. *中华全科医师杂志*, 2012, 11(3): 199-201.
- YANG Na, LIU Jing, HUANG Junjin, et al. Etiology of neonatal infection related to premature rupture of membranes[J]. *Chinese Journal of General Practitioners*, 2012, 11(3): 199-201.

本文引用: 吕安平, 马亚男, 樊赛男, 张坤, 张金萍. 胎膜早破导致羊水菌群改变对妊娠结局的影响[J]. *临床与病理杂志*, 2020, 40(11): 3026-3033. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.038

**Cite this article as:** LÜ Anping, MA Yanan, FAN Sainan, ZHANG Kun, ZHANG Jinping. Effect of amniotic fluid flora changes on pregnancy outcome caused by premature rupture of membranes[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2020, 40(11): 3026-3033. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.11.038