



**TEXTBOOKS
NATIONAL PROJECT**

国家级继续医学教育项目教材

妇产科学新进展

郎景和 主编

中华医学会组织编著



中华医学电子音像出版社
CHINESE MEDICAL MULTIMEDIA PRESS

妇产科学新进展

主 编 郎景和

副 主 编 沈 铿 潘凌亚 向 阳
朱 兰 刘俊涛 郁 琦

编 委 (以姓氏笔画为序)

万希润	马水清	王 丹	孔令华	付晓宇
朱 兰	向 阳	刘正印	刘俊涛	刘珠凤
孙大为	孙丽君	李 雷	杨 洁	杨 毅
杨佳欣	吴 鸣	冷金花	沈 铿	宋 磊
宋英娜	陈 飞	林 琳	郁 琦	金 滢
郎景和	胡惠英	高劲松	郭 琦	郭丽娜
曹冬焱	谭先杰	樊庆泊	潘凌亚	

秘 书 罗 敏

图书在版编目 (CIP) 数据

妇产科学新进展 / 郎景和主编. —北京: 中华医学电子音像出版社,
2017.6

ISBN 978-7-83005-142-6

I. ①妇… II. ①郎… III. ①妇产科学-研究 IV. ①R71

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 128902 号

网址: www.cma-cmc.com.cn (出版物查询、网上书店)

妇产科学新进展

FUCHANKEXUE XINJINZHAN

主 编: 郎景和

策划编辑: 冯晓冬 史仲静

责任编辑: 史仲静 裴 燕

文字编辑: 王翠棉 杨善芝

校 对: 马思志

责任印刷: 李振坤

出版发行: 中华医学电子音像出版社

通信地址: 北京市东城区东四西大街 42 号中华医学会 121 室

邮 编: 100710

E-mail: cma-cmc@cma.org.cn

购书热线: 010-85158550

经 销: 新华书店

印 刷: 北京京华虎彩印刷有限公司

开 本: 889 mm × 1194 mm 1/16

印 张: 10

字 数: 234 千字

版 次: 2017 年 6 月第 1 版 2017 年 6 月第 1 次印刷

定 价: 50.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书, 凡有缺、倒、脱页者, 本社负责调换

内 容 提 要

本书重点阐述了妇产科感染与炎症的最新诊疗进展，由我国知名妇产科专家分别从妊娠期呼吸道感染、妊娠期 B 型链球菌感染诊治、阴道炎症、女性慢性盆腔疼痛的研究进展、感染性疾病与妊娠、妇产科手术的感染、绝经后女性极易发生的与泌尿系统感染混淆的下尿路症状及处理等方面进行详尽解读，全书共 26 章。本书具有权威性、学术性、先进性和实用性，是临床妇产科医师学习与再提高的重要学术工具。

写在前面

由北京协和医院妇产科与中华医学会
电子音像出版社合作举办的“妇产科新进展”
学术会议，已十有余矣！

最初在华酒店召开，渐成品牌，乃称
“华酒会议”，现今易名为“林巧稚妇产科学
论坛”，为求远溯林大夫、近承林大夫，又符
合会议宗旨和内容。

诚如诸位所知，这个会议每年一个主题、
一次会议、一部光盘；有专家讲座、与会者讨
论，还有引人入胜的手术录像，互动切磋。应
该说，突出新进展、新观念；突出理论与
实践相结合；突出讲者、听者密切交流、
相互学习。是学术会议，是研讨班，每年一
部，不是汇编，是正式出版物。

形成了风格，突现了品牌。

今年的主题是疾病，或感染性问题，古老的议题，新鲜的内容。从常见的女性生殖道感染到 HIV、HPV 引起的特殊感染；从妊娠期感染到癌症与肿瘤的关系；注意理论研究阐述并注意临床处理特点。把题目集中起来，把讨论聚焦于点，这是“林巧稚妇科科学论坛”的目标。

近一二十年由于科技发展之推进，医学又发生重大变化，各种概念、理念、观点、技术，甚或层出不穷的名称，从循证医学到精准医学，令人目不暇接，紧跟不舍，又会有概念不清、理解偏颇，或在实践走样。因此有必要专门进行一次关于 20 余种“医学”之深入诠释、讨论、正确之理解、实践。这将是明年我们会议的主题。

谢谢各位！

郎景和
2017年5月



出版说明

医药卫生事业发展是提高人民健康水平的必然要求，医药卫生人才队伍建设是推进医药卫生事业改革发展、维护人民健康的重要保障。继续医学教育作为医学终身教育体系的重要组成部分，是实施人才强卫战略和卫生人力资源开发的主要途径和重要手段。

《国家级继续医学教育项目教材》系列于 2006 年经全国继续医学教育委员会批准，由中华医学会组织编写，具有以下特点：一是权威性，由全国众多在本学科领域内有较深造诣和较大影响力的专家撰写；二是时效性，反映了经过实践验证的最新学术成果和研究进展；三是实用性、指导性和可操作性，能够直接应用于临床；四是全面性和系统性，以综述为主，代表了相关学科的学术共识。

纵观《国家级继续医学教育项目教材》系列，自 2006 年出版以来，每一分册都是众多知名专家智慧的结晶，其科学、实用的内容得到了广大医务工作者的欢迎和肯定，被全国继续医学教育委员会和中华医学会共同列为国家继续医学教育推荐教材，同时连续被国家新闻出版广电总局定为“十一五”“十二五”“十三五”国家重点出版物。

本套教材的编辑与出版得到了全国继续医学教育委员会、国家卫生和计划生育委员会科教司、中华医学会及其各专科分会与众多专家的支持和关爱，在此一并表示感谢！

限于编写时间紧迫、经验不足，本套教材会有很多不足之处，真诚希望广大读者谅解并提出宝贵意见，我们将在再版时加以改正。

目 录

第 1 章	现代科技发展下的医学	郎景和 (1)
第 2 章	阴道微生物与女性生殖系统病变的相关性研究进展	杨 洁 郭丽娜 (3)
第 3 章	TORCH 相关问题探讨	刘俊涛 (9)
第 4 章	艾滋病、梅毒和乙型病毒性肝炎母婴阻断	孙丽君 (14)
第 5 章	妊娠期 B 型链球菌感染诊治进展	郭 琦 高劲松 (21)
第 6 章	妊娠期呼吸道感染	宋英娜 (28)
第 7 章	阴道微环境、微生物	陈 飞 (33)
第 8 章	阴道上皮内瘤变	陈 飞 胡惠英 (37)
第 9 章	外阴上皮内瘤变	陈 飞 胡惠英 (41)
第 10 章	阴道炎症	杨 毅 (45)
第 11 章	盆腔炎症性疾病的现代诊治观念	冷金花 李 雷 (53)
第 12 章	女性慢性盆腔疼痛的研究进展	冷金花 李 雷 (59)
第 13 章	妇产科医生如何认识性传播疾病	潘凌亚 金 滢 (65)
第 14 章	获得性免疫缺陷综合征	樊庆泊 (68)
第 15 章	人乳头瘤病毒感染与宫颈上皮内瘤变及子宫颈癌	谭先杰 (73)
第 16 章	人乳头瘤病毒检测与子宫颈癌筛查	孔令华 郎景和 (80)
第 17 章	女性生殖器结核	王 丹 向 阳 (84)
第 18 章	盆腔放线菌病	马水清 李 雷 (90)
第 19 章	围术期抗菌药物的预防性应用	万希润 刘正印 (98)
第 20 章	感染性疾病与妊娠	林 琳 郁 琦 (103)
第 21 章	炎症与妇科恶性肿瘤	沈 铿 杨佳欣 (111)
第 22 章	妇科术后病率	曹冬焱 孙大为 (117)
第 23 章	妇产科手术的感染	吴 鸣 (122)
第 24 章	绝经后女性极易发生与泌尿系统感染混淆的下尿路症状及处理	朱 兰 (132)
第 25 章	腹壁大病灶切除及修复术	刘珠凤 (135)
第 26 章	妇科围术期感染	宋 磊 付晓宇 (140)

第 1 章

郎景和

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院

过去的 2016 年,对于医学界、对于医务工作者是备受振奋鼓舞的一年,国家召开了全国卫生与健康科技创新工作会议,推出了“健康中国 2030”规划纲要。它展现了宏伟蓝图,明确了方向任务。

我们应该怎样审时度势,跟上时代的脚步呢?提出以下三点供同道及读者讨论,并作为本次会议主题的参考。

一、科技发展迅速,促进巨大,务必坚守医学本源

现代科学技术迅猛发展,强烈地渗入并推动着医学的发展,促进诊断与治疗的进步。特别是遗传学、分子生物学及计算机技术的应用,此外,电子、光学、仪器、工艺学等都广泛渗入于医疗工作中,它们改变了医疗的思维观念、路线方法,可能模糊了疾病的图景、施治的方案,甚至诊疗的目的。医生趋之且也若鹜,患者信物却不信人。孰喜孰忧!

诚如一个医生如果变成了纯科学家当堪忧虑。仅以循证为例,实验室及各种检查是为寻求证据,但证据本身还不是医疗决策。决策必须考量与平衡诸多因素,亦如证据、资源、价值取向等,还必须依据患者及医者的实际情况,涉及社会、经济、伦理、人文等。

新技术层出不穷,但新技术使用不当或者滥用,不完善或者认识不充分,理解不恰当或者掌握不适宜,都会降低其价值,甚至造成伤害或者浪费。不是“新便是好”,经验依然是可贵的!况且,市场经济下,非医疗因素的驱动还会造成技术扭曲,医生更应保持平和冷静,开具负责任的处方。

此时,我们更应坚守医学的本源,医学的本源是什么?或者医生要做什么?还是特鲁多说得好:有时是治愈,常常是帮助,而总是关怀与慰藉。

二、科学问题的提出与解决,应以面向和解决民生问题为基础

医学的科学问题荆棘丛生,庞杂多桀。我们甚至很难说,哪个常见,哪个不常见;哪个重要,哪个不重要;什么需要研究,什么不必研究。因为它们是变化的、无限的,我们对它们的认识是相对的、有限的。但是任何时候,民生要解决的问题,就是科学要解决的问题。

妇产科学面对的是:“二胎政策”开始了,“后剖宫产时代”(post cesarean section era, PCSE)来临了。因此,我们必须高度重视剖宫产及子宫手术史的相关问题,更应推行阴道试产(trial of labor after cesarean, TOLAC)、剖宫产后阴道分娩(vaginal birth after cesarean, VBAC)。这需要 we 认真做好孕前评估瘢痕愈合情况,适宜地处理瘢痕缺损、憩室。解决好早、中孕期的瘢痕妊娠,

中、晚孕期前置胎盘及胎盘植入，高度重视凶险前置胎盘、子宫破裂、产后出血。应形成严格的、个体化的剖宫产后阴道试产技术和管理办法，避免和减少孕产妇死亡。

“二胎化”的另一个突出问题是孕产妇“高龄化”，带来的是产科及其他合并症增多，或者说高危妊娠增多，是妇产科医生面临的新挑战。

我们还必须看到出生缺陷高发的严重性和避免与减少出生缺陷、提高人口质量的重要性。重视一级预防，如合理营养、预防感染、谨慎用药、遗传咨询及注重环境因素等。培养与提高产科医生的遗传咨询能力，推广普及血清学产前筛查，超声软指标的解读和处理。适时、适宜地应用无创性高通量基因测序产前检查（NIPT），以及其他细胞及分子遗传学产前诊断技术，并注重可能发生的诊断与处理风险。

此外，对严重影响妇女生命、健康，特别是生殖健康的常见病、多发病，如妇科肿瘤、子宫内膜异位症、盆底功能障碍性疾病及炎症等，都有新情况、新趋势（如病毒感染），应从流行病学、筛查、早期诊断及治疗，从基础实验到临床实践做更多的研究，有转化、有整合、有创新，形成“中国方案”“中国品牌”“中国制造”。

另一个值得重视的是，当前临床诊治的倾向，并非不足，而是过度，缘于过度相信各种检查报告和实验结果，以及过于看重治疗的作用，而又轻慢于患者主诉、患者感受。其实“倾听你的患者，他会告诉你诊断”（奥斯勒），诊治过程是对另一个生命体的悉心体察和感情交流。避免过度诊治，避免技术和设备的炫耀，避免患者家属盲目相信而追影随行，做到优化诊疗、安全诊治、经济治疗。

三、强化人文修养和哲学理念，迎接新时代的挑战

随着科技的发展，专业和技术的学习、训练和掌握固然很重要，但强化人文修养和树立哲学理念具有根本性、终身性。

常常是，我们一旦进入知识和技术轨道，就可能随即将自己封闭起来，何以享受科学与艺术交融的激越、美妙，何以获得其相互砥砺的智慧升华！

近年来，不断翻新的“新名词”“新概念”令人眼花缭乱，从循证医学、转化医学、价值医学、数字医学、叙事医学、舒缓医学，到整合医学、精准医学等，作为技术目标、技术方向、技术方法，都有其积极、促进意义。但就其本质与内涵，并无哲学新意，我们可以在“矛盾论”“认识论”和“实践论”中，找到早已存在的淋漓尽致的阐述，只是我们学习得不够、理解得不够、应用得不够。而且，我们必须强调，这些医学都不能脱离、违背医学的人文本源，或者说是人文医学！无论是基础研究、临床研究、教学研究，也都应以人文为始基，以解决民生问题为目的。

未来的科学技术可能是机器人的时代，但却不应该是可以完全代替医生和护士，或者是机器人的医学时代。高效的现代检查治疗技术和机械流程会导致医生和患者的分离，导致系统、整体和辩证统一的丧失，活生生的人可能成为被分割的一个个部件，经过在冰冷的流水线上。我们甚至毫不夸张地说，无人文精神的科技，特别是医学，不啻一种破坏力。人文精神把握科技方向，确定人类在自然中的位置和行为，以及前行的道路。

因此，新世纪的医生，应该加强人文修养和哲学理念，不要把自己限定在一个狭窄的领地内，我们要学习更多，包括哲学的思考、艺术的观察，以及真正医生的感受和表达。无论怎样，我们要把自己定位于一个读者：医学的读者、哲学的读者、文学的读者、人性的读者、生活的读者……如此，我们会坚守信念、真诚友善、敬业爱业，在科技如此发展的当下，尤其需要一种哲学与人文的再教育，应该在医界掀起一场“人文风暴”。只有从医学本质上修炼，才能真正提升我们的职业洞察、职业智慧、职业精神和职业能力，走向新的征程！

阴道微生物与女性生殖系统 病变的相关性研究进展

第 2 章

杨 洁 郭丽娜

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院

存在于人体的共生微生物与人类健康及疾病发生、发展的关系密切。随着分子生物学测序手段的进展,已有越来越多的研究关注了除肠道以外的其他身体部位中的菌群,以及局部细菌群落结构对健康和疾病的影响。女性生殖道与外界相连通,是人体中微生物的一个重要定植场所,生殖道菌群的稳态与女性的健康和疾病息息相关。近年来研究发现,生殖道菌群和女性肿瘤的发生存在千丝万缕的联系。本文就微生物环境对女性生殖道疾病,尤其是肿瘤相关疾病的病理生理学的影响进行总结和回顾。

一、阴道微生物与炎症

与肠道菌群的特点相反,健康女性的阴道微生物种类较少,菌群多样性低的人阴道内环境更稳定。研究发现,对菌群多样性高的女性进行长期随访监测,其阴道菌群的变化较大,且阴道炎症因子水平较高。阴道菌群存在动态变化,健康女性的阴道菌群仍以一种相对稳定的构成存在,即绝大多数健康女性都是以乳酸杆菌为优势菌,这种阴道微生物环境的稳态对女性生殖道健康具有重要意义,乳酸杆菌为优势菌种的女性阴道 pH 通常 <4.5 ,乳酸杆菌嗜酸性的生理特点使得其他细菌难以与之共存,从而达到防御其他细菌感染的作用,因此,以乳酸杆菌为优势菌群的女性阴道内环境较为稳定。相对的,以厌氧菌为主的阴道菌群的构成多样性高,但不是明显的优势菌,其阴道 pH 也较高,菌群构成波动性也相对较大。随着测序等分子生物学技术的应用,研究者对阴道微生物的群落构成的认识较之前更加丰富,主要依据乳酸杆菌的菌种类型进行了阴道菌群分类 (community state types, CST),CST I 主要是卷曲乳酸杆菌 (*L. crispatus*),CST II 主要为加氏乳酸杆菌 (*L. gasseri*),为最常见的两种类型;CST III 主要为惰性乳酸杆菌 (*L. iners*),CST V 为詹氏乳酸杆菌 (*L. jensenii*)。而 CST IV 中乳酸杆菌含量较少,多种厌氧微生物共同存在,如阴道加德纳菌 (*Gardnerella*)、巨型球菌 (*Megasphaera*)、纤毛菌属 (*Sneathia*) 及普氏菌属 (*Prevotella*),这一阴道菌群类型的女性通常合并细菌性阴道病 (bacteria vaginosis, BV)。

阴道菌群失调通过调节免疫反应、产生致病原等引起女性生殖道的疾病,最常见的与阴道菌群失调相关的疾病是阴道感染和炎性反应。例如,长期使用抗生素、器官移植或存在免疫抑制情况的女性阴道菌群平衡被破坏,容易发生念珠菌性阴道炎和细菌性阴道病。阴道菌谱的分析表明,阴道微生物多样性增加和炎性反应正相关,以厌氧菌等为主的混合菌群类型 (CST IV) 的女性炎症因子较乳酸杆菌为主的女性多。相应的,细菌性阴道病患者的阴道乳酸杆菌明显减少,普氏菌属的丰度

增加。近年来研究表明，阴道微生物的构成和其他感染也存在相关性。前瞻性的研究显示，乳酸杆菌为优势菌群的女性感染人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）的风险降低。随访非洲 HIV 高危地区女性的阴道菌群发现，CST IV 型的健康女性阴道炎症因子水平明显高于其他类型，阴道菌群可能通过调节局部的炎性反应，从而募集淋巴细胞进行免疫反应，影响病原体的清除或侵入。

传统的细菌鉴定方法主要是涂片革兰染色和微生物培养，耗时长、检出率低、假阳性高是过去限制菌群测定的短板。基于传统方法的研究提示阴道微生物由 20~140 种细菌构成。随着二代测序技术的广泛应用，快速全面地分析测定微生物群落成为可能，通过测定细菌 16S rRNA 的高度保守片段甚至是进行宏基因组测序，可以准确全面地分析出标本的细菌构成。Ravel 等首次测定了 396 例健康女性的阴道微生物，发现了 282 种菌群，并且阴道微生物构成是动态变化的，存在明显的种族、地域差异，即使是同一女性随着月经周期和年龄变化，甚至在性生活前后阴道菌群的构成也有些微差别。这些结果表明，新的检测技术带来了大量细菌群落的信息，阴道微生物的构成远比过去我们认识的要复杂。该技术为深入研究阴道微生物对健康及疾病的病理生理机制奠定了基础。

二、阴道微生物与人乳头瘤病毒感染及子宫颈癌

阴道微生物的致癌作用仍处于初期探索阶段，目前有多个研究报道，阴道菌群构成与人乳头瘤病毒（human papilloma virus，HPV）感染存在相关性（表 2-1）。阴道菌群稳定对于宿主正常的免疫功能极为重要，在预防感染或清除 HPV 方面起重要作用。阴道微生物多样性高者合并 HPV 感染的风险增加，梭菌属微生物包括纤毛菌等，和 HPV 感染的相关性最高，而加氏乳酸杆菌、嗜性乳酸杆菌和 HPV 的清除关系最密切。

表 2-1 应用二代测序技术分析阴道菌群与 HPV 感染和子宫颈病变联系的研究

研究	研究对象	标本	分析技术	主要结果
HPV 感染				
Gao 等，2013	70 例子宫颈细胞学正常的健康女性 32 例 HPV（-）； 38 例单一 HPV HR（+）	子宫颈及穹隆拭子取样 HPV DNA 测定：引物 MY09/ MY11 和 GP51/ GP61，杂交捕获	16S rRNA PCR 及变性梯度凝胶电泳，质粒测序匹配 BLAST 数据库	HPV（+）者阴道菌群多样性较 HPV（-）者复杂； 乳酸杆菌是主要菌群；HPV（+）者加氏乳酸杆菌、阴道加德纳菌分离率高
Lee 等，2013	68 对双胞胎女性； 45 例绝经前女性	子宫颈液基细胞学涂片 HPV DNA 测定：引物 MY09/ MY11 和 GP51/ GP61，HPV 分型	V2~V3 16S rRNA 提取，454 Life Sciences FLX Titanium 测序	HPV（+）者阴道菌群多样性较 HPV（-）者复杂， 乳酸杆菌比例低； 梭菌属和 HPV 感染存在相关性； HPV 不一致的双胎显示 HPV（+）者嗜性乳酸杆菌少
Brotman 等，2014	32 例育龄期女性每 2 周取样持续至少 16 周（937 个微生物样本，930 例 HPV 结果） 5 例持续 HPV（-）； 2 例 HPV 亚型（+）； 25 例多种 HPV 亚型（+）	子宫颈取样，中段阴道取样，HPV DNA 测定：探针	V1~V2 16S rRNA，27F/338R 引物基因测序	CST 和 HPV 清除有关，与新发感染无关； CST IV 较 CST I 更容易出现 HPV 转阳性； CST II 的 HPV 清除速度最快，CST IV 清除速度最慢

（ 待 续 ）

(续表 2-1)

研究	研究对象	标本	分析技术	主要结果
SIL/ICC				
Mitra, 2013	169 例女性 正常 (n=20); LSIL (n=52); HSIL (n=92); ICC (n=5)	后穹隆取样, 液基细胞学; HPV DNA 测定, 实时 HR-HPV 探针	16S rRNA, Illumina MiSeq SOP Pipeline	CST IV 和疾病严重程度相关; CST I 和疾病严重程度负相关; HSIL 梭菌属、厌氧菌比例高
Oh, 2015	CIN I (n=55); CIN II 或 III (n=15); 正常 (n=25); ASCUS (n=25)	子宫颈刷取标本, HPV DNA 测定, 捕获杂交 II DNA 检测	DNA 获取, 分析 V1~V3 16S rRNA, 454 GS Junior, EMBL SRA 数据库	CIN 病变重的危险因素, 以阴道奇异菌、阴道加德纳菌、嗜性乳酸杆菌为主, 乳酸杆菌少 (OR 5.8, 95% CI 1.73~19.4), 阴道奇异菌 (OR 6.63, 95% CI 1.61~27.2)
Piyathilake, 2016	HR-HPV (+) CIN I (n=90) CIN II (n=208) CIN III (n=132)	子宫颈黏液细胞学, HPV DNA 检测, 13 个亚型	DNA 提取, V4 16S rRNA (Illumina MiSeq)	CIN II 以上的嗜性乳酸杆菌多, 梭菌多 (OR 3.48, 95% CI 1.271~9.55) DNA 氧化损伤对 VM 和 HPV 生活史无影响

阴道菌群构成与宫颈上皮内瘤变 (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) 的相关性见表 2-2。总的来说, 阴道卷曲乳酸杆菌含量高的人群阴道环境更健康, 而嗜性乳酸杆菌可能仅与子宫颈癌或其同时合并 HPV 感染相关, 并且在 HPV 感染者中出现高级别子宫颈上皮病变的可能性增加。但也有研究发现, 嗜性乳酸杆菌可能与子宫颈癌及其鳞状上皮病变的风险降低有关。其他乳酸杆菌菌种与子宫颈病变的相关性也并非恒定不变。

表 2-2 阴道微生物与 HPV 感染及 CIN 之间的关系

细菌	与 HPV 感染相关	与 HPV 清除相关	与 CIN 相关
嗜性乳酸杆菌	否	是	是
加氏乳酸杆菌	是	是	否
阴道加德纳菌	是	否	是
阴道阿托波菌	是	否	是
梭菌属	是	否	是
纤毛菌属	是	否	是

三、子宫内膜微生物与胚胎移植及子宫内膜癌

以往认为子宫、盆腔是相对无菌的, 而最近的研究表明, 子宫内膜中也定植了多种微生物, 子宫内膜微生物在不孕、辅助生殖、妊娠并发症等方面都存在重要的影响。虽然子宫内膜微生物的研究仍处于起始阶段, 已经有报道表明子宫内膜微生物可能影响受精卵的着床及子宫内膜癌的发生, 而盆腔的微生物构成可能也与盆腔炎、卵巢癌等疾病有所关联。

Mitchell 等收集因良性疾病进行宫腔镜检查女性的子宫内膜标本进行特定微生物 PCR 鉴定，发现女性生殖道上部和下生殖道的菌群构成和丰度均有较大差异。Moreno 等使用二代测序方法检测子宫灌洗液标本的细菌 16S rRNA 也提示类似的结果，所有的子宫灌洗液标本均为有菌环境，以乳酸杆菌为主，其次为加德纳菌、普氏菌属、纤毛菌等，而且乳酸杆菌为优势菌（>90%）的女性胚胎移植的成功率高于微生物多样性复杂的女性。一项子宫内膜癌的研究中，以 10 名正常女性子宫作对照，选取 4 名子宫内膜不典型增生患者和 17 名子宫内膜癌患者，收集这些患者生殖道不同部位的标本，分析其细菌群落构成；在子宫内膜癌和子宫内膜不典型增生的患者中，阴道、子宫颈、输卵管、卵巢等部位的微生物结构存在差异，一些厌氧菌类如厚壁菌门、螺旋体门、放线菌属、拟杆菌、变形菌门与子宫内膜癌关系密切，阴道阿托波菌、卟啉单胞菌与疾病相关，尤其是阴道 pH>4.5 的情况下。以往观点认为子宫内膜癌主要由雌激素的作用引起，从微生物的研究看来，子宫内膜癌的发生不仅仅是由雌激素刺激引起，阴道微生物可以调节局部微环境的炎症反应。因此，有学者认为，子宫内膜及盆腔微生物与盆腔炎症及子宫内膜癌的发生亦有关联，微生物环境平衡破坏可能使得子宫内膜癌的风险增加（图 2-1）。

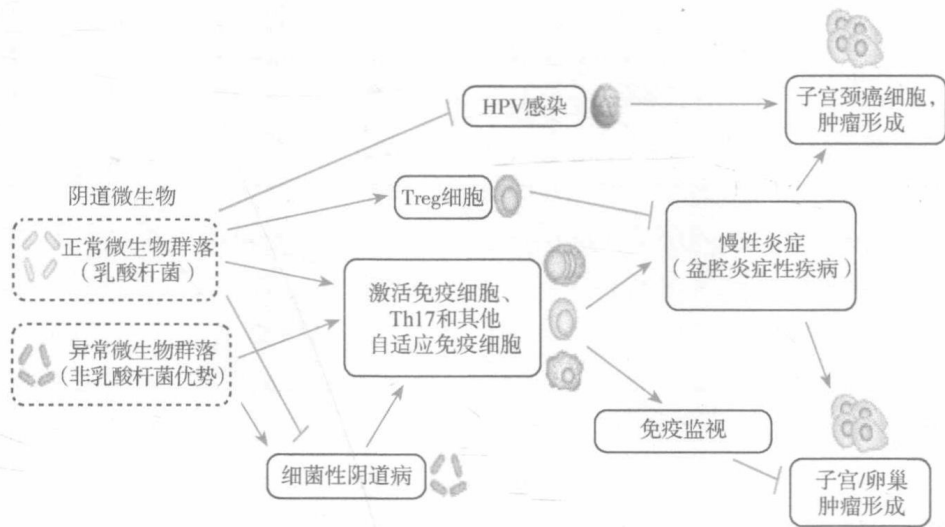


图 2-1 阴道微生物与妇科肿瘤的发生

[引自：Champer M, Wong AM, Champer J, et al. The role of the vaginal microbiome in gynaecological cancer. BJOG, 2017]

四、阴道菌群在女性生殖系统病变中的作用机制探讨

肠道微生物的研究显示，微生物环境参与了免疫调控、致癌机制等多种人类疾病相关的进程。阴道菌群稳定对于宿主正常的免疫功能极为重要，在预防感染或清除 HPV 方面发挥了重要作用。恶性肿瘤的发生是长期病变的结果，更长时间的纵向随访研究将有助于阐释阴道微生物和女性生殖系统恶性肿瘤之间的因果关系，现有研究资料提示可能与下述多种因素有关。

1. 诱发炎症状态 研究表明，阴道菌群以乳酸杆菌为主的女性子宫颈和阴道微环境处于非炎症状态；而 BV 时阴道、子宫颈的免疫因子发生变化，IL-8 及 IL-2β 升高，可引起促炎症反应。其他一些研究也表明，BV 相关的 CST IV 类微生物可以引起炎症因子的释放。炎症微环境可以破坏子宫颈上皮的防御屏障，促使 HPV 侵入及 DNA 破坏，HPV 的 E6 和 E7 片段又影响细胞凋亡和修复，从而出现子宫颈上皮细胞异常增生。体外实验表明，乳酸杆菌可以引起针对子宫颈癌细胞的细胞毒作用，向正常的子宫颈成纤维细胞株和子宫颈癌 HELA 细胞株中加入卷曲乳酸杆菌和加氏乳酸

杆菌可以引起肿瘤细胞的凋亡,这也说明肿瘤细胞、微生物和炎性微环境可能在肿瘤的发生中互相影响。临床横断面研究也显示,BV的患者合并HPV感染的比例升高。一项荟萃分析结果表明,BV患者HPV感染比例显著高于正常阴道环境的女性($OR\ 1.43$, $95\%\ CI\ 1.11\sim1.84$),阴道菌群多样、无乳酸杆菌的内环境有利于HPV持续性感染。

2. 产生或中和致癌物 有研究表明CST IV环境下微生物产生的胺增加,引起亚硝胺增加。吸烟与肿瘤的研究已经表明亚硝胺可致癌,而胃肠道微生物的体内研究表明乳酸杆菌可以中和这些致癌物质。

3. 氧化应激反应 一些研究认为,阴道菌群可能通过氧化应激反应来影响HPV的清除和肿瘤的形成,胃肠道微生物的研究已经证实了微生物通过氧化作用产生致癌物从而引起肿瘤,但目前还未能发现阴道微生物与上皮内瘤变的氧化应激直接关系。有研究发现,BV产生氧化应激反应使得宿主的DNA被破坏,HPV可以整合到宿主的基因中,E6和E7基因过度表达,同样也诱发氧化应激反应,导致细胞增生和凋亡,减少肿瘤发生。

4. 部分细菌产生的抗菌效应 有研究表明,子宫颈上皮可以分泌一些具有杀灭微生物作用的短肽,被称为“天然抗生素”,这些短肽也有杀病毒的作用。一项体外研究表明,从阴道中分离出的卷曲乳酸杆菌、加氏乳酸杆菌、詹氏乳酸杆菌可以影响白色念珠菌的生长、菌丝形成及毒性相关基因的表达,其中卷曲乳酸杆菌的抗菌效应最强,可抑制超过60%的白色念珠菌的生长,其抗菌效应可能是通过分泌抗菌物质及过氧化氢与有机酸共同作用完成。细菌可能通过影响细胞代谢和信号通路,从而调节宿主分泌这些短肽的能力,改变阴道、子宫颈的微环境。

现有研究具有一定的局限性。阴道菌群呈动态变化,受多方面因素影响,如采样日期所处月经周期的时段、是否使用口服避孕药、性生活情况,以及种族、地域等都对阴道菌群有一定的影响。另外,采样条件和方式不同所测定出的菌群谱亦有差异,对同一女性的阴道穹隆和中段分别取样测定出的菌种也时常不一致。有关阴道菌群对宿主免疫等方面的分子调控方式也有待进一步深入研究,以进一步阐明微生物在疾病发生、发展过程中的病理生理作用,从而有助于疾病的预防及药物的研发。

参考文献

- [1] Champer M, Wong AM, Champer J, et al. The role of the vaginal microbiome in gynecological cancer. *BJOG*, 2017, doi: 10.1111/1471-0528.14631. [Epub ahead of print].
- [2] Anahtar MN, Byrne EH, Doherty KE, et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity*, 2015, 42 (5): 965-976.
- [3] Witkin SS, Linhares IM. Why do lactobacilli dominate the human vaginal microbiota? *BJOG*, 2017, 124 (4): 606-611.
- [4] Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med*, 2012, 4 (132): 132-152.
- [5] Green KA, Zarek SM, Catherino WH. Gynecologic health and disease in relation to the microbiome of the female reproductive tract. *Fertil Steril*, 2015, 104 (6): 1351-1357.
- [6] Hong KH, Hong SK, Cho SI, et al. Analysis of the vaginal microbiome by next-generation sequencing and evaluation of its performance as a clinical diagnostic tool in vaginitis. *Ann Lab Med*, 2016, 36 (5): 441-449.
- [7] Gorgos LM, Sycuro LK, Srinivasan S, et al. Relationship of specific bacteria in the cervical and vaginal microbiotas with cervicitis. *Sex Transm Dis*, 2015, 42 (9): 475-481.
- [8] Martin DH, Marrazzo JM. The vaginal microbiome: Current understanding and future directions. *J Infect Dis*, 2016, 214 Suppl 1: S36-S41.
- [9] Gao W, Weng J, Gao Y, et al. Comparison of the

- vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 271.
- [10] Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Interplay between the temporal dynamics of the vaginal microbiota and human papillomavirus detection. *J Infect Dis*, 2014, 210 (11): 1723–1733.
- [11] Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? *Microbiome*, 2016, 4 (1): 58.
- [12] Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, et al. Cervical intraepithelial neoplasia disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. *Sci Rep*, 2015, 5: 16865.
- [13] Oh HY, Kim BS, Seo SS, et al. The association of uterine cervical microbiota with an increased risk for cervical intraepithelial neoplasia in Korea. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21 (7): 674.
- [14] Piyathilake CJ, Ollberding NJ, Kumar R, et al. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2016, 9 (5): 357–366.
- [15] Lee JE, Lee S, Lee H, et al. Association of the vaginal microbiota with human papillomavirus infection in a Korean twin cohort. *PLoS One*, 2013, 8 (5): e63514.
- [16] Seo SS, Oh HY, Lee JK, et al. Combined effect of diet and cervical microbiome on the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Nutr*, 2016, 35 (6): 1434–1441.
- [17] Audirac-Chalifour A, Torres-Poveda K, Bahena-Roman M, et al. Cervical microbiome and cytokine profile at various stages of cervical cancer: A pilot study. *PLoS One*, 2016, 11 (4): e0153274.
- [18] Brotman RM, Shardell MD, Gajer P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause*, 2014, 21 (5): 450–458.
- [19] Gardner HL, Dukes CD. New etiologic agent in nonspecific bacterial vaginitis. *Science*, 1954, 120 (3125): 853.

第 3 章

刘俊涛

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院

妊娠期 TORCH 筛查中“TORCH”一词由 Nahmias 等于 1971 年最早提出，是一组可引起先天性宫内感染及围生期感染致新生儿畸形的病原体，包括：T (toxoplasma, TOX, 弓形虫), O (others, 如柯萨奇病毒、梅毒螺旋体、微小病毒等), R (rubella virus, RV, 风疹病毒), C (cytomegalovirus, CMV, 巨细胞病毒), H (herpes simplex virus, HSV, 单纯疱疹病毒，分为 I 型和 II 型)。其宫内感染与不良妊娠结局和出生缺陷的相关性早有报道。孕妇妊娠期不同阶段、不同病原微生物感染对母体、胎儿、婴儿的影响存在极大差异。近年来，国内外基于临床最新研究证据，不断推出妊娠期感染性疾病筛查、诊断及处理的合理方案。对妊娠期不同类型感染性疾病的诊治进行讨论，进而提高临床医生的认识水平，规范相关疾病的处理，具有重要意义。

一、TORCH 感染对母儿的影响

TORCH 感染对于母体的影响不是很严重，而且无特殊的临床表现，因此，不通过相关实验室检查，很难得到明确诊断。TORCH 感染可能会造成胎儿的结构异常，也可以没有明显的结构异常，但是会导致严重的智力、视力、听力障碍等功能异常，这些功能异常无法在产前诊断，一般到出生以后才会被发现。

对于胎儿和新生儿来讲，TORCH 感染的后果可以是轻微的，也可以是很严重的，由于缺少权威的临床流行病学数据，临床上对 TORCH 检测结果的解读混乱，这给后续处理方案的选择带来很大的麻烦。实际上，对于 TORCH 感染的后果，不同年代的文献说法也不一样。目前教科书或很多文献引用的数据多是来自于风疹病毒或巨细胞病毒感染大流行时代的数据，所以大家看到的是：TORCH 感染会引起发生率比较高的严重后果。实际上，在临床上我们很少看到如此严重的后果，可能的原因是目前看到的 TORCH 感染基本上都是散发的，病毒的毒力并不如病毒大流行时代那么强，因此后果往往不会像教科书中描述的那么严重，发生率也不会那么高。总之，母体感染并不一定发生胎儿宫内感染，胎儿感染不一定发生严重的后果。

二、妊娠期 TORCH 筛查及诊治策略

1. 风疹 风疹，也称德国麻疹，属儿童期疾病。风疹病毒主要通过呼吸道传播，未妊娠时通常表现为轻微自限性疾病。然而，孕妇感染风疹病毒后能经胎盘传给胎儿，使胎儿患先天性风疹