

妊娠期需氧菌阴道炎

GGG Donders,^{a,b} G Bellen,^b D Rezeberga^c

a 比利时蒂嫩圣心区域医院妇产科及鲁汶大学医院妇产科

b 比利时蒂嫩 Femicare 女性临床研究组

c 拉脱维亚里加斯坦丁大学妇产科

通讯地址: Dr GGG Donders, Femicare Clinical Research for Women, Lombardstraat 28, B-3300 Tienen, Belgium. Email gilbert.donders@femicare.net

收稿 2011 年 3 月 30 日 网上公布 2011 年 6 月 14 日。

需氧菌阴道炎(AV)是一种区别于细菌性阴道病的阴道菌群异常。AV的特点是阴道菌群异常的同时伴有局部炎症反应和免疫反应,而BV的特点是免疫反应被抑制。鉴于白细胞介素IL-1, IL-6和IL-8的自身分泌和妊娠期间的AV相关,所以AV也和早产、绒毛膜羊膜炎及胎儿脐带结缔组织炎的风险增加密切相关。目前,对妊娠期AV和非妊娠期的AV的最佳治疗方案都没有共识,但是克林霉素等广谱类抗生素比甲硝唑更适合作为首选药物,以预防引起早产的感染。妊娠期AV的准确病理机制、筛查的潜在好处以及新的局部抗生素、消毒剂、微生态制剂和免疫调节剂的作用等课题还需要进一步研究。

关键词: 异常阴道菌群, 需氧菌阴道炎, 细菌性阴道病, 绒毛膜羊膜炎, 宫内感染, 宫内炎症综合征, 早产, 阴道炎。

引用本文请标记: Donders G, Bellen G, Rezeberga D. Aerobic vaginitis in pregnancy. BJOG 2011;118:1163-1170.

简介

在产科, 早产的预防仍然是一个重大挑战。不过多年以来, 结构性缺陷却被给予更多的重视, 例如: 子宫发育异常、子宫颈发育不全等。在过去的几十年, 由于可能导致早产、胎膜早破、宫内感染等疾病, 上行感染的重要性变的越来越明显。¹妊娠中早产的发生的越早, 潜在的绒毛膜羊膜炎存在的可能性越高。虽然足月分娩罹患绒毛膜羊膜炎的风险是1%左右, 但是这种风险在早产情况下增加到45%还要多。²对胎儿来说, 宫内感染的后果不仅仅是早产的并发症和后遗症, 还涉及到炎症引起的神经损伤, 导致脑室内部或周围出血和脑性麻痹。³而妊娠期间的感染也可能导致产妇并发症, 如败血症、化脓性关节炎和产妇呼吸窘迫综合症。⁴

需氧菌阴道炎的定义

需氧菌阴道炎的定义是：乳杆菌菌群减少，伴有炎症迹象，存在相当数量的肠道共生的和致病的需氧菌。按照协调性和排他性的原则，我们利用辨别和诊断 BV 的经验，可以轻松描述其他异常菌群类型引起的阴道疾病。我们利用相差显微镜对有症状和无症状的妇女的新鲜阴道液涂片进行了分析，通过系统的分析，我们发现区别于 BV 的另一个类型的异常菌群，需要被考虑为早产的一个潜在发病因素。

需氧菌阴道炎的诊断

表 1 需氧菌阴道炎(AV)微观诊断标准（400 倍相差显微镜下）⁶

AV 得分	乳杆菌分级 (LGB)	白细胞数量	中毒白细胞比例	背景菌群	基底旁细胞 (PBC) 比例
0	I 和 IIa	<10/hpf	无或零星	不起眼或者细胞溶解	无或者小于 1%
1	IIb	>10/hpf 和 <10/hpf 的上皮细胞	小于 50%	小的肠杆菌	小于 10%
2	III	>10/hpf 的上皮细胞	大于 50%	球菌或者链菌	大于 10%

LGB I: 大量多样的乳杆菌等优势菌，无杂菌；**LGB IIa:** 混合菌群，但主要是乳杆菌；**LGB IIb:** 混合菌群，但乳杆菌比例严重下降，杂菌增加；**LGB III:** 杂菌的过度增殖造成乳杆菌严重缺乏或被抑制。

Hpf: 高倍视野（400 倍放大倍率）**AV 评分:** <3，没有 AV 迹象；3-4，轻度 AV；5-6，中度 AV；大于 6，重度 AV。（最后一组类似于“脱屑性炎症阴道炎”^{7, 8}）

AV 的镜检诊断标准见表 1。AV 的诊断基于五个微观标准，每一个可以被分为三个等级：缺失（0 分）、中度（1 分）、严重（2 分）。每一小项的得分加起来是 AV 得分，最高分 10 分。类似于 BV 的 Nugent 评分，AV 得分也可以反映菌群是正常还是失调，AV 程度是轻微、中度还是重度。第一条标准是乳杆菌的分级（LGB）。LGB I 表示乳杆菌的数量形态正常，没有或很少存在杂菌。LGB II 构成中间组，乳杆菌中混入了杂菌。LGB IIA 是一种不太严重的混乱，乳杆菌仍多于杂菌，而 LGB IIB 是更严重的分型，杂菌数量超过了乳杆菌。⁵ 按照 AV 积分系统 LGB I 和 LGB IIA 都属正常（0 分），LGB IIB 得 1 分，LGB III 评分 2 分，因为它的特点是乳杆菌完全被杂菌（如球菌、厌氧杆菌或小杆菌）替代。

第二个标准是白细胞的比。白细胞在 400 倍放大视野下计数。如果每视野下，每个上皮细胞周围平均有 10 个白细胞存在，那么计为（1 分），超过 10 个计 2 分。

白细胞的溶酶体的活性也要进行评估。专有名词“中毒白细胞”是指滚圆、肿胀，包含了盘绕的溶酶体的白细胞。如果中毒白细胞的数量占白细胞总数的小于 50%，则计为 1 分，大于 50%，给 2 分。

如果背景菌群不明显，或者只有细胞碎片和裂解的上皮细胞的裸核（细胞溶

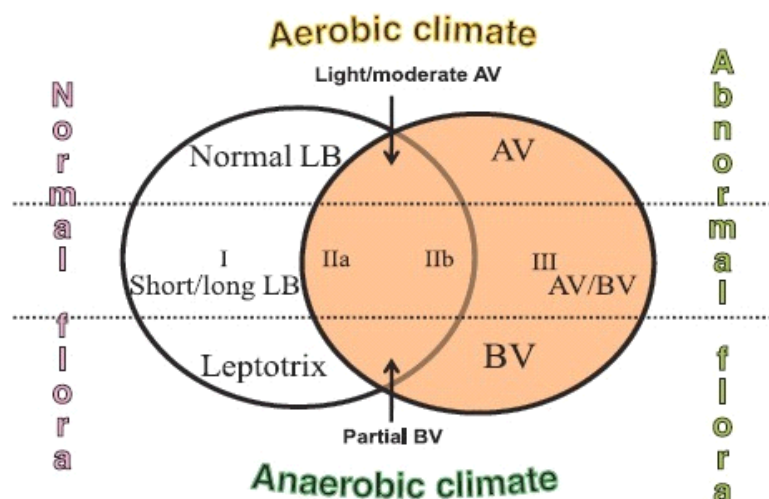
解), 则“背景菌群”计 0 分。如果乳杆菌形态非常粗糙, 或类似于小杆菌 (其他比乳杆菌小的杆菌, 如大肠菌群和克雷伯菌属), 1 分。如果看见明显的链球菌, 给 2 分。

最后, 是对上皮细胞的判定。表面和中间上皮细胞正常 (0 分), 但基底旁细胞存在是不正常的。如果有 1-10% 的基底旁细胞 (小圆形细胞, 细胞核大和黑暗的细胞质), 给 1 分。如果超过 10%, 给 2 分。⁶ 基底旁细胞只有在中重度 AV 和脱屑性阴道炎时才会遇到。^{7,8}

需氧菌阴道炎和细菌性阴道病的区别

需氧菌阴道炎是新被承认的阴道细菌疾病, 不应该和 BV 混淆。虽然 BV 也是阴道菌群失调引起的, 但是阴道菌群失调不都是 BV。相对于 BV 最常见用革兰染色进行诊断, AV 最好用湿片, 因为这样好识别侧基底上皮细胞, 更容易区分中毒白细胞和正常白细胞。此外, 乳杆菌分型, 湿片也比革兰染色更容易划分。^{9,10} 大概是因为后者所使用的固定和染色技术, 阴道分泌物中的乳酸浓度高于革兰染色后的标本, LBG 更容易划分。¹¹

区别于 BV, 宿主的免疫反应也是 AV 的诊断可以考虑的。白细胞, 尤其是中毒白细胞, 在无并发症的 BV 中没有被发现。此外, 基底旁细胞被认为是严重的上皮细胞炎症的标志, 一般和 BV 无关。BV 是厌氧菌 (阴道加德纳菌、动弯杆菌属、拟杆菌属、普雷沃菌属、消化链球菌等) 过度增殖造成的, 但是 AV 只有需氧菌 (大肠杆菌, 金黄色葡萄球菌, B 组链球菌 (GBS) 和肠球菌等) 被发现。然而, 也有中间形态的 AV 存在, 例如和正常菌群的混合, 与 BV 致病菌的混合 (图 1)。这种混合的 AV-BV 形态是 AV 和 BV 之间的短暂形态, 是一种混合感染的状态。由于 AV 和 BV 的特点都有乳杆菌浓度下降, 所以两种状态下乳酸含量都很低 ($P < 0.001$)。但是, BV 中, 由于厌氧菌过度增殖, 琥珀酸的含量在增加, 但是 AV 中没有这种情况。⁶



阴道菌群类型的综述。从左至右优势菌群逐步恶化。在有氧环境中生长旺盛的菌株种类表示在上层; 在无氧环境中生长旺盛的菌株种类表示在下层, 中间是混合种类。资料来源于 2006 年出版的《临床妇产科的最佳实践和研究》主编: Arulkumaran (英国)¹⁸

发病机理和免疫学

不仅是 AV 和 BV 之间的微观细节不同，引起两者局部免疫反应的宿主也是独立的。促炎性细胞因子(IL-1 β 、IL-6 和 IL-8)的浓度，很明显地和孕妇的 LBG 程度密切相关，和乳杆菌的数量成反比。^{12,13} Cauci 等人¹⁴之前的报告中我们证实了：BV 和促炎性细胞因子 IL-1 β 的轻微升高相关，但不会导致 IL-6 和 IL-8 随之被诱导。相对 BV，IL-1 β 在 AV 时的阴道中产生的更多，并且 IL-6 的浓度也在升高。⁶由于 IL-6 和 IL-8 常导致不良妊娠的结果，¹⁵⁻¹⁷因此，AV 患者也增加了早产的风险。^{6,18} 伴随有阴道和羊水 IL-6 和 IL-8 浓度升高的阴道感染，和绒毛膜羊膜炎、胎膜早破以及早产之间的关系，已经在几项研究中被展示出来。¹⁹⁻²¹

在对 AV 的微生物的培养中，最频繁出现的微生物之一是大肠杆菌，有时是被分离出来的唯一生物体。虽然大肠杆菌在阴道中的作用具有很大的争议，但是这个生物体仍然是新生儿败血症的最常见原因之一，常常在胎盘组织绒毛膜羊膜炎中被发现。一个有趣的研究显示，在 425 个患有阴道感染的妇女的培养物中，有 46 例大肠杆菌是唯一被分离出的微生物，而这些病例中的 98%，大肠杆菌的遗传亚型属于同一分组。²² 研究者认为，这些作为唯一微生物被从阴道感染中分离出来的菌株，构成一个物种亚群，它存在于阴道分泌物，和存在于肠道、血液或脑脊液中的大肠杆菌属于不同的亚群。虽然这一发现的临床意义尚不明确，但是人们可以假设：阴道环境内特定亚型的大肠杆菌才可能导致产妇发生疾病。这种大肠杆菌菌株与肾盂肾炎的关联也支持了这一假设。²² 在巴基斯坦的关于未治愈阴道感染的病例的统计中，有很大比例被查出了金黄色葡萄球菌、革兰阴性肠杆菌科细菌（大肠杆菌）和革兰氏阳性球菌的存在。²³ 在 AV 中存在的大肠菌群（大肠杆菌和肺炎克雷伯菌）或球菌（B 族链球菌，金黄色葡萄球菌）可能引发重要的宿主免疫反应，这些免疫反应在宫内感染、绒毛膜羊膜炎或新生儿败血症中也会遇到。这些微生物也可以在高浓度乳杆菌的条件下的阴道内存活。目前还不清楚患有 AV 的妇女获得这些病原体的风险是否比没有 AV 的妇女高，我们还在研究中。我们不断地发现异常 LBG（II B 及 III）对不良妊娠结果具有很强的预测性。²⁴⁻²⁸ 一个有价值的研究正在进行：对患有 AV（包括大肠菌群）的孕妇和携带大肠菌群和 GBS 但是没有患有 AV 的妇女做比较。基于阴道分泌物培养的结果，纯粹的抗生素治疗的指导建议，目前来说证据还不充分。

患病率

AV 的患病率在很大程度上仍是未知。除了 35 至 37 孕周的妇女有 7-25% 的 GBS 患病率的研究外，关于怀孕期间的 AV 频率只有零星的论文已被发表。由于体内循环着高浓度的雌激素，伴有基底旁细胞增多的严重 AV，通常在怀孕期间比较罕见。在里加，在 139 个受检者中只有一个孕妇被检出严重的 AV，而轻微 AV 的目前有 14 名妇女（10%），这和 BV 的患病率（9.4%）比较类似。²⁹ 在比利时的一个 759 例低风险孕妇的普查中，我们发现 8.3% 的球状 AV 菌群的感染率。²⁵

有些作者使用非特异性替代标志物，如阴道 pH 值的变化而不是用显微镜确认怀孕期间阴道菌群的异常。在一个非随机实验中，Hoyme 和 Saling³⁰ 以正常菌群的人口作为对照组，设定了一个自动测量阴道酸碱度的筛选系统，测量后发现异常

即刻治疗。他们发现，对异常菌群的治疗导致早产（<37 孕周）和早期早产（<32 孕周）急剧减少。由于没有对 AV 进行具体的搜寻，所以这个研究里其他的菌群异常情况例如 BV 所占的比例还是未知的。在一个使用 pH 值作为怀孕的筛检工具的研究中，阴道 pH 值升高的妇女只有 40% 患有 BV，但是患有 AV 的数字没有被调查。³¹ 在一个对乌干达妇女随机筛选的调查中，我们发现阴道 pH 值 4.4-4.7 的妇女中只有 27% 患有 BV，pH 值高于 4.7 的妇女有 39%，而这两种 pH 值段分别有 11 和 25% 的患有球菌 AV。（G.G.G.Donders 等，unpubl.OBS）。

临床特点

AV 中，作为免疫反应增加的结果，阴道黏膜变薄了，炎症反应增强了。几乎无一例外地有阴道分泌物增多的症状，分泌物浓且黄，没有 BV 那样的胺腥味（鱼腥味）。此外，还有严重的烧灼和刺痛以及性交疼痛。这些症状可能会持续较长一段时间，几个月，程度严重的甚至要多年。通常患者可通过小心护理和大量抗真菌药及抗生素治疗，但是没有明确的治疗结果。此外，许多妇女有任何症状明显缺乏微观的 AV 迹象。此外，许多妇女存在 AV 的微观迹象，但是没有明显的症状。无症状的患有 AV 的妇女的人数尚不清楚，但是显微镜下发现了菌群严重异常的（AV 得分）大多数都伴有严重的症状。经临床检查，当撤回窥器的时候，可在阴道前壁看到黄色分泌物、阴道表面红肿甚至有小或者大的溃疡。由于这些薄化和溃疡，女性更容易被 HIV 或其他性传播疾病侵扰。以前的数据显示，衣原体、淋病、梅毒和滴虫和 LBG 具有很强的相关性。^{24,32} 但是 AV 是否特意地增加这些感染的风险，是进一步研究的课题。

不良妊娠结果

流产

在动物中，大肠杆菌衍生脂多糖（LPS）导致着床失败，并伴有抗炎细胞因子的增多。^{33,34} 没有数据表明受孕或自然流产和 AV 或着 AV 菌群的存在之间存在可能的关联，但有零星病例表明致病性大肠杆菌血清型复发性流产相关。³⁵

羊膜腔需氧菌感染及绒毛膜羊膜炎

在对浩繁的工作总结之后，Romero³⁶ 等人给出的全面回顾显示了宫内感染对炎症、上行感染诱导的 IL-6 和 IL-8 的增多、绒毛膜羊膜炎、早产、新生儿脑室周围白质软化和脑性麻痹的病因的重要性。此外，遗传多态性在解释女性宫内感染引起不同性质的反应的作用得到了强调。³⁷ 鉴于 BV 相关的厌氧细菌经常可以在早产妇女的子宫腔的羊膜穿刺标本中获得，^{1,20,21,38-42} 而大多数新生儿败血症的案例都没有这些 BV 相关的细菌，而是 GBS、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌等需氧菌，这是典型的 AV。Rezeberga⁴³ 等人表示，在 12 孕周前的第一次孕检，如果临床和标本培养都证实有 AV，则与绒毛膜羊膜炎及胎儿脐带结缔组织炎的风险增加密切相关。在另一系列研究表明，新生儿败血症，最常见的是金黄色葡萄球菌，

宫内发育迟缓的胎儿也常见该细菌。⁴⁴

Seong⁴⁵ 等人报告说：羊膜腔内感染和胎膜完整的早产及宫颈扩张之间具有显著关系。GBS 及革兰阴性杆菌也被证明是宫内感染和组织绒毛膜羊膜炎的常见原因，往往导致妊娠中期流产。² 培养技术检测细菌羊膜内感染往往不够敏感。一项研究表明，如果使用的核酸扩增技术，即使培养均为阴性，羊水感染大肠杆菌也会经常被发现。⁴⁶

早产

在一项研究中，McDonald⁴⁷ 等人发现妊娠中期解脲支原体和阴道加德纳菌在阴道定植与早产相关联，而不是大肠杆菌和肠球菌等肠源病原体。然而，同一作者在另一项研究中指出：肠源病原体和金黄色葡萄球菌在早产的阴道拭子上被发现，可以预测 37 和 34 孕周前的早产。⁴⁸ 其他的，解脲支原体和人型支原体的定植和早娩、短宫颈、宫内感染及早产的关联则始终被认定。⁴⁹⁻⁵² 研究显示，除了 BV 以外，阴道菌群异常的不同类型--AV、混合感染、局部 BV 都和早产有显著关系。^{25,49,50} Carey 和 Klebanoff⁵³ 的研究结论是导致早产的阴道菌群可能仅仅只有过度增殖的肺炎克雷伯菌和大肠杆菌。当评估怀孕早期出现的微生物模式的风险因素时，我们和其他人得出完全同样的结论，即妊娠早期的异常需氧菌构成显著的早产、绒毛膜羊膜炎和胎儿脐带结缔组织炎的风险。^{25,26,43} 我们的关于阴道需氧菌的过度增殖和早产的风险相关的假设可能部分解释了：为什么比起甲硝唑，用更广谱的抗生素克林霉素治疗是一个减少早产和胎膜早破的方法。^{25,54,55}

治疗

抗生素

治疗孕妇和非孕妇 AV 最好的办法仍然是未知数。炎症的组成部分包括白细胞和基底旁细胞，大多数 AV 患者表示，只使用抗生素可能是不行的。在使用抗生素减少宫内感染和随之的早产风险的研究中，甲硝唑并没有减少患有 BV 的妇女的早产率。⁵⁶⁻⁵⁹ 此外，Odendaal 和 Klebanoff 治疗滴虫或 BV 的研究分别阐述了在使用甲硝唑治疗后早产的风险反而增加了，^{58,60} 以上几位作者以令人信服的结论显示，甲硝唑不应在怀孕期间使用，以减少早产风险。^{58,61-63} 使用更广泛的涵盖革兰氏阳性球菌和大肠杆菌的广谱抗生素进行调查，同时使用安慰剂对照，发现成功的降低了大多数的早产率，但不是全部。^{54,55,64-67}

大多数研究人员使用了 5-7 天一个疗程，测试发现并没有全部治愈，因此，问题仍然存在--更加密集或重复性的治疗方案是否有效？还需作进一步研究，以评估最佳的治疗方案。针对解脲支原体和沙眼衣原体的其他抗生素的使用（如阿莫西林、红霉素），在减少早产率或其他妊娠期感染并发症方面都没有成功。⁶⁸⁻⁷⁰

Tempera 等人⁷¹ 对患有 AV 的非孕妇女局部使用卡那霉素，然后对培养结果进行详细的分析，得出结论认为，外敷治疗可能是治疗肠杆菌的成功方法。然而，即使这种抗生素不用全部被吸收，它和类似产品也没有在孕妇身上进行测试。一些局部使用、非吸收性的抗生素可以获得可控的特别允许，因为它们诱导了一个有利的抗炎环境。⁷² 由于它们在治疗克罗恩病、憩室炎、溃疡性结肠炎等炎性

肠道疾病的较高的治愈率⁷³⁻⁷⁵，以及非吸收性属性，研究探索这种抗生素治疗阴道菌群异常的潜力可能是在孕女性的好信息。

抗菌剂

只有零星和古老的研究显示：使用洗必泰碘、聚维酮碘和氯胺等消毒药物作为一种预防性措施，以防止围产期和产妇在怀孕期间感染并发症，通常都没有效果。⁷⁶⁻⁷⁸因此，这种怀孕期间的治疗策略已经基本上放弃。

微生态制剂

酸化阴道或建立益生菌治疗（恢复微生态）一直断断续续地在阴道菌群异常的孕妇中实施，但没有特别针对 AV。在 1990 年，Holst 和 Garnier⁷⁹公布了对一个患有 BV 的孕妇组使用酸化爽后的明显的疗效，但是这个课题没有进一步进行，也没有对 AV 患者进行观察。Cochrane 在一个使用微生态制剂的随机试验后表示：在使用口服或者阴道直接给药的含有嗜酸乳杆菌的奶类制品或酸奶后，阴道感染明显减少，但是缺乏怀孕期间的数据。⁸⁰

结论和未来计划

AV 是一个在许多方面都和 BV 不同的疾病，虽然这两个疾病都与优势菌群失调有关。AV 公认的最佳检测方法是湿片镜检，但是不能被世界范围的医生执行。因此，关于 AV 的发病率、流行病学和发病机制等许多细节尚未完全阐明。但是，证据在逐步积累，像 BV 的一样，AV 在怀孕期间可能有一个负面影响，导致早产、绒毛膜羊膜炎和胎儿脐带结缔组织炎的风险增加。所以，系统评价 AV 对早产、胎膜早破、胎膜早破、胎儿感染和神经损伤的发生率是必要的。

关于怀孕期间 AV 的最佳治疗方法，目前没有太多的证据。对阴道菌群异常的孕妇来说，克林霉素可能比甲硝唑是一个更好的选择。非吸收性抗生素如卡那霉素或利福昔明的阴道局部应用情况还需要进一步研究。反复使用微生态制剂，可能是一个补充方法，但同样缺乏在怀孕期使用情况的数据。虽然对 AV 和 BV “分而治之”的主张目前缺乏证据支持，但是迫切需要评估这个主张的可能性。

权益披露

共同创作本文的所有作者没有任何直接的好处或利益。

作者的分工

GGGD: 概念, 写作。 GB: 文献检索, 写作。

DR: 写作。

伦理委员会批准的详情

没有必要 (审查)。

资助

无。

致谢

无。

参考文献

- 1 Martius J, Eschenbach DA. The role of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection, chorioamnionitis and prematurity—a review. *Arch Gynecol Obstet* 1990;247:1–13.
- 2 Sherman DJ, Tovbin J, Lazarovich T, Avrech O, Reif R, Hoffmann S, et al. Chorioamnionitis caused by gram-negative bacteria as an etiologic factor in preterm birth. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:417–23.
- 3 Romero R, Gotsch F, Pineles B, Kusanovic JP. Inflammation in pregnancy: its roles in reproductive physiology, obstetrical complications, and fetal injury. *Nutr Rev* 2007;2:S194–202.
- 4 Garland SM, Ni CF, Satzke C, Robins-Browne R. Mechanisms, organisms and markers of infection in pregnancy. *J Reprod Immunol* 2002;2:169–83.
- 5 Donders GG. Microscopy of the bacterial flora on fresh vaginal smears. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7:126–7.
- 6 Donders GG. Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *Br J Obstet Gynecol* 2002;109:1–10.
- 7 Newbern EC, Foxman B, Leaman D, Sobel JD. Desquamative inflammatory vaginitis: an exploratory case-control study. *Ann Epidemiol* 2002;12:346–52.
- 8 Sobel JD. Desquamative inflammatory vaginitis: a new subgroup of purulent vaginitis responsive to topical 2% clindamycin therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1215–20.
- 9 Donders GG, Vereecken A, Dekeersmaecker A, Van BB, Spitz B. Wet mount

microscopy reflects functional vaginal lactobacillary flora better than Gram stain. *J Clin Pathol* 2000;53:308–13.

10 Donders GG, Vereecken A, Salembier G, Van BB, Spitz B. Assessment of vaginal lactobacillary flora in wet mount and fresh or delayed Gram's Stain. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1996;4:2–6.

11 Donders GG, Desmyter J, Vereecken A. Vaginitis. *N Engl J Med* 1998;338:1548.

12 Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Spitz B. Vaginal cytokines in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1433–8.

13 Donders GG, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Vereecken A, Van BB, Spitz B. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:872–8.

14 Cauci S, Guaschino S, De AD, Driussi S, De SD, Penacchioni P, et al. Interrelationships of interleukin-8 with interleukin-1beta and neutrophils in vaginal fluid of healthy and bacterial vaginosis positive women. *Mol Hum Reprod* 2003;9:53–8.

15 Cauci S, Culhane JF, Di SM, McCollum K. Among pregnant women with bacterial vaginosis, the hydrolytic enzymes sialidase and prolidase are positively associated with interleukin-1beta. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:132–7.

16 Cauci S, Driussi S, Guaschino S, Isola M, Quadrifoglio F. Correlation of local interleukin-1beta levels with specific IgA response against *Gardnerella vaginalis* cytolyisin in women with bacterial vaginosis. *Am J Reprod Immunol* 2002;47:257–64.

17 Cauci S, Guaschino S, Driussi S, De SD, Lanzafame P, Quadrifoglio F. Correlation of local interleukin-8 with immunoglobulin A against *Gardnerella vaginalis* hemolysin and with prolidase and sialidase levels in women with bacterial vaginosis. *J Infect Dis* 2002;185:1614–20.

18 Donders GG. Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:355–73.

19 Massaro G, Scaravilli G, Simeone S, Capuano S, Pastore E, Forte A, et al. Interleukin-6 and *Mycoplasma hominis* as markers of preterm birth and related brain damage: our experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:1063–7.

20 Hitti J, Hillier SL, Agnew KJ, Krohn MA, Reisner DP, Eschenbach DA. Vaginal indicators of amniotic fluid infection in preterm labor. *Obstet Gynecol* 2001;97:211–9.

21 Rizzo G, Capponi A, Rinaldo D, Tedeschi D, Arduini D, Romanini C. Interleukin-6 concentrations in cervical secretions identify microbial invasion of the amniotic cavity in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996;1:812–7.

22 Lobos O, Padilla C. Phenotypic characterization and genomic DNA polymorphisms of *Escherichia coli* strains isolated as the sole microorganism from vaginal infections. *Microbiology* 2009;3:825–30.

23 Mumtaz S, Ahmad M, Aftab I, Akhtar N, ul HM, Hamid A. Aerobic vaginal pathogens and their sensitivity pattern. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2008;20:113–7.

24 Donders G, De Wet HG, Hooft P, Desmyter J. Lactobacilli in Papanicolaou smears, genital infections, and pregnancy. *Am J Perinatol* 1993;10:358–61.

- 25 Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009;116:1315–24.
- 26 Donders GGG, Odds A, Vereecken A, Van Bulck B, Londers L, Salembier G, et al. Abnormal vaginal flora in the first trimester, but not full blown bacterial vaginosis is associated with preterm birth. *Prenat Neonat Med* 2008;3:588–93.
- 27 Donders GGG, Vereecken A, Van Bulck B, Cornelis A, Dekeersmaecker A, Klerckx P, et al. The ecology of the vaginal flora at first prenatal visit is associated with preterm delivery and low birth weight. *The Open Inf Dis J* 2008;2:45–51.
- 28 Donders GG, Van CC, Bellen G, Reybrouck R, Van Den Bosch T, Riphagen I, et al. Association between abnormal vaginal flora and cervical length as risk factors for preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; Jan 26. [Epub ahead of print]
- 29 Zodzika J, Jermakowa I, Rezeberga D, Vasina O, Vedmedovska N, Donders GG. Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90: 41–6.
- 30 Hoyme UB, Saling E. Efficient prematurity prevention is possible by pH-self measurement and immediate therapy of threatening ascending infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:148–53.
- 31 Madhivanan P, Krupp K, Hardin J, Karat C, Klausner JD, Reingold AL. Simple and inexpensive point-of-care tests improve diagnosis of vaginal infections in resource constrained settings. *Trop Med Int Health* 2009;14:703–8.
- 32 Donders GG, Moerman P, De Wet GH, Hooft P, Goubau P. The association between Chlamydia cervicitis, chorioamnionitis and neonatal complications. *Arch Gynecol Obstet* 1991;249:79–85.
- 33 Deb K, Chaturvedi MM, Jaiswal YK. Comprehending the role of LPS in Gram-negative bacterial vaginosis: ogling into the causes of unfulfilled child-wish. *Arch Gynecol Obstet* 2004;270:133–46.
- 34 Deb K, Chaturvedi MM, Jaiswal YK. Gram-negative bacterial endotoxin-induced infertility: a birds eye view. *Gynecol Obstet Invest* 2004;57:224–32.
- 35 Blum-Oehler G, Heesemann J, Kranzfelder D, Scheutz F, Hacker J. Characterization of Escherichia coli serotype O12:K1:H7 isolates from an immunocompetent carrier with a history of spontaneous abortion and septicemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:153–5.
- 36 Romero R, Chaiworapongsa T, Kuivaniemi H, Tromp G. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: a role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1509–19.
- 37 Holst D, Garnier Y. Preterm birth and inflammation - the role of genetic polymorphisms. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;141:3–9.
- 38 Newton ER, Piper J, Peairs W. Bacterial vaginosis and intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:672–7.
- 39 Krohn MA, Hillier SL, Nugent RP, Cotch MF, Carey JC, Gibbs RS, et al. The genital flora of women with intraamniotic infection. Vaginal Infection and Prematurity Study Group. *J Infect Dis* 1995;171:1475–80.

- 40 Hillier SL, Krohn MA, Cassen E, Easterling TR, Rabe LK, Eschenbach DA. The role of bacterial vaginosis and vaginal bacteria in amniotic fluid infection in women in preterm labor with intact fetal membranes. *Clin Infect Dis* 1995;20 (Suppl 2):S276–8.
- 41 Newton ER. Chorioamnionitis and intraamniotic infection. *Clin Obstet Gynecol* 1993;36:795–808.
- 42 Gibbs RS. Chorioamnionitis and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:460–2.
- 43 Rezeberga D, Lazdane G, Kroica J, Sokolova L, Donders GG. Placental histological inflammation and reproductive tract infections in a low risk pregnant population in Latvia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:360–5.
- 44 Vedmedovska N, Rezeberga D, Teibe U, Polukarova S, Donders GG. Perinatal outcome of fetal growth restriction in Latvia. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;111:185–6.
- 45 Seong HS, Lee SE, Kang JH, Romero R, Yoon BH. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:375.
- 46 Daoud GA, Suzuki Y, Yamamoto T, Suzuki T, Suzumori N, Tanemura M. Establishment of a polymerase chain reaction method for detection of *Escherichia coli* in amniotic fluid in patients with chorioamnionitis. *Fetal Diagn Ther* 2008;24:132–9.
- 47 McDonald HM, O’Loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald PJ. Prenatal microbiological risk factors associated with preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:190–6.
- 48 McDonald HM, O’Loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald PJ. Vaginal infection and preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:427–35.
- 49 Donders GG, Riphagen I, van den Bosch T. Abnormal vaginal flora, cervical length and preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:496–7.
- 50 Donati L, Di VA, Nucci M, Quagliozzi L, Spagnuolo T, Labianca A, et al. Vaginal microbial flora and outcome of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:589–600.
- 51 Holst RM, Jacobsson B, Hagberg H, Wennerholm UB. Cervical length in women in preterm labor with intact membranes: relationship to intra-amniotic inflammation/microbial invasion, cervical inflammation and preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:768–74.
- 52 Hassan S, Romero R, Hendler I, Gomez R, Khalek N, Espinoza J, et al. A sonographic short cervix as the only clinical manifestation of intra-amniotic infection. *J Perinat Med* 2006;34:13–9.
- 53 Carey JC, Klebanoff MA. Is a change in the vaginal flora associated with an increased risk of preterm birth? *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1341–6.
- 54 Lamont RF, Duncan SL, Mandal D, Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol* 2003;101:516–22.
- 55 Larsson PG, Fahraeus L, Carlsson B, Jakobsson T, Forsum U. Late miscarriage and preterm birth after treatment with clindamycin: a randomised consent design study according to Zelen. *BJOG* 2006;113:629–37.

- 56 McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD000262.
- 57 Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, Hillier SL, Thom EA, Ernest JM, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 2000;342:534–40.
- 58 Odendaal HJ, Popov I, Schoeman J, Smith M, Grove D. Preterm labour—is bacterial vaginosis involved? *S Afr Med J* 2002;92:231–4.
- 59 McDonald HM, O’Loughlin JA, Vigneswaran R, Jolley PT, Harvey JA, Bof A, et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1391–7.
- 60 Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, Hillier SL, Nugent RP, Thom EA, et al. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 2001;345:487–93.
- 61 Carey JC, Klebanoff MA. What have we learned about vaginal infections and preterm birth? *Semin Perinatol* 2003;27:212–6.
- 62 Donders GG, Van CK, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynecol*;116:1315–24.
- 63 Morency AM, Bujold E. The effect of second-trimester antibiotic therapy on the rate of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:35–44.
- 64 Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:983–8.
- 65 Kekki M, Kurki T, Pelkonen J, Kurkinen-Raty M, Cacciatore B, Paavonen J. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and periparturient infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001;97:643 – 8.
- 66 Kurkinen-Raty M, Vuopala S, Koskela M, Kekki M, Kurki T, Paavonen J, et al. A randomised controlled trial of vaginal clindamycin for early pregnancy bacterial vaginosis. *BJOG* 2000;107:1427–32.
- 67 Rosenstein IJ, Morgan DJ, Lamont RF, Sheehan M, Dore CJ, Hay PE, et al. Effect of intravaginal clindamycin cream on pregnancy outcome and on abnormal vaginal microbial flora of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000;4:158–65.
- 68 Andrews WW, Sibai BM, Thom EA, Dudley D, Ernest JM, McNellis D, et al. Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol* 2003;101:847–55.
- 69 Goldenberg RL, Mwatha A, Read JS, Adeniyi-Jones S, Sinkala M, Msmanga G, et al. The HPTN 024 Study: the efficacy of antibiotics to prevent chorioamnionitis and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:650–61.
- 70 McGregor JA, French JI, Richter R, Vuchetich M, Bachus V, Seo K, et al.

Cervicovaginal microflora and pregnancy outcome: results of a double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1580–91.

71 Tempera G, Bonfiglio G, Cammarata E, Corsello S, Cianci A. Microbiological/clinical characteristics and validation of topical therapy with kanamycin in aerobic vaginitis: a pilot study. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:85–8.

72 Brown EL, Xue Q, Jiang ZD, Xu Y, Dupont HL. Pretreatment of epithelial cells with rifaximin alters bacterial attachment and internalization profiles. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:388–96.

73 Guslandi M. Rifaximin for inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2010;55:1805.

74 Shafran I, Burgunder P. Adjunctive antibiotic therapy with rifaximin may help reduce Crohn's disease activity. *Dig Dis Sci* 2010;55:1079–84.

75 Latella G, Scarpignato C. Rifaximin in the management of colonic diverticular disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;3:585–98.

76 Watanabe T, Minakami H, Matsubara S, Honma Y, Uchida A, Sato I. Effect of daily vaginal disinfection on duration of gestation after premature rupture of the membranes and on infant outcome. *J Obstet Gynaecol Res* 1998;24:285–90.

77 Rouse DJ, Hauth JC, Andrews WW, Mills BB, Maher JE. Chlorhexidine vaginal irrigation for the prevention of periparturient infection: a placebo-controlled randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:617–22.

78 Broe D, Van DJ, Cowley D, Vacca A, Voreteliac V, Maquire D, et al. Detection of premature rupture of membranes by measuring diamine oxidase in vaginal fluid: false-negative results caused by obstetric antiseptic creams. *Clin Chem* 1992;38:784.

79 Holst E, Brandberg A. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy with a lactate gel. *Scand J Infect Dis* 1990;22:625–6.

80 Othman M, Neilson JP, Alfirevic Z. Probiotics for preventing preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1:CD005941. Donders et al.

(翻译:马越 2011年10月20日完稿)