

微生物失衡与妊娠并发症的研究进展

叶樱琳 张 烨 蒋荣珍

摘 要 微生物失衡是指人体局部环境中,微生物组成、数量或活性发生改变,超出正常水平就会致病。越来越多的证据表明,微生物失衡可能通过毒素释放诱导胎盘部位免疫炎性反应等机制参与妊娠相关并发症的发病过程,本文就微生物失衡与妊娠并发症关系的研究进展进行综述。

关键词 微生物失衡 胎盘 妊娠并发症

中图分类号 R71

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.10.003

人体生活在一个复杂的生态环境中,与寄生在身体的微生物形成一个整体,互利共生、协同进化,共同维持多部位微生态平衡。微生物多样性、菌群比例或外界病原体的入侵,均可能会导致局部微生物失衡,从而引起机体局部环境改变。相关研究表明孕妇胎盘与蜕膜面亦存在微生态平衡,微生物失衡与不良妊娠结局关系密切,探究两者的关联性有助于进一步揭示妊娠并发症的微生物学病因,为妊娠相关并发症的微生物治疗提供新的思路与靶点。

一、胎盘正常微生物群落

除与不良妊娠结局相关的病理感染外,子宫内环境通常被认为是无菌的。随着近年来新的检测技术不断出现,有研究发现正常子宫(包括妊娠期胎盘)有独特的微生物构成比。Aagaard 等^[1]研究发现胎盘存在一群独特的低载量非致病性微生物群包括厚壁菌门、软壁菌门、变形菌门、拟杆菌门和梭杆菌门,它们形成了妊娠胎盘微生物群的主要种类,同时发现胎盘微生物与非妊娠口腔微生物组成相似。Lal 等^[2]发现不同分娩方式(经阴道分娩和经剖宫产)的新生儿的气道微生物组成相似,极低体重儿和足月出生儿肺部微生物组也相似,以厚壁菌和变形菌为主,提示新生儿气道内的微生物可能是在分娩前经胎盘途径获得的。以此推论,胎盘微生物之所以与呼吸道微生物相似,可能是由于孕妇口腔微生物经血液转移到胎盘,之后微生物经绒毛间隙破损处转移给胎儿,胎儿可能在子宫中通过吞咽羊水获得母源性微生物,或通过胎盘血液循环获得最初的微生物,以确保胎儿早期

呼吸道微生物群的建立,并在分娩前建立并启动呼吸道先天免疫,对抗娩出后外界呼吸道病原体的入侵。

二、微生物失衡与子痫前期

子痫前期(preeclampsia, PE)是一种妊娠并发症,包括高血压和蛋白尿在内的多种症状,伴或不伴有病理性水肿。其病因可能涉及母体、胎盘和胎儿等多种因素,包括滋养细胞侵袭异常、免疫调节功能异常、内皮细胞损伤、遗传因素和营养因素等,越来越多关于子痫前期胎盘微生物组的研究,支持了细菌在子痫前期多因素病因中的作用。

1. 微生物失衡诱发胎盘部位免疫异常,降低滋养细胞侵入活力:有研究者对 PE 孕产妇胎盘组织样本进行测序发现,构成 PE 胎盘的细菌主要是蜡样芽胞杆菌、李斯特菌、沙门菌、埃希菌;肺炎克雷伯杆菌、厌氧芽胞杆菌;贪噬菌、沙希普雷沃菌、卟啉单胞菌、小杆菌和卟啉单胞菌、乳酸杆菌,以杆菌为主^[3]。在这些细菌中,蜡样芽胞杆菌、李斯特菌、沙门菌和埃希菌通常与胃肠道感染有关;肺炎克雷伯杆菌、厌氧芽胞杆菌与呼吸道感染有关;贪噬菌、沙希普雷沃菌、卟啉单胞菌、小杆菌与牙周炎感染有关。这些与 PE 相关的微生物主要来源于厚壁菌门(蜡样芽胞杆菌、李斯特菌、厌氧芽胞杆菌、乳酸杆菌),变形菌门(沙门菌、埃希菌、肺炎克雷伯杆菌)、拟杆菌门(沙希普雷沃菌、卟啉单胞菌),这些细菌所在的门都与正常胎盘细菌群属于相同的微生物学分类,但是菌群构成比发生了改变,与感染性疾病相关的菌群大量增殖:牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, Pg)可与 TLR-2 受体结合,使胎盘释放前 Th1 细胞因子增加,如 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1、IL-12 和 IL-17 等,扰乱 Th1/Th2 平衡,诱导炎性因子如 IL-6 或 IL-8 合成与释放增加,胎盘部位免疫异常,使内皮细胞受损,滋

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81570444)

作者单位:200030 上海交通大学医学院附属第六人民医院妇产科

通讯作者:蒋荣珍,电子信箱:jianrz@163.com

养细胞侵入功能障碍,从而参与子痫前期的发病过程^[4]。

2. 微生物失衡与妊娠免疫时钟有关:妊娠免疫时钟,是通过正常足月妊娠母体外周血免疫细胞进行定时定量分析,建立的不同妊娠时期免疫变化的参照表^[5]。研究发现患有妊娠期高血压疾病的孕妇,胎盘中可检出与牙周病有关的牙龈卟啉单胞菌和齿垢密螺旋体(*Treponema denticola*, Td),牙周病致病菌可通过脂多糖与 TLR-4、TLR-2 等结合,促进促炎因子(IL-6、IL-8 等)的合成与释放,引发胎盘着床部位免疫反应,损伤内皮细胞,参与妊娠期高血压疾病的发生与发展。妊娠早期,TLR-4 表达降低,妊娠 27 周时,胎盘中 Pg 感染率最高,这可能与妊娠初期 TLR-4 介导的免疫应答降低有关,之后随着孕龄的增加,母体固有免疫系统应答显著增强,中性粒细胞数量有所增加,同时这些细胞对多种刺激(例如脂多糖、IFN- α 、IL-2)的免疫应答反应也有所增强, Pg 感染率也逐渐下降, Pg 表现出的变化可能与不同时期母体免疫变化有关^[5]。

3. 微生物对滋养细胞和内皮细胞的影响:滋养细胞侵入子宫螺旋动脉异常、血管内皮细胞功能障碍与 PE 发病密切相关。子痫前期患者血清中幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP),尤其是携带 CagA 基因的菌株,能诱导机体免疫细胞产生抗 CagA 型菌株的抗体,该抗体可以识别胎盘滋养层细胞中的 β -肌动蛋白,发生免疫反应,降低滋养层细胞的侵袭能力,同时激活 NF- κ B 途径和降低 ERK 活化来降低细胞活力。肺炎衣原体(*Chlamydia pneumoniae*, Cpn)能够直接感染人绒毛外滋养细胞,这种感染能够降低滋养细胞活力和侵袭能力。PE 发病过程与 HP(变形菌门)间接作用于滋养细胞,或 Cpn 直接感染滋养细胞降低滋养细胞活力和侵袭能力有关。有研究发现,43.7% 的子痫前期患者存在解脲支原体(*Ureaplasma urealyticum*, UU)(厚壁菌门)感染, UU 作用于血管内皮细胞后,使细胞皱缩,胞内铁、钙离子浓度显著升高,热休克蛋白(HSP70)表达降低,可能诱发血管内皮细胞凋亡,血管内皮细胞损伤引起 sEng、VCAM 等释放增加,从而在胎盘局部或母体循环中参与 PE 的发病过程,引起蛋白尿、高血压等典型 PE 临床症状。

三、微生物失衡与流产

流产是指妊娠不足 28 周、胎儿体重不足 1000g 而终止妊娠者。流产与遗传、环境、母体、胎盘和免疫

等因素有关,是一种多因素导致的妊娠并发症。妊娠初期母体适应性免疫应答普遍降低,主要表现为细胞免疫降低和 T 辅助细胞(Th)1 应答降低,这种免疫抑制状态可以防止母体对胎儿的排斥反应,但也增加了母体对某些微生物的易感性。胎盘中高度表达的吡哆胺 2,3-双加氧酶(IDO),该酶通过阻滞 G_0/G_1 期细胞周期而抑制 T 细胞的增殖,在母胎免疫耐受中起重要作用。而在妊娠早期和晚期胎盘中,人类巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)感染可降低胎盘组织的 IDO 表达及活性,从而诱导母胎免疫排斥反应。另一方面, HCMV 可削弱 CXCL12 诱导的绒毛外滋养细胞的迁移和侵袭,即 HCMV 可能通过影响多种信号途径来损害胎盘形成,这可能导致流产和早产。自然流产和早产都与感染密切相关,胎盘感染及胎儿感染的病原菌主要来源于 3 个方面,即蜕膜和蜕膜基底部、母体绒毛间循环、下部泌尿生殖道^[6]。

1. 蜕膜及蜕膜基底部微生物与流产发病的相关机制:子宫通过阴道与外界环境相通,有着特定的菌群组成,妊娠时胎盘着床部位与子宫蜕膜相互渗透,共同形成母胎界面,对于妊娠的建立和维持具有重要作用。当胎盘微生物失衡时,致病性微生物可能通过不同的途径导致流产。

病原体可能以滋养细胞为攻击目标。胎盘滋养层巨细胞对流产布鲁菌具有吞噬作用,布鲁菌需要在酸性环境下表达毒力因子,此时滋养细胞吞噬体中的酸性环境不仅对布鲁菌没有杀伤作用,反而成为其生长繁殖有利的环境因素,热休克同源蛋白 70 与 IFN- γ 能加强滋养层巨细胞对布鲁菌的吞噬作用,因此布鲁菌能在滋养细胞中继续繁殖,表达毒力因子,抑制滋养细胞功能和活力,参与流产、早产。妊娠过程中滋养细胞产生的 IL-10 具有抑制吞噬体成熟的作用,导致细菌在细胞内大量增殖,伤寒沙门菌是一种吞噬体病原体,在 IL-10 的作用下可在胎盘滋养细胞中大量增殖,抑制滋养细胞正常功能,导致流产和严重的母体疾病。病原体也可以滋养细胞之外的其他细胞为攻击目标,如沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*, C. trachomatis)主要存在于子宫内膜腺上皮细胞,在复发性流产患者中发现 C. trachomatis 主要通过上调环氧合酶 Cox-2 增强基质金属蛋白酶 MMP2/9 的表达,抑制基质金属蛋白酶组织抑制剂 TIMP1/3 的表达,导致子宫内膜基质过度降解,从而引起流产^[7]。

流产与胎盘正常微生物多样性改变密切相关,同

时与衣原体、病毒等不属于正常胎盘菌群种类的微生物也关联密切,这可能是由于子宫内环境不是一个封闭的环境,外界病原菌可能侵入子宫内膜及基底部,在母体免疫力降低时攻击滋养细胞或腺上皮细胞引起流产。由此可见,妊娠时母体免疫功能降低一方面是诱导母胎免疫耐受的有利条件,一方面又是引起微生物失衡从而导致流产的不利条件。

2. 母体绒毛间循环微生物与流产发病的相关机制:母体绒毛间微生物来源于母体血液循环,母体绒毛间微生物失衡可导致流产发生。Pg DNA 在有流产史的女性绒毛膜绒毛组织和宫颈阴道分泌物样本中普遍存在,Pg 与生殖道感染和复发性流产的发生有关,提示流产可能与牙周病感染有关。患有牙周病感染的孕妇,牙周炎相关病原体可能通过母体血液循环到达母体绒毛间循环,在母体适应性免疫普遍降低时大量增殖,通过 LPS 诱导炎症因子 IL-6/IL-8 生成增多,从而引起胎盘局部免疫反应诱发流产^[8]。

3. 下部泌尿生殖道微生物逆行感染与流产发病的相关机制:Soni 等^[9]对胎盘和阴道组织提取出来的人型李斯特菌的毒性和基因型进行分析,发现胎盘和阴道拭子的人型李斯特菌菌株不同,此不同表明了不同组织细菌基因型存在差异。子宫借由阴道与外界相通,解剖结构上与直肠、膀胱相邻,病原菌可能通过生殖道迁移至子宫,细菌在向不同生态位迁移时可能发生了基因重排,经过与环境的共同选择,菌群适应了所定植的解剖环境,而少数与流产相关的毒力型李斯特菌可能通过表达内化素、入侵相关蛋白、磷脂酰肌醇磷脂酶 C (PI-PLC) 等参与流产发生。

四、微生物失衡与绒毛膜羊膜炎

绒毛膜羊膜炎是指胎盘膜(绒毛膜、羊膜)和连接组织(如胎儿血管和脐带)的炎症,通常是由上行感染引起的膜破裂,其发生率大概为 1%~4%,常伴胎膜早破、早产,其中早产发生率最高,可达 40%~70%。

1. 大肠杆菌、链球菌与绒毛膜羊膜炎发病相关:严重绒毛膜羊膜炎患者胎膜中软壁菌和梭菌较无绒毛膜羊膜炎患者胎膜细菌负荷大,大部分菌群起源于阴道而不是来自于口腔,细菌负荷较高、菌群物种丰富度降低,提示少数几种病原菌可能在局部微生态环境中占据优势,诱发绒毛膜羊膜炎^[10]。Wolf 等^[11]通过对 1133 个胎盘、羊膜培养发现,E. coli 是绒毛膜羊膜炎中最常见的病原菌,B 群链球菌(Group B streptococcus,GBS)占 11.3%。另一项研究发现,绒毛膜羊膜炎患者胎盘微生物与娩出胎儿微生物的分离株

是相同的,主要是链球菌和大肠杆菌^[12]。综上所述,E. coli 和 GBS 可能在绒毛膜羊膜炎发病过程中占据优势,且能够传播给胎儿。

胎膜感染 E. coli 的最初几小时内 Hsp70 增加,24h 后,IL-1 β 的释放增加^[13]。NF- κ B 是 Hsp-70/IL-1 β 细胞内信号转导的重要调节因子,TLR2、TLR4 和 TLR9 可识别与 E. coli 相关的抗原分子,诱导细胞内 NF- κ B 和相关蛋白激酶的激活,促使 IL-6、IL-8 和 TNF- α 等炎症因子的释放,因此胎膜 Hsp-70/IL-1 β 的特异性分泌可以作为预测 E. coli 感染的指标。Horvath 等^[14]发现宫腔中最常见的微生物是 GBS,GBS 菌膜囊泡可以独立参与母胎界面免疫,导致绒毛膜羊膜炎和胎膜损伤从而导致早产或胎儿死亡。另一方面,有研究者认为灭活的 GBS 能诱导绒毛膜羊膜炎中 IL-1 β /CXCL1/MMP-10 轴的激活^[15]。同时,胎盘巨噬细胞功能也被发现在绒毛膜羊膜炎中受损^[16]。大肠杆菌和链球菌分别激活不同的病原识别受体如 TLR2、TLR4 等,但最终都可能通过 IL-1 β 的分泌导致共同的炎症通路,IL-1 β 是绒毛膜羊膜炎的关键分子,因此 IL-1 阻断剂可能在预防绒毛膜羊膜炎的发病过程中具有重要的临床意义。

2. 其他病原体与绒毛膜羊膜炎:Kikhney 等^[17]结合荧光原位免疫杂交和广谱 16SrRNA 基因测序两种方法,分析绒毛膜羊膜炎的胎膜胎盘样本,发现脲原体属含量最高。脲原体抗原的变异与人胎盘体内外炎症严重程度有关;脲原体越早发现,变异可能发生越少,从而炎症程度越轻,预后较好,提示脲原体的早期发现对于及时预防炎症的发生具有重要作用^[18]。金黄色葡萄球菌(Staphylococcus aureus, S. aureus)感染时能在绒毛膜蜕膜表面形成一层生物被膜,可能通过介导胎膜产生细胞因子促进子宫收缩,诱导金属蛋白酶升高,加速子宫内膜损伤,最终导致胎膜早破和早产^[19]。而在另外 1 例由 S. aureus 引起的急性绒毛膜羊膜炎剖宫产中,细菌在无胎膜破裂的情况下也能引起绒毛膜羊膜炎,提示病原菌可能是血源性的,而不是上行感染引起的^[20]。这提示金黄色葡萄球菌可通过不同的途径诱导流产。

五、微生物失衡与妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)

GDM 孕妇炎症因子 CRP、IL-6 和 TNF- α 增高,提示 GDM 可能存在炎症状态,IL-6 和 TNF- α 可干扰胰岛素信号转导,与胰岛素抵抗有关,微生物失衡可能引起炎症因子释放从而影响胰岛素敏感度,

持续增高的 IL-6 和 TNF- α 可能干扰葡萄糖代谢,最终导致糖耐不良。有研究者发现,GDM 孕妇胎盘中存在着一种独特的微生物群落,假单胞菌、变形菌和不动杆菌所占比例降低,厚壁菌相对增加^[21]。不动杆菌的降低可能诱使胎盘抗炎因子 IL-10 低表达,IL-10 是一种在免疫耐受中起关键作用的抗炎因子,IL-10 降低可能会影响妊娠母胎免疫耐受,这提示 GDM 孕妇胎盘微生物失衡可能影响妊娠免疫耐受状态。GDM 孕妇血清中能检出 H. poli, H. poli 能提高促炎因子和活性氧的含量,损伤胰岛素受体结构,干扰胰岛素与胰岛素受体的结合,从而抑制胰岛素发挥作用^[22]。因此微生物失衡可能通过诱导母体产生炎症因子激化胰岛素抵抗,对业已存在的糖耐不良造成“二次打击”,加快 GDM 的发病进程。Boyle 等^[23]研究发现,GDM 孕妇骨骼肌细胞内 AMPK 通路磷酸化降低,与钙调通道相关的 α_1 -syntrophin 和 annexin A4 蛋白有所降低,导致钙调节紊乱,钙稳态紊乱可能导致炎症,诱使微生物失衡,加速胰岛素抵抗和能量底物代谢改变。

妊娠时由于胎盘-胎儿单位的需求和糖原储存的快速消耗,几乎所有孕妇都表现出代谢的转变,由糖代谢增加到对代谢底物脂质的依赖,这称为加速饥饿,总体还是由于胰岛素分泌相对不足,同时机体微生物失衡对胰岛素造成“二次打击”,削弱免疫耐受,孕妇易于感染多种病原微生物,这些因素共同损伤了胰岛素初始分泌细胞,从而发挥直接或间接的促妊娠期糖尿病的作用。

六、展 望

胎盘作为妊娠独有的组织结构,有其独特的微生物组成。妊娠初期,免疫耐受可能使胎盘菌落繁殖加快,这些细菌可直接入侵滋养细胞,降低其侵蚀能力,有些细菌在繁殖中突变,产生毒力因子间接增强胎盘免疫反应,同时外界病原体可趁机入侵人体,影响胎盘形成。每种微生物都有着自己独特的代谢方式,定居在最适宜生存的部位,随妊娠进展,母体固有免疫增强及内分泌变化,可造成微生物移位和失衡,又反过来对母体和胎儿的代谢造成影响。因此微生物失衡可能在不同时期影响滋养细胞侵袭能力,对胎盘成熟造成影响,并在病理进程中造成不同的妊娠并发症。

针对可能引起微生物失衡的途径,可以通过调节肠道菌群谱,增加肠道内 SCFA 含量,从而通过母血绒毛间隙调节胎盘菌群;同时研究正常阴道菌群谱进

而可以通过使用阴道益生菌栓控制阴道途径所致的微生物失衡;最后加强对可能造成不良妊娠结局的病原体的口腔、外周血筛查,研发特异性抗体疫苗预防其感染。从微生物和免疫角度发现和控制妊娠并发症的病因,从而为临床孕产妇早期妊娠微生物感染预防和治疗提供相应的理论支持。

参考文献

- 1 Aagaard K, Ma J, Antony KM, *et al.* The placenta harbors a unique microbiome[J]. *Sci Translat Med*, 2014, 6:237-265
- 2 Lal CV, Travers C, Aghai ZH, *et al.* The airway microbiome at birth [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:31023-31035
- 3 Amarasekara R, Jayasekara RW, Senanayake H, *et al.* Microbiome of the placenta in preeclampsia supports the role of bacteria in the multifactorial cause of preeclampsia[J]. *J Obstetr Gynaecol Res*, 2015, 41(5):662-669
- 4 Vanterpool SF, Been JV, Houben ML, *et al.* Porphyromonas gingivalis within placental villous mesenchyme and umbilical cord stroma is associated with adverse pregnancy outcome [J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146157 - e014172
- 5 Aghaeepour N, Ganio EA, Meilwain D, *et al.* An immune clock of human pregnancy[J]. *Sci Immunol*, 2017, 2(15):2946-2956
- 6 Heerema-mckenney A. Defense and infection of the human placenta [J]. *APMIS*, 2018, 126(7): 570-588
- 7 Singh N, Prasad P, Das B, *et al.* Involvement of matrix metalloproteinases and their inhibitors in endometrial extracellular matrix turnover in Chlamydia trachomatis - infected recurrent spontaneous aborters [J]. *Pathogens Dis*, 2017, 75(1):007-014
- 8 Ibrahim MI, Abdelhaez MA, Ellaihy MI, *et al.* Can Porphyromonas gingivalis be a novel aetiology for recurrent miscarriage? [J]. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2015, 20(2): 119-127
- 9 Soni DK, Singh DV, Dubey SK. Pregnancy-associated human listeriosis: virulence and genotypic analysis of Listeria monocytogenes from clinical samples [J]. *J Microbiol*, 2015, 53(9): 653-660
- 10 Doyle RM, Harris K, Kamiza S, *et al.* Bacterial communities found in placental tissues are associated with severe chorioamnionitis and adverse birth outcomes [J]. *PLoS One*, 2017, 12(7): e0180167 - e018189
- 11 Wolf MF, Miron D, Peleg D, *et al.* Reconsidering the current preterm premature rupture of membranes antibiotic prophylactic protocol [J]. *Am J Perinatol*, 2015, 32(13): 1247-1250
- 12 Fouks Y, Many A, Orbach R, *et al.* Is there a role for placental cultures in cases of clinical chorioamnionitis complicating preterm premature rupture of membranes? [J]. *Am J Perinatol*, 2017, 34(9): 867-873
- 13 Osorio-Caballero M, Perdigon-Palacio C, Garcia-Lopez G, *et al.* Escherichia coli-induced temporal and differential secretion of heat-shock protein 70 and interleukin-1 β by human fetal membranes in a two-compartment culture system [J]. *Placenta*, 2015, 36(3): 262-269

(下转第 198 页)

等复位方法一般有效^[15]。通过手法或者机器复位,使得脱落于半规管中的耳石离开原来位置并回到椭圆囊中,眩晕也就不再发生了。但对于 CPPV 患者,手法复位无效。当然, CPPV 的诊断比 BPPV 的诊断要复杂得多,通常需要进行影像学检查后才能明确诊断。需要注意的是,位置性眩晕需要与体位性(直立性)低血压相鉴别。后者常表现为从蹲位或卧位突然站起时,由于速度过快而导致的眼前发黑和头晕目眩,类似于晕厥前的表现。而位置性眩晕尤其是 BPPV 患者大都在起床、躺下或床上翻身这 3 个动作时出现明显的眩晕感。

综上所述,当患者出现位置性眩晕时,需要对眼震的方向、眼震出现和持续的时间、眼震的强度变化等进行细致的分析,而不能笼统地把位置性眩晕都诊断为良性阵发性位置性眩晕。

参考文献

- 1 胡联国,孙敬武. 340 例眩晕患者的病因分析[J]. 中华耳科学杂志, 2015, 13 (4): 700 - 703
- 2 时美娟,孟晴,吕哲,等. 良性阵发性位置性眩晕发病率及发病机制新进展[J]. 中华耳科学杂志, 2016, 14(4): 521 - 525
- 3 闵密克,韩朝. 良性阵发性位置性眩晕综述[J]. 中华耳科学杂志, 2015, 13(2): 359 - 361
- 4 张素珍. 眩晕症的诊断与治疗[M]. 4 版. 北京:人民军医出版社, 2014
- 5 刘金梅,孙勃,彭新,等. 以位置性眩晕为主要症状的四脑室肿瘤

- 1 例[J]. 武警医学, 2017, 28(1): 75 - 76
- 6 田军茹. 发作性位置性眩晕:良性与非良性的识别[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2013, 21(2): 102 - 105
- 7 Johkura K. Central paroxysmal positional vertigo: isolated dizziness caused by small cerebellar hemorrhage [J]. Stroke, 2007, 38 (6): 26 - 27
- 8 Mangabeira Albernaz PL. Vertigo in elderly patients: a review of 164 cases in Brazil[J]. Ear Nose Throat J, 2014, 93(8): 322 - 330
- 9 Fernández L, Breinbauer HA, Delano PH. Vertigo and dizziness in the elderly[J]. Front Neurol, 2015, 6: 144
- 10 李勇、程瑞年. 头晕(眩晕)的病因诊断[J]. 临床误诊误治, 2015, 28(3): 53 - 56
- 11 中华医学会神经病学分会, 中华神经科杂志编委会. 眩晕诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(5): 369 - 374
- 12 Schultz AR, Neves - Souza RD, Costa Vde S, *et al.* Is there a possible association between dietary habits and benign paroxysmal positional vertigo in the elderly? The importance of diet and counseling[J]. Int Arch Otorhinolaryngol, 2015, 19 (4): 293 - 297
- 13 van Leeuwen RB, Buntjes TD. Dizziness in the elderly: diagnosing its causes in a multidisciplinary dizziness unit[J]. Ear Nose Throat J, 2014, 4(5): 166 - 167
- 14 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科分会. 梅尼埃病的诊断依据和疗效评估(2006 年, 贵阳)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2007, 42(3): 162 - 163
- 15 蒋子栋. 从耳鼻咽喉科医师视角看眩晕或头晕[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(9): 815 - 816

(收稿日期:2017 - 09 - 27)

(修回日期:2017 - 09 - 27)

(上接第 11 页)

- 14 Horvath B, Lakatos F, Toth C, *et al.* Silent chorioamnionitis and associated pregnancy outcomes: a review of clinical data gathered over a 16 - year period [J]. J Perinat Med, 2014, 42(4): 441 - 447
- 15 Surve MV, Anil A, Kamath KG, *et al.* Membrane vesicles of group B streptococcus disrupt fetal - maternal barrier leading to preterm birth [J]. PLoS Pathogens, 2016, 12(9): 1005816 - 1005838
- 16 Bergeron J, Gerges N, Guiraut C, *et al.* Activation of the IL - 1 β /CXCL1/MMP - 10 axis in chorioamnionitis induced by inactivated group B streptococcus [J]. Placenta, 2016, 47: 116 - 123
- 17 Kikhney J, Von Schoning D, Steding I, *et al.* Is *Ureaplasma* spp. the leading causative agent of acute chorioamnionitis in women with preterm birth? [J]. Clin Microbiol Infect, 2017, 23(2): e1 - 119, e7
- 18 Sweeney EL, Kallapur SG, Meawad S, *et al.* *Ureaplasma* species multiple banded antigen (MBA) variation is associated with the severity of inflammation in vivo and in vitro in human placentae [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 123 - 134
- 19 Doster RS, Kirk LA, Tetz LM, *et al.* *Staphylococcus aureus* infection of human gestational membranes induces bacterial biofilm formation

- and host production of cytokines [J]. J Infect Dis, 2017, 215(4): 653 - 657
- 20 Sorano S, Goto M, Matsuoka S, *et al.* Chorioamnionitis caused by *Staphylococcus aureus* with intact membranes in a term pregnancy: a case of maternal and fetal septic shock [J]. J Infect Chemotherapy, 2016, 22(4): 261 - 264
- 21 Bassols J, Serino M, Carreras - Badosa G, *et al.* Gestational diabetes is associated with changes in placental microbiota and microbiome [J]. Pediatr Res, 2016, 80(6): 777 - 784
- 22 Cardaropoli S, Guffrida D, Piazzese A, *et al.* *Helicobacter pylori* seropositivity and pregnancy - related diseases: a prospective cohort study [J]. J Reprod Immunol, 2015, 109: 41 - 47
- 23 Boyle KE, Hwang H, Janssen RC, *et al.* Gestational diabetes is characterized by reduced mitochondrial protein expression and altered calcium signaling proteins in skeletal muscle [J]. PLoS One, 2014, 9 (9): 106872 - 106884

(收稿日期:2019 - 03 - 11)

(修回日期:2019 - 03 - 29)