

DOI:10.13350/j.cjpb.241206

• 论著 •

子宫肌瘤患者临床指标与肠道菌群微生态变化的关系研究^{*}

王鹤¹, 白曼¹, 江帆¹, 李云秀², 杨茗³, 潘菊英^{2**}

(1. 深圳市龙华区中心医院妇科, 广东深圳 518000; 2. 深圳市龙华区中心医院产科; 3. 广东医科大学妇产科教研室)

【摘要】 目的 本研究目的探讨子宫肌瘤患者的血清临床指标与肠道菌群微生态之间的潜在联系。**方法** 选择2021年9月-2024年3月在深圳市龙华区中心医院入院接受治疗的65名子宫肌瘤患者作为研究对象(实验组), 并招募62名与实验组基本情况匹配的健康女性作为对照组。手术治疗实验组肿瘤并进行免疫组化检测及肿瘤直径、大小检测, 对两组人群的血清癌抗原125、血管生成素2、促卵泡激素、黄体生成激素水平进行评价, 并进行16S rRNA测序分析和菌群鉴定, 并对优势菌种与血清指标进行相关性分析。**结果** 实验结果表明, 肿瘤免疫组化检测雌激素或孕激素阳性的肿瘤大小及体积均大于雌激素或孕激素阴性的患者($P<0.05$)。实验组患者的血清CA125、Ang-2、FSH、LH的含量均高于对照组。而肠道菌群检测结果表明, 对照组与实验组患者肠道菌群种类及分布出现明显差异, 对照组人群肠道菌群的Shannon指数及Simpson指数高于实验组($P<0.05$)。且部分菌种与患者血清癌抗原125、血管生成素2、促卵泡激素、黄体生成激素水平具有明显相关性。**结论** 与子宫肌瘤患者严重程度有关的血清学指标与肠道菌群之间存在明显相关性, 为子宫肌瘤的发病机制及治疗提供新的见解。

【关键词】 子宫肌瘤; 肠道菌群; 相关性分析; 菌群微生态

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2024)12-1420-05

[Journal of Pathogen Biology. 2024 Dec.; 19(12):1420-1424.]

The relationship between clinical indicators and gut microbiota changes in patients with uterine fibroids

WANG He¹, BAI Man¹, JIANG Fan¹, LI Yunxiu², YANG Ming³, PAN Juying² (1. Department of Gynecology, Longhua District Central Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, China; 2. Department of Obstetrics, Longhua District Central Hospital; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Guangdong Medical University) ***

【Abstract】 Objective This study aims to explore the potential connection between serum clinical indicators and the gut microbiota in patients with uterine fibroids. **Methods** A total of 65 patients with uterine fibroids admitted to Longhua District Central Hospital in Shenzhen for treatment from September 2021 to March 2024 were selected as the study group (experimental group), and 62 healthy women with basic conditions matched to the experimental group were recruited as the control group. Surgical treatment was performed on the tumors of the experimental group, and immunohistochemical detection and tumor diameter and size measurements were conducted. The levels of serum cancer antigen 125, angiopoietin-2, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone in both groups were evaluated. 16S rRNA sequencing analysis and microbiota identification were performed, and a correlation analysis between dominant bacterial species and serum indicators was conducted. **Results** The experimental results showed that the size and volume of tumors positive for estrogen or progesterone in immunohistochemical detection were larger than those negative for estrogen or progesterone ($P<0.05$). The levels of serum CA125, Ang-2, FSH, and LH in the experimental group were higher than those in the control group. The gut microbiota test results indicated that there were significant differences in the types and distribution of gut microbiota between the control and experimental groups, with the Shannon and Simpson indices of the control group being higher than those of the experimental group ($P<0.05$). Moreover, some bacterial species showed a significant correlation with the levels of serum cancer antigen 125, angiopoietin-2, follicle-stimulating hormone, and luteinizing hormone in patients. **Conclusion** There is a significant correlation between the severity-related serological indicators and the gut microbiota in patients with uterine fibroids, providing new insights into the pathogenesis and treatment of uterine fibroids.

【Keywords】 uterine fibroids; gut microbiota; correlation analysis; microecology of flora

* **【基金项目】** 广东省基础与应用基础研究基金项目(No. 2022A1515140133); 深圳市龙华区医疗卫生机构区级科研项目(2021058)。

** **【通讯作者】** 潘菊英, E-mail: 38522169@qq.com

【作者简介】 王 鹤(1982-), 女, 吉林长春人, 硕士, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤诊疗工作。E-mail: m18617012610@163.com

子宫肌瘤是一种常见的妇科良性肿瘤,影响着全球数百万女性的生殖健康^[1]。它们通常在生育年龄的女性中发生,并且与多种症状有关,包括异常出血、盆腔疼痛和生育问题^[2]。尽管子宫肌瘤的治疗手段多样,包括药物治疗、子宫动脉栓塞和手术治疗等,但其发病机制及影响因素仍然不完全清楚^[3]。目前研究表明卵巢活动对子宫肌瘤的生长至关重要,有研究表明雌激素^[4]、孕激素^[5]、促卵泡激素(FSH)^[6]、黄体生成激素(LH)^[7]等激素均能够通过增加细胞对黄体酮的反应性等途径发挥作用近年来,医学研究开始关注肠道菌群与人体健康之间的复杂关系。肠道菌群在消化、代谢、免疫反应和疾病预防中发挥着关键作用^[8]。越来越多的证据表明肠道菌群的失衡与多种疾病有关,包括自身免疫性疾病^[9,10]、肥胖^[11]以及某些类型的癌症^[12]。

子宫肌瘤与肠道菌群之间的联系是一个新兴的研究领域。一些研究表明,激素水平的变化可能影响肠道菌群的组成,而子宫内环境的变化可能与肠道菌群微生态的失衡有关^[13]。近年来,有研究者开始探索肠道菌群与子宫肌瘤之间的潜在联系^[14]。一些初步的研究表明,肠道菌群的组成可能与子宫肌瘤的发生和发展有关^[15]。例如,某些肠道细菌产生的代谢产物,可通过影响激素水平进而促进子宫肌瘤的生长^[16]。此外,肠道菌群产生的代谢产物,如短链脂肪酸,已被证明可以影响炎症反应和细胞增殖,这可能与子宫肌瘤的发展有关。

本研究旨在探讨子宫肌瘤患者的临床指标与肠道菌群微生态之间的潜在联系。通过分析子宫肌瘤患者的临床数据和肠道菌群样本,希望揭示子宫肌瘤患者血清学指标与肠道菌群之间的相关性,并尝试探讨肠道菌群微生态变化对子宫肌瘤发展和治疗的潜在影响。本研究可为子宫肌瘤的预防、诊断和治疗提供新的视角,并为开发新的治疗策略提供科学依据。

材料与方法

1 临床资料

本研究纳入2021年9月-2024年3月在深圳市龙华区中心医院入院的子宫肌瘤患者(实验组)65例,其中27人子宫肌瘤合并宫内膜息肉,所有患者均符合《新编妇产科疾病诊疗学》中有关子宫肌瘤的诊断标准。同时纳入健康女性62人(对照组),其中包括47人名健康女性,15名宫内膜息肉患者。所有研究对象的临床特征见表1,实验组和对照组在年龄、体重、既往史等一般资料的比较无统计学差异,有可比性。

本研究通过深圳市龙华区中心医院伦理委员会审批(审批号为:2020-135-01)。

表 1 患者临床病理结果情况

Table 1 Patient clinical and pathological outcomes

病理参数	例数	最大肿瘤直径 (cm)	最大肿瘤体积 (cm ²)	
雌激素	阴性	29	5.153±2.535	48.28±8.679
	阳性	36	6.949±3.263	55.98±8.126
	<i>t</i>		2.430	3.686
	<i>P</i>		<0.05	<0.05
孕激素	阴性	26	4.822±2.826	47.87±8.773
	阳性	39	7.031±2.940	55.66±8.115
	<i>t</i>		3.014	3.672
	<i>P</i>		<0.05	<0.05

2 纳入和排除标准

纳入标准:①年龄20~50岁;②子宫肌瘤为肌壁间肌瘤,直径≤4 cm;③3个月内未服用任何激素类药物或其他影响性激素的药物;④自愿参加本研究并签署知情同意书。排除标准:①多发性UF≥5个;②绝经妇女;③合并其他内分泌失调疾病或其他子宫器官病变,伴有妊娠期、哺乳期、生殖系统恶性肿瘤患者;④过敏体质或相关药物过敏者;⑤严重肝肾功能不全或重要器官功能障碍者;⑥未遵医嘱用药,或同时服用其他药物无法对疗效进行判定者。

3 方法

3.1 治疗方法 (1)观察对象:将手术过程中获取的肌瘤组织标本作为肌瘤组进行观察,将手术过程中获取的肌瘤组织5 cm外正常平滑肌组织标本作为正常平滑肌组进行观察。(2)手术方法:肌瘤切除术采用腹腔镜方法,患者全麻,建立CO₂气腹,根据实际情况选择三个位置进行穿刺,采用举宫器对患者病灶部位进行暴露,利用电针将患者子宫切开,在腹腔镜帮助下对病灶环境进行详细观察,根据病灶分布选择手术路径,之后将缩宫素注入病灶部位,沿纵轴将患者子宫肌肉切开并切除瘤体,运用电凝方法进行止血;经阴道子宫切除术采取全身麻醉下气管插管,取膀胱截石位,同时将两侧阴唇固定于外侧皮肤,牵开阴道前后壁,使用钳夹持宫颈,将宫颈充分暴露后注入肾上腺素生理盐水溶液,环形切开宫颈,分离宫颈、直肠、膀胱,将宫骶韧带、主韧带、膀胱宫颈韧带切断,将反折腹膜打开后对其中血管进行处理,切断其他韧带,将子宫取出后再认真检查是否存在残留。(3)检查方法:手术结束时取出肌瘤组织及远离肌瘤5 cm外的正常肌层组织作为病理学检测标本,放置于10%中性甲醛液中进行固定,常规石蜡进行包埋,连续切4 μm厚石蜡切片进行常规苏木精-伊红染色法进行染色,采用免疫组化法对石蜡标本进行检测,首先以二甲苯对石蜡切片进行脱蜡处理,然后再行去离子化,室温孵育(3% H₂O₂)10 min后取蒸馏水对其进行清洗,通过乙二胺四乙酸修复缓冲液抗原高压热修复并让其自然冷却至室温,采用磷

酸缓冲盐溶液进行浸泡洗涤,滴加 ER、PR 单克隆抗体,4℃冰箱过夜后继续用磷酸缓冲盐溶液冲洗,滴加显色剂,5~8 min 避光显色,采用苏木素进行复染,蒸馏水洗涤,脱水透明后封片镜检。

3.2 肠道菌群特征分析 留取所有患者入组前及出院前粪便样本 10 g,将样本使用密封盒密封,保存于-80℃冰箱中,取样过程严格遵循无菌取样原则。将样本委托金域医学检验中心进行 16S rRNA 测序分析和菌群鉴定。使用 16S rRNA 基因 V3 区引物进行 35 个循环的 PCR。产物经过 NanoDrop 检测合格后,使用美国 Illumina 公司的 HiSeq 第二代高通量测序平台进行双端测序。测序完成后,采用 Silva 数据库对样本进行物种对比和注释。根据比对结果分析肠道微生物群结构及菌群多样性指标(Shannon 指数和 Simpson 指数)。

3.3 血清癌抗原 125、血管生成素 2、促卵泡激素、黄体生成激素水平检测 采集所有患者入院后 24 h 内空腹外周静脉血 3 mL,置入 EDTA 管内抗凝,3 000 r/min(离心半径 12.8 cm)离心 10 min,分离血清,-80℃冷待待检。采用 ELISA 法检测样本中癌抗原 125(CA125)、血管生成素 2(Ang-2)、促卵泡激素(FSH)、黄体生成激素(LH)水平,试剂盒由江莱生物科技股份有限公司提供。

4 统计分析

采用 Graphpad Prism 5.0 软件。正态分布的连续变量以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组之间比较采用 *t* 检验;非正态分布的连续变量以中位数(四分位数)表示,两组之间比较采用非参数检验。计数资料以百分率(%)表示,两组之间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用 Pearson 相关性分析肠道菌群特征与血清 CA125、Ang-2、FSH、LH 的含量水平的相关性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。测序数据结果计算及绘图采用 R Studio 进行。

结 果

1 一般情况比较

62 例对照组患者年龄(37.90 ± 5.33)岁,体重(60.42 ± 9.47)kg,65 例实验组患者年龄(37.38 ± 4.86)岁,体重(61.97 ± 9.82)kg,两组患者治疗前的一般临床资料差异无统计学意义($t=0.574, 0.905$,均 $P>0.05$)。

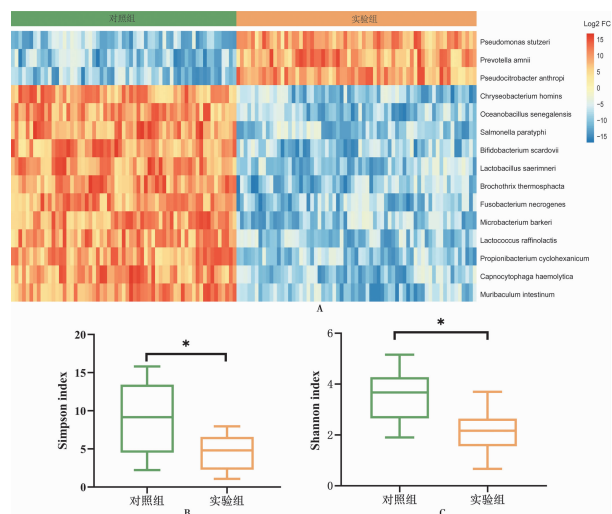
2 患者临床病理结果情况

患者的肿瘤组织最大直径及体积及雌、孕激素阳性表达关系结果见表 1。在肿瘤免疫组化检测雌激素阳性的肿瘤最大直径为(6.949 ± 3.263)cm,体积为(55.98 ± 8.126)cm³,均大于雌激素阴性的患者(均 P

<0.05),在肿瘤免疫组化检测孕激素阳性的肿瘤最大直径为(7.031 ± 2.940)cm,体积为(55.66 ± 8.115)cm³,均大于孕激素阴性的患者(均 $P<0.05$)。

3 患者肠道菌群变化情况

对对照组及实验组肠道菌群进行检测分析结果见图 1,可见健康人群与实验组患者肠道菌群种类及分布出现明显差异,图 1A 为肠道菌群种类变化。比较两组肠道菌群多样性结果可见,对照组人群肠道菌群的 Shannon 指数及 Simpson 指数高于实验组($P<0.05$)(图 1B、图 1C)。



注:图 A 为 1 两组人群肠道菌群热图结果,图 B 为各组肠道菌群的 Shannon 指数,图 C 为各组肠道菌群的 Simpson 指数。* 同组之间与治疗前相比 $P<0.05$ 。

图 1 两组肠道菌群变化情况

Fig. 1 Changes in gut microbiota in two groups

4 患者肠道菌群分布情况变化

在两组人群的肠道菌群中,相对丰度较高的胃肠道常见定植菌群按门水平分类整体上相似,但各种菌群的丰度所占百分比略有不同,结果见图 2。与对照组相比,实验组中厚壁菌门(*Firmicutes*)类菌群、变形菌门(*Proteobacteria*)类菌群、螺旋体门(*Spirochaetes*)类菌群、共生菌门(*Synergistetes*)类菌群、圆菌门(*Lentisphaerae*)类菌群和放线菌门(*Actinobacteria*)类菌群等显著降低,而脱硫杆菌-嗜热菌门(*Deinococcus-Thermus*)类菌群和疣微菌门(*Verrucomicrobia*)类菌群明显升高。

5 患者血清指标情况

两组人群的血清 CA125、Ang-2、FSH、LH 的含量检测结果见表 2。患者血清 CA125 为 46.840 ± 7.480 U/mL、Ang-2 含量为 3.223 ± 0.405 ng/mL、FSH 含量为 26.490 ± 0.919 μ g/L、LH 含量为 21.960 ± 1.203 pmol/L,均大于对照组人群($P<0.05$)。

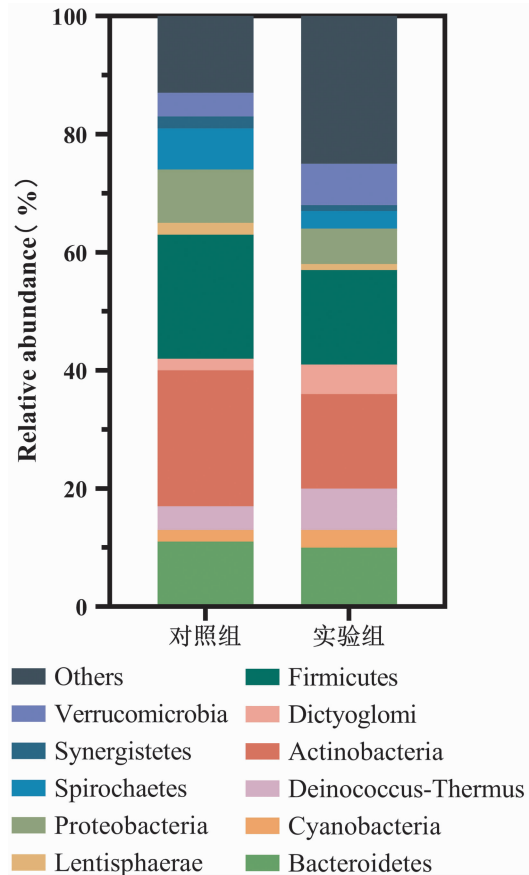


图 2 两组人群肠道菌群分布情况
Fig. 2 Distribution of gut microbiota in two groups

表 2 患者血清指标情况
Table 2 Patient serum indicators

分组	例数	CA125(U/mL)	Ang-2(ng/mL)	FSH(μ g/L)	LH(pmol/L)
对照组	62	28.460 $\pm$ 4.680	2.022 $\pm$ 0.378	13.080 $\pm$ 1.829	12.210 $\pm$ 1.122
实验组	65	46.840 $\pm$ 7.480	3.223 $\pm$ 0.405	26.490 $\pm$ 0.919	21.960 $\pm$ 1.203
<i>t</i>		16.51	17.29	52.54	47.15
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

6 患者血清指标与菌群分布相关性分析

根据菌群检测结果及血清 CA125、Ang-2、FSH、LH 的含量检测,对二者进行相关性分析结果见图 3。与上述血清指标含量负相关的菌种有 *Chryseobacterium hominis*、*Oceanobacillus senegalensis*、*Salmonella paratyphi*、*Bifidobacterium scardovii*、*Lactobacillus saerimneri*、*Brochothrix thermosphacta*、*Fusobacterium necrogenes*、*Microbacterium barkeri*、*Lactococcus raffinolactis*、*Propionibacterium cyclohexanicum*、*Capnocytophaga haemolytica*、*Muribaculum intestinu*。而 *Pseudomonas stutzeri*、*Prevotella amnii*、*Pseudocitrobacter anthropi* 与血清 CA125、FSH、LH 的含量正相关($R^2 > 0.5$)，*Pseudomonas stutzeri*、*Pseudocitrobacter anthropi* 与血清 Ang-2 的含量正相关($R^2 > 0.5$)。

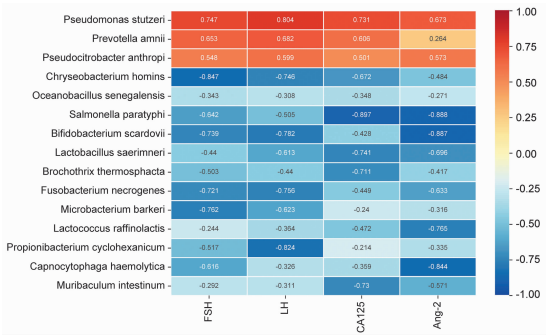


图 3 患者血清指标与菌群分布相关性分析
Fig. 3 Correlation analysis between patient serum indicators and microbial distribution

讨 论

子宫肌瘤是一种常见的妇科良性肿瘤,其发展与多种因素有关,包括遗传、激素水平、免疫系统和环境因素等。本研究的结果显示,子宫肌瘤患者的血清 CA125、Ang-2、FSH、LH 水平均显著高于对照组。既往研究表明这些生物标志物的异常升高可能与肌瘤的血管生成、炎症反应、性激素水平变化紧密相关。特别是,CA125 通常作为卵巢癌的肿瘤标志物,其在子宫肌瘤中的升高可能反映了肌瘤组织的病理生理状态,包括肿瘤的生长和侵袭性^[17-18]。Ang-2 作为一种血管生成因子,其水平的升高可能与肌瘤的血管生成和营养供应有关^[19]。有研究表明 CA-125 与 Ang-2 的高表达与子宫肌瘤生长及复发明显相关,并且能够作为评价术后是否复发的独立危险因素^[20]。而 FSH 和 LH 作为关键的生殖激素,已经有许多研究表明它们的异常升高会导致子宫肌瘤的发生^[21-22]。所以本研究在探究对照人群与患者人群肠道菌群变化的同时,还对上述四个血清学指标与肠道菌群的变化进行了相关性分析。结果发现,对照组与实验组在肠道菌群种类及分布上的差异,以及菌群多样性指数的显著性差异,提示子宫肌瘤可能与肠道菌群失调有关,与 Mao 等^[14,23-24]关于子宫肌瘤患者肠道微生物群分布特点的研究相一致。而相关性分析结果表明, *Bifidobacterium scardovii*、*Lactobacillus saerimneri* 等具有免疫调节功能的益生菌^[25] 丰度与血清 CA125、Ang-2 含量呈明显负相关,而 *Pseudomonas stutzeri*、*Pseudocitrobacter anthropi* 等机会致病菌,在多种研究中发现心内膜炎^[26]、肺损伤^[27] 等多种疾病的发生相关^[28],在本研究中也发现这些有害菌群的丰度与血清 CA125、Ang-2、FSH、LH 水平均呈现正相关,说明肠道菌群能够可能通过多种机制影响子宫肌瘤的发展。

本研究的意义在于为子宫肌瘤的发病机制提供了新的视角,即肠道菌群与子宫肌瘤血清指标之间的潜

在联系。这一发现可能有助于开发新的诊断标志物和治疗靶点。例如,通过调节肠道菌群平衡可能为治疗子宫肌瘤提供一种非侵入性方法。

但本研究仍然存在一些限制。首先,研究样本量有限,可能影响结果的普遍适用性。其次,本研究为横断面研究,无法确定因果关系。未来的研究应该采用更大样本量的前瞻性队列研究设计,以进一步验证这些关联,并探索潜在的生物学机制。此外,未来的研究应该考虑其他可能影响肠道菌群的因素,如饮食、生活方式、遗传因素和药物治疗。同时,需要进一步研究特定的肠道菌种如何影响激素水平和肌瘤生长,以及如何通过调节肠道菌群来开发新的治疗策略。

综上所述,本研究的发现强调了肠道菌群与子宫肌瘤之间可能存在的联系,并为未来的诊断和治疗提供了新的方向。通过进一步的研究,我们希望能够更好地理解这些关联,并开发出更有效、更个性化的治疗子宫肌瘤的方法。

【参考文献】

- [1] 王美丽,万山荣,张晓丹,等. 子宫肌瘤患者并发术后感染的影响因素分析[J]. 中国病原生物学杂志,2024,19(2):204-208.
- [2] Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, et al. Epidemiology of uterine fibroids; a systematic review [J]. Bjog, 2017, 124(10): 1501-12.
- [3] Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, et al. Epidemiology and risk factors of uterine fibroids [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 46: 3-11.
- [4] Syed YY. Relugolix/Estradiol/Norethisterone (Norethindrone) acetate: A review in symptomatic uterine fibroids [J]. Drugs, 2022, 82(15): 1549-1556.
- [5] Islam MS, Afrin S, Jones SI, et al. Selective progesterone receptor modulators-mechanisms and therapeutic utility [J]. Endocr Rev, 2020, 41(5): bnaa012.
- [6] Keam SJ. Linzagolix: First approval [J]. Drugs, 2022, 82(12): 1317-1325.
- [7] Baird DD, Kesner JS, Dunson DB. Luteinizing hormone in premenopausal women may stimulate uterine leiomyomata development [J]. J Soc Gynecol Investig, 2006, 13(2): 130-135.
- [8] Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities [J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(3): 473-493.
- [9] Jiang W, Yu X, Kosik RO, et al. Gut microbiota may play a significant role in the pathogenesis of graves' disease [J]. Thyroid, 2021, 31(5): 810-820.
- [10] Qiu P, Ishimoto T, Fu L, et al. The gut microbiota in inflammatory bowel disease [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 733992.
- [11] Murphy EA, Velazquez KT, Herbert KM. Influence of high-fat diet on gut microbiota; a driving force for chronic disease risk [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2015, 18(5): 515-20.
- [12] He S, Li H, Yu Z, et al. The gut microbiome and sex hormone-related diseases [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 711137.
- [13] Toson B, Simon C, Moreno I. The Endometrial microbiome and its impact on human conception [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(1): 485.
- [14] Mao X, Peng X, Pan Q, et al. Uterine fibroid patients reveal alterations in the gut microbiome [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 863594.
- [15] 况蕾, 张蓓, 孙芳, 等. 阴道微生物群的特征及与子宫颈癌相关性的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(2): 156-160.
- [16] Sui Y, Wu J, Chen J. The role of gut microbial β -glucuronidase in estrogen reactivation and breast cancer [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 631552.
- [17] Kriplani I, Kriplani A, Sharma S, et al. Laparoscopic management of disseminated peritoneal leiomyomatosis [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2023, 30(6): 443-444.
- [18] Biggs WS, Marks ST. Diagnosis and management of adnexal masses [J]. Am Fam Physician, 2016, 93(8): 676-681.
- [19] Wang Q, Lash GE. Angiopoietin 2 in placentation and tumor biology: The yin and yang of vascular biology [J]. Placenta, 2017, 56: 73-78.
- [20] 陈俊, 程静, 袁应美, 等. CA125、Ang-2 在子宫肌瘤患者血清中的表达及其与术后转归的关系 [J]. 中国性科学, 2024, 33(5): 78-82.
- [21] Healy DL, Lawson SR, Abbott M, et al. Toward removing uterine fibroids without surgery: subcutaneous infusion of a luteinizing hormone-releasing hormone agonist commencing in the luteal phase [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1986, 63(3): 619-625.
- [22] Wrona A, Aleksandrovych V, Bereza T, et al. Oviductal oxygen homeostasis in patients with uterine myoma: Correlation between hypoxia and telocytes [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 6155.
- [23] Elkafas H, Walls M, Al-Hendy A, et al. Gut and genital tract microbiomes: Dysbiosis and link to gynecological disorders [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 1059825.
- [24] 况蕾, 张蓓, 孙芳, 等. 阴道微生物群的特征及与子宫颈癌相关性的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2022, 57(2): 156-160.
- [25] Taweechotipatr M, Iyer C, Spinler JK, et al. *Lactobacillus saerimneri* and *Lactobacillus ruminis*: novel human-derived probiotic strains with immunomodulatory activities [J]. FEMS Microbiol Lett, 2009, 293(1): 65-72.
- [26] Halabi Z, Mocadie M, El Zein S, et al. *Pseudomonas stutzeri* prosthetic valve endocarditis: A case report and review of the literature [J]. J Infect Public Health, 2019, 12(3): 434-437.
- [27] Jeong YJ, Kim CU, Lee KS, et al. *Pseudomonas stutzeri* PM101005 inhaled with atmospheric particulate matter induces lung damage through inflammatory responses [J]. Environ Pollut, 2023, 317: 120741.
- [28] 江楠, 马瑞红, 夏天, 等. 肠道菌群与生殖系统疾病的相关性研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(12): 1047-1051.

【收稿日期】 2023-07-19 【修回日期】 2024-10-01