

女性生殖道微生物群对辅助生殖治疗结果的影响

张 宁¹, 刘浩然¹, 赵安娜¹, 杨爱军^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院生殖医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2024年11月18日; 录用日期: 2024年12月12日; 发布日期: 2024年12月19日

摘 要

生殖道微生物群与女性生育息息相关。育龄期妇女微生物群稳态失衡会影响生殖健康及妊娠并发症, 从而影响母儿健康, 生殖道微生物群对生育的相关影响近年来备受关注。随着辅助生殖技术的不断发展, 最近的研究将女性生殖道微生物群与其相关联。因此, 本综述概述了女性生殖道各部分之间微生物群差异, 及其在不孕女性生殖健康中的作用, 包括其对ART治疗的影响。此外, 还总结了微生物种群变化对ART结局影响的最新进展。

关键词

生殖道微生态, 辅助生殖技术, 妊娠结局, 乳酸杆菌

Impact of Microbiota in the Female Reproductive Tract on Outcomes of Assisted Reproductive Therapy

Ning Zhang¹, Haoran Liu¹, Anna Zhao¹, Aijun Yang^{2*}

¹Clinical Medicine College of Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Reproductive Medicine, The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Nov. 18th, 2024; accepted: Dec. 12th, 2024; published: Dec. 19th, 2024

Abstract

Reproductive tract microbiota is closely associated with female fertility. Imbalances in the

*通讯作者。

文章引用: 张宁, 刘浩然, 赵安娜, 杨爱军. 女性生殖道微生物群对辅助生殖治疗结果的影响[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 1909-1915. DOI: 10.12677/jcpm.2024.34268

homeostasis of microbiota among women of childbearing age can impact reproductive health and pregnancy complications, ultimately affecting both maternal and fetal well-being. The influence of reproductive tract microbiota on fertility has attracted much attention in recent years. With the development of assisted reproductive technology. Recent studies have linked the female reproductive tract microbiota to it. This review provides an overview of the differences in microbiota across various parts of the female reproductive tract and their role in infertility, including implications for ART therapy. Additionally, recent progress regarding the effects of changes in microbial populations on ART outcomes is summarized.

Keywords

Reproductive Tract Microecology, Assisted Reproductive Technology, Pregnancy Outcome, Lactobacillus

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

微生物作为人体的常驻居民,主要存在于外表面和内表面,包括胃肠道、皮肤、唾液、口腔粘膜、结膜等。其数量巨大,与人体细胞总数相比约为 1:1 [1]。研究表明大约有十分之一的微生物分布于泌尿生殖道[2]。伴随着人类微生物组计划的实施,不同器官微生物组对其生理和代谢,健康和疾病状态成为研究热点。

由于分子诊断技术的进步与发展,在早期被认为是无菌的地方,如子宫内膜、输卵管、腹膜甚至胎盘,都已发现微生物群,并且伴随着人们对其深入研究,这些微生物群可能在女性生殖健康及妊娠并发症等方面发挥作用[3]。不孕症困扰着全世界 8%至 12%的育龄夫妇。目前最有效的治疗方法就是辅助生殖技术(ART),虽然 ART 在不断进步和发展,但每个治疗周期的怀孕率不超过 35%~40%,活产率约为 25%~30%,这种低成功率给接受 ART 治疗的患者带来了巨大的心理、社会和经济负担。因此如何提高辅助生殖过程中的妊娠率、改善生殖结局成为研究热点[4]。近年来,越来越多的研究明确表明女性生殖道微生物群与不孕息息相关[5],同时女性生殖道内的微生物群与辅助生殖技术(ART)的结果相关[6]。因此本文就生殖道微生物群对辅助生殖治疗结果的影响做简单介绍。

2. 阴道菌群与 ART 结果

健康阴道微生物组的组成通常以细菌种类多样性低和乳酸杆菌丰度高为特征[7]。不同年龄、种族和地理位置的女性,其阴道微生物群的组成各不相同,并受月经周期和行为因素的影响[8]。2011 年, Ravel *et al.*利用 16SrRNA 基因测序的先进分子检测方法对来自四个种族、396 名育龄妇女的阴道微生物组进行了分析,将人类阴道细菌群落分为五种特定的群落状态类型(CST)。CST I、CST II、CST III、CST V 分别以卷曲乳杆菌(*L. crispatus*)、格氏乳杆菌(*L. gasseri*)、惰性乳杆菌(*L. iners*)和詹氏乳杆菌(*L. jensenii*)为主, CST IV-A 包含一定比例的惰性乳杆菌和严格厌氧菌, CST IV-B 包含与细菌性阴道病(BV)相关细菌物种。CST IV-C 的特点是富含多种兼性和严格厌氧菌。总体而言, CST I、II 和 V 最常与健康状态相关,而 CST IV 可在临床上表现为 BV 或需氧性阴道炎(AV)。CST III 与健康生态失调有关,并且通常与 BV 有关[9]。

2016 年一个关于南非年轻女性的前瞻性队列研究表明以卷曲乳酸杆菌为优势菌的群体相比,以厌氧

菌为优势菌个体感染 HIV 的风险高出 4 倍以上, 并且粘膜中活化的 CD4 T 细胞数量增加[10]。常驻于阴道中的菌群中以乳杆菌丰度最高, 由乳杆菌所创造的酸性环境被认为是保护上生殖道免受机会性病原体侵害的第一道屏障, 乳酸还可通过促进紧密连接蛋白表达增强上皮细胞屏障完整性, 防止性传播病原体的入侵[11]。乳杆菌还可以产生过氧化氢、细菌素(抗菌肽或蛋白质)等, 细菌素具有多种杀伤机制, 包括细胞质膜孔的形成、干扰细胞酶促反应(如细胞壁合成)和核酸酶活性[12]。

BV 是最常见的阴道微生物群紊乱, 其特征是厌氧菌增加和乳杆菌减少, 且与不良妊娠结局有关, 包括低出生体重儿、自发性早产等[13]。一项包含 867 名接受体外受精的队列研究显示患 BV 女性和阴道菌群正常女性受孕率无差异, 但与接受体外受精的女性妊娠早期流产风险增加有关[14]。一项荟萃分析发现, 接受体外受精患者阴道菌群异常与其早期自然流产相关[15]。一项关于 223 例接受 ART 新鲜胚胎移植治疗的前瞻性队列研究结果提示乳杆菌相对丰度的降低和链球菌相对丰度的增加可能会对 ART 治疗效果产生负面影响[16]。罗丽双等[17]对 1420 例经 IVF/ICSI 治疗并接受冷冻胚胎移植的患者进行了一项回顾性分析, 其结果显示微生态失衡患者的 HCG 阳性率、临床妊娠率、胚胎种植率、流产率和早产率与微生态正常患者相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。该研究表示微生态失衡对辅助生殖患者的妊娠率影响有限。

需要进一步证实异常的阴道微生物群是否能够对 IVF 患者的临床妊娠率产生负面影响。若有影响则可以在生育治疗之前对患者进行筛查并随后治疗异常的阴道微生物群, 进一步提高辅助生殖过程中的妊娠率。

3. 宫颈菌群与 ART 结果

健康的宫颈菌落与阴道相差较小, 通常以细菌种类多样性低为特征, 乳杆菌为优势菌群。在 Salim 等人的一项研究中, 通过对 204 名接受胚胎移植患者的宫颈管取样进行细菌培养, 发现任何革兰氏阴性定植都与未受孕有关。ART 失败与宫颈细菌定植显著相关[18]。在 Fanchini 等人的一项涉及 279 名女性的研究中, 通过对胚胎移植导管尖端进行细菌学评估, 发现 51% 的样本培养呈阳性。最常见的微生物是大肠杆菌(64%), 其次是乳酸菌、链球菌种、肠杆菌科、厌氧菌群、肠球菌种、葡萄球菌种、嗜血杆菌种。阳性培养组的临床妊娠率和持续妊娠率以及着床率明显低于阴性培养组(24% VS. 37%; 17% VS. 28%; 9% VS. 16%)。说明在胚胎移植时宫颈微生物群(特别是大肠杆菌和链球菌)的存在与 ART 成功率降低有关[19]。

最近一项关于 100 例患者的病例对照研究也可证实宫颈菌群组成对辅助生殖治疗的结果有影响[20]。以上研究证明乳酸菌的相对丰度可能与临床妊娠率有关, 进一步的研究必须阐明接受 ART 治疗的患者中乳杆菌的最佳丰度, 并探索多种微生物影响体外受精结果的机制。

4. 子宫内膜菌群与 ART 结果

子宫作为孕育新生命的重要器官, 在过去的一个世纪中, 由于微生物检测技术的局限性和宫颈粘液的先天防御功能, 女性子宫环境是无菌的已达成共识, 直到下一代测序(NGS)技术检测到子宫内膜中正常微生物群的数量和类型, 从而推翻了“无菌子宫”假说[21]。大多数研究倾向于将子宫内膜微生物群分为乳酸杆菌显性细菌(>90%乳酸杆菌)和非乳酸杆菌显性细菌(<90%乳酸杆菌, >10%其他细菌)[22]。关于子宫内膜菌群的来源, 目前认为有以下途径: (1) 微生物从肠道、口腔或其他方式进入血液, 然后输送到子宫内膜(血液循环); (2) 微生物通过子宫颈上移; (3) 微生物通过输卵管逆行传播; (4) 放置宫内节育器; (5) 下生殖道或外部环境中的微生物被精子带入子宫腔(随精子扩散); (6) 与辅助生殖技术相关的妇科手术等[23]-[27]。

由于子宫内膜组织的样本较难获取, 取样本过程对患者来说大多数是有创伤的, 也因为如此, 分析

子宫内膜微生物群的研究较少、关于其微生物群的组成一直存在争议,但是对于乳杆菌的存在是一致的,而且子宫内膜中乳杆菌的丰度较阴道和子宫颈低。事实证明,上生殖道的细菌数量不如阴道的丰富,但含有更丰富的不同种类。这可能与子宫内膜丰富的血流量、pH 值、温度和湿度或其它环境条件有关,子宫菌群中的细菌被认为负责保护子宫内膜免受感染并调节其功能[28]。

在 Moreno 等人的 2016 年的一项研究中发现,在接受体外受精治疗的不孕女性的子宫内膜中以非乳酸菌为主的微生物群与着床率[60.7% VS. 23.1% ($P = 0.02$)]、妊娠率[70.6% VS. 33.3% ($P = 0.03$)],持续妊娠率[58.8% VS. 13.3% ($P = 0.02$)]和活产率[58.8% VS. 6.7% ($P = 0.002$)]显著降低有关,对接受 ART 治疗的生殖结局产生了负面的影响[29]。

Moreno 等人最近进行了一项更大规模的研究,在接受 ART 治疗的 342 名不孕女性中,有 198 名怀孕(活产 141 例),144 名女性未孕。在生育失败妇女的子宫内膜样本中可见到阿托波菌、双歧杆菌、黄杆菌、加德纳菌、嗜血杆菌、克雷伯菌、奈瑟菌、葡萄球菌和链球菌,而在活产妇女中可见到更高丰度乳杆菌。王瑶等发现,子宫内膜组织中检测到以非乳杆菌属为主导时,IVF-ET 助孕患者的 HCG 阳性率、着床率和临床妊娠率显著降低[30]。其研究结果表明胚胎移植前的子宫内膜微生物群组成是预测生殖结果的有用生物标志物[31]。也有一些发现子宫内膜微生物组成与 ART 成功之间没有显著关联[32] [33]。

子宫内膜内微生物组可以影响 ART 治疗结局为进一步预测 ART 治疗的生殖结局和改善妊娠结局提供了可能,为减轻患者经济、心理压力提供了可能。在生殖医学领域中,关于微生物组成对生殖的影响还需要进一步探索。

5. 输卵管菌群与 ART 结果

与女性生殖道的其他器官一样,输卵管的微生物群环境在维持输卵管功能方面起着至关重要的作用。输卵管因素是女性不孕症的重要因素,已知输卵管因素不孕症的最常见原因是盆腔炎性疾病(PID)。

一项涉及 38 例接受输卵管切除术的 PID 患者的研究,基于高通量测序技术(NGS)方法显示一半的盆腔样本以单一生物为主,而另一半则表现出多种微生物感染。PID 样本中输卵管积水 23 例、输卵管积脓 15 例,输卵管积液样本的微生物组成较输卵管积脓更丰富[34]。

Pelzer [35]等人研究了健康女性的输卵管微生物群。据报道,输卵管具有强大的微生物群落,以厚壁菌门的成员为主,最显着的是乳酸杆菌属、葡萄球菌属和肠球菌属。其他常见的分类群是假单胞菌(假单胞菌属和伯克霍尔德菌属)和已知的生殖道厌氧菌,如丙酸杆菌属和普雷沃氏菌属。

输卵管不孕因素是一个等待探索的秘境,微生物群及其变化可能是理解输卵管因素不孕症的里程碑。尽管有较多文献对阴道和子宫内膜微生物群进行了广泛描述,但关于输卵管微生物群的证据却很少,需要大量高质量的研究验证其与不孕症等不良 ART 结局的相关性。

6. 卵巢菌群与 ART 结果

经阴道取卵时可从卵泡液中分离出多种微生物,这些微生物被归类为污染物或定植。污染物被定义为同一名妇女的上生殖道和生殖道样本中均存在的微生物;而定植是仅在滤泡液中检测到的微生物,不能在阴道样本中检测到。一项对 86 名不孕妇女的卵泡液进行显微镜观察和培养的研究显示最常见的分离株是链球菌属、金黄色葡萄球菌、肠球菌属、乳酸杆菌属和白色念珠菌,在调整混杂后,卵泡液定植或污染不会对接受 ART 治疗的妊娠率产生不利影响,但卵泡液微生物的存在与获取到的卵母细胞数量之间可能存在关联[36]。

然而 Pelzer 等[37]对 263 名不孕妇女进行经阴道卵母细胞提取时收集卵泡液进行培养,一些微生物(丙酸杆菌属、放线链球菌属、葡萄球菌属和双歧杆菌属)的存在与不良试管婴儿结局相关,而胚胎移植率

的提高与左右卵巢滤泡液中乳酸杆菌属的存在有关, 卵泡液定植或污染与不孕症的任何一个原因(子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、生殖道感染、男性因素和特发性病因)无关, 两侧卵泡液的微生物群落是不对称的, 从左侧和右侧卵巢收集的微生物群落之间以及两侧的 IVF 结果之间存在差异。

7. 未来与展望

ART 治疗后的成功妊娠取决于各种变量的复杂的相互作用, 微生物群就是其中之一。尽管研究结果不一致, 但很明显, 阴道、宫颈、子宫内膜和卵泡液微生物群可能在预测 ART 结果中发挥作用。然而, 目前还没有明确的证据表明物种的多样性; 乳酸菌属相对优势; 不同乳酸菌种类的比例; 或子宫内膜、宫颈、阴道和卵泡液中存在特定的其他细菌可能会显著影响 ART 的结果。这一领域还需要进一步研究。

由于上生殖道采集样本的复杂性和侵入性, 目前对于对上生殖道细菌群落的组成和功能的研究有限。由于大多数上生殖道样本是在外科手术和探索性手术中收集的, 因此目前大多数可用的数据显示为患病状态下的上生殖道微生物群组成。所以未来的研究应在没有妇科疾病的情况下调查上生殖道的微生物组成。

参考文献

- [1] Sender, R., Fuchs, S. and Milo, R. (2016) Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*, **164**, 337-340. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>
- [2] Proctor, L.M., Creasy, H.H., Fettweis, J.M., Lloyd-Price, J., Mahurkar, A., Zhou, W., *et al.* (2019) The Integrative Human Microbiome Project. *Nature*, **569**, 641-648. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1238-8>
- [3] Koedooder, R., Mackens, S., Budding, A., Fares, D., Blockeel, C., Laven, J., *et al.* (2018) Identification and Evaluation of the Microbiome in the Female and Male Reproductive Tracts. *Human Reproduction Update*, **25**, 298-325. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy048>
- [4] Vander Borgh, M. and Wyns, C. (2018) Fertility and Infertility: Definition and Epidemiology. *Clinical Biochemistry*, **62**, 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>
- [5] Chen, C., Song, X., Wei, W., Zhong, H., Dai, J., Lan, Z., *et al.* (2017) The Microbiota Continuum along the Female Reproductive Tract and Its Relation to Uterine-Related Diseases. *Nature Communications*, **8**, Article No. 875. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00901-0>
- [6] Tomaiuolo, R., Veneruso, I., Cariati, F. and D'Argenio, V. (2020) Microbiota and Human Reproduction: The Case of Female Infertility. *High-Throughput*, **9**, Article No. 12. <https://doi.org/10.3390/ht9020012>
- [7] Kervinen, K., Kalliala, I., Glazer-Livson, S., Virtanen, S., Nieminen, P. and Salonen, A. (2019) Vaginal Microbiota in Pregnancy: Role in Induction of Labor and Seeding the Neonate's Microbiota? *Journal of Biosciences*, **44**, Article No. 116. <https://doi.org/10.1007/s12038-019-9925-z>
- [8] Fettweis, J.M., Brooks, J.P., Serrano, M.G., Sheth, N.U., Girerd, P.H., Edwards, D.J., *et al.* (2014) Differences in Vaginal Microbiome in African American Women versus Women of European Ancestry. *Microbiology*, **160**, 2272-2282. <https://doi.org/10.1099/mic.0.081034-0>
- [9] Ravel, J., Gajer, P., Abdo, Z., Schneider, G.M., Koenig, S.S.K., McCulle, S.L., *et al.* (2010) Vaginal Microbiome of Reproductive-Age Women. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **108**, 4680-4687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1002611107>
- [10] Gosmann, C., Anahtar, M.N., Handley, S.A., Farcasanu, M., Abu-Ali, G., Bowman, B.A., *et al.* (2017) Lactobacillus-deficient Cervicovaginal Bacterial Communities Are Associated with Increased HIV Acquisition in Young South African Women. *Immunity*, **46**, 29-37. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.12.013>
- [11] Delgado-Diaz, D.J., Jesaveluk, B., Hayward, J.A., Tyssen, D., Alisoltani, A., Potgieter, M., *et al.* (2022) Lactic Acid from Vaginal Microbiota Enhances Cervicovaginal Epithelial Barrier Integrity by Promoting Tight Junction Protein Expression. *Microbiome*, **10**, Article No. 141. <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01337-5>
- [12] Gillor, O., Nigro, L. and Riley, M. (2005) Genetically Engineered Bacteriocins and Their Potential as the Next Generation of Antimicrobials. *Current Pharmaceutical Design*, **11**, 1067-1075. <https://doi.org/10.2174/1381612053381666>
- [13] Hillier, S.L., Nugent, R.P., Eschenbach, D.A., Krohn, M.A., Gibbs, R.S., Martin, D.H., *et al.* (1995) Association between Bacterial Vaginosis and Preterm Delivery of a Low-Birth-Weight Infant. *New England Journal of Medicine*, **333**, 1737-1742. <https://doi.org/10.1056/nejm199512283332604>

- [14] Ralph, S.G., Rutherford, A.J. and Wilson, J.D. (1999) Influence of Bacterial Vaginosis on Conception and Miscarriage in the First Trimester: Cohort Study. *BMJ*, **319**, 220-223. <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7204.220>
- [15] Skafte-Holm, A., Humaidan, P., Bernabeu, A., Lledo, B., Jensen, J.S. and Haahr, T. (2021) The Association between Vaginal Dysbiosis and Reproductive Outcomes in Sub-Fertile Women Undergoing IVF-Treatment: A Systematic PRISMA Review and Meta-Analysis. *Pathogens*, **10**, Article No. 295. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030295>
- [16] Karaer, A., Doğan, B., Günel, S., Tuncay, G., Arda Düz, S., Ünver, T., *et al.* (2021) The Vaginal Microbiota Composition of Women Undergoing Assisted Reproduction: A Prospective Cohort Study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, **128**, 2101-2109. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16782>
- [17] 罗丽双, 于月新. 胚胎移植前的阴道微生态对辅助生殖患者妊娠结局的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(5): 544-547.
- [18] Salim, R., *et al.* (2002) Bacterial Colonization of the Uterine Cervix and Success Rate in Assisted Reproduction: Results of a Prospective Survey. *Human Reproduction*, **17**, 337-340. <https://doi.org/10.1093/humrep/17.2.337>
- [19] Fanchin, R., Harmas, A., Benaoudia, F., Lundkvist, U., Olivennes, F. and Frydman, R. (1998) Microbial Flora of the Cervix Assessed at the Time of Embryo Transfer Adversely Affects *In Vitro* Fertilization Outcome. *Fertility and Sterility*, **70**, 866-870. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(98\)00277-5](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(98)00277-5)
- [20] Hao, X., Li, P., Wu, S. and Tan, J. (2021) Association of the Cervical Microbiota with Pregnancy Outcome in a Subfertile Population Undergoing *In Vitro* Fertilization: A Case-Control Study. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **11**, Article ID: 654202. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.654202>
- [21] Heinonen, P.K., Teisala, K., Punnonen, R., *et al.* (1985) Anatomic Sites of Upper Genital Tract Infection. *Obstetrics & Gynecology*, **66**, 384-390.
- [22] Riganeli, L., Iebba, V., Piccioni, M., Illuminati, I., Bonfiglio, G., Neroni, B., *et al.* (2020) Structural Variations of Vaginal and Endometrial Microbiota: Hints on Female Infertility. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **10**, Article No. 350. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.00350>
- [23] Pereira, N., Hutchinson, A.P., Lekovich, J.P., Hobeika, E. and Elias, R.T. (2016) Antibiotic Prophylaxis for Gynecologic Procedures Prior to and during the Utilization of Assisted Reproductive Technologies: A Systematic Review. *Journal of Pathogens*, **2016**, Article ID: 4698314. <https://doi.org/10.1155/2016/4698314>
- [24] Lindheim, L., Bashir, M., Münzker, J., Trummer, C., Zachhuber, V., Leber, B., *et al.* (2017) Alterations in Gut Microbiome Composition and Barrier Function Are Associated with Reproductive and Metabolic Defects in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Pilot Study. *PLOS ONE*, **12**, e0168390. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168390>
- [25] Aagaard, K., Ma, J., Antony, K.M., Ganu, R., Petrosino, J. and Versalovic, J. (2014) The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Science Translational Medicine*, **6**, 237r-265r. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008599>
- [26] Jeon, S.J., Cunha, F., Vieira-Neto, A., Bicalho, R.C., Lima, S., Bicalho, M.L., *et al.* (2017) Blood as a Route of Transmission of Uterine Pathogens from the Gut to the Uterus in Cows. *Microbiome*, **5**, Article No. 109. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0328-9>
- [27] Baker, J.M., Chase, D.M. and Herbst-Kralovetz, M.M. (2018) Uterine Microbiota: Residents, Tourists, or Invaders? *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 208. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00208>
- [28] Benner, M., Ferwerda, G., Joosten, I. and van der Molen, R.G. (2018) How Uterine Microbiota Might Be Responsible for a Receptive, Fertile Endometrium. *Human Reproduction Update*, **24**, 393-415. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy012>
- [29] Moreno, I., Codoñer, F.M., Vilella, F., Valbuena, D., Martinez-Blanch, J.F., Jimenez-Almazán, J., *et al.* (2016) Evidence That the Endometrial Microbiota Has an Effect on Implantation Success or Failure. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **215**, 684-703. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.09.075>
- [30] 王瑶, 于月新, 张倩, 等. 子宫微生物研究及其对 IVF-ET 助孕患者妊娠结局的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(3): 332-337.
- [31] Moreno, I., Garcia-Grau, I., Perez-Villaroya, D., Gonzalez-Monfort, M., Bahçeci, M., Barrionuevo, M.J., *et al.* (2022) Endometrial Microbiota Composition Is Associated with Reproductive Outcome in Infertile Patients. *Microbiome*, **10**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1186/s40168-021-01184-w>
- [32] Franasiak, J.M., Werner, M.D., Juneau, C.R., Tao, X., Landis, J., Zhan, Y., *et al.* (2015) Endometrial Microbiome at the Time of Embryo Transfer: Next-Generation Sequencing of the 16S Ribosomal Subunit. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **33**, 129-136. <https://doi.org/10.1007/s10815-015-0614-z>
- [33] Hashimoto, T. and Kyono, K. (2019) Does Dysbiotic Endometrium Affect Blastocyst Implantation in IVF Patients? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **36**, 2471-2479. <https://doi.org/10.1007/s10815-019-01630-7>
- [34] Wang, Y., Zhang, Y., Zhang, Q., Chen, H. and Feng, Y. (2018) Characterization of Pelvic and Cervical Microbiotas from

-
- Patients with Pelvic Inflammatory Disease. *Journal of Medical Microbiology*, **67**, 1519-1526. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000821>
- [35] Pelzer, E.S., Willner, D., Buttini, M., Hafner, L.M., Theodoropoulos, C. and Huygens, F. (2018) The Fallopian Tube Microbiome: Implications for Reproductive Health. *Oncotarget*, **9**, 21541-21551. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.25059>
- [36] Usman, S.F., Shuaibu, I.R., Durojaiye, K., Medugu, N. and Iregbu, K.C. (2021) The Presence of Microorganisms in Follicular Fluid and Its Effect on the Outcome of *in Vitro* Fertilization-Embryo Transfer (IVF-ET) Treatment Cycles. *PLOS ONE*, **16**, e0246644. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246644>
- [37] Pelzer, E.S., Allan, J.A., Waterhouse, M.A., Ross, T., Beagley, K.W. and Knox, C.L. (2013) Microorganisms within Human Follicular Fluid: Effects on IVF. *PLOS ONE*, **8**, e59062. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059062>