



DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.20210083

阴道益生菌制剂在女性生殖道疾病治疗中的应用研究概述

何红鹏, 李伟强, 高歌, 赵蕾, 郭昌林, 刘浩成
(天津科技大学生物工程学院, 天津 300457)

摘要: 健康育龄女性下生殖道分布着大量的微生物, 其中的优势菌群是维持阴道酸性环境的乳杆菌. 女性生殖道微生态紊乱与下生殖道感染、生殖道恶性肿瘤、不孕等关系密切. 应用阴道益生菌制剂是改善生殖道微生态紊乱的有效方法. 研究证明, 口服或阴道外用益生菌制剂具有辅助治疗下生殖道感染、辅助清除高危型人乳头瘤病毒、改善孕妇阴道微生态环境以及预防早产等作用. 本文对阴道益生菌制剂在女性生殖道疾病治疗中的基础和临床研究进展进行综述, 探讨阴道益生菌制剂相关的问题.

关键词: 阴道益生菌; 乳杆菌; 下生殖道感染; 生殖道恶性肿瘤; 女性生殖健康

中图分类号: R711 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-6510(2021)06-0075-06

Review of Application of Vaginal Probiotics in Treatment of Female Reproductive Tract Diseases

HE Hongpeng, LI Weiqiang, GAO Ge, ZHAO Lei, GUO Changlin, LIU Haocheng
(College of Biotechnology, Tianjin University of Science & Technology, Tianjin 300457, China)

Abstract: A large number of microorganisms are colonized in the lower genital tract of productive-age women, among which *Lactobacillus* that maintains the acidic environment of vagina is the dominant flora. Dysbiosis of genital tract is closely related to infectious vaginosis, genital tract cancer, infertility and premature delivery. Antimicrobial therapy is an effective method to cure the disorder. Studies have shown that oral or external use of probiotics was helpful for treating infectious vaginosis, eliminating high-risk human papillomavirus infection, improving the vaginal flora of pregnant women, and preventing premature delivery. In this article we review the basic and clinical research progress in probiotic application in female lower reproductive tract diseases and discuss the related problems.

Key words: vaginal probiotics; *Lactobacillus*; infectious vaginosis; genital tract cancer; female reproductive health

女性生殖道是开放性腔道, 在女性生殖道, 特别是由阴道和子宫颈组成的下生殖道中分布着大量微生物, 形成独特的微生态环境. 健康育龄女性的下生殖道菌群以乳酸菌科乳杆菌属为主要菌群, 最常见的 4 种乳杆菌为卷曲乳杆菌 (*L. crispatus*)、加氏乳杆菌 (*L. gasseri*)、詹氏乳杆菌 (*L. jensenii*) 和惰性乳杆菌 (*L. iners*), 其中卷曲乳杆菌相较于其他乳杆菌出现频率更高^[1]. 邱俊杰等^[2]检测 173 例健康育龄汉族女性阴道内乳杆菌, 发现 17 种乳杆菌, 其中卷曲乳杆菌检出率最高, 约为 26%. 形成这种乳杆菌为主的阴

道微生态主要与雌激素水平有关, 育龄女性雌激素水平高, 使阴道上皮细胞合成较多糖原, 为乳酸菌生长提供营养^[3]. 除雌激素水平外, 女性生殖道微生态的组成还受到人种、地域、生活方式、服用药物、性行为 and 妇产科手术等多种因素的影响.

在下生殖道中, 乳杆菌作为优势菌群可通过产生乳酸、过氧化氢、抑菌肽以及调节免疫等机制抑制致病微生物和条件致病微生物的生长, 这对维持妇女的生殖健康非常重要. 如果乳杆菌减少, 其他原本少量存在于下生殖道的条件致病微生物大量繁殖, 会导致

收稿日期: 2021-04-15; 修回日期: 2021-07-25

基金项目: 国家重点研发计划资助项目(2018YFA0901702); 天津科技大学校级大学生创新创业训练计划资助项目(202110057100)

作者简介: 何红鹏(1973—), 女, 天津人, 副教授, hehongpeng@tust.edu.cn

疾病的发生^[4]。

1 生殖道微生态紊乱与疾病的关系

女性生殖道微生态紊乱以微生物多样性的增加和厌氧菌的过度生长为特征,乳酸菌不再是优势微生物。乳酸菌对维持阴道微生态平衡有着关键性作用,当乳酸菌数量下降时,对其他微生物的抑制作用也会下降,则生殖道内致病菌增多、菌群的多样性增加。经研究证实,女性生殖道微生态紊乱与多种生殖道疾病密切相关。

1.1 细菌性阴道病

细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)是育龄女性中最普遍的一种下生殖道疾病。研究^[5]表明, BV与阴道微生态失衡密切相关,随着乳酸菌群的消失或稀少,阴道菌群多样性增加,以厌氧菌为主的条件致病菌,如阴道加德纳菌、阴道阿托波菌等的数量明显增多。同时,解脲支原体和人型支原体在患 BV 女性的阴道内相比于健康女性的滴度更高。综合来说, BV 本身不是一种致病微生物感染引发的疾病,而是由于阴道内阴道菌群紊乱与分泌物生化性质的改变所引发的疾病^[5]。

1.2 其他类型阴道病

阴道微生物测序结果显示需氧菌性阴道炎(aerobic vaginitis, AV)患者阴道中卷曲乳杆菌等乳酸菌明显少于健康女性,取而代之的是无乳链球菌等需氧菌或兼性厌氧菌^[6]。临床常见的其他类型的阴道病,如萎缩性阴道炎(atrophic vaginitis)、外阴阴道假丝酵母菌病(vulvovaginal candidiasis, VVC)、滴虫性阴道病(trichomonas vaginitis, TV)等均被证明存在微生态紊乱^[7-9]。在 VVC 中,假丝酵母菌的大量繁殖取代了乳杆菌成为优势菌,进一步促进了微生态紊乱^[7]。在 TV 中阴道滴虫消耗糖原,与乳杆菌竞争,使乳杆菌含量下降和阴道 pH 升高,这有助于阴道滴虫进一步生长和增殖,也促进了阴道微生态紊乱^[9]。

1.3 持续性高危型 HPV 感染

人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)是自然界广泛存在的感染上皮细胞的 DNA 病毒,目前已知的 HPV 有 100 余种。依据是否致癌, HPV 可分为低危型和高危型。低危型 HPV(如 6 型、11 型等)主要引起皮肤疣等良性病变;高危型 HPV(如 16 型、18 型等)持续性感染可能导致宫颈癌等恶性肿瘤。研究^[10]表明,阴道菌群稳态失调与高危型 HPV 持续性感染存在相关性,这可能与菌群失调导致宫颈上皮细

胞损伤和免疫力下降有关。

1.4 宫颈癌等妇科肿瘤

高危型 HPV 感染是宫颈癌的主要病因,但是有研究表明,单纯的高危型 HPV 感染不足以导致宫颈癌的发生,菌群失调引起的生殖道炎症作为协同因素在宫颈癌的发生机制上发挥重要作用。例如,滴虫的感染引发阴道炎会增加 HPV 的感染并增加宫颈癌前病变的发生率,同时滴虫性阴道炎在 HPV 阳性者中的检出率明显高于阴性者^[11]。有研究^[12-14]对比了宫颈癌变患者与正常女性,显示宫颈癌变患者的阴道微生态失调率、HPV 阳性率均高于对照组,这说明阴道微生态失衡与宫颈癌具有相关性。此外,生殖道微生态紊乱与上生殖道癌变(如子宫内膜癌)也具有相关性^[15]。

1.5 女性生殖和妊娠相关疾病

女性不孕是由多方面因素所导致的,近年来阴道微生态失调已被证实与女性不孕的发生密切相关^[16]。同时,在一项体外受精进行的研究中证明了阴道中与 BV 相关的细菌与临床妊娠率降低有关^[17],这说明了阴道微生态失调对助孕结局也有影响。在妊娠期间,孕激素水平升高会抑制免疫功能,使阴道上皮变薄,减少阴道乳杆菌的数量,易发生下生殖道感染,尤其是 VVC^[5]。同时,阴道微生态失衡会增加胎膜早破的发生率,并且也会导致产褥期感染和新生儿感染^[5]。

2 阴道益生菌制剂改善生殖道微生态

随着对人体微生态与人体健康认识的积累,越来越多的益生菌、益生元、合生元制剂被用于调节肠道微生态,治疗肠道炎症性疾病。与肠道微生态类似,改善阴道微生态也可以对女性生殖系统的健康产生有益的影响。

2.1 在细菌性阴道病辅助治疗中的应用

传统的抗生素治疗虽然对 AV、BV、VVC 等有一定疗效,但容易破坏阴道的菌群平衡,引发二次感染。由于滥用抗生素导致耐药菌的出现也影响了阴道病的治疗效果,益生菌制剂对于不同类型阴道病的辅助治疗越来越得到关注。大量临床研究表明,女性生殖道益生菌(如德氏乳杆菌、鼠李糖乳杆菌、植物乳杆菌等)辅助治疗可减轻 BV 或 VVC 的症状。有研究者从酸奶中分离多株乳杆菌并证明筛出的乳杆菌能抑制常见的阴道条件致病菌如加德纳菌的生长^[18]。另外,一些临床研究探索了通过补充乳杆菌在预防 BV 复发中的作用,均证明其可以显著降低复发

率并延后复发时间^[19-20]。

2.2 在其他类型阴道病辅助治疗中的应用

据陈香等^[21]报道,口服小剂量的甲硝唑结合阴道外用乳杆菌胶囊医治妊娠期 TV,其治疗效果相较于单独使用甲硝唑更为显著,并能够避免 TV 的复发。

2.3 在清除高危型 HPV 感染中的辅助作用

女性生殖道 HPV 感染的发生率较高,尽管短期 HPV 阳性并不导致癌变,但是会引起恐惧和焦虑情绪。研究^[14]表明,维持阴道微生态平衡可以有效降低高危型人乳头瘤病毒的感染。有临床研究^[22]探索了乳酸菌阴道胶囊辅助人干扰素 α -2b 用于宫颈高危型 HPV 感染治疗的作用,结果表明乳酸菌辅助治疗可显著提高重组人干扰素 α -2b 治疗效果,同时有促进阴道与宫颈的微生态稳定的作用。其他研究^[23-24]也证实阴道外用乳酸菌辅助治疗高危型 HPV 感染可有效提高 HPV 清除效果。分析其机制认为乳酸菌作为阴道微生态的优势菌,可通过黏附与竞争排斥、产乳酸、产过氧化氢、产细菌素、调节机体免疫等方式抑制或清除 HPV 感染。

2.4 在宫颈癌的辅助治疗中的应用

研究^[25]表明,乳杆菌作为阴道微生态的优势菌,可以抑制宫颈癌细胞增殖,提示其抗癌作用。本课题组前期研究结果也显示干酪乳杆菌抑制宫颈癌细胞中 HPV E6 和 E7 两个病毒癌基因表达并诱导癌细胞

凋亡。

除了直接应用乳酸菌治疗宫颈癌,乳酸菌还被用作宫颈癌治疗性疫苗的载体。多年以来,日本、韩国、法国等国家的研究人员利用乳酸乳球菌、多种乳杆菌等作为宿主,表达高危型 HPV 病毒癌蛋白 HPV E6 或 E7 并制成疫苗^[26]。疫苗通过口服、经鼻吸入或阴道外置可以刺激个体的免疫系统,特别是黏膜免疫和细胞免疫,达到抗宫颈癌的作用。目前,以乳酸菌为基础的宫颈癌治疗疫苗的研制正处于临床前或临床阶段,有望成为宫颈癌的一种新疗法。

2.5 在改善孕产妇的阴道微生态中的应用

妊娠期间由于雌激素水平较高,乳杆菌分解糖原,产生更多乳酸,由此导致的低 pH 环境有利于假丝酵母菌生长,而孕激素水平升高则抑制孕妇免疫系统,因此易发生阴道微生态紊乱。调节改善孕产妇阴道微生态是预防妊娠期阴道疾病的可行方法。研究^[27-28]表明,B 族链球菌会引起严重的新生儿败血症,而口服乳酸菌有助于消除 B 族链球菌感染,提示乳酸菌可用于产前保健。但是也有研究^[29]显示口服鼠李糖乳杆菌等益生菌对妊娠中期的阴道健康没有影响。这种结果不一致的原因可能与选用的菌株和测试人群的不同有关。

综上所述,乳酸菌制剂在女性下生殖道疾病治疗中的应用见表 1。

表 1 乳酸菌制剂在女性下生殖道疾病治疗中的应用

Tab. 1 Application of lactic acid bacteria in the treatment of female low productive tract diseases

乳酸菌	剂型	使用方式	作用	文献
德氏乳杆菌 DM8909	胶囊	阴道外用	治疗 BV; 老年性阴道炎; 联合甲硝唑, 治疗滴虫性阴道炎	5
肠链球菌	胶囊	阴道外用	辅助人干扰素 α -2b, 治疗高危型 HPV 感染	22, 23
长双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌	三联活菌片	口服	预防新生儿细菌性脑膜炎	27
鼠李糖乳杆菌 BMX 54	片剂	阴道外用	清除阴道 HPV	24
干酪乳杆菌、副干酪乳杆菌	无	体外实验	抑制宫颈癌 HeLa 细胞	25
唾液乳杆菌 CECT 9145	胶囊	口服	清除孕妇阴道无乳链球菌	28
卷曲乳杆菌、德氏乳杆菌	生理盐水悬液	阴道外用	在大鼠模型中证明抗 VVC	30
植物乳杆菌 P17630	片剂	口服	辅助治疗 VVC	31
卷曲乳杆菌 174 178	胶囊	阴道外用	防止 BV 复发	19
鼠李糖乳杆菌 BMX 54 + 乳糖	片剂	阴道外用	辅助治疗 BV, 防止复发	32
鼠李糖乳杆菌 GR-1, 罗伊氏乳杆菌 RC-14	胶囊	口服	抑制 B 族链球菌在孕妇阴道定植	33
副干酪乳杆菌 LPC-S01	胶囊	口服	调节健康女性阴道微生态	34
表达 HPV-E7 的干酪乳杆菌	胶囊	口服	制备 HPV 疫苗	35
多菌混合: 德氏乳杆菌, 保加利亚乳杆菌, 嗜热链球菌, 卷曲乳杆菌 LbV 88, 格式乳杆菌 LbV 150 N, 詹氏乳杆菌 LbV 116 和鼠李糖乳杆菌 LbV96	酸奶	口服	缓解 BV 症状	36
健康女性阴道菌群	生理盐水悬液	阴道菌群移植 (VMT)	治疗难治性阴道病	37

3 阴道益生菌制剂的研究现状

为了应用益生菌调节女性生殖道微生态,科研人员筛选了具有女性生殖系统益生作用的不同乳酸菌菌株并制成不同的微生态制剂. 20世纪80年代,大连医科大学的康白教授就开始了对于女性生殖道疾病的微生态制剂研究,并筛选出德氏乳杆菌 DM8909 用于细菌性阴道病的治疗^[5]. 但是相对于调节肠道微生态的益生菌制剂,改善女性生殖道微生态的益生菌制剂研究进展较为缓慢.

3.1 益生菌制剂的菌株

中文文献报道的适用于女性的益生菌主要是大连医科大学康白教授从健康女性阴道分泌物中筛选,由内蒙古双奇药业生产的德氏乳杆菌 DM8909 和西安正浩生物制药有限公司生产的肠链球菌. 二者在控制各种类型下生殖道感染和清除 HPV 感染方面具有较好效果^[5, 22-23].

英文文献关于阴道益生菌的报道较多,例如用于治疗 VVC 的卷曲乳杆菌、德氏乳杆菌和植物乳杆菌^[30-31];用于治疗 BV 的卷曲乳杆菌 174178 和鼠李糖乳杆菌 BMX54^[19, 32];用于减少孕妇阴道 B 族链球菌的罗伊氏乳杆菌 RC-14 和唾液乳杆菌 CECT9145^[28, 33];可减少健康女性阴道加德纳菌的副干酪乳杆菌 LPS-S01^[34];用于构建宫颈癌治疗性疫苗的干酪乳杆菌等^[35].

相对来说,国内文献中使用的益生菌制剂种类较少,而且以阴道外用为主,国外文献报道的益生菌种类较多,口服外用均有. 这可能是因为国内的研究者主要是临床医生,使用的是取得国家批准的益生菌药物;国外研究者多为大学或科研机构的微生物学家,使用的是可以作为膳食添加剂的益生菌.

3.2 益生菌制剂的剂型和使用方式

微生态制剂的剂型和使用方式既会影响治疗效果也会影响患者用药的依从性,最终影响疗效. 如表 1 所示,调节女性生殖道微生态的益生菌制剂主要是胶囊和片剂. 国内临床使用的是阴道外用活菌胶囊,为单一乳酸菌制剂^[3, 22-23]. 国外的阴道微生态制剂口服外用均有,剂型以胶囊为主,也有片剂等,多为两种或两种以上乳酸菌的复合活菌制剂,如一款用来改善阴道微生物组成、治疗 BV 的口服酸奶制剂,其中包含 7 种不同乳杆菌的活菌^[36].

宫颈癌治疗性乳酸菌疫苗多为口服胶囊,作用于肠道黏膜,通过黏膜免疫使人体产生对 HPV 阳性宫

颈癌细胞的免疫清除能力^[35].

值得一提的是,阴道菌群移植 (vaginal microbiome transplantation, VMT) 即收集健康女性阴道微生物,经体外扩大培养后移植给阴道病患者. 2019 年以色列希伯来大学的研究者进行了一项 VMT 临床试验^[37],参加该临床试验的 5 例难治性细菌性阴道病患者中,4 例取得了较好的长期疗效,1 例疗效稍差,均未出现不良反应.

4 目前研究的不足及展望

越来越多的研究证明女性生殖道微生态与健康之间的密切关系,以乳酸菌为主的阴道益生菌制剂在女性下生殖道疾病治疗中显示非常好的潜力. 在此领域目前国内使用的两株乳酸菌,即德氏乳杆菌和肠链球菌都不是健康女性生殖道最常见的菌. 加快筛选更多的乳酸菌,特别是在健康女性阴道中出现频率高的乳杆菌(如卷曲乳杆菌),将有助于丰富女性生殖道益生菌的菌种库,为临床提供更多的选择. 还需研发更多的益生菌剂型和给药方式,组合多种乳酸菌并与益生元进行复配,这将有利于实现治疗的个体化,提高疗效.

阴道菌群移植是一种新型治疗方法,需要尽快明确相关管理条例或法规,建立供体以及病人的纳入标准,确保治疗的安全性和规范性.

微生态对人体健康的作用日益受到关注,在《细菌性阴道病诊治指南(2021 修订版)》中,增加了微生态制剂如阴道局部乳杆菌制剂作为辅助疗法^[38]. 不断发展和改进的阴道益生菌制剂将会对女性相关疾病治疗和提高女性健康水平发挥重要作用,其具有潜在的经济价值和社会价值.

参考文献:

- [1] RAVEL J, GAJER P, ABDO Z, et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women[J]. Proceedings of the national academy of the sciences of the United States of America, 2011, 108(S1): 4680-4687.
- [2] 邱俊杰, 熊礼宽. 中国汉族育龄女性阴道内乳杆菌的鉴定与系统发育分析[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(11): 14-20.
- [3] 刘宏伟. 不同生殖内分泌状态下的阴道微生态改变[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(10): 732-734.
- [4] WITKIN S S, LINHARES I M. Why do *Lactobacilli* dominate the human vaginal microbiota?[J]. BJOG An

- international journal of obstetrics & gynaecology, 2017, 124(4): 606-611.
- [5] 邓燕杰,肖冰冰,廖秦平. 中国妇产微生态学研究进展概述[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(10): 1160-1163.
- [6] WANG C, FAN A, LI H, et al. Vaginal bacterial profiles of aerobic vaginitis: a case-control study[J]. Diagnostic microbiology and infectious disease, 2020, 96(4): 114981.
- [7] 范爱萍,王辰,薛凤霞. 复发性外阴阴道假丝酵母菌病发病机制及诊治研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(2): 174-177.
- [8] BROTMAN R M, SHARDELL M D, GAJER P, et al. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy[J]. Menopause, 2018, 25(11): 1321-1330.
- [9] KALIA N, SINGH J, KAUR M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review[J]. Annals of clinical microbiology and antimicrobials, 2020, 19(1): 967-976.
- [10] 吴鸿滨,薛凤霞. 宫颈高危型 HPV 持续感染与细菌性阴道病和阴道微生态相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(5): 797-800.
- [11] YANG M, LI L, JIANG C, et al. Co-infection with trichomonas vaginalis increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 among HPV16 positive female: a large population-based study[J]. BMC Infectious diseases, 2020, 20(1): 642.
- [12] 黄晓澜,王冬冬,杨清. 阴道炎与宫颈癌发生的相关性研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(4): 485-489.
- [13] CURTY G, CARVALHO P S, SOARES M A. Molecular sciences the role of the cervicovaginal microbiome on the genesis and as a biomarker of premalignant cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer[J]. International journal of molecular sciences, 2019, 21(1): 222.
- [14] NOREHAG J, DU J, OLOVSSON M, et al. The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis[J]. BJOG An international journal of obstetrics & gynaecology, 2020, 127(2): 171-180.
- [15] ŁANIEWSKI P, ILHAN Z E, HERBST-KRALOVETZ M M. The microbiome and gynaecological cancer development, prevention and therapy[J]. Nature reviews urology, 2020, 17(4): 232-250.
- [16] 邓岚兰,宋学茹,杨慧鹏,等. 阴道微生态与不孕症及其 IVF-ET 术后妊娠结局的相关性探讨[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(7): 972-977.
- [17] HAAHR T, JENSEN J S, THOMSEN L, et al. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients[J]. Human reproduction, 2016, 31(4): 795-803.
- [18] QIAN Z, ZHAO D, YIN Y, et al. Antibacterial activity of lactobacillus strains isolated from mongolian yogurt against gardnerella vaginalis[J]. Biomed research international, 2020, 22(10): 3548618.
- [19] BOHBOT J M, DARAÏ E, BRETTELLE F, et al. Efficacy and safety of vaginally administered lyophilized *Lactobacillus crispatus* IP 174178 in the prevention of bacterial vaginosis recurrence[J]. Journal of gynecology obstetrics & human reproduction, 2018, 47(2): 81-86.
- [20] RUSSO R, KARADJA E, SETA D F. Evidence-based mixture containing *Lactobacillus* strains and lactoferrin to prevent recurrent bacterial vaginosis: a double blind, placebo controlled, randomised clinical trial[J]. Beneficial microbes, 2019, 10(1): 19-26.
- [21] 陈香,张凯燕. 甲硝唑联合乳酸杆菌治疗妊娠合并滴虫性阴道炎的有效性及其安全性评价[J]. 疾病监测与控制, 2019, 13(6): 438-440.
- [22] 周小燕,罗一平,梁洁意. 重组人干扰素 α -2b 栓联合乳酸菌阴道胶囊治疗宫颈高危型 HPV 感染的效果及对微生态环境相关免疫因子的影响[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(4): 448-450.
- [23] 刘影林,吴华良,仲伟雁. 乳酸菌阴道胶囊辅助治疗宫颈高危型 HPV 感染的效果及对微生态环境相关免疫因子的影响[J]. 中国当代医药, 2018, 25(21): 140-142.
- [24] PALMA E, RECINE N, DOMENICI L, et al. Long-term *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54 application to restore a balanced vaginal ecosystem: a promising solution against HPV-infection[J]. BMC Infectious diseases, 2018, 18(1): 13.
- [25] RAJOKA R M S, ZHAO H, LU Y, et al. Anticancer potential against cervix cancer (HeLa) cell line of probiotic *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus paracasei* strains isolated from human breast milk[J]. Food & function, 2018, 9(5): 2705-2715.
- [26] TAGHINEZHAD S S, KEYVANI H, BERMÚDEZ-HUMARÁN L G, et al. Twenty years of research on HPV

- vaccines based on genetically modified lactic acid bacteria: an overview on the gut-vagina axis[J]. CMLS Cellular and molecular life sciences, 2020, 26: 1–16.
- [27] 方恋, 龚泽龙, 林岱华, 等. 口服微生态制剂对孕妇肠道和阴道大肠杆菌 K1 和 B 族链球菌定殖的干预[J]. 微生物学报, 2018, 58(11): 1989–1996.
- [28] MARTÍN V, CÁRDENAS N, OCAÑA S, et al. Rectal and vaginal eradication of *Streptococcus agalactiae* (GBS) in pregnant women by using *Lactobacillus salivarius* CECT 9145, a target-specific probiotic strain[J]. Nutrients, 2019, 11(4): 810.
- [29] YANG S, REID G, CHALLIS J R G, et al. Effect of oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 on the vaginal microbiota, cytokines and chemokines in pregnant women[J]. Nutrients, 2020, 12(2): 368.
- [30] LI T, LIU Z, ZHANG X, et al. Local probiotic *Lactobacillus crispatus* and *Lactobacillus delbrueckii* exhibit strong antifungal effects against vulvovaginal candidiasis in a rat model[J]. Frontiers in microbiology, 2019, 10: 1033–1042.
- [31] VLADAREANU R, MIHU D, MITRAN M, et al. New evidence on oral *L. plantarum* P17630 product in women with history of recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC): a randomized double-blind placebo-controlled study[J]. European review for medical & pharmacological sciences, 2018, 22(1): 262–267.
- [32] BALDACCI F, BALDACCI M, BERTINI M. *Lactobacillus rhamnosus* BMX 54+ lactose, a symbiotic long-lasting vaginal approach to improve women's health[J]. International journal of women's health, 2020, 12: 1099–1104.
- [33] SHARPE M, SHAH V, FREIRE-LIZAMA T, et al. Effectiveness of oral intake of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 on group B *Streptococcus* colonization during pregnancy: a midwifery-led double-blind randomized controlled pilot trial[J]. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine, 2019, 34(11): 1–8.
- [34] KOIRALA R, GARGARI G, ARIOLI S, et al. Effect of oral consumption of capsules containing *Lactobacillus paracasei* LPC-S01 on the vaginal microbiota of healthy adult women: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study[J]. Fems microbiology ecology, 2020, 96(6): 32383767.
- [35] KOMATSU A, IGIMI S, KAWANA K. Optimization of human papillomavirus (HPV) type 16 E7-expressing lactobacillus-based vaccine for induction of mucosal E7-specific IFN γ -producing cells[J]. Vaccine, 2018, 36(24): 3423–3426.
- [36] LAUE C, PAPAZOVA E, LIESEGANG A, et al. Effect of a yoghurt drink containing *Lactobacillus* strains on bacterial vaginosis in women—a double-blind, randomised, controlled clinical pilot trial[J]. Beneficial microbe, 2018, 9(1): 35–50.
- [37] LEV-SAGIE A, GOLDMAN-WOHL D, COHEN Y, et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis[J]. Nature medicine, 2019, 25(10): 1500–1504.
- [38] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 细菌性阴道病诊治指南(2021 修订版)[J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56(1): 3–6.

责任编辑: 郎婧