

孕妇口腔微生物影响新生儿口腔及全身健康的研究进展

邓含知 赵蕾

口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 国家口腔疾病临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院牙周病科 成都 610041

[摘要] 孕妇口腔健康对妊娠结局（如早产、低出生体重儿、先兆子痫、死胎等）的影响早已受到学者们的广泛关注。随着胎盘、羊水等母体结构中检出口腔微生物，孕妇口腔微生物对胎子宫内定植、塑造胎儿免疫系统，以及对新生儿后续口腔健康的影响及可能机制成为了新的研究热点。本文综述了近年来孕妇口腔微生物对胎儿健康及新生儿口腔微生物群的影响：孕妇口腔微生物群可能通过生命早期口腔微生物的定植及演替影响口腔健康，并可能调节胎儿发育，对全身健康也会产生深远影响。

[关键词] 新生儿；孕妇；口腔微生物；微生物子宫内定植；生命早期微生物

[中图分类号] R780.2 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2025074



开放科学（资源服务）
标识码（OSID）

Research progress on the effects of maternal oral microorganisms on neonatal oral and systemic health

Deng Hanzhi, Zhao Lei

State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Periodontology, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Supported by: Natural Science Foundation of Sichuan Province (2023NSFSC0553)

Correspondence: Zhao Lei, Email: jollyzldoc@163.com

[Abstract] The influence of maternal oral health on pregnancy outcomes (such as preterm low birth weight, preeclampsia, and stillbirth) has been widely concerned by scholars. With the detection of oral microorganisms in the placenta, amniotic fluid, and other maternal structures, the influence and possible mechanism of oral microorganisms in pregnant women on the colonization of the fetus in the womb; the shaping of the fetal immune system; and the subsequent oral health of the newborn have become a new research hotspot. In this study, the effects of maternal oral microbiota on fetal health neonatal oral microbiota were reviewed. The maternal oral microbiota may influence oral health through the colonization and succession of oral microbiota during early life and may regulate fetal development, which has a profound impact on systemic health.

[Key words] newborn; pregnant women; oral microorganism; microbial colonization in utero; early life microorganism

既往学术界认为子宫内为无菌环境，有“无菌子宫”的观念。随着口腔微生物与不良妊娠结局相关研究的不断加深，越来越多的研究显示：胎盘、羊水等子宫内环境中可检测到具核梭杆菌

等口腔微生物，孕妇口腔微生物对子宫内环境、胎儿，甚至对新生儿的影响愈发受到了学界的关注。孕妇口腔微生物是否对胎儿实现了子宫内定植，暴露在微生物环境中的胎儿会发生何种微生物演替及其影响，这些相关的问题均成为新的研究热点。本文综述了孕妇口腔微生物与胎儿的关系，对新生儿口腔微生物的潜在影响，以及生命早期口腔微生物群对口腔及全身健康的潜在影响，以为相关研究提供一定的思路。

[收稿日期] 2024-05-09; **[修回日期]** 2024-08-20

[基金项目] 四川省自然科学基金 (2023NSFSC0553)

[作者简介] 邓含知, 博士, Email: 1327726675@qq.com

[通信作者] 赵蕾, 教授, 博士, Email: jollyzldoc@163.com

1 孕妇口腔微生物对胎儿的潜在影响

妊娠期间孕妇口腔微生物存在个体差异,其组成和多样性与妊娠前的口腔健康状态、妊娠期间激素水平波动等密切相关。一项纳入78篇研究的系统评价^[1]指出:与产后或非妊娠状态相比,孕妇口腔微生物的组成和丰度有明显差异,但在妊娠的不同阶段保持相对稳定。目前,尽管对孕妇口腔微生物群的共性特征尚缺乏结论性的共识,但已有研究^[2-5]证实:孕妇的口腔微生物,如具核梭杆菌、牙龈卟啉单胞菌、伴放线菌团聚杆菌、中间普雷沃菌、福赛斯坦纳菌、齿垢密螺旋体、伯杰氏菌、变异链球菌、艾肯菌等可以传播至子宫内(胎盘或羊水)。胎盘是胎儿与母体之间营养物质和废物交换的媒介,羊水构成了胎儿的生活环境并不断被胎儿吞吸,二者与胎儿构成紧密联系,传播至胎盘和羊水的孕妇口腔微生物对胎儿可能发挥潜在的影响作用。

胎盘与胎儿免疫系统的发育具有相关性,胎盘微生物一直以来被研究者们持续关注。早在2010年,有学者^[6]在1名妊娠期牙龈炎孕妇的胎盘及其诞下死胎的肺和胃中检出了来自龈下菌斑的具核梭杆菌,该菌在孕妇的龈上菌斑、阴道及直肠中均未被检出。小鼠静脉注射唾液和龈下菌斑样本模拟菌血症后,也在鼠的胎盘中检出了口腔微生物(如奈瑟菌属、链球菌属、韦荣球菌属等)^[7]。2014年Aagaard等^[8]通过16S rDNA及WGS(whole genome shotgun)宏基因组测序研究分析,提出人类胎盘微生物组与口腔微生物群最为相似(Bray-Curtis相异性 <0.3),并指出胎盘微生物群很可能是由口腔微生物群通过菌血症经血液传播而建立。

随后多项研究^[2,9]均显示口腔微生物可向胎盘转移。在此基础上,有研究^[10]发现:孕妇的牙周状况对胎盘中特定口腔致病菌的定植有很大影响,牙周炎孕妇的胎盘中检测到的细菌数量明显更高。

与胎盘和口腔微生物极具相似性不同,羊水微生物来源被认为主要起源于阴道^[11],其次才是血源性传播,即经血液循环到达胎盘,然后侵入并穿过血管内皮细胞,最终扩散至羊水。然而,许多研究^[3-5]在羊水中检测到了源自口腔的微生物,在小鼠模型中发现唾液和羊水的微生物成分相似^[12],有60%的分类操作单元(operational taxo-

nomic unit, OUT)重叠。Han等^[3]对孕妇羊水进行聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)检测,发现羊水的伯杰氏菌(*Bergeyella sp. clone AF14*)在16S rRNA水平上与口腔伯杰氏菌(*Bergeyella sp. clone AK152*)的同源性达到99.7%,该菌株的16S-23S rRNA序列与同一患者龈下菌斑扩增序列完全匹配,而其阴道中未检测到相同菌株,这是口腔微生物传播至羊水的直接研究证据。Gonzales-Marin等^[13]在新生儿的胃抽吸液(源自于胎儿时期吞咽的羊水)及母亲的口腔样本中均检测到了具核梭杆菌,而母亲阴道样本中未检测到。以上结果均提示:分娩前胎儿已暴露于母体口腔来源的微生物,甚至可能已经被其定植。

部分研究^[14]对子宫内定植的观点提出异议:子宫内检测到细菌DNA并不等价于该微生物具有活力,因为定量PCR和16S rRNA测序等方法无法区分游离DNA、死细胞、活细胞和代谢活跃细胞^[15]。针对胎儿组织进行菌群分析的动物实验也尚未得出一致的结论。有研究^[16]对小鼠胎盘和不同部位的胎鼠组织进行了多种微生物学分析,没有一致性的证据证明小鼠胎盘和胎鼠组织中存在常驻微生物群。另有研究^[17]发现胎鼠肠道中存在与小鼠胎盘相似的细菌DNA,且预测有5.1%的OUT源自于母体口腔(第二来源,仅次于胎盘)。还有研究^[18]则认为胎鼠体内存在动态变化的有活力的微生物群。无论是否存在子宫内定植,孕妇的口腔微生物都会被呈递给胎儿免疫系统以建立耐受^[19]。

在胎盘组织、羊水、胎便等检出的口腔细菌或细菌DNA使得胎儿在母体内就已接触到相关抗原,并可能开始胎儿免疫系统的获得性训练。在子宫内,胎儿的抗原呈递细胞可能与母亲的微生物抗原相互作用,并刺激胎儿的外周淋巴器官。有研究^[20]显示:受到母体来源的抗原刺激后,胎儿会产生调节性T细胞(regulatory T cell),抑制胎儿的抗母体免疫反应。这种调节性T细胞寿命很长,推测该免疫耐受至少持续到成年早期。妊娠期间胎儿对母亲微生物组建立的耐受性可能影响出生后微生物组的获得。综上,孕妇口腔微生物可能通过血液传播至胎盘、羊水等子宫内结构,并被呈递给胎儿建立免疫耐受,但目前对胎儿是否实现子宫内定植尚未取得明确共识,仍有待后续研究。

2 孕妇口腔微生物及分娩方式可能影响新生儿口腔微生物的构成及演替

2.1 新生儿出生时的口腔微生物构成

分娩时新生儿所有身体部位（胎便除外）的微生物群落都相对同质^[21-22]，分娩方式决定了新生儿首次暴露于何种微生物环境，故影响了新生儿微生物群落的构成。顺产新生儿与母亲阴道的微生物构成相似，富含乳杆菌和普雷沃菌；剖宫产新生儿则与母亲的皮肤相似，主要定植葡萄球菌、链球菌、丙酸杆菌等常见的皮肤和环境微生物，二者之间存在明显差异^[21]。目前仅有少量针对母亲与新生儿口腔微生物群落进行的对比研究，多数结果显示二者具有相关性。Younge等^[18]对10对母婴在剖宫产出生后即刻取样，并行16S rRNA基因测序分析，由结果推测认为胎盘微生物群是新生儿口腔的微生物来源。Drell等^[23]对出生48~72 h的新生儿与母亲取样行16S rRNA基因测序分析，发现与母亲肠道、阴道、母乳和乳晕的微生物群相比，新生儿口腔微生物群与母亲口腔微生物群共享的OTU比例最高。Russo等^[24]对60对母婴在出生即刻取样并行PCR检测，结果发现有33.3%的母婴中口腔微生物组的总微生物密度具有相关性。Gomez-Arango等^[25]对孕妇和出生后3 d内的新生儿取样并进行16S rRNA基因测序分析，发现新生儿口腔微生物群主要由母体口腔微生物群（65.35%）来源的OTU组成（未知环境占31.56%，胎盘占3.09%，母体肠道占0%）。然而有研究^[21-22]显示母亲与新生儿的口腔微生物群落之间不具有明显相关性。Dominguez-Bello等^[21]认为：母亲口腔微生物群落与新生儿的微生物群落不同。Chu等^[22]发现：新生儿各部位的常见菌属与母亲口腔样本中常见菌属的相对丰度差异明显。

此外，吸烟和使用抗生素会影响孕妇口腔微生物的构成，对新生儿口腔微生物是否产生影响也受到一些学者的关注。Gomez-Arango等^[25]将出生3 d内的新生儿按照母婴间口腔微生物群相似性的高低分为2组，结果发现：母婴低相似性组中母亲孕期使用抗生素的比例更高；母亲使用抗生素的新生儿变形菌门较多，母亲未使用抗生素的新生儿链球菌科、双球菌科和乳杆菌目较多，两者之间存在差异。Mason等^[26]发现：婴儿的唾液微生物种类根据其母亲吸烟与否而存在明显差异，只

有母亲吸烟的婴儿唾液中才携带具核梭杆菌和弯曲杆菌。这些研究结果提示孕妇口腔微生物的构成及其变化可能会对新生儿口腔微生物产生影响，但其具体机制尚不明朗，且目前结论并不一致，仍有待后续研究。

2.2 出生时的口腔微生物构成可能影响婴儿后续的口腔微生物定植及演替

分娩时新生儿口腔微生物群落与其他身体部位具有同质性，但研究^[22]显示：出生后微生物群会逐渐适应身体各部位的理化和生物特征，形成典型微生物群。分娩时新生儿口腔中以丙酸杆菌属或乳杆菌属为主要成分，6周龄时链球菌属成为大多数婴儿口腔中最重要的菌属。尽管出生后口腔微生物会逐渐重组为典型的口腔微生物群落，但其演替模式仍存在差异，如特定菌种定植时间及微生物组成间的差异。许多研究对不同分娩方式婴儿的变异链球菌感染率进行检测，结论不一。有纵向研究^[27]发现剖宫产组的婴儿感染变异链球菌的年龄（17.1个月）比阴道分娩组的婴儿（28.8个月）要小；而有横断面研究^[28]认为阴道分娩组中变异链球菌的感染率较高。Dashper等^[29]证实：婴儿口腔内的微生物组成随时间推移可发生明显变化，尽管菌种总数的变化规律相似，但各自菌种的组成却有所不同。由母婴间垂直传播、不同分娩模式等可能因素引起的出生时微生物群落的差异或许为某些微生物带来了竞争优势，并在一定程度上影响着后续的演替。

尽管已有研究^[30]证明初始群落的差异会导致肠道微生物演替模式的差异，如与顺产相比，剖宫产可以延迟乳杆菌、双歧杆菌和拟杆菌在肠道的定植，但目前针对新生儿口腔微生物组成差异及后续影响的研究仍较少。可以肯定的是，新生儿出生时的微生物群落是其保护性或致病性细菌的直接来源，对于后续演替为更复杂、稳定的群落具有重要意义。

3 孕妇及生命早期的口腔微生物可能对生命早期口腔及全身健康产生长远影响

从胎儿期至婴幼儿2岁之间的1 000 d左右的时间被称作“生命早期—千天”^[31-32]（后续简称为“生命早期”），是微生物群落定植和发展的关键窗口期^[33]，在此期间，代谢、内分泌、神经和免疫通路均经历了快速的成熟阶段。健康与疾病的

发育起源 (developmental origins of health and disease, DOHaD) 理论^[34]认为: 生命早期经历的不良因素会增加其成年后罹患慢性疾病 (如肥胖、糖尿病、心血管疾病等) 的风险, 对全生命周期健康而言具有重要意义。如前所述, 胎儿可能在子宫内暴露于孕妇口腔微生物存在的环境, 新生儿出生即刻的口腔微生物构成及其演替均表现出源自于孕妇口腔微生物的潜在影响, 因此孕妇口腔微生物与生命早期的口腔微生物之间有着千丝万缕的联系, 二者对生命早期口腔及全身健康可能产生长远影响。

本文以妊娠结束为时间分界, 总结探讨妊娠期间孕妇及生命早期口腔微生物对胎儿口腔及全身健康的影响。由于妊娠期间胎儿的口腔微生物群落难以鉴定, 因此本文主要综述孕妇口腔微生物在其中发挥的作用。Han等^[3]发现: 从孕妇口腔迁移至子宫的伯杰氏菌能够激活胎儿免疫系统, 增加中枢神经系统和肺部并发症的风险。Yoshida等^[35]提出: 妊娠期间牙龈卟啉单胞菌可能逃避免疫反应, 并在胎儿组织内持续生存, 引起胎儿的氧化应激增加, 肾上腺可的松产生增加, 导致胎儿应激的发生。Starzyńska等^[36]认为: 孕妇牙周炎引起的系统炎症负荷可能影响胎儿神经系统的发育, 与后代患中枢神经系统疾病 (包括精神分裂症、孤独症和脑瘫) 的风险增加之间存在关联。Shirakashi等^[37]通过动物实验证实: 母鼠的牙周炎会导致其成年后代的胰岛素抵抗, 并降低胰岛素信号转导, 推测与子宫内环境改变损伤胎儿胰腺尤其是β细胞的生长有关。郑黎薇等^[38]指出: 孕期口腔疾病 (尤其是牙周病) 增加了不良妊娠的风险, 可影响胎儿牙齿的形成和发育。叶畅畅等^[39]的研究显示: 孕妇的牙周致病菌与不良妊娠结局 (包括早产、低出生体重儿、死胎、先兆子痫等) 相关。Liang等^[40]通过动物实验证明: 口腔感染牙龈卟啉单胞菌, 可使母体血清中干扰素-γ、白细胞介素-1β升高, 胎盘组织中Toll样受体2和Fas/Fas配体通路介质的表达增强, 诱发早产和低出生体重。早产、低出生体重儿和先兆子痫作为妊娠期间孕妇口腔微生物可能产生的短期不良后果^[41], 还可能在分娩后对新生儿产生更长期的影响。Zhang等^[42]发现: 分娩后30 d, 与足月分娩的新生儿相比, 早产儿口腔微生物群多样性明显更高, 随后其牙齿萌出的年龄也更晚。Starzyńska等^[36]认为: 母体细菌感染或炎症可能对胎儿形成表观遗

传标记, 先兆子痫孕妇的新生儿在成年后对心血管疾病的免疫反应和易感性发生了变化。还有研究^[43-44]发现: 低出生体重新生儿遭受侵袭性感染 (例如坏死性小肠结肠炎) 的风险很高; 成年后, 心血管疾病和代谢疾病 (如高血压、冠心病、肥胖和2型糖尿病等) 发病率增加。这或许与胎儿及新生儿时期营养不良导致的血管、胰腺组织等特定器官结构和功能发生永久性变化有关^[45]。目前孕妇口腔微生物或其导致的不良妊娠结局与生命早期健康相关的研究, 仍停留在流行病学层面, 未来仍需更多研究来探索其具体机制。

由于妊娠结束后混杂因素过多, 加上许多结论仍未达成明确共识, 目前仍缺乏直接针对孕妇口腔微生物对新生儿健康长远影响的纵向研究, 更多的研究主要探讨了生命早期口腔微生物对新生儿口腔及全身健康的影响。具核梭杆菌、牙龈卟啉单胞菌、变异链球菌等重要的口腔疾病致病微生物, 均可于生命早期在口腔中检出, 对口腔健康带来潜在的长远影响。大多数口腔疾病为进行性疾病和累积性损害, 因此感染的时间维度具有重要意义。在出生后即刻, 即使是健康妊娠也能在部分新生儿的口腔中检出具核梭杆菌, 而牙龈卟啉单胞菌则表现出比伴放线菌团聚杆菌、具核梭杆菌、中间普雷沃菌更高的母婴传播相关性^[24]。Dashper等^[29]研究了新生儿口腔微生物组和低龄儿童龋 (early childhood caries, ECC) 发病情况之间的关联, 分别在2个月至4岁选择6个时间点进行取样分析, 发现患有ECC的婴儿的变异链球菌感染率显著升高; 134名婴儿中仅有9人直到4岁都未检测到变异链球菌感染, 其中有8人直至60月龄都保持牙齿健康。如前所述, 尽管目前仍缺乏高质量的相关研究, 但孕妇口腔微生物可能影响新生儿生命早期口腔微生物的获得, 导致定植时间与菌种存在差异, 推测这种差异可能影响菌斑的有序形成进而影响口腔疾病的易感性。此外, 已有共识^[46]指出: 控制孕妇的口腔疾病或可减少口腔细菌的母婴传播, 从而改善儿童长期的口腔健康。

尽管已有许多研究证明妊娠结束后, 生命早期肠道微生物可能对全身健康造成影响, 如食物过敏^[47]、哮喘^[48]等, 但目前针对口腔微生物的相关研究仍较少。肖秋丽等^[49]的研究证明: 生长过度与生长正常的胎儿的母亲孕前口腔菌群结构存在差异; 孕妇孕前口腔菌群中部分致病菌 (如消化

链球菌)富集和共生菌(如劳特罗普氏菌属、罗斯氏菌属和纤毛菌属)减少与胎儿过度生长有关,并推测可能是通过烟酸降解等通路实现的。Craig等^[50]发现:生命早期口腔微生物群可以预测体重增加。他们对226名婴儿在出生后2年内的7个时间点进行采样,通过16S rRNA基因测序分析口腔微生物群,并测量了身高体重,使用功能数据分析技术(functional data analysis, FDA)得出生长曲线,结果发现:生长曲线与口腔微生物群的多样性呈负相关,与厚壁菌门和拟杆菌门的比例呈正相关;2岁时体重快速增加的婴儿的口腔微生物群可能已经开始建立了肥胖成人中常见的微生物群落模式。Dzidic等^[51]对80名婴幼儿在生命早期的4个时间点和7岁时取样,并通过16S rRNA基因测序分析其口腔微生物群,发现这期间发生哮喘的婴幼儿,在12和24个月时往往具有更高的细菌丰度;生命早期过敏婴幼儿中的溶血李生球菌以及健康婴幼儿中的加氏乳杆菌和卷曲乳杆菌丰度增加,这可能影响生命早期的免疫成熟。该研究者认为:患过敏性疾病(尤其是哮喘)的幼儿,在7岁时口腔微生物多样性偏低,与对照组的细菌组成存在显著差异,均可能是生命早期免疫系统受损导致的结果。综上所述,孕妇及生命早期的口腔微生物可能对生命早期的口腔及全身健康产生长远影响。

4 结论及挑战

目前关于孕妇口腔微生物进入子宫后是否在出生前就已经定植到胎儿,是否存活或持续存在于新生儿体内,以及它们的存在是否会对新生儿健康产生长期影响,均未达成明确共识。尽管如此,孕妇在妊娠期间甚至孕前口腔保健的重要性毋庸置疑^[46],这有助于降低不良妊娠结局发生率^[52]并提高孕期妇女及胎儿的生命质量^[38],减少孕期口腔疾病的发生。未来需要进一步研究孕妇口腔微生物对新生儿的影响及其产生的条件,以便为儿童口腔疾病的预防提供建议。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

5 参考文献

[1] Jang H, Patoine A, Wu TT, et al. Oral microflora and pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 16870.

- [2] Ye CC, Katagiri S, Miyasaka N, et al. The periodontopathic bacteria in placenta, saliva and subgingival plaque of threatened preterm labor and preterm low birth weight cases: a longitudinal study in Japanese pregnant women[J]. *Clin Oral Investig*, 2020, 24(12): 4261-4270.
- [3] Han YW, Ikegami A, Bissada NF, et al. Transmission of an uncultivated *Bergeyella* strain from the oral cavity to amniotic fluid in a case of preterm birth[J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(4): 1475-1483.
- [4] Moreira LB, Silva CBD, Geraldo-Martins VR, et al. Presence of *Streptococcus mutans* and interleukin-6 and-10 in amniotic fluid[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 9463-9469.
- [5] Kostadinov S, Pinar H. Amniotic fluid infection syndrome and neonatal mortality caused by *Eikenella corrodens*[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2005, 8(4): 489-492.
- [6] Han YW, Fardini Y, Chen C, et al. Term stillbirth caused by oral *Fusobacterium nucleatum*[J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 115(2): 442-445.
- [7] Fardini Y, Chung P, Dumm R, et al. Transmission of diverse oral bacteria to murine placenta: evidence for the oral microbiome as a potential source of intrauterine infection[J]. *Infect Immun*, 2010, 78(4): 1789-1796.
- [8] Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome[J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(237): 237ra65.
- [9] Miranda-Rius J, Brunet-Llobet L, Blanc V, et al. Microbial profile of placentas from Tanzanian mothers with adverse pregnancy outcomes and periodontitis[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(2): 772-785.
- [10] Blanc V, O'Valle F, Pozo E, et al. Oral bacteria in placental tissues: increased molecular detection in pregnant periodontitis patients[J]. *Oral Dis*, 2015, 21(7): 905-912.
- [11] Romero R, Gomez-Lopez N, Winters AD, et al. Evidence that intra-amniotic infections are often the result of an ascending invasion—a molecular microbiological study[J]. *J Perinat Med*, 2019, 47(9): 915-931.
- [12] Jia B, Tang LJ, Liu HB, et al. Alterations and poten-

- tial roles of microbial population of pregnant mouse saliva and amniotic fluid[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2023, 90(5): e13782.
- [13] Gonzales-Marin C, Spratt DA, Allaker RP. Maternal oral origin of *Fusobacterium nucleatum* in adverse pregnancy outcomes as determined using the 16S-23S rRNA gene intergenic transcribed spacer region [J]. *J Med Microbiol*, 2013, 62(Pt 1): 133-144.
- [14] Perez-Muñoz ME, Arrieta MC, Ramer-Tait AE, et al. A critical assessment of the “sterile womb” and “in utero colonization” hypotheses: implications for research on the pioneer infant microbiome[J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 48.
- [15] Tamburini S, Shen N, Wu HC, et al. The microbiome in early life: implications for health outcomes [J]. *Nat Med*, 2016, 22(7): 713-722.
- [16] Theis KR, Romero R, Greenberg JM, et al. No consistent evidence for microbiota in murine placental and fetal tissues[J]. *mSphere*, 2020, 5(1): e00933-e00919.
- [17] Martinez KA 2nd, Romano-Keeler J, Zackular JP, et al. Bacterial DNA is present in the fetal intestine and overlaps with that in the placenta in mice[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0197439.
- [18] Younge N, McCann JR, Ballard J, et al. Fetal exposure to the maternal microbiota in humans and mice [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(19): e127806.
- [19] Marije Kaan AMM, Kahharova D, Zaura E. Acquisition and establishment of the oral microbiota[J]. *Periodontol 2000*, 2021, 86(1): 123-141.
- [20] Mold JE, Michaëlsson J, Burt TD, et al. Maternal alloantigens promote the development of tolerogenic fetal regulatory T cells in utero[J]. *Science*, 2008, 322(5907): 1562-1565.
- [21] Dominguez-Bello MG, Costello EK, Contreras M, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(26): 11971-11975.
- [22] Chu DM, Ma J, Prince AL, et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery[J]. *Nat Med*, 2017, 23(3): 314-326.
- [23] Drell T, Štšepetova J, Simm J, et al. The influence of different maternal microbial communities on the development of infant gut and oral microbiota[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9940.
- [24] Russo M, Calevo MG, D’Alessandro G, et al. Influence of maternal oral microbiome on newborn oral microbiome in healthy pregnancies[J]. *Ital J Pediatr*, 2023, 49(1): 140.
- [25] Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, et al. Antibiotic treatment at delivery shapes the initial oral microbiome in neonates[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43481.
- [26] Mason MR, Chambers S, Dabdoub SM, et al. Characterizing oral microbial communities across dentition states and colonization niches[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 67.
- [27] Li Y, Caufield PW, Dasanayake AP, et al. Mode of delivery and other maternal factors influence the acquisition of *Streptococcus mutans* in infants[J]. *J Dent Res*, 2005, 84(9): 806-811.
- [28] Boustedt K, Roswall J, Dahlén G, et al. Salivary microflora and mode of delivery: a prospective case control study[J]. *BMC Oral Health*, 2015, 15(1): 155.
- [29] Dashper SG, Mitchell HL, Lê Cao KA, et al. Temporal development of the oral microbiome and prediction of early childhood caries[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 19732.
- [30] Jakobsson HE, Abrahamsson TR, Jenmalm MC, et al. Decreased gut microbiota diversity, delayed *Bacteroidetes* colonisation and reduced Th1 responses in infants delivered by Caesarean section[J]. *Gut*, 2014, 63(4): 559-566.
- [31] 屠叶, 徐欣, 周学东. 生命早期口腔菌群的定植及影响因素[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(2): 220-225.
- Tu Y, Xu X, Zhou XD. Development and influencing factors of oral microbiota in early life[J]. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2022, 53(2): 220-225.
- [32] Robertson RC, Manges AR, Finlay BB, et al. The human microbiome and child growth—first 1 000 days and beyond[J]. *Trends Microbiol*, 2019, 27(2): 131-147.
- [33] 爻畅, 蔡琴, 叶尔盼·艾力卡木, 等. 生命早期口腔微生物群落建立、发育特点及其影响因素研究进展[J]. *口腔疾病防治*, 2021, 29(6): 411-416.

- Shu C, Cai Q, Erpan A, et al. Research progress on factors affecting the establishment and development of oral microbiota in early life[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2021, 29(6): 411-416.
- [34] 潘锋. 把握生命早期 1 000 天机遇窗口期构筑健康未来[J]. *妇儿健康导刊*, 2024, 3(4): 4-6.
- Pan F. Seizing the window of opportunity in the first 1 000 days of life to build a healthy future[J]. *J Women Child Health Guide*, 2024, 3(4): 4-6.
- [35] Yoshida S, Hatasa M, Ohsugi Y, et al. *Porphyromonas gingivalis* administration induces gestational obesity, alters gene expression in the liver and brown adipose tissue in pregnant mice, and causes underweight in fetuses[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 11: 745117.
- [36] Starzyńska A, Wychowański P, Nowak M, et al. Association between maternal periodontitis and development of systematic diseases in offspring[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2473.
- [37] Shirakashi DJ, Leal RP, Colombo NH, et al. Maternal periodontal disease in rats decreases insulin sensitivity and insulin signaling in adult offspring[J]. *J Periodontol*, 2013, 84(3): 407-414.
- [38] 郑黎薇, 邹静, 游泳, 等. 孕期口腔疾病管理[J]. *华西口腔医学杂志*, 2017, 35(2): 113-118.
- Zheng LW, Zou J, You Y, et al. Management of oral diseases during pregnancy[J]. *West China J Stomatol*, 2017, 35(2): 113-118.
- [39] 叶畅畅, 吴亚菲. 口腔微生态失衡与妊娠期牙周病和不良妊娠结局的相关性研究进展[J]. *中华口腔医学杂志*, 2022, 57(6): 635-641.
- Ye CC, Wu YF. Oral microbiome dysbiosis triggers gestational periodontal disease and adverse pregnancy outcomes[J]. *Chin J Stomatol*, 2022, 57(6): 635-641.
- [40] Liang S, Ren H, Guo H, et al. Periodontal infection with *Porphyromonas gingivalis* induces preterm birth and lower birth weight in rats[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2018, 33(4): 312-321.
- [41] Ye CC, You M, Huang P, et al. Clinical study showing a lower abundance of *Neisseria* in the oral microbiome aligns with low birth weight pregnancy outcomes[J]. *Clin Oral Investig*, 2022, 26(3): 2465-2478.
- [42] Zhang Y, Wu YP, Feng V, et al. Microbiota of preterm infant develops over time along with the first teeth eruption[J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1049021.
- [43] Fleiss N, Tarun S, Polin RA. Infection prevention for extremely low birth weight infants in the NICU[J]. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2022, 27(3): 101345.
- [44] Nilsson PM, Viigimaa M, Giwercman A, et al. Hypertension and reproduction[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 22(4): 29.
- [45] Kim CS, Park JS, Park J, et al. The relation between birth weight and insulin resistance in Korean adolescents[J]. *Yonsei Med J*, 2006, 47(1): 85-92.
- [46] Bao JH, Huang XY, Wang L, et al. Clinical practice guidelines for oral health care during pregnancy: a systematic evaluation and summary recommendations for general dental practitioners[J]. *Quintessence Int*, 2022, 53(4): 362-373.
- [47] Davis EC, Monaco CL, Insel R, et al. Gut microbiome in the first 1 000 days and risk for childhood food allergy[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2024, 133(3): 252-261.
- [48] Arrieta MC, Stiemsma LT, Dimitriu PA, et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(307): 307ra152.
- [49] 肖秋丽, 蔡徐山, 张丽峰, 等. 孕前女性口腔菌群与胎儿过度生长的关联[J]. *中华围产医学杂志*, 2024, 27(6): 457-467.
- Xiao QL, Cai XS, Zhang LF, et al. Association between preconception oral microbiome and fetal overgrowth[J]. *Chin J Perinat Med*, 2024, 27(6): 457-467.
- [50] Craig SJC, Blankenberg D, Parodi ACL, et al. Child weight gain trajectories linked to oral microbiota composition[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14030.
- [51] Dzidic M, Abrahamsson TR, Artacho A, et al. Oral microbiota maturation during the first 7 years of life in relation to allergy development[J]. *Allergy*, 2018, 73(10): 2000-2011.
- [52] Merchant AT, Gupta RD, Akonde M, et al. Association of chlorhexidine use and scaling and root planing with birth outcomes in pregnant individuals with periodontitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(12): e2247632.