

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.06.009

· 综述 ·

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

戢畅¹, 蔡琴¹, 叶尔盼·艾力卡木¹, 周媛²

1. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院, 四川 成都(610041);

2. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院儿童口腔科, 四川 成都(610041)

【摘要】 口腔定植的微生物群落对口腔健康起重要作用,也影响着全身健康。了解口腔微生物群落如何建立、发育对理解口腔微生态相关的生理过程和病理改变及全生命周期口腔健康管理很有必要。本文就生命早期口腔微生物群落的建立、发育特点相关影响因素研究进展作一综述。根据现有研究对婴幼儿口腔菌群特征及其发育变化的观察与分析,发现包括孕期健康状态、生产方式、饮食、环境、抗生素应用、遗传等诸多因素与出生后口腔菌群组成及相应特征具有相关性,对临床有一定启示作用。然而,目前研究多局限于横断面研究,尚需完善大样本的前瞻性队列研究,并结合宏基因组学、宏转录组学、分子机制研究等深入探索,以进一步阐明相关因素对生命早期口腔微生物群落定植、发育的近、远期影响和作用机理,以及其对局部或全身健康的作用。

【关键词】 口腔; 微生物群落; 细菌; 生命早期; 定植; 发育; 围产期; 饮食; 环境; 遗传

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2021)06-0411-06

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 戢畅,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. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.06.009.

Research progress on factors affecting the establishment and development of oral microbiota in early life

SHU Chang¹, CAI Qin¹, Erpan Alkam¹, ZHOU Yuan². 1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Pediatric Dentistry, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: ZHOU Yuan, Email: zhouyuan.0607@hotmail.com, Tel: 86-28-85503664

【Abstract】 The oral microbiota has been proven to play an essential role in local and systemic health. Hence, it is essential to understand how the oral microbiota and further microbial ecosystems are established and the associated development process to understand the physiologic and pathologic events related to the oral microbiota and management of the whole lifecycle oral and systemic health. The present review summarizes recent studies of the establishment and development of oral microbial communities in early life with related factors and briefly describes their prospects. By investigating the characteristics and development of the oral microbiota, current studies have shown that health status during pregnancy, mode of delivery, diet, environment, antibiotics and genetic factors are related to oral microbiota development, which is helpful in clinical practice. Nevertheless, current studies are mostly cross-sectional. Prospective cohort studies with larger sample sizes using metagenomics or metatranscriptomics and studies on molecular mechanisms are needed to further elucidate the influences and mechanisms of the related factors on the establishment and development

【收稿日期】 2020-08-21; **【修回日期】** 2020-10-19

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81700964)

【作者简介】 戢畅,医师,本科,Email: hzshuchang@qq.com

【通信作者】 周媛,主治医师,博士,Email: zhouyuan.0607@hotmail.com, Tel: 86-28-85503664

of microbiota in early life and their impact on local or systemic health.

【Key words】 mouth; microbiota; bacteria; early life; colonization; development; perinatal stage; diet; environment; heredity

J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(6): 411-416.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 81700964).

口腔存在大量共生微生物群落,包括细菌、古细菌、真菌、病毒等,这些微生物与人的健康及疾病状态紧密相关。研究表明,口腔微生物群落的组成及其稳态变化与龋病、牙周病、口腔癌等口腔疾病,乃至全身系统性疾病的发生发展具有明确联系。同时,口腔作为消化道的起始,不仅受到饮食及环境等因素的直接作用,同时也作为储库对肠道微生态产生动态影响,共同体现人体系统稳态的发展与改变。不仅如此,包括口腔在内的共生微生物群落对宿主免疫系统的塑造也起着至关重要的作用,对人类婴幼儿时期、甚至全生命周期的健康及生长发育影响深远。生命早期被认为是人类微生物群落发育、成熟的关键时期,因其各位点微生物群落丰度、多样性较低,可恢复性不佳,更易受到外部因素的影响,偏离原有发育轨迹,造成远期、持续性的菌群失调,进而可能通过代谢功能、免疫系统等靶点,对远期的健康、疾病状态产生影响^[1]。因此,全面理解生命早期口腔微生物的定植发展规律及其影响因素,对口腔微生态相关健康状态的理解以及全生命周期口腔健康、全身健康管理具有重要意义,本文将对相关研究进展进行综述。

1 生命早期口腔微生物群落建立及发育过程概述

新生儿最初的微生物是何时及如何获得的目前仍具争议。胎儿期,子宫环境内的胎儿曾经一度被认为是没有微生物定植的。一方面,系统健康状态下孕妇的羊水及胎盘存在少量的微生物检出^[2],相关研究认为这可能通过血行途径并源于母体的口腔和肠道^[3];另一方面有学者提出质疑,认为当前研究检出的细菌可能来自技术缺陷导致的污染^[4]。而后,随着新生儿出生时与母亲、出生后与他人或环境的接触,外界微生物得以定植。出生时新生儿各位点(口腔、肠道、皮肤等)的微生物群落相似性较强^[5],随后因身体各位点的物理、化学、生理条件各不相同,寄宿于各位点的微生物开

始被“筛选”并逐渐发育,最终在各位点分化出丰度、组成、功能各异且相对稳定的微生物群落。

由于口腔内环境独特且与外界相通,口腔微生物群落有种类复杂、呈多层次多位点分布、随年龄及牙列更替、个体间差异性大、在个体内相对稳定等特点。在无牙颌阶段,口腔菌群主要定植于黏膜表面,此时唾液中厚壁菌门(*Firmicutes*)的丰度远高于其他菌群。随着乳牙逐渐萌出,硬组织相关的口腔定植位点显著增加,口腔微生物群落进一步发育。此时,口腔微生物组的丰度和多样性进一步上升,梭杆菌门(*Fusobacteria*)、软壁菌门(*Tenericutes*)、互养菌门(*Synergistetes*)、变形菌门(*Proteobacteria*)的丰度逐渐增加^[6]。随乳牙萌出数增加,唾液微生物群落的 α -多样性增加,其组成也发生改变,韦荣菌属(*Veillonella*)、梭杆菌属(*Fusobacterium*)、奈瑟菌属(*Neisseria*)、普雷沃菌属(*Prevotella*)、罗氏菌属(*Rothia*)、放线菌属(*Actinomyces*)、棒状杆菌属(*Corynebacterium*)等丰度增加,此时儿童口腔微生物群落与成人的相似性增高,形成成熟口腔微生物群落雏形,并对外来微生物入侵具备一定抵抗能力^[7]。

2 口腔微生物群落建立及发育的相关影响因素

近年来,多项横向研究及纵向队列研究对婴幼儿口腔菌群发育观察发现,诸多因素与菌群组成及特征具有相关性,包括孕期健康状态、生产相关因素、饮食、环境、抗生素应用、遗传等,不仅体现了人体微生态平衡的动态建立过程,还对免疫、生长发育、疾病发生等关键生理病理状态具有潜在影响。

2.1 母亲孕期健康状态

孕期的疾病、宫内环境改变等关键事件对新生的短期、长期健康有重要影响。有研究发现,孕妇口腔、系统健康状况会对新生儿的微生物群落产生影响,这些因素包括牙周炎、糖尿病等。

如前所述,有研究认为孕妇口腔微生物群落与胎盘微生物群落有较大相似性,孕妇口腔微生物群落可能是胎儿最初定植微生物的储库^[8]。牙

周病是众多不良妊娠结局的危险因素^[9]。相比未患牙周炎的孕妇,患有牙周炎孕妇的胎盘中具核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)以及嗜蚀艾肯菌(*Eikenella corrodens*)检出率更高,总量也更高^[10];且Gauthier等^[11]在羊水中检出与孕妇龈下菌斑中序列一致的具核梭杆菌,提示具核梭杆菌可能穿过血胎屏障、定植于胎盘或羊水。也有研究^[12]发现,孕期进行牙周治疗未能降低牙周致病菌的检出率,可能因为牙周致病菌在孕早期已由一定途径达到胎盘从而定植,进而可能导致早产、羊膜炎、死产等不良妊娠结局^[13]。患有牙周炎的孕妇,龈下菌斑长期接触牙周袋的溃疡性上皮,提供了牙周致病菌进入血流的机会,引发慢性低水平的菌血症;这可能是牙周致病菌从牙周袋定植于子宫、羊水的直接途径^[14]。以上发现肯定了孕前牙周治疗、菌斑控制的必要性,不仅利于避免不良妊娠结局,也利于胎儿建立健康的微生物群落。

妊娠期糖尿病是不良妊娠结局以及新生儿远期疾病公认的重要危险因素^[15],也会影响新生儿的口腔微生物群落^[16]。研究发现,与未患糖尿病的对照组相比,患有糖尿病的孕妇及其新生儿的唾液微生物群落组成更为一致;同时,70%仅在患糖尿病孕妇肠道和口腔检测到的细菌可在其后代的相应位点检测到;具体到菌属,链球菌属(*Streptococcus*)的丰度随着口服糖耐量试验值升高,在患糖尿病的孕妇及其后代唾液中一致减少,而普雷沃菌属、奈瑟菌属则是同上升^[17]。这提示糖尿病患者特有的口腔菌群组成模式可能被后代继承,这可能是影响其后代远期健康状况的新线索,但证据有限,需要相关研究跟进。

2.2 生产相关因素

生产方式对新生儿的口腔微生物群落多样性产生影响。Li等^[18]对会阴消毒顺产、非会阴消毒顺产及剖宫产途径出生的新生儿口腔分泌物测序发现乳杆菌在非会阴消毒顺产中的丰度显著高于其余两组,符合阴道核心菌群为乳杆菌的共识;而在门水平上,剖宫产组中拟杆菌门(*Bacteroidetes*)和变形菌门的比例显著高于顺产组,与母亲皮肤微生物微生物群落组成相似^[19],可推测母亲的阴道菌群或皮肤菌群对经相应途径生产新生儿口腔菌群影响较大。纵向研究也发现了相似的结果^[5],但发现新生儿各位点(肠道、口腔、鼻腔、皮肤等)的微生物群落经过一定时间发育后会发生重组并逐渐趋于稳定。因此,根据现有研究,可认为生产

方式对新生儿口腔微生物群落的影响在短期内更为明显,而远期影响较弱。

胎龄对新生儿的口腔微生物群落有一定影响。研究显示,相比足月出生、体重正常的新生儿,早产低体重儿的唾液、肠道微生物组多样性低、发育慢、易波动;可能增加新生儿重症监护病房中潜在致病微生物的定植风险,甚至引起坏死性小肠结肠炎等一系列相关疾病;也会更易因抗生素的使用影响远期的肠道菌群^[20]。然而,需要注意的是:相比于足月出生、体重正常的新生儿,早产低体重儿常常在出生后与家人隔离,减少微生物水平传播定植的机会,此外,抗生素被广泛应用于早产低体重儿的感染预防;这两点可能造成了潜在的偏倚。有研究通过对足月出生的59个新生儿唾液样本进行2年纵向追踪,发现胎龄与婴幼儿口腔微生物 β -多样性具有统计学意义上的相关,但对健康结局的作用未知^[5]。基于以上发现可认为早产儿是口腔菌群紊乱的易感者,对其进行感染风险管理非常必要,且应严格掌握抗生素的应用指征。

2.3 饮食因素

婴儿的喂养方式主要包括母乳喂养与非纯母乳喂养,这与新生儿口腔微生物群落的定植、发育关系密切。Drell等^[21]对新生儿口腔以及母体不同位点(阴道、乳晕、口腔、母乳等)的微生物群落进行6个月纵向观察,发现新生儿口腔微生物群落与母亲口腔、乳晕及母乳微生物群落的相似性随婴儿出生后与母亲的密切接触而提高。研究发现^[22],给予初乳与给予无菌水的极低体重儿口腔微生物群落不同;同时另一项研究表明^[23],初乳微生物群落与新生儿出生后7日的口腔微生物群落相似。由此认为,哺乳是母亲微生物传播至婴儿的途径之一,帮助新生儿早期口腔微生态建立。

纯母乳喂养的婴幼儿较非纯母乳喂养的婴幼儿患龋率低^[24]。而有研究发现,母乳喂养与非纯母乳喂养的婴幼儿口腔微生物群落组成多样性不同,采用配方奶粉喂养的婴幼儿口腔微生物 α -多样性较高,且菌群组成与母乳喂养组有较大差异^[25]。为期6个月的纵向队列研究发现,配方奶粉喂养的婴幼儿的唾液微生物群落以普雷沃菌属、颗粒链菌属(*Granulicatella*)、纤毛菌属(*Leptotrichia*)及梭杆菌属为主,而母乳喂养婴幼儿唾液中富集链球菌属、葡萄球菌属(*Staphylococcus*)以及嗜血菌属(*Haemophilus*)^[26],这可能是纯母乳喂养的婴幼儿患龋率低的机制之一。基于现有研究,母乳

喂养婴幼儿的口腔菌群更接近健康成人,母乳在具有丰富营养价值及抗体传递作用之外还可促进婴幼儿口腔微生态发育。配方奶粉喂养可能促进婴幼儿口腔微生态多样性,但是不同成分配方奶粉可能对口腔菌群存在差异性塑造,还需更多研究进一步阐明相关改变对口腔健康的远期影响。

断奶前后,婴幼儿饮食逐渐向类成人饮食过渡。其中,高糖摄入是公认的致龋因素之一。有研究发现碳水化合物摄入量升高与儿童颊面菌斑微生物组成改变直接相关,表现为细菌 α -多样性及 β -多样性降低,与龋病相关牙菌斑生物膜组成特征一致^[27]。Zheng等^[28]通过对14对3~6岁双胞胎龈上菌斑的分析,也发现进食甜食频率为一天三次以上与一天一次及以下的低龄儿童龈上菌斑微生物构成有显著性差异。

机制方面,肠道微生物群落相关研究已经阐明,食物对微生物群落的塑造作用可能是微生物群落对于食物变化的功能性适应。例如,断奶后,婴儿肠道微生物群落中拟杆菌门丰度提升,而拟杆菌门有助于复杂碳水化合物与淀粉的降解^[29]。同一时期,长双歧杆菌(*Bifidobacterium longum*)、布里夫双歧杆菌(*Bifidobacterium breve*)相对丰度下降,而有助于消化复杂碳水化合物的青少年双歧杆菌(*Bifidobacterium adolescentis*)的相对丰度保持稳定^[30]。而在口腔微生物学领域,食物塑造微生物群落的相关机制研究仍匮乏,亟待研究。

综上,饮食对口腔菌群多样性的影响及潜在塑造作用,为通过合理饮食指导辅助生命早期健康相关口腔菌群的建立、发育提供了研究支持。

2.4 环境因素

不同的环境,以及环境中与家人、宠物直接或间接的接触,对口腔微生物群落的影响也是研究热点之一。研究发现,同一生活环境的儿童具有相似的生理以及病理唾液微生物群落,且在儿童成年搬离原有生活环境后,其唾液微生物群落仍与原环境共享者的唾液微生物群落相似度大,提示生活环境对生命早期生物群落有长期而稳定的塑造作用^[31]。家庭成员的接触可能为微生物传播的主要途径之一。Song等^[32]研究证实,家庭成员、包括宠物对家庭成员之间的微生物传播有一定贡献。对不同身体位点而言,手是家庭成员之间口腔微生物交流、传播的重要途径,且主要发生在母婴之间^[33]。因此,家庭成员应当注重手卫生,特别是患有龋病、牙周炎等与口腔菌群密切相关的疾

病时,有助于避免致病菌群在家庭内部传播。

环境污染是当前公共卫生的一大难题,一些环境因素包括空气污染^[34]、饮用水成分^[35]、吸烟^[36]被研究证实与成年人或青少年口腔菌群丰度及组成差异相关,但目前尚无研究探索其对生命早期口腔微生物群落建立、发育的影响,需进一步探索。

2.5 抗生素应用因素

抗生素是引起人体微生态紊乱的主要因素之一。在生命早期,人体微生物群落尚未成熟,自我恢复能力不足。研究已表明,抗生素使用可能改变肠道菌群微生物群落的发展方向,并带来远期的不良健康结局^[37]。然而口腔(尤其是唾液)与肠道微生物对抗生素相关微生态紊乱的能力截然不同,现有研究认为抗生素在唾液微环境内仅表现为短期扰乱作用,于长期无显著影响^[38]。研究发现,取样前四个月的抗生素使用会对1~4岁儿童唾液及菌斑微生物多样性产生显著影响^[39]。另一项为期7年的纵向研究显示,在出生第一年或第二年接受抗生素治疗并不影响儿童较远期(6~7岁)的唾液微生物群落多样性^[40]。其他研究也报道了相似趋势^[26]。但是,以上研究多为观察性队列研究,即使是同一队列,纳入的被研究者间异质性明显,无法准确评估生命早期抗生素暴露对口腔微生物群落的影响。此外,受试者的口腔微生物群落对抗生素的“敏感性”不足也可能导致此类结果,对低体重儿等“敏感性”较强群体的口腔微生物群落加以观察,可能会得出不同结果。这种差异还可能与抗生素与肠道、唾液腺相关的药物代谢动力学以及相关口腔卫生措施(刷牙、漱口等)有关。目前仍需要更多设计完善的研究来阐明抗生素应用与生命早期口腔微生态建立、发展的关系,从而为理解抗生素应用对口腔微生态产生的近期和远期影响提供进一步理论支持。

在怀孕及生产期间,母亲的抗生素应用同样会对新生儿口腔微生物群落产生影响。研究表明,母亲在孕期应用抗生素的新生儿与母亲口腔微生物组成相似性更低,母亲孕期应用抗生素与未应用抗生素的新生儿口腔微生物群落组成存在显著性差异^[8]。该研究中,部分细菌丰度表现显著差异,如变形菌门(*Proteobacteria*)在母亲抗生素暴露组新生儿口腔中丰度较高,而链球菌、孪生球菌(*Gemellaceae*)及乳杆菌(*Lactobacillales*)在未暴露组新生儿口腔中丰度较高。在另一项研究中发现,孕妇生产时预防性应用抗生素会对新生儿口腔微

生物多样性产生影响,厚壁菌门在分娩运用抗生素组丰度更高,放线菌门(*Actinobacteria*)、拟杆菌门及变形菌门在未应用组丰度更高^[41]。怀孕及生产期间母亲的抗生素应用均可影响新生儿最初的口腔微生物定植,但对婴幼儿远期口腔微生态发育,以及口腔、全身相关疾病的影响仍未见报道,需要进一步研究。

2.6 遗传因素

遗传方面,发现无论从整体出发,还是从独立的种属出发,均发现了微生物群落的遗传倾向,且与特定的基因位点相关。Gomez等^[42]通过对同卵双生子及异卵双生子口腔微生物组的研究,发现口腔微生物组的相似性随着基因相似性增加而增加,如苍白普雷沃菌(*Prevotella pallens*)及韦荣菌属有较高的遗传倾向。上述趋势与龋病状态不相关,而龋病的发生会使具有遗传倾向的细菌丰度下降。Zheng等^[28]的研究也得出相似结论。有研究筛选出了两个与遗传性唾液微生物组相关的基因位点(分别位于7号染色体与12号染色体)^[43]。因此笔者推想,可能存在与宿主基因型相适应的“野生型”常驻口腔微生物群落,而龋病等口腔微生态失调相关疾病可能破坏“野生型”群落的稳态。

3 小 结

生命早期口腔微生物群落建立、发育相关因素的研究进展,将对生命早期口腔核心微生物研究、口腔微生态相关生理病理事件模型研究、特定生物标志物指纹图谱筛选等研究,乃至未来的低龄儿童相关精准口腔医疗具有重要意义。本文对近年来生命早期口腔微生物群落建立与发育相关影响因素的研究进展进行了系统梳理和总结。目前尚需要更完善的大样本前瞻性队列研究,并且结合宏基因组学、宏转录组学、基础研究等深入探索,进一步阐明相关因素的近、远期影响及作用机理。

【Author contributions】 Shu C, Cai Q, Erpan A collected the references and wrote the article, Zhou Y revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] 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. doi: 10.1038/nm.4142.
- [2] Prince AL, Ma J, Kannan PS, et al. The placental membrane microbiome is altered among subjects with spontaneous preterm birth with and without chorioamnionitis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 214(5): e1-e16. doi:10.1016/j.ajog.2016.01.193.
- [3] Fardini Y, Wang X, Temoin S, et al. *Fusobacterium nucleatum* adhesin FadA binds vascular endothelial cadherin and alters endothelial integrity[J]. Mol Microbiol, 2011, 82(6): 1468-1480. doi: 10.1111/j.1365-2958.2011.07905.x.
- [4] 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. doi: 10.1186/s40168-017-0268-4.
- [5] 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. doi: 10.1038/nm.4272.
- [6] Kennedy B, Peura S, Hammar U, et al. Oral microbiota development in early childhood[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 19025. doi: 10.1038/s41598-019-54702-0.
- [7] Gomez A, Nelson KE. The oral microbiome of children: development, disease, and implications beyond oral health[J]. Microb Ecol, 2017, 73(2): 492-503. doi: 10.1007/s00248-016-0854-1.
- [8] Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, et al. Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2860. doi: 10.1038/srep43481.
- [9] Puertas A, Magan-Fernandez A, Blanc V, et al. Association of periodontitis with preterm birth and low birth weight: a comprehensive review[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018, 31(5): 597-602. doi: 10.1080/14767058.2017.1293023.
- [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. doi: 10.1111/odi.12364.
- [11] Gauthier S, Tetu A, Himaya E, et al. The origin of *Fusobacterium nucleatum* involved in intra-amniotic infection and preterm birth[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2011, 24(11): 1329-1332. doi: 10.3109/14767058.2010.550977.
- [12] Fischer LA, Demerath E, Bittner-Eddy P, et al. Placental colonization with periodontal pathogens: the potential missing link[J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221(5): 383-392. doi: 10.1016/j.ajog.2019.04.029.
- [13] Vander HE, So J, Gyamfi-Bannerman C, et al. *Fusobacterium nucleatum* and adverse pregnancy outcomes: epidemiological and mechanistic evidence[J]. Anaerobe, 2018, 50: 55-59. doi: 10.1016/j.anaerobe.2018.01.008.
- [14] Figuero E, Han YW, Furuichi Y. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes: mechanisms[J]. Periodontology 2000, 83(1): 175-188. doi: 10.1111/prd.12295.
- [15] Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus: modern management[J]. Nat Rev Endocrinol, 2019, 15(7): 406-416. doi: 10.1038/s41574-019-0197-3.
- [16] He Z, Wu J, Xiao B, et al. The initial oral microbiota of neonates among subjects with gestational diabetes mellitus[J]. Front Pediatr, 2019, 7: 513. doi: 10.3389/fped.2019.00513.
- [17] Wang J, Zheng J, Shi W, et al. Dysbiosis of maternal and neonatal microbiota associated with gestational diabetes mellitus[J]. Gut,

- 2018, 67(9): 1614-1625. doi: 10.1136/gutjnl-2018-315988.
- [18] Li H, Chen S, Wu L, et al. The effects of perineal disinfection on infant's oral microflora after transvaginal examination during delivery[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2019, 19(1): 213. doi: 10.1186/s12884-019-2350-3.
- [19] 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. doi: 10.1073/pnas.1002601107.
- [20] Gasparri AJ, Wang B, Sun X, et al. Persistent metagenomic signatures of early-life hospitalization and antibiotic treatment in the infant gut microbiota and resistome[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(12): 2285-2297. doi: 10.1038/s41564-019-0550-2.
- [21] 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. doi: 10.1038/s41598-017-09278-y.
- [22] Sohn K, Kalanetra KM, Mills DA, et al. Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants[J]. J Perinatol, 2016, 36(2): 106 - 111. doi: 10.1038/jp.2015.157.
- [23] Ruiz L, Bacigalupe R, García-Carral C, et al. Microbiota of human precolostrum and its potential role as a source of bacteria to the infant mouth[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 8435. doi: 10.1038/s41598-019-42514-1.
- [24] Nirunsittirat A, Pitiphat W, McKinney CM, et al. Breastfeeding duration and childhood caries: a cohort study[J]. Caries Res, 2016, 50(5): 498-507. doi: 10.1159/000448145.
- [25] Timby N, Domellof M, Holgersson PL, et al. Oral microbiota in infants fed a formula supplemented with bovine milk fat globule membranes--a randomized controlled trial[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0169831. doi: 10.1371/journal.pone.0169831.
- [26] Man WH, Clerc M, de Steenhuisen Piers WAA, et al. Loss of microbial topography between oral and nasopharyngeal microbiota and development of respiratory infections early in life[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200(6): 760 - 770. doi: 10.1164/ajrccm.201810-1993OC.
- [27] Ribeiro AA, Azcarate-Peril MA, Cadenas MB, et al. The oral bacterial microbiome of occlusal surfaces in children and its association with diet and caries[J]. PLoS One, 2017, 12(7): e0180621. doi: 10.1371/journal.pone.0180621.
- [28] Zheng Y, Zhang M, Li J, et al. Comparative analysis of the microbial profiles in supragingival plaque samples obtained from twins with discordant caries phenotypes and their mothers[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2018, 8: 361. doi: 10.3389/fcimb.2018.00361.
- [29] Bäckhed F, Roswall J, Peng Y, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life [J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(5): 690 - 703. doi: 10.1016/j.chom.2015.05.012.
- [30] Rodríguez JM, Avershina E, Ross RP, et al. The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life [J]. Microb Eco Heal Dis, 2015, 26: 26050. doi: 10.3402/mehd.v26.26050.
- [31] Shaw L, Ribeiro A, Levine AP, et al. The human salivary microbiome is shaped by shared environment rather than genetics: evidence from a large family of closely related individuals[J]. MBio, 2017, 8(5): e01217-e01237. doi: 10.1128/mBio.01237-17.
- [32] Song SJ, Lauber C, Costello EK, et al. Cohabiting family members share microbiota with one another and with their dogs[J]. Elife, 2013, 2: e00458. doi: 10.7554/eLife.00458.
- [33] Shaffer M, Lozupone C. Prevalence and source of fecal and oral bacteria on infant, child, and adult hands[J]. mSystems, 2018, 3(1): e00192-17. doi: 10.1128/mSystems.00192-17.
- [34] Lin WW, Chen ZX, Kong ML, et al. Air pollution and children's health in Chinese[J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1017: 153 - 180. doi: 10.1007/978-981-10-5657-4_7.
- [35] Willis JR, González-Torres P, Pittis AA, et al. Citizen science charts two major "stomatotypes" in the oral microbiome of adolescents and reveals links with habits and drinking water composition [J]. Microbiome, 2018, 6(1): 218. doi: 10.1186/s40168-018-0592-3.
- [36] Yu G, Phillips S, Gail MH, et al. The effect of cigarette smoking on the oral and nasal microbiota[J]. Microbiome, 2017, 5(1): 3. doi: 10.1186/s40168-016-0226-6.
- [37] Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome[J]. Science, 2016, 352(6285): 544-545. doi: 10.1126/science.aad9358.
- [38] Zaura E, Brandt BW, Teixeira de Mattos MJ, et al. Same exposure but two radically different responses to antibiotics: resilience of the salivary microbiome versus long-term microbial shifts in feces [J]. mBio, 2015, 6(6): e01693-15. doi: 10.1128/mBio.01693-15.
- [39] Kahharova D, Brandt BW, Buijs MJ, et al. Maturation of the oral microbiome in caries-free toddlers: a longitudinal study[J]. J Dent Res, 2020, 99(2): 159-167. doi: 10.1177/0022034519889015.
- [40] Dzidic M, Collado MC, Abrahamsson T, et al. Oral microbiome development during childhood: an ecological succession influenced by postnatal factors and associated with tooth decay[J]. ISME J, 2018, 12(9): 2292-2306. doi: 10.1038/s41396-018-0204-z.
- [41] Li H, Xiao B, Zhang Y, et al. Impact of maternal intrapartum antibiotics on the initial oral microbiome of neonates[J]. Pediatr Neonatol, 2019, 60(6): 654-661. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.03.011.
- [42] Gomez A, Espinoza JL, Harkins DM, et al. Host genetic control of the oral microbiome in health and disease[J]. Cell Host Microbe, 2017, 22(3): 269-278. doi: 10.1016/j.chom.2017.08.013.
- [43] Demmitt BA, Corley RP, Huibregtse BM, et al. Genetic influences on the human oral microbiome[J]. BMC Genomics, 2017, 18(1): 659. doi: 10.1186/s12864-017-4008-8.

(编辑 张琳)



官网



公众号