DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240313

口腔微生物与妊娠之间的关系

尹燕飞，孙小平，李文霞，杨茜，樊伶颖，张薇*

［兰州大学第二医院（第二临床医学院），甘肃 兰州 730030］

【摘要】由于激素、免疫水平、饮食习惯等外界环境的不断变化，妊娠期间口腔微生物群会发生显著的变化。最近的研究表明，牙周病的存在与妊娠相关口腔生态失调之间存在关联。尽管这种口腔微生态失调和致病性牙周细菌被认为与不良妊娠结局有关，但仍不清楚妊娠期口腔生态失调如何调节口腔疾病和分娩结局。产前干预手段可以预防性地降低妊娠不良结局以维护儿童健康，但还需要进一步研究其机制，这对了解妊娠期间出现的口腔微生物变化至关重要。

【关键词】不良妊娠结局；口腔微生物；牙周病原体；非手术治疗

中图分类号：R378 **文献标识码**：A **文章编号**：2096-8965（2024）03-0091-06

Relationship between oral microbiota and pregnancy

Yin Yanfei, Sun Xiaoping, Li Wenxia, Yang Qian, Fan Lingying, Zhang Wei*

（The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China）

【**Abstract**】The oral microbial community undergoes significant changes during pregnancy due to constant changes in hormones, immune levels, dietary habits, and other external environmental factors. Recent evidence suggests a link between periodontal disease and pregnancy-related oral dysbiosis. Although this oral dysbiosis and pathogenic periodontal bacteria are thought to be associated with adverse pregnancy outcomes, it remains unclear how pregnancy-related oral dysbiosis regulates oral diseases and birth outcomes. Prenatal interventions can proactively reduce adverse pregnancy outcomes to protect child health, but further research is needed to elucidate the mechanisms. Understanding the changes in oral microorganisms during pregnancy is critical for this endeavor.

【**Keywords**】Adverse pregnancy outcomes; Oral microbiota; Periodontal pathogens; Non-surgical treatment

0 前言

口腔属于天然开放系统，其微生物群落结构是人体内最复杂的微生态环境之一，超过700多种细菌长期定居并繁殖于口腔，微生物菌群之间的相互平衡有助于维持口腔环境的稳定。在不同阶段，即从出生到青春期和成年期，人类口腔微生物群变化巨大[1]，包括女性妊娠期间。妊娠是由一系列免疫、激素和代谢变化驱动的[2]，这些变化改变了母亲身体各个部位的微生物群，包括肠道、阴道和口腔[3-5]。众所周知，妊娠期妇女口腔内的活菌总数比未妊娠的妇女要高，特别是在妊娠的前3个月[3]，口腔微生物组组成的紊乱会导致妊娠并发症；另一方面，妊娠期间的生理变化和激素水平的差异，增

收稿日期：2023-09-23；**修回日期**：2023-12-03

基金项目：甘肃省自然科学基金项目（22JR1RA152；22JR5RA998）；甘肃省卫生健康行业科研计划项目（GSWSHY2021-026)

通信作者：张 薇（1991-），女，甘肃天水人，主治医师，主要从事口腔医学方面的研究，E-mail：zhangwei14@lzu.edu.cn

加了妊娠期女性对各种口腔疾病的易感性，如牙龈炎和牙周炎[6]。越来越多的研究表明口腔微生物组的组成与不良妊娠结局（如早产、低出生体重[6-7]、先兆子痫[8]等）之间的联系。因此，了解妊娠期间口腔菌群的变化对孕产妇健康和分娩结局有至关重要的意义。本文综述了妊娠期口腔微生物群的动态变化，并讨论了口腔微生物群失调与妊娠并发症之间的双向关系。

1 妊娠期口腔微生物群发生变化

目前，随着高通量测序技术的发展，宏基因组学方法已经用于研究妊娠期间的口腔微生物组，使人们更加全面地了解到孕期口腔微生物组的变化。

1.1 妊娠期内口腔微生物群的变化

妊娠期间龈下菌斑口腔微生物组成中，普雷沃氏菌属（*Prevotella*）、梭杆菌属（*Fusobacterium*）、链球菌属（*Streptococcus*）等含量最高。而在唾液中，普雷沃氏菌属（*Prevotella*）、链球菌属（*Streptococcus*）、韦荣球菌属（*Veillonella*）等是主要物种，一些特殊细菌，如唾液链球菌属中的 *OT 058*、噬血杆菌属中的 *Terraemophilus aromaticivorans* 在两种样本中均较为丰富[4]。

整个妊娠周期中，微生物群的结构和组成总体上相对稳定，但妊娠早期和晚期微生物群的相对丰度还是存在显著的变化[9]。从妊娠到产后口腔微生物群也存在显著差异，分娩后细菌总数显著减少[10]，如变形链球菌和微小微单胞菌，与妊娠早期相比，产后明显减少。这一发现在另一项研究中得到了验证，其中伴放线放线杆菌、牙龈卟啉单胞菌、福赛斯坦纳菌、微小微单胞菌在分娩后突然下降[11]。有研究评估了妊娠期间妇女口腔变形链球菌和乳酸杆菌属的水平，发现在妊娠中期两种细菌的水平均有所提高，但在妊娠晚期又有所下降，前后差异没有统计学意义[12]。妊娠期致病微生物的群落占有优势，在产后又恢复到正常状态，这种转变被认为是在女性性激素和免疫因素的影响下发生的宿主和微生物之间的相互作用。

牙龈炎被认为是影响妊娠期妇女的主要口腔疾病，牙龈炎症的严重程度与性激素的升高有关，在妊娠期间，女性的荷尔蒙水平变化很大，尤其是黄体酮水平[13]，可以增加宿主对牙龈炎致病菌的易感性，导致牙龈水肿、红斑、沟液增加、出血，这在孕中期至孕晚期最为明显，牙龈卟啉单胞菌在妊娠早期促进妊娠孕酮水平的升高[14-15]，与孕酮水平呈正相关[14]。孕妇的荷尔蒙变化促进了口腔中某些革兰阴性厌氧菌的生长，特别是中间普氏菌，直肠弯曲杆菌和变黑普雷沃氏菌[16-17]。

1.2 妊娠期和非妊娠期口腔微生物群分析

口腔微生物集群通过协调与处于健康状态的宿主的共生关系来维持口腔微生物平衡。这种平衡在维持功能和对抗口腔感染方面起着至关重要的作用。不平衡的口腔微生物群落环境可能导致致病菌微生物的过度生长，导致口腔疾病，如龋齿和牙周病[18]。研究表明，在妊娠期间，女性患口腔疾病的风险更高[19]，因为妊娠对女性来说是一种特殊的生理状态，可能诱发口腔中正常菌群的变化，与非孕妇相比，孕妇的口腔微生物群发生了明显变化，这是由于口腔微生物组的组成和多样性受到许多环境因素的影响，包括pH值、厌氧条件、营养和激素水平。在妊娠的每个阶段，孕妇携带的总口腔细菌和一些致病微生物的量是增加的[3]。与未怀孕的妇女相比，妊娠晚期孕妇的菌斑上细菌群落更加多样化[20]。关于口腔致病菌，在妊娠不同周期中，伴放线放线杆菌的数量明显高于非孕妇[3]。唾液链球菌在整个妊娠阶段含量增加，尤其是在妊娠早期妇女和非妊娠妇女之间存在明显的差异[19,21]。孕妇牙龈卟啉单胞菌和中间普氏菌的检出率也是显著增加[15,22]，这与母体激素水平呈正相关。妊娠对口腔细菌环境有不利影响，妊娠妇女口腔中变形链球菌定植增加，与唾液中的氧化应激水平有关[23]。研究显示，与非妊娠组相比，妊娠组的奈瑟菌属、卟啉单胞菌属和密螺旋体属在妊娠组中含量较高，而链球菌属和韦荣球菌属含量较低[20,24]。

相反，研究指出，妊娠期口腔最丰富的菌属是梭杆菌属和螺旋体属，而嗜血杆菌属、奈瑟菌属、链球菌属和罗氏菌属则不那么丰富[25-26]。妊娠晚期妇女口腔中念珠菌属的检出率更高[3]，当然也有研究发现，妊娠和非妊娠妇女之间白色念珠菌的数量并没有太大差异[21]。然而，最近的Meta分析仅证实孕妇唾液中的总细菌数量增加，并不能说明牙龈下菌斑的总细菌量和致病微生物量存在统计学差异[27]。可能是由于相关数据有限，未来需进一步研究来确认妊娠与口腔微生物变化之间的关系。

2 致病性口腔微生物与不良妊娠结局有关

不良妊娠结局是指与妊娠、分娩相关的并发症对孕产妇和胎儿近期与远期的影响。不良妊娠结局是一个泛指名词，包括早产（分娩<孕37周）、低出生体重（<2 500 g，不考虑胎龄）、小于胎龄儿（出生体重低于同胎龄平均体重的第10百分位数）、死产（妊娠满28周及以上的胎儿在分娩过程中死亡）和先兆子痫（晚期妊娠高血压）[28]。总体而言，全

球每年有超过20%的新生儿受到不良妊娠结局的影响[29]。其危险因素较多，包括产妇年龄、高血压、吸毒、酒精、烟草、遗传学或环境因素[30]。研究表明，牙周病与不良妊娠结局之间关系密切，相关致病菌经血途径传播到子宫引起羊膜腔感染（Intraamniotic Infection，IAI），胎儿出现以IgM介导的免疫炎症反应，炎症反应会改变胎盘的结构，导致早产或流产的发生，亦可损害营养运输导致胎儿出生低体重，甚至会引发先兆子痫[31]。

2.1 口腔微生物与早产

目前的研究表明，母亲患有牙周炎可能是不良妊娠结局的潜在危险因素[32]。牙周致病菌在影响出生结果的机制中起到重要作用，龈下菌斑中牙龈卟啉单胞菌的数量增加会增加胎儿早产的风险[33]。临床研究显示，在妊娠结局不良的女性中，龈沟液中的炎症介质水平升高，促炎细胞因子可能会促进分娩[34]。最近的研究指出，在母体口腔微生物组中，韦永氏球菌属、普氏菌属和嗜二氧化碳噬细胞菌与早产相关[35]。然而，也有研究表明，牙周致病微生物与早产之间没有关联[36]。与足月儿相比，早产儿牙龈中的牙龈卟啉单胞菌、福赛坦氏菌、齿垢密螺旋体、中间普氏菌、具核梭杆菌也无显著升高[37]。

尽管有不同的结果，但笔者更倾向于口腔致病微生物与不良妊娠结局存在一定关系，其可能的机制与牙周病原体诱导母体免疫炎症反应有关，当受到细菌病原体刺激时，宿主细胞会释放促炎细胞因子，作为免疫反应的一部分[38]。

2.2 口腔微生物与先兆子痫

先兆子痫患者娩出的新生儿出生体重明显较低[39]。研究表明，中间普氏菌、伴放线放线杆菌[40-41]、牙龈卟啉单胞菌、侵蚀艾肯菌[42]在先兆子痫妇女的龈下样本中分布较广，先兆子痫妇女的慢性牙周炎发生率也较高[39]。此外，虽然没有直接证据表明胎膜早破的妇女与正常女性的口腔微生物组有区别，但是在胎膜早破组中，从妊娠20~35周到分娩后48 h内，主要牙周致病菌的水平显著降低[43]。

2.3 口腔微生物与妊娠期糖尿病

妊娠期糖尿病（Gestational Diabetes Mellitus，GDM）是产科最常见的并发症之一[44]。GDM与不良妊娠结局和对儿童健康有很大关系，而且GDM也会增加女性代谢紊乱的风险[45]。最近的报告表明，患有GDM的女性口腔微生物群中，与牙周炎相关的细菌水平很高（普氏菌，密螺旋体，厌氧菌）和与维持牙周健康的细菌水平降低（厚壁菌门，链球菌，钩毛菌）[46]。与血糖正常的孕妇相比，高血糖孕妇的胎盘微生物群发生了变化[47]，唾液微生物群也发生了改变，后代患疾病的风险可能会增加。GDM患者口腔微生物群在门水平上的变化最大，奈瑟球菌、纤毛菌属与葡萄糖水平呈正相关[48]。患有GDM的妇女更容易得妊娠期牙周炎，口腔细菌数量明显高于正常组，尤其在孕中期[49]。因此，患有GDM的孕妇应注意监测牙周病，因为这两种疾病都与不良的分娩结果有关[50]。然而，GDM与改变的口腔微生物群落之间的正相关关系尚不清楚。

3 产前口腔非手术治疗或可减少不良妊娠

有指南指出，孕妇应该接受专业的口腔保健，以确保母婴健康[51]。产前口腔治疗包括牙齿预防性充填，龋齿充填，根管治疗，牙周治疗以及拔除无法保留的坏牙[52]。保持良好的产前口腔健康对母亲及其后代至关重要。然而，由于很多孕妇缺乏相关口腔健康认知，使得产前口腔护理与治疗在很大程度上没有充分发挥作用。Xiao等[21]报道，超过80%的美国孕妇至少有一颗未经治疗的龋齿。因此，需要在产前和孕程中记录孕妇的口腔健康状况，进行相应的检查与治疗，同时还要进行口腔知识健康教育，让孕妇认识到良好口腔卫生和习惯的重要性。

有研究在妊娠期间以氟化物和氯己定来预防龋齿，在3个月的治疗期结束时，研究组和对照组之间的唾液变形链球菌水平差异有统计学意义[53]。使用木糖醇和氯己定可以减少细菌在妊娠和产后期间传播给婴儿，并且在多种感染的情况下可以考虑预防性抗生素治疗，以防止长期菌血症使口腔潜在的致病细菌血源性移位到子宫[54]。在妊娠期间给予无创性修复治疗，也可以减少唾液链球菌的数量。然而，牙周致病微生物组没有显示出一致的结果。当给孕妇进行牙龈下刮治和根面平整术时，一些微生物组明显减少，包括牙龈卟啉单胞菌、齿垢密螺旋体、福赛坦氏菌、直肠弯曲杆菌[55]。Jaramillo等[56]的研究发现，未检测到治疗组和未治疗组之间细菌物种水平的差异。在妊娠期间治疗牙周病可能为时已晚，无法减少与不良妊娠结局相关的炎症，并且没有明确的证据表明妊娠期间的牙周治疗对早产有影响[27]。

尽管产前牙科治疗对母亲及其子女很重要，但尚无明确研究表明获得产前口腔治疗的好处有多大，特别是将口腔共生菌群改变成更健康的成分。但有一点可以肯定，尽早为孕妇进行口腔检查与治疗，不管是氟化物、氯己定的应用，还是牙周非手术治疗，使得分娩时达到口腔无疾病的状态，可以减少口腔细菌向婴儿的垂直传播。一些研究表明，

妊娠期间进行牙齿清洁的妇女，早产比例较低，在妊娠21周前为患有轻度至中度牙周疾病的母亲提供牙周治疗可能会使早产减少6%[57-58]。据此，似乎可以得出结论，这些治疗是有效的，并且在降低不良分娩结果方面有益。然而，这些干预如何带来微生物水平的变化仍不确定。

4 结论

本文综述了妊娠期间口腔微生物群的变化与影响，以及牙周病与妊娠不良结局的双向关系，并对其潜在机制进行了阐述。妊娠使母体和发育中的胎儿发生一系列重大而复杂的变化，这些变化增加了女性对包括牙周病在内的各种感染的易感性，流行病学证据也支持牙周病与不良妊娠结局之间正相关，但需要进一步的进行分子机制和临床干预研究。设计有效的干预试验，研究特定牙周病原体、炎症因子和不良妊娠结局之间的关系有助于为特定人群制定有效的预防干预策略，以改善口腔健康和预防不良妊娠结局。牙周病是相对可预防和可治疗的，而不良妊娠结果可能是家庭和社会的巨大负担。因此，产前牙周治疗是一个不错的选择，它可以改善口腔健康，减少口腔致病菌对孕妇及胎儿的有害影响，促进妊娠期妇女整体健康。

参考文献

[1] DZIDIC M, BOIX-AMORÓS A, SELMA-ROYO M, et al. Gut microbiota and mucosal immunity in the neonate [J]. Medical Sciences (Basel, Switzerland), 2018, 6(3): 56.

[2] GRIESINGER G, TOURNAYE H, MACKLON N, et al. Dydrogesterone: Pharmacological profile and mechanism of action as luteal phase support in assisted reproduction[J]. Reproductive Biomedicine Online, 2019, 38(2): 249-259.

[3] FUJIWARA N, TSURUDA K, IWAMOTO Y, et al. Significant increase of oral bacteria in the early pregnancy period in Japanese women[J]. Journal of Investigative and Clinical Dentistry, 2017, 8(1).

[4] BALAN P, CHONG Y S, UMASHANKAR S, et al. Keystone species in pregnancy gingivitis: A snapshot of oral microbiome during pregnancy and postpartum period [J]. Frontiers in Microbiology, 2018, 9: 2360.

[5] MESA M D, LOUREIRO B, IGLESIA I, et al. The evolving microbiome from pregnancy to early infancy: A comprehensive review[J]. Nutrients, 2020, 12(1): 133.

[6] MOORE S, IDE M, COWARD P Y, et al. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome[J]. British Dental Journal, 2004, 197(5): 251-258.

[7] LIU H, REDLINE R W, HAN Y W. Fusobacterium nucleatum induces fetal death in mice via stimulation of TLR4-mediated placental inflammatory response[J]. Journal of Immunology (Baltimore, Md: 1950), 2007, 179(4): 2501-2508.

[8] BOGGESS K A, LIEFF S, MURTHA A P, et al. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia[J]. Obstetrics and Gynecology, 2003, 101(2): 227-231.

[9] DIGIULIO D B, CALLAHAN B J, MCMURDIE P J, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2015, 112(35): 11060-11065.

[10] ADRIAENS L M, ALESSANDRI R, SPÖRRI S, et al. Does pregnancy have an impact on the subgingival microbiota? [J]. Journal of Periodontology, 2009, 80(1): 72-81.

[11] FAVERI M, FIGUEIREDO L C, DUARTE P M, et al. Microbiological profile of untreated subjects with localized aggressive periodontitis[J]. Journal of Clinical Periodontology, 2009, 36(9): 739-749.

[12] MARTÍNEZ-PABÓN M C, MARTÍNEZ DELGADO C M, LÓPEZ-PALACIO A M, et al. The physicochemical and microbiological characteristics of saliva during and after pregnancy[J]. Revista De Salud Publica (Bogota, Colombia), 2014, 16(1): 128-138.

[13] MACHADO F C, CESAR D E, ASSIS A V, et al. Detection and enumeration of periodontopathogenic bacteria in subgingival biofilm of pregnant women[J]. Brazilian Oral Research, 2012, 26(5): 443-449.

[14] MASSONI R S S, ARANHA A M F, MATOS F Z, et al. Correlation of periodontal and microbiological evaluations, with serum levels of estradiol and progesterone, during different trimesters of gestation[J]. Scientific Reports, 2019, 9(1): 11762.

[15] CARRILLO-DE-ALBORNOZ A, FIGUERO E, HERRERA D, et al. Gingival changes during pregnancy: Ⅱ. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm [J]. Journal of Clinical Periodontology, 2010, 37(3): 230-240.

[16] YOKOYAMA M, HINODE D, YOSHIOKA M, et al. Relationship between Campylobacter rectus and periodontal status during pregnancy[J]. Oral Microbiology and Immunology, 2008, 23(1): 55-59.

[17] GÜRSOY M, HARALDSSON G, HYVÖNEN M, et al. Does the frequency of Prevotella intermedia increase during pregnancy? [J]. Oral Microbiology and Immunology, 2009, 24(4): 299-303.

[18] GAO L, XU T, HUANG G, et al. Oral microbiomes:

More and more importance in oral cavity and whole body [J]. Protein & Cell, 2018, 9(5): 488-500.

[19] KAMATE W I, VIBHUTE N A, BAAD R K. Estimation of DMFT, salivary streptococcus mutans count, flow rate, pH, and salivary total calcium content in pregnant and non-pregnant women: A prospective study[J]. JCDR, 2017, 11(4): ZC147-ZC151.

[20] LIN W, JIANG W, HU X, et al. Ecological shifts of supragingival microbiota in association with pregnancy [J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2018, 8: 24.

[21] XIAO J, FOGARTY C, WU T T, et al. Oral health and *Candida* carriage in socioeconomically disadvantaged US pregnant women[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2019, 19(1): 480.

[22] EMMATTY R, MATHEW J J, KURUVILLA J. Comparative evaluation of subgingival plaque microflora in pregnant and non-pregnant women: A clinical and microbiologic study[J]. Journal of Indian Society of Periodontology, 2013, 17(1): 47-51.

[23] WAGLE M, BASNET P, VARTUN Å, et al. Oxidative stress levels and oral bacterial milieu in the saliva from pregnant vs. non-pregnant women[J]. BMC Oral Health, 2020, 20(1): 245.

[24] WU M, CHEN S W, JIANG S Y. Relationship between gingival inflammation and pregnancy[J]. Mediators of Inflammation, 2015, 2015(2): 623427.

[25] BIK E M, LONG C D, ARMITAGE G C, et al. Bacterial diversity in the oral cavity of 10 healthy individuals[J]. The ISME Journal, 2010, 4(8): 962-974.

[26] AAS J A, PASTER B J, STOKES L N, et al. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2005, 43(11): 5721-5732.

[27] JANG H, PATOINE A, WU T T, et al. Oral microflora and pregnancy: A systematic review and Meta-analysis[J]. Scientific Reports, 2021, 11(1): 16870.

[28] HAN Y W, WANG X. Mobile microbiome: Oral bacteria in extra-oral infections and inflammation[J]. Journal of Dental Research, 2013, 92(6): 485-491.

[29] ORGANIZATION W H J W H O. Born too soon: The global action report on preterm birth[J]. World Health Organisation, 2012, 380(9855): 1713.

[30] TOYGAR H U, SEYDAOGLU G, KURKLU S, et al. Periodontal health and adverse pregnancy outcome in 3576 Turkish women[J]. Journal of Periodontology, 2007, 78(11): 2081-2094.

[31] MADIANOS P N, BOBETSIS Y A, OFFENBACHER S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: Pathogenic mechanisms[J]. Journal of Periodontology, 2013, 84(4 Suppl): S170-S180.

[32] OFFENBACHER S, KATZ V, FERTIK G, et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight[J]. Journal of Periodontology, 1996, 67 (10 Suppl): 1103-1113.

[33] YE C, KATAGIRI S, MIYASAKA N, et al. The anti-phospholipid antibody-dependent and independent effects of periodontopathic bacteria on threatened preterm labor and preterm birth[J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2013, 288(1): 65-672.

[34] MOHR S, AMYLIDI-MOHR S K, STADELMANN P, et al. Systemic inflammation in pregnant women with periodontitis and preterm prelabor rupture of membranes: A prospective case-control study[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 2624.

[35] VIDMAR ŠIMIC M, MAVER A, ZIMANI A N, et al. Oral microbiome and preterm birth[J]. Frontiers in Medicine, 2023, 10: 1177990.

[36] COSTA E M, DE ARAUJO FIGUEIREDO C S, MARTINS R F M, et al. Periodontopathogenic microbiota, infectious mechanisms and preterm birth: Analysis with structural equations (cohort-BRISA) [J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2019, 300(6): 1521-1530.

[37] LIN D, MOSS K, BECK J D, et al. Persistently high levels of periodontal pathogens associated with preterm pregnancy outcome[J]. Journal of Periodontology, 2007, 78(5): 833-841.

[38] STADELMANN P, ALESSANDRI R, EICK S, et al. The potential association between gingival crevicular fluid inflammatory mediators and adverse pregnancy outcomes: A systematic review[J]. Clinical Oral Investigations, 2013, 17(6): 1453-1463.

[39] CONTRERAS A, HERRERA J A, SOTO J E, et al. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women[J]. Journal of Periodontology, 2006, 77(2): 182-188.

[40] HA J E, OH K J, YANG H J, et al. Oral health behaviors, periodontal disease, and pathogens in preeclampsia: A case-control study in Korea[J]. Journal of Periodontology, 2011, 82(12): 1685-1692.

[41] HIRANO E, SUGITA N, KIKUCHI A, et al. The association of *Aggregatibacter* actinomycetemcomitans with preeclampsia in a subset of Japanese pregnant women [J]. Journal of Clinical Periodontology, 2012, 39(3): 229-238.

[42] HERRERA J A, PARRA B, HERRERA E, et al. Periodontal disease severity is related to high levels of C-reactive protein in pre-eclampsia[J]. Journal of Hypertension, 2007, 25(7): 1459-1464.

[43] STADELMANN P F, EICK S, SALVI G E, et al. Increased periodontal inflammation in women with preterm premature rupture of membranes[J]. Clinical Oral

Investigations, 2015, 19(6): 1537-1546.
[44] DASANAYAKE A P, CHHUN N, TANNER A C, et al. Periodontal pathogens and gestational diabetes mellitus [J]. Journal of Dental Research, 2008, 87(4): 328-333.
[45] CRUSELL M K W, BRINK L R, NIELSEN T, et al. Gestational diabetes and the human salivary microbiota: A longitudinal study during pregnancy and postpartum[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2020, 20(1): 69.
[46] CORRÊA J D, FARIA G A, FERNANDES L L. The oral microbiota and gestational diabetes mellitus[J]. Frontiers in Clinical Diabetes and Healthcare, 2023, 4: 1120920.
[47] ZHENG J, XIAO X, ZHANG Q, et al. The placental microbiota is altered among subjects with gestational diabetes mellitus: A pilot study[J]. Frontiers in Physiology, 2017, 8: 675.
[48] YE C, KAPILA Y. Oral microbiome shifts during pregnancy and adverse pregnancy outcomes: Hormonal and immunologic changes at play[J]. Periodontology 2000, 2021, 87(1): 276-281.
[49] YAO H, XU D, ZHU Z, et al. Gestational diabetes mellitus increases the detection rate and the number of oral bacteria in pregnant women[J]. Medicine, 2019, 98(11): e14903.
[50] NOVAK K F, TAYLOR G W, DAWSON D R, et al. Periodontitis and gestational diabetes mellitus: Exploring the link in NHANES Ⅲ [J]. Journal of Public Health Dentistry, 2006, 66(3): 163-168.
[51] HUDA S, DOERING H, TENENBAUM H C, et al. Oral neutrophil levels: A screening test for oral inflammatory load in pregnancy in a medical setting[J]. Journal of Periodontology, 2015, 86(1): 72-81.
[52] KANDAN P M, MENAGA V, KUMAR R R. Oral health in pregnancy (guidelines to gynaecologists, general physicians & oral health care providers)[J]. JPMA, 2011, 61(10): 1009-1014.
[53] BRAMBILLA E, FELLONI A, GAGLIANI M, et al. Caries prevention during pregnancy: Results of a 30-month study[J]. Journal of the American Dental Association (1939), 1998, 129(7): 871-877.
[54] HAN Y W, FARDINI Y, CHEN C, et al. Term stillbirth caused by oral *Fusobacterium* nucleatum[J]. Obstetrics and Gynecology, 2010, 115(2 Pt 2): 442-445.
[55] NOVAK M J, NOVAK K F, HODGES J S, et al. Periodontal bacterial profiles in pregnant women: Response to treatment and associations with birth outcomes in the obstetrics and periodontal therapy (OPT) study[J]. Journal of Periodontology, 2008, 79(10): 1870-1879.
[56] JARAMILLO A, ARCE R, CONTRERAS A, et al. Effect of periodontal therapy on the subgingival microbiota in preeclamptic patients[J]. Biomedica, 2012, 32(2): 233-238.
[57] MERCHANT A T, SUTHERLAND M W, LIU J, et al. Periodontal treatment among mothers with mild to moderate periodontal disease and preterm birth: Reanalysis of OPT trial data accounting for selective survival[J]. International Journal of Epidemiology, 2018, 47(5): 1670-1678.
[58] ZHANG X, LU E, STONE S L, et al. Dental cleaning, community water fluoridation and preterm birth, Massachusetts: 2009-2016[J]. Maternal and Child Health Journal, 2019, 23(4): 451-458.

（上接第90页）

clinical experience[J]. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg, 2022, 28(8): 1088-1094.
[57] RANKOTHKUMBURA J, GUNATHILAKA H, WADANAMBY S. Decompressive craniectomy for traumatic brain injury: Outcomes and their determinants[J]. Ceylon Med J, 2021, 66(1): 32-37.
[58] ZHANG D, XUE Q, CHEN J, et al. Decompressive craniectomy in the management of intracranial hypertension after traumatic brain injury: A systematic review and Meta-analysis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 8800.
[59] BAGHERI S R, ALIMOHAMMADI E, SAEEDI H, et al. Decompressive craniectomy in traumatic brain injury: Factors influencing prognosis and outcome[J]. Iranian Journal of Neurosurgery, 2017, 3(1): 21-26.
[60] SOLEMAN J, ULLMANN M, GREUTER L, et al. Mortality and outcome in elderly patients undergoing emergent or elective cranial surgery[J]. World Neurosurgery, 2021, 146: e575-e589.
[61] KAPAPA T, JESUTHASAN S, SCHILLER F, et al. Outcome after decompressive craniectomy in older adults after traumatic brain injury[J]. Frontiers in Medicine, 2024, 11.
[62] 刘慧权, 张建宁, 尹悦, 等. 重症脑血管病患者气管切开选择时机的探讨[J]. 中华神经外科杂志, 2018, 34(1): 68-71.
[63] SHACKELFORD S A, DEL JUNCO D J, READE M C, et al. Association of time to craniectomy with survival in patients with severe combat-related brain injury[J]. Neurosurg Focus, 2018, 45(6): E2.
[64] KARNJANASAVITREE W, PHUENPATHOM N, TUNTHANATHIP T. The optimal operative timing of traumatic intracranial acute subdural hematoma correlated with outcome[J]. Asian J Neurosurg, 2018, 13(4): 1158-1164.