

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2023.07.010

· 综述 ·

原花青素在深龋的治疗及修复中的应用进展

高颖, 王珏, 陶璐, 姚经经, 喻锦铃, 黄晗丹, 杨柳青, 刘志辉
吉林大学口腔医院修复科, 吉林 长春(130021)

【摘要】 原花青素(proanthocyanidin, PA)是一种天然植物类多酚。由于PA具有促进再矿化、诱导胶原交联、抑制蛋白酶活性、抗菌等多种生物学作用,使其在治疗及修复深龋的临床应用中有着广阔的应用前景,例如促进牙本质再矿化、改善树脂-牙本质粘接效果、改善牙本质酸蚀效果等。首先,PA不仅能通过其自身或其他再矿化剂联合促进牙本质再矿化,同时它还具有抗菌作用,在减少致龋病原菌及其生物膜形成的同时能够抑制其产酸,基于以上特性,PA能够减少龋病的发生,进而改善深龋治疗后的远期效果。此外,将PA加入到粘接剂或酸蚀剂中,利用其诱导胶原交联、抑制蛋白酶活性等生物学作用,能够改善对牙本质的酸蚀及粘接效果,继而达到改善深龋修复效果的最终目的。本文归纳总结了近年来PA在深龋的治疗及修复等方面的相关研究进展,从促进牙本质再矿化、抗菌和改善牙本质的粘接及酸蚀效果四个方面进行综述,以期能为临床深龋的治疗及修复提供更全面的参考。

【关键词】 原花青素; 牙再矿化; 牙本质粘接剂; 龋齿; 胶原; 酸蚀; 交联剂; 基质金属蛋白酶

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)07-0518-06

【引用著录格式】 高颖, 王珏, 陶璐, 等. 原花青素在深龋的治疗及修复中的应用进展[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(7): 518-523. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.07.010.

Application of proanthocyanidin in the treatment and repair of deep caries GAO Ying, WANG Jue, TAO Lu, YAO Jingjing, YU Jinling, HUANG Handan, YANG Liuqing, LIU Zhihui. Department of Prosthodontics, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, China

Corresponding author: LIU Zhihui, Email: liu_zh@jlu.edu.cn, Tel: 86-431-88796018

【Abstract】 Proanthocyanidin (PA), as a kind of natural plant polyphenol, have a variety of biological functions, such as promoting remineralization, inducing collagen cross-linking, inhibiting protease activity and inhibiting bacteria. Therefore, PA could be broadly used in the clinical application of treatment and repair of deep caries in the future; for example, PA could promote dentin remineralization, improve resin-dentin bonding durability and improve the dentin acid erosion effect. This application potential of PA arises from several features, firstly, PA can not only promote dentin remineralization on its own or with other remineralizers but also exhibits antibacterial effects, which can inhibit acid production while reducing the formation of cariogenic pathogens and their biofilms. Based on the above features, PA can reduce the incidence of caries disease; thus, PA improves deep caries and long-term effects after treatment. In addition, PA added to adhesives or etch agents can improve the etching and bonding effect of dentin by inducing collagen cross-linking and inhibiting protease activity, thus achieving the ultimate goal of improving the bonding performance of deep caries. This paper summarizes recent progress of research on PA for the treatment and repair of deep caries, including the promotion of dentin remineralization and antibacterial activity as well as the improvement in dentin bonding and acid etching effect, to provide a more comprehensive reference for treating and restoring deep caries in clinical practice.

【收稿日期】 2022-06-01; **【修回日期】** 2022-07-27

【基金项目】 吉林省发展和改革委员会产业技术研究与开发项目(2021C043-2);吉林省教育厅科学技术研究项目(JJKH20211212KJ);吉林省科技发展计划项目(20200708127YY);吉林省科技发展计划项目(20210401149YY);吉林省财政厅科技项目(JCSZ2021893-9);长春市科技发展计划项目(21ZGY01)

【作者简介】 高颖, 硕士研究生, 住院医师, Email: yinggao20@mails.jlu.edu.cn

【通信作者】 刘志辉, 博士, 主治医师, Email: liu_zh@jlu.edu.cn, Tel: 86-431-88796018



微信公众号

【Key words】 proanthocyanidin; tooth remineralization; dentin-bonding agents; dental caries; collagen; acid etching; cross-linking reagents; matrix metalloproteinases

J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(7): 518-523.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by Industrial Technology Research and Development of Jilin Provincial Development and Reform Commission (No. 2021C043-2), Science and Technology Research Project of Jilin Provincial Department of Education (No. JJKH20211212KJ), Jilin Science and Technology Development Plan project (No. 20200708127YY), Jilin Science and Technology Development Plan Project (No. 20210401149YY), Science and Technology Project of Jilin Provincial Department of Finance (No. JCSZ2021893-9) and Changchun Science and Technology Development Plan Project (No. 21ZGY01).

龋病是生物膜诱导的最常见的口腔疾病之一,当龋损发展到牙本质深层时称为深龋,如不及时干预治疗,可能会导致牙体硬组织的渐进性破坏,感染通过牙本质小管进入牙髓,进一步引发牙髓炎和根尖周炎,最终导致牙齿脱落^[1]。尽管通过间接盖髓或树脂充填等治疗或修复方法能暂时保持牙髓活性,但仍存在牙髓感染的风险。因此,针对世界上现今龋病高度流行的现状,提高对深龋的治疗及修复后的预后效果十分必要^[2]。

原花青素(proanthocyanidin, PA)是一种天然植物类多酚,其为由多羟基黄烷-3-醇单体聚合而成的低聚黄酮类化合物,具有促进再矿化、诱导胶原交联、抑制蛋白酶活性、抑菌等生物学作用。将PA作为再矿化剂或将其加入到粘接剂或酸蚀剂中,可以利用其特性对临床深龋的治疗及修复效果进行改善。具体机制如下:一方面,PA具有抗菌作用,能够减少致龋病原菌如变异链球菌(*Streptococcus mutans*, *S. mutans*)及其生物膜的形成,并抑制其产酸,同时还能促进羟基磷灰石矿化,从而预防了深龋向牙髓炎的进一步转化,改善了深龋治疗后的远期效果^[3];另一方面,PA能促进胶原交联,进而增强胶原基质及其抵御酶解的能力,同时还能抑制蛋白酶活性,从而有效提高牙本质的粘接效果,降低充填体的脱落率^[4-5]。此外,PA对牙本质酸蚀效果的改善主要是基于PA能与低pH相容,并具备与富含脯氨酸的蛋白质相互作用的高亲和力,促进胶原基质的稳定,改善其生物力学和生化性能^[6]。本文就PA在深龋的治疗及修复中的应用及机制作一综述,并探讨PA的局限性及未来参与改良牙本质再矿化剂、粘接剂、酸蚀剂等材料研发的可能性,以期能更好地指导临床工作。

1 原花青素在深龋治疗中的应用

1.1 改善牙本质再矿化效果

典型的牙本质龋发生过程:首先,牙本质暴露在生物膜产生的酸中导致矿物质溶解,使胶原蛋白(collagen, COL)的裂解位点暴露,并激活宿主源性的胶原酶。随后COL水解使交联键断裂,明胶酶/肽酶降解加速矿物质流失。脱矿和胶原骨架的结构破坏表现为牙本质结构的损伤,最终发展为牙本质龋^[7]。由于牙本质龋的结构以及疾病进展等皆与釉质龋不同,且病理过程复杂、结构恢复较为困难,因此其治疗可能更为艰难。为了提高深龋治疗的远期效果,研究者将目光转向牙本质再矿化剂。

1.1.1 PA对牙本质有机基质的作用 PA作为一种牙本质再矿化剂可通过与牙本质基质的各种细胞外成分相互作用而诱导多种分子间和分子内的交联,交联的有机基质可以在修饰或隐藏胶原纤维间隙中易受胶原酶降解区域的同时保护间隙中的矿物相,防止其进一步溶解^[8-9]。胶原的部分基团一羟基、羧基、氨基和酰胺基团的侧链可与PA的多个游离酚羟基结合形成桥式氢键,在氢键形成的过程中,PA分子可取代纤维外与COL结合的水分子,使其与COL稳定结合。此外,PA还可通过共价、离子和疏水作用诱导胶原交联^[10]。另外,PA还直接作用于非胶原蛋白,抑制内源性蛋白酶的活性同时促进COL的合成,并在发育过程中促进不溶性胶原蛋白转化为可溶性胶原蛋白,降低胶原基质的酶降解速率,最终显著改善牙本质胶原的机械和生物学性能^[11]。PA与I型胶原及脱矿牙本质基质相互作用能够进一步促进胶原-胶原原纤维相互作用,且在I型胶原和牙体组织中能够诱导类共价键的形成,从而提高脱矿牙本质基质的

生物稳定性和生物力学性能^[12]。脱矿的牙本质胶原基质经不同浓度的PA处理后,其纤维间隙的大小、数量及孔隙率皆降低,说明PA可促进胶原基质再矿化^[13]。

1.1.2 PA与其他再矿化剂的协同作用 PA能稳定部分脱矿的有机基质,使胶原骨架中的矿物相保持原来的排列状态,继而有利于离子的吸收及胶原-矿物相的相互作用,最终提高矿物质密度并改善生物力学性能。同时,PA能够螯合Ca²⁺,钙磷络合物的形成可以促进牙本质表面矿物质沉积并将更多的磷酸钙吸引到PA修饰的胶原原纤维上,但PA再矿化能力较弱且不能增强纤维内矿化^[14-15]。因此,学者们希望通过与其他再矿化剂的联用来改善PA的再矿化效果,继而提高深龋治疗的远期效果。

PA联合氟化银-氟化二胺/碘化钾(silver diamine fluoride/potassium iodide, SDF/KI)与仅施用SDF/KI相比,龋损中的矿物质分布更加均匀且离子被摄取到更深层的组织中^[3]。PA联合酪蛋白磷酸肽-无定形磷酸钙(casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate, CPP-ACP)可协同促进脱矿牙本质表面及深层矿物质沉积,继而促进牙本质再矿化^[14]。PA联合磷酸三钙和氟(fluorine, F)可协同降低胶原降解深度,抑制脱矿,促进再矿化^[16]。将含5 000 ppm F⁻的牙膏和含F⁻及CPP-ACP或磷酸三钙的涂膜共同施用于经PA预处理的脱矿牙本质,其离子吸收量和相对矿物增益均达最高,且显微硬度显著增高,深至30 μm^[15]。因此PA可通过与一种或以上再矿化剂联用来改善其较弱的再矿化能力^[13]。

但由于PA的高分子量,高浓度的PA在促进病变表面的矿物质沉积的同时,抑制了更深层次的矿物质渗透,因此可就其应用形式及与其他试剂的协同作用进行深入研究,最大限度地发挥其对深层组织的作用^[3, 8]。同时,PA具有抗菌活性,在用作牙本质再矿化剂的同时可能具有抑制致龋菌生长和抑制脱矿的作用^[17]。该特性使PA具备进一步改善深龋治疗预后效果的潜能。

1.2 抗菌作用

龋病是生物膜诱导的最常见的口腔疾病之一,而*S. mutans*是引发龋病的最主要病原菌之一^[1]。因此,良好的抗菌作用是预防及治疗龋病的关键。而PA作为一种具有抗菌作用的多酚,能减少致龋病原菌如*S. mutans*,并通过干扰其黏附阶段

来减少生物膜的形成。同时,PA还能破坏*S. mutans*的产酸能力并减轻炎症以对抗病原体^[2, 4]。因此,PA能通过以上机制预防龋病的发生,进而改善深龋治疗后的远期效果。已有研究表明,由于从蔓越莓中提取的PA存在特定的生物活性a型二聚体和低聚体,其在体外能够抑制变形链球菌生物膜的形成,在体内可抑制龋齿的发展^[18]。有学者发现,从高粱中提取的PA在体外条件下也能够抑制*S. mutans*对羟基磷灰石的黏附,继而减少其生物膜的形成^[19]。同时,PA还可以通过抑制*S. mutans*和远缘链球菌有机酸的合成来减缓龋病的发展^[20]。因此,PA能够预防龋齿的发生并改善深龋治疗的远期效果。

综上,PA不仅能通过其自身或与其他再矿化剂联合促进牙本质再矿化,还能通过减少致龋病原菌,如*S. mutans*及其生物膜的形成,抑制其有机酸的合成,有效改善对深龋的治疗效果,与此同时,其在深龋修复中的应用也得到了广泛关注。

2 原花青素在深龋修复中的应用

由深龋所致的牙体缺损常需要通过树脂充填来恢复其外形及功能,而树脂-牙本质的粘接效果是决定最终修复效果的关键。学者们将PA作为预处理剂或加入到粘接系统及酸蚀剂中,利用PA的特性改善粘接界面的稳定性及粘接性能,旨在提高树脂-牙本质的粘接效果以达到改善修复效果的最终目的。

2.1 改善牙本质粘接效果

现有的牙本质粘接剂虽已具备优异的即刻粘接性能,但影响粘接界面长期稳定性的关键因素仍然存在,即混合层被污染或破坏的程度。因此混合层的保存是决定修复效果的关键^[21]。修复过程中,COL表面的矿物成分被溶解,暴露出胶原网络,与随之渗入的树脂单体形成微机械嵌合,即形成混合层。多种原因使得树脂渗透深度未达到牙本质酸蚀深度,致使混合层底部的部分胶原纤维发生暴露,而暴露的胶原纤维间及纤维内水分子不能彻底被树脂单体置换^[22]。混合层底部存在的未受保护的胶原纤维易因宿主源性和外源性酶的降解或反复的机械外力而发生断裂,或是粘接界面上未聚合的树脂被洗脱等,皆可导致粘接强度降低和渗透性增加^[23-24]。因此,学者们希望能够通过PA的加入改良现有的牙本质粘接系统,保护混合层并降低其被破坏的程度,从而提高树脂-牙本

质的粘接效果。

因PA能通过交联作用增强胶原基质及其抵御酶解的能力,还能抑制蛋白酶活性,且无细胞毒性^[5-6]。所以,PA具备保护混合层继而改善牙本质粘接效果的能力。PA在树脂-牙本质粘接中的作用机制主要有三点:首先,抑制蛋白酶活性:可能是通过催化结构域中蛋白酶的不可逆构象变化或变构实现的。PA可以灭活90%以上的基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、MMP-8和MMP-9,以及大约70%~80%的半胱氨酸组织蛋白酶B和半胱氨酸组织蛋白酶K。其次,干扰蛋白酶的产生和激活:PA可能通过调节宿主免疫反应间接干扰蛋白酶的产生和激活。此外,诱导胶原交联:PA通过诱导胶原交联增强了胶原基质对酶降解的抵抗力,同时还使牙本质基质中的蛋白水解酶失活,即所有类型的MMP和半胱氨酸组织蛋白酶发生交联^[25-26]。因此,PA一方面可通过诱导胶原交联增强胶原基质;另一方面通过抑制蛋白酶活性、干扰蛋白酶的产生及激活来抑制胶原的降解,达到改善粘接效果的目的。

2.1.1 诱导胶原交联 大量实验证明,PA预处理脱矿牙本质或将其加入到粘接系统中,皆能通过诱导胶原交联有效提高牙本质的粘接性能或力学性能。脱矿牙本质经PA预处理后明显更具弹性,且粘接界面的粘接性能有所改善即粘接强度增加、微渗透性显著降低,24 h后其界面上几乎无水泡出现并可见长而清晰的树脂突,表明PA预处理可能会通过降低细胞外基质内的结合水位,影响粘接剂的渗透和聚合等,有效改善粘接界面的即刻粘接性能^[6, 27-28]。脱矿牙本质经PA预处理后,其弹性模量和极限抗拉伸强度明显提高,说明PA可有效地改善牙本质基质的生物力学性能^[11]。脱矿牙本质经含PA的自酸蚀粘接剂的引物或水溶液处理后显示出更高的剪切粘接强度,且即刻粘接性能得到改善,但6个月后略有下降,这可能是由于引物的组分与PA存在相互作用^[26, 29]。NaOCl与PA联合施用于被唾液、血液或止血剂污染的牙本质,可显著改善牙本质粘接界面的剪切粘接强度^[30]。

单独使用6.5%PA或6.5%PA联合CPP-ACP对脱矿牙本质进行预处理后,结果显示前者树脂-牙本质界面的微剪切粘接强度显著高于其他对照组,表明PA能够维持粘接界面的稳定性;同时后者并未产生协同作用,可能是由于它们之间的相

互作用或是CPP-ACP产生的矿物质沉淀影响了PA的作用,从而干扰了龋坏牙本质(caries-affected dentin, CAD)深层的再矿化^[11]。有学者创新地以甲基丙烯酸甲酯(methyl methacrylate, MA)和PA为原料,合成不同浓度的MAPA并添加到粘接剂中,在通过其PA组分稳定牙本质胶原的同时,还通过MA组分改善粘合剂的聚合、力学性能和稳定性,MAPA为提高树脂-牙本质的粘接效果提供了革命性的解决方案^[31]。未来可继续对该材料进行深入研究,旨在开发出性能更佳的粘接材料以提高深龋的临床修复效果。

2.1.2 抑制胶原降解 PA或含PA的底涂剂预处理脱矿牙本质,在不破坏粘接剂聚合的同时,可减少混合层的降解,并降低MMPs的胶原降解活性,使混合层更加致密均匀^[20-21]。曾有学者利用PA对脱矿牙本质进行预处理,发现PA不仅能提高粘接界面的稳定性,还能抑制酶的降解作用,从而抑制了胶原的降解,实现了对粘接效果的改善^[24]。

综上所述,PA可通过诱导胶原交联、抑制蛋白酶活性来提高牙本质的力学性能及稳定性、抑制胶原降解等,从而有效改善树脂-牙本质的粘接效果,达到有效修复深龋的目的。未来应更多地评估在粘接剂体系中添加较低百分比的PA(1%或更少)、将PA用作单独的引物或混入其他试剂中对临床修复效果的影响。

2.2 改善牙本质酸蚀效果

与其他交联剂不同,PA能与低pH相容,并具备与COL等富含脯氨酸的蛋白质相互作用的高亲和力,继而促进胶原基质的稳定,改善其生物力学和生化性能。此外,PA与胶原蛋白和非胶原蛋白的相互作用可能会诱导矿物质成核,这可能会增加胶原的机械性能及对酶的抵抗力^[7]。因而学者们将其加入到酸蚀剂中旨在进一步改善粘接效果。

牙本质经含PA的磷酸酸蚀后,粘接界面的微拉伸粘接强度的稳定性得到提高,储水1年后界面的纳米渗漏也明显降低,在有效提高了粘接界面的稳定性的同时不危及粘接剂的聚合^[7, 32]。CAD经含PA的磷酸酸蚀后,混合层中的MMPs活性降低且牙本质粘接性能得到了改善,最终使得CAD的修复治疗取得了不错的预期效果^[9]。但也有学者发现含PA的磷酸酸蚀牙本质,获得较低的初始粘接强度,这可能是由于酸性介质促进PA的B型黄烷键的断裂,继而引发3-O-没食子酸酯的断裂,

或是高浓度酸导致的PA非同步渗透^[33]。造成该结果的原因未明,仍需进一步的研究。因此,在酸蚀剂中加入PA可能在避免影响粘接材料聚合度的同时改善牙本质的酸蚀及粘接效果最终提高深龋的临床修复效果。

无论将PA作为再矿化剂或预处理剂还是加入到粘接系统或酸蚀剂中,其最终目的皆是希望利用PA诱导胶原交联、抑制蛋白酶活性等特点来改善对深龋的治疗或修复的效果。

3 小结

原花青素作为一种植物源性的多酚化合物在再矿化、胶原交联、抑制蛋白酶活性等方面具有重要的生物学功效。本文从提高临床深龋的治疗及修复效果的角度探讨了PA在改善牙本质再矿化及树脂-牙本质粘接效果等方面的作用,以期能为临床深龋的治疗及修复提供更全面的参考。目前关于利用PA改善临床深龋的治疗及修复效果的研究已取得一定的成果,但许多问题亟待解决。如:高浓度PA易使牙本质染色(棕色);PA的加入可能会对树脂材料的聚合度、粘接剂单体的转化率及聚合速率产生负面影响;PA可能需与其他试剂联用来促进病变更深层次的矿物质沉积。目前关于PA的体内实验较少,未来可针对PA展开系列临床试验,同时研究方向应更加侧重于开发PA更多的应用形式及克服其自身局限性的方案,同时挖掘更多与其存在协同作用的试剂及药物,以期达到最佳的临床效果。

【Author contributions】 Gao Y wrote the article. Wang J, Tao L, Yao JJ, Yu JL, Huang HD, Yang LQ, Liu ZH collected the references and wrote the article, Liu ZH revised the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

[1] 周学东. 牙体牙髓病学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2020. Zhou XD. Dentistry and endodontics[M]. 5th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020.

[2] Chen H, Wang W, Yu S, et al. Procyanidins and their therapeutic potential against oral diseases[J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2932. doi: 10.3390/molecules27092932.

[3] Sánchez MC, Ribeiro-Vidal H, Bartolomé B, et al. New evidences of antibacterial effects of cranberry against periodontal pathogens [J]. *Foods*, 2020, 9(2): 246. doi: 10.3390/foods9020246.

[4] Dávila-Sánchez A, Gutierrez MF, BermudezJP, et al. Influence of flavonoids on long-term bonding stability on caries-affected dentin [J]. *Dent Mater*, 2020, 36(9): 1151 - 1160. doi: 10.1016/j.dental.

2020.05.007.

[5] Hass V, Luque-Martinez IV, Gutierrez MF, et al. Collagen cross-linkers on dentin bonding: stability of the adhesive interfaces, degree of conversion of the adhesive, cytotoxicity and *in situ* MMP inhibition[J]. *Dent Mater*, 2016, 32(6): 732-741. doi: 10.1016/j.dental.2016.03.008.

[6] Loguercio AD, Malaquias P, dos Santos FP, et al. Acid etching with modified phosphoric acid to increase the longevity of the bonded interface[J]. *J Adhes Dent*, 2017: 195-201. doi: 10.3290/j.jad.a38413.

[7] Cai J, Burrow MF, Manton DJ, et al. Effects of silver diamine fluoride/potassium iodide on artificial root caries lesions with adjunctive application of proanthocyanidin[J]. *Acta Biomater*, 2019, 88: 491-502. doi: 10.1016/j.actbio.2019.02.020.

[8] Khamverdi Z, Kordestani M, Soltanian AR. Effect of proanthocyanidin, fluoride and casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate remineralizing agents on microhardness of demineralized dentin[J]. *J Dent (Tehran)*, 2017, 14(2): 76-83.

[9] Liu H, Guo J, Wang R, et al. Theaflavins as a novel cross-linker quickly stabilize demineralized dentin collagen against degradation[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 19699. doi: 10.1038/s41598-021-99186-z.

[10] Hass V, da Maceno Oliveira TB, Cardenas AFM, et al. Is it possible for a simultaneous biomodification during acid etching on naturally caries-affected dentin bonding? [J]. *Clin Oral Invest*, 2021, 25(6): 3543-3553. doi: 10.1007/s00784-020-03677-8.

[11] Jowkar Z, Firouzmandi M, Tabibi S. The effect of proanthocyanidin and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on the bond strength durability to caries-affected dentin[J]. *Clin Exp Dent Res*, 2021, 7(3): 338-343. doi: 10.1002/cre2.368.

[12] Vidal CMP, Zhu W, Manohar S, et al. Collagen-collagen interactions mediated by plant-derived proanthocyanidin: a spectroscopic and atomic force microscopy study[J]. *Acta Biomater*, 2016, 41: 110-118. doi: 10.1016/j.actbio.2016.05.026.

[13] EPAinghe DJ, Burrow MF, Yiu CKY. Effect of proanthocyanidin on ultrastructure and mineralization of dentine collagen[J]. *Arch Oral Biol*, 2017, 84: 29 - 36. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.09.012.

[14] EPAinghe DJ, Yiu C, Burrow MF. Synergistic effect of proanthocyanidin and CPP-ACFP on remineralization of artificial root caries [J]. *Aust Dent J*, 2015, 60(4): 463-470. doi: 10.1111/adj.12249.

[15] Cai J, Burrow MF, Manton DJ, et al. Remineralising effects of fluoride varnishes containing calcium phosphate on artificial root caries lesions with adjunctive application of proanthocyanidin[J]. *Dent Mater*, 2021, 37(1): 143 - 157. doi: 10.1016/j.dental.2020.10.021.

[16] EPAinghe DJ, Kwan S, Chu D, et al. Synergistic effects of proanthocyanidin, tri-calcium phosphate and fluoride on artificial root caries and dentine collagen[J]. *Mater Sci Eng C*, 2017, 73: 293-299. doi: 10.1016/j.msec.2016.11.078.

[17] Li X, He C, Song L, et al. Antimicrobial activity and mechanism of larch bark procyanidins against *Staphylococcus aureus*[J]. *Acta*

- Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2017, 49(12): 1058-1066. doi: 10.1093/abbs/gmx112.
- [18] Różalska B, Sadowska B, Żuchowski J, et al. Phenolic and nonpolar fractions of *Elaeagnus rhamnoides* (L.) A. nelson extracts as virulence modulators-*in vitro* study on bacteria, fungi, and epithelial cells[J]. *Molecules*, 2018, 23(7): 1498. doi: 10.3390/molecules23071498.
- [19] Zhao L, Wang F, Lu Q, et al. Study on interaction between human salivary α -amylase and sorghum procyanidin tetramer: binding characteristics and structural analysis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 118: 1136-1141. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.06.189.
- [20] Gutiérrez-Venegas G, Gómez-Mora JA, Meraz-Rodríguez MA, et al. Effect of flavonoids on antimicrobial activity of microorganisms present in dental plaque[J]. *Heliyon*, 2019, 5(12): e03013. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e03013.
- [21] Zheng P, Chen H. Evaluate the effect of different mmps inhibitors on adhesive physical properties of dental adhesives, bond strength and mmp substrate activity[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4975. doi: 10.1038/s41598-017-04340-1.
- [22] Betancourt DE, Baldion PA, Castellanos JE. Resin-dentin bonding interface: mechanisms of degradation and strategies for stabilization of the hybrid layer[J]. *Int J Biomater*, 2019, 2019: 5268342. doi: 10.1155/2019/5268342.
- [23] EPAinghe DJ, Yiu CKY, Burrow MF. Effect of proanthocyanidin incorporation into dental adhesive on durability of resin-dentin bond[J]. *Int J Adhes Adhes*, 2015, 63: 145-151. doi: 10.1016/j.ijadhadh.2015.09.006.
- [24] Hass V, Liu H, Cook W, et al. Distinct effects of polyphenols and solvents on dentin collagen crosslinking interactions and biostability [J]. *Dent Mater*, 2021, 37(12): 1794-1805. doi: 10.1016/j.dental.2021.09.009.
- [25] 李姝宏, 陈虹西, 周利平, 等. 原花青素对漂白后牙本质与复合树脂粘接强度的影响[J]. *口腔疾病防治*, 2023, 31(4): 245-251. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.04.003.
- Li SH, Chen HX, Zhou LP, et al. Effects of applying procyanidins on the bond strength of bleached dentin to composite resin[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2023, 31(4): 245-251. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.04.003.
- [26] Liu RR, Fang M, Zhang L, et al. Anti-proteolytic capacity and bonding durability of proanthocyanidin-biomodified demineralized dentin matrix[J]. *Int J Oral Sci*, 2014, 6(3): 168-174. doi: 10.1038/ijos.2014.22.
- [27] Leme-Kraus AA, Aydin B, Vidal CM, et al. Biostability of the Proanthocyanidin-dentin complex and adhesion studies[J]. *J Dent Res*, 2017, 96(4): 406-412. doi: 10.1177/0022034516680586.
- [28] Leme-Kraus AA, Phansalkar RS, Dos Reis MC, et al. Dimeric Proanthocyanidin on the stability of dentin and adhesive biointerfaces [J]. *J Dent Res*, 2020, 99(2): 175 - 181. doi: 10.1177/0022034519892959.
- [29] de Siqueira FSF, Hilgemberg B, Araujo LCR, et al. Improving bonding to eroded dentin by using collagen cross-linking agents: 2 years of water storage[J]. *Clin Oral Invest*, 2020, 24(2): 809-822. doi: 10.1007/s00784-019-02918-9.
- [30] Kewlani M, Saha SG, Bhardwaj A, et al. Comparative evaluation of the effect of decontamination protocol on the shear bond strength of eighth generation bonding agent to contaminated dentin: an *in vitro* study[J]. *Med Pharm Rep*, 2020, 93(3): 287 - 291. doi: 10.15386/mpr-1488.
- [31] Wang R, Li Y, Hass V, et al. Methacrylate-functionalized Proanthocyanidin as novel polymerizable collagen cross-linkers—part 2: effects on polymerization, microhardness and leaching of adhesives[J]. *Dent Mater*, 2021, 37(7): 1193-1201. doi: 10.1016/j.dental.2021.04.010.
- [32] Siqueira FSFD, Hilgemberg B, Araujo LCR, et al. Effect of phosphoric acid containing MMP-inactivator on the properties of resin bonding to eroded dentin[J]. *J Adhes Dent*, 2019, 21(2): 149-158. doi: 10.3290/j.jad.a42324.
- [33] De-Paula DM, Lomonaco D, Ponte AMP, et al. Influence of collagen cross-linkers addition in phosphoric acid on dentin biomodification and bonding of an etch-and-rinse adhesive[J]. *Dent Mater*, 2020, 36(1): e1-e8. doi: 10.1016/j.dental.2019.11.019.

(编辑 周春华)



官网