

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.11.011

· 综述 ·

多功能天然抗氧化剂在口腔治疗中的研究进展

王蕊, 余钒源, 叶玲

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牙体牙髓科, 四川 成都 (610041)

【摘要】 氧化应激与龋病、牙周炎、牙髓炎等口腔疾病的发生发展有密切关系, 炎症过程中伴随的氧化应激会加重组织损伤。然而, 大量研究表明部分牙科材料如复合树脂、漂白剂、根管冲洗剂和种植体会引起自由基水平升高, 不利于口腔疾病的治疗和周围组织的健康, 因此有必要应用外源性抗氧化剂降低自由基水平。植物来源的天然抗氧化剂因易于提取、安全性高而在生物医学领域受到广泛关注。本文主要关注口腔中氧化应激现象, 对天然抗氧化剂在各种口腔疾病治疗及牙科材料改性中的研究进展进行综述。目前研究表明, 构建基于多酚的金属有机纳米酶, 或将维生素、多酚添加到仿生水凝胶等方式可提高抗氧化剂的安全性和利用率, 但这些高分子递送系统存在降解性差、肝肾毒性等问题, 目前研究仍处于起步阶段。在材料改性方面, 选择天然抗氧化剂与原材料的种类和配比, 以及选择合适的改性方式至关重要。抗氧化剂与原材料间形成的化学键过强可能导致抗氧化小分子无法从改性后的复合材料中释放, 从而影响抗氧化效果。同时, 选择富含邻苯三酚官能团的多酚可以在化学改性后保留更多游离酚羟基, 有利于赋予植体材料更强的抗氧化性。尽管天然抗氧化剂在口腔治疗中的研究取得了进展, 但仍缺乏临床实验及长期应用效果的数据支持, 未来还有待进一步的研究。

【关键词】 活性氧; 氧化应激; 牙科治疗; 天然抗氧化剂; 龋病; 牙髓根尖周疾病; 牙周炎; 牙种植

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)11-0831-06

【引用著录格式】 王蕊, 余钒源, 叶玲. 多功能天然抗氧化剂在口腔治疗中的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(11): 831-836. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.11.011.

Research progress on multifunctional natural antioxidants in oral therapies WANG Rui, YU Fanyuan, YE Ling. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Endodontics in West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: YE Ling, Email: yeling@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85503497

【Abstract】 Oxidative stress is closely associated with the development of oral diseases such as caries, periodontitis and endodontitis. The accompanying oxidative stress during inflammation could aggravate tissue damage. However, numerous studies have shown that some dental materials, such as composite resins, bleach, drugs for root canal irrigation and dental implants, can give rise to abundant free radicals, which have adverse effects on peripheral tissues. Therefore, it is essential to supplement with extra antioxidants against free radicals. Plant-derived natural antioxidants have attracted great attention in biomedicine because of their excellent biocompatibility and easy access. This paper focused on the redox imbalance in the oral cavity and the application of natural antioxidants to oral therapy and their modification of dental materials. Current research shows that by constructing polyphenol-based metal organic nanoenzymes or adding vitamins and polyphenols to bionic hydrogels, the safety and utilization rate of antioxidants can be significantly improved. However, these polymer delivery systems have problems such as poor degradability, hepatotoxicity and nephrotoxicity, and the research is still in its infancy. In terms of material modification, it is crucial to choose the type and ratio of natu-

【收稿日期】 2023-02-09; **【修回日期】** 2023-03-03

【基金项目】 国家自然科学基金杰出青年科学基金项目(81825005); 四川省科技计划项目(2023YFS0019)

【作者简介】 王蕊, 硕士研究生, Email: 878926538@qq.com

【通信作者】 叶玲, 教授, 博士, Email: yeling@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85503497



微信公众号

ral antioxidants and raw materials, as well as appropriate modification methods. A strong chemical bond between the antioxidant and the raw material may lead to the failure of antioxidant release from the modified composite, lowering the antioxidant activity. At the same time, the selection of polyphenols rich in pyrogallol functional groups can retain more free phenolic hydroxyl groups after chemical modification, which is conducive to greater antioxidant activity by the implant materials. Although research on natural antioxidants in oral therapy has made progress, there is a lack of data supporting clinical trials and long-term application effects, and further research is still needed.

【Key words】 reactive oxygen species; oxidative stress; dental treatment; natural antioxidant; dental caries; periapical pulp disease; periodontitis; dental implant

J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(11): 831-836.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

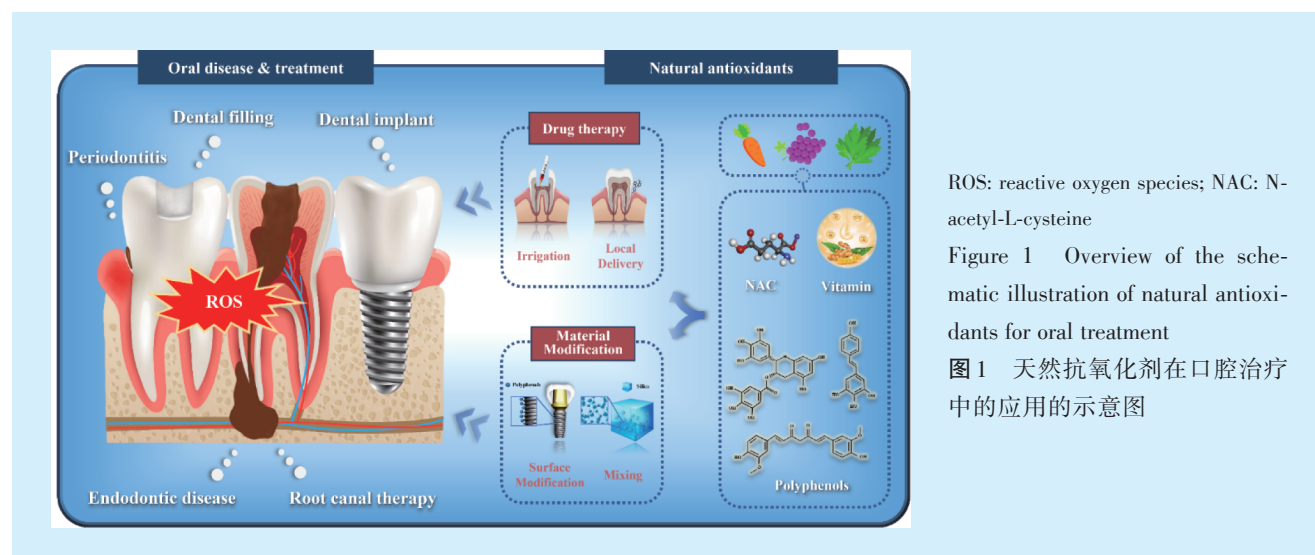
This study was supported by the grants from the National Science Foundation for Distinguished Young Scholars of China (No. 81825005); the Sichuan Science and Technology Plan Project (No. 2023YFS0019).

口腔作为消化道的初始部分,多种因素可引起氧化应激的发生,如摄入刺激性食物、饮料,细菌感染等^[1]。氧化应激是多种口腔疾病的重要病理机制之一。近年临床研究显示,慢性牙周炎、根尖周炎患者通常伴有唾液、龈沟液及血清中的活性氧水平升高,且与疾病严重程度相关。高水平的活性氧可以激活炎症和细胞凋亡等信号通路,加速软组织及骨组织的破坏,促进牙周或根尖病变的形成和发展^[2-3]。此外,氧化应激与龋病、颞下颌关节紊乱、口腔黏膜病变等多种口腔疾病的发生发展关系密切^[4]。然而,研究发现口腔治疗过程或治疗材料,如漂白、树脂修复、根管冲洗等可能会引起自由基生成增加,引起周围组织损伤、治疗效果不佳等问题^[1,5]。

天然抗氧化剂主要为植物来源的有机物,常见有维生素A、C、E和植物多酚等^[5]。相比于人工抗氧化剂严重的肝毒性和致癌性^[6]、内源性抗氧化

酶的提取困难、容易失活^[7],天然抗氧化剂因来源广泛、易于摄取、安全性高,并兼具免疫调节、镇痛、抑菌等多种药理功效而在口腔疾病治疗中受到广泛关注^[8]。研究显示,天然抗氧化剂对于牙髓根尖周病、牙周炎等均有良好的防治效果^[5]。此外,天然抗氧化剂结构中往往富含酚羟基、巯基等多种活性基团^[9],可以通过物理化学反应改性牙科材料,从而赋予其抗氧化性。因此,天然抗氧化剂表现出多功能、多用途的特点,因而在口腔治疗中具有独特的优势。

但目前大多数研究尚停留在实验室阶段,天然抗氧化剂在临床应用中仍存在一定距离。充分了解口腔中的氧化应激现象对于未来实验及临床研究中针对性选用抗氧化剂具有指导意义。本文将围绕口腔疾病及治疗中产生氧化应激的原因及机制,以及天然抗氧化剂在各种口腔治疗中的应用的研究进行综述(图1)。



1 口腔疾病及治疗中的氧化应激

当机体内自由基的产生超过抗氧化系统的清除能力时,会造成氧化应激,导致组织细胞损伤。常见的自由基种类有活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)^[4]。自由基在分子和细胞水平主要由以下机制引发损伤:激活基质金属蛋白酶,引起细胞外基质降解;引起脂质过氧化,破坏细胞膜;损伤DNA和蛋白质;造成线粒体损伤,引起呼吸爆发^[10]。

口腔中的ROS常见于感染引起的各种炎症反应性疾病,如牙周炎、牙髓根尖周炎、种植体周围炎等。这些ROS主要由巨噬细胞在细菌脂多糖的刺激下产生以杀死入侵的细菌。过量的ROS可以激活核因子受体激活因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)信号通路,显著增加促炎细胞因子及基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等炎症介质的表达,加重牙周、牙髓或根尖周病变^[3,11]。同时,核因子- κ B受体激活因子配体(receptor activator for nuclear factor- κ B ligand, RANKL)被激活后参与破骨细胞的成熟和分化,进一步导致牙槽骨组织破坏^[12]。

除了感染引起的炎症性疾病,应用于治疗的牙科材料也可能导致口腔中氧化应激水平升高。复合树脂是牙体修复常用的材料,其中的单体成分,如甲基丙烯酸羟乙酯(2-hydroxyethyl methacrylate, HEMA)、双酚A甘油酯(bisphenol A glycerolate dimethacrylate, Bis-GMA)、二甲基丙烯酸氨基甲酸酯(urethane dimethacrylate, UDMA),可以降低内源性抗氧化剂谷胱甘肽(glutathione, GSH)的水平而减弱机体抗氧化能力^[13]。此外,牙齿漂白后牙面残留的过氧化物阻止粘接剂的聚合和树脂突的形成,影响后续的树脂粘接修复^[14]。牙髓治疗中用于根管冲洗的次氯酸钠是引起ROS水平升高的另外一个重要因素,次氯酸钠长时间浸泡可导致人外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)膜脂质过氧化和DNA损伤,且残留的自由基使根部牙本质胶原蛋白结构改变,影响牙本质机械性能和粘接性能^[1,15]。

种植牙是目前恢复缺牙患者美观和咀嚼功能的最佳修复方式,钛及其合金是常用的植体材料,临床研究发现钛合金植体会向周围组织和血液中释放二氧化钛纳米颗粒。这些纳米颗粒可以造成血管内皮细胞或骨膜细胞损伤和凋亡^[5]。研究发现,钛合金植体周围骨膜样组织中二酪氨酸、犬尿氨酸等氨基酸氧化产物的含量增加,这些产物可

能导致骨基质结构异常^[16]。研究表明植体释放的钛离子刺激巨噬细胞和破骨细胞导致白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等促炎因子及骨膜中凋亡蛋白、胱天蛋白酶3表达增加^[17]。

综上,口腔疾病及其治疗引起的氧化应激可能损伤组织细胞,也可能影响牙科材料的治疗效果,因此应用外源性抗氧化剂清除活性氧对于口腔疾病防治具有重要意义。天然抗氧化剂既可以作为口腔疾病中的治疗药物,也可以用于改性牙科材料,笔者以此分类对天然抗氧化剂在口腔治疗中的应用进行综述。

2 天然抗氧化剂在口腔治疗中的应用

2.1 天然抗氧化剂在药物治疗中的应用

2.1.1 牙周炎治疗 刮治及根面平整术(scaling and root planning, SRP)是目前牙周炎治疗最常用的方法,可有效清除病原微生物。研究表明SRP配合局部抗氧化治疗可获得更好效果^[10],因此抗氧化剂在牙周炎辅助治疗中有很大的应用潜力。

维生素类抗氧化剂可作为电子供体清除自由基,同时脂溶性维生素E可预防细胞膜脂质过氧化^[18]。研究表明,维生素C或维生素E可通过降低氧化应激水平减轻炎症引起的牙周组织破坏^[19-20],但是应用维生素治疗单纯性牙周炎的临床效果和价值存在一定争议^[21-22]。此外,维生素C具有调节生理功能和代谢的作用。研究发现,伴随心血管疾病导致牙周炎患者血液中维生素C显著降低,这可能引发血管内皮功能紊乱^[23]。Toraman等^[24]发现在糖尿病牙周炎大鼠局部应用维生素C可以有效减轻牙周炎症状,维生素C可阻止蛋白质糖基化,减少牙周组织中晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的积累。

植物多酚具有的抗氧化、抗炎抑菌等功效使其在牙周炎治疗中适用性良好^[9]。多酚类抗氧化剂由多个苯环和酚羟基组成,可以通过结合自由基或金属离子、激活抗氧化通路、抑制炎症通路等方式降低氧化应激水平^[25]。姜黄素因具有抗氧化、抗菌、抗炎和镇痛等效果而在炎症类疾病中应用广泛,研究发现糖尿病牙周炎大鼠在SRP术后辅助应用姜黄素,其血液中丙二醛和过氧化氢酶等抗氧化标志物水平显著降低^[26]。槲皮素可以激活Nrf2抗氧化信号通路,减轻人牙周韧带细胞氧化损伤和细胞衰老,减缓牙槽骨吸收^[27]。白藜芦醇可激活Sirt1/AMPK和Nrf2通路,同时降低IL-17

等促炎因子水平,减轻牙槽骨丢失^[28]。同时,这些多酚类小分子均能够抑制牙龈卟啉单胞菌等厌氧菌生长,有助于预防和改善牙周炎^[29]。

虽然天然抗氧化剂在牙周治疗中表现出良好的应用价值,但这类药物仍具有不可避免的缺点。维生素类抗氧化剂结构不稳定,易被氧化分解而失效;槲皮素等多酚溶解度低,生物利用度差,难以实现持续的抗氧化效果,且高剂量应用容易导致一定毒性作用,因此在牙周应用中受到一定限制。

2.1.2 根管冲洗 根管系统结构复杂、以粪肠球菌等厌氧菌感染为主,理想的根管冲洗剂应具有抗菌性、流动性、渗透性的特点,因此可以选用溶解度高、对厌氧菌抑制效果良好的多酚抗氧化剂用于根管冲洗药物研发。茶多酚(tea polyphenols, TPG)对根管内粪肠球菌有良好的抑制作用,且相比于次氯酸钠毒性更小,并兼具抗氧化、抗炎等作用^[30]。三果宝(triphala)以单宁酸为主要成分,其广谱抑菌性与5%的次氯酸钠相当^[31]。此外,单宁酸可以螯合有机大分子,有利于辅助清除牙本质玷污层^[32]。尽管天然抗氧化剂在根管冲洗中应用前景良好,但其不具备溶解有机物等功能,未来可与具有互补作用的次氯酸钠等药物联合应用。

2.1.3 牙面漂白后处理 漂白后由于牙体组织中残留的自由基影响树脂单体的聚合,往往需要推迟树脂修复时间。研究表明在漂白牙体组织表面应用抗坏血酸钠(sodium Ascorbate, SA)、绿茶提取物(green tea extract, GT)及原花青素(proanthocyanidins, PAC)等天然抗氧化小分子可有效提升树脂与牙体粘接强度^[33-35]。但漂白剂中过氧化氢会激活牙本质中MMPs导致牙本质胶原蛋白降解,而传统的漂白后抗氧化剂处理方式无法扭转这一情况。Lin等^[36]在漂白前使用150 μg/mL或300 μg/ml的槲皮素预处理牙本质,在不影响漂白的效果的前提下有效改善了漂白后牙本质与树脂间的粘接强度,槲皮素结构中丰富的酚羟基可与牙本质胶原蛋白形成稳定的氢键,从而防止胶原降解。

以上研究证明了天然抗氧化剂在根管冲洗和漂白牙面处理中的应用潜力,其中茶多酚等绿茶提取的抗氧化剂表现出明显的优势。这类小分子毒性低、稳定性高、水溶性好,易于渗透入牙本质小管或复杂的根管系统,并具有强大的抑菌性和抗氧化性。

2.2 天然抗氧化剂在材料改性中的应用

植物来源的抗氧化剂中往往富含氨基和羧基

等活性基团,它们可通过共价和非共价键作用与其他物质发生物理化学反应,为在牙科材料改性中的应用提供了条件。

2.2.1 复合树脂改性 复合树脂中添加天然小分子抗氧化剂可有效减轻单体释放造成的氧化应激毒性。N-乙酰半胱氨酸是一种谷胱甘肽前体,其结构中的硫醇侧链可与自由基发生反应,同时N-乙酰半胱氨酸(N-acetyl-L-cysteine, NAC)转运入胞后脱乙酰基成为L-半胱氨酸,并进一步反应合成GSH。NAC添加到复合树脂后,一方面可以发挥良好的抗氧化作用,同时补充降低的GSH水平;另一方面,NAC可以与树脂单体的甲基丙烯酸甲酯基团直接反应,减少单体的释放^[37]。但过多的NAC可能阻止单体聚合,机械性能下降。因此在不同类型树脂中应用时,选择合适的NAC添加浓度非常重要。Yang等^[38]发现,在Filtek™ Supreme XTE通用树脂中加入质量分数为1%的NAC可提供足够抗氧化性以减轻毒性,且不影响树脂聚合转化率和复合成分的洗脱量。Jiao等^[39]研究报告在聚甲基丙烯酸甲酯(polymethyl Methacrylate, PMMA)树脂中加入不高于质量分数为0.15%的NAC可减轻树脂单体对人牙髓细胞的毒性,且该浓度下树脂的机械性能没有受到明显影响;但当NAC添加的质量分数高于0.15%时,树脂显微硬度及弯曲强度显著降低,表面粗糙度明显增加。

2.2.2 种植体材料改性 天然多酚的苯环上存在邻苯二酚或邻苯三酚基团,可以通过物理化学反应将其修饰到钛合金等植体材料表面,改善种植体周围氧化应激水平。单宁酸因具有大量的酚羟基而表现出优良的抗氧化、抗菌性能,并可以通过表面络合、静电作用及形成氢键的方式吸附到羟基磷灰石等基底上^[40]。Huang等^[41]在钛种植体表面构建添加单宁酸的羟基磷灰石涂层,植体的抗氧化、抗菌性得到了明显提升,且复合涂层中单宁酸会缓慢长期向周围释放,从而实现了持续的抗氧化性。除了应用于表面修饰,天然多酚还可以添加到植体材料中,以赋予植体抗氧化特性。硅基陶瓷是常见的植体材料,Catauro等^[42]通过溶胶-凝胶法将槲皮素添加到聚己内酯/二氧化硅杂化材料中,槲皮素中的酚羟基通过形成氢键与聚己内酯和二氧化硅结合,还可发挥抗氧化作用。但研究指出溶胶-凝胶法构建的二氧化硅/槲皮素杂化材料中,过强的氢键限制了槲皮素小分子从杂化材料中释放^[43],这可能导致复合材料的抗氧化能力受限。

3 小结和展望

本综述介绍了天然抗氧化剂作为药物或改性小分子在口腔治疗中的研究进展。在药物治疗方面,天然抗氧化剂存在稳定性差、生物利用度低、难以平衡毒性和疗效等问题,通过构建搭载天然抗氧化剂的高分子药物输送系统有望改善这一状况。目前研究表明,构建基于多酚的金属有机纳米酶^[44],或将维生素、多酚添加到仿生水凝胶^[10]等方式可大大提高抗氧化剂的安全性和利用率。但这些高分子递送系统存在降解性差、肝肾毒性等问题,目前研究仍处于起步阶段。在材料改性方面,选择天然抗氧化剂与原材料的种类和配比,以及选择合适的改性方式至关重要。抗氧化剂与原材料间形成的化学键过强可能导致抗氧化小分子无法从改性后的复合材料中释放,从而影响抗氧化效果。同时,选择富含邻苯三酚官能团的多酚可以在化学改性后保留更多游离酚羟基,有利于赋予植体材料更强的抗氧化性。尽管天然抗氧化剂在口腔治疗中的研究取得了巨大的进展,但仍缺乏临床实验及长期应用效果的数据支持,未来还有待进一步的研究。

【Author contributions】 Wang R collected the references, drafted the article, revised the article. Yu FY collected the references, revised the article. Ye L conceptualized the article, guided and critically reviewed the article structures. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- Zieniewska I, Maciejczyk M, Zalewska A. The effect of selected dental materials used in conservative dentistry, endodontics, surgery, and orthodontics as well as during the periodontal treatment on the redox balance in the oral cavity [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(24): 9684. doi: 10.3390/ijms21249684.
- Szczepanik FSC, Grossi ML, Casati M, et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: we should treat it that way [J]. *Periodontol* 2000, 2020, 84(1): 45-68. doi: 10.1111/prd.12342.
- Georgiou AC, Comejo Ulloa P, van Kessel GMH, et al. Reactive oxygen species can be traced locally and systemically in apical periodontitis: a systematic review [J]. *Arch Oral Biol*, 2021, 129: 105167. doi: 10.1016/j.archoralbio.2021.105167.
- ukowski P, Maciejczyk M, Waszkiel D. Sources of free radicals and oxidative stress in the oral cavity [J]. *Arch Oral Biol*, 2018, 92: 8-17. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.04.018.
- Qi F, Huang H, Wang M, et al. Applications of antioxidants in dental procedures [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(12): 2492. doi: 10.3390/antiox11122492.
- Xu X, Liu A, Hu S, et al. Synthetic phenolic antioxidants: metabolism, hazards and mechanism of action [J]. *Food Chem*, 2021, 353: 129488. doi: 10.1016/j.foodchem.2021.129488.
- Yeo J, Lee J, Lee S, et al. Polymeric antioxidant materials for treatment of inflammatory disorders [J]. *Adv Therap*, 2021, 4(4): 2000270. doi: 10.1002/adtp.202000270.
- Pytko-Polończyk J, Stawarz-Janeczek M, Kryczyk-Poprawa A, et al. Antioxidant-rich natural raw materials in the prevention and treatment of selected oral cavity and periodontal diseases [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(11): 1848. doi: 10.3390/antiox10111848.
- Cao H, Yang L, Tian R, et al. Versatile polyphenolic platforms in regulating cell biology [J]. *Chem Soc Rev*, 2022, 51(10): 4175-4198. doi: 10.1039/d1cs01165k.
- Chen E, Wang T, Tu Y, et al. ROS-scavenging biomaterials for periodontitis [J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(3): 482-499. doi: 10.1039/d2tb02319a.
- Osorio C, Cavalla F, Paula-Lima A, et al. H₂O₂ activates matrix metalloproteinases through the nuclear factor kappa B pathway and Ca(2+) signals in human periodontal fibroblasts [J]. *J Periodontol Res*, 2015, 50(6): 798-806. doi: 10.1111/jre.12267.
- Khalil I, Yehye WA, Etxeberria AE, et al. Nanoantioxidants: recent trends in antioxidant delivery applications [J]. *Antioxidants*, 2019, 9(1): 24. doi: 10.3390/antiox9010024.
- Baldion PA, Velandia-Romero ML, Castellanos JE. Dental resin monomers induce early and potent oxidative damage on human odontoblast-like cells [J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 333: 109336. doi: 10.1016/j.cbi.2020.109336.
- Harrison MS, Wang Y, Frick KJ, et al. Effects of alpha-tocopherol antioxidant on dentin-composite microtensile bond strength after sodium perborate bleaching [J]. *J Endod*, 2019, 45(8): 1053-1059. doi: 10.1016/j.joen.2019.04.013.
- Kumar AG, Joseph B, Nandagopal S, et al. Experimental human root canal irrigant NaOCl against *Enterococcus faecalis* and 3T3, and determination of cytotoxicity effect [J]. *Biomed Pharmacol J*, 2019, 12(2): 965-974. doi: 10.13005/bpj/1723.
- Borys J, Maciejczyk M, Antonowicz B, et al. Free radical production, inflammation and apoptosis in patients treated with titanium mandibular fixations - an observational study [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2662. doi: 10.3389/fimmu.2019.02662.
- Borys J, Maciejczyk M, Antonowicz B, et al. Glutathione metabolism, mitochondria activity, and nitrosative stress in patients treated for mandible fractures [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(1): 127. doi: 10.3390/jcm8010127.
- Manassis G, Kalogianni AI, Lazou T, et al. Plant-derived natural antioxidants in meat and meat products [J]. *Antioxidants*, 2020, 9(12): 1215. doi: 10.3390/antiox9121215.
- Aytekin Z, Arabacı T, Toraman A, et al. Immune modulatory and antioxidant effects of locally administered vitamin C in experimental periodontitis in rats [J]. *Acta Odontol Scand*, 2020, 78(6): 425-432. doi: 10.1080/00016357.2020.1734656.
- Behfarnia P, Dadmehr M, Hosseini SN, et al. The effect of Vitamin E supplementation on treatment of chronic periodontitis [J]. *Dent Res J*, 2021, 18: 62.
- Moussa S. Evaluating the impact of vitamin E supplementation as

- an adjunct to periodontal therapy on lipid peroxidation in stage II periodontitis patients: a randomized controlled trial [J]. *Egypt Dent J*, 2022, 68(1): 481-488. doi: 10.21608/edj.2021.104699.1852.
- [22] Fageeh HN, Fageeh HI, Prabhu A, et al. Efficacy of vitamin C supplementation as an adjunct in the non-surgical management of periodontitis: a systematic review [J]. *Syst Rev*, 2021, 10(1): 5. doi: 10.1186/s13643-020-01554-9.
- [23] Isola G, Polizzi A, Muraglie S, et al. Assessment of vitamin C and antioxidant profiles in saliva and serum in patients with periodontitis and ischemic heart disease [J]. *Nutrients*, 2019, 11(12): 2956. doi: 10.3390/nu11122956.
- [24] Toraman A, Arabaci T, AYTEKIN Z, et al. Effects of vitamin C local application on ligature-induced periodontitis in diabetic rats [J]. *J Appl Oral Sci*, 2020, 28: e20200444. doi: 10.1590/1678-7757-2020-0444.
- [25] Stagos D. Antioxidant activity of polyphenolic plant extracts [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2019, 9(1): E19. doi: 10.3390/antiox9010019.
- [26] Mohammad CA, Ali KM, Sha AM, et al. Antioxidant effects of curcumin gel in experimental induced diabetes and periodontitis in rats [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 7278064. doi: 10.1155/2022/7278064.
- [27] Wei Y, Fu J, Wu W, et al. Quercetin prevents oxidative stress-induced injury of periodontal ligament cells and alveolar bone loss in periodontitis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3509-3522. doi: 10.2147/DDDT.S315249.
- [28] Tamaki N, Cristina Orihuela-Campos R, Inagaki Y, et al. Resveratrol improves oxidative stress and prevents the progression of periodontitis via the activation of the Sirt1/AMPK and the Nrf2/antioxidant defense pathways in a rat periodontitis model [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, 75: 222-229. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.07.034.
- [29] Jayusman PA, Nasruddin NS, Mahamad Apendi NI, et al. Therapeutic potential of polyphenol and nanoparticles mediated delivery in periodontal inflammation: a review of current trends and future perspectives [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 847702. doi: 10.3389/fphar.2022.847702.
- [30] Teja KV, Janani K, Srivastava KC, et al. Comparison of herbal agents with sodium hypochlorite as root canal irrigant: a systematic review of *in vitro* studies [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 8967219. doi: 10.1155/2021/8967219.
- [31] Divia AR, Nair MG, Varughese JM, et al. A comparative evaluation of *Morinda citrifolia*, green tea polyphenols, and Triphala with 5% sodium hypochlorite as an endodontic irrigant against *Enterococcus faecalis*: an *in vitro* study [J]. *Dent Res J*, 2018, 15(2): 117-122.
- [32] Mali S, Singla S, Tyagi P, et al. Comparative evaluation of the efficacy of different herbal irrigants on the removal of smear layer of primary teeth: a scanning electron microscopy study [J]. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 2020, 38(4): 374-380. doi: 10.4103/JISPPD.JISPPD_315_20.
- [33] Olmedo DERP, Kury M, Resende BA, et al. Use of antioxidants to restore bond strength after tooth bleaching with peroxides [J]. *Eur J Oral Sci*, 2021, 129(2): e12773. doi: 10.1111/eos.12773.
- [34] Bansal M, Kaur P, Cyriac AR, et al. Impact of different antioxidants on the bond strength of resinbased composite on bleached enamel-an *in vitro* study [J]. *J Contemp Dent Pract*, 2019, 20(1): 64-70.
- [35] Rahman H, Ansari MI, Khangwal M, et al. Comparative evaluation of 6% cranberry, 10% green tea, 50% Aloe vera and 10% sodium ascorbate on reversing the immediate bond strength of bleached enamel: *In vitro* study [J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2021, 11(2): 107-112. doi: 10.1016/j.jobcr.2020.12.007.
- [36] Lin XJ, Hong DW, Lu ZC, et al. Effect of quercetin pretreatment on the immediate and aged bond strength of bleached dentin [J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2022, 135: 105476. doi: 10.1016/j.jmbbm.2022.105476.
- [37] Pei Y, Liu H, Yang Y, et al. Biological activities and potential oral applications of N-acetylcysteine: progress and prospects [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018: 2835787. doi: 10.1155/2018/2835787.
- [38] Yang Y, Reichl FX, Ilie N, et al. Antioxidants as a novel dental resin-composite component: effect on elution and degree of conversion [J]. *Dent Mater*, 2019, 35(4): 650-661. doi: 10.1016/j.dental.2019.02.003.
- [39] Jiao Y, Ma S, Li J, et al. The influences of N-acetyl cysteine (NAC) on the cytotoxicity and mechanical properties of Poly-methylmethacrylate (PMMA)-based dental resin [J]. *Peer J*, 2015, 3: e868. doi: 10.7717/peerj.868.
- [40] Wei W, Li J, Han X, et al. Insights into the adsorption mechanism of tannic acid by a green synthesized nano-hydroxyapatite and its effect on aqueous Cu(II) removal [J]. *Sci Total Environ*, 2021, 778: 146189. doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.146189.
- [41] Huang D, Lin Q, Zhou Y, et al. Ag nanoparticles incorporated tannic acid/nanoapatite composite coating on Ti implant surfaces for enhancement of antibacterial and antioxidant properties [J]. *Surf Coat Technol*, 2020, 399: 126169. doi: 10.1016/j.surfcoat.2020.126169.
- [42] Catauro M, Bollino F, Papale F, et al. Sol-gel synthesis and characterization of SiO₂/PCL hybrid materials containing quercetin as new materials for antioxidant implants [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 58: 945-952. doi: 10.1016/j.msec.2015.09.054.
- [43] Blanco I, Latteri A, Cicala G, et al. Antibacterial and chemical characterization of silica-quercetin-PEG hybrid materials synthesized by sol-gel route [J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 979. doi: 10.3390/molecules27030979.
- [44] Wang X, Fan Y, Yan J, et al. Engineering polyphenol-based polymeric nanoparticles for drug delivery and bioimaging [J]. *Chem Eng J*, 2022, 439: 135661. doi: 10.1016/j.cej.2022.135661.

(编辑 罗燕鸿)



官网