

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.06.008

· 综述 ·

抗菌肽在龋病防治中的研究进展

朱贺, 程兴群, 吴红崑

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老年口腔科, 四川 成都 (610041)

【摘要】 抗菌肽是一种具有抗菌作用的肽类物质,可分为天然抗菌肽和人工合成抗菌肽两种。人工合成抗菌肽主要是根据天然抗菌肽结构,通过重组不同功能结构域、调整原有氨基酸序列,或者完全重新设计,而获得新的抗菌肽。抗菌肽可抑制多种致龋微生物的生长,抑制微生物生物膜的形成,降低微生物产酸耐酸的特性。天然抗菌肽基因可作为龋病遗传易感性标志物,在口腔龋病防治方面具有良好的应用前景,但天然抗菌肽的不稳定性、无法实现靶向缓释,限制了其在口腔龋病防治中的应用。人工合成抗菌肽可提高抗菌肽稳定性和对微生物的杀灭作用;可与口腔常用粘接剂聚合,减少龋病充填治疗后的微渗漏,防止继发龋的发生;可根据龋病动态进展中的pH值敏感性靶向缓释,促进早期龋的再矿化。但人工合成抗菌肽的安全性和生物相容性较天然抗菌肽差;抗菌肽与其他龋病防治药物,如氟化物等联用效果尚不明确。本文针对目前抗菌肽的种类、防龋作用机制和改良设计方法进行综述,为龋病防治提供新方法与新思路。

【关键词】 龋病; 致龋菌; 生物膜; 口腔微生态; 再矿化; 继发龋; 抗菌肽; 靶向缓释; 抗菌作用

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)06-0434-06

【引用著录格式】 朱贺,程兴群,吴红崑. 抗菌肽在龋病防治中的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(6): 434-439. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.06.008.



微信公众号

Research progress on antimicrobial peptides in terms of the prevention and treatment of dental caries ZHU

He, CHENG Xingqun, WU Hongkun. State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Geriatric Dentistry, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: WU Hongkun, Email: whk811120691@163.com, Tel: 86-28-85503609

【Abstract】 Antimicrobial peptides have antibacterial effects on various pathogenic microorganisms, including natural antimicrobial peptides and synthetic antimicrobial peptides. According to the structure of natural antimicrobial peptides, synthetic antimicrobial peptides can be obtained by recombining different functional domains, adjusting the original amino acid sequence, or completely redesigning the peptides from scratch. Antimicrobial peptides can inhibit the growth of various cariogenic microorganisms and the formation of microbial biofilms. They also reduce acid production and acid resistance of microorganisms. Natural antimicrobial peptide genes can be used as genetic susceptibility markers for predicting the development of caries, thus, showing potential applications in the prevention and treatment of dental caries. The instability of natural antimicrobial peptides and the inability to achieve targeted sustained release limit their application in the prevention and treatment of oral caries. Synthetic antimicrobial peptides can enhance their stability and the antibacterial effect. Synthetic antimicrobial peptides can also be polymerized with common oral adhesives to reduce the incidence of microleakage after filling treatment for caries and to prevent the occurrence of secondary caries. The pH-sensitive antimicrobial peptides are slowly released to promote remineralization in the process of caries. However, the

【收稿日期】 2022-07-17; **【修回日期】** 2022-08-17

【基金项目】 国家自然科学基金项目(82101002);四川省科技厅重点研发项目(2021YFSY0011);四川省干部保健科研项目(川干研2022-901)

【作者简介】 朱贺, 硕士, Email: zhuhe882@163.com

【通信作者】 吴红崑, 教授, 博士, Email: whk811120691@163.com, Tel: 86-28-85503609

safety and biocompatibility of synthetic antimicrobial peptides are worse than those of natural antimicrobial peptides. Moreover, the combined effect of antibacterial peptides and anticaries drugs, such as fluoride, is still uncertain. Therefore, in this paper, we will review the design methods, application and underlying mechanisms of antimicrobial peptides to introduce novel methods and ideas for the prevention and treatment of dental caries.

【Key words】 dental caries; cariogenic bacteria; biofilm; oral microecology; remineralization; secondary caries; antimicrobial peptide; targeted sustained release; antibacterial effect

J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(6): 434-439.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 82101002); Key Research Project of Sichuan Province Science and Technology Department (No. 2021YFSY0011); Project of Sichuan Province Care Health Research (No. 2022-901).

抗菌肽是由5~100个氨基酸组成的具有抗菌作用的短链肽^[1]。微生物对抗菌肽产生的耐药性低,具有广阔的临床应用前景。目前抗菌肽主要有两种来源,天然抗菌肽和人工合成抗菌肽。抗菌肽按照结构可分为以下五种:α螺旋、β折叠、α螺旋和β折叠、线性延伸、环状拓扑结构^[2]。抗菌肽对于多种微生物具有抗菌作用,还有抗炎和免疫调节作用^[2]。由于抗菌肽由氨基酸构成,属于肽类物质,具有不稳定性;口腔环境中各种活性成分,如酶类、黏多糖等均可降低抗菌肽活性,影响抗菌效果;来源于其他生物的抗菌肽以及人工合成抗菌肽可能具有一定的细胞毒性和免疫原性;抗菌肽定向递送到口腔内特定部位存在一定难度,因此目前抗菌肽在龋病防治的临床应用方面尚存在一些挑战。本文将对目前常见抗菌肽种类、在龋病防治中的应用及作用机制进行综述,明确目前抗菌肽在龋病临床防治应用中的现状,为未来抗菌肽防龋研究提供参考。

1 抗菌肽的分类

抗菌肽可按照其来源分为两种:天然抗菌肽以及人工合成抗菌肽。

1.1 天然抗菌肽

常见人体自身合成分泌的天然抗菌肽有导管素LL-37(37 amino acid residues with the first two leucine residues)、组胺素(Hisatin)、防御素等。LL-37在口腔中多见,主要由中性粒细胞和上皮细胞产生,具有抗菌以及趋化单核细胞、中性粒细胞、肥大细胞、T细胞等的作用^[3]。Hisatin由口腔内唾液腺分泌。Hisatin-5可抑制白色念珠菌生长,可与细胞膜受体结合形成活性氧抑制线粒体呼吸,从而破坏线粒体和细胞膜,促进细胞死亡^[4]。常见防御

素有两种:α-防御素(human α defensin/human neutrophil peptide, HNP)和β-防御素(human beta-defensin, HBD)。HNP1~HNP4主要由中性粒细胞产生,其中HNP1~HNP3存在于唾液和龈沟液中,可抑制生物膜形成,具有防龋作用;HBD-1、HBD-2主要由口腔上皮细胞产生。防御素可通过抑制脂多糖的生成,发挥对口腔链球菌的抗菌作用^[5]。

1.2 人工合成抗菌肽

人工合成抗菌肽是根据天然抗菌肽的序列结构,以及目前肽类物质的相关研究基础,设计合成的具有抗菌、防龋、再矿化等作用的抗菌肽。目前人工合成抗菌肽按照合成方法可分为以下几类。

1.2.1 具有不同功能的结构域重组 根据现有已知抗菌肽的功能结构域,将不同抗菌肽的功能结构域结合构成新的抗菌肽,以发挥抗菌功能,如:利用富酪蛋白(statherin)的结构域以及组胺素的结构域构成的抗菌肽对龋病防治具有良好的效果^[6]。根据现有已知抗菌肽的功能结构域,将抗菌肽具有抗菌作用的功能结构域与具有矿化作用的结构域结合构成新的具有抗菌和再矿化双重作用的肽类物质,以防治早期龋病,如:将没食子酸(gallic acid, GA)接枝到LL-37的18~29位氨基酸残基(residues 18-29 of LL-37, KR12)上合成的抗菌肽GA-KR12^[7]。

1.2.2 调整原有抗菌肽氨基酸序列 根据现有已知的抗菌肽的功能结构域、氨基酸序列等,调整氨基酸序列以改变原有肽链的结构和抗菌肽的理化性质(疏水性、所带电荷等),来增强抗菌肽的抗菌能力,减少细胞毒性。抗菌肽改良沼蛙皮肤提取肽(synthesized temporin-GHa analog from Hylarana guentheri skin, GHaR)第6位和第8位的异亮氨酸和丙氨酸替换为精氨酸,可减少肽的疏水性和细

胞毒性,改良后对变异链球菌的细胞膜具有破坏作用,同时可抑制生物膜的形成^[8]。

1.2.3 重新设计新的抗菌肽 根据氨基酸性质,以及肽链的设计原理,重新设计新的抗菌肽,如:重新设计和合成的阳离子、两亲性的 α -螺旋抗菌肽(de novo design and synthesize cationic, amphipathic α -helical antimicrobial peptides, GH12)是基于 α -螺旋折叠序列(XXYY)_n(其中X指疏水残基,Y指亲水残基,n指重复数),以碱性氨基酸组氨酸(histidine, H)和疏水性氨基酸亮氨酸(leucine, L)为主要氨基酸,在N端加入了 α -螺旋常见N端氨基酸甘氨酸(glycine, G),在N端第四个氨基酸处设计加入具有两亲性的色氨酸(tryptophan, W),以便于抗菌肽作用于细胞膜。在C端添加末端正电荷,增加抗菌活性,得到新型抗菌肽GH12,其氨基酸序列为GLLW+(HLLH)₂^[9]。

2 抗菌肽防治龋病的作用机制

2.1 抑制微生物生长

由于大多数抗菌肽为带正电荷的阳离子,可与致龋菌带负电荷的细胞膜相结合,破坏细胞膜的磷酸二酯层等相关结构。目前抗菌肽对细胞膜的破坏主要有以下三种机制:①桶形板条模型,当抗菌肽浓度超过阈值时,脂质双分子层内形成抗菌肽聚集体,构成跨膜孔破坏细胞膜;②环形孔模型,抗菌肽的亲水部分与细胞膜的极性部分结合形成孔的外部,疏水部分排列在孔的内部,抗菌肽与细胞膜结合使其在孔周围弯曲,破坏细胞膜;③地毯模型,抗菌肽通过与带负电荷的磷脂结合以平行覆盖细胞膜,在高浓度的抗菌肽作用下,通过形成胶束导致细胞膜破坏^[1]。从导管素中提取的改良衍生肽(new homologue of 13-25 amino acids residue from LL-37, IG-13-1)^[10]等抗菌肽可破坏常见致龋菌变异链球菌细胞膜结构,导致细胞质外漏,促进细菌死亡。

抗菌肽可抑制真菌细胞壁的形成^[2],如LL-37与白色念珠菌的细胞壁、细胞膜结合,导致细胞膜裂解,影响内质网稳态,导致细胞中蛋白质溢出,起到抗真菌作用^[11]。Hisatin-5可依赖于钾调节转运蛋白(organism's principal K(+) transporter, Trk1p)引起白色念珠菌中三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的释放,随后与细胞表面的嘌呤能受体(purinergic receptors, P2X)结合,从而诱导信号级联反应,参与ATP的细胞外信号转导,导致细胞

死亡^[4]。抗菌肽产黄青霉Q176的抗真菌蛋白C(penicillium chrysogenum Q176 antifungal protein C, PAFC)还可通过影响白色念珠菌细胞膜通透性,诱导细胞内活性氧的产生,触发白色念珠菌的细胞凋亡^[12]。

2.2 降低细菌耐酸性

抗菌肽可降低致龋菌耐酸性,抑制致龋菌的生长。耐酸性是变异链球菌的关键毒力因子。ATP合酶(F1F0-ATP酶)可从细胞中运输氢离子并维持细胞内部pH值,是致龋菌耐酸性的决定因素^[13]。抗菌肽无花果蛋白酶(Ficin)可上调变异链球菌F1F0-ATP酶相关基因(如 $atpD$)的表达,抑制F1F0-ATP酶活性,导致细胞质酸化,抑制糖酵解的正常过程,降低细菌耐酸性^[14]。

2.3 抑制微生物产酸

抗菌肽GH12可抑制变异链球菌产酸相关基因(如 ldh)表达,抑制乳酸脱氢酶活性^[13];抗菌肽可通过调节变异链球菌的群体感应系统相关基因 $comD/E$ 和 $luxS$ 的表达,进而抑制细菌产酸。变异链球菌ComDE双组分信号调节系统由组氨酸激酶(histidine kinase, ComD)和反应调节剂(response regulator, ComE)组成,在变异链球菌对酸、抗生素、氧化压力等的环境应激反应中发挥关键作用^[15]。 $comD$ 编码组氨酸激酶受体以响应能力刺激肽(competence stimulating peptide, CSP),而 $comE$ 编码细胞内响应调节剂以介导下游基因的表达^[16]。 $luxS$ 基因编码S-核糖基同型半胱氨酸裂解酶(S-ribosyl homocysteine lyase, LuxS),该酶主要参与调节微生物物种间自诱导因子(autoinducer-2, AI-2)的合成, LuxS/AI-2群体感应系统(quorum sensing, QS)参与糖类物质转运代谢,影响变异链球菌的毒力^[17]。抗菌肽GH12可显著上调戈登链球菌、血链球菌中过氧化氢产生相关基因 $spxB$ 编码的丙酮酸氧化酶的表达,促进细菌源性过氧化氢合成,增加精氨酸代谢产生的碱来升高口腔局部环境中的pH,利于龋病防治^[18]。

2.4 抑制生物膜形成

变异链球菌通过葡糖基转移酶(glucosyltransferase, GTF)合成细胞外多糖,介导生物膜形成。抗菌肽可通过下调变异链球菌 $gtfB/C/D$ 、 $gpbB/D$ 基因表达,抑制葡糖基转移酶的生成,进而抑制生物膜形成^[13]。细胞外环境脱氧核糖核酸(extracellular DNA, eDNA)作为变异链球菌生物膜内细胞外基质的主要成分,可充当支架以支持其他细胞外

基质形成,促进生物膜形成。根据 α -螺旋蛋白折叠定律重新设计人工合成的抗菌螺旋肽G3(de novo designed helical peptide according to the law of α -helical protein folding)与eDNA相互作用,G3可以与eDNA相互作用,通过降解eDNA,破坏成熟的生物膜,导致致龋菌数量减少^[19]。人工合成抗菌十肽(synthetic antimicrobial decapeptide, KSL)可改变生物膜结构,导致生物膜结构松散、生物膜厚度降低,抑制生物膜的形成^[20]。

2.5 促进再矿化

部分新型抗菌肽对于钙离子具有高亲和力,可促进再矿化液中的沉积钙离子,促进脱矿部位再矿化,如GA-KR12中的邻苯三酚基团^[7]、由GH12和釉原蛋白亲水C端TD 17(hydrophilic C-terminal “tail” of amelogenin)组成的融合肽TVH19(fusion peptides composed of GH12 and TD 17)等^[21]。

3 抗菌肽在龋病防治中的应用

目前,由于抗菌肽在口腔环境中具有不稳定性,同时维持抗菌肽在口腔环境中长期发挥抗菌作用,仍存在一定挑战。已有研究通过改良抗菌肽结构和功能域,拓展了抗菌肽在口腔环境中应用的可能性,有望在龋病防治中发挥积极作用。

3.1 人工合成抗菌肽在龋病防治中的应用

3.1.1 间隔序列改良抗菌肽 在原有抗菌肽的基础上,使用间隔序列来设计抗菌肽衍生物,将抗菌肽衍生物与口腔科使用的粘接剂成分聚合,应用于龋病的治疗。如以GH12为基础,N-末端增加赖氨酸(lysine, K)为粘接剂中甲基丙烯酸酯(methacrylate, MA)官能化提供反应性氨基,设计由甘氨酸(glycine, G)构成的间隔区GGG和由丝氨酸(serine, S)和甘氨酸(G)构成的间隔区间SSSGGG,通过酰胺化反应将抗菌肽与牙科粘接剂中常用的甲基丙烯酸酯单体结合,构成肽单体^[22]。可防止抗菌肽从粘接材料中快速溢出,同时对变异链球菌表现出抑制作用。在此基础上,在肽链中引入羟基磷灰石结合肽(hydroxyapatite-binding peptide, HABP)衍生物,构成具有再矿化作用的抗菌肽,新合成的衍生肽在牙本质-粘接剂界面处促进脱矿化组织再矿化,同时可发挥抗菌作用,抑制致龋菌生物膜的形成^[23]。

3.1.2 两亲性抗菌肽 龋病在使用树脂充填修复时,可能由于微渗漏作用而导致继发龋,有研究使用了赖氨酸残基替换细菌凝集肽GL13NH2(bacte-

ria-agglutinating peptide)三个氨基酸残基得到的两亲性抗菌肽GL13K(three amino acid residues GL13NH2 of replaced with lysine residues)双层涂层应用于树脂充填的牙本质-粘接剂界面,高度疏水的牙本质表面可防止唾液中的物质沿牙本质-粘接剂界面扩散,有效地减少渗漏情况的发生;同时牙本质表面的阳离子抗菌肽对于口腔致龋微生物具有抗生物膜的作用,可有效防止继发龋的发生^[24]。

3.1.3 pH敏感性抗菌肽 在龋病病程中,周围环境的pH值降低,可影响抗菌肽的抗菌活性。在pH值降低时,天然抗菌肽HBD-3和LL-37抗菌活性降低^[25],人工合成抗菌肽GH12抗菌活性增强^[26]。在龋病防治方面,抗菌肽可与对pH值敏感的物质构成聚合物,当环境pH值正常时,抗菌肽与聚合物稳定结合,当环境pH值改变时,聚合物可释放抗菌肽,发挥抗菌作用。如pH响应性核壳纳米胶束甲氧基聚乙二醇-b-聚-2-(二异丙基氨基)甲基丙烯酸乙酯胶束(methoxypolyethylene glycol-b-poly-2-(diisopropylamino) ethyl methacrylate micelle, mPEG-b-PDPA)^[27]等,可作为蛋白质、抗生素等药物的纳米载体,在pH值改变时,具有不同的药物释放能力。这种模型应用于龋病模型时,可装载具有抗菌作用以及再矿化作用的肽类物质,在pH值降低时释放,发挥再矿化以及抗菌作用以阻止龋病的进展。此外,以壳聚糖作支架,分别引入带阳离子和阴离子改性的肽链,自组装成纳米胶束(nanomicelles, NMs),可在pH值改变时释放出抗菌肽。其中带相反电荷的肽位于核内,壳聚糖多糖臂位于壳外。在中性pH值条件下,纳米胶束较为稳定,pH值降低时,阴离子多肽的 β -羧酰胺键逐渐水解,暴露出的阳离子部分,导致纳米胶束释放出阳离子多肽,对细菌起到杀灭作用。如:阴离子柠檬酸酐改性聚赖氨酸侧接枝壳聚糖(anionic citraconyl anhydride(CA) modified polylysine side graft for chitosan, CS-PLL-CA)的 β -羧酸酰胺,在pH值 ≤ 6 时化合物可裂解释放出 α -聚赖氨酸侧接枝壳聚糖(α -poly(L)lysine side-grafted chitosan, CS-PLL),对微生物起到杀灭作用^[28]。

3.1.4 抗菌肽的靶向缓释 由于抗菌肽具有不稳定性,口腔环境中存在大量酶类、细胞因子等生物活性物质,可影响抗菌肽活性,降低抗菌肽作用时间,使用药物载体将抗菌肽靶向缓释,可增加抗菌肽作用时间以及作用效果。如:负载Nal-P-113的聚乙二醇复合壳聚糖纳米粒子(Nal-P-113 loaded

poly(ethylene glycol) combined chitosan nanoparticle, Nal-P-113-PEG-CSNPs)用于根面龋修复,同时可控制牙周炎护理中的牙周炎相关病原体^[29];通过构建聚乙烯醇-聚乳酸-多肽电纺纳米纤维支架(nano-fibrous scaffold of synthetic peptide/poly(vinyl alcohol)/poly L-lactic acid)可实现抗菌肽的缓释,有效降低根面龋致龋菌白色念珠菌分泌性天冬氨酸蛋白酶(secreted aspartyl proteinases 4/5/6, SAP4/5/6)的基因表达,抑制其致病作用^[30]。

3.2 抗菌肽联合其它药物在龋病防治中的应用

学者们对抗菌肽与其它药物联合使用在龋病防治中的作用进行了探索。如抗菌肽鱼精蛋白与抗菌剂 3-甲基-4-异丙基苯酚(protamine and 3-methyl-4-isopropylphenol, IPMP)共同作用可诱导细胞膜损伤,协同降低了变异链球菌的毒力^[31]。鱼精蛋白与氟化钠联合应用未表现出明显的协同抗龋作用^[31],但制备的含氟离子的磷酸钙/鱼精蛋白复合体不仅可发挥抗菌作用,同时可发挥再矿化作用^[32]。抗菌聚赖氨酸(poly- ϵ -l-lysine, ϵ -PL)和氟化锶(strontium fluoride, SrF₂)、钇稳定氧化锆(yttria-stabilized zirconia, YSZ)纳米粒子联合应用于树脂基窝沟封闭剂中,可实现离子的缓释以及良好的抗菌作用^[33],是否会影响氟离子介导的再矿化作用需要进一步深入研究。因此,抗菌肽与氟化物、抗菌药物等联合应用的效果尚不明确。

此外,机体自身产生的抗菌肽与龋病的发生有一定关联,有研究结果显示唾液中 HNP1、HNP2、HNP3 水平与儿童龋病的发生呈负相关,对龋齿具有一定的保护作用^[34]。同时,天然抗菌肽基因可作为龋齿的遗传易感性标志物,如:HBD1 的相关基因 rs1047031^[35]。

4 展 望

综上所述,抗菌肽具有良好的抗微生物、抗生物膜和促进再矿化的作用,在龋病防治、减少龋病充填治疗后的微渗漏、防止继发龋发生等方面具有良好的应用前景。已有研究将抗菌肽与金属离子、壳聚糖、生物大分子、其它具有抗菌活性的物质、脂质等化合物共轭,改进抗菌肽的特性;通过改良设计增加抗菌肽对 pH 值的反应敏感程度;将抗菌肽封装于纳米粒子、微粒系统、脂质体中,降低口腔环境对抗菌肽活性的影响,对抗菌肽进行改良,增加抗菌肽稳定性和活性。目前对于抗菌肽在龋病防治中的研究,主要集中于评价抗菌肽

的抗菌以及再矿化效果方面,关于抗菌肽安全性以及生物相容性的研究较少,但多数研究显示抗菌肽对于红细胞、牙龈成纤维细胞等无毒性或低毒性^[21];大多数抗菌肽研究集中于体外实验,抗菌肽的临床实际应用效果尚缺乏足够的临床试验证据来证明。抗菌肽与其它临床常用抗龋材料以及修复材料的协同联合应用需要进一步深入研究。如何根据现有研究基础,进一步增加抗菌肽在口腔环境中的稳定性,实现抗菌肽在口腔环境中的长效作用,仍是未来需要继续深入研究的方向。

[Author contributions] Zhu H wrote the article. Cheng XQ revised the article. Wu HK calibrated the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Parhi S, Pal S, Das SK, et al. Strategies toward development of antimicrobial biomaterials for dental healthcare applications[J]. *Bio-technol Bioeng*, 2021, 118(12): 4590-4622. doi: 10.1002/bit. 27948.
- [2] Deshayes C, Arafath MN, Apsaire-Marchais V, et al. Drug delivery systems for the oral administration of antimicrobial peptides: promising tools to treat infectious diseases[J]. *Front Med Technol*, 2021, 3: 778645. doi: 10.3389/fmedt.2021.778645.
- [3] Ridyard KE, Overhage J. The potential of human peptide LL-37 as an antimicrobial and anti-biofilm agent[J]. *Antibiotics*, 2021, 10(6): 650. doi: 10.3390/antibiotics10060650.
- [4] Sharma P, Chaudhary M, Khanna G, et al. Envisaging antifungal potential of histatin 5: a physiological salivary peptide[J]. *J Fungi*, 2021, 7(12): 1070. doi: 10.3390/jof7121070.
- [5] Diamond G, Beckloff N, Weinberg A, et al. The roles of antimicrobial peptides in innate host defense[J]. *Curr Pharm Design*, 2009, 15(21): 2377-2392. doi: 10.2174/138161209788682325.
- [6] Moussa DG, Siqueira WL. Bioinspired caries preventive strategy via customizable pellicles of saliva-derived protein/peptide constructs[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17007. doi: 10.1038/s41598-021-96622-y.
- [7] Niu JY, Yin IX, Wu W, et al. Efficacy of the dual-action GA-KR12 peptide for remineralising initial enamel caries: an *in vitro* study[J]. *Clin Oral Investig*, 2022, 26(3): 2441-2451. doi: 10.1007/s00784-021-04210-1.
- [8] Wei H, Xie Z, Tan X, et al. Temporin-like peptides show antimicrobial and anti-biofilm activities against *Streptococcus mutans* with reduced hemolysis[J]. *Molecules*, 2020, 25(23): 5724. doi: 10.3390/molecules25235724.
- [9] Wang Y, Fan Y, Zhou Z, et al. De novo synthetic short antimicrobial peptides against cariogenic bacteria[J]. *Arch Oral Biol*, 2017, 80: 41-50. doi: 10.1016/j.archoralbio.2017.03.017.
- [10] Chen Z, Yang G, Lu S, et al. Design and antimicrobial activities of LL-37 derivatives inhibiting the formation of *Streptococcus mutans* biofilm[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2019, 93(6): 1175-1185. doi: 10.1111/cbdd.13419.

- [11] Hsu C, Liao Y, Chang C, et al. *Candida albicans* sfp1 is involved in the cell wall and endoplasmic reticulum stress responses induced by human antimicrobial peptide LL-37[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(19): 10633. doi: 10.3390/ijms221910633.
- [12] Holzknecht J, Kühbacher A, Papp C, et al. The penicillium chrysogenum Q176 antimicrobial protein PAFC effectively inhibits the growth of the opportunistic human pathogen *Candida albicans*[J]. J Fungi, 2020, 6(3): 141. doi: 10.3390/jof6030141.
- [13] Wang Y, Wang X, Jiang W, et al. Antimicrobial peptide GH12 suppresses cariogenic virulence factors of *Streptococcus mutans*[J]. J Oral Microbiol, 2018, 10(1): 1442089. doi: 10.1080/20002297.2018.1442089.
- [14] Sun Y, Jiang W, Zhang M, et al. The inhibitory effects of Ficin on *Streptococcus mutans* biofilm formation[J]. Biomed Res Int, 2021; 1-11. doi: 10.1155/2021/6692328.
- [15] Zu Y, Li W, Wang Q, et al. ComDE two-component signal transduction systems in oral *Streptococci*: structure and function[J]. Curr Issues Mol Biol, 2019, 32: 201 - 258. doi: 10.21775/cimb.032.201.
- [16] Dhaked HPS, Cao L, Biswas I. Redox sensing modulates the activity of the ComE response regulator of *Streptococcus mutans*[J]. J Bacteriol, 2021, 203(23): e0033021. doi: 10.1128/JB.00330-21.
- [17] Yuan K, Hou L, Jin Q, et al. Comparative transcriptomics analysis of *Streptococcus mutans* with disruption of LuxS/AI-2 quorum sensing and recovery of methyl cycle[J]. Arch Oral Biol, 2021, 127: 105137. doi: 10.1016/j.archoralbio.2021.105137.
- [18] Jiang W, Wang Y, Luo J, et al. Effects of antimicrobial peptide GH12 on the cariogenic properties and composition of a cariogenic multispecies biofilm[J]. Appl Environ Microbiol, 2018, 84(24): e01423-18. doi: 10.1128/AEM.01423-18.
- [19] Zhang J, Chen C, Chen J, et al. Dual mode of anti-biofilm action of G3 against *Streptococcus mutans*[J]. ACS Appl Mater Inter, 2020, 12(25): 27866-27875. doi: 10.1021/acsami.0c00771.
- [20] Liu Y, Wang L, Zhou X, et al. Effect of the antimicrobial decapeptide KSL on the growth of oral pathogens and *Streptococcus mutans* biofilm[J]. Int J Antimicrob Ag, 2011, 37(1): 33-38. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2010.08.014.
- [21] Niu JY, Yin IX, Wu W, et al. Antimicrobial peptides for the prevention and treatment of dental caries: a concise review[J]. Arch Oral Biol, 2021, 122: 105022. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.105022.
- [22] Xie S, Song L, Yuca E, et al. Antimicrobial peptide-polymer conjugates for dentistry[J]. ACS Applied Polymer Materials, 2020, 2(3): 1134-1144. doi: 10.1021/acsapm.9b00921.
- [23] Yuca E, Xie SX, Song L, et al. Reconfigurable dual peptide tethered polymer system offers a synergistic solution for next generation dental adhesives[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6552. doi: 10.3390/ijms22126552.
- [24] Moussa DG, Fok A, Aparicio C. Hydrophobic and antimicrobial dentin: a peptide-based 2-tier protective system for dental resin composite restorations[J]. Acta Biomater, 2019, 88: 251-265. doi: 10.1016/j.actbio.2019.02.007.
- [25] Abou AM, Reznikov LR, Gansemer ND, et al. PH modulates the activity and synergism of the airway surface liquid antimicrobials beta-defensin-3 and LL-37[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(52): 18703-18708. doi: 10.1073/pnas.1422091112.
- [26] Jiang W, Luo J, Wang Y, et al. The pH-responsive property of antimicrobial peptide GH12 enhances its anticaries effects at acidic pH[J]. Caries Res, 2021, 55(1): 21-31. doi: 10.1159/000508458.
- [27] Zhang M, Yu Z, Lo ECM. A new pH-responsive nano micelle for enhancing the effect of a hydrophobic bactericidal agent on mature *Streptococcus mutans* biofilm[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 761583. doi: 10.3389/fmicb.2021.761583.
- [28] Pranantyo D, Kang E, Chan-Park MB. Smart nanomicelles with bacterial infection-responsive disassembly for selective antimicrobial applications[J]. Biomater Sci, 2021, 9(5): 1627 - 1638. doi: 10.1039/d0bm01382j.
- [29] Hu Y, Chen Y, Lin L, et al. Studies on antimicrobial peptide-loaded nanomaterial for root caries restorations to inhibit periodontitis related pathogens in periodontitis care[J]. J Microencapsul, 2021, 38(2): 89-99. doi: 10.1080/02652048.2020.1842528.
- [30] Keikha N, Yadegari MH, Rajabibazl M, et al. The effect of released new synthetic peptide from nanofibrous scaffold of peptide/poly (vinyl alcohol)/poly l-lactic acid on expression of secretory aspartyl proteinases 4 to 6 genes of *Candida albicans*[J]. Infect Genet Evol, 2019, 70: 36-41. doi: 10.1016/j.meegid.2019.02.015.
- [31] Fujiki M, Honda M. The investigation of synergistic activity of protamine with conventional antimicrobial agents against oral bacteria[J]. Biochem Bioph Res Co, 2020, 523(3): 561 - 566. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.01.002.
- [32] Koizumi D, Suzuki K, Togawa R, et al. Preparation of antimicrobial calcium phosphate/protamine composite powders with fluoride ions using octacalcium phosphate[J]. J Mater Sci, 2022, 33: 35. doi: 10.1007/s10856-022-06656-5.
- [33] Hesarak S, Karimi M, Nezafati N. The synergistic effects of SrF₂ nanoparticles, YSZ nanoparticles, and poly-ε-l-lysine on physico-mechanical, ion release, and antibacterial-cellular behavior of the flowable dental composites[J]. Mater Sci Eng, 2020, 109: 110592. doi: 10.1016/j.msec.2019.110592.
- [34] Ramezani J, Khaligh MR, Ansari G, et al. Association of salivary physicochemical characteristics and peptide levels with dental caries in children[J]. J Indian Soc Pedod Prev Dent, 2021, 39(2): 189-195. doi: 10.4103/JISPPD.JISPPD_251_20.
- [35] Ślebioda Z, Woźniak T, Dorocka-Bobkowska B, et al. Beta-defensin 1 gene polymorphisms in the pathologies of the oral cavity--data from meta-analysis: association only with rs1047031 not with rs1800972, rs1799946, and rs11362[J]. J Oral Pathol Med, 2021, 50(1): 22-31. doi: 10.1111/jop.13136.

(编辑 张琳)



官网