

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2017.10.012

· 综述 ·

防龋材料的研究进展

李梦琪 综述; 蓝海 审校
大理大学药学与化学学院,云南大理(671000)

【摘要】 龋病是人类常见的口腔细菌感染性疾病,严重危害人类健康。龋病的发生与致龋菌密切相关。目前对致龋菌的致病机制已有许多研究,对龋病的防治也有很多不同的方法。本文主要针对防龋材料对致龋菌的抑制效果及作用机制进行综述。

【关键词】 防龋材料; 天然植物; 龋病

【中图分类号】 R783.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2017)10-0668-04

【引用著录格式】 李梦琪,蓝海.防龋材料的研究进展[J].口腔疾病防治,2017,25(10):668-671.

The research progress of anti-caries materials LI Mengqi, LAN Hai. College of pharmacy and chemistry, Dali University, Dali 671000, China

Corresponding author: LAN Hai, Email: lanhai8696@126.com, Tel: 0086-872-2257414

【Abstract】 Dental caries is a common oral infectious disease in humans. It is seriously harmful to human's health. Dental caries is closely related to the cariogenic bacteria. Now, there are many studies on the pathogenic mechanism of the cariogenic bacteria. There are many different methods to prevent dental caries. In this paper, we mainly reviewed the inhibitory effect and mechanism of anti-caries materials on cariogenic bacteria.

【Key words】 Anti-caries materials; Natural plants; Dental caries

龋病是人类常见的口腔性疾病,具有人群发病率高,覆盖率广等特点。人们很早就对与龋病相关的细菌进行了研究。研究发现致龋菌的生长和产酸是导致龋齿发生的重要条件,致龋菌在牙齿表面的黏附是产酸的重要前提。不同的致龋菌之间存在着相互作用,而且其他细菌对致龋菌的致龋作用也有一定的影响。近年来,对防龋措施的研究逐渐深入,不仅发现了许多天然的防龋药物,更发现了许多人工合成的化合物也具有防龋作用。本文主要对近年来研究的防龋材料进行综述。

1 天然防龋植物

1.1 柠檬

韩慧等^[1]研究发现柠檬提取物(lemon peel ex-

tracts, LPE)对致龋菌有明显的抑制作用。LPE可有效抑制细菌进入生长期而且生物安全性良好,是有前景的防龋药物。张向宇^[2]研究发现柠檬提取物对变形链球菌的黏附性有抑制作用。余志芬^[3]研究发现柠檬提取物对变形链球菌葡糖基转移酶和细胞外多糖的合成、变形链球菌蔗糖酶活性、变形链球菌乳酸脱氢酶活性及糖代谢产酸能力具有抑制作用,并且随着药物浓度的升高其抑制作用增强。陈菲菲^[4]研究发现柠檬提取物抑制变形链球菌葡糖基转移酶基因转录水平的表达,并且柠檬提取物的溶液均能明显抑制变异链球菌 gtfB、gtfC、gtfD 3种基因转录水平的表达。陈思佳^[5]研究发现柠檬精油等提取物能抑制变形链球菌牙菌斑生物膜的形成且对变形链球菌 luxS 基因的表达具有抑制作用。张晨等^[6]研究发现柠檬精油、柠檬烯等对变形链球菌表面疏水性及黏附具有抑制作用,且在一定范围内其抑制作用随浓度增大而逐渐增加。

【收稿日期】 2016-10-17; **【修回日期】** 2016-12-15

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81260512)

【作者简介】 李梦琪,在读研究生,硕士, Email:1014808073@qq.com

【通信作者】 蓝海,教授,本科, Email:lanhai8696@126.com

1.2 紫地榆

汪春平等^[7]研究发现紫地榆正丁醇萃取物对变形链球菌、粘性放线菌的生长和产酸都具有较强的抑制作用,而且对变形链球菌产酸能力的影响比对粘性放线菌强。杨淋等^[8]研究发现紫地榆乙酸乙酯萃取物和水萃取物能够对粘性放线菌的生长、产酸和黏附产生抑制作用。蓝海等^[9]研究了紫地榆不同溶剂提取物对牛切牙脱矿的影响,研究发现紫地榆经不同溶剂的提取物处理牛切牙后抗酸脱矿的作用效果不同,其中醇提物的抗龋效果最好。杨晓莉等^[10]研究了紫地榆不同活性部位对牛切牙抗酸与再矿化研究,研究发现紫地榆乙醇浸膏不溶物部位与水溶物部位对人工脱矿釉质均有再矿化作用,且不溶物成分作用强于水溶物成分。杨淋等^[11]研究了紫地榆的乙酸乙酯提取物和水提取物对粘性放线菌的作用,研究证实其对粘性放线菌的产酸和黏附有一定的抑制作用。

1.3 厚朴

冯瑾等^[12]研究发现厚朴的活性成分厚朴酚对5种致龋菌(变形链球菌、血链球菌、内氏放线菌、粘性放线菌、乳酸杆菌)有良好的抑制作用,并对5种致龋菌的产酸能力有一定程度的抑制。徐春生^[13]对厚朴酚牙膏研究和临床试验发现当厚朴酚与厚朴酚用量在0.006%~0.5%时,该牙膏对变形链球菌具有明显的抑制作用。李婷^[14]研究了厚朴酚对变形链球菌生物膜的产酸、耐酸、胞外多糖形成及生物膜形成能力等相关致龋毒力因子的转录表达的影响,研究发现厚朴酚对变形链球菌生物膜的生长活性有良好的抑制作用,并且能抑制其致龋毒力因子 *ffh*、*gtf D*、*pdp* 等基因片段的 mRNA 的转录表达,从而抑制细菌的生长。殷其蕾等^[15]研究发现厚朴提取物对4种口腔致病菌的生长具有较强抑制作用,速效杀菌,并对致龋菌的黏附具有抑制形成和促进瓦解的双效作用。

1.4 茶叶

肖悦等^[16]研究了茶多酚的防龋机制,研究发现茶多酚溶液能对致龋菌的胶原黏附产生抑制作用,且抑制作用随茶多酚溶液浓度的升高而逐渐增强。王萍等^[17]研究发现复方茶多酚含漱液对正畸患者口腔中变形链球菌有抑制作用。齐芳芳^[18]研究发现,茶多酚对早期人工根面龋的发展有抑制作用。鲁晓晴等^[19]研究发现不同茶叶的水浸液

对口腔致龋菌的生长具有抑制作用。郭洁^[20]研究发现茶多酚可以有效减少牙体硬组织中钙离子的溶出,抑制牙骨质的脱矿,具有抑制根面龋的作用。陈冉冉^[21]研究发现:茶多酚可以抑制变形链球菌的生长,升高菌液的 pH。抑制机制主要与细菌壁的破坏和细菌外形异常有关。谢莉^[22]研究发现茶叶能抑制变形链球菌产生的胞外聚合物,且浓度越高,粘附的菌体数量减少,表明红茶对变形链球菌在牙釉质上黏附有抑制作用。

1.5 五倍子

谢倩等^[23]研究了天然药物五倍子提取物对致龋菌生长的影响,发现五倍子鞣质及其各成分均能抑制口腔致龋菌的生长,但对细菌没有杀灭作用。李娜^[24]研究发现五倍子单宁酸对变形链球菌有抑制作用,甚至有杀菌作用。朱炳^[25]研究发现五倍子粗提取物中的水解性鞣质没食子鞣酸可以抑制口腔中致龋菌的生长,且对变形链球菌的抑制作用最强。王瑞等^[26]研究发现五倍子中没食子酸鞣质对致龋菌所形成的生物膜有抑制作用和清除作用。赵今^[27]研究发现五倍子不同提取组分对5种主要与致龋密切相关细菌的生物膜生长具有很好的抑制及清除的作用。郭靖^[28]研究发现,五倍子鞣质组釉质样品龋损体部有再矿化现象的发生,证明五倍子鞣质具有促进早期牙釉质龋再矿化的作用。

2 人工合成防龋化合物

2.1 微生态调节剂

Yangaida^[29]发现苹果多酚能抑制牙菌斑的形成,因此有防龋作用。董波等^[30]研究了苹果多酚作为微生态调节剂对窝沟致龋菌的作用,结果证实苹果多酚可导致窝沟主要致龋菌群失调,对变形链球菌有显著的抑制作用,抑制作用随着药物浓度的增加而增大。苹果多酚可能是一种潜在的口腔致龋菌菌群的微生物调节剂,从而减少龋病的发生。

2.2 生物活性玻璃

生物活性玻璃是由钠、钙、磷、硅等氧化物组成的具有生物活性的新型生物材料,能够有效治疗牙本质过敏症和再矿化早期龋^[31]。Stoor等^[32]也证明了生物活性玻璃能够杀灭多种细菌。Zhang^[33]研究了不同生物玻璃的抑菌浓度,并推测生物玻璃的抑菌能力与其溶液的 pH 有关。许玉婷^[34]研究了生物活性玻璃对致龋菌及龈上菌斑的

抗菌效果,结果显示,生物活性玻璃对变形链球菌、粘性放线菌和血链球菌均具有抑制和杀菌作用,且对粘性放线菌的抑制作用最强,其次是变形链球菌,最弱是血链球菌,而对变形链球菌的杀菌能力最强,血链球菌次之,最弱是粘性放线菌。王尹等^[35]发现生物活性玻璃对致龋菌有明显的抑制作用,不仅能够抑制细菌的生长繁殖,而且具有一定的杀菌作用。Vollenweide等^[36]研究发现生物活性玻璃促进早期釉质龋的再矿化,有良好的发展前景。

2.3 羧甲基壳聚糖锌复合物材料

Lynch^[37]研究发现锌离子可以抑制口腔菌斑的生长,Liu^[38]研究发现抗菌活性肽具有抑菌效果,吴园园等^[39]研究了羧甲基壳聚糖锌(carboxymethyl chitosan zinc, CMCSZ)和羧甲基壳聚糖锌-活性肽复合物材料(carboxymethyl chitosan zinc-active peptide complex material, CMCSZP)对常见致龋菌的抑菌作用,各项研究结果显示CMCSZ和CMCSZP对4种致龋菌(变形链球菌、乳酸杆菌、血链球菌、粘性放线菌)均具有抑菌活性,且同等浓度下CMCSZP的抑菌活性更好。李长春等^[40]等研究发现将纳米羧甲基壳聚糖氟化钠涂抹于牙齿上可以抑制致龋菌的生长和牙釉质的脱矿。

2.4 人工合成抗菌肽

Steen^[41]早期研究表明,十肽对变形链球菌具有抑制作用。刘奕等^[42]研究发现人工合成抗菌肽十肽对变形链球菌、嗜酸乳杆菌、血链球菌等致龋菌均有抑菌作用,并且对变形链球菌有杀菌作用,并且经蛋白质组学研究发现变形链球菌经十肽处理后烯醇酶等标志性蛋白质的表达改变从而达到防龋的目的^[43],而且十肽在作用过程中不具有耐药性,是具有良好前景的防龋药物。Theberge等^[44]研究发现十肽的抑菌和杀菌作用主要是通过溶解真菌细胞,破坏其细胞膜和毒力因子。王丽娜^[45]研究发现人工合成抗菌肽KSL在短时间内就能对变形链球菌具有抑制甚至杀菌作用,但其临床实用性还需进一步研究。童忠春^[46]研究发现nisin抗菌肽对于变形链球菌具有抑制作用,并与NaF或洗必泰对变形链球菌具有协同抑菌性。

各项研究表明,龋病的发生是由多种因素引起的,致龋菌是导致龋病的重要因素,口腔内的细菌相互作用、相互影响,因此对其进行更深入的研究有利于降低龋病的发病率,对人类社会生活具有重要的影响。除致龋菌的作用外,口腔中的其

他细菌也会对龋病的发生和发展产生影响。另外,个体全身疾病也会对致龋菌的致龋作用有不容忽视的影响,因此我们对龋病防治措施的选择需要综合考虑。

参考文献

- [1] 韩慧,张向宇,杨丽杰,等.柠檬提取物对口腔致龋菌生长影响的研究[J].口腔医学研究,2013,28(2):117-124.
- [2] 张向宇,郭卯丁,李晓眠.柠檬提取物抗变形链球菌附着作用的研究[J].现代口腔医学杂志,2008,17(5):587-589.
- [3] 余志芬.柠檬提取物对变形链球菌致龋相关酶活性及代谢产物的影响[D].天津:天津医科大学,2010:3-35.
- [4] 陈菲菲.柠檬提取物对变异链球菌葡糖基转移酶基因转录水平表达的影响[D].天津:天津医科大学,2011:4-20.
- [5] 陈思佳.柠檬精油等提取物对变形链球菌lux S基因的影响[D].天津:天津医科大学,2015:5-31.
- [6] 张晨,刘雅丽,陈思佳,等.柠檬精油,柠檬烯,茶多酚对变形链球菌表面疏水性及黏附的影响[J].实用口腔医学杂志,2016,32(4):471-474.
- [7] 汪春平,吴利先,王涛,等.紫地榆正丁醇萃取部位对两种致龋菌生长、产酸的影响[J].时珍国医国药,2015,26(7):1569-1571.
- [8] 杨淋,蓝海.紫地榆两种不同溶剂萃取物对变异链球菌的体外实验[J].中成药,2015,37(8):1843-1845.
- [9] 蓝海,张星星.天然药物紫地榆不同溶剂提取物对牛切牙脱矿的动力学研究[J].安徽农业科学,2010,38(32):18124-18125.
- [10] 杨晓莉,王芳芹,张俊,等.紫地榆不同溶剂提取物对防龋活性部位的研究[J].中成药,2014,36(10):2074-2078.
- [11] 杨淋,王涛,蓝海.紫地榆的乙酸乙酯部分和水部分抗粘性放线菌的体外研究[J].大理学院学报,2015,14(4):8-11.
- [12] 冯瑾,李继遥,周学东.厚朴活性成分对致龋菌生长和产酸影响的体外研究[J].四川大学学报,2007,38(3):456-458.
- [13] 徐春生.防龋牙膏的配方设计[J].口腔护理用品工业,2012,22(4):25-29.
- [14] 李婷.厚朴酚对变形链球菌生物膜致龋毒力因子作用的研究[D].佳木斯:佳木斯大学,2010:15-31.
- [15] 殷其蕾,刘勇,詹先王,等.厚朴提取物对于4种常见口腔致病菌生长和黏附的作用[J].中国药理学杂志,2011,46(17):1356-1361.
- [16] 肖悦,刘天佳,詹玲,等.茶多酚影响致龋菌在胶原粘附的研究[J].华西口腔医学杂志,2000,18(5):340-342.
- [17] 王萍,罗慧琼,张福军,等.复方茶多酚含漱液对正畸儿童牙面菌斑中致龋菌的影响[J].中国微生态学杂志,2010,22(7):623-625.
- [18] 齐芳芳.茶多酚,厚朴酚抑制早期人工根面龋作用的实验研究[D].石家庄:河北医科大学,2011:8-26.
- [19] 鲁晓晴,王斌.茶叶水浸液对口腔致病菌抑菌效果的研究[J].中国消毒学杂志,2010,26(1):25-27.
- [20] 郭洁.茶多酚溶液抑制人工根面龋作用的实验研究[D].石家庄:河北医科大学,2010:9-27.
- [21] 陈冉冉,傅柏平.茶色素抑制变形链球菌的实验研究[J].口腔医学,2007,27(4):181-183.

- [22] 谢莉. 利用茶叶有效成分预防年轻恒牙窝沟龋的初步研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2016: 9-28.
- [23] 谢倩, 李继遥, 左渝陵, 等. 天然药物五倍子提取物对致龋菌生长的影响[J]. 华西口腔医学杂志, 2005, 23(1): 82-84.
- [24] 李娜. 五倍子单宁酸对变异链球菌作用的初步研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2013: 21-24.
- [25] 朱炳. 天然药物五倍子与氟化物防龋的效果的比较研究[D]. 成都: 四川大学, 2003: 4-12.
- [26] 王瑞, 唐荣银, 刘进, 等. 五倍子水提取物对菌斑生物膜形成过程中表面形态的影响[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2007, 17(7): 383-386.
- [27] 赵今, 朱炳, 周学东, 等. 五倍子不同组分对口腔细菌生物膜的清除效应[J]. 实用口腔医学杂志, 2007, 23(1): 23-27.
- [28] 郭靖. 五倍子鞣质促进早期釉质龋再矿化作用的HRTEM研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2014: 4-13.
- [29] Yanagida A, Kanda T, Tanabe M, et al. Inhibitory effects of Apple polyphenols and related compounds on cariogenic factors of mutans streptococci[J]. J Agric Food Chem, 2000, 48(11): 5666-5671.
- [30] 董波, 郭欢欢, 崔刚, 等. 苹果多酚作为微生态调节剂对窝沟致龋菌调节作用的研究[J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(12): 1383-1385.
- [31] Walsh LJ. Contemporary technologies for remineralization therapies: A review[J]. Inter Dent Sa, 2009, 11(6): 6-16.
- [32] Stoor P, Söderling E, Salonen JI. Antibacterial effects of a bioactive glass paste on oral microorganisms[J]. Acta Odontol Scand, 1998, 56(3): 161-165.
- [33] Zhang D, Leppäranta O, Munukka E, et al. Antibacterial effects and dissolution behavior of six bioactive glasses[J]. J Biomed Mater Res A, 2010, 93(2): 475-483.
- [34] 许玉婷, 王梦婷, 武琼, 等. 生物活性玻璃对致龋菌及龈上菌斑的抗菌效果研究[J]. 口腔医学, 2014, 34(3): 167-170.
- [35] 王尹, 王瑀, 董波, 等. 生物活性玻璃对早期人工釉质龋的再矿化[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(21): 3870-3876.
- [36] Vollenweider M, Brunner TJ, Knecht S, et al. Remineralization of human dentin using ultrafine bioactive glass particles[J]. Acta Biomater, 2007, 3(6): 936-943.
- [37] Lynch RJ. Zinc in the mouth, its interactions with dental enamel and possible effects on caries[J]. Int Dent J, 2011, 61(Suppl 3): 46-54.
- [38] 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 Agents, 2011, 37(1): 33-38.
- [39] 吴园园, 宋佳, 邓婧, 等. 羧甲基壳聚糖锌复合材料对常见致龋菌的抑菌作用[J]. 上海口腔医学, 2015, 24(5): 530-534.
- [40] 李长春, 许晓燕, 徐全臣, 等. 纳米羧甲基壳聚糖氟化钠涂膜预防龋齿的实验室研究[J]. 中国药房, 2015, 26(16): 2212-2215.
- [41] Steen H, Mann M. The ABC's (and XYZ's) of peptide sequencing[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2004, 5(9): 699-711.
- [42] 刘奕, 费伟, 王艳君, 等. 十肽对变异链球菌作用的差异蛋白质组学研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2015, 33(2): 187-191.
- [43] 刘奕, 费伟, 王丽娜, 等. 十肽对变异链球菌生物膜生长和结构影响的实验研究[J]. 国际口腔医学杂志, 2015, 42(4): 401-405.
- [44] Theberge S, Semlali A, Alamri A, et al. C. albicans growth, transition, biofilm formation, and gene expression modulation by antimicrobial decapeptide KSL-W[J]. BMC Microbiol, 2013, 13(1): 246.
- [45] 王丽娜, 史春, 刘启成, 等. 抗菌肽对高龋患者口内变异链球菌生长的影响[J]. 大连医科大学学报, 2010, 32(5): 543-546.
- [46] 童忠春. Nisin 抗菌肽抑制致龋菌和根管感染致病菌的体外研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2010: 48-76.

(编辑 罗燕鸿, 李梅)