

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.202440225

· 综述 ·

群体感应变异链球菌与白色念珠菌致龋作用中的研究进展

廖桢桢¹, 李文秀², 梁燕³

1. 贵州医科大学口腔医学院, 贵州 贵阳(550001); 2. 贵州医科大学附属口腔医院牙周黏膜科, 贵州 贵阳(550001); 3. 贵州医科大学附属口腔医院牙体牙髓科, 贵州 贵阳(550001)

【摘要】 龋病是严重危害人类口腔健康的主要疾病,由众多微生物构成的牙菌斑生物膜是龋病发生的始动因子,抑制生物膜的形成已然成为龋病防治的研究重点。变异链球菌和白色念珠菌作为口腔中常见的致病菌,与龋病的发生息息相关,二者间的相互作用可导致龋病发病呈现侵袭性和暴发性。近年来,众多研究发现白色念珠菌通过与变异链球菌的相互作用促进龋病的发生,包括物理黏附作用,促进细胞外多糖(exopolysaccharides, EPS)产生,降低微生态环境 pH 值、形成高致龋性的酸性环境,分泌群体感应分子引发群体感应。群体感应系统作为微生物间的通信机制,主要包括自诱导肽(autoinducing peptide, AIP)系统、自诱导物-2分子(autoinducer-2, AI-2)系统和酰基高丝氨酸内酯(Acyl-homoserine lactone, AHL)系统3种主要类型。目前,群体感应已被证明可通过激活微生物致病相关基因的表达、促进EPS合成和生物膜形成等,从而促进疾病的发生。变异链球菌的群体感应系统CSP-ComDE和ComRS系统使其能够在不利生存的极端环境中存活并致病,而白色念珠菌的群体感应系统主要由法尼醇介导,对白色念珠菌酵母-菌丝转化具有负调控作用。研究二者的群体感应现象有助于龋病的病因学研究。近年已有诸多研究报道群体感应抑制剂在抗微生物方面的应用,研究微生物的群体感应系统及抑制剂将有助于龋病的防治。随着生物膜相关研究领域日益受到关注,微流控和/或芯片实验室技术成为深入研究生物膜形成过程和群体感应行为的新方法。笔者对变异链球菌及白色念珠菌的致龋作用、群体感应系统及群体感应抑制剂进行综述。

【关键词】 龋病; 龋病防治; 生物膜; 变异链球菌; 白色念珠菌; 群体感应; 群体感应抑制剂; 跨界作用

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2025)04-0328-08

【引用著录格式】 廖桢桢, 李文秀, 梁燕. 群体感应在变异链球菌与白色念珠菌致龋作用中的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2025, 33(4): 328-335. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.202440225.

Research progress on quorum sensing in the caries-causing effects of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* LIAO Zhenzhen¹, LI Wenxiu², LIANG Yan³.

1. College of Stomatology of Guizhou Medical University, Guizhou 550001, China; 2. Department of Periodontal Mucosa, Stomatological Hospital of Guizhou Medical University, Guizhou 550001, China; 3. Department of Endodontics, Stomatological Hospital of Guizhou Medical University, Guizhou 550001, China

Corresponding author: LIANG Yan, Email: liangyan1661@sina.com, Tel: 86-851-88549495

【Abstract】 Dental caries is a major disease that seriously endangers human oral health. Dental plaque biofilm composed of many microorganisms is the primary factor of dental caries. Inhibiting biofilm formation has become the focus of research on the prevention and treatment of dental caries. *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*, as common pathogenic bacteria in the oral cavity, are closely related to the occurrence of dental caries. The interaction between the two can lead to the rapid onset of dental caries. In recent years, many studies have found that *Candida albicans* pro-

【收稿日期】 2024-06-14; **【修回日期】** 2024-08-05

【基金项目】 贵州省科技厅基金(黔科合基础-ZK[2024]一般252)

【作者简介】 廖桢桢, 住院医师, 硕士, Email: 1308562977@qq.com

【通信作者】 梁燕, 主任医师, 硕士, Email: liangyan1661@sina.com, Tel: 86-851-88549495



微信公众号

motes the occurrence of caries by interacting with *Streptococcus mutans*, including physical adhesion, promoting the production of exopolysaccharides (EPS), reducing the pH of the microecological environment, forming a highly cariogenic acidic environment, and secreting quorum sensing molecules to trigger quorum sensing. As a communication mechanism between microorganisms, the quorum sensing system mainly includes three main types: autoinducing peptide (AIP) system, autoinducer-2 (AI-2) system, and Acyl-homoserine lactone (AHL) system. At present, quorum sensing has been shown to promote the occurrence of diseases by activating the expression of microbial pathogenicity-related genes, promoting EPS synthesis and biofilm formation. The CSP-ComDE and ComRS quorum sensing systems of *Streptococcus mutans* allow the bacteria to survive and cause disease in extreme environments that are unfavorable for survival, while the quorum sensing system of *Candida albicans* is mainly mediated by farnesol, which has a negative regulatory effect on the yeast-hyphae transformation of *Candida albicans*. Studying the quorum sensing phenomenon of the two bacteria is helpful to understand the etiology of caries. In recent years, many studies have reported the use of quorum sensing inhibitors in anti-microbial applications. The study of microbial quorum sensing systems and inhibitors will help the prevention and treatment of caries. With the increasing interest in biofilm-related research, and a new method for in-depth study of the biofilm formation process and quorum sensing behavior using microfluidic and chip laboratory technology is proposed. The author summarizes the cariogenic effects, the quorum sensing system and quorum sensing inhibitors of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*.

【Key words】 dental caries; caries prevention; biofilm; *Streptococcus mutans*; *Candida albicans*; quorum sensing; quorum sensing inhibitors; cross field

J Prev Treat Stomatol Dis, 2025, 33(4): 328-335.

【Competing interests】 This study was supported by the grants from Guizhou Provincial Science and Technology Department Fund (Guizhou Science and Technology Foundation-ZK [2024] General 252).

龋病是口腔中最常见的疾病之一,是以细菌为主多种因素作用下,发生于牙体硬组织的慢性进行性破坏性疾病。龋病的发生可导致牙体组织缺损,若未及时治疗可发展为牙髓炎、根尖周炎甚至失牙,严重者可引发菌血症及细菌性心内膜炎,危害患者的生命健康^[1-2]。目前公认的龋病病因是“四联因素学说”,包括微生物、食物、宿主和时间,其中,细菌相互黏附并被细胞外基质包裹而成的微生物群落被称为牙菌斑生物膜,是龋病发生的始动因子^[3-4]。因此,抑制微生物的生长、毒力及生物膜的形成已然成为龋病防治的重要研究方向之一。变异链球菌(*Streptococcus mutans*, *S. mutans*)是目前公认的主要致龋菌,与龋病的发生密切相关。除*S. mutans*外,在低龄儿童龋的牙菌斑生物膜中,还可检测到大量的白色念珠菌(*Candida albicans*, *C. albicans*),其在患龋儿童口腔中的测出率高达77%~83%,而在健康个体中仅为6%~12%,提示*C. albicans*可能协同促进龋齿的发生^[5]。群体感应作为微生物中一种普遍存在于微生物中的细胞间通信机制,对生物膜的发育和成熟起着重要调控作用。基于群体感应系统的重要作用,近年针对群体感应进行抗微生物感染的研究逐渐增加,抑制群体感应的小分子化合物称为群体感应抑制剂

(quorum sensing inhibitors, QSIs),目前已有多种天然及合成的QSIs被开发应用于感染性疾病。因此,本文就这两种细菌的致龋作用、群体感应系统及其相关QSIs进行综述,以探讨未来QSIs在龋病防治中的应用前景。

1 *S. mutans* 和 *C. albicans* 的致龋作用

1.1 *S. mutans* 的致龋作用

*S. mutans*是在牙菌斑生物膜中发现的革兰氏阳性兼性厌氧菌,其可通过产酸性、耐酸性、对牙面的黏附作用、合成细胞外多糖(exopolysaccharides, EPS)、生物膜形成及对环境应激的适应能力发挥致龋作用^[6]。在没有蔗糖或细菌黏附的早期阶段,*S. mutans*黏附并聚集于牙齿表面^[7]。当蔗糖存在时,*S. mutans*分泌的葡糖基转移酶(glucosyltransferase, gtf),包括gtfB、gtfC和gtfD,利用蔗糖分解产生的葡萄糖作为底物合成EPS。EPS在生物膜中提供了重要的物理支架,促进微生物在牙齿上的黏附和聚集,导致菌斑-牙界面层产生低pH值的酸性微环境,从而促使牙齿脱矿,形成龋齿^[8-9]。

1.2 *C. albicans* 的致龋作用

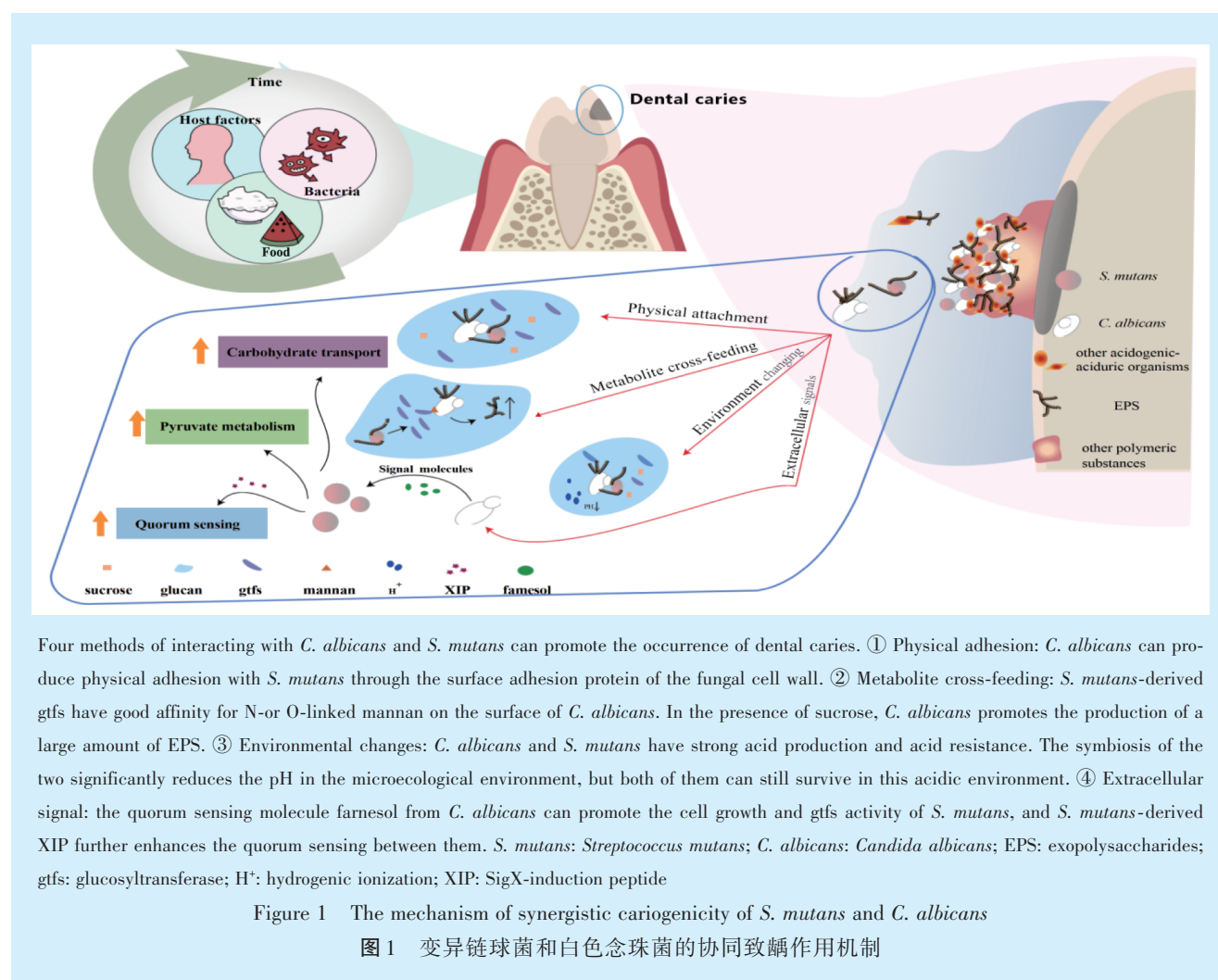
*C. albicans*是一种广泛存在于人体的口腔、胃肠道或生殖道中的革兰氏阳性真菌微生物。它具

有高度的形态灵活性,在不同的环境中,可以酵母、菌丝或假菌丝的形式存在^[10-11]。其致病性依赖于酵母和菌丝之间的形态转换、细胞表面黏附素和侵袭素的表达、生物膜的形成等^[12-13]。*C. albicans*通过黏附素与唾液膜之间强烈的相互作用完成在牙釉质上的初始黏附^[14]。研究表明,*C. albicans*具有强大的产酸性和耐酸性,可代谢食物中的碳水化合物产生大量的羧酸,促进高致龋性的酸性环境形成,并在该环境下继续黏附并形成牙菌斑生物膜,促进龋病发生,因此*C. albicans*在龋病发生过程中具有重要作用^[15]。

1.3 *S. mutans*和*C. albicans*的协同致龋作用

研究发现,*C. albicans*和*S. mutans*可通过以下4种相互作用促进龋病发生:①微生物间的物理黏

附作用:*C. albicans*可以通过真菌细胞壁的表面黏附蛋白与*S. mutans*产生物理黏附作用;②代谢产物交互作用:*C. albicans*能够利用*S. mutans*分解产生葡萄糖和果糖提高自身生长。此外,*S. mutans*来源的gtfs对*C. albicans*表面的N-或O-连接的甘露聚糖具有良好的亲和力,蔗糖存在的情况下,*C. albicans*的存在促使其产生大量的EPS;③环境改变:*C. albicans*和*S. mutans*均具有很强的产酸和耐酸能力,二者共生导致微生态环境pH值降低至4.5,且二者依然能够存活并致病;④胞外信号:包括信号分子、群体感应分子(quorum sensing molecules, QSMs)和其他因子^[16-18],以上4种相互作用方式可显著提高牙菌斑生物膜的毒力,导致龋病发病呈现侵袭性和暴发性(图1)。



2 *S. mutans*和*C. albicans*的群体感应系统

群体感应是一种细胞间的信号传导方式,微生物通过释放QSMs激活下游多种细胞产生应答,当其达到临界阈值时发生调控反应,导致群体感

应依赖的靶基因协同表达或抑制^[19-20]。目前,群体感应已被证明能够激活微生物的多种细胞进程,如致病相关基因的表达、毒素产生、EPS合成和生物膜形成等,进而促使疾病的发生。此外,多种微

生物在群体感应进化过程中获得了抵抗抗生素的能力,从而提高自身在抗生素胁迫下的存活率^[21-22]。

细菌中的群体感应系统由两个主要部分组成:QSMs和受体蛋白。QSMs与其受体结合后激活靶基因,进而在细菌中执行相应的功能^[23]。目前研究最多的QSMs包括自诱导肽(autoinducing peptide, AIP)、自诱导物-2分子(autoinducer-2, AI-2)和酰基高丝氨酸内酯(Acyl-homoserine lactone, AHL) 3种^[24],根据3种QSMs的不同作用,群体感应系统被分为以下3种主要类型。①AIP系统:AIP是革兰氏阳性菌中调节细胞内通讯的寡肽^[25],既能以完整的小寡肽形式直接或间接地调节基因表达,还可通过双组分调节系统传递信号,进而激活靶基因的转录调节因子^[26-27]。②AI-2系统:AI-2介导的群体感应系统广泛存在于革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌中,其信号分子AI-2被认为是种间通讯分子^[28]。目前,AI-2介导的群体感应途径已被证明可以调节细菌在种内或种间交流中的基因表达和生理行为^[29]。③AHL系统:是革兰氏阴性菌中的群体感应系统,AHL由LuxI型合成酶产生,通过与LuxR受体结合进入细胞进而调控细菌生物膜的形成^[30-31]。

2.1 *S. mutans* 的群体感应系统

*S. mutans*具有高度保守的、肽介导的群体感应系统,由能力刺激肽(competence stimulating peptide, CSP)依赖的信号转导系统调控,主要调节细菌对环境变化刺激的适应性反应^[32],这是*S. mutans*暴露于不利于生存的环境中,如极端营养缺乏或过量、低pH、高渗透压、氧化以及抗菌药物或抗生素等,却依然能够存活并致病的原因。

*S. mutans*的群体感应系统主要由CSP和ComDE双组分信号转导系统组成^[33]。在外界刺激条件下,ComC将产生前肽CSP,经ComAB加工成CSP后运输至细胞外。当CSP达到阈值浓度时,将激活ComDE双组分系统,导致早期感受态基因的表达以控制免疫蛋白和细菌素的转录^[34-35],进而对*S. mutans*的毒力产生影响。*S. mutans*的另一个群体感应系统是ComRS系统,ComS可编码产生SigX诱导肽(SigX-induction peptide, XIP),当XIP达到阈值浓度后可与胞浆受体ComR形成复合物上调SigX的表达,进而形成正反馈调节通路并控制负责DNA摄取和整合的晚期能力基因的表达^[36],最终影响*S. mutans*的存活和致病性。

此外,近年有学者在链球菌中发现LuxS蛋白是AI-2生物合成所必需的,*S. mutans*中luxS基因的突变会导致生物膜形成缺陷^[37],而*S. mutans*中的LuxS与CSP和ComDE系统之间存在串扰,缺乏ComCDE也将导致AI-2产生减少^[33],这表明AI-2途径是药物控制*S. mutans*毒力的潜在靶点。

2.2 *C. albicans* 的群体感应系统

随着近年来对真菌群体感应系统研究的深入,多种真菌来源的QSMs已被证明参与混合生物膜中各种微生物间的协同或拮抗作用^[38-39]。目前,已知*C. albicans*包括以下4种类型的QSMs:①2-苯乙醇和色醇:分别来源于苯丙氨酸和色氨酸;②未知结构的MARS分子;③法尼醇及其衍生物法尼酸;④酪醇。其中,法尼醇是迄今为止研究最为广泛的信号分子^[40]。

法尼醇是由*C. albicans*中的法尼酰基焦磷酸盐(farnesyl pyrophosphate, FPP)经酶促去磷酸化产生的甾醇合成途径的副产物^[41]。在*C. albicans*中,法尼醇通过影响丝状生长负调控因子Nrg1的两条途径抑制*C. albicans*菌丝生长。第一条途径是cAMP-PKA信号通路,法尼醇阻断腺苷酸环化酶Cyr和随后的催化亚基PKA Tpk2的活性,从而不降低Nrg1基因的表达。另外,法尼醇还阻断了Cup9的降解,进而失去对SOK1编码基因的抑制,而SOK1不降解Nrg1,Nrg1保持稳定。在这两种情况下,Nrg1基因编码的阻遏物都保持活性,从而阻断*C. albicans*的酵母-菌丝转化^[42-43],阻止细胞黏附,抑制生物膜形成以及促使生物膜脱落。因此,法尼醇或可作为替代药物治疗*C. albicans*感染性疾病。近年来,研究发现多种天然和合成的法尼醇类似物可用作*C. albicans*毒力二态性的抑制剂^[43],更有研究将法尼醇与纳米技术结合,发现对比游离的法尼醇,低浓度的法尼醇纳米粒便能显著抑制生物膜形成^[44],为法尼醇在防治口腔疾病中的应用提供了新的可能。

2.3 *S. mutans* 和 *C. albicans* QSMs 的跨界作用

2.3.1 CSP和XIP的跨界作用 有研究发现,*S. mutans*分泌的CSP可抑制*C. albicans*菌丝形成^[45]。此外,*S. mutans*的XIP能够通过下调Ras1-cAMP-Efg1通路的基因表达,降低该通路中的cAMP和ATP水平,从而抑制*C. albicans*菌丝发育和生物膜的形成,有效地抑制了*C. albicans*的毒力^[46]。

2.3.2 法尼醇的跨界作用 *C. albicans*分泌的法尼醇能够减少*C. albicans*和*S. mutans*的混合生物膜

形成及代谢活性,并且 *S. mutans* 对法尼醇的敏感性高于 *C. albicans*。此外,法尼醇可能通过增加 *S. mutans* 的细胞通透性,并直接作用于F-ATP酶,从而减少了 *S. mutans* 胞内多糖和EPS的产生^[47]。值得注意的是,法尼醇对 *S. mutans* 的生长呈现双向调控作用,低浓度的法尼醇(25 $\mu\text{mol/L}$)将促进细菌生长并促进生物膜内 gtf s 的表达,而高浓度的法尼醇(> 100 $\mu\text{mol/L}$)将抑制 *S. mutans* 的生长^[48],尽管较高水平的法尼醇会抑制了 *S. mutans* 的生长,但 *S. mutans* 的存在或可降低 *C. albicans* 的法尼醇产量,减少这种抑制作用^[17]。因此,通过控制法尼醇的浓度可有效抑制 *S. mutans* 生长及其与 *C. albicans* 间的群体感应进而抑制生物膜形成,达到龋病防治的目的。

3 *S. mutans* 和 *C. albicans* 的相关 QSI s

QSI s 指能有效降低群体感应调控基因表达的小分子物质。目前的研究已经证实,QSI s 可通过不同的机制干扰微生物间的交流,进而影响疾病的发生:①抑制 QSM s 的合成;②酶促降解 QSM s;③与 QSM s 竞争结合受体位点;④干扰 QSM s 与基因启动子的结合,抑制基因表达;⑤抗体和大分子对 QSM s 的清除^[49]。

然而,并非所有微生物均会对 QSI s 产生反应,未能产生反应的群体称为无反应表型,该表型对 QSI s 存在基础耐药现象。与传统抗菌策略不同的是,即便无反应表型对群体感应存在基础耐药现象,但群体感应并不会对微生物产生直接选择性进而促进无反应表型的增殖,因此 QSI s 可有效避免微生物产生抗生素耐药性^[50]。QSI s 在对抗病原微生物方面表现出良好的可行性和适用性。研究发现,1,3-二间甲苯基脲可通过抑制 *S. mutans* 的 ComA 产生来抑制其群体感应通路,进而减少生物膜形成,降低龋病发病率^[51]。本文将列举几种 *S. mutans* 和 *C. albicans* 相关的 QSI s 进行简要介绍。

3.1 *S. mutans* 相关 QSI s

3.1.1 槲皮素(Quercetin, QCT) QCT 是黄酮类化合物的典型代表,目前,QCT 已被证明可以抑制不同的细菌、真菌和病毒的生长^[52]。此外,它抑制细菌生长代谢、产酸及EPS的合成,进而减少 *S. mutans* 毒力和生物膜形成,有望成为将来防治龋病的备选药物^[53]。近年来,更有研究结果表明,最低浓度纳米 QCT 和蓝激光照射的光动力疗法具有执行群体感应抑制的能力,可通过产生大量的胞内

ROS 破坏微生物膜,降低 *S. mutans* 的代谢活性,并下调群体感应信号系统相关基因的表达^[54]。

3.1.2 黄芩素 一种重要的药用黄酮类化合物,具有抗氧化、抗炎等多种生物学益处。有研究发现,黄芩素对金黄色葡萄球菌生物膜和 AI - 2 系统具有抑制作用^[55]。此外,它能下调 *S. mutans* 表面黏附、群体感应及产酸的相关基因表达,并协同氟化物抑制 *S. mutans* 生物膜形成^[56],进而达到龋病防治的目的。

3.1.3 姜黄素(curcumin, CUR) 一种植物来源的多酚化合物,对多种疾病具有很强的生物活性。Song 等^[57]对 CUR 成分进行了 *S. mutans* 生长抑制实验,发现在 128 $\mu\text{g/mL}$ 时,CUR 对 *S. mutans* 有较强的抗菌活性,CUR 的存在可使生长在胶原或纤维连接蛋白固定表面的 *S. mutans* 的黏附显著减少,从而导致其生物膜形成减少。此外,生物信息学分析显示,CUR 与 LuxI 型蛋白具有较高的结合亲和力。气相色谱-质谱联用分析证实了 CUR 阻断 LuxI 型合成酶的能力,从而抑制 *S. mutans* 的群体感应。蛋白质组学、质谱和基因本体论分析获得的数据显示,CUR 主要作为铁获取、铁储存和活性氧解毒的调节剂,可以通过靶向铁稳态、氧化应激反应和参与毒力因子产生的代谢中间产物的生物合成来减弱群体感应^[58]。

3.2 *C. albicans* 相关 QSI s

3.2.1 噻唑烷二酮类药物(Thiazolidinediones, TZDs) Feldman 等^[59]发现 TZDs 可以作为有效的 QSI s,能够抑制生物膜的形成。此外,TZDs 衍生物噻唑烷二酮-8 被证明可以抑制包括 *S. mutans* 和 *C. albicans* 在内的多种微生物的生物膜形成,并且可以改变 *S. mutans* 和 *C. albicans* 的共生关系,显著抑制 EPS 产量及 *S. mutans*-*C. albicans* 双种生物膜的形成^[60]。

3.2.2 姜黄素 CUR 不仅对 *S. mutans* 的群体感应系统产生影响,有研究发现,CUR 可通过抑制 *C. albicans* 分泌 EPS,对 *C. albicans* 单种生物膜和 *S. mutans*-*C. albicans* 双种生物膜的生物量和活性产生抑制作用^[61]。Rajasekar 等^[62]发现,CUR 与槐脂合成的纳米复合物,在亚抑制浓度(9.37 $\mu\text{g/mL}$)时能够显著下调 *C. albicans* 生物膜、黏附素和菌丝相关调节基因,进而抑制其对底物的黏附,以及随后的生物膜发育、成熟和细丝化,导致 *C. albicans* 生物膜形成减少,毒力降低,进而减少疾病发生的可能。

4 总结与展望

龋病作为影响人类健康和生活质量的最常见的疾病之一,其防治已然迫在眉睫,然而,目前关于龋病治疗方案的选择仍然有限。在龋病病因学方面的研究中不难发现,以生物膜形式存在的多种微生物的协同作用和整个微生物群落的失调是导致龋病发生的最主要的原因,抑制牙菌斑生物膜的形成或降解已形成的牙菌斑生物膜是预防龋病发生的关键。

群体感应作为细胞间的交流方式,在微生物的协同作用、生物膜形成及耐药性方面中具有重要意义。群体感应抑制剂可通过抑制微生物群体感应系统中 QSMs 的合成或降解已合成的 QSMs 等方式阻断微生物间的交流,并调控致龋微生物变异链球菌和白色念珠菌的生长、相关毒力基因的表达、抑制 EPS 产量及生物膜形成,进而达到防治龋病的目的。此外,将群体感应抑制剂与其他药物联合应用、配合激光、光动力等物理疗法以及结合纳米技术的方式,不仅能有效避免微生物耐药现象,还能提高治疗效果并减少药物带来的不良反应。然而,生物膜的形成过程存在时间与空间上的动态改变,微生态环境与微生物间的相互作用过于复杂,这使得微生物群体感应机制的研究充满挑战。近年来,随着研究者们更加关注生物膜的相关研究领域,微流控和/或芯片实验室技术已成为生物膜研究中一种很有前途的方法。目前,基于微流控芯片的电化学阻抗谱已被开发应用于监测生物膜的形成过程,微流控和/或芯片实验室设备已经能够研究和表征群体感应行为和动力学,而这些通过传统方法几乎很难实现,这无疑为将来梳理流体学、微环境、细胞间通讯和基因调控的不同交织作用提供了巨大的潜力,未来,这项研究将为开发新的龋病防治策略提供更为可靠且有价值的信息。

【Author contributions】 Liao ZZ conceptualized and wrote the article. Li WX reviewed the article. Liang Y conceptualized and reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Machiulskiene V, Campus G, Carvalho JC, et al. Terminology of dental caries and dental caries management: consensus report of a workshop organized by ORCA and cariology research group of IADR[J]. *Caries Res*, 2020, 54(1): 7-14. doi: 10.1159/000503309.
- [2] Yarmola E, Ishkov IP, di Cologna NM, et al. Amyloid aggregates are localized to the nonadherent detached fraction of aging *Streptococcus mutans* biofilms[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(4): e0166122. doi: 10.1128/spectrum.01661-22.
- [3] Chen X, Daliri EB, Kim N, et al. Microbial etiology and prevention of dental caries: exploiting natural products to inhibit cariogenic biofilms[J]. *Pathogens*, 2020, 9(7): 569. doi: 10.3390/pathogens9070569.
- [4] Xu Y, You Y, Yi L, et al. Dental plaque-inspired versatile nano-system for caries prevention and tooth restoration[J]. *Bioact Mater*, 2022, 20: 418-433. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.06.010.
- [5] Ozgocmen E, Yigit T, Kutlu HH. Presence of candida in the dental plaque and saliva of patients with severe early childhood caries and early childhood caries: a pilot study[J]. *Eur Oral Res*, 2024, 58(2): 102-107. doi: 10.26650/eor.20241067980.
- [6] Du J, Huang S, Wu M, et al. Dlt operon regulates physiological function and cariogenic virulence in *Streptococcus mutans*[J]. *Future Microbiol*, 2023, 18: 225-233. doi: 10.2217/fmb-2022-0165.
- [7] Zheng T, Jing M, Gong T, et al. Regulatory mechanisms of exopolysaccharide synthesis and biofilm formation in *Streptococcus mutans* [J]. *J Oral Microbiol*, 2023, 15(1): 2225257. doi: 10.1080/20002297.2023.2225257.
- [8] Lin Y, Chen J, Zhou X, et al. Inhibition of *Streptococcus mutans* biofilm formation by strategies targeting the metabolism of exopolysaccharides[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2021, 47(5): 667 - 677. doi: 10.1080/1040841X.2021.1915959.
- [9] Xiao J, Zeng Y, Rustchenko E, et al. Dual transcriptome of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* interplay in biofilms[J]. *J Oral Microbiol*, 2023, 15(1): 2144047. doi: 10.1080/20002297.2022.2144047.
- [10] Kadosh D, Mundodi V. A re-evaluation of the relationship between morphology and pathogenicity in candida species[J]. *J Fungi(Basel)*, 2020, 6(1): 13. doi: 10.3390/jof6010013.
- [11] Lopes JP, Lionakis MS. Pathogenesis and virulence of *Candida albicans*[J]. *Virulence*, 2022, 13(1): 89 - 121. doi: 10.1080/21505594.2021.2019950.
- [12] Staniszewska M. Virulence factors in candida species[J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2020, 21(3): 313 - 323. doi: 10.2174/1389203720666190722152415.
- [13] Rapala-Kozik M, Surowiec M, Juszcak M, et al. Living together: The role of *Candida albicans* in the formation of polymicrobial biofilms in the oral cavity[J]. *Yeast*, 2023, 40(8): 303 - 317. doi: 10.1002/yea.3855.
- [14] Gunaratnam G, Dudek J, Jung P, et al. Quantification of the adhesion strength of *Candida albicans* to tooth enamel[J]. *Microorganisms*, 2021, 9(11): 2213. doi: 10.3390/microorganisms9112213.
- [15] Fakhruddin KS, Perera Samaranayake L, Egusa H, et al. Profuse diversity and acidogenicity of the candida-biome of deep carious lesions of severe early childhood caries (S-ECC)[J]. *J Oral Microbiol*, 2021, 13(1): 1964277. doi: 10.1080/20002297.2021.1964277.
- [16] Jin P, Wang L, Chen D, et al. Unveiling the complexity of early childhood caries: *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* cooperative strategies in carbohydrate metabolism and virulence[J]. *J Oral Microbiol*, 2024, 16(1): 2339161. doi: 10.1080/20002297.2024.2339161.

- [17] Li Y, Huang S, Du J, et al. Current and prospective therapeutic strategies: tackling *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* cross-kingdom biofilm[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1106231. doi: 10.3389/fcimb.2023.1106231.
- [18] Du Q, Ren B, Zhou X, et al. Cross-kingdom interaction between *Candida albicans* and oral bacteria[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 911623. doi: 10.3389/fmicb.2022.911623.
- [19] Carradori S, Di Giacomo N, Lobefalo M, et al. Biofilm and quorum sensing inhibitors: the road so far[J]. Expert Opin Ther Pat, 2020, 30(12): 917-930. doi: 10.1080/13543776.2020.1830059.
- [20] Wongsuk T, Pumeesat P, Luplertlop N. Fungal quorum sensing molecules: role in fungal morphogenesis and pathogenicity[J]. J Basic Microbiol, 2016, 56(5): 440 - 447. doi: 10.1002/jobm.201500759.
- [21] Muras A, Mallo N, Otero-Casal P, et al. Quorum sensing systems as a new target to prevent biofilm-related oral diseases[J]. Oral Dis, 2022, 28(2): 307-313. doi: 10.1111/odi.13689.
- [22] Wang M, Lian Y, Wang Y, et al. The role and mechanism of quorum sensing on environmental antimicrobial resistance[J]. Environ Pollut, 2023, 322: 121238. doi: 10.1016/j.envpol.2023.121238.
- [23] Yi L, Dong X, Grenier D, et al. Research progress of bacterial quorum sensing receptors: classification, structure, function and characteristics[J]. Sci Total Environ, 2021, 763: 143031. doi: 10.1016/j.scitotenv.2020.143031.
- [24] Wu S, Liu J, Liu C, et al. Quorum sensing for population-level control of bacteria and potential therapeutic applications[J]. Cell Mol Life Sci, 2020, 77(7): 1319-1343. doi: 10.1007/s00018-019-03326-8.
- [25] Kumar S, Balaya RDA, Kanekar S, et al. Computational tools for exploring peptide-membrane interactions in gram-positive bacteria [J]. Comput Struct Biotechnol J, 2023, 21: 1995 - 2008. doi: 10.1016/j.csbj.2023.02.051.
- [26] Singh RP, Desouky SE, Nakayama J. Quorum quenching strategy targeting gram-positive pathogenic bacteria[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 901: 109-130. doi: 10.1007/5584_2016_1.
- [27] McBrayer DN, Cameron CD, Tal-Gan Y. Development and utilization of peptide-based quorum sensing modulators in gram-positive bacteria[J]. Org Biomol Chem, 2020, 18(37): 7273 - 7290. doi: 10.1039/d0ob01421d.
- [28] Jiang K, Xu Y, Yuan B, et al. Effect of autoinducer-2 quorum sensing inhibitor on interspecies quorum sensing[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 791802. doi: 10.3389/fmicb.2022.791802.
- [29] Zhao J, Quan C, Jin L, et al. Production, detection and application perspectives of quorum sensing autoinducer-2 in bacteria[J]. J Biotechnol, 2018, 268: 53-60. doi: 10.1016/j.jbiotec.2018.01.009.
- [30] Yi L, Li J, Liu B, et al. Advances in research on signal molecules regulating biofilms[J]. World J Microbiol Biotechnol, 2019, 35(8): 130. doi: 10.1007/s11274-019-2706-x.
- [31] Prescott RD, Decho AW. Flexibility and adaptability of quorum sensing in nature[J]. Trends Microbiol, 2020, 28(6): 436-444. doi: 10.1016/j.tim.2019.12.004.
- [32] Nagasawa R, Nomura N, Obana N. Identification of a novel gene involved in cell-to-cell communication-induced cell death and eDNA production in *Streptococcus mutans*[J]. Microbes Environ, 2023, 38(2): ME22085. doi: 10.1264/jsme2.ME22085.
- [33] Aqawi M, Sionov RV, Friedman M, et al. The antibacterial effect of cannabigerol toward *Streptococcus mutans* is influenced by the autoinducers 21-CSP and AI-2[J]. Biomedicines, 2023, 11(3): 668. doi: 10.3390/biomedicines11030668.
- [34] Yu L, Xu X, Chua WZ, et al. Structural basis of peptide secretion for quorum sensing by ComA[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 7178. doi: 10.1038/s41467-023-42852-9.
- [35] Werlang CA, Chen WG, Aoki K, et al. Mucin O-glycans suppress quorum-sensing pathways and genetic transformation in *Streptococcus mutans*[J]. Nat Microbiol, 2021, 6(5): 574-583. doi: 10.1038/s41564-021-00876-1.
- [36] Bikash CR, Tal-Gan Y. Structure activity relationship study of the XIP quorum sensing pheromone in *Streptococcus mutans* reveal inhibitors of the competence regulon[J]. ACS Chem Biol, 2020, 15(10): 2833-2841. doi: 10.1021/acscchembio.0c00650.
- [37] 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.
- [38] Karkowska-Kuleta J, Satala D, Smolarz M, et al. Fungi-a component of the oral microbiome involved in periodontal diseases[J]. Adv Exp Med Biol, 2022, 1373: 113-138. doi: 10.1007/978-3-030-96881-6_6.
- [39] Li L, Pan Y, Zhang S, et al. Quorum sensing: cell-to-cell communication in *Saccharomyces cerevisiae*[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1250151. doi: 10.3389/fmicb.2023.1250151.
- [40] Sebaa S, Boucherit-Otmani Z, Courtois P. Effects of tyrosol and farnesol on *Candida albicans* biofilm[J]. Mol Med Rep, 2019, 19(4): 3201-3209. doi: 10.3892/mmr.2019.9981.
- [41] Sachivkina N, Vasilieva E, Lenchenko E, et al. Reduction in pathogenicity in yeast-like fungi by farnesol in quail model[J]. Animals(Basel), 2022, 12(4): 489. doi: 10.3390/ani12040489.
- [42] Dižová S, Bujdáková H. Properties and role of the quorum sensing molecule farnesol in relation to the yeast *Candida albicans*[J]. Pharmazie, 2017, 72(6): 307-312. doi: 10.1691/ph.2017.6174.
- [43] Jothi R, Hari Prasath N, Gowrishankar S, et al. Bacterial quorum-sensing molecules as promising natural inhibitors of *Candida albicans* virulence dimorphism: an in silico and in vitro study[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 781790. doi: 10.3389/fcimb.2021.781790.
- [44] Costa AF, Silva LDC, Amaral AC. Farnesol: an approach on biofilms and nanotechnology[J]. Med Mycol, 2021, 59(10): 958-969. doi: 10.1093/mmy/myab020.
- [45] Jarosz LM, Deng DM, van der Mei HC, et al. *Streptococcus mutans* competence-stimulating peptide inhibits *Candida albicans* hypha formation[J]. Eukaryot Cell, 2009, 8(11): 1658-1664. doi: 10.1128/EC.00070-09.
- [46] Zhang K, Sun IG, Liao B, et al. *Streptococcus mutans* sigX-inducing peptide inhibits the virulence of *Candida albicans* and oral

- candidiasis through the Ras1-cAMP-Efg1 pathway[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2023, 62(2): 106855. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2023.106855.
- [47] Fernandes RA, Monteiro DR, Arias LS, et al. Biofilm formation by *Candida albicans* and *Streptococcus mutans* in the presence of farnesol: a quantitative evaluation[J]. *Biofouling*, 2016, 32(3): 329-338. doi: 10.1080/08927014.2016.1144053.
- [48] Kim D, Sengupta A, Niepa TH, et al. *Candida albicans* stimulates *Streptococcus mutans* microcolony development via cross-kingdom biofilm - derived metabolites[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41332. doi: 10.1038/srep41332.
- [49] Kalia VC, Patel SKS, Kang YC, et al. Quorum sensing inhibitors as antipathogens: biotechnological applications[J]. *Biotechnol Adv*, 2019, 37(1): 68-90. doi: 10.1016/j.biotechadv.2018.11.006.
- [50] Zhu X, Chen WJ, Bhatt K, et al. Innovative microbial disease biocontrol strategies mediated by quorum quenching and their multifaceted applications: a review[J]. *Front Plant Sci*, 2023 13: 1063393. doi: 10.3389/fpls.2022.1063393.
- [51] Kaur G, Balamurugan P, Uma Maheswari C, et al. Combinatorial effects of aromatic 1, 3-Disubstituted ureas and fluoride on *in vitro* inhibition of *Streptococcus mutans* biofilm formation[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 861. doi: 10.3389/fmicb.2016.00861.
- [52] Nguyen TLA, Bhattacharya D. Antimicrobial activity of quercetin: an approach to its mechanistic principle[J]. *Molecules*, 2022, 27(8): 2494. doi: 10.3390/molecules27082494.
- [53] Zeng Y, Nikitkova A, Abdelsalam H, et al. Activity of quercetin and kaempferol against *Streptococcus mutans* biofilm[J]. *Arch Oral Biol*, 2019, 98: 9-16. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.11.005.
- [54] Pourhajibagher M, Alaeddini M, Etemad-Moghadam S, et al. Quorum quenching of *Streptococcus mutans* via the nano-quercetin-based antimicrobial photodynamic therapy as a potential target for cariogenic biofilm[J]. *BMC Microbiol*, 2022, 22(1): 125. doi: 10.1186/s12866-022-02544-8.
- [55] Mao Y, Liu P, Chen H, et al. Baicalein inhibits the *Staphylococcus aureus* biofilm and the LuxS/AI-2 system *in vitro*[J]. *Infect Drug Resist*, 2023, 16: 2861-2882. doi: 10.2147/IDR.S406243.
- [56] Vijayakumar A, Sarveswari HB, Vasudevan S, et al. Baicalein inhibits *Streptococcus mutans* biofilms and dental caries-related virulence phenotypes[J]. *Antibiotics(Basel)*, 2021, 10(2): 215. doi: 10.3390/antibiotics10020215.
- [57] Song J, Choi B, Jin EJ, et al. Curcumin suppresses *Streptococcus mutans* adherence to human tooth surfaces and extracellular matrix proteins[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2012, 31(7): 1347-1352. doi: 10.1007/s10096-011-1448-y.
- [58] Deryabin D, Galadzhieva A, Kosyan D, et al. Plant-derived inhibitors of AHL-mediated quorum sensing in bacteria: modes of action[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5588. doi: 10.3390/ijms20225588.
- [59] Feldman M, Shenderovich J, Lavy E, et al. A sustained-release membrane of thiazolidinedione-8: effect on formation of a candida/bacteria mixed biofilm on hydroxyapatite in a continuous flow model[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 3510124. doi: 10.1155/2017/3510124.
- [60] Feldman M, Ginsburg I, Al-Quntar A, et al. Thiazolidinedione-8 alters symbiotic relationship in *C. albicans*-*S. mutans* dual species biofilm[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 140. doi: 10.3389/fmicb.2016.00140.
- [61] Li X, Yin L, Ramage G, et al. Assessing the impact of curcumin on dual-species biofilms formed by *Streptococcus mutans* and *Candida albicans*[J]. *Microbiologyopen*, 2019, 8(12): e937. doi: 10.1002/mbo3.937.
- [62] Rajasekar V, Darne P, Prabhune A, et al. A curcumin-sophorolipid nanocomplex inhibits *Candida albicans* filamentation and biofilm development[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021, 200: 111617. doi: 10.1016/j.colsurfb.2021.111617.

(编辑 罗燕鸿)



Open Access

This article is licensed under a Creative Commons
Attribution 4.0 International License.

Copyright © 2025 by Editorial Department of Journal of
Prevention and Treatment for Stomatological Diseases



官网