

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.20.031

## 早期龋病局部使用药物的研究进展\*

宋 洁<sup>1</sup>, 吴泽钰<sup>1</sup>综述, 赵 今<sup>1,2,△</sup>审校

[1. 新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)牙体牙髓病科, 乌鲁木齐 830054;  
2. 新疆维吾尔自治区口腔医学研究所, 乌鲁木齐 830054]

**[摘要]** 龋病是危害人类口腔健康的常见疾病之一, 早期龋病指致龋菌形成牙菌斑产酸导致釉质表层下脱矿但表层完好未形成龋洞的部分龋损, 局部用药能够控制早期龋病的发生、发展。本文通过检索国内外数据库相关文献, 从氟化物及含氟制剂、抗生素和天然有效成分 3 个方面综合阐述早期龋病局部使用药物的作用原理、防龋效能和临床应用, 归纳各类药物的优缺点, 旨在强调龋病的危害性及局部用药防治早期龋病的重要性, 为临床提供一定的参考。

**[关键词]** 龋齿; 局部用药; 防治; 综述

**[中图分类号]** R781.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)20-3578-05

## Research progress on topical drug administration in early dental caries\*

SONG Jie<sup>1</sup>, WU Zeyu<sup>1</sup>, ZHAO Jin<sup>1,2,△</sup>

(1. Department of Dentistry and Endodontics, Affiliated Stomatological Hospital, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China; 2. Institute of Stomatology of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830054, China)

**[Abstract]** Caries is a common disease that harms human oral health. Early caries refers to the partial caries lesions which result from the demineralization of enamel exposed to acid produced by plaque bacteria, while the surface layer is intact without the formation of caries. The topical drug administration can control the occurrence and development of early caries. This paper comprehensively reviewed the action principle, anti-carries effect and clinical application of topical drug administration in early caries from the three aspects, including fluoride and fluoride containing formulations, antibiotics and natural active ingredients, by retrieving the databases at home and abroad, aimed at strengthening the awareness of the caries hazard and importance of topical drug administration for prevention and treatment of early caries, and providing certain references for clinic.

**[Key words]** dental caries; topical drug administration; prevention and treatment; review

龋病是一种由多种致病因素引起、菌斑生物膜介导的牙体硬组织慢性感染性破坏的口腔疾病, 在全球范围内影响着各年龄段人群的口腔健康<sup>[1]</sup>。据柳叶刀 2017 年发布的世界疾病负担统计数据显示, 全球约 24.4 亿人患恒牙龋, 因治疗龋病产生的社会经济负担日益加重<sup>[2]</sup>。口腔是一个多种微生物共存的小型生态环境, 致龋微生物聚集在牙齿表面形成牙菌斑并发酵碳水化合物继而产生代谢性酸, 一旦牙菌斑内致龋菌占比增多或产酸能力增强, 过多的酸使牙齿表面脱矿-再矿化失衡, 就会导致龋病形成<sup>[3-4]</sup>。早期龋病指的是釉质因致龋微生物形成牙菌斑代谢产酸而脱矿, 且脱矿发生在釉质表层下而未形成龋洞的部分龋损, 常表现为牙釉质的白垩色斑块<sup>[5-6]</sup>。目前公认,

改善口腔卫生习惯或局部用药可以减缓或阻断早期龋病的进展<sup>[7]</sup>。随着人们对龋病认知的不断深化, 局部用药靶向抑制致龋菌菌斑生物膜活性及促进已脱矿釉质再矿化, 从而探索简便、高效、无创、安全的防治手段成为可能<sup>[8]</sup>。本文综述归纳近年来防治早期龋病局部使用的氟及氟化物制剂、抗生素及包括植物活性成分、益生菌等的天然有效产物, 从其发展历史、作用原理、防龋效能和临床应用方面详细阐述以上方法在防治早期龋病方面的重要性。

### 1 氟化物及含氟制剂

氟化物作为世界公认的防龋第一道防线, 在过去乃至现在都起着至关重要的作用<sup>[9]</sup>。现代药理学研究表明, 氟化物不仅可以抑制致龋菌的活性, 还能够

\* 基金项目: 口腔疾病研究国家重点实验室开放课题(SKLOD2021OF04)。 作者简介: 宋洁(1997-), 在读硕士研究生, 主要从事龋病的防治研究。 △ 通信作者, E-mail: merryjin@sina.com。

促进釉质再矿化,为氟在早期龋齿预防领域提供了理论依据。经过科学家们不断地探索及研发,含氟配方奶、氟化饮水、含氟漱口水、氟化钠保护漆、含氟配方牙膏等已投入临床使用且均表现出对龋病的预防和早期治疗具有一定效果,其中局部使用氟化物能够更为有效地在早期龋病牙面维持最佳作用浓度并持续一定的时间,最大限度发挥药物的效能,更避免了氟化物过量摄入或不当使用造成的体内氟积累、氟中毒、氟骨症或氟斑牙等。

### 1.1 氟剂抑菌作用

菌斑形成早期氟离子通过抑制变形链球菌葡萄糖基转移酶从而抑制产生胞外多糖,降低其对牙面的黏附能力;菌斑形成后期氟离子与钙离子竞争,钙的减少使菌斑形成能力降低,从而达到防龋目的<sup>[9]</sup>。有研究表明,不同浓度的氟化物均对变形链球菌菌斑生物膜形成的早期阶段有抑制作用,高浓度氟化物亦能够抑制成熟阶段菌斑生物膜的生长及代谢<sup>[10]</sup>。一项临床实验使受试者使用氟化亚锡牙膏刷牙 4~8 周后发现其口内细菌明显减少<sup>[11]</sup>,另一项随机对照试验证实每天使用高氟牙膏(F 5 000 mg/L)或漱口水(0.2% NaF)能够有效降低因正畸治疗所增加的早期患龋病风险<sup>[12]</sup>。

### 1.2 氟剂促进釉质再矿化

龋齿是一个周期性事件<sup>[13]</sup>,细菌代谢产物使表面牙体组织脱矿再矿化失衡,硬组织丧失,其中再矿化过程是牙齿的自然修复机制。大量研究通过在体内或体外建立人工龋来模拟天然龋损的形成过程,证实了无论是含氟牙膏或漱口水,均能有效促进牙釉质龋损再矿化和氟化,且样本氟化后便不易再脱矿。与全身使用含氟制剂相比,局部使用的方式能够最大限度放大氟化物的防龋效果,降低过量或不当使用产生的风险。然而若在体外再矿化实验中将微生物因素考虑在内,而不是仅仅着眼于微生物产生的酸对釉质的损害,将化学 pH 循环及生物 pH 循环结合在一起<sup>[14]</sup>,将致龋四联因素均施加于样本之上评价氟在早期龋病中的再矿化效果,或许会更为严谨缜密。

### 1.3 药物协同作用

氟的电负性使得不同药物具有不同的强度和稳定性,能够显著改善药物的亲脂性,提高药物和跨多种生物膜的通透性,从而促进药物与细胞受体、蛋白质和酶等相应靶点结合,改善生物利用度,增强各种防龋抗菌剂的效能。此外,它的存在还增强了蛋白-受体的相互作用,提高了药物代谢稳定性。2020 年一项 meta 分析综合归纳了 4 篇文献结论,并指出聚维酮碘抗菌剂联合氟化物制剂局部使用较单独局部使用氟化物更为有效<sup>[15]</sup>。除此之外,碱性溶液中银和氟化物的组合在阻止牙本质龋齿方面具有潜在协同作用<sup>[16]</sup>。

## 2 抗生素

抗生素的使用始于 20 世纪中叶,其形式大多为

磺胺类药物和微生物天然产物<sup>[17]</sup>。针对龋病的细菌学病因,早期全身使用抗生素在预防或治疗早期龋病方面效果显著,但许多全身用抗生素并不是专门为了治疗牙体或牙周疾病而研发的,要想在口腔中维持特定的药物浓度,就要增加抗生素用量。所以近几十年来,全身用抗生素对于牙体或牙周疾病的治疗逐渐减少,而局部或靶向针对口腔致病菌的药物被广泛研究,如氯己定、季铵盐、抗菌肽、聚维酮碘等。氯己定是一种阳离子聚双胍类药物,对革兰阳性和革兰阴性细菌、兼性厌氧菌、需氧菌和酵母菌都具有活性,具有损伤细菌细胞膜,降低细菌胞外多糖对牙面的黏附性或菌斑竞争性结合钙离子等作用<sup>[18]</sup>,是最早被倡议用于龋齿的抗菌剂之一,且已被证明在众多抗龋抑菌剂中最为有效。JACINTO 等<sup>[19]</sup>通过令受试者饮用糖水并用 0.2% 氯己定溶液漱口,发现抗生素类漱口剂能够预防早期龋病,但广谱抗生素长期使用或可扰乱口腔内微生态环境。

季铵盐通常被添加入牙科材料中发挥抗菌功能,其抑菌机制目前尚不明确,ZHANG 等<sup>[20]</sup>认为,季铵盐的正电荷可以与带负电荷的细菌结合扰乱细胞膜电位平衡,还可以与细菌细胞膜结合促进细菌裂解。意大利学者合成了 9 种基于双季铵盐的甲基丙烯酸二甲酯类抗菌单体,测定了其对不同变形链球菌菌株的最低抑菌浓度和最低杀菌浓度,其结果显示当双季铵盐浓度低于 1 mg/mL 时,9 种单体均能达到完全杀菌效果<sup>[21]</sup>。一项随机对照研究表明,聚维酮碘能够抑制气管插管患者口腔及咽部的细菌生长,同时不会破坏口腔微生物群的平衡,抑制口内包括变形链球菌、白色念珠菌等在内的大部分细菌活性从而维护口腔健康<sup>[22]</sup>。

自 1980 起,人们相继从细菌、真菌、两栖类、昆虫、高等植物、哺乳动物乃至人类发现并分离获得具有广谱高效抗菌活性的多肽类物质并命名为抗菌肽。有许多天然抗菌肽分子可以应用于口腔疾病防治领域,如肠杆菌肽、绵羊骨髓抗菌肽,人源抗菌肽 LL-37、乳酸链球菌素和组氨酸等,均具有对抗口腔致病菌和生物膜的高效抗菌活性<sup>[23]</sup>。抗菌肽大多数是由 12~50 个氨基酸组成的短链寡肽,常见的二级结构有  $\alpha$ -螺旋、 $\beta$ -链、 $\beta$  发夹。其中, $\alpha$ -螺旋能够破坏细菌生物膜从而杀灭细菌。体内外实验研究表明,能够用于防治龋病的抗菌肽大部分具有杀菌作用,部分具有抑制细菌黏附作用,少数还具有羟基磷灰石再矿化特性<sup>[24]</sup>。

## 3 天然有效成分

人类使用天然药物预防和治疗口腔疾病最早可以追溯到几千年前<sup>[25]</sup>,殷墟甲骨文中有我国最早对龋齿的记载,古人为了预防龋齿,常用酒、茶、盐水等漱口,王焘《外台秘要》记载的升麻揩齿方,宋代《太平圣惠方》记录的药膏揩齿法等都涉及天然药物防龋洁

齿。埃及最古老的草纸书《Ebers Papyrus》也提到了天然药物制成的漱口水或牙粉配方。相较于已成熟的抗生素体系,天然抗菌成分因其种类繁多、疗效显著、生物安全性较好及作用机制尚不明确等特点有着更为广阔的研发前景<sup>[26]</sup>。其防治龋病的机制大致包括抑制细菌活性、抑制生物膜形成、维持牙体组织脱矿-再矿化平衡。来源于植物的大多数抗菌物质是植物生长所必需的次级代谢物,通常包括生物碱、酚类、类黄酮和有机酸等<sup>[4]</sup>,前述抗菌肽也是天然有效抗菌成分之一,但不同的代谢物在抑菌方面又发挥了不同作用。应用天然有效成分替代或与抗生素协同使用,不仅能够降低长期使用抗生素所产生的不良反应及细菌耐药性,还能够充分利用自然物产资源,发挥其最大价值。

### 3.1 抑制细菌活性

绿茶的主要成分为儿茶素,包括表没食子儿茶素-3-没食子酸酯、表没食子儿茶素、表儿茶素-3-没食子酸酯和表儿茶素等<sup>[27]</sup>。没食子的活性成分包括没食子鞣质、没食子酸及树脂等<sup>[28]</sup>。厚朴的主要抗菌活性成分为厚朴酚<sup>[29]</sup>。众多学者已通过抑菌实验证实绿茶提取物儿茶素、没食子中的没食子酸、木兰科植物干燥树皮中提取的厚朴酚等植物有效成分能够显著抑制致龋微生物生长,不仅在体外实验中能够抑制致龋细菌产酸产糖,降低其对牙面的黏附及腐蚀作用,且部分药物防治龋病的作用已在大鼠龋病模型中被证实。

柠檬香桃木提取物能够抑制在水不溶性葡聚糖合成中起关键作用的葡萄糖基转移酶以抑制致龋生物膜的形成,且对细胞没有抑制作用<sup>[30]</sup>。紫荆花酊作为一种酚酸类化合物抗菌活性与苯环上取代基的数量和位置有关,其侧链的饱和度和长度可能会影响特定口腔病原菌<sup>[31]</sup>。生物碱类抑菌剂(如苦参碱)则通过抑制病原体细胞分裂来达到抑制生物膜活性的作用<sup>[32]</sup>。

### 3.2 促进釉质再矿化作用

目前,已经研究了多种类型的再矿化剂,其中不伐富含天然成分的再矿化剂。五倍子为漆树科植物盐肤木、青麸杨或红麸杨叶上的虫瘿,主要含鞣质、没食子酸等<sup>[33]</sup>。ABDEL-AZEM 等<sup>[34]</sup>研究表明,使用五倍子和氟化钠分别干预脱矿牙本质,运用扫描电镜及硬度分析等检测手段发现五倍子促进再矿化能力与氟化钠无明显差异。然而,天然药物种类繁多,机制复杂,需要更多的研究来揭示有关抗龋齿生物活性化合物的种类及作用机制。此类成分可以作为机械控制菌斑生物膜的辅助疗法,亦可以作为预防龋病的口腔保健用材。

### 3.3 益生菌制剂

菌斑生物膜的形成是龋病发生的先决条件,成熟牙菌斑生物膜是由多种细菌组成的处于动态平衡的

三维微生态环境<sup>[3]</sup>。当宿主、食物或微生物生长因子改变生态平衡时,菌斑中的产酸微生物降低了生物膜环境的 pH 值,随后脱矿-再矿平衡转向矿物质流失,龋齿形成。抗生素或抗菌剂不当使用可能会导致抗生素耐药细菌或真菌病原体的过度生长。鉴于此,科学家们研发出了一种能够靶向选择特定病原体的靶向分子<sup>[35]</sup>,先使抗菌因子链接到靶向分子上,再与目标病原体(如变形链球菌)结合并杀灭该病原来控制龋损。

除靶向治疗外,益生菌也可用于控制口腔中致龋细菌的生长,其机制可包括竞争牙齿表面的结合位点,争夺养分,产生抗菌化合物如过氧化氢、细菌素和黏附抑制剂以抑制致龋菌。例如,ZHANG 等<sup>[36]</sup>分离健康人群与龋病人群口内乳杆菌,通过比较菌群数目及以变形链球菌为指示菌的体外实验,检测乳杆菌对致龋菌的抑制能力,筛选出了乳杆菌 FB-T9、乳杆菌 CCFM8724 等菌株,并利用体外实验证实了筛选出的菌种具备作为防龋益生菌的潜能。除此之外,基因工程及 DNA 重组技术构建的功能性链球菌突变菌株也是近年来学者们研究的重点及热点,经过 DNA 重组的变形链球菌缺乏发酵碳水化合物产生有机酸的能力或缺乏编码胞外多糖的基因丧失黏附能力<sup>[37]</sup>。此种替代疗法用突变菌株替换口腔中的野生型分离株,不但可以达到与抗生素同样的防龋能力,而且避免了广谱抗生素长期使用的耐药性及微生态失衡。益生菌的研究也是口腔医学的一个新研究领域,旨在显著降低口腔致病菌水平。然而,迄今为止研究的益生菌尚不能永久定植于人类口腔。使用抗生素或抗菌剂与益生菌结合来预防或治疗龋齿,主要利用广谱抗生素或抗菌剂清除天然口腔菌群后,定植益生菌可促进健康口腔生态的重建<sup>[38]</sup>,但此种治疗方式尚未广泛应用于临床,还有待进一步开发。

## 4 小 结

龋病作为人类第 5 大常见疾病,其发病率高、分布范围广、治疗率低且再治疗率高<sup>[3]</sup>,在世界范围内影响着各个年龄段人群的口腔健康。过去的 30~50 年,经过口腔医疗工作者的不懈努力及社会大力普及口腔保健知识,我国居民龋齿患病率及严重程度已大大降低<sup>[39]</sup>。尽管取得了这一成就,龋齿的患病率和危害性在国内仍然较高。早期龋齿若发现及时,是有望通过控制菌斑生物膜或逆转硬组织脱矿来控制的,然而,若在龋损早期未及时发现,则随着龋向牙体深部发展,就会形成龋洞,进一步引起牙髓疾病、根尖周疾病、残冠、残根甚至缺牙,增加疾病负担。所以当发现早期龋病时,立即实施早期无创治疗措施是成功终止龋病进展并恢复健康的关键,能否从源头控制早期龋病的发生,菌斑控制是重点,纠正由致龋细菌产生及内源或外源性酸所导致的釉质脱矿-再矿化失衡是难点,机械控制菌斑的方法虽然能在短期内降低牙面菌

斑数量及活性,但较为局限,且无法促进已脱矿的釉质再矿化。故而局部应用药物的方法在龋病治疗方面具有良好的前景及研究价值。在过去的 30 年里,含氟药物、含氟牙膏等的局部应用大大降低了龋齿患病率,抗生素如氯己定亦被临床广泛使用。天然有效成分在口腔保健药物研究方面亦较为广泛,迄今为止临床用药的 1/3 以上源自天然产物,某些天然药物特有的抗酸或促进釉质再矿化的功能正好符合龋病防治需求,将这些药物筛选出来,将最有效的活性成分及衍生物、类似物或全合成物应用于漱口水或口香糖等载体中俨然成为开发口腔疾病防治及保健用药的一大趋势<sup>[40]</sup>。目前,多种方式联合预防及治疗龋病成为国内外学者研究热点,联合应用的方案调配、天然成分临床应用的开发、益生菌微生态的建立、激光疗法的操作规范及远期疗效值得研究者们进一步开发挖掘。

## 参考文献

- [1] PITTS N B, ZERO D T, MARSH P D, et al. Dental caries[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3(1):17030.
- [2] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet*, 2017, 390(10100):1211-1259.
- [3] FRENCKEN J. Caries epidemiology and its challenges[J]. *Monogr Oral Sci*, 2018, 27:11-23.
- [4] CHENICHERI S, USHA R, RAMACHANDRAN R, et al. Insight into oral biofilm: primary, secondary and residual caries and phyto-challenged solutions[J]. *Open Dent J*, 2017, 11(1):312-333.
- [5] 胡立志. 渗透性树脂治疗早期龋的研究进展[J]. *中国老年保健医学*, 2021, 19(1):99-101.
- [6] BOUNDS A D, GIRKIN J M. Early stage dental caries detection using near infrared spatial frequency domain imaging [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):2433.
- [7] TEDESCO T K, CALVO A, PÁSSARO A L, et al. Nonrestorative treatment of initial caries lesion in primary teeth: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Acta Odontol Scand*, 2022, 80(1):1-8.
- [8] 周学东. 牙体牙髓病学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2020:41-43.
- [9] WHELTON H P, SPENCER A J, DO L G, et al. Fluoride revolution and dental caries: evolution of policies for global use[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(8):837-846.
- [10] HAN Y. Effects of brief Sodium fluoride treatments on the growth of early and mature cariogenic biofilms[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):18290.
- [11] HARASZTHY V I, RAYLA E C C, SREENIVASAN P K. Antimicrobial effects of a stannous fluoride toothpaste in distinct oral microenvironments[J]. *J Am Dent Assoc*, 2019, 150(Suppl4):S14-24.
- [12] ENERBÄCK H, MÖLLER M, NYLÉN C, et al. Effects of orthodontic treatment and different fluoride regimens on numbers of cariogenic bacteria and caries risk: a randomized controlled trial[J]. *Eur J Orthod*, 2019, 41(1):59-66.
- [13] AL-MALIKY M A, Frentzen M, Meister J. laser-assisted prevention of enamel caries: a 10-year review of the literature [J]. *Lasers Med Sci*, 2020, 35(1):13-30.
- [14] HWANG H Y, KIM H E. Influence of a novel pH-cycling model using dental microcosm biofilm on the remineralizing efficacy of fluoride in early carious lesions [J]. *Clin Oral Investig*, 2021, 25(1):337-344.
- [15] GUPTA A, NISHANT, SHARDA S, et al. Comparing the effectiveness of topical fluoride and povidone iodine with topical fluoride alone for the prevention of dental caries among children: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Clin Pediatr Dent*, 2020, 13(5):559-565.
- [16] MEI M L, LO E C M, CHU C H. Arresting dentine caries with silver diamine fluoride: what's behind it? [J]. *J Dent Res*, 2018, 97(7):751-758.
- [17] CHRISTENSEN S B. Drugs that changed society: history and current status of the early antibiotics: salvarsan, sulfonamides, and  $\beta$ -lactams [J]. *Molecules*, 2021, 26(19):6057.
- [18] QIU W, ZHOU Y, LI Z, et al. Application of antibiotics/antimicrobial agents on dental caries[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:5658212.
- [19] JACINTO R C, LINHARES-FARINA G, SPOSITO O S, et al. Influence of 2% chlorhexidine on pH, Calcium release and setting time of a resinous MTA-based root-end filling material[J]. *Braz Oral Res*, 2015, 29:S1806-83242015000100237.
- [20] ZHANG K, CHENG L, WEIR M D, et al. Effects of quaternary ammonium chain length on the anti-

- bacterial and remineralizing effects of a Calcium phosphate nanocomposite[J]. *Int J Oral Sci*, 2016, 8(1):45-53.
- [21] FANFONI L, MARSICH E, TURCO G, et al. Development of di-methacrylate quaternary ammonium monomers with antibacterial activity[J]. *Acta Biomater*, 2021, 129(1):138-147.
- [22] TSUDA S, SOUTOME S, HAYASHIDA S, et al. Topical povidone Iodine inhibits bacterial growth in the oral cavity of patients on mechanical ventilation: a randomized controlled study[J]. *BMC Oral Health*, 2020, 20(1):62.
- [23] MAI S, MAUGER M T, NIU L N, et al. Potential applications of antimicrobial peptides and their mimics in combating caries and pulpal infections[J]. *Acta Biomater*, 2017, 49(49):16-35.
- [24] JY N, YIN I X, MEI M L, et al. The multifaceted roles of antimicrobial peptides in oral diseases[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2021, 36(3):159-171.
- [25] 甄雪燕. 古代卫生谈[J]. *中国卫生人才*, 2018, 20(10):90-91.
- [26] GUGLIELMI P, PONTECORVI V, ROTONDI G. Natural compounds and extracts as novel antimicrobial agents [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2020, 30(12):949-962.
- [27] HATTARKI S A, BOGAR C, BHAT K G. Green tea catechins showed antibacterial activity on streptococcus mutans; an in vitro study[J]. *Indian J Dent Res*, 2021, 32(2):226-229.
- [28] 张小莉. 没食子中没食子酸提取及抑菌效力比较[J]. *海峡药学*, 2021, 33(2):76-78.
- [29] SAKAUE Y, DOMON H, ODA M, et al. Antibiofilm and bactericidal effects of magnolia bark-derived magnolol and honokiol on *Streptococcus mutans*[J]. *Microbiol Immunol*, 2016, 60(1):10-16.
- [30] YABUTA Y, MUKOYAMA H, KANEDA Y, et al. A lemon myrtle extract inhibits glucosyltransferases activity of *Streptococcus mutans* [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2018, 82(9):1584-1590.
- [31] FERREIRA-FILHO J, MARRE A, DE SÁ A J, et al. Therapeutic potential of baubinia forficata Link in dental biofilm treatment [J]. *J Med Food*, 2020, 23(9):998-1005.
- [32] 杨若琪, 赵贵萍, 王川东, 等. 4 种苦参生物碱与洗必泰对变形链球菌的联合作用研究[J]. *现代中药研究与实践*, 2021, 35(3):34-38.
- [33] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部) [S]. 北京:中国医药科技出版社, 2020:68-69.
- [34] ABDEL-AZEM H M, ELEZZ A, SAFY R K. Effect of galla chinensis on remineralization of early dentin lesion[J]. *Eur J Dent*, 2020, 14(4):651-656.
- [35] REN Z, CUI T, ZENG J, et al. Molecule targeting glucosyltransferase inhibits streptococcus mutans biofilm formation and virulence[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2016, 60(1):126-135.
- [36] ZHANG Q, QIN S, XU X, et al. Inhibitory effect of lactobacillus plantarum CCFM8724 towards streptococcus mutans- and candida albicans-Induced caries in rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:4345804.
- [37] NILSSON M, GIVSKOV M, TWETMAN S, et al. Inactivation of the pgmA gene in streptococcus mutans significantly decreases biofilm-associated antimicrobial tolerance [J]. *Microorganisms*, 2019, 7(9):310-321.
- [38] GILLOR O, ETZION A, RILEY M A. The dual role of bacteriocins as anti- and probiotics [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2008, 81(4):591-606.
- [39] 王兴. 第四次全国口腔健康流行病学调查报告 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2018:35-39.
- [40] PHILIP N, LEISHMAN S, WALSH L. Potential role for natural products in dental caries control[J]. *Oral Health Prev Dent*, 2019, 17(5):479-485.

(收稿日期:2022-02-22 修回日期:2022-06-27)