

## 植物源性天然产物在口腔细菌感染性疾病中的研究进展

李懿雪 潘婷 林焕彩 周燕

中山大学附属口腔医院, 光华口腔医学院, 广东省口腔医学重点实验室, 广州 510055

通信作者: 周燕, Email: zhouy75@mail.sysu.edu.cn

**【摘要】** 天然产物是来源于自然界中具有药理生物活性的化合物。其中, 来源于植物的天然产物具有抗菌作用广、细胞毒性小和生物相容性好等特点而受到关注。植物源性天然产物主要包括多酚类、生物碱类、萜类、醌类和醛类化合物, 它们可以通过损伤细菌膜结构、抑制细菌酶活性、诱导氧化应激反应、促进铁离子的螯合和抑制细菌二元信号通路等途径抗菌。研究发现, 植物源性天然产物可以抑制变异链球菌、牙龈卟啉单胞菌和粪肠球菌等常见的口腔致病菌。本文就植物源性天然产物的抗菌机制及其在口腔感染性疾病中的相关应用作一综述。

**【关键词】** 植物源性化合物; 天然产物; 抗菌剂

**基金项目:** 广东省省企联合基金(2022A1515220125)

**引用著录格式:** 李懿雪, 潘婷, 林焕彩, 等. 植物源性天然产物在口腔细菌感染性疾病中的研究进展[JOL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2023, 17(3): 188-196.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2023.03.006

### Research progress of plant - derived natural products against oral bacterial infectious disease

Li Yixue, Pan Ting, Lin Huancai, Zhou Yan

Hospital of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat - sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: Zhou Yan, Email: zhouy75@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** Natural products are compounds derived from nature that are pharmacologically bioactive. Among them, plant-derived natural products have attracted attention for their wide antibacterial effect, low cytotoxicity, and good biocompatibility. Plant-derived natural products mainly include polyphenols, alkaloids, terpenoids, quinones and aldehydes, which can be antibacterial by damaging bacterial membrane structure, inhibiting bacterial enzyme activity, inducing oxidative stress response, promoting iron ion chelation, and inhibiting bacterial binary signaling pathway. In recent years, studies have found that plant - derived natural products can inhibit common oral pathogenic bacteria such as *Streptococcus mutans*, *Porphyromonas - gingivalis*, and *Enterococcus faecalis*. This article reviewed the antibacterial mechanism of plant -

derived natural products and their related applications in the treatment of oral infectious diseases.

**【Key words】** Plant - derived compounds; Natural products; Anti-bacterial agent

**Fund program:** Joint Fund of Provincial Enterprise of Guangdong-General Program(2022A1515220125)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2023.03.006

龋病和牙周病是影响口腔健康常见的口腔感染性疾病之一, 它们在世界范围内广泛流行, 给全球公共卫生带来了极大的负担<sup>[1]</sup>。细菌及其生物膜是引起龋病的主要微生物因素。目前, 常用抗生素等化学药物辅助控制口腔细菌生物膜。但是, 由于抗生素耐药性及其引起的菌群失调使其应用受限, 亟须寻求其他新型抗菌替代物。

天然产物(natural products, NP)是来源于自然界, 如植物、微生物和海洋生物中, 从自然生物体提取出的具有药理生物活性的化合物, 主要包括多酚类、生物碱类和萜类化合物等。其中, 来源于植物的天然产物具有抗菌作用广、细胞毒性小和生物相容性好等特性, 逐渐受到人们的重视。本文将对植物源性天然产物在口腔感染性疾病方面的研究进行综述。

#### 一、抗菌的主要作用机制

1. 损伤细菌的细胞膜结构: 细菌细胞膜由磷脂双分子层和其上镶嵌的蛋白构成。它作为天然分子屏障, 负责调节pH值和渗透压、细菌与内环境的代谢物质运输, 以及肽聚糖和脂质的转运等。因此, 细胞膜的完整性对细菌的活性和代谢至关重要。醌类、非类黄酮类等天然产物, 其亲脂性的结构可插入细菌细胞膜表面的脂质体双层, 增加膜的渗透性, 降低膜的流动性, 破坏膜的完整性, 最后导致细菌细胞死亡<sup>[2]</sup>。天然倍半萜化合物反式法尼醇的化学结构和亲脂特性可定位结合变异链球菌细胞膜, 与细菌胞膜作用, 导致细胞膜的渗透性和流动性发生变化, 增加胞膜的质子通透性, 降低游离状态和生物膜中变异链球菌的糖酵解活性, 影响葡聚糖合成, 抑制变异链球菌的生长和代谢<sup>[3]</sup>。同时, 细胞膜渗透性的改变能够增加对其他抗菌剂的敏感性, 具有联合用药的潜力。然而, 天然产物可与细胞膜上何种分子结合损伤细胞膜, 干扰细胞内何种生物代谢过程等具体分子机制仍有待研究。

2. 抑制细菌酶的活性: 细菌分泌到胞外的酶活性物质与其致病性密切相关。龋病致病菌变异链球菌可分泌葡萄糖基转移酶(glucosyltransferases, Gtfs)和果糖基转移酶

(fructosyltransferase, Ftf),它以蔗糖作为代谢底物,合成胞外多糖葡聚糖和果聚糖,是变异链球菌重要的致龋因子。黄酮类槲皮素和杨梅素、非类黄酮类姜黄素、萜类法尼醇等可通过下调Gtf基因的表达、降低Gtf酶活性和影响Gtf蛋白的分泌等3种机制来抑制变异链球菌的生物膜形成<sup>[4]</sup>。细菌胞膜上的质子ATP合酶( $F_1F_0$ -ATP酶)是变异链球菌重要的耐酸机制,将细菌内的 $H^+$ 排出细胞外的同时消耗ATP,维持细胞内pH平衡,黄芩素、槲皮素等通过抑制ATP合酶活性来抑制变异链球菌耐酸能力<sup>[5]</sup>。

细菌内DNA功能相关酶,如DNA拓扑异构酶、DNA促旋酶是原核生物DNA复制必须的酶,是抗菌治疗的理想靶点。类黄酮类儿茶素、槲皮素等能与DNA促旋酶相互作用,与其形成复合物,抑制DNA超螺旋,同时诱导DNA裂解<sup>[6]</sup>。另外,类黄酮类黄酮醇等可作为解旋酶抑制剂,或是拓扑异构酶抑制剂,用以减少细菌核酸的合成<sup>[7]</sup>。

3. 诱导细菌的氧化损伤:活性氧(reactive oxygen species, ROS)是一类含有氧自由基的高活性化学物质。ROS通过天然产物诱导细菌内源性和外源性的氧化应激反应产生,其中,内源性的氧化应激反应是天然产物处理后触发细胞内超氧化物的产生,外源性氧化应激反应是在细胞外环境中与氧气反应生成过氧化物。ROS引起细菌胞内DNA损伤,氧化细菌胞膜上的脂质成分,增加胞膜的渗透性,使膜内物质外流,进而介导细菌死亡<sup>[8]</sup>。非类黄酮类姜黄素可作为光敏剂,诱导细菌细胞产生ROS,导致大肠杆菌发生细胞凋亡样反应,包括ROS的积累、膜去极化和 $Ca^{2+}$ 内流的增加<sup>[9]</sup>。多酚类化合物姜黄素在450 nm白光激发下,发挥光动力治疗效果,产生有生物毒性的ROS,进而氧化杀伤粪肠球菌细胞结构,损伤细菌的细胞膜和DNA,使膜内物质泄漏,介导粪肠球菌细菌死亡<sup>[10]</sup>。

4. 促进铁离子的螯合:铁是微生物的重要生长因子,参

与电子传递、糖酵解和DNA合成等细胞代谢过程。铁载体在细菌胞外捕获和整合三价铁离子( $Fe^{3+}$ ),跨膜转运入细菌胞内, $Fe^{3+}$ 还原为二价铁离子( $Fe^{2+}$ )。 $Fe^{2+}$ 与铁载体的结合力弱,释放出的 $Fe^{2+}$ 为细菌生长提供必要元素。此外, $Fe^{2+}$ 与细胞内氧气发生芬顿反应,产生有害的羟基自由基和单线态氧等ROS物质,氧化DNA并破坏细菌完整性。因此,一方面细菌从环境中吸收铁以供其生长代谢的需要,另一方面控制细胞内游离铁的浓度,使细胞内铁的浓度维持在无害的水平<sup>[11]</sup>。天然产物,尤其是类黄酮中苯环上相邻位置具有2个或多个羟基的结构竞争性的螯合 $Fe^{3+}$ ,转运至胞内发生芬顿反应,产生ROS促进细菌氧化应激<sup>[12]</sup>。羟苯基荧光素标记粪肠球菌的流式细胞术分析证明,天然铁螯合剂表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)可通过亚铁还原过氧化氢的芬顿反应产生羟基自由基,高反应性的羟基自由基破坏细菌DNA、蛋白质和脂质,引发细菌氧化应激,从而发挥其抗粪肠球菌浮游菌和生物膜作用<sup>[13]</sup>。

5. 抑制细菌二元信号通路:群体感应(quorum sensing, QS)是一种广泛存在于微生物群落中的化学通信系统,通过产生和检测细胞外信号分子反应来监测种群密度并对外部环境改变作出应答<sup>[14]</sup>。二元信号通路是细菌感应环境信号并作出响应的元件。变异链球菌gtfB/C/D编码的毒力因子受到二元信号通路调节,它主要有ComCDE途径、ComRS途径、LuxS途径和VicRK信号转导系统等。研究报道,萜类香芹酚和1-香芹酮、醛类肉桂醛、类黄酮类槲皮素和非类黄酮类咖啡因等可穿越细菌细胞膜并与AHL系统中的关键蛋白(LuxR型受体)直接相互作用,发挥QS抑制剂作用,干扰细菌的群体感应来抑制生物膜的形成<sup>[15]</sup>。肉桂醛、桉木醇等天然产物可靶向抑制VicR的表达,来抑制VicRK信号转导通路,进而抑制下游gtfB/C/D的表达<sup>[16-17]</sup>(图1)。

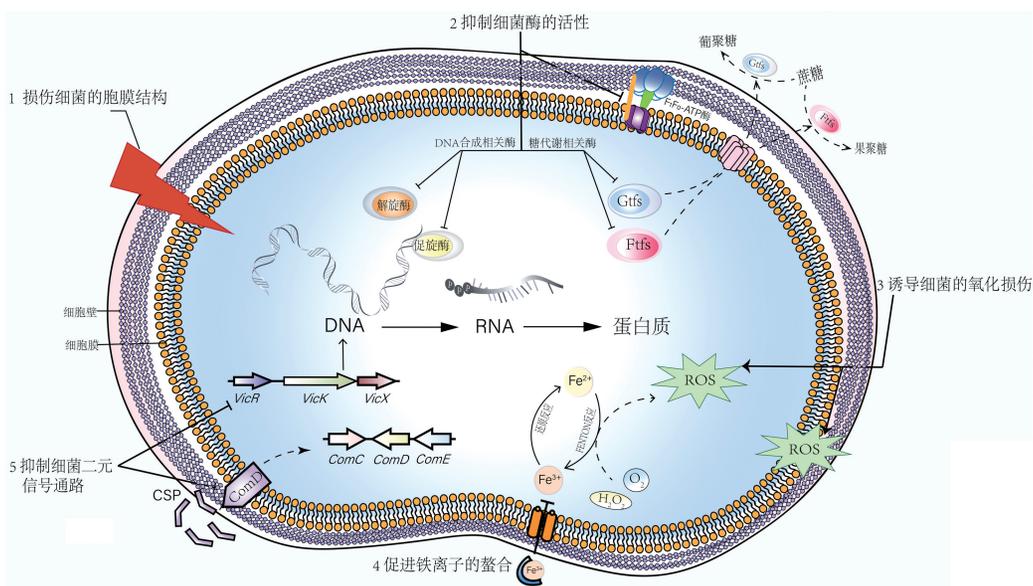


图1 植物源性天然产物抗菌机制示意图 Gtf: 葡聚糖转移酶;Ftf: 果聚糖转移酶;ROS: 活性氧分子; $Fe^{2+}$ : 二价铁离子; $Fe^{3+}$ : 三价铁离子;ComD: ComCDE 双组分信号转导系统的跨膜激酶;ComC、ComD、ComE: ComCDE 双组分信号转导系统基因;CSP: ComCD 双组分系统编码的肽信号分子;VicR、VicK、VicX: VicRK 信号转导系统基因; $F_1F_0$ -ATP酶: 质子ATP合酶。

## 二、植物源性天然产物的类型及其抗菌作用

植物源性天然产物根据其化学结构,可以分为多酚类、萜类、生物碱类、醌类和醛类。

1. 多酚类:多酚类化合物是在自然界植物中大量存在的一类由多个酚结构(羟基直接连在芳环上的化合物)单元组成的次级代谢化合物。由于多酚具有优异的抗菌性能和抗氧化作用,其在口腔细菌感染性疾病中应用广泛。多酚类化合物主要分为类黄酮和非类黄酮类化合物。

(1)类黄酮:类黄酮的化学结构是2个苯环(A环和B环)连接在1个杂环(C环)上,结构简写为 $C_6-C_3-C_6$ 。类黄酮按照B环和C环的氧化程度、羟基化程度和饱和度,将结构细分为黄酮醇、黄酮、黄烷酮、黄烷醇和异黄酮等。

①黄酮醇:黄酮醇主要从银杏叶、高良姜和杨梅树皮等天然植物中提取,包括槲皮素、杨梅素和山柰酚等有机小分子化合物,其共性结构是在黄酮母核的C环3位上连着羟基或其他含氧基团。a. 槲皮素:槲皮素的活性酚羟基和双键结构使其具有强大的氧化能力和多种生物活性。槲皮素最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)范围在1~4 mg/mL,能有效抑制变异链球菌、放线放线杆菌、中间普氏菌、血链球菌和牙龈卟啉单胞菌等6种细菌的生长<sup>[18]</sup>。在亚MIC浓度处理后,牙龈卟啉单胞菌生物膜变得更稀疏,细胞表面疏水性更强,下调相关基因表达<sup>[19]</sup>。抑制粪肠球菌生物膜的生长而不影响细菌活性,影响粪肠球菌糖酵解途径、蛋白质折叠和翻译酶,抑制生物膜形成<sup>[20-21]</sup>。b. 杨梅素:杨梅素常以游离或糖基化形式存在。研究表明,杨梅素可以抑制变异链球菌质子转运 $F_1F_0$ -ATP酶、Gtfs等的活性,破坏细菌产酸和耐酸能力<sup>[22]</sup>。同时,与其他药物如 $\alpha$ -法尼醇、氟化物等联用,疗效均优于单纯使用氟化物<sup>[23]</sup>。杨梅素能够抑制脂磷壁酸诱导的人牙龈成纤维细胞的炎症反应,抑制炎症细胞因子ERK-1/2、AKT和p38的激活,抑制白细胞介素1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )的表达及阻断I $\kappa$ B降解,控制牙周炎的进展<sup>[24]</sup>。此外,杨梅素抑制粪肠球菌生物膜形成的各阶段<sup>[25]</sup>。然而,杨梅素是一种亲脂性化合物,水溶性低且在一定温度和pH下易分解,它需要一种合适的药物递送方式便于临床运用<sup>[26]</sup>。

②黄酮:天然存在的黄酮包括黄芩素、芹菜素和木犀草素等,其作用机制主要是破坏细菌细胞膜、抑制蛋白质合成,诱导细菌细胞死亡。a. 黄芩素:黄芩素是从黄芩的根中提取的黄酮化合物。它不仅减少乳酸产生,而且缓解釉质脱矿、增加釉质硬度<sup>[27-28]</sup>。b. 芹菜素:芹菜素是一种最早从蜂胶、欧芹和洋甘菊中发现并提取出的三羟基黄酮。它可有效抑制变异链球菌Gtfs,减少细菌毒力因子。局部应用不影响口腔其他微生物群的生存。芹菜素与氟化物联用可增强氟化物的防龋作用<sup>[29]</sup>。

③黄烷酮:松属素是一类从蜂胶中提取出来的黄烷酮类化合物。松属素通过减少变异链球菌细胞在牙面上的黏附,抑制 $F_1F_0$ -ATP酶活性,具有很强的抗变异链球菌和抗生物膜活性<sup>[30]</sup>。同时,松属素作为根管内用药和冲洗剂,对根管内粪肠球菌具有良好的体外抗菌活性<sup>[31]</sup>。

④黄烷醇:黄烷醇是从绿茶中提取的一类多酚类化合物,结构特点是在第3位具有羟基以及完全饱和的碳环结构。属于黄烷-3-醇的化合物通常称为儿茶素类化合物,包括由儿茶素、表儿茶素、儿茶素没食子酸酯和EGCG组成。临床试验表明,喝茶及茶提取物能够抑制牙菌斑堆积,预防龋病。EGCG作为一种多靶点的抗菌剂,其对口腔病原菌的体外抗菌作用显著。研究发现,EGCG通过抑制变异链球菌中乳酸脱氢酶的表达和活性来抑制其产酸能力,降低Gtfs的表达而抑制生物膜的生长<sup>[5,32]</sup>。EGCG抑制牙龈卟啉单胞菌的生长和黏附外,可降低牙周病原体主要毒力因子的基因表达<sup>[33]</sup>。Lee等<sup>[13]</sup>发现,EGCG能诱导羟基自由基产生,降低粪肠球菌中各种毒力基因的表达及抑制根尖周病变的进展。

⑤异黄酮:异黄酮类化合物是主要存在于被子植物中的天然类黄酮化合物,异黄酮的结构特点是在黄酮A和C环的基础上,B环苯基连接于C环的3位。光甘草定和甘草杀菌素是从甘草中提取的主要异黄酮类物质。光甘草定可抑制变异链球菌对羟基磷灰石的黏附和变异链球菌产酸,对口腔角质形成细胞的毒性低<sup>[34]</sup>。体外对粪肠球菌、牙龈卟啉单胞菌等多种口腔致病菌具有抗菌活性,MIC值为7.5~31.25  $\mu$ g/mL<sup>[35-36]</sup>。

(2)非类黄酮:非黄酮类化合物主要是由酚酸和二苯乙烯等分子,以及衍生自前者的其他低聚物组成。主要包含单宁素、姜黄素、厚朴酚、白藜芦醇和咖啡酸苯乙酯。相比于类黄酮,非黄酮类化合物的抗菌活性相对较弱。

①单宁素:单宁是最大的植物多酚类之一,包括可水解单宁(没食子单宁和鞣花单宁)和缩合单宁(原花青素或儿茶素)。a. 没食子单宁:来源于漆树的叶、果实、根和皮等不同部分。漆树科的五倍子提取物的主要有效成分是没食子单宁。研究表明,没食子单宁通过抑制乳酸积累及Gtfs活性,调节变异链球菌生物膜结构<sup>[37]</sup>。此外,没食子单宁提高釉质中有机基质的稳定性,抑制釉质脱矿<sup>[38]</sup>。b. 缩合单宁:是一类从天然植物(水果、浆果和蔬菜)中提取的具有抗氧化、抗炎等特性的酚类化合物。缩合单宁溶液作为辅助根管冲洗剂,能杀死粪肠球菌生物膜中的细菌,不影响牙本质的机械性能提高牙本质和树脂之间的结合强度<sup>[39-40]</sup>。此外,巴西的药用植物中纯化出的缩合单宁,能够防止细菌黏附而不杀死细菌<sup>[41]</sup>。

②姜黄素:姜黄素是姜黄的主要成分,具有抗炎、抗肿瘤和广谱抗菌活性。研究发现,姜黄素不仅抑制变异链球菌单菌种生物膜的形成,而且抑制变异链球菌-白色念珠菌双菌种生物膜的形成<sup>[42-44]</sup>。姜黄素以剂量依赖性方式抑制牙龈卟啉单胞菌黏附、生长和生物膜形成,下调牙龈蛋白酶等主要毒力因子的基因表达<sup>[45]</sup>。此外,姜黄素作为光敏剂,利用光动力治疗,抑制胞外多糖的形成,使粪肠球菌的生物膜形成减少了约70%<sup>[10]</sup>。

③厚朴酚:厚朴是一种传统中草药,其茎皮中可以提取厚朴酚等多酚类物质。研究表明,厚朴酚具有抗氧化、抗癌等生物活性。厚朴酚以剂量和时间依赖的方式抑制变异链球菌浮游细胞和生物膜的形成<sup>[46-47]</sup>。在体外牙周炎模型中,

厚朴酚减少促炎细胞因子的释放,降低巨噬细胞中的炎症反应,对牙周炎具有潜在的治疗作用<sup>[48]</sup>。

④白藜芦醇:白藜芦醇存在于桉树、云杉和百合等植物中。氧化白藜芦醇能够以剂量依赖形式抑制变异链球菌的生长和生物膜形成,同时可以抑制水不溶性葡聚糖的合成,下调 *gtf-B* 和 *gtf-C* 的表达,上调乳酸脱氢酶蛋白表达<sup>[49]</sup>。白藜芦醇在牙周炎大鼠模型中能减少炎症介导的牙槽骨丢失和牙周破坏<sup>[50]</sup>。

⑤咖啡酸苯乙酯:咖啡酸苯乙酯是在蜂胶中大量存在的多酚化合物。研究表明,咖啡酸苯乙酯通过影响致龋相关的关键毒力因子,减少了其产酸、耐酸和产生胞外多糖的能力,从而抑制变异链球菌生物膜的形成与成熟<sup>[51]</sup>。牙周炎模型中,相比低剂量多西环素,咖啡酸苯乙酯发挥更高效的抗炎抗氧化作用<sup>[52]</sup>。

多酚类化合物是植物源性天然产物中种类最多、药物活性最强的一类次级代谢产物,主要通过破坏细胞质膜、抑制核酸合成发挥抗菌作用。同时,它作为天然增效剂,与传统抗生素协同作用,降低细菌耐药性,对抗多重耐药微生物。但是,这类天然产物的生物利用度差,需要搭载合适的给药系统以提高生物活性。因此,未来应着眼于多酚类的体内活性、毒性、联合用药和生物利用性,从而明确其对治疗口腔感染性疾病的实际临床潜力。

2. 萜类:萜类化合物是具有  $(C_5H_8)_n$  通式,由异戊二烯或异戊烷为基本结构单元的多环天然化合物。根据其所含的碳原子数可分为:单萜类、倍半萜类、二萜类、三萜类、四萜类和多萜类。

(1)单萜类:①香芹酚:香芹酚对变异链球菌和血链球菌均具有良好的抗菌活性,其抗菌机制是其参与胞膜的去极化和增加胞膜的通透性,引起细菌细胞裂解<sup>[53]</sup>。②百里酚:百里酚是主要来源于百里香等唇形科植物提取的精油中。浓度为0.064%的百里酚能够通过降低变异链球菌、血链球菌的黏附能力和菌落总数,抑制口腔生物膜形成<sup>[54]</sup>。③萜品烯四醇:萜品烯四醇是茶树油的主要生物活性成分,它对变异链球菌和嗜酸乳杆菌具有抗菌活性,能抑制致龋生物膜形成、降低黏附相关的 *gfpA* 和 *slpA* 基因表达,抑制浮游菌在生物膜中的黏附聚集<sup>[55]</sup>。

(2)倍半萜:法尼醇,一种从蜂胶、松树、青蒿和柑橘类水果等中提取出的天然倍半萜化合物。它的亲脂性结构与变异链球菌胞膜作用,增加胞膜的质子通透性,降低浮游状态和生物膜中变异链球菌的糖酵解活性,影响葡聚糖合成,抑制变异链球菌的生长和代谢<sup>[3]</sup>。将纳米颗粒负载法尼醇,其抑制变异链球菌生物膜形成的效果是游离法尼醇的4倍,大鼠龋齿的严重程度和数量也明显降低<sup>[56]</sup>。反式法尼醇可以抑制白色念珠菌和变异链球菌的单一和混合双物种生物膜生长,浓度 $\geq 12.5$  mmol/L时法尼醇会导致生物膜的总菌量、CFU数量和代谢活动显著减少<sup>[57]</sup>。

(3)二萜:松萝酸是常见的二萜类化合物,别名地衣,主要来源于天然松萝。Priya等<sup>[58]</sup>报道5  $\mu\text{g/mL}$ 的松萝酸可抑

制变异链球菌的生长,在10  $\mu\text{g/mL}$ 时具有杀菌作用,亚MIC浓度下调生物膜形成相关基因表达,影响变异链球菌产酸、耐酸和胞外DNA的分泌。

(4)三萜:齐墩果酸和熊果酸是广泛分布于整个自然界的五环三萜类化合物,可从山楂、蓝莓等植物中分离。齐墩果酸及其衍生物可抑制变异链球菌及放线菌等致龋菌形成生物膜<sup>[59]</sup>。齐墩果酸和熊果酸通过影响变异链球菌代谢的多个基因,进而抑制糖酵解、脂肪酸合成、氨基酸合成和肽聚糖合成,从而显著抑制变异链球菌的活性<sup>[60]</sup>。人参皂苷,是一类从人参中提取的一类三萜皂苷。人参皂苷Rh2在体外能抑制变形链球菌、远缘链球菌和血链球菌单一和多物种生物膜的形成,在体外处理多菌种生物膜后,细菌生长和胞外多糖合成被抑制,生物膜生物量减少<sup>[61-62]</sup>。

(5)四萜:辣椒素是植物红辣椒等主要成分,可抑制致龋菌(变异链球菌、黏性放线菌、乳杆菌和血链球菌)的产酸和生物膜形成,并且对粪肠球菌也具备优秀的抗菌活性<sup>[63]</sup>。辣椒素是香草素受体亚型1(TRPV1)的激动剂,抑制牙龈卟啉单胞菌的生长、破骨细胞前体增殖和破骨细胞生成,从而辅助治疗牙周炎<sup>[64]</sup>。

3. 生物碱类:生物碱是由植物、微生物和动物等多种生物产生的一大类有机含氮碱,其共同的化学结构是具备1个或多个氮原子的杂环,化学结构多变。

(1)血根碱:血根碱是一种从加拿大血根茎中提取的苯并菲啶生物碱,已被添加进牙膏和漱口水等口腔护理产品中。多项体内研究表明,使用含血根提取物(血根碱)的牙膏和漱口水可以控制和减少正畸人群的牙菌斑和牙龈炎症<sup>[65]</sup>。16  $\mu\text{g/mL}$ 的血根碱可以完全抑制98%的人中牙菌斑的形成,但与洗必泰相比,血根碱漱口水不能预防龈炎的发展,并与口腔黏膜白斑的发生有关,因此其实际应用受限<sup>[66]</sup>。

(2)小檗碱:小檗碱是一种主要从黄连中提取的异喹啉生物碱,有多种药理活性,对人体细胞低毒低致突变。小檗碱抑制包括变异链球菌和血链球菌在内的口腔链球菌的生长<sup>[67]</sup>,与咪康唑协同抑制白色念珠菌的生长和生物膜形成<sup>[68]</sup>。盐酸小檗碱在60~100  $\mu\text{g/mL}$ 范围内能抑制粪肠球菌生物膜的形成,随着浓度的增加会引起生物膜的破裂和分散,分选酶A表达减少<sup>[69]</sup>。另外,多项体外和体内实验模型表明,31.3  $\mu\text{g/mL}$ 的小檗碱能够对抗牙龈卟啉单胞菌,并通过抑制肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-1 $\beta$ 和核因子 $\kappa\text{B}$ 受体活化因子配体(receptor activator for nuclear factor- $\kappa\text{B}$  ligand, RANKL)等炎症因子的表达,预防牙周组织和牙槽骨被破坏<sup>[70]</sup>。

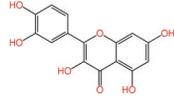
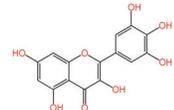
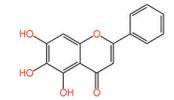
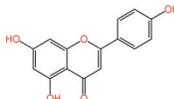
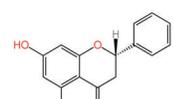
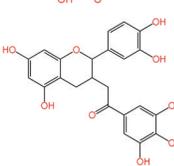
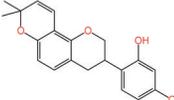
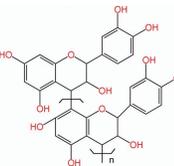
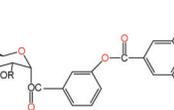
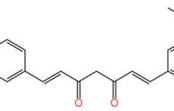
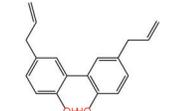
生物碱类在自然界分布广泛,具有广谱抗菌活性,由于其抗菌作用机制是多靶点的,因此耐药性低。大量研究表明,生物碱类通过破坏细胞壁和细胞膜,抑制DNA和蛋白质的合成和细菌细胞代谢,从而抑制细菌生长和生物膜形成<sup>[71]</sup>。然而,目前大多数研究都是在体外进行,体内研究较少,仍需要更多分子实验深入研究生物碱的抗菌作用机制,同时需要进一步明确生物碱类的构效关系以科学优化抗菌剂的结构。

4. 醌类:醌类化合物是一类具有醌式结构的化学成分,主要分为苯醌、萘醌、菲醌和蒽醌4种类型。大黄酸是来源于植物掌叶大黄根茎的蒽醌类化合物。大黄酸通过抑制变异链球菌黏附、产酸和耐酸的致龋特性,降低变异链球菌致龋风险<sup>[72]</sup>。低浓度的大黄酸不抑制口腔共生链球菌的生长,但是特异性抑制牙龈卟啉单胞菌浮游菌和生物膜生长<sup>[73]</sup>。

5. 醛类:肉桂醛是一类 $\alpha,\beta$ -不饱和芳香醛,常见于肉桂

油、风信子油等提取物中。肉桂醛存在时,变异链球菌生物膜形成在初始阶段(4 h)和成熟阶段(24 h)均受到抑制,同时能够下调与代谢、毒力和生物膜黏附相关的基因表达<sup>[14]</sup>。反式肉桂醛可以与低浓度的CHX或氟化物结合,减轻变异链球菌生物膜的毒力<sup>[74]</sup>。反式肉桂醛减少粪肠球菌生物膜的形成和活性,在不抑制细菌生长的情况下减弱生物膜胞外多糖及其蛋白水解和溶血活性<sup>[75]</sup>,可作为一种潜在的抗粪肠球菌的抗菌剂(表1)。

表1 植物源性天然产物的类型及其抗菌作用

天然产物分类及化合物			化学结构	抗菌种类	最低抑菌浓度	参考文献		
多酚	类黄酮	黄酮醇	槲皮素		变形链球菌	2 mg/mL	[18,20]	
					牙龈卟啉单胞菌	4 mg/mL		
	粪肠球菌	512 mg/mL						
				杨梅素		变形链球菌	512 $\mu$ g/mL	[22,25]
			粪肠球菌	250 $\mu$ g/mL				
		黄酮	黄芩素		变形链球菌 白色念珠菌	-	[27]	
			芹菜素		白色念珠菌	5 $\mu$ g/mL	[29]	
		黄烷酮	松属素		变形链球菌 粪肠球菌	(1.4 $\pm$ 0.4) $\mu$ g/mL	[30-31]	
		黄烷醇	EGCG		变形链球菌 粪肠球菌 牙龈卟啉单胞菌	31.25 $\mu$ g/mL 5 $\mu$ g/mL -	[5,13,33]	
		异黄酮	光甘草定		变形链球菌 粪肠球菌	6.25 ~ 25 $\mu$ g/mL 25 $\mu$ g/mL	[34-36]	
非类黄酮	单宁类	没食子单宁		变形链球菌	-	[37]		
				牙龈卟啉单胞菌	-			
		缩合单宁		粪肠球菌	-	[39,41]		
		姜黄素		变形链球菌 牙龈卟啉单胞菌 粪肠球菌	- 62.5 ~ 125 $\mu$ g/mL -	[10,42-45]		
	厚朴酚		变形链球菌	10 $\mu$ g/mL	[46]			

续表 1

天然产物分类及化合物		化学结构	抗菌种类	最低抑菌浓度	参考文献
萜类	单萜类	白藜芦醇	变形链球菌 牙龈卟啉单胞菌	800 $\mu\text{g/mL}$ -	[49-50]
		咖啡酸苯乙酯	变形链球菌 白色念珠菌	0.08 $\mu\text{g/mL}$ -	[52]
	香芹酚	变形链球菌	93.4 $\mu\text{g/mL}$	[53]	
	百里酚	变形链球菌 白色念珠菌	- 39 $\mu\text{g/mL}$	[54]	
	萜品烯四醇	变形链球菌 白色念珠菌	- 2.34 mg/mL	[55]	
	倍半萜	反式法尼醇	变形链球菌 白色念珠菌	6.25 mmol/L 150 mmol/L	[3,57]
	二萜	松萝酸	变形链球菌	5 $\mu\text{g/mL}$	[58]
	三萜	熊果酸	变形链球菌	256 ~ 1 024 $\mu\text{g/mL}$	[59]
	人参皂苷 Rh2	变形链球菌 远缘链球菌 血链球菌	-	[61]	
	四萜	辣椒素	变形链球菌 粪肠球菌 牙龈卟啉单胞菌	50 $\mu\text{g/mL}$ 256 $\mu\text{g/mL}$ 16 $\mu\text{g/mL}$	[63-64]
生物碱类	血根碱	变形链球菌	4 ~ 8 $\mu\text{g/mL}$	[65]	
	小檗碱	变形链球菌 粪肠球菌 白色念珠菌 牙龈卟啉单胞菌	300 $\mu\text{g/mL}$ 500 $\mu\text{g/mL}$ 31.25 $\mu\text{g/mL}$ 31.3 $\mu\text{g/mL}$	[67-70]	
醌类	大黄酸	变形链球菌 牙龈卟啉单胞菌	5.69 $\mu\text{g/mL}$ 15.625 $\mu\text{g/mL}$	[72-73]	
醛类	肉桂醛	变形链球菌 粪肠球菌	1 000 ~ 2 000 $\mu\text{g/mL}$ 250 ~ 500 $\mu\text{g/mL}$	[14, 74-75]	

注:EGCG为表没食子儿茶素没食子酸酯。

### 三、结语

口腔感染性疾病在全球范围内广泛流行,植物源性天然产物具有优异的抗菌活性和良好的生物相容性,是口腔抗感染的可能来源或替代物。植物源性天然产物发挥抗菌作用涉及多种机制协同作用,其发挥抗菌作用通常是多靶点的,由于天然产物的抗菌机制多样,具体的分子机制和主要作用靶点尚不明确,需进一步深入研究各机制间的相互作用,以及确定抗菌作用的具体分子靶点和机制。此外,多数天然产物溶解性低,其生物利用度相对较差,需要开发合适的药物载体以提高其生物学效应。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Kassebaum N, Bernabé E, Dahiya M, et al. Global burden of untreated caries: A systematic review and metaregression [J]. J Dent Res, 2015, 94(5): 650-658. DOI: 10.1177/0022034515573272.
- [2] Yi SM, Zhu JL, Fu LL, et al. Tea polyphenols inhibit *Pseudomonas aeruginosa* through damage to the cell membrane [J]. Int J Food Microbiol, 2010, 144(1): 111-117. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2010.09.005.
- [3] Koo H, Hayacibara M, Schobel B, et al. Inhibition of *Streptococcus mutans* biofilm accumulation and polysaccharide production by apigenin and tt-farnesol [J]. J Antimicrob Chemother, 2003, 52(5): 782-789. DOI: 10.1093/jac/dkg449.
- [4] Plaper A, Golob M, Hafner I, et al. Characterization of quercetin binding site on DNA gyrase [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2003, 306(2): 530-536. DOI: 10.1016/s0006-291x(03)01006-4.
- [5] Xu X, Zhou XD, Wu CD. The tea catechin epigallocatechin gallate suppresses cariogenic virulence factors of *Streptococcus mutans* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(3): 1229-1236. DOI: 10.1128/AAC.01016-10.
- [6] Wu D, Kong Y, Han C, et al. D-Alanine: D-alanine ligase as a new target for the flavonoids quercetin and apigenin [J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32(5): 421-426. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.06.010.
- [7] Webb MR, Ebeler SE. Comparative analysis of topoisomerase IB inhibition and DNA intercalation by flavonoids and similar compounds: Structural determinates of activity [J]. Biochem J, 2004, 384(3): 527-541. DOI: 10.1042/BJ20040474.
- [8] Ezraty B, Gennaris A, Barras F, et al. Oxidative stress, protein damage and repair in bacteria [J]. Nat Rev Microbiol, 2017, 15(7): 385-396. DOI: 10.1038/nrmicro.2017.26.
- [9] Zheng D, Huang C, Huang H, et al. Antibacterial mechanism of curcumin: A review [J]. Chem Biodivers, 2020, 17(8): e2000171. DOI: 10.1002/cbdv.202000171.
- [10] Pourhajbagher M, Kazemian H, Chiniforush N, et al. Exploring different photosensitizers to optimize elimination of planktonic and biofilm forms of *Enterococcus faecalis* from infected root canal during antimicrobial photodynamic therapy [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2018, 24: 206-211. DOI: 10.1016/j.pdpdt.2018.09.014.
- [11] Schaible UE, Kaufmann SH. Iron and microbial infection [J]. Nat Rev Microbiol, 2004, 2(12): 946-953. DOI: 10.1038/nrmicro.1046.
- [12] Mira L, Tereza Fernandez M, Santos M, et al. Interactions of flavonoids with iron and copper ions: A mechanism for their antioxidant activity [J]. Free Radic Res, 2002, 36(11): 1199-1208. DOI: 10.1080/1071576021000016463.
- [13] Lee P, Tan KS. Effects of Epigallocatechin gallate against *Enterococcus faecalis* biofilm and virulence [J]. Arch Oral Biol, 2015, 60(3): 393-399. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2014.11.014.
- [14] Mukherjee S, Bassler BL. Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments [J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(6): 371-382. DOI: 10.1038/s41579-019-0186-5.
- [15] Chakraborty P, Dastidar DG, Paul P, et al. Inhibition of biofilm formation of *Pseudomonas aeruginosa* by caffeine: A potential approach for sustainable management of biofilm [J]. Arch Microbiol, 2020, 202(3): 623-635. DOI: 10.1007/s00203-019-01775-0.
- [16] Viszwapriya D, Subramenium GA, Radhika S, et al. Betulin inhibits cariogenic properties of *Streptococcus mutans* by targeting vicRK and gtf genes [J]. Antonie Van Leeuwenhoek, 2017, 110(1): 153-165. DOI: 10.1007/s10482-016-0785-3.
- [17] He Z, Huang Z, Jiang W, et al. Antimicrobial activity of cinnamaldehyde on *Streptococcus mutans* biofilms [J]. Front Microbiol, 2019, 10: 2241. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02241.
- [18] Shu Y, Liu Y, Li L, et al. Antibacterial activity of quercetin on oral infectious pathogens [J]. Afr J Microbiol Res, 2011, 5(30): 5358-5361. DOI: 10.5897/AJMR11.849.
- [19] He Z, Zhang X, Song Z, et al. Quercetin inhibits virulence properties of *Porphyromonas gingivalis* in periodontal disease [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 18313. DOI: 10.1038/s41598-020-74977-y.
- [20] Qayyum S, Sharma D, Bisht D, et al. Identification of factors involved in *Enterococcus faecalis* biofilm under quercetin stress [J]. Microb Pathog, 2019, 126: 205-211. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.11.013.
- [21] Qi W, Qi W, Xiong D, et al. Quercetin: Its antioxidant mechanism, antibacterial properties and potential application in prevention and control of toxipathy [J]. Molecules, 2022, 27(19): 6545. DOI: 10.3390/molecules27196545.
- [22] Hu P, Lv B, Yang K, et al. Discovery of myricetin as an inhibitor against *Streptococcus mutans* and an anti-adhesion approach to biofilm formation [J]. Int J Med Microbiol, 2021, 311(4): 151512. DOI: 10.1016/j.ijmm.2021.151512.
- [23] Falsetta ML, Klein MI, Lemos JA, et al. Novel antibiofilm chemotherapy targets exopolysaccharide synthesis and stress tolerance in *Streptococcus mutans* to modulate virulence expression *in vivo* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2012, 56(12): 6201-6211. DOI: 10.1128/AAC.01381-12.
- [24] Gutiérrez - Venegas G, Luna OA, Arreguín - Cano JA, et al. Myricetin blocks lipoteichoic acid-induced COX-2 expression in

- human gingival fibroblasts [J]. Cell Mol Biol Lett, 2014, 19(1): 126-139. DOI: 10.2478/s11658-014-0186-4.
- [25] Motlhatlego KE, Abdalla MA, Leonard CM, et al. Inhibitory effect of *Newtonia* extracts and myricetin - 3 - O - rhamnoside (myricitrin) on bacterial biofilm formation [J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1): 1-10. DOI: 10.1186/s12906-020-03139-4.
- [26] Franklin SJ, Myrdal PB. Solid-state and solution characterization of myricetin [J]. AAPS PharmSciTech, 2015, 16(6): 1400-1408. DOI: 10.1208/s12249-015-0329-6.
- [27] Chen H, Xie S, Gao J, et al. Flavonoid baicalein suppresses oral biofilms and protects enamel hardness to combat dental caries [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10593. DOI: 10.3390/ijms231810593.
- [28] 刘连, 林航, 黄若诗, 等. 黄芩苷、黄芩素对变形链球菌生物膜抑制作用的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2017, 28(4): 464-467. DOI: 10.19378/j.issn.1003-9783.2017.04.011.
- [29] Koo H, Schobel B, Scott-Anne K, et al. Apigenin and ti-farnesol with fluoride effects on *S.mutans* biofilms and dental caries [J]. J Dent Res, 2005, 84(11): 1016-1020. DOI: 10.1177/154405910508401109.
- [30] Veloz JJ, Alvear M, Salazar LA. Antimicrobial and antibiofilm activity against *Streptococcus mutans* of individual and mixtures of the main polyphenolic compounds found in Chilean propolis [J]. Biomed Res Int, 2019; 7602343. DOI: 10.1155/2019/7602343.
- [31] Oncag O, Cogulu D, Uzel A, et al. Efficacy of propolis as an intracanal medicament against *Enterococcus faecalis* [J]. Gen Dent, 2006, 54(5): 319-322.
- [32] Melok AL, Lee LH, Mohamed Yussof SA, et al. Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate-stearate inhibits the growth of *Streptococcus mutans*: A promising new approach in caries prevention [J]. Dent J (Basel), 2018, 6(3): 38. DOI: 10.3390/dj6030038.
- [33] Asahi Y, Noiri Y, Miura J, et al. Effects of the tea catechin epigallocatechin gallate on *Porphyromonas gingivalis* biofilms [J]. J App Microbiol, 2014, 116(5): 1164-1171. DOI: 10.1111/jam.12458.
- [34] Vaillancourt K, LeBel G, Pellerin G, et al. Effects of the licorice isoflavans licoricidin and glabridin on the growth, adherence properties, and acid production of *Streptococcus mutans*, and assessment of their biocompatibility [J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(2): 163. DOI: 10.3390/antibiotics10020163.
- [35] Grenier D, Marcoux E, Azelmat J, et al. Biocompatible combinations of nisin and licorice polyphenols exert synergistic bactericidal effects against *Enterococcus faecalis* and inhibit NF- $\kappa$ B activation in monocytes [J]. AMB Express, 2020, 10(1): 120. DOI: 10.1186/s13568-020-01056-w.
- [36] Marcoux E, Lagha AB, Gauthier P, et al. Antimicrobial activities of natural plant compounds against endodontic pathogens and biocompatibility with human gingival fibroblasts [J]. Arch Oral Biol, 2020, 116: 104734. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2020.104734.
- [37] Yuen MK, Wong RW, Hägg U, et al. Antimicrobial activity of traditional Chinese medicines on common oral bacteria [J]. Chinese Medicine, 2011, 2(2): 37. DOI: 10.4236/cm.2011.22007.
- [38] Zhang L, Xue J, Li J, et al. Effects of *Galla chinensis* on inhibition of demineralization of regular bovine enamel or enamel disposed of organic matrix [J]. Arch Oral Biol, 2009, 54(9): 817-822. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2009.06.007.
- [39] Yang S, Liu Y, Mao J, et al. The antibiofilm and collagen-stabilizing effects of proanthocyanidin as an auxiliary endodontic irrigant [J]. Int Endod J, 2020, 53(6): 824-833. DOI: 10.1111/iej.13280.
- [40] Epasinghe DJ, Yiu CKY, Burrow MF, et al. The inhibitory effect of proanthocyanidin on soluble and collagen-bound proteases [J]. J Dent, 2013, 41(9): 832-839. DOI: 10.1016/j.jdent.2013.06.002.
- [41] Trentin DS, Silva DB, Frasson AP, et al. Natural green coating inhibits adhesion of clinically important bacteria [J]. Sci Rep, 2015, 5(1): 8287. DOI: 10.1038/srep08287.
- [42] Li B, Pan T, Lin H, et al. The enhancing antibiofilm activity of curcumin on *Streptococcus mutans* strains from severe early childhood caries [J]. BMC Microbiol, 2020, 20(1): 286. DOI: 10.1186/s12866-020-01975-5.
- [43] 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.
- [44] 张碧楚, 黄平, 胡萍, 等. 姜黄素对变形链球菌 UA159 生长-粘附的体外实验研究 [J]. 临床口腔医学杂志, 2013, 29(8): 469-471. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1634.2013.08.008.
- [45] Kumbar VM, Peram MR, Kugaji MS, et al. Effect of curcumin on growth, biofilm formation and virulence factor gene expression of *Porphyromonas gingivalis* [J]. Odontology, 2021, 109(1): 18-28. DOI: 10.1007/s10266-020-00514-y.
- [46] Sakaue Y, Domon H, Oda M, et al. Anti-biofilm and bactericidal effects of magnolia bark-derived magnolol and honokiol on *Streptococcus mutans* [J]. Microbiol Immunol, 2016, 60(1): 10-16. DOI: 10.1111/1348-0421.12343.
- [47] 许颖, 李婷, 潘亮亮, 等. 厚朴酚对变形链球菌生物膜致龋毒力因子作用的研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2013, 25(3): 299-302. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.2013.03.016.
- [48] Lu SH, Hsu WL, Chen TH, et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling pathway involves the anti-inflammatory activity of magnolol in *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide-stimulated mouse RAW 264.7 macrophages [J]. Int Immunopharmacol, 2015, 29(2): 770-778. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.08.042.
- [49] Wu J, Fan Y, Wang X, et al. Effects of the natural compound, oxyresveratrol, on the growth of *Streptococcus mutans*, and on biofilm formation, acid production, and virulence gene expression [J]. Eur J Oral Sci, 2020, 128(1): 18-26. DOI: 10.1111/eos.12667.
- [50] Corrêa M, Pires P, Ribeiro F, et al. Systemic treatment with resveratrol and/or curcumin reduces the progression of

- experimental periodontitis in rats [J]. J Periodontol Res, 2017, 52(2):201-209. DOI:10.1111/jre.12382.
- [51] Niu Y, Wang K, Zheng S, et al. Antibacterial effect of caffeic acid phenethyl ester on cariogenic bacteria and *Streptococcus mutans* biofilms [J]. Antimicrobial Agents Chemother, 2020, 64(9):e00251-20. DOI:10.1128/AAC.00251-20.
- [52] Yiğit U, Kırzioğlu FY, Uğuz AC, et al. Is caffeic acid phenethyl ester more protective than doxycycline in experimental periodontitis? [J]. Arch Oral Biol, 2017, 81: 61 - 68. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2017.04.017.
- [53] Fernández-Babiano I, Navarro-Pérez ML, Pérez-Giraldo C, et al. Antibacterial and antibiofilm activity of carvacrol against oral pathogenic bacteria [J]. Metabolites, 2022, 12(12):1255. DOI: 10.3390/metabo12121255.
- [54] Rahim ZHA, Shaikh S, Ismail WNH, et al. The effect of selected plant extracts on the development of single - species dental biofilms [J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2014, 24(11):796-801.
- [55] Bordini EAF, Tonon CC, Francisconi RS, et al. Antimicrobial effects of terpinen-4-ol against oral pathogens and its capacity for the modulation of gene expression [J]. Biofouling, 2018, 34(7): 815-825. DOI:10.1080/08927014.2018.1504926.
- [56] Mogen AB, Chen F, Ahn SJ, et al. Pluronics-formulated farnesol promotes efficient killing and demonstrates novel interactions with *Streptococcus mutans* biofilms [J]. PloS One, 2015, 10(7): e0133886. DOI:10.1371/journal.pone.0133886.
- [57] 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.
- [58] Priya A, Kumar CBM, Valliammai A, et al. Usnic acid deteriorates acidogenicity, acidurance and glucose metabolism of *Streptococcus mutans* through downregulation of two - component signal transduction systems [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1 - 15. DOI:10.1038/s41598-020-80338-6.
- [59] Zhou L, Ding Y, Chen W, et al. The *in vitro* study of ursolic acid and oleanolic acid inhibiting cariogenic microorganisms as well as biofilm [J]. Oral Dis, 2013, 19(5): 494-500. DOI: 10.1111/odi.12031.
- [60] Park SN, Lim YK, Choi MH, et al. Antimicrobial mechanism of oleanolic and ursolic acids on *Streptococcus mutans* UA159 [J]. Curr Microbiol, 2018, 75(1): 11-19. DOI:10.1007/s00284-017-1344-5.
- [61] Cao X, Ye Q, Fan M, et al. Antimicrobial effects of the ginsenoside Rh2 on monospecies and multispecies cariogenic biofilms [J]. J Appl Microbiol, 2019, 126(3): 740 - 751. DOI: 10.1111/jam.14178.
- [62] 曹茜茜,叶倩琳,周立波,等. 人参皂苷 Rh2抑制致龋菌生物膜的研究[J]. 口腔医学研究, 2018, 34(12): 1302-1306. DOI:10.13701/j.cnki.kqxyj.2018.12.010.
- [63] Gu H, Yang Z, Yu W, et al. Antibacterial activity of capsaicin against sectional cariogenic bacteria [J]. Pak J Zool, 2019, 51(2):681-687. DOI:10.17582/journal.pjz/2019.51.2.681.687.
- [64] Zhou Y, Guan X, Zhu W, et al. Capsaicin inhibits *Porphyromonas gingivalis* growth, biofilm formation, gingivomucosal inflammatory cytokine secretion, and *in vitro* osteoclastogenesis [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(2): 211 - 219. DOI: 10.1007/s10096-013-1947-0.
- [65] Hannah JJ, Johnson JD, Kufnec MM. Long - term clinical evaluation of toothpaste and oral rinse containing sanguinaria extract in controlling plaque, gingival inflammation, and sulcular bleeding during orthodontic treatment [J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 1989, 96(3): 199-207. DOI:10.1016/0889-5406(89)90456-3.
- [66] Mascarenhas AK, Allen CM, Loudon J. The association between Viadent® use and oral leukoplakia [J]. Epidemiology, 2001, 12(6):741-743. DOI:10.1097/00001648-200111000-00024.
- [67] Dziejdz A, Wojtyczka RD, Kubina R. Inhibition of oral *Streptococci* growth induced by the complementary action of berberine chloride and antibacterial compounds [J]. Molecules, 2015, 20(8):13705-13724. DOI:10.3390/molecules200813705.
- [68] Wei GX, Xu X, Wu CD. *In vitro* synergism between berberine and miconazole against planktonic and biofilm *Candida* cultures [J]. Arch Oral Biol, 2011, 56(6): 565 - 572. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2010.11.021.
- [69] Chen L, Bu Q, Xu H, et al. The effect of berberine hydrochloride on *Enterococcus faecalis* biofilm formation and dispersion *in vitro* [J]. Microbiol Res, 2016, 186 - 187: 44 - 51. DOI: 10.1016/j.micres.2016.03.003.
- [70] Zhang R, Yang J, Wu J, et al. Berberine promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells with therapeutic potential in periodontal regeneration [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 851:144-150. DOI:10.1016/j.ejphar.2019.02.026.
- [71] Yan Y, Li X, Zhang C, et al. Research progress on antibacterial activities and mechanisms of natural alkaloids: A review [J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(3): 318. DOI: 10.3390/antibiotics10030318.
- [72] Folliero V, Dell' Annunziata F, Roscetto E, et al. Rhein: A novel antibacterial compound against *Streptococcus mutans* infection [J]. Microbiol Res, 2022, 261:127062. DOI:10.1016/j.micres.2022.127062.
- [73] Kommerein N, Vierengel N, Groß J, et al. Antiplanktonic and antibiofilm activity of *Rheum palmatum* against *Streptococcus oralis* and *Porphyromonas gingivalis* [J]. Microorganisms, 2022, 10(5):965. DOI:10.3390/microorganisms10050965.
- [74] Balasubramanian A, Vasudevan S, Shanmugam K, et al. Combinatorial effects of trans-cinnamaldehyde with fluoride and chlorhexidine on *Streptococcus mutans* [J]. J Appl Microbiol, 2021, 130(2):382-393. DOI:10.1111/jam.14794.
- [75] Hu M, Kalimuthu S, Zhang C, et al. *Trans* - cinnamaldehyde - biosurfactant complex as a potent agent against *Enterococcus faecalis* biofilms [J]. Pharmaceutics, 2022, 14(11):2355. DOI: 10.3390/pharmaceutics14112355.

(收稿日期:2023-04-08)

(本文编辑:王嫒)