

槲皮素防治口腔疾病的研究进展

罗远杰 杨靖梅 孟姝 敖逸博 申道南

口腔疾病防治全国重点实验室, 国家口腔医学中心, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 口腔医学+前沿医学创新中心, 四川大学华西口腔医院, 成都 610041

通信作者: 申道南, Email: shendaonan@126.com

【摘要】 槲皮素是一种安全易得的天然多酚类化合物。研究发现, 槲皮素通过多种机制展现出显著的抗氧化、抗炎、抗菌和调节凋亡的作用, 作用机制的多样性和安全性使其能够广泛应用于多领域疾病防治。大量体外和动物实验表明, 槲皮素能抑制口腔癌的发生、发展, 治疗口腔黏膜病、牙周疾病和龋病, 表现出对口腔疾病良好的治疗效果。在神经和关节等领域已有多篇文献报道了槲皮素在临床应用上的有效性, 但针对口腔疾病临床应用的报道寥寥无几。本文综述了槲皮素作为口腔疾病防治药物的特性, 以及在多种口腔疾病防治研究中的应用和作用机制, 以期促进槲皮素在口腔疾病防治中的临床应用, 为口腔疾病防治提供一种安全可靠的选择。

【关键词】 槲皮素; 细胞凋亡; 口腔肿瘤; 口腔黏膜病; 牙周炎; 龋齿

基金项目: 四川大学研究生培养教育创新改革项目(GSALK2021029)

引用著录格式: 罗远杰, 杨靖梅, 孟姝, 等. 槲皮素防治口腔疾病的研究进展[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2024, 18(2): 117-122.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.02.007

Progress of research on quercetin against oral diseases

Luo Yuanjie, Yang Jingmei, Meng Shu, Ao Yibo, Shen Daonan
State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases, Frontier Innovation Center for Dental Medicine Plus, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Shen Daonan, Email: shendaonan@126.com

【Abstract】 Quercetin is a safe and readily available natural polyphenolic compound. It has been found that quercetin exhibits significant antioxidant, anti-inflammatory, antibacterial, and apoptosis-regulating effects through a variety of mechanisms, and its diversity of mechanisms and safety have enabled it to be widely used in a wide range of disease prevention and treatment. Many *in vitro* and animal experiments have shown that quercetin can inhibit the development of oral

cancer, treat oral mucosal diseases, periodontal diseases and caries, showing good therapeutic effects on oral diseases. The effectiveness of quercetin in clinical applications has been reported in several papers in many fields, such as nerves and joints, but there are only a few reports on clinical applications for oral diseases. This article reviewed the properties of quercetin as a drug for oral disease control, as well as its application and mechanism in a variety of oral disease control studies, with a view to promoting the clinical application of quercetin in oral disease control and providing a safe and reliable option for oral disease control.

【Key words】 Quercetin; Apoptosis; Oral neoplasms; Oral mucosal disease; Periodontitis; Dental caries

Fund program: Sichuan University Graduate Education Innovation Reform Project (GSALK2021029)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.02.007

槲皮素[Quercetin; 2-(3,4-二羟基苯基)-3,5,7-三羟基苯并吡喃-4-酮]是一种低分子多酚类化合物, 可以从多种天然植物中提取得到, 如苹果、洋葱和茶等。槲皮素在体内外都表现出长期、强效的抗氧化、抗肿瘤、抗炎和抗菌作用。已有临床试验证明, 人体5 g/d的摄入量是安全的^[1]。体外和动物实验显示, 槲皮素对多种口腔疾病模型均具有潜在的治疗作用, 但缺乏相关临床试验进一步验证。本文查阅并总结了相关文献, 对槲皮素在口腔疾病中的作用机制进行综述, 以期促进其在口腔疾病临床工作中的应用。

一、槲皮素的生物学性质

1. 抗氧化能力: 作为一种多酚, 槲皮素中含有大量的羟基, 并且拥有一个极大的共轭 π 轨道, 羟基和共轭电子的存在赋予槲皮素极强的抗氧化能力。Al-Ansari等^[2]提取洋葱皮中的槲皮素, 用二苯基苦基苯肼(1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH)法和2,2-联氮-二(3-乙基-苯并噻唑-6-磺酸)二铵盐[2,2'-Azinobis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonate), ABTS]法测定提取物抗氧化能力, 结果显示提取物呈剂量依赖性清除DPPH自由基和ABTS阳离子自由基。Zymone等^[3]研究发现, 仅10~30 $\mu\text{mol/L}$ 的槲皮素即可减少离体线粒体96%和97%的过氧化氢(H_2O_2)产量。Madiha等^[4]研究显示, 槲皮素可缓解大鼠对鱼藤酮产生的氧化应激效应, 氧化应激生物标

志物谷胱甘肽水平升高,超氧化物歧化酶活性显著增加,促进线粒体中活性氧(reactive oxygen species, ROS)转化分解,减少ROS的氧化损害。由此可见,槲皮素对生物体内多种氧化物质均具有分解清除作用。

2. 抗炎能力:目前槲皮素在治疗大脑炎症^[5]、关节炎^[6]和牙周炎^[7]等领域表现出明显的抗炎能力,其抗炎机制与其抗氧化能力有关。在生理状态下人体会产生一定数量的ROS,ROS可以激活丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路,引起核转录因子 κ B(nuclear transcription factor-kappa B, NF- κ B)由细胞质转移到细胞核,促进炎症介质的产生^[8-10]。而槲皮素能够清除ROS,从而减少炎症介质的产生。大鼠的多种炎症模型显示,经槲皮素处理后,转化生长因子 α (transforming growth factor- α , TGF- α)、白细胞介素(IL)-1、IL-6和IL-17等炎症介质显著下降^[11-12],同样的现象在小鼠牙周炎模型中也有体现^[7]。

3. 抗菌能力:槲皮素对大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和牙龈卟啉单胞菌等均具有抑菌和杀菌效果^[13],并且对耐药菌的抗菌效果也表现良好^[14]。槲皮素对细菌生物膜和细胞壁成分的抑制作用是其主要的抗菌机制。He等^[15]用扫描共聚焦显微镜观察经不同浓度槲皮素处理后,牙龈卟啉单胞菌细胞膜不连续,呈现出剂量依赖性的破坏加重。Wang等^[16]用0.41 μ mol/mL(50%最小抑菌浓度)和0.068 μ mol/mL(10%最小抑菌浓度)槲皮素处理大肠杆菌和金黄色葡萄球菌,观察到质壁分离现象。除了影响生物膜外,槲皮素还可通过抑制酶的活性^[16-17]和影响核酸的表达^[18]发挥抗菌作用,其机制可能与受体竞争性抑制有关^[14]。

4. 调节凋亡作用:槲皮素同时具有抑制正常细胞凋亡和促进异常细胞凋亡的作用。上调抗凋亡蛋白*Bcl-2*的表达和抑制促凋亡蛋白*Bax*的表达是槲皮素减少正常细胞凋亡的主要方式,这在大鼠骨关节炎中软骨细胞凋亡^[19]和糖尿病高脂大鼠的睾丸损伤实验^[12]中均得到体现。而在Hashemzaei等^[20]的研究中,使用10~120 μ mol/L的槲皮素处理结肠癌CT-26细胞等9种癌细胞,槲皮素均表现为促凋亡作用。使用槲皮素处理携带CT-26肿瘤的小鼠约16 d后,肿瘤体积的增长受到抑制,小鼠的存活率相比于对照组也有所增加。槲皮素对不同细胞的凋亡调节表现出截然相反的作用,其机制可能与细胞凋亡的外源性途径中的TNF受体的表达情况有关^[21],但具体机制还有待进一步研究。

二、槲皮素对口腔疾病的调控及机制

1. 口腔癌:发生在口腔的恶性肿瘤统称为口腔癌。由多种因素诱导口腔黏膜鳞状上皮过度增殖而导致的恶性疾病称为口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC),占头颈部肿瘤的90%以上^[22]。诱导细胞周期停滞、促进癌细胞凋亡和调节肿瘤间质是治疗癌症的常用机制。早在1996年,Balalubramanian等^[23]就发现了槲皮素对仓鼠颊囊的乳头状瘤和乳头状癌的形成具有抑制作用。

槲皮素可通过多种途径诱导癌细胞的凋亡,降低癌细胞存活率。Ma等^[24]用槲皮素处理人类口腔癌SAS细胞,发现

ROS、促凋亡蛋白及凋亡相关受体FAS、FASLG等多种促凋亡因素增加,而抗凋亡蛋白如BCL2、BCL2L1和线粒体膜电位等多种抗凋亡因素减少,这一结论提示了槲皮素可能通过多种信号通路调节癌细胞凋亡。线粒体凋亡途径是细胞凋亡的内在途径。Chen等^[25]用槲皮素处理OSCC细胞系中的SCC-25细胞株,检测到细胞中BCL2水平的持续降低,以及BAX、半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶-3(caspase-3)和caspase的切割底物聚ADP核糖聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PARP)表达量的增加,推测槲皮素可能通过线粒体凋亡途径降低SCC-25的存活率。磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT)和Janus激酶/信号转导和转录激活因子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT)信号通路的下游分子均包括BCL2和BCL2L1,目前还没有很好的研究能够验证槲皮素通过何种途径影响这两种分子的表达。不过,在Huang等^[26]用槲皮素处理HSC-3和TW206细胞株时,发现槲皮素通过EGFR/PI3K/AKT通路,激活了转录因子FOXO1并增强了FASLG水平,诱导癌细胞凋亡。槲皮素还可作用于miRNA-22/WNT1/ β -catenin信号通路,上调抑癌miRNA-22的表达,抑制WNT1/ β -catenin表达^[27]。除此以外,MAPK^[28]和NF- κ B^[29]这两条经典信号通路也是槲皮素作用的途径之一。

癌细胞周期停滞能抑制癌细胞增殖能力,减缓癌细胞增殖速度。Chen等^[25]和Son等^[28]研究显示,槲皮素处理使OSCC细胞的G1期细胞比例升高,S期细胞比例降低。Huang等^[26]和Kim等^[30]的实验发现癌细胞主要停留在了G2/M期。这些实验都显示出槲皮素对口腔癌细胞具有停滞周期、抑制生长的作用,这种停滞作用可能与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p21有关。

通过调节黏附相关分子和基质金属蛋白酶(metalloprotease, MMP)的表达,槲皮素能有效限制肿瘤的转移和侵袭。Chen等^[31]的研究显示,80 μ mol/L的槲皮素能显著上调CAL-27细胞*MIR1254-1*的表达,继而下调*CD36*的表达,而CD36与E-cadherin和 β -catenin等黏附分子的表达相关。MMP能降解细胞外基质,在癌细胞的浸润转移中起着重要作用。Zhao等^[32]发现添加槲皮素后,OSCC细胞HSC-6和SCC-9的MMP-2和MMP-9丰度下降。

由于槲皮素具有多种抗癌机制,将槲皮素与其他抗癌药物联合使用,常常可表现出更好的抗癌效果。例如,槲皮素可增强顺铂对癌症的凋亡诱导能力,Li等^[29]发现槲皮素联合顺铂处理Tca-8113和SCC-15细胞比单独使用顺铂处理细胞显著增加了癌细胞死亡,该现象的产生主要与NF- κ B通路受抑制有关。槲皮素和白藜芦醇均可以促进口腔癌细胞Cal-33和SCC-15的凋亡,Singh等^[33]将槲皮素与白藜芦醇联合使用,细胞凋亡程度增加,在更低药物剂量下达到了更好的抗癌效果,该过程涉及槲皮素的S周期停滞作用,具体机制可能是由细胞周期调节蛋白Cyclin E的表达上调和Cyclin A的下调导致。

2. 非肿瘤性黏膜病: 口腔黏膜疾病中的非肿瘤性黏膜病主要包括口腔念珠菌病、口腔扁平苔藓、复发性阿弗他溃疡和口腔白斑病等, 病因多复杂不明, 但主要与微生物、炎症反应和免疫反应有关^[34-35]。

槲皮素对多种黏膜疾病都具有治疗效果, 表现在增强黏膜屏障功能、抑菌、抗炎和促进损伤细胞修复等方面。Rybakovsky等^[36]用槲皮素处理正常人的牙龈上皮细胞, 检测到跨上皮电阻的增加和14C-D-甘露醇跨上皮渗透的降低。Lagha等^[37]研究发现, 槲皮素可以降低牙龈卟啉单胞菌对口腔上皮屏障的破坏, 这可能与槲皮素对紧密连接蛋白1(zonula occludens-1, ZO-1)和occludin的保护作用有关。这两个实验表明槲皮素能够增加口腔上皮的屏障功能。口腔念珠菌病是常见的黏膜感染性疾病, 白色念珠菌是常见的致病菌, 而槲皮素能抑制白色念珠菌生长^[38]。口腔扁平苔藓是一种自身免疫性口腔黏膜病, 与机体免疫紊乱有关。Zhao等^[39]通过体外细胞实验证明槲皮素可通过IL-6和IFN- γ 调节Th1/Th2平衡从而调节免疫平衡, 影响口腔扁平苔藓患者T淋巴细胞的凋亡和迁移。免疫失衡与炎症反应相互影响, 会造成黏膜上皮细胞破坏引起放射性口腔黏膜炎。Cao等^[40]发现了槲皮素通过抑制AKT/AMPK/mTOR途径的表达减少炎症介质的产生, 减轻口腔黏膜角质细胞受到的炎性损伤。Zhang等^[41]发现, 槲皮素可以减少放射诱发的口腔黏膜炎中活性氧ROS的产生, 并上调细胞中*BMI1*的表达, 减少细胞损伤并促进DNA双链的修复。

3. 牙周炎: 牙菌斑生物膜的形成和黏附是牙周炎发生的始动因素, 槲皮素能改变生物膜的细菌组成, 抑制牙周炎的形成和发展。Shahzad等^[42]用槲皮素处理生物膜, 检测到生物膜的活性降低和菌量减少, 牙龈卟啉单胞菌发生溶胀和破裂。Yi等^[43]的细菌培养实验显示, 槲皮素对牙龈卟啉单胞菌、伴放线菌放线杆菌和中间普雷沃菌这3种牙周炎相关细菌表现出不同的抑制作用。Mooney等^[44]的研究表明, 相比于磷酸盐缓冲液载体治疗组, 每天2次的槲皮素治疗的小鼠口腔微生物组成更为健康, 肠球菌、奈瑟菌和假单胞菌等炎症相关致病菌数量减少, 非致病性链球菌数量和多样性增加, 而保持口腔非致病性细菌多样性是维持牙周健康的有利因素。

调节炎症介质数量是槲皮素控制牙周炎的直接方式, 通过抑制促炎通路和促进抗炎通路的表达, 槲皮素可起到改善牙周炎的作用。Demkovich等^[45]给牙周炎小鼠注射槲皮素, 7 d后检测到血清中C反应蛋白水平降低。Taskan等^[46]给牙周炎大鼠饲喂槲皮素后, 检测到诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、MMP-8和caspase-3等反映牙周炎程度的指标水平降低。两个实验都表明了小鼠牙周炎症状经过槲皮素治疗后得到控制。用槲皮素处理受LPS刺激产生炎症反应的人牙龈成纤维细胞后, di Cristo等^[47]检测到促炎因子IL-6、IL-8、TNF- α 和IL-1 β 的下降。Demkovich等^[48]检测到经槲皮素处理后牙周炎小鼠体内促炎因子TNF- α 和IL-1 β 数量减少, 抗炎因子IL-10和IL-4数量增加。这些现象说明了槲皮素通过影响炎

症介质的数量控制炎症发展。针对其作用途径, Ouhara等^[49]研究发现槲皮素可抑制牙龈上皮细胞的人类RNA结合抗原-R(*HuR*)的mRNA表达, 进而减少IL-6的产生。NF- κ B的核转移会引起炎症介质的释放, 而一种细胞质蛋白泛素编辑酶A20能抑制NF- κ B的活性。Mooney等^[44]研究发现经槲皮素处理后, A20表达增加, NF- κ B信号通路转位减少, 表明槲皮素可通过A20调节NF- κ B信号通路影响炎症反应。PPAR- γ 也是NF- κ B的上游信号, Xiong等^[50]在发现到槲皮素通过影响NF- κ B激活对IL-1、IL-6、IL-8和TNF- α 产生的抑制作用后, 再使用PPAR- γ 的拮抗剂GW9662, 观察到抑制作用几乎消失, 表明槲皮素还可通过PPAR- γ 调节NF- κ B信号通路影响炎症反应。

牙槽骨吸收是牙周炎的重要临床表现之一。Wei等^[51]用槲皮素处理人牙周膜干细胞(human periodontal ligament stem cell, hPDLSC), 检测到成骨标志物*ALP*、*RUNX2*和*BGLAP*的mRNA表达增强以及ALP活性提高, 说明槲皮素具有促进hPDLSC成骨分化的作用。Taskan等^[46]用75 mg/kg和150 mg/kg的槲皮素剂量给药, 均检测到小鼠牙槽骨丢失程度和破骨细胞数量的减少, 且150 mg/kg的效果更为明显。Napimoga等^[7]研究显示, 槲皮素处理会抑制核因子 κ B受体活化因子配体(receptor activator nuclear factor kappa B ligand, *RANKL*)的表达, *RANKL*与其受体RANK结合, 能诱导破骨细胞介导的骨吸收, 而更早的研究已经证明^[52], *RANKL*的表达受到IL-1 β 、IL-17和TNF- α 等炎症介质表达的促进。因此, 槲皮素似乎可通过抑制炎症介质的产生减少*RANKL*的表达, 从而减少牙槽骨的吸收。

4. 龋病: 现代龋病菌斑学说认为, 龋齿是由牙菌斑微生物代谢糖类产酸引起的牙齿脱矿与再矿化共存的一个过程, 最终常表现为矿物质的丢失和牙齿的缺损。牙菌斑微生物中, 变异链球菌代谢糖类产生有机酸能力强, 是主要的致龋菌, 而槲皮素对变异链球菌的抑制作用已被多篇文献报道。Pourhajbagher等^[53]发现纳米级槲皮素(N-QCT)能破坏变异链球菌生物膜的生长, 随后用抗菌光动力学配合N-QCT测定对变异链球菌生物膜的抑制能力。结果显示, 添加N-QCT的组别相比于只用蓝色激光的组别抑菌活性更佳, 说明槲皮素在破坏变异链球菌生物膜中发挥了作用。Henley-Smith等^[54]和Ben Lagha等^[38]的实验表明, 减少细菌产酸以及降低细菌对牙面的黏附能力也是槲皮素抑制变异链球菌致龋能力的作用机制。除此之外, 槲皮素对黏性放线菌、内氏放线菌和白色念珠菌等龋病相关微生物的生长、黏附也有抑制作用^[13]。

已有离体牙实验和临床试验表明槲皮素可以增强牙本质的耐酸性, 提高牙齿抗龋能力。Jiang等^[55]用去离子水、乙醇、氯化钠、氯己定、表没食子儿茶素没食子酸酯和槲皮素溶液处理离体牙, 并用酸循环侵蚀, 每天4周期, 1周后测量牙齿表面显微硬度(surface microhardness, SMH), 结果显示槲皮素处理组SMH显著低于其他组, 该实验表明槲皮素对牙本质的耐酸性的提升作用, 同样的作用结果在临床试验中得到了进一步验证。

虽然有文献显示槲皮素的防龋效果不及氟化物^[56],但是槲皮素广泛的来源性和生物安全性使其具有更多的应用场景。有学者将槲皮素加入到牙本质粘接剂中,不仅增加了粘接剂的粘接强度,而且还具有抑制变异链球菌生长、抗胶原酶老化等特性,延长粘接修复体的使用寿命,增强牙本质防龋能力^[57-58]。将槲皮素加入口香糖中,槲皮素能缓慢释放,减少唾液中变异链球菌数量,起到有效的防龋作用^[59]。将槲皮素加入到日常饮食中或作为添加成分加入到日用品或食物中,有望对龋病产生良好预防作用。

三、结论与展望

生物活性植物化学物质预防和治疗口腔疾病在医学界得到越来越多的关注。其中,槲皮素因具有较强的抗氧化、抗炎、抗菌和抗肿瘤性质,在防治口腔疾病上拥有巨大潜力。以往研究中槲皮素由于水溶性差而表现出的低生物利用度限制了其临床应用。近年来,联合载药系统、化学改性和纳米粒等技术的运用提高了槲皮素的生物利用度,即便如此,在体外和动物实验中表现出的抗炎等特性在临床试验中却不一定有相似的效果。目前,对槲皮素在口腔领域临床应用的阳性结果报道很少,且无阴性结果报道。国际上已开始有团队进行槲皮素对牙周炎、黏膜炎的治疗效果进行临床研究。在未来,提高槲皮素生物利用度及增加槲皮素临床应用以展现其临床治疗效果是促进槲皮素临床应用的两大方向。期待有更多研究结果的出现,促进槲皮素这种安全、易得的生物活性物质在口腔疾病防治中的应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 罗远杰:查阅文献、文章主体撰写、文章修改;杨靖梅、孟姝:文章修改;敖逸博:文章修改及审校;申道南:主题设计、文章修改、审校,对文章整体负责,监督管理

参 考 文 献

- [1] Lu NT, Crespi CM, Liu NM, et al. A phase I Dose escalation study demonstrates quercetin safety and explores potential for bioflavonoid antivirals in patients with chronic hepatitis C [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(1):160-168. DOI:10.1002/ptr.5518.
- [2] Al-Ansari MM, Al-Humaid L, Aldawsari M, et al. Quercetin extraction from small onion skin (*Allium cepa* L. var. *aggregatum* Don.) and its antioxidant activity [J]. *Environ Res*, 2023, 224:115497. DOI:10.1016/j.envres.2023.115497.
- [3] Zymone K, Benetis R, Trumbeckas D, et al. Different effects of quercetin glycosides and quercetin on kidney mitochondrial function—Uncoupling, cytochrome c reducing and antioxidant activity [J]. *Molecules*, 2022, 27(19):6377. DOI:10.3390/molecules27196377.
- [4] Madiha S, Batool Z, Tabassum S, et al. Quercetin exhibits potent antioxidant activity, restores motor and non-motor deficits induced by rotenone toxicity [J]. *PLoS One*, 2021, 16(11):e0258928. DOI:10.1371/journal.pone.0258928.
- [5] Taliou A, Zintzaras E, Lykouras L, et al. An open-label pilot study of a formulation containing the anti-inflammatory flavonoid luteolin and its effects on behavior in children with autism spectrum disorders [J]. *Clin Ther*, 2013, 35(5):592-602. DOI:10.1016/j.clinthera.2013.04.006.
- [6] Javadi F, Ahmadzadeh A, Eghtesadi S, et al. The effect of quercetin on inflammatory factors and clinical symptoms in women with rheumatoid arthritis: A double-blind, randomized controlled trial [J]. *J Am Coll Nutr*, 2016, 36(1):9-15. DOI:10.1080/07315724.2016.1140093.
- [7] Napimoga MH, Clemente - Napimoga JT, Macedo CG, et al. Quercetin inhibits inflammatory bone resorption in a mouse periodontitis model [J]. *J Nat Prod*, 2013, 76(12):2316-2321. DOI:10.1021/np400691n.
- [8] Carullo G, Cappello AR, Frattaruolo L, et al. Quercetin and derivatives: Useful tools in inflammation and pain management [J]. *Future Med Chem*, 2017, 9(1):79-93. DOI:10.4155/FMC-2016-0186.
- [9] Lepetsos P, Papavassiliou KA, Papavassiliou AG. Redox and NF- κ B signaling in osteoarthritis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2019, 132:90-100. DOI:10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.025.
- [10] Peng J, Yang Z, Li H, et al. Quercetin reprograms immunometabolism of macrophages via the SIRT1/PGC-1 α signaling pathway to ameliorate lipopolysaccharide-induced oxidative damage [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5542. DOI:10.3390/ijms24065542.
- [11] de Figueiredo Costa AC, de Sousa LM, Dos Santos Alves JM, et al. Anti-inflammatory and hepatoprotective effects of quercetin in an experimental model of rheumatoid arthritis [J]. *Inflammation*, 2021, 44(5):2033-2043. DOI:10.1007/s10753-021-01479-y.
- [12] Tvrdá E, Kováč J, Ferenczyová K, et al. Quercetin ameliorates testicular damage in Zucker diabetic fatty rats through its antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic properties [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24):16056. DOI:10.3390/ijms232416056.
- [13] Gutiérrez-Venegas G, Gómez-Mora JA, Meraz-Rodríguez MA, et al. Effect of flavonoids on antimicrobial activity of microorganisms present in dental plaque [J]. *Heliyon*, 2019, 5(12):e03013. DOI:10.1016/j.heliyon.2019.e03013.
- [14] Pal A, Tripathi A. Quercetin inhibits carbapenemase and efflux pump activities among carbapenem-resistant Gram-negative bacteria [J]. *APMIS*, 2020, 128(3):251-259. DOI:10.1111/apm.13015.
- [15] 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
- [16] Wang S, Yao J, Zhou B, et al. Bacteriostatic effect of quercetin as an antibiotic alternative *in vivo* and its antibacterial mechanism *in vitro* [J]. *J Food Prot*, 2018, 81(1):68-78. DOI:10.4315/0362-028x.Jfp-17-214.
- [17] Wang J, Song M, Pan J, et al. Quercetin impairs *Streptococcus pneumoniae* biofilm formation by inhibiting sortase A activity [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(12):6228-6237. DOI:10.1111/jcmm.13910.

- [18] Raza A, Xu X, Xia L, et al. Quercetin-iron complex: Synthesis, characterization, antioxidant, DNA binding, DNA cleavage, and antibacterial activity studies [J]. *J Fluoresc*, 2016, 26(6): 2023-2031. DOI:10.1007/s10895-016-1896-y.
- [19] Feng K, Chen Z, Pengcheng L, et al. Quercetin attenuates oxidative stress-induced apoptosis via SIRT1/AMPK-mediated inhibition of ER stress in rat chondrocytes and prevents the progression of osteoarthritis in a rat model [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10):18192-18205. DOI:10.1002/jcp.28452.
- [20] Hashemzaei M, Far AD, Yari A, et al. Anticancer and apoptosis-inducing effects of quercetin *in vitro* and *in vivo* [J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(2):819-828. DOI:10.3892/or.2017.5766.
- [21] Tang SM, Deng XT, Zhou J, et al. Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109604. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109604.
- [22] Kalogirou EM, Tosios KI, Christopoulos PF. The role of macrophages in oral squamous cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:611115. DOI:10.3389/fonc.2021.611115.
- [23] Balasubramanian S, Govindasamy S. Inhibitory effect of dietary flavonol quercetin on 7, 12-dimethylbenz[α]anthracene-induced hamster buccal pouch carcinogenesis [J]. *Carcinogenesis*, 1996, 17(4):877-879. DOI:10.1093/carcin/17.4.877.
- [24] Ma YS, Yao CN, Liu HC, et al. Quercetin induced apoptosis of human oral cancer SAS cells through mitochondria and endoplasmic reticulum mediated signaling pathways [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6):9663-9672. DOI:10.3892/ol.2018.8584.
- [25] Chen SF, Nien S, Wu CH, et al. Reappraisal of the anticancer efficacy of quercetin in oral cancer cells [J]. *J Chin Med Assoc*, 2013, 76(3):146-152. DOI:10.1016/j.jcma.2012.11.008.
- [26] Huang CY, Chan CY, Chou IT, et al. Quercetin induces growth arrest through activation of FOXO1 transcription factor in EGFR-overexpressing oral cancer cells [J]. *J Nutr Biochem*, 2013, 24(9):1596-1603. DOI:10.1016/j.jnutbio.2013.01.010.
- [27] Zhang C, Hao Y, Sun Y, et al. Quercetin suppresses the tumorigenesis of oral squamous cell carcinoma by regulating microRNA-22/WNT1/ β -catenin axis [J]. *J Pharmacol Sci*, 2019, 140(2):128-136. DOI:10.1016/j.jphs.2019.03.005.
- [28] Son HK, Kim D. Quercetin induces cell cycle arrest and apoptosis in YD10B and YD38 oral squamous cell carcinoma cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2023, 24(1):283-289. DOI: 10.31557/apjcp.2023.24.1.283.
- [29] Li X, Guo S, Xiong XK, et al. Combination of quercetin and cisplatin enhances apoptosis in OSCC cells by downregulating XIAP through the NF- κ B pathway [J]. *J Cancer*, 2019, 10(19): 4509-4521. DOI:10.7150/jca.31045.
- [30] Kim SR, Lee EY, Kim DJ, et al. Quercetin inhibits cell survival and metastatic ability via the EMT-mediated pathway in oral squamous cell carcinoma [J]. *Molecules*, 2020, 25(3): 757. DOI:10.3390/molecules25030757.
- [31] Chen L, Xia JS, Wu JH, et al. Quercetin suppresses cell survival and invasion in oral squamous cell carcinoma via the miR-1254/CD36 cascade *in vitro* [J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(9):1413-1421. DOI:10.1177/0960327121991912.
- [32] Zhao J, Fang Z, Zha Z, et al. Quercetin inhibits cell viability, migration and invasion by regulating miR-16/HOXA10 axis in oral cancer [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 847: 11-18. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.01.006.
- [33] Singh V, Singh R, Kujur PK, et al. Combination of resveratrol and quercetin causes cell growth inhibition, DNA damage, cell cycle arrest, and apoptosis in oral cancer cells [J]. *Assay Drug Dev Technol*, 2020, 18(5): 226-238. DOI: 10.1089/adt.2020.972.
- [34] Lin D, Yang L, Wen L, et al. Crosstalk between the oral microbiota, mucosal immunity, and the epithelial barrier regulates oral mucosal disease pathogenesis [J]. *Mucosal Immunol*, 2021, 14(6): 1247-1258. DOI: 10.1038/s41385-021-00413-7.
- [35] Sardaro N, Della Vella F, Incalza MA, et al. Oxidative stress and oral mucosal diseases: An overview [J]. *In Vivo*, 2019, 33(2):289-296. DOI:10.21873/invivo.11474.
- [36] Rybakovsky E, Valenzano MC, Deis R, et al. Improvement of human-oral-epithelial-barrier function and of tight junctions by micronutrients [J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(50): 10950-10958. DOI:10.1021/acs.jafc.7b04203.
- [37] Ben Lagha A, Pellerin G, Vaillancourt K, et al. Effects of a tart cherry (*Prunus cerasus* L.) phenolic extract on *Porphyromonas gingivalis* and its ability to impair the oral epithelial barrier [J]. *PLoS One*, 2021, 16(1): e0246194. DOI: 10.1371/journal.pone.0246194.
- [38] Ben Lagha A, LeBel G, Grenier D. Tart cherry (*Prunus cerasus* L.) fractions inhibit biofilm formation and adherence properties of oral pathogens and enhance oral epithelial barrier function [J]. *Phytother Res*, 2019, 34(4):886-895. DOI:10.1002/ptr.6574.
- [39] Zhao Z, Wang L, Zhang M, et al. Reveals of quercetin's therapeutic effects on oral lichen planus based on network pharmacology approach and experimental validation [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):1162. DOI:10.1038/s41598-022-04769-z.
- [40] Cao JH, Xue R, He B. Quercetin protects oral mucosal keratinocytes against lipopolysaccharide-induced inflammatory toxicity by suppressing the AKT/AMPK/mTOR pathway [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2021, 43(5):519-526. DOI: 10.1080/08923973.2021.1948565.
- [41] Zhang J, Hong Y, Liuyang Z, et al. Quercetin prevents radiation-induced oral mucositis by upregulating BMI-1 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021:2231680. DOI:10.1155/2021/2231680.
- [42] Shahzad M, Millhouse E, Culshaw S, et al. Selected dietary (poly) phenols inhibit periodontal pathogen growth and biofilm formation [J]. *Food Funct*, 2015, 6(3):719-729. DOI: 10.1039/c4fo01087f.
- [43] 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.
- [44] Mooney EC, Holden SE, Xia XJ, et al. Quercetin preserves oral cavity health by mitigating inflammation and microbial dysbiosis [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:774273. DOI:10.3389/fimmu.2021.774273.
- [45] Demkovich A, Hasiuk P, Korobeinikova Y, et al. Dynamics of changes of C - reactive protein level in blood serum in the development and course of experimental periodontitis and their correction by flavonol [J]. *Wiad Lek*, 2022, 75 (2) : 451-455. DOI:10.36740/WLek202202122.
- [46] Taskan MM, Gevrek F. Quercetin decreased alveolar bone loss and apoptosis in experimentally induced periodontitis model in wistar rats [J]. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, 2020, 19 (4) : 436-448. DOI: 10.2174/1871523019666200124114503.
- [47] di Cristo F, Valentino A, de Luca I, et al. PLA nanofibers for microenvironmental - responsive quercetin release in local periodontal treatment [J]. *Molecules*, 2022, 27(7) :2205. DOI: 10.3390/molecules27072205.
- [48] Demkovich A, Bondarenko Y, Hasiuk P, et al. Cytokinogenesis disorders in mechanisms of the experimental periodontitis development and their correction by flavonol [J]. *Wiad Lek*, 2022, 75(1) :47-51. DOI:10.36740/WLek202201108.
- [49] Ouhara K, Munenaga S, Kajiya M, et al. The induced RNA-binding protein, HuR, targets 3'-UTR region of IL-6 mRNA and enhances its stabilization in periodontitis [J]. *Clin Exp Immunol*, 2018, 192(3):325-336. DOI:10.1111/cei.13110.
- [50] Xiong G, Ji W, Wang F, et al. Quercetin inhibits inflammatory response induced by LPS from *Porphyromonas gingivalis* in human gingival fibroblasts via suppressing NF - κ B signaling pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2019: 6282635. DOI: 10.1155/2019/6282635.
- [51] Wei Y, Fu J, Wu W, et al. Quercetin prevents oxidative stress-induced injury of periodontal ligament cells and alveolar bone loss in periodontitis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 3509-3522. DOI:10.2147/dddt.S315249.
- [52] Nakashima T, Kobayashi Y, Yamasaki S, et al. Protein expression and functional difference of membrane - bound and soluble receptor activator of NF - κ B ligand: Modulation of the expression by osteotropic factors and cytokines [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 275 (3) : 768-775. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3379.
- [53] 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.
- [54] Henley - Smith CJ, Botha FS, Hussein AA, et al. Biological Activities of *Heteropyxis natalensis* Against Micro - Organisms Involved in Oral Infections [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 291. DOI:10.3389/fphar.2018.00291.
- [55] Jiang NW, Hong DW, Attin T, et al. Quercetin reduces erosive dentin wear: Evidence from laboratory and clinical studies [J]. *Dent Mater*, 2020, 36(11) : 1430-1436. DOI: 10.1016/j.dental.2020.08.013.
- [56] Epasinghe DJ, Yiu CKY, Burrow MF. Effect of flavonoids on remineralization of artificial root caries [J]. *Aust Dent J*, 2016, 61(2):196-202. DOI:10.1111/adj.12367.
- [57] Yang H, Li K, Yan H, et al. High - performance therapeutic quercetin-doped adhesive for adhesive-dentin interfaces [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):8189. DOI: 10.1038/s41598-017-08633-3.
- [58] Dávila-Sánchez A, Gutierrez MF, Bermudez JP, et al. Influence of flavonoids on long-term bonding stability on caries-affected dentin [J]. *Dent Mater*, 2020, 36(9) :1151-1160. DOI: 10.1016/j.dental.2020.05.007.
- [59] Ferrazzano G, Cantile T, Coda M, et al. *In vivo* release kinetics and antibacterial activity of novel polyphenols-enriched chewing gums[J]. *Molecules*, 2016, 21(8) :1008. DOI: 10.3390/molecules 21081008.

(收稿日期:2023-10-08)

(本文编辑:王嫚)