

## 基于口腔微生态的龋病防治研究进展

王阅<sup>1</sup> 杨园梦<sup>1</sup> 何德亿<sup>1</sup> 孟雯<sup>1</sup> 陈昕煜<sup>1</sup> 卢展民<sup>2</sup> 李飞<sup>1</sup> 陆海霞<sup>1</sup>

<sup>1</sup>上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔预防科,上海交通大学口腔医学院,国家口腔医学中心,国家口腔疾病临床医学研究中心,上海市口腔医学重点实验室,上海市口腔医学研究所,上海 200011; <sup>2</sup>香港大学牙医学院牙科公共卫生,中国香港特别行政区

通信作者:陆海霞,Email:ritalu0225@hotmail.com

**【摘要】** 广义的口腔微生物组是生活在口腔中的微生物构成的生态群落与宿主之间的动态相互作用的集合,这些微生物形成了复杂的、与人类宿主共生的生态系统,这种相对稳定的生态系统也被称为口腔微生态。“生态菌斑假说”是目前被广泛接受的龋病病因学假说之一,其认为在健康状态下口腔微生态保持平衡,当口腔环境发生改变时生态平衡被打破,推动口腔内共生微生物群落向致病性生物膜群落转变,引起微生态失调,最终导致龋病的发生。根据“生态菌斑假说”观点,维护或恢复口腔微生态平衡是当前防治龋病的重要目标。益生元、抗菌肽、纳米颗粒、天然物质、益生菌和噬菌体等新兴生物材料与技术因其独特的优势成为防龋领域的研究热点,在龋病防治领域具有巨大潜力。本文从调控口腔微生态平衡角度综述当前防龋生物材料和技术在龋病防治中的研究及其进展,以期为未来的龋病防治药物研发提供理论基础。

**【关键词】** 龋病; 口腔微生态; 生态失调; 抗菌肽; 纳米材料; 噬菌体

**基金项目:**上海市科委港澳台科技合作项目(22410760200); 上海市口腔医学重点实验室开放课题(2022SKLS-KFKT010); 上海交通大学医工(理)交叉基金(YG2021QN76)

**引用著录格式:**王阅,杨园梦,何德亿,等. 基于口腔微生态的龋病防治研究进展[JOL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2024, 18(6):391-396.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.06.008

### Research progress on caries prevention and treatment based on oral microecology

Wang Yue<sup>1</sup>, Yang Yuanmeng<sup>1</sup>, Ho Teck-Ek<sup>1</sup>, Meng Wen<sup>1</sup>, Chen Xinyu<sup>1</sup>, Lo Edward Chin Man<sup>2</sup>, Li Fei<sup>1</sup>, Lu Haixia<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Preventive Dentistry, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University; National Center for Stomatology; National Clinical Research Center for Oral Diseases; Shanghai Key Laboratory of Stomatology; Shanghai Research Institute of Stomatology, Shanghai 200011, China; <sup>2</sup>Dental Public Health, Faculty of Dentistry, The

University of Hong Kong, Hong Kong, SAR, China

Corresponding author: Lu Haixia, Email:ritalu0225@hotmail.com

**【Abstract】** The oralome is the collection of dynamic interactions between the ecological communities of oral microorganisms living in the oral cavity and their hosts, and these microorganisms make up the complex ecosystem which is symbiotic with the human host, also known as oral microecology. The "ecological plaque hypothesis" is one of the most widely accepted hypotheses on the etiology of caries, which suggests that the microecology in the oral cavity maintains a healthy state. The oral environment changed and disturbed the normal ecological balance which pushes the symbiotic microbial community transform into a pathogenic - biofilm community, causing microecology dysbiosis and ultimately leading to the occurrence of dental caries. Thus, maintaining or restoring oral microecological balance is a significant goal in the prevention and treatment of dental caries. Emerging biomaterials and technologies such as prebiotics, antimicrobial peptides, nanoparticles, natural substances, probiotics and phages have become the hotspots in the field of caries prevention because of their unique advantages and great potential. In this article, we review above anti - caries biomaterials in dental caries prevention from the perspective of regulating oral microecological balance, providing a theoretical basis for the future research.

**【Key words】** Dental caries; Oral microecology; Dysbiosis; Antimicrobial peptides; Nanomaterials; Phages

**Fund programs:** Hong Kong Macao Taiwan Science and Technology Cooperation Project of Shanghai Municipal Science and Technology Commission (22410760200); Opening Research Fund from Shanghai Key Laboratory of Stomatology, Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine (2022SKLS-KFKT010); Interdisciplinary Program of Shanghai Jiao Tong University (YG2021QN76)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.06.008

广义的口腔微生物组(oral microbiome, oralome)是指生活在口腔中的微生物构成的生态群落与宿主之间的动态相互作用的集合,包括细菌组(bacterial microbiome, bacteriome)、真菌组(fungal microbiome, mycobiome)、病毒组(viral biome, virobiome/virome)、古细菌组(archaea biome, archaeome)和原生动物组(protozoa biome, protozoome)。这些微生物多达1 000种,形成了一个复杂的、与人类宿主共生的生态系统,从而得以在动态的口腔环境中繁衍生息,这种相对稳定的生态系统又被称为口腔微生态(oral microecology)<sup>[1]</sup>。因为在口腔微生物组中细菌是优势物种,所以狭义的口腔微生物就是指口腔细菌。由于口腔环境中营养和能量供应、温度、pH、氧含量的变化,以及唾液流动带来的剪切力的波动等均会对口腔细菌的生存造成影响,因此为了适应这种动态生长条件,细菌会利用自己独特的策略进化,包括共同聚集并嵌入细胞外基质从而形成牙菌斑生物膜<sup>[2]</sup>。正常情况下,细菌形成的生物膜与宿主和谐共存,但当各种不利因素引起口腔环境改变时,生态环境遭到破坏,影响生物膜中的种间相互作用,进而导致生物膜复合体内的微生物成员发生变化,推动向致病性生物膜群落转变,诱发生态失衡并增加口腔疾病发生的风险<sup>[3]</sup>。这种由微生物在其中推动疾病发生发展的特定致病状态被称为生态失调(dysbiosis),包括有益微生物的减少、有害微生物的增殖和整体微生物多样性的改变,三种情况可以同时存在<sup>[4]</sup>。

龋病是一种由口腔微生态失调引起的疾病<sup>[5]</sup>。龋病的病因学假说——“生态菌斑假说”认为,在稳定的共生关系中,适量的牙菌斑可以防止外源性微生物的定植,保护牙釉质<sup>[6]</sup>,但过度暴露于碳水化合物及宿主不利因素会导致大量细胞外聚合物和酸性代谢物的产生,进而形成多物种微生物群落。一旦摄入糖的频率和量超过了正常唾液的缓冲能力,加上其他宿主、行为因素(例如口腔卫生不良、唾液成分不良、流动性差、牙釉质缺陷)和氟化物暴露不足的影响<sup>[7]</sup>,口腔环境由相对中性(pH约为6.2~7.6<sup>[8]</sup>)变成酸性,产酸菌与耐酸菌(包括变形链球菌、非变形链球菌、放线菌、乳酸杆菌、双歧杆菌和斯卡多维亚氏菌属)成为优势菌,口腔微生态失调,诱发pH持续降低至引起牙体硬组织脱矿和龋齿发展的临界值(低于5.5<sup>[9]</sup>)时,脱矿与再矿化失衡,最终导致牙体硬组织持续脱矿,形成肉眼可见的龋洞<sup>[10-11]</sup>。

根据“生态菌斑假说”观点,龋病防治目标多集中于重新建立健康、稳定的口腔微生态,本文从调节口腔微生态的行为、药物及生物方式等方面综述相关领域研究进展,以期对龋病防治提供理论基础。

### 一、行为方式

1. 牙菌斑机械清除:牙菌斑的控制对维持口腔微生态平衡至关重要,目前认为最安全有效且经济的方法是机械清除(mechanical removal),包括刷牙、使用牙线、邻间隙刷或定期洁牙等。但在日常的个人护理中,由于缺乏正确的认知、清洁工具选择或方法不当,效果往往差强人意<sup>[6]</sup>。刷牙是进行自我口腔卫生管理的基本行为,每天刷牙2次已成为社会共

识。一项系统评价和荟萃分析的结果表明,声称不经常刷牙的人比经常刷牙的人有更高患龋风险,且乳牙比恒牙效果更明显,但在刷牙频率上没有明显差异<sup>[12]</sup>;少数研究表明该结果与氟化物的存在与否无关,但也有可能受到其他因素的影响,例如经常刷牙的人对于健康的意识和动力更强、社会经济地位更高及饮食习惯更健康等<sup>[12]</sup>。一项系统评价评估了口腔干预措施对智力障碍人群的影响,结果表明由牙科专业人员对智力障碍人群进行每天刷牙比每周2次或更低频率更能降低牙菌斑水平,但证据质量较低,且未报告龋病情况<sup>[13]</sup>。在刷牙工具的选择上,电动牙刷短期和长期内均表现出在减少牙菌斑方面比手动牙刷更有效<sup>[14]</sup>。并且额外使用牙线或邻间隙刷比单独使用牙刷具有更好的清除牙菌斑效果<sup>[15]</sup>。然而,一项基于10~13岁青少年的随机对照临床试验的荟萃分析结果显示,在缺少氟化物的情况下个人口腔卫生习惯对龋病的预防和治疗并没有影响,但由于成人与青少年存在差异,该结论尚不能直接推断到成人<sup>[16]</sup>。虽然,单纯的口腔卫生习惯对于预防龋病的有效性方面证据有限且不一致,但不可否认的是,开展口腔清洁措施是输送氟化物等防龋物质的有效方法<sup>[16]</sup>。

2. 饮食管理:饮食管理(dietary management)对龋病防治非常重要。由于龋病是一种与宿主行为因素息息相关的多因素疾病,饮食习惯尤其是过量摄入糖是龋病发生的主要因素之一。一项评估龋活跃人群膳食模式的横断面研究表明,龋活跃人群的糖摄入量超过推荐摄入量,而蔬菜和纤维的摄入量较少<sup>[17]</sup>。此外,一项对成年人饮食习惯的纵向研究发现,糖摄入量及摄入频率与龋病呈正相关,并且与摄入量相比,摄入频率对龋病发生更为重要,每天使用含氟牙膏等口腔卫生习惯的方式虽然能够减少但并不能完全消除碳水化合物与龋病之间的相关性<sup>[18]</sup>。2022年发表的一项系统评价再次证实了减少游离糖的摄入能够降低龋病风险<sup>[19]</sup>。因此,饮食管理尤其是控制每日糖摄入量对于龋病的控制非常重要,遵守世界卫生组织于2015年发布的《成人和儿童糖摄入量指南》对预防龋齿有重要意义<sup>[20]</sup>。

### 二、药物方式

1. 氟化物:氟化物(fluoride)是众所周知的再矿化剂,其对于龋病的预防还表现在对致龋菌产生的毒性作用。氟化物通过影响致龋菌的产酸性、耐酸性以及其与牙齿的黏附性,可发挥一定的抗菌作用<sup>[21]</sup>。因此,氟化物的使用被认为是龋齿的非侵入性治疗和预防性管理中最重要的一环。一直以来,氟化物都被广泛应用于牙膏、漱口水等生活用品中以用于日常口腔卫生管理。氟化物在预防儿童龋病的有效性上也已得到认可,有许多临床试验报告了局部氟化物在乳牙防龋方面的作用,同时基于各种随机临床试验的系统评价也表明多种形式的氟化物(例如氟化物涂膜、凝胶或含氟漱口液等)在预防儿童龋齿方面的有效性<sup>[22]</sup>。除了应用于儿童,最近一项系统评价的结果也证实了氟化物在预防老年人根面龋方面的效果,结果表明局部应用氟化物能够显著减少根面龋的发病率,达到预防根面龋的目的<sup>[23]</sup>。

2. 益生元:益生元(prebiotics)是指不能被人体消化的食物成分,通过选择性地促进已经存在于肠道、口腔内细菌的生长和(或)活性,对宿主产生有益影响,是一类用于调节宿主微生物组的天然或人工合成的食物或膳食补充剂。常见的益生元包括糖、糖醇、低聚糖、精氨酸和硝酸盐等。其中,表现出益生元特性的糖类包括D-塔格糖、木糖和阿拉伯糖等<sup>[24]</sup>。研究表明,口腔健康状况良好的人唾液中含有丰富的D-塔格糖,含有D-塔格糖的口香糖已被证明可以抑制变形链球菌的生长,其机制可能是影响糖酵解及其下游代谢<sup>[25-26]</sup>。精氨酸(arginine)已被证明可在精氨酸脱亚胺酶系统作用下被共生细菌分解生成氨,以缓冲牙菌斑中的有机酸,平衡口腔环境pH。除此以外,还可以通过抑制致龋菌变形链球菌的黏附和生物膜形成等多种机制维持口腔微环境稳态以达到防治龋病的目的,是一种被广泛研究的口服益生元<sup>[27]</sup>。硝酸盐(nitrate)是一种潜在的益生元,作为一种生态因子,可诱发微生物群落结构和功能快速变化。有研究表明,硝酸盐代谢通过增加乳酸的消耗和铵盐的产生对抗糖代谢引起的口腔微环境pH降低<sup>[28]</sup>。近年来,口腔硝酸盐还原菌受到越来越多的关注,它们不仅具有硝酸盐还原和铵生成的能力,还可以通过反硝化作用产生的一氧化氮起到抗菌作用<sup>[29]</sup>。

3. 抗菌肽:抗菌肽(antimicrobial peptides, AMP)是具有有效抗菌、抗病毒和抗真菌活性的小分子肽,通常由12~50个氨基酸残基组成<sup>[30-31]</sup>。抗菌肽作为一类广泛存在的天然多肽,避免了抗生素应用引起的细菌耐药性问题,展现出抑制致病性生物膜形成和发展的能力,成为了近年来防龋策略的研究热点<sup>[11]</sup>。

乳酸链球菌素是最早报道的抗菌肽之一,对革兰阳性菌和阴性菌均有杀伤作用,且在其作为食品防腐剂的50年中,尚未观察到显著的微生物耐药性<sup>[32]</sup>。研究证明,乳酸链球菌素可以抑制口腔生物膜的形成并破坏已经形成的致龋性生物膜,而没有细胞毒性,从而恢复口腔生物膜稳态<sup>[33]</sup>。抗菌肽的灵活性和结构多样性使得抗菌肽的功能修饰成为可能,有学者认为新型合成抗菌肽具有一定安全性并可以帮助恢复口腔稳态<sup>[34]</sup>。因此,研究人员正致力于开发具有更高稳定性和抗菌活性的新型合成抗菌肽,主要可分为模拟、设计,以及肽与抗菌、功能序列的融合这3种合成方式。例如基于牙釉质基质蛋白釉质生成素设计的QP5<sup>[35]</sup>,具有目标抗菌结构域的新型抗菌肽C<sub>10</sub>KKWW<sup>[36]</sup>等;另一种策略是构建pH响应型抗菌肽,其维持口腔微生态稳态的能力表现在仅在酸性环境中发挥有效的抗菌作用,而在中性条件下对口腔微生态无影响,例如多肽pHly-1<sup>[37]</sup>、抗菌肽LH12<sup>[38]</sup>等。

抗菌肽有望作为传统抗生素的潜在替代物,但由于其自身的固有局限性,包括稳定性不佳、生物利用度低,在临床应用方面仍然存在技术障碍。因此,目前开展了许多通过不同递送系统或制剂提高抗菌肽生物利用度及其稳定性的研究<sup>[39]</sup>。此外,关于抗菌肽的研究大多还停留在体外实验,亟须更多的临床试验为抗菌肽的有效性提供研究证据<sup>[40]</sup>。

4. 纳米材料:纳米颗粒(nanoparticles)是一种在二维或

三维空间中长度在1~100 nm范围内的颗粒物,可由多种材料(如脂质、金属胶体、聚合物、树枝状聚合物和水凝胶等)制成<sup>[41-42]</sup>。除了直接杀菌作用,纳米颗粒还可经改性设计后增强其药物水溶性并达到转运药物的目的。通过精确调整其化学成分、尺寸和表面电荷等特性,纳米颗粒可以与生物膜基质相互作用因而具有靶向性。其高表面积与体积比还可以增强药物的稳定性或实现药物负载,从而协同增强抗生物膜作用。因此,由此产生的各种复杂抗菌机制可以克服现有的细菌耐药机制。有数据表明,纳米颗粒还可以降低细菌产生耐药性的概率,通过克服生物膜的酸性微环境和(或)酶降解保护传统药物,进一步加强其靶向性并提高药物稳定性和生物利用度,由生物膜病理性微环境如pH或缺氧等激活的响应型纳米颗粒在保护口腔微生态平衡方面取得了良好的效果<sup>[43-44]</sup>。

基于金属或金属氧化物的纳米颗粒因其独特性能,如天然抗菌性、特定的光学特性、导电性以及高热稳定性和化学稳定性,一直以来被广泛使用。铜、钛、金、银和氧化铁基纳米颗粒都具有杀菌作用,不仅可以与细菌细胞壁直接相互作用,通过影响葡聚糖的产生或群体感应来抑制生物膜的形成,还可以募集宿主的先天性和(或)获得性免疫细胞,产生活性氧,对细菌DNA和(或)蛋白质产生有害作用<sup>[43,45]</sup>。此外,氧化铁纳米颗粒还表现出其独特的pH响应型抗生物膜作用<sup>[46]</sup>。然而,部分金属纳米材料因其细胞毒性,在临床应用受到限制,因此研究者正逐步研究非金属纳米材料。非金属纳米材料是不含任何金属元素的纳米材料,不仅可以促进再矿化,还因其纳米尺寸、独特的活性成分和负载的抗菌剂,可以有效抑制致龋菌生长而不产生耐药性。例如,生物有机纳米材料、氨基酸基纳米材料、天然提取物基纳米材料、合成有机纳米材料、碳基纳米材料和硒纳米材料等<sup>[47]</sup>。

尽管,基于纳米材料的治疗方法在口腔微生态失衡方面表现出了巨大潜力,但在临床转化方面还存在着挑战,未来仍需要应用大量临床模型评估其可行性与有效性。

5. 天然物质:运用从中医药中提取出的天然物质是应对口腔微生态失衡的一种潜在治疗方法,近年来得到了大量的关注。与抗生素相比,这些天然产物不仅产量丰富,容易提取,而且通常能在起到相同作用的同时具有较小的细胞毒性,除此以外,不同的天然中药活性提取物还会对全身多器官有益。研究发现,红景天提取物(rhodiola rosea extract, RE)的抗菌活性表现在抑制变形链球菌生物膜的形成,并对变形链球菌毒力基因表达有抑制作用<sup>[48]</sup>。此外,还有许多天然植物产物有抑制致龋菌生物膜形成的作用,例如表没食子儿茶素没食子酸酯(epigallocatechin gallate, EGCG)<sup>[49]</sup>、肉桂醛及反式肉桂醛<sup>[50-51]</sup>、姜黄素<sup>[52]</sup>、没食子酸和没食子酸乙酯<sup>[53]</sup>和芹菜素<sup>[54]</sup>等。

### 三、生物方式

1. 益生菌:益生菌(probiotics)是一种活体的微生物,不仅对人体和环境无害,而且口服适宜剂量的益生菌能够防止有害微生物群的生长从而有益于口腔健康。其作用机制可

能与缓冲唾液 pH 值,产生细菌素和酶,抑制致龋微生物膜,竞争性黏附和定植,聚集病原体及调节宿主免疫系统有关<sup>[24]</sup>。一些临床试验研究了长期补充益生菌对控制龋病的疗效,结果表明儿童补充益生菌能够有效降低龋病的发生、发展风险,肯定了乳杆菌属、双歧杆菌属和球菌属等益生菌的作用<sup>[55]</sup>。虽然,益生菌对人体有许多益处,但前提是有足量的益生菌能够到达靶部位,这一过程往往受输送环境影响,且益生菌在口腔的定植与输送载体有关。一项系统评价和荟萃分析表明,含有益生菌的乳制品可以有效减少变形链球菌、提高唾液 pH,被认为是理想载体<sup>[56]</sup>。此外,面对恶劣环境,纳米递送系统或许是一种可行的替代方案<sup>[57]</sup>。

2. 噬菌体:除了细菌,病毒也是口腔微生物组中的重要成员。病毒在健康个体和患者的唾液及生物膜中普遍存在,包括真核病毒和噬菌体,其中噬菌体占多数。噬菌体(phages)是依赖于感染特定细菌宿主进行复制的病毒,具有病毒的常见特性,如基因组相对较小、只在宿主体内进行复制、具有严格的宿主特异性<sup>[58]</sup>。面对抗生素的耐药性问题,有学者提出,针对致龋菌的噬菌体或可成为一种新的龋病预防策略。噬菌体可以感染细菌并通过分解作用杀死细菌以释放其后代,或者通过共生溶原行为整合到宿主的基因组中参与细菌的各项遗传功能<sup>[59]</sup>。噬菌体疗法的优点在于其具有穿透和破坏生物膜的能力,靶向特定的细菌菌株,且对共生口腔菌群没有显著影响<sup>[60]</sup>;同时,噬菌体相对容易分离并对其进行基因工程设计;更重要的是,噬菌体可以与其细菌宿主共同进化,从而抵抗多重耐药菌<sup>[61]</sup>。到目前为止,已有7种针对变形链球菌的噬菌体被分离出来:E10、F1、M102、M102AD、ΦAPCM01、SMHBZ8和φKSM96<sup>[62]</sup>。研究表明,噬菌体及其产生的抗菌肽或溶菌素,甚至其毒力因子都表现出抗菌效果,亦是潜在的龋病防治手段<sup>[63]</sup>。尽管如此,噬菌体还存在不稳定、维持时间短等缺点,在制备和储存方面尚有困难之处。未来不仅需要更多基础研究深入了解其遗传特性,还需要大量临床试验探索其应用潜能<sup>[64]</sup>。

#### 四、总结与展望

随着对龋病的深入研究,口腔微生态失衡在龋病发生、发展中发挥的重要作用引起了广泛关注。但在口腔微生物组中,研究者对于真菌、病毒、古细菌和原生动物在口腔微生态中发挥着怎样的作用又知之甚少。因此,进一步研究口腔微生物组与口腔微生态平衡的关系,以及如何将失衡的口腔微生态恢复到健康状态是当前龋病防治的重要目标。本文综述了益生元、抗菌肽、纳米颗粒、益生菌和噬菌体等龋病防治药物及方法,除此以外,还有少数研究者提出口腔微生物群移植(oral microbiota transplantation, OMT)的治疗方法,但仅仅探讨了其在治疗牙周病中的潜力,在龋病方面还未有相关研究报道。随着未来对宏基因组学和代谢组学的进一步研究,对口腔微生物群的理解将会更加深刻与透彻,并对如何成功运用有益健康的菌群取代生态失调的微生物群有新的见解。因此,即使临床证据有限,OMT依然有望成为龋病的新疗法。虽然,上述治疗手段都具有良好的应用前景,但

由于口腔微生态环境及龋病病因的复杂性,未来仍需要更多体内试验及临床研究证据支持新兴防龋策略调控微生态平衡的治疗有效性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Radaic A, Kapila YL. The oralome and its dysbiosis: New insights into oral microbiome-host interactions[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2021, 19: 1335-1360. DOI: 10.1016/j.csbj.2021.02.010.
- [2] Kreth J, Merritt J, Qi F. Bacterial and host interactions of oral streptococci[J]. *DNA Cell Biol*, 2009, 28(8):397-403. DOI: 10.1089/dna.2009.0868.
- [3] Mosaddad SA, Tahmasebi E, Yazdani A, et al. Oral microbial biofilms: An update[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(11):2005-2019. DOI: 10.1007/s10096-019-03641-9.
- [4] Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease [J]. *Cell Microbiol*, 2014, 16(7): 1024-1033. DOI: 10.1111/cmi.12308.
- [5] Hajishengallis G, Lamont RJ, Koo H. Oral polymicrobial communities: Assembly, function, and impact on diseases [J]. *Cell Host Microbe*, 2023, 31(4):528-538. DOI: 10.1016/j.chom.2023.02.009.
- [6] Pleszczyńska M, Wiater A, Janczarek M, et al. (1→3)-α-D-glucan hydrolases in dental biofilm prevention and control: A review [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 79: 761-778. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2015.05.052.
- [7] Wade WG. Resilience of the oral microbiome [J]. *Periodontol 2000*, 2021, 86(1):113-122. DOI: 10.1111/prd.12365.
- [8] Baliga S, Muglikar S, Kale R. Salivary pH: A diagnostic biomarker[J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2013, 17(4): 461-465. DOI: 10.4103/0972-124x.118317.
- [9] Xu Y, You Y, Yi L, et al. Dental plaque -inspired versatile nanosystem for caries prevention and tooth restoration [J]. *Bioact Mater*, 2023, 20: 418 - 433. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.06.010.
- [10] Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: Dynamic communities and host interactions [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(12): 745-759. DOI: 10.1038/s41579-018-0089-x.
- [11] Wang X, Li J, Zhang S, et al. pH-activated antibiofilm strategies for controlling dental caries [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1130506. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1130506.
- [12] Kumar S, Tadakamadla J, Johnson NW. Effect of toothbrushing frequency on incidence and increment of dental caries: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Dent Res*, 2016, 95(11): 1230-1236. DOI: 10.1177/0022034516655315.
- [13] Waldron C, Nunn J, Mac Giolla Phdraig C, et al. Oral hygiene interventions for people with intellectual disabilities [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 5(5): Cd012628. DOI: 10.1002/14651858.CD012628.pub2.

- [14] Yaacob M, Worthington HV, Deacon SA, et al. Powered versus manual toothbrushing for oral health [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 6: Cd002281. DOI: 10.1002/14651858.CD002281.pub3.
- [15] Worthington HV, MacDonald L, Poklepovic Pericic T, et al. Home use of interdental cleaning devices, in addition to toothbrushing, for preventing and controlling periodontal diseases and dental caries [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 4(4):Cd012018. DOI:10.1002/14651858.CD012018.pub2.
- [16] Hujoel PP, Hujoel MLA, Kotsakis GA. Personal oral hygiene and dental caries: A systematic review of randomised controlled trials [J]. *Gerodontology*, 2018, 35 (4) : 282-289. DOI: 10.1111/ger.12331.
- [17] Guo A, Wide U, Arvidsson L, et al. Dietary intake and meal patterns among young adults with high caries activity: A cross-sectional study [J]. *BMC Oral Health*, 2022, 22 (1) : 190. DOI: 10.1186/s12903-022-02227-w.
- [18] Bernabé E, Vehkalahti MM, Sheiham A, et al. The shape of the dose-response relationship between sugars and caries in adults [J]. *J Dent Res*, 2016, 95 (2) : 167-172. DOI: 10.1177/0022034515616572.
- [19] Moores CJ, Kelly SAM, Moynihan PJ. Systematic review of the effect on caries of sugars intake: Ten-year update [J]. *J Dent Res*, 2022, 101 (9) : 1034-1045. DOI: 10.1177/00220345221082918.
- [20] van Meijeren-van Lunteren AW, Voortman T, Wolvius EB, et al. Adherence to dietary guidelines and dental caries among children: A longitudinal cohort study [J]. *Eur J Public Health*, 2023, 33(4):653-658. DOI:10.1093/eurpub/ckad097.
- [21] Liao Y, Brandt BW, Li J, et al. Fluoride resistance in *Streptococcus mutans*: A mini review [J]. *J Oral Microbiol*, 2017, 9(1):1344509. DOI:10.1080/20002297.2017.1344509.
- [22] Manchanda S, Sardana D, Liu P, et al. Topical fluoride to prevent early childhood caries: Systematic review with network meta-analysis [J]. *J Dent*, 2022, 116: 103885. DOI: 10.1016/j.jdent.2021.103885.
- [23] Zhang J, Sardana D, Li KY, et al. Topical fluoride to prevent root caries: Systematic review with network meta-analysis [J]. *J Dent Res*, 2020, 99 (5) : 506-513. DOI: 10.1177/0022034520906384.
- [24] Luo SC, Wei SM, Luo XT, et al. How probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics prevent dental caries: An oral microbiota perspective [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2024, 10 (1):14. DOI:10.1038/s41522-024-00488-7.
- [25] Mayumi S, Kuboniwa M, Sakanaka A, et al. Potential of prebiotic D-tagatose for prevention of oral disease [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 767944. DOI: 10.3389/fcimb.2021.767944.
- [26] Nagamine Y, Hasibul K, Ogawa T, et al. D-tagatose effectively reduces the number of streptococcus mutans and oral bacteria in healthy adult subjects: A chewing gum pilot study and randomized clinical trial [J]. *Acta Med Okayama*, 2020, 74(4) : 307-317. DOI:10.18926/amo/60369.
- [27] Liu Y, Liu S, Zhi Q, et al. Arginine-induced metabolomic perturbation in *Streptococcus mutans* [J]. *J Oral Microbiol*, 2022, 14(1):2015166. DOI:10.1080/20002297.2021.2015166.
- [28] Rosier BT, Buetas E, Moya-Gonzalvez EM, et al. Nitrate as a potential prebiotic for the oral microbiome [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1):12895. DOI:10.1038/s41598-020-69931-x.
- [29] Feng J, Liu J, Jiang M, et al. The role of oral nitrate-reducing bacteria in the prevention of caries: A review related to caries and nitrate metabolism [J]. *Caries Res*, 2023, 57 (2) : 119-132. DOI:10.1159/000529162.
- [30] Lazzaro BP, Zasloff M, Rolff J. Antimicrobial peptides: Application informed by evolution [J]. *Science*, 2020, 368 (6490):eaau5480. DOI:10.1126/science.aau5480.
- [31] Luo Y, Song Y. Mechanism of Antimicrobial peptides: Antimicrobial, anti-inflammatory and antibiofilm activities [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (21) : 11401. DOI: 10.3390/ijms222111401.
- [32] Kumar P, Kizhakkedathu JN, Straus SK. Antimicrobial peptides: Diversity, mechanism of action and strategies to improve the activity and biocompatibility *in vivo* [J]. *Biomolecules*, 2018, 8 (1):4. DOI:10.3390/biom8010004.
- [33] Radaic A, Ye C, Parks B, et al. Modulation of pathogenic oral biofilms towards health with nisin probiotic [J]. *J Oral Microbiol*, 2020, 12(1):1809302. DOI:10.1080/20002297.2020.1809302.
- [34] Zhang OL, Niu JY, Yin IX, et al. Growing global research interest in antimicrobial peptides for caries management: A bibliometric analysis [J]. *J Funct Biomater*, 2022, 13 (4) : 210. DOI:10.3390/jfb13040210.
- [35] Lv X, Yang Y, Han S, et al. Potential of an amelogenin based peptide in promoting remineralization of initial enamel caries [J]. *Arch Oral Biol*, 2015, 60 (10) : 1482-1487. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2015.07.010.
- [36] Xiang SW, Shao J, He J, et al. A membrane-targeted peptide inhibiting PtxA of phosphotransferase system blocks *Streptococcus mutans* [J]. *Caries Res*, 2019, 53 (2) : 176-193. DOI: 10.1159/000489607.
- [37] Zhang P, Wu S, Li J, et al. Dual-sensitive antibacterial peptide nanoparticles prevent dental caries [J]. *Theranostics*, 2022, 12 (10):4818-4833. DOI:10.7150/thno.73181.
- [38] Jiang W, Xie Z, Huang S, et al. Targeting cariogenic pathogens and promoting competitiveness of commensal bacteria with a novel pH-responsive antimicrobial peptide [J]. *J Oral Microbiol*, 2023, 15(1):2159375. DOI:10.1080/20002297.2022.2159375.
- [39] Wang C, Hong T, Cui P, et al. Antimicrobial peptides towards clinical application: Delivery and formulation [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, 175: 113818. DOI: 10.1016/j.addr.2021.05.028.
- [40] Niu JY, Yin IX, Wu WKK, et al. Antimicrobial peptides for the prevention and treatment of dental caries: A concise review [J].

- Arch Oral Biol, 2021, 122: 105022. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2020.105022.
- [41] Makowski M, Silva ÍC, Pais do Amaral C, et al. Advances in lipid and metal nanoparticles for antimicrobial peptide delivery [J]. Pharmaceutics, 2019, 11(11): 588. DOI: 10.3390/pharmaceutics11110588.
- [42] Lewinski N, Colvin V, Drezek R. Cytotoxicity of nanoparticles [J]. Small, 2008, 4(1): 26-49. DOI: 10.1002/sml.200700595.
- [43] Benoit DSW, Sims KR Jr, Fraser D. Nanoparticles for oral biofilm treatments [J]. ACS Nano, 2019, 13(5): 4869-4875. DOI: 10.1021/acsnano.9b02816.
- [44] Zhang M, Yu Z, Lo ECM. A new pH-responsive nano micelle for enhancing the effect of a hydrophobic bactericidal agent on mature *Streptococcus mutans* biofilm [J]. Front Microbiol, 2021, 12: 761583. DOI: 10.3389/fmicb.2021.761583.
- [45] Xiu W, Shan J, Yang K, et al. Recent development of nanomedicine for the treatment of bacterial biofilm infections [J]. VIEW, 2021, 2(1): 20200065. DOI: 10.1002/VIW.20200065.
- [46] Naha PC, Liu Y, Hwang G, et al. Dextran-coated iron oxide nanoparticles as biomimetic catalysts for localized and pH-activated biofilm disruption [J]. ACS Nano, 2019, 13(5): 4960-4971. DOI: 10.1021/acsnano.8b08702.
- [47] Xu VW, Nizami MZI, Yin IX, et al. Caries management with non-metallic nanomaterials: A SYSTEMATIC review [J]. Int J Nanomedicine, 2022, 17: 5809-5824. DOI: 10.2147/ijn.S389038.
- [48] Zhang Z, Liu Y, Lu M, et al. Rhodiola rosea extract inhibits the biofilm formation and the expression of virulence genes of cariogenic oral pathogen *Streptococcus mutans* [J]. Arch Oral Biol, 2020, 116: 104762. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2020.104762.
- [49] Han S, Abiko Y, Washio J, et al. Green Tea-derived epigallocatechin gallate inhibits acid production and promotes the aggregation of streptococcus mutans and non-mutans *Streptococci* [J]. Caries Res, 2021, 55(3): 205-214. DOI: 10.1159/000515814.
- [50] 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.
- [51] Ngokwe ZB, Wolfviz-Zilberman A, Sharon E, et al. Trans-cinnamaldehyde-fighting *Streptococcus mutans* using nature [J]. Pharmaceutics, 2024, 16(1): 113. DOI: 10.3390/pharmaceutics16010113.
- [52] Hu Z, Tang Y, Jiang B, et al. Functional liposome loaded curcumin for the treatment of *Streptococcus mutans* biofilm [J]. Front Chem, 2023, 11: 1160521. DOI: 10.3389/fchem.2023.1160521.
- [53] Passos MR, Almeida RS, Lima BO, et al. Anticariogenic activities of *Libidibia ferrea*, gallic acid and ethyl gallate against *Streptococcus mutans* in biofilm model [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 274: 114059. DOI: 10.1016/j.jep.2021.114059.
- [54] André CB, Rosalen PL, Giannini M, et al. Incorporation of apigenin and tt-farnesol into dental composites to modulate the *Streptococcus mutans* virulence [J]. Dent Mater, 2021, 37(4): e201-e212. DOI: 10.1016/j.dental.2020.12.005.
- [55] Sivamaruthi BS, Kesika P, Chaiyasut CA. Review of the role of probiotic supplementation in dental caries [J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2020, 12(4): 1300-1309. DOI: 10.1007/s12602-020-09652-9.
- [56] Nadelman P, Magno MB, Masterson D, et al. Are dairy products containing probiotics beneficial for oral health? A systematic review and meta-analysis [J]. Clin Oral Investig, 2018, 22(8): 2763-2785. DOI: 10.1007/s00784-018-2682-9.
- [57] Radaic A, de Jesus MB, Kapila YL. Bacterial anti-microbial peptides and nano-sized drug delivery systems: The state of the art toward improved bacteriocins [J]. J Control Release, 2020, 321: 100-118. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.02.001.
- [58] Strathdee SA, Hatfull GF, Mutalik VK, et al. Phage therapy: From biological mechanisms to future directions [J]. Cell, 2023, 186(1): 17-31. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.017.
- [59] Harada LK, Silva EC, Campos WF, et al. Biotechnological applications of bacteriophages: State of the art [J]. Microbiol Res, 2018, 212-213: 38-58. DOI: 10.1016/j.micres.2018.04.007.
- [60] Wolfviz-Zilberman A, Kraitman R, Hazan R, et al. Phage targeting *Streptococcus mutans* *in vitro* and *in vivo* as a caries-preventive modality [J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(8): 1015. DOI: 10.3390/antibiotics10081015.
- [61] Ben-Zaken H, Kraitman R, Copenhagen-Glazer S, et al. Isolation and characterization of *Streptococcus mutans* phage as a possible treatment agent for caries [J]. Viruses, 2021, 13(5): 825. DOI: 10.3390/v13050825.
- [62] Sugai K, Kawada-Matsuo M, Nguyen-Tra Le M, et al. Isolation of *Streptococcus mutans* temperate bacteriophage with broad killing activity to *S. mutans* clinical isolates [J]. iScience, 2023, 26(12): 108465. DOI: 10.1016/j.isci.2023.108465.
- [63] Guo X, Wang X, Shi J, et al. A review and new perspective on oral bacteriophages: Manifestations in the ecology of oral diseases [J]. J Oral Microbiol, 2024, 16(1): 2344272. DOI: 10.1080/20002297.2024.2344272.
- [64] Hatfull GF, Dedrick RM, Schooley RT. Phage therapy for antibiotic-resistant bacterial infections [J]. Annu Rev Med, 2022, 73: 197-211. DOI: 10.1146/annurev-med-080219-122208.

(收稿日期: 2024-06-27)

(本文编辑: 王嫚)