

• 综 述 •

天然药物防龋作用的研究进展*

范秉鑫¹综述,吴 龙^{2,3,△}审校

(1. 新疆医科大学口腔医学院,新疆 乌鲁木齐 830054;2. 新疆医科大学第一附属医院/
新疆医科大学附属口腔医院牙体牙髓病科,新疆 乌鲁木齐 830054;3. 新疆维吾尔
自治区口腔医学研究所,新疆 乌鲁木齐 830011)

[摘 要] 龋病是人类最常见的口腔疾病之一,药物防龋是龋病防治的重要手段。近年来,利用天然药物防龋的研究受到国内外学者的广泛关注,并取得很大进展。多种天然药物能够抑制主要致龋菌的生长及其产酸、产糖、黏附能力,抑制生物膜形成或清除已形成生物膜,抑制牙釉质脱矿并促进釉质再矿化。但有关天然药物毒性、天然药物对混合生物膜的作用、天然药物之间的协同作用及天然药物防龋与其他防龋方式的联合还有待进一步研究。该文从天然药物对致龋菌和对牙釉质的作用两方面进行阐述。

[关键词] 天然药物; 龋病; 龋病预防

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.24.023

中图法分类号:R781

文章编号:1009-5519(2023)24-4252-04

文献标识码:A

Research progress of the caries—preventive effects of natural medicines*

FAN Bingxin¹,WU Long^{2,△}

(1. Xinjiang Medical University Stomatology College,Urumqi,Xinjiang 830054,China;2. Department of Cariology and Endodontics,the First Affiliated Hospital/Hospital of Stomatology of Xinjiang Medical University,Urumqi,Xinjiang 830054,China;3. Xinjiang Uygur Autonomous Region Institute of Stomatology,Urumqi,Xinjiang 830011,China)

[Abstract] Dental caries is one of the most common oral diseases in humans,and drug prevention is an important means of caries prevention and treatment. In recent years,the research on using natural medicines to prevent caries has received extensive attention from domestic and foreign scholars,and great progress has been made. A variety of natural drugs can inhibit the growth of main cariogenic bacteria and their abilities of acid production,sugar production and adhesion,inhibit the formation of biofilms or removal of formed biofilm,inhibit enamel demineralization and promote enamel remineralization. However,about the toxicity of natural medicines,the effect of natural medicines on mixed biofilm,the synergistic effect between natural drugs and the combination of natural medicines and other caries prevention methods need further study. This article reviewed the effects of natural drugs on cariogenic bacteria and dental enamel.

[Key words] Natural medicine; Dental caries; Caries prevention

龋病是一种由生物膜介导、蔗糖驱动、多种致病因素共同参与,牙体硬组织脱矿与再矿化动态失衡的感染性疾病^[1]。龋病在全球范围内发病率高、分布范围广、治疗率低、再治疗率高^[2],影响着各个年龄阶段人群的口腔健康。预防是控制龋病的关键措施,而利用药物进行防龋是预防龋病的重要方法之一。近年来,由于天然药物来源丰富、疗效显著、不良反应小,在临床应用上有显著特色^[3]。因此,天然药物防龋作用受到国内外学者

的广泛关注,如五倍子、没食子、紫地榆、茶叶、黄芩、柠檬、蜂胶、石榴等。从阻断诱发龋病的病因出发,天然药物在龋病防治方面具有显著效果,主要体现在抑制致龋菌的生长与活性,抑制牙釉质脱矿并促进其再矿化。本文主要从天然药物对致龋菌的作用和对牙釉质的作用两方面阐述并总结天然药物防龋作用研究进展。

1 对主要致龋菌的作用

1.1 对致龋菌生长的抑制作用 龋病的发生和发展

* 基金项目:新疆医科大学大学生创新训练计划项目(S202210760110)。

△ 通信作者,E-mail:328860683@qq.com。

是由多种细菌和宿主因素共同引起的,其中牙菌斑生物膜的形成是引起龋病的始动因子。多种天然药物对主要致龋菌的生长表现出良好的抑制作用。崔霞等^[4]整合了茶有效成分对致龋菌的抑制作用,并在此基础上研究了茶多酚与茶黄素对变形链球菌、远缘链球菌和黏性放线菌的抑制情况,结果显示抑菌效果良好,在细菌对数生长期效果更为明显。另有研究发现,茶树油能有效抑制变形链球菌的生长,破坏其细胞膜完整性,且在特定浓度下,茶树油与 0.2% 葡萄糖酸氯己定具有相同的作用^[5]。绿茶衍生的表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)也能够显著抑制变形链球菌的生长^[6]。RAI 等^[7]研究证明甘草提取物对变形链球菌和嗜酸乳杆菌有较好的抑制功效。柑橘叶和果皮精油的主要成分是柠檬烯、芳樟醇、香茅醛和香茅醇,也具有良好的抗菌活性^[8]。SHETTY 等^[9]实验证明柑橘皮提取物能够抑制变形链球菌和嗜酸乳杆菌的生长,且乙醇提取物比水提取物更有效、热提取物比冷提取物更有效。程志敏等^[10]从来自重庆、贵州、四川、云南的青花椒果皮中分别提取精油,发现其均有抑菌效果,且产自重庆的青花椒抑菌活性最强,可破坏细菌链状结构、损伤细菌细胞膜。因此,产地的不同及提取方式的不同会影响天然药物的抑菌功效。PRINCE 等^[11]研究发现,麦卢卡蜂蜜和蔓越莓提取物协同使用时会产生比预期叠加更强的抑菌效果,这提示复合药物防龋的搭配还有待进一步研究。除此之外,苏木、厚朴、黄连、大黄、芦子、小檗提取物均被证实对口腔主要致龋菌具有抑制作用^[12-15]。目前,国内外学者倾向于研究天然药物提取物对主要致龋菌生长的抑制效果,研究已证明多种天然药物抑菌的有效性,但抑菌机制还有待于进一步研究。目前,关于天然药物单独作用的研究较多,涉及联合用药防龋的研究较少,个人认为天然药物与化学合成药物联用,或具有协同作用的天然药物之间联合防龋的效果及应用值得研究。

1.2 对致龋菌产糖、产酸、黏附的影响 致龋菌产糖、产酸的特性为致龋的主要毒力因子,其黏附能力使致龋菌能在牙齿表面形成毒力更强的菌斑生物膜。天然药物对致龋菌的代谢起到抑制作用,从而能够防治龋病。袁曦玉等^[16]发现,软紫草的粗提取物能够抑制变形链球菌、血链球菌等 6 种口腔主要致龋菌的产糖、产酸、黏附能力。天然药物可以抑制酶的活性,从而抑制致龋菌代谢。在研究药物对变形链球菌葡萄糖基转移酶活性的抑制作用中发现,不同实验药物抑制率为没食子>没食子联合氟化钠>氟化钠,天然药

物效果显著,能够抑制葡萄糖基转移酶活性,从而抑制变形链球菌的黏附^[17]。有研究表明,绿茶提取物 EGCG 能与变形链球菌葡聚糖蔗糖酶的结合抑制其活性,体内实验也充分证明其能抑制大鼠龋病的发生^[18-19]。有研究表明天然药物也能通过调节基因的表达影响细菌产生毒力因子。黄芩素分别通过使 luxS、comDE、comA 和 comB 基因表达下调,从而降低细菌毒力,使 spaP 基因表达下调,从而影响细菌黏附能力,也能够抑制 immA 和 immB 的表达,从而减少细菌素的分泌^[20]。柑橘精油也能降低变形链球菌毒力相关基因的表达,其中通过抑制 gtf 基因表达减少葡聚糖的产生,从而影响细菌黏附能力和生物膜形成能力^[21]。现阶段研究表明,多种天然药物可以通过抑制相关酶的活性,从而抑制细菌的产糖、产酸、黏附,进而起到防治龋病的作用,对临床应用具有指导意义。与致龋菌毒力相关的基因是调控细菌代谢和活性的关键,因此关于天然药物抑菌的具体机制值得从基因分子水平方面继续深入研究。

1.3 清除或抑制生物膜的形成 定植于牙面的牙菌斑生物膜是引起龋病发生的重要因素,多种天然药物能够抑制生物膜的形成,清除已形成生物膜,进而起到防治龋病的作用。郑沛等^[22]通过实验观察茶黄素对变异链球菌生物膜的作用,发现其对已形成的生物膜具有很强的抑制及杀菌作用。茶中有效成分对口腔细菌生物膜也有很好的抑制作用。ZAYED 等^[23]研究发现绿茶的酒精提取物和水提取物对变形链球菌的最低生物膜抑制浓度分别为 3.1~12.5 mg/mL 和 6.5~50.0 mg/mL。金银花与黄芩苷也能有效抑制变形链球菌 UA159 的生物膜形成^[24-25]。吴泽钰^[26]发现,柚皮苷对 6 种主要致龋菌生物膜具有抑制和清除作用,1~4 g/L 柚皮苷能够抑制 50% 以上生物膜的形成,4~8 g/L 柚皮苷可以减少 50% 以上已形成的生物膜。CHEN 等^[27]首次证明了黄芩苷能显著降低致龋菌生物膜生物量并抑制多糖和乳酸的产生。关于天然药物对生物膜具体作用的研究表明,五倍子能与釉质上的特殊位点结合,从而降低细菌生物膜的黏附性^[28]。关春如^[29]研究甜茶提取物甜茶苷对变异链球菌生物膜的影响,结果表明甜茶苷能够抑制变异链球菌生物膜致龋基因的表达水平,从而抑制其生长和产生毒力因子,且生物膜厚度变薄,结构改变。金晓婷等^[30]发现,葡萄籽原花青素能使变形链球菌生物膜活性降低,杀死生物膜内细菌,影响其后续发展。对于多微生物生物膜模型,金龟子和石榴提取物体现出良好的体外抗生物膜特性^[31]。现已证明多种天然

药物能够清除或抑制生物膜的形成,目前研究集中于天然药物对单一生物膜的影响,对于混合菌种生物膜的研究较少。但口腔中存在 700 多种细菌,牙菌斑生物膜中的细菌种类众多,其微生物组具有复杂性^[32],微生物体进行着代谢与物种间交流,个体间牙菌斑生物膜结构也存在差异。因此,在体外生物膜模型中获得的实验结果不能完全适用于临床实际应用。此外,关于天然药物可否影响牙菌斑中各种细菌的相互作用,还有待于进一步研究证实。

2 对牙釉质的作用

牙齿脱矿与再矿化平衡打破,向脱矿方面倾斜,将引起龋病的发生^[33]。有研究发现,天然药物能够抑制釉质脱矿、促进釉质再矿化,起到防治龋病的作用。有研究发现,用五倍子液处理乳牙,结果显示其具有良好的抑制脱矿和促进牙釉质再矿化作用^[34-35]。此外,五倍子可以与钙离子发生络合进入釉质微孔,促进再矿化^[36]。李芳^[37]通过动物实验与龋齿 Keyes 计分发现,绿茶提取物 EGCG 能够降低大鼠的患龋率,并使大鼠磨牙龋损程度降低。MA 等^[38]用柠檬精油和柠檬烯处理牛切牙早期龋,显示其能够抑制胶原降解从而防治龋病。CARRILHO 等^[39]通过原位和离体实验发现,钙石藻既能抑制钙、磷酸盐从牙釉质中释放,又可促进钙、磷酸盐在釉质表面的再沉淀,起到抑制釉质脱矿和促进釉质再矿化的作用。李茹芳等^[40]研究得出,苏木提取物可以修复人工脱矿釉质龋,经扫描电镜观察发现其能促进牙釉质再矿化,经硬度测试发现其可以提高釉质硬度。CHEN 等^[27]实验证明黄芩苷可以显著提高牙釉质抗酸能力,抑制牙齿脱矿,保护牙齿结构。目前,众多研究均证实,天然药物能使牙釉质矿化结构发生改变,促进矿物质再沉积,起到抑制牙釉质脱矿、促进再矿化的作用。但大部分研究是通过体外实验进行证实,动物实验及临床试验较少,在口腔环境内天然药物对牙釉质的作用尚不明确,应用到临床存在一定困难,未来还需要大量动物实验和临床研究来验证其有效性。

3 结语与展望

天然药物在防治龋病方面效果显著,更多天然药物及其提取物可被开发应用于龋病防治。目前,关于天然药物对人体毒性的研究仍比较少,在临床应用天然药物防龋前应充分研究天然药物的毒性和生物安全性,避免在长期使用过程中对人体造成不可逆的毒性损害。天然药物已被证实能抑制生物膜形成或清除已形成生物膜,但牙菌斑生物膜中细菌种类众多,细菌之间彼此相互作用,目前研究更多的是天然药物

对单一生物膜的影响,关于天然药物对混合生物膜作用的研究较少。且现阶段研究多集中于单一药物粗提取物的作用效果,具体防龋成分的提取和研究涉及较少,天然药物之间的协同作用及天然药物防龋与其他防龋方式的联合也需继续探索。此外,关于天然药物及其提取物在临床的应用方法和剂量还有待于通过更多体外实验与动物实验进一步研究。

参考文献

[1] SELWITZ R H, ISMAIL A I, PITTS N B. Dental caries[J]. Lancet, 2007, 369 (9555): 51-59.

[2] FRENCKEN J. Caries epidemiology and its challenges[J]. Monogr Oral Sci, 2018, 27: 11-23.

[3] 钟国跃, 曹岚, 幕泽迳, 等. 民族药资源现状与系统研究思路[J]. 中国现代中药, 2022, 24 (7): 1167-1172.

[4] 崔霞, 李秋艳, 李茹芳, 等. 茶多酚和茶黄素对致龋菌生长作用的研究[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(12): 1246-1249.

[5] SONG Y M, ZHOU H Y, WU Y, et al. In vitro evaluation of the antibacterial properties of tea tree oil on planktonic and biofilm-forming streptococcus mutans [J]. AAPS Pharm Sci Tech, 2020, 21(6): 227.

[6] 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.

[7] RAI A, TRIPATHI A M, SAHA S, et al. Comparison of antimicrobial efficacy of four different plant extracts against cariogenic bacteria: An in vitro study[J]. Int J Clin Pediatr Dent, 2020, 13(4): 361-367.

[8] LEMES R S, ALVES C, ESTEVAM E, et al. Chemical composition and antibacterial activity of essential oils from citrus aurantifolia leaves and fruit peel against oral pathogenic bacteria [J]. An Acad Bras Cienc, 2018, 90 (2): 1285-1292.

[9] SHETTY S B, MAHIN-SYED-ISMAIL P, VARGHESE S, et al. Antimicrobial effects of

- Citrus sinensis peel extracts against dental caries bacteria: An in vitro study[J]. J Clin Exp Dent, 2016, 8(1): e71-77.
- [10] 程志敏, 陈彦荣, 王建辉, 等. 青花椒精油对致龋菌的体外抑菌活性[J]. 食品科学, 2022, 43(21): 70-77.
- [11] PRINCE A, ROY S, MCDONALD D. Exploration of the antimicrobial synergy between selected natural substances on streptococcus mutans to identify candidates for the control of dental caries[J]. Microbiol Spectr, 2022, 10(3): e235721.
- [12] 李茹芳, 李秋艳, 崔霞, 等. 苏木不同提取物对两种口腔致龋菌的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(1): 33-35.
- [13] 胡洋, 宇翔, 陶茜, 等. 五种中草药提取物对致龋菌的体外抑菌作用研究[J]. 江西医药, 2022, 57(7): 690-691.
- [14] 徐磊, 王丽梅, 顾绍魁, 等. 芦子提取物对两种致龋菌的抑制作用[J]. 大理大学学报, 2020, 5(12): 91-93.
- [15] KAZEMIPOOR M, FADAEI T P, ZANDI H, et al. Chemical composition and antibacterial activity of Berberis vulgaris (barberry) against bacteria associated with caries [J]. Clin Exp Dent Res, 2021, 7(4): 601-608.
- [16] 袁曦玉, 从兆霞, 吴泽钰, 等. 新疆软紫草粗提物对口腔主要致龋菌体外作用的研究[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(3): 552-555.
- [17] 林静, 赵今, 朱明, 等. 没食子鞣质和联合氟化钠对不同状态变链菌葡萄糖基转移酶活性的影响[J]. 中华老年口腔医学杂志, 2010, 8(5): 264-267.
- [18] 李芳, 刘亚军, 刘泽婷, 等. 绿茶提取物 EGCG 预防龋病的动物实验研究[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(12): 1903-1907.
- [19] HAIRUL I M, AROKIYARAJ S, KURALARASAN M, et al. Inhibitory potential of EGCG on Streptococcus mutans biofilm: A new approach to prevent Cariogenesis [J]. Microb Pathog, 2020, 143: 104129.
- [20] VIJAYAKUMAR A, SARVESWARI H B, VASUDEVAN S, et al. Baicalein inhibits streptococcus mutans biofilms and dental caries-related virulence phenotypes[J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(2): 114-121.
- [21] BENZAID C, BELMADANI A, TICHATI L, et al. Effect of citrus aurantium L. Essential oil on streptococcus mutans growth, biofilm formation and virulent genes expression[J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(1): 231-239.
- [22] 郑沛, 张羽, 汪飒. 茶黄素对变异链球菌浮游细菌和生物膜的体外抑制作用[J]. 上海口腔医学, 2021, 30(1): 33-37.
- [23] ZAYED S M, ABOULWAF A M M, HASHEM A M, et al. Biofilm formation by Streptococcus mutans and its inhibition by green tea extracts [J]. AMB Express, 2021, 11(1): 73.
- [24] 曾华倩, 毛玲, 晋雅恒, 等. 金银花对变异链球菌 UA159 体外作用的实验研究[J]. 口腔疾病防治, 2022, 30(8): 542-548.
- [25] 吴菊, 王玲, 刘兴容. 黄芩苷对变异链球菌 UA159 体外的抑制作用[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(7): 462-467.
- [26] 吴泽钰. 柚皮苷对主要致龋细菌及生物膜作用的实验研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2020.
- [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): 223-234.
- [28] CHENG L, EXTERKATE R A, ZHOU X, et al. Effect of Galla chinensis on growth and metabolism of microcosm biofilms [J]. Caries Res, 2011, 45(2): 87-92.
- [29] 关春如. 甜茶苷对变异链球菌生物膜致龋性影响的实验研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2020.
- [30] 金晓婷, 傅柏平, 蒋文翔, 等. 葡萄籽原花青素对变异链球菌生物膜的形态学改变[C]//2019 年中华口腔医学会口腔材料专业委员会第十四次全国口腔材料学术年会. 杭州: 中国, 2019.
- [31] SATERIALE D, IMPERATORE R, COLICCHIO R, et al. Phytocompounds vs. dental plaque bacteria: In vitro effects of myrtle and pomegranate polyphenolic extracts against single-species and multispecies oral biofilms[J]. Front Microbiol, 2020, 11: 592265.
- [32] 岳松龄. 脱矿与再矿化-病变的(下转第 4260 页)

et al. Sperm parameters and semen levels of inflammatory cytokines in helicobacter pylori-infected men[J]. *Urology*,2015,86(1):41-46.

[19] DIMITROVA-DIKANAROVAA D K,LAZAROVA V V,TAFRADJIISKA-HADJIOLOVA R,et al. Association between helicobacter pylori infection and the presence of anti-sperm antibodies[J]. *Biotechnol Biotechnol Equip*,2017,31(1):1-8.

[20] 庄东明,于爱莲. 泌尿生殖道细菌感染与男性不育的研究进展[J]. *泰山医学院学报*,2007,28(9):758-760.

[21] GLENN T W,SCOTT D L,PETAR B. The microbiome and sexual health[J]. *J Sex Med*,2022,19(11):1600-1603.

[22] KOEDOODER R,MACKENS S,BUDDING A,et al. Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts[J]. *Hum Reprod Update*,2019,25(3):298-325.

[23] SCOTT D L,NASEER S,NEEL V P,et al. Functional and taxonomic dysbiosis of the gut, urine,and semen microbiomes in male infertility[J]. *Eur Urol*,2021,79(6):826-836.

[24] PARIDA R. Human MOSPD2:a bacterial Lmb mimicked auto-antigen is involved in immune infertility [J]. *J Trans Autoimmunity*,2019,100002.

[25] MARETTI C,CAVALLINI G. The association of a probiotic with a prebiotic(Flortec,Bracco) to improve the quality/quantity of spermatozoa in infertile patients with idiopathic oligoastheno-teratospermia:A pilot study[J]. *Andrology*,2017,5(3):439-444.

[26] ROBERT J B,JONATHAN H D,PUNEET S. Review of guidelines for the evaluation and treatment of leukocytospermia in male infertility[J]. *World J Mens Health*,2019,37(2):128-137.

[27] ZHANG F,DAI J,CHEN T. Role of lactobacillus in female infertility via modulating sperm agglutination and immobilization[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2021,10:620529.

(收稿日期:2023-07-28 修回日期:2023-10-28)

(上接第 4255 页)

主线龋病学研究百年回顾与展望之七[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*,2008,119(1):1-8.

[33] 王首力. 生物活性玻璃和五倍子对乳牙釉质早期龋治疗效果探究[J]. *粘接*,2021,46(6):44-48.

[34] 张华,王首力. 生物活性玻璃和五倍子对釉质及变形链球菌的影响[J]. *粘接*,2021,47(8):58-61.

[35] KILIAN M,CHAPPLE I L,HANNING M,et al. The oral microbiome-an update for oral healthcare professionals[J]. *Br Dent J*,2016,221(10):657-666.

[36] ZHANG L L,LI J Y,ZHOU X D,et al. Role of enamel organic matrix in the remineralization of initial demineralized enamel and artificial hydroxylapatite treated with *Galla chinensis* [J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*,2010,41(5):844-848.

[37] 李芳. 绿茶提取物 EGCG 预防大鼠龋病的实验研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2021.

[38] MA L,CHEN J,HAN H,et al. Effects of lemon essential oil and limonene on the progress of early caries: An in vitro study[J]. *Arch Oral Biol*,2020,111:104638.

[39] CARRILHO M,BRETZ W. Red Marine algae lithothamnion calcareum supports dental enamel mineralization [J]. *Mar Drugs*,2023,21(2):456-463.

[40] 李茹芳,李秋艳,崔霞,等. 天然药物苏木对人工脱矿釉质龋的再矿化作用[J]. *昆明医科大学学报*,2023,44(2):23-26.

(收稿日期:2023-04-14 修回日期:2023-07-01)