

DOI: 10.12287/j.issn.2096-8965.20260302

龋病预防的研究进展：从再矿化到微生态调控

李文霞¹, 冯鑫², 张薇¹, 樊伶俐¹, 魏晓琳¹, 尹燕飞^{1*}

[1. 兰州大学第二医院 (第二临床医学院), 甘肃 兰州 730030;

2. 兰州大学第一医院, 甘肃 兰州 730000]

【摘要】 龋病是由产酸病原体引起的口腔微生物失衡, 是一种导致牙体硬组织发生阶段性脱矿与再矿化的动态性疾病。因此, 龋病管理的重点在于有效恢复口腔微生态平衡以及脱矿与再矿化平衡。本文总结了调控“双平衡”的策略, 在促进再矿化方面, 包括传统的氟化物以及酪蛋白磷酸肽-无定形磷酸钙 (CPP-ACP)、纳米羟基磷灰石及自组装肽 P11-4 等; 而在调节微生态平衡方面, 则包括益生菌、L-精氨酸、赖氨酸乙酰化修饰及真菌干预等。本文还介绍了其他龋病诊断及防治方法的新进展, 认为将再矿化与微生态调控联合是未来龋病预防的发展方向, 以期促进龋病的主动管理以及个性化预防, 降低龋病的发生率。

【关键词】 龋病; 微生态调控; 再矿化; 自组装肽; 益生菌; 精准预防

中图分类号: R781.1

文献标识码: A

文章编号: 2096-8965 (2026) 03-0010-10

Research progress in dental caries prevention: From remineralization to microecological regulation

Li Wenxia¹, Feng Xin², Zhang Wei¹, Fan Lingying¹, Wei Xiaolin¹, Yin Yanfei^{1*}

(1. The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China;

2. The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】 Dental caries is an oral microbial dysbiosis driven by acidogenic pathogens, representing a dynamic disease process characterized by alternating phases of demineralization and remineralization of dental hard tissues. Consequently, the cornerstone of caries management lies in the effective restoration of two interrelated equilibria: The oral microbial ecological balance and the balance between demineralization and remineralization. This review summarizes current strategies for modulating this "dual balance." To begin with, strategies aimed at promoting remineralization are discussed, including conventional fluoride agents, casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP), nano-hydroxyapatite, and the self-assembling peptide P11-4. Second, approaches for regulating microbial ecological balance are considered, such as probiotics, L-arginine, lysine acetylation modification, and fungal intervention. Third, recent advances in other diagnostic, preventive, and therapeutic modalities for caries are highlighted. On the whole, this review proposes that the integration of remineralization-promoting measures with microecological regulation represents a promising direction for future caries prevention, with the goal of facilitating active management and personalized prophylaxis, thereby reducing the overall incidence of dental caries.

收稿时间: 2026-06-17; 修回时间: 2026-08-23

基金项目: 甘肃省青年人才项目 (个人项目) (2026QNGR010); 甘肃省自然科学基金项目 (24JRRA360)

通信作者: 尹燕飞 (1988-), 女, 甘肃张掖人, 副主任医师, 主要从事常见口腔疾病与各年龄段错颌畸形的研究, E-mail: yinyanfei1218@163.com

【Keywords】 Dental caries; Microecological regulation; Remineralization; Self-assembling peptide; Probiotics; Precision prevention

0 引言

龋病（俗称蛀牙）是最常见的慢性非传染性疾病之一，在全球范围内广泛发生，恒牙龋病影响约25亿成人，乳牙龋病影响约5.14亿儿童，其中很大一部分没有得到治疗^[1-2]。世界卫生组织已经将龋病列为一个严重的公共卫生问题。它是由于多个原因共同作用的结果，如致龋微生物膜、摄糖频率、氟化物暴露和唾液功能等^[3]。龋病可引起颌面部的疼痛和感染，研究^[4-5]表明，其与全身性疾病存在一定的关联，如高血压、糖尿病和帕金森病等。

回顾临床实践，以往对于龋病的主要治疗方法为创伤性修复或者传统的再矿化治疗，都是针对已发生的牙体硬组织损伤进行修复，而非从根本上解决其病因。微生态调控在一定程度上弥补了此不足，它从源头上调节口腔微生态环境、阻止致龋条件形成。但是二者并非互相取代，而是从两个方面共同构成龋病预防的有效手段。近年来，口腔微生物组学的研究重点已转移^[6]，即重建并维持口腔微生物组稳定及再矿化稳定的“双平衡”，对龋病的治疗方法也发生了改变，由原来的杀灭致龋菌、创伤性修复转变为恢复微生物组平衡、主动疾病管理。本文总结了再矿化策略、微生物组干预的方法以及龋病防治的新进展，以期为今后个性化、精准化龋病综合防治提供参考。

1 龋病病因学的转变：从“特异性病原体”到“生态菌斑假说”再到“微生态学理论”

口腔微生物组十分丰富，有700~1 000种不同种类细菌在口腔定植^[7]。传统龋病病因学认为变形链球菌是主要病原菌，认为变形链球菌定植与生长是龋病发生的基础。但是，“特异性病原体”这一观点却不能够解释为什么有些健康人群的口腔内也能够发现变形链球菌，而一些患龋率较高的人群中，变形链球菌却不占主导地位。

“生态菌斑假说”认为龋病不是由某种特定微生物引起的，而是由于口腔内微生物群落失衡所造成的^[8]。正常情况下，口腔微生态处于动态平衡状态，菌斑内细菌种类相对固定，在大量发酵性碳水化合物等外界因素刺激下，菌斑微环境pH值不断降低，

耐酸菌（如变形链球菌、乳杆菌）获得生长优势，产酸能力增强，形成恶性循环，从而导致微生态失衡。因此，龋病又被称为生态失调导致的以生物膜为基础的疾病。这是一次观念上的革新，也就是“微生态学理论”，将预防和治疗重点由“杀灭致病菌”转变为“调整生态失调”。

理论基础的改变，直接改变了预防思路：微生态调控，从根本上阻止导致生态失调的因素出现，使机体拥有健康菌群；再矿化不仅是对已经脱矿硬组织进行修复，而且是通过建立新矿物层屏障，迅速提高局部pH值缓冲能力，打断“脱矿—产酸”恶性循环，为微生态提供良好物理化学条件以维持其持续发展。两者构成了相辅相成、协同增效的“双平衡”干预体系。

2 再矿化策略的研究进展：从“被动修复”到“主动调控微生态”

龋病的本质就是脱矿与再矿化的失衡。以往再矿化主要是为了补充钙磷离子、促进矿化。然而越来越多的研究^[9]显示：再矿化材料不仅可以用于修复硬组织损伤，还可以通过改变牙面的性质、释放有益的离子、形成非黏附性表面等方式干预口腔生物膜组成及其代谢活动进而维持微生态环境稳定。这使得再矿化由“被动修复”上升到“主动调控微生态”。

2.1 氟化物

氟化物在当代口腔预防中发挥基础性作用，其防龋机制主要有抑制脱矿、形成氟磷灰石以及高浓度时抑制细菌生长^[10]。而由于龋病的发生是一个持续的过程，这3大机制中哪种起主要作用仍然存在不同看法，有学者认为是其阻止脱矿的功能更重要，也有学者认为促进再矿化才是关键^[11]。无论何种观点，氟离子在龋病防治中的作用已获大量研究证实^[12]。

氟化物不仅可以用于预防龋病进展、治疗早期龋损，而且近年来的研究显示^[13]它还可以改变局部微环境从而影响菌群组成。氟化物干预可以通过减少致龋菌数量、下调碳水化合物代谢相关途径以及改变微生物间相互作用从而使口腔微生态达到一种稳定状态，维持微生态平衡^[13]。

但是，个体对氟化物的敏感程度因人而异，且其具有潜在神经毒性，需每年使用3~4次才能起到一

定作用^[14], 如果长期大量使用氟化物会造成口腔耐氟菌株的产生, 而且氟化物的抑菌能力较弱, 在生态失衡的情况下也不能发挥很好的作用。所以单靠氟化物不能够恢复口腔微生态平衡。而且它的成矿能力也仅局限于牙齿表面 30 μm 以内^[15], 不能实现真正的仿生再矿化。

氟化物未来研究方向为开发新的给药方法使氟化物可控释放, 从而达到持续发挥其矿化以及微生态调节作用的目的。

2.2 羟基磷灰石 (Hydroxyapatite, HA)——直接矿化剂

HA 化学成分与天然牙釉质非常接近, 而且粒径可以控制, 所以用它来进行早期龋病治疗以及抵御酸蚀。纳米羟基磷灰石 (nano-Hydroxyapatite, nHA) 提供“预先合成”矿物晶体, 在釉质上机械填充而起到修复作用。在牙膏中加入 nHA 能够提高牙面及唾液中钙、磷离子含量, 起到储存库的作用, 使局部钙、磷离子浓度升高^[16-17]。HA 还能牢固附着到牙齿釉质和牙本质表面形成一层屏障以阻止酸腐蚀^[18]。有研究^[19]表明含有 HA 牙膏对于深层牙釉质缺损有促进其再矿化作用, 但是还需要更多研究来证实。

系统评价^[20]总结并评价含 nHA 以及氟化物产品对于牙釉质白斑再矿化效果, 共纳入 4 项随机对照试验及 1 个原位研究, 虽然不同研究之间存在差异并且其质量评价较低, 但是 nHA 和氟化物联用在临床上具有良好的再矿化潜力。体外研究^[21]采用表面显微硬度、扫描电子显微镜对比 nHA+NaF、酪蛋白磷酸肽-无定形磷酸钙 (Casein Phosphopeptide-Amorphous Calcium Phosphate, CPP-ACP) 等仿生方案再矿化能力, 在表面显微硬度方面, nHA+NaF 组最高, 明显高于 CPP-ACP 组及对照组 ($P<0.001$)。扫描电子显微镜观察也发现此组表面孔隙最少、分布最为均匀。因此, 从综合分析以及体外实验结果来看, nHA 与氟化物结合应用是具有良好前景的一种再矿化方法, 一般情况下它比单一使用或者其它仿生材料更好。

但是关于 nHA 抗菌性能的研究较少。Zhang 等^[22]将变形链球菌生物膜置于 nHA 悬浮液中, 结果表明实验组 (nHA) 和对照组 (水) 的菌落形成单位无明显区别。另有研究^[23]表明, nHA 能够高效地结合细菌, 防止微生物产酸。而分解后 nHA 可以抑制口腔细菌生物膜代谢以及产酸, 但是对多物种生物膜组成无显著性影响^[24]。

2.3 仿生再矿化

牙釉质是由羟基磷灰石晶体组成, 一旦被破坏,

则无法自然再生。仿生再矿化是指利用人工合成或者诱导产生的生物启发分子模仿牙釉质矿化的过程使得失矿牙釉质重新矿化。目前有以淀粉样蛋白、多肽、氨基酸以及磷酸钙纳米颗粒为基础的不同再矿化体系, 而 CPP-ACP、自组装肽、生物大分子支架是较为常用的仿生再矿化物质。

2.3.1 CPP-ACP

唾液及生物膜中的钙离子和磷酸盐离子的含量也影响氟化物的吸收, 在生成 1 个氟磷灰石分子 ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$) 的过程中需要 2 个氟离子、10 个钙离子和 6 个磷酸盐离子^[25]。因此, 局部使用钙和磷酸盐的组合可以促进氟造成的再矿化。

CPP-ACP 是从牛奶的酪蛋白中提取的纳米复合物, 以无定形形式与钙、磷酸盐离子结合, 稳定无定形磷酸钙, 使其以“液态”形式存在, 当唾液 pH 值下降时释放 Ca^{2+} 和 PO_4^{3-} , 形成过饱和微环境抑制脱矿^[26]。CPP-ACP 也可黏附于细菌细胞壁和牙齿表面, 在酸侵蚀下释放离子, 沉淀形成钙磷酸盐复合物。

CPP-ACP 有多种递送形式, 包括口香糖、牙膏和含氟牙膏。临床研究^[25]表明, CPP-ACP 口香糖是一种简单、廉价、有效的治疗早期牙釉质病变的方法, 即使它含有糖, 仍可以阻止龋病病变^[12]。现有研究^[11-12,27]表明, CPP-ACP 可显著减缓冠部龋的进展, 增强再矿化, 甚至可导致病变消退。其与含氟牙膏联用减少正畸后白斑病变方面的效果优于单用氟化物^[28]。也有报道将 CPP-ACP 掺入到玻璃离子水门汀^[29]。然而, CPP-ACP 诱导的再矿化多为晶体在表面无序堆积, 不是沿釉柱方向的定向生长, 在临床美学修复中的效果欠佳^[26]。

nHA 可与 CPP-ACP 联合使用: CPP-ACP 提供稳定的矿化前体, nHA 作为晶种模板, 实现更快速、更致密的表层与亚表层修复, 体外研究^[30]发现: nHA+CPP-ACP 联用组表面显微硬度值最大、粗糙度值最小; 扫描电镜显示联用组矿物质沉积最多; 激光共聚焦显微镜显示联用组荧光染料渗入最少, 表明 nHA 和 CPP-ACP 联用再矿化效果更为显著。

从调节菌群角度, CPP-ACP 已被证实可通过酪蛋白磷酸肽片段两亲性作用, 在牙釉质表面竞争性占据疏水结合位点, 非特异性抑制多种链球菌最初黏附, 从而延缓生物膜形成及发展过程^[31]。此外, 其所释放的大量钙离子还可使细胞膜保持稳定, 使部分产酸菌在低 pH 环境下倾向于维持生存而非大量增殖, 在一定程度上也延缓生物膜进展到严重致龋

阶段。

2.3.2 自组装肽 P11-4

自组装肽 P11-4 具有类似于天然釉原蛋白的作用, 可自发形成有序的超分子结构, 作为钙、磷离子的“支架”, 促进钙和磷酸根离子定向沉积, 实现矿化过程或者病变体再矿化^[32-33]。体外实验^[26]发现, P11-4 在釉质表面诱导出的晶面排列方向与天然釉柱一致, 实现了晶面的方向性生长而非无序堆砌。经过 P11-4 处理之后, 可以看到其表面的硬度显著提高, 说明已经修复釉质表面以下部分^[32-34], 牙釉质再矿化深度约达 200 μm ^[15]。因此, 它通过生物学的方式实现了仿生再矿化, 是龋病治疗的一大突破。

P11-4 在体外和体内均具有良好的安全性, 未见细胞毒性和免疫源性的报道^[15]。与 CPP-ACP 相比, P11-4 处理后 3 个月内钙磷比例逐渐增加, 表明有矿化发生和羟基磷灰石形成。与氟化物体外处理相比, P11-4 具有更强的再矿化能力^[35-38]。

经过 P11-4 治疗之后, 病损的颜色以及 X 线阻射性都会发生改变, 在治疗后的 6~12 个月仍保持稳定^[39]。随机对照试验表明, P11-4 联合氟化物应用, 可以进入表层以下的病损区域并且由下至上形成新的晶体, 相比于单纯使用氟化物更加安全、有效^[15]。这种联合的方法是由于氟化物可以在表面迅速并牢固地结合, 阻止脱矿的发生, 从而为亚表层提供条件恢复; 另一方面 P11-4 可以在内部形成持久性的矿化基质用于深部仿生修复, 二者在空间以及功能上相互补充。对于早期龋治疗, 治疗后可见病损范围变小, 优于氟化物涂料的效果^[40-41]; 在正畸后白斑病变中, P11-4 有更佳的再矿化作用^[39], 在随访 6~12 个月期间, 病变深层再矿化均有不同程度提升, 在光滑面及咬合面早期牙釉质龋损中, P11-4 能有效促使病变消失的同时, 增加矿化程度^[40-41]; 微 CT 进一步证实其矿化能力优于氟化物^[42]。

P11-4 与 CPP-ACP 结合具有很大优势: P11-4 可形成三维有序纤维状结构作为模板使 CPP-ACP 中钙磷离子定向沉积。研究^[43]显示, 自组装肽与酪蛋白磷酸肽-无定形氟化磷酸钙 (Casein Phosphopeptide Amorphous Calcium Phosphate Fluoride, CPP-ACPF) 的联合组, 在 1 周时已经显示出最大的再矿化作用, 修复脱矿釉质表面。而仅用 CPP-ACPF 组虽然也有一定的再矿化作用, 但远不如联合组, 在 1 周后仍存在许多缺陷以及脱矿孔洞。

有多项系统综述与 Meta 分析^[44-46]指出, 仿生再矿化效果优于其他再矿化剂。尽管它具有一定的再矿化作用, 但是其再矿化效果是否稳定可靠、是否

长久有效还需要大量临床观察才能得出结论。

2.3.3 生物聚合物支架

生物聚合物支架种类包括亲水性聚合物体系, 主要为壳聚糖基体系, 可吸附、离子螯合于牙齿表面形成物理基质, 有利于保留矿物质并促进其沉积。但是, 一般情况下它们不具备自组装模板层次上的自组装能力, 无法精确控制晶面的方向。来源于天然或重组蛋白质的生物聚合物支架可能通过模仿细胞外基质指导矿化的过程而具有较高的生物学模拟性^[47-49]。但是, 这类生物聚合物尚处于实验室的研究阶段, 在临床上的应用前景还十分有限^[50]。

3 微生态调控策略

3.1 益生菌治疗

传统的预防措施 (如氟化物以及抗菌漱口水等) 缺乏特异性, 且可能杀死有益的微生物。而益生菌是存在于食物或膳食补充剂中含有活性、有益健康微生物或酵母, 可以帮助恢复正常菌群, 是一种很有潜力的防治龋病的方法。

益生菌的作用机制不同于广谱抗生素, 主要包括以下几个方面: (1) 抑制致龋菌的黏附和增殖; (2) 竞争口腔黏膜与牙齿表面的结合位点^[51-52]; (3) 利用酶活性降解病源生物膜; (4) 利用精氨酸调节口腔 pH 值; (5) 影响局部免疫反应, 增强机体防御能力^[53-55]。而一些特定菌株, 如罗伊氏乳杆菌、鼠李糖乳杆菌以及唾液链球菌等, 则可通过竞争性排斥、利用精氨酸代谢调节酸度以及产生抗微生物产物 (如罗伊氏素和细菌素) 等方式抑制致龋菌^[56-57]。

将益生菌应用到个性化口腔护理中, 可以有针对性地调节微生态, 从“消灭病原体”转向“促进微生物群平衡”。而相关研究表明, 益生菌对于防治儿童龋病具有良好的效果^[53,58-59], 益生菌可通过乳制品、胶囊、口香糖等形式服用^[60], 弥补传统给药方法不足。

微生态与再矿化的协同作用: 益生菌利用精氨酸脱亚胺酶系统分解精氨酸产生氨, 使菌斑局部 pH 值升高, 而较高的 pH 值有利于钙磷离子过饱和并沉积下来, 从而促进再矿化发生^[61]。

目前的研究趋势有: 工程化益生菌, 例如通过基因工程技术改造的乳酸乳球菌, 能够表达针对变形链球菌的靶向抗菌肽从而提高其抗菌性能; 合生元, 即选择某种益生菌与其选择性发酵底物 (益生元, 如低聚半乳糖) 一起使用, 让益生菌更易在口腔中定植并长期定居。益生菌的选择应优先考虑易于黏附到口腔黏膜上、不能分解蔗糖、不产酸、对

多种病原体都有抑制作用并且安全的菌株。长效定植改良技术则包括构建表达齿面黏附素融合蛋白的工程菌株, 以及利用生物膜基质成分包裹益生菌形成保护性微囊。

3.2 新型抗龋分子: L-精氨酸与赖氨酸乙酰化

L-精氨酸: 精氨酸是口服益生元, 细菌通过精氨酸脱亚胺酶系统代谢精氨酸产生氨, 提高 pH, 降低酸度, 从而减少牙釉质脱矿的风险^[62]。有研究^[63]显示, L-精氨酸能够抑制主要致龋菌——变形链球菌以及白色念珠菌, 降低其悬浮繁殖能力以及生物膜形成, 减少生物膜黏附, 并抑制胞外多糖产生及产酸能力, 短期给予 L-精氨酸可显著抑制变形链球菌以及白色念珠菌的生长, 因此 L-精氨酸可能是控制变形链球菌与白色念珠菌之间相互作用以及共同致龋的新方法。

蛋白质赖氨酸乙酰化是一种蛋白质翻译后修饰, 可调节口腔微生物组。主要由于乙酰化能够影响细菌代谢、毒力、应激以及胞外聚合物产生, 进而减少生物膜形成及细菌定植^[64]。例如, 在变形链球菌中, 对乳酸脱氢酶进行乙酰化修饰可减少酸产生并降低其耐酸性, 从而减弱其致龋能力。在不同环境中, 如无氧或缺氧状态等情况下, 乙酰化可以调控代谢途径及酶活性, 让细菌更好地生存于口腔环境。这对于理解微生物的适应与致病机制具有重要意义, 也为防治口腔疾病提供了新的治疗靶点^[64]。作为一种新兴抗菌靶点, 针对细菌乙酰转移酶或去乙酰化酶 (如 CobB 同源物) 的小分子抑制剂的研发正在兴起, 通过精准调控关键毒力蛋白的乙酰化水平, 在不对共生菌造成影响的同时可特异性降低致龋菌毒性, 从而达到治疗龋病的目的, 为龋病防治开辟了非杀菌、精准减毒的新路径^[65-66]。

3.3 真菌在龋病中的作用及干预潜力

越来越多的研究显示, 以白色念珠菌为代表的真菌对龋病尤其是牙根龋病的发生发展中起到重要作用, 尤其是白色念珠菌^[67]。真菌生物膜可分泌胞外 DNA (Extracellular DNA, eDNA) 以及含有 DNA 的胞外囊泡, 这些都可以参与到生物膜基质的构建中, 并可激活细胞内环鸟苷酸-腺苷酸合成酶干扰素基因刺激因子 (Cyclic GMP-AMP Synthase-Stimulator of Interferon Genes, cGAS-STING) 信号通路。此外还可能通过 STING 途径加强炎症损伤。而且生物膜基质中 eDNA 与多糖形成的复合体可能会抑制 STING 信号传导从而产生免疫逃逸微环境。白色念珠菌与变形链球菌之间具有协同致龋作用, 在二者共存情况下更易形成致龋生物膜。它们之间协

同致病作用包括: 物理黏附、促进代谢、产酸以及交叉摄食^[68-69], 可以利用蔗糖产生胞外多糖, 增加其代谢活性, 使口腔 pH 下降, 从而提高致龋能力^[70-71]。而这些复杂的相互关系对于龋病发生过程中存在的免疫异常以及牙硬组织被破坏都起着重要作用。

针对这一协同致龋核心的干预措施也逐渐明确: (1) 抗真菌-抗菌联用法: 以低剂量传统抗真菌药物 (例如氟康唑) 联合光动力学疗法, 在较为疏松的生物膜中, 提高抗菌药物渗透并杀灭细菌的能力, “1+1>2”的协同效果显著^[72]。(2) 针对物理相互作用进行干预: 变形链球菌产生的葡萄糖转移酶 B (Glucosyltransferase B, GtfB) 可与白色念珠菌表面相结合, 促进双种生物膜的形成; 而白色念珠菌的黏附因子 Als1 和 Hwp1 对于单一生物膜的形成至关重要的作用, 可能成为未来潜在的治疗目标, 从而打破协同作用^[73]。(3) 基于 eDNA 的生物膜瓦解方法: 制备可降解真菌及细菌 eDNA 的核酸酶 (如 DNase I), 有效减少变形链球菌以及白色念珠菌的数量, 所以酶的作用应该和传统的抗菌药物结合进行, 才能起到杀灭病原微生物以及生物膜瓦解的效果^[74]。

进一步研究需集中在以下 3 个方面: (1) 开发用于致龋真菌生物膜中靶向 eDNA 或 EV 抑制剂核酸酶来抑制 STING 过度活化; (2) 探索龋中 STING 通路调节因子平衡抗真菌免疫和炎症反应; (3) 结合口腔微生物群落, 分析真菌 DNA-STING 通路在龋病进展过程中的动态调控, 从而为龋病有效防治奠定基础。

4 早期诊断与风险评估: 唾液代谢组学

唾液代谢组学是一种无创检测技术, 可用于口腔疾病筛查、监测及管理, 对口腔癌、口腔癌前病变、牙周炎和龋病中代谢变化具有指导意义。对唾液中代谢产物进行综合研究可发现特异性的生物标志物, 反映炎症、菌群紊乱及代谢异常等。

由于高通量测序技术被应用于微生物组研究, 因此唾液中的微生物有潜力成为龋病的生物标志物。Yang 等^[75]通过对 16S rRNA 测序比较 19 例活跃龋病患者和 26 例健康人的唾液, 发现龋活跃组中普雷沃氏菌富集, 且可很好地区别龋病相关的微生物和健康的微生物, 且这一发现也得到了基于全基因组测序数据的交叉验证。更重要的是, 这说明不能仅依赖单一微生物来判断是否患有龋病, 还需要考虑整个微生物群的变化才能做出判断。另外, 唾液电解

质变化也可以用来预测龋病的发生发展并可结合微生物组建立预测模型^[76]。利用这些多类代谢标志物及机器学习方法可以得到比单一临床指标更好的龋病风险预测模型, 区分出高、中、低风险人群, 进而指导不同力度、频度的预防性干预。

从分子层面看, 炎症和免疫相关转录本如 IL-1 β 、TNF- α 等, microRNA 如 miR-21、miR-31 等是早期炎症反应和恶性转化的良好标志物^[77], 牙周病引起的组织损伤可通过唾液中 MMP-8 表达增加而被发现, 在表观遗传学方面, 肿瘤抑制基因 *p16INK4a* 与 *MGMT* 的高甲基化均是口腔癌的预警信号^[78]。

尽管唾液代谢组学具有广阔的临床应用前景, 但仍存在一些问题, 例如: 特定唾液代谢物与不同的疾病之间缺乏明确的关系, 个体间差异较大, 复杂的口腔微环境, 数据分析、临床验证和技术上的困难等。然而, 随着检测技术和生物信息技术的完善, 这些问题正逐步得到解决, 使唾液代谢组学在口腔医学的精确诊断和个性化治疗方面发挥重要作用^[79]。

5 新兴材料与技术的发展

5.1 纳米药物输送系统: 靶向、高效与低毒

口腔传统给药方式存在明显缺点: 组织渗透不足、作用时间短暂、靶向性弱。纳米材料具有很好的抗菌能力、生物膜渗透性、靶向性递送以及多样的物理化学特性, 有显著的潜力能够抵抗致龋病原体 and 生物膜^[80-81]。最常见的药物递送纳米颗粒包括脂质体、固体脂质纳米颗粒、无机纳米颗粒 (纳米二氧化硅、金、银)、聚合物纳米颗粒和聚合物胶束, 纳米药物输送系统能够提升药物稳定性、溶解度和生物利用度, 同时降低全身副作用^[82]。

不同纳米递送系统的优势与劣势: 脂质体和固体脂质纳米颗粒具有良好的生物相容性, 能够有效装载两亲性药物, 但是它们的物理稳定性差, 容易发生融合和药物泄露; 无机纳米颗粒 (如介孔二氧化硅) 具有巨大的比表面积, 可调控孔径且具有良好的化学稳定性, 可负载多种活性物质, 但其是否能够在人体内被安全降解并长期储存还需要进一步研究; 聚合物纳米颗粒具有稳定的结构, 可调节缓释作用, 但其合成的过程中可能有少量有机溶剂残留; 而聚合物胶束有利于溶解疏水性药物, 但是它们一旦被稀释, 在体内就不稳定^[83]。

但是单一功能材料用于防治龋病具有一定的局限性, 在此基础上发展多功能抗龋纳米材料, 实现

对龋病的早期检测、去除以及抗菌/抗生物膜的作用, 同时又不会损害牙体硬组织, 是未来龋病治疗的新趋势^[84]。

5.2 防龋水凝胶: 多功能载体与再矿化支架

水凝胶具有独特的三维网络结构^[85]、良好的亲水性和稳定性, 可作为活性物质的载体以及再矿化载体^[86]。将传统的防龋材料与水凝胶相结合可以延长药物作用的时间, 从而更有效地防止龋病的发生和发展^[87-88]。不同水凝胶载体系统各有优缺点: 天然高分子水凝胶 (如壳聚糖、海藻酸钠) 生物相容性良好、可生物降解, 但是机械强度低, 难以控制其降解速率; 而合成高分子水凝胶 (如聚乙二醇二丙烯酸酯、聚 N-异丙基丙烯酰胺等) 的力学性质以及响应性 (如温度响应或 pH 响应) 都可精确调控, 但是它们缺少天然细胞识别位点。将传统的防龋材料与水凝胶相结合能够大大延长药物在局部停留的时间^[89]。当前防龋水凝胶涵盖益生菌负载型、抗菌型、诱导再矿化型及唾液调控型等多种类型, 可调节口腔微生态失衡, 促进牙体再矿化及实现靶向防龋^[90]。水凝胶还可以与新型抗菌方法结合使用, 比如臭氧基水凝胶联合益生菌等。另外, 最近出现的一些响应型水凝胶能够在外界因素的影响下 (如光照或者 pH 值变化) 发挥抗菌作用^[89]。

5.3 光敏纳米材料: 光动力疗法在抗菌中的应用

抗菌光动力疗法 (antimicrobial Photodynamic Therapy, aPDT) 是利用光活化光敏剂选择性地消除致龋细菌。姜黄素具有抗菌、抗真菌、抗肿瘤、抗炎等多种生物学功能^[90], 同时它也是一个天然光敏剂。纳米技术可以增强姜黄素的稳定性和生物利用率以及抗菌作用。有学者采用纳米沉淀法制备得到纳米囊泡 (即纳米姜黄素), 经过光动力激活之后, 可以明显减少菌落数量, 有望成为一种安全、创伤小的防龋药物。这种方法将天然光敏剂与可生物降解聚合物相结合, 为儿童防治龋病提供了新的思路^[91]。

但是, 光动力防龋在儿童乳牙龋的应用具有很大局限性: (1) 乳牙与恒牙牙本质小管形态的差异, 导致 aPDT 在乳牙中效果不佳, 对乳牙龋无明显作用^[92]; (2) 儿童患者的合作程度不高, aPDT 需要特定波长的光线进行定点照射一段时间, 且患儿年龄较小、唾液分泌较多, 在口腔内进行精确光照非常困难, 容易对面部正常组织造成不必要的光损伤; (3) 对已经形成的牙体缺损无法治愈, aPDT 不能恢复丢失的牙体组织, 须与再矿化或者充填等方法结

合使用。因此, aPDT更适合用于乳牙早期龋微创治疗, 在一些情况下可作为辅助性治疗方法使用。

6 遗传学与精准预防: 个性化治疗

牙釉质龋多由遗传因素和环境因素共同作用引起。已发现一些与龋易感性密切相关的基因通路: 牙釉质发育与矿化相关基因 (如 *AMELX*、*ENAM*、*AMBN*、*MMPS* 等), 其多态性会导致釉质基质合成或者矿化问题, 从而使得牙齿不能有效抵抗酸蚀; 唾液组成及功能相关基因 (如 *LPO* 基因 rs7209537, 会影响乳过氧化物酶抗菌系统; *CA6* 基因, 会改变碳酸酐酶调节唾液缓冲能力); 味觉偏好基因 (如 *TAS1R2*、*GNAT3* 等), 它们可以决定人们对甜食喜好程度, 进而影响糖分摄入量; 免疫与炎症反应基因 (如 *HLA* 复合体、*DEFB1*), 决定机体对致龋菌的免疫清除效率^[92]。位于 *ACTN2* 基因上一个单核苷酸多态性 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) (rs6656267) 也与牙齿发育有关, 影响窝沟形态。SNPs 在个体对龋病的易感性方面起关键作用^[93]。然而, 将遗传变异与龋病易感性联系起来的研究结果有限且不一致, 大部分是基于低质量证据。尽管已经有一些关于特定变异的研究报告, 但经多层次荟萃分析后, 多数结果并无统计学意义, 需谨慎解读。目前的证据也不支持利用基因标记进行风险预测或个性化干预。未来需在更大规模、更多样化的人群中开展研究, 采用统一标准定义龋病, 并整合验证这些发现。

未来改进方向为: 整合多组学数据 (基因组学、唾液代谢组学、微生物组学) 及环境暴露信息, 通过人工智能建立更为全面、多因素的龋病风险预测模型, 使原本固定遗传风险变成可以干预的风险评估得分。突破点并不是单个基因检测, 而是要研发出低成本并且准确率较高的多基因风险评分工具, 在大样本量长期随访及多种族的大规模出生队列研究中评估其准确性与可行性, 最终实现基于深层因果认知的个体化精准预防。

7 结论与未来展望

龋病管理的重点是重建并维持生物膜微生态环境以及矿化之间的“双平衡”。本研究提出的理论框架说明这两个方面不是独立存在, 而是相互关联, 互相影响: 微生态干预 (如精氨酸代谢产碱、益生菌抑制产酸) 可为再矿化提供适宜的 pH 值及离子通透性, 从而促进矿物质沉积; 而再矿化治疗 (如氟化物形成抗酸表面、P11-4 构建定向支架) 不仅能修

复牙体组织, 还能改变牙齿表面性质及其所处微环境, 进而阻止致龋生物膜重新附着, 对口腔微生物组成起到积极的作用。自组装肽进行深层仿生再矿化、工程化合生元精准微生态干预具有广阔的应用前景, 而唾液代谢组学与多基因风险评分结合可用于龋病高危人群的早期发现以及个性化的精准预防, 防龋水凝胶、纳米给药载体等新型技术也为这些联合方法提供有力的支撑。

未来的研究可以将生物膜管理和矿化调控结合起来, 而且随着人工智能的发展出现新的可能, 比如结合唾液代谢组学以及基因多态性进行龋病的风险预测和早期诊断智能化设备的研发, 还有新型抗菌剂的发现等, 从而实现对龋病的有效防控。

参考文献

- [1] SUN S, LOU Y, WENG X, et al. Dental caries prevalence and caries-associated risk factors of students aged 12-15 in Xide County of Liangshan prefecture, China: A cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2024, 14(8):e082922.
- [2] WHO guidelines approved by the guidelines review committee[M]. WHO guideline on environmentally friendly and less invasive oral health care for preventing and managing dental caries. Geneva; World Health Organization © World Health Organization 2025.
- [3] BENZIAN H, WATT R, MAKINO Y, et al. WHO calls to end the global crisis of oral health[J]. *Lancet*, 2022, 400(10367):1909-1910.
- [4] LI X, LI R, WANG H, et al. Global burden of dental caries from 1990 to 2021 and future projections[J]. *International Dental Journal*, 2025, 75(5):100904.
- [5] ADUGNA A, ABEBE G F, GIRMA D, et al. Dental caries and associated factors among preschool children in south-west ethiopia: A cross-sectional study[J]. *BMJ Paediatr Open*, 2024, 8(1): e002319.
- [6] JABEEN M, HAMEED H, RAZZAQ A A, et al. Dental caries beyond eradication: Microbiome centered and equilibrium driven therapeutic strategies[J]. *Archives of Microbiology*, 2026, 208(6): 264.
- [7] KAUR P, VYAS M, SHARMA S. Dental caries: Unveiling the state-of-the-art insights and crafting hypotheses for oral health[J]. *Current Pharmaceutical Design*, 2024, 30(34): 2667-2670.
- [8] ZHU Y, WANG Y, ZHANG S, et al. Association of polymicrobial interactions with dental caries development and prevention[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2023, 14:1162380.
- [9] 陈阿璇, 戴雯玉, 韩向龙. 应用于牙釉质的抗菌再矿化材料的研究进展[J]. *国际口腔医学杂志*, 2025, 52(5): 606-613.
- [10] CHALMERS J M. Minimal intervention dentistry: Part 1. Strategies for addressing the new caries challenge in older

- patients[J]. Journal of the Canadian Dental Association. Journal de L'Association Dentaire Canadienne, 2006, 72(5): 427-433.
- [11] CURY J A, TENUTA L M. Enamel remineralization: Controlling the caries disease or treating early caries lesions? [J]. Braz Oral Res, 2009, 23 Suppl 1:23-30.
- [12] BORGES B C, DE SOUZA BORGES J, DE ARAUJO L S, et al. Update on nonsurgical, ultraconservative approaches to treat effectively non-cavitated caries lesions in permanent teeth[J]. European Journal of Dentistry, 2011, 5(2): 229-236.
- [13] XIE Y, JIANG Y, ZHANG Y, et al. Fluoride modulates caries-linked oral microbiome dynamics in children[J]. International Dental Journal, 2025, 75:104385.
- [14] SABINE G, STEPHANIE H, ANGELIKA R, et al. Toxicity of fluoride: Critical evaluation of evidence for human developmental neurotoxicity in epidemiological studies, animal experiments and in vitro analyses[J]. Archives of Toxicology, 2020, 94(5): 1375-1415.
- [15] SCHMIDLIN P, ZOBRIST K, ATTIN T, et al. In vitro re-hardening of artificial enamel caries lesions using enamel matrix proteins or self-assembling peptides[J]. Journal of Applied Oral Science, 2016, 24(1):31-36.
- [16] HANNIG M, HANNIG C. Nanotechnology and its role in caries therapy[J]. Advances in Dental Research, 2012, 24 (2):53-57.
- [17] HUANG S, GAO S, CHENG L, et al. Remineralization potential of nano-hydroxyapatite on initial enamel lesions: An in vitro study[J]. Caries Research, 2011, 45(5):460-468.
- [18] FABRITIUS-VILPOUX K, ENAX J, HERBIG M, et al. Quantitative affinity parameters of synthetic hydroxyapatite and enamel surfaces in vitro[J]. Bioinspired, Biomimetic and Nanobiomaterials, 2019, 8(2): 141-153.
- [19] AMAECHI B T, ABDULAZEES P A, ALSHAREIF D O, et al. Comparative efficacy of a hydroxyapatite and a fluoride toothpaste for prevention and remineralization of dental caries in children[J]. BDJ Open, 2019, 5:18.
- [20] IVETTE GUANIPA ORTIZ M, GOMES DE OLIVEIRA S, DE MELO ALENCAR C, et al. Remineralizing effect of the association of nano-hydroxyapatite and fluoride in the treatment of initial lesions of the enamel: A systematic review[J]. Journal of Dentistry, 2024, 145:104973.
- [21] MUHÇI B T, EKÇI E S. Enhanced enamel remineralization by a nanohydroxyapatite-fluoride biomimetic formulation: A comparative in vitro study[J/OL]. BMC Oral Health, 2026. [2026-08-26]: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12903-026-09548-0>.
- [22] ZHANG M, HE L B, EXTERKATE R A, et al. Biofilm layers affect the treatment outcomes of naf and nano-hydroxyapatite[J]. Journal of Dental Research, 2015, 94(4): 602-607.
- [23] VENEGAS S C, PALACIOS J M, APELLA M C, et al. Calcium modulates interactions between bacteria and hydroxyapatite[J]. Journal of Dental Research, 2006, 85(12):1124-1128.
- [24] LUO W, HUANG Y, ZHOU X, et al. The effect of disaggregated nano-hydroxyapatite on oral biofilm in vitro[J]. Dental Materials, 2020, 36(7):e207-e216.
- [25] GUZMÁN-ARMSTRONG S, CHALMERS J, WARREN J J. White spot lesions: Prevention and treatment[J]. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2010, 138(6):690-696.
- [26] SEDEK E M, HOLIEL A A. Next-generation strategies for enamel repair and regeneration: Advances in biomaterials and translational challenges[J]. Tissue Engineering and Regenerative Medicine, 2025, 22(6):771-789.
- [27] ANUSAVICE K J. Present and future approaches for the control of caries[J]. Journal of Dental Education, 2005, 69 (5):538-554.
- [28] ZHOU Y, WANG Q, CUI T, et al. Comparative assessment of four treatments for post orthodontic white spot lesions over a 24-month period: A randomized controlled clinical trial[J]. BMC Oral Health, 2026, 26(1): 1495.
- [29] REYNOLDS E C. Calcium phosphate-based remineralization systems: Scientific evidence? [J]. Australian Dental Journal, 2008, 53(3):268-273.
- [30] 王静. nHA和CPP-ACP联合应用对酸蚀后釉质再矿化效果的体外实验研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023.
- [31] ROSE R. Binding characteristics of streptococcus mutans for calcium and casein phosphopeptide[J]. Caries Research, 2000, 34(5):427-431.
- [32] KIRKHAM J, FIRTH A, VERNALS D, et al. Self-assembling peptide scaffolds promote enamel remineralization[J]. Journal of Dental Research, 2007, 86(5):426-430.
- [33] KIND L, STEVANOVIC S, WUTTIG S, et al. Biomimetic remineralization of carious lesions by self-assembling peptide[J]. Journal of Dental Research, 2017, 96(7):790-797.
- [34] ALKILZY M, QADRI G, SPLIETH C H, et al. Biomimetic enamel regeneration using self-assembling peptide p(11)-4 [J]. Biomimetics (Basel), 2023, 8(3): 290.
- [35] CHEN K, LI K C, EKAMBARAM M, et al. Combined effect of a bioinspired self-assembling peptide and fluoride varnish on remineralisation of artificial early enamel caries lesion: An in vitro study[J]. Caries Research, 2024, 58(3): 173-183.
- [36] RAJ R. Comparative evaluation of remineralizing potential of four enamel remineralising agents using SEM-EDX-an in-vitro study[J]. J Oral Biol Craniofac Res, 2025, 15(1): 183-187.
- [37] SHETTY S S, NEKKANTI S. Remineralization potential of a novel biomimetic material (self-assembling peptide p (11-4)) on early enamel caries: An in vitro study[J]. Journal of Contemporary Dental Practice, 2023, 24(3):181-187.
- [38] NATH S J C, FU Y, LI K C, et al. A comparison of the

- enamel remineralisation potential of self-assembling peptides[J]. *International Dental Journal*, 2024, 74(2):187-194.
- [39] SCHLEE M, SCHAD T, KOCH J H, et al. Clinical performance of self-assembling peptide p(11)-4 in the treatment of initial proximal carious lesions: A practice-based case series[J]. *Journal of Investigative and Clinical Dentistry*, 2018, 9(1): e12286.
- [40] BRÖSELER F, TIETMANN C, BOMMER C, et al. Randomised clinical trial investigating self-assembling peptide p(11)-4 in the treatment of early caries[J]. *Clinical Oral Investigations*, 2020, 24(1): 123-132.
- [41] DOBERDOLI D, BOMMER C, BEGZATI A, et al. Randomized clinical trial investigating self-assembling peptide p(11)-4 for treatment of early occlusal caries[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 4195.
- [42] JABLONSKI-MOMENI A, KORBMACHER-STEINER H, HEINZEL-GUTENBRUNNER M, et al. Randomised in situ clinical trial investigating self-assembling peptide matrix p11-4 in the prevention of artificial caries lesions[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 269.
- [43] KAMAL D, HASSANEIN H, ELKASSAS D, et al. Complementary remineralizing effect of self-assembling peptide (p11-4) with cpp-acpf or fluoride: An in vitro study [J]. *J Clin Exp Dent*, 2020, 12(2): e161-e168.
- [44] B K A, R Y, PURANIK M P. Remineralization of early enamel caries lesions using self-assembling peptides p(11)-4: Systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 2022, 12(3):324-331.
- [45] WIERICHS R J, CARVALHO T S, WOLF T G. Efficacy of a self-assembling peptide to remineralize initial caries lesions-a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Dentistry*, 2021, 109:103652.
- [46] DAWASAZ A A, TOGOO R A, MAHMOOD Z, et al. Effectiveness of self-assembling peptide (p11-4) in dental hard tissue conditions: A comprehensive review[J]. *Polymers (Basel)*, 2022, 14(4): 792.
- [47] FAN Y, SUN Z, MORADIAN-OLDAK J. Controlled remineralization of enamel in the presence of amelogenin and fluoride[J]. *Biomaterials*, 2009, 30(4):478-483.
- [48] RUAN Q, ZHANG Y, YANG X, et al. An amelogenin-chitosan matrix promotes assembly of an enamel-like layer with a dense interface[J]. *Acta Biomaterialia*, 2013, 9(7): 7289-7297.
- [49] LI Q L, NING T Y, CAO Y, et al. A novel self-assembled oligopeptide amphiphile for biomimetic mineralization of enamel[J]. *BMC Biotechnology*, 2014, 14:32.
- [50] MAGALHÃES G A P, BARBOSA L M M, ARAÚJO S, et al. Biomimetic agents and analogs for dental remineralization: A scoping review and functional classification[J]. *Dental Materials*, 2026, 42(8):1323-1334.
- [51] ZHANG G, LU M, LIU R, et al. Inhibition of streptococcus mutans biofilm formation and virulence by lactobacillus plantarum k41 isolated from traditional sichuan pickles[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2020, 11:774.
- [52] HIBBING M E, FUQUA C, PARSEK M R, et al. Bacterial competition: Surviving and thriving in the microbial jungle [J]. *Nature Reviews: Microbiology*, 2010, 8(1):15-25.
- [53] LUO S C, WEI S M, LUO X T, et al. How probiotics, prebiotics, synbiotics, and postbiotics prevent dental caries: An oral microbiota perspective[J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2024, 10(1):14.
- [54] AGGARWAL N, KITANO S, PUAH G R Y, et al. Microbiome and human health: Current understanding, engineering, and enabling technologies[J]. *Chemical Reviews*, 2023, 123(1):31-72.
- [55] MA Z, ZUO T, FREY N, et al. A systematic framework for understanding the microbiome in human health and disease: From basic principles to clinical translation[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):237.
- [56] BANAKAR M, FERNANDES G V O, ETEMAD-MOGHADAM S, et al. The strategic role of biotics in dental caries prevention: A scoping review[J]. *Food Science and Nutrition*, 2024, 12(11):8651-8674.
- [57] NIZAMI M Z I, CHU S, CHU S, et al. Probiotics for caries prevention: A narrative review[J]. *Journal of Applied Biomaterials and Functional Materials*, 2025, 23: 22808000251376427.
- [58] SHI J, WANG Q, RUAN G, et al. Efficacy of probiotics against dental caries in children: A systematic review and meta-analysis[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2023, 63(29): 9977-9994.
- [59] INCHINGOLO A D, INCHINGOLO A M, PALUMBO I, et al. The role of probiotics in preventing dental caries: A systematic review of clinical evidence[J]. *Front Oral Health*, 2025, 6:1720036.
- [60] PIWAT S, TEANPAISAN R, MANMONTRI C, et al. Efficacy of probiotic milk for caries regression in preschool children: A multicenter randomized controlled trial[J]. *Caries Research*, 2020, 54(5-6):491-501.
- [61] LALEMAN I, TEUGHEL W. Probiotics in the dental practice: A review[J]. *Quintessence International*, 2015, 46(3): 255-264.
- [62] KURIKI N, ASAH I, SOTOZONO M, et al. Next-generation sequencing for determining the effect of arginine on human dental biofilms using an in situ model[J]. *Pharmacy (Basel)*, 2021, 9(1): 18.
- [63] GAO H Y, YANG H, WANG H M, et al. Arginine inhibits cross-kingdom interactions and synergistic cariogenicity between streptococcus mutans and candida albicans[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15:1633342.
- [64] YANG Y, HE H, LIU B, et al. Protein lysine acetylation regulates oral microorganisms[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2025, 15:1594947.
- [65] MA Q, PAN Y, CHEN Y, et al. Acetylation of lactate dehydrogenase negatively regulates the acidogenicity of streptococcus mutans[J]. *mBio*, 2022, 13(5): e0201322.

- [66] REN J, SANG Y, LU J, et al. Protein acetylation and its role in bacterial virulence[J]. Trends in Microbiology, 2017, 25(9):768-779.
- [67] JI M, XIONG K, FU D, et al. The landscape of the microbiome at different stages of root caries[J]. Clinical Oral Investigations, 2025, 29(4):217.
- [68] DU Q, REN B, ZHOU X, et al. Cross-kingdom interaction between candida albicans and oral bacteria[J]. Frontiers in Microbiology, 2022, 13:911623.
- [69] LI Y, HUANG S, DU J, et al. Current and prospective therapeutic strategies: Tackling candida albicans and streptococcus mutans cross-kingdom biofilm[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13:1106231.
- [70] HE J, KIM D, ZHOU X, et al. Rna-seq reveals enhanced sugar metabolism in streptococcus mutans co-cultured with candida albicans within mixed-species biofilms[J]. Frontiers in Microbiology, 2017, 8:1036.
- [71] XIAO J, ZENG Y, RUSTCHENKO E, et al. Dual transcriptome of streptococcus mutans and candida albicans interplay in biofilms[J]. Journal of Oral Microbiology, 2023, 15(1): 2144047.
- [72] HSIEH Y H, ZHANG J H, CHUANG W C, et al. An in vitro study on the effect of combined treatment with photodynamic and chemical therapies on candida albicans[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2018, 19(2): 337.
- [73] MARTORANO-FERNANDES L, GOODWINE J S, RICOMINI-FILHO A P, et al. Candida albicans adhesins als1 and hwp1 modulate interactions with streptococcus mutans[J]. Microorganisms, 2023, 11(6): 1391.
- [74] KARYGIANNI L, ATTIN T, THURNHEER T. Combined dnase and proteinase treatment interferes with composition and structural integrity of multispecies oral biofilms[J]. Journal of Clinical Medicine, 2020, 9(4): 983.
- [75] YANG F, ZENG X, NING K, et al. Saliva microbiomes distinguish caries-active from healthy human populations[J]. The ISME Journal, 2012, 6(1):1-10.
- [76] ZHANG Y, HUANG S, JIA S, et al. The predictive power of saliva electrolytes exceeds that of saliva microbiomes in diagnosing early childhood caries[J]. Journal of Oral Microbiology, 2021, 13(1):1921486.
- [77] KUMARI S, SAMARA M, AMPADI RAMACHANDRAN R, et al. A review on saliva-based health diagnostics: Biomarker selection and future directions[J]. Biomedical Materials and Devices, 2024, 2(1): 121-138.
- [78] DOMOKOS Z, SIMON F, UHRIN E, et al. Evaluating salivary mmp-8 as a biomarker for periodontal diseases: A systematic review and meta-analysis[J]. Heliyon, 2024, 10(22): e40402.
- [79] ZHAO X, CHEN X, LU Y, et al. Saliva metabolomics: A non-invasive frontier for diagnosing and managing oral diseases[J]. Journal of Translational Medicine, 2025, 23(1): 582.
- [80] KHIZAR S, ALRUSHAID N, ALAM KHAN F, et al. Nano-carriers based novel and effective drug delivery system[J]. International Journal of Pharmaceutics, 2023, 632:122570.
- [81] QIAO L, YANG H, GAO S, et al. Research progress on self-assembled nanodrug delivery systems[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2022, 10(12):1908-1922.
- [82] TORCHILIN V P. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2014, 13(11): 813-827.
- [83] BENOIT D S W, SIMS K R, JR., FRASER D. Nanoparticles for oral biofilm treatments[J]. ACS Nano, 2019, 13(5):4869-4875.
- [84] XU K, HUANG R, LI X, et al. Nanomaterial-based synergistic strategies for combating dental caries: Progress and perspectives[J]. Nanoscale, 2025, 17(4):1874-1888.
- [85] CHEN Y, WANG X, TAO S, et al. Research advances in smart responsive-hydrogel dressings with potential clinical diabetic wound healing properties[J]. Military Medical Research, 2023, 10(1):37.
- [86] THANG N H, CHIEN T B, CUONG D X. Polymer-based hydrogels applied in drug delivery: An overview[J]. Gels, 2023, 9(7): 523.
- [87] RAFIEE A, MOZAFARI N, FEKRI N, et al. Preparation and characterization of a nanohydroxyapatite and sodium fluoride loaded chitosan-based in situ forming gel for enamel biomineralization[J]. Heliyon, 2024, 10(2): e24217.
- [88] FATHY S M, ABDELHAFEZ A, DARWESH F A, et al. Evaluation of incipient enamel-carious-like lesion treated with hydroxyapatite-chitosan nanocomposite hydrogel[J]. J World Fed Orthod, 2024, 13(5):211-220.
- [89] CHEN A, DENG S, LAI J, et al. Hydrogels for oral tissue engineering: Challenges and opportunities[J]. Molecules, 2023, 28(9): 3946.
- [90] CHEN Y, LIN S, HUANG X, et al. From biofilm control to biomimetic remineralization: Hydrogels in prevention and treatment of dental caries[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15:1663563.
- [91] ERCKMANN M C, ALMEIDA A, DOMINGUINI D, et al. Curcumin-photosensitized nanocapsules: Biocompatibility and antimicrobial evaluation in primary tooth dentin contaminated with streptococcus mutans[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2025, 15:1614363.
- [92] BAGHANI Z, KARRABI M, ASSARZADEH H. Dentition type as a determinant of microbial load reduction by antimicrobial photodynamic therapy in deep dentin caries: A systematic review and meta-analysis[J]. J Dent (Shiraz), 2024, 25(4):296-308.
- [93] CHISINI L A, CADEMARTORI M G, CONDE M C M, et al. Single nucleotide polymorphisms of taste genes and caries: A systematic review and meta-analysis[J]. Acta Odontologica Scandinavica, 2021, 79(2):147-155.