

牙釉质白垩斑再矿化治疗药物的研究进展

高伯洋¹, 谢尊玄², 刘金瑶¹, 何佳洺¹, 储顺礼³, 刘玉艳¹

(1. 吉林大学口腔医院牙体牙髓科, 吉林 长春 130021; 2. 吉林大学口腔医院口腔病理科, 吉林 长春 130021; 3. 吉林大学口腔医院口腔种植科, 吉林 长春 130021)

[摘 要] 牙釉质白垩斑 (WSLs) 是牙釉质因矿物质流失而产生的光学性质改变, 表现为白垩样外观, 是早期龋病的典型症状。再矿化治疗作为一种非侵入性早期龋损管理方法, 通过再矿化药物的应用, 诱导矿物质沉积, 使部分脱矿的牙体组织重新矿化, 从而恢复牙体结构和显微硬度。氟化物能够形成保护性“氟库”并促进氟磷灰石沉积, 当氟化物与生物材料或抗菌剂结合时, 表现出协同增强矿化修复效果并减少毒性风险的潜力; 生物矿化物质还在诱导牙釉质修复和保持生物相容性等方面表现出良好的应用前景。天然成分动植物提取物, 能够同时实现牙体硬组织再矿化和口腔微生物控制。现对氟化物、生物矿化物质和动植物提取物等再矿化治疗药物的相关研究进行综述, 揭示各类药物的再矿化机制、应用特点、相互作用和治疗效果, 为 WSLs 的再矿化治疗提供科学依据。

[关键词] 牙釉质白垩斑; 再矿化; 氟化物; 生物矿化; 植物提取物

[中图分类号] R781.2 **[文献标志码]** A

Research progress in agents for remineralization of white spot lesions

GAO Boyang¹, XIE Zunxuan², LIU Jinyao¹, HE Jiaming¹, CHU Shunli³, LIU Yuyan¹

(1. Department of Endodontics, Stomatology Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China;
2. Department of Oral Pathology, Stomatology Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China;
3. Department of Dental Implantology, Stomatology Hospital, Jilin University, Changchun 130021, China)

ABSTRACT White spot lesions (WSLs) represent a change in the optical properties of tooth enamel due to mineral loss, manifesting as a chalky appearance and serving as an early indicator of caries. Remineralization therapy, a non-invasive approach for managing early caries, aims to restore tooth structure and microhardness by inducing mineral deposition through the application of remineralizing agents to remineralize the partially demineralized tooth tissues. Fluoride contributes by forming a protective “fluoride reservoir” and promoting the deposition of fluorapatite; when fluoride is combined with biomaterials or antimicrobial agents, they demonstrate potential to synergistically enhance mineralized restorations while reducing toxicity risks. Biomineralizing substances also show promising applications in inducing enamel repair and maintaining biocompatibility. Additionally, natural ingredients, plant and animal extracts, can

[收稿日期] 2024-10-27 [录用日期] 2024-12-11

[基金项目] 吉林省科技厅科学研究项目 (20230203065SF); 吉林省教育厅科学研究项目 (JJKH20231291KJ)

[作者简介] 高伯洋 (1999—), 女, 内蒙古自治区锡林郭勒盟人, 在读硕士研究生, 主要从事牙体牙髓病学方面的研究。

[通信作者] 储顺礼, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师 (E-mail: chusl@jlu.edu.cn);

刘玉艳, 主任医师, 副教授, 硕士研究生导师 (E-mail: yuyan@jlu.edu.cn)

effectively synchronize dental hard tissue remineralization with oral microbial control. This review examines various remineralization therapeutic agents, including fluoride, biomineralizing substances, and plant and animal extracts, and elucidates their remineralization mechanisms, application characteristics, interactions, and therapeutic effects. The findings aim to provide a foundation for the remineralization treatment of WSLs.

KEYWORDS White spot lesion; Remineralization; Fluoride; Biomineralization; Plant extract

牙釉质表面脱矿会导致牙齿表面呈现白色和不透明的白垩状外观, 这种早期病变通常被称为牙釉质白垩斑 (white spot lesions, WSLs)^[1]。根据国际龋检测与评估系统 (International Caries Detection and Assessment System, ICDAS) II 评分标准, 代码 1~3 代表初期脱矿^[2]。WSLs 是一种非自限性病变, 若未能及时干预, 极易进一步发展, 尤其在前牙区会严重影响患者的美观和口腔健康。因此, 预防和治疗 WSLs 现已成为口腔临床研究的热点。尽管目前尚无统一的治疗标准, 但根据病变程度和活跃性, 常用的干预方法包括再矿化、微磨牙、树脂渗透和修复治疗等^[3]。其中再矿化作为一种无创的修复手段, 尤其适用于浅表 WSLs 治疗, 其能够尽可能保留健康牙体组织, 并有效补充口腔环境中的钙离子和磷酸根离子, 使病变区形成更加稳定的矿化结构。因此, 再矿化疗法被公认为是早期龋病和正畸治疗后脱矿管理的首选方法。用于早期龋病再矿化治疗的药物主要包括氟化物、生物矿化物质和动植物提取物等^[4-6]。目前, 国内外关于再矿化治疗药物的综述报道主要集中于药物种类的归纳, 其内容不够全面。近年来, 随着对再矿化药物的不断研究和探索, 不同再矿化药物的作用机制得到进一步明确。现对氟化物、生物矿化物质和动植物提取物等再矿化治疗药物的作用机制进行探讨, 总结其应用特性、协同效应和治疗效果, 从而为 WSLs 的有效再矿化治疗提供理论基础和实践依据。

1 氟化物

局部氟化物应用因其广泛的适用性、便捷的使用方式以及能够在短时间内提升局部氟离子浓度的特性, 现已成为主要的再矿化处理方式。常用的氟化物制剂主要成分为氟化钠^[7]。在局部应用氟化物时, 氟离子能够与唾液中的钙离子结合, 在牙齿表面形成氟化钙沉积, 或渗入细菌和菌斑中, 形成所谓的“氟库”。当口腔环境 pH 值下降时, “氟库”会释放出氟离子和钙离子, 氟离子与游离的羟基磷

灰石 (hydroxyapatite, HA) 结合, 沉积于脱矿的牙釉质表面, 从而实现再矿化作用。同时, 氟离子能够直接进入晶体结构, 形成氟磷灰石, 从而降低牙釉质的溶解性。通过置换出的羟基与唾液中的氢离子结合, 提升口腔环境的 pH 值, 进一步促进再矿化^[8]。

基础氟化物治疗能够促进矿物质扩散至脱矿区域的空隙中, 定期外用氟化物已成为预防和治疗早期牙釉质龋的有效手段。氟化物的抗侵蚀效果与剂量呈正相关关系, 不同种类的氟化物联合应用可显著增强早期牙釉质病变的再矿化效果。研究^[9]表明: 5% 氟化钠清漆在阻止或逆转非空洞性龋方面最为有效, 且随氟离子浓度升高, 牙釉质的抗脱矿和再矿化能力均明显提高。

氟化物还可与其他生物活性物质协同作用以改善脱矿牙釉质的再矿化效果。一方面, 将氟化物与其他再矿化物质结合, 能够有效促进矿物质沉积。如在含氟复合树脂中添加再矿化促进剂, 可增强体外牙釉质中氟磷灰石的沉积, 并提高脱矿牙釉质的硬度^[10]。另一方面, 氟化物与抗菌物质的结合能够使氟离子更直接地作用于牙釉质表面, 从而显著降低微环境对维持平衡所需氟浓度的依赖, 实现抗菌和再矿化双重效果。CHEN 等^[11]将具有广谱抗菌特性的聚六亚甲基双胍 (polyhexamethylene biguanide, PHMB) 与氟化物结合, 不仅避免了高浓度氟化物的细胞毒性, 还显示出良好的抗变形链球菌活性。激光辅助的光动力氟化技术在促进脱矿牙釉质再矿化方面也取得了显著进展, 处理后的牙釉质表面粗糙度接近健康牙釉质, 同时能促进氟化物在病变区域的沉积, 这一效果优于传统氟化物处理方法^[12]。

2 生物矿化物质

生物矿化物质具有良好的安全性、稳定性和生物相容性, 能够通过诱导 HA 晶体成核而最大限度地保存牙体组织, 被广泛应用于牙本质过敏症和 WSLs 等病变的治疗^[13]。值得注意的是, 氟化物在

急性和慢性过量暴露下可能对人体组织及器官产生毒性作用,从而导致氟斑牙。因此,具有良好生物相容性的生物矿化物质被认为是氟化物的潜在替代材料。

2.1 磷酸钙类物质

2.1.1 无定形磷酸钙(amorphous calcium phosphate, ACP)及其氟化物 ACP作为HA的前体,能够在水溶液中释放出饱和水平的钙离子和磷酸根离子,因此被认为是一种有效的龋病预防及牙釉质修复材料^[14]。然而,由于ACP在水溶液中易转化为HA,其再矿化能力可能降低,因此需要将ACP与其他化学物质结合以维持其无定形态^[15]。如羧甲基壳聚糖(carboxymethyl chitosan, CMC)通过其羧基与钙离子的结合,能够稳定ACP纳米颗粒。经过稳定化处理的CMC/ACP复合物在次氯酸钠降解及嵌合肽的引导下,可在晶体化之前形成排列整齐的晶体阵列,从而实现优于氟化物的仿生矿化效果^[16]。ACP与氟化物结合形成无定形氟化磷酸钙(amorphous fluorinated calcium phosphate, AFCP)纳米颗粒,作为钙离子、磷酸根离子和氟离子的储存体,能够有效抑制牙釉质脱矿并促进再矿化^[17]。

2.1.2 酪蛋白磷酸肽(casein phosphopeptide, CPP)-ACP复合物 CPP是一种存在于牛奶和酸奶中的天然生理活性肽,其结构中含有磷酸化的丝氨酸残基,带有负电荷,能够与钙离子和磷酸根离子结合形成酪蛋白磷酸多肽钙磷复合物,从而维持钙磷离子的过饱和状态^[18]。CPP与ACP形成的复合物,即CPP-ACP复合物,如GC护牙素,已被认为是一种氟替代性再矿化剂。在低pH值环境下,菌斑中的CPP-ACP复合物能够释放游离钙离子和磷酸根离子,磷酸根离子与氢离子结合形成磷酸氢盐或磷酸二氢盐,进而中和细菌代谢产生的酸。同时,钙离子的释放可维持菌斑液中的钙离子饱和状态,抑制牙釉质脱矿并促进其再矿化^[19]。研究^[20]显示:将纳米材料[氧化石墨烯(graphene oxide, GO)和石墨烯量子点(graphene quantum dots, GQDs)]结合到CPP-ACP复合物制剂中,可以显著增强其抑菌效果和抑制脱矿的能力。然而,关于CPP-ACP复合物的再矿化效果,现有研究报道存在争议。研究^[21]显示:CPP-ACP复合物具有良好的再矿化能力,但其效果相较于氟化氨银(silver diamine fluoride, SDF)/碘化钾存在差距。另一项

系统综述^[22]对相关临床试验研究进行了探讨,结果表明:尚无科学证据支持CPP-ACP复合物对WSLs的疗效。因此,仍需要开展更多长期跟踪的临床试验。

CPP-ACP复合物与氟化物间还可能存在协同作用。SAADY等^[23]发现:氟化亚锡[tin(II) fluoride, SnF₂]与CPP-ACP复合物联合应用与单独使用任何一种成分比较,增强牙釉质的抗侵蚀能力疗效更佳。CPP-AFCP复合物在低pH值环境下以及再矿化光滑表面WSLs方面的效果优于含氟清漆和CPP-ACP复合物^[24]。然而,一项荟萃分析^[25]表明:通过荧光合成法和肉眼观察法估算,与单独使用氟化物比较,CPP-ACP复合物与氟化物的组合在改善WSLs方面并未显示出明显优势。这与HANDA等^[26]的临床试验研究结果相一致。上述差异可能源于纳入研究中的氟化物浓度、剂型和剂量存在高度差异性,以及随访时间(最长仅6个月)相对较短,且每个时间点的样本数较少^[25]。日常所用的含氟牙膏Clinpro™ Tooth Crème中也含有氟化磷酸三钙,可为牙釉质提供进一步的保护^[26]。因此,需要进行高质量、大样本和长期随访的临床试验研究,并采用更为一致的方法进行评估,以更准确地阐明CPP-ACP复合物的作用及其机制。在低龄儿童中,不含氟的CPP-ACP凝胶作为口腔卫生保健产品的应用更为安全,未发现导致恒牙氟斑牙的风险。

2.2 HA

HA,尤其是其纳米颗粒形式因小体积、高溶解度和高表面能,可附着于脱矿的乳牙和恒牙表面,并沉积钙离子和磷酸根离子。新形成的HA层与天然牙釉质晶体之间的化学键作用使其具有良好的耐磨性,已被证明是成功的再矿化剂之一^[27]。在体外实验中,HA与氟化物的联合应用能够恢复牙釉质硬度和结晶度。然而,与含CPP-AFCP复合物的牙膏比较,不同研究^[28]得出的结论不尽相同,这可能是由于治疗持续时间缺乏标准化。因此,仍需更多具有类似应用方案的研究以验证其效果。

2.3 生物活性玻璃(bioactive glass, BAG)

BAG 45S5是一种广泛应用于骨移植的材料,因其富含钙磷成分,已被引入口腔领域,其应用包括通过封闭牙本质小管治疗牙本质敏感症,以及通过再矿化修复因牙齿漂白引起的牙釉质脱矿等。

BAG能够迅速与牙齿表面结构结合, 形成HA, 进而促进牙釉质的再矿化^[29]。研究^[30]表明: BAG与釉基质蛋白衍生物(enamel matrix derivative, EMD)及含氟清漆的结合展现出与单独使用含氟清漆相当的牙釉质再矿化能力。体外再矿化实验研究^[31]显示: 含CPP-ACP复合物的BAG处理的牙釉质显微硬度强于含CPP-AFPC复合物。

2.4 聚(氨基胺)树枝状聚合物[poly(amido amine) dendrimer, PAMAM]

PAMAM因其结构和功能的独特性, 被誉为“人造蛋白质”, 其改性形式能够吸附于受损牙釉质表面, 诱导形成定向有序的新HA晶体, 并重建类似天然牙釉质的棱柱结构^[32], 如羧基端PAMAM-阿仑膦酸盐共轭物(carboxyl-terminated PAMAM-alendronate conjugate, ALN-PAMAM-COOH)、载和厚朴酚的PAMAM(honokiol-loaded PAMAM, PAMH)、氨基端聚PAMAM(amino-terminated PAMAM, PAMAM-NH₂)、磷酸二甲酯改性的第4代PAMAM聚合物(generation 4 phosphate-terminated PAMAM, 4G PAMAM-PO₃H₂)和4.5代羧基端PAMAM聚合物(generation 4.5 carboxyl-terminated PAMAM, 4.5G PAMAM-COOH)等。上述改性PAMAM聚合物含有大量的酰胺基团, 与在牙釉质发育过程中起重要作用的釉原蛋白在尺寸和功能上具有相似性, 因而能够在再矿化液中自组装成微带状结构。PAMAM-COOH能够作为牙釉质表面和矿化液中的有机模板, 控制新生晶体的成核位置和形态, 从而形成与天然牙釉质相似的生物仿生结构, 这为修复受损牙釉质提供了一种新途径。研究^[33-34]表明: 不同端基的PAMAM聚合物, 如PAMAM-NH₂、PAMAM-COOH和羟基端PAMAM(hydroxyl-terminated PAMAM, PAMAM-OH)在脱矿的牙釉质表面均能有效促进再矿化, 使牙釉质表面光滑并减少变形链球菌的黏附, 且PAMAM-OH诱导再矿化的能力最强, 其次为PAMAM-COOH, PAMAM-NH₂最低。

2.5 自组装肽P11-4

自组装肽P11-4是一种由11个氨基酸构成的人工合成肽。在pH值为7.5以上的水溶液中, P11-4以随机空间构象的单体形式存在, 而在低pH值环境下则转变为反平行的 β -折叠构象。在生理条件下, P11-4能够以浓度依赖的方式自我组装

形成纤维结构。该肽对唾液中的钙离子具有较高的亲和力, 能够有效促进牙釉质表面下脱矿区域的再矿化。研究^[35]显示: P11-4的低黏度使其能够渗透到WSLs的脱矿孔隙中, 并自组装为黏性纤维支架, 其阴离子基团能够吸引钙离子, 促进HA晶体的形成, 这一作用机制与天然牙釉质的形成过程相似。

研究^[36-37]显示: P11-4的再矿化能力随着时间的延长而增强, 并在与其他再矿化药物联合应用时表现出协同效应。然而, GOLLAND等^[38]研究显示: P11-4在脱矿的牛牙釉质上应用并未显著促进再矿化或晶体的形成。MEMARPOUR等^[39]研究显示: P11-4处理后牙釉质表面的微硬度百分比最低。造成上述差异的原因可能在于P11-4不含钙离子或磷酸根离子, 且各研究的再矿化时间和随访时间不同, 可能不足以准确检测牙釉质矿物质含量的变化。因此, 关于P11-4的长期治疗效果仍需进一步观察。

2.6 釉原蛋白衍生肽(amelogenin-derived peptide, ADP)

ADP是一种有效的界面锚, 使界面富含强键合离子, 引导原位成核, 从而实现牙釉质的外延生长, 恢复高度定向的结构和机械性能, 使其达到与天然牙釉质相近的水平。ADP[谷氨酰胺-脯氨酸(glutamine-proline, QP) 5]由两部分构成: N端的QP-X重复序列(QP-X repeat motifs, QPX) 5和C尾结构域。在无牙釉质界面的再矿化溶液中, 游离的QP5能够通过其2个功能域吸附并修饰成核矿物的表面, 稳定ACP, 并抑制溶液中的自发成核和矿化。然而, 当存在牙釉质界面时, QP5通过带负电荷的C尾结构域以更多样和无序的构象, 优先通过静电作用吸附于牙釉质表面, 随后从溶液中募集钙离子, 并作为HA在牙釉质上进行成核、生长和定向模板, 从而促进牙釉质的仿生再矿化^[40]。研究^[41-42]显示: ADP与壳聚糖(chitosan, CS)结合可以模仿牙釉质的再生, 其中ADP P26单独使用时的再矿化效果优于P26-CS复合物, 而ADP QP5与CS联合使用时, 其对生物膜的抑制和促再矿化效果均优于单独使用任一物质以及氟化钠的效果。上述研究结果的不同可能与各研究中所选用的ADP种类以及再矿化时间的差异有关, 因此需进一步完善研究, 以深入探讨各种ADP的再矿化能力。

3 植物提取物

从天然产品(五倍子、葡萄籽、茶和芦荟等)提取的活性化合物富含多酚成分,可与HA结合,并且展示出良好的生物相容性和抗菌性能,具有成为氟化物替代品的潜力^[43]。

3.1 五倍子提取物(*galla chinensis extract*, GCE)

五倍子是一种传统中药,主要由五倍子蚜虫寄生于盐肤木或青麸杨等植物的嫩枝后形成的虫瘿制成,其主要活性成分没食子酸(gallic acid, GA)是一种有机酚酸,具有抗炎、抗氧化、抗病毒、抗衰老和抑制破骨细胞等药理活性,尤其在抗肿瘤和预防骨质流失方面表现优异。研究^[44]表明:GA在口腔领域具有抑制致龋菌活性、防止菌斑生物膜形成、预防牙体硬组织脱矿以及促进再矿化的作用。

GCE或GA可以通过牙釉质表面微孔渗透至龋损内部,促进钙离子沉积,并调节晶体的形态和结构,从而加速早期龋齿的再矿化过程。研究^[45]表明:GA的羟基能够与钙结合形成GA-HA单元,其自身所呈电负性和芳基环之间的 π - π^+ 相互作用可能是促进HA晶体自组装的重要因素。牙釉质有机基质在五倍子再矿化潜能中扮演重要角色,五倍子的主要成分单宁酸和GA的羧基能够与牙釉质有机基质结合,阻塞矿物质离子的扩散途径,从而促进矿物质离子的沉积^[46]。

GCE与GA的再矿化效果存在差异。经GA处理后,矿物质沉积主要集中于表层,且再矿化后的牙釉质耐磨性较差;而经GCE处理后,更多的矿物质沉积于病变体内部^[47]。为实现矿物质沉积的均匀分布, HUANG等^[48]将GCE与n-HA联合应用,二者表现出协同作用,使病变外层与病变体内部均能获得良好的矿物质沉积。不同分离方法提取的GCE成分和防龋效果可能存在差异。HUANG等^[49]研究显示:单宁酸含量较高的五倍子乙醇提取物与以GA为主要成分的水提取物比较,具有更高的防龋潜力。然而,该研究并未探究单纯GA处理的作用,未能充分比较单宁酸与单纯GA的再矿化效果,因此对这2种成分的作用机制和效果评价仍需进一步研究。

不仅短期的体内外研究均显示GCE和GA具有良好的再矿化效果,一项长期体外实验研究^[50]也进一步证实了GCE能够通过延缓牙釉质表层的再矿化,促进离子向病变体的转运,对晚期牙釉质

龋也展现出良好的再矿化效果。尽管目前研究显示GCE和GA的再矿化效果弱于氟化钠,但其作为一种非氟防龋药物,仍具有重要的研究价值和应用前景。将GCE与氟化物联合使用,可能实现更佳的协同再矿化效果。

3.2 葡萄籽提取物(*grape seed extract*, GSE)

GSE是一种具有抗菌特性的草药成分,被广泛认为是控制口腔疾病的安全替代品,尤其适用于无创治疗牙釉质病变。GSE主要活性成分包括原花青素(proanthocyanidins, PAs)和GA。PAs广泛存在于水果、蔬菜、坚果、种子和花卉中,是一种天然植物代谢产物,具有抗氧化和清除自由基的特性,可抑制变形链球菌的酸生成和菌斑生物膜的生长^[51]。GSE的再矿化机制包括:①PAs与胶原蛋白相互作用形成复合物,导致胶原蛋白交联的增加;交联胶原的末端羧基和胺基与HA晶体表面的离子结合,从而促进HA的生长;②GA与钙离子相互作用,调节晶体的大小和形态^[52]。研究^[52-53]显示:GSE的再矿化作用显著优于CPP-AFPC复合物和磷酸三钙,其对表面及表面下人工牙釉质病变的再矿化效果与氟化钠相当。

3.3 其他植物提取物

茶科植物的叶子和茶汤中含有高浓度的氟化物。研究^[54]表明:受试者咀嚼含有绿茶提取的氟化物的口香糖,能够增强牙釉质龋的再矿化能力和抗酸能力。GUTIÉRREZ-PRIETO等^[55]研究表明:哥伦比亚的瓜尤萨冬青和薄缘胡椒植物提取物具有促进牙体硬组织再矿化的潜力,这是由于它能够诱导磷酸盐和正磷酸盐矿物质的沉积。研究^[56]显示:使用芦荟溶液处理脱矿牙釉质后,牙釉质的密度和表面硬度均有所改善,且在10 d后效果更加明显。此外,生姜、蜂蜜和苦巧克力也表现出对早期牙釉质龋的高再矿化潜力^[57]。土耳其虫瘿提取物(Turkish gall extract, TGE)再矿化机制与GCE一致,其富含多酚化合物。TGE中的多酚羟基可与牙齿表面的磷酸基结合,吸引钙离子,作为再矿化的成核位点。多酚中羟基的数量越多,其结合能越强,吸附钙离子的能力也越强^[58]。

4 动物提取物

一些动物提取物也显示出良好的再矿化效果。研究^[59]显示:发酵虾酱因富含钙离子,可以降低罗望子汁的侵蚀潜力,并使软化的牙釉质重新硬化,在体外显著降低牙齿的腐蚀程度。从废弃鲍鱼壳中

分离出的鲍鱼水溶性基质 (abalone water-soluble matrix, AWSM) 含有 1.53% 的鲍鱼水溶性蛋白 (abalone water-soluble protein, AWSP) 和 2.04% 的鲍鱼水溶性多糖 (abalone water-soluble polysaccharide, AWSPs), 可作为有机模板诱导 HA 的定向有序组装, 在体外成功实现了牙齿缺损的自愈合生物矿化, 且其对腐蚀牙釉质的再矿化效果与 AWSM 的浓度呈正相关关系^[60]。

5 总结与展望

通过无创方式恢复牙釉质的正常结构是 WSLs 治疗的重要手段, 寻找安全有效的再矿化药物仍是当前亟待解决的关键问题。本文作者通过探讨各类再矿化药物治疗 WSLs 的作用机制, 评估不同再矿化药物的优缺点, 为临床医生提供了多种再矿化治疗方案。

无创修复技术在牙釉质脱矿治疗中的应用前景广阔, 未来的研究应重点关注开发低毒性、绿色环保的再矿化药物, 以降低对机体和环境的潜在危害, 提升治疗的安全性和可持续性。此外, 还需进一步探究不同药物联合应用的机制, 以通过协同作用优化治疗效果。与此同时, 结合精准药物递送系统, 可以实现对病变部位的靶向治疗, 减少对健康组织的干扰。综上所述, 上述策略将更有效地支持个体化治疗方案的制定, 进一步提高对 WSL 的预防和治疗效果。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

高伯洋和谢尊玄参与资料收集及论文撰写, 刘金瑶和何佳洺参与资料整理, 储顺礼和刘玉艳参与论文审阅及修改。

[参考文献]

- [1] BOUROUNI S, DRITSAS K, KLOUKOS D, et al. Efficacy of resin infiltration to mask post-orthodontic or non-post-orthodontic white spot lesions or fluorosis-a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Oral Investig, 2021, 25(8): 4711-4719.
- [2] KOBEISSI R, BADR S B, OSMAN E. Effectiveness of self-assembling peptide P₁₁-4 compared to tricalcium phosphate fluoride varnish in remineralization of white spot lesions: a clinical randomized trial [J]. Int J Clin Pediatr Dent, 2020, 13(5): 451-456.
- [3] SHAN D, HE Y W, GAO M Y, et al. A comparison of resin infiltration and microabrasion for postorthodontic white spot lesion [J]. Am J Orthod Dentofac Orthop, 2021, 160(4): 516-522.
- [4] BENSON P E, PARKIN N, MILLETT D T, et al. Fluorides for the prevention of white spots on teeth during fixed brace treatment [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2004(3): CD003809.
- [5] AIMUTIS W R. Bioactive properties of milk proteins with particular focus on anticariogenesis [J]. J Nutr, 2004, 134(4): 989S-995S.
- [6] FAN Y W, NELSON J R, ALVAREZ J R, et al. Amelogenin-assisted *ex vivo* remineralization of human enamel: Effects of supersaturation degree and fluoride concentration [J]. Acta Biomater, 2011, 7(5): 2293-2302.
- [7] AGARWAL D, PUROHIT B, RAVI P, et al. Effectiveness of topical fluorides in prevention of radiation caries in adults: a systematic review and meta-analysis [J]. Oral Oncol, 2022, 129: 105869.
- [8] MARGOLIS H C, MORENO E C. Physicochemical perspectives on the cariostatic mechanisms of systemic and topical fluorides [J]. J Dent Res, 1990, 69(2_suppl): 606-613.
- [9] URQUHART O, TAMPI M P, PILCHER L, et al. Nonrestorative treatments for caries: systematic review and network meta-analysis [J]. J Dent Res, 2019, 98(1): 14-26.
- [10] TANAKA T, KOBAYASHI T, TAMENORI Y, et al. Phosphoryl oligosaccharides of calcium enhance mineral availability and fluorapatite formation [J]. Arch Oral Biol, 2019, 101: 135-141.
- [11] CHEN Y D, SHU C, DUAN Z H, et al. Synthesis and characterization of an anti-caries and remineralizing fluorine-containing cationic polymer PHMB-F [J]. Biomater Sci, 2021, 9(6): 2009-2019.
- [12] TISLER C E, MOLDOVAN M, PETEAN I, et al. Human enamel fluorination enhancement by photodynamic laser treatment [J]. Polymers, 2022, 14(14): 2969.
- [13] HASSANI A R, BALADI M, AMIRI M, et al. Effectiveness of plant-mediated synthesis of hydroxyapatite nano-particles impregnated in *Pistachio oleogum* resin on mineral contents of human teeth. An *in situ* single-blind controlled study [J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2023, 148: 106155.
- [14] DAI D N, WANG J R, XIE H S, et al. An epigallocatechin gallate-amorphous calcium

- phosphate nanocomposite for caries prevention and demineralized enamel restoration[J]. *Mater Today Bio*, 2023, 21: 100715.
- [15] YAN J R, YANG H Y, LUO T, et al. Application of amorphous calcium phosphate agents in the prevention and treatment of enamel demineralization [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 853436.
- [16] XIAO Z H, QUE K H, WANG H R, et al. Rapid biomimetic remineralization of the demineralized enamel surface using nano-particles of amorphous calcium phosphate guided by chimaeric peptides[J]. *Dent Mater*, 2017, 33(11): 1217-1228.
- [17] ZHANG Z X, SHI Y, ZHENG H Y, et al. A hydroxypropyl methylcellulose film loaded with AFPP nanoparticles for inhibiting formation of enamel white spot lesions[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16: 7623-7637.
- [18] FERRAZZANO G F, CANTILE T, QUARTO M, et al. Protective effect of yogurt extract on dental enamel demineralization *in vitro*[J]. *Aust Dent J*, 2008, 53(4): 314-319.
- [19] INDRAPRIYADHARSHINI K, MADAN KUMAR P D, SHARMA K, et al. Remineralizing potential of CPP-ACP in white spot lesions-A systematic review[J]. *Indian J Dent Res*, 2018, 29(4): 487-496.
- [20] LU C, ZHANG Y Y, PENG S M, et al. Effects of graphene oxide and graphene quantum dots on enhancing CPP-ACP anti-caries ability of enamel lesion in a biofilm-challenged environment[J]. *J Dent*, 2024, 149: 105319.
- [21] İLİSULU S C, GÜRCAN A T, ŞİŞMANOĞLU S. Remineralization efficiency of three different agents on artificially produced enamel lesions: a micro-CT study[J]. *J Esthet Restor Dent*, 2024, 36(11): 1536-1546.
- [22] YAZARLOO S, ARAB S, MIRHASHEMI A H, et al. Systematic review of preventive and treatment measures regarding orthodontically induced white spot lesions[J]. *Dent Med Probl*, 2023, 60(3): 527-535.
- [23] AL SAADY D, HALL C, EDWARDS S, et al. Erosion-inhibiting potential of the stannous fluoride-enriched CPP-ACP complex *in vitro* [J]. *Sci Rep*, 2023, 13: 7940.
- [24] LLENA C, LEYDA A M, FORNER L. CPP-ACP and CPP-ACFP versus fluoride varnish in remineralisation of early caries lesions. A prospective study[J]. *Eur J Paediatr Dent*, 2015, 16(3): 181-186.
- [25] GOLZIO NAVARRO CAVALCANTE B, SCHULZE WENNING A, SZABÓ B, et al. Combined casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate and fluoride is not superior to fluoride alone in early carious lesions: a meta-analysis [J]. *Caries Res*, 2024, 58(1): 1-16.
- [26] HANDA A, CHENGAPPA D, SHARMA P, et al. Effectiveness of Clinpro Tooth Crème in comparison with MI Varnish with RECALDENT™ for treatment of white spot lesions: a randomized controlled trial[J]. *Clin Oral Investig*, 2023, 27(4): 1473-1481.
- [27] XU X Y, WANG N, WU M Z, et al. Programmed antibacterial and mineralization therapy for dental caries based on zinc-substituted hydroxyapatite/alendronate-grafted polyacrylic acid hybrid material[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2020, 194: 111206.
- [28] 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]. *J Dent*, 2024, 145: 104973.
- [29] QIU L, LU Y, DONG H D, et al. Enhanced effect of a novel bioactive glass-ceramic for dental application [J]. *Clin Oral Investig*, 2023, 27(5): 2027-2040.
- [30] SARIALIOĞLU GUNGÖR A, DALKILIÇ E, ALKAN E, et al. Enamel matrix derivative, 58S5 bioactive glass, and fluoride varnish for enamel remineralization: a multi-analysis approach [J]. *Oper Dent*, 2024, 49(3): 353-363.
- [31] AKBARZADE T, FARMANY A, FARHADIAN M, et al. Synthesis and characterization of nano bioactive glass for improving enamel remineralization ability of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP)[J]. *BMC Oral Health*, 2022, 22(1): 525.
- [32] SANKA S M, RAMAR K. Examining the effectiveness of polyamidoamine (PAMAM) dendrimers for enamel lesion remineralization: a systematic review[J]. *Cureus*, 2024, 16(7): e64490.
- [33] JIA L L, TAO S Y, YANG J J, et al. Adhesion of *Streptococcus mutans* on remineralized enamel surface induced by poly(amido amine) dendrimers[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021, 197: 111409.
- [34] FAN M L, ZHANG M, XU H H K, et al. Remineralization effectiveness of the PAMAM dendrimer with different terminal groups on artificial initial enamel caries *in vitro*[J]. *Dent Mater*, 2020,

- 36(2): 210-220.
- [35] KIND L, STEVANOVIC S, WUTTIG S, et al. Biomimetic remineralization of carious lesions by self-assembling peptide[J]. J Dent Res, 2017, 96(7): 790-797.
- [36] ANDRADE R M P M, LIMA T O, MENEZES-OLIVEIRA M A, et al. Clinical evaluation of the immediate masking effect of enamel white spot lesions treated with an infiltrant resin[J]. Int J Esthet Dent, 2020, 15(3): 306-316.
- [37] XIE Z X, YU L, LI S N, et al. Comparison of therapies of white spot lesions: a systematic review and network meta-analysis[J]. BMC Oral Health, 2023, 23(1): 346.
- [38] GOLLAND L, SCHMIDLIN P R, SCHÄTZLE M. The potential of self-assembling peptides for enhancement of *in vitro* remineralisation of white spot lesions as measured by quantitative laser fluorescence[J]. Oral Health Prev Dent, 2017, 15(2): 147-152.
- [39] MEMARPOUR M, RAZMJOUEI F, RAFIEE A, et al. Remineralization effects of self-assembling peptide P₁₁-4 associated with three materials on early enamel carious lesions: an *in vitro* study[J]. Microsc Res Tech, 2022, 85(2): 630-640.
- [40] HU D, REN Q, LI Z C, et al. Unveiling the mechanism of an amelogenin-derived peptide in promoting enamel biomimetic remineralization[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 253(Pt 7): 127322.
- [41] MUKHERJEE K, CHAKRABORTY A, SANDHU G, et al. Amelogenin peptide-chitosan hydrogel for biomimetic enamel regrowth[J]. Front Dent Med, 2021, 2: 697544.
- [42] REN Q, LI Z C, DING L J, et al. Anti-biofilm and remineralization effects of chitosan hydrogel containing amelogenin-derived peptide on initial caries lesions[J]. Regen Biomater, 2018, 5(2): 69-76.
- [43] NEWMAN D J. Natural products as leads to potential drugs: an old process or the new hope for drug discovery?[J]. J Med Chem, 2008, 51(9): 2589-2599.
- [44] ZHANG T T, GUO H J, LIU X J, et al. *Galla chinensis* compounds remineralize enamel caries lesions in a rat model[J]. Caries Res, 2016, 50(2): 159-165.
- [45] TANG B, YUAN H, CHENG L, et al. Effects of Gallic acid on the morphology and growth of hydroxyapatite crystals[J]. Arch Oral Biol, 2015, 60(1): 167-173.
- [46] ZHANG L L, ZOU L, LI J Y, et al. Effect of enamel organic matrix on the potential of *Galla chinensis* to promote the remineralization of initial enamel carious lesions *in vitro*[J]. Biomed Mater, 2009, 4(3): 034102.
- [47] CHENG L, LI J Y, HAO Y Q, et al. Effect of compounds of *Galla chinensis* on remineralization of enamel surface *in vitro*[J]. Arch Oral Biol, 2010, 55(6): 435-440.
- [48] HUANG S B, GAO S S, CHENG L, et al. Combined effects of nano-hydroxyapatite and *Galla chinensis* on remineralisation of initial enamel lesion *in vitro*[J]. J Dent, 2010, 38(10): 811-819.
- [49] HUANG X L, DENG M, LIU M D, et al. Comparison of composition and anticaries effect of *Galla chinensis* extracts with different isolation methods[J]. Open Dent J, 2017, 11(1): 447-459.
- [50] CHENG L, TEN CATE J M. Effect of *Galla chinensis* on the *in vitro* remineralization of advanced enamel lesions[J]. Int J Oral Sci, 2010, 2(1): 15-20.
- [51] ELGAMILY H M, EL-SAYED S M, EL-SAYED H S, et al. Laboratory evaluation of anti-plaque and remineralization efficacy of sugarless probiotic jelly candy supplemented with natural nano prebiotic additive[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 10977.
- [52] HAMEED H M, EL-TAHLAWY A A, SANIOUR S H. Assessment of the remineralizing efficacy of grape seed extract *vs* sodium fluoride on surface and subsurface enamel lesions: an *in vitro* study[J]. J Contemp Dent Pract, 2022, 23(12): 1237-1244.
- [53] DESAI S P, RAO D, PANWAR S, et al. An *in vitro* comparative evaluation of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate fluoride, tricalcium phosphate and grape seed extract on remineralization of artificial caries lesion in primary enamel[J]. J Clin Pediatr Dent, 2022, 46(5): 72-80.
- [54] SUYAMA E, TAMURA T, OZAWA T, et al. Remineralization and acid resistance of enamel lesions after chewing gum containing fluoride extracted from green tea[J]. Aust Dent J, 2011, 56(4): 394-400.
- [55] GUTIÉRREZ-PRIETO S J, SEQUEDA-CASTAÑEDA L G, PENEDO-JARAMILLO G M, et al. *In vitro* mineral apposition analysis of two Colombian plant extracts on *Amelogenesis imperfecta* teeth[J]. Clin Exp Dent Res, 2022, 8(1): 336-349.
- [56] AL-SHAIBANI M, AL-SAFFAR M, MAHMOOD A. The impact of aloe vera gel on remineralization of the tooth and its effect against *enterococcus faecalis*: an *in vitro* study[J]. Georgian Med News, 2023(338): 63-68.

-
- [57] CELIK Z C, YAVLAL G O, YANIKOGLU F, et al. Do ginger extract, natural honey and bitter chocolate remineralize enamel surface as fluoride toothpastes? an *In-vitro* study[J]. Niger J Clin Pract, 2021, 24(9): 1283-1288.
- [58] XU Y, GUAN J W, WANG Q, et al. Mussel-inspired caries management strategy: constructing a tribioactive tooth surface with remineralization, antibiofilm, and anti-inflammation activity [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2023, 15(12): 15946-15964.
- [59] CHUENARROM C, BENJAKUL P. Dental erosion protection by fermented shrimp paste in acidic food[J]. Caries Res, 2010, 44(1): 20-23.
- [60] WEN Z L, CHEN J D, WANG H L, et al. Abalone water-soluble matrix for self-healing biomineralization of tooth defects[J]. Mater Sci Eng C, 2016, 67: 182-187.