

• 专家笔谈 •

龋病阻断理论及其相关技术和材料的研究进展

张旭

天津医科大学口腔医学院·口腔医院 天津市口腔软硬组织修复再生重点实验室

天津医科大学口腔研究所 天津 300070

[摘要] 龋病是口腔内常见的一种慢性感染性疾病，与全身多种疾病密切相关。龋病阻断理论的提出为早期龋病的治疗和预防提供了全新的思路，新型龋病阻断生物材料应具备主动对抗致龋菌感染、再矿化牙体硬组织、良好渗透性等技术特点，以期在龋病早期阶段阻断疾病的发展并一定程度上修复牙体硬组织缺损。本文综述了龋病阻断理论及其相关技术和材料的研究进展，以期为新型龋病阻断技术及材料的研究提供思路。

[关键词] 龋病阻断；抗菌；再矿化；渗透性

[中图分类号] R781.1 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2026121



本文链接

OSID 码

Research advances in interrupting dental caries and related technologies and materials

Zhang Xu

Tianjin Medical University School and Hospital of Stomatology & Tianjin Key Laboratory of Oral Soft and Hard Tissues Restoration and Regeneration, Tianjin Medical University Institute of Stomatology, Tianjin 300070, China

Supported by: National Key Research and Development Program of China (2022YFC2405900, 2022YFC2405902)

Correspondence: Zhang Xu, Email: zhxdn@126.com

[Abstract] Dental caries is a common chronic infectious disease in the oral cavity, and it is closely associated with various systemic diseases. The introduction of the caries prevention theory has provided a new approach for the treatment and prevention of early-stage caries. Novel biomaterials for caries prevention should possess technical characteristics, such as actively combating cariogenic bacterial infections, promoting remineralization of dental hard tissues, and exhibiting good permeability, to halt disease progression in the early stages of caries and, to some extent, repair defects in dental hard tissues. In this article, the theory of caries prevention and its related techniques and materials are reviewed to provide insights for the research and development of new technologies and materials for caries prevention.

[Key words] interrupting dental caries; antibacterial; remineralization; infiltration

龋病作为全球最普遍的口腔疾病，几乎在所有年龄、性别、种族、地区和职业的不同个体中发生。世界卫生组织将其归类为需要预防和治疗

[收稿日期] 2025-10-15; **[修回日期]** 2026-01-10

[基金项目] 国家重点研发计划 (2022YFC2405900, 2022YFC2405902)

[第一作者] 张旭, 教授, 博士, Email: zhxdn@126.com

[通信作者] 张旭, 教授, 博士, Email: zhxdn@126.com

疾病关系密切，是人类重点防治的非传染性疾病之一^[2-3]。龋损主要归因于获得性薄膜中致龋菌的定植，尤其是变异链球菌的作用。细菌通过代谢食物中的碳水化合物产生酸性物质，扰乱了牙齿硬组织中脱矿与再矿化之间微妙的平衡，导致牙齿结构损坏。由于龋齿的直接病因是细菌感染，因此使用抗菌药物成为预防和管理龋齿的重要策略。与此同时为了纠正脱矿与再矿化之间的失衡，龋齿治疗材料必须优先考虑牙体硬组织的再矿化过程，通过非侵入性或微创手段有效地封闭病变区域，从而阻止龋齿的进一步发展。因此龋病阻

断 (interrupting dental caries) 的概念应运而生, 不同于单纯中断龋病进程, 龋病阻断技术旨在利用具有再矿化能力、抗菌功效和渗透性的生物材料和临床技术来中止龋齿进展。

在此背景下, 笔者课题组进一步总结了龋病阻断理论的内涵, 龋病阻断是一种基于微创理念的早期龋病管理策略。核心是通过抗菌与仿生矿化技术和生物材料的融合, 主动重塑龋损部位微生态平衡和强化再矿化治疗, 最大限度的保留健康牙体组织, 实现龋损静止, 并一定程度恢复牙体硬组织的天然成分和结构。同时, 伴随着对龋病病因的深入研究, Chen 等^[4]发现: 单一的致病菌理论并不能全面地反映疾病与微生物的关系, 从而提出口腔“核心微生物组”概念。在龋病发生发展过程中, 龋病“核心微生物组”指的是那些在龋损中与疾病密切相关的关键微生物群体。然而, 目前的龋病阻断概念主要基于较为单一的致病菌理论, 未充分考虑龋病“核心微生物组”

所体现的宏转录组学和代谢组学因素, 因此难以有针对性的研制龋病阻断材料。这表明原有的龋病阻断概念应在此基础上进一步完善, 双平衡动态稳定模型应运而生。在目前的研究现状下笔者认为协同重建生物膜微生态平衡与矿化平衡的双重动态稳定 (双平衡动态稳定模型) 是实现龋病阻断的关键环节, 通过精准作用不同龋损部和“核心微生物组”将生物膜微生态调控措施 (抗菌、抑菌和抵消产酸) 与再矿化方法相结合形成协同干预策略, 在龋损部位维持双平衡稳定, 从而实现龋病阻断 (图1)。

基于“双平衡模型”理论框架的龋病干预策略, 理想的抗菌一再矿化双功能材料需满足以下关键参数: 优异的生物相容性、良好的生物膜渗透性及酸性物质中和能力 (pH 相应能力)。这种材料将推动龋病治疗从“被动修复”向“主动干预”转变, 从“创伤性治疗”向“疾病管理”范式转型。

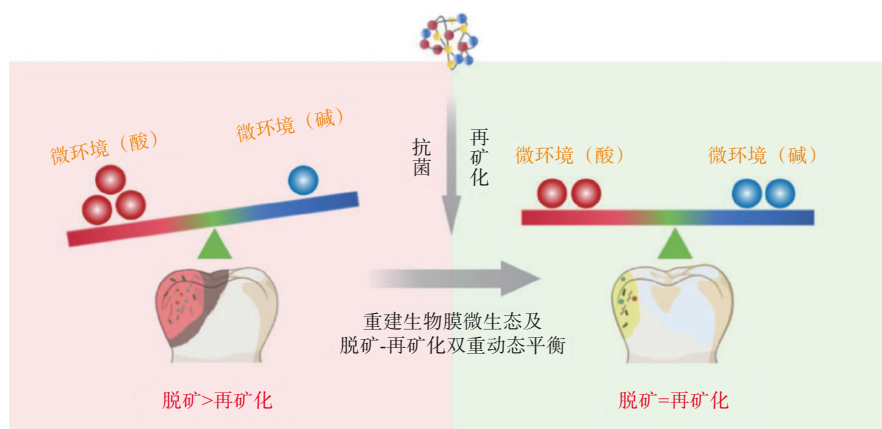


图1 双平衡动态模型

Fig 1 Dual-balance dynamic stabilization model

1 龋病的生物学和病理学基础

1.1 龋病四联因素学说

目前, 龋病四联因素学说在龋病病因学研究中仍占据主导地位, 龋病四联因素学说认为龋病是一种在细菌感染、饮食、宿主及时间因素的共同作用下, 导致牙齿硬组织破坏的疾病^[5]。其基本观点为: 致龋性食物糖 (特别是蔗糖和精制碳水化合物) 紧紧贴附于牙面, 随后由唾液蛋白形成获得性膜。这种获得性膜不仅得以牢固的附着于牙面, 在温度适宜、时间充足的条件下, 菌斑深层产生酸性物质, 侵袭牙齿, 使之脱矿, 进而破

坏牙体硬组织的有机质, 产生龋洞。四联因素学说阐明龋病是由生物膜介导、糖驱动的疾病。变异链球菌等病原体利用蔗糖产酸构建生物膜, 而宿主防御 (如唾液) 和饮食习惯调节疾病进展。

1.2 生态菌斑学说

20世纪90年代 Marsh^[6]提出“生态菌斑学说”。该理论认为龋病的发生是由牙面菌斑生物膜的菌群微生态失衡使得优势菌群向产酸、耐酸的菌群倾斜所导致的。患病部位的牙菌斑生物膜优势菌群与健康部位优势菌种存在差别, 在龋损部位, 产酸和耐酸的革兰氏阳性细菌 (如变异链球菌和乳杆菌) 在菌群中占主导地位, 而在健康牙釉质中相关酸敏感菌种占比相对较小。进一步研究发

现致龋菌在中性pH值下竞争力较弱，常规饮食时对龋病的发生影响较小，牙釉质脱矿和再矿化达到平衡；但当患者频繁摄入可发酵碳水化合物时，菌斑低pH时间增加，利于耐酸和产酸菌增殖，再矿化平衡被打破脱矿进程占据主导地位，菌斑生态被破坏，龋病因此发生，使研究者们意识到龋病的发生发展与龋损部位的酸碱平衡被打破息息相关。

1.3 龋病脱矿—再矿化动态平衡学说

在对龋病发生部位牙体组织脱矿及再矿化过程进行相关研究后，Featherstone^[7]提出了“龋病脱矿—再矿化动态平衡学说”。他认为龋病是一种由特定细菌引起的动态感染性疾病，其核心病理过程是牙体硬组织（牙釉质和牙本质）的脱矿与再矿化周期性平衡被破坏，其本质是一个复杂的微生物代谢与矿物质动态平衡过程。当牙体硬组织发生脱矿时酸性物质扩散至牙釉质及牙本质，溶解羟磷灰石，导致矿物离子流失。而再矿化是唾液与氟化物协同作用下修复早期非龋洞性病变的关键过程，通过唾液或外源性矿物质的沉积，修复晶体结构，因此当脱矿占主导时，龋病进展；若再矿化占优，龋损则可能被抑制或修复。

1.4 龋病“核心微生物组”

口腔微生态系统是由宿主—微生物相互作用形成的动态平衡体系，其均衡状态可能因全身代谢状态、牙列解剖特征及饮食结构等因素的干扰发生失调从而导致各种疾病的发生。当牙齿表面的牙菌斑生物膜动态平衡被打破时将会导致龋病的发生，在此病理转化过程中，产酸性/耐酸性菌群（如变异链球菌复合体）通过糖酵解途径产生

持续性低pH微环境，促进牙菌斑生物膜向病理性组成演变，最终导致釉质羟磷灰石晶体溶解脱矿^[8]。为深入解析微生物组在龋病发生发展中的核心作用，研究者致力于通过多组学整合分析策略，系统识别龋病特异性“核心微生物组”，以期获得复杂微生态中发挥关键作用的物种组合或功能组合，从而为龋病的有效防治提供新的理论基础^[9]。近年来，通过高通量测序技术（如454焦磷酸测序和16S rRNA测序），不同研究团队^[10-11]针对不同年龄和部位的龋病报道了大量龋病“核心微生物组”的研究结果。有学者^[4]筛选出4种具有高预测价值的代表细菌（小韦荣菌、具核梭杆菌、栖牙普雷沃菌和韦德纤毛菌），构建了低龄儿童龋的“核心微生物组”，并验证了其在龋齿发生中的作用。

现有研究证实，牙菌斑生物膜微环境可受到外源性因素（如碳水化合物摄入）影响从而调控菌群动态演变进程。当龋源性核心微生物组与致病病原菌建立协同共生关系时，生物膜微生态系统将经历从动态稳定相向产酸相的转化，最终进入耐酸相（即微生态失调阶段），形成致龋性微环境^[12]。该微生态失衡直接引发脱矿—再矿化动态平衡的破坏：在脱矿主导状态下，龋病病理进程加速；而当再矿化过程占优时，龋损可能进入停滞或修复状态^[13]。这里必须明确的是，在排除宿主因素后，大多数情况下这种微生态失衡导致的致龋性微生态是局部性质的，这也就是为什么龋病发生的位置和牙齿的解剖结构（生物膜不易被清除）高度相关。也就是说龋损部位的微生态是失衡的（脱矿/再矿化也失衡），而无龋部位的微生态是正常的（脱矿/再矿化平衡）（图2）。

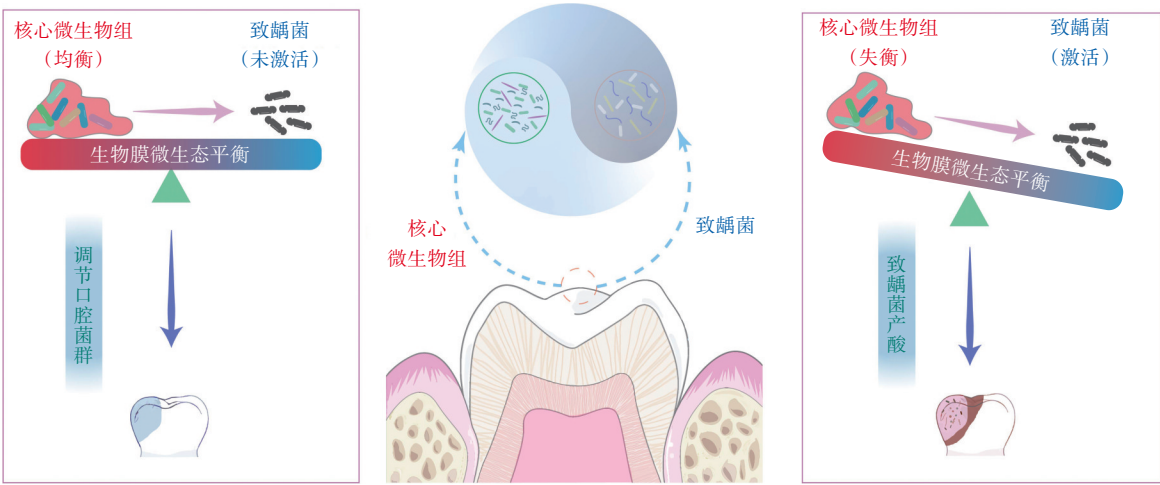


图 2 生物膜微生态平衡

Fig 2 Microbial balance in biofilms

1.5 龋病的病理特征

非成洞性早期牙釉质龋的病变结构,由深层至表层可划分为4个区域:透明层、暗层、病损体部和表层^[7]。其中,病损体部的脱矿程度最为显著,其生物膜的清除与再矿化是龋病进程阻断与逆转的关键环节^[14]。然而,表层结构不仅构成病损体部生物膜机械清除的物理屏障,同时也限制抗菌物质及矿物离子向病损体部的渗透,从而阻碍再矿化的实施。

牙本质龋的病变结构由深部向表层可划分为4个层次:透明层、脱矿层、细菌侵入层和坏死崩解层^[15]。在细菌侵入层内,牙本质小管被细菌完全充填,且细菌在单一小管内呈现优势定植。伴随龋病进展,小管间牙本质脱矿程度加剧,导致胶原结构完整性丧失,从而为细菌定植与增殖提供了空间,最终进展为坏死崩解层。相比之下,脱矿层的牙本质小管形态结构相对完整,因此细菌侵入程度较为有限^[16]。

此外,牙釉质及牙本质龋的核心微生物组成及其生物膜结构特征尚未完全阐明,亦未筛选确立更具代表性的“核心微生物组”。深入解析并确认该微生物群落,将有助于针对性筛选高效靶向抗菌制剂。

2 龋病阻断的相关技术和材料

传统的“龋病阻断”治疗易陷入“修复循环”的困境。该现象的产生主要归因于修复材料与牙体组织在物理化学性质上的不匹配,导致修复体—牙体界面形成微渗漏。尤其在使用复合树脂时,其聚合收缩特性会进一步加剧该风险,从而最终引发继发龋。这种“修复循环”不仅增加了患者的就诊频率与经济负担,更对其牙齿的长期预后及口腔健康相关生活质量构成严重负面影响。随着对于龋病病因及生物材料研究的不断深入,如今“龋病阻断”的核心是通过抗菌与仿生矿化技术和材料的融合,主动重塑龋损部位微生态平衡和强化再矿化治疗,最大限度保留健康牙体硬组织即最小干预治疗牙科(minimally invasive dentistry, MID)理念,实现龋损静止(arrested caries)并一定程度恢复牙体硬组织的天然成分和结构^[17]。其核心技术特征为:抗菌技术、再矿化技术与渗透作用的结合运用。因此,龋病阻断概念下的生物材料应具备以下能力:1)稳定且可靠的

抗菌功效;2)有效输送大量钙和磷酸盐用于病变再矿化;3)渗透性好,能有效封闭牙本质小管和牙釉质空隙^[18]。

2.1 抗菌技术

存在于牙齿表面菌斑生物膜内的细菌通常具有相对独特的特征,具体表现为对抗菌药物的耐药性显著增强,这可能是由于细胞外聚合物(extracellular polymeric substances, EPS)的不断积累,这些EPS主要来源于微生物,是生物膜发育的三维框架,它有助于微生物建立多样的空间、代谢及微环境条件,此外由于该聚合物的存在,显著增强了细菌对于外界环境压力的抵抗能力,同时这种结构还可阻碍代谢物的扩散^[19-20]。在龋病进程中,变异链球菌的主要致龋能力就是通过其不断产生EPS而实现^[21]。正是由于EPS的这种特性,目前龋病治疗相关药物及各种生物材料的研究重点主要集中于如何破坏EPS从而阻碍致龋菌在牙齿表面的定植并恢复健康的生物膜动态平衡。

变异链球菌是引发龋齿的重要致病菌,其产生的EPS为生物膜形成提供平台,赋予生物膜诸如表面黏附、化学及空间异质性、竞争与协同相互作用及耐药性等^[5]。EPS的主要成分葡聚糖基质由变异链球菌产生的葡萄糖基转移酶(glucosyltransferases, Gtfs)催化形成,因此抑制Gtfs活性可阻碍细菌黏附^[22-24]。目前的主要抗菌策略主要有以下3种。1)直接杀菌:通过破坏细菌细胞膜磷脂双分子层完整性或干扰细菌蛋白质合成等直接杀菌方法,可抑制变异链球菌生物膜^[25]。2)增强抗菌效果:先进的药物递送方法能提高对生物膜的抗菌效力,如小纳米颗粒因扩散阻力小而具有较强生物膜渗透性;阳离子纳米颗粒可通过静电相互作用增强对带负电细菌细胞的穿透和保留;此外将药物与聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)结合可增强药物分散和黏液穿透性能^[26-27]。3)靶向特定微环境:利用低pH响应或细菌产物触发的试剂靶向特定致病微环境是對抗致龋生物膜的有效策略^[28]。

2.2 再矿化技术

牙釉质主要成分是羟磷灰石,其晶体结构易在酸性溶液中溶解,导致牙齿脱矿^[29]。尽管人体有一定的防脱矿机制,但细菌产酸攻击仍会引发龋齿。因此,通过再矿化干预可实现矿物质流失过程的逆转或预防。在牙体硬组织的发育过程中,牙釉质形成是由细胞分泌蛋白精确调控的复杂过

程^[30]。在牙本质和成釉细胞之间的细胞外空间，富含釉原蛋白的细胞外基质分泌并自组装，形成矿化环境的结构框架^[31]。矿物质离子聚集形成无定形磷酸钙（amorphous calcium phosphate, AC-P），在有机基质调控下成核，进而发育为羟磷灰石晶体^[30]。成熟过程中，蛋白质被降解，无机矿物质取代大部分有机基质。而牙本质是多孔、充满液体的矿化组织^[32]。发育时，分化的成牙本质细胞分泌牙本质基质，包括胶原蛋白和磷酸化蛋白，这些蛋白促使胶原蛋白与钙离子结合，结合磷酸根离子后启动并构建成核过程，形成独特的层次结构^[33-34]。

2.3 渗透技术

当前龋齿主要治疗方式为填充疗法治疗，但该方法具有侵入性，会破坏牙体组织结构，且在龋齿早期弊大于利。研究表明，非侵入性方法对早期龋齿有效，但当龋齿发展到牙釉质深层或浅层牙本质时，再矿化效果不确定。因此，迫切需要一种痛苦小且能保留更多牙组织的治疗方法，这就对牙科材料的渗透性提出了新要求。

在牙科领域，渗透技术有多种用途，如治疗牙本质过敏、确保黏合剂和树脂单体长期稳定、根管冲洗等^[35]。在龋齿管理方面，龋齿渗透技术作为微创治疗策略，通过在受损多孔结构内建立保护屏障，改变酸扩散路径和矿物质溶解过程，阻止龋齿进一步发展^[36]。目前常用高渗透系数的甲基丙烯酸树脂，体内外实验证实其能有效阻止龋齿进展，聚合后填充原孔隙，防止牙釉质表面塌陷和龋洞形成^[37]。凭借高渗透性与低黏度，渗透树脂在毛细虹吸作用下能够深入渗透至牙釉质病损的微孔隙中，通过置换孔隙内的空气和水分，并最终聚合形成致密的保护性屏障，实现对病损进展的有效封堵^[38]。

渗透树脂的治疗机制主要基于其优异的高渗透性与低黏度特性，通过毛细虹吸作用原理，树脂单体能够充分渗入早期釉质龋损形成的多孔结构中，渗透深度可达釉质下 600 μm ^[39]。在光固化后，这些树脂单体在病损孔隙内发生聚合反应，与脱矿后保留的多孔羟磷灰石骨架共同构建稳定的“树脂—羟磷灰石”复合屏障。这一复合结构通过多重机制发挥治疗作用：其一，通过物理性填补病变区域的孔隙结构，阻断病损进展的通道；其二，封闭釉质破坏区域，阻止外部酸性物质和细菌的进一步侵入；其三，显著提高脱矿釉质的

表面显微硬度，为脆弱的釉质结构提供必要的机械支撑，从而有效防止釉质表层的崩解。

在美学修复方面，渗透树脂同样表现出显著优势。其折射率约为 1.475，与健康牙釉质的折射率（1.65）极为接近^[40-41]。这种光学性能的匹配使得经渗透树脂处理的病损区域在肉眼观察下与周围健康釉质难以区分。通过改善病损表面的折光特性，渗透树脂能够恢复病变区域的透明度和光泽度，使其呈现出与天然牙面相似的光学特征，从而实现理想的美学修复效果。

2.4 符合龋病阻断概念的材料

综合渗透、再矿化和抗菌性能是解决上述问题的最佳策略，在具体实施过程中可以通过各种方法使龋病阻断技术框架内的抗菌药物与再矿化药物形成复合物，通过与科学规范治疗措施的系统结合，实现预防和阻止龋齿进展、保持良好口腔健康的目标（图3）。

2.4.1 抗菌药物

目前已经研制出不少符合要求的抗菌药物。如以下各种合成药剂。1) 氟化物：能直接靶向烯醇化酶抑制变异链球菌产酸，通过形成氟磷灰石增强牙釉质抗酸性，广泛用于龋齿预防，但需注意氟摄入过量可能导致氟中毒^[42-43]。2) 氯己定与西吡氯铵（cetylpyridinium chloride, CPC）：氯己定带正电，可结合并破坏细菌细胞壁；CPC 通过扰乱微生物细胞膜电平衡发挥作用，常被添加到口腔护理产品中，但 CPC 的细胞毒性需谨慎考量^[44-45]。3) 金属纳米颗粒：银、锌、金等纳米颗粒对变异链球菌有抑制作用，其中银纳米颗粒研究最多，其通过多种机制抗菌，但生物安全性有待进一步评估；金属氧化物纳米颗粒细胞毒性较低且成本效益高，如氧化锌纳米颗粒可赋予牙科修复材料抗菌特性，但可能影响复合树脂化学和机械性能^[46-48]。

此外抗菌肽（antimicrobial peptide, AMP）也被应用于治疗龋齿，AMP 具有广谱抗菌活性和低耐药性，通过与微生物表面负电荷相互作用发挥杀菌作用，部分 AMP 还能抑制生物膜形成^[49-50]。研究人员不断开发合成 AMP 类似物或片段，通过氨基酸替换等方式提高其稳定性和抗菌活性，如 AT-7、LH12 等对变异链球菌有良好抑制效果，同时也在探索 pH 激活等靶向策略以提高其抗菌特异性^[51-52]。

各种天然药物也对龋病具有一定的治疗效果，

从天然化合物中筛选抗变异链球菌有效成分是研发抗龋药物的重要组成部分^[53]。如源自五倍子、厚朴和绿茶的酚类化合物，具有抗菌、抗氧化和抗炎等多种特性，可通过诱导牙菌斑蛋白变性和细菌细胞裂解发挥抗菌作用。厚朴酚、五倍子提

取物 (galla chinensis extract, GCE)、绿茶中的表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, EGCG) 等对变异链球菌生物膜有抑制效果，但部分天然药物的应用受限于其在不同 pH 条件下的效果及对牙釉质脱矿的影响^[54-56]。

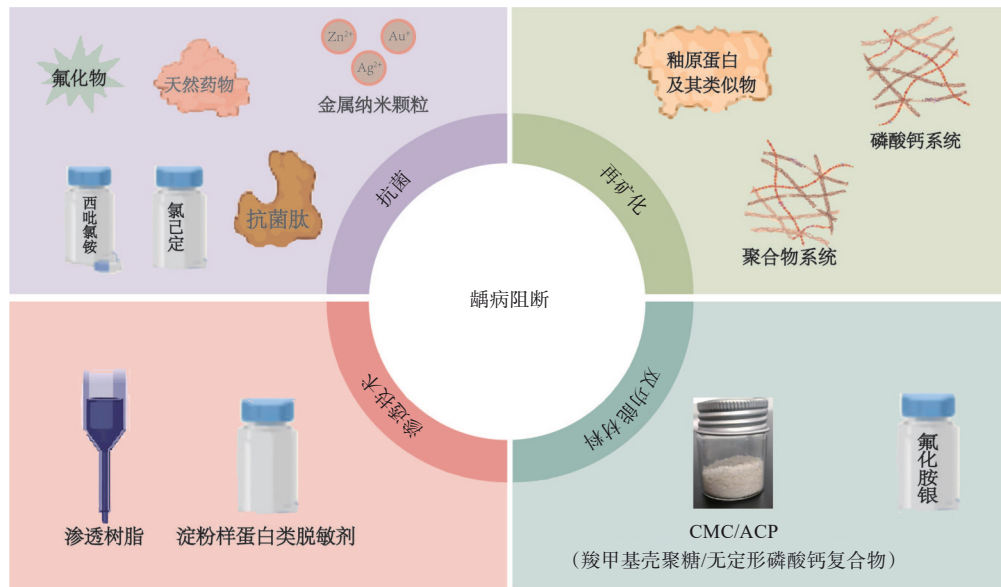


图 3 符合龋病阻断概念的材料

Fig 3 Materials compliant with the interrupting dental caries concept

2.4.2 再矿化材料

虽然目前还无法实现牙体硬组织的再生，但研究人员通过仿生矿化等不同手段再矿化材料的研究取得了一些进展。

1) 磷酸钙系统：额外的钙离子和磷酸根离子有助于加速矿化，纳米羟磷灰石 (nanohydroxyapatite, nano-HAp) 因与牙釉质晶体结构和化学成分相似，常被用于牙膏预防龋齿^[57]。ACP 在再矿化中有独特作用，能释放较多的钙离子和磷酸根离子，但其热力学不稳定，需与稳定剂结合，如酪蛋白磷酸肽—无定形磷酸钙 (casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate, CPP-ACP)^[58-59]。然而，CPP-ACP 存在变态反应等限制。继经典的 CPP-ACP 之后，多种新型 ACP 稳定体系相继被开发^[60-61]。羧甲基壳聚糖 (carboxymethyl chitosan, CMC) 作为一种两性聚电解质，凭借其卓越的 ACP 稳定能力备受关注。在中性环境中，CMC 长链上电离的 COOH-较多，可以通过结合钙离子而稳定 ACP^[62]；同时，CMC 分子链上的质子化氨基 (-NH³⁺) 可通过静电相互作用破坏细菌细胞膜的完整，赋予材料额外的抗菌功能^[63-64]。值得注意的是，在临床转化潜力上，CMC/ACP 复合物沿用了

聚电解质稳定 ACP 以营造局部高离子浓度环境的经典策略，效能可对标 CPP-ACP，此外该体系克服了牛奶提取物可能引发的变态反应问题，更凭借低廉的制备成本降低了应用门槛，为大规模的临床推广提供了更优的材料选择。同时，尽管以纳米级无定形磷酸钙 (nano-sized amorphous calcium phosphate, NACP) 为代表的相关再矿化生物材料取得了显著进展，但其生物安全性及潜在的临床应用风险仍需进一步评估^[65]。

2) 釉原蛋白及其类似物：釉原蛋白占牙釉质基质 90% 以上，在牙釉质生物矿化中对调控晶体生长和排列起关键作用^[66]。它具有独特结构域，能在不同环境下自组装，稳定 ACP 并调节晶体排列。因合成全长釉原蛋白存在挑战及潜在免疫原性，因此研究转向开发其类似物，如酪氨酸富集釉原蛋白肽 (tyrosine-rich amelogenin peptide, TRAP)、亮氨酸富集釉原蛋白肽 (leucine-rich amelogenin peptide, LRAP) 等，可诱导形成有序晶体和类似牙釉质结构^[67-68]。此外，还有模仿釉原蛋白功能和结构的材料，如通过基因改造可以获得名为 mLARP 的多肽，以及工程化肽 P26、P32 和 QP5 等，但合成肽成本较高^[69-71]。

3) 聚合物系统：近年来研究设计具有类蛋白质功能的聚合物，模仿釉原蛋白对 ACP 的稳定作用来实现牙釉质再矿化。如聚丙烯酸 (polyacrylic acid, PAA) 能抑制 ACP 预成核团簇的聚集，与三偏磷酸钠 (sodium trimetaphosphate, STMP) 结合可有效再矿化人工龋损^[72]。还有聚天冬氨酸、聚谷氨酸等聚合物，也具有类似矿化机制。聚乙二醇二胺 [Poly (amidoamines), PAMAM] 作为有效的成核模板，能螯合钙离子与磷酸根离子增强再矿化，且可通过修饰表面基团调节羟磷灰石的尺寸和形状^[73-74]。此外，研究还关注如何增强再矿化材料与牙釉质的亲和力，如在 PAMAM-COOH 中掺入阿仑膦酸钠 (alendronate, ALN)，以及合成磷酸根终止的 PAMAM 衍生物 PAMAM-PO₃H₂ 等^[75]。同时，通过模拟牙釉质形成过程中的多种成分和作用，有望实现更有效的脱矿牙釉质修复。

2.4.3 渗透技术

在龋病治疗过程中，当牙体硬组织表面形成龋洞时再矿化技术的实际应用效果变得不再确定，渗透作用在此时显得尤为关键，目前渗透作用主要被用于治疗牙本质敏感，脱敏剂的渗透作用可封闭牙本质小管以减轻牙本质敏感。渗透树脂是临床工作中常用的另一种具备渗透作用的生物材料，目前临床上常用的 Icon 渗透树脂是一种阻止龋病发展的新技术，为光滑面和邻面的非洞性病损提供了微创治疗的方法。为增强渗透树脂性能，研究人员采取多种措施。添加乙醇和 PEG 可提高渗透系数，但可能降低树脂层机械性能^[76]。添加纳米材料如 NACP、CPP-ACP 与氟化物、生物活性玻璃和钙凝聚物等再矿化成分，可增强机械性能和长期疗效^[77-78]。添加季铵单体、ZnO 和 AgNPs 等抗菌成分，可增强抗菌效果^[66,79]。开发新型渗透树脂如 IBMA，具有更好的生物相容性和抗水解性^[80]。然而，由于牙釉质和牙本质龋齿的病理差异，树脂渗透剂在牙本质中的密封效果不如牙釉质，且可能出现微渗漏和牙表面粗糙易滋生生物膜等问题^[81]。

2.4.4 双功能材料

目前临床上常用的双功能复合材料是氟化胺银 (silver diamine fluoride, SDF)，SDF 由银离子与氟化物混合在液体中组成，因此 SDF 兼具抗菌与再矿化的技术特点。由于其应用较为简便且无创的特点，使得 SDF 成为预防和治疗龋病的有力选择之一，但 SDF 的应用也存在一定的局限性，

长期接触金属银离子可能存在的并发症及牙齿染色问题仍是需要进一步关注的重点^[82]。

在前期的研究过程中，课题组已经研究出了相关的双功能复合材料，将牛血清白蛋白 (bovine serum albumin, BSA) 与奥替尼啶 (octenidine, OCT) 复合，经快速淀粉样聚集制备 2-苯硫基乙基-奥替尼啶 (phenylthioethyl octenidine, PTB-OCT) 涂层，其类似淀粉样蛋白的 PTB 部分，含有丰富的羧基、羟基和氨基等功能基团，吸引钙和磷酸根离子，为晶体成核提供位点，进而诱导羟磷灰石层形成，OCT 是抗菌的关键成分，与细菌细胞膜相互作用，改变细胞膜通透性，使细菌内容物渗出，破坏细菌结构^[17]。笔者还使用两性离子聚 (羧基甜菜碱丙烯酰胺) [poly (carboxybetaine acrylamide), PCBAA] 和 ACP 结合而成一种具有抗生物膜和再矿化特性的双功能纳米复合材料 (PCBAA/ACP)，其具有促进脱矿牙釉质再矿化及封闭暴露的牙本质小管的作用，而且 PCBAA 的两性离子结构在生理 pH 下形成强水化层，抑制细菌黏附；酸性环境中 (如细菌产酸)，其季铵基团阳离子化，破坏细菌细胞膜，杀菌率超 90%^[83]。同时由于传统脱敏剂存在仅能封闭牙本质小管开口、缺乏长期稳定性且未考虑防污性能等不足，因此，笔者提出了利用淀粉样蛋白黏附体系在牙本质及牙本质小管内部制备活性涂层，并诱导牙本质再矿化来封闭牙本质小管，从而治疗牙本质敏感的新策略。通过 PEG 修饰的溶菌酶 (lysozyme, lyso) 能在生理条件下快速发生淀粉样聚集，在 2 min 内于牙本质小管内壁形成坚固的超薄纳米膜。牙本质小管在体内实验下的封闭情况，体现深层封闭效果。Lyso-PEG 寡聚体通过淀粉样锚定和 PEG 固定化，在基底 (如金、玻璃等) 上形成防污表面，能够抵抗蛋白质、生物流体和细菌的吸附^[84]。

3 展望

如今随着对龋病病因的不断深入研究，不同龋损部位的核心微生物组越来越引起研究人员的重视。针对龋病的治疗越来越微创化、精准化、系统化，在这个过程中如何重建口腔微生态平衡与矿化/再矿化能否成功是阻断龋病的重中之重，因此迫切需要基于龋病双平衡动态模型研制抗菌—再矿化双功能龋病阻断材料，针对不同阶段

的牙本质龋的“核心微生物组”，实现精准阻断。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

4 参考文献

- [1] Song FX, Chen Q, Yang R, et al. A novel high-strength dental resin composite based on $\text{BaSi}_2\text{O}_2\text{N}_2$ for caries restoration[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2025, 11(4): 2106-2114.
- [2] Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, et al. Dental caries [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17030.
- [3] Shi JY, Qi XK, Ran Y, et al. Saliva-acquired pellicle inspired multifunctional gargle with wet adhesion, photodynamic antimicrobial, and *in situ* remineralization properties for dental caries prevention[J]. *Bioact Mater*, 2025, 47: 212-228.
- [4] Chen J, Kong LX, Peng X, et al. Core microbiota promotes the development of dental caries[J]. *Appl Sci*, 2021, 11(8): 3638.
- [5] Bowen WH, Burne RA, Wu H, et al. Oral biofilms: pathogens, matrix, and polymicrobial interactions in microenvironments[J]. *Trends Microbiol*, 2018, 26(3): 229-242.
- [6] Marsh PD. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease[J]. *Adv Dent Res*, 1994, 8(2): 263-271.
- [7] Featherstone JB. Dental caries: a dynamic disease process[J]. *Aust Dent J*, 2008, 53(3): 286-291.
- [8] 徐欣, 周学东. 龋病病因及临床管理研究现状[J]. *中华口腔医学杂志*, 2021, 56(1): 3-9.
Xu X, Zhou XD. Current progress in etiology and clinical management of dental caries[J]. *Chin J Stomatol*, 2021, 56(1): 3-9.
- [9] 陈健, 程林, 周学东, 等. 龋病微生物病因学的最新研究进展[J]. *华西口腔医学杂志*, 2018, 36(1): 104-108.
Chen J, Cheng L, Zhou XD, et al. Recent achievements in the microbiological etiology of dental caries[J]. *West China J Stomatol*, 2018, 36(1): 104-108.
- [10] Gill SR, Pop M, Deboy RT, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome[J]. *Science*, 2006, 312(5778): 1355-1359.
- [11] Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome[J]. *Nature*, 2012, 486(7402): 207-214.
- [12] Tanner AR, Kressirer CA, Rothmiller S, et al. The caries microbiome: implications for reversing dysbiosis[J]. *Adv Dent Res*, 2018, 29(1): 78-85.
- [13] Yan JR, Yang HY, 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.
- [14] Crabb HSM, Mortimer KV. Dental caries and enamel structure[J]. *Nature*, 1966, 209(5023): 611-612.
- [15] Barrett B, O'Sullivan M. Management of the deep carious lesion: a literature review[J]. *J Ir Dent Assoc*, 2021, 67(1). doi:10.58541/001c.70206.
- [16] Frank RM. Structural events in the caries process in enamel, cementum, and dentin[J]. *J Dent Res*, 1990, 69(Spec No): 559-566, 634-636.
- [17] Lu D, Li F, Zhao C, et al. A remineralizing and antibacterial coating for arresting caries[J]. *J Dent Res*, 2023, 102(12): 1315-1325.
- [18] Yang Q, Li F, Ye Y, et al. Antimicrobial, remineralization, and infiltration: advanced strategies for interrupting dental caries[J]. *Med Rev (2021)*, 2024, 5(2): 87-116.
- [19] Xiao J, Klein MI, Falsetta ML, et al. The exopolysaccharide matrix modulates the interaction between 3D architecture and virulence of a mixed-species oral biofilm[J]. *PLoS Pathog*, 2012, 8(4): e1002623.
- [20] Jakubovics NS, Goodman SD, Mashburn-Warren L, et al. The dental plaque biofilm matrix[J]. *Periodontol 2000*, 2021, 86(1): 32-56.
- [21] Lin YW, Zhou XD, Li YQ. Strategies for *Streptococcus mutans* biofilm dispersal through extracellular polymeric substances disruption[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2022, 37(1): 1-8.
- [22] Cugini C, Shanmugam M, Landge N, et al. The role of exopolysaccharides in oral biofilms[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(7): 739-745.
- [23] Zhu F, Zhang H, Wu H. Glycosyltransferase-mediated sweet modification in oral streptococci[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(5): 659-665.
- [24] 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.
- [25] Kong XZ, Vishwanath V, Neelakantan P, et al. Harnessing antimicrobial peptides in endodontics[J]. *Int Endod J*, 2024, 57(7): 815-840.
- [26] Wang T, Cornel EJ, Li C, et al. Drug delivery approaches for enhanced antibiofilm therapy[J]. *J Control Release*, 2023, 353: 350-365.
- [27] Ren HM, Han L, Zhang LJ, et al. Inhalable responsive polysaccharide-based antibiotic delivery nanoparticles to overcome mucus barrier for lung infection treatment[J]. *Nano Today*, 2022, 44: 101489.
- [28] Liu Y, Ren Z, Hwang G, et al. Therapeutic strategies targeting cariogenic biofilm microenvironment[J]. *Adv Dent Res*, 2018, 29(1): 86-92.
- [29] Bossù M, Saccucci M, Salucci A, et al. Enamel remineralization and repair results of Biomimetic Hydroxyapatite toothpaste on deciduous teeth: an effective option to fluoride toothpaste[J]. *J Nanobiotechnology*, 2019, 17(1): 17.
- [30] Moradian-Oldak J, George A. Biomineralization of enamel and dentin mediated by matrix proteins[J]. *J Dent Res*, 2021, 100(10): 1020-1029.
- [31] Elsharkawy S, Mata A. Hierarchical biomineralization: from nature's designs to synthetic materials for regenerative medicine and dentistry[J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(18): e1800178.
- [32] Rödiger T, Dullin C, Kück F, et al. Influence of moisture content of frozen and embalmed human cadavers for identification of dentinal microcracks using micro-computed tomography[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2022, 133: 105310.
- [33] Palmer LC, Newcomb CJ, Kaltz SR, et al. Biomimetic systems for hydroxyapatite mineralization inspired by bone and enamel[J]. *Chem Rev*, 2008, 108(11): 4754-4783.
- [34] Yang QY, Zheng WQ, Zhao YP, et al. Advancing dentin remineralization: exploring amorphous calcium phosphate and its stabilizers in biomimetic approaches[J]. *Dent Mater*, 2024, 40(8): 1282-1295.
- [35] Song JH, Wang HR, Yang YQ, et al. Nanogels of carboxymethyl chitosan and lysozyme encapsulated amorphous calcium phosphate to occlude dentinal tubules[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2018, 29(6): 84.
- [36] Meyer-Lueckel H, Paris S. Infiltration of natural caries lesions with experimental resins differing in penetration coefficients and ethanol addition[J]. *Caries Res*, 2010, 44(4): 408-414.
- [37] Meyer-Lueckel H, Balbach A, Schikowsky C, et al. Pragmatic RCT on the efficacy of proximal caries infiltration[J]. *J Dent Res*, 2016, 95(5): 531-536.
- [38] Szalewski L, Wójcik D, Sofińska-Chmiel W, et al. How the duration and mode of photopolymerization affect the mechanical properties of a dental composite resin[J]. *Materials (Basel)*, 2022, 16(1): 113.
- [39] 胡立志. 渗透性树脂治疗早期龋的研究进展[J]. *中国老年保健医学*, 2021, 19(1): 99-101.
- Hu LZ. Research progress on infiltrating resin in the treatment of early caries[J]. *Chin J Geriatr Care Med*, 2021, 19(1): 99-101.
- [40] Lucena C, Ruiz-López J, Pulgar R, et al. Optical behavior of one-shaded resin-based composites[J]. *Dent Mater*, 2021, 37(5): 840-848.
- [41] Tejada-Casado M, Ghinea R, Pérez MM, et al. Color prediction of layered dental resin composites with varying thickness[J]. *Dent Mater*, 2022, 38(8): 1261-1270.
- [42] Mankar N, Kumbhare S, Nikhade P, et al. Role of fluoride in dentistry: a narrative review[J]. *Cureus*, 2023, 15(12): e50884.
- [43] Whelton HP, Spencer AJ, Do LG, et al. Fluoride revolution and dental caries: evolution of policies for global use[J]. *J Dent Res*, 2019, 98(8): 837-846.
- [44] Brookes ZLS, Bescos R, Belfield LA, et al. Current uses of chlorhexidine for management of oral disease: a narrative review[J]. *J Dent*, 2020, 103: 103497.
- [45] Mao XJ, Auer DL, Buchalla W, et al. Cetylpyridinium chloride: mechanism of action, antimicrobial efficacy in biofilms, and potential risks of resistance[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2020, 64(8): e00576-20.
- [46] Rendošová M, Gyepes R, Maruščáková IC, et al. An *in vitro* selective inhibitory effect of silver(i) amino-acidates against bacteria and intestinal cell lines and elucidation of the mechanism of action by means of DNA binding properties, DNA cleavage and cell cycle arrest[J]. *Dalton Trans*, 2021, 50(3): 936-953.
- [47] Reddy KM, Feris K, Bell J, et al. Selective toxicity of zinc oxide nanoparticles to prokaryotic and eukar-

- tyotic systems[J]. *Appl Phys Lett*, 2007, 90(213902): 2139021-2139023.
- [48] Garcia IM, Balhaddad AA, Ibrahim MS, et al. Antibacterial response of oral microcosm biofilm to nano-zinc oxide in adhesive resin[J]. *Dent Mater*, 2021, 37(3): e182-e193.
- [49] Andersson DI, Hughes D, Kubicek-Sutherland JZ. Mechanisms and consequences of bacterial resistance to antimicrobial peptides[J]. *Drug Resist Updat*, 2016, 26: 43-57.
- [50] Bin Hafeez A, Jiang XK, Bergen PJ, et al. Antimicrobial peptides: an update on classifications and databases[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11691.
- [51] 梁东生, 李焕影, 许晓虎, 等. 抗变异链球菌多肽的设计、筛选及抗菌效果评价[J]. *南方医科大学学报*, 2019, 39(7): 823-829.
- Liang DS, Li HY, Xu XH, et al. Design, screening and antimicrobial activity of novel peptides against *Streptococcus mutans*[J]. *J South Med Univ*, 2019, 39(7): 823-829.
- [52] Zhang P, Wu SZ, Li JT, et al. Dual-sensitive antibacterial peptide nanoparticles prevent dental caries[J]. *Theranostics*, 2022, 12(10): 4818-4833.
- [53] Thomford NE, Senthebane DA, Rowe A, et al. Natural products for drug discovery in the 21st century: innovations for novel drug discovery[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(6): 1578.
- [54] Siddiqui MW, Sharangi AB, Singh JP, et al. Antimicrobial properties of teas and their extracts *in vitro* [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016, 56(9): 1428-1439.
- [55] Ren YY, Zhang XR, Li TN, et al. *Galla chinensis*, a traditional Chinese medicine: comprehensive review of botany, traditional uses, chemical composition, pharmacology and toxicology[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 278: 114247.
- [56] Laleman I, Teughels W. Novel natural product-based oral topical rinses and toothpastes to prevent periodontal diseases[J]. *Periodontol* 2000, 2020, 84(1): 102-123.
- [57] Epple M. Review of potential health risks associated with nanoscopic calcium phosphate[J]. *Acta Biomater*, 2018, 77: 1-14.
- [58] Li JL, Xie XQ, Wang Y, et al. Long-term remineralizing effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate (CPP-ACP) on early caries lesions *in vivo*: a systematic review[J]. *J Dent*, 2014, 42(7): 769-777.
- [59] Giacaman RA, Maturana CA, Molina J, et al. Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate added to milk, chewing gum, and candy on dental caries: a systematic review[J]. *Caries Res*, 2023, 57(2): 106-118.
- [60] 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.
- [61] Alkilzy M, Tarabaih A, Santamaria RM, et al. Self-assembling peptide P₁₁-4 and fluoride for regenerating enamel[J]. *J Dent Res*, 2018, 97(2): 148-154.
- [62] Chen Z, Cao SS, Wang HR, et al. Biomimetic remineralization of demineralized dentine using scaffold of CMC/ACP nano complexes in an *in vitro* tooth model of deep caries[J]. *PLoS One*, 2015, 10(1): e0116553.
- [63] He JK, Bao YJ, Li J, et al. Nano complexes of carboxymethyl chitosan/amorphous calcium phosphate reduce oral bacteria adherence and biofilm formation on human enamel surface[J]. *J Dent*, 2019, 80: 15-22.
- [64] Guo HL, Wang N, Ye X, et al. Preparation of CMC/ACP/PHMB nanocomposites and preliminary study on their antibacterial and remineralization functions [J]. *Dent Mater J*, 2025, 44(1): 60-72.
- [65] Zhang L, Weir MD, Chow LC, et al. Novel rechargeable calcium phosphate dental nanocomposite [J]. *Dent Mater*, 2016, 32(2): 285-293.
- [66] Habelitz S, Bai Y. Mechanisms of enamel mineralization guided by amelogenin nanoribbons[J]. *J Dent Res*, 2021, 100(13): 1434-1443.
- [67] Pandya M, Diekwisch TGH. Enamel biomimetics-fiction or future of dentistry[J]. *Int J Oral Sci*, 2019, 11(1): 8.
- [68] Le Norcy E, Kwak SY, Wiedemann-Bidlack FB, et al. Leucine-rich amelogenin peptides regulate mineralization *in vitro*[J]. *J Dent Res*, 2011, 90(9): 1091-1097.
- [69] Fang ZH, Guo MX, Zhou QL, et al. Enamel-like tissue regeneration by using biomimetic enamel matrix proteins[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 183:

- 2131-2141.
- [70] Mukherjee K, Ruan QC, Nutt S, et al. Peptide-based bioinspired approach to regrowing multilayered ap-rismatic enamel[J]. ACS Omega, 2018, 3(3): 2546-2557.
- [71] Ding LJ, Han SL, Wang K, et al. Remineralization of enamel caries by an amelogenin-derived peptide and fluoride *in vitro*[J]. Regen Biomater, 2020, 7(3): 283-292.
- [72] Qi YP, Ye Z, Fok A, et al. Effects of molecular weight and concentration of poly(acrylic acid) on biomimetic mineralization of collagen[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2018, 4(8): 2758-2766.
- [73] Gao Y, Liang KN, Li JS, et al. Effect and stability of poly (amido amine)-induced biomineralization on dentinal tubule occlusion[J]. Materials (Basel), 2017, 10(4): 384.
- [74] Li JH, Yang JJ, Li JY, et al. Bioinspired intrafibrillar mineralization of human dentine by PAMAM dendrimer[J]. Biomaterials, 2013, 34(28): 6738-6747.
- [75] Wu D, Yang JJ, Li JY, et al. Hydroxyapatite-anchored dendrimer for *in situ* remineralization of human tooth enamel[J]. Biomaterials, 2013, 34(21): 5036-5047.
- [76] Guo XL, Spencer P, Wang Y, et al. Effects of a solubility enhancer on penetration of hydrophobic component in model adhesives into wet demineralized dentin[J]. Dent Mater, 2007, 23(12): 1473-1481.
- [77] Dai ZX, Xie XJ, Zhang N, et al. Novel nanostructured resin infiltrant containing calcium phosphate nanoparticles to prevent enamel white spot lesions [J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2022, 126: 104990.
- [78] Nedeljkovic I, Abdelaziz M, Feilzer AJ, et al. Novel hybrid-glass-based material for infiltration of early caries lesions[J]. Dent Mater, 2022, 38(6): 1015-1023.
- [79] Yu JZ, Huang XY, Zhou XD, et al. Anti-caries effect of resin infiltrant modified by quaternary ammonium monomers[J]. J Dent, 2020, 97: 103355.
- [80] Yang S, Sui BY, Cui YN, et al. A novel dental infiltration resin based on isosorbide-derived dimethacrylate with high biocompatibility, hydrolysis resistance, and antibacterial effect[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10: 1049894.
- [81] Lin GSS, Chan DZK, Lee HY, et al. Effectiveness of resin infiltration in caries inhibition and aesthetic appearance improvement of white-spot lesions: an umbrella review[J]. J Evid Based Dent Pract, 2022, 22(3): 101723.
- [82] Worthington HV, Lewis SR, Glenny AM, et al. Topical silver diamine fluoride (SDF) for preventing and managing dental caries in children and adults[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2024, 11(11): CD012718.
- [83] He JK, Yang JH, Li M, et al. Polyzwitterion manipulates remineralization and antibiofilm functions against dental demineralization[J]. ACS Nano, 2022, 16(2): 3119-3134.
- [84] Li C, Lu DY, Deng JJ, et al. Amyloid-like rapid surface modification for antifouling and in-depth remineralization of dentine tubules to treat dental hypersensitivity[J]. Adv Mater, 2019, 31(46): e1903973.

• 专家简介 •



张旭，教授，博士研究生导师，国家重点研发计划首席科学家，国际牙医学院 Fellow，中华口腔医学会口腔材料专业委员会常务委员。建立了两性聚电解质仿生矿化体系，提出有机基质自组装与矿化协同进行模式、生物矿化3个“关键事件”及“龋病阻断”概念和技术。相关成果发表于国际材料学和口腔医学期刊。获得国家发明专利11项，转化2项，获得省部级科技奖5项，取得1项二类医疗器械产品注册证，发表1篇专家共识。

（本文编辑 王姝）