



基于生态防龋理念抑制变异链球菌生物膜的药物治疗进展*

梁露露^{1,2}, 陈相屹², 庄伟杰², 刘育豪², 赵 玮^{2Δ}

1. 广州开发区医院口腔科(广州 510730); 2. 中山大学附属口腔医院, 广东省口腔医学重点实验室,
广东省口腔疾病临床医学研究中心(广州 510055)

【摘要】 龋病是在宿主、食物和环境等影响下,以变异链球菌为主的致龋菌发酵游离糖产生的酸性副产物对牙齿硬组织的局部破坏。其主要特征是牙菌斑生物膜的形成,这显著提高细菌对药物与宿主免疫的抗性。传统的防龋药物主要通过抗菌而间接发挥抗生物膜功能,却往往在抑制变异链球菌的同时对共生菌群产生干扰,易造成口腔微生物系统失衡。随着口腔微生物系统稳态的日受重视,新型防龋药物如天然提取物、人工合成小分子、寡核苷酸等,通过作用于关键靶点,抑制牙菌斑生物膜的形成或调控口腔微生物间的相互作用,从而有效减少牙菌斑生物膜的形成。尽管这些药物不直接杀灭细菌,但它们通过干预生物膜的底物形成或微生物相互作用,发挥间接的抗菌效果。递送载体优化、药物联合治疗、仿生设计等策略能够进一步增强新型防龋药物的疗效。本文就牙菌斑生物膜的防治特点、关键靶点、相关药物种类及作用机制、发展趋势做一综述。

【关键词】 龋病 牙菌斑生物膜 生态防龋 综述

Research Progress on Drug Intervention to Inhibit Dental Plaque Biofilm Formation by *Streptococcus mutans* Based on the Concept of Ecological Prevention of Dental Caries LIANG Lulu^{1,2}, CHEN Xiangyi², ZHUANG Weijie², LIU Yuhao², ZHAO Wei^{2Δ}. 1. Department of Stomatology, Guangzhou Development District Hospital, Guangzhou 510730, China; 2. Hospital of Stomatology, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangdong Provincial Clinical Research Center of Oral Diseases, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510055, China

Δ Corresponding author, E-mail: zhaowei3@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Dental caries is the local destruction of hard tooth tissue caused by acidic byproducts generated by cariogenic bacteria, primarily *Streptococcus mutans*, which ferment free sugars in the presence of host factors, dietary components, and environmental conditions. A main feature of dental caries is the formation of dental plaque biofilm, which significantly improves the resistance of bacteria to drugs and host immunity. Traditional anti-caries drugs mainly exert anti-biofilm functions indirectly through antibacterial activities. However, they tend to interfere with the symbiotic microbiota while inhibiting cariogenic bacteria, which may cause imbalance within the oral microbial system. With increasing attention paid to the homeostasis of oral microbiota, new types of anti-caries drugs have been developed, such as natural extracts, artificially synthesized small molecules, and oligonucleotides. They act on key targets to inhibit the formation of biofilm substrates or regulate the interactions between oral microorganisms, thereby efficiently inhibiting biofilm formation. These drugs do not have bactericidal effects. Nevertheless, they exert indirect antimicrobial effects by interfering with biofilm substrate formation or microbial interactions. The optimization of delivery carriers, combination drug therapy, and biomimetic design further enhance the efficacy of these new types of anti-caries drugs. This article provides a review of the prevention and treatment principles and key targets of dental plaque biofilm. We also discussed the types, mechanisms of action, and development trends of relevant drugs.

【Key words】 Caries Dental plaque biofilm Ecological prevention of dental caries Review

龋病与肿瘤、心血管疾病一同被世界卫生组织列为人类三大重点防治疾病,是在宿主、食物和环境等影响下,以变异链球菌为主的致龋菌发酵游离糖产生的酸性副产物对牙齿硬组织的局部破坏^[1],其主要特征是牙菌斑生物膜的形成^[2]。变异链球菌参与牙菌斑生物膜的形成,

具有较强产酸和耐酸能力,是导致人类龋病的主要病原体^[3-5]。牙菌斑生物膜是由细菌分泌的胞外多糖、纤维蛋白、脂质、核酸等组成的膜样物,将细菌对药物与宿主免疫的抗性提高数十倍乃至数百倍。

MARSH^[6]在1994年提出“生态菌斑假说”,指出口腔正常的常驻菌群中的某些细菌,在菌斑生态环境影响下,获得竞争优势或生物学特性改变,成为致龋菌。生态压力促进了口腔微生物群落的失衡,进而促进牙菌斑生物膜形成和龋病的发生。尽管提出年代较早,但是该学说

* 国家自然科学基金(No. 82100995)和中国博士后科学基金(No. 2022TQ0381, No. 2023M744045)资助

Δ 通信作者, E-mail: zhaowei3@mail.sysu.edu.cn

出版日期: 2024-11-20

目前是龋病病因学的主流学说。基于这一假说,“生态防龋”理念日受重视^[7],旨在对细菌生存影响甚微的前提下抑制变异链球菌的侵袭、粘附、产酸、生物膜形成等生命活动,重塑利于正常菌群的生存环境,恢复健康的菌群结构。近些年, MARSH 进一步提出,“生态防龋”理念的主要特点就是对以变异链球菌为主的致龋菌进行“控制而不杀灭”^[8]。传统防龋药物的抗菌作用在抑制变异链球菌的同时往往对共生菌群产生干扰,易造成口腔微生物系统失衡,增加局部疾病(如牙髓根尖周病)与全身疾病(如糖尿病、早产)的风险^[9]。但是,基于“生态防龋”理念的新型药物,有望特异性作用于牙菌斑生物膜形成的关键靶点,通过干预生物膜的底物形成或微生物相互作用,不直接杀灭细菌,发挥间接的抗菌效果。本文就牙菌斑生物膜的防治特点、关键靶点、相关药物种类及作用机制、发展趋势作一综述。

1 牙菌斑生物膜防治特点

以不同细菌为首的、不同组织环境中的生物膜相关疾病的特征及防治重点,既存在相似性也存在差异性。生物膜的形成是慢性伤口难愈的主要原因之一^[10]。慢性伤口的开放性使其更易受细菌感染,且愈合后的组织较少涉及微生态系统稳态的概念,因此伤口愈合遵循“无菌”原则。药物的抗菌性能是首要原则。与之对比,龋病作为牙体硬组织疾病,发生于口腔环境内,而口腔微生态系统中的各类菌群之间维持精妙的生态平衡与稳态,并参与宿主免疫功能及物质代谢^[11]。因此,药物在发挥抗生物膜作用的同时若产生显著抗菌作用,可能造成口腔微生态失衡,进而增加局部疾病(如牙髓根尖周病、牙周病)与全身疾病(如肿瘤、糖尿病、早产)的风险^[9]。除口腔环境,人体内多处组织/器官内也存在微生态系统,例如胃肠道^[12]、阴道^[13],其生物膜相关疾病的防治理念与口腔具有相通之处。同时, HYUN 等^[14]的研究指出,生物膜中的微生物可能通过休眠等方式对传统抗生素产生耐受性,复杂的微生物群落间的相互作用也增强了其耐受性。而在使用抗菌剂在杀死微生物的同时,会留下可生物降解的底物供微生物再利用,从而效果不佳。根据生物膜微环境调整治疗策略,在发挥抗菌作用的同时发挥抗生物膜作用、降解基质,可以更精确地根除致病因素,并降低副作用。

2 牙菌斑生物膜形成的关键靶点

以“生态防龋”理念为指导,关键在于发现并应用能够有效调控牙菌斑生物膜形成,同时对细菌生存造成较

低影响的特异性靶点,以此来抑制牙菌斑生物膜的生长。生物膜的形成是一个动态过程,主要包括细菌可逆性的定植、细菌不可逆性的集聚、生物膜的成熟和细菌的脱落与再定植,而预防牙菌斑生物膜的形成主要着眼于细菌可逆性定植及生物膜的早期合成阶段。细胞外多糖是牙菌斑生物膜的主要成分,促进牙齿表面多种口腔微生物的积累,并增加生物膜的稳定性与毒力。葡糖基转移酶(glucosyltransferases, Gtfs)负责合成葡聚糖和EPS基质。葡聚糖酶(dextranase, DexA)水解、改造和重塑葡聚糖,调控致龋能力。葡聚糖结合蛋白(glucan-bind proteins, GBPs)通过与葡聚糖结合,参与EPS的粘附。此外,细菌间的相互作用,例如群体感应,也影响牙菌斑生物膜的形成。

2.1 Gtfs

Gtfs是变异链球菌生物膜形成所需的关键酶与特征性酶^[15]。变异链球菌共产生三种 Gtf酶(GtfB、GtfC和GtfD),分别由 *gtfB*、*gtfC*和*gtfD*基因编码,其性质与表达水平各不相同,但在功能上息息相关^[15]。其将蔗糖(Gtfs的唯一底物)分解成葡萄糖和果糖,并通过糖苷键将葡萄糖连接成葡聚糖聚合物,即 EPS,构成生物膜骨架,维持生物膜的机械稳定性与宿主免疫耐受性。此外, Gtfs在变异链球菌与共生细菌、口腔真菌(如白色念珠菌)的信息交流与交互调控中起举足轻重的作用。使用抑制剂在转录水平上抑制*gtfs*基因的表达、降低Gtfs酶活性或者抑制Gtfs细胞外分泌,可减少生物膜形成并降低致龋毒力^[16]。

2.2 DexA

葡聚糖是变异链球菌EPS的主要成分,分为水溶性葡萄糖(water soluble glucan, WSG)和非水溶性葡聚糖(water insoluble glucan, WIG)。WIG结构以 α -1,3-糖苷键为主,不易溶于水,粘附性强,难以被清除,在生物膜形成以及龋病产生中发挥主要作用^[17]。DexA由*dexA*基因编码,作用于WSG结构中的 α -1,6-糖苷键,降解WSG为麦芽多糖。麦芽多糖在胞内被葡聚糖葡萄糖苷酶(dextran glucosidase, DexB)转化为葡萄糖,为细菌供能,同时提高WIG的相对含量。葡聚糖酶的正常表达,维持WIS与WSG的比值,有利于致龋环境的产生。有研究构建*dexA*基因缺失的变异链球菌突变体^[17-18],相差显微镜观察显示,*dexA*缺陷菌形态正常,同时对细菌生长和pH值进行测定,发现其生长速率和产酸能力均未受到影响。使用扫描电子显微镜观察*dexA*缺陷菌平板集落,发现单位体积的生物膜量降低,致密团聚形态减少,生物膜更加疏松和多孔,形态遭到破坏。同时,WSG的降解量减少,进而导致葡萄糖生成量降低,变异链球菌缺乏能量,致龋能

力下降。

2.3 GBPs

GBPs参与基质的联接、促进细菌的聚集,有助于生物膜的形成^[19-20]。依据发现的时间分为GbpA、GbpB、GbpC和GbpD。GbpA的羧基末端与Gtfs的葡聚糖结合域的羧基末端具有同源性,有助于提高变异链球菌的密度和粘附性。GbpC参与诱导变异链球菌聚集,增强变异链球菌的粘附性和致病性。Gbps与gtfs的表达有关,与野生型相比,GbpB和GbpC缺陷型中的gtfB基因表达水平降低约一半^[20]。LYNCH等^[21]构建一个或多个gbps基因缺失的变异链球菌突变体,发现所有突变株与野生型菌株相比,生长速度无明显差异,而生物膜形成受到明显抑制。

2.4 ComABCDE分子

群体感应系统是由固有信号分子“自诱导剂”介导的细菌细胞间通信系统,能够感知外界细菌的群体生长、密度增加、菌群结构变化,当外界环境达到一定阈值后,反馈于细菌本身,启动多种基因表达,进而刺激生物膜的形成与成熟、细菌运动、抗生素合成等^[22]。对于变异链球菌,ComABCDE是其群体感应的关键分子。例如,ComA是含有肽酶结构域(peptidase domain, PEP)的ATP结合盒转运蛋白,负责将自诱导肽输送到细胞^[23]。PEP对于群体感应信号的产生至关重要,已有研究使用一种具有奎宁环核心的化合物抑制PEP活性,以降低变异链球菌的群体感应,进而抑制生物膜形成,而对细菌生长几乎无抑制作用^[24]。

2.5 其他调控靶点

除上述蛋白外,Gtfs也受多种分子调控,例如第二信使环二腺苷酸^[25]、双组分信号传导系统中VicRK、CovR、CiaHR和LiaRS等相关分子^[26]、PdxR^[27]和cas3^[28]等。然而,这些分子在影响生物膜形成的同时,对细菌生长具有潜在的负面影响。例如VicK磷酸酶通过调节细菌胞内VicR的磷酸化状态,影响细菌的生长和分裂,有一定的抑菌作用;PdxR使细菌的维生素B6的合成受到抑制,对酸的耐受性下降,进而影响细菌代谢和生长。因此,这些调控靶点较难以在不杀灭致龋菌的前提下抑制生物膜的生成。

3 基于“生态防龋”理念的抑制变异链球菌生物膜形成的抗菌策略

传统药物在发挥抗生物膜性能的同时有致死抗菌性能,对口腔微生物。随着药物提取工艺、化学合成工艺的进步,已有部分药物在不影响变形链球菌的牙菌斑生物膜抑制方面展现潜能。本类药物的整体发展方向是由天然提取物转为人工合成物、由作用机制不明确转为具

有明确的作用靶点,且能够在基因/蛋白水平进行多维度调控。

3.1 传统药物

传统的广谱抗菌药物,例如氯己定、甲硝唑,通过非特异性抗菌而间接发挥抗生物膜作用,即细菌生长受到抑制后相应地降低生物膜的生成量,此类药物难以发挥特异性的抗生物膜作用。抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)是生物体内经诱导产生的具有抗菌活性的碱性多肽物质,通常具有快速杀菌、不易产生耐药性、生物安全性好等优势,已成为传统抗生素的替代药物。可基于天然AMPs性能及人工化学改性而赋予多功能性,例如抗菌、抗生物膜、抗炎、促进伤口愈合等。已有学者从不同种类AMPs中发现多种直接抗生物膜机制^[29],例如LL-37抑制细菌的早期粘附定植、1037抑制生物膜形成相关基因的表达、nisin A干扰细菌生物膜电位、G3降解已形成的生物膜。然而,AMPs类药物的抗菌机制通常是其固有的正电性破坏负电性细菌胞膜造成细菌裂解死亡,即便是具有优异抗生物膜效果的AMPs,其通常在有效浓度内优先产生杀菌作用而非抗生物膜作用,即最小抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)低于最小生物膜抑制浓度(minimal biofilm inhibitory concentration, MBIC)^[30],因而较难实现单一的抗生物膜性能。鉴于上述,更为前沿的牙菌斑生物膜防治药物应具有“抗生物膜>抗菌”的优先度,乃至“(几乎)不抗菌”前提下抗生物膜的性能。

3.2 天然提取物

有学者使用红景天提取物处理变异链球菌^[31],发现在较低浓度下($< 0.5 \mu\text{g}/\mu\text{L}$)即可显著抑制EPS合成和生物膜形成,作用机制包括抑制gtfBCD和ComDE的基因表达、降低GtfBCD的酶活性。此外,该浓度下($< 0.5 \mu\text{g}/\mu\text{L}$)不仅对细菌生长无明显抑制作用,同时对体外巨噬细胞RAW和人口腔角质形成细胞HOK具有较好的生物相容性。然而天然提取物的推广应用面临较多挑战。首先,不同类型提取物的预期作用效果不确切。例如有学者使用中药厚朴的提取物和厚朴酚处理变异链球菌^[32],虽然其在 $15 \mu\text{g}/\text{mL}$ 浓度下能够抑制EPS和乳酸的生成,但同时产生抗菌作用,其MIC为 $30 \mu\text{g}/\text{mL}$ 、MBC为 $60 \mu\text{g}/\text{mL}$,因此难以实现非抗菌性的防龋作用。此外,提取物仍为混合物,例如上述的红景天提取物可能包括50多种植物化学物质,难以阐明其发挥作用的主要成分及作用机制,也难以预测主要活性成分能否规模化生产。

相比于天然提取的混合物,从植物中提取的单纯化学物质具有纯度更高、结构确定、有可重复性、剂量更

易控制以及安全性高等优点。黄芩苷是一种从黄芩中提取的黄酮类化合物。黄芩苷浓度为500 $\mu\text{g/mL}$ 时便可抑制50%的生物膜形成,但不影响细菌生长。在经黄芩苷处理的生物膜内细菌中,生物膜形成相关基因*gtfC*下调了至原来的1/39, *gbpB*下调至原来的1/63。同时,蔗糖非依赖性粘附因子P1粘附素在浮游细菌中表达下降下调,生物膜形成的初始粘附被抑制^[33]。白藜芦醇是一种在葡萄等物质中提取的非黄酮类多酚有机化合物,可以在不影响变异链球菌活性的前提下抑制生物膜形成。LI等^[34]通过激光扫描共聚焦显微观察,在亚抑菌浓度400 $\mu\text{g/mL}$ 以下,变异链球菌24 h生物膜厚度随白藜芦醇浓度升高而下降,最高降低至空白对照组的1/3左右;RT-PCR测定,白藜芦醇处理使得变异链球菌的多种致龋毒力因子的表达水平下降,当白藜芦醇浓度为400 $\mu\text{g/mL}$ 时, *gtfC*表达水平下降至原来的6.5%, *comDE*表达水平下降至原来的11.9%。然而,植物天然成分往往较为复杂,一种有效的植物提取物通常由多种单纯化学物质组成,逐一鉴定其有效性及安全性较为费时费力,且最终药效具有随机性。

3.3 人工合成小分子药物

小分子药物主要是人工合成的分子量在1000以内的有机化合物。与天然提取物相比,具有成分单一、靶点明确、副作用较少、作用高效等优势。从zinc、SCIfinder等计算机数据库中,可鉴定筛选出与目的蛋白具有高度亲和力的小分子药物,通常具有较好的预期效果。

例如,有学者从先导化合物G43^[35]的90种类似物中筛选获得IIIF1、IIIC5等活性类似物^[36],其能够结合Gtfs的活性位点并抑制催化活性,在低于20 μM 的浓度范围内即可抑制50%的Gtfs活性及体外生物膜生成量,且在200 μM 浓度以内对细菌生长无明显抑制作用,该类化合物在鼠龋病模型中显著降低颊面、窝沟、近中面的龋病水平。另有学者通过高通量筛选系统对164 514种化合物进行三次筛选^[24],最终确定6种化合物在不影响细菌生长的浓度下显著抑制体外变异链球菌生物膜形成,其作用机制为结合*comA*的PEP并抑制该位点的构象变化,从而阻碍群体感应系统。

3.4 寡核苷酸类药物

寡核苷酸通常指长度为30个核苷酸以内的短单链核酸^[37],基于碱基互补配对原则与DNA、mRNA或者前体mRNA配对,通过基因沉默、非编码RNA抑制等机制,在基因水平/转录后水平产生调控作用。可根据靶点设计碱基序列,因而具有靶点明确、特异性强的优势,且核酸化学修饰技术及体外扩增技术可保障寡核苷酸的快速、稳定、批量化生产。例如,反义寡核苷酸(antisense

oligonucleotides, ASOs)基于核酸序列特异性与靶基因DNA或mRNA结合从而抑制其功能。已有文献报道,基于*gtfBCD*、*gbpB*、*ftf*基因共有的VicK蛋白结合序列TGTWAHNNNNNTGTWAH(其中W为A或T, H为A、T或C),设计靶向结合*gtfBCD*、*gbpB*、*ftf*的启动子保守序列区的反义寡核苷酸序列DTWACANNNNNDTAACA(其中D为A、G或T, W为A或T),能够在不影响变异链球菌生存的浓度下(< 750 nmol/L),显著下调*gtfBCD*、*gbpB*、*ftf*基因的表达水平,进而减少EPS的体积和厚度,抑制生物膜形成^[38]。

4 防龋药物应用的优化策略

尽管新型防龋药物已展现优异前景,但口腔微生态系统的复杂性及药物摄取效率的限制等因素,仍制约相关药物的临床应用。基于药物递送载体等策略可优化现有药物的实际作用效果,提高临床应用潜能。

4.1 药物递送载体

如前所述,虽然小分子药物、寡核苷酸药物等具有靶点明确、作用高效的优势,但其自身缺乏细菌靶向性,在缺乏递送载体的情况下,在口腔复杂的多菌种环境中难以被变异链球菌等致病菌选择性摄取,且细菌摄取效率可能受到限制,例如寡核苷酸带负电荷,与细菌胞膜相互排斥。小尺寸(~ 10 nm)药物递送载体可实现细菌药物递送,例如DNA四面体是由DNA单链自组装形成的小尺寸框架纳米材料^[39],已证实对于变异链球菌、牙龈卟啉单胞菌、金黄色葡萄球菌等多类口腔细菌具有接近90%的摄取效率^[38,40-41],且能够基于沟槽结合、顶点悬挂等方式递送小分子与反义寡核苷酸等多类药物^[38,41]。此外,DNA四面体能够修饰核酸适配体以实现靶向性,例如修饰AS1411适配体以靶向肿瘤细胞表面的核仁素^[42]、修饰Apt02适配体以靶向内皮细胞表面的血管内皮生长因子受体^[43]。已有学者报道变异链球菌的适配体序列^[44],例如SMA#G11-5(ATACATCTTAAGTCTCGTGGGGGGAGGGGGGGTTGGTGGGCTTT),其可能进一步赋予DNA四面体细菌靶向性,实现靶向性药物递送。

4.2 药物联合治疗

如前所述,现有研究已在生物膜预防上展现潜能,然而对于已成熟的生物膜效果甚微。已有报道具有生物膜降解能力的AMPs药物,例如G3可结合生物膜基质中的DNA成分并破坏双螺旋结构,以瓦解成熟生物膜^[45]。考虑到AMPs自身的抗菌性能难以完全剔除,将AMPs与小分子药物等联合使用,通过调节药物比例或者设置药物先后处理顺序,可能实现生物膜预防与降解的联合疗

效。另一个值得注意的是,细菌内存在转录后调控机制,对mRNA降解、翻译效率、蛋白降解等进行代偿性调控以维持蛋白丰度^[15],蛋白生成量不完全取决于相应基因的表达水平,且对基因表达具有反馈作用,可能削弱基因/蛋白单一水平抑制剂的实际疗效。已有学者报道,使用Gtfs小分子抑制剂处理变异链球菌后,虽然能够抑制生物膜形成和致龋毒力,但同时引起*gtfBCD*的表达水平代偿性升高^[46]。在药物递送载体的协助下,设计药物共递送策略,在基因/蛋白水平联合抑制靶点分子(如Gtfs)的生成及活性,有望在最大程度上抑制该靶点的正常功能以实现防龋功效。

4.3 仿生药物设计

唾液是维持口腔微生物组平衡的关键物质,存在天然抗生物膜成分,抑制牙菌斑生物膜的形成。这类成分与人体口腔环境契合性极佳,生物相容性好,免疫原性低,可用于仿生药物设计。唾液黏蛋白是唾液中最主要的蛋白质,根据基因的差异主要分为MUC5B(MG1)和MUC7(MG2)两类。黏蛋白MUC7是相对较小的单体物质,粘弹性低,有抗菌作用;黏蛋白MUC5B存在于牙釉质和上皮组织表面,能够增加表面耐酸性并调节微生物定植^[47]。

在黏蛋白MUC5B中存在黏蛋白型O-聚糖这一糖类复合物结构。它在参与信号转导、细胞粘附与聚集、蛋白质构象维持的同时,可以抑制群体感应相关基因*comC*和*comE*等的表达,在控制但不杀灭变形链球菌等致龋菌的前提下,抑制生物膜形成,还可以抑制变异链球菌的基因转化,使它免于获得抗菌耐药性^[48]。WU等^[49]发现,口腔菌群直接在葡萄糖培养基中传代培养,链球菌迅速占据主要地位;相比之下,若在含黏蛋白聚糖的葡萄糖培养基中传代培养,在总生物量与对照组相当的前提下,菌群在20天内形成链球菌、韦荣球菌和乳杆菌群等相互平衡的生长状态。因此,黏蛋白及其聚糖结构可调节口腔微生物群落组成,促进多种细菌的共存,形成有益于宿主健康的多样化微生物群落。

综上所述,秉持“生态防龋”理念、基于牙菌斑生物膜形成相应靶点的研究、针对EPS的形成以及细菌间相互作用的调控,有望在控制但不杀灭变形链球菌的前提下,进而维持口腔微生物系统的稳态,实现牙菌斑生物膜的高效精准防控。受天然提取物、人工合成小分子药物、寡核苷酸等新型药物的研发推动,以及药物递送载体、药物联合应用、仿生设计等助力策略,有望进一步提高相关药物的安全性与疗效,加速在龋病防治领域的临床转化。

* * *

作者贡献声明 梁露露负责论文构思、数据审编、调查研究和初稿写作,陈相屹负责正式分析、研究方法和初稿写作,庄伟杰负责研究方法、软件和初稿写作,刘育豪和赵玮负责经费获取、研究项目管理、提供资源、监督指导、可视化和审读与编辑写作。所有作者已经同意将本文提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution LIANG Lulu is responsible for conceptualization, data curation, investigation, and writing--original draft. CHEN Xiangyi is responsible for formal analysis, methodology, and writing--original draft. ZHUANG Weijie is responsible for methodology, software, and writing--original draft. LIU Yuhao and ZHAO Wei are responsible for funding acquisition, project administration, resources, supervision, visualization, and writing--review and editing. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] PERES M A, MACPHERSON L M D, WEYANT R J, *et al.* Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*, 2019, 394(10194): 249–260. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8.
- [2] BENOIT D S W, SIMS K R Jr, FRASER D. Nanoparticles for oral biofilm treatments. *ACS Nano*, 2019, 13(5): 4869–4875. doi: 10.1021/acsnano.9b02816.
- [3] BLOCH S, HAGER-MAIR F F, ANDRUKHOV O, *et al.* Oral streptococci: modulators of health and disease. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14: 1357631. doi: 10.3389/fcimb.2024.1357631.
- [4] 翁璐婷, 杨德琴, 陈亮. 选择性抑制变异链球菌的材料及其研究进展. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(5): 922–928. doi: 10.12182/20220960202.
WENG L T, YANG D Q, CHEN L. Materials for Selective Inhibition of *Streptococcus mutans* and Progress in Relevant Research. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2022, 53(5): 922–928. doi: 10.12182/20220960202.
- [5] 张梦蝶, 程兴群, 徐欣. 变异链球菌聚酮/非核糖体肽类次级代谢产物研究进展. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(3): 685–691. doi: 10.12182/20230560302.
ZHANG M D, CHENG X Q, XU X. Latest findings on polyketides/non-ribosomal peptides that are secondary metabolites of *Streptococcus mutans*. *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2023, 54(3): 685–691. doi: 10.12182/20230560302.
- [6] MARSH P D. Microbial ecology of dental plaque and its significance in health and disease. *Adv Dent Res*, 1994, 8(2): 263–271. doi: 10.1177/08959374940080022001.
- [7] 许庆安, 樊明文. 生态防龋研究新进展. *中华口腔医学杂志*, 2022(3): 297–301. doi: 10.3760/cma.j.cn112144-20210529-00273.
XU Q A, FAN M W. Research progress in ecological prevention of dental caries. *Chin J Stomatol*, 2022(3): 297–301. doi: 10.3760/cma.j.cn112144-

- 20210529-00273.
- [8] MARSH P D, HEAD D A, DEVINE D A. Ecological approaches to oral biofilms: control without killing. *Caries Res*, 2015, 49(Suppl 1): 46–54. doi: 10.1159/000377732.
- [9] 周学东, 徐健, 施文元. 人类口腔微生物组学研究: 现状、挑战及机遇. *微生物学报*, 2017, 57(6): 806–821. doi: 10.13343/j.cnki.wsxb.20170063.
- ZHOU X D, XU J, SHI W Y. Human oral microbiome: progress, challenge and opportunity. *Acta Microbiol Sin*, 2017, 57(6): 806–821. doi: 10.13343/j.cnki.wsxb.20170063.
- [10] WU Y K, CHENG N C, CHENG C M. Biofilms in chronic wounds: pathogenesis and diagnosis. *Trends Biotechnol*, 2019, 37(5): 505–517. doi: 10.1016/j.tibtech.2018.10.011.
- [11] LAMONT R J, KOO H, HAJISHENGALLIS G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(12): 745–759. doi: 10.1038/s41579-018-0089-x.
- [12] MOTTA J P, WALLACE J L, BURET A G, *et al*. Gastrointestinal biofilms in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(5): 314–334. doi: 10.1038/s41575-020-00397-y.
- [13] SOUSA L G V, PEREIRA S A, CERCA N. Fighting polymicrobial biofilms in bacterial vaginosis. *Microb Biotechnol*, 2023, 16(7): 1423–1437. doi: 10.1111/1751-7915.14261.
- [14] KOO H, ALLAN R N, HOWLIN R P, *et al*. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(12): 740–755. doi: 10.1038/nrmicro.2017.99.
- [15] ZHANG Q, MA Q, WANG Y, *et al*. Molecular mechanisms of inhibiting glucosyltransferases for biofilm formation in *Streptococcus mutans*. *Int J Oral Sci*, 2021, 13(1): 30. doi: 10.1038/s41368-021-00137-1.
- [16] REN Z, CHEN L, LI J, *et al*. Inhibition of *Streptococcus mutans* polysaccharide synthesis by molecules targeting glycosyltransferase activity. *J Oral Microbiol*, 2016, 8: 31095. doi: 10.3402/jom.v8.31095.
- [17] YANG Y, MAO M, LEI L, *et al*. Regulation of water-soluble glucan synthesis by the *Streptococcus mutans dexA* gene effects biofilm aggregation and cariogenic pathogenicity. *Mol Oral Microbiol*, 2019, 34(2): 51–63. doi: 10.1111/omi.12253.
- [18] YAN Y, HAILUN H, FENGHUI Y, *et al*. *Streptococcus mutans dexA* affects exopolysaccharides production and biofilm homeostasis. *Mol Oral Microbiol*, 2023, 338(2): 134–144. doi: 10.1111/omi.12395.
- [19] MATSUMI Y, FUJITA K, TAKASHIMA Y, *et al*. Contribution of glucan-binding protein A to firm and stable biofilm formation by *Streptococcus mutans*. *Mol Oral Microbiol*, 2015, 30(3): 217–226. doi: 10.1111/omi.12085.
- [20] SHAH D S H, RUSSELL R R B. A novel glucan-binding protein with lipase activity from the oral pathogen *Streptococcus mutans*. *Microbiology*, 2004, 150(6): 1947–1956. doi: 10.1099/mic.0.26955-0.
- [21] LYNCH D J, FOUNTAIN T L, MAZURKIEWICZ J E, *et al*. Glucan-binding proteins are essential for shaping *Streptococcus mutans* biofilm architecture. *FEMS Microbiol Lett*, 2007, 268(2): 158–165. doi: 10.1111/j.1574-6968.2006.00576.x.
- [22] MUKHERJEE S, BASSLER B L. Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(6): 371–382. doi: 10.1038/s41579-019-0186-5.
- [23] 张瑾, 徐欣. 小分子化合物抗牙菌斑生物膜的研究进展. *口腔医学研究*, 2021, 37(3): 204–207.
- ZHANG J, XU X. Progress of small molecule compounds against dental plaque biofilm. *J Oral Sci Res*, 2021, 37(3): 204–207.
- [24] ISHII S, FUKUI K, YOKOSHIMA S, *et al*. High-throughput screening of small molecule inhibitors of the *Streptococcus* quorum-sensing signal pathway. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4029. doi: 10.1038/s41598-017-03567-2.
- [25] GÜRSOY U K, GÜRSOY M, KÖNÖNEN E, *et al*. Cyclic dinucleotides in oral bacteria and in oral biofilms. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 273. doi: 10.3389/fcimb.2017.00273.
- [26] 赵新元, 崔力. 变异链球菌双组分信号传导系统的研究进展. *口腔医学研究*, 2018, 34(8): 815–817.
- ZHAO X Y, CUI L. Research progress of stress response-related two component signal transduction systems of *Streptococcus mutans*. *J Oral Sci Res*, 2018, 34(8): 815–817.
- [27] LIAO S, BITOUN J P, NGUYEN A H, *et al*. Deficiency of PdxR in *Streptococcus mutans* affects vitamin B6 metabolism, acid tolerance response and biofilm formation. *Mol Oral Microbiol*, 2015, 30(4): 255–268. doi: 10.1111/omi.12090.
- [28] TANG B, GONG T, ZHOU X, *et al*. Deletion of *cas3* gene in *Streptococcus mutans* affects biofilm formation and increases fluoride sensitivity. *Arch Oral Biol*, 2019, 99: 190–197. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.01.016.
- [29] LUO Y, SONG Y. Mechanism of antimicrobial peptides: antimicrobial, anti-inflammatory and antibiofilm activities. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11401. doi: 10.3390/ijms222111401.
- [30] LI J, CHEN D, LIN H. Antibiofilm peptides as a promising strategy: comparative research. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105(4): 1647–1656. doi: 10.1007/s00253-021-11103-6.
- [31] ZHANG Z, LIU Y, LU M, *et al*. *Rhodiola rosea* extract inhibits the biofilm formation and the expression of virulence genes of cariogenic oral pathogen *Streptococcus mutans*. *Arch Oral Biol*, 2020, 116: 104762. doi: 10.1016/j.archoralbio.2020.104762.
- [32] REN S, YANG Y, XIA M, *et al*. A Chinese herb preparation, honokiol, inhibits *Streptococcus mutans* biofilm formation. *Arch Oral Biol*, 2023, 147: 105610. doi: 10.1016/j.archoralbio.2022.105610.
- [33] ELANGO A V, VASUDEVAN S, SHANMUGAM K, *et al*. Exploring the anti-caries properties of baicalin against *Streptococcus mutans*: an *in vitro* study. *Biofouling*, 2021, 37(3): 267–275. doi: 10.1080/08927014.2021.1897789.
- [34] LI J, WU T, PENG W, *et al*. Effects of resveratrol on cariogenic virulence properties of *Streptococcus mutans*. *BMC Microbiol*, 2020, 20(1): 99. doi: 10.1186/s12866-020-01761-3.
- [35] ZHANG Q, NIJAMPATNAM B, HUA Z, *et al*. Structure-based discovery of small molecule inhibitors of cariogenic virulence. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5974. doi: 10.1038/s41598-017-06168-1.
- [36] NIJAMPATNAM B, AHIRWAR P, PUKKANASUT P, *et al*. Discovery of potent inhibitors of streptococcus mutans biofilm with antivirulence

- activity. *ACS Med Chem Lett*, 2020, 12(1): 48–55. doi: 10.1021/acsmchemlett.0c00373.
- [37] ZHANG T, TIAN T, LIN Y. Functionalizing framework nucleic-acid-based nanostructures for biomedical application. *Adv Mater*, 2022, 34(34): e2107820 doi: 10.1002/adma.202107820.
- [38] ZHANG Y, XIE X, MA W, *et al.* Multi-targeted antisense oligonucleotide delivery by a framework nucleic acid for inhibiting biofilm formation and virulence. *Nanomicro Lett*, 2020, 12(1): 74. doi: 10.1007/s40820-020-0409-3.
- [39] LI S, TIAN T, ZHANG T, *et al.* Advances in biological applications of self-assembled DNA tetrahedral nanostructures. *Mater Today*, 2019, 24: 57–68.
- [40] LIU Y, SUN Y, LI S, *et al.* Tetrahedral framework nucleic acids deliver antimicrobial peptides with improved effects and less susceptibility to bacterial degradation. *Nano Lett*, 2020, 20(5): 3602–3610. doi: 10.1021/acs.nanolett.0c00529.
- [41] SUN Y, LI S, ZHANG Y, *et al.* Tetrahedral framework nucleic acids loading ampicillin improve the drug susceptibility against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(33): 36957–36966. doi: 10.1021/acsami.0c11249.
- [42] XIAO D, LI Y, TIAN T, *et al.* Tetrahedral framework nucleic acids loaded with aptamer AS1411 for siRNA delivery and gene silencing in malignant melanoma. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(5): 6109–6118. doi: 10.1021/acsami.0c23005.
- [43] ZHAO D, LIU M, LI J, *et al.* Angiogenic aptamer-modified tetrahedral framework nucleic acid promotes angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(25): 29439–29449. doi: 10.1021/acsami.1c08565.
- [44] SAVORY N, TAKAHASHI Y, TSUKAKOSHI K, *et al.* Simultaneous improvement of specificity and affinity of aptamers against *Streptococcus mutans* by in silico maturation for biosensor development. *Biotechnol Bioeng*, 2014, 111(3): 454–461. doi: 10.1002/bit.25111.
- [45] ZHANG J, CHEN C, CHEN J, *et al.* Dual mode of anti-biofilm action of G3 against *Streptococcus mutans*. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(25): 27866–27875. doi: 10.1021/acsami.0c00771.
- [46] REN Z, CUI T, ZENG J, *et al.* Molecule targeting glucosyltransferase inhibits *Streptococcus mutans* biofilm formation and virulence. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 60(1): 126–135. doi: 10.1128/AAC.00919-15.
- [47] FRENKEL E S, RIBBECK K. Salivary mucins protect surfaces from colonization by cariogenic bacteria. *Appl Environ Microbiol*, 2015, 81(1): 332–338. doi: 10.1128/AEM.02573-14.
- [48] WERLANG C A, CHEN W G, AOKI K, *et al.* Mucin O-glycans suppress quorum-sensing pathways and genetic transformation in *Streptococcus mutans*. *Nat Microbiol*, 2021, 6(5): 574–583. doi: 10.1038/s41564-021-00876-1.
- [49] WU C M, WHEELER K M, CÁRCAMO-OYARCE G, *et al.* Mucin glycans drive oral microbial community composition and function. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2023, 9(1): 11. doi: 10.1038/s41522-023-00378-4.
- (2024-06-28收稿, 2024-09-04修回)
- 编辑 刘 华



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© 2024 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*