

人工唾液的研究进展

甄亚斐¹ 彭显¹ 应斌武² 张平¹ 周学东¹ 廖生¹

1. 口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 国家口腔疾病临床医学研究中心
四川大学华西口腔医学院 成都 610041;
2. 四川大学华西医院实验医学科 成都 610041

[摘要] 唾液是一种微酸性口腔液, 主要由水构成, 含有少量无机离子和丰富的蛋白质, 这些成分使其具有特殊的流变学和生物学性质, 赋予其丰富的生物学功能, 对维持口腔及全身健康起重要作用。唾液减少或成分改变会导致口干症, 易引发一系列口腔健康失衡, 如口腔灼热, 味觉改变, 言语、咀嚼和吞咽困难, 还会增加患龋病和牙周病等风险, 严重影响患者生活质量。口干症的患病率约为20%, 且患病率随年龄增长而增加, 75岁以上老年人群的患病率约为50%。随着老龄化人口的增加, 口干及其并发症已引发不可忽视的健康负担。人工唾液是开发用于模仿天然唾液生物学性质和功能的口腔护理产品, 是对症治疗口干症的重要方法之一。安全、有效的人工唾液, 对维护老年人口腔健康具有积极作用和市场前景。开发人工唾液首先要全面认识天然唾液的特性。本文系统介绍了天然唾液的成分及生物学功能, 并详细描述了人工唾液的流变学行为、摩擦学性质、生物学特性以及临床应用性能等内容, 以期为新型人工唾液的开发提供帮助。

[关键词] 唾液; 人工唾液; 流变学行为; 摩擦学性质; 生物学特性; 临床应用

[中图分类号] R333.1 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2024048



开放科学 (资源服务)
标识码 (OSID)

Research progress on artificial saliva

Zhen Yafei¹, Peng Xian¹, Ying Binwu², Zhang Ping¹, Zhou Xuedong¹, Liao Ga¹

1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Dept. of Laboratory Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (32371523, 32071462)

Correspondence: Liao Ga, Email: liaoga@hotmail.com

[Abstract] Saliva is a slightly acidic oral fluid, which is primarily composed of water. It also contains a small amount of inorganic ions and rich proteins, which results in its special rheological and biological properties, good biological functions, and important role in maintaining oral and systemic health. Xerostomia caused by decreased saliva flow or altered saliva composition can lead to clinically serious oral health imbalances, manifested by burning in the mouth; changes in taste; difficulty in speaking, chewing, and swallowing; and an increased risk of dental caries and periodontal disease, which seriously affect the quality of life of patients. The prevalence of xerostomia is approximately 20%, which increases to about 50% in the elderly population aged >75 years. With the increase in the aging population, xerostomia has caused a health burden that cannot be ignored. Artificial saliva is an oral care product developed to mimic the properties and functions of natural saliva, which is an important method of symptomatic treatment of xerostomia. Safe and effective artificial saliva has a positive effect and application potential in maintaining the oral health of the elderly. The development of arti-

ficial saliva begins with a comprehensive understanding of the properties of natural saliva. This review systematically depicted the composition and biological functions of natural saliva and described in detail the rheological behavior, tribological properties, biological characteris-

[收稿日期] 2023-10-17; [修回日期] 2024-01-15

[基金项目] 国家自然科学基金 (32371523, 32071462)

[作者简介] 甄亚斐, 助理实验师, 硕士, Email: ZYF_yafeizhen@163.com

[通信作者] 廖生, 教授, 博士, Email: liaoga@hotmail.com

tics, and clinical application performance of artificial saliva to promote the development of novel artificial saliva.

[Key words] saliva; artificial saliva; rheological behavior; tribological properties; biological characteristics; clinical application

唾液是一种微酸性口腔液 (pH值为6~7), 是人体重要的外分泌液之一。唾液中水占99%以上, 包含黏蛋白、淀粉酶和溶菌酶等有机物, 以及电解质。唾液主要由腮腺、颌下腺和舌下腺等唾液腺分泌, 并通过导管流入口腔。正常人每日唾液的分泌量为0.5~1.5 L, 静息唾液流速为0.25~0.35 mL/min^[1]。唾液具有湿润口腔、保护黏膜、促进食物咀嚼和吞咽、抗菌、抗龋以及促进釉质和牙本质再矿化等丰富的生物学功能, 对维持口腔及全身健康起重要作用。一旦唾液分泌量减少, 唾液成分或性质发生改变, 可能影响口腔甚至全身健康^[2]。

唾液分泌量 (尤其是静息状态下) 减少到正常水平一半时, 会引起主观的口腔干燥感, 即口干症 (Xerostomia)^[3]。唾液成分改变也会引发口干症^[3]。口干会引起口腔不适、味觉障碍、说话和吞咽困难以及影响患者营养摄入等问题。此外, 唾液分泌减少会增加口腔念珠菌感染、患龋齿和牙周病的风险^[1]。由此可见, 口干严重影响患者的生活质量和健康状况。口干症的患病率约为20%, 且患病率随年龄增长而增加, 75岁以上老年人群中的患病率约为50%^[4]。目前, 全球人口老龄化问题日益严峻。据世界卫生组织预测, 2050年世界60岁以上人口将会超过20亿^[5]。随着老龄化人口的增加, 口干及其并发症已引发全球范围内不可忽视的健康负担。

人工唾液是开发用于模拟天然唾液生物学性质和功能的口腔护理产品, 是对症治疗口干症的重要方法之一^[2]。迄今为止, 已经发展了大量基于天然物质和基于聚合物的人工唾液产品^[6-8]。开发人工唾液最主要的原则便是模拟天然唾液。然而, 受天然唾液的复杂性和人工唾液开发成本的限制, 目前尚未有人工唾液产品能够同时具备天然唾液的化学组成和流变学与摩擦学特性, 能够完全再现天然唾液的生物学功能。仍需对天然唾液的成分与生物学功能进行研究, 为人工唾液的开发提供生物学基础。

随着老龄化人口的增加, 口干症已引发不可忽视的健康负担, 开发安全、有效的人工唾液产品极为重要, 对维护老年人口腔健康具有积极作

用和市场前景, 对促进健康中国建设等大有裨益。因此, 本文系统介绍唾液的生物学性质及功能, 并详细描述人工唾液的流变学行为、摩擦学性质、生物学特性以及临床应用性能等内容, 以期为新型人工唾液的开发提供帮助。

1 唾液成分及其生物学功能

唾液主要由腮腺、颌下腺和舌下腺等唾液腺分泌, 并通过导管流入口腔。当静息全唾液流率 < 0.1 mL/min时, 或者刺激全唾液流率 < 0.7 mL/min时, 即可诊断为唾液腺功能障碍^[6]。唾液腺的增龄性改变、头颈癌放射治疗、食用药物以及系统性疾病 (如干燥综合征) 等因素, 会损伤唾液腺或诱导唾液腺功能障碍, 导致唾液分泌不足。

唾液中的水占总成分的99%以上。除此之外, 还包括 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、 HCO_3^- 、 H_2PO_4^- 、 HPO_4^{2-} 和F等无机离子, 以及丰富的蛋白质, 如黏蛋白、富酪蛋白、白蛋白、组蛋白、免疫球蛋白、乳铁蛋白、淀粉酶、乳过氧化物酶、乳酸脱氢酶、溶菌酶和酯酶等^[9]。电解质与蛋白质 (尤其是黏蛋白) 使唾液成为不同于水的非牛顿流体 (黏度随剪切速率的增加而降低), 也使唾液表现出黏弹性行为, 呈现良好的润湿、润滑和成膜等性能^[10]。

唾液中丰富的成分使其具备重要的生物学功能^[10]。唾液中的电解质维持渗透平衡; HCO_3^- 、 H_2PO_4^- 和 HPO_4^{2-} 等含氧酸根阴离子能够中和过量的 H^+ , 起缓冲作用; 另外, Ca^{2+} 、 H_2PO_4^- 、 HPO_4^{2-} 和F离子, 提供再矿化能力。唾液中的蛋白质, 尤其是黏蛋白 (高度糖基化的糖蛋白), 在口腔表面形成弹性涂层, 甚至构成黏膜薄膜的一部分, 在言语、咀嚼和吞咽等过程中充当润滑剂, 保护口腔黏膜和食道^[11]。另外, 唾液还构成获得性牙釉质薄膜一部分^[12], 防止釉质磨损, 保护牙免受酸侵蚀。唾液中的淀粉酶能够促进残留在口中的含淀粉食物残渣的分解, 从而抑制致龋性细菌生长, 使其具有一定的抗龋性能。除此之外, 唾液还具备一定抗菌性能, 唾液中的 α -淀粉酶是牙龈卟啉单胞菌 (一种牙周致病菌) 的生长抑制剂^[13], 乳

过氧化物酶和溶菌酶也具有抗菌、抗炎活性^[14-15]。

2 人工唾液的研究

人工唾液是基于唾液成分、物理化学性质、生物学特性和功能,通过不同唾液相关成分的组合、添加,开发用于模仿天然唾液生物学性质和功能的口腔护理产品。人工唾液能够缓解口干感,减轻口干并发症,是对症治疗口干症的重要方法之一^[2]。

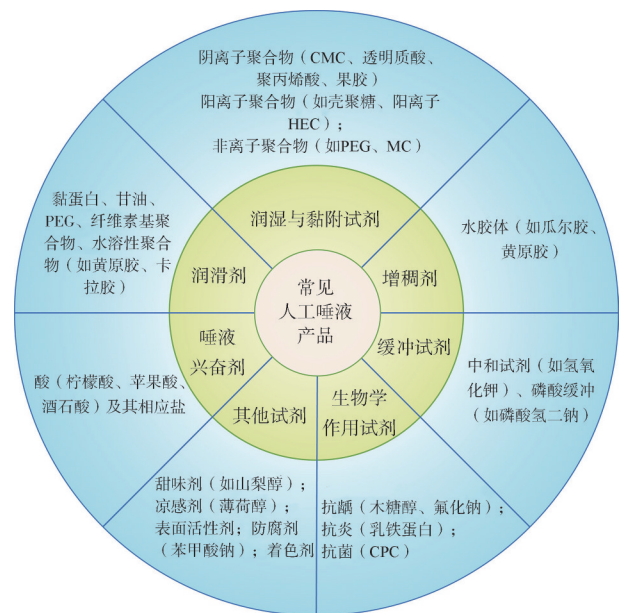
早期的人工唾液成分较为简单,主要包括羧甲基纤维素(carboxymethyl cellulose, CMC)、黏蛋白以及少量钙、钠、镁、氟和磷酸根等电解质^[16-18]。随着研究的深入,目前的人工唾液制剂成分更为丰富。有些制剂中含有天然来源的物质(如动物黏蛋白、溶菌酶、乳铁蛋白和植物提取物等),以提供黏弹性、假塑性等性质,并提高生物相容性。另外,通常还含有充当流变改性剂的化学制剂,如CMC、羟乙基纤维素(hydroxyethyl cellulose, HEC)、羟丙基纤维素(hydroxypropyl cellulose, HPC)、聚氧化乙烯(polyethylene oxide, PEO)、黄原胶、卡波姆和甘油等,以及电解质(氯化钠、柠檬酸钠、磷酸氢钾、氟化钠等)、防腐剂(苯甲酸钠)和甜味剂(木糖醇、山梨糖醇等)等^[6-8]。除此之外,一些产品中额外添加抗菌剂,如对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和氯化十六烷基吡啶(cetylpyridinium chloride, CPC)等。这些成分按照功能可分为7种类型,分别为润滑剂、润湿与黏附剂、缓冲试剂、增稠剂、起生物学作用的试剂、刺激唾液分泌的试剂,以及其他试剂(甜味剂、防腐剂、表面活性剂等)(图1)。

2.1 人工唾液的流变学与摩擦学特性

开发安全、有效的人工唾液,需要充分了解天然唾液的流变学、摩擦学及生物学特性,而人工唾液则应该最大程度地模仿这些性质。下面着重介绍人工唾液的黏度、假塑性、黏弹性、润湿性和润滑性。

2.1.1 黏度及相关性质 天然唾液中所含的糖蛋白,尤其是黏蛋白,赋予了其假塑性、黏弹性和润滑性等流变学与摩擦学性质^[19],因而使其具备润湿并保护口腔黏膜、促进食物咀嚼和吞咽以及抗菌、抗龋等丰富的生物学功能。流变学性质中,最重要的则是黏度,以及其黏度随剪切速率增加

而减小的假塑性。由于具有假塑性,天然唾液是一种非牛顿流体。当没有口腔活动时,剪切速率为(0.1~1)/s,此时静息唾液的黏度较高;而当口腔进行咀嚼或说话时,剪切速率分别为60/s、160/s,此时唾液的黏度较低^[20]。多种基于羧甲基纤维素的市售人工唾液产品(Moistir、Saliva Substitute、Salivart、VA-Oralube、Xerolube、Orex、Glandosane[®])和基于黏蛋白的市售人工唾液产品(Saliva Orthana[®])均表现出牛顿流体行为,并不能模拟天然唾液^[21]。然而,特定浓度的黏蛋白溶液在特定剪切速率下具有非牛顿流体的性质。例如,动物黏蛋白溶液的黏度与其黏蛋白浓度呈正比,当剪切速率为(11.3~450)/s时,遵循非牛顿流体模型。其中,当剪切速率为(90~225)/s时,5 mg/mL黏蛋白溶液的黏度更是与天然刺激全唾液十分相似^[19]。此外,在不同剪切速率下,牛下颌黏蛋白溶液、牛血清白蛋白溶液以及牛下颌黏蛋白溶液和猪胃黏蛋白的混合液与天然唾液的黏度性质相似^[18]。这些结果表明,相较于羧甲基纤维素,动物黏蛋白溶液的黏度及其相关性质与天然唾液更接近,似乎更具开发潜力。



PEG: 聚乙二醇 (polyethylene glycol); MC: 甲基纤维素 (methyl cellulose)。

图 1 人工唾液产品中的常用成分及功能

Fig 1 Common ingredients and functions of artificial saliva

天然唾液的另一个流变学特征是黏弹性,即表现出介于黏性流体与弹性固体之间的性质^[22]。当剪切形变较小时,弹性模量大于黏性模量,天然唾液更具弹性;当剪切形变较大时(如说话过

程中),黏性模量大于弹性模量,天然唾液更具黏性^[21]。Van der Reijden等^[22]考察了多种多糖基溶液(瓜尔胶、海藻酸、硬葡聚糖、黄原胶、HEC和CMC)、猪胃黏蛋白溶液、猪胃黏蛋白基人工唾液产品(Saliva Orthana[®])和人类天然全唾液的流变学特性,结果发现:猪胃黏蛋白溶液和基于黏蛋白的人工唾液产品均未产生弹性或假弹性行为,而黄原胶的黏弹性与人类全唾液最接近。

2.1.2 润湿性 唾液的润湿性,能够使其在黏膜表面形成薄的黏液涂层,不仅为口腔组织提供屏障以免受外部刺激,还促进假牙假体的保留。润湿性的大小取决于液体内部分子间相互作用以及液固界面处分子间的相互作用。液体内部分子间相互作用越小,液固界面处分子间的相互作用越大,润湿性越大。人工唾液中通常加入黏合剂以提高其润湿与黏附性能。黏合剂按照分子所带电荷情况,主要分为三大类:一部分为阴离子聚合物,如CMC、透明质酸(hyaluronic acid, HA)、聚丙烯酸(polyacrylic acid, PAA)和果胶等,含大量羧基(-COOH),通过与黏膜表面的氢键起润湿与黏附作用^[23];另一部分是阳离子聚合物,如壳聚糖和阳离子羟乙基纤维素等,人们认为它们主要与患者黏液层中残留的阴离子黏蛋白发生静电相互作用,另外也可能存在氢键和疏水效应^[24];还有一部分是非离子聚合物,如PEG和MC等通过扩散作用渗透到黏液层并促进黏膜黏附^[25]。

润湿性通常用接触角(固液界面经过液体内部到气液界面之间的夹角)的大小来衡量。接触角越小,润湿性越大;相反,接触角越接近180°,润湿性越小。目前已有文献证明,多数人工唾液产品具备一定的润湿效果。Vissink等^[17]报道:与人类全唾液相比,基于CMC的人工唾液产品(Orex、Glandosane[®]和VA-Oralube),在釉质表面和黏膜表面上的接触角更小,表明具有更好的润湿性。除此之外,人工唾液在不同牙科材料上的润湿能力对于假牙的保留也很重要。天然唾液在丙烯酸树脂上表现出更好的润湿性,然而动物黏蛋白溶液和黏蛋白基人工唾液(Saliva Orthana[®])在钴铬合金上的接触角更小,与天然唾液相比,具有更好的润湿性^[19]。

2.1.3 润滑性 润湿在黏膜表面的薄黏液层,可充当软硬组织间或组织与食物间的润滑剂^[26]。当进行言语、咀嚼和吞咽等口腔活动时,黏膜与牙或黏膜与食物之间会发生摩擦作用。天然唾液具

有唾液调理膜(salivary conditioning film, SCF),其中的糖蛋白(即黏蛋白)能够保留水分^[11],并在口腔表面产生优异的水合润滑作用,保护口腔黏膜。因此,开发的人工唾液也应当具备与天然唾液相似的润滑性。虽然人们普遍认为,润滑剂的黏度越高,润滑效果越好,然而实验结果发现二者似乎并没有相关性^[21]。人工唾液的润滑性与其吸附和改变现有SCF结构的能力相关^[27-28]。Vinke等^[27]评估了不同人工唾液产品润滑口腔的功效,通过使用石英晶体耗散微量天平 and 舌一釉质摩擦系统研究人工唾液与天然SCF相互作用的能力以及改变次级SCF(S-SCF)的能力,结果显示:大多数人工唾液产品不会吸附在SCF上,因此不会增强润滑。只有含有卡拉胶、CMC、猪胃黏蛋白、黄原胶和卡波姆的人工唾液在增强口腔润滑方面表现良好。Wan等^[28]提出:儿茶酚修饰后的壳聚糖(Chi-C)对糖蛋白具有高亲和力,能够黏附黏膜并与SCF结合,通过强静电作用和物理吸附作用从唾液中吸附黏蛋白,形成具有刚性底部和柔软顶部的纳米复合S-SCF,以增强口腔润滑,且除润滑之外,Chi-C处理过的S-SCF还具有抗牙侵蚀和抗菌活性。因而,Chi-C可作为新型人工唾液添加剂的强有力候选分子。Kardas等^[29]寻找到5种能够产生细胞外聚合物物质(extracellular polymeric substances, EPS)的共生口腔细菌,并发现EPS产生的流变学和摩擦学特性可与人类唾液相比。5种选定的菌株中共有4种是益生菌,或许可以在口腔内表现出其他有益影响。因此, EPS具备用作人工唾液的极大潜力。

2.2 人工唾液的生物学效应

2.2.1 抗菌能力 天然唾液中含有许多抗菌分子,其中溶菌酶和过氧化物酶起主要作用。溶菌酶通过其胞壁质酶活性和阳离子性质发挥抗菌效果^[14];而过氧化物酶则通过氧化硫氰化合物 $[(SCN)_2]$ 和消耗过氧化氢(H_2O_2)来提供抗菌活性及保护口腔组织免受氧毒性^[15]。因此,人工唾液中常添加动物源溶菌酶或乳过氧化物酶,以提高口干症患者残留唾液的抗菌能力^[30-31]。Sugiura等^[31]研究了含有溶菌酶、乳铁蛋白和乳过氧化物酶的人工唾液凝胶(Biotène Oralbalance)对口腔黏膜微生物的抗菌作用,结果发现:对于所研究的细菌和真菌物种,人工唾液周围都有明显的抑制区域,也就是说该人工唾液能够有效抑制微生物生长。

人工唾液对细菌的黏附也有影响。Wolinsky

等^[32]发现:人工唾液会影响变异链球菌(OMZ176, HS6)、血链球菌(H7PR3)和内氏放线菌(T14V, OM829)等几种口腔细菌在羟磷灰石表面的附着。周学东等^[16]也报道:人工唾液能显著减少细菌的黏附量,但对细菌的生长和代谢活动影响较小。总体而言,含有天然源抗菌物质(溶菌酶和过氧化物酶等)的人工唾液具有生物或化学抗菌活性;而聚合物基的人工唾液,则可以抑制微生物对牙基质的黏附,二者都能起到抗菌作用。Niemirowicz-Laskowska等^[33]将金或氨基硅烷包覆的具有核壳结构的磁性纳米颗粒(magnetic nanoparticle, MNP)添加至3种人工唾液产品中,评估其抗菌性能,包括对微生物黏附和生物膜形成的影响,结果显示:添加MNP后,人工唾液对所测试微生物的抗菌活性增加了20%~50%。MNP,尤其是金涂层的MNP,会使革兰阳性菌和真菌的黏附降低65%,革兰阴性细菌的黏附降低45%。MNP还不影响人工唾液流变(黏度、黏弹性)和物理化学(pH、表面张力、电导率)性质,表明纳米颗粒可能不会干扰口腔的生物物理稳态,在新型人工唾液制剂的研发中具有潜力。

2.2.2 再矿化能力 牙脱矿是致龋性细菌分解牙面上滞留的碳水化合物后,产生酸性物质,使牙的矿物质发生溶解,钙离子等自牙中脱出的过程。天然唾液具有预防釉质和牙本质脱矿,并促进其再矿化的能力。口干症患者患龋齿的风险很高,故希望开发的人工唾液能够具备类似的再矿化能力。大部分市售人工唾液pH值都在5.5左右,而牙本质脱矿的pH阈值为6~6.5,长期反复使用低pH值的人工唾液可能会加剧脱矿过程。人工唾液中通常添加钙离子、磷酸盐和氟化物等无机离子,以预防釉质脱矿、促进其再矿化^[34]。尤其是氟化物对牙再矿化的能力已经被广泛证明^[35-36]。添加无机离子主要为了提高牙釉质-唾液界面处Ca²⁺和F⁻等浓度,使其溶解(脱矿)和沉淀(再矿化)的动态平衡过程向沉淀(再矿化)的方向移动。HEC、黄原胶和瓜尔胶等聚合物,也能够促进牙的再矿化,这与其在牙表面的黏附作用相关^[35]。CMC和黏蛋白等含羧基(-COOH)的聚合物的再矿化能力,影响因素较为复杂,既与其和Ca²⁺的亲合力有关,还受其黏附性影响。黏蛋白或CMC浓度的增加会降低人工唾液的再矿化潜力,可能是-COOH与Ca²⁺的强亲合力所致^[37]。然而,另有报道^[35]指出,黏蛋白基和CMC基的人工唾液,会抑制牛釉

质标本的进一步脱矿,并促进其再矿化。这些研究结果的差异性,可能是由于聚合物的浓度不同、黏度不同,对牙表面的黏附性也不相同,进而对牙脱矿与再矿化过程的影响不同。除此之外,人工唾液中若同时含无机离子和聚合物,预防龋齿能力或许更好。如方溢云^[38]的研究发现:同时含F⁻和CMC的人工唾液预防鼻咽癌后放射性龋的效果更好。

3 人工唾液的应用

3.1 常见人工唾液产品

目前,常见的人工唾液产品,包括漱口水、凝胶、喷雾和牙膏等形态。表1列出了一些常见的人工唾液产品,及其主要成分。

3.2 人工唾液的临床应用

3.2.1 临床有效性及安全性 人工唾液的临床有效性和安全性评价,对推进其临床上安全、有效地应用至关重要^[39],包括其对口腔干燥状况的缓解效果以及其安全性和耐受性。问卷调查,是主观评估人工唾液临床有效性最简单和常用的方法^[6]。Momm等^[40]做了前瞻性交叉研究,测试了4种不同人工唾液在120名头颈癌放射治疗后口干症患者中的疗效,结果表明:4种人工唾液都能改善口腔干燥的症状,基于动物黏蛋白和芦荟凝胶的人工唾液,在患者满意度和缓解口干有效性方面效果更好。洋甘菊和亚麻籽提取物的人工唾液能够有效缓解老年受试者的口干症^[41]。天然成分的人工唾液在缓解口干有效性方面具有优势。

人工唾液临床安全性试验,对减少不良反应作用的发生起重要作用,为推进其临床应用提供科学依据。Donath等^[42]做了随机对照试验,纳入24位药物引发的口干症受试者,以评价3种DC161喷雾制剂和一个阳性对照组(Aequasyl[®]喷雾)的临床有效性、安全性和耐受性,研究期间未发现临床相关异常,未报告提前停药事件;另外,客观评估了受试者口腔黏膜的状态,大多数受试者表现出口腔组织的轻微或中度干燥(为口干症的正常症状),仅有1例应用DC161-DP0292的受试者出现轻微泛红,但无炎症迹象,无其他安全性相关症状;还评估了受试者舌头的痛感、灼烧感和瘙痒感,以评价耐受性,90%以上受试者在使用后评价其局部耐受性好。Marimuthu等^[43]开展了持续4周的随机对照试验,评估Oral7[®]漱口水和安慰剂在94名鼻咽癌口干症患者中的疗效和安全性。在4周的

研究期间，未报告意外伤害和过敏反应等安全性相关症状。Sinjari等^[44]进行了为期30 d的双盲随机对照试验，60名糖尿病诱导的口干症患者被纳入研究，评估Aldiamed[®]喷雾和安慰剂喷雾的临床有效性和安全性。其中，通过测定受试者血液中的红细胞、白细胞、血小板、转氨酶（谷草转氨酶和谷

丙转氨酶）和胆红素（直接肌酸酐和间接肌酸酐）等水平，评估人工唾液的毒性、安全性和耐受性，研究结果显示：这些参数未见异常，表明人工唾液的安全性良好。开发新的人工唾液或对已有产品进行改良时，评价其临床有效性和安全性必不可少，以保障其临床上能够安全、有效地应用。

表 1 常见的人工唾液产品

Tab 1 Common artificial saliva products

类别	产品名称	形态	成分	
蛋白基	weltec ConCool保湿漱口水	漱口水	乳清蛋白（牛奶）、乳铁蛋白（牛奶）、甘草酸铵、人寡肽1、CPC、木糖醇	
	weltec ConCool保湿凝胶	凝胶	乳清蛋白（牛奶）、乳铁蛋白（牛奶）、甘草酸铵、人寡肽1、木糖醇	
	Xialine mundgel	凝胶	黏蛋白、黄原胶、CMC、聚丙烯酸、MC	
	Xialine munspray	喷雾	黏蛋白、黄原胶、CMC、聚丙烯酸、MC	
	DenTek OraMoist [®] dry mouth relief	漱口水	木糖醇、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆、甘油三酯、柠檬香精、柠檬酸、碳酸钙、HPC、氯化钠、二氧化硅、硬脂酸镁、胭脂树红、葡萄糖氧化酶、溶菌酶、乳铁蛋白	
植物提取物基	Saliva Orthana [®] lubricating mouth spray	喷雾	黏蛋白、4-羟基苯甲酸甲酯、苯扎氯铵、木糖醇、薄荷油、乙二胺四乙酸二钠盐	
	bioXtra [®] dry mouth oral gel	凝胶	山梨醇、麦芽糖醇、木糖醇、水、葡萄糖、HEC、溶菌酶、库拉索芦荟等	
	dentaid xeros [®] Gel	凝胶	甜菜碱、芦荟、木糖醇、氟化钠 1.450×10^{-6} g/mL	
	Pigeon 口腔保湿凝胶	凝胶	水、甘油、麦芽糖醇、卡拉胶、丙二醇（propylene glycol, PG）、苯甲酸钠、己二酸甘油、柠檬酸钠、木糖醇、月桂酸聚甘油、香精、茶叶提取物、柠檬酸、抗坏血酸钠、三乙酸酯	
	Dent 狮王口腔喷雾	喷雾	多谷氨酸（poly- γ -glutamic acid, γ -PGA, 纳豆中提取）、薄荷醇、甘油、PG、PEG-60 氢化蓖麻油、木糖醇、pH 调节剂、香精、CPC	
	Aequasyl [®] spray buccal	喷雾	玉米油的氧化甘油三酯：94.4%、二氧化硅、香精	
	medac GmbH	喷雾	木糖醇、植物性黏多糖	
	聚合物基	PreviDent [®] 5000 Dry Mouth toothpaste	牙膏	质量分数为 1.1% 的氟化钠（处方）；水、山梨醇、水合二氧化硅、PG、甘油、PEG-40 氢化蓖麻油、磷酸二钾、泊洛沙姆 407、香精、甲基烯基醚和马来酸共聚物、黄原胶、苯甲酸钠、氢氧化钠、糖精钠、椰油酰胺丙基甜菜碱、CPC、山梨酸钾、果胶
		GC Dry Mouth Gel	凝胶	聚甘油（双甘油）、纯净水、CMC、角叉菜胶、柠檬酸钠、香精、对羟基苯甲酸乙酯
		bioXtra [®] dry mouth gel mouthspray	喷雾	水、麦芽糖醇、木糖醇、山梨醇、HEC、苯甲酸钠、羟苯甲酯钠、山梨酸钾、柠檬酸、羟苯丙酯钠、糖精钠、溶菌酶等
bioXtra [®] dry mouth mild toothpaste		牙膏	山梨醇、硅石、木糖醇、异鲸蜡醇聚醚-20、香精、HEC、水、纤维素胶、苯甲酸钠、糖精钠、葡萄糖氧化酶、溶菌酶等	
bioXtra [®] dry mouth mild mouthrinse		漱口水	水、PG、木糖醇、苯甲酸钠、泊洛沙姆 407、HEC、香精、溶菌酶、乙二胺四乙酸	
Biotène [®] Oral Rinse		漱口水	水、甘油、木糖醇、山梨糖醇、PG、泊洛沙姆 407、苯甲酸钠、HEC、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、磷酸钠、磷酸二钠盐	
Biotène [®] Moisturizing Spray		喷雾	水、甘油、木糖醇、PEG-60 氢化蓖麻油、乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物、香精、苯甲酸钠、黄原胶、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯、糖精钠、CPC	
Biotène [®] Fluoride Toothpaste Fresh Mint Original		牙膏	水、山梨糖醇、水合二氧化硅、氟化钠、甘油、PEG-8、椰油酰胺丙基甜菜碱、黄原胶、香精、糖精钠、三氯蔗糖、二氧化钛、氢氧化钠	
Biotène [®] Oralbalance Moisturizing Gel		凝胶	甘油、水、山梨糖醇、木糖醇、卡波姆、HEC、氢氧化钠	
dentaid xeros [®] mouthwash		漱口水	甜菜碱、木糖醇、0.05% 氟化钠、尿囊素	
dentaid xeros [®] Spray	喷雾	苹果酸、木糖醇、氟化钠 226×10^{-6} g/mL		
dentaid xeros [®] toothpaste	牙膏	甜菜碱、木糖醇、氟化钠 1.450×10^{-6} g/mL、尿囊素		
Pigeon 药用口腔保湿雾	喷雾	CPC、浓缩甘油、PG、麦芽糖醇溶液、木糖醇、甘油脂肪酸酯、柠檬酸、柠檬酸钠、氯化钠、苯甲酸钠		
Glandosane [®] synthetic saliva	Mouth Kote [®]	喷雾	CMC、钠、山梨糖醇、氯化钠、氯化钾、氯化镁、磷酸氢钾、二氧化硅	
		喷雾	水、木糖醇、山梨糖醇、芳草地、柠檬酸、天然柠檬酸橙味、抗坏血酸、苯甲酸钠、糖精钠	

3.2.2 人工唾液对患者进食的影响 唾液在咀嚼和吞咽等进食过程中也起重要作用。唾液参与食团的组成,并影响其流变学性质^[45],而食团的流变学性质对咀嚼和吞咽有极大影响。在咀嚼过程中唾液逐渐填充食物颗粒间隙,增加其黏聚力,而吞咽则是在食团黏聚力最大值时进行。一些学者进行了咀嚼及吞咽固体测试(the Test of Masticating and Swallowing Solids, TOMASS),要求受试者尽可能快、尽可能舒适地食入饼干,在咀嚼过程中,测量循环次数、咀嚼时间和每口吞咽量,研究发现:使用人工唾液可以轻微改善口干症,但对吃饼干时的咀嚼运动参数没有影响;他们认为,TOMASS测试不适用于评价口干症患者的咀嚼能力。Apperley等^[46]通过TOMASS实验、缓解口干症的量表和问卷,评估了1种自制唾液制剂和2种市售人工唾液产品,在食用饼干时对咀嚼动力学的影响,研究发现:3种人工唾液在缓解口干和促进饼干咀嚼方面,临床效果均不佳。总体而言,人工唾液在促进患者进食方面,所起作用甚微。除此之外,目前多数市售人工唾液中都添加了香精和甜味剂等物质,会影响食物味道。因此,开发新型人工唾液时,需要着重咀嚼动力学方面的研究,并少添加香味剂,以改善口干症患者的进食情况与生活质量。

4 展望

人工唾液是模拟天然唾液性质和功能的口腔护理产品,是对症治疗口干症的重要工具之一。目前大多数人工唾液产品能够缓解口腔干燥感,但多存在持续时间短,且在咀嚼和吞咽等进食方面的临床效果不佳等问题,因此长效或缓释能力是人工唾液良好行使其功能的重要因素。天然唾液极为复杂,是人体内源性物质与口腔微生物组等环境因素交互作用的混合物,其成分与性质会持续动态变化。由于天然唾液的复杂性和人工唾液与人体交互作用机制尚未完全明晰,目前尚未有同时具备天然唾液的流变学、摩擦学和生物学性质,完全复制天然唾液的生物学功能的人工唾液产品。此外,目前评价人工唾液的流变学、摩擦学和生物学性能的方法绝大多数都是基于体外的实验室方法,与体内的测试结果可能存在偏差,应建立适当的体内测试模型、开发临床判定方法,以促进人工唾液临床上安全、有效地应用。

黏蛋白人工唾液比纤维素衍生物基的人工唾液拥有更好的实验室和临床性能。基于植物源提取物的人工唾液,如含芦荟、山药、秋葵、洋甘菊和亚麻籽等的唾液制剂,具有良好的流变学与摩擦学性能,且患者接受度较高,是未来人工唾液开发的一个重要方向。已有研究向人工唾液制剂中添加一些特定物质以提升其抗牙侵蚀、抗菌活性以及流变学和摩擦学特性,如:儿茶酚修饰后的壳聚糖能够增强口腔润滑,并具有抗牙侵蚀和抗菌活性;核壳结构的磁性纳米颗粒表现出优异的抗菌活性;口腔共生细菌的细胞外聚合物的流变学和摩擦学特性可与天然唾液相媲美。不断发掘性能优异的添加物也是不断改进人工唾液性质与功能的重要途径。天然唾液的成分、特性和分泌情况与年龄、昼夜节律和情绪等多种因素息息相关,且个体差异显著^[10]。人工唾液会与口腔内环境多种因素相互作用,如能针对不同个体采取特定的成分配比,有可能达到个体化精准用液而产生最佳效果的目的,研制个性化定制的人工唾液产品十分必要。此外,经由口腔黏膜的给药方式在口腔黏膜疾病和系统性疾病的治疗中发挥重要作用^[47],因人工唾液具备润湿并黏附口腔黏膜的性质,随着未来研究的不断深入,人工唾液也可能成为优异的药物递送介质。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

5 参考文献

- [1] Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, et al. Salivary secretion in health and disease[J]. *J Oral Rehabil*, 2018, 45(9): 730-746.
- [2] Alhejoury HA, Mogharbel LF, Al-Qadhi MA, et al. Artificial saliva for therapeutic management of xerostomia: a narrative review[J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2021, 13(Suppl 2): S903-S907.
- [3] Agostini BA, Cericato GO, Silveira ERD, et al. How common is dry mouth? Systematic review and meta-regression analysis of prevalence estimates[J]. *Braz Dent J*, 2018, 29(6): 606-618.
- [4] Sardellitti L, Bortone A, Filigheddu E, et al. Xerostomia: from pharmacological treatments to traditional medicine-an overview on the possible clinical management and prevention using systemic approaches[J]. *Curr Oncol*, 2023, 30(5): 4412-4426.

- [5] Chen XX, Giles J, Yao Y, et al. The path to healthy ageing in China: a Peking University-Lancet Commission[J]. *Lancet*, 2022, 400(10367): 1967-2006.
- [6] Hu J, Andablo-Reyes E, Mighell A, et al. Dry mouth diagnosis and saliva substitutes-a review from a textural perspective[J]. *J Texture Stud*, 2021, 52(2): 141-156.
- [7] Łysik D, Niemirowicz-Laskowska K, Bucki R, et al. Artificial saliva: challenges and future perspectives for the treatment of xerostomia[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(13): 3199.
- [8] 吴海庭, 朱国威. 人工唾液在口腔医学研究中的应用[J]. *遵义医学院学报*, 2007, 30(1): 91-93.
Wu HT, Zhu GW. Application of artificial saliva in stomatology research[J]. *J Zunyi Med Univ*, 2007, 30(1): 91-93.
- [9] Song EC, Chung SH, Kim JH. Molecular mechanisms of saliva secretion and hyposalivation[J]. *Eur J Oral Sci*, 2024: e12969.
- [10] Dawes C, Pedersen AM, Villa A, et al. The functions of human saliva: a review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI[J]. *Arch Oral Biol*, 2015, 60(6): 863-874.
- [11] Coles JM, Chang DP, Zauscher S. Molecular mechanisms of aqueous boundary lubrication by mucinous glycoproteins[J]. *Curr Opin Colloid Interface Sci*, 2010, 15(6): 406-416.
- [12] Hannig M, Joiner A. The structure, function and properties of the acquired pellicle[J]. *Monogr Oral Sci*, 2006, 19: 29-64.
- [13] Ochiai A, Harada K, Hashimoto K, et al. α -Amylase is a potential growth inhibitor of *Porphyromonas gingivalis*, a periodontal pathogenic bacterium[J]. *J Periodontol Res*, 2014, 49(1): 62-68.
- [14] Lai WF, Reddy OS, Zhang DH, et al. Cross-linked chitosan/lysozyme hydrogels with inherent antibacterial activity and tuneable drug release properties for cutaneous drug administration[J]. *Sci Technol Adv Mater*, 2023, 24(1): 2167466.
- [15] Zhao SW, Wang DY, Zhou Q, et al. Nanozyme-based inulin@nanogold for adhesive and antibacterial agent with enhanced biosafety[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024: 129207.
- [16] 周学东, 岳松龄, 郑光静, 等. 人工唾液对致龋菌黏附的影响[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 1992, 2(2): 65-67.
Zhou XD, Yue SL, Zheng GJ, et al. Effect of artificial saliva on adhesion of cariogenic bacteria[J]. *Chin J Conserv Dent*, 1992, 2(2): 65-67.
- [17] Vissink A, de Jong HP, Busscher HJ, et al. Wetting properties of human saliva and saliva substitutes[J]. *J Dent Res*, 1986, 65(9): 1121-1124.
- [18] Mellema J, Holterman HJ, Waterman HA, et al. Rheological aspects of mucin-containing solutions and saliva substitutes[J]. *Biorheology*, 1992, 29(2/3): 231-249.
- [19] Park MS, Chung JW, Kim YK, et al. Viscosity and wettability of animal mucin solutions and human saliva[J]. *Oral Dis*, 2007, 13(2): 181-186.
- [20] Davis SS. The rheological properties of saliva[J]. *Rheol Acta*, 1971, 10(1): 28-35.
- [21] Hahnel S, Behr M, Handel G, et al. Saliva substitutes for the treatment of radiation-induced xerostomia: a review[J]. *Support Care Cancer*, 2009, 17(11): 1331-1343.
- [22] Van der Reijden WA, Veerman EC, Nieuw Amerongen AV. Rheological properties of commercially available polysaccharides with potential use in saliva substitutes[J]. *Biorheology*, 1994, 31(6): 631-642.
- [23] Lu YJ, Li ZH, Li ZW, et al. Fabrication of a tough, long-lasting adhesive hydrogel patch *via* the synergy of interfacial entanglement and adhesion group densification[J]. *Nanoscale*, 2024, 16(2): 645-656.
- [24] Han GY, Kwack HW, Kim YH, et al. Progress of polysaccharide-based tissue adhesives[J]. *Carbohydr Polym*, 2024, 327: 121634.
- [25] Huo DL, Wang FQ, Yang FJ, et al. Medical titanium surface-modified coatings with antibacterial and anti-adhesive properties for the prevention of implant-associated infections[J]. *J Mater Sci Technol*, 2024, 179: 208-223.
- [26] Briscoe WH, Titmuss S, Tiberg F, et al. Boundary lubrication under water[J]. *Nature*, 2006, 444(7116): 191-194.
- [27] Vinke J, Kaper HJ, Vissink A, et al. Dry mouth: saliva substitutes which adsorb and modify existing salivary condition films improve oral lubrication[J]. *Clin Oral Investig*, 2020, 24(11): 4019-4030.

- [28] Wan H, Vissink A, Sharma PK. Enhancement in xerostomia patient salivary lubrication using a muco-adhesive[J]. *J Dent Res*, 2020, 99(8): 914-921.
- [29] Kardas P, Astasov-Frauenhoffer M, Braissant O, et al. Bacterial extracellular polymeric substances as potential saliva substitute[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2022, 369(1): fnac028.
- [30] Tenovuo J. Clinical applications of antimicrobial host proteins lactoperoxidase, lysozyme and lactoferrin in xerostomia: efficacy and safety[J]. *Oral Dis*, 2002, 8(1): 23-29.
- [31] Sugiura Y, Soga Y, Tanimoto I, et al. Antimicrobial effects of the saliva substitute, Oralbalance[®], against microorganisms from oral mucosa in the hematopoietic cell transplantation period[J]. *Support Care Cancer*, 2008, 16(4): 421-424.
- [32] Wolinsky LE, Seto B, Cervený R. Effect of saliva substitutes upon binding of selected oral bacteria to hydroxyapatite[J]. *Caries Res*, 1985, 19(6): 507-511.
- [33] Niemirowicz-Laskowska K, Mystkowska J, Łysik D, et al. Antimicrobial and physicochemical properties of artificial saliva formulations supplemented with core-shell magnetic nanoparticles[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(6): 1979.
- [34] Smith G, Smith AJ, Shaw L, et al. Artificial saliva substitutes and mineral dissolution[J]. *J Oral Rehabil*, 2001, 28(8): 728-731.
- [35] Van der Reijden WA, Buijs MJ, Damen JJ, et al. Influence of polymers for use in saliva substitutes on de- and remineralization of enamel *in vitro*[J]. *Caries Res*, 1997, 31(3): 216-223.
- [36] Nunes GP, Danelon M, Pessan JP, et al. Fluoride and trimetaphosphate association as a novel approach for remineralization and antiproteolytic activity in dentin tissue[J]. *Arch Oral Biol*, 2022, 142: 105508.
- [37] Turssi CP, Lima RQ, Faraoni-Romano JJ, et al. Re-hardening of caries-like lesions in root surfaces by saliva substitutes[J]. *Gerodontology*, 2006, 23(4): 226-230.
- [38] 方溢云. 人工唾液应用于鼻咽癌放疗后放射性龋的预防研究[J]. *黑龙江医学*, 2016, 40(2): 114-115.
- Fang YY. Application of artificial saliva in prevention of radiation caries after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Heilongjiang Med J*, 2016, 40(2): 114-115.
- [39] Assery MKA. Efficacy of artificial salivary substitutes in treatment of xerostomia: a systematic review [J]. *J Pharm Bioallied Sci*, 2019, 11(Suppl 1): S1-S12.
- [40] Momm F, Volegova-Neher NJ, Schulte-Mönting J, et al. Different saliva substitutes for treatment of xerostomia following radiotherapy: a prospective crossover study[J]. *Strahlenther Onkol*, 2005, 181(4): 231-236.
- [41] Morales-Bozo I, Ortega-Pinto A, Rojas Alcayaga G, et al. Evaluation of the effectiveness of a chamomile (*Matricaria chamomilla*) and linseed (*Linum usitatissimum*) saliva substitute in the relief of xerostomia in elders[J]. *Gerodontology*, 2017, 34(1): 42-48.
- [42] Donath F, Tonner F, Chavda R, et al. Randomized trial of the efficacy and safety of a new oral spray for drug-induced xerostomia[J]. *Clin Exp Dent Res*, 2016, 2(2): 112-120.
- [43] Marimuthu D, Han KM, Mohamad MSF, et al. Saliva substitute mouthwash in nasopharyngeal cancer survivors with xerostomia: a randomized controlled trial[J]. *Clin Oral Investig*, 2021, 25(5): 3105-3115.
- [44] Sinjari B, Feragalli B, Cornelli U, et al. Artificial saliva in diabetic xerostomia (ASDIX): double blind trial of Aldiamed[®] versus Placebo[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7): 2196.
- [45] Khranova DS, Popov SV. A secret of salivary secretions: multimodal effect of saliva in sensory perception of food[J]. *Eur J Oral Sci*, 2022, 130(2): e12846.
- [46] Apperley O, Medicott N, Rich A, et al. A clinical trial of a novel emulsion for potential use as a saliva substitute in patients with radiation-induced xerostomia[J]. *J Oral Rehabil*, 2017, 44(11): 889-895.
- [47] 赵行. 口腔黏膜黏附材料的研究进展[J]. *华西口腔医学杂志*, 2023, 41(1): 1-10.
- Zhao H. Progress of research on oral mucosal adhesive agents[J]. *West China J Stomatol*, 2023, 41(1): 1-10.