

## • 综述 •

## 原花青素对口腔疾病调控机制和防治的研究进展

五行<sup>1,2</sup> 刘玉平<sup>1</sup> 张伊钇<sup>1</sup> 夏郁葱<sup>1</sup> 李照禾<sup>1</sup> 易小炜<sup>1</sup> 夏鸿<sup>1</sup> 丁文文<sup>1</sup>

1. 荆楚理工学院医学部 荆门 448001;

2. 浙江中医药大学口腔医学院 杭州 310059

**[摘要]** 原花青素 (PC) 是一类具有强大抗氧化和多重生物活性的天然化合物, 在口腔疾病预防和治疗中展现出巨大的应用潜力。PC 能有效促进牙体组织再矿化, 干预牙菌斑生物膜形成, 抑制口腔癌细胞增殖, 并在口腔黏膜疾病的治疗中显示出积极效果。本综述通过深入分析, 总结认为: PC 防治口腔疾病的核心优势在于其双重作用机制, 既能靶向抑制病原生物膜, 又能调节宿主的氧化应激与炎症反应; 尤为重要的是, PC 通过非杀菌途径干预微生物黏附与生物膜形成, 有望为克服菌株耐药问题提供新策略。尽管多数研究目前仍处于实验室阶段, 但 PC 的安全性和多效性使其成为口腔疾病治疗中极有前景的天然辅助剂。本文旨在通过系统总结 PC 在多种口腔常见病中的应用, 并揭示其生物学作用和机制, 以期为临床转化应用提供参考。

**[关键词]** 原花青素; 口腔疾病; 免疫调节; 疾病防治

**[中图分类号]** R78 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2025093



开放科学 (资源服务)  
标识码 (OSID)

**Research progress on the regulatory mechanism and prevention and treatment of proanthocyanidins in oral diseases**Wu Xing<sup>1,2</sup>, Liu Yuping<sup>1</sup>, Zhang Yifan<sup>1</sup>, Xia Yucong<sup>1</sup>, Li Zhaohe<sup>1</sup>, Yi Xiaowei<sup>1</sup>, Xia Hong<sup>1</sup>, Ding Wenwen<sup>1</sup>

1. Dept. of Medicine, Jingchu University of Technology, Jingmen 448001, China; 2. School of Stomatology, Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou 310059, China

Supported by: Science Research Program of the Education Department of Hubei Province (D20224301); Open Project of Hubei Engineering Research Center for Special Flower Biological Breeding (2023YB003); Innovation and Entrepreneurship Program for College Students of Hubei Province (S202311336023, S202511336046)

Correspondence: Xia Hong, Email: xiahongvip@163.com

**[Abstract]** Proanthocyanidins (PCs), a class of natural compounds with strong antioxidant properties and diverse biological activities, demonstrate significant potential in the prevention and treatment of oral diseases. They effectively promote the remineralization of dental hard tissues, inhibit the development of dental plaque biofilms, suppress the proliferation of oral cancer cells, and provide beneficial effects in the treatment of oral mucosal diseases. This review highlights that the core advantage of PCs in managing oral diseases stems from their dual-action mechanism: they not only target and inhibit pathogenic biofilms but also modulate the host's oxidative stress and inflammatory responses. Notably, PCs interfere with microbial adhesion and biofilm formation via a non-bactericidal pathway, offering a novel strategy to potentially address microbial drug resistance. Although most current research is confined to the laboratory stage, the safety and

multipotency of PCs position them as a promising natural adjuvant for oral disease therapy. This review systematically summarizes the applications of PCs in prevalent oral diseases and elucidates their biological mechanisms, aiming to establish a scientific basis for future clinical translation.

**[Key words]** procyanidins; oral diseases; immune regulation; prevention and treatment of diseases

[收稿日期] 2024-09-06; [修回日期] 2024-10-31

[基金项目] 湖北省教育厅科学研究计划 (D20224301); 特色花卉生物育种湖北省工程研究中心开放课题 (2023YB003); 湖北省大学生创新创业项目 (S202311336023, S202511336046)

[作者简介] 五行, 硕士, Email: wuxing2062@163.com

[通信作者] 夏鸿, 副教授, 硕士, Email: xiahongvip@163.com

原花青素 (proanthocyanidins, PC) 是植物中含量丰富的多酚类天然化合物, 具有强大的抗氧化和清除自由基的能力, 存在抗炎、抗癌和免疫调节等多方面的生物活性<sup>[1-2]</sup>。随着研究的深入, PC以强抗氧化特性为主导的多重生物活性逐渐在口腔疾病预防和治疗中崭露头角, 现代毒理学研究也证实了PC的安全性<sup>[3]</sup>。在口腔疾病防治方面, 从对牙体硬组织矿物质平衡<sup>[4-5]</sup>与口腔微生态环境<sup>[6]</sup>的调控, 到细胞内细胞因子表达的调节<sup>[7]</sup>, 再到抑制口腔癌细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[8]</sup>, PC参与到了多种口腔疾病的一系列生物及物理化学过程当中。此外, PC与其他化合物的联合应用, 如酪蛋白磷酸肽-无定形磷酸钙 (casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate, CPP-ACP)<sup>[9]</sup>和纳米羟磷灰石 (hydroxyapatite, HA)<sup>[10]</sup>等, 为治疗效果的提升也提供了新的思路。

面对当前居高不下的口腔疾病患病率, PC作为一种安全有效的天然化合物, 在口腔疾病防治中的潜力值得进一步探索。本文综合了近年来的研究成果, 探讨PC在龋病、牙周炎、口腔黏膜疾病和口腔癌等多种口腔疾病中的应用, 并分析其作用机制, 旨在为PC的临床应用提供参考, 以期

开发出更多有效的口腔疾病预防和治疗策略, 改善人们的口腔健康状况, 提高生活质量。

## 1 PC的结构及性质

PC也称缩合单宁 (condensed tannin, CT), 是由黄烷-3-醇 (如儿茶素或表儿茶素) 单体组成的低聚物或聚合物。根据单体键合模式, PC可分为A型和B型, 其中A型PC的特征是拥有C4—C8或C4—C6键合和单醚键C2—O—C7或C2—O—C5, B型PC的特征为仅通过单体间的C4—C8或C4—C6键连接而成, 其结构示意图见图1<sup>[11]</sup>。这种特殊的结构赋予了PC多种独特的化学性质和生物活性。此外, PC通过C4—C6或C4—C8键的缩合可形成二聚体、三聚体、四聚体等, 直至十聚体甚至更高聚合度的多聚体<sup>[12]</sup>。根据聚合程度 (extent of polymerization, DP) 和单体构象的不同, 通常将它们分为DP为1的单体原花青素 (monomer proanthocyanidins, MPC)、DP范围为2~5的低聚原花青素 (oligomeric proanthocyanidins, OPC) 以及DP>5的聚合原花青素 (polymerized proanthocyanidins, PPC)<sup>[13]</sup>。

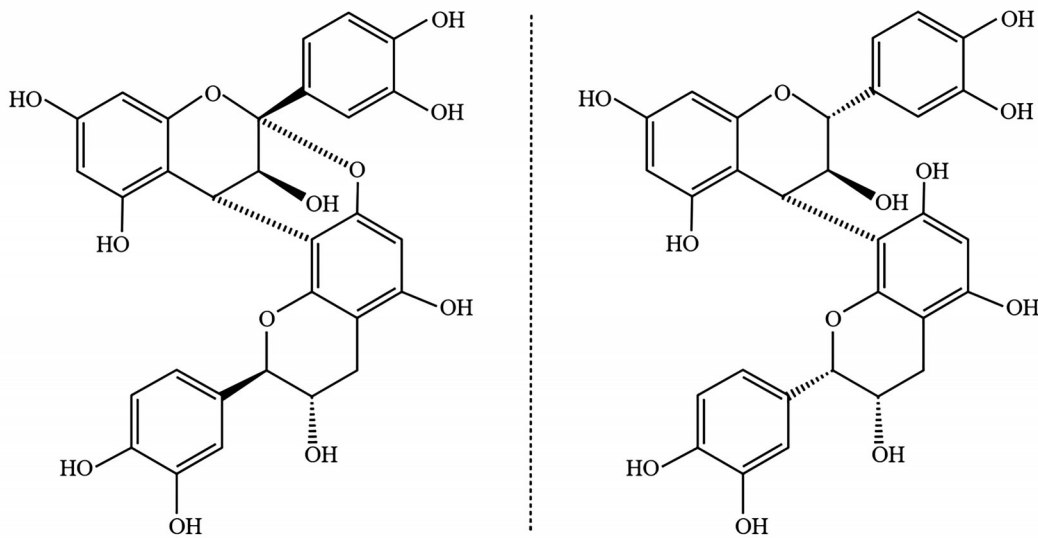


图1 A型PC (左) 与B型PC (右) 的化学结构

Fig 1 Chemical structures of type A PC (left) and type B PC (right)

PC通常呈现红棕色的粉末状, 味涩, 可溶于甲醇、丙酮等有机溶剂, 不溶于石油醚、氯仿等弱极性溶剂。PC的多羟基结构使其具有极强的抗氧化性, 使得PC成为目前国际上公认的能有效清除人体内自由基的天然抗氧化剂之一<sup>[11]</sup>。每分子

PC能够捕获多达6个氧自由基, 其抗氧化能力是维生素E的50倍、维生素C的20倍<sup>[14]</sup>。PC广泛存在于各种植物的花朵、坚果、水果、树皮和种子中, 目前报道有多种来源的PC, 如葡萄籽<sup>[5,7-8,15-19]</sup>、蔓越莓<sup>[6,15,20-24]</sup>、高粱外种皮<sup>[12,25]</sup>、石榴皮<sup>[26]</sup>、高丛蓝

莓<sup>[27-28]</sup>、榆树<sup>[29]</sup>甚至蜂胶<sup>[30]</sup>等来源，被证明在口腔疾病的防治中发挥着积极的作用，且不同来源的PC可能发挥出不同的功效。

## 2 PC对口腔疾病的调控机制

牙菌斑生物膜的形成和/或体内高水平的氧化应激刺激是龋病、牙周炎等许多口腔疾病发生发展的主要诱因，PC不仅能够有效抑制牙菌斑生物膜的形成，还拥有着强大的抗氧化、抗炎、抗肿瘤活性。此外，某些口腔疾病可能还会受到PC的多重调控，且不同疾病所接受的调控机制也不尽相同，PC的生物活性对口腔常见疾病的作用见图2。

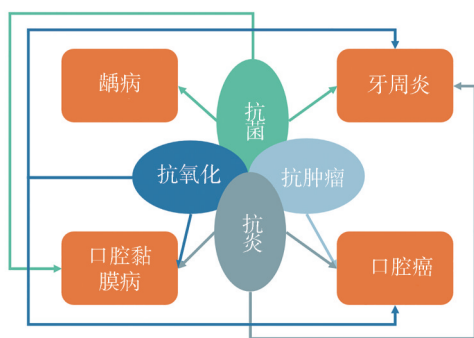


图 2 PC 的生物活性对口腔常见疾病的作用

Fig 2 The biological activity of PC on common oral diseases

### 2.1 PC与龋病

龋病是指在以细菌为主的多因素作用下，引起牙体硬组织无机物脱矿、有机物分解的一种慢性进行性破坏的细菌感染性疾病。在病程中，致龋微生物可将饮食中的碳水化合物代谢成酸，使附着生物膜的牙面长期处于低pH值环境中，从而导致牙齿中的钙流失，最终形成龋病<sup>[5]</sup>。

**2.1.1 抑制致龋菌黏附** 致龋菌在牙齿表面的初始黏附是牙菌斑生物膜形成的前提条件，生物膜一旦形成，将聚集更多的致龋菌牢固地附着在牙面，从而促进龋病的发展<sup>[20]</sup>。抑制细菌黏附聚集将能有效阻止生物膜的形成及细菌的生长。有学者<sup>[12]</sup>发现：高粱外种皮原花青素 (sorghum episperin procyanidins, SEP) 的二聚体、三聚体、四聚体 (SEP II、SEP III、SEP IV) 均可对远缘链球菌6715的生长及其在HA上的黏附产生抑制作用，且SEP IV的抑制效果最强。同时，SEP IV还可抑制葡萄糖基转移酶-I催化区域 (catalytic region of glucosyl transferase-I, GTF-I/CAT) 产生水不溶性多糖 (water insoluble glucan, WIG)，其抑制效

果随浓度递增<sup>[12]</sup>。在变异链球菌 (*Streptococcus mutans*, *S. mutans*) 形成的菌斑中，SEP IV与GTF-I/CAT蛋白可在一个结合位点上结合，随着SEP IV浓度的增加，GTF-I/CAT蛋白的荧光强度呈规律性减弱，且紫外-可见吸收光谱发生红移，其二级结构中 $\alpha$ 螺旋、 $\beta$ 折叠和无规形卷曲的比例明显变化，进而改变其构象和微环境<sup>[25]</sup>。这表明SEP IV可以直接作用在GTF-I的CAT区域抑制酶的活性，从而阻断致龋菌在牙面的进一步黏附聚集。此外，有报道<sup>[21]</sup>称蔓越莓原花青素 (cranberry proanthocyanidins, CPC) 中的A型连接和DP的大小可能与其对葡萄糖基转移酶 (glucosyltransferase, Gtf) 活性的抑制密切相关，其中DP为4~12的CPC对*S. mutans*的GtfB活性的抑制效果最佳 (0.1 mg/mL时抑制率为40%~70%)。

**2.1.2 破除致龋微环境** 胞外多糖 (exopolysaccharides, EPS) 是致龋菌生物膜形成的基本毒力因子，可为细菌生存创造独特的酸性条件，使细菌免受抗菌剂和其他环境因素的不利影响，同时还有助于营养获取<sup>[6]</sup>。减少EPS的产生对于抑制牙菌斑生物膜的形成至关重要。研究<sup>[6]</sup>发现：龋齿经含有大量PC的蔓越莓类黄酮处理后，可有效降低WIG的含量并抑制生物膜中*S. mutans*的生长，还可通过调节EPS基质结构和微生物组成来控制生物膜的毒力，并降低生物膜与HA界面的机械稳定性和pH值，使得EPS基质形成缺陷，无法形成微菌落。Koo等<sup>[21]</sup>利用CPC的研究也证实了这一点。尽管CPC的杀菌作用不明显，但可通过破坏整体细菌代谢来降低菌落中*S. mutans*的酸性，从而达到抑龋效果<sup>[21]</sup>。在由唾液包被的HA生物膜模型 (由*S. mutans* UA159诱导) 中，模拟临床上局部应用CPC治疗 (每日2次，每次60 s)，发现干预后生物膜积累减少，且涉及细菌黏附、耐酸性和糖酵解的特定基因 (如*gbpC*、*adhE*、*citZ*、*clpE*) 均受到影响<sup>[22]</sup>。同时，与细菌蔗糖依赖结合相关的基因 (*rmpC*、*mepA*、*sdcBB*、*gbpC*) 也被CPC抑制，其中DP为8~13的CPC抑制细菌黏附和基因表达 (如*rmpC*) 的效果最好<sup>[22]</sup>。此外，石榴皮原花青素 (pomegranate peel proanthocyanidins, PPP) 也可有效抑制*S. mutans* UA159的生物膜形成，并可显著下调其毒力基因 (如*luxS*、*gtfB*、*gbpD*、*brpA*和*ftf*) 的mRNA表达水平<sup>[26]</sup>。这些研究表明PC可通过破坏致龋菌的代谢并抑制其相关毒力基因的表达，从而影响生物膜的形成。

2.1.3 调控牙体硬组织矿物质平衡 脱矿是牙体矿化组织丢失的基本机制。PC含量2%及以上即可有效降低龋坏病变深度和矿物质流失,并可保护脱矿质的牙本质胶原免受生物降解的影响,且其效果不因施用时间而改变<sup>[31]</sup>。Firoozmand等<sup>[17]</sup>将葡萄籽原花青素 (grape seed procyanidins, GSP) 研制成亲水性树脂表面涂层,涂布于磨牙上,发现含2%浓缩葡萄提取物涂层的树脂在釉质和牙本质横断面显微硬度增高,微渗性、脱矿程度及面积均显著降低。此外,GSP和CPC还可以显著降低牙本质的磨损和脱矿有机基质的降解<sup>[18]</sup>。

促进牙体硬组织的再矿化是临床预防龋病的重要目标。在由pH循环模拟的龋坏进展中,使用6.5%富含PC的葡萄籽提取物溶液处理,可保持牙本质有机基质的完整性,并促进再矿化,减少脱矿<sup>[5]</sup>,其机制可能与PC能通过共价键、离子键以及氢键和疏水相互作用交联牙本质胶原,进而强化胶原基质及其抵御酶降解的能力有关<sup>[32]</sup>。此外,PC还可增加胶原蛋白的合成,促进不溶性胶原蛋白转化为可溶性胶原蛋白,并降低胶原基质的酶降解速率<sup>[33]</sup>。PC与其他再矿化剂联用可提高再矿化效果。如将PC联合CPP-ACP和/或磷酸三钙 (tricalcium phosphate, TCP) 可协同增加脱矿牙本质表面及深层矿物质沉积和硬度,继而促进牙本质再矿化<sup>[9,34]</sup>;此外利用纳米HA与PC联合处理脱矿牙本质不仅可促进其再矿化,还可提高胶原蛋白进入脱矿牙本质的稳定性<sup>[10]</sup>。

综上所述,PC主要通过两种途径有效抑制龋齿:1) 减少致龋菌 (如*S. mutans*<sup>[20-21]</sup>和远缘链球菌<sup>[12]</sup>等)的黏附及其生物膜形成;2) 抑制HA脱矿,促进其再矿化。此外,PC还具有出色的胶原交联能力,在粘接剂中加入一定量的PC不仅可以有效增强牙本质强度<sup>[35]</sup>,还可发挥出良好的抗菌效果<sup>[36]</sup>,提升粘接剂的远期粘接性能。

## 2.2 PC与牙周炎

牙周炎是发生于牙周支持组织的感染性疾病,会导致牙周支持组织 (包括牙槽骨、牙骨质、牙周膜及牙龈)的破坏,最终造成牙齿松动甚至脱落,是造成牙列缺损的主要病因。牙周炎的发生发展与牙菌斑的积累密切相关,而PC具有较强的抗菌和免疫调节活性,在防治牙周炎方面具有极大潜力。

2.2.1 抑制牙周致病菌附着及生物膜形成 与龋病类似,牙菌斑生物膜的形成同样是牙周炎发生

的重要促进因素。CPC可通过中和牙周病原体蛋白酶和细胞毒性减少细菌的生物膜形成及侵袭,并降低胶原酶活性,进而抑制牙龈卟啉单胞菌 (*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*) 在牙周组织上附着,但并不会抑制其生长<sup>[23]</sup>。还有研究<sup>[27]</sup>发现:高丛蓝莓中分离的PC可抑制伴放线聚集杆菌的生长,在亚抑制浓度下,阻止细菌生物膜形成。

2.2.2 减轻牙周致病菌毒力因子的破坏 蛋白酶 (如胶原酶) 是牙周致病菌的毒力因子之一,对病原菌黏附、定植和营养获取具有重要作用,并影响宿主的免疫应答<sup>[23]</sup>。高丛蓝莓PC可保护牙龈角质形成细胞屏障的完整性,使其免受*P. gingivalis*介导的损伤,并阻止其在牙龈角质形成细胞屏障模型中的易位,抑制*P. gingivalis*蛋白酶活性,降低*P. gingivalis*刺激下的牙龈成纤维细胞分泌白细胞介素 (interleukin, IL),如IL-6和IL-8<sup>[28]</sup>。此外,PC还可显著降低伴放线聚集杆菌释放的白细胞毒素A,减轻对巨噬细胞样细胞的毒性,并可保护口腔角质形成细胞的屏障完整性,从而保护牙周组织<sup>[27]</sup>。

2.2.3 抑制基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 活性 MMP是一种钙依赖性含锌内肽酶,负责细胞外基质的组织重塑和降解<sup>[37]</sup>。牙周炎患者的宿主细胞受到病原体及其产物 (如脂多糖)的威胁时,MMP的产生增加,可引起附着丧失、牙龈胶原流失和牙槽骨吸收,最终导致牙周组织破坏<sup>[37]</sup>,可见抑制MMP是有效控制牙周炎的重要方法。研究<sup>[29]</sup>发现:从榆树中分离出的榆树提取物和PC低聚物的混合物在100~1 000 μg/mL范围内可抑制MMP,且PC低聚物对MMP活性的抑制比榆树提取物更有效。

2.2.4 促进成骨分化 促进新骨形成是治疗牙周炎的最终目标。PC能够影响骨相关细胞的活性,即使在炎症环境下也能较好地促进成骨分化。在由脂多糖诱导的牙周炎模型中,GSP可有效抑制破骨细胞分化和骨吸收,从而防止体内炎症性骨质流失<sup>[38]</sup>。PC还可通过抑制核因子-κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB) 信号通路,促进炎症环境中人牙周韧带成纤维细胞 (human periodontal ligament fibroblasts, hPDLF)的成骨分化,且不同浓度的PC效果不同<sup>[39]</sup>。低浓度 (0.1、1、10 μg/mL) PC可显著上调hPDLF中成骨相关基因和蛋白质的表达以及碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)

的活性,其机制可能与PC逆转了由肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )引起的破骨反应有关;而较高浓度(30、50  $\mu\text{g/mL}$ )的PC则可显著抑制hPDLF的ALP活性<sup>[39]</sup>。

综上所述,PC治疗牙周炎主要依靠其抗菌和免疫调节活性,即通过减少细菌生物膜形成、抑制胶原酶及MMP活性并中和牙周病原菌蛋白酶和细胞毒性等途径发挥活性,从而发挥减轻牙周炎症、防止骨质流失的作用。此外,PC还可通过NF- $\kappa\text{B}$ 信号通路逆转促炎细胞因子的合成,调节成骨分化。

### 2.3 PC与口腔黏膜疾病

口腔黏膜疾病是发生在口腔黏膜及软组织上的类型各异、种类众多的疾病总称,其中多种疾病具有癌变潜能,其发生发展及癌变过程往往与机体处于氧化应激和/或炎症状态紧密相关<sup>[40]</sup>。作为具有强抗氧化、抗炎和抗菌活性的天然化合物,PC在口腔黏膜疾病防治中具有突出的潜在价值。

**2.3.1 抑制氧化应激损伤,恢复细胞稳态** 活性氧(reactive oxygen species, ROS)和自由基是细胞代谢过程的产物,在生理情况下,机体释放的抗氧化剂能够有效将过量的氧化物中和,并呈现出一种稳定的动态平衡状态<sup>[40]</sup>。若此平衡被打破,有利于ROS产生时,机体将遭受氧化应激损伤,从而促使细胞转向凋亡或癌变,引起一系列疾病的发生发展<sup>[41]</sup>。研究<sup>[42-44]</sup>发现:在某些罹患口腔黏膜疾病[如口腔白斑(oral leukoplakia, OLK)、口腔扁平苔藓(oral lichen planus, OLP)、复发性阿弗他溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU)和口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)]患者的黏膜组织、唾液甚至血清中,氧化应激标志物表达水平增高而抗氧化系统活性降低,这在一定程度上反映了其发病与氧化应激之间的密切联系。不仅如此,许多口腔癌患者曾患有口腔潜在恶性疾患(oral potentially malignant disorders, OPMD),包括癌前病变与癌前状态,其中以OLK最为常见,氧化应激在其癌变过程中扮演着重要角色<sup>[45]</sup>。上皮细胞异常增生的存在和其严重程度是OLK恶变的重要因素,当上皮细胞稳态失衡时,会促进OSCC的起始和进展<sup>[45]</sup>。在一项由烟雾诱导的口腔上皮细胞损伤模型的研究<sup>[46]</sup>中发现:烟雾处理36 h后,细胞内总ROS产量和丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平显著提升,而三磷酸腺苷产生减少,并且细胞内凋亡通路被激活,说明

细胞内高氧化应激水平对其生存极为不利。因此,从口腔正常黏膜到OLK,再到口腔癌的一整个连续性疾病过程中,氧化应激均具有关键作用。除此之外,RAU的发病机制也与机体氧化应激状态相关。RAU是一种慢性复发性的口腔炎症性疾病,其特征是口腔黏膜出现疼痛性溃疡<sup>[43]</sup>。与健康对照组相比,RAU患者的氧化应激水平升高,唾液和血清中的氧化标志物(如MDA、一氧化氮)显著增加,抗氧化防御能力显著降低,DNA氧化损伤增加<sup>[43]</sup>,因此逆转机体氧化应激状态将有利于RAU的治疗。在生理情况下,细胞具有由超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等酶类组成的抗氧化系统,保护自身免受氧化应激的影响<sup>[42]</sup>。但有研究<sup>[47]</sup>发现了一个有趣的现象:虽然大多数的酶类抗氧化剂位于口腔黏膜,但在口腔黏膜成纤维细胞中,酶类抗氧化剂在调节氧化应激和促进伤口愈合方面的作用是比较有限的,这说明体内丰富的酶类抗氧化剂难以有效保护上皮细胞免受氧化应激的损伤,所以补充外源性抗氧化剂就显得格外重要。一项横断面研究<sup>[48]</sup>也指出:膳食抗氧化剂可中和机体内过量的自由基,提升机体的抗氧化能力,从而有效预防RAU的发生。这提示具有强抗氧化性能的PC能够在OLK、RAU等口腔黏膜疾病的预防及治疗中发挥一定的积极作用,然而遗憾的是目前只有一些间接证据论证PC与调节口腔黏膜疾病患者氧化应激状态之间的联系。例如Chen等<sup>[49-50]</sup>的研究发现:含有丰富PC的黑树莓提取物可促进人类口腔白斑细胞(MSK-Leuk1)和鳞状细胞癌细胞(SCC1483)内谷胱甘肽(glutathione, GSH)的合成,进而增加来自烟草烟雾致癌成分二苯并[A, L]芘(dibenzo[a, l]pyrene, DBP) fjord区域二醇环氧化物(fjord-region DBP diol epoxide, DBPDE)与GSH的结合,从而抑制DBP引起的DNA损伤;此外,膳食黑树莓粉末还可显著抑制小鼠口腔中的环境致癌物和DBP及DBPDE诱导的DNA损伤,提示富含PC的黑树莓可通过促进胞内GSH合成,阻止由烟草烟雾诱导的OLK癌变进程。在Arafa等<sup>[50]</sup>的临床随机对照试验中,将含蜂胶提取物的口腔黏附膜贴附于口腔溃疡创面(每日2次),观察到溃疡缩小、伤口愈合和疼痛缓解等情况,与安慰剂组相比,药物组在第2、3天时溃疡开始缩小,10 d内完全愈合,疼

痛缓解持续超过4~5 h,提示含有PC及其他类黄酮的蜂胶提取物制成的口腔黏附膜有望用于RAU的治疗。

**2.3.2 改变真菌黏附性能,抑制生物膜形成** 口腔念珠菌病(oral candidiasis)是口腔感染念珠菌所引起的一种常见的黏膜疾病,尤其好发于机体处于低免疫力状态或接受头颈部放射治疗的患者<sup>[51]</sup>。在牙面和口腔黏膜上的黏附和生物膜形成是念珠菌属如白色念珠菌(*Candida albicans*, *C. albicans*)得以引起感染的关键<sup>[24]</sup>。一旦生物膜形成,*C. albicans*抵御抗菌药物和宿主免疫系统的能力大幅增强。然而常规的抗真菌治疗方法存在诸多弊端,其中最严重的就是耐药菌株的出现,大大增加了复发后治疗的难度和风险。Feldman等<sup>[24]</sup>的研究发现:CPC虽然不能显著影响*C. albicans*的生长,但能有效抑制*C. albicans*的生物膜形成以及对人口腔上皮细胞GMSM-K和模拟义齿表面的丙烯酸树脂盘的黏附性,并且呈剂量依赖关系。当CPC的质量浓度达100 μg/mL时,与对照组相比,CPC对*C. albicans*生物膜形成的抑制率达80%,并改变了生物膜的结构,还可使50%的成熟生物膜降解,甚至达到完全抑制*C. albicans*对GMSM-K和丙烯酸树脂盘的黏附作用<sup>[24]</sup>。在一项利用肉桂皮的原花青素水提取液Cinnulin PF<sup>®</sup>进行的研究<sup>[51]</sup>中也证实了上述现象,该研究还发现在人口腔上皮细胞B11形成细胞紧密连接后加入Cinnulin PF<sup>®</sup>,其跨上皮电阻将会增加,提示Cinnulin PF<sup>®</sup>增强了口腔上皮屏障的完整性。此外,当将*C. albicans*置于含100 μg/mL的CPC环境中孵育30 min时,还可观察到*C. albicans*疏水指数降低(由54%降至7%)<sup>[24]</sup>。这提示PC发挥良好抗真菌黏附和抑制生物膜形成的作用机制,可能与其修饰*C. albicans*表面由高度疏水性变为亲水性有关,并且PC还具备增强口腔上皮屏障完整性的能力,进一步降低了口腔病原菌侵入口腔黏膜的可能性。黏附至口腔黏膜上皮是*C. albicans*发挥毒力的关键因素,PC能有效抑制其附着和生物膜形成,可最大限度预防口腔念珠菌病的发生,同时对人口腔上皮细胞无明显的细胞毒性<sup>[51]</sup>。

**2.3.3 抑制促炎因子释放,减轻炎症反应** 在健康状态下,组织稳态是由免疫细胞和黏膜细胞产生的多种细胞因子调控的,例如宿主细胞在应对定植于黏膜的*C. albicans*时,可产生促炎介质,在免疫细胞的激活和机体将其最终清除过程中发挥

关键作用。然而,由于宿主的保护性反应,可导致炎症介质的积累,从而引发持续的慢性炎症,最终激活由MMP介导的组织破坏。研究<sup>[24]</sup>发现:感染*C. albicans*的口腔上皮细胞分泌促炎因子IL-6和IL-8的含量分别提升了15倍和25倍。IL-6和IL-8是在感染部位募集和激活中性粒细胞和巨噬细胞的主要促炎因子和趋化因子<sup>[51]</sup>,因此这种固有免疫系统的过度激活效应,将对组织造成极大的损伤。无论是在由*C. albicans*还是TNF-β诱导的口腔上皮细胞炎症模型中,PC均可剂量依赖性抑制上皮细胞分泌IL-6和IL-8<sup>[24,51]</sup>。此外,在由*C. albicans*诱导的口腔上皮细胞炎症模型中还可观察到NF-κB p65显著激活以及蛋白激酶[如AKT(Ser473)、AKT(Thr308)、MEK1(Ser217/Ser221)和蛋白激酶1/2(Thr202/Thr204)]的磷酸化增加<sup>[24]</sup>。AKT/NF-κB途径被证明在*C. albicans*蛋白酶刺激人单核细胞产生细胞因子的调节中具有关键作用,其中AKT启动NF-κB可转位进入细胞核<sup>[52]</sup>。该研究<sup>[24]</sup>发现CPC可通过抑制NF-κB p65的活化,抑制细胞模型IL-8和IL-6的分泌,并且还可使其胞内主要信号蛋白磷酸化。这表明CPC通过干扰信号转导级联反应,可能有助于减轻口腔念珠菌病中IL-6和IL-8产生增加而介导的宿主炎症反应造成的影响。此外,OLP作为口腔黏膜上发生的慢性炎症性疾病,控制炎症亦是其治疗的关键。OLP发病率仅次于RAU,因长期糜烂的OLP病损具有恶变倾向,因此也属OPMD范畴。在临床上,一般利用糖皮质激素、免疫抑制剂或抗氧化剂治疗OLP,然而长期使用高效类固醇可能导致附带效应的发生,包括念珠菌病、黏膜萎缩、烧灼感等,因此需要找到更安全、有效的药物来治疗OLP<sup>[53]</sup>。有2项临床研究<sup>[53-54]</sup>评价含有低聚PC的抗炎漱口水在缓解重度OLP患者症状上的有效性,并进行3个月的随访,结果显示其疗效虽然较氯倍他索和他克莫司稍差,但仍可良好地控制症状,防止病变进展,即使停止抗炎治疗仍能实现病损的良好控制,并且没有不良作用。

在临床上,常规用于治疗口腔黏膜疾病的药物往往具有一定的不良作用,可能诱发耐药菌株出现。就目前的证据而言,PC可在良好控制口腔念珠菌病和OLP等口腔黏膜疾病的同时,不诱发明显的不良作用,这是其应用于临床的最大优势。此外,PC不直接杀菌的特性,还可有效防止耐药菌株的出现,大大降低了感染性疾病治疗的难度。

然而,目前尚缺乏PC疗效的确切证据,尤其是在利用PC强抗氧化特性防治口腔黏膜疾病的这一方面。

#### 2.4 PC与口腔癌

口腔癌主要表现为OSCC,多为具有不同程度鳞状分化的上皮性侵袭性肿瘤,可发生于口腔黏膜的任何部位<sup>[7]</sup>。口腔癌的治疗方法主要为原发灶的扩大切除及颈部淋巴结清扫,并辅以术前术后放化疗,但这往往会对患者的外观、功能及身心健康造成较大损伤,而且传统化疗药物致全身不良反应和并发症均较重<sup>[55]</sup>。PC作为具有多重生物活性的天然化合物,可通过多种机制抑制口腔癌细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[7-8]</sup>,有望应用于口腔癌防治。

**2.4.1 抑制癌细胞增殖** 癌细胞增殖是指癌细胞进行分裂和生长的过程,是癌症发展的基本环节。Chatelain等<sup>[15]</sup>发现:使用PC治疗可降低口腔肿瘤细胞系SCC-25细胞和CAL-27细胞的细胞生长和增殖率的30%~50%,并且葡萄籽提取物还可降低SCC-25细胞中抑癌基因p53、肿瘤标志物c-myc和鸟氨酸脱羧酶(ornithine decarboxylase, ODC)的mRNA表达并增加其黏附作用,而蔓越莓提取物则增强了p53、c-myc和ODC的mRNA在CAL27细胞中的表达并同时降低了2种细胞的黏附作用。葡萄籽提取物和蔓越莓提取物中均含有大量的PC,而出现实验结果的差异则说明不同来源的PC可能对细胞的作用效果有一定的影响,或者提取物中的其他物质也在其中起到了重要作用。

**2.4.2 阻滞癌细胞周期** 癌细胞的细胞周期是一个复杂而多样的过程,其特点包括周期缩短、检查点失控、无限增殖和多样性等,干扰癌细胞的正常细胞周期进程,可抑制其增殖并促进凋亡,为癌症治疗提供新的思路和方法。Line等<sup>[7]</sup>发现GSP在2种与p53基因相关的OSCC细胞(即OEC-M1细胞和SCC-25细胞)中可通过上调p21Cip1/p27Kip1蛋白的表达导致OEC-M1细胞的细胞周期阻滞,并通过阻滞G1期和调节线粒体介导的细胞凋亡来抑制SCC-25细胞增殖,且呈剂量依赖关系,表明GSP抑制OSCC细胞增殖的作用与p53基因的表达密切相关,其主要途径是通过阻断细胞周期和诱导细胞凋亡。

**2.4.3 诱导癌细胞凋亡** 癌细胞凋亡是指癌细胞在特定条件下,通过基因调控而发生的程序性细胞死亡过程。对于SCC-25细胞和CAL-27细胞,PC可引起细胞凋亡特异性分子半胱天冬酶(cas-

pase),如caspase-2及caspase-8的表达显著增加<sup>[15]</sup>,并可能通过激活caspase-3、caspase-9,使细胞角蛋白18(cytokeratin-18)发生降解从而促进人OSCC细胞HSC-2细胞和人唾液腺癌细胞HSG细胞的细胞凋亡<sup>[56]</sup>。舌鳞状细胞癌(tongue squamous cell carcinoma, TSCC)是最常见的OSCC,尽管联合治疗已取得了显著进展,但由于局部复发和淋巴结转移等原因,TSCC患者的5年生存率并未得到明显提高。Yang等<sup>[8]</sup>的研究表明:GSP可显著抑制人TSCC细胞Tca8113细胞的活性并诱导其凋亡,且呈剂量依赖关系,经100 μg/mL GSP处理Tca8113细胞后,促凋亡调节蛋白Bax表达显著增加,抗凋亡调节蛋白Bcl-2表达显著降低。有研究<sup>[16]</sup>发现:GSP对Tca8113细胞具有良好的放射增敏效果,且药物浓度越高,放射增敏效果越强,其机制可能与微小RNA(microRNA, miRNA)中miR-124的过表达及凋亡通路因子Bcl-2下调、caspase-9上调有关。

**2.4.4 抑制MMP表达** MMP与组织重塑和癌症侵袭相关。循证医学研究<sup>[57]</sup>显示:MMP(如MMP-9)在OSCC中具有高灵敏度,可作为OSCC进展的潜在指标。GSP可通过抑制MMP(如MMP-2和MMP-9)的表达来抑制OEC-M1细胞和SCC-25细胞的迁移和侵袭<sup>[7]</sup>;此外GSP还能显著抑制Tca8113细胞分泌MMP-2和MMP-9,并通过抑制蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)/NF-κB信号通路来抑制Tca8113细胞的增殖、迁移和侵袭<sup>[8]</sup>。

综上所述,PC可抑制口腔癌细胞的增殖,诱导其凋亡并影响细胞内信号通路变化,从而发挥其抗癌特性。口腔癌可以原发,也可在OPMD的基础上发展而来,若病程被控制在OPMD阶段,可最小化口腔癌对患者造成的伤害。此外,接受头颈部放化疗的患者,往往会并发口腔黏膜炎和念珠菌病,PC对某些OPMD和放化疗后的并发症具有良好的疗效。从OPMD到口腔癌,再到放化疗并发症,PC的应用潜能贯穿口腔癌患者的全病程,继续深入挖掘PC的抗癌特性是口腔癌防治的重要研究内容。

### 3 PC对口腔疾病防治的优势及潜力

PC作为一类广泛存在于植物界中的天然化合物,因其强大的抗氧化、抗炎及多种药理作用,在食品、医药及化妆品等多个领域已得到了广泛

应用。在口腔疾病的防治中,PC同样展现出了显著的优势和巨大的潜力。简而言之,在龋病中,PC不仅能够减少致龋病原体<sup>[12]</sup>,抑制生物膜的形成和代谢产酸<sup>[6]</sup>,还能促进牙齿的再矿化<sup>[4-5]</sup>;PC在牙周炎的治疗中也显示出其抗菌和免疫调节活性<sup>[28]</sup>,并针对OLP<sup>[53-54]</sup>和念珠菌病<sup>[24,51]</sup>等口腔黏膜疾病也有良好疗效。此外,PC还可通过调控细胞周期、促进癌细胞凋亡、抑制MMP活性、调节信号通路等多种机制,对口腔癌细胞的增殖、迁移和侵袭具有显著的抑制作用<sup>[7-8]</sup>。

PC的抗氧化特性是其防治口腔疾病的重要基础。口腔内部的环境较为复杂,易受到外界因素的刺激,导致氧化应激反应加剧,从而引发或加重口腔疾病,如牙周炎、口腔癌等。PC能够有效清除自由基,抑制脂质过氧化,保护口腔组织免受氧化损伤,从而维护口腔健康。此外,PC还能够抑制细菌生长,减少炎症反应,促进牙周组织修复,这为牙周炎患者提供了一种新的辅助治疗手段。PC在口腔癌的预防和治疗方面也展现出了巨大的潜力,PC可诱导口腔癌细胞凋亡,影响癌细胞表面黏附分子的表达,从而抑制肿瘤的浸润和转移,这为口腔癌的预防和治疗提供了新的思路和方法。对于口腔微环境,PC还能够调节口腔微生物群落的平衡,抑制致病菌的生长,改善口腔微环境,从而减少口腔疾病的发生。虽然PC并不具备明显的抗菌性能,但目前的证据均显示PC可以有效防止生物膜的形成,从而提升其他抗菌药物的杀菌效果<sup>[22-24,51]</sup>,因为一旦细菌形成了生物膜,这将庇护它们免遭抗菌药物的伤害,严重影响了药物的抗菌性能。使用类似PC的这种在不影响生物膜中微生物活性的情况下,使其脱离生物膜或影响生物膜形成的制剂可能是有利的,因为可以避免耐药菌株的过度生长。此外,不同来源的PC所发挥的抗菌作用并不完全相同,例如从蔓越莓中分离出的PC具有A型连接,这为其提供了独特的抗细胞黏附特性<sup>[24]</sup>。

PC的稳定性和生物利用度较低,临床应用目前还存在挑战。为了解决这些问题,研究者们开发出了许多药物递送系统,包括聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]、聚(D,L-乳酸)[poly(D,L-lactic acid), PLA]纳米颗粒、基于多糖的纳米颗粒、蛋白质纳米颗粒、改性HA无机纳米颗粒、金属纳米颗粒、超变形脂质体(ultradeformable liposomes, PUDL)和固体脂

质纳米粒(solid lipid nanoparticles, SLN),以弥补PC的这些缺点,使其更易被吸收并延长疗效<sup>[58]</sup>。随着研究的进一步深入,PC有望被广泛应用于口腔疾病的防治之中。

#### 4 总结与展望

PC作为一种具有多种生物活性的天然多酚化合物,已在口腔疾病的预防和治疗中显示出巨大潜力。总结上述研究可以看出,PC可通过其抗氧化、抗炎和免疫调节等活性,促进牙体硬组织再矿化、抑制细菌黏附和生物膜形成,在牙周炎和口腔黏膜疾病的治疗中发挥良好疗效,并对口腔癌的增殖、迁移和侵袭具有抑制作用。尽管如此,目前的研究多集中在体外实验和动物模型中,临床应用的研究还相对有限。此外,PC在口腔疾病中作用机制、最佳剂量和临床应用方法仍需进一步探究,未来的研究应着重于以下几个方面:1)作用机制的更深入探索;2)开展临床研究;3)开发联合治疗策略;4)优化药物递送系统;5)评估剂量效应关系及长期疗效等。随着研究的深入,PC有望成为口腔疾病防治的有效辅助手段,为改善患者生活质量和降低医疗负担提供新的解决方案。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

#### 5 参考文献

- [1] Liu LM, Wang M, Guo ML, et al. Protection of proanthocyanidins against HSP serum-induced inflammation and oxidative stress on human umbilical vein endothelial cells[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol, 2024, 17: 731-743.
- [2] 五行, 吴凯鹏, 邵斯琪, 等. 葡萄籽原花青素对小鼠镇咳、祛痰及免疫增强作用的影响[J]. 湘南学院学报(医学版), 2022, 24(4): 11-16.  
Wu X, Wu KP, Shao SQ, et al. Effects of grape seed proanthocyanidins on cough suppression, expectorant and immune enhancement in mice[J]. J Xiangnan Univ (Med Sci), 2022, 24(4): 11-16.
- [3] Lluís L, Muñoz M, Nogués MR, et al. Toxicology evaluation of a procyanidin-rich extract from grape skins and seeds[J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(6): 1450-1454.

- [4] Alkudhairy F, Bin-Shuwaish MS, Aljamhan AS. Effect of casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate, proanthocyanidin, carbon dioxide laser remineralization on the bond integrity of composite restoration bonded to caries-affected dentin [J]. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*, 2024, 42(5): 350-355.
- [5] Pavan S, Xie Q, Hara AT, et al. Biomimetic approach for root caries prevention using a proanthocyanidin-rich agent[J]. *Caries Res*, 2011, 45(5): 443-447.
- [6] Kim D, Hwang G, Liu Y, et al. Cranberry flavonoids modulate cariogenic properties of mixed-species biofilm through exopolysaccharides-matrix disruption[J]. *PLoS One*, 2015, 10(12): e0145844.
- [7] Lin YS, Chen SF, Liu CL, et al. The chemoadjuvant potential of grape seed procyanidins on p53-related cell death in oral cancer cells[J]. *J Oral Pathol Med*, 2012, 41(4): 322-331.
- [8] Yang NG, Gao J, Cheng X, et al. Grape seed proanthocyanidins inhibit the proliferation, migration and invasion of tongue squamous cell carcinoma cells through suppressing the protein kinaseB/nuclear factor- $\kappa$ B signaling pathway[J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(6): 1881-1888.
- [9] Epasinghe DJ, Yiu C, Burrow MF. Synergistic effect of proanthocyanidin and CPP-ACFP on remineralization of artificial root caries[J]. *Aust Dent J*, 2015, 60(4): 463-470.
- [10] Enrich-Essvein T, Rodríguez-Navarro AB, Álvarez-Lloret P, et al. Proanthocyanidin-functionalized hydroxyapatite nanoparticles as dentin biomodifier[J]. *Dent Mater*, 2021, 37(9): 1437-1445.
- [11] Alejo-Armijo A, Salido S, Altarejos JN. Synthesis of A-type proanthocyanidins and their analogues: a comprehensive review[J]. *J Agric Food Chem*, 2020, 68(31): 8104-8118.
- [12] 田晶. 高粱B型原花青素低聚体对口腔致龋菌 *S. sobrinus*6715 体外粘附的抑制效果及机理的研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2016.  
Tian J. Inhibitory effect and mechanism of sorghum type B proanthocyanidins oligomer on the adhesion of oral cariogenic bacteria *S. sobrinus* 6715 *in vitro* [D]. Wuhan: Huazhong Agricultural University, 2016.
- [13] Liang LS, Liu YJ, Wu LY, et al. Advances in extraction protocols, degradation methods, and bioactivities of proanthocyanidins[J]. *Molecules*, 2024, 29(10): 2179.
- [14] Huang P. Proanthocyanidins may be potential therapeutic agents for the treatment of carotid atherosclerosis: a review[J]. *J Int Med Res*, 2023, 51(4): 3000605231167314.
- [15] Chatelain K, Phippen S, McCabe J, et al. Cranberry and grape seed extracts inhibit the proliferative phenotype of oral squamous cell carcinomas[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2011, 2011: 467691.
- [16] 刘菲菲, 席照亮, 刘秋月. 原花青素提高人舌癌细胞系放射敏感性及其机制研究[J]. *安徽医药*, 2022, 26(3): 443-447.  
Liu FF, Xi ZL, Liu QY. Effect and mechanism of grape seed proanthocyanidin on improving radiosensitivity of tongue cancer cells[J]. *Anhui Med Pharmacol J*, 2022, 26(3): 443-447.
- [17] Firoozmand LM, Alania Y, Bedran-Russo AK. Development and assessment of bioactive coatings for the prevention of recurrent caries around resin composite restorations[J]. *Oper Dent*, 2022, 47(3): E152-E161.
- [18] Boteon AP, Kato MT, Buzalaf MAR, et al. Effect of Proanthocyanidin-enriched extracts on the inhibition of wear and degradation of dentin demineralized organic matrix[J]. *Arch Oral Biol*, 2017, 84: 118-124.
- [19] Hemmati AA, Foroozan M, Houshmand G, et al. The topical effect of grape seed extract 2% cream on surgery wound healing[J]. *Glob J Health Sci*, 2014, 7(3): 52-58.
- [20] Souissi M, Ben Lagha A, Chaieb K, et al. Effect of a berry polyphenolic fraction on biofilm formation, adherence properties and gene expression of *Streptococcus mutans* and its biocompatibility with oral epithelial cells[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, 10(1): 46.
- [21] Koo H, Duarte S, Murata RM, et al. Influence of cranberry proanthocyanidins on formation of biofilms by *Streptococcus mutans* on saliva-coated apatitic surface and on dental caries development *in vivo*[J]. *Caries Res*, 2010, 44(2): 116-126.
- [22] Feng GP, Klein MI, Gregoire S, et al. The specific

- degree-of-polymerization of A-type proanthocyanidin oligomers impacts *Streptococcus mutans* glucan-mediated adhesion and transcriptome responses within biofilms[J]. *Biofouling*, 2013, 29(6): 629-640.
- [23] Feghali K, Feldman M, La VD, et al. Cranberry proanthocyanidins: natural weapons against periodontal diseases[J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(23): 5728-5735.
- [24] Feldman M, Tanabe S, Howell A, et al. Cranberry proanthocyanidins inhibit the adherence properties of *Candida albicans* and cytokine secretion by oral epithelial cells[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2012, 12: 6.
- [25] Yu JN, Yan FF, Lu Q, et al. Interaction between sorghum procyanidin tetramers and the catalytic region of glucosyltransferases-I from *Streptococcus mutans* UA159[J]. *Food Res Int*, 2018, 112: 152-159.
- [26] 高洁, 赵玮钦, 程政. 石榴皮原花青素对变异链球菌生物膜形成及相关毒力基因表达的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2020, 51(8): 847-851.
- Gao J, Zhao WQ, Cheng Z. Effects of proanthocyanidin from pomegranate peels on biofilm formation and expression of virulence genes in *Streptococcus mutans*[J]. *J Shanxi Med Univ*, 2019, 51(8): 847-851.
- [27] Ben Lagha A, LeBel G, Grenier D. Dual action of highbush blueberry proanthocyanidins on *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and the host inflammatory response[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 10.
- [28] Ben Lagha A, Howell A, Grenier D. Highbush blueberry proanthocyanidins alleviate *Porphyromonas gingivalis*-induced deleterious effects on oral mucosal cells[J]. *Anaerobe*, 2020, 65: 102266.
- [29] Song SE, Choi BK, Kim SN, et al. Inhibitory effect of procyanidin oligomer from elm cortex on the matrix metalloproteinases and proteases of periodontopathogens[J]. *J Periodontal Res*, 2003, 38(3): 282-289.
- [30] Arafa MG, Ghalwash D, El-Kersh DM, et al. Propolis-based niosomes as oromuco-adhesive films: a randomized clinical trial of a therapeutic drug delivery platform for the treatment of oral recurrent aphthous ulcers[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 18056.
- [31] Balalaie A, Rezvani MB, Basir MM, et al. A new approach for determining the minimum concentration of proanthocyanidin for preservation of collagen in H dentin[J]. *Eur J Prosthodont Restor Dent*, 2019, 27(4): 154-163.
- [32] Dávila-Sánchez A, Gutierrez MF, Bermudez JP, et al. Influence of flavonoids on long-term bonding stability on caries-affected dentin[J]. *Dent Mater*, 2020, 36(9): 1151-1160.
- [33] Jowkar Z, Firouzmandi M, Tabibi S. The effect of proanthocyanidin and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate on the bond strength durability to caries-affected dentin[J]. *Clin Exp Dent Res*, 2021, 7(3): 338-343.
- [34] Cai J, Burrow MF, Manton DJ, et al. Remineralising effects of fluoride varnishes containing calcium phosphate on artificial root caries lesions with adjunctive application of proanthocyanidin[J]. *Dent Mater*, 2021, 37(1): 143-157.
- [35] Epasinghe DJ, Yiu CK, Burrow MF, et al. Effect of flavonoids on the mechanical properties of demineralised dentine[J]. *J Dent*, 2014, 42(9): 1178-1184.
- [36] Dias PG, da Silva EM, Carvalho CM, et al. Characterization and antibacterial effect of an experimental adhesive containing different concentrations of proanthocyanidin[J]. *J Adhes Dent*, 2020, 22(2): 139-147.
- [37] Nawrot-Hadzik I, Matkowski A, Hadzik J, et al. Proanthocyanidins and flavan-3-ols in the prevention and treatment of periodontitis-antibacterial effects [J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 165.
- [38] Kwak SC, Cheon YH, Lee CH, et al. Grape seed proanthocyanidin extract prevents bone loss via regulation of osteoclast differentiation, apoptosis, and proliferation[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 3164.
- [39] Huang JH, Liu LL, Jin SS, et al. Proanthocyanidins promote osteogenic differentiation of human periodontal ligament fibroblasts in inflammatory environment via suppressing NF- $\kappa$ B signal pathway[J]. *Inflammation*, 2020, 43(3): 892-902.
- [40] Sardaro N, Della Vella F, Incalza MA, et al. Oxidative stress and oral mucosal diseases: an overview [J]. *In Vivo*, 2019, 33(2): 289-296.
- [41] 刘敬, 五行, 邓蔚, 等. 线粒体功能障碍在老年性聋

- 中的研究进展[J]. 中华耳科学杂志, 2024, 22(3): 489-492.
- Liu J, Wu X, Deng W, et al. Progress of research on mitochondrial dysfunction in presbycusis[J]. *Chin J Otol*, 2024, 22(3): 489-492.
- [42] Banerjee S, Mukherjee S, Mitra S, et al. Comparative evaluation of mitochondrial antioxidants in oral potentially malignant disorders[J]. *Kurume Med J*, 2020, 66(1): 15-27.
- [43] Estornut C, Rinaldi G, Carceller MC, et al. Systemic and local effect of oxidative stress on recurrent aphthous stomatitis: systematic review[J]. *J Mol Med*, 2024, 102(4): 453-463.
- [44] Alarcón-Sánchez MA, Escoto-Vasquez LS, Heboyan A. Salivary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in patients with oral cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1): 960.
- [45] Barros CCDS, Freitas RA, Miguel MCDC, et al. DNA damage through oxidative stress is an important event in oral leukoplakia[J]. *Arch Oral Biol*, 2022, 135: 105359.
- [46] Ye P, Liu H, Qin Y, et al. SS-31 mitigates oxidative stress and restores mitochondrial function in cigarette smoke-damaged oral epithelial cells via PINK1-mediated mitophagy[J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 400: 111166.
- [47] Lohana P, Suryapawira A, Woods EL, et al. Role of enzymic antioxidants in mediating oxidative stress and contrasting wound healing capabilities in oral mucosal/skin fibroblasts and tissues[J]. *Antioxidants*, 2023, 12(7): 1374.
- [48] Mohseni GK, Azaryan F, Kamali M, et al. Dietary antioxidant index and the risk of recurrent aphthous stomatitis[J]. *Int Dent J*, 2025, 75(2): 849-854.
- [49] Chen KM, Sun YW, Kawasawa YI, et al. Black raspberry inhibits oral tumors in mice treated with the tobacco smoke constituent dibenzo(def, p)chrysene via genetic and epigenetic alterations[J]. *Cancer Prev Res*, 2020, 13(4): 357-366.
- [50] Chen KM, Sun YW, Sun DX, et al. Black raspberry extract enhances glutathione conjugation of the fjord-region diol epoxide derived from the tobacco carcinogen dibenzo[def, p]chrysene in human oral cells [J]. *Chem Res Toxicol*, 2022, 35(11): 2152-2159.
- [51] Veilleux MP, Grenier D. Determination of the effects of cinnamon bark fractions on *Candida albicans* and oral epithelial cells[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 303.
- [52] Pietrella D, Rachini A, Pandey N, et al. The Inflammatory response induced by aspartic proteases of *Candida albicans* is independent of proteolytic activity[J]. *Infect Immun*, 2010, 78(11): 4754-4762.
- [53] Santonocito S, Polizzi A, de Pasquale R, et al. Analysis of the efficacy of two treatment protocols for patients with symptomatic oral lichen planus: a randomized clinical trial[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 18(1): 56.
- [54] Polizzi A, Santonocito S, Giudice AL, et al. Analysis of the response to two pharmacological protocols in patients with oral lichen planus: a randomized clinical trial[J]. *Oral Dis*, 2023, 29(2): 755-763.
- [55] Koyfman SA, Ismaila N, Crook D, et al. Management of the neck in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: ASCO clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(20): 1753-1774.
- [56] Kingsley K, Jensen D, Toponce R, et al. Inhibition of oral cancer growth *in vitro* is modulated through differential signaling pathways by over-the-counter proanthocyanidin supplements[J]. *J Diet Suppl*, 2010, 7(2): 130-144.
- [57] Khijmatgar S, Yong J, Rüksamen N, et al. Salivary biomarkers for early detection of oral squamous cell carcinoma (OSCC) and head/neck squamous cell carcinoma (HNSCC): a systematic review and network meta-analysis[J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2024, 60: 32-39.
- [58] Chen H, Wang W, Yu S, et al. Procyanidins and their therapeutic potential against oral diseases[J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2932.

( 本文编辑 吴爱华 )