

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2023.11.008

· 综述 ·

游离糖与龋病关系的研究进展

王欣妍¹, 彭显², 李雨庆², 周学东¹

1. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科, 四川成都(610041); 2. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院, 四川成都(610041)

【摘要】 龋病是发生在牙体硬组织的慢性感染性疾病, 口腔微生物、宿主、食物、时间的相互作用导致了龋病的发生发展。其中游离糖是龋病发生的一个重要食物因素。本文就近年来游离糖与龋病关系的研究进展作一综述, 为进一步阐明游离糖引起龋病发生发展的机制和探索龋病预防的方法提供参考。游离糖的致龋机制是多方面的, 其不仅可被牙菌斑生物膜中的口腔微生物利用产酸和合成细胞内外多糖, 还可引起口腔微生态失调并增强与口腔微生物致龋毒力相关的基因表达。基于游离糖与龋病的相关性, 限制游离糖的摄入量 and 频率在龋病预防中至关重要, 这包括制定减糖公共卫生政策、创造低糖家庭环境和建立良好饮食习惯、使用糖替代品并结合使用氟化物等。目前关于游离糖和口腔微生态关系的研究较少, 未来仍需深入揭示游离糖对口腔微生态的影响及其机制, 以及验证各种减糖措施的防龋效果, 为今后龋病的有效预防开拓新方向。

【关键词】 游离糖; 龋病; 牙菌斑生物膜; 微生物; 代谢; 口腔微生态; 致龋机制; 龋病预防

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2023)11-0813-06

【引用著录格式】 王欣妍, 彭显, 李雨庆, 等. 游离糖与龋病关系的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2023, 31(11): 813-818. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2023.11.008.

Research progress on the relationship between free sugars and caries WANG Xinyan¹, PENG Xian², LI Yuqing², ZHOU Xuedong¹. 1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Operative Dentistry and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: ZHOU Xuedong, Email: zhouxd@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85503494

【Abstract】 Caries is a chronic infectious disease that occurs in the hard tissues of teeth. The interaction of oral microorganisms, host, food and time leads to the occurrence and progression of caries. Free sugar is an important food factor in the occurrence of dental caries. This paper reviews the research progress on the relationship between free sugar and caries in recent years, providing a reference for further clarifying the mechanism of the occurrence and progression of caries caused by free sugar and exploring the methods of caries prevention. The cariogenic mechanism of free sugar is multifaceted. Free sugar can not only be used by oral microorganisms in dental plaque biofilms to produce acid and synthesize intracellular and extracellular polysaccharides but also cause an imbalance in oral microecology and enhance gene expression related to the cariogenic toxicity of oral microorganisms. Based on the correlation between free sugar and caries, it is important to limit the intake amount and frequency of free sugar to prevent caries. This can be achieved mainly by formulating public health policies for reducing sugar, creating a low-sugar family environment with good eating habits, using sugar substitutes and using fluoride. There are few studies on the relationship between free sugar and oral microecology. More research is needed to better understand the effect of free sugar on oral microecology and its

【收稿日期】 2023-01-30; **【修回日期】** 2023-02-22

【基金项目】 国家自然科学基金项目(32170046)

【作者简介】 王欣妍, 硕士, Email: wangxinyan014@163.com

【通信作者】 周学东, 教授, 博士, Email: zhouxd@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85503494



微信公众号

mechanism and to validate the caries-preventing effect of various sugar reduction measures. We believe such studies would open up new avenues for the effective prevention of caries.

【Key words】 free sugars; caries; dental plaque biofilm; microbes; metabolism; oral microecology; cariogenic mechanism; caries prevention

J Prev Treat Stomatol Dis, 2023, 31(11): 813-818.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 32170046).

龋病是发生在牙体硬组织的慢性感染性疾病,现代龋病病因学支持基于口腔微生物、宿主、食物和时间的四联因素理论^[1]。随着时间推移,口腔微生物在牙齿表面形成的牙菌斑生物膜与宿主、食物因素相互作用,最终导致龋病发生^[2]。食物因素中,游离糖起着重要作用,是龋病的关键病因^[3]。游离糖是由制造商、厨师或消费者添加到食物中的所有单糖(如葡萄糖、半乳糖)和双糖(如蔗糖、乳糖、麦芽糖)以及天然存在于蜂蜜、糖浆、果汁和浓缩果汁中的糖^[4]。与存在于整个水果、蔬菜和谷物中的内源糖相比,游离糖没有植物细胞壁包裹,更易通过咀嚼从食物中被提取,在唾液中溶解的能力也更高,故更易被牙菌斑生物膜中的细菌利用,致龋性更高^[5]。本文对游离糖与龋病关系的研究进展予以文献综述,为进一步阐明游离糖与龋病的关系和龋病预防的新策略提供思路。

1 牙菌斑生物膜的游离糖代谢特点

游离糖是机体重要的能量来源和代谢底物,糖代谢是糖中含有的能量被机体利用的过程^[6]。人体的各组织细胞和共生微生物都可代谢摄入的游离糖为其生命活动提供能量^[7]。在口腔内,摄入的游离糖可被牙菌斑生物膜微生物利用代谢。牙菌斑生物膜是附着在牙齿表面以微生物为主体的微生态环境,以细菌为主,也含有真菌、古生菌和病毒等^[8]。牙菌斑生物膜被包裹在由细胞外多糖、糖蛋白和细胞外DNA组成的细胞外基质中,细胞外基质为微生物在牙齿表面的黏附和微生物之间的共黏附提供了结合位点,并为微生物群落的结构和稳定性提供了一个多功能支架^[9]。

牙菌斑生物膜微生物主要通过磷酸烯醇式丙酮酸(phosphoenolpyruvate, PEP)依赖的磷酸转移酶系统(phosphoenolpyruvate-dependent phosphotransferase system, PEP-PTS)将游离糖转运至细胞内。PEP是糖酵解衍生的高能磷酸化代谢物。通过PEP-PTS运输的葡萄糖被PEP磷酸化成葡萄糖-6-

磷酸(glucose-6-phosphate, G-6-P)后可立即进入糖酵解(Embden-Meyerhof-Parnas, EMP)途径,也可先进入磷酸戊糖途径(the pentose phosphate pathway, PPP)或Entner-Doudoroff (ED)途径后再进入EMP途径,产生丙酮酸、腺嘌呤核苷三磷酸(adenosine tri-phosphate, ATP)和还原型辅酶I^[10]。少数口腔细菌如双歧杆菌基本不存在EMP、PPP和ED途径,而是通过磷酸乙酮醇酶(phosphoketolase, PK)途径进行葡萄糖代谢^[11]。除葡萄糖外的游离糖先转化为糖酵解中间体后再进入EMP途径进行代谢^[10]。

牙菌斑生物膜微生物对游离糖的代谢受到不同微生物自身酶系统及环境因素的调节。在生物膜表层氧气供应充足,含有丙酮酸脱氢酶的细菌如放线菌可进行有氧分解代谢,游离糖分解产生的丙酮酸被氧化脱羧成乙酰辅酶A,进入三羧酸循环,最后被完全氧化成二氧化碳和水,并释放大ATP^[12]。在生物膜深层,氧气不易进入,细菌主要进行无氧发酵。游离糖过量时,产酸和耐酸微生物如链球菌倾向于利用丙酮酸进行同型乳酸发酵,在还原型辅酶I被氧化为辅酶I的同时,乳酸脱氢酶被激活,将丙酮酸还原为乳酸^[13]。游离糖供应有限或氧张力升高时,链球菌等进行异型乳酸发酵,丙酮酸甲酸裂解酶将丙酮酸转化为甲酸盐、乙酸盐和乙醇等替代发酵产物和少量乳酸,使代谢产物从以乳酸为主转化成混合酸^[12-13]。丙酮酸代谢的终末产物可被一些细菌进一步降解,如韦荣球菌能将乳酸转化成乙酸盐和丙酸盐^[14]。

牙菌斑生物膜微生物还可通过细胞内和细胞外途径进行游离糖的合成代谢。游离糖过量时,链球菌等可利用额外的游离糖合成细胞内多糖,在游离糖供应不足时作为能量来源并产酸^[15]。变异链球菌等还可利用葡糖基转移酶或果糖基转移酶将蔗糖合成葡聚糖和果聚糖,这有助于细胞外基质的形成和细菌在牙齿表面的附着,葡聚糖和果聚糖也可作为细胞外的能源储库,在外源性糖供应不足时被水解成葡萄糖和果糖供细菌利用^[8]。

2 游离糖对口腔微生态的影响

龋病生态学理论认为,口腔稳态维持是龋病防治的关键。近年研究显示,频繁摄入游离糖引起的口腔环境的变化会改变口腔稳态,使口腔微生物的生理性组合转变为病理性组合,常驻菌成为疾病核心微生物。

在体外生物膜模型中,口腔微生物群落表现出与游离糖浓度有关的变化。Cai等^[16]将变异链球菌生物膜3次/d暴露在不同浓度蔗糖中,发现在一定范围内,生物膜中变异链球菌细胞的生物量、细胞厚度和覆盖范围、生物膜的产酸量和细胞外多糖的形成量随蔗糖浓度增加而增加,当蔗糖浓度大于1%或5%,它们逐渐降低,这可能与高蔗糖浓度导致的渗透压增加抑制生物膜细菌的生长和产酸等生理活动有关。有学者用口腔链球菌、内氏放线菌和变异链球菌形成的多物种生物膜模型研究了蔗糖浓度和细菌比例的关系,发现大于5%的蔗糖浓度可诱导非毒性微生物群落(高水平的口腔链球菌)向高产酸和耐酸群落(高水平的变异链球菌)的转变^[17]。

不同种类的游离糖对口腔微生物群的影响有差异,有学者比较了暴露于蔗糖、葡萄糖和乳糖中的体外多物种生物膜模型,发现蔗糖引起口腔微生物群落中产酸和产碱细菌稳态发生最明显破坏,产酸的变异链球菌与产碱的血链球菌或戈登链球菌之间的比值明显升高,导致生物膜酸碱代谢之间最显著的不平衡和最低的pH值^[18]。

对人体牙菌斑生物膜、唾液和口腔拭子样本中口腔微生物群的分析显示,高游离糖摄入会明显扰乱口腔微生态,降低口腔微生物群落的多样性,并增加产酸和耐酸微生物的丰度^[19-23]。链球菌属是牙菌斑生物膜中重要的产酸和耐酸菌,它有很强的利用游离糖的能力,并能通过产酸促进口腔菌群失调^[13]。当摄入大量游离糖时,该属的丰度与口腔微生物群的多样性呈负相关^[23]。在高游离糖摄入者的牙菌斑生物膜中,链球菌属中的戈登链球菌、副血链球菌、血链球菌、远缘链球菌以及放线菌属、韦荣氏球菌属、韦格斯卡多维亚菌等的丰度增加,同时不耐酸的卟啉单胞菌属、嗜血杆菌属等的丰度降低^[21,24]。游离糖的摄入频率可能是唾液微生物群组成的相关预测因子,在高游离糖摄入者的唾液微生物群中,变异链球菌、远缘链球菌、放线菌属、双歧杆菌属、韦荣氏球菌属、乳杆菌属、普雷沃氏菌属等的丰度增加^[19,22,25]。研究发现频繁摄入含糖饮料会导致口腔微生物群中链球

菌属、放线菌属、奈瑟菌属、韦荣氏球菌属等的相对丰度增加和嗜血杆菌属、卟啉单胞菌属等的丰度降低^[20]。

高游离糖摄入会导致口腔微生物群落的功能也发生变化,显示出糖代谢、蛋白质转运、泛酸盐和辅酶A生物合成途径等的富集^[19,20,22]及与膜转运、信号传递、ABC转运体和双组分系统等相关的传导途径的增加^[22]。硝酸盐还原途径在高游离糖摄入儿童的口腔微生物群中也显示出上调,这可能有助于中和游离糖代谢产生的酸^[25]。

3 游离糖的致龋机制

游离糖致龋机制的研究主要关注于游离糖被口腔微生物代谢产酸和被用来合成细胞内外多糖。龋病以牙体硬组织的局部脱矿为特征,脱矿是由产酸和耐酸微生物发酵糖产生以乳酸为主的低分子有机酸引起的,游离糖的致龋性与其为口腔微生物的发酵产酸作用提供底物有关^[8]。当酸的积累使牙菌斑生物膜pH值低于5.5时,牙体硬组织会发生脱矿,少量游离糖产生的酸可迅速被唾液的缓冲作用中和,pH很快恢复正常,导致牙体硬组织再矿化^[2]。但频繁摄入游离糖会导致牙齿-生物膜界面形成局部区域持续的低pH,使脱矿-再矿化平衡转向牙釉质的净脱矿,当净脱矿达到一定值时,牙齿某些解剖部位就会发生特定的龋损^[8]。过量的游离糖还可被牙菌斑微生物用来合成细胞内多糖,在外源性糖供应不足时被利用产酸,进一步促进牙体硬组织脱矿^[15]。蔗糖具有最强的致龋性,这与其促进细胞外多糖形成有关^[26]。细胞外多糖的形成有利于创造一个富含细胞外基质保护的高度结构化的酸性微环境,使游离糖很容易扩散到生物膜中代谢产酸,同时细胞外基质使唾液缓冲系统的可及性降低,这阻碍了唾液对酸的快速中和作用,导致酸在牙齿-生物膜界面大量积累,从而触发龋病的致病过程^[26]。

Marsh^[27]提出的生态菌斑假说为游离糖的致龋机制开拓了新方向。该假说认为,龋病是由频繁的低pH环境导致口腔内病原菌群落的富集而引起菌群的不平衡所致。近年研究为该假说提供了证据,游离糖可通过创造酸性微环境触发口腔生态系统的失调,使正常生物膜向致龋生物膜发展^[28]。研究证实变异与非变异链球菌、乳酸菌、双歧杆菌属、放线菌属等产酸和耐酸菌与龋病进展的不同阶段密切相关^[21]。当游离糖摄入较少时,致龋菌和非致龋共生菌保持生态平衡,奈瑟菌属、

链球菌属、韦荣氏球菌属等可产生细菌素和过氧化氢等限制龋病相关微生物生长以维持口腔微生态的稳定^[29]。韦荣氏球菌属等还可将代谢游离糖产生的乳酸转化为弱酸如乙酸和丙酸,这有助于酸的中和,从而恢复和维持牙釉质的矿化^[26]。但频繁摄入游离糖时,微生物的持续代谢产酸会破坏口腔微生态平衡,使产酸和耐酸微生物胜过不耐酸的共生微生物,形成一个由产酸和耐酸微生物主导的群落,这提高了微生物利用游离糖产酸的能力,导致pH快速下降和牙体硬组织脱矿,最终引起龋病的发生发展^[3]。

游离糖还会导致口腔微生物基因表达的变化,进而增强微生物的致龋性。在体外变异链球菌生物膜中,随蔗糖浓度增加,编码变异链球菌葡糖基转移酶的gtfB和gtfC、编码乳酸脱氢酶的ldh及编码ATP合成酶 α 亚基的atpD的表达增加,这有助于增强变异链球菌在牙面的黏附、利用游离糖合成细胞外多糖的能力及产酸和耐酸能力^[16]。

因此,游离糖通过为微生物合成有机酸和细胞内外多糖提供底物、诱导产酸和耐酸微生物为主的致龋生物膜的形成、增强与口腔微生物致龋毒力相关的基因表达共同导致龋病发生(图1)。

4 限制游离糖摄入与龋病预防

基于游离糖的致龋作用,研究已证实游离糖

与龋病发生的显著相关性^[30]。因此,限制游离糖摄入在龋病预防中至关重要,这主要体现在限制其摄入量和频率上。由于摄糖量和频率的高度相关性,它们对龋病的相对影响很难区分,目前尚无定论限制摄糖量和频率哪个更有助于龋病预防^[31]。2015年世界卫生组织的指南强调要限制游离糖的摄入量,建议将其限制在总能量摄入的10%以下,若有条件,建议进一步减少至5%以下^[4]。日常饮食中,含糖饮料是游离糖最主要的来源,也可来源于糖果、饼干、蛋糕等甜食,控制高糖食物的摄入量和频率是龋病预防的基本策略^[32]。对公众进行营养健康教育、减少含糖产品中游离糖的添加量、提供食物中游离糖含量的明确信息、含糖饮料税、对高游离糖产品的营销进行严格监管等都可一定程度上减少游离糖的摄入^[33]。

儿童早期龋病与青少年和成人龋病的发生有关,应尤其重视对儿童早期龋病的预防。家庭环境如父母的饮食行为和育儿方式与儿童的游离糖摄入量相关^[34]。婴儿期对各种食物和味道的体验会影响儿童期的食物偏好和饮食行为,少于6个月的母乳喂养及在婴儿期引入含糖饮料与其之后摄入更多含糖饮料的习惯有关^[35]。因此,创造一个低游离糖的家庭环境及在生命早期建立良好饮食习惯有助于减少儿童的游离糖摄入,实现口腔健康。

使用糖代品在龋病预防中起重要作用。多元

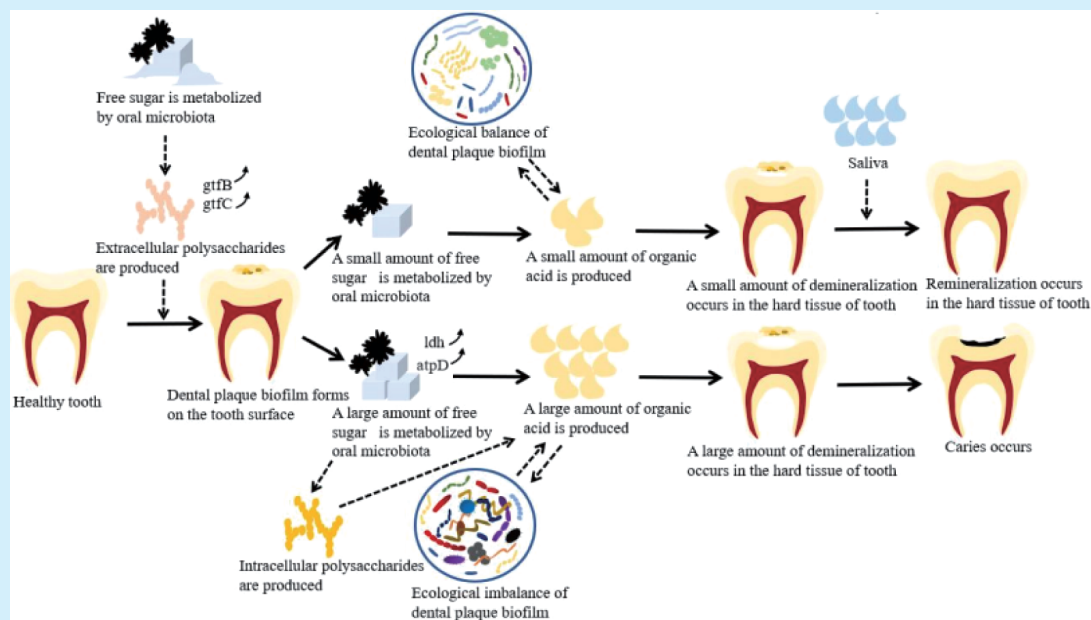


Figure 1 Schematic diagram of the cariogenic mechanism of free sugar

图1 游离糖的致龋机制示意图

醇是天然糖代品的主要来源,除了替代游离糖作为甜味剂外,多元醇还有助于减少酸产生、细胞外多糖的形成和牙菌斑的积累,并改善龋病发生过程中微生物群的失调^[36]。“稀有糖”是在自然界中数量有限的单糖及其衍生物,少量存在于蜂蜜、某些水果和蔬菜及谷物中,如阿洛酮糖、D-塔格糖、海藻糖等,它们具有与游离糖不同的化学结构和生理特性,可能成为新型糖代品^[37]。研究发现D-塔格糖可通过干扰葡萄糖基转移酶活性抑制变异链球菌生长和生物膜形成^[38]。但还需进一步研究证实稀有糖作为糖代品的安全性和益处并阐明其抗龋机制。

除摄糖量和摄糖频率外,游离糖的致龋能力还与宿主牙体硬组织的形态结构、唾液的缓冲能力、口腔微生物群落的稳定性等有关^[2]。学者在低糖饮食的龋病高风险青少年的牙菌斑中发现产酸和耐酸菌的增加及糖摄取、转运和代谢途径的富集,他们的口腔微生物群落可快速代谢游离糖产酸,导致生物膜的低pH环境^[39]。而一些高糖饮食的龋病低风险青少年拥有健康稳定的口腔微生物群落,游离糖不易被微生物利用,阻止了生物膜pH的下降^[39]。因此,在限制游离糖摄入的同时增加牙齿矿化程度和唾液分泌、促进健康口腔微生物群落形成和增强其稳定性可能有助于提高宿主抵抗游离糖产酸的能力。蛋白质、不饱和脂肪酸和抗氧化剂等可刺激唾液分泌、缓冲菌斑pH并抑制致龋菌活性,增加饮食中水果、绿色蔬菜和豆类的比例可减轻游离糖对龋病的影响^[3]。氟化物可降低牙釉质溶解度并促进牙体硬组织再矿化,使用含氟牙膏或饮用符合推荐氟化物水平的家庭氟化水可降低游离糖和龋病的相关性^[40]。

5 展 望

近年研究发现,游离糖不仅是牙菌斑生物膜微生物代谢产酸和合成细胞内外多糖的底物,还可通过创造酸性微环境引起口腔生态系统的失调并改变口腔微生物的基因表达,这与游离糖的致龋性密切相关。但目前关于游离糖摄入和口腔微生物之间关系的研究较少,且由于样本类型、样本年龄或检测技术的不同,不同研究中游离糖对口腔微生态的影响存在差异,还需进一步研究揭示游离糖摄入对口腔微生物的影响。限制游离糖摄入是龋病预防的重点,还需更多研究检验游离糖摄入的阈值、减糖公共卫生政策的可行性及糖代

品的作用。未来关于龋病预防的研究还应考虑与游离糖摄入相关的社会人口统计学、行为和社会因素,这有助于开发和完善预防龋病的新策略。

【Author contributions】 Wang XY collected the references, drafted the article, revised the article. Peng X, Li YQ collected the references, revised the article. Zhou XD conceptualized the article, guided and critically reviewed the article structures. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Chen X, Daliri EB, Kim N, et al. Microbial etiology and prevention of dental caries: exploiting natural products to inhibit cariogenic biofilms [J]. *Pathogens*, 2020, 9(7): 569. doi: 10.3390/pathogens9070569.
- [2] Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, et al. Dental caries [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17030. doi: 10.1038/nrdp.2017.30.
- [3] Giacaman RA. Sugars and beyond. The role of sugars and the other nutrients and their potential impact on caries [J]. *Oral Dis*, 2018, 24(7): 1185-1197. doi: 10.1111/odi.12778.
- [4] WHO. Guideline: sugars intake for adults and children. Geneva: World Health Organization, 2015 Current perspectives on global sugar consumption. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149782/1/>
- [5] Lagerweij M, van Loveren C. Chapter 7: sugar and dental caries [J]. *Monogr Oral Sci*, 2020, 28: 68-76. doi: 10.1159/000455373.
- [6] Chow KF. A review of excessive sugar metabolism on oral and general health [J]. *Chin J Dent Res*, 2017, 20(4): 193 - 198. doi: 10.3290/j.cjdr.a39218.
- [7] Wolfe AJ. Glycolysis for microbiome generation [J]. *Microbiol Spectr*, 2015, 3(3): 10.1128/microbiolspec. doi: 10.1128/microbiolspec.mbp-0014-2014.
- [8] Larsen T, Fiehn NE. Dental biofilm infections - an update [J]. *APMIS*, 2017, 125(4): 376-384. doi: 10.1111/apm.12688.
- [9] 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. doi: 10.1016/j.tim.2017.09.008.
- [10] Willenborg J, Goethe R. Metabolic traits of pathogenic streptococci [J]. *FEBS Lett*, 2016, 590(21): 3905-3919. doi: 10.1002/1873-3468.12317.
- [11] Takahashi K, Tagami U, Shimba N, et al. Crystal structure of *Bifidobacterium Longum* phosphoketolase; key enzyme for glucose metabolism in *Bifidobacterium* [J]. *FEBS Lett*, 2010, 584(18): 3855-3861. doi: 10.1016/j.febslet.2010.07.043.
- [12] Takahashi N. Oral microbiome metabolism: from “who are they?” to “what are they doing?” [J]. *J Dent Res*, 2015, 94(12): 1628-1637. doi: 10.1177/0022034515606045.
- [13] Abranches J, Zeng L, Kajfasz JK, et al. Biology of oral streptococci [J]. *Microbiol Spectr*, 2018, 6(5): 10.1128/microbiolspec. doi: 10.1128/microbiolspec.gpp3-0042-2018.
- [14] Mashima I, Liao YC, Lin CH, et al. Comparative pan-genome analysis of oral *Veillonella* species [J]. *Microorganisms*, 2021, 9(8):

1775. doi: 10.3390/microorganisms9081775.
- [15] Takahashi N, Nyvad B. The role of bacteria in the caries process: ecological perspectives [J]. *J Dent Res*, 2011, 90(3): 294-303. doi: 10.1177/0022034510379602.
- [16] Cai JN, Jung JE, Lee MH, et al. Sucrose challenges to *Streptococcus mutans* biofilms and the curve fitting for the biofilm changes [J]. *FEMS Microbiol Ecol*, 2018, 94(7). doi: 10.1093/femsec/fiy091.
- [17] Cai JN, Choi HM, Jeon JG. Relationship between sucrose concentration and bacteria proportion in a multispecies biofilm: Short title: Sucrose challenges to a multispecies biofilm [J]. *J Oral Microbiol*, 2021, 13(1): 1910443. doi: 10.1080/20002297.2021.1910443.
- [18] Du Q, Fu M, Zhou Y, et al. Sucrose promotes caries progression by disrupting the microecological balance in oral biofilms: an *in vitro* study [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2961. doi: 10.1038/s41598-020-59733-6.
- [19] Esberg A, Haworth S, Hasslöf P, et al. Oral microbiota profile associates with sugar intake and taste preference genes [J]. *Nutrients*, 2020, 12(3): 681. doi: 10.3390/nu12030681.
- [20] Chen X, Hu X, Fang J, et al. Association of oral microbiota profile with sugar-sweetened beverages consumption in school-aged children [J]. *Int J Food Sci Nutr*, 2022, 73(1): 82-92. doi: 10.1080/09637486.2021.1913102.
- [21] Anderson AC, Rothballer M, Altenburger MJ, et al. In-vivo shift of the microbiota in oral biofilm in response to frequent sucrose consumption [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14202. doi: 10.1038/s41598-018-32544-6.
- [22] Esberg A, Eriksson L, Hasslöf P, et al. Using oral microbiota data to design a short sucrose intake index [J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1400. doi: 10.3390/nu13051400.
- [23] Minty M, Canceill T, Lê S, et al. Oral health and microbiota status in professional rugby players: a case-control study [J]. *J Dent*, 2018, 79: 53-60. doi: 10.1016/j.jdent.2018.10.001.
- [24] Keller MK, Kressirer CA, Belstrøm D, et al. Oral microbial profiles of individuals with different levels of sugar intake [J]. *J Oral Microbiol*, 2017, 9(1): 1355207. doi: 10.1080/20002297.2017.1355207.
- [25] Lommi S, Manzoor M, Engberg E, et al. The composition and functional capacities of saliva microbiota differ between children with low and high sweet treat consumption [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 864687. doi: 10.3389/fnut.2022.864687.
- [26] Lamont RJ, Koo H, Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2018, 16(12): 745-759. doi: 10.1038/s41579-018-0089-x.
- [27] Marsh PD. Dental plaque as a biofilm and a microbial community - implications for health and disease [J]. *BMC Oral Health*, 2006, 6 (Suppl 1): S14. doi: 10.1186/1472-6831-6-S1-S14.
- [28] Angarita-Díaz MDP, Fong C, Bedoya-Correa CM, et al. Does high sugar intake really alter the oral microbiota? : a systematic review [J]. *Clin Exp Dent Res*, 2022, 8(6): 1376-1390. doi: 10.1002/cre2.640.
- [29] Sanz M, Beighton D, Curtis MA, et al. Role of microbial biofilms in the maintenance of oral health and in the development of dental caries and periodontal diseases. Consensus report of group 1 of the Joint EFP/ORCA workshop on the boundaries between caries and periodontal disease [J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(Suppl 18): S5-S11. doi: 10.1111/jcpe.12682.
- [30] Boustedt K, Roswall J, Twetman S. Free sugars and early childhood caries development: a prospective cohort study [J]. *Eur Arch Paediatr Dent*, 2022, 23(5): 829-833. doi: 10.1007/s40368-022-00745-3.
- [31] van Loveren C. Sugar restriction for caries prevention: amount and frequency. which is more important? [J]. *Caries Res*, 2019, 53(2): 168-175. doi: 10.1159/000489571.
- [32] Chatelan A, Gaillard P, Kruseman M, et al. Total, added, and free sugar consumption and adherence to guidelines in Switzerland: results from the first national nutrition survey menuCH [J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1117. doi: 10.3390/nu11051117.
- [33] Moynihan P, Miller C. Beyond the chair: public health and governmental measures to tackle sugar [J]. *J Dent Res*, 2020, 99(8): 871-876. doi: 10.1177/0022034520919333.
- [34] Ha DH, Nguyen H, Dao A, et al. Group-based trajectories of maternal intake of sugar - sweetened beverage and offspring oral health from a prospective birth cohort study [J]. *J Dent*, 2022, 122: 104113. doi: 10.1016/j.jdent.2022.104113.
- [35] Bernabé E, Ballantyne H, Longbottom C, et al. Early introduction of sugar-sweetened beverages and caries trajectories from age 12 to 48 months [J]. *J Dent Res*, 2020, 99(8): 898-906. doi: 10.1177/0022034520917398.
- [36] Zhan L. Rebalancing the caries microbiome dysbiosis: targeted treatment and sugar alcohols [J]. *Adv Dent Res*, 2018, 29(1): 110-116. doi: 10.1177/0022034517736498.
- [37] Ahmed A, Khan TA, Dan Ramdath D, et al. Rare sugars and their health effects in humans: a systematic review and narrative synthesis of the evidence from human trials [J]. *Nutr Rev*, 2022, 80(2): 255-270. doi: 10.1093/nutrit/nuab012.
- [38] Hasibul K, Nakayama-Imahiji H, Hashimoto M, et al. D-Tagatose inhibits the growth and biofilm formation of *Streptococcus mutans* [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 843-851. doi: 10.3892/mmr.2017.8017.
- [39] Pang L, Zhi Q, Jian W, et al. The oral microbiome impacts the link between sugar consumption and caries: a preliminary study [J]. *Nutrients*, 2022, 14(18): 3693. doi: 10.3390/nu14183693.
- [40] Melough MM, Sathyanarayana S, Zohoori FV, et al. Impact of fluoride on associations between free sugars intake and dental caries in US children [J]. *JDR Clin Trans Res*, 2022: 23800844221093038. doi: 10.1177/23800844221093038.

(编辑 罗燕鸿)



官网