

天然药物表没食子儿茶素浸食子酸酯与牙本质龋的再矿化

周晶, 朱丽德孜·托列别克, 李一鸣, 吴佩玲(新疆医科大学第二附属医院口腔科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830063)

文章亮点:

本实验的创新之处在于之前有关没食子儿茶素浸食子酸酯及其相关天然药物在实验研究方面比较倾向于釉质龋的研究, 但有文献证明没食子儿茶素浸食子酸酯能与胶原氢键结合, 使得胶原发生交联, 保护水解断裂部位不受胶原酶侵袭。而牙本质中的有机物含量占到 20%, 其中的含胶原蛋白为所有有机物的 85%-90%, 所以本实验从牙本质龋入手, 证明了没食子儿茶素浸食子酸酯对牙本质再矿化有一定的影响。

关键词:

生物材料; 口腔生物材料; 表没食子儿茶素浸食子酸酯; 牙本质龋; 脱矿; 再矿化; 人工唾液

主题词:

牙本质; 牙再矿化; 唾液; 人工

基金资助:

新疆医科大学创新基金(XJC201348)

摘要

背景: 研究发现表没食子儿茶素浸食子酸酯具有抑制免疫炎症反应、抗菌、抗氧化、抗突变和抗癌等多种功效。

目的: 通过体外实验探讨表没食子儿茶素浸食子酸酯对牙本质龋再矿化方面的影响。

方法: 将 30 颗正畸拔除的人离体牙按照随机数字表均分为实验组、对照组及空白对照组, 在乳酸脱矿系统制成牙本质龋后, 分别置于 2 g/L 表没食子儿茶素浸食子酸酯溶液、饱和 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 溶液、人工唾液中 12 d 进行再矿化实验, 测定 3 种溶液中牙本质块表面显微硬度, 扫描电镜观察牙本质块表面再矿化结果。

结果与结论: 按照再矿化后牙本质表面显微硬度从高到低的顺序依次排列为: 对照组、实验组、空白对照组, 组间两两比较差异均有显著性意义($P < 0.05$), 结果表明表没食子儿茶素浸食子酸酯与 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 在牙本质再矿化方面的作用好于人工唾液, 两者均能促进牙本质龋的再矿化, 且表没食子儿茶素浸食子酸酯促进牙本质龋再矿化效果低于 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 。扫描电镜显示, 对照组牙本质表面附着有大量沉积物, 未见牙本质小管开口; 实验组也可见沉积物附着牙本质表面, 但较平整; 空白对照组牙本质表面沉积物较少, 可见有未覆盖沉积物的牙本质小管口。扫描电镜结果定性证明了表没食子儿茶素浸食子酸酯能促进脱矿牙本质的再矿化。

周晶, 朱丽德孜·托列别克, 李一鸣, 吴佩玲. 天然药物表没食子儿茶素浸食子酸酯与牙本质龋的再矿化[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(3):389-393.

Effect of epigallocatechin gallate on remineralization of dentine caries

Zhou Jing, Zhulidezi Tuoliebieke, Li Yi-ming, Wu Pei-ling (Department of Stomatology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China)

Abstract

BACKGROUND: Epigallocatechin gallate can inhibit immune-inflammatory responses, and have anti-bacterial, anti-oxidation, anti-mutagenic and anti-cancer effects.

OBJECTIVE: To evaluate the effects of the natural medicine epigallocatechin gallate on the remineralization of dentin caries through in vitro experiments.

METHODS: A total of 30 extracted teeth for orthodontic reason were randomly divided into three groups: experimental group, control group and blank control group. After dentin caries were induced by lactic acid gel, the extracted teeth were immersed into 2 g/L epigallocatechin gallate solution, saturated $\text{Ca}(\text{OH})_2$ and artificial saliva, respectively, for 12 days. After treatments, the morphological structure of dentin surfaces were observed by scanning electron microscope, and the micro hardness of dentin surfaces was measured in three groups.

RESULTS AND CONCLUSION: The microhardness of remineralized dentin surfaces was ranged as follows: control group > experimental group > blank control group, and there were significant differences between groups ($P < 0.05$). This indicated that epigallocatechin gallate and $\text{Ca}(\text{OH})_2$ were better than the artificial saliva in the dentine remineralization, and moreover, epigallocatechin gallate was inferior to $\text{Ca}(\text{OH})_2$ in the dentine remineralization. Under the scanning electron microscope, there were a lot of sediments on the dentin surfaces of the control group, but the dentinal tubule openings were not seen; the sediments of the experimental group were also seen on the dentine surfaces, and the surfaces were even; the least sediments were found in the blank control group, and there were some dentinal tubule openings that were not covered by sediments. The results of scanning electron microscope qualitatively demonstrate that the epigallocatechin gallate can promote the dentine remineralization.

周晶, 女, 1988 年生, 湖北省武汉市人, 汉族, 新疆医科大学在读硕士, 主要从事牙体牙髓病学研究。

通讯作者: 吴佩玲, 主任医师, 副教授, 新疆医科大学第二附属医院口腔科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830063

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.

2015.03.011

[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2015)03-00389-05

稿件接受: 2014-12-02

Zhou Jing, Studying for master's degree, Department of Stomatology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Wu Pei-ling, Chief physician, Associate professor, Department of Stomatology, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Accepted: 2014-12-02

Subject headings: Dentin; Tooth Remineralization; Saliva, Artificial
Funding: the Innovative Foundation of Xinjiang Medical University, No. XJC201348

Zhou J, Zhulidezi Tuoliebieke, Li YM, Wu PL. Effect of epigallocatechin gallate on remineralization of dentine caries. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2015;19(3):389-393.

0 引言 Introduction

现代龋病治疗的原则是保活髓保牙体, 龋病按病变标准分类除浅龋外, 其余均涉及牙本质龋。当龋病涉及到牙本质时进展较快, 容易形成龋洞。牙本质因脱矿而软化, 随色素侵入而变色, 呈黄褐色或深褐色, 同时出现主观症状^[1-2]。目前, 国内外对自然界天然药物的关注普遍增加, 因其既无不良反应又广泛存在, 受到了众多学者的青睐, 从绿茶中提取的表没食子儿茶素浸食子酸酯就是其中的代表。研究发现表没食子儿茶素浸食子酸酯具有抑制免疫炎症反应、抗菌、抗氧化、抗突变和抗癌等多种功效。

成牙本质细胞合成的基质金属蛋白酶在牙齿发育、龋损进展等方面起着重要作用。在龋病形成过程中细菌产酸, 牙本质脱矿, 而后由于唾液的缓冲作用使龋损环境由酸性逐渐变成中性, 在此变化过程中牙本质有机质的胶原纤维暴露, 暴露的胶原蛋白首先被基质金属蛋白酶8剪切成片段, 然后被基质金属蛋白酶2、基质金属蛋白酶9进一步降解。阙克华等^[3-6]发现表没食子儿茶素浸食子酸酯在龋病发展过程中对基质金属蛋白酶2、基质金属蛋白酶9有抑制作用, 不仅如此表没食子儿茶素浸食子酸酯还能通过与胶原氢键结合, 使得胶原发生交联, 保护水解断裂部位不受胶原酶侵袭。表没食子儿茶素浸食子酸酯的主要组成部分为鞣质, 是一种天然的多酚类化合物。鞣质能与来源于唾液获得性膜中的富脯蛋白结合形成氢键, 使其构型得以改变, 从而影响富脯蛋白的活性, 抑制链球菌与获得性膜上唾液糖蛋白的微弱吸附, 从而抑制细菌的黏附。鞣质还可与细菌的细胞表面蛋白分子结合, 降低其细胞表面疏水性, 从而明显降低细菌在牙面上定居的能力。鞣质可与细胞表面脂磷酸作用, 降低细菌对牙面的亲和力, 使细菌凝聚, 从而有利于细菌的清除^[7-11]。本实验拟通过体外研究方法, 观察天然药物表没食子儿茶素浸食子酸酯对牙本质龋再矿化的影响, 期望能为牙本质龋的临床研究提供实验依据。

1 材料和方法 Materials and methods

设计: 牙本质再矿化的体外实验。

时间及地点: 实验于2014年6至10月在新疆医科大学第一附属医院临床研究院完成。

材料: 离体牙来自2014年3至6月在新疆医科大学第二附属医院口腔科就诊正畸患者拔除的前磨牙和第三磨牙, 供者对实验知情且均签署实验知情同意书。

牙齿供者选择标准: ①临床因正畸治疗拔除的前磨牙和第三磨牙。②年龄为12-45岁者。③无糖尿病或高血压及其他影响全身因素的系统疾病者。④牙体表面光滑, 色

泽正常。

牙齿供者选择排除标准: ①有龋坏。②有釉质发育不全, 遗传性牙本质障碍, 先天性梅毒牙。③氟斑牙, 四环素牙。④牙体形态异常。

将符合标准的离体牙放置于4℃蒸馏水中保存, 保存时间不得超过1个月。

实验仪器: 恒温箱(上海三腾仪器有限公司); 显微硬度计(上海第二光学仪器厂, MH-5); 电子天平(北京赛多利斯科学仪器有限公司); 实验室pH计(上海梅特勒—托利多仪器有限公司); 电子显微镜(JEOL JSM-6390LV); 高速手机(NEC日本电气株式会社)。

实验试剂: ①表没食子儿茶素浸食子酸酯(成都曼斯特生物科技有限公司), 实验中以表没食子儿茶素浸食子酸酯为溶剂, 人工唾液为溶液, 制备成2 g/L的表没食子儿茶素浸食子酸酯溶液。②以Ca(OH)₂为溶剂, 人工唾液为溶液, 制备成饱和Ca(OH)₂溶液。③人工制龋液(乳酸脱矿系统): 含0.1% mol/L乳酸、40 g/L羧甲基纤维素、25 mg/L制霉菌素, pH=4.0。④再矿化溶液: 含1.5 mmol/L CaCl₂、0.9 mmol/L KH₂PO₄、130 mmol/L KCl、1 mmol/L NaN₃、20 mmol/L HEPES, pH=7.0。⑤人工唾液: 将0.4 g NaCl、0.4 g KCl、0.795 g CaCl₂·2H₂O、0.78 g NaHPO₄·2H₂O、0.005 g Na₂S·2H₂O、1 g尿素, 以去离子水(蒸馏水)稀释至1 000 mL, pH=6.8。

实验方法:

离体牙的处理: 将新鲜拔除的前磨牙或第三磨牙在0.1%新洁尔灭中浸泡24 h, 用超声洁牙机去除牙体表面色素沉着、牙石及结缔组织。

离体牙牙本质开窗区的处理^[12-16]: 选择牙体颊面为牙本质开窗区, 用高速手机将牙体颊面釉质均匀磨除2.0-3.0 mm显露牙本质, 选择的开窗区在颊面中1/3处表面平坦处, 根据牙体形态选择合适的磨具包埋自凝塑料, 包埋时充分暴露牙本质开窗区且开窗区不能受到自凝塑料的污染, 待塑料凝固后, 取出牙本质块, 用水磨砂纸打磨至光滑镜面, 牙本质块表面暴露5 mm×4 mm牙本质开窗区, 其余区域用双层不同颜色的抗酸指甲油覆盖, 以便于分组实验^[17]。

牙本质块表面显微硬度的测定: 在制龋之前测定牙本质表面硬度。用MH-5显微硬度计测定牙本质块表面硬度, 采用加压5 kg, 负荷15 s, 形成压痕。用一种方法在一个牙本质块的不同区域测定3次, 将3次的平均读数作为此块牙本质的表面硬度。

人工龋的制备: 在测定牙本质表面硬度后, 将牙本质

块按照随机数字表分为3组, 实验组阳性对照组及空白对照组, 每组10个标本, 分别放置于3个试剂瓶中, 每个试剂瓶中加入能浸没牙本质块的人工制龋液, 室温条件下放置96 h, 用电子显微镜观察牙本质块上早期牙本质龋的形成, 采用MH-5型显微硬度计测量牙本质块的硬度, 观察牙本质显微硬度的变化。

再矿化实验: 将3组表面形成早期龋的牙本质块用蒸馏水反复清洗, 然后各组分别进行pH循环实验^[17-19], 共循环12 d, 第12天将牙本质块从溶液中取出, 用丙酮去除指甲油, 蒸馏水漂洗, 观察各组表面显微硬度及电子显微镜下的变化。实验组、对照组及空白对照组的实验溶液分别为2 g/L表没食子儿茶素浸食子酸酯溶液、饱和Ca(OH)₂溶液、人工唾液。

每日pH循环实验方案(pH cycling experiment scheme p.d):

时间	处理溶液
10:00-10:01	实验溶液
10:01-11:00	再矿化溶液
11:00-11:01	实验溶液
11:01-13:00	再矿化溶液
13:00-15:00	人工制龋液
15:00-17:00	再矿化溶液
17:00-17:01	实验溶液
17:01-18:00	再矿化溶液
18:00-18:01	实验溶液
18:01-10:00	再矿化溶液

主要观察指标: 各组牙本质块表面显微硬度及牙本质块表面再矿化结果。

统计学分析: 采用SPSS 17.0统计软件处理数据, 检验水准 $\alpha=0.05$, 脱矿处理前后的显微硬度值的比较选用配对t检验, 3组样本间比较采用单因素方差分析方法。

2 结果 Results

2.1 显微硬度的测量结果 脱矿处理前后各组牙本质块表面的显微硬度差异有显著性意义($P < 0.05$), 说明牙本质龋的制备有效; 再矿化处理后3组之间显微硬度相互比较结果为: 空白对照组与实验组和对照组之间差异有显著性意义($P < 0.05$), 这表明表没食子儿茶素浸食子酸酯溶液与Ca(OH)₂溶液在牙本质再矿化方面作用均比人工唾液作用要好, 两者均能促进牙本质龋的再矿化; 实验组与对照组之间差异有显著性意义($P < 0.05$), 表明虽然表没食子儿茶素浸食子酸酯溶液能促进牙本质龋的再矿化, 但再矿化效果低于临床上普遍使用的Ca(OH)₂(表1)。按照再矿化后牙本质表面显微硬度从高到低的顺序依次排列为: 对照组、实验组、空白对照组, 这与扫描电镜结果相同。

2.2 扫描电镜观察结果 扫描电镜观察结果显示, 正常牙

本质表面较为光滑平坦, 无矿化物沉积(图1A), 脱矿后牙本质表面牙本质小管口完全暴露(图1B)。在再矿化实验中, 对照组牙本质表面附着有大量沉积物, 未见牙本质小管开口(图1C); 实验组也可见有沉积物附着于牙本质表面, 但较平整(图1D); 空白对照组牙本质表面沉积物较少, 可见有未覆盖沉积物的牙本质小管口(图1E)。扫描电镜定性证明了表没食子儿茶素浸食子酸酯溶液能促进脱矿牙本质的再矿化。

3 讨论 Discussion

在目前食品药品安全成了人们日益关注的健康问题, 抗生素防龋、免疫防龋及氟化物防龋等方法因为抗生素的过敏性和耐药性、免疫疗法的不确定性及氟化物的慢性毒性作用成为人们防治龋病最关心的问题。就目前来说寻找安全、有效、经济的防龋药物成为人们防治龋病的关键措施。天然防龋药物因取材方便、来源丰富受到研究人员的青睐, 所以人们更倾向用天然药物来取代以上防龋疗法。表没食子儿茶素浸食子酸酯是从从中国绿茶中提取的一种成分, 它是绿茶主要的活性和水溶性成分, 是儿茶素中含量最高的组分, 占绿茶毛重的9%-13%, 因其主要化学成分没食子鞣质及其有效提取物可以有效抑制变链菌生长, 进而抑制龋病的发生、发展^[9-11]。在Panc等^[20-24]的研究中可以看出, 天然药物没食子儿茶素浸食子酸酯不仅具有抑制龋菌的作用, 还可通过抑制基质金属蛋白酶活性增加牙本质蛋白的交联作用。在前面学者的一系列研究中都证明了没食子儿茶素浸食子酸酯在脱矿过程中对牙体的影响, 但有关牙体再矿化的研究较少。本实验就建立在这一理论的前提下, 在脱矿牙本质中加入没食子儿茶素浸食子酸酯测定其具有的再矿化作用。

本实验所用的制备牙本质龋方法为pH循环法^[25]。pH循环法是在体外模拟口腔内牙菌斑受致龋食物攻击后, pH迅速下降而在唾液缓冲系统作用下缓慢回升的过程。在实验中, 标本随时间变化分别用实验溶液、再矿化溶液和人工制龋液矿化12 d, 每天5次循环, 充分保证牙本质的制备, 在人工制龋液的配方方面, 采用的方法与脱矿液基本相同, 乳酸及乙酸为人工制龋液常用酸。研究表明, 虽然在特定pH及浓度下乳酸的酸性比乙酸更强, 但在相同条件(pH、脱矿时间及脱矿条件)下, 乙酸所产生的脱矿深度是乳酸的1.5倍。原因在于溶液中的大部分乙酸是以未解离形式存在的, 而这种形式的酸能更快地渗入到牙齿硬组织内部。对于同种酸而言, 人工龋的形成还与溶液的pH值、脱矿时间、温度及脱矿过程中的搅拌有关。酸性溶液的pH值一般为4.0-5.0, 越低的pH值所引起的脱矿越严重。在本实验中, 酸性溶液的pH值控制在4.0。在脱矿时间方面, 传统的脱矿时间分别为3 d-1个月不等, 本实验的脱矿时间为12 d, 楚金普等^[18]在研究中发现, pH循环进行12 d, 牙本质就会形成龋坏, 脱矿深度随着时间的延长而增加。在温度方面, 为模拟口内情况, 脱矿常在37 °C环境中进行。

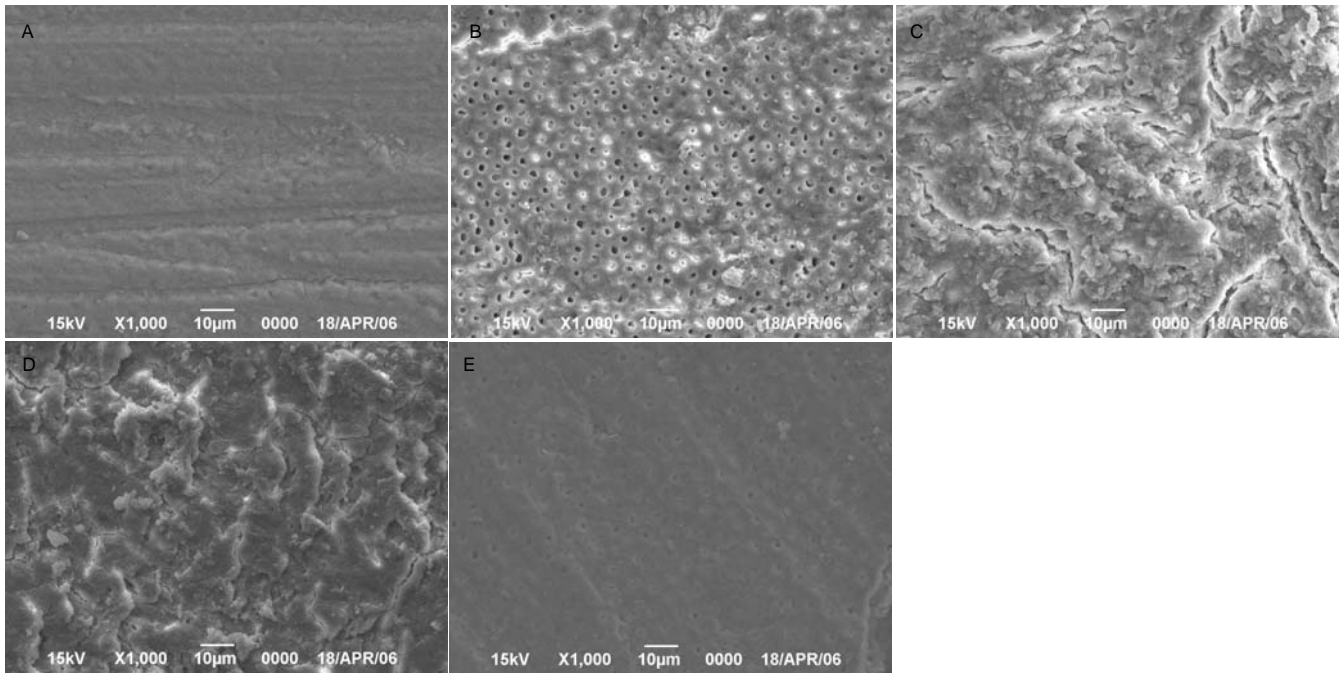


图1 扫描电镜观察经不同处理牙本质表面的变化

Figure 1 Scanning electron microscope observation of the dentine surfaces after different treatments

图注: 图中 A 为正常牙本质; B 为脱矿后牙本质; C 为再矿化实验后对照组牙本质; D 为再矿化实验后实验组牙本质; E 为再矿化实验后空白对照组牙本质。

表1 不同处理前后各组牙本质表面显微硬度值的变化

(x±s, kg/mm²)

Table 1 The change of microhardness in the dentine surfaces before and after treatment

组别	脱矿处理前	脱矿处理后	再矿化处理后
实验组	71.80±2.28	33.43±2.45 ^a	54.03±2.89 ^{bc}
对照组	72.00±2.42	32.97±1.96 ^a	59.50±4.56 ^b
空白对照组	71.90±2.56	33.23±2.01 ^a	45.43±3.84

表注: 与脱矿处理前比较, ^aP<0.05; 与空白对照组比较, ^bP<0.05; 与对照组比较, ^cP<0.05。

持续搅拌可显著增加釉质的溶解率, 加快脱矿和表层形成的速度, 但并不是形成表层下脱矿所必需的条件。还有学者认为, 脱矿液中少量的氟对脱矿期间表层形成有重要作用, 尤其对牙本质而言。有研究发现局部使用氟后, 牙面氟离子浓度的增加可以改变唾液-牙齿界面发生的脱矿与再矿化过程, 有利于维持脱矿表面的稳定。楚金普等^[18]比较了含氟乙酸缓冲体系与不含氟凝胶在相同pH及脱矿条件下形成的人工龋, 发现前者形成了典型的表层下脱矿早期釉质龋损害, 而后者几乎没有明显表层形成。

表面显微硬度是测定牙釉质、牙本质是否发生再矿化经常被使用的再矿化测定指标^[26-31], 因操作简单被广泛使用, 但还是存在以下缺点: ①需要一个平坦的测试表面。在本实验中所有的牙本质块都在流水状态下被水磨纸打磨成光滑镜面。②结果是半定量结果。本实验中还有扫描电镜作为定性结果, 检测方法选择恰当。③龋损的形状、矿物质的再分布情况等可能影响其测试值。在本实验中所有的龋损都是通过pH循环方法制备出来的, 且牙本质的开窗

面都是在严格质量控制下进行的, 所以以上的缺点在本次实验中都没有存在。

有研究发现没食子中主要提取物鞣质对牙本质龋具有再矿化作用^[12-16], 其再矿化主要发生在表层和表层下。有作者推测没食子再矿化的作用机制可能是鞣质与溶液中的钙离子发生反应, 形成络合物, 通过牙本质小管进入牙本质龋内部, 促进钙离子沉积, 从而引导部分溶解晶体增长, 促进再矿化。这一推测在本实验中也得以证实, 通过扫描电镜观察发现脱矿后牙本质小管管口大量开放, 可以明显看出矿物质的丢失; 而经过没食子溶液浸泡后的牙本质, 脱矿后的牙本质小管已经有所封闭。有很多文献提出在没食子促进牙本质再矿化的过程中, 没食子实际上是抑制了基质金属蛋白酶的分解, 从而抑制了牙本质中胶原蛋白的分解, 很好保存了胶原蛋白的骨架结构, 为再矿化物钙、磷离子等的附着提供依托^[32-34]。此再矿化结晶在一定程度上取代了原本牙本质小管的开放, 修复了脱矿后的牙本质, 且再矿化物覆盖了脱矿后牙本质小管的开放, 阻止了脱矿的进一步发生。

本实验通过对牙本质表面的显微硬度测定这一定量方法和扫描电镜这一定实验方法, 从定性和定量2个方面对实验进行评估, 保证了实验结果的可靠性。以临床上普遍应用的Ca(OH)₂作为对牙本质再矿化的阳性对照, 以人工唾液为空白对照, 每日pH循环方案模拟了牙齿在口腔中所处的环境, 实验结果更接近于实际情况。

本实验的创新之处在于之前有关没食子儿茶素浸食子酸酯及其相关天然药物在实验研究方面比较倾向于釉质龋的研究, 但有文献证明没食子儿茶素浸食子酸酯能通过

胶原氢键结合,使得胶原发生交联,保护水解断裂部位不受胶原酶侵袭。而牙本质中的有机物含量占到20%,其中的含胶原蛋白为所有有机物的85%–90%,所以本实验从牙本质龋入手,证明了没食子儿茶素浸食子酸酯对牙本质再矿化有一定的影响。虽然效果没有临床上长期应用普遍的Ca(OH)₂效果好,但由于其天然性、安全性还是为今后在牙本质龋治疗方面提供了另一种方法。

致谢:衷心感谢新疆医科大学第二附属医院口腔科李淑慧老师在实验设计方面的指导,感谢新疆医科大学第一附属医院医学研究中心王慧老师在实验进行过程中给予的指导。

作者贡献:实验设计为第一、二作者,实施为第一作者,评估为第二作者,资料收集为第一作者,第一作者成文,通讯作者审核并对文章负责。

利益冲突:文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求:本实验在收集标本时已获得供者知情。

学术术语:表没食子儿茶素浸食子酸酯是从从中国绿茶中提取的一种成分,它是绿茶主要的活性和水溶性成分,是儿茶素中含量最高的组分,占绿茶毛重的9%–13%,因其主要化学成分—没食子鞣质及其有效提取物可以有效抑制链球菌生长,进而抑制龋病的发生、发展。

作者声明:文章为原创作品,无抄袭剽窃,无泄密及署名和专利争议,内容及数据真实,文责自负。

4 参考文献 References

- [1] 樊明文.牙体牙髓病学[M].北京:人民卫生出版社,2012:51-52.
- [2] 史俊男.现代口腔内科学[M].北京:高等教育出版社,2004:267-279.
- [3] 阙克华,郭斌,王博,等.中药五倍子对不同根面龋损提取非胶原蛋白后再矿化的影响[J].四川大学学报:医学版,2012,43(3):358-361.
- [4] 黄彬,陈黄琴.绿茶提取物EGCG阻止牙本质龋进展的初步研究[J].现代中西医结合杂志,2012,21(15):1670-1671.
- [5] Jackson JK,Zhao J,Wong W,et al.The inhibition of collagenase induced degradation of collagen by the galloyl-containing polyphenols tannic acid. epigallocatechin gallate and epicatechin gallate.J Mater Sci Mater Med.2010;21(5):1435-1443.
- [6] Roomi MW,Monterrey JC,Kalinovsky T,et al.Comparative effects of EGCG, green tea and a nutrient mixture on the patterns of MMP-2 and MMP-9 expression in cancer cell lines.Oncol Rep.2010;24(3):747-757.
- [7] 李娜.五倍子单宁酸对变异链球菌作用的初步研究[D].西安第四军医大学,2013.
- [8] 赵今,李艳,孙玉亮,等.没食子鞣质及有效提取物对致龋细菌粘附抑制的作用[J].新疆医科大学学报,2009,32(1):6-8.
- [9] 林静,朱明,李新尚,等.没食子鞣质及联合氟化钠对不同状态下变形链球菌乳酸脱氢酶活性影响的研究[J].口腔医学,2011,31(5):257-260.
- [10] Hirasawa M,Takada K,Otake S.Inhibition of acid production in dental plaque bacteria by green tea catechins.Caries Res.2006;40(3):265-270.
- [11] 黄彬,陈黄琴.绿茶提取物EGCG对牙龈卟啉单胞菌体外抑菌作用的研究[J].医药前沿,2012,2(20):182-183.
- [12] 阮金云,陈鲲,李娇,等.没食子和五倍子对牛切牙脱矿与再矿化的动力学研究[J].安徽农业科学,2012,52(27):13319-13320.
- [13] 郑翼,邹玲,李伟.五倍子化学组分对脱矿牙釉质再矿化的影响[J].广东牙病预防,2013,21(7):359-363.
- [14] 严维,王洋,周璇,等.五倍子促进正畸白垩斑再矿化的体外研究[J].宜春学院学报,2013,35(3):93-95.
- [15] 陈鲲,阮金云,易多宗,等.五倍子与没食子提取物对人工脱矿釉质再矿化的研究[J].大理学院学报:综合版,2012,11(9):22-24.
- [16] 邓盟,黎红,董孝立,等.中药五倍子提取物对牙本质表面性能的强化作用[J].上海口腔医学,2013,22(2):164-168.
- [17] 李淑慧,吴佩玲.CPP—ACP与氟化钠促进脱矿釉质再矿化的显微硬度研究[J].新疆医科大学学报,2011,34(3):323-325.
- [18] 楚金普,李继遥,郝玉庆,等.中药五倍子化学成分对早期龋显微硬度的影响[J].中华口腔医学杂志,2006,41(10):616-617.
- [19] 王丽梅,易多宗,杨发,等.三种天然药物对脱矿牛切牙釉质显微硬度的影响[J].牙体牙髓牙周病学杂志,2013,23(9):551-553.
- [20] Park SY,Jeong YJ,Kim SH,et al.Epigallocatechin gallate protects against nitric oxide-induced apoptosis via scavenging ROS and modulating the Bcl-2 family in human dental pulp cells.J Toxicol Sci.2013;38(3):371-378.
- [21] Kato MT,Leite AL,Hannas AR,et al.Gels containing MMP inhibitors prevent dental erosion in situation.J Dent Res.2013; 89(5):468.
- [22] Chen HQ,Huang B. Effect of EGCG Application on Collagen Degradation in Dentine Caries.Appl Mech Mater.2013; 455:112-116.
- [23] 李艳君,唐荣银,吕昕,等.五倍子提取液对牙本质龋损时胶原蛋白分解的影响[J].牙体牙髓牙周病学杂志,2002,12(5):252-254.
- [24] 徐璐,葛丽华,宿颖,等.基质金属蛋白酶2、8、9在乳牙牙本质中的表达及含量分析[J].北京口腔医学,2011,19(2):67-69.
- [25] 黄冠伟,邹琳.人工龋模型的建立方法[J].国际口腔医学杂志,2010,37(5):537-540.
- [26] 郭靖.五倍子鞣质促进早期釉质龋再矿化作用的HRTEM研究[D].河南:郑州大学,2014.
- [27] 汪大照,余志芬,张向宇.五倍子提取物对牙釉质脱矿和再矿化作用的影响[J].江苏中医药,2011,43(4):85-87.
- [28] 李艳君,吕昕.牙本质生物人工龋的实验研究[J].陕西医学杂志,2009,38(8):988-990.
- [29] 蔡晨星,朱玲,闫智奇,等.奥威尔牙齿脱敏剂对早期牙本质龋再矿化及抑制脱矿作用体外研究[J].实用口腔医学杂志,2010,26(3):349-352.
- [30] 赵今,李新尚,林静,等.天然药物没食子对早期釉质龋再矿化作用的研究[J].实用口腔医学杂志,2011,27(4):469-473.
- [31] 牛巧丽,哈木拉提·吾甫尔,赵今,等.天然药物没食子和联合氟制剂预防龋病的动物实验研究[J].科技导报,2009,27(24):61-66.
- [32] 黄彬,陈黄琴.绿茶提取物EGCG对牙本质抗酸蚀作用的初步研究[J].现代中西医结合杂志,2012,21(9):928-929.
- [33] 徐帅.表没食子儿茶素没食子酸酯保护脱矿牙本质基质的相关作用研究[D].西安:第四军医大学,2014.
- [34] Du X,Huang X,Huang C,et al.Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) enhances the therapeutic activity of a dental adhesive.J Dent.2012;40(6):485-492.