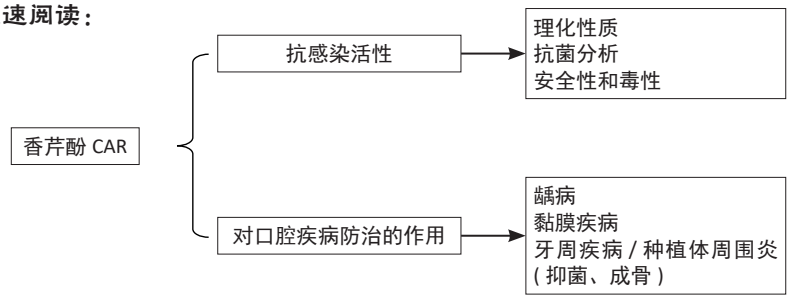
香芹酚抗感染、修复骨损伤及防治口腔疾病的作用

https://doi.org/10.12307/2022.831
投稿日期：2021-09-18
采用日期：2021-10-25
修回日期：2021-12-07
在线日期：2021-12-29
中图分类号：
R453；R318；R780.1
文章编号：
2095-4344(2022)26-04252-06
文献标识码：A

张子晗，王文丽，李金诺，李友瑞

文章快速阅读：



文题释义：
香芹酚：单萜类化合物，常见于牛至、百里香和其他植物中，是一种耐药性低、抗菌活性强并且有助于骨愈合的天然抗菌成分。香芹酚可加入生物膜、漱口水、水门汀等材料中应用于临床口腔常见疾病的治疗。
抗菌活性：指抗菌药抑制或杀灭病原菌微生物的能力。可用体外抑菌实验和体内实验治疗法测定。

摘要
背景：天然植物提取物香芹酚的抗菌性、低耐药性和低细胞毒性可代替抗生素，具有很好的前景。
目的：综述香芹酚的抗感染活性及其对口腔常见疾病防治的临床应用。
方法：利用计算机检索PubMed、中国知网数据库中相关文献，以“香芹酚，抗菌，口腔，成骨”为中文关键词，“carvacrol，antibacterial，oral，osteogenesis”为英文关键词进行检索，检索时限为2011年1月至2021年6月，通过阅读和分析对文献进行初步筛选，以排除重复文献和低相关性文献，最终纳入49篇文献进行结果分析。
结果与结论：实验证明香芹酚对龋病、口腔念珠菌病、牙周炎和种植体周围炎等多种口腔常见疾病的病原菌、细菌生物膜均有显著的抑菌性。香芹酚与抗生素联合使用产生协同作用，可增强疗效，降低耐药性。即使在高浓度下，香芹酚依然可以保持低细胞毒性，安全性良好。另外，香芹酚还可抑制破骨细胞分化，有助于修复骨损伤，减轻骨组织破坏，可应用于骨组织工程。基于以上生物特性，将其加入抗菌药、生物屏障膜、漱口水中可应用于口腔疾病的临床治疗。
关键词：挥发类酚；天然植物精油；香芹酚；口腔；抗菌；病原菌；凝胶；成骨

Carvacrol: antibacterial activity, bone repair, and prevention and treatment in oral diseases

Zhang Zihan, Wang Wenli, Li Jinnuo, Li Yourui
Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, Shandong Province, China
Zhang Zihan, Master candidate, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, Shandong Province, China
Corresponding author: Li Yourui, MD, Associate chief physician, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou 256600, Shandong Province, China

Abstract
BACKGROUND: Carvacrol is a natural plant extract that acts as a substitute of antibiotics and has a good prospect because of its antibacterial activity, low drug resistance and low cytotoxicity.
OBJECTIVE: To review the antibacterial activity and clinical applications of carvacrol in the prevention and treatment of common oral diseases.
METHODS: PubMed and CNKI database were searched by computer using the keywords of “carvacrol, antibacterial, oral, osteogenesis” in English and Chinese, respectively. The retrieval period was from January 2011 to June 2021. Preliminary screening of literature was conducted through reading and analysis to exclude duplicate and low-correlation literature. Finally, 49 articles were included for result analysis.
RESULTS AND CONCLUSION: Experimental results have shown that carvacrol exerts significant antibacterial effects on the pathogens and bacterial biofilms of various common oral diseases, such as dental caries, oral candidiasis, periodontitis and peri-implantitis. The combined use of carvacrol and antibiotics produces a synergistic effect, which can enhance curative effect and reduce drug resistance. Even at high concentrations, carvacrol can still maintain low cytotoxicity and good safety. In addition, carvacrol can inhibit osteoclast differentiation, help repair bone defects and reduce bone destruction, which can be used in bone tissue engineering. Considering the above biological characteristics, carvacrol can be added into antibacterial drugs, biological barrier films and mouthwashes, which can be used in the clinical treatment of oral diseases.
Key words: volatile phenolics; natural plant essential oils; carvacrol; oral; antibacterial; pathogenic bacteria; gel; osteogenesis

滨州医学院附属医院，山东省滨州市 256600
第一作者：张子晗，女，1995 年生，天津市人，滨州医学院附属医院在读硕士，主要从事种植修复研究。
通讯作者：李友瑞，医学博士，副主任医师，滨州医学院附属医院口腔修复科，山东省滨州市 256600
https://orcid.org/0000-0002-4131-3172 (张子晗)
基金资助：山东省医药卫生科技发展项目 (2017WS753)，项目负责人：李友瑞；滨州医学院科技计划项目 (BY2016KJ006)，项目负责人：李友瑞
引用本文：张子晗，王文丽，李金诺，李友瑞 . 香芹酚抗感染、修复骨损伤及防治口腔疾病的作用 [J]. 中国组织工程研究，2022，26(26):4252-4257.

Funding: *Shandong Provincial Medicine and Health Science and Technology Development Project, No. 2017WS753 (to LYR); Science and Technology Planning Project of Binzhou Medical University, No. BY2016KJ006 (to LYR)*
How to cite this article: *ZHANG ZH, WANG WL, LI JN, LI YR. Carvacrol: antibacterial activity, bone repair, and prevention and treatment in oral diseases. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2022;26(26):4252-4257.*

0 引言 Introduction

口腔病原菌对抗生素耐药性的上升和新疾病的出现迫切需要开发新型、有效的药物。天然药用植物可以为抗细菌、抗真菌和抗寄生虫化合物提供独特的可再生资源[1]，是当前的研究热点之一。根据以往的使用情况，精油因其抗感染特性被列为使用最广泛的植物代谢物[2]，由几种代表各种结构类别的分子类似物组成，其中包括碳氢化合物、醛类、醇类及对此次综述有重要意义的挥发性酚类。

香芹酚具有很高的抗氧化活性和生物活性，不仅作为一种安全的防腐剂被添加到食品中；还具有抗炎、抗菌、镇痛、抗癌等效用，被广泛应用于生物和医药领域[3]。经证实，香芹酚对大量口腔病原菌皆有活跃的抑制性，因而被加于漱口水、牙膏、水门汀、根管治疗药物和凝胶中[4-5]。但是，关于口腔临床应用方面的研究和试验并不全面。该文综合大量文献资料，旨在总结香芹酚对多种口腔致病菌的抑菌性(见**表1**)、低耐药性、低细胞毒性和有助于成骨等特点[6]；及其在口腔常见疾病(如龋病、口腔念珠菌病、慢性牙周炎)防治方面的临床应用，深入了解香芹酚的抗菌活性、作用机制、安全性和毒性，以期为将香芹酚作为一种抗菌、消炎、促进成骨的有效成分投入口腔疾病的临床治疗提供新思路。

表1 | 香芹酚对多种口腔致病菌的抑菌性研究时间表

菌种名称	体外抗菌活性	实验方法	年份
变异链球菌 ATCC 25175	MIC：体积分数 0.25%；MBC：体积分数 0.50%	微量肉汤稀释法	2014
粪肠球菌 ATCC 29212	MIC：0.1 g/L；MBC：0.3 g/L	微量肉汤稀释法	2015
金黄色葡萄球菌 ATCC 25923	MIC：0.04 g/L；MBC：0.08 g/L	微量肉汤稀释法	2015
牙龈卟啉单胞菌 ATCC 33277	MIC：体积分数 0.25%；MBC：体积分数 0.50%	微量肉汤稀释法	2014
具核梭杆菌 ATCC 25586		微量肉汤稀释法	2014

表注：MIC 为最小抑菌浓度，MBC 为最小杀菌浓度

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在 2021 年 6 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2011 年 1 月至 2021 年 6 月。

1.1.3 检索数据库 中国知网及 PubMed 数据库。

1.1.4 检索途径 主题词检索、关键词检索、摘要检索。

1.1.5 检索词 以“香芹酚，抗菌，口腔，成骨”为中文检索关键词，“carvacrol，antibacterial，oral，osteogenesis”为英文检索关键词。

1.1.6 检索文献类型 研究原著、综述、荟萃分析。

1.1.7 检索文献量 检索得到中英文文献 387 篇。

1.2 文献筛选标准

1.2.1 纳入标准 ①有关香芹酚介绍的相关文献；②有关香芹酚抗感染特性的相关文献；③有关香芹酚对口腔疾病防治的相关文献；④优先选择与研究内容相近、观点明确、论据可靠的相关文献。

1.2.2 排除标准 ①与研究内容相关性低的文献；②内容重复文献；③论点不明确、论据不充分文献；④中、英文以外语种的文献。

1.3 质量评估及数据的提取 计算机初步检索得到 387 篇文献，通过阅读文题和摘要进行初步筛选，阅读全文后排除重复性研究，以及内容不相关的文献，排除论点不明确、论据不充分的文献，最终纳入 49 篇文献进行综述，见**图1**。

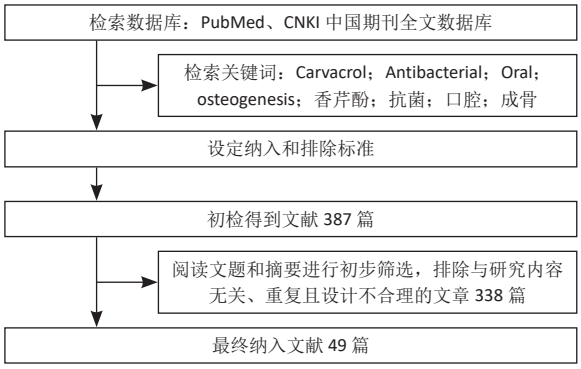


图1 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 香芹酚的抗感染活性

○理化性质	○抗菌分析	○安全性和毒性

2.1.1 理化性质 香芹酚(5-异丙基-2-甲基苯酚)是一种单萜类化合物，常见于牛至、百里香和其他植物中的精油成分[7]，其理化性质见**表2**。该化合物具有广泛的生物活性，包括抗菌、抗真菌、抗病毒、抗氧化和抗癌特性，可以对抗多种细菌、真菌和病毒，如大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、奇异变形杆菌[8]；白色念珠菌[9]、铜绿假单胞菌和革兰阳性菌[10]、革兰阴性菌都有很高的抑制作用[8]；黑曲霉、表皮癣菌、轮状镰刀菌等，其羟基和离域电子系统的存在对其抗菌活性起着关键作用。香芹酚不仅被添加到食品、保健品中，还早已应用于口腔疾病的防治过程中，如漱口水、牙科封闭剂，在临床诊疗中，添加了香芹酚成分的水门汀、凝胶、甘油等药物可以用来治疗牙本质敏感、牙周炎、牙髓炎等口腔常见疾病。

表2 | 香芹酚的物化性质

基本信息	香芹酚
结构	
IUPAC 名称	5-异丙基-2-甲基苯酚
分子式	$C_{10}H_{14}O$
相对分子质量	150.22
沸点	238 ℃
熔点	3 ℃
燃点	85 ℃
密度	0.976 g/cm^3
20 ℃时的水溶性	不溶
外观	无色、淡黄色液体

2.1.2 抗菌分析 生物膜是一种组织良好的细菌结构，能够降低抗生素的疗效。抑制细菌病原体生物膜形成和毒力是控制细菌

感染的关键，研究香芹酚对干扰生物膜形成和破坏生物膜的能力十分重要。香芹酚可以抑制生物膜形成初期的特定过程，阻止成熟生物膜的形成，降低抗生素耐药性的风险。研究表明，香芹酚不仅对浮游生物细胞有很强的抑菌能力，对细菌生物膜也有抗菌功效[11]。香芹酚在最小抑菌浓度 (MIC) 为 100 mg/L 时可有效抑制白色念珠菌和变形链球菌，扫描电镜显示单一生物膜和混合生物膜中的细胞膜、基质结构被破坏[12]。对于牙龈卟啉单胞菌和具核梭杆菌的最小抑制生物膜浓度分别为 0.03%，0.06%，表明香芹酚在低浓度下具有抗生物膜活性[13]。目前，已对香芹酚的构效关系进行了分析，以了解其化学－生物相互作用，香芹酚的大多数抗菌活性取决于自由羟基以及芳环上取代的类型和数量[14]。

香芹酚的抗菌性能归因于它在细胞水平上是通过多个靶点协同发挥作用，并不是单一的机制。最常见的抗菌作用机制包括破坏细胞壁和细胞膜，导致细胞内容物泄漏和细菌溶解[15]；其疏水性使其整合到细菌细胞膜中对其功能造成干扰；积聚在膜脂肪酸链中，导致膜脂双层的构象变化。其他已提出的机制还包括：影响 ATP 酶活性，似是一种质子交换器，可降低细胞膜上的 pH 梯度，导致质子动力的崩溃和 ATP 的耗尽，从而使细胞死亡；抑制已知的导致耐药性的外排泵；生物膜减量；对鞭毛的运动抑制[16]。在较低浓度下，香芹酚抑制参与能量生产的酶，在较高浓度下观察到蛋白质沉淀。通过扫描电子显微镜获得的图像表明，导致被评估细菌细胞死亡机制是细胞膜完整性的丧失[17]。另一种机制表明香芹酚使线粒体失稳，导致电子传递链的耦合效率受到干扰，进而产生活性氧中间体，导致氧化应激反应[3]。

天然产物香芹酚虽然在结构上与目前可用的抗真菌药物完全不同，但已观察到其不仅对浮游细胞具有良好的抑制活性，而且对真菌生物膜也具有良好的抑制活性。与细菌不同的是，真菌是真核生物，因此抗真菌药物需要更具针对性，以引导人类宿主无法共享的独特靶点。香芹酚杀菌性质的可能机制之一是细胞膜破坏和细胞壁生物合成抑制引起的细胞死亡。挥发性酚类物质以真菌细胞壁为靶标，是因为真菌特有的几丁质积累。这些酚类通过干扰表面静电而影响膜的完整性，它们的抗真菌作用还伴随着广泛的膜损伤和麦角甾醇含量的降低。香芹酚和唑类药物的主要抗真菌作用模式相似，这是为了破坏麦角甾醇生物合成途径[18]。麦角甾醇生物合成的抑制以及细胞壁和膜的解体进一步导致细胞器的泄漏，最终导致细胞死亡。香芹酚杀菌作用的另一个重要机制是诱导氧化应激，这可以通过增加活性氧水平以及酶和非酶成分的抗氧化防御系统来证明[19]，应激反应在疾病的形成和真菌细胞耐药性的发展中起着关键的作用。

2.1.3 安全性和毒性 美国联邦药品管理局 (FDA) 已批准将香芹酚用于人类食用的食品中；香芹酚被归类为 GRAS(generally recognized as safe)，其在食品中的用途同样获得欧洲议会和理事会的批准。

虽然香芹酚的抗菌作用在文献中有很好的记载，但其可能具有潜在毒性作用，如致突变性和遗传毒性[20-21]。但在中国仓鼠肺成纤维细胞、人肝细胞和淋巴细胞中未发现任何效应[22]。SUNTRES 等[23]回顾了香芹酚毒理学数据，报告了香芹酚的半致死剂量：在大鼠中，口服给药的剂量为 810 mg/kg；在小鼠中，110−233.3 mg/kg 香芹酚导致死亡。据报道，家兔、小鼠经皮给药后的半数致死剂量为 2 700，680 mg/kg。

2.2 香芹酚对口腔疾病防治的作用

- 香芹酚防治龋病的作用
- 香芹酚防治口腔黏膜疾病的作用
- 香芹酚防治牙周疾病 / 种植体周围炎的作用

2.2.1 龋病 龋齿是世界范围内最主要的口腔疾病，牙齿表面的口腔菌群是龋病的主要病因，主要致病菌为变异链球菌、血链球菌及一些乳杆菌属、放线菌属。已有实验证明香芹酚对口腔致龋菌有较好的抗菌性和抗生物膜特性。BOTELHO 等[24]研究了山梨油及其主要化合物 (TH/CV)，使用 4 株致龋菌 (变形链球菌、血球链球菌、唾液链球菌和米特链球菌) 和 1 株白色念珠菌，表现出较强的抗菌和抗真菌活性，这是第一份支持香芹酚具有抗口腔病原菌活性的报告，在所有受试微生物中，变异链球菌最为敏感。由此引发了一系列关于香芹酚可否用于龋病的临床治疗的研究。金黄色葡萄球菌是与医用植入物相关的最常见的人类病原体之一，可从牙周炎、龋病和牙龈炎中分离出来。MILADI 等[25]对香芹酚 (CAR)、百里酚 (TYH) 单独或与四环素联合使用对口腔细菌的抗菌和抗生物膜活性进行了测试，还筛选了其对聚苯乙烯和釉质表面生物膜的影响，结果表明香芹酚对受试菌 (金黄色葡萄球菌、变异链球菌、粪肠球菌) 的最小抑菌浓度值范围为 32−256 mg/L，四环素与香芹酚具有协同作用；扫描电镜分析表明，香芹酚成分显著减少了黏附在釉质表面的细菌，证实了香芹酚对口腔致龋菌 (金葡、变链、粪肠球菌) 有抗菌、抗生物膜活性；植物化学物质与传统药物的结合在对抗耐药菌株方面更为有效的结论。

香芹酚可能是一种抗生素的替代品，增加临床疗效、减少耐药性。许多研究将抗菌剂与修复材料 (尤其是玻璃离子水门汀) 结合，试图减少生物膜的形成，防止继发性龋齿的发生，从而提高抗菌活性，同时提高临床疗效。传统玻璃离子水门汀已与抗生素 (多西环素、甲硝唑、米诺环素等) 联合使用，并显示出优异的抗菌性能[26-27]。NUNES 等[28]在玻璃离子水门汀 GIC 中添加百里酚 (香芹酚的同分异构体) 成分，发现变异链球菌生物膜减少且对修饰后的玻璃离子水门汀高度敏感，作用持续至 96 h。KHAN 等[29]证实了香芹酚可诱导变异链球菌自溶、应激、生长抑制和减少生物膜的形成，使变异链球菌的活力和代谢活性降低 50% 以上；在扫描电子显微镜和比色分析下观察到，在 100 mg/L 质量浓度下，香芹酚可显著减少聚苯乙烯板表面的生物膜形成；这些结果与 RT-PCR 研究一致，经香芹酚处理后，观察到 *ymcA* 基因增加，*gtfB* 基因表达水平降低。这些结果都证实了香芹酚对变异链球菌具有良好的杀菌和抗生物膜活性，又因其被归类为 GRAS 的食用植物，故可添加于漱口水、牙膏中，控制口腔细菌保持良好口腔卫生，预防和治疗龋病，见**图 2**。

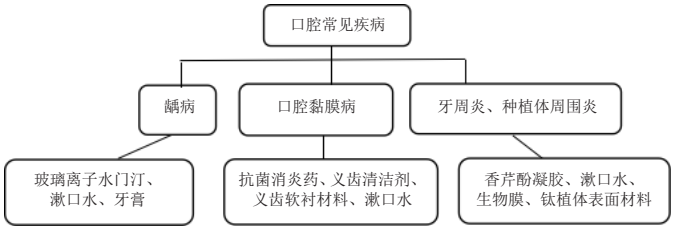


图 2 | 香芹酚的临床应用

2.2.2 黏膜疾病 口腔念珠菌病是真菌－念珠菌属感染所引起的

口腔黏膜疾病。近年来抗生素和免疫抑制剂在临床上的广泛应用，发生菌群失调或免疫力降低，而使内脏、皮肤、黏膜被真菌感染者日益增多，口腔黏膜念珠菌病的发生率也相应增高。其中白色念珠菌是最主要的病原菌，包括幼儿假膜性念珠菌病 (鹅口疮)、增生性或萎缩性 (义齿) 念珠菌病、线性牙龈红斑、口角炎等，在口腔念珠菌病患者中，白色念珠菌的分离率为 70%–80%[30]。一些关于萜类抗生物膜活性的研究在体外对白色念珠菌进行了测试，其中 0.06% 的香芹酚对白色念珠菌的抑制率大于 80%[30]。AHMAD 等 [18] 发现香芹酚对白色念珠菌具有强烈的生长抑制作用，对氟康唑耐药白色念珠菌具有高度敏感性，形成的抑菌环边缘清晰，表明其具有潜在杀菌活性；流式细胞仪检测出香芹酚可破坏真菌细胞的完整性，且其抗菌效果优于大多数抗真菌药物，另外，还总结了香芹酚对白色念珠菌 (对氟康唑敏感 / 耐药的) 麦角甾醇生物合成的影响：在 25，50，75 mg/L 香芹酚中测定各分离株总麦角甾醇含量，当加入香芹酚的情况下生长时，观察到麦角甾醇产量呈剂量依赖性下降；还发现香芹酚即使在非常高的浓度下对人体红细胞的影响也可忽略不计。此实验证实了香芹酚对一些口腔黏膜疾病的病原菌白色念珠菌的抑菌活性，可以作为预防和治疗白色念珠菌感染的方案。

义齿性口炎是指活动性义齿与接触的口腔腭部、口腔黏膜发生的炎症性损害，是一种影响义齿佩戴者的口腔黏膜疾病 [31]。JANJIC-PAVLOVIC 等 [32] 测定了精油对义齿性口炎病原菌金黄色葡萄球菌、变异链球菌、白色念珠菌的最小抑菌浓度，证实了香芹酚对义齿性口炎防治的重要意义。基于此或可将香芹酚成分加入义齿清洁剂、漱口水或软衬材料中，以防治义齿性口炎。BAYGAR 等 [33] 在实验中将香芹酚加入到义齿软衬材料中进行检测，得出结论：香芹酚对酵母菌、革兰阴性菌和革兰阳性菌均有较强的抗菌活性；香芹酚软衬对变形链球菌和白色念珠菌的抑制率最高，分别为 (40.33±0.58) mm 和 (38.33±1.15) mm。香芹酚加入软衬后，白色念珠菌的生物被膜形成率降低。另外，MARCOS-ARIAS 等 [34] 对香芹酚等 8 种萜类衍生物对白色念珠菌的抗菌活性进行测试，测出最小抑菌浓度值为 0.06%–0.5%，MFC90 在 0.25%–0.5% 之间，也肯定了其较强的抗菌力，为香芹酚治疗口腔念珠菌病和念珠菌相关的义齿性口炎的前景提供依据。

2.2.3 牙周疾病 / 种植体周围炎 牙周和种植体周围疾病是生物膜引起的感染，导致局部和 / 或系统的炎症反应，并导致牙周或种植体周围组织破坏。现有文献指出牙周病和种植体周围疾病在病因、发病机制、危险因素和临床表现方面具有相似性，并且检测出两种疾病的微生物群类似 (革兰阴性厌氧菌)。在牙周炎的情况下，细菌生物膜形成于含羟基磷灰石的牙齿根表面；在种植体周围炎中，其定植于种植体的钛表面。牙周和种植体周围疾病的治疗重点是去除生物膜，除了必要的机械治疗外，通常辅以抗生素或抗菌剂等佐剂来清除细菌生物膜等 [35-37]。但是，定期使用这些抗菌药会引起各种不良反应，以及可能发生细菌耐药性和细菌坏死。例如洗必泰 (CHX) 是一种治疗牙周病、种植体周围炎常用的抗菌剂，能抑制生物膜形成，因其广谱抗菌性和高效性被认为是口腔抗菌剂的“金标准”。根据使用时间和浓度的不同，可能会有一些局部不良反应，包括牙齿变色、味觉改变、黏膜侵蚀以及伤口愈合延迟或受到干扰 [38]，这限制了洗必泰的长期使用。此外，已报告临床浓度下的洗必泰对不同类型的细胞有毒性作用 [39-40]。虽然洗必泰被认为是一种安全的抗菌药，但最近人们对潜在的抗生素耐药性发展的认识有所提高，开发新型抗菌药物成为当前的研究热点，其中药用植物提取物香芹酚的抗炎、抗菌特性是否对牙周病、种植体周围疾病也同样有效而被广泛研究。

MAQUERA HUACHO 等 [41] 测定了香芹酚对人类口腔角质细胞的细胞毒性浓度，研究了无毒浓度下香芹酚对羟基磷灰石和钛表面形成的单一 / 多种生物膜的抗菌作用，结果见**表 3**。

表 3 | 香芹酚对种植体周围炎致病菌的抗菌活性

菌种	香芹酚		
	MIC(%)	MBC(%)	MBIC(%)
牙龈卟啉单胞菌	0.007	0.007	0.03
具核梭杆菌	0.002	0.002	0.06

表注：MIC 为最小抑菌浓度，MBC 为最小杀菌浓度 , MBIC 为最小抑制细菌生物膜浓度

结果表明，0.06% 香芹酚对口腔角质细胞无明显毒性作用。香芹酚对单种细菌生物膜 (血链球菌、微炎链球菌、口腔链球菌、唾液链球菌、变异链球菌、黏性放线菌、中间普氏杆菌、牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌、伴放线菌等) 的形成均表现出浓度依赖性作用，浓度为 0.06% 时对单种生物膜的清除效果最强；在多孔羟基磷灰石和钛片上预成多种生物膜，在 0.06% 的香芹酚中作用 24 h 后分别检测两个测试表面上预成生物膜中每一种细菌的生存状况，发现无论是羟基磷灰石组还是钛片组，不同种类的相关致病菌的数量均显著减少，有明显抑制作用，且在钛片生物膜上的抗菌作用比在羟基磷灰石上更明显，说明香芹酚可以抑制和根除羟基磷灰石和钛表面上单种和多种生物膜中的牙周炎、种植体周围炎的病原体。

另一方面，BOTELHO 等 [42] 研究了局部使用香芹酚凝胶 (CAG) 对大鼠实验性牙周病 (EPD) 的影响，对大鼠进行实验性牙周炎诱导后立即局部应用香芹酚凝胶进行治疗，3 次 /d，共 11 d，运用常规组织病理检查牙周组织及周围牙龈组织；利用原子力显微镜 (AFM) 研究牙周病原体酸暴露后牙槽骨、牙骨质和胶原纤维表面的形态学变化；髓过氧化物酶活性检测中性粒细胞流入牙龈的情况；通过牙龈组织培养评估细菌区系。结果表明，局部使用质量分数 0.5% 香芹酚凝胶的大鼠牙周微生物生长显著减少，香芹酚凝胶明显抑制了牙槽骨吸收，减轻了组织病理学损害，保留了牙周组织，降低了牙龈组织中髓过氧化物酶活性，也防止了牙周微生物的增殖和大鼠体质量减轻；香芹酚凝胶治疗抑制了实验性牙周炎的牙槽骨吸收，具有抗炎和抗菌作用，利于牙周愈合。同样地，KUO 等 [43] 也进行了类似的研究，实验过程为将 40 只大鼠随机分为结扎组、非结扎组和结扎 + 香芹酚组，从结扎前 1 d 开始灌胃给予香芹酚，通过牙片、微电脑断层扫描和组织学检查牙周标本的牙槽骨丢失和牙龈炎情况，用 RT-PCR 和酶谱法检测牙龈组织中肿瘤坏死因子、白细胞介素 1β、白细胞介素 6 和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) mRNA 的表达以及基质金属蛋白酶 2 和基质金属蛋白酶 9 的水平。实验结果：牙片显示结扎组和结扎 + 香芹酚组的牙周骨支持率均低于非结扎组，其中结扎组最低；与非结扎组相比，结扎组和结扎 + 香芹酚组牙骨质 – 牙釉质结合部 (CEJ)– 骨距离明显延长，而结扎 + 香芹酚组无论采用何种 X 射线摄片方法均显示较短的距离；组织学和组织计量学显示结扎 + 香芹酚组牙槽骨吸收、附着丧失和炎症 (ICT 区域) 持续显著减少，较结扎组炎症面积小、结缔组织附着强；RT-PCR 分析结果表明结扎 + 香芹酚组细胞因子 / 介质 mRNA 的表达和基质金属蛋白酶 9 的水平明显降低，诱导型一氧化氮合酶的表达受到抑制。此结果提示香芹酚可能有助于减轻氧化应激反应，降低全身某些促炎细胞因子的水平，进而发

挥免疫调节作用，改善了牙周炎大鼠模型的治疗结果，得出结论：香芹酚可减少实验性牙周炎引起的组织损伤和骨吸收，提示香芹酚可以通过下调促炎递质和基质金属蛋白酶的表达来减轻组织破坏。

但也有效果不尽如人意的实验结果，LAURITANO 等[44]在 5 例慢性牙周炎患者进行机械洁治和根部平整后，让患者回家后自行使用一种新型口腔凝胶 (香芹酚和百里香酚的混合物)，每位患者选择了不同象限的 4 个不相邻的部位进行监测，在第 1 天和第 15 天进行了关于牙周炎病原菌的微生物分析，所研究的细菌 (伴放线杆菌、牙龈卟啉单胞菌、福赛坦氏菌、齿密螺旋体、具核梭杆菌、直肠弯曲菌和总载菌量) 虽有绝对下降，但均未达到统计学意义，提示仍需要更多的研究来检测香芹酚凝胶的疗效。CIANDRINI 等[11]也证实了香芹酚对口腔常见菌变异链球菌和牙周炎主要致病菌牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌的抑菌性，测得其最小抑菌浓度、最小杀菌浓度值分别为 0.25%，0.5%。将流式细胞仪技术 FCM 和 SYBR-I 和 PI 荧光色素结合起来，评估膜的完整性，观察到 3 种菌株在暴露于香芹酚 5 min 后活细胞数均显著下降，直至 0–1%；用透射电镜直接观察了细菌超微结构，在暴露于香芹酚的 5 min 和 30 min 后，在处理过的细菌中观察到了细胞膜的破裂，胞质和核酸的耗尽。另外，在钛片上预成生物膜进行体外实验，香芹酚与洗必泰相比对钛附着的单 / 多物种生物膜表现出更强的形成预防作用，证实香芹酚可能通过减少钛种植体表面的细菌生长而用于牙周疾病的预防和治疗[45]。

另一方面，香芹酚的抗菌性能已被证实，但其对骨组织工程的影响知之甚少。VU 等[46]经实验证明在特定条件下，香芹酚在聚己内酯 / 聚乙二醇、羟基磷灰石涂层中均可以完全释放，且可使破骨细胞活性显著降低，说明香芹酚不仅可以防感染，还能够支持骨愈合，增加翻瓣或种植手术的成功率。DEEPAK 等[47]发现香芹酚能有效抑制 RANKL 和细菌内毒素诱导的破骨细胞生成，还可以通过激活 caspase-3 来诱导成熟破骨细胞凋亡，表明香芹酚对破骨细胞有抑制作用，可能是一种潜在的治疗牙周炎和种植体周围炎的药物。

3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 香芹酚防治口腔疾的优势及展望 香芹酚是一种天然植物提取物，解决了传统抗生素耐药性的问题。香芹酚优异的抗感染性和低细胞毒性能使其成为抗菌药物开发的极佳候选者。正如在这里记录的研究中所观察到的，它可以影响浮游生物和细菌生物膜的生长和新陈代谢，对龋病、口腔黏膜念珠菌病、牙周炎、种植体周围炎等口腔常见疾病的病原菌均有抑制作用，还可以有利于骨修复，减少骨吸收，肯定了其对口腔疾病的预防及治疗意义。未来的研究方向是将香芹酚加到载体介质中，如抗菌药物、漱口水、牙膏和一些生物材料如 GBR 生物膜、骨粉、种植体表面涂层中应用于临床，以期其可以更好地发挥作用，降低医疗成本。已有相关的研究表明脂质体包裹和粘粘液黏附可增加精油分子的生物稳定性和溶解性，其他配方研究包括压片、微囊化[48]、纳米凝胶技术等[49]。此次综述对目前香芹酚防治口腔疾病的临床应用进行总结，为其他的研究配方的开发和更新提供新思路。

3.2 香芹酚临床应用的局限性 目前香芹酚对口腔病原菌抑制性的研究仍比较局限。关于含香芹酚成分药物的人体试验少之甚少，长期药效和药物缓释系统未知，其具体抑菌作用机制、与其他抗生素或植物成分是否产生相互作用方面的研究还需进一步完善。并且，应该进行更详细的安全性调查和体内临床试验，尤其是当加入其他因素可能改变毒性时，应进行联合研究。

作者贡献：张子晗进行综述设计，王文丽、李金诺进行资料收集，张子晗成文，李友瑞审校。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，根据《知识共享许可协议》“署名－非商业性使用－相同方式共享 4.0”条款，在合理引用的情况下，允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展，同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献，并为之建立索引，用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

出版规范：该研究遵守国际医学期刊编辑委员会《学术研究实验与报告和医学期刊编辑与发表的推荐规范》。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审，同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] SAKKAS H, PAPADOPOULOU C. Antimicrobial activity of basil, oregano, and thyme essential oils. J Microbiol Biotechnol. 2017;27(3):429-438.
[2] PLANT RM, DINH L, ARGO S, et al. The essentials of essential oils. Adv Pediatr. 2019;66:111-122.
[3] AHMAD A, ELISHA IL, VAN VUUREN S, et al. Volatile phenolics: A comprehensive review of the anti-infective properties of an important class of essential oil constituents. Phytochemistry. 2021;190:112864.
[4] DE OLIVEIRA CARVALHO I, PURGATO GA, PÍCCOLO MS, et al. In vitro anticariogenic and antibiofilm activities of toothpastes formulated with essential oils. Arch Oral Biol. 2020;117:104834.
[5] LAURITANO D, BIGNOZZI CA, PAZZI D, et al. Evaluation of the efficacy of a new oral gel as an adjunct to home oral hygiene in the management of chronic periodontitis. A microbiological study using PCR analysis. J Biol Regul Homeost Agents. 2016;30(2):123-28.
[6] JAFRI H, ANSARI FA, AHMAD I. Prospects of essential oils in controlling pathogenic biofilm//New look to phytomedicine. Academic Press, 2019: 203-236.
[7] FACHINI-QUEIROZ FC, KUMMER R, ESTEVAO-SILVA CF, et al. Effects of thymol and carvacrol, constituents of thymus vulgaris L. essential oil, on the inflammatory response. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012(11):1-10
[8] BNYAN IA, ABID AT, OBIED HN. Antibacterial activity of carvacrol against different types of bacteria. J Nat Sci Res. 2014;4(9):13-17.
[9] ČABARKAPA I, ŠKRINJAR M, LEVIĆ J, et al. Influence of thymol and carvacrol on initial cell attachment and biofilm of Candida albicans. Food Feed Res. 2015;42(1):23-30.
[10] EL ABED S, SAAD I, LATRACHE H, et al. Carvacrol and thymol components inhibiting Pseudomonas aeruginosa adherence and biofilm formation. Afr J Microbiol Res. 2011;5:3229-3232.
[11] CIANDRINI E, CAMPANA R, FEDERICI S, et al. In vitro activity of Carvacrol against titanium-adherent oral biofilms and planktonic cultures. Clin Oral Investig. 2014;18(8):2001-2013.
[12] JAFRI H, KHAN MSA, AHMAD I. In vitro efficacy of eugenol in inhibiting single and mixed-biofilms of drug-resistant strains of Candida albicans and Streptococcus mutans. Phytomedicine. 2019;54:206-213.
[13] MAQUERA-HUACHO PM, TONON CC, CORREIA MF, et al. In vitro antibacterial and cytotoxic activities of carvacrol and terpinen-4-ol against biofilm formation on titanium implant surfaces. Biofouling. 2018;34(6):699-709.
[14] NAZZARO F, FRATIANNI F, DE MARTINO L, et al. Effect of essential oils on pathogenic bacteria. Pharmaceuticals. 2013;6(12):1451-1474.
[15] HYLDGAARD M, MYGIND T, PIOTROWSKA R, et al. Isoeugenol has a non-disruptive detergent-like mechanism of action. Front Microbiol. 2015;6:754.

[16] KACHUR K, SUNTRES Z. The antibacterial properties of phenolic isomers, carvacrol and thymol. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020;60(18):3042-3053.
[17] GUIMARÃES AC, MEIRELES LM, LEMOS MF, et al. Antibacterial activity of terpenes and terpenoids present in essential oils. Molecules. 2019; 24(13):2471.
[18] AHMAD A, KHAN A, MANZOOR N, et al. Evolution of ergosterol biosynthesis inhibitors as fungicidal against Candida. Microb Pathog. 2010;48(1):35-41.
[19] KHAN A, AHMAD A, AKHTAR F, et al. Induction of oxidative stress as a possible mechanism of the antifungal action of three phenylpropanoids. FEMS Yeast Res. 2011;11(1):114-122.
[20] LLANA-RUIZ-CABELLO M, PICHARDO S, MAISANABA S, et al. In vitro toxicological evaluation of essential oils and their main compounds used in active food packaging: A review. Food Chem Toxicol. 2015;81: 9-27.
[21] LLANA-RUIZ-CABELLO M, MAISANABA S, PUERTO M, et al. Evaluation of the mutagenicity and genotoxic potential of carvacrol and thymol using the Ames Salmonella test and alkaline, Endo III-and FPG-modified comet assays with the human cell line Caco-2. Food Chem Toxicol. 2014;72:122-128.
[22] MAISANABA S, PRIETO AI, PUERTO M, et al. In vitro genotoxicity testing of carvacrol and thymol using the micronucleus and mouse lymphoma assays. Mutat Res. 2015;784:37-44.
[23] SUNTRES Z E, COCCIMIGLIO J, ALIPOUR M. The bioactivity and toxicological actions of carvacrol. Crit Rev Food Sci Nutr. 2015;55(3): 304-318.
[24] BOTELHO MA, NOGUEIRA NAP, BASTOS GM, et al. Antimicrobial activity of the essential oil from Lippia sidoides, carvacrol and thymol against oral pathogens. Braz J Med Biol Res. 2007;40: 349-356.
[25] MILADI H, ZMANTAR T, KOUIDHI B, et al. Synergistic effect of eugenol, carvacrol, thymol, p-cymene and γ-terpinene on inhibition of drug resistance and biofilm formation of oral bacteria. Microb Pathog. 2017; 112:156-163.
[26] CASTILHO ARF, DUQUE C, KRELING PF, et al. Doxycycline-containing glass ionomer cement for arresting residual caries: an in vitro study and a pilot trial. J Appl Oral Sci. 2018;26. doi: 10.1590/1678-7757-2017-0116
[27] MITTAL S, SONI H, SHARMA DK, et al. Comparative evaluation of the antibacterial and physical properties of conventional glass ionomer cement containing chlorhexidine and antibiotics. J Int Soc Prev Community Dent. 2015;5:268-275.
[28] NUNES JMFF, FARIAS IAP, VIEIRA CA, et al. Antimicrobial activity and toxicity of glass ionomer cement containing an essential oil. Braz J Med Biol Res. 2020;53(12):e9468.
[29] KHAN ST, KHAN M, AHMAD J, et al. Thymol and carvacrol induce autolysis, stress, growth inhibition and reduce the biofilm formation by Streptococcus mutans. AMB Express. 2017;7(1):49.
[30] BAUMGARDNER DJ. Oral fungal microbiota: to thrush and beyond. J Patient Cent Res Rev. 2019;6(4):252.
[31] AOUN G, CASSIA A. Evaluation of denture-related factors predisposing to denture stomatitis in a Lebanese population. Mater Sociomed. 2016;28(5):392.
[32] JANJIĆ-PAVLOVIĆ O, STANČIĆ I, CICMIL S, et al. The use of essential oils based antiseptic solution in the treatment of denture stomatitis. Stomatološki Glasnik Srbije. 2017;64(1):7-13.
[33] BAYGAR T, UGUR A, SARAC N, et al. Functional denture soft liner with antimicrobial and antibiofilm properties. J Dent Sci. 2018;13(3): 213-219.
[34] MARCOS-ARIAS C, ERASO E, MADARIAGA L, et al.In vitro activities of natural products against oral Candida isolates from denture wearers. BMC Complement Altern Med. 2011;11(1):1-7.
[35] SMEETS R, HENNINGSEN A, JUNG O, et al.Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis–a review. Head Face Med. 2014;10(1):1-13.
[36] FELLMAN M. Pharmacology and periodontal disease: implications and future options. CDHA J. 2010;25(2): 9-11.
[37] MAHATO N, WU X, WANG L. Management of peri-implantitis: a systematic review, 2010–2015. Springerplus. 2016;5(1):1-9.
[38] SAJJAN P, LAXMINARAYAN N, KAR PP, et al.Chlorhexidine as an antimicrobial agent in dentistry–a review. Oral Health Dent Manag. 2016;15(2):93-100.
[39] HERRERO ER, BOON N, PAUWELS M, et al. Necrotrophic growth of periodontopathogens is a novel virulence factor in oral biofilms. Sci Rep. 2017;7(1):1-10.
[40] WAND ME, BOCK LJ, BONNEY LC, et al. Mechanisms of increased resistance to chlorhexidine and cross-resistance to colistin following exposure of Klebsiella pneumoniae clinical isolates to chlorhexidine. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(1): e01162-16.
[41] MAQUERA HUACHO PM, RODRIGUEZ HERRERO E, VERSPECHT T, et al. Terpinen-4-ol and carvacrol affect multi-species biofilm composition. Biofouling. 2019;35(5):561-572.
[42] BOTELHO MA, MARTINS JG, RUELA RS, et al. Protective effect of locally applied carvacrol gel on ligature-induced periodontitis in rats: a tapping mode AFM study. Phytother Res. 2009;23(10):1439-1448.
[43] KUO PJ, HUNG TF, LIN CY, et al. Carvacrol ameliorates ligation-induced periodontitis in rats. J Periodontol. 2017;88(7):e120-e128.
[44] LAURITANO D, PAZZI D, IAPICHINO A, et al. Evaluation of the efficacy of a new oral gel containing carvacrol and thymol for home oral care in the management of chronic periodontitis using PCR analysis: a microbiological pilot study. J Biol Regul Homeost Agents. 2016; 30(2 Suppl 1):129-134.
[45] VERARDI G, CENCI MS, MASKE TT, et al. Antiseptics and microcosm biofilm formation on titanium surfaces. Braz Oral Res. 2016;30:S1806-83242016000100225.
[46] VU AA, BOSE S. Natural Antibiotic Oregano in Hydroxyapatite-Coated Titanium Reduces Osteoclastic Bone Resorption for Orthopedic and Dental Applications. ACS Appl Mater Interfaces. 2020;12(47): 52383-52392.
[47] DEEPAK V, KASONGA A, KRUGER MC, et al. Carvacrol inhibits osteoclastogenesis and negatively regulates the survival of mature osteoclasts. Biol Pharm Bull. 2016;39(7):1150-1158.
[48] RASSU G, NIEDDU M, BOSI P, et al. Encapsulation and modified-release of thymol from oral microparticles as adjuvant or substitute to current medications. Phytomedicine. 2014;21(12):1627-1632.
[49] CHEN H, ZHANG Y, ZHONG Q. Physical and antimicrobial properties of spray-dried zein–casein nanocapsules with co-encapsulated eugenol and thymol. J Food Eng. 2015;144:93-102.

（责任编辑：ZN，ZJP）