



在线全文

中国免疫防龋研究回顾与展望*

许庆安^{ID}, 樊明文^{ID}[△]

武汉第一口腔医院(江汉大学口腔医院)(武汉 430022)

【摘要】 龋病是患病率最高的口腔疾病之一,严重影响人群的口腔健康。目前采用的预防龋病的方法包括口腔卫生措施、氟化物的使用、窝沟封闭等,未能明显降低我国的龋病发病趋势。免疫防龋研究在我国已有四十余年的历史,积累了大量的成果和经验,有望开辟生物防龋的新道路。本文从主动免疫、被动免疫、稳态医学与防龋疫苗的关系等几方面对我国免疫防龋研究进行回顾,并对未来发展做出展望,建议新型佐剂和载体是防龋疫苗研究取得突破的关键。

【关键词】 龋病 预防 主动免疫 疫苗 被动免疫 综述

Retrospect and Prospect of Immune Caries Prevention Research in China

XU Qingan^{ID}, FAN Mingwen^{ID}[△]. Wuhan First Stomatological Hospital (Stomatological Hospital, Jiangnan University), Wuhan 430022, China

[△] Corresponding author, E-mail: fan.mw@wuhankq.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81570968).

【Abstract】 Dental caries is one of the most prevalent oral diseases, significantly affecting public oral health. Current preventive measures, such as oral hygiene practices, fluoride application, and pit and fissure sealants, have not substantially reduced the incidence of dental caries in China. Immunological research on caries prevention in China has a history of over forty years, with considerable achievements and experience, and shows promise for advancing biological caries prevention. This paper reviews immunological research on caries prevention in China from multiple perspectives, including active immunity, passive immunity, and the relationship between steady-state medicine and caries vaccines. It also discusses future development prospects, suggesting that novel adjuvants and carriers are essential for breakthroughs in caries vaccine research.

【Key words】 Dental caries Prevention Active immunization Vaccine Passive immunization Review

龋病是在以细菌为主的多因素作用下,牙体硬组织发生的破坏性疾病。大量的流行病学研究和动物实验发现变异链球菌、乳杆菌、放线菌等几种细菌与龋病的发生发展密切相关。特别是变异链球菌,从产酸和耐酸能力以及流行病学证据等各种角度来看,是公认的最强的致龋菌^[1]。在自然条件下,人类可以产生抗变异链球菌的体液免疫和细胞免疫,但变异链球菌等致龋菌属于口腔正常菌群中的条件致病菌,建立在自然免疫条件下的特异性抗体作用弱、维持时间短,不足以清除致龋菌、阻断龋病发生^[2]。20世纪60年代末,BOWEN发现给猴子接种变异链球菌可以降低猴子的龋病发病率,最先提出免疫防龋的观点^[3]。免疫防龋即采用人工接种的方式使机体产生或直接获得针对病原体的特异性抗体,从而达到增强抗体强度、预防龋病的目的。历经半个多世纪的研究

探索,免疫防龋的理论和实践均得到了极大的丰富和发展,中国学者在该领域做出了重要贡献。

免疫防龋包括主动免疫和被动免疫。主动免疫是人工接种的方法给机体输入抗原,诱导机体产生免疫应答,从而提高机体的抗病能力。用于主动免疫的人工生物制品即为疫苗。被动免疫是指人工向机体直接输入抗体,使其获得针对特定病原体的免疫力。被动免疫略过了免疫应答过程,可使机体快速获得抗体保护,它的特点是起效迅速、持续时间短、无免疫记忆、安全性高^[4]。

1 防龋疫苗

防龋疫苗的原理基于以下发现:(1)变异链球菌与牙面的黏附是其致龋的首要条件,这个过程主要是由变异链球菌的表面蛋白抗原(surface protein antigen, PAC or Ag I/II)、葡糖基转移酶(glucosyltransferase, GTF)和葡聚糖结合蛋白(glucan-binding protein, Gbp)介导,提高针对以上抗原的特异性的抗体水平可以影响致龋菌的定植

* 国家自然科学基金(No. 81570968)资助

[△] 通信作者, E-mail: fan.mw@wuhankq.com

出版日期: 2026-01-20

和致龋生物膜的形成,而起到预防龋齿的发生和进展的作用。(2)通过黏膜免疫产生的唾液中的分泌性IgA(secretory IgA, sIgA)是清除致龋菌的最主要免疫效应分子。因此诱导黏膜免疫反应对于防龋疫苗具有重要意义。(3)变异链球菌在幼儿18~24个月的时候开始稳定定植于口腔,这段时间称为“感染窗口”。致龋菌一旦稳定定植,就很难再彻底清除。因此,理论上最佳的免疫时段应该在致龋菌稳定定植前的幼儿1岁左右。(4)1岁左右的幼儿的黏膜免疫系统已经接近发育成熟,可以产生类似于成人的黏膜免疫反应。因此,防龋疫苗的原理可以总结为在变异链球菌感染窗口之前,幼儿黏膜免疫系统接近成熟的条件下,通过诱导致龋菌抗原特异性的分泌性IgA,干扰致龋菌在菌斑生物膜中的定植。

防龋疫苗的研究随着分子生物学、基因工程技术的发展经历了不同的阶段,包括全菌疫苗、亚单位疫苗、细菌活载体疫苗、多肽疫苗、DNA疫苗、转基因植物疫苗等多种类型。

1.1 全菌疫苗

早期免疫防龋研究主要采用了全菌疫苗,包括灭活疫苗和减毒活疫苗。1969年BOWEN采用变异链球菌全细胞静注免疫实验猴,结果显示猴龋病发病率下降,提出了免疫防龋的观点。TAUBMAN、McGHEE等^[5-6]研究发现在大鼠唾液腺区域注射灭活的变异链球菌细胞可以诱导唾液特异性抗体反应,产生防龋保护效力。后来有研究发现变异链球菌全细胞诱导的抗体可以与人心肌产生交叉反应,具有导致自身免疫性疾病的风险,因此全菌疫苗研究未能延续下去,中国学者没有在该领域上做深入研究。

1.2 亚单位疫苗

20世纪80年代开始,免疫防龋转入针对变异链球菌胞壁各种抗原的亚单位防龋疫苗的研究。以物理或化学的方法提取变异链球菌中特定的、能激发保护性免疫反应的抗原成分,如Ag I/II、GTF等用于疫苗制备。亚单位疫苗因为是单一抗原分子,其免疫原性较全菌疫苗弱。但亚单位疫苗的安全性较高,是唯一成功用于人体研究的防龋疫苗^[7]。樊明文课题组用纯化的Ag I/II与弗氏佐剂经皮下注射途径免疫小鼠,能够诱导产生抗Ag I/II的血清IgG和唾液IgA,证明Ag I/II是一种有效的免疫原^[8]。

利用基因重组技术将目的基因片段引入宿主菌、酵母或真核细胞基因内,对表达产物提纯,得到的只含有保护性抗原的纯化疫苗称为重组亚单位疫苗。姜广水课题组将重组的Ag I/II的唾液结合区(saliva-binding region,

SBR)与完全弗氏佐剂一起经颌下腺免疫小鼠,诱导产生了抗SBR的血清IgG和唾液IgA,说明应用重组的SBR蛋白作为亚单位疫苗具有诱导保护性抗体的能力^[9]。为了诱导更强的免疫反应,常将抗原片段与免疫佐剂偶联或者将不同的抗原片段偶联形成嵌合疫苗。岳松龄课题组将变异链球菌表面蛋白抗原P1与黏膜免疫佐剂霍乱毒素B亚单位(cholera toxin B subunit, CTB)重组为嵌合蛋白P1-CTB,经胃肠和鼻腔两种黏膜途径免疫口腔定植变异链球菌的大鼠后进行龋齿计分,发现P1-CTB经两种途径免疫后均明显降低了大鼠的龋齿水平,两种途径之间没有显著性差异^[10]。

1.3 细菌活载体疫苗

将Ag I/II和GTFs等抗原的基因克隆到原核表达质粒中,再将质粒克隆到载体菌中,由载体菌在体内携带和表达抗原。常用的载体菌有减毒鼠伤寒沙门菌(*Salmonella typhimurium*)和乳链球菌(*Streptococcus lactis*)。载体菌本身具有免疫刺激能力,且能够稳定表达抗原,持续给与机体抗原刺激,是该类型疫苗适合用于黏膜免疫的两大优势。我国学者在细菌活载体疫苗研究领域做出了突出的工作。

上世纪90年代,樊明文、凌均荣、刘建国等^[11-13]围绕基因重组乳链球菌防龋疫苗进行了系列的深入持久的研究,采用灌胃、皮下注射、黏膜下注射、静脉注射等免疫途径,在小鼠、大鼠、孕兔等动物模型上证明了基因重组乳链球菌的免疫原性和防龋保护效力。用携带变异链球菌Pac编码基因的重组乳链球菌防龋疫苗HL107口服免疫孕兔,结果孕兔血清和乳汁中特异性IgG水平明显升高。将HL107免疫定菌鼠,发现免疫组龋齿计分降低,唾液中的特异性sIgA及血清中的特异性IgG升高。胡晓莉等采用携带变异链球菌Pac分子A区片段的减毒鼠伤寒沙门氏菌SL3261(pET-17b/A),经口服、皮下、黏膜下等途径免疫定菌大鼠,发现重组减毒鼠伤寒沙门氏菌可在大鼠肠道较持久寄生,并能稳定地携带质粒,刺激血清IgG及唾液sIgA水平升高^[14]。

1.4 多肽疫苗

多肽疫苗是根据致龋菌毒力因子的重要免疫原性和功能区的氨基酸序列,人工合成的十到数十个氨基酸残基的短肽疫苗。编码Pac和GTF抗原的基因和

gtf

已被克隆,基因序列已知。Pac分子的N末端唾液结合区(SBR)、黏附功能区(816~1213位残基)、A区的T细胞和B细胞抗原决定簇是理想的候选多肽。GTF的催化区(CAT)、葡聚糖结合区(GLU)、高度保守的酶活性片段(GGY和AND)是理想的候选多肽。多肽疫苗仅为病原体

的单一保护性抗原或某一抗原决定簇,单纯以游离的多肽免疫动物,常不能产生理想的免疫效果,需将其结合至大分子载体上以增强免疫原性。中国学者对多肽防龋疫苗也做了一定探索。宋长征等^[15]合成了融有 GTF 催化和葡聚糖结合区的 27 个氨基酸残基的肽段,该肽段与大分子载体 BSA 偶联后经皮下免疫小鼠,小鼠血清中可以检测到特异性抗体,该免疫血清可以拮抗 GTF 的酶活性,并明显抑制变异链球菌的黏附。丁芸等^[16]合成了变异链球菌 GTF 第 549 ~ 567 位多肽序列 HDS,将其与大分子载体 DLH 偶联形成 HDS-DLH,通过腮腺区皮下免疫口腔定植变异链球菌的大鼠,证明 HDS-KLH 能刺激机体产生针对 GTF 的保护性免疫,并减少实验大鼠龋齿的发生。也有研究^[17]将 GTF 的催化活性区肽段与霍乱毒素 B 亚单位制成融合蛋白,免疫兔诱导了血清特异性抗体,或将 PAc 分子的两个肽段联接后免疫动物,比分别用单一肽段免疫所激发的抗 PAc IgA 抗体明显升高。

1.5 DNA 疫苗

基于基因工程的新型疫苗技术,将携带抗原基因的真核表达载体直接导入宿主细胞,促使细胞自主合成抗原蛋白,进而激活机体免疫系统产生保护性免疫应答,达到预防和治疗疾病的目的。DNA 疫苗具有以下优势:DNA 疫苗的本质是携带抗原基因的双链质粒 DNA,相对于传统的抗原制备,DNA 疫苗的构建和生产用时短,特别适用于应对突发公共卫生事件;质粒 DNA 性质稳定、保存运输无需严格的冷链;一个质粒 DNA 可插入多个抗原基因,制备多价疫苗;DNA 疫苗可以同时诱导细胞免疫和体液免疫,形成全面的免疫保护。DNA 疫苗的弱点在于免疫原性不强,特别是经黏膜途径免疫时需要借助于佐剂或载体。

我国学者率先在国际上开展防龋 DNA 疫苗研究并取得了丰硕成果。2002 年樊明文等^[18]报道用变异链球菌表面蛋白抗原的保守区 A-P 区构建 DNA 疫苗 pCIA-P,将其注射到定菌鼠的唾液腺内,鼠唾液和血清内的特异性抗体水平明显上升。其后又研制出针对变异链球菌 PAc 和 GTF 两种抗原的融合防龋 DNA 疫苗 pGLUA-P,动物实验证明 pGLUA-P 能有效降低动物龋齿水平^[19]。为了进一步提高疫苗免疫原性,该课题组将 PAc、gtfB-GLU 和靶向片段 CTLA4-Ig 整合至 pCI 质粒及 pVAX1 质粒,构建能引导质粒与树突状细胞表面 B7 分子结合的靶向融合 DNA 疫苗 pGJA-P 及 pGJA-P/VAX,通过一系列啮齿类或灵长类动物实验研究,靶向融合 DNA 疫苗可使血清及唾液特异性抗体水平升高,龋病患病率进一步下降^[20-21]。刘天佳课题组以 pcDNA3 为载体,构建了针对变异链球菌

PAc 抗原的防龋 DNA 疫苗 pcDNA3-pac、pcDNA3-pacA、pcDNA3-pacP,以及针对 GTF 抗原的防龋 DNA 疫苗 pcDNA3-gtfB,免疫小鼠和大鼠后检测到特异性抗体的产生,两种疫苗联合免疫产生的防龋效果高于单一疫苗免疫^[22-23]。刘建国课题组以聚乳酸乙醇酸-聚乙二醇-聚乳酸乙醇酸水凝胶作为载体,分别负载防龋 DNA 疫苗 pVAX1-SpaP/P 和 pVAX1-GbpA/GBD,通过股四头肌注射、口服、鼻腔滴注和颌下腺区皮下注射等四种途径免疫兔,均能诱导机体产生有效的免疫反应且维持较长时间^[24-25]。

1.6 转基因植物疫苗

通过植物基因工程技术,将编码保护性抗原的基因导入可食用植物细胞的基因组中,使抗原在植物可食用部位稳定地表达积累,机体可通过食用植物达到主动免疫的目的。转基因植物疫苗具有口服免疫接种方便、易保存及运输、低成本等优势,且植物细胞壁可以作为保护抗原免疫原性的天然屏障。转基因植物口服疫苗可以激活机体内黏膜免疫反应,产生特异性 IgA、IgG 抗体,发挥保护效力。

利用转基因烟草表达变异链球菌的 SpaA 蛋白,其含量占烟草蛋白总量的 0.02%,口服免疫小鼠可检测到唾液中抗 SpaA 的 sIgA。如何提高抗原表达量是转基因植物疫苗研究面临的主要挑战。刘建国课题组对转基因植物防龋疫苗进行了系列研究,培育了含有外源基因 pacA/ctxB 转基因番茄以及随后的含 APB-DOCK8 转基因番茄 T0、T1 代,分别口服免疫新西兰大白兔和 SD 大鼠后,均在动物体内检测到特异性抗体 sIgA 和 IgG,且抗体水平随免疫次数的增加而升高,达到峰值后开始下降,提示转基因番茄口服防龋疫苗具有免疫原性,可以诱导黏膜免疫应答^[26-27]。

2 被动免疫

2.1 单克隆抗体

单克隆抗体是由单一 B 细胞克隆产生的高度均一、仅针对某一特定抗原表位的抗体。产生单克隆抗体的 B 细胞克隆通常是由杂交瘤技术制备而来,简单来讲就是把具有分泌特异性抗体能力的致敏 B 细胞和具有无限繁殖能力的骨髓瘤细胞融合而成。谢佐理等^[28-29]较早开展单克隆抗体防龋研究,制备出抗变异链球菌 185 kD 表面蛋白抗原的单克隆抗体,涂擦于大鼠牙面后具有降低龋病发生的作用。张平等^[30]研究发现,抗远缘链球菌表面蛋白的单抗能显著抑制定菌鼠口内远缘链球菌的黏附,降低龋齿发生率。

2.2 鸡蛋黄抗体

抗原免疫母鸡后,将富集于鸡蛋黄中的特异性抗

体进行提取利用的生物技术产品。蛋黄中的主要抗体成分是一种禽类特有的免疫球蛋白—鸡蛋黄抗体(immunoglobulin of yolk, IgY), 与哺乳动物的IgG功能相似但结构不同。鸡蛋黄抗体具有以下优势: 获取鸡蛋黄抗体只需用目标抗原多次注射母鸡, 通过收蛋和简单的提取纯化即可获得90%以上纯度的IgY, 适合规模化生产; IgY在蛋黄中天然受到保护, 可以长时间保存; 与传统血清抗体可能涉及血液传播疾病不同, 用鸡蛋黄生产的抗体安全性更高。江千舟等采用变异链球菌GTF过表达株免疫母鸡后提取蛋黄中的IgY, 制成IgY抗体喷雾剂。以非特异性IgY抗体喷雾剂为对照, 对志愿者进行口腔喷雾。实验前、实验后1周、4周取样观察, 发现GTF过表达株IgY抗体可明显减少人牙菌斑内的变异链球菌数, 改变牙菌斑微生物组成^[31]。1999年美国率先生产出了抗变异链球菌IgY喷剂, 临床试验证实安全有效后很快上市销售。我国也有了抗变异链球菌IgY牙膏, 给成人志愿者使用IgY牙膏后评价了其防龋效果, 发现使用6个月后实验组和对照组间龋失补牙数无显著性差异, 使用1年及2年后实验组较对照组龋失补牙数明显降低, 在停用3个月后实验组较对照组的龋失补牙数仍有明显降低^[32]。260名3~4岁幼儿为研究对象评价该IgY牙膏对乳牙的防龋保护效果, 发现使用IgY牙膏1年后实验组与对照组间新增龋均、新增龋面均有显著性差异, 18个月后实验组与对照组间的发病率、新增龋均和新增龋面均有显著性差异^[33]。

2.3 牛奶抗体

用抗原免疫奶牛后, 牛奶中会产生特异性的抗体, 人通过饮用或者含漱牛奶可以获得抗体提供的被动免疫保护。MICHALEK等^[34]用4种血清型(b、c、d、g)的变异链球菌全细胞抗原超免疫奶牛, 奶牛的血清和乳清中均检测到特异性的IgG1抗体, 将乳清加入致龋饲料中喂食定植了变异链球菌或远缘链球菌的大鼠, 研究发现免疫组大鼠与对照组相比菌斑指数较低、菌斑中变异链球菌组细菌数目减少、同时龋活性降低。含Pac的富丙氨酸唾液黏附区(saliva-binding alanine-rich region of Pac, PacA)与GTF-I的葡聚糖结合区(glucan-binding domain, GB)的融合蛋白PacA-GB免疫奶牛, 将收集的牛奶给志愿者漱口, 可抑制变异链球菌在唾液和菌斑的定植以及降低唾液和菌斑中变异链球菌/总链球菌的比值。陈文霞等以GTF过表达株全菌疫苗免疫孕牛, 获取含有抗GTF抗体的牛乳清, 研究发现该牛乳清可以抑制GTF合成水不溶性葡聚糖, 并变抑制变异链球菌的蔗糖依赖性黏附^[35-36]。

2.4 转基因植物抗体

采用基因工程技术, 将特异性抗体分子编码基因整合到植物基因组中, 再用转基因植物表达的抗体进行局部免疫治疗。在烟草植物中表达抗变异链球菌Pac蛋白的分泌型抗体sIgA-G, 经重新组装的抗体活性可保持3 d, 用其刷牙2周, 抗变异链球菌定植效果可维持至少4个月, 应用于志愿者显示龋活性明显降低。之后美国利用转基因烟草生产抗变异链球菌Pac特异性sIgA的生物制剂, 被批准为医疗器械类产品并在欧洲上市。我国学者在该领域的研究较少。

3 从稳态医学角度看防龋疫苗

经典理论将龋病归因于细菌、饮食、宿主和时间等“四联因素”, 进一步深入研究发现机体的稳态系统在龋病的发生发展中发挥重要作用。在健康状态下, 唾液防御、菌群生态、再矿化体系、免疫防御等系统协同工作, 将菌斑-牙界面的pH、微生物组成和矿物平衡维持在正常范围。当宿主频繁大量摄入可发酵碳水化合物时, 可造成菌斑局部微环境改变, pH值下降, 产酸耐酸菌逐渐占据优势, 非耐酸菌数量下降, 即菌斑微生物的组成发生改变, 微生物多样性下降。另外, 可发酵碳水化合物被细菌分解后产生葡聚糖、果聚糖等胞外聚合物, 促进细菌聚集, 阻碍酸性产物扩散并削弱唾液的缓冲作用^[37]。如果一定时间内唾液防御、免疫防御、再矿化体系等不能逆转局部“酸化”的趋势, 菌斑稳态就会失衡, 导致龋病的发生或进展。从稳态医学的角度, 预防龋病应从降低致龋菌斑中的产酸菌数量、恢复健康菌斑的构成、维持动态平衡着手。免疫防龋能够针对性抑制产酸菌本身或其毒力因子, 不去干扰菌斑中其他常驻菌群, 有利于恢复菌斑稳态。

口腔内的免疫系统包括固有免疫系统(如黏膜屏障、黏膜分泌的溶菌酶和抗菌肽、吞噬细胞、自然杀伤细胞等)和适应性免疫系统(T细胞和B细胞介导的特异性的体液免疫和细胞免疫), 协同发挥免疫防御、免疫监视和免疫自稳(immune homeostasis)的作用。免疫自稳是免疫系统在有效清除病原体和异常细胞的同时精确维持自身耐受, 避免过度反应, 从而保障机体整体健康的一种动态平衡状态。机体通过免疫自稳识别“自我”与“非我”, 对“自我”采取免疫耐受, 对“非我”采取免疫防御和免疫监视。变异链球菌是口腔正常菌群的组成部分, 在低数量下与宿主维持动态平衡, 当唾液中的抗菌肽或分泌性IgA水平降低时对变异链球菌的抑制作用下降, 龋病发生风险增加; 在一定条件下口腔中的变异链球菌数量增多,

免疫系统会识别这种变化,唾液中的特异性抗体水平会升高。但建立在这种自然免疫条件下的抗体作用相对较弱、维持时间短,不足以清除致龋菌。应用防龋疫苗就是要打破免疫系统对口腔常驻菌的低反应性,产生更强的抗体保护作用,因此在疫苗设计和免疫策略上会有更高的要求。在疫苗设计上可以采取联合疫苗或多价疫苗,涵盖多个致病菌抗原,以扩大保护范围和提高免疫原性。为了突破黏膜免疫常见的免疫耐受现象,需要研制新型高效的黏膜佐剂和投递系统。为了满足疫苗的安全性和有效性,必须优化接种时机、接种次数、接种剂量等免疫方案。

4 免疫防龋前景展望

通常,针对急性传染病接种疫苗的目标是为个人提供近乎完全的保护,使其获得足够高的免疫力,从而打破传播链,使病原体不能在人群中维持播散。然而,龋病的生物学与急性感染不一样,可以想象通过接种疫苗无法实现对龋病的完全保护。然而,即使保护效力低至50%也会对疾病负担以及与之相关的社会和经济成本产生重大影响。特别是大部分龋齿发生在高危人群中,为这些人接种有效的疫苗将具有价值和意义。中国高氟区分布广泛,国际上常用的氟化水源控制龋病的方法在我国不能广泛应用,其他一些防龋措施如窝沟封闭,需要耗费大量的人力、物力,难以在所有地区特别是经济欠发达地区推广。因此通过免疫技术或产品抑制致龋菌的方法有可能成为中国龋病防治的重要补充。

主动免疫防龋已在大量的啮齿类和灵长类动物实验中取得了成功,几次小规模临床研究也显示出疫苗可以提高特异性的唾液sIgA水平,在一些个体中甚至干扰了致龋菌的定植。但任何疫苗在正式应用于人体之前都必须先进行临床研究以证实其在人体中使用的安全性和有效性,而防龋疫苗还缺乏这方面的研究资料,目前还需要较大规模、设计科学的临床研究进一步验证^[38]。被动免疫可以避开主动免疫可能存在的安全性问题,我国已有鸡蛋黄抗体牙膏用于成人和儿童,但要维持长时间的保护作用仍面临挑战。当前的免疫防龋研究在技术上需要一个突破,借助最新的生物材料技术,开发出适用于鼻黏膜免疫的佐剂和投递系统,将有可能极大提高疫苗的免疫原性和保护效力;在政策上需要一个共识,支持安全的免疫防龋产品进入临床研究。

* * *

作者贡献声明 许庆安负责初稿写作和审读与编辑写作,樊明文负责监

督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution XU Qingan is responsible for writing--original draft and writing--review and editing. FAN Mingwen is responsible for supervision and writing--review and editing. Both authors consented to the submission of the article to the Journal. Both authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests Both authors declare no competing interests.

参 考 文 献

- [1] 周学东. 牙体牙髓病学. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2020.
ZHOU X D. Cariology, operative dentistry and endodontics. 5th edition. Beijing: People's medical publishing house, 2020.
- [2] 陈万涛. 口腔临床免疫学. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
CHEN W T. Oral clinical immunology. Beijing: People's medical publishing house, 2024.
- [3] BOWEN W H. A vaccine against dental caries. A pilot experiment in monkeys (*Macaca irus*). *Br Dent J*, 1969, 126(4): 159-160.
- [4] 樊明文. 龋病与牙体修复学. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
FAN M W. Cariology and operative dentistry. Beijing: People's medical publishing house, 2024.
- [5] TAUBMAN M A, SMITH D J. Effects of local immunization with *Streptococcus mutans* on induction of salivary immunoglobulin A antibody and experimental dental caries in rats. *Infect Immun*, 1974, 9(6): 1079-1091. doi: 10.1128/iai.9.6.1079-1091.1974.
- [6] MCGHEE, MICHALEK S M, WEBB J, *et al*. Effective immunity to dental caries: protection of gnotobiotic rats by local immunization with *Streptococcus mutans*. *J Immunol*, 1975, 114(1 Pt 2): 300-305.
- [7] CHILDERS N K, TONG G, MITCHELL S, *et al*. A controlled clinical study of the effect of nasal immunization with a *S. mutans* antigen alone or incorporated into liposomes on induction of immune responses. *Infect Immun*, 1999, 67(2): 618-623. doi: 10.1128/IAI.67.2.618-623.1999.
- [8] 樊明文, 杜民权, 边专, 等. 变形链球菌表面蛋白质抗原 I / II 皮下免疫 BALB/c 小鼠的实验研究. *中华口腔医学杂志*, 1998, 33(3): 149-151.
FAN M W, DU M Q, BIAN Z, *et al*. The experimental study of immunization with purified surface protein antigen I / II from *Streptococcus mutans* in BALB/c mice. *Chin J Stomatol*, 1998, 33(3): 149-151.
- [9] 卢志山, 姜广水, 张兆莲, 等. 变形链球菌亚单位疫苗SBR制备及经颌下腺免疫小鼠的抗体应答. *山东大学学报(医学版)*, 2004, 42(1): 32-34. doi: 10.3969/j.issn.1671-7554.2004.01.010.
LU Z H, JIANG G S, ZHANG Z L, *et al*. Preparation of *Streptococcus mutans* SBR and its potential as subunit vaccine to elicit antibody responses in mice. *J Shandong Univ (Health Sci)*, 2004, 42(1): 32-34. doi: 10.3969/j.issn.1671-7554.2004.01.010.
- [10] 李富明, 罗宗莲, 周学东, 等. 变形链球菌表面蛋白 P1主动免疫防龋动物实验效果初步观察. *华西口腔医学杂志*, 1997, 15(1): 48-50.
LI F M, LUO Z L, ZHOU X D, *et al*. Preliminary observation of the effect of active immunization against dental caries in animals with *Streptococcus mutans* surface protein P1. *West Chin J Stomatol*, 1997, 15(1): 48-50.
- [11] 刘建国, 樊明文, 边专, 等. 基因重组乳链球菌防龋疫苗口服免疫孕兔的实验研究. *口腔医学纵横*, 1996, 12(4): 195-198. doi: 10.13701/j.cnki.kqxyj.1996.04.001.
LIU J G, FAN M W, BIAN Z, *et al*. Oral immunization with recombinant *S. lactis* carrying the *S. mutans* surface protein antigen gene in pregnant rabbits. *J compr Stomatol*, 1996, 12(4): 195-198. doi: 10.13701/j.cnki.

- kqxyj.1996.04.001.
- [12] 凌均荣, 樊明文. 基因重组乳链球菌防龋疫苗的研究Ⅷ. 基因重组乳链球菌免疫BALB/c鼠的实验研究. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 1997, 7(1): 4-8. doi: 10.15956/j.cnki.chin.j.conserv.dent.1997.01.002.
- LIN J Q, FAN M W. Study on the vaccine against dental caries of recombinant *Streptococcus lactis* and artificial active immunization VII. Artificial active immunization with vaccine against dental caries of generecombinant *S. lactis* in experimental animals. *Chin J Conserv Dent*, 1997, 7(1): 4-8. doi: 10.15956/j.cnki.chin.j.conserv.dent.1997.01.002.
- [13] 汪喻忠, 樊明文, 凌均荣, 等. 基因重组乳链球菌防龋疫苗免疫定菌鼠的实验研究. *口腔医学纵横*, 1998, 14(2): 71-74. doi: 10.13701/j.cnki.kqxyj.1998.02.003.
- WANG Y Z, FAN M W, LIN J Q, et al. Research of artificial active immunization with gene recombinant *Streptococcus lactis* vaccine against dental caries in gnotobiotic rats. *J compr Stomatol*, 1998, 14(2): 71-74. doi: 10.13701/j.cnki.kqxyj.1998.02.003.
- [14] 胡晓莉, 凌均荣, 陈罕. 减毒鼠伤寒沙门氏菌防龋疫苗免疫定菌鼠的实验研究. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2002, 12(8): 416-420. doi: 10.15956/j.cnki.chin.j.conserv.dent.2002.08.012.
- HU X L, LING J Q, CHEN H. Research of active immunization with recombinant avirulence *Salmonella typhimurium* vaccine against dental caries in gnotobiotic rats. *Chin J Conserv Dent*, 2002, 12(8): 416-420. doi: 10.15956/j.cnki.chin.j.conserv.dent.2002.08.012.
- [15] 宋长征, 赵建, 韩金祥, 等. 葡糖基转移酶合成肽疫苗的免疫原性研究. *中华口腔医学杂志*, 2002, 37(6): 459-462. doi: 10.3760/j.issn:1002-0098.2002.06.018.
- SONG C Z, ZHAO J, HAN J X, et al. Immunogenicity of a synthetic peptide vaccine from glucosyltransferase. *Chin J Stomatol*, 2002, 37(6): 459-462. doi: 10.3760/j.issn:1002-0098.2002.06.018.
- [16] 丁芸, 凌均荣, 陈罕. 葡糖基转移酶多肽疫苗HDS免疫大鼠的实验研究. *华西口腔医学杂志*, 2003, 21(5): 353-355. doi: 10.3321/j.issn:1000-1182.2003.05.006.
- DING Y, LING J Q, CHEN H. The study of peptide vaccine HDS from *Streptococcus mutans* glucosyltransferase. *West Chin J Stomatol*, 2003, 21(5): 353-355. doi: 10.3321/j.issn:1000-1182.2003.05.006.
- [17] LALOI P, MUNRO C L, JONES K R, et al. Immunologic characteristics of a *Streptococcus mutans* glucosyltransferase B sucrose-binding site peptide-cholera toxin B-subunit chimeric protein. *Infect Immun*, 1996, 64(1): 28-36. doi: 10.1128/iai.64.1.28-36.1996.
- [18] FAN M W, BIAN Z, PENG Z X, et al. A DNA vaccine encoding a cell-surface protein antigen of *Streptococcus mutans* protects gnotobiotic rats from caries. *J Dent Res*, 2002, 81(11): 784-787. doi: 10.1177/0810784.
- [19] GUO J H, JIA R, FAN M W, et al. Construction and immunogenic characterization of a fusion anti-carries DNA vaccine against PAC and glucosyltransferase I of *Streptococcus mutans*. *J Dent Res*, 2004, 83(3): 266-270. doi: 10.1177/154405910408300316.
- [20] XU Q A, YU F, FAN M, et al. Immunogenicity and protective efficacy of a targeted fusion DNA construct against dental caries. *Caries Res*, 2005, 39(5): 422-431. doi: 10.1159/000086851.
- [21] JIA R, GUO J H, FAN M W. Immunogenicity of CTLA4 fusion anti-carries DNA vaccine in rabbits and monkeys. *Vaccine*, 2006, 24(24): 5192-5200. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.03.090.
- [22] 曹福娟, 刘天佳, 杨德琴, 等. 变形链球菌重组质粒pCDNA3-pacA/pCDNA3-pacP免疫定菌鼠的龋齿记分研究. *华西医科大学学报*, 2002, 33(3): 347-349. doi: 10.3969/j.issn.1672-173X.2002.03.006.
- CAO F X, LIU T J, YANG D Q, et al. Vaccine of recombinant plasmid pCDNA3-pacA/pCDNA3-pacP against dental caries in gnotobiotic rats: Experimental caries score. *Journal of West China University of Medical Sciences*, 2002, 33(3): 347-349. doi: 10.3969/j.issn.1672-173X.2002.03.006.
- [23] 杨德琴, 刘天佳, 曹福娟, 等. 变形链球菌表面蛋白和葡糖基转移酶基因疫苗防龋动物实验: Keyes 龋齿记分研究. *实用口腔医学杂志*, 2004, 20(5): 589-593. doi: 10.3969/j.issn.1001-3733.2004.05.019.
- YANG D Q, LIU T J, CAO X F, et al. An experimental study on gene vaccines of *Streptococcus mutans* against dental caries in rats: Keyes caries score. *J Pract Stomatol*, 2004, 20(5): 589-593. doi: 10.3969/j.issn.1001-3733.2004.05.019.
- [24] 李虎, 管晓燕, 李敏, 等. 水凝胶负载pVAX1-SpaP/P防龋DNA疫苗以4种途径产生免疫效应. *中国组织工程研究*, 2022, 26(27): 4340-4345.
- LI H, GUAN X Y, LI M, et al. Hydrogel loaded anti-carries DNA vaccine pVAX1-SpaP/P produces immune effects in four ways. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2022, 26(27): 4340-4345.
- [25] 李虎, 管晓燕, 李敏, 等. 防龋基因疫苗pVAX1-GbpA/GBD缓释温敏型水凝胶不同途径免疫兔的效果研究. *口腔医学研究*, 2022, 38(7): 640-646. doi: 10.13701/j.cnki.kqxyj.2022.07.012.
- LI H, GUAN X Y, LI M, et al. DNA vaccine pVAX1-GbpA/GBD immunization of rabbits by different methods. *Journal of Oral Science Research*, 2022, 38(7): 640-646. doi: 10.13701/j.cnki.kqxyj.2022.07.012.
- [26] BAI G, TIAN Y, WU J, et al. Construction of a fusion anti-carries DNA vaccine in transgenic tomato plants for PACa gene and cholera toxin B subunit. *Biotechnol Appl Biochem*, 2019, 66(6): 924-929. doi: 10.1002/bab.1806.
- [27] 龙茜, 廖成成, 肖琳琳, 等. APB-DOCK8转基因番茄疫苗防龋的实验研究. *上海口腔医学*, 2023, 32(6): 561-567. doi: 10.19439/j.sjos.2023.06.00.
- LONG Q, LIAO C C, XIAO L L, et al. Experimental study of APB-DOCK8 transgenic tomato vaccine for caries prevention. *Shanghai Journal of Stomatology*, 2023, 32(6): 561-567. doi: 10.19439/j.sjos.2023.06.00.
- [28] 谢佐理, 岳松龄, 刘天佳, 等. 抗变形链球菌185-SA单克隆抗体的制备. *中华口腔医学杂志*, 1995, 30(3): 178-180.
- XIE Z L, YUE S L, LIU T J, et al. Preparation of monoclonal antibody against *Streptococcus mutans* 185-SA. *Chin J Stomatol*, 1995, 30(3): 178-180.
- [29] 谢佐理, 岳松龄, 刘天佳, 等. 抗变形链球菌单克隆抗体对大鼠免疫防龋作用的观察. *牙病防治杂志*, 1994, 2(1): 4-5.
- XIE Z L, YUE S L, LIU T J, et al. Observation of the anti caries effect of monoclonal antibodies against *Streptococcus mutans* in rats. *Journal of Dental Prevention and Treatment*, 1994, 2(1): 4-5.
- [30] 张平, 樊明文, 边专, 等. 单克隆抗体对茸毛链球菌粘附及龋病发生的影响. *中华口腔医学杂志*, 1999, 34(2): 109-111.
- ZHANG P, FAN M W, BIAN Z, et al. Effect of monoclonal antibody on the colonization of *Streptococcus sobrinus* and the development of dental caries in rats. *Chin J Stomatol*, 1999, 34(2): 109-111.
- [31] 江千舟, 樊明文, 边专. 特异性IgY抗体对人牙菌斑中变形链球菌的影响. *口腔医学研究*, 2006, 22(3): 243-245. doi: 10.3969/j.issn.1671-7651.2006.03.006.
- JIANG Q Z, FAN M W, BIAN Z, et al. Effects of specific IgY on *Mutans streptococci* in dental plaque. *Journal of Oral Science Research*, 2006, 22(3): 243-245. doi: 10.3969/j.issn.1671-7651.2006.03.006.
- [32] 曹立群, 苏剑生, 张懿. IgY牙膏防龋的临床效果观察. *同济大学学报(医学版)*, 2006, 27(3): 45-47. doi: 10.3969/j.issn.1008-0392.2006.03.012.
- CAO L Q, SU J S, ZHANG Y. Clinical observation on the anti caries effect of IgY toothpaste. *J Tongji Univ (Med Sci)*, 2006, 27(3): 45-47. doi: 10.3969/j.issn.1008-0392.2006.03.012.
- [33] 王祝玲, 王强. 抗龋IgY牙膏对乳牙防龋效果的临床研究. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2008, 18(6): 334-337. doi: 10.15956/j.cnki.chin.j.conserv.dent.2008.06.014.
- WANG Z L, WANG Q. Clinical study of anticaries IgY toothpaste in deciduous teeth caries prevention. *Chin J Conserv Dent*, 2008, 18(6): 334-337. doi: 10.15956/j.cnki.chin.j.conserv.dent.2008.06.014.
- [34] MICHALEK S M, GREGORY R L, HARMON C C, et al. Protection of gnotobiotic rats against dental caries by passive immunization with bovine milk antibodies to *Streptococcus mutans*. *Infect Immun*, 1987, 55(10): 2341-2347. doi: 10.1128/iai.55.10.2341-2347.1987.
- [35] 陈文霞, 樊明文, 边专, 等. 免疫乳清对葡萄糖基转移酶活性的影响. *中*

- 华口腔医学杂志, 2000, 35(6): 467-469. doi: [10.3760/j.issn:1002-0098.2000.06.022](https://doi.org/10.3760/j.issn:1002-0098.2000.06.022).
- CHEN W X, FAN M W, BIAN Z, *et al*. The effect of immune bovine whey on cell-associated glucosyltransferase activity of *Streptococcus mutans*. *Chin J Stomatol*, 2000, 35(6): 467-469. doi: [10.3760/j.issn:1002-0098.2000.06.022](https://doi.org/10.3760/j.issn:1002-0098.2000.06.022).
- [36] 樊明文, 陈文霞, 边专, 等. 免疫牛乳清对变形链球菌粘附的影响. *华西口腔医学杂志*, 2001, 19(2): 71-73. doi: [10.3321/j.issn:1000-1182.2001.02.001](https://doi.org/10.3321/j.issn:1000-1182.2001.02.001).
- FAN M W, CHEN W X, BIAN Z, *et al*. Effects of immune bovine whey on sucrose-dependent adherence of *Streptococcus mutans*. *West Chin J Stomatol*, 2001, 19(2): 71-73. doi: [10.3321/j.issn:1000-1182.2001.02.001](https://doi.org/10.3321/j.issn:1000-1182.2001.02.001).
- [37] VALM A M. The structure of dental plaque microbial communities in the transition from health to dental caries and periodontal disease. *J Mol Biol*, 2019, 431(16): 2957-2969. doi: [10.1016/j.jmb.2019.05.016](https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.05.016).
- [38] 许庆安. 防龋疫苗. *中国实用口腔科杂志*, 2012, 5(10): 591-594.

XU Q A. Vaccine against dental caries. *Chinese Journal of Practical Stomatology*, 2012, 5(10): 591-594.

(2025-12-07收稿, 2026-01-07修回)

编辑 吕 熙



开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0 国际许可协议 (CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2026 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*