

# 乳铁蛋白在口腔疾病防治中的作用机制及研究进展

姚良潼, 张锦焰\*

广西医科大学口腔医学院, 广西 南宁

收稿日期: 2026年3月3日; 录用日期: 2026年3月26日; 发布日期: 2026年4月8日

## 摘要

乳铁蛋白(Lactoferrin, LF)是一种具有抗菌、抗炎、免疫调节及促骨再生等多重活性的铁结合蛋白, 分布于唾液等多种体液中, 其安全性已获国际权威认可。近年研究表明, 乳铁蛋白在口腔疾病防治中具有重要应用潜力。本文系统综述其在龋病、牙周炎、骨修复、口腔肿瘤及口腔异味防治中的作用机制与研究进展。现有研究发现, 乳铁蛋白在龋病防治中通过螯合铁离子、破坏细胞膜及抑制细菌黏附等多重机制发挥抗菌作用; 在牙周炎中, 其不仅可通过调控NF- $\kappa$ B等通路减轻组织损伤, 还可作为生物标志物反映病情; 在骨修复方面, 乳铁蛋白能促进成骨、抑制破骨, 加速骨再生; 同时, 其通过调控肿瘤微环境及增强免疫监视抑制口腔肿瘤的进展, 并能降低挥发性硫化物浓度以改善口腔异味。尽管现有临床研究仍较缺乏, 但乳铁蛋白凭借其多靶点调控优势与生物安全性, 有望成为口腔疾病综合防治的新方向, 为功能性口腔材料的研发提供理论依据。

## 关键词

乳铁蛋白, 龋病, 牙周炎, 口腔鳞状细胞癌, 口腔异味

# Mechanism of Action and Research Progress of Lactoferrin in the Prevention and Treatment of Oral Diseases

Liangtong Yao, Jinyan Zhang\*

College of Stomatology, Guangxi Medical University, Nanning Guangxi

Received: March 3, 2026; accepted: March 26, 2026; published: April 8, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 姚良潼, 张锦焰. 乳铁蛋白在口腔疾病防治中的作用机制及研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1585-1592. DOI: 10.12677/acm.2026.1641394

## Abstract

Lactoferrin (LF) is an iron-binding protein with multiple biological activities, including antibacterial, anti-inflammatory, immunomodulatory, and pro-osteogenic effects. It is present in various body fluids, such as saliva and has been internationally recognized for its safety. Recent studies have highlighted the significant potential of lactoferrin in the prevention and treatment of oral diseases. This article systematically reviews the mechanisms and research progress of lactoferrin in the management of dental caries, periodontitis, bone repair, oral tumors, and halitosis. Current findings indicate that lactoferrin exerts antibacterial effects in caries prevention through multiple mechanisms, including iron ion chelation, cell membrane disruption, and inhibition of bacterial adhesion. In periodontitis, it not only alleviates tissue damage by regulating pathways, such as NF- $\kappa$ B but also serves as a biomarker reflecting disease status. In bone repair, lactoferrin promotes osteogenesis, inhibits osteoclast activity, and accelerates bone regeneration. Additionally, it suppresses the progression of oral tumors by modulating the tumor microenvironment and enhancing immune surveillance, while also reducing volatile sulfur compound concentrations to ameliorate halitosis. Although clinical studies remain limited, lactoferrin, with its multi-target regulatory advantages and biological safety, holds promise as a novel approach for the comprehensive management of oral diseases, providing a theoretical basis for the development of functional oral materials.

## Keywords

Lactoferrin, Dental Caries, Periodontitis, Oral Squamous Cell Carcinoma, Oral Malodor

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

乳铁蛋白(Lactoferrin, LF)是转铁蛋白家族中的一种铁结合蛋白, 分子量为 80 kDa, 含有 690 个氨基酸, 1939 年由 Sorensen 等从牛奶中分离而来, 1960 年 Johansson 等提取出人乳铁蛋白。乳铁蛋白广泛分布于生物体液中, 如乳汁、唾液、精液等, 也存在于黏膜表面和多形核白细胞的特定颗粒内, 具有抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗氧化、抗炎和免疫调节等作用[1]。在安全性方面, 重组人乳铁蛋白的安全性在动物实验中得到了验证[2], 对于新生仔猪, 含重组人乳铁蛋白的转基因牛乳可以提高其肠道免疫性且不产生过敏反应[3]。牛源性乳铁蛋白的安全性在国际上也得到认可。牛源性乳铁蛋白于 2001 年被美国食品药品监督管理局(US Food and Drug Administration, USFDA)批准其作为婴儿和成人食品添加剂和膳食补充剂的普遍安全成分(Generally Recognized as Safe, GRAS) [4], 2012 年被欧洲食品安全局(European Food Safety Authority, EFSA)批准为新型食品成分[5]。乳铁蛋白在医疗领域被广泛研究。有学者发现, 乳铁蛋白可以通过改善胆固醇代谢、抗氧化等途径防治动脉粥样硬化[6]。肠道稳态与糖尿病的发生密切相关, Peña-Juárez 等发现乳铁蛋白可以发挥抗炎、抗氧化、调控肠道微生态系等作用实现 2 型糖尿病的预防与病程控制[7]。近年来, 乳铁蛋白被广泛应用于各种口腔疾病的防治, 本文就乳铁蛋白在龋病、牙周炎、骨修复、肿瘤以及口腔异味的作用及其相关机制进行综述, 以期为开发基于乳铁蛋白的新型防治策略提供依据。

## 2. 乳铁蛋白在龋病防治中的作用机制及研究进展

龋病是一种在以细菌为主的多种因素影响下, 牙体硬组织发生慢性进行性破坏的疾病。四联因素学

说目前得到广泛认可, 该学说指出龋病的发生与细菌、食物、宿主和时间四大因素相关, 其中细菌是龋病发生的先决条件, 且以变异链球菌为主。变异链球菌具有较强的产酸和耐酸能力, 可黏附于牙齿表面形成牙菌斑生物膜, 并在代谢过程中产生酸性物质, 进而对牙齿造成破坏[8]。唾液作为口腔重要的防御屏障, 可通过润滑、清洁、缓冲、抗菌等多种途径维持口腔微生态平衡, 其中乳铁蛋白是唾液中重要的抗菌活性物质。目前学界普遍认为, 乳铁蛋白主要通过四种途径实现抗菌作用。铁是几乎所有细菌生长所必需的关键元素, 参与多种重要的代谢活动。乳铁蛋白具有强大的螯合铁离子的能力, 能够剥夺环境中的铁离子, 从而抑制细菌生长和生物膜形成, 这是乳铁蛋白主要的抗菌途径。其次, 乳铁蛋白与革兰阳性菌的磷壁酸和革兰阴性菌的脂多糖直接结合。这种结合导致细胞膜通透性的增加, 从而破坏细菌的完整性[9]。还有学者发现牛源性乳铁蛋白可通过阻止唾液凝集素与变异链球菌的细胞表面蛋白抗原结合, 抑制变异链球菌对生物薄膜的黏附[10]。此外, 乳铁蛋白还可通过自身的正电荷与细菌表面的负电荷结合, 中和细胞壁的部分负电性。这种中和作用为溶菌酶创造了条件, 使其能够顺利接触并酶解细菌细胞壁的肽聚糖[11]。为验证乳铁蛋白在体内环境中的抗龋效果, Velusamy 等构建乳铁蛋白基因敲除(LFKO)和野生型(WT)小鼠变异链球菌感染模型。结果显示, LFKO 组小鼠变异链球菌定植率更高、唾液 pH 更低、龋损更严重, 给予人乳铁蛋白后则无细菌定植和龋损发生, 该结果充分表明乳铁蛋白是抑制变异链球菌定植、抵御龋病发生的重要保护因子[12]。在人体研究中, 乳铁蛋白同样表现出与龋病发生密切相关的特征。有研究选取 5~8 岁患龋与无龋儿童各 17 名, 分析其口腔获得性膜并且检测唾液中溶菌酶、乳铁蛋白等保护性蛋白含量, 发现患龋儿童获得性膜内乳铁蛋白水平更高[13], 这可能是因为当龋病存在时, 机体增加了乳铁蛋白的含量来发挥其抗菌的保护作用, 以对抗导致龋病的病菌等有害因素, 是一种机体防御性反应, 提示我们乳铁蛋白不仅有抗菌作用, 而且可作为儿童龋病易感性的生物标志物。而 Moslemi 等对低龄儿童龋(Early Childhood Caries, ECC)患儿与无龋儿童的对比研究则发现, ECC 患儿唾液中溶菌酶和乳铁蛋白水平均显著降低[14], 提示乳铁蛋白的基础表达水平不足可能是乳牙患龋的危险因素。基于乳铁蛋白的抗菌能力, 近年来越来越多学者致力于开发抗菌效果更强的新型材料。Habibi 等制备纳米脂质体包埋的乳铁蛋白, 发现其较游离乳铁蛋白更能有效抑制变异链球菌生物膜形成、减少乳酸产量, 抗龋效果显著提升[15]。纳米脂质体包埋的乳铁蛋白有望与其他防龋策略联合应用以增强效果, 但其体内稳定性、临床适用性及长期安全性仍有待进一步的研究。

### 3. 乳铁蛋白在牙周炎防治中的作用机制及临床价值

牙周炎是发生在牙周支持组织的慢性进行性感染性疾病, 患者早期可出现牙龈红肿, 随着牙周组织破坏程度加重, 可逐渐出现疼痛、咀嚼不适、牙松动甚至牙脱落等症状。目前学界普遍认可, 口腔细菌感染是牙周炎发生的始动因素, 而宿主的易感性则是决定牙周炎进展速度与严重程度的关键因素。牙龈卟啉单胞菌、伴放线聚集杆菌、福赛坦氏菌对于牙周炎的致病作用是得到充分证实的, 其可通过定植于宿主口腔, 繁殖、释放毒素以及免疫逃逸持续损伤牙周支持组织, 进而诱发并加重牙周慢性炎症反应。作为口腔防御系统的重要活性物质, 乳铁蛋白在阻止牙周炎发生发展过程中具有重要意义。一方面乳铁蛋白具有抗菌活性, 通过螯合铁的作用夺取细菌生存繁殖所必需的铁离子, 抑制牙周致病菌的定植与生长[16]; 另一方面, 乳铁蛋白及其衍生肽具有显著的抗炎活性, 可通过调控炎症信号通路减轻牙周组织损伤。核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 通路是调控炎症反应的核心通路, 乳铁蛋白可通过降低肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素  $1\beta$  (interleukin- $1\beta$ , IL- $1\beta$ ) 等促炎细胞因子水平, 同时抑制核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白激酶  $\beta$  (inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B kinase  $\beta$ , IKK- $\beta$ )、磷酸化核因子  $\kappa$ B 抑制蛋白(phosphorylated inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B, p-I $\kappa$ B)及 NF- $\kappa$ B 的活性, 干扰 NF- $\kappa$ B 通路上下游信号传导, 进而调节炎症反应, 在牙周炎的预防与治疗中发挥作用[17]。近年,

有研究发现乳铁蛋白可能通过下调 Toll 样受体 2-核因子  $\kappa$ B-核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (Toll-like receptor 2-nuclear factor- $\kappa$ B-nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, TLR2-NF- $\kappa$ B-NLRP3)通路的蛋白表达, 减少炎症反应的启动和炎症因子的释放, 为牙周炎抗炎治疗提供了新的理论依据[18]。此外, 乳铁蛋白还可以作为牙周炎病情评估与疗效监测的潜在生物标志物, 其在唾液或龈沟液中的表达水平可客观反映牙周炎的病变程度。张淑华等将老年慢性牙周炎患者按病情分为轻、中、重度三组并设健康对照, 检测治疗前后龈沟液中乳铁蛋白及 TNF- $\alpha$ 、IL-6、hs-CRP (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)水平。结果显示, 治疗前重度患者乳铁蛋白水平显著高于其他组, 且与牙周临床指标、炎症因子均呈正相关, 治疗后乳铁蛋白水平明显下降[19]。另一项临床研究中也得到一致结论[20]。综上所述, 乳铁蛋白是参与牙周炎防治的关键分子, 既可通过多途径发挥抗菌、抗炎作用阻碍牙周炎的发生发展, 又可作为客观指标反映牙周炎的严重程度以及监测临床疗效, 在牙周炎的临床诊疗中有广阔的应用前景。

#### 4. 乳铁蛋白在骨修复中的作用机制及研究进展

乳铁蛋白是调控骨代谢、促进骨修复的关键生物活性因子, 既能促进成骨样细胞的增殖和分化, 上调成骨相关基因的表达, 又可有效抑制破骨细胞的形成, 减少骨吸收。乳铁蛋白发挥促进骨修复作用的核心受体为低密度脂蛋白受体相关蛋白(Low-density lipoprotein Receptor-related Protein, LRP), 它是一种广泛表达于生物细胞表面的大分子量跨膜受体, 如在血管平滑肌细胞、神经细胞、成纤维细胞、巨噬细胞、肝细胞、脂肪细胞、肿瘤细胞等多种细胞中均有表达[21], 其中低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (LRP1) 是 LRP 受体家族中的主要亚型, 其可通过启动下游有丝分裂信号通路介导乳铁蛋白的成骨效应。Naot 等的研究发现 LRP1 通过内吞作用以及诱导 P42/44 蛋白激酶磷酸化从而介导成骨细胞的有丝分裂信号, 且二者相互独立, 互不影响, 即有丝分裂的传导不需要内吞作用[22]。在生物活性方面, 纯化的、重组的牛源性乳铁蛋白(bovine Lactoferrin, bLF)与人源性乳铁蛋白对骨细胞的调控作用类似, 均可强效促进成骨细胞的合成代谢、分化及抗凋亡, 同时抑制破骨细胞的活性[23]。体外细胞实验进一步明确了乳铁蛋白的量效关系, 乳铁蛋白浓度为 100  $\mu$ g/ml 时, 其促进成骨细胞增殖作用最强, 但随着浓度升高, 乳铁蛋白促进成骨细胞的增殖作用受到抑制, 且该抑制作用呈时间依赖性[24]。体内动物实验与临床研究验证了乳铁蛋白的骨修复效果。Gao 等在评估乳铁蛋白局部应用对骨再生的疗效实验中, 对右顶骨术后缺陷的大鼠使用含不同浓度牛乳铁蛋白的胶原凝胶移植缺损, 结果显示使用牛乳铁蛋白组含骨量更多, 证实了牛乳铁蛋白能促进骨再生[25]。临床研究中, Calvani 等对患有双磷酸盐相关颌骨坏死(Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw, BRONJ)的患者术后使用浸有牛源性乳铁蛋白溶液的无菌纱布干预, 结果显示患者伤口闭合的时间显著缩短, 说明牛源性乳铁蛋白可促进颌骨病理性缺损的临床愈合[26]; 除了促进成骨细胞的增殖分化、上调相关基因的表达之外, 乳铁蛋白还可通过抑制破骨细胞的形成来减少骨吸收, 进一步强化骨修复效果。Naot 等的在鼠骨髓培养实验中发现, 当乳铁蛋白的浓度为 100  $\mu$ g/ml 时, 破骨细胞的形成被显著抑制, 且乳铁蛋白能以剂量依赖的形式有效抑制破骨细胞的形成[22]。综合以上实验, 乳铁蛋白可通过促进成骨和抑制破骨的双重调控机制, 在体内外发挥强大的骨形成能力, 是具有临床转化价值的骨生长因子。基于其优异的骨修复特性, 乳铁蛋白在口腔骨组织再生领域的应用前景尤为广阔, 如在牙周炎患者的口腔中局部使用乳铁蛋白可减轻牙槽骨的吸收, 改善牙周附着水平, 有利于牙周炎的骨保护; 此外, 局部或全身应用乳铁蛋白还可加速骨再生、缩短植骨的吸收周期, 为颌骨缺损修复及骨移植术的优化提供新方向。

#### 5. 乳铁蛋白在抗肿瘤中的作用机制及研究进展

综合来看, 乳铁蛋白通过多种机制发挥抗肿瘤的作用, 具体包括直接杀伤癌细胞[27]、诱导肿瘤细胞

周期阻滞及促凋亡[28]、减少肿瘤周围的新生血管[29]、通过螯合铁作用,造成肿瘤细胞的铁剥夺,从而减少氧化应激并抑制癌变[30]以及诱导免疫应答和炎症反应等。尽管乳铁蛋白抗肿瘤的机制各异,但是总体来看均指向调节肿瘤周围的微环境、干扰肿瘤细胞的正常代谢以及增强机体对肿瘤细胞的免疫监视这三个核心功能。口腔鳞状细胞癌(Oral Squamous Cell Carcinoma, OSCC)是临床常见的口腔恶性肿瘤,探寻安全有效的 OSCC 防治手段极为重要。在调节肿瘤微环境方面, Chea 等的研究首次证实牛源性乳铁蛋白通过哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/核糖体 S6 蛋白激酶(mammalian Target Of Rapamycin/ribosomal protein S6 kinase, mTOR/S6K)和酪氨酸激酶/信号转导与转录激活因子 3 (Janus Kinase/signal transducer and Activator of Transcription 3, JAK/STAT3)通路选择性地抑制 OSCC 细胞的增殖并促进其凋亡[31]。乳铁蛋白可以与肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 6, TRAF6)结合,通过 NF- $\kappa$ B 通路[32]或阻断血管内皮生长因子受体 2/血管内皮生长因子 A (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2/Vascular Endothelial Growth Factor A, VEGFR2/VEGFA)通路来抑制肿瘤血管生成,进而使癌细胞获取营养物质受限。另一方面, Wolf 等提出乳铁蛋白对人和小鼠细胞系的生长抑制作用中呈剂量依赖性,其可通过下调细胞周期蛋白 D1 的表达,诱导肿瘤细胞 G1-G0 的生长阻滞[28]。在免疫调节方面,乳铁蛋白可以有效激活机体的抗肿瘤免疫应答。研究表明向携带肿瘤或未接种的小鼠口服重组人乳铁蛋白可使小鼠肠管中白细胞介素 18 (Interleukin-18, IL-18)的产生显著增加,全身自然杀伤细胞(Natural Killer cell, NK 细胞)活化以及血液循环中的 CD8+T 淋巴细胞扩增,显著提升荷瘤小鼠的抗肿瘤免疫活性,因此重组人乳铁蛋白被认为是一种具有前景的免疫调节抗癌药物[33]。此外,乳铁蛋白能通过抗氧化作用减少 DNA 损伤、特异性激活 p53 抑癌基因、抑制促炎性因子 NF- $\kappa$ B 通路和减少细胞因子(如 IL-6)的产生而发挥抑制癌症发展的作用[30] [34]。上皮间质转化是 OSCC 侵袭和转移的生物过程,研究发现牛源性乳铁蛋白可以将梭形间充质细胞转化为立方上皮细胞,并增强细胞中膜结合 E-钙粘蛋白的活性实现上皮间质转化,恢复上皮的特性[35],这为 OSCC 的治疗提供了新思路,并且乳铁蛋白在发挥其抗肿瘤效应的同时对正常的细胞毒性较小,具有良好的生物安全性。

## 6. 乳铁蛋白在口腔异味防治中的作用机制及研究进展

口腔异味对于人们的社交生活、心理健康有一定影响,临床上有不少患者因为口腔异味前来就诊。口腔异味的病因复杂,主要与舌苔、慢性牙周炎和龋病相关微生物分解蛋白质产生挥发性硫化物如硫化氢、甲硫醇有关[36],慢性鼻窦炎、胃食管反流病等口外因素也可诱发或加重口腔异味[37]。清洁口腔是改善口腔异味的重要方法,临床上氯己定因其广谱抗菌作用被用以治疗口腔异味,但长期使用会引起如牙齿变色、味觉改变等副作用,且在某些剂量下会对人体产生一定毒性作用[38],因此,寻找安全性更高、副作用更低的药物具有必要性。近年来,乳铁蛋白在口腔异味干预中的作用逐渐受到关注,多项研究发现其具有改善口腔异味的潜在价值。Manabu Nakano 等通过气相色谱法监测服用含 20 mg 乳铁蛋白、2.6 mg 乳过氧化氢酶及 2.6 mg 葡萄糖氧化酶含片后 10 分钟、30 分钟受试者的口腔中挥发性硫化物的浓度,发现服药后实验组的挥发性硫化物浓度显著低于安慰剂组,提示乳铁蛋白可能通过降低挥发性硫化物浓度发挥抗口腔异味作用[39]。Kouchirou Shin 等探究了含乳铁蛋白和乳过氧化氢酶的含片对口腔异味以及唾液中细菌的影响,结果显示实验组口服该含片后口腔中甲硫醇水平在 10 分钟内降至嗅觉阈值范围以下,且效果可持续至少 2 小时,相比于安慰剂组,虽然唾液细菌总数不变,但实验组在服药后两小时检测到特定细菌类群的拷贝数下降[36],这提示乳铁蛋白不仅可以降低口腔中的挥发性硫化物浓度,还可以发挥抑菌作用,对特定口腔菌群产生选择性抑制。

## 7. 乳铁蛋白防治口腔疾病的共性作用机制

综上所述可以看出,乳铁蛋白防治口腔疾病的共性作用机制,核心在于通过多靶点协同调控口腔微环境

稳态, 主要包含螯合铁离子与关键信号轴阻断两大相互关联的作用路径: 一方面, 乳铁蛋白凭借其强大的铁结合能力, 可高效螯合口腔微环境中的游离铁及病原微生物、肿瘤细胞可利用的铁离子, 通过营养剥夺效应直接抑制病原微生物的增殖与毒力因子表达, 同时干扰肿瘤细胞的能量代谢与 DNA 合成, 从营养代谢层面重塑口腔微环境的生存适配性; 另一方面, 乳铁蛋白能够靶向阻断 NF- $\kappa$ B 等与口腔炎症及肿瘤发生发展密切相关的关键信号轴, 通过“阻断信号轴传递 - 多靶点抑制下游促炎/促肿瘤因子表达 - 调控细胞行为”的级联效应, 减少了促炎细胞因子的过度分泌与免疫细胞浸润, 缓解炎症性组织损伤, 同时有效抑制肿瘤细胞的增殖, 并下调血管内皮生长因子等促血管生成因子, 阻断肿瘤微环境的营养供应与侵袭能力。两种机制并非孤立发挥作用, 而是从营养限制与分子信号干预两个维度协同作用, 共同指向“口腔微环境重塑”这一核心目标, 最终实现抑制炎症、抗肿瘤等口腔疾病防治的共性效应, 这一核心逻辑也为乳铁蛋白在口腔疾病预防与治疗中的临床转化及联合治疗策略提供了重要的理论支撑。

## 8. 总结与展望

近年来, 乳铁蛋白在口腔医学领域的研究日趋深入, 针对龋病, 其可通过螯合铁离子、破坏细胞膜完整性、抑制细菌对生物膜的黏附以及中和细菌细胞壁的负电荷发挥抗菌作用, 从而起到抗龋的效果; 在牙周炎的防治中, 乳铁蛋白通过调控多种通路发挥抗菌及抗炎作用, 还能作为生物标志物客观反映牙周炎的病变程度以及治疗疗效; 乳铁蛋白还可以促进成骨细胞的增殖和分化以及抑制破骨细胞的形成, 在骨缺损修复方面发挥重要作用; 在抗肿瘤方面, 乳铁蛋白可以直接通过杀伤癌细胞、阻滞肿瘤细胞分裂周期及促凋亡、减少肿瘤周围的新生血管等途径实现对口腔肿瘤的控制; 此外, 乳铁蛋白可通过降低口腔中挥发性硫化物的浓度以及发挥抑菌作用来改善口腔异味。尽管乳铁蛋白在这几种常见口腔疾病中的作用机制已得到较全面的认识, 但现有研究多以体外细胞实验与动物实验为主, 大样本、高质量的临床研究仍较为匮乏, 其在临床应用上稳定性与治疗效果仍不明确。基于当前研究瓶颈与临床实际需求, 未来研究应聚焦临床转化这一核心目标, 通过多中心随机对照临床试验, 明确乳铁蛋白在不同口腔疾病中的有效剂量, 探索基因型差异对治疗效果的影响, 为其临床应用提供循证医学证据。依托多组学整合分析技术, 深入解析乳铁蛋白介导信号传导的受体机制及其调控骨代谢、抗炎的分子网络, 挖掘其作为口腔疾病早期诊断及疗效监测的新型生物标志物。优化制剂研发策略, 构建纳米载体等靶向控释递送系统, 提升乳铁蛋白在口腔复杂环境中的稳定性。期待未来开发出更加安全有效的乳铁蛋白相关制剂, 与现有口腔疾病治疗策略联合, 为口腔疾病的早防早治提供安全高效的新型方案。

## 基金项目

2024 年度大学生创新训练计划项目(编号: S202410598221)。

## 参考文献

- [1] Rizzi, M., Manzoni, P., Germano, C., Quevedo, M.F. and Sainaghi, P.P. (2025) Lactoferrin, a Natural Protein with Multiple Functions in Health and Disease. *Nutrients*, **17**, Article No. 3403. <https://doi.org/10.3390/nu17213403>
- [2] Vishwanath-Deutsch, R., Dallas, D.C., Besada-Lombana, P., Katz, L., Conze, D., Kruger, C., et al. (2024) A Review of the Safety Evidence on Recombinant Human Lactoferrin for Use as a Food Ingredient. *Food and Chemical Toxicology*, **189**, Article ID: 114727. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2024.114727>
- [3] Li, Q., Hu, W., Zhao, J., Wang, J., Dai, Y., Zhao, Y., et al. (2014) Supplementation Transgenic Cow's Milk Containing Recombinant Human Lactoferrin Enhances Systematic and Intestinal Immune Responses in Piglets. *Molecular Biology Reports*, **41**, 2119-2128. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3061-5>
- [4] Conesa, C., Bellés, A., Grasa, L. and Sánchez, L. (2023) The Role of Lactoferrin in Intestinal Health. *Pharmaceutics*, **15**, Article No. 1569. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15061569>
- [5] Ashraf, M.F., Zubair, D., Bashir, M.N., Alagawany, M., Ahmed, S., Shah, Q.A., et al. (2023) Nutraceutical and Health-

- Promoting Potential of Lactoferrin, an Iron-Binding Protein in Human and Animal: Current Knowledge. *Biological Trace Element Research*, **202**, 56-72. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03658-4>
- [6] Chen, C., Lu, M., Zhang, Z. and Qin, L. (2022) The Role of Lactoferrin in Atherosclerosis. *BioMetals*, **36**, 509-519. <https://doi.org/10.1007/s10534-022-00441-1>
- [7] Peña-Juárez, M.C., Guadarrama-Escobar, O.R., Serrano-Castañeda, P., Méndez-Albores, A., Vázquez-Durán, A., Vera-Graziano, R., *et al.* (2024) Synergistic Effect of Retinoic Acid and Lactoferrin in the Maintenance of Gut Homeostasis. *Biomolecules*, **14**, Article No. 78. <https://doi.org/10.3390/biom14010078>
- [8] Zheng, T., Jing, M., Gong, T., Yan, J., Wang, X., Xu, M., *et al.* (2023) Regulatory Mechanisms of Exopolysaccharide Synthesis and Biofilm Formation in *Streptococcus mutans*. *Journal of Oral Microbiology*, **15**, Article ID: 2225257. <https://doi.org/10.1080/20002297.2023.2225257>
- [9] Krupińska, A.M. and Bogucki, Z. (2021) Clinical Aspects of the Use of Lactoferrin in Dentistry. *Journal of Oral Biosciences*, **63**, 129-133. <https://doi.org/10.1016/j.job.2021.02.005>
- [10] Vellyagounder, K., Bahdila, D., Pawar, S. and Fine, D. (2018) Role of Lactoferrin and Lactoferrin-Derived Peptides in Oral and Maxillofacial Diseases. *Oral Diseases*, **25**, 652-669. <https://doi.org/10.1111/odi.12868>
- [11] 周恬, 康娜. 乳铁蛋白在口腔领域的研究进展[J]. 口腔医学研究, 2019, 35(8): 730-733.
- [12] Velusamy, S., Markowitz, K., Fine, D. and Vellyagounder, K. (2016) Human Lactoferrin Protects against *Streptococcus mutans*-Induced Caries in Mice. *Oral Diseases*, **22**, 148-154. <https://doi.org/10.1111/odi.12401>
- [13] Hertel, S., Hannig, C. and Sterzenbach, T. (2023) The Abundance of Lysozyme, Lactoferrin and Cystatin S in the Enamel Pellicle of Children—Potential Biomarkers for Caries? *Archives of Oral Biology*, **146**, Article ID: 105598. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2022.105598>
- [14] Moslemi, M., Sattari, M., Kooshki, F., Fotuhi, F., Modarresi, N., Khalili Sadrabad, Z., *et al.* (2015) Relationship of Salivary Lactoferrin and Lysozyme Concentrations with Early Childhood Caries. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*, **9**, 109-114. <https://doi.org/10.15171/joddd.2015.022>
- [15] Habibi, P., Yazdi, F.T., Mortazavi, S.A. and Farajollahi, M.M. (2022) Effects of Free and Nano-Encapsulated Bovine Lactoferrin on the Viability and Acid Production by *Streptococcus mutans* Biofilms. *Letters in Applied Microbiology*, **75**, 689-698. <https://doi.org/10.1111/lam.13796>
- [16] Rosa, L., Cutone, A., Lepanto, M., Paesano, R. and Valenti, P. (2017) Lactoferrin: A Natural Glycoprotein Involved in Iron and Inflammatory Homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article No. 1985. <https://doi.org/10.3390/ijms18091985>
- [17] 林彩, 陈彬, 白国辉. 免疫乳在牙周炎治疗中的应用前景[J]. 临床口腔医学杂志, 2025, 41(8): 498-501.
- [18] 徐俊峰, 徐婉君, 董艳蓉, 等. 乳铁蛋白治疗牙周炎的炎症免疫机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(15): 2086-2092.
- [19] 张淑华, 陈丽, 张中月, 等. 老年慢性牙周炎患者龈沟液  $\beta$ -catenin、MMP-2、乳铁蛋白水平变化及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(1): 78-81.
- [20] 张婧, 汪静. 慢性牙周炎患者龈沟液 LF、Shh 蛋白、TREM-1 水平与牙周临床指标和炎症因子的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(13): 1859-1863.
- [21] He, Z., Wang, G., Wu, J., Tang, Z. and Luo, M. (2021) The Molecular Mechanism of LRP1 in Physiological Vascular Homeostasis and Signal Transduction Pathways. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **139**, Article ID: 111667. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111667>
- [22] Naot, D., Grey, A., Reid, I.R. and Cornish, J. (2005) Lactoferrin—A Novel Bone Growth Factor. *Clinical Medicine & Research*, **3**, 93-101. <https://doi.org/10.3121/cmr.3.2.93>
- [23] Cornish, J., Callon, K.E., Naot, D., Palmano, K.P., Banovic, T., Bava, U., *et al.* (2004) Lactoferrin Is a Potent Regulator of Bone Cell Activity and Increases Bone Formation *in Vivo*. *Endocrinology*, **145**, 4366-4374. <https://doi.org/10.1210/en.2003-1307>
- [24] 陈霞霞, 姚琼华, 林滢, 等. 乳铁蛋白促进成骨细胞增殖的最佳浓度及促进分化的最佳时间[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(2): 142-146.
- [25] Gao, R., Watson, M., Callon, K.E., Tuari, D., Dray, M., Naot, D., *et al.* (2018) Local Application of Lactoferrin Promotes Bone Regeneration in a Rat Critical-Sized Calvarial Defect Model as Demonstrated by Micro-CT and Histological Analysis: Local Lactoferrin Promotes Bone Regeneration. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, **12**, e620-e626. <https://doi.org/10.1002/term.2348>
- [26] Calvani, F., Cutone, A., Lepanto, M.S., Rosa, L., Valentini, V. and Valenti, P. (2018) Efficacy of Bovine Lactoferrin in the Post-Surgical Treatment of Patients Suffering from Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: An Open-Label Study. *BioMetals*, **31**, 445-455. <https://doi.org/10.1007/s10534-018-0081-y>

- [27] Ramírez-Sánchez, D.A., Arredondo-Beltrán, I.G., Canizalez-Roman, A., Flores-Villaseñor, H., Nazmi, K., Bolscher, J.G.M., *et al.* (2021) Bovine Lactoferrin and Lactoferrin Peptides Affect Endometrial and Cervical Cancer Cell Lines. *Biochemistry and Cell Biology*, **99**, 149-158. <https://doi.org/10.1139/bcb-2020-0074>
- [28] Wolf, J.S., Li, G., Varadhachary, A., Petrak, K., Schneyer, M., Li, D., *et al.* (2007) Oral Lactoferrin Results in T Cell—Dependent Tumor Inhibition of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma *in Vivo*. *Clinical Cancer Research*, **13**, 1601-1610. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-2008>
- [29] Li, H., Li, M., Luo, C., Wang, J. and Zheng, N. (2017) Lactoferrin Exerts Antitumor Effects by Inhibiting Angiogenesis in a HT29 Human Colon Tumor Model. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **65**, 10464-10472. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b03390>
- [30] Bolesławska, I., Bolesławska-Król, N., Jakubowski, K., Przysławski, J. and Drzymała-Czyż, S. (2025) Lactoferrin—A Regulator of Iron Homeostasis and Its Implications in Cancer. *Molecules*, **30**, Article No. 1507. <https://doi.org/10.3390/molecules30071507>
- [31] Chea, C., Miyauchi, M., Inubushi, T., Febriyanti Ayuningtyas, N., Subarnhesaj, A., Nguyen, P.T., *et al.* (2018) Molecular Mechanism of Inhibitory Effects of Bovine Lactoferrin on the Growth of Oral Squamous Cell Carcinoma. *PLOS ONE*, **13**, e0191683. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191683>
- [32] Ayuningtyas, N.F., Chea, C., Ando, T., Sanninggar, K.E., Tanimoto, K., Inubushi, T., *et al.* (2023) Bovine Lactoferrin Suppresses Tumor Angiogenesis through NF- $\kappa$ B Pathway Inhibition by Binding to TRAF6. *Pharmaceutics*, **15**, Article No. 165. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010165>
- [33] Varadhachary, A., Wolf, J.S., Petrak, K., O'Malley, B.W., Spadaro, M., Curcio, C., *et al.* (2004) Oral Lactoferrin Inhibits Growth of Established Tumors and Potentiates Conventional Chemotherapy. *International Journal of Cancer*, **111**, 398-403. <https://doi.org/10.1002/ijc.20271>
- [34] Pan, S., Weng, H., Hu, G., Wang, S., Zhao, T., Yao, X., *et al.* (2021) Lactoferrin May Inhibit the Development of Cancer via Its Immunostimulatory and Immunomodulatory Activities. *International Journal of Oncology*, **59**, Article No. 85. <https://doi.org/10.3892/ijo.2021.5265>
- [35] Chea, C., Miyauchi, M., Inubushi, T., Okamoto, K., Haing, S., Nguyen, P.T., *et al.* (2018) Bovine Lactoferrin Reverses Programming of Epithelial-to-Mesenchymal Transition to Mesenchymal-to-Epithelial Transition in Oral Squamous Cell Carcinoma. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **507**, 142-147. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.10.193>
- [36] Shin, K., Yaegaki, K., Murata, T., Ii, H., Tanaka, T., Aoyama, I., *et al.* (2010) Effects of a Composition Containing Lactoferrin and Lactoperoxidase on Oral Malodor and Salivary Bacteria: A Randomized, Double-Blind, Crossover, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Clinical Oral Investigations*, **15**, 485-493. <https://doi.org/10.1007/s00784-010-0422-x>
- [37] Hu, Y., Zhao, Z. and Lian, B. (2025) Genomic Structural Equation Modeling Identifies Shared Genetic Architecture and Novel Loci for Halitosis. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 36405. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-20316-y>
- [38] Phuong Tran, T.T., Le, L.N., Van Tran, T. and Vu Pham, T.A. (2025) Acute Oral Toxicity and Mucosal Irritation of a Mouthwash Containing Chlorhexidine and Chlorine Dioxide in Animal Models. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, **15**, 770-774. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2025.04.013>
- [39] Nakano, M., Shimizu, E., Wakabayashi, H., Yamauchi, K. and Abe, F. (2016) A Randomized, Double-Blind, Crossover, Placebo-Controlled Clinical Trial to Assess Effects of the Single Ingestion of a Tablet Containing Lactoferrin, Lactoperoxidase, and Glucose Oxidase on Oral Malodor. *BMC Oral Health*, **16**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0199-7>