

硒在口腔疾病中的作用机制及治疗策略研究进展

任伟南¹, 张武^{2*}

¹暨南大学口腔医学院, 广东 广州

²暨南大学附属第一医院口腔科, 广东 广州

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年4月9日

摘要

口腔疾病的发生发展与慢性炎症、氧化应激失衡及口腔微生态紊乱密切相关。硒作为必需微量元素, 通过参与多种硒蛋白的构成, 在维持氧化还原稳态及调控免疫反应中发挥重要作用。研究显示, 硒的营养状态与牙周病、口腔癌及部分口腔黏膜疾病存在关联。在机制层面, 硒通过调节氧化应激与炎症反应, 参与口腔微环境稳态的维持, 并在抑制病原菌、促进组织修复及调控骨代谢过程中发挥作用。近年来, 硒纳米颗粒及局部递送系统等新型策略逐渐应用于口腔疾病干预, 但目前证据仍主要来源于体外及动物研究, 临床有效性与安全性尚需进一步验证。本文综述硒与口腔疾病的相关研究进展, 以期为其临床应用提供参考。

关键词

硒, 口腔疾病, 牙周炎, 口腔癌, 氧化应激, 纳米材料

Research Progress on the Mechanisms and Therapeutic Strategies of Selenium in Oral Diseases

Weinan Ren¹, Wu Zhang^{2*}

¹School of Stomatology Jinan University, Guangzhou Guangdong

²Department of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: March 8, 2026; accepted: April 2, 2026; published: April 9, 2026

*通讯作者。

文章引用: 任伟南, 张武. 硒在口腔疾病中的作用机制及治疗策略研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1793-1805.
DOI: 10.12677/acm.2026.1641419

Abstract

Oral diseases are closely related to chronic inflammation, oxidative stress imbalance, and dysbiosis of the oral microbiota. Selenium, an essential trace element, plays a crucial role in maintaining redox balance and regulating immune responses by integrating into various selenoproteins. Recent evidence suggests that selenium levels are associated with periodontal disease, oral cancer, and certain oral mucosal diseases. Mechanistically, selenium helps regulate oxidative stress and inflammatory responses, thereby participating in maintaining the homeostasis of the oral microenvironment. It also shows potential in inhibiting pathogenic microorganisms, promoting tissue repair, and regulating bone metabolism. In recent years, the application of selenium-based nanomaterials and local drug delivery systems in the management of oral diseases has attracted increasing attention. However, the current evidence mainly comes from *in vitro* and animal studies, and further clinical validation is needed. This review summarizes the current understanding of the role of selenium in oral diseases and provides insights into its future clinical applications.

Keywords

Selenium, Oral Diseases, Periodontitis, Oral Cancer, Oxidative Stress, Nanomaterials

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

口腔疾病是全球范围内高发的公共卫生问题, 不仅直接影响患者咀嚼功能与日常生存质量, 还与糖尿病、心血管疾病等多种全身性疾病的发生发展存在显著相关性。我国口腔疾病防控面临较重的公共卫生负担, 这一结论已得到多轮流行病学调研数据的支撑。牙周疾病在成年人群中尤为普遍, 是最常见的慢性口腔疾病之一。与此同时, 龋病、口腔黏膜病以及口腔癌等疾病在人群中也具有较高的发生率, 并在部分地区和特定人群中呈现出上升趋势。这些疾病不仅会影响口腔正常结构和功能, 还可能进一步对个体的整体健康状况造成不利影响[1]。这类疾病的病理进展通常与慢性炎症长期浸润、氧化应激状态持续、口腔微生态群落失衡等过程密切相关, 现有临床治疗方案仍难以完全阻断病程进展, 受损口腔组织的功能重建效果也存在明显局限[2]。

硒(Selenium, Se)是人体必需的微量元素, 其生物学功能大多通过参与硒蛋白(selenoproteins)的合成过程实现。进入人体循环后, 硒以硒代半胱氨酸的形式嵌入蛋白质肽链结构, 最终形成二十余种具有生理活性的硒蛋白, 其中就包含谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase, GPx)、硫氧还蛋白还原酶(Thioredoxin Reductase, TrxR)等核心抗氧化酶类。这类硒蛋白是维持机体氧化还原稳态的关键调控因子, 可通过清除胞内过量生成的活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)、精准调控氧化应激反应通路, 广泛参与抗炎应答、免疫功能调节及抗肿瘤发生等多个生理过程[3]。

近年的流行病学与基础研究结果逐步证实, 机体硒营养状态与多种口腔疾病的发生发展存在密切关联。现有临床数据显示, 牙周炎患者的血清硒含量显著低于健康对照人群, 且低硒状态与牙周组织的破坏严重程度呈正相关[4]。同样的含量差异在口腔癌患者群体中也被观测到, 普遍降低的血清硒水平提示, 硒缺乏可能会加剧口腔黏膜的氧化损伤程度, 进而升高黏膜上皮细胞癌变的潜在风险[5]。上述研究

结果共同指向一个方向: 硒很可能在口腔疾病的发生、进展全过程中起到不可忽视的调控作用。

依托本身明确的抗氧化、抗炎生理活性, 硒在口腔疾病防治领域的潜在应用价值正受到越来越多的关注。已有实验数据表明, 适量补充硒元素可有效提升机体免疫功能, 缓解局部氧化应激状态, 进而降低复发性口腔溃疡的发作频率[6]。硒纳米颗粒(Selenium Nanoparticles, SeNPs)对变形链球菌、牙龈卟啉单胞菌等多种口腔常见致病菌也表现出显著的抑制效果, 现有研究推测其抗菌机制可能与破坏细菌细胞膜完整性、干扰胞内核心代谢通路有关[7]。目前已有部分临床转化研究取得初步进展: 随机对照试验结果证实, 富硒小麦草牙膏可有效减少牙菌斑生物膜的形成量, 显著缓解牙龈炎症表现[8]; 动物实验结果显示, 负载硒代蛋氨酸(Se-Met)的水凝胶支架可通过激活 TrxR/ROS/ β -catenin 信号通路, 有效促进糖尿病模型大鼠的颌骨缺损修复[9]。当前已发表的相关研究多以体外细胞实验、小型动物模型为研究对象, 尚缺乏大样本多中心的临床研究对其防治效果、安全性做进一步验证。硒在不同口腔疾病中的具体作用通路也有待系统阐明, 比如其同时参与的免疫调节与口腔微生态调控两个过程的交互作用机制, 目前尚未形成统一的研究结论。基于此, 本文对近年来硒在口腔健康领域的研究进展进行系统综述, 从流行病学关联、分子作用机制以及潜在治疗策略等多个方面进行总结, 以期在口腔疾病防治中的精准应用提供理论依据, 并为硒基纳米材料等新型治疗策略的临床转化提供参考。

2. 硒与口腔疾病的流行病学及临床研究进展

2.1. 硒与牙周疾病

近年来的医学流行病学研究显示, 人体硒元素水平的动态变化, 与牙周疾病的发生、进展过程存在高度相关性。临床队列统计结果表明, 牙周炎患者体内抗氧化系统普遍存在功能失衡特征。已发表的循证医学数据显示, 牙周炎患者血清中抗氧化酶活性、硒浓度均出现异常波动, 提示氧化应激通路可能直接参与了牙周组织的病理性损伤过程[10]。在此研究基础上, Uytun 团队的研究进一步验证了相关结论: 与健康受试人群相比, III-IV 期牙周炎患者的血清硒水平、总抗氧化状态(Total Antioxidant Status, TAS)均显著降低, 总氧化状态(Total Oxidant Status, TOS)则呈明显升高趋势; 经多因素逻辑回归分析证实, 血清硒水平偏低是牙周炎发病的独立危险因素[4]。

除血清生物学指标外, 唾液中微量元素的浓度变化, 也为解析牙周疾病的发病机制提供了全新研究维度。Inonu 团队开展的大样本横断面研究结果显示, 慢性牙周炎、侵袭性牙周炎患者唾液中硒、铁等必需微量元素的浓度, 较牙龈炎患者、健康受试人群均出现明显升高, 研究者推测该现象可能是疾病状态下机体启动的代偿性应激保护机制[11]。

结合现有研究结论可推断, 硒元素缺乏或硒代谢通路异常, 可能在牙周组织病理性破坏过程中起到重要调控作用。Tritean 等通过原位生物合成策略构建了富含硒纳米颗粒(SeNPs)的康普茶-花粉发酵体系。研究显示, 该体系中形成的 SeNPs 粒径主要分布于纳米尺度, 并具有良好的分散性和生物相容性。在牙龈成纤维细胞(HGF-1)模型中, 低浓度 SeNPs (0.5~2.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$)未表现出明显细胞毒性, 在一定程度上促进细胞代谢活性; 在过氧化氢诱导的氧化应激条件下, 上述浓度范围 SeNPs 显著降低细胞内活性氧(ROS)水平。该结果表明, SeNPs 可能通过调节细胞内氧化还原状态, 减轻氧化应激对牙龈成纤维细胞的损伤, 从而有助于维持牙周相关组织的细胞功能[12]。硒在牙周疾病的疗效仍有待进一步在体内模型进行验证。

2.2. 硒与口腔癌

近年流行病学研究结果逐渐指向硒水平与口腔癌发病风险的潜在关联。现有病例对照研究数据显示, 口腔癌患者体内硒水平普遍低于健康对照群体。多项针对口腔鳞状细胞癌的研究均观测到患者血清硒浓度显著低于健康人群, 初步提示硒缺乏可能是口腔癌的潜在风险因素[13] [14]。后续 Bao、Chen 等团队

的研究进一步验证了该关联: 口腔癌患者血清硒水平显著低于健康人群, 且较高的血清硒水平对口腔癌发病可能存在一定程度的保护效应[5] [13]。

硒与口腔癌风险的关联还会受到遗传因素的调控。已发表研究表明, GPx、TXNRD 等硒蛋白编码基因的遗传变异, 可调节血清硒水平与口腔癌发病风险的关联强度, 提示基因与营养交互作用在口腔癌发生发展过程中可能扮演重要角色[5]。除病例对照研究外, 前瞻性队列研究也为硒的潜在防癌效应提供了循证支撑。2016年 Maasland 团队开展的大规模队列研究中, 通过检测可反映长期硒暴露水平的指甲硒浓度, 发现高硒暴露人群头颈部肿瘤的总发病风险更低, 该关联在口咽/下咽癌、喉癌群体中表现尤为显著[15]。上述不同类型的研究证据共同表明, 硒的营养状态可能对口腔及头颈部肿瘤的发生存在一定保护作用。

2.3. 硒与其他口腔疾病

除牙周疾病和口腔癌外, 近年来研究也关注硒在其他口腔黏膜疾病中的潜在作用。例如, 在糜烂型口腔扁平苔藓(Oral Lichen Planus, OLP)的治疗研究中, Qataya 等开展的随机对照临床试验表明, 无论是局部应用含硒水凝胶还是进行全身补充硒, 均可在一定程度上改善患者临床症状, 其疗效与常规皮质类固醇治疗相近。同时, 治疗后患者唾液中氧化应激相关标志物丙二醛(Malondialdehyde, MDA)水平明显降低, 提示硒可能通过调节氧化应激状态发挥治疗作用[14]。

口腔黏膜下纤维化(Oral Submucous Fibrosis, OSF)的病理研究领域已证实, 微量元素代谢紊乱与该病的进展进程存在明确关联, 其中硒元素的血清及组织水平波动是典型表征之一。现有研究数据表明, 硒这类必需微量元素的稳态失衡, 可能通过介导氧化应激、炎症反应等通路参与口腔黏膜上皮损伤及成纤维细胞异常活化过程, 最终对 OSF 的发生、恶性转归产生不可忽视的调控作用[16]。上述研究结论也为口腔黏膜疾病的诊疗思路拓展提供了新方向, 硒元素的水平监测与靶向干预, 在多种口腔黏膜病的发病机制研究及临床治疗方案开发中均具备潜在研究价值。

3. 硒在口腔疾病中的作用机制

硒(Selenium, Se)是人体必需的微量元素之一, 其生物学效应主要通过参与硒蛋白(selenoproteins)的合成实现。现有研究已证实, 硒对维持口腔组织稳态、调控多种口腔疾病的发生发展均具有关键作用, 具体作用机制覆盖抗氧化、抗炎、免疫调节、抗菌及促组织修复等多个层面。

除牙周疾病、口腔癌外, 硒在多种口腔黏膜疾病的病程中也展现出明确的生物学调控价值。现有研究指出微量元素代谢紊乱可能参与疾病进展过程, 其中硒水平的动态变化被证实与氧化应激调控、黏膜组织纤维化进程直接相关[16]。针对造血干细胞移植患者的队列研究也证实, 围治疗期补充硒元素可显著降低口腔黏膜炎的发生率与严重程度, 为口腔黏膜损伤的临床防护提供了新的潜在干预方向[17]。

3.1. 抗氧化与氧化应激调控作用

在口腔微环境中, 微生物感染及其代谢产物可诱导大量活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)产生, 从而引发氧化应激反应, 而这一过程被认为是牙周炎、口腔黏膜疾病乃至口腔癌等多种口腔疾病的重要病理基础。硒在机体抗氧化防御体系中发挥关键作用, 其生物学效应主要依赖于硒蛋白的参与。作为谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione Peroxidase, GPx)和硫氧还蛋白还原酶(Thioredoxin reductase, TrxR)等抗氧化酶的活性中心, 硒能够催化过氧化氢及脂质过氧化物的还原反应, 从而维持细胞氧化还原稳态并保护细胞膜及生物大分子免受氧化损伤[18]。

现有研究已证实, 牙周炎患者机体抗氧化能力普遍存在异常波动, 尤其是糖尿病患者容易出现氧化应激反应, 该疾病也与牙周病具有紧密的联系, 牙周炎患者的硒和谷胱甘肽水平相较正常水平低[10]。硒

促进谷胱甘肽过氧化氢酶在氧化应激中起到防御作用, 补充硒对于减少糖尿病患者牙周炎具有一定的作用[10][19]。除此之外, 硒在放疗相关组织损伤防护领域也体现出潜在应用价值: 临床相关研究表明, 适量补充硒元素可缓解放射治疗诱导的胶原降解反应, 对受损组织修复存在一定正向调控作用[20]。

近年来纳米技术持续迭代, 含硒材料在氧化应激调控方向的相关研究逐步深入。硒纳米颗粒兼具抗菌与强效抗氧化双重活性, 可通过调节细胞氧化还原稳态降低 ROS 水平[21]。针对糖尿病牙周炎这类复杂病理场景, 高糖微环境会进一步诱导 ROS 过量生成, 新型硒基纳米材料硒-白蛋白纳米粒(H@Se NPs)已被验证可高效清除 ROS, 且能通过激活 TrxR/ROS/ β -catenin 信号通路改善牙周组织成骨微环境, 最终实现促进骨再生的作用[9]。Wu 等构建的原位二硒键交联壳聚糖水凝胶(AST@dSe-CMCS)能够在牙周局部高 ROS 环境中发生结构响应, 实现材料的原位固化与药物持续释放, 更有效地清除过量活性氧并缓解氧化应激负荷。该体系降低了 ROS 水平, 还显著影响局部免疫反应, 表现为促进巨噬细胞向 M2 型表型转化以及中性粒细胞向 N2 型转变, 从而抑制炎症反应并促进组织修复[22]。从机制层面看, 该研究提示硒相关材料在口腔疾病中的作用并不局限于抗氧化过程本身, 而是通过调节氧化应激和免疫炎症实现协同效应。ROS 水平的下降可减弱炎症信号的持续激活, 而免疫细胞表型的改变又进一步有利于炎症消退和微环境重建, 反映出氧化还原调控与免疫调节之间的紧密关系。

3.2. 抗炎及免疫调节作用

慢性炎症反应是牙周炎及多种口腔疾病的重要病理特征之一。研究表明, 硒能够通过调控炎症相关信号通路及免疫细胞功能, 在抑制炎症反应和维持组织稳态方面发挥重要作用。其中, 核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)是调节炎症因子表达的关键转录因子。相关研究发现, 硒可通过抑制抑制蛋白 κ B (I κ B- α)的磷酸化降解, 从而阻断 NF- κ B 向细胞核转位, 进而降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)及 IL-6 等促炎细胞因子的表达水平。在肠缺血-再灌注损伤模型中, 硒处理不仅能够降低小肠黏膜炎症反应, 同时在口腔颊黏膜中也观察到 NF- κ B 信号通路被抑制及炎症程度减轻的现象[23]。

硒的抗炎作用还可通过调节机体氧化应激状态间接实现。现有研究证实, 亚硒酸钠可有效提升谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)等抗氧化酶的活性, 降低牙周组织内活性氧(ROS)的生成水平, 由此缓解局部氧化应激反应。ROS 水平下调后, TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症介质的表达同步减少, RANKL 介导的破骨细胞活化过程受到抑制, 可在一定程度上延缓牙槽骨吸收进程。硒与 α -生育酚联合使用时, 还可通过二者的协同抗氧化效应, 进一步强化抗炎与骨保护作用[24]。近年新型含硒化合物的相关研究也显示出这类物质具有可观的抗炎潜力。以依布硒啉(Ebselen)与银纳米颗粒的联合应用为例, 二者可通过调控氧化应激水平、减少 IL-6、IL-8 等炎症因子释放, 同步提升抗菌、抗炎效果, 最终降低牙槽骨吸收程度[25]。

除调控炎症信号通路外, 硒也可直接作用于免疫细胞, 调节其功能状态。现有研究表明, 硒可诱导巨噬细胞从促炎表型(M1 型)向兼具抗炎、组织修复功能的 M2 型极化。Zou 等的研究结果显示, 硒-白蛋白纳米粒(H@Se NPs)可定向诱导牙周组织内的巨噬细胞向 M2 型转化, 进而构建出利于炎症消退、组织再生的局部免疫微环境[9]。

3.3. 抗菌与抗生物膜作用

牙菌斑生物膜的形成被认为是龋病和牙周病发生发展的关键始动因素, 因此抑制口腔致病菌及其生物膜的形成对于口腔疾病的防治具有重要意义。近年来研究发现, 硒, 尤其是纳米形态的硒(selenium Nanoparticles, SeNPs), 具有较为广谱的抗菌活性。例如, 有研究报道 SeNPs 能够显著抑制变形链球菌(*Streptococcus mutans*)生物膜的形成, 从而为龋病及牙周炎的防治提供新的思路[26]。现有后续研究进一步证实, 硒纳米颗粒(SeNPs)对多种口腔致病微生物具有明确抑制效应, 覆盖变形链球菌(*S. mutans*)、牙龈卟啉单

胞菌(*Porphyromonas gingivalis*)、白色念珠菌(*Candida albicans*)等常见致病菌。其抗菌机制可归纳为两方面, 一是活性氧(ROS)介导的细胞膜损伤, 二是对细菌胞内代谢通路的靶向干扰[7] [25] [26]。

除直接抑制病原菌活性外, 硒元素还可干扰细菌生物膜的成核过程, 破坏已形成生物膜的三维稳定结构。将有机硒引入牙科复合材料的改性研究显示, 该类材料可有效降低口腔细菌生物膜的形成效率。商用含硒牙科封闭剂(SeLECT-Defense™)的体外抑菌实验表明, 低浓度条件下即可完全抑制变形链球菌、血链球菌单一或混合菌群形成的生物膜, 同时阻断细菌在材料表面及界面下层的定植增殖[27]。同类研究还证实, 负载有机硒的义齿基托材料可抑制白色念珠菌在材料表面的黏附与后续生物膜形成, 有效降低真菌相关性口腔感染的发生风险[28]。

硒纳米颗粒在口腔疾病联合治疗策略中也展现出独特应用优势。将其与光动力疗法联用时, 可显著提升光动力疗法对变形链球菌生物膜的灭活效率, 相关机制可能与硒纳米颗粒促进光敏剂介导的 ROS 生成有关, 最终强化对生物膜胞外基质与细菌细胞膜的破坏效果[29]。硒化合物依布硒(Ebselen)与银纳米颗粒的联合抗菌实验显示, 二者联用不仅可增强对浮游菌、成熟生物膜的杀灭效果, 还能下调银纳米颗粒诱导的氧化应激反应, 降低银离子的细胞毒性, 显示出良好的协同治疗潜力[25]。

3.4. 抗菌、抗炎和抗氧化作用的协同调控网络

现有研究提示硒在口腔疾病中的作用并非由单一机制主导, 而是通过影响口腔微生物、炎症反应和氧化应激三者之间的相互作用而发挥综合效应。口腔致病菌及其形成的生物膜被认为是这一过程的重要起始因素, 其代谢产物可刺激宿主细胞产生过量活性氧, 并激活 NF- κ B、MAPK 等炎症信号通路, 从而诱导炎症反应的发生[30] [31]。在此过程中, ROS 不仅直接参与细胞损伤, 还可作为信号分子进一步促进炎症因子的表达, 使炎症反应持续放大; 而长期炎症状态又会改变局部微生态环境, 致病菌的定植能力与生物膜稳定性得到增加, 进而加重口腔微环境失衡, 形成相互促进的病理过程。

在这一相互作用体系中, 硒可从多个环节进行干预疾病的发展。硒能够抑制致病菌生长并干扰生物膜形成, 从源头减少微生物相关刺激信号[32]-[34]; 通过调控 NF- κ B 及 MAPK 等炎症通路, 降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子的表达水平, 并在一定程度上改善免疫反应状态[35]-[37]; 再通过参与谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)和超氧化物歧化酶(SOD)等抗氧化酶系统的调节, 促进 ROS 清除, 减轻氧化应激负荷[38]-[40]。由此可见, 硒的抗菌、抗炎及抗氧化作用在功能上彼此关联, 通过同时作用于微生物负荷、炎症信号及氧化还原状态, 帮助打破微生态失衡、炎症反应和氧化应激之间的相互促进关系, 从而在整体上改善口腔局部微环境。

3.5. 骨代谢调控与组织修复作用

牙周炎病理进展过程中, 牙槽骨的进行性吸收与破坏是导致牙齿支持组织丧失的核心诱因, 维持骨代谢动态平衡是实现牙周组织功能性修复的关键前提。多项研究证实, 硒元素可通过调控氧化应激水平与炎症反应通路, 间接干预骨代谢进程。动物实验结果表明, 硒可有效减缓牙周炎模型的牙槽骨吸收速率, 通过系统性补充亚硒酸钠, 可显著抑制牙周组织局部炎症反应, 减少牙槽骨骨量丢失, 延缓牙周炎的病理进展[24]。此外, 相关研究还发现, 含硒化合物 Ebselen 与银纳米颗粒联合应用能够显著减轻牙周炎模型大鼠的牙槽骨吸收, 提示硒在抑制破骨细胞活性方面可能发挥一定作用[25]。

除此之外, 硒可通过调控成骨分化进程, 直接参与牙周组织的损伤修复环节。现有研究证实, 硒的抗氧化生物学效应可有效改善牙周韧带干细胞、骨髓间充质干细胞的成骨分化活性。Huang 等 2024 年的研究报道显示, 益生菌干预后血液中升高的硒代蛋氨酸(selenomethionine)可诱导骨髓间充质干细胞向成骨细胞定向分化, 该过程或与“肠-血-骨”轴的调控机制相关, 最终间接促进牙周骨组织修复[41]。另有

研究验证, 硒-白蛋白纳米体系可通过激活 TrxR1/ROS/ β -catenin 抗氧化信号通路调控成骨分化, 在糖尿病合并牙周炎模型中可显著缓解骨组织损伤[9]。

综上, 硒既可以通过抑制炎症反应、降低破骨细胞介导的骨吸收实现牙周组织保护, 也能通过促进成骨分化参与牙周组织修复, 在维持牙周骨代谢平衡领域具备可观的临床应用潜力。

3.6. 口腔癌的化学预防与治疗潜力

现有多项流行病学研究证实, 机体硒元素的营养状态与口腔癌发病风险存在明确关联。已发表的病例对照、前瞻性队列研究数据均显示, 口腔癌患者血清、指甲中的硒含量普遍低于健康对照人群, 维持体内较高硒水平被证实对口腔癌发生有一定保护作用[5] [13] [15]。另有研究提示, 硒蛋白相关基因的多态性可能调控硒水平与口腔癌风险的关联强度, 为硒营养状态与遗传因素的基因-营养互作效应提供了初步佐证[5]。

从分子作用机制看, 硒化合物可通过多条信号通路协同发挥抗肿瘤活性。诱导肿瘤细胞凋亡是其核心作用路径之一。已有研究表明, 高剂量硒化合物(如亚硒酸钠)可通过线粒体通路、死亡受体通路、内质网应激通路激活 Caspase 级联反应, 最终诱导口腔鳞状细胞癌细胞发生程序性死亡[42] [43]。后续相关研究进一步验证, 硒可通过调控 MAPK、Fas、JNK/p38、AKT 等多条信号通路, 在促进肿瘤细胞凋亡的同时抑制其存活[4] [11] [25] [26]。制 Akt 等促生存信号通路、调控细胞周期相关蛋白表达, 阻滞肿瘤细胞的增殖进程[42]。目前已证实含硒化合物 1,4-苯撑双(亚甲基)硒氰酸酯可减少 DNA 加合物形成, 并下调 cyclin D1、PCNA 等增殖相关蛋白的表达水平[44]。除直接抗肿瘤作用外, 硒在口腔癌治疗中的辅助价值也逐渐受到关注。研究显示, 在口腔癌患者放射治疗期间适量补充硒可改善机体氧化应激状态, 提高总抗氧化能力, 并在一定程度上减轻放疗相关毒副反应[45]。部分研究还从生物标志物变化及胶原组织损伤角度提示补硒可能对放疗相关组织损伤具有一定调节作用[20] [45] [46]。

近年以纳米技术为核心开发的新型硒制剂, 为肿瘤临床治疗路径的拓展提供了全新研究思路。将硒纳米颗粒(SeNPs)封装于 niosomes 纳米载体后, 可有效提升硒制剂的体内稳定性, 改善肿瘤细胞对制剂的摄取效率, 最终实现对肿瘤细胞增殖抑制效果的强化[47]。现有研究结果已初步证实, 硒及其衍生纳米材料在口腔癌的化学预防、临床辅助治疗领域, 具备较为可观的潜在应用价值。

3.7. 在口腔黏膜疾病中的作用

口腔黏膜疾病多与免疫失调及氧化应激反应密切相关, 其中口腔扁平苔藓(Oral Lichen Planus, OLP)被认为是一种典型的免疫介导的慢性炎症性疾病。近年来研究表明, 硒凭借其抗氧化及免疫调节特性, 在 OLP 的治疗中具有一定潜在价值。一项随机对照临床试验显示, 局部应用硒水凝胶或口服硒补充剂均能够显著改善糜烂型 OLP 患者的疼痛程度并减小病损面积, 其总体疗效与传统糖皮质激素治疗相当[14]。进一步分析发现, 硒治疗后患者唾液中氧化应激相关标志物丙二醛(Malondialdehyde, MDA)水平明显下降, 提示其治疗作用可能与降低氧化应激水平及调节局部炎症反应有关[14]。此外, 与全身补充相比, 局部硒制剂在长期疼痛控制方面可能具有一定优势。

4. 基于硒的治疗策略与前沿应用

4.1. 硒基局部递送系统

口腔疾病临床治疗中, 提升病灶部位药物作用效率、降低全身性毒副反应是核心优化方向, 构建高效局部递送系统已成为该领域的主流研究策略。近年已有多种硒基局部治疗材料获批立项或完成原型开发, 覆盖口腔疾病预防、治疗全应用场景。其中预防性材料的核心价值在于从源头抑制口腔微生物定植,

阻断病变发生的初始环节。Tran 团队 2022 年研发的有机硒复合牙科封闭剂, 可在牙釉质表面形成稳定功能涂层, 持续抑制致龋菌生物膜生成, 为龋病早期一级预防提供了全新的材料选型思路[27]。另有研究将有机硒改性组分引入口腔修复材料、义齿基托材料的制备体系, 改性后材料可显著降低口腔微生物黏附率、抑制生物膜成熟, 有效减少修复体周围感染、义齿性口炎等并发症的发生风险[27] [48]。

预防性应用的相关研究逐渐成熟的同时, 智能响应型硒基局部递送体系近年成为新的研究热点。Wu 团队 2024 年开发的 AST@dSe-CMCS 水凝胶兼具原位成胶与氧化还原响应特性, 其前体溶液可通过微创注射方式送达牙周袋深部, 在炎症微环境内源性 H_2O_2 的刺激下, 体系中的硒醇基团快速生成二硒键完成交联, 可在 10 s 内完成液态向凝胶态的转变并实现虾青素的原位包载。后续病灶区域持续存在的高 ROS 环境会触发二硒键的可控断裂, 最终实现包载药物的病灶靶向、时序可控释放[22]。Zou 团队 2025 年研发的硒-白蛋白纳米体系(H@Se NPs)采用漱口水剂型给药, 白蛋白载体既提升了硒纳米颗粒的储存稳定性与生物相容性, 还可借助微环境响应特性实现药物靶向递送, 在糖尿病牙周炎的复杂病理微环境中表现出优异的治疗效果[9]。

除医用级治疗材料外, 含硒民用口腔护理制剂的应用潜力也逐步得到行业关注。含硒漱口水可通过日常护理方式长期抑制口腔有害微生物增殖, 作为临床干预的辅助手段用于常见口腔疾病的预防与病程控制[49]。现有研究已证实, 硒基局部递送系统既可发挥抗菌、抗炎、抗氧化的多重治疗效应, 还能依托智能响应释放机制大幅提升药物利用效率, 为口腔疾病的精准个性化治疗开辟了新的研究路径。

4.2. 硒纳米材料的应用

近年来纳米技术的迭代发展, 为硒基材料拓展生物医学应用场景提供了核心驱动力, 口腔医学是其重点渗透的方向之一。与传统硒制剂相比, 硒纳米颗粒(Selenium Nanoparticles, SeNPs)在药物研发领域的优势极为突出。毒性较强的无机硒(如亚硒酸钠)、需经体内代谢转化方可发挥作用的有机硒(如硒代蛋氨酸), 均不及 SeNPs 的综合性能: 其生物利用度更高、体内蓄积毒性更低, 且具备良好的表面修饰潜力, 为后续功能化改造与靶向治疗方案的设计提供了可行基础[7]。

制备工艺层面, 绿色合成策略的应用价值正受到学界的广泛关注。2022 年 Safaei 团队以嗜盐伸长盐单胞菌(*Halomonas elongata*)为介导合成 SeNPs, 借助 Taguchi 实验设计方法优化硒前体浓度、葡萄糖浓度、孵育时间三项核心参数, 最终得到粒径分布均一、抗菌活性优异的纳米颗粒, 为医用 SeNPs 的环保规模化生产开辟了全新路径[50]。另有大量研究采用植物提取物介导生物合成, 所得 SeNPs 兼具显著抗菌效果与良好抗氧化活性, 在口腔感染防治领域具备极高的潜在应用价值[21]。

除直接发挥生物学活性外, SeNPs 可作为药物或基因递送载体进一步提升治疗效率。经叶酸修饰构建的靶向硒纳米颗粒, 可实现 DNA 的高效递送, 通过提升细胞摄取效率强化基因转染效果[51]。纳米技术既改善了传统硒制剂的生物学性能, 也为新型硒基治疗策略的开发提供了关键技术支撑。

4.3. 协同治疗策略

近年来的研究表明, 将硒与其他治疗手段联合应用能够产生协同效应, 从而在增强治疗效果的同时降低单一疗法可能带来的毒性或局限性。首先, 在抗菌治疗方面, 硒与金属纳米材料的联合应用受到广泛关注。例如, Liang 等人(2023)的研究发现, 依布硒(Ebselen)与银纳米颗粒(AgNPs)联用能够显著增强抗菌效果。AgNPs 本身具有较强的杀菌能力, 但其细胞毒性限制了临床应用, 而 Ebselen 不仅能够破坏细菌自身的活性氧清除系统, 使细菌对 AgNPs 更加敏感, 同时还可通过模拟谷胱甘肽过氧化物酶活性减轻宿主细胞的氧化损伤, 从而实现增强抗菌作用与降低毒性的双重效果[25]。

近年已有研究证实, 硒与其他治疗手段联用可产生协同效应, 在提升治疗效果的同时, 有效降低单

一疗法的毒副作用与应用局限。抗菌治疗领域中, 硒与金属纳米材料的联合应用已成为研究热点, Liang 团队 2023 年的研究数据显示, 依布硒(Ebselen)与银纳米颗粒(AgNPs)联合给药时, 抗菌活性可得到显著增强。

硒在光动力治疗(Photodynamic Therapy, PDT)增效方面同样具备突出的应用潜力。已有实验结果表明, 硒纳米颗粒可促进光敏剂介导的活性氧生成, 使光动力治疗对口腔致病菌的灭活效率提升近 40% [29]。基于这一机制, 后续研发的靶向菌毛肽-硒紫精复合物可特异性结合牙周致病菌, 光照条件下可生成更多活性氧, 进一步强化对牙周致病菌及其生物膜的清除效果[52]。

除上述局部抗菌策略外, 调控机体微生态环境实现间接干预的研究思路近年逐步受到关注。Huang 等人 2024 年提出的“益生菌-硒代谢”策略验证, 益生菌干预可调节机体硒代谢谱, 提升硒代蛋氨酸表达水平, 进而通过“肠-血-骨”轴促进骨组织再生, 同步改善牙周组织修复效果[42]。现有研究共同表明, 硒在联合治疗策略中的应用, 既能够强化抗菌、抗炎功效, 也为多靶点综合治疗模式的开发提供了全新的研究切入点。

4.4. 营养补充与辅助治疗

硒是人体必需的微量营养素, 在口腔疾病综合治疗体系中不仅具备潜在治疗作用, 还可作为核心辅助营养干预手段应用。现有研究证实, 合理补硒可改善患者营养状态, 多维度提升机体抗氧化能力, 对疾病转归产生正向促进效应[53]。

围手术期管理场景下, 补硒已被证实可加快患者术后恢复进程。Zimmermann 团队 2005 年开展的随机对照研究显示, 口腔肿瘤患者围手术期通过口服或静脉途径补充亚硒酸钠, 每日剂量为 1000 μg , 连续干预 3 周, 可显著缓解术后淋巴水肿症状, 最终改善患者术后恢复质量与整体生活水平[54]。

硒在放射治疗辅助领域同样表现出明确应用价值。头颈部肿瘤患者放疗期间补充硒元素, 可提升体内硒储备水平, 优化全身抗氧化防御状态。Elango 等 2006 年的研究显示, 口腔癌患者放疗期间每日补充 400 μg 硒, 连续干预 6 个月后, 血浆硒浓度显著升高, 谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、超氧化物歧化酶(SOD)等抗氧化酶活性明显改善, 同时伴随谷胱甘肽(GSH)及维生素 A、C、E 水平的同步提升, 可有效减轻放疗诱导的各类不良反应[45]。另有研究指出, 为接受放疗的头颈部肿瘤患者补充硒元素, 可降低治疗相关毒副反应发生率, 提升患者对放疗方案的耐受性[55]。

硒在口腔疾病辅助治疗中具备不可忽视的应用价值。通过制定科学的营养补充方案, 硒不仅能优化患者抗氧化状态, 还可在围手术期管理、放疗辅助治疗等环节发挥正向作用, 为口腔疾病多维度综合治疗提供新的探索方向。

5. 挑战与未来展望

尽管学界对硒与口腔疾病关联的研究近年来不断深入, 但该领域整体仍处于基础研究向临床应用转化的过渡阶段, 仍有若干关键问题仍待解决。硒的生物学效应存在显著剂量依赖性, 安全摄入阈值区间较窄。硒摄入不足会削弱机体抗氧化能力与免疫调节功能, 过量摄入则可能引发毒性损伤。针对不同口腔疾病的病理特征, 如何明确适配的补硒剂量与给药路径, 是后续研究需优先突破的核心方向。

当前关于硒与口腔疾病关联的研究证据, 多来源于横断面研究、病例对照研究及动物实验, 高质量临床队列研究仍存在明显缺口。尤其在牙周炎、口腔癌、口腔黏膜病等不同疾病分型中, 硒干预的长期疗效及各类影响因素的作用规律, 尚未得到充分验证。后续可通过开展多中心、大样本、长期随访的临床对照研究, 进一步明确硒在口腔疾病防治中的实际应用价值。硒参与口腔疾病发生发展的具体作用机制, 仍需更系统的阐释。现有研究显示其调控路径主要涉及氧化应激平衡调控、炎症信号通路调节、免

疫细胞功能重塑及口腔微生态稳态维持四大维度, 但不同调控路径间的交互作用、以及各路径在疾病进展中的权重贡献, 目前仍未形成统一认知。依托多组学技术与系统生物学研究方法的不断成熟, 未来可进一步解析硒在口腔疾病微环境中的全局调控网络。硒基纳米材料与局部递送系统虽已展现出良好的应用前景, 但其长期使用安全性、生物相容性及体内代谢动力学特征, 仍需开展系统性评估。后续研究需在优化材料递送性能的同时, 补充完善药代动力学与毒理学相关实验数据, 为相关技术的临床转化提供充足的支撑依据。

未来该领域的研究需以明确硒安全摄入量范围为基础, 进一步完善临床证据体系、深化作用机制解析、推进硒基功能材料的临床转化, 最终为口腔疾病的精准防治提供新的理论支撑与技术选择。

6. 结论

硒作为人体必需微量元素, 在维持口腔组织稳态及调节口腔疾病发生发展过程中具有重要作用。现有研究表明, 机体硒状态与牙周病、口腔癌及部分口腔黏膜病之间存在一定关联, 其作用可能涉及抗氧化、抗炎、免疫调节、抗菌及促进骨代谢与组织修复等多种生物学过程。纳米技术与生物材料学科的快速迭代, 推动硒元素在口腔疾病防治领域的应用边界不断拓宽。早期该类应用多以常规营养补充为核心形式, 现已逐步覆盖功能化纳米载体、响应型智能递送体系、多模态协同治疗方案等多个方向, 为口腔疾病的精准诊疗路径探索提供了全新的研究维度。

目前已公开的相关研究仍以基础层面的分子机制实验、动物模型层面的前临床验证为主, 尚未形成统一的给药剂量标准, 其长期使用安全性、大规模临床应用的实际疗效均缺乏足够的大样本数据支撑。后续可依托材料学、口腔医学、药理学等多学科的交叉研究体系, 结合大样本量、多中心的高质量临床试验, 进一步明确硒参与口腔疾病病理进程调控的核心作用通路, 系统梳理其在不同口腔疾病场景下的应用价值, 为口腔疾病的多维度综合治疗体系搭建提供坚实的理论依据与实践参考。

参考文献

- [1] Chatzopoulos, G.S. and Wolff, L.F. (2026) Impact of Periodontal Maintenance Frequency on Inflammatory and Structural Parameters: A Propensity Score-Matched Cohort Study. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, **7**, Article No. 28133.
- [2] Sun, G., Yang, Y., Ren, J., Huang, K., Zhang, G., Wang, Y., *et al.* (2026) A Biologically Lubricating Allicin-Based Nanoplatfor for Remodeling the Inflammation-Senescence Axis in the Treatment of Periodontitis. *Advanced Materials*, **38**, e23197. <https://doi.org/10.1002/adma.202523197>
- [3] Wang, D., Li, Q., Xiao, C., Wang, H. and Dong, S. (2024) Nanoparticles in Periodontitis Therapy: A Review of the Current Situation. *International Journal of Nanomedicine*, **19**, 6857-6893. <https://doi.org/10.2147/ijn.s465089>
- [4] Uytun, M., Orbak, R. and Kızıltunç, A. (2025) Potential Relationship between Decreased Serum Selenium Levels and Oxidative Stress in Periodontitis Stage III-IV. *Biological Trace Element Research*, **203**, 6415-6425. <https://doi.org/10.1007/s12011-025-04649-3>
- [5] Bao, X., Yan, L., Lin, J., Chen, Q., Chen, L., Zhuang, Z., *et al.* (2020) Selenoprotein Genetic Variants May Modify the Association between Serum Selenium and Oral Cancer Risk. *Oral Diseases*, **26**, 1141-1148. <https://doi.org/10.1111/odi.13348>
- [6] 陈莹, 吴葆莹. 血硒和过氧化脂质与复发性阿弗它溃疡的关系[J]. 实用口腔医学杂志, 1992(4): 220-222.
- [7] Sans-Serramitjana, E., Obreque, M., Muñoz, F., Zaror, C., Mora, M.d.L.L., Viñas, M., *et al.* (2023) Antimicrobial Activity of Selenium Nanoparticles (SeNPs) against Potentially Pathogenic Oral Microorganisms: A Scoping Review. *Pharmaceutics*, **15**, Article No. 2253. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15092253>
- [8] 皮小琴, 朱彬, 童国勇, 李森森, 赵国栋, 张怡婷, 等. 富硒小麦草牙膏对控制牙菌斑和减轻牙龈炎效果的临床研究[J]. 口腔医学研究, 2024, 40(3): 233-235.
- [9] Zou, X., Fan, X., Xu, P., Yu, X., Luo, C., Kang, Z., *et al.* (2026) Selenium-Albumin Corona Rinse Ameliorates Diabetic Periodontitis by Inhibiting Inflammation, Anti-Bacterial and Improving Osteogenesis via Activating TrxR1/ROS/ β -Catenin Anti-Oxidation Cascade. *Biomaterials*, **328**, Article ID: 123835.

- <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2025.123835>
- [10] Suresh, S., Thomas, B., Ramesh, A. and Prasad, B. (2013) A Comparative Evaluation of Antioxidant Enzymes and Selenium in the Serum of Periodontitis Patients with Diabetes Mellitus Type 2. *Contemporary Clinical Dentistry*, **4**, 176-180. <https://doi.org/10.4103/0976-237x.114867>
- [11] Inonu, E., Hakki, S.S., Kayis, S.A. and Nielsen, F.H. (2020) The Association between Some Macro and Trace Elements in Saliva and Periodontal Status. *Biological Trace Element Research*, **197**, 35-42. <https://doi.org/10.1007/s12011-019-01977-z>
- [12] Tritean, N., Dima, Ș., Trică, B., Stoica, R., Ghiurea, M., Moraru, I., *et al.* (2023) Selenium-Fortified Kombucha-Pollen Beverage by *in Situ* Biosynthesized Selenium Nanoparticles with High Biocompatibility and Antioxidant Activity. *Antioxidants*, **12**, Article No. 1711. <https://doi.org/10.3390/antiox12091711>
- [13] Chen, Q., Lin, L.S., Chen, L., Lin, J., Ding, Y., Bao, X.D., *et al.* (2019) Relationship between Selenium and the Risk for Oral Cancer: A Case-Control Study. *Chinese Journal of Epidemiology*, **40**, 810-814. (In Chinese)
- [14] Qataya, P.O., Elsayed, N.M., Elguindy, N.M., Ahmed Hafiz, M. and Samy, W.M. (2020) Selenium: A Sole Treatment for Erosive Oral Lichen Planus (Randomized Controlled Clinical Trial). *Oral Diseases*, **26**, 789-804. <https://doi.org/10.1111/odi.13285>
- [15] Maasland, D.H.E., Schouten, L.J., Kremer, B. and van den Brandt, P.A. (2016) Toenail Selenium Status and Risk of Subtypes of Head-Neck Cancer: The Netherlands Cohort Study. *European Journal of Cancer*, **60**, 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.003>
- [16] Saoji, K. and Reche, A. (2024) The Role and Significance of Trace Elements in Oral Submucosal Fibrosis. *Cureus*, **16**, e62688. <https://doi.org/10.7759/cureus.62688>
- [17] Jahangard-Rafsanjani, Z., Gholami, K., Hadjibabaie, M., Shamshiri, A.R., Alimoghdam, K., Sarayani, A., *et al.* (2013) The Efficacy of Selenium in Prevention of Oral Mucositis in Patients Undergoing Hematopoietic SCT: A Randomized Clinical Trial. *Bone Marrow Transplantation*, **48**, 832-836. <https://doi.org/10.1038/bmt.2012.250>
- [18] Zhang, M.F., Huang, Y.J., Zhang, H.F., Tang, W. and Zhou, J. (2013) Oxidative Stress and Susceptibility of Periodontal Disease. *Shanghai Journal of Stomatology*, **22**, 571-576. (In Chinese)
- [19] Thomas, B., Prasad, B., Kumari, N., Radhakrishna, V. and Ramesh, A. (2019) A Comparative Evaluation of the Micro-nutrient Profile in the Serum of Diabetes Mellitus Type II Patients and Healthy Individuals with Periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*, **23**, 12-20. https://doi.org/10.4103/jisp.jisp_398_18
- [20] Elango, S. and Subbiah, U. (2015) Influence of Selenium on Radiogenic Collagen Destruction and the Degree of Collagen Tissue Maturation in Stage III Oral Squamous Cell Carcinoma Patients Undergoing Therapeutic Irradiation. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, **11**, 181-190. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.143328>
- [21] Benitha, J.G., Ramani, P., Rajeshkumar, S., Gheena, S., Abhilasha, R. and Reshma, K. (2021) Antibacterial and Antioxidant Activity of Garcinia Mangostana Mediated Selenium Induced Nanoparticles: An *in Vitro* Study. *Journal of Pharmaceutical Research International*, **33**, 490-500. <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i62a35672>
- [22] Wu, Y., Chen, C., Lu, S., Song, W., Cheng, X., Zhang, L.W., *et al.* (2025) Tailored Modulation of Reactive Oxygen Species and Anti-Inflammatory Responses in Periodontitis Using *in Situ* Diselenium-Crosslinked Chitosan Hydrogel. *Nano Today*, **61**, Article ID: 102588. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2024.102588>
- [23] Kim, Y., Kim, D.C., Cho, E., Ko, S., Kwon, W.Y., Suh, G.J., *et al.* (2014) Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Selenium in Oral Buccal Mucosa and Small Intestinal Mucosa during Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury. *Journal of Inflammation*, **11**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s12950-014-0036-1>
- [24] Bas, N., Kayar, N.A., Baba, Z.F., Avunduk, M.C., Haliloğlu, S. and Alptekin, N.Ö. (2021) Systemic Treatment with Alpha-Tocopherol and/or Sodium Selenite Decreases the Progression of Experimental Periodontitis. *Clinical Oral Investigations*, **25**, 2677-2688. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03579-9>
- [25] Liang, Y., Wang, B., Yu, Q., Wang, W., Ge, S. and Shao, J. (2023) Ebselen Optimized the Therapeutic Effects of Silver Nanoparticles for Periodontal Treatment. *International Journal of Nanomedicine*, **18**, 8113-8130. <https://doi.org/10.2147/ijn.s434579>
- [26] Hamman, N., Ramburrun, P. and Dube, A. (2024) Selenium Nanoparticle Activity against *S. mutans* Biofilms as a Potential Treatment Alternative for Periodontitis. *Pharmaceutics*, **16**, Article No. 450. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16040450>
- [27] Tran, P., Kopel, J., Ray, C., Reed, J. and Reid, T.W. (2022) Organo-Selenium Containing Dental Sealant Inhibits Biofilm Formation by Oral Bacteria. *Dental Materials*, **38**, 848-857. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2022.04.006>
- [28] Alawadi, A., AbdulAzees, P.A., Lin, C., Haney, S.J., Hanlon, J.P., Angelara, K., *et al.* (2023) Application of Organoselenium in Inhibiting *Candida albicans* Biofilm Adhesion on 3D Printed Denture Base Material. *Journal of Prosthodontics*, **33**, 460-466. <https://doi.org/10.1111/jopr.13733>

- [29] Shahmoradi, S., Shariati, A., Amini, S.M., Zargar, N., Yadegari, Z. and Darban-Sarokhalil, D. (2022) The Application of Selenium Nanoparticles for Enhancing the Efficacy of Photodynamic Inactivation of Planktonic Communities and the Biofilm of *Streptococcus Mutans*. *BMC Research Notes*, **15**, Article No. 84. <https://doi.org/10.1186/s13104-022-05973-w>
- [30] Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M. and Mazur, M. (2006) Free Radicals, Metals and Antioxidants in Oxidative Stress-Induced Cancer. *Chemico-Biological Interactions*, **160**, 1-40. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.12.009>
- [31] Usui, M., Onizuka, S., Sato, T., Kokabu, S., Ariyoshi, W. and Nakashima, K. (2021) Mechanism of Alveolar Bone Destruction in Periodontitis—Periodontal Bacteria and Inflammation. *Japanese Dental Science Review*, **57**, 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2021.09.005>
- [32] Saleem, I., Rana, N.F., Tanweer, T., Arif, W., Shafique, I., Alotaibi, A.S., et al. (2022) Effectiveness of Se/ZnO NPs in Enhancing the Antibacterial Activity of Resin-Based Dental Composites. *Materials*, **15**, Article No. 7827. <https://doi.org/10.3390/ma15217827>
- [33] Shaaban, M. and El-Mahdy, A.M. (2018) Biosynthesis of Ag, Se, and ZnO Nanoparticles with Antimicrobial Activities against Resistant Pathogens Using Waste Isolate *Streptomyces enissocaesilis*. *IET Nanobiotechnology*, **12**, 741-747. <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2017.0213>
- [34] Guisbiers, G., Wang, Q., Khachatryan, E., Mimun, L., Mendoza-Cruz, R., Larese-Casanova, P., et al. (2016) Inhibition of *E. coli* and *S. aureus* with Selenium Nanoparticles Synthesized by Pulsed Laser Ablation in Deionized Water. *International Journal of Nanomedicine*, **11**, 3731-3736. <https://doi.org/10.2147/ijn.s106289>
- [35] Huang, H., Pan, W., Wang, Y., Kim, H.S., Shao, D., Huang, B., et al. (2022) Nanoparticulate Cell-Free DNA Scavenger for Treating Inflammatory Bone Loss in Periodontitis. *Nature Communications*, **13**, Article No. 5925. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33492-6>
- [36] Xiao, J., Li, N., Xiao, S., Wu, Y. and Liu, H. (2021) Comparison of Selenium Nanoparticles and Sodium Selenite on the Alleviation of Early Atherosclerosis by Inhibiting Endothelial Dysfunction and Inflammation in Apolipoprotein E-Deficient Mice. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 11612. <https://doi.org/10.3390/ijms222111612>
- [37] Wang, J., Zhang, Y., Yuan, Y. and Yue, T. (2014) Immunomodulatory of Selenium Nano-Particles Decorated by Sulfated *Ganoderma lucidum* Polysaccharides. *Food and Chemical Toxicology*, **68**, 183-189. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.03.003>
- [38] Jomova, K., Raptova, R., Alomar, S.Y., Alwasel, S.H., Nepovimova, E., Kuca, K., et al. (2023) Reactive Oxygen Species, Toxicity, Oxidative Stress, and Antioxidants: Chronic Diseases and Aging. *Archives of Toxicology*, **97**, 2499-2574. <https://doi.org/10.1007/s00204-023-03562-9>
- [39] Pei, J., Pan, X., Wei, G. and Hua, Y. (2023) Research Progress of Glutathione Peroxidase Family (GPX) in Redoxitation. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article ID: 1147414. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1147414>
- [40] Herbette, S., Roeckel-Drevet, P. and Drevet, J.R. (2007) Seleno-Independent Glutathione Peroxidases. More than Simple Antioxidant Scavengers. *The FEBS Journal*, **274**, 2163-2180. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2007.05774.x>
- [41] Huang, Y., Ge, R., Qian, J., Lu, J., Qiao, D., Chen, R., et al. (2024) *Lactocaseibacillus rhamnosus* GG Improves Periodontal Bone Repair via Gut-Blood Axis in Hyperlipidemia. *Journal of Dental Research*, **103**, 253-262. <https://doi.org/10.1177/00220345231217402>
- [42] Endo, M., Hasegawa, H., Kaneko, T., Kanno, C., Monma, T., Kano, M., et al. (2017) Antitumor Activity of Selenium Compounds and Its Underlying Mechanism in Human Oral Squamous Cell Carcinoma Cells: A Preliminary Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, **29**, 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2016.08.006>
- [43] Qiao, B., He, B., Cai, J., Lam, A.K. and He, W. (2017) Induction of Oxidative Stress and Cell Apoptosis by Selenium: The Cure against Oral Carcinoma. *Oncotarget*, **8**, 113614-113621. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22752>
- [44] Chen, K., Sacks, P.G., Spratt, T.E., Lin, J., Boyiri, T., Schwartz, J., et al. (2009) Modulations of Benzo[a]pyrene-Induced DNA Adduct, Cyclin D1 and PCNA in Oral Tissue by 1,4-Phenylenebis(methylene)selenocyanate. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **383**, 151-155. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.03.145>
- [45] Elango, N., Samuel, S. and Chinnakkannu, P. (2006) Enzymatic and Non-Enzymatic Antioxidant Status in Stage (III) Human Oral Squamous Cell Carcinoma and Treated with Radical Radio Therapy: Influence of Selenium Supplementation. *Clinica Chimica Acta*, **373**, 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.05.021>
- [46] Elango, S., Samuel, S., Khashim, Z. and Subbiah, U. (2018) Selenium Influences Trace Elements Homeostasis, Cancer Biomarkers in Squamous Cell Carcinoma Patients Administered with Cancerocidal Radiotherapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **19**, 1785-1792.
- [47] Amiri, F., Alishahi, F., Mohammadifar, G., Izadidehkordi, S., Charmduzi, F., Dialameh, F., et al. (2025) Enhanced Anticancer Efficacy of Selenium Nanoparticles Encapsulated in Niosomes: A Novel Therapeutic Strategy. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 1-6.
- [48] AlMojel, N., AbdulAzees, P.A., Lamb, E.M. and Amaechi, B.T. (2023) Determining Growth Inhibition of *Candida*

- Albicans Biofilm on Denture Materials after Application of an Organoselenium-Containing Dental Sealant. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, **129**, 205-212. <https://doi.org/10.1016/j.prosdent.2021.04.015>
- [49] Nivedha, V.M., Arivarasu, L., Rajeshkumar, S. and Thangavelu, L. (2021) Preparation and Cytotoxic Effect of *Pterocarpus Santalinus* Selenium Based Mouthwash. *Journal of Pharmaceutical Research International*, **33**, 332-342. <https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i61b35606>
- [50] Safaei, M., Mozaffari, H.R., Moradpoor, H., Imani, M.M., Sharifi, R. and Golshah, A. (2022) Optimization of Green Synthesis of Selenium Nanoparticles and Evaluation of Their Antifungal Activity against Oral Candida Albicans Infection. *Advances in Materials Science and Engineering*, **2022**, Article ID: 1376998. <https://doi.org/10.1155/2022/1376998>
- [51] Maiyo, F.C., Mbatha, L.S. and Singh, M. (2021) Selenium Nanoparticles in Folate-Targeted Delivery of the pCMV-Luc DNA Reporter Gene. *Current Nanoscience*, **17**, 871-880. <https://doi.org/10.2174/1573413716666201207141657>
- [52] Ding, R., Li, Y., Zhang, Y., Sun, Q., Li, A., Zhou, K., *et al.* (2025) Fimbriae-Targeted Peptide-Selenoviologen Cyclophane Complex for Enhanced Photodynamic Therapy of Periodontitis. *Aggregate*, **6**, e70159. <https://doi.org/10.1002/agt2.70159>
- [53] Fan, Y., Feng, Y. and Liu, W. (2025) Role of Micronutrition in Patients with Oral Cancer and Nutritional Intervention Strategies. *Frontiers in Nutrition*, **12**, Article ID: 1616344. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1616344>
- [54] Zimmermann, T., Leonhardt, H., Kersting, S., Albrecht, S., Range, U. and Eckelt, U. (2005) Reduction of Postoperative Lymphedema after Oral Tumor Surgery with Sodium Selenite. *Biological Trace Element Research*, **106**, 193-204. <https://doi.org/10.1385/bter:106:3:193>
- [55] Buentzel, J., Micke, O., Glatzel, M., Bruns, F., Kisters, K. and Muecke, R. (2009) Evaluation of the Effect of Selenium on Radiation-Induced Toxicities in Head Neck Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*, **27**, e20698. https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.e20698