

纳米载药系统在消除口腔致龋生物膜的应用进展

张鑫怡^{1,2}, 邓洋^{1,2*}

¹重庆医科大学附属口腔医院, 重庆

²口腔疾病研究重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年4月21日; 录用日期: 2026年5月15日; 发布日期: 2026年5月22日

摘要

龋病是口腔内常见的非传染性疾病, 随着其不断发展会严重危害人类的身心健康。龋病的主要致病因素之一是以变异链球菌为主的致龋微生物之间的相互作用, 使用抗菌药物消除致龋微生物或妨碍其增殖作用成为防治龋病的一大热点。常规给药体系用于口腔龋病存在明显不足, 随着纳米载药系统逐渐步入人们视线, 不同的纳米给药体系被研究运用于此。其中, 聚合物纳米颗粒、胶束、液晶纳米系统、脂质体纳米颗粒和无机纳米颗粒因其独特的抗菌和黏附特性, 在消除口腔致龋生物膜方面显示出巨大的潜力。因此, 本文综述了可用于消除口腔内致龋生物膜的常见纳米载药体系。

关键词

纳米载药, 生物膜, 龋病

Advances in Nano-Drug Delivery Systems for the Eradication of Oral Cariogenic Biofilms

Xinyi Zhang^{1,2}, Yang Deng^{1,2*}

¹Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases, Chongqing

Received: April 21, 2026; accepted: May 15, 2026; published: May 22, 2026

Abstract

Dental caries is a common non-communicable disease in the oral cavity, and its progression can

*通讯作者。

severely impact human physical and mental health. One of the primary etiological factors of dental caries is the interaction among cariogenic microorganisms, predominantly *Streptococcus mutans*. The use of antimicrobial agents to eliminate cariogenic microorganisms or inhibit their proliferation has emerged as a major focus in caries prevention and treatment. Conventional drug delivery systems exhibit significant limitations when applied to oral caries management. With the gradual emergence of nanodrug delivery systems into the research spotlight, various nanoscale delivery platforms have been explored for this application. Among these, polymeric nanoparticles, micelles, liquid crystalline nanosystems, liposomal nanoparticles, and inorganic nanoparticles have demonstrated considerable potential for eliminating oral cariogenic biofilms due to their unique antimicrobial and adhesive properties. Therefore, this review summarizes the common nano-drug delivery systems applicable for the elimination of oral cariogenic biofilms.

Keywords

Nano-Drug Delivery, Biofilm, Dental Caries

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

龋病(Dental caries)是一种在以细菌为主的多因素驱动下,发生于牙体硬组织的慢性、进行性脱矿与破坏性疾病。作为全球范围内患病率最高的慢性非传染性疾病之一,其进程隐匿且早期症状不明显,常被公众忽视[1]。然而,随病程迁延,龋损可深达牙髓及根尖周组织,诱发根尖周病甚至颌骨炎症,严重威胁身心健康。据流行病学统计,龋病已累及全球近 1/3 的人口,成为严峻的公共卫生挑战[2] [3]。

作为龋病发生的始动因子,致龋微生物的定植与演替一直是口腔医学研究的核心[2]。人类口腔内定植的 700 余种微生物并非孤立存在,而是以牙菌斑生物膜的形式高度有序地附着于牙面[4]。现代研究强调,龋病的发生源于细菌(如链球菌、乳杆菌、放线菌属)与真菌(如白色念珠菌)的跨界协同作用。这种复杂的种间相互关系(包括协同与拮抗)不仅驱动了生物膜的致病性演变,也为精准干预龋病提供了新的视角[5] [6]。研究显示[7]-[12],变异链球菌与其他致龋菌并非单一作用,它们之间存在复杂的协同、拮抗关系,这也为未来对于龋病的治疗提供了研究方向。

2. 传统抗菌手段与纳米抗菌体系

鉴于细菌感染在龋病发生发展中的核心驱动作用,探索高效的抗菌干预手段以实现龋病的主动防控,已成为当前口腔医学领域的重点。抗菌(Antimicrobial)是指通过多种干预策略清除细菌或抑制其生长代谢,从而阻断病原体传播的过程。该领域主要涵盖了生物诱导、物理干扰及化学消杀三大技术路径。在现有的技术体系中,化学抗菌因其高效性而应用最为普遍,其核心机制在于利用各类抗菌剂(Antimicrobial agents)对目标微生物产生致死性打击或生长抑制。由于口腔环境的特殊性,局部用药易被唾液冲刷流失,同时药物难以停留在牙齿表面,而全身用药副作用大,到达口腔的有效浓度也大幅度下降,抗菌效果不佳,并且常规的抗菌药物常常导致耐药菌株的产生,种种缺陷都促使了新型抗菌体系的出现。

纳米材料是指晶粒直径在 1~100 nm 的晶体,由于其特殊的物化性能,纳米材料逐渐被研究应用于抗菌方面[13]-[15],主要包括无机纳米抗菌颗粒和有机纳米抗菌颗粒。无机纳米抗菌颗粒主要是一些金属或金属氧化物,它们主要靠产生活性氧破坏细菌细胞膜、DNA 等重要结构来产生杀菌功能,除此之外,有

部分金属材料, 如 Ag、ZnO 和 CuO 等还可以产生银离子、锌离子和铜离子等发挥杀菌作用[15]-[18]。有机类纳米抗菌颗粒主要通过两种机制发挥生物活性: 一是作为载体受控释放抗生素、抗菌肽或化学防腐剂等活性物质; 二是利用其表面的阳离子功能基团(如季铵盐、烷基吡啶或季膦盐等)通过接触诱导微生物细胞膜破坏。这种双重作用模式确保了纳米材料对病原微生物的高效杀伤性能[13] [19]。纳米抗菌颗粒拥有更大的比表面积, 且因为其直接作用于细菌细胞壁, 不易产生耐药性, 较之传统的化学抗菌模式优势明显, 在口腔领域应用前景巨大[20]-[22]。

3. 常规抗龋纳米载药系统

3.1. 聚合物纳米颗粒

聚合物纳米颗粒(PNPs)是由具有生物相容性及可降解特性的聚合物材料构建而成, 其粒径范围通常介于 10~1000 nm。在该体系中, 活性药物可通过物理溶解、化学附着或基质包裹等多种方式与之结合[23]。作为一种极具潜力的给药系统, PNPs 能够通过简便的工艺实现对特定病灶的定向输送。其特有的纳米尺度效应不仅赋予了药物卓越的细胞膜穿透能力, 还显著增强了治疗药物的安全性与生物利用度[24] [25]。

Ikono 等人[26]制备了壳聚糖/三聚磷酸酯纳米颗粒, 用于抑制变形链球菌。该颗粒呈类球形, 粒径 20~30 nm, 可通过正电荷与细菌磷壁酸作用破坏细胞膜, 并借助纳米尺度高效穿透生物膜发挥抗菌作用。Aliasghari 及其同事[27]开发的壳聚糖纳米粒粒径为 10~16 nm, 对变形链球菌、血链球菌、唾液链球菌均具有良好抗菌及抗生物膜活性, 在 5 mg/mL 浓度下可显著抑制三种细菌的生物膜形成。Maghsoudi 和同事[28]构建了载姜黄素的壳聚糖、海藻酸盐及淀粉纳米粒。其中壳聚糖纳米粒释药效率最优, 且对变形链球菌的抑菌效果显著优于游离姜黄素。

3.2. 胶束

聚合物胶束(又称高分子胶束)是由两亲性嵌段共聚物驱动的自组装体系, 其形成机制主要依托疏水作用或静电引力。该类纳米结构通常处于 10~100 nm 粒径范围内, 具备典型的核壳构造: 内部为用于承载难溶性药物的多功能疏水核心, 外部则是确保体系稳定与生物安全性的亲水链段[29]。由于其分子结构(链段比例与性质)具有高度可调性, 研究者能够精准调控胶束的载药量、粒径分布及在体内的循环半衰期。凭借出色的生物相容性、低免疫原性及便捷的表面修饰潜力, 聚合物胶束已成为递送各类疏水性治疗药物的理想纳米平台[29]-[31]。

Chen 等人[32]制备了由改性 Pluronic 共聚物与阿仑膦酸钠(ALN)偶联的牙面结合型聚合物胶束, 用于负载抗菌药三氯生以提升其抗致龋生物膜活性。ALN 作为矿物结合基团与 Pluronic 共价连接, 载药胶束粒径约 53 nm。体外结果显示, 含 Pluronic 123 的胶束可在 10 min 内快速结合羟基磷灰石(结合率 > 20%); 其中 ALN 修饰的 Pluronic 123 胶束对变形链球菌的抗生物膜作用及预成型生物膜杀菌效果均显著优于对照组。

3.3. 液晶纳米系统

液晶纳米粒(liquid crystalline nanoparticles, LCNPs)是由特定比例的双亲性脂质在水相中经自组装形成的纳米分散体系, 依据内部分子排列差异可划分为立方相与六方相。其中, 立方液晶纳米粒包含双连续与不连续两种物相, 而六方相则主要由呈六方晶格对称排布的圆柱状胶束构成[33] [34]。得益于其特有的水通道构造, LCNPs 能够实现对亲水、亲脂及两亲性药物的多重负载: 水相通道、脂质双层膜以及水-脂界面分别对应不同极性药物的包封位点。相较于传统制剂, 该系统展现出卓越的生物相容性、黏附力及高载药量, 能有效保护药物免受胃肠道酶解, 通过延长作用时间提升生物利用度, 是目前极具潜力

的药物递送载体[35] [36]。

鉴于液晶纳米粒在药物装载方面的优势, 研究者们开始思考是否可以利用其独特的物化特性, 将其应用于口腔领域, 帮助进行针对龋病的防治。在此背景下, Aida 及其同事[37]构建了负载阳离子抗菌肽 D1-23 的液晶前体系统, 可抑制变形链球菌并减少其在牙菌斑生物膜中的增殖。该载药体系抗菌作用呈时间依赖性, 抗菌活性与游离肽相当, 且细胞毒性显著降低, 具备局部抗龋应用潜力。Calixto 和同事[38]将抗菌肽 p1025 载入液晶体系用于龋病防治。p1025 可抑制变形链球菌在牙面的黏附, 但稳定性差; 液晶载体能延长牙面滞留时间并改善其稳定性, 表现出良好的生物黏附与抗龋效果。Souza 和同事[39]采用液晶系统负载抗生素 PHMB, 可实现药物体外 24 h 持续释放。该载药体系对变形链球菌和白色念珠菌的抗菌作用呈剂量依赖性, 抗菌效果优于游离药物, 同时增强了生物黏附性并可调控释药, 实现高效抗菌抗龋。

3.4. 脂质体

脂质体载药系统是指将药物包封于类脂质双分子层薄膜中间所制成的超微球形载体制剂[40] [41]。因其低毒性、高封装亲脂性和亲水性药物的能力, 以及它们与其他成分修饰并生成具有不同理化和生物特征的纳米系统的可能性, 脂质体载药体系在口腔方面应用广泛, 包括抗龋、牙周炎治疗以及口腔组织再生方面等[41]-[46]。

为增强抗菌效果, 延长纳米载药体系在口内的停留时间, 构建阳离子脂质体和脂质体上覆盖多糖是两种形成生物黏附系统的研究策略。Harper 和同事[44]研究了带正电与中性 α -生育酚脂质体对唾液细菌生物膜的抑制作用。阳离子脂质体对羟基磷灰石的黏附能力更强, 可提高药物在口腔内的滞留时间; 同时凭借良好的生物黏附性与渗透性, 显著抑制口腔细菌生长, 使生物膜厚度明显降低。

Yamakami 及其同事[45]制备了载有乳酸链球菌素的脂质体, 探究电荷对其口腔滞留及抗变形链球菌活性的影响。阳离子脂质体具有明显缓释效果, 孵育 2 h 药物释放仅 41%, 远低于对照组的 80%; 其抑菌活性也显著优于中性及阴离子脂质体。这表明静电相互作用可有效提升口腔滞留时间与抗菌效果。

3.5. 纳米乳液

纳米乳液是由两种不混溶的液体, 表面活性剂和助表面活性剂组成的非均相分散体, 其中一种液体(内相)的纳米液滴分散在另一种液体(外相)中。纳米液滴的尺寸范围在 20~200 nm 之间, 可以通过不同的表面活性剂进行稳定[47]。纳米乳液极小的液滴粒径赋予了体系卓越的动力学稳定性, 能够有效拮抗重力沉降、液滴聚结或絮凝等常见的乳液失稳现象。在功能因子的递送方面, 微小液滴产生的高比表面积不仅显著增强了亲脂性活性组分的分散度与表观溶解度, 还缩短了有效成分向介质扩散的路径, 进而促进其在胃肠道内的释放与渗透吸收, 最终实现生物利用度的显著提升[48]。

在口腔抗龋领域, 纳米乳液的研究不如其他体系丰富。Ramalingam 和同事[49]制备了以大豆油、Triton X-100 及氯化十六烷基吡啶(CPC)为基质的纳米乳液, 对浮游态变形链球菌和白色念珠菌均具有优异抗菌活性, 且可显著降低细菌在界面的黏附, 展现出良好抗龋应用潜力。Li 和同事[50]构建了负载醋酸氯己定的纳米乳, 载体由肉豆蔻酸异丙酯、Tween 80 和丙二醇组成。体外结果显示, 该制剂 5 分钟内杀菌率达 95.07%, 显著高于游离氯己定(73.33%); 动物实验表明其抑制变形链球菌生长及生物膜形成的能力更强, 具备临床防治龋齿的应用前景。

3.6. 无机纳米颗粒

银纳米颗粒(AgNPs)已被证明对一般微生物具有高度活性。其抗菌作用在医学领域得到了高度的探索,

由于其减少生物膜形成和治疗龋齿的特性, 在牙科领域脱颖而出, AgNPs 的作用不仅与干扰细胞壁合成有关, 还与干扰复制和转录过程有关[51]。Mirhosseini 和同事[52]研究了不同大小和浓度的 ZnO NPs 对包括口腔菌株在内的几种微生物的抗菌作用。通过圆盘扩散法观察活性。对变形链球菌的抑制作用在 20~40 nm 左右。结果显示, 相同尺寸范围内的 ZnO NPs 对口腔菌株具有很强的抗菌活性。

4. 不同纳米载药系统的抗龋性能差异与场景适配性

不同纳米载药系统在致龋生物膜防控的应用中, 呈现出差异化的性能特征, 其载药效率、理化稳定性、生物相容性、口腔滞留能力、制备成本与工业化转化潜力均存在显著区别, 可针对龋病防控的不同临床场景形成专属的适配优势。

针对致龋菌牙面初期附着的预防场景, 聚合物胶束与脂质体体系展现出更为突出的应用价值。二者均可通过表面功能修饰实现与牙体羟基磷灰石的高效结合, 其中经矿物结合基团阿仑膦酸钠修饰的聚合物胶束可在 10 分钟内完成牙面锚定, 显著延长抗菌药物在口腔内的滞留时间, 同时其核壳结构可实现难溶性抗菌药物的高效负载, 分子结构具备高度可调性, 能够精准调控载药量与释药行为, 适配日常防龋所需的温和、长效干预需求。脂质体凭借双亲性磷脂双分子层结构, 可同时实现对亲脂性与亲水性药物的包封, 载药能力优异, 且具备极低的细胞毒性与良好的生物相容性, 经阳离子修饰后的脂质体可进一步强化牙面黏附能力与生物膜穿透性, 在抑制致龋菌初期定植的同时, 可实现对浅层生物膜的温和清除, 仅在长期储存过程中的理化稳定性存在一定局限。

针对成熟致龋生物膜的渗透与杀灭场景, 聚合物纳米颗粒与液晶纳米系统具备不可替代的核心优势。聚合物纳米颗粒可通过粒径调控与表面阳离子修饰, 高效穿透生物膜的胞外聚合物基质, 其生物可降解特性可实现抗菌药物在生物膜微环境内的定点缓释, 对变形链球菌等核心致龋菌的抑菌效果显著优于游离药物, 同时制备工艺简便成熟, 兼具良好的生物相容性与规模化生产潜力, 是当前针对成熟生物膜干预研究中应用最为广泛的载体体系。液晶纳米系统凭借独特的双连续水通道结构, 可实现对亲水、亲脂与两亲性药物的多重负载, 载药效率为各类体系中最优, 同时其优异的生物黏附性能可进一步延长牙面滞留时间, 实现 24 小时以上的药物持续释放, 对变形链球菌与白色念珠菌形成的跨界多物种生物膜具备优异的清除效果, 仅在制备工艺的复杂度与成本控制上略逊于其他体系。

纳米乳液与无机纳米颗粒则在低成本工业化转化方面具备显著优势。纳米乳液体系制备工艺简便、原料成本低廉, 具备优异的动力学稳定性与速释杀菌能力, 可在数分钟内实现对浮游态致龋菌的高效杀灭, 适配龋病急性感染的快速干预场景, 但其口腔滞留能力较弱, 对成熟生物膜的渗透清除效果有限, 更适合作为基础抗菌体系应用于日常口腔护理产品中。无机纳米颗粒无需额外负载抗菌药物, 可通过金属离子释放与活性氧产生实现广谱抗菌, 不易诱导细菌耐药性, 制备成本低且储存稳定性优异, 具备极高的日化产品工业化转化潜力, 可作为辅助抗菌成分应用于牙膏、漱口水等产品中, 但其在长期应用的生物安全性与对口腔正常菌群的影响方面仍需进一步系统验证。

5. 总结

纳米载药系统凭借独特的尺寸效应、可控药物释放与表面功能修饰优势, 显著弥补了传统抗龋药物在口腔内易被冲刷、生物利用度低、作用时间短且易诱导耐药性等短板, 为致龋生物膜的高效清除与龋病精准防治提供了全新技术路径。聚合物纳米颗粒、胶束、液晶纳米体系、脂质体、纳米乳液及无机纳米颗粒等六大载体, 在载药能力、生物膜穿透性、牙面滞留性与生物相容性等方面各具特点, 可分别适配于致龋菌早期定植预防、成熟生物膜深度清除、日常防龋护理等不同临床场景, 已在多项研究中展现出良好的抗菌与抗生物膜效果。但现有研究多以单菌种生物膜为模型, 对口腔内真实存在的细菌—真菌

跨界多物种致龋生物膜关注不足, 能够高效穿透并彻底瓦解成熟生物膜的系统仍较为缺乏。体外评价体系多为静态条件, 难以还原唾液流动、微环境动态变化及共生菌群相互作用等真实口腔状态, 导致实验结果与临床应用存在偏差。同时, 多数纳米系统以广谱抗菌为主, 在杀灭致龋菌的同时可能破坏口腔正常微生态, 长期使用的安全性与生态友好性仍需深入验证。

未来研究应聚焦多功能靶向纳米载药系统的设计, 构建可响应生物膜微环境、精准靶向致龋菌且干扰正常菌群的智能递送平台; 建立更贴近体内真实状态的动态仿生评价模型, 提升研究结果的可靠性与指导性; 并优化制备工艺、降低生产成本, 完善生物安全评价, 推动纳米载药技术从基础研究走向临床应用与产品转化, 为龋病的长效、安全、个体化防控提供坚实支撑。

参考文献

- [1] Ben Zion, H., Watt, R., Makino, Y., Stauf, N. and Varenne, B. (2022) WHO Calls to End the Global Crisis of Oral Health. *The Lancet*, **400**, 1909-1910. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)02322-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)02322-4)
- [2] Selwitz, R.H., Ismail, A.I. and Pitts, N.B. (2007) Dental Caries. *The Lancet*, **369**, 51-59. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)60031-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)60031-2)
- [3] Qin, X., Zi, H. and Zeng, X. (2022) Changes in the Global Burden of Untreated Dental Caries from 1990 to 2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *Heliyon*, **8**, e10714. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10714>
- [4] Kilian, M., Chapple, I.L.C., Hannig, M., Marsh, P.D., Meuric, V., Pedersen, A.M.L., et al. (2016) The Oral Microbiome—An Update for Oral Healthcare Professionals. *British Dental Journal*, **221**, 657-666. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.865>
- [5] Ev, L.D., Damé-Teixeira, N., Do, T., Maltz, M. and Parolo, C.C.F. (2020) The Role of *Candida Albicans* in Root Caries Biofilms: An RNA-Seq Analysis. *Journal of Applied Oral Science*, **28**, e20190578. <https://doi.org/10.1590/1678-7757-2019-0578>
- [6] Du, Q., Ren, B., He, J., Peng, X., Guo, Q., Zheng, L., et al. (2021) *Candida Albicans* Promotes Tooth Decay by Inducing Oral Microbial Dysbiosis. *The ISME Journal*, **15**, 894-908. <https://doi.org/10.1038/s41396-020-00823-8>
- [7] Liu, Y., Wang, Z., Zhou, Z., Ma, Q., Li, J., Huang, J., et al. (2022) *Candida Albicans* CHK1 Gene Regulates Its Cross-Kingdom Interactions with *Streptococcus Mutans* to Promote Caries. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **106**, 7251-7263. <https://doi.org/10.1007/s00253-022-12211-7>
- [8] 高文佳, 谢元栋, 李春望, 等. 变异链球菌与口腔致龋微生物相互作用的研究进展[J]. 国际老年医学杂志, 2024, 45(2): 242-246.
- [9] 李姗姗, 杨芳. 变异链球菌与白色念珠菌相互作用在龋病发生中的研究进展[J]. 国际口腔医学杂志, 2022, 49(4): 392-396.
- [10] Kreth, J., Zhang, Y. and Herzberg, M.C. (2008) Streptococcal Antagonism in Oral Biofilms: *Streptococcus sanguinis* and *Streptococcus gordonii* Interference with *Streptococcus mutans*. *Journal of Bacteriology*, **190**, 4632-4640. <https://doi.org/10.1128/jb.00276-08>
- [11] Simark-Mattsson, C., Jonsson, R., Emilson, C. and Roos, K. (2009) Final pH Affects the Interference Capacity of Naturally Occurring Oral Lactobacillus Strains against Mutans Streptococci. *Archives of Oral Biology*, **54**, 602-607. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2009.03.005>
- [12] Kara, D., Luppens, S.B.I. and ten Cate, J.M. (2006) Differences between Single- and Dual-Species Biofilms of *Streptococcus mutans* and *Veillonella parvula* in Growth, Acidogenicity and Susceptibility to Chlorhexidine. *European Journal of Oral Sciences*, **114**, 58-63. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2006.00262.x>
- [13] Beyth, N., Houry-Haddad, Y., Domb, A., Khan, W. and Hazan, R. (2015) Alternative Antimicrobial Approach: Nano-Antimicrobial Materials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2015**, 1-16. <https://doi.org/10.1155/2015/246012>
- [14] Blecher, K., Nasir, A. and Friedman, A. (2011) The Growing Role of Nanotechnology in Combating Infectious Disease. *Virulence*, **2**, 395-401. <https://doi.org/10.4161/viru.2.5.17035>
- [15] Loomba, L. and Scarabelli, T. (2013) Metallic Nanoparticles and Their Medicinal Potential. Part I: Gold and Silver Colloids. *Therapeutic Delivery*, **4**, 859-873. <https://doi.org/10.4155/tde.13.55>
- [16] Allahverdiyev, A.M., Abamor, E.S., Bagirova, M. and Rafailovich, M. (2011) Antimicrobial Effects of TiO₂ and Ag₂O Nanoparticles against Drug-Resistant Bacteria and Leishmania Parasites. *Future Microbiology*, **6**, 933-940.

- <https://doi.org/10.2217/fmb.11.78>
- [17] Pelgrift, R.Y. and Friedman, A.J. (2013) Nanotechnology as a Therapeutic Tool to Combat Microbial Resistance. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **65**, 1803-1815. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.07.011>
- [18] Jin, T., Sun, D., Su, J.Y., et al. (2009) Antimicrobial Efficacy of Zinc Oxide Quantum Dots against *Listeria Monocytogenes*, *Salmonella enteritidis*, and *Escherichia coli* O157:H7. *Journal of Food Science*, **74**, M46-M52. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2008.01013.x>
- [19] Cheng, L., Zhang, K., Weir, M.D., Melo, M.A.S., Zhou, X. and Xu, H.H. (2015) Nanotechnology Strategies for Antibacterial and Remineralizing Composites and Adhesives to Tackle Dental Caries. *Nanomedicine*, **10**, 627-641. <https://doi.org/10.2217/nmm.14.191>
- [20] Whitesides, G.M. (2005) Nanoscience, Nanotechnology, and Chemistry. *Small*, **1**, 172-179. <https://doi.org/10.1002/sml.200400130>
- [21] Magiorakos, A.P., Srinivasan, A., Carey, R.B., et al. (2012) Multidrug-Resistant, Extensively Drug-Resistant and Pandrug-Resistant Bacteria: An International Expert Proposal for Interim Standard Definitions for Acquired Resistance. *Clinical Microbiology and Infection*, **18**, 268-281. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x>
- [22] Foong, L.K., Foroughi, M.M., Mirhosseini, A.F., Safaei, M., Jahani, S., Mostafavi, M., et al. (2020) Applications of Nano-Materials in Diverse Dentistry Regimes. *RSC Advances*, **10**, 15430-15460. <https://doi.org/10.1039/d0ra00762e>
- [23] Soppimath, K.S., Aminabhavi, T.M., Kulkarni, A.R. and Rudzinski, W.E. (2001) Biodegradable Polymeric Nanoparticles as Drug Delivery Devices. *Journal of Controlled Release*, **70**, 1-20. [https://doi.org/10.1016/s0168-3659\(00\)00339-4](https://doi.org/10.1016/s0168-3659(00)00339-4)
- [24] Peer, D., Karp, J.M., Hong, S., Farokhzad, O.C., Margalit, R. and Langer, R. (2007) Nanocarriers as an Emerging Platform for Cancer Therapy. *Nature Nanotechnology*, **2**, 751-760. <https://doi.org/10.1038/nnano.2007.387>
- [25] 赵宇, 曹琬晴, 刘阳. 聚合物纳米药物载体的研究进展[J]. 高等学校化学学报, 2020, 41(5): 909-923.
- [26] Ikono, R., Vibriani, A., Wibowo, I., Saputro, K.E., Muliawan, W., Bachtar, B.M., et al. (2019) Nanochitosan Antimicrobial Activity against *Streptococcus mutans* and *Candida Albicans* Dual-Species Biofilms. *BMC Research Notes*, **12**, Article No. 383. <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4422-x>
- [27] Aliasghari, A., Rabbani, K.M., Vaezifar, S., et al. (2016) Evaluation of Antibacterial Efficiency of Chitosan and Chitosan Nanoparticles on Cariogenic Streptococci: An *in Vitro* Study. *Iranian Journal of Microbiology*, **8**, 93-100.
- [28] Maghsoudi, A., Yazdian, F., Shahmoradi, S., Ghaderi, L., Hemati, M. and Amoabediny, G. (2017) Curcumin-Loaded Polysaccharide Nanoparticles: Optimization and Anticariogenic Activity against *Streptococcus mutans*. *Materials Science and Engineering: C*, **75**, 1259-1267. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.03.032>
- [29] Cagel, M., Tesan, F.C., Bernabeu, E., Salgueiro, M.J., Zubillaga, M.B., Moretton, M.A., et al. (2017) Polymeric Mixed Micelles as Nanomedicines: Achievements and Perspectives. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **113**, 211-228. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.12.019>
- [30] Nishiyama, N. and Kataoka, K. (2006) Current State, Achievements, and Future Prospects of Polymeric Micelles as Nanocarriers for Drug and Gene Delivery. *Pharmacology & Therapeutics*, **112**, 630-648. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2006.05.006>
- [31] Cabral, H., Miyata, K., Osada, K. and Kataoka, K. (2018) Block Copolymer Micelles in Nanomedicine Applications. *Chemical Reviews*, **118**, 6844-6892. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00199>
- [32] Chen, F., Rice, K.C., Liu, X., Reinhardt, R.A., Bayles, K.W. and Wang, D. (2010) Triclosan-Loaded Tooth-Binding Micelles for Prevention and Treatment of Dental Biofilm. *Pharmaceutical Research*, **27**, 2356-2364. <https://doi.org/10.1007/s11095-010-0119-5>
- [33] Madheswaran, T., Kandasamy, M., Bose, R.J. and Karuppagounder, V. (2019) Current Potential and Challenges in the Advances of Liquid Crystalline Nanoparticles as Drug Delivery Systems. *Drug Discovery Today*, **24**, 1405-1412. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.05.004>
- [34] Lancelot, A., Sierra, T. and Serrano, J.L. (2014) Nanostructured Liquid-Crystalline Particles for Drug Delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **11**, 547-564. <https://doi.org/10.1517/17425247.2014.884556>
- [35] 单倩倩, 桂志萍, 桂双英. 液晶纳米粒作为药物载体的研究进展[J]. 中国药学杂志, 2018, 53(7): 485-489.
- [36] Wu, H.B., Huo, D.F. and Jiang, X.G. (2008) Advances in the Study of Lipid-Based Cubic Liquid Crystalline Nanoparticles as Drug Delivery System. *Acta Pharmaceutica Sinica*, **43**, 450-455.
- [37] Aida, K.L., Kreling, P.F., Caiaffa, K.S., et al. (2018) Antimicrobial Peptide-Loaded Liquid Crystalline Precursor Bioadhesive System for the Prevention of Dental Caries. *International Journal of Nanomedicine*, **13**, 3081-3091. <https://doi.org/10.2147/ijn.s155245>
- [38] Calixto, G.M., Garcia, M.H., Cilli, E.M., et al. (2016) Design and Characterization of a Novel p1025 Peptide-Loaded

- Liquid Crystalline System for the Treatment of Dental Caries. *Molecules*, **21**, Article 158. <https://doi.org/10.3390/molecules21020158>
- [39] Souza, C., Watanabe, E., Borgheti-Cardoso, L.N., De Abreu Fantini, M.C. and Lara, M.G. (2014) Mucoadhesive System Formed by Liquid Crystals for Buccal Administration of Poly(Hexamethylene Biguanide) Hydrochloride. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **103**, 3914-3923. <https://doi.org/10.1002/jps.24198>
- [40] 王兴芝, 代英辉, 王东凯. 脂质体的制备方法及应用的研究进展[J]. 中国药剂学杂志(网络版), 2024, 22(1): 14-24.
- [41] Barba, A.A., Bochicchio, S., Dalmoro, A. and Lamberti, G. (2019) Lipid Delivery Systems for Nucleic-Acid-Based-Drugs: From Production to Clinical Applications. *Pharmaceutics*, **11**, Article 360. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11080360>
- [42] García-Pinel, B., Porras-Alcalá, C., Ortega-Rodríguez, A., Sarabia, F., Prados, J., Melguizo, C., *et al.* (2019) Lipid-Based Nanoparticles: Application and Recent Advances in Cancer Treatment. *Nanomaterials*, **9**, Article 638. <https://doi.org/10.3390/nano9040638>
- [43] Steinberg, D. and Friedman, M. (2017) Sustained-Release Drug Delivery of Antimicrobials in Controlling of Supragingival Oral Biofilms. *Expert Opinion on Drug Delivery*, **14**, 571-581. <https://doi.org/10.1080/17425247.2016.1213239>
- [44] Harper, R.A., Saleh, M.M., Carpenter, G., Abbate, V., Proctor, G., Harvey, R.D., *et al.* (2018) Soft, Adhesive (+) Alpha Tocopherol Phosphate Planar Bilayers That Control Oral Biofilm Growth through a Substantive Antimicrobial Effect. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **14**, 2307-2316. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2017.12.024>
- [45] Yamakami, K., Tsumori, H., Shimizu, Y., Sakurai, Y., Nagatoshi, K. and Sonomoto, K. (2016) Cationic Lipid Content in Liposome-Encapsulated Nisin Improves Sustainable Bactericidal Activity against *Streptococcus mutans*. *The Open Dentistry Journal*, **10**, 360-366. <https://doi.org/10.2174/1874210616021001360>
- [46] Melling, G.E., Colombo, J.S., Avery, S.J., Ayre, W.N., Evans, S.L., Waddington, R.J., *et al.* (2018) Liposomal Delivery of Demineralized Dentin Matrix for Dental Tissue Regeneration. *Tissue Engineering Part A*, **24**, 1057-1065. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2017.0419>
- [47] 许源, 孙玉金, 孙家煊, 等. 纳米乳液的形成机制、制备方法及在食品中应用的研究进展[J]. 食品研究与开发, 2024, 45(3): 203-207.
- [48] Sahu, P., Das, D., Mishra, V.K., Kashaw, V. and Kashaw, S.K. (2017) Nanoemulsion: A Novel Eon in Cancer Chemotherapy. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, **17**, 1778-1792. <https://doi.org/10.2174/1389557516666160219122755>
- [49] Ramalingam, K., Amaechi, B.T., Ralph, R.H. and Lee, V.A. (2012) Antimicrobial Activity of Nanoemulsion on Cariogenic Planktonic and Biofilm Organisms. *Archives of Oral Biology*, **57**, 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2011.07.001>
- [50] Li, Y.F., Sun, H.W., Gao, R., *et al.* (2015) Inhibited Biofilm Formation and Improved Antibacterial Activity of a Novel Nanoemulsion against Cariogenic *Streptococcus mutans* *in Vitro* and *in Vivo*. *International Journal of Nanomedicine*, **10**, 447-462.
- [51] Yin, I.X., Zhao, I.S., Mei, M.L., *et al.* (2020) Use of Silver Nanomaterials for Caries Prevention: A Concise Review. *International Journal of Nanomedicine*, **15**, 3181-3191. <https://doi.org/10.2147/ijn.s253833>
- [52] Mirhosseini, F., Amiri, M., Daneshkazemi, A., Zandi, H. and Javadi, Z.S. (2019) Antimicrobial Effect of Different Sizes of Nano Zinc Oxide on Oral Microorganisms. *Frontiers in Dentistry*, **16**, 105-112. <https://doi.org/10.18502/ffd.v16i2.1361>