

Research on the Progress of Magnolia Officinalis Against Caries

Jiaye Wang Daofang Tang Kai Liu

Lishui University, Lishui, Zhejiang, 323000, China

Abstract

Magnolia officinalis, as a plant of the genus Magnoliaceae with a long history, its main components are magnolol (magnolol) and honokiol (honokiol). As a kind of Chinese herbal medicine, Magnolia has various functions such as antibacterial, anti-diarrhea, anti-asthmatic, etc., and has significant significance especially in preventing caries. Caries is a destructive disease that occurs on the hard tissue of teeth. Cariogenic bacteria and the acidic substances they produce are important factors. Experiments have shown that Magnolia can prevent caries and prevent human dental health by inhibiting the growth and reproduction of cariogenic bacteria, inhibiting its acid production and destroying the plaque biofilm formed on the tooth surface. This paper reviews the basic characteristics of Magnolia officinalis and its research progress in the prevention and treatment of caries.

Keywords

magnolol; honokiol; caries

厚朴防治龋病的研究进展

王佳烨 汤道芳 刘凯

丽水学院, 中国·浙江 丽水 323000

摘要

厚朴, 作为历史悠久的木兰科属植物, 其主要成分为厚朴酚 (magnolol) 与和厚朴酚 (honokiol) 两种。厚朴作为一种中草药, 具有抗菌、平泻、平喘等多种功效, 尤其在预防龋病方面具有显著意义。龋病 (caries), 是发生在牙齿硬组织上的破坏性疾病, 致龋细菌与其产生的酸性物质是重要发病因素。经实验证明, 厚朴可以通过抑制致龋菌的生长繁殖, 抑制其产酸与破坏牙体表面形成的菌斑生物膜来达到预防龋病, 进而维护人体口腔健康的效果。论文对厚朴的基本特征及其在龋病防治方面的研究进展进行综述。

关键词

厚朴酚; 和厚朴酚; 龋病

1 厚朴的基本特征

厚朴, 别名重皮、淡伯等, 花白, 芳香, 是一种木兰族木兰亚属植物。其常见品种有原亚种厚朴与亚种凹叶厚朴, 两者分布范围有所差异^[1]。厚朴用药历史悠久, 张仲景在医药古典《金匱玉函方》记录的含厚朴酚与和厚朴酚用药处方多至近 30 个^[2], 就目前的制药业来说, 与厚朴联合使用的中西成药已至 200 多种。浙江丽水、陕西南部等地域均有厚朴的分布^[3]。

在酚类化合物的联苯环中引入羟基和烯丙基可以产生抗菌活性, 羟基和烯丙基数量的多少与放置位置的不同, 所抑制的致龋菌数量也不同^[4]。酚类化合物是厚朴的活性成分之一, 其中主要的活性物质为厚朴酚与和厚朴酚, 这为世界所公认。除此之外, 厚朴提取物中还含有生物碱类、挥发油这类物质^[5]。

厚朴进入血液循环后, 肝脏代谢和肾脏排泄占主导地位, 翁方敏等^[6]发现厚朴酚粗晶可以完全抑制 c 型和 d 型变形链球菌, 且其最低杀菌浓度为 50–75 μg/mL, 当达到 10 mg/mL 时, 它对大肠杆菌的生长无抑制作用, 大肠埃希菌是维持正常肠道菌群平衡的主要菌株, 与人类健康有关。赵纯森等^[7]发现, 在具有通气培养、避光阴凉的液体培养基中, 厚朴酚的浓度为 500 μg/L 的条件下培养细菌, 结果发现, 无论哪种正常菌群都能生长, 没有明确的抑菌带, 这表明厚朴酚对人大肠杆菌具有抗性时, 不会干扰正常肠道菌群的生存。因此, 无须担忧厚朴酚与和厚朴酚会导致胃肠道紊乱等疾病的发生。

2 厚朴在龋病防治中的研究进展

龋病是一种以细菌为主要驱动因子, 导致牙齿的硬组织慢性渐进性脱矿的疾病^[8]。牙体硬组织上附着了牙菌斑, 其

内部为缺氧环境,人体摄入的蔗糖等糖类物质会在口腔中分解经 GTF 等酶类形成单糖,单糖会在菌斑内进行无氧氧化即糖酵解的代谢过程,结果会产生大量乳酸和少量 ATP。因该缺氧环境无唾液的缓冲调节 PH 作用,牙釉质 PH 下降,从而导致龋损形成。厚朴可以通过抑制致龋菌的生长繁殖,抑制其产酸与破坏牙体表面形成的菌斑生物膜来达到预防龋病、进而维护人体口腔健康的效果。

2.1 厚朴对致龋菌的作用

细菌是龋齿的主要危险因素,在牙面上滞留精致碳水化合物,分解产酸使牙齿表面脱矿。目前,所公认的致龋菌包括:变形链球菌属(*streptococcus mutans*),乳酸杆菌属(*lactobacillus*)和放线菌属(*actinomyces*)等。任雯^[9]等人运用基质辅助激光解吸电离时间飞行质谱技术(简称 MALDI-TOF MS),可以简便、快速确定患者口腔中的变异链球菌(变形链球菌的数量与龋病严重程度成比例关系)。近年来,众多学者们对厚朴实现防治龋病、如何抑制细菌的变化规律与原则进行了研究。

厚朴防龋首要针对对象为致龋细菌,牙齿放在第二位。厚朴通过抑制变形链球菌等致龋细菌产生葡糖基转移酶(GTF)活性的方法来发挥作用,而不是单单杀灭一种细菌,这维持了口腔的菌群平衡,保持了内部的生态。王少虎^[10]等为了在中草药中挑选可以有效抵抗致龋病细菌的品种,淘汰不具备预防龋病的品种,采用了对照分析的方法。对厚朴等亟待实验的中草药分别利用水与醇的溶解性对厚朴分离提纯的方法提取,实验结果表明,厚朴醇提取物相比于厚朴水提取物来说,抑菌甚至杀菌效果更占优势,这说明厚朴的杀菌抑菌效果明显。范明文^[11]等人运用薄层层析,萃取分离法,硅胶柱色谱柱法等现代中药化学实验方法,从生药厚朴中提取有效成分 MO2,并用微量液体稀释法来检测血清型变形链球菌对 MO2 的敏感性,发现 MO2 可以有效抑制变形链球菌。实验证明,在控制厚朴水提取物浓度为 10mg/L 的条件下,黏附在牙体组织上的致龋细菌能够被有效抑制^[12]。日本学者 Namba^[13]等到达中国、日本、斯里兰卡等国家,并对生物界中近 180 种物种进行长时间大量科学的研究调查,在筛选收集到的数据后发现,厚朴酚与和厚朴酚类物质有着强大的抑制变形链球菌等致龋细菌定居牙体硬组织功效。孙昊量^[14]等人为研究厚朴对龋病预防是否有作用,采用病例对照分析方法,将患有龋病的 67 例患者分为预防组与对照组,排除其他

干扰因素,预防组口服含厚朴的中药,而对照组则口服甲硝唑,随访观察后结果发现,预防组发病率及 ADR 明显较对照组低。黄冰冰^[15]等为了验证厚朴酚与和厚朴酚这两种厚朴的主要活性成分构成是否对致龋细菌有着干扰其生长作用,故其从中草药生厚朴提炼并分离有效成分,结果得到厚朴不论对悬浮液还是牙体硬组织表面的菌群斑块均起作用。学者们锲而不舍的刻苦研究使得人们对厚朴的抑制致龋细菌了解更深入。

2.2 厚朴对菌斑生物膜的影响

当变形链球菌随着口腔中的唾液蛋白吸附到牙体硬组织时,代表着口腔中已存在成熟菌群斑块。学者运用菌斑生物膜模型研究发现,厚朴提取物的抗生物膜形成作用明显。目前研究表明,厚朴可以通过阻碍牙菌斑生物实体膜的形成和发展或是减少菌群斑块中的细菌构成种类,如抑制变形链球菌的生长,来达到预防龋病发生的目的。

殷其蕾等^[16]为了研究厚朴提取物厚朴酚与和厚朴酚是否可以干扰抑制口腔中存在的致龋菌生长与粘附,选取了北京某所大学提供的变形链球菌、粘性放线菌两种细菌株种,采用琼脂扩散法与借助 96 孔的细菌培养板施行的稀释法进行对照试验。结果表明,其杀菌速率快,成分组成为 35% 厚朴酚和 65% 和厚朴酚的厚朴提取物对牙菌斑内的致龋菌生长明显抑制,其未来广泛应用于临床的前景可观。孔晶晶等^[17]为了研究证实厚朴的抑制菌群斑块实体膜形成,先借助可乐这种碳酸饮料在随机条件下制备牙齿脱矿标本,共设置三组来进行实验。结果表明厚朴酚可以通过破坏致龋菌细胞膜、凝固细菌蛋白来达到抑菌效果,同时还可以通过抑制致龋菌的毒力因子来抑制菌斑生物膜的形成。Huang B B^[18]等研究发现,浓度为 0.05g/L 的厚朴酚可以明显降低变形链球菌等致龋细菌产生不溶于水的转化胞外多糖的关键活性酶——葡糖基转移酶(GTF)的活性,降低细菌对蔗糖、乳糖等的特异性,抑制其产生酸性物质,防止牙体硬组织脱矿进程。向晓波^[19]等人为了证实厚朴主要活性成分对白色念珠菌导致龋病是否有预防作用,采用了微孔板法与构建生物膜模型、XTT 减低法来观察不同浓度厚朴酚与和厚朴酚对白色念珠菌的影响。结果发现,浓度为 125mg/L 和 62.5mg/L 的厚朴提取物可以抑制白色念珠菌的粘附,并且随着浓度增加抑制效应不会增强,具有时间依赖性。实验结果表明厚朴可以积极抑制白色念珠菌导致的龋病。许颖^[20]等发现厚朴酚可抑制牙菌斑生物膜的

形成。牙釉质 96% 由羟基磷灰石构成, 通过对照实验, Son^[21] 等证实, 在厚朴酚与和厚朴酚浓度范围 1.25~5mg/mL 时, 牙釉质表面葡糖基转移酶 GTF 能够被有效抑制, 不论是游离状态还是被唾液包被状态。这可以达到减少牙体硬组织表面细菌数量, 减少细菌对蔗糖等糖类物质的代谢利用, 减少细菌产酸, 从而预防龋齿。

学者们还对厚朴抑制变形链球菌、乳酸杆菌等致龋菌生长定居的适宜浓度进行了科学严谨的研究。冯瑾^[22] 等为研究厚朴提取物是否可以抑制口腔致龋菌生长与代谢, 运用对比分析得到结果: 厚朴提取物对 5 种口腔致龋菌(变形链球菌、乳杆菌等)均有抑制作用。厚朴酚与和厚朴酚经证实能明显抑制变形链球菌等口腔致龋菌产生酸性物质, 从而有效防止牙釉质脱矿, 预防龋病发生与进展。厚朴在破坏菌斑生物膜的组成与结构的同时, 猜测可以维持口腔内部菌群平衡, 不会存在菌群失衡导致的不良后果, 这说明厚朴在预防龋病方面有很好的研究潜力等待我们发掘。

3 厚朴防龋应用与展望

国际上已有一些包含厚朴成分的防龋制品被用在临床试验中, 并且都取得了一定疗效。目前, 含厚朴的制剂主要有牙膏、漱口水和口胶(药用口香糖)。美国宝洁公司目前已经研制出含厚朴的防龋糖膏剂^[23]。厚朴防龋牙膏具有一定的防龋效果。经湖北医学院微生物教研室^[24] 动物毒性试验证明, 该牙膏无毒、无副作用, 且理化指标均符合轻工业部颁布的标准杨霖等^[25] 经实验证明, 中药厚朴和含挥发厚朴油的牙膏对各类变链球菌等都具有良好的杀菌和抑菌效果, 尤其对 C 型和 D 型效果更好(C、D 型为我国较常见的流行菌株), 安全范围大、毒副作用小。

薛鹏光^[26] 等选取 18~24 岁的 40 例患者, 使其用厚朴根水溶液, 于每日的早晚进行含漱, 并让患者口嚼厚朴片, 频率为每日大于 4 次, 每次保持时间大于 5min。历经半年, 再次检查该 40 例患者的口腔中龋齿情况, 结果发现, 浅龋的破坏性进展被有效抑制, 同时厚朴被证实有可预防龋病的功效。陈运洽通过厚朴防牙病口胶观察防龋效果, 实验组一天早晚两次咀嚼厚朴防牙病口胶, 咀嚼时间为 25min, 一疗程为四周; 对照组为含蔗糖的口胶。结果发现实验组菌斑指数下降值大于对照组, 这证实了厚朴口胶的防龋作用。中国的口腔医务

人员在边防等偏远地区任存在较大缺口。口胶体积小, 方便易携带, 若是能将含厚朴的口胶应用到军人和飞行人员这类不方便刷牙的人群身上, 会对防龋产生一定作用。刘晓燕等通过正交试验与薄层-紫外分光光度法对厚朴酚与和厚朴酚进行定量、定性研究。这种方法很简便并且误差小, 可以用来确定用量。

综上所述, 厚朴资源广、价廉、毒性低, 对龋病防治具有重要作用, 是一种具有潜力的防龋药物。但尽管对其的研究已取得巨大进展, 要真正应用于防治龋病还有许多工作要做。今后的研究方向主要为: 厚朴抗龋的有效活性成分最佳提取方法; 厚朴的最佳使用剂型; 厚朴防龋制品创新研发等。

参考文献

- [1] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中国药典 I 部 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995.
- [2] 何金瓯, 李少伟, 孙毅. 中药厚朴的应用研究进展 [J]. 内蒙古中医药, 2010(03):125-127.
- [3] 王承南, 夏传格. 厚朴药理作用及综合利用研究进展 [J]. 经济林研究, 2003(03):80-81.
- [4] 葛发欢, 施展. 厚朴酚的研究概况 [J]. 中药材, 1990(01):45-47.
- [5] 张淑洁, 钟凌云. 厚朴化学成分及其现代药理研究进展 [J]. 中药材, 2013(05):838-843.
- [6] 翁方敏, 乌爱菊, 邵家拜, 等. 中药厚朴的防龋研究(三)——厚朴活性成分的抗菌作用 [J]. 口腔医学, 1983(03):115.
- [7] 赵纯森, 黄俊斌, 周茂森. 厚朴叶中抑菌活性成分鉴别及其防病效果 [J]. 华中农业大学学报, 1994(04):373-377.
- [8] 于世凤. 口腔组织病理学-第 5 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.
- [9] 任雯, 陈峰, 等. MALDI-TOF 质谱技术鉴定龋病患者唾液中的变异链球菌 [J]. 北京大学学报(医学版), 2014(01):124-125.
- [10] 王少虎, 樊明文, 边专. 中草药抗致龋菌的实验研究 [J]. 中华口腔医学杂志, 2001(05):385.
- [11] 黄冰冰, 樊明文, 杨祥良, 等. 中草药对牙周病菌生长的影响 [J]. 第四军医大学学报, 2003(05):426.
- [12] Tsuneo Namba. Dental caries prevention by traditional Chinese medicine [J]. Planta Medica, 1982(44):100-106.
- [13] 孙昊量. 厚朴与茵陈蒿预防龋病 67 例的临床观察 [J]. 国际中医中药杂志, 2008(06):459-460.

- [14] 黄冰冰, 樊明文. 厚朴活性成分的提取及抗龋机制研究 [D]. 武汉: 武汉大学, 2005:146.
- [15] 殷其蕾, 刘勇, 詹先王, 等. 厚朴提取物对于 4 种常见口腔致病菌生长和黏附的作用 [J]. 中国药理学杂志, 2011(17):1356-1361.
- [16] 孔晶晶, 梁向阳, 李春年, 等. 厚朴酚抑制变形链球菌及釉质碳酸脱矿的研究 [J]. Journal of Oral Science Research, 2018(07):788-792.
- [17] Huang B B, Fan M W, Wang S L. The inhibitory effect of magnolol from *Magnolia officinalis* on glucosyl transferase [J]. Arch Oral Biol, 2006(51):99.
- [18] 向晓波, 周艳萌, 冯琳颖, 等. 基于厚朴酚对白色念珠菌粘附性及其生物膜形成的影响探讨其抗龋作用 [J]. 首都医科大学学报, 2015(06):942-945.
- [19] 许颖, 李婷, 潘亮亮, 等. 厚朴酚对变形链球菌生物膜致龋毒力因子作用的研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2013(03):299-302.
- [20] Son H J, Lee H J, Yun-Choi H S. Inhibitors of nitric oxide synthesis and TNF α expression from *Magnolia obovata* in activated macrophages [J]. Planta Med, 2000(05):469-471.
- [21] 冯瑾, 李继遥, 周学东. 厚朴活性成分对致龋菌生长和产酸影响的体外研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2007(03):456-458.
- [22] 张静明. 厚朴防龋牙膏的试验 [J]. 日用化学工业, 1983(05):11-13.
- [23] 杨霖. 中药厚朴及厚朴牙膏对各型变形链球菌及其他口腔微生物的作用 [J]. 湖北医学院学报, 1983(01):24-32.
- [24] 薛鹏光. 厚朴防龋病的临床观察 [J]. 中国社区医师, 2004(02):26.
- [25] 陈运洽. 厚朴防牙病口胶的防龋效果研究 [J]. 交通医学, 1996(03):97-98.
- [26] 刘晓燕. 厚朴口腔膜剂的研制 [J]. 国药制剂, 1991(03):123-125.