

低龄儿童龋的早期生物学管理

邓晓宇 张蕴涵 邹静

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院儿童口腔科 成都 610041

[摘要] 龋病是发病率最高的儿童细菌感染性疾病，重度低龄儿童龋常引起患儿咀嚼效能下降、牙肿痛和继发牙髓根尖周骨质感染，严重影响患儿的口腔健康及身心健康。因此，根据低龄儿童龋的生物学发生发展过程，进行风险评估，从微生物、饮食、宿主等方面进行生物学预防，并从微生物和宿主角度出发进行生物学治疗，做好低龄儿童龋的早期管理、维持乳牙列的完整及其生理功能、促进儿童身心健康发育极其重要。

[关键词] 低龄儿童龋；口腔健康管理；微生态；龋风险评估

[中图分类号] R 781.1 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2020082



开放科学（资源服务）

标识码（OSID）

Early biological management of early childhood caries Deng Xiaoyu, Zhang Yunhan, Zou Jing. (*State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Pediatric Dentistry, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China*)

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (81470035).

[Abstract] Caries is the most common infectious bacterial disease in children. Severe early childhood caries often causes decreased masticatory efficacy, pain, and pulpitis and apical periodontitis, which seriously affect the oral, physical and mental health of children. In this study, we conducted risk assessment and preventive work on the basis of the occurrence and development of caries. When caries occurs, biological treatment is applied by cutting off the source of nutrition of the cariogenic bacteria and preventing remineralization. Pediatric dentists must implement the early management of early childhood caries, maintain the integrity and physiological functions of the primary dentition, and promote the healthy development of children's mind and body.

[Key words] early childhood caries; oral health management; micro-ecology; caries risk assessment

龋病是儿童最常见的细菌感染性疾病之一。6岁以下儿童的任何一颗乳牙上出现1个或以上的龋（成洞或未成洞）、失（因龋所致）、补牙面则被称为低龄儿童龋（early childhood caries, ECC）。重度低龄儿童龋（severe early childhood caries, S-ECC）可造成患儿多数乳牙牙体组织的崩解或因龋早失，引起患儿咀嚼效能明显下降，可引起牙髓根尖周炎症带来的颌面部肿痛及病灶感染，严重影响儿童的口腔健康相关生活质量，

给家庭和社会造成沉重经济负担。ECC的管理从龋病风险评估开始。在此基础上，对不同龋风险的儿童进行微生物、食物、宿主等个性化的生物学预防。并在ECC发生后，通过抑制微生物代谢和宿主再矿化的方式，进行ECC的生物学治疗。笔者对ECC进行此种基于龋病四联因素的风险评估、预防和治疗的综合早期生物学管理，以降低其发生，阻止其发展，提高我国儿童的口腔健康乃至全身健康水平。

[收稿日期] 2019-11-03；[修回日期] 2020-04-14

[基金项目] 国家自然科学基金（81470035）

[作者简介] 邓晓宇，硕士，Email: dengdengdengxiaoyu@163.com

[通信作者] 邹静，教授，博士，Email: zoujing1970@126.com

1 ECC与牙菌斑生物膜

牙面清洁后20 min内即可形成获得性膜，8 h至2 d内细菌迅速生长。

目前相关研究最多、与ECC关系最为明确的致龋菌是变异链球菌^[1-2]。变异链球菌具有感染和定植于牙体表面的能力，利用饮食中的蔗糖迅速合成胞外多糖并产酸^[3]。低龄儿童通常从父母或早期抚养者口中通过喂养、亲吻等行为获得变异链球菌^[4-5]，或在幼儿园等场所通过水平传播获得^[6-8]。王伟健等^[9]纵向追踪北京市362名3~4岁儿童8年后发现，乳牙患龋的儿童的恒牙患龋危险是乳牙无龋儿童的近3倍。另有研究^[10]发现，早期定植（定植于3岁以前）的变异链球菌可能导致19岁以后口腔变异链球菌水平和更高的龋失补牙（decayed-missing-filled tooth, DMFT）指数，从口腔微生态的角度提示致龋菌在儿童口腔的早期定植可提高恒牙患龋风险。除了变异链球菌，有研究^[1-2,10-12]也显示乳酸杆菌属、放线菌属、二氧化碳噬纤维菌属、弯曲菌属、类杆菌属等与ECC有极强的相关性。除细菌外，白色念珠菌与ECC的发生亦相关。1篇纳入12项研究的Meta分析^[13]发现，口内检出白色念珠菌的儿童患ECC风险是未检出儿童的5倍以上。

既往研究通过比较有龋和无龋人群的口腔微生物组成发现，口腔中并不存在特异致龋菌，引起龋病发生的微生物均为口腔常驻菌。正常情况下，口腔微生物之间、微生物与宿主间处于动态平衡。由于环境改变（包括乳牙的萌出、乳恒牙的替换、碳水化合物的摄入、口腔酸碱度的改变等），牙菌斑生物膜内的微生物数目和比例也会发生波动。当波动范围超过生物膜的缓冲能力时，微生态失调、由产酸细菌引起的牙面脱矿和唾液钙磷沉积引起的再矿化平衡被打破，牙菌斑生物膜内稳态也被打破，内部微生物组成结构发生变化，常驻菌转变为条件致病菌，导致龋病发生。长期的酸性环境下，具有产酸、耐酸性的细菌（变异链球菌、放线菌、乳酸杆菌等）成为优势细菌，菌斑pH进一步降低，不耐酸的细菌被选择性抑制，菌群的复杂性和多样性降低，微生物多样性降低。Tao等^[14]通过对225名婴幼儿进行了2年纵向观察，选取其中无龋和S-ECC各12名对其牙菌斑进行分析研究，发现S-ECC儿童口腔微生物多样性明显低于无龋儿童。

2 ECC的风险评估

儿童因个体差异而存在不同的患龋风险。据

报道，70%的ECC发生在8%的儿童身上^[15]。为节约医疗成本和有限的社会资源，需要对儿童群体进行患龋风险评估，有的放矢地开展个性化龋病防治。龋风险评估需根据个体的患龋经历、饮食习惯、口腔卫生习惯、唾液流速、口腔微生物、氟化物应用、家庭及社会经济背景等因素进行综合分析。常用的龋风险评估模型包括：CAT（caries-risk assessment tool）、ADA（American dental association）龋风险模型、CAMBRA（caries management by risk assessment）及Cariogram^[16]。几种评估模型的大部分评价因素相同，但仍有部分内容有所差异：CAT的危险因素纳入了牙面白垩斑，ADA龋风险模型纳入了过去36个月因龋失牙，CAMBRA中将持续奶瓶喂养列入低龄儿童的危险因素，Cariogram则是唯一一个将唾液缓冲能力纳入的系统。口腔微生物的评估通常以菌斑或唾液为采样标本，检测变异链球菌、乳酸杆菌含量，测定菌斑产酸能力或唾液缓冲能力等^[17]，目前国内较为公认的方法有Cariostat、Dentocult LB、Dentocult SM、Dentobuff Strip法。近年来，有研究^[18-19]发现，唾液中的蛋白质可能通过多种天然防御机制影响口腔微生物的定植，从而调节口腔微生态；唾液蛋白质或量的改变可能与宿主的抗龋性或易感性有关。因而有学者提出，可以使用唾液蛋白作为生物标志物评估龋风险。唾液可以在无需医护人员帮助的情况下无创获取，且易于收集和储存，是非常理想的ECC风险评估媒介。但目前相关研究较少，仍需进一步探索唾液蛋白与ECC的关系。针对不同龋风险的低龄儿童，亦应进行个性化的管理措施^[20]。所有儿童均需每天2次使用含氟牙膏刷牙并接受专业的饮食建议。此外，中龋风险的低龄儿童每6个月需进行专业局部用氟；高龋风险儿童每3个月需进行专业局部用氟，以增加宿主抗龋力。低龋风险和中龋风险的儿童需测定变异链球菌基线水平，高龋风险儿童需检测变异链球菌变化，以从致龋菌角度早期防控龋病发生。

3 ECC的早期生物学预防

3.1 微生物预防

从口腔微生态平衡的角度出发，ECC的早期预防主要着眼于控制牙菌斑生物膜的产生并及时清除，提高口腔微生物多样性，减少主要致龋菌

数量，增加口腔益生菌或调整口腔酸碱度抑制致龋菌产酸等，促使口腔生态系统由失调状态恢复其动态平衡。

3.1.1 机械性控制牙菌斑 刷牙和使用牙线是最基本的机械性清除牙菌斑生物膜的方式。坚持饭后漱口、每天刷牙2次以上及使用牙线，去除牙体表面牙菌斑可有效降低患龋风险^[21-22]。儿童应在萌出第一颗乳牙后开始刷牙，在牙齿邻面有接触时开始使用牙线。

3.1.2 控制致龋菌早期定植 低龄儿童口内的变异链球菌往往是由看护人垂直传播至儿童口腔中并定植^[4]。研究^[23]发现，母亲的患龋经历将导致儿童患龋风险升高。因此，积极治疗看护人的活跃性龋可降低儿童患龋风险。通过使用不同餐具等方式，避免看护人和儿童唾液交叉，避免传染致龋菌和延迟致龋菌定植于儿童口腔内的时间。

3.1.3 抑制致龋菌 氟化物的应用到目前仍然是最主要的防龋措施之一，其防龋机制主要是增强牙齿表面的抗龋能力、促进脱矿的釉质再矿化，并抑制糖酵解、抑制细菌摄入葡萄糖和抑制细菌产酸。氟化物既可以通过饮水加氟、牛奶加氟、食用盐加氟等方式全身应用，亦可局部应用含氟牙膏、氟保护漆、含氟漱口水等。局部用氟可有效防龋^[24]，效果取决于氟化物的浓度、使用频率、使用的时间和使用制剂的特性。1篇纳入了79项临床试验和73 000名儿童的Meta分析^[25]证实，使用含氟牙膏可有效降低龋病发生率，其防龋作用随氟含量上升而增加。另有系统性分析^[26-27]证实，使用氟保护漆和含氟凝胶可分别使乳牙龋病发生率降低37%和20%。含氟牙膏联合其他局部用氟手段（氟保护漆、含氟凝胶或含氟漱口水）可使患龋风险进一步下降^[28]。但含有氟添加剂的保健品（含片等）对预防ECC并无明确作用^[29]。

有研究发现，提取自甘草的紫檀烯类化合物甘草茎醇A对口腔中几种主要致龋菌具有明显抑制作用。基于这一发现，该研究团队^[30]研发一种甘草茎醇A的无糖棒棒糖，受试儿童食用后可降低唾液中变异链球菌水平，提示甘草茎醇A作为一种食品添加剂具有较好的防龋能力。

3.1.4 增加益生菌群 研究^[31]证实，摄入适量益生菌能够对抗唾液和菌斑中的致龋菌，尤其是变异链球菌，进而维持口腔健康。目前益生菌主要作为食品添加剂使用。研究^[32]发现，食用酸奶可降低唾液变异链球菌数目，但对乳杆菌无明显作

用。酸奶可能降低口腔内酸碱度，进一步促进龋病发生发展，但酸奶带来的酸碱度降低可迅速被缓冲体系中和，对口腔微生态具有正面作用^[33]。1项纳入了261名2~3岁儿童的临床试验^[34]发现，长期饮用添加了鼠李糖乳杆菌SP1的牛奶可降低儿童的龋病发病率。研究^[35]发现，相比食用普通冰淇淋的对照组儿童，食用含有乳双歧杆菌Bb-12或嗜酸乳杆菌La-5的冰淇淋的儿童唾液变异链球菌水平降低，且在停止使用后抑制作用消失，变异链球菌水平回升至基线值。有研究^[36]表明，通过不同途径摄入罗伊乳杆菌ATCC 55730后，志愿者唾液中变异链球菌水平均有明显降低。

3.2 饮食预防

牙体硬组织脱矿主要是由致龋微生物发酵食物中的碳水化合物产酸导致的。通过控制饮食中的碳水化合物摄入种类、摄入方式和摄入量，可以减少产酸，达到预防牙体硬组织脱矿的目的。对比S-ECC患儿与无龋患儿的饮食习惯发现，S-ECC患儿饮食频率和果汁饮料摄入量更高^[37]。精细饮食、过多的含糖食物摄入均可导致儿童患龋率升高^[38]。儿童应避免食物过于精细、避免摄入过多高糖食物或饮料，应均衡饮食、加强咀嚼以预防龋病发生。美国儿童牙医协会（American Academy of Pediatric Dentistry, AAPD）建议，为降低患龋和肥胖风险，儿童每日糖摄入量应低于总能量的5%；使用木糖醇等天然代糖可满足儿童对甜食的需求^[39-40]。

3.3 提高宿主抗龋力

宿主本身可通过增强机体抗龋能力从而预防龋病。除氟化物可通过置换羟磷灰石晶体中的羟基成为氟磷灰石而增强牙齿表面的抗龋力、促进脱矿的釉质再矿化而降低光滑面龋的发生外，对儿童较深的牙面窝沟实施窝沟封闭术也可有效降低窝沟龋发生。乳牙咬合面、颊（唇）面和舌（腭）面存在深的窝沟点隙难以清洁，易造成食物残渣、细菌和代谢产物滞留，窝沟封闭术使用树脂基或玻璃离子材料封闭窝沟点隙，阻止细菌和食物残渣进入，且易于清洁而达到防龋的目的。窝沟封闭术可降低乳牙患龋率，并终止未成洞的窝沟龋进展^[41]。

当患儿存在错殆畸形时，牙齿往往因排列不整齐而自洁作用差，且难以被清洁到位，食物残渣滞留于不易清洁处，最终导致龋病发生。另有文献^[42-43]报道，和正常咬合关系的人群相比，深

覆盖患者、后牙反殆患者龋失补指数更高。

此外，唾液作为一种重要的体液，亦可对龋病的发生发展造成影响^[44]，唾液流速低的儿童更易患龋^[45]。唾液可机械清除残留在口腔中的食物残渣，导致用于微生物代谢产酸的碳水化合物减少。唾液中的缓冲成分，包括碳酸氢盐、磷酸盐和蛋白质缓冲液，中和产酸微生物产生的酸，防止釉质脱矿。釉质发生脱矿时，矿物质扩散到唾液中，而溶解的离子又通过再矿化的过程从唾液沉积到脱矿晶体上。唾液含有许多先天防御分子，可通过直接抗菌作用或干扰微生物定植而保护牙体硬组织。这些分子包括抗菌肽（抗菌肽 LL-37、α-防御素、β-防御素、富组蛋白和富酪蛋白）、主要唾液糖蛋白和次要唾液糖蛋白。精氨酸分解代谢产碱被认为是维持口腔菌斑pH的重要途径^[46]，并且有学者^[47]发现精氨酸可与氟协同作用，共同维持口腔微生态平衡。研究^[48-49]发现，相比使用含氟牙膏或无氟牙膏的对照组，使用精氨酸牙膏的儿童乳牙龋病患病率更低。加入精氨酸的含氟牙膏防龋作用好于单纯使用含氟牙膏^[50]。

4 ECC的生物学治疗

当ECC发生后，从龋病四联因素出发，能够通过抑制致龋菌来终止龋病继续发展，以及通过再矿化的方式使宿主本身得以修复。

4.1 终止ECC的发展

4.1.1 氟化氨银 (silver diamine fluoride, SDF) SDF是一种苦金属味的碱性液体制剂，由氟离子、氨分子和银离子组成。SDF的作用机制尚未完全阐明，目前研究^[51]发现其作用主要在几方面：银离子可直接杀死致龋菌；碱性的氨分子中和细菌发酵产酸；氟离子具有抑菌作用、降低牙体硬组织脱矿且有一定的促再矿化作用。并且，涂布SDF可减少龋损组织表面胶原蛋白基质破坏。银离子沉积在龋损组织表面，使得表面的硬组织，特别是牙本质，转变成黑色，这也是使用SDF后龋病进展得到控制的临床指征。

SDF在终止乳牙龋方面效果显著。一些学者^[52-53]报道，每年使用2次38%的SDF可有效终止乳牙龋病进展及继发龋的产生，其效果好于氟保护漆。38% SDF的临床疗效比玻璃离子更好^[54]。SDF的效果与浓度和使用的牙位有关，38% SDF的效果优于12% SDF^[55-57]；相对于乳磨牙，乳前牙能获得更

好的龋病终止效果。但SDF也存在一些值得关注的问题。应用了SDF的牙体硬组织在龋病进展得到终止后，由棕色或深棕色变为黑色。口腔医生在获得家长的知情同意时，应强调这种治疗的益处和潜在的美学问题。另一个可能存在的问题是牙髓或牙龈刺激。目前尚未有SDF致牙髓刺激的报道，但Llodra等^[53]报道约0.1%的患儿在使用SDF后出现了轻微的牙龈刺激。出于安全考虑，AAPD仍推荐仅在确定没有牙髓炎症的乳牙龋的治疗中使用SDF，并且使用时应当严格隔湿，避免刺激患儿牙龈及其他软组织^[58]。对于患有ECC，但因自身合作度或无法获得有效医疗资源等原因，需要延迟进行传统充填修复的儿童而言，SDF是一种安全、有效的治疗药物，可以终止龋病进展并预防产生新的龋损，值得在儿童的龋病防治工作中推广使用。

4.1.2 Hall技术 乳磨牙金属预成冠 (stainless steel crown, SSC) 修复的Hall技术被提出。和传统乳磨牙金属预成冠修复相比，Hall技术的不同之处在于无需局部麻醉、不去腐、不预备牙体。Hall技术借助SSC和玻璃离子水门汀粘接剂，将龋损组织内部的微生物与外界环境（口腔环境）完全隔绝，使原有龋病得以终止，是一种生物学角度出发的龋病管理措施。因此，良好的边缘封闭性也是Hall技术的成功要点。在严格把握适应证的情况下，以无临床体征及无影像学检查异常为成功标准，Hall技术的临床成功率较高。据报道，Hall技术1年成功率高达99%~100%^[59-61]，5年成功率高达97%^[60]。Hall技术对于患儿而言痛苦更轻，临床成功率较高。因此，在患牙符合适应证且能够选择到合适的SSC的情况下，口腔医生可尝试Hall技术。

4.1.3 间接牙髓治疗 (indirect pulp therapy, IPT) IPT是针对深龋近髓的患牙，若患牙牙髓状态正常或存在可复性牙髓炎但无临床症状、完全去净龋坏组织有露髓风险时，保留部分近髓的龋坏组织而充填修复的一种活髓保存手段。国际龋病共识协作组 (International Caries Consensus Collaboration, ICC) 的专家共识^[62]指出，去除龋坏的目的在于为永久修复体创造条件，应保留健康和可再矿化的牙体组织，获得完善的严密封闭是关键。与Hall技术类似，IPT是通过严密的冠方封闭，隔绝龋坏组织内部微生物与外界的口腔环境，使之失去营养来源，最终达到终止龋病的目

的。1项纳入了41项研究的Meta分析^[63]发现，追踪24个月后，乳牙IPT的成功率高达94.4%。有学者^[64]追踪对比了乳磨牙IPT和牙髓切断术的3年临床治疗效果，IPT组成功率96.2%，远高于使用甲醛甲酚和硫酸亚铁的牙髓切断术组（成功率分别为65.8%和62.9%， $P<0.01$ ）。

4.2 ECC的再矿化治疗

4.2.1 氟化物 氟是最经典的再矿化治疗药物^[65]。氟离子与钙离子结合形成氟化钙沉积于牙齿表面。当牙齿受酸侵蚀、牙面pH值下降时，氟化钙溶解并释放氟离子和钙离子。当唾液中的钙离子和磷离子饱和时，将促进牙面发生再矿化。1项纳入21项研究的Meta分析^[65]证实，氟保护漆可有效促进乳牙的脱矿釉质再矿化。含氟凝胶同样对于乳牙早期釉质龋具有再矿化作用^[66]。

4.2.2 酪蛋白磷酸肽钙磷复合体（casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate，CPP-ACP） CPP-ACP是由酪蛋白磷酸肽与无定形磷酸钙结合形成。CPP-ACP分解产生的钙离子和磷酸盐离子在牙釉质表面维持过饱和状态，可促进脱矿的牙釉质再矿化。Zhou等^[67]分别使用CPP-ACP和NaF体外处理乳牙早期釉质龋，发现CPP-ACP组取得更好的再矿化效果。Memarpour等^[68]通过研究12~36月龄幼儿的下前牙白斑面积变化发现，在完善口腔卫生的基础上，每天2次使用CPP-ACP的促再矿化效果（63%）优于定期局部使用氟保护漆组（51%）和对照组（10%）。但另有纳入103名学龄前儿童、追踪1年的临床试验^[69]发现，每天使用10% CPP-ACP且使用含氟牙膏的儿童的上前牙早期龋再矿化的程度并不优于仅使用含氟牙膏的儿童。CPP-ACP促乳牙再矿化的效果仍需更多的临床试验来证实。

4.2.3 生物活性玻璃 生物活性玻璃主要成分是硅酸盐玻璃，具有良好的生物相容性、生物安全性和再矿化效果。生物活性玻璃遇水或唾液释放的钙离子、磷酸盐离子沉积于牙表面并促进牙体硬组织再矿化，但用于乳牙龋再矿化治疗尚处于探索阶段，缺乏相关临床研究来证实其效用。

5 小结

综上所述，口腔医生须对每个就诊的低龄儿童进行完善的ECC风险评估，根据风险评估结果及ECC成因进行个性化的多维度早期生物学预防

和治疗，做好ECC的综合管理，以期降低ECC发生率、阻止其发展，真正提高儿童口腔和全身健康水平，减轻家庭和社会医疗负担。

6 参考文献

- [1] Tanner AC, Mathney JM, Kent RL, et al. Cultivable anaerobic microbiota of severe early childhood caries[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(4): 1464-1474.
- [2] Gross EL, Beall CJ, Kutsch SR, et al. Beyond *Streptococcus mutans*: dental caries onset linked to multiple species by 16S rRNA community analysis[J]. PLoS One, 2012, 7(10): e47722.
- [3] Bowen WH, Koo H. Biology of *Streptococcus mutans*-derived glucosyltransferases: role in extracellular matrix formation of cariogenic biofilms[J]. Caries Res, 2011, 45(1): 69-86.
- [4] 杜芹, 邹静, 李雨庆, 等. 健康儿童口腔微生物的定植[J]. 国际口腔医学杂志, 2016, 43(1): 57-61.
- [5] Du Q, Zou J, Li YQ, et al. The colonization of oral bacteria in healthy children[J]. Int J Stomatol, 2016, 43(1): 57-61.
- [6] 邹静, 尚冉, 周学东. 儿童口腔中变形链球菌传播方式的研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2006, 41(5): 269-271.
- [7] Zou J, Shang R, Zhou XD. Transmission way of oral *Streptococcus mutans* in children[J]. Chin J Stomatol, 2006, 41(5): 269-271.
- [8] Liu Y, Zou J, Shang R, et al. Genotypic diversity of *Streptococcus mutans* in 3- to 4-year-old Chinese nursery children suggests horizontal transmission[J]. Arch Oral Biol, 2007, 52(9): 876-881.
- [9] 尚冉, 邹静, 周学东. 变形链球菌在日托儿童口腔中水平传播的初探[J]. 华西口腔医学杂志, 2006, 24(6): 527-529.
- [10] Shang R, Zou J, Zhou XD. Study on the horizontal transmission of oral *Streptococcus mutans* in day-nursery children[J]. West China J Stomatol, 2006, 24(6): 527-529.
- [11] 邹静, 尚冉, 凌均榮, 等. 全托儿童口腔变形链球菌水平传播的初步研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2005, 23(5): 388-390.
- [12] Zou J, Shang R, Ling JQ, et al. Study on the horizontal transmission of oral *Streptococcus mutans* in

- children[J]. West China J Stomatol, 2005, 23(5): 388-390.
- [9] 王伟健, 李仪红, 卞金有. 北京儿童乳恒牙患龋状况八年纵向研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2003, 38(4): 279-281.
- Wang WJ, Li YH, Bian JY. An eight-year longitudinal study for caries status on primary and permanent dentitions in Beijing children[J]. Chin J Stomatol, 2003, 38(4): 279-281.
- [10] Köhler B, Andréen I. *Mutans streptococci* and caries prevalence in children after early maternal caries prevention: a follow-up at eleven and fifteen years of age[J]. Caries Res, 2010, 44(5): 453-458.
- [11] Jiang EM, Lo ECM, Chu CH, et al. Prevention of early childhood caries (ECC) through parental tooth-brushing training and fluoride varnish application: a 24-month randomized controlled trial[J]. J Dent, 2014, 42(12): 1543-1550.
- [12] Simón-Soro A, Mira A. Solving the etiology of dental caries[J]. Trends Microbiol, 2015, 23(2): 76-82.
- [13] Xiao J, Huang XL, Alkhers N, et al. *Candida albicans* and early childhood caries: a systematic review and meta-analysis[J]. Caries Res, 2018, 52 (1/2): 102-112.
- [14] Tao Y, Zhou Y, Ouyang Y, et al. Dynamics of oral microbial community profiling during severe early childhood caries development monitored by PCR-DGGE[J]. Arch Oral Biol, 2013, 58(9): 1129-1138.
- [15] Macek MD, Heller KE, Selwitz RH, et al. Is 75 percent of dental caries really found in 25 percent of the population[J]. J Public Health Dent, 2004, 64(1): 20-25.
- [16] 杨琳, 张君平, 李继遥. 龋病风险评估系统的研究进展[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2015, 25(3): 179-183.
- Yang L, Zhang JP, Li JY. Research progress on caries risk assessment system[J]. Chin J Conserv Dent, 2015, 25(3): 179-183.
- [17] Mejare I, Axelsson S, Dahlén G, et al. Caries risk assessment. A systematic review[J]. Acta Odontol Scand, 2014, 72(2): 81-91.
- [18] Hemadi AS, Huang RJ, Zhou Y, et al. Salivary proteins and microbiota as biomarkers for early childhood caries risk assessment[J]. Int J Oral Sci, 2017, 9(11): e1.
- [19] Guo LH, Shi WY. Salivary biomarkers for caries risk assessment[J]. J Calif Dent Assoc, 2013, 41(2): 107-109, 112-118.
- [20] 邹静. 儿童龋病的风险性评估[J]. 华西口腔医学杂志, 2014, 32(1): 1-4.
- Zou J. Caries risk assessment in children[J]. West China J Stomatol, 2014, 32(1): 1-4.
- [21] Hujoel PP, Cunha-Cruz J, Banting DW, et al. Dental flossing and interproximal caries: a systematic review [J]. J Dent Res, 2006, 85(4): 298-305.
- [22] Kumar S, Tadakamadla J, Johnson NW. Effect of toothbrushing frequency on incidence and increment of dental caries: a systematic review and meta-analysis [J]. J Dent Res, 2016, 95(11): 1230-1236.
- [23] Pinto GDS, Azevedo MS, Goettems ML, et al. Are maternal factors predictors for early childhood caries? Results from a cohort in southern Brazil[J]. Braz Dent J, 2017, 28(3): 391-397.
- [24] Marinho VC, Higgins JP, Logan S, et al. Topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels or varnishes) for preventing dental caries in children and adolescents [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2003(4): CD002782.
- [25] Walsh T, Worthington HV, Glenny AM, et al. Fluoride toothpastes of different concentrations for preventing dental caries in children and adolescents[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): CD007868.
- [26] Marinho VC, Worthington HV, Walsh T, et al. Fluoride varnishes for preventing dental caries in children and adolescents[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013 (7): CD002279.
- [27] Marinho VC, Worthington HV, Walsh T, et al. Fluoride gels for preventing dental caries in children and adolescents[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015 (6): CD002280.
- [28] Marinho VC, Higgins JP, Sheiham A, et al. Combinations of topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels, varnishes) versus single topical fluoride for preventing dental caries in children and adolescents [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2004(1): CD002781.
- [29] Tubert-Jeannin S, Auclair C, Amsallem E, et al. Fluoride supplements (tablets, drops, lozenges or chewing gums) for preventing dental caries in chil-

- dren[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011(12): CD007592.
- [30] 王静, 王艳, 王川东, 等. 甘草及其提取物在防治口腔感染相关疾病中的应用[J]. 国际口腔医学杂志, 2018, 45(5): 546-552.
Wang J, Wang Y, Wang CD, et al. Application of liquorice and its extract to the prevention and treatment of oral infections and associated diseases[J]. Int J Stomatol, 2018, 45(5): 546-552.
- [31] Cagetti MG, Mastroberardino S, Milia E, et al. The use of probiotic strains in caries prevention: a systematic review[J]. Nutrients, 2013, 5(7): 2530-2550.
- [32] Ferrazzano GF, Cantile T, Sangianantoni G, et al. The effects of short-term consumption of commercial yogurt on salivary *mutans streptococci* and lactobacilli counts: an *in vivo* investigation[J]. Eur J Clin Nutr, 2011, 65(10): 1170-1172.
- [33] Sönmez IS, Aras S. Effect of white cheese and sugarless yoghurt on dental plaque acidogenicity[J]. Caries Res, 2007, 41(3): 208-211.
- [34] Rodríguez G, Ruiz B, Faleiros S, et al. Probiotic compared with standard milk for high-caries children: a cluster randomized trial[J]. J Dent Res, 2016, 95 (4): 402-407.
- [35] Ashwin D, Ke V, Taranath M, et al. Effect of probiotic containing ice-cream on salivary *mutans streptococci* (SMS) levels in children of 6-12 years of age: a randomized controlled double blind study with six-months follow up[J]. J Clin Diagn Res, 2015, 9(2): ZC06-ZC09.
- [36] Caglar E, Cildir SK, Ergeneli S, et al. Salivary *mutans streptococci* and *lactobacilli* levels after ingestion of the probiotic bacterium *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730 by straws or tablets[J]. Acta Odontol Scand, 2006, 64(5): 314-318.
- [37] Palmer CA, Kent R Jr, Loo CY, et al. Diet and caries-associated bacteria in severe early childhood caries[J]. J Dent Res, 2010, 89(11): 1224-1229.
- [38] Moynihan PJ, Kelly SA. Effect on caries of restricting sugars intake: systematic review to inform WHO guidelines[J]. J Dent Res, 2014, 93(1): 8-18.
- [39] AAPD. Policy on dietary recommendations for infants, children, and adolescents[J]. Pediatr Dent, 2018, 40(6): 65-67.
- [40] AAPD. Policy on the use of xylitol[J]. Pediatr Dent, 2018, 40(6): 55-57.
- [41] Wright JT, Crall JJ, Fontana M, et al. Evidence-based clinical practice guideline for the use of pit-and-fissure sealants: a report of the American Dental Association and the American Academy of Pediatric Dentistry[J]. J Am Dent Assoc, 2016, 147(8): 672-682.e12.
- [42] Adler P. The incidence of dental caries in adolescents with different occlusion[J]. J Dent Res, 1956, 35(3): 344-349.
- [43] Stahl F, Grabowski R. Malocclusion and caries prevalence: is there a connection in the primary and mixed dentitions[J]. Clin Oral Investig, 2004, 8(2): 86-90.
- [44] Gao XL, Jiang S, Koh D, et al. Salivary biomarkers for dental caries[J]. Periodontol 2000, 2016, 70(1): 128-141.
- [45] Picco DCR, Lopes LM, Rocha Marques M, et al. Children with a higher activity of carbonic anhydrase VI in saliva are more likely to develop dental caries [J]. Caries Res, 2017, 51(4): 394-401.
- [46] Burne RA, Marquis RE. Alkali production by oral bacteria and protection against dental caries[J]. FEMS Microbiol Lett, 2000, 193(1): 1-6.
- [47] Zheng X, He JZ, Wang L, et al. Ecological effect of arginine on oral microbiota[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 7206.
- [48] Acevedo AM, Machado C, Rivera LE, et al. The inhibitory effect of an arginine bicarbonate/calcium carbonate CaviStat-containing dentifrice on the development of dental caries in Venezuelan school children[J]. J Clin Dent, 2005, 16(3): 63-70.
- [49] Acevedo AM, Montero M, Rojas-Sanchez F, et al. Clinical evaluation of the ability of CaviStat in a mint confection to inhibit the development of dental caries in children[J]. J Clin Dent, 2008, 19(1): 1-8.
- [50] Kraivaphan P, Amornchat C, Triratana T, et al. Two-year caries clinical study of the efficacy of novel dentifrices containing 1.5% arginine, an insoluble calcium compound and 1,450 ppm fluoride[J]. Caries Res, 2013, 47(6): 582-590.
- [51] Hu S, Meyer B, Duggal M. A silver renaissance in dentistry[J]. Eur Arch Paediatr Dent, 2018, 19(4):

- 221-227.
- [52] Chu CH, Lo EC, Lin HC. Effectiveness of silver diamine fluoride and sodium fluoride varnish in arresting dentin caries in Chinese pre-school children[J]. *J Dent Res*, 2002, 81(11): 767-770.
- [53] Llodra JC, Rodriguez A, Ferrer B, et al. Efficacy of silver diamine fluoride for caries reduction in primary teeth and first permanent molars of schoolchildren: 36-month clinical trial[J]. *J Dent Res*, 2005, 84(8): 721-724.
- [54] Zhi QH, Lo EC, Lin HC. Randomized clinical trial on effectiveness of silver diamine fluoride and glass ionomer in arresting dentine caries in preschool children[J]. *J Dent*, 2012, 40(11): 962-967.
- [55] Fung MHT, Duangthip D, Wong MCM, et al. Randomized clinical trial of 12% and 38% silver diamine fluoride treatment[J]. *J Dent Res*, 2018, 97(2): 171-178.
- [56] Fung MHT, Duangthip D, Wong MCM, et al. Arresting dentine caries with different concentration and periodicity of silver diamine fluoride[J]. *JDR Clin Trans Res*, 2016, 1(2): 143-152.
- [57] Yee R, Holmgren C, Mulder J, et al. Efficacy of silver diamine fluoride for arresting caries treatment[J]. *J Dent Res*, 2009, 88(7): 644-647.
- [58] AAPD. Chairside guide: silver diamine fluoride in the management of dental caries lesions[J]. *Pediatr Dent*, 2018, 40(6): 492-517.
- [59] Innes NP, Evans DJ, Stirrups DR. The Hall technique; a randomized controlled clinical trial of a novel method of managing carious primary molars in general dental practice: acceptability of the technique and outcomes at 23 months[J]. *BMC Oral Health*, 2007, 7: 18.
- [60] Innes NP, Evans DJ, Stirrups DR. Sealing caries in primary molars: randomized control trial, 5-year results[J]. *J Dent Res*, 2011, 90(12): 1405-1410.
- [61] Santamaria RM, Innes NP, Machiulskiene V, et al. Caries management strategies for primary molars: 1-yr randomized control trial results[J]. *J Dent Res*, 2014, 93(11): 1062-1069.
- [62] 陈智, 卢展民, Schwendicke F, 等. 龋损管理: 龋坏组织去除的专家共识[J]. 中华口腔医学杂志, 2016, 51(12): 712-716.
- Chen Z, Lu ZM, Schwendicke F, et al. Managing carious lesions: consensus recommendations on carious tissue removal[J]. *Chin J Stomatol*, 2016, 51(12): 712-716.
- [63] Coll JA, Seale NS, Vargas K, et al. Primary tooth vital pulp therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Dent*, 2017, 39(1): 16-123.
- [64] Wunsch PB, Kuhnen MM, Best AM, et al. Retrospective study of the survival rates of indirect pulp therapy versus different pulpotomy medicaments[J]. *Pediatr Dent*, 2016, 38(5): 406-411.
- [65] Lenzi TL, Montagner AF, Soares FZ, et al. Are topical fluorides effective for treating incipient carious lesions? A systematic review and meta-analysis[J]. *J Am Dent Assoc*, 2016, 147(2): 84-91.e1.
- [66] Murakami C, Bönecker M, Corrêa MS, et al. Effect of fluoride varnish and gel on dental erosion in primary and permanent teeth[J]. *Arch Oral Biol*, 2009, 54(11): 997-1001.
- [67] Zhou CH, Zhang DL, Bai YX, et al. Casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate remineralization of primary teeth early enamel lesions[J]. *J Dent*, 2014, 42(1): 21-29.
- [68] Memarpour M, Fakhraei E, Dadaein S, et al. Efficacy of fluoride varnish and casein phosphopeptide-amorphous calcium phosphate for remineralization of primary teeth: a randomized clinical trial[J]. *Med Princ Pract*, 2015, 24(3): 231-237.
- [69] Sitthisetapong T, Doi T, Nishida Y, et al. Effect of CPP-ACP paste on enamel carious lesion of primary upper anterior teeth assessed by quantitative light-induced fluorescence: a one-year clinical trial[J]. *Caries Res*, 2015, 49(4): 434-441.

(本文编辑 王姝)