

# 人工合成抗菌肽抑制牙龈卟啉单胞菌的机制及牙周病防治应用研究进展

Mechanism of inhibition of porphyromonas gingivalis by synthetic antimicrobial peptides and progress in periodontal disease prevention and treatment applications

刘叶<sup>1,2</sup>, 陈元乔<sup>1,2</sup>, 周辰荧<sup>1,2</sup>, 冯萍<sup>2△</sup>

LIU Ye, CHEN Yuan-qiao, ZHOU Chen-ying, FENG Ping

1. 遵义医科大学口腔医学院, 贵州 遵义 563003; 2. 贵阳市口腔医院牙周病科, 贵州 贵阳 550005

**【摘要】** 牙周炎是一种由牙菌斑微生物引起的慢性感染性疾病, 以牙周支持组织的破坏为主要特征, 流行病学研究表明牙龈卟啉单胞菌(*P. gingivalis*)是慢性牙周炎发生和发展的关键病原体。随着牙周病原菌对甲硝唑、米诺环素等临床常用抗生素耐药性的增加, 寻找新型抗菌药物成为研究热点。抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)作为一类具有广谱抗菌活性的小分子多肽, 在抗细菌、真菌、病毒及肿瘤细胞等方面显示出显著作用。人工合成肽主要是天然 AMPs 的衍生物或基于天然 AMPs 设计的多肽, 旨在克服天然 AMPs 的例如高细胞毒性、不稳定性及体内半衰期短等严重缺点。人工修饰和合成使 AMPs 的生物安全性和稳定性得到显著提升, 通过破坏细胞膜、抑制生物膜形成、调节宿主免疫等在牙周炎的临床治疗中展现出重要的应用潜力。

**【关键词】** 人工合成抗菌肽; 牙龈卟啉单胞菌; 牙周炎; 耐药性

**【中图分类号】** R781.42

**【文献标志码】** B

**【文章编号】** 1672-6170(2026)02-0209-05

牙周炎是口腔最常见的慢性感染性疾病之一, 全球患病率高达 20%~50%, 其病理过程与牙龈卟啉单胞菌(*P. gingivalis*)的持续感染密切相关, 牙周炎的临床表现包括牙龈炎症、牙周袋形成、牙槽骨吸收和牙齿脱落<sup>[1]</sup>。以 *P. gingivalis* 为代表的龈下革兰阴性厌氧菌是牙周炎的重要病原菌<sup>[2]</sup>, *P. gingivalis* 通过分泌毒力因子(如牙龈蛋白酶、脂多糖等)、参与形成菌斑生物膜及诱导宿主炎症反应, 导致牙周组织破坏和骨吸收, 大量研究表明<sup>[3]</sup>微生物与宿主的相互作用决定了疾病的过程和进展。在牙周治疗过程中, 常在机械治疗的基础上辅助使用抗菌药物以控制重度牙周炎、伴全身疾病的牙周炎。局部或全身使用青霉素类、硝基咪唑类、四环素类药物对一些重度或伴有全身疾病的牙周炎有益, 但长期使用会引起菌群失调、耐药菌株产生<sup>[4]</sup>, 长期使用氯己定可能引起味觉障碍、色素沉着等局部副作用<sup>[5]</sup>。因此, 许多科研工作者都致力于寻找新的控制细菌感染策略。

近年来一类具有广谱抗菌活性的肽类分子在抑制细菌、真菌、病毒等方面具有显著效果, 抗菌肽(antimicrobial peptides, AMPs)具有稳定性强、结构易优化、不易诱导耐药菌株产生等优势。目前 AMPs 常被用于控制多重耐药菌引起的感染<sup>[6]</sup>, 如眼部感染性疾病的治疗、大面积烧伤患者及糖尿病足的感染控制等。经过修饰合成后的人工合成 AMPs 在降低种植

体周围炎的发生风险、促进骨整合等方面均具有显著意义。作为一类新型抗菌剂, 合成 AMPs 克服了天然 AMPs 易降解、特异性低等不足, 凭借其快速杀菌、靶向调节免疫及不易诱导耐药等优势, 成为近年来牙周病原体防控的研究热点<sup>[7,8]</sup>。

## 1 人工合成 AMPs 抑制牙龈卟啉单胞菌机制

**1.1 破坏细菌细胞膜** 人工合成 AMPs 通过其阳离子结构域与 *P. gingivalis* 带负电荷的细胞膜(如脂多糖和磷脂)静电结合, 随后疏水区域插入脂双层形成跨膜孔道, 引发膜电位去极化及胞内 ATP、K<sup>+</sup> 等小分子泄漏, 最终导致细菌死亡<sup>[9]</sup>。例如, 短肽 Pac-525(Ac-KWRRWVRWI-NH<sub>2</sub>) 通过色氨酸残基的疏水作用增强膜渗透性, 对 *P. gingivalis* 的最低抑菌浓度低至 4 μg/ml<sup>[10]</sup>。曹颖等<sup>[11]</sup>将目前发现的唯一的人源组织蛋白酶抑制素家族肽 LL-37 与具有抗炎和伤口修复作用的多肽 C15 相结合, 构建了具有抗菌、抗炎双重功能多肽 LL37-C15, 透射电子显微镜下观察到经 LL37-C15 处理后 *P. gingivalis* 细胞壁膜边界模糊、破坏形成气孔、内部结构疏松、大量胞内物质泄漏。

**1.2 抑制细菌生物膜形成** 生物膜的形成不仅增强了细菌的耐药性, 还促进了细菌在宿主组织中的定植和扩散。研究表明 *P. gingivalis* 通过菌毛蛋白 FimA/Mfa1 与链球菌 SspB 蛋白的相互作用介导共聚集, 驱动生物膜形成<sup>[12]</sup>。Daep 等<sup>[13]</sup>研究发现包含链球菌表面蛋白 B(SspB)多肽第 1167 至 1193 位氨基酸残基(称为 BAR 序列)的合成肽能够有效抑制 *P. gingivalis* 对链球菌的粘附, 并阻止其生物膜的形成。进一步的功能筛选表明, 静电和疏水相互作用

**【基金项目】** 贵州省卫生健康委科学技术基金(编号: gzwkj2023-063)

△通讯作者

可能在 Mfa1-SspB 结合中起重要作用。Pac-525 对 *P. gingivalis* 生物膜的最低抑菌浓度为浮游细胞的 8 倍,与传统的抗菌剂相比,Pac-525 具有抑制 *P. gingivalis* 生物膜形成的显著优势<sup>[10]</sup>。王宏岩等<sup>[14]</sup> 通过用  $\beta$ -萘丙氨酸取代 AMP P-113 氨基酸序列中第 4、5 和 12 位的组氨酸残基成功合成了 Nal-P-113,低浓度的 Nal-P-113 即可通过下调 *P. gingivalis* 的菌毛相关基因及 ATP 结合盒转运蛋白基因抑制细菌的定植和生物膜形成。

**1.3 抑制细菌遗传物质合成与营养摄取** 部分修饰后的 AMPs 可穿透细胞膜,与 DNA/RNA 结合或抑制关键酶活性。研究发现低剂量的 Nal-P-113 能够显著下调 *P. gingivalis* 中与移动和染色体外元件功能有关的基因<sup>[15]</sup>,编码 CRISPR 相关解旋酶和其他相关蛋白的基因上调表明 Nal-P-113 对牙龈卟啉单胞的抑制作用可能与外源 DNA 引起的免疫反应有关。此外,AMPs 可通过竞争性结合铁载体或阻断营养转运通道,限制细菌生长所需营养,Nal-P-113 通过下调编码参与细菌系统摄取营养蛋白质相关基因,削弱 *P. gingivalis* 利用血红素的能力<sup>[15]</sup>。

**1.4 调节宿主免疫反应** 人  $\beta$ -防御素-3 通过激活 TLR2/4 信号通路促进牙龈上皮细胞分泌 IL-8,增强中性粒细胞募集,同时抑制 *P. gingivalis* 诱导的过度炎症反应。体内实验已经证实 Nal-P-113 在实验大鼠牙周炎模型中能够降低牙周组织中的炎症因子白细胞介素-1 $\beta$  和肿瘤坏死因子- $\alpha$  的表达水平,这些炎症因子在牙周病的发生和发展过程中起着重要作用。通过调节炎症因子的表达,Nal-P-113 能够减轻牙周组织的炎症反应,促进牙周组织的修复和再生<sup>[16]</sup>。

## 2 人工合成 AMPs 的优化设计

尽管 AMPs 在口腔临床应用前景广阔,但它会无差别地杀灭口腔正常菌群中的有益菌和致病菌,破坏口腔正常菌群的生态平衡。这不仅可能引发机会性感染,还存在导致正常细胞死亡和红细胞溶血等风险<sup>[17]</sup>。针对这一弊端,研究者致力于开发设计特异性靶向抗菌肽 (specifically-targeted antimicrobial peptides, STAMPs),旨在使其能够高效特异地作用于目标靶点,进一步提升 AMPs 药物的靶向性和生物利用度,同时维持正常菌群的生态平衡<sup>[18]</sup>。目前已有大量 STAMPs 被设计用于靶向作用于 *P. gingivalis*。

**2.1 STAMPs 的结构与功能** STAMPs 由抗菌结构域、靶向结构域(如细菌信息素)及连接体组成,不同区域独立发挥作用,引起特异性杀菌能力极大的增加。其中抗菌结构域是从生物中分离出的天然和化学合成的 AMPs,其与 STAMPs 杀伤效力及动态性能密切相关。靶向结构域是 STAMPs 的核

心,决定了其对特定细菌的特异性识别能力。该区域通常由特定氨基酸序列构成,能够与靶细菌表面受体结合,从而提高 STAMPs 在靶细菌表面的聚集和局部浓度。

**2.2 STAMPs 靶向策略的突破** 基于 *P. gingivalis* 表面受体(如 Mfa1 菌毛蛋白)的靶向设计是近年研究热点。利用 SspB 的第 1167-1193 位氨基酸序列(BAR 序列)构建的合成肽通过阻断 Mfa1-SspB 相互作用,抑制 *P. gingivalis* 对宿主组织的黏附及生物膜形成<sup>[13]</sup>。用  $\beta$ -萘丙氨酸取代组抑素衍生物 P-113 序列中第 4、5 和 12 位点中的组氨酸残基得到具有靶向作用于 *P. gingivalis* 的 Nal-P-113, $\beta$ -萘丙氨酸残基可以将自身置于细菌和真菌细胞膜的更深处,使 AMP 更有效地破坏细胞膜,从而补偿阳离子与带负电荷的细胞膜表面的竞争<sup>[14]</sup>。同时,Nal-P-113 在哺乳动物体内显示出较低的细胞毒性,并且在唾液、血清和高盐溶液中具有稳定的稳定性。体内实验证明 Nal-P-113 能够通过抑制牙周病原体生长和控制牙齿生物膜的形成使牙周炎患者探诊深度和探诊出血值显著降低<sup>[16]</sup>。为了克服传统广谱抗菌策略对共生微生物群的破坏,一种新兴的“精准抗菌”策略被开发出来。该策略的核心在于将高效抗菌效应分子与能特异性识别病原体表面抗原的抗体进行偶联。构建此类免疫偶联物能实现对目标病原体的窄谱、靶向清除。例如,有研究利用工程化的噬菌体蛋白靶向递送 AMPs,在复杂的人工微生物群落中特异性消除牙龈卟啉单胞菌,而几乎不影响其他菌种<sup>[19]</sup>。此类靶向策略是未来对抗特定病原体,同时维持微生物生态平衡的重要发展方向。

## 3 人工合成 AMPs 联合防治牙周疾病策略

**3.1 与机械治疗结合** 机械清创(如龈下刮治、根面平整)是牙周基础治疗的核心手段,但其难以对深牙周袋及根分叉区生物膜进行有效清除。临床研究显示,含合成 AMPs 的牙周凝胶联合超声龈下刮治及根面平整治疗可以改善牙周炎患者出血指数、菌斑指数、探诊深度等临床指标,降低龈沟液炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$  水平<sup>[20]</sup>,在提高中重度牙周炎患者咬合强度和咬合稳定性方面也具有应用价值<sup>[21]</sup>。随机对照试验表明,在机械治疗基础上辅助使用多肽凝胶能更有效地改善牙龈出血指数和菌斑控制水平,且不良反应发生率极低<sup>[22]</sup>。因此,对于需要兼顾疗效与安全性的妊娠期龈炎患者,AMPs 凝胶是一种非常有前景的辅助治疗选择。根据富组蛋白-5 合成的新型多肽 RISE-AP12 展现出巨大治疗潜力,初步临床观察表明,该多肽辅助治疗不同牙周袋深度的患牙均能取得良

好疗效,尤其在深度大于 8 mm 的牙周袋中,其效果可能优于传统的局部米诺环素。这一优势可能源于 AMPs 所具备的强大抗生物膜能力和免疫调节功能,使其能够更有效地清除和应对深部袋内以生物膜形式存在的复杂菌群<sup>[23]</sup>。然而,该结论尚需更多设计严谨的头对头随机对照试验予以最终证实。

**3.2 与光动力疗法结合** 光动力疗法 (photodynamic therapy, PDT) 作用机制基于光敏剂在特定波长光激发下生成活性氧 (reactive oxygen species, ROS), 通过氧化损伤细菌细胞膜结构及胞内生物大分子 (如蛋白质、核酸等), 从而实现高效抗菌效应。合成 AMPs 与 PDT 通过“膜破坏-ROS 增效”的协同机制显著提升抗菌效果。具体而言, 合成 AMPs 通过静电作用靶向破坏带负电荷的细菌细胞膜, 增加膜通透性, 促进光敏剂向菌体内渗透; 同时, PDT 产生的 ROS 进一步加剧膜脂质过氧化及胞内生物分子损伤, 形成级联放大效应。

近期研究证实, 将 LL-37 与光敏剂二氢卟吩-e6 (chlorin e6, Ce6) 偶联构建的纳米乳剂系统 (Ce6-LL37@NE) 在体外多菌种牙周生物膜模型中表现出显著协同抑菌效应<sup>[24]</sup>。该体系利用纳米乳剂的高稳定性及 LL-37 的靶向性, 有效克服生物膜物理屏障, 实现光敏剂在感染部位的富集。在 635 nm 激光激发下, Ce6-LL37@NE 对生物膜内活菌的杀灭率较游离 Ce6 组显著提高, 其对人口腔黏膜细胞的毒性较传统 PDT 方案降低约 40%<sup>[24]</sup>。在动物实验中, 局部应用 Ce6-LL37@NE 联合 635 nm 光照治疗大鼠实验性牙周炎, 结果显示其能显著抑制牙槽骨吸收, 并通过下调核因子  $\kappa$ B 受体活化因子配体/骨保护素比值, 减少破骨细胞分化标志物 TRAP 阳性细胞数量<sup>[25]</sup>。

**3.3 作为种植体涂层** 周文昊等<sup>[8]</sup> 利用将具有成骨片段的 AMPs 复合在银纳米颗粒 (AgNP) 表面得到 (AgNP)@AMPs, 并应用胶原蛋白结构-仿生丝素蛋白 (SF) 携带 (AgNP)@AMPs 用于钛种植体表面涂层, 体内实验结果表明该涂层对金黄色葡萄球菌抗菌率始终保持在 99% 以上, 并且有利于骨髓干细胞在植入物表面的粘附、扩散和增殖<sup>[8]</sup>。载 Nal-P-113 的氧化石墨烯 (GO) 复合涂层 (GO-Nal-P-113) 在钛种植体表面改性中展现出显著优势。该涂层通过 GO 与 Nal-P-113 的协同作用, 对 *P. gingivalis* 的 24 小时抑菌率超过 99%; 同时, 其优异的细胞相容性及促成骨活性为减少种植体周围炎发生提供了双重保障<sup>[26]</sup>。

#### 4 人工合成 AMPs 的局限性及改进方向

当前针对 *P. gingivalis* 的合成 AMPs 分子研究存在以下关键局限性: STAMPs 的固相合成成本高昂且工艺复杂, 多肽链的二级结构修饰显著增加合成难

度。早期研究普遍尝试通过对天然 AMPs 进行直接的结构修饰来优化其性能, 但大量证据表明这种方法存在固有的局限性。一项研究表明多数通过计算机模拟筛选的 AMPs 变体并未成功提升对牙龈卟啉单胞菌的靶向结合能力<sup>[27]</sup>, 这提示结构修饰在靶向优化上的局限性。值得注意的是, *P. gingivalis* 通过脂多糖修饰和膜结构重塑等蛋白酶非依赖性机制对合成 AMPs 产生耐药性, 其本质与 AMPs-菌体表面分子低亲和力密切相关<sup>[28]</sup>。因此, 需通过多维度策略提升合成 AMPs 的靶向效率和生物利用度。

**4.1 开发靶向递送系统** 新型纳米递送系统为突破传统 AMPs 局限性提供了技术路径。Desai<sup>[29]</sup> 等发现共聚集因子 A (CafA) 增强了 BAR 与纳米颗粒的结合, 包埋 BAR 的纳米颗粒经 CafA 修饰后能够促进其与口腔链球菌细胞表面的特定受体特异性结合, 抑制 *P. gingivalis* 与链球菌的粘附从而抑制 *P. gingivalis* 生物膜的形成。Mahmoud<sup>[30]</sup> 进一步优化载体材料, 采用聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA) 制备 BAR 负载纳米粒, 其多价结合效应使生物膜清除能力较游离肽提高 3.8 倍。

**4.2 设计多重靶向分子** 基于细胞穿透肽 (cell-penetrating peptides, CPP) 的复合分子设计成为克服细菌耐药的新方向。通过将 AMP 与 CPP 共价连接形成的嵌合肽可实现跨膜转运与胞内靶向的双重功能<sup>[31]</sup>。此类分子不仅能破坏细菌细胞膜完整性, 还可穿透真核细胞膜靶向线粒体膜电位, 通过诱导 ROS 爆发和 DNA 损伤实现多靶点抑菌。研究证实, AMP-CPP 对 *P. gingivalis* 生物膜内菌体的杀灭效率较传统 AMPs 提升 5~7 倍, 其快速作用特性可有效延缓耐药突变株的产生<sup>[32]</sup>。细菌碳酸酐酶 (carbonic anhydrase, CA) 通过调控  $\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$  平衡参与微生物代谢及致病过程<sup>[33]</sup>, 磺胺类药物能有效抑制 *P. gingivalis* 基因组编码的 PgiCA $\beta$  和 PgiCA $\gamma$ , 这类酶被认为有望解决细菌耐药问题的细菌内靶标<sup>[34]</sup>, 有助于阻断 *P. gingivalis* 的生长和代谢, 从而在牙周病的临床治疗中具有潜在应用价值。

**4.3 寻找其他非传统靶向抗菌剂** 药物再利用已成为寻找针对口服细菌病原体的新型抗菌剂的新范式。Gerits 等<sup>[35]</sup> 发现扑热息痛的活性代谢物 N-(4-羟基苯基)-花生四烯酰胺中的不饱和肽链通过破坏细胞膜对 *P. gingivalis* 表现出特异性的抗菌和抗生物膜活性, 并且能根除钛表面上 *P. gingivalis* 生物膜, 该研究首次报道了针对 *P. gingivalis* 的非肽类靶向抗菌剂。同时, 一些益生菌菌株也表现出对 *P. gingivalis* 具有良好的抑菌活性。例如, 源自罗伊氏乳杆菌 AN417 的无细胞培养上清液能抑制口腔

病原菌生长并破坏生物膜形成,对 *P. gingivalis* 表现出最高的活性,且对 *P. gingivalis* 的生长抑制最显著<sup>[36]</sup>。含黑种草提取物的牙膏可显著降低感染 *P. gingivalis* 大鼠牙周组织中关键炎症因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、基质金属蛋白酶-9 和前列腺素 E2 的表达水平<sup>[37]</sup>,这些提取物通过有效抑制宿主过度的炎症反应,在控制牙周感染方面发挥了积极的抗炎作用。

## 5 总结与展望

人工合成的 AMPs 因展现出广谱抗菌活性及多重生物功能特性,已成为牙周炎研究的新焦点。目前新型合成 AMPs 的临床应用探索集中于三大方向:①与机械治疗联用,通过缓释凝胶增强深牙周袋清创效果;②作为种植体“抗菌-成骨”双功能涂层,降低种植体周围炎风险;③开发含合成 AMPs 的漱口水、牙膏等,实现菌斑控制与生态平衡维护。

当前,已有多种技术成熟的 AMPs 被设计出来,它们能特异性地靶向作用于 *P. gingivalis*,经过化学修饰的这类多肽不仅能提升效能,还能与 PDT、静电纺丝技术相结合,进一步强化了其在牙周炎精准治疗中的临床应用潜力。未来需深入探索针对 *P. gingivalis* 具有选择性抑制作用的特异性识别位点、发掘新型 AMPs 与抗生素的联合应用策略、开发基于 AI 的多肽设计平台、更进一步探索 AMPs-益生菌协同疗法,通过纳米递送系统优化、多靶点嵌合肽设计及大规模临床验证,推动牙周炎的临床治疗向精准治疗转化。

## 【参考文献】

- [1] Lwin HY, Aoki-Nonaka Y, Matsugishi A, et al. Soybean peptide inhibits the biofilm of periodontopathic bacteria via bactericidal activity[J]. Arch Oral Biol, 2022, 142: 105497.
- [2] Curtis MA, Garnett JA, Darveau RP. The keystone-pathogen hypothesis updated: the role of Porphyromonas gingivalis in periodontitis[J]. J Periodont Res, 2025, 60(1): 10-19.
- [3] Abdulkareem AA, Al-Taweel FB, Al-Sharqi AJB, et al. Current concepts in the pathogenesis of periodontitis: from symbiosis to dysbiosis[J]. J Oral Microbiol, 2023, 15(1): 2197779.
- [4] Gager Y, Koppe J, Vogl I, et al. Antibiotic resistance genes in the subgingival microbiome and implications for periodontitis therapy[J]. J Periodontol, 2023, 94(11): 1295-1301.
- [5] Poppolo Deus F, Ouanounou A. Chlorhexidine in dentistry: pharmacology, uses, and adverse effects[J]. Int Dent J, 2022, 72(3): 269-277.
- [6] Boparai JK, Sharma PK. Mini review on antimicrobial peptides, sources, mechanism and recent applications[J]. Protein Pept Lett, 2020, 27(1): 4-16.
- [7] Lima PG, Oliveira JTA, Amaral JL, et al. Synthetic antimicrobial peptides: Characteristics, design, and potential as alternative molecules to overcome microbial resistance[J]. Life Sci, 2021, 278: 119647.
- [8] Zhou W, Bai T, Wang L, et al. Biomimetic AgNPs@antimicrobial peptide/silk fibroin coating for infection-trigger antibacterial capability and enhanced osseointegration[J]. Bioact Mater, 2023, 20: 64-80.
- [9] Zhang QY, Yan ZB, Meng YM, et al. Antimicrobial peptides: mechanism of action, activity and clinical potential[J]. Mil Med Res, 2021, 8(1): 48.
- [10] Li JY, Wang XJ, Wang LN, et al. High in vitro antibacterial activity of Pac-525 against Porphyromonas gingivalis biofilms cultured on titanium[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 909870.
- [11] Li Y, Ma Y, Yu J, et al. A dual functional polypeptide with antibacterial and anti-inflammatory properties for the treatment of periodontitis[J]. Int J Biol Macromol, 2023, 242(Pt 2): 124920.
- [12] Lamont RJ, El-Sabaeny A, Park Y, et al. Role of the Streptococcus gordonii SspB protein in the development of Porphyromonas gingivalis biofilms on streptococcal substrates[J]. Microbiol, 2002, 148(Pt 6): 1627-1636.
- [13] Daep CA, James DM, Lamont RJ, et al. Structural characterization of peptide-mediated inhibition of Porphyromonas gingivalis biofilm formation[J]. Infect Immun, 2006, 74(10): 5756-5762.
- [14] Wang HY, Cheng JW, Yu HY, et al. Efficacy of a novel antimicrobial peptide against periodontal pathogens in both planktonic and polymicrobial biofilm states[J]. Acta Biomater, 2015, 25: 150-161.
- [15] Wang HY, Lin L, Tan LS, et al. Molecular pathways underlying inhibitory effect of antimicrobial peptide Nal-P-113 on bacteria biofilms formation of Porphyromonas gingivalis W83 by DNA microarray[J]. BMC Microbiol, 2017, 17(1): 37.
- [16] Wang H, Ai L, Zhang Y, et al. The effects of antimicrobial peptide Nal-P-113 on inhibiting periodontal pathogens and improving periodontal status[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 1805793.
- [17] 杨晨远, 于子川, 秦迪, 等. 抗菌肽的结构分析、抗菌机制及改造应用的研究进展[J]. 微生物学报, 2024, 64(7): 2242-2259.
- [18] Li G, Lai Z, Shan A. Advances of antimicrobial peptide-based biomaterials for the treatment of bacterial infections[J]. Adv Sci, 2023, 10(11): e2206602.
- [19] He X, Wang Y, Wu Q, et al. Targeted elimination of periodontal pathogens by engineered phage-derived proteins[J]. ACS Nano, 2023, 17(18): 18436-18449.
- [20] Zhang B, Wang L, Liu C. Expression of TNF- $\alpha$ , omentin-1, and IL-6 before and after adjunctive treatment with a bioactive antimicrobial peptide periodontal gel[J]. J Oral Pathol Med, 2024, 53(3): 201-207.
- [21] Zhou J, Cheng ZM. Effect of ultrasonic cleaning combined with antibacterial polypeptide periodontal gel on inflammatory reaction and incidence of adverse reactions in patients with chronic gingivitis[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2024, 196(12): 8809-8819.
- [22] Chen W, Li D, Wang Y, et al. A bioactive peptide gel for the treatment of chronic periodontitis: a randomized controlled trial[J]. J Clin Periodontol, 2021, 48(5): 712-721.
- [23] Ciren D, Xia X, Zhu Y, et al. The role and progress of antimicrobial peptides in managing oral biofilms: a narrative review[J]. Int Dent J, 2025, 76(1): 104022.
- [24] Garcia De Carvalho G, Maquera-Huacho PM, Silva Pontes C, et al. Chlorin-e6 conjugated to the antimicrobial peptide LL-37 loaded nanoemulsion enhances photodynamic therapy against multi-species biofilms related to periodontitis[J]. Photodiagn Photodyn Ther, 2023, 43: 103725.