

综 述

非编码 RNA 在调控变异链球菌致龋性中的作用与机制研究进展

周 月, 邓雅兰, 胡 涛

[摘要] 非编码 RNA 是一类调节性 RNA, 可以以生理剂量精细调控细菌致病性, 有望在减少耐药和细胞毒性的同时有效控制感染。变异链球菌非编码 RNA 广泛存在于转录组中, 通过与 RNA、DNA 和蛋白质相互作用, 调控毒力因子表达、生物膜形成及环境应激响应, 并通过多层级网络协同调控龋病的发生与进展。本文就变异链球菌中非编码 RNA 的生物学功能、作用机制与应用前景作一综述, 以为小分子防龋新材料的研发提供理论基础和探索方向。

[关键词] 变异链球菌; 非编码 RNA; 致龋性; 调控机制

[中图分类号] R781.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-9872(2026)01-0070-06

[doi] 10.13591/j.cnki.kqyx.2026.01.012

Advances in the regulatory role and mechanisms of noncoding RNAs on cariogenicity of *Streptococcus mutans*

ZHOU Yue, DENG Yalan, HU Tao. (State Key Laboratory of Oral Diseases, National Center for Stomatology, National Clinical Research Center for Oral Diseases, Frontier Innovation Center for Dental Medicine and West China Hospital of Stomatology, Department of Preventive Dentistry, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

Abstract: Noncoding RNAs (ncRNAs), a class of regulatory RNAs, have demonstrated potential to fine-tune bacterial pathogenicity at physiological doses. This offers the dual benefit of reducing antibiotic resistance and minimizing cytotoxic effects, providing a novel strategy for infection control. ncRNAs of *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) are widely distributed throughout the bacterial transcriptome and regulate the expression of virulence factors, biofilm formation, and stress responses through interactions with RNA, DNA, and proteins. Moreover, they participate in regulatory networks that collectively influence the development and progression of dental caries. This review summarizes the biological functions, regulatory mechanisms, and application prospects of ncRNAs in *S. mutans*, aiming to provide new insights for the development of small-molecule anti-caries materials.

Key words: *Streptococcus mutans*; noncoding RNAs; cariogenicity; regulatory mechanisms

Stomatology, 2026, 46(1): 70-75

龋病是一种常见的慢性感染性疾病, 可导致牙体硬组织进行性破坏^[1-2]。主要致龋菌变异链球菌通过黏附牙齿表面形成生物膜并利用碳水化合物产酸, 导致牙齿硬组织脱矿, 在龋病的发生发展中发挥重要作用^[3]。氯己定漱口水等传统抑龋药物的抑菌作用缺乏选择性, 会影响微生态平衡, 并引起不良反应^[4-5], 促使靶向抑制策略成为研究重点^[6]。

非编码 RNA (noncoding RNAs, ncRNAs) 是一类普遍不具有编码蛋白功能的调节性 RNA, 通过与

基金项目: 国家自然科学基金 (82401091); 四川省科技厅区域创新合作项目 (2024YFHZ0079); 四川省科学技术厅重点研发项目 (2024YFFK0069)

作者单位: 口腔疾病防治全国重点实验室, 国家口腔医学中心, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 四川大学华西口腔医院口腔医学+前沿医学创新中心, 四川大学华西口腔医院预防口腔科, 四川成都 (610041)

通信作者: 邓雅兰 E-mail: yalandeng@scu.edu.cn

DNA、RNA 和蛋白质相互作用, 以信号、诱饵、引导、骨架分子四种模式参与基因表达调控^[7-8]。基于非编码 RNA 的多靶点作用机制和天然低表达水平, 纳摩尔甚至皮摩尔量的外源非编码 RNA 即可发挥对细菌致病性的精准调控作用^[9]。近年来随着 RNA 测序技术的发展, 变异链球菌中发现了丰富的非编码 RNA, 在转录后水平参与细菌致病性的调控^[10-11]。根据作用模式和结构特征, 非编码 RNA 大致可分为小分子 RNA (small regulatory RNAs, sRNAs)、microRNA-size small RNA (msRNA)、长链非编码 RNA (long noncoding RNAs, lncRNAs)、反义 RNA (antisense RNA, asRNA) 以及 CRISPR RNA 等。在不同生长期及生长条件下, 变异链球菌非编码 RNA 表达量发生显著改变。这些非编码 RNA 参与细菌酸胁迫应答、生物膜形成, 与细菌控制环境应激反应及毒力密切相关, 作为龋病预防的潜在生物标

志物在临床菌株中广泛存在^[12-14]。控制变异链球菌非编码 RNA 表达有望有效抑制龋病的发生发展^[15]。然而目前有关非编码 RNA 调控龋病进展的临床应用仍十分有限。本文按照变异链球菌非编码 RNA 的作用机制分类,对其生物学功能及临床意义作一综述,以期为进一步防龋新材料的研发提供理论基础和新的探索方向(图 1)。

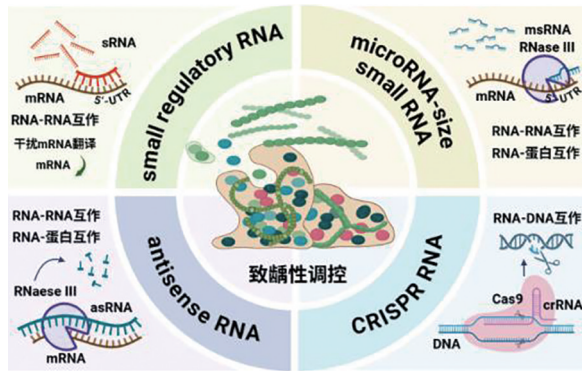


图 1 变异链球菌非编码 RNA 及其分子机制示意图

Fig.1 Schematic illustration of noncoding RNAs mediated regulatory mechanisms in *Streptococcus mutans*

1 RNA-RNA 互作机制:转录后调控与毒力调节

细菌非编码 RNA 作为一类常见的转录活性区域产物,是基因表达的调控中心,对环境刺激反应迅速,具有较强的适应性;其最重要的分子机制之一是与靶基因的 mRNA 形成碱基配对,介导 RNA-RNA 相互作用,在转录后水平影响靶基因表达,调控靶基因生物学功能^[14,16]。

sRNAs 可作为负向调控因子,介导 RNA 酶的切割和降解作用,通过破坏靶标 mRNA 的稳定性,封锁核糖体结合位点干扰 mRNA 翻译过程^[14,17];也可作为正向调控因子,通过干扰 RNA 酶活性使 mRNA 更加稳定,或是减少分子内碱基配对以暴露核糖体结合位点,加强 mRNA 翻译过程^[18-19]。变异链球菌在不同的培养条件或生长状态下,通过高通量测序技术筛选出的大量 sRNAs,与变异链球菌生物膜形成及胞外多糖合成相关基因的表达密切相关;sRNA 0426、sRNA92530 以及 sRNA92532 均靶向胞外多糖合成基因 *gtfB/C* mRNA^[20]。体外合成实验证明,sRNA SmsR1 与 *pdhC* 基因编码的 mRNA 5'-UTR 区具有直接结合作用,在转录后水平影响蛋白质乙酰化水平,进而抑制变异链球菌的酸生成特性和致龋毒力^[14]。sRNA SmsR1532、sRNA SmsR1785 受锰依赖性蛋白 SloR 调控,在不同锰水平下差异性表达并在转录后水平作用于金属离子转运、氧化应激耐受性等基因靶点,动态调节细胞内金属离子平衡,协同

影响变异链球菌环境适应性与细菌毒力^[13]。除实验菌株外,变异链球菌临床菌株中也筛选出了能够调控毒力因子表达的 sRNAs。在酸性及正常 pH 培养条件下,高致龋性变异链球菌临床分离株中的 sRNA SpR19 表达量较低致龋性菌株均有下降,sRNA SpR19 通过靶向毒力因子 GroEL 的 mRNA 抑制变异链球菌酸适应性,负向调控变异链球菌毒力和致龋性^[21]。不同的 sRNA 作用靶点不同,利用变异链球菌 sRNA 作用靶标的特异性可设计出对病原菌致病性具有特异性抑制功能的靶向药物。

microRNA (miRNA) 通常作为内源性竞争 RNA (competing endogenous RNAs, ceRNAs),与 lncRNAs 或环状 RNA 竞争性结合 mRNA,通过 RNA-RNA 互作形成复杂的非编码 RNA 调控网络,影响靶标基因的表达^[22-24]。RNA 深度测序结果发现,变异链球菌中有一类与真核细胞 miRNA 长度、大小相近的内源性 msRNA^[25]。msRNA 具有二级茎环结构,通过与靶标 mRNA 碱基互补配对形成不稳定的 msRNA-mRNA 双链 RNA 结构,介导 Dicer 酶的切割,完成在转录后水平对靶基因表达的调控^[26]。研究报道,变异链球菌 msRNA1657、msRNA1701、msRNA3405 与生物膜形成、致龋性密切相关,其中 msRNA1657 在 T4 RNA 连接酶的作用下,可以与 *vicR* 的 mRNA 5'-UTR 区直接结合,通过核糖核酸内切酶 III (RNase III) 的 RNA 剪切作用,干扰 *vicR* 基因的转录后翻译,影响 *vicR* 基因编码蛋白 VicR 的表达^[25-29]。VicR 还同时受到反义 RNA antisense *vicR* RNA (asvicR) 的调控。反义 *vicR* RNA 是一条与 *vicR* mRNA 碱基互补配对的长链非编码 RNA,长度约 660 nt,asvicR 与 *vicR* mRNA 互补后形成 RNA 双链体,影响 *vicR* 的转录后翻译。msRNA1657 与 asvicR 还具有直接结合作用,对变异链球菌致龋性进行调控,但二者的 RNA-RNA 互作机制目前尚不明确^[15,30]。VicR 蛋白是变异链球菌双组分信号转导系统 VicRK 中的反应调节因子,当膜感受器接收到外界刺激后将信号传递给 VicR, VicR 可以与靶基因的启动子区域直接结合,调控下游基因的转录和表达,促进变异链球菌生物膜胞外多糖的合成,是增强变异链球菌致龋性的强力毒力因子^[31],但 *vicR* 基因突变对于变异链球菌具有致死性^[30]。msRNA1657/asvicR/*vicR* mRNA 形成的 RNA 调控网络在不引起变异链球菌生长缺陷的情况下对 *vicR* 的表达起到了有效的调节作用,影响了变异链球菌生物膜形成、胞外多糖分子结构及乳酸代谢能力,有望成为龋病防治的潜在分子靶点^[25,32]。

2 RNA-DNA 互作机制:CRISPR-Cas 介导的适应性调控与基因干预

细菌中非编码 RNA 结合 DNA,进行转录调控,主要机制与 CRISPR-Cas 系统有关。变异链球菌的基因组中存在两类 CRISPR 系统,即 CRISPR1(Ⅱ-A 型)和 CRISPR2(Ⅰ-C 型),在变异链球菌的噬菌体防御、DNA 损伤修复以及应对酸、氧、温度等环境应激中发挥重要作用^[33-34]。变异链球菌 CRISPR-Cas 系统介导的 RNA-DNA 互作主要通过 crRNA 的间隔序列完成。crRNA 的间隔序列具有靶向性,与靶基因 DNA 互补配对结合,Cas 蛋白识别特异性 protospacer adjacent motif(PAM)序列后介导对靶基因的切割^[35-36]。研究发现,变异链球菌 56%的间隔序列与噬菌体 M102 基因组具有同源性,转录形成的 crRNA 能有效增强变异链球菌对 M102 的抵抗性。经过噬菌体抗性实验证实,与野生株相比,具有靶向 M102AD 间隔序列 crRNA 的噬菌体不敏感突变株对噬菌体 M102AD 的敏感性降低了 27%~79%,该 crRNA 可以有效干扰插入目标 DNA 序列的质粒在噬菌体不敏感突变菌株中的复制克隆,通过 crRNA 介导的 DNA 剪切作用增强变异链球菌对噬菌体的适应性免疫作用,从而增强自身基因组稳定性、生态适应性和致病性^[37]。近年来,基于 CRISPR-Cas9 系统的基因组编辑技术在变异链球菌研究中取得了重要进展,已成为研究变异链球菌功能基因的重要工具。通过设计自靶向的 CRISPR 阵列,Gong 等^[38]成功编辑了 *gtfB* 和 *gtfC* 基因,显著降低了变异链球菌胞外多糖合成和生物膜形成能力,为抑制龋病的发生提供了新方法。另一方面,研究发现变异链球菌 *cas3* 基因缺失株在氟化物处理条件下与血链球菌共培养时,其生物膜形成能力显著减弱,竞争优势下降。进一步分析表明,*cas3* 基因缺失导致多种毒力相关基因的表达水平明显下调,从而削弱了变异链球菌在氟化物干预下双菌种生物膜模型中的定植能力与生态适应性^[39]。Cas3 是 I 型 CRISPR-Cas 系统中的关键核酸酶,与 Cas9 相比,常用于对大片段 DNA 的降解^[40]。已有临床研究利用编码了大肠杆菌基因组保守区靶向 crRNA 及 CRISPR-Cas3 系统的噬菌体与抗生素联用进行尿路感染治疗,该鸡尾酒疗法可有效降低大肠杆菌数量、消除患者临床症状^[41]。以上发现提示 CRISPR-Cas3 在调控变异链球菌应对环境压力及维持种间竞争中发挥关键作用,也展现出在变异链球菌靶向消除的应用潜力。

CRISPR-Cas 系统不仅为研究变异链球菌的致病机制提供了有效的遗传工具,也为筛选潜在的抗龋靶点奠定了基础。通过 CRISPR-Cas 系统介导的 crRNA-关键基因 DNA 精确调控,研究人员能够深入理解变异链球菌在不同环境条件下的生理反应,为新型抗龋干预措施的研发奠定理论基础。

3 RNA-蛋白互作机制:RNase III 介导的转录后调控与潜在抗龋靶点

非编码 RNA(如 msRNA 和反义 RNA)通过与靶标蛋白质结合,调控转录后水平的基因表达,其中 RNA 结合蛋白发挥了重要的辅助作用^[42]。变异链球菌中尚未见已定义的 RNA 结合蛋白报道,目前已知的非编码 RNA-蛋白互作多集中于非编码 RNA 与核糖核酸内切酶 RNase III 之间,于转录后水平在基因表达调控、毒力因子调节以及环境适应性中发挥关键作用。RNase III 是一种广泛保守的双链 RNA 剪切酶,能特异性识别并切割双链 RNA,在多种细菌中参与非编码 RNA 的加工、稳定性调节和靶基因调控等关键生物学过程^[43-44]。变异链球菌 RNase III 在调控非编码 RNA 功能方面发挥重要作用,参与转录调节因子和毒力因子的表达以及胞外蛋白的分泌等多种生物学功能调控^[25,44]。与同源核糖核酸内切酶功能相似,变异链球菌 RNase III 参与 msRNA 的加工与降解,其表达水平与 msRNA 丰度呈正相关,表现出 RNA-蛋白互作对非编码 RNA 的加工修饰作用^[25]。另一方面,RNase III 发挥 Dicer 酶的剪切功能,在变异链球菌中识别并结合非编码 RNA 形成双链 RNA 结构,通过 RNA-蛋白互作参与非编码 RNA 对基因表达的转录后调控。研究发现,变异链球菌的反义 RNA *asvicR* 和 *asvicK* 分别与其靶 mRNA(*vicR* 和 *vicK*)和 RNase III 形成 RNA-蛋白复合物,抑制目标 mRNA 翻译,从而调控双组分系统 VicRK 的活性,影响胞外多糖合成和生物膜形成^[15,30]。RNase III 可特异性剪切反义 RNA-mRNA 双链体,调控其降解效率^[15]。*rnc* 基因(RNase III 编码基因)缺失菌株中 *asvicR* 表达显著上调,提示 RNase III 在调控该类反义 RNA 稳定性中发挥关键作用。这一机制在 *asvicK* 上亦有相似体现,其吸附 RNase III 调控 *vicK* 表达,从而削弱变异链球菌致病性^[18]。以上结果表明,*asvicR* 和 *asvicK* 通过结合 RNase III 共同参与对 VicRK 双组分调控系统的转录后负向调控,构成变异链球菌精细调节其毒力因子的机制基础。

目前有关变异链球菌非编码 RNA-蛋白互作的

研究较少,但是变异链球菌中发现的 RNA-RNase III 互作在毒力调控、环境适应与跨物种信号转导等方面发挥着关键作用^[32],为后续研究变异链球菌 RNA 结合蛋白提供了一定方向。RNase III 可切割多种 RNA 底物,是一类全局性调控酶^[45]。已有研究采用 RNase III-CLASH (Cross-linking, ligation and sequencing of hybrids) 技术实现了对多种非编码 RNA-RNase III 互作的功能表征^[46-47]。变异链球菌非编码 RNA-RNase III 的互作机制调控变异链球菌的生物学效应^[25],提示 RNase III 可能是预防和治疗龋齿的潜在靶点, RNA-蛋白互作研究新技术也为深入理解变异链球菌致病机制和开发抗龋靶点提供了重要依据。

4 展望

近年来,非编码 RNA 介导的变异链球菌靶向干预技术展现出广阔的应用前景。研究表明多种非编码 RNA 的表达模式与变异链球菌致病性相关,其表达水平在变异链球菌感染及龋病发生发展过程中呈现特异性和动态性,具有作为生物标志物用于早期诊断和疾病监测的潜力^[13,21]。基于对疾病状态的快速响应,非编码 RNA 作为前瞻性临床生物标志物监测疾病进程及疗效已被广泛研究^[48],变异链球菌非编码 RNA 与龋病临床分型及严重程度间的相关性将为龋病精准诊断和个体化防治策略提供重要参考。

此外,以精氨酸-淀粉纳米复合材料为非编码 RNA *asvR* 递送载体靶向变异链球菌,实现在体内高效基因转化,能在不破坏口腔菌群稳态的前提下抑制体内菌斑生物膜形成、控制龋病发生发展^[28]。精氨酸-淀粉纳米复合材料具有可降解性和生物相容性,可用于开发抑菌漱口水等生物活性药物。此外,*asvR* 还可利用多种不同载体,如胺化树枝状介孔二氧化硅纳米颗粒 (DMSN-NH₂),抑制生物膜的形成,降低变异链球菌的致龋性^[27]。甲基丙烯酸二甲氨基十六烷基酯 (DMAHDM) 常被添加在口腔树脂材料中发生共聚反应,并具有较强的抗菌活性。*asvK* 与高硬度载体 DMAHDM 联合使用可以有效抑制致龋生物膜形成,减少牙釉质脱矿,与树脂材料发生共聚,在用于构建新型树脂复合充填材料时表现出较强的机械性能和抑菌作用,防止继发龋发生,具有较大的临床应用潜力^[49]。具有靶向抑菌性的 asRNA 一方面可抑制变异链球菌的毒力因子表达和致龋性,避免破坏口腔微生物稳态;另一方面在新型载体的保护下免受核酸酶降解,并在不同应用场

景中展现应用潜力。

与此同时,基于 CRISPR-Cas 系统的基因编辑技术也为龋病的靶向预防和治疗带来革新。该系统通过精准干预毒力相关基因,有效削弱变异链球菌的致龋能力,为靶向抗龋策略提供理论基础和技术支撑^[38]。值得注意的是,CRISPR-Cas 系统与 RNA 代谢之间存在高度关联,尤其是 Cas 核酸酶活性与宿主细菌内源性 RNase III 在 RNA 剪切与稳定性调控中存在协同作用。一方面,CRISPR 系统中的 crRNA 前体需经 RNase III 介导加工成熟^[50-51];另一方面,Cas 蛋白与小 RNA 也可能参与形成复合物以完成靶向识别与干扰^[52-53]。因此,未来基于 CRISPR-Cas 与 RNA 调控元件融合设计的新型抗龋材料有望实现更加精准、可调控和微生态友好的龋病干预策略。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Qin XF, Zi H, Zeng XJ. Changes in the global burden of untreated dental caries from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease study [J]. Heliyon, 2022, 8 (9): e10714.
- [2] Li ZY, Yu CH, Chen H. Global, regional, and national caries of permanent teeth incidence, prevalence, and disability-adjusted life years, 1990—2021: Analysis for the global burden of disease study [J]. BMC Oral Health, 2025, 25 (1): 715.
- [3] Zeng YH, Chen Y, Duan CC, et al. A transcriptional analysis showing the effects of GH12 combined with fluoride for suppressing the acidogenicity of *Streptococcus mutans* biofilms [J]. Microorganisms, 2023, 11 (7): 1796.
- [4] Atazhanova GA, Levaya YK, Badekova KZ, et al. Inhibition of the biofilm formation of plant *Streptococcus mutans* [J]. Pharmaceuticals, 2024, 17 (12): 1613.
- [5] Namburu JR, Rajendra Sanosh AB, Poosarla CS, et al. *Streptococcus mutans*-specific antimicrobial peptide C16G2-mediated caries prevention: A review [J]. Front Dent, 2022, 19: 17.
- [6] Gao Z, Chen XY, Wang C, et al. New strategies and mechanisms for targeting *Streptococcus mutans* biofilm formation to prevent dental caries: A review [J]. Microbiol Res, 2024, 278: 127526.
- [7] Ng Kwan Lim E, Sasseville C, Carrier MC, et al. Keeping up with RNA-based regulation in bacteria: New roles for RNA binding proteins [J]. Trends Genet, 2021, 37 (1): 86-97.
- [8] Shi L, Han X, Liu F, et al. Review on long non-coding RNAs as biomarkers and potentially therapeutic targets for bacterial infections [J]. Curr Issues Mol Biol, 2024: 7558-7576.
- [9] Pals MJ, Lindberg A, Velema WA. Chemical strategies for anti-sense antibiotics [J]. Chem Soc Rev, 2024, 53 (23): 11303-11320.
- [10] Papenfort K, Storz G. Insights into bacterial metabolism from small RNAs [J]. Cell Chem Biol, 2024, 31 (9): 1571-1577.

- [11] Yang Y, Wang L, Liu L, *et al.* Small noncoding RNA in *Streptococci*: From regulatory functions to drug development[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2023, 38(4): 251–258.
- [12] Krieger MC, Merritt J, Raghavan R. Genome-wide identification of novel sRNAs in *Streptococcus mutans*[J]. *J Bacteriol*, 2022, 204(4): e0057721.
- [13] Drummond IY, DePaolo A, Krieger M, *et al.* Small regulatory RNAs are mediators of the *Streptococcus mutans* SloR regulon[J]. *J Bacteriol*, 2023, 205(9): e0017223.
- [14] Li J, Ma QZ, Huang J, *et al.* Small RNA SmsR1 modulates acidogenicity and cariogenic virulence by affecting protein acetylation in *Streptococcus mutans*[J]. *PLoS Pathog*, 2024, 20(4): e1012147.
- [15] Lei L, Zhang B, Mao M, *et al.* Carbohydrate metabolism regulated by antisense vicR RNA in cariogenicity[J]. *J Dent Res*, 2020, 99(2): 204–213.
- [16] Silverman A, Melamed S. Biological insights from RNA-RNA interactomes in bacteria, as revealed by RIL-seq[J]. *Methods Mol Biol*, 2025, 2866: 189–206.
- [17] Wang TB, Tague N, Whelan SA, *et al.* Programmable gene regulation for metabolic engineering using decoy transcription factor binding sites[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(2): 1163–1172.
- [18] Sun YT, Chen H, Xu MM, *et al.* Exopolysaccharides metabolism and cariogenesis of *Streptococcus mutans* biofilm regulated by antisense vicK RNA[J]. *J Oral Microbiol*, 2023, 15(1): 2204250.
- [19] Evguenieva-Hackenberg E. Riboregulation in bacteria: From general principles to novel mechanisms of the trp attenuator and its sRNA and peptide products [J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2022, 13(3): e1696.
- [20] Yin LP, Zhu WH, Chen DR, *et al.* Small noncoding RNA sRNA0426 is involved in regulating biofilm formation in *Streptococcus mutans*[J]. *Microbiologyopen*, 2020, 9(9): e1096.
- [21] 胡桐楠, 郑伟, 李少华, 等. 不同 pH 条件下高低致龋性变异链球菌 sRNA SpR19 及其潜在靶标 GroEL 的表达变化[J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(6): 802–806.
- [22] Diallo I, Ho J, Lalaouna D, *et al.* RNA sequencing unveils very small RNAs with potential regulatory functions in bacteria[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 914991.
- [23] Ferrara S, Brignoli T, Bertoni G. Little reason to call them small noncoding RNAs[J]. *Front Microbiol*, 2023, 14: 1191166.
- [24] Kotsira V, Skoufos G, Alexiou A, *et al.* Agnodice: Indexing experimentally supported bacterial sRNA-RNA interactions [J]. *mBio*, 2024, 15(3): e0301023.
- [25] Mao MY, Yang YM, Li KZ, *et al.* The rnc gene promotes exopolysaccharide synthesis and represses the vicRKX gene expressions via microRNA-size small RNAs in *Streptococcus mutans*[J]. *Front Microbiol*, 2016, 7: 687.
- [26] Sinha NK, Iwasa J, Shen PS, *et al.* Dicer uses distinct modules for recognizing dsRNA termini[J]. *Science*, 2018, 359(6373): 329–334.
- [27] Tian YT, Zhang Y, Zhang MJ, *et al.* Antisense vicR-loaded dendritic mesoporous silica nanoparticles regulate the biofilm organization and cariogenicity of *Streptococcus mutans*[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 1255–1272.
- [28] Lei L, Zhang Y, Xu YC, *et al.* Spermine-starch nanoparticles with antisense vicR suppress *Streptococcus mutans* cariogenicity[J]. *J Mater Chem B*, 2023, 11(25): 5752–5766.
- [29] Lejars M, Hajnsdorf E. Bacterial RNase III: Targets and physiology[J]. *Biochimie*, 2024, 217: 54–65.
- [30] Lei L, Stipp RN, Chen T, *et al.* Activity of *Streptococcus mutans* VicR is modulated by antisense RNA[J]. *J Dent Res*, 2018, 97(13): 1477–1484.
- [31] Senadheera MD, Guggenheim B, Spatafora GA, *et al.* A VicRK signal transduction system in *Streptococcus mutans* affects gtfBCD, gbpB, and ftf expression, biofilm formation, and genetic competence development[J]. *J Bacteriol*, 2005, 187(12): 4064–4076.
- [32] Lu YY, Zhang HY, Li M, *et al.* The rnc gene regulates the microstructure of exopolysaccharide in the biofilm of *Streptococcus mutans* through the β -monosaccharides[J]. *Caries Res*, 2021, 55(5): 534–545.
- [33] Zhang AQ, Chen JM, Gong T, *et al.* Deletion of csn2 gene affects acid tolerance and exopolysaccharide synthesis in *Streptococcus mutans*[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2020, 35(5): 211–221.
- [34] Kang DY, Kim A, Kim JN. CcpA and CodY regulate CRISPR-cas system of *Streptococcus mutans* [J]. *Microbiol Spectr*, 2023, 11(4): e0182623.
- [35] Mosterd C, Moineau S. Insight into crRNA processing in *Streptococcus mutans* P42S and application of SmutCas9 in genome editing [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5): 2005.
- [36] Xu ZL, Chen SZ, Wu WY, *et al.* Type I CRISPR-Cas-mediated microbial gene editing and regulation[J]. *AIMS Microbiol*, 2023, 9(4): 780–800.
- [37] Mosterd C, Moineau S. Characterization of a type II-a CRISPR-cas system in *Streptococcus mutans* [J]. *mSphere*, 2020, 5(3): e00235–20.
- [38] Gong T, Tang BY, Zhou XD, *et al.* Genome editing in *Streptococcus mutans* through self-targeting CRISPR arrays[J]. *Mol Oral Microbiol*, 2018, 33(6): 440–449.
- [39] Tang BY, Gong T, Zhou XD, *et al.* Deletion of cas3 gene in *Streptococcus mutans* affects biofilm formation and increases fluoride sensitivity[J]. *Arch Oral Biol*, 2019, 99: 190–197.
- [40] Serbanescu MA, Cordova M, Krastel K, *et al.* Role of the *Streptococcus mutans* CRISPR-cas systems in immunity and cell physiology[J]. *J Bacteriol*, 2015, 197(4): 749–761.
- [41] Kim P, Sanchez AM, Penke TJR, *et al.* Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of LBP-EC01, a CRISPR-Cas3-enhanced bacteriophage cocktail, in uncomplicated urinary tract infections due to *Escherichia coli* (ELIMINATE): The randomised, open-label, first part of a two-part phase 2 trial[J]. *Lancet Infect Dis*, 2024, 24(12): 1319–1332.
- [42] Lai YJ, Yakhnin H, Pannuri A, *et al.* CsrA regulation via binding to the base-pairing small RNA Spot 42[J]. *Mol Microbiol*, 2022, 117(1): 32–53.
- [43] Svensson SL, Chao YJ. RNase III-CLASH brings bacterial RNA networks into focus[J]. *Trends Microbiol*, 2022, 30(12): 1125–1127.
- [44] Lu YY, Lei L, Deng YL, *et al.* RNase III coding genes modulate

- [45] Weeks R, Ostermeier M. Fitness and functional landscapes of the *E. coli* RNase III gene *rnc*[J]. Mol Biol Evol, 2023, 40(3): msad047.
- [46] Mediati DG, Wong JL, Gao W, *et al.* RNase III-CLASH of multi-drug resistant *Staphylococcus aureus* reveals a regulatory mRNA 3'UTR required for intermediate vancomycin resistance[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3558.
- [47] McKellar SW, Ivanova I, Arede P, *et al.* RNase III CLASH in MRSA uncovers sRNA regulatory networks coupling metabolism to toxin expression[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3560.
- [48] Jagtap U, Anderson ES, Slack FJ. The emerging value of circular noncoding RNA research in cancer diagnosis and treatment[J]. Cancer Res, 2023, 83(6): 809–813.
- [49] Yu S, Xu MM, Wang Z, *et al.* *S. mutans* antisense vicK RNA

- [50] Chi HT, White MF. RNA processing by the CRISPR-associated NYN ribonuclease[J]. Biochem J, 2024, 481(12): 793–804.
- [51] Zakrzewska M, Burmistrz M. Mechanisms regulating the CRISPR-cas systems[J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1060337.
- [52] Navarro C, Díaz MP, Duran P, *et al.* CRISPR-cas systems: A functional perspective and innovations[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(8): 3645.
- [53] Lemak S, Serbanescu MA, Khusnutdinova AN, *et al.* Structural and biochemical insights into CRISPR RNA processing by the Cas5c ribonuclease SMU1763 from *Streptococcus mutans*[J]. J Biol Chem, 2021, 297(5): 101251.

(本文编辑:汪悦)



(9): e0183844.

- [17] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, *et al.* A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): General concept and details[J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22(1): 1–14.
- [18] Poghosyan A, Misakyan M, Sargsyan A, *et al.* Chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor) of the submandibular salivary gland: Our experience of one case report [J]. *Clin Case Rep*, 2019, 7(8): 1600–1604.
- [19] Vu DL, Thieu-Thi TM, Pham MT, *et al.* A case report of mikulicz's disease[J]. 2020, 37: 252.
- [20] Yu WK, Tsai CC, Kao SC, *et al.* Immunoglobulin G4-related ophthalmic disease[J]. *Taiwan J Ophthalmol*, 2018, 8(1): 9–14.
- [21] Wu QJ, Chang J, Chen H, *et al.* Efficacy between high and medium doses of glucocorticoid therapy in remission induction of IgG4-related diseases: A preliminary randomized controlled trial[J]. *Int J Rheum Dis*, 2017, 20(5): 639–646.
- [22] Ebbo M, Grados A, Samson M, *et al.* Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients[J]. *PLoS One*, 2017, 12

- [23] Campochiaro C, Della-Torre E, Lanzillotta M, *et al.* Long-term efficacy of maintenance therapy with Rituximab for IgG4-related disease[J]. Eur J Intern Med, 2020, 74: 92–98.
- [24] Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, *et al.* Rituximab for IgG4-related disease: A prospective, open-label trial[J]. Ann Rheum Dis, 2015, 74(6): 1171–1177.
- [25] Khosroshahi A, Carruthers MN, Deshpande V, *et al.* Rituximab for the treatment of IgG4-related disease: Lessons from 10 consecutive patients[J]. Medicine (Baltimore), 2012, 91(1): 57–66.
- [26] Andrew NH, Gajdatsy A, Selva D. Intraorbital corticosteroid injection for the treatment of IgG4-related ophthalmic disease[J]. Br J Ophthalmol, 2016, 100(5): 644–647.
- [27] Lang D, Zwerina J, Pieringer H. IgG4-related disease: Current challenges and future prospects[J]. Ther Clin Risk Manag, 2016, 12: 189–199.

(本文编辑:杨 蓉)