

聚甲基丙烯酸基托树脂材料抗菌性能研究新进展

杨 杨, 石 磊, 宫海环, 宋艾阳, 方滕娇子, 朱 松

(吉林大学口腔医学院, 吉林 长春 130021)

【摘要】 聚甲基丙烯酸甲酯(Polymethylmethacrylate, PMMA)基托树脂抗菌新方法和独特的抗菌材料, 例如可循环使用感染反应性抗真菌基托树脂材料、光分解过氧化氢抗菌体系、新型抗菌单体和抗菌有机-无机杂化涂层材料, 能够有效解决患者长期佩戴可摘义齿、活动矫治器导致的义齿口炎、牙周炎等。这些研究成果代表了树脂基托材料抗菌性能研究领域的最新进展, 文章将对此进行综述。

【关键词】 义齿基托树脂; 抗菌性; 杂化涂料; 抗菌单体

【中图分类号】 R783.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2014)17—2566—03

Advances in anti-bactericidal approaches of PMMA denture base resins. YANG Yang, SHI Lei, GONG Hai-huan, SONG Ai-yang, FANG-Teng Jiao-zi, ZHU Song. College of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021, Jilin CHINA

【Abstract】 Long period usage of PMMA denture base follows denture stomatitis, periodontitis and some other oral infectious diseases. A series of anti-microbial approaches have been invented with the properties of self-repair and anti-microbial, such as rechargeable infection responsive denture materials, photolysis of hydrogen peroxide bactericidal system, quaternary ammoniumilane-functionalized, methacrylate resin and organic/inorganic hybrid antibacterial coating. These research achievements represent the latest advances in this field and they will be described in this review.

【Key words】 Denture base resin; Anticandidal activity; Hybrid coating; Anticandidal monomer

聚甲基丙烯酸甲酯(Polymethyl methacrylate, PMMA)是目前最常用的塑料基托材料, 广泛应用于可摘局部义齿、全口义齿和活动矫治器等的制作。PMMA 基托长期佩戴, 细菌真菌极易定植其表面, 菌斑大量粘附, 成为口腔健康隐患。许多研究表明: 义齿性口炎是佩戴活动义齿后常见并发症, 并且患者

长期佩戴的发病率较高^[1-3]。长久以来研发具有良好抗菌性能和力学性能的塑料基托材料是广大学者孜孜以求的目标。几种比较有代表性方法为: (1)物理化学法; (2)增强基托自身抗菌能力——加入纳米抗菌剂^[4-5]; (3)基托表面处理——抗菌涂料等。目前在这些方法的基础上又有改进和提高, 本文就近年国内外塑

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(编号: 81070865)

通讯作者: 朱 松。E-mail: zhusong1965@163.com

[11] Johnston DA, Eberle KE, Sturtevant JE, et al. Role for endosomal and vacuolar GTPases in *Candida albicans* pathogenesis [J]. Infect Immun, 2009, 77(6): 2343-2355.

[12] Oliver BG, Song JL, Choiniere JH, et al. cis-Acting elements within the *Candida albicans* ERG11 promoter mediate the azole response through transcription factor Upc2p [J]. Eukaryot Cell, 2007, 6(12): 2231-2239.

[13] Hoot SJ, Smith AR, Brown RP, et al. An A643V amino acid substitution in Upc2p contributes to azole resistance in well-characterized clinical isolates of *Candida albicans* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(2): 940-942.

[14] MacPherson S, Akache B, Weber S, et al. *Candida albicans* zinc cluster protein Upc2p confers resistance to antifungal drugs and is

an activator of ergosterol biosynthetic genes [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(5): 1745-1752.

[15] Heilmann CJ, Schneider S, Barker KS, et al. An A643T mutation in the transcription factor Upc2p causes constitutive ERG11 upregulation and increased fluconazole resistance in *Candida albicans* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(1): 353-359.

[16] Lohberger A, Coste AT, Sanglard D. Distinct roles of *Candida albicans* drug resistance transcription factors TAC1, MRR1, and UPC2 in virulence [J]. Eukaryot Cell, 2014, 13(1): 127-142.

[17] Xu Y, Chen L, Li C. Susceptibility of clinical isolates of *Candida* species to fluconazole and detection of *Candida albicans* ERG11 mutations [J]. J Antimicrob Chemother, 2008, 61(4): 798-804.

(收稿日期: 2014-03-25)

料基托材料抗菌性研究新进展进行综述。

1 物理化学法——光解过氧化氢抗菌体系

2010年日本学者为更好地解决口腔感染性疾病,研制出一种新型化学抗感染方法——光分解过氧化氢体系。通过人为操作的光分解反应产生活性氧,主要为羟基自由基,作用于口腔组织表面尤其是狭窄部位,可将难以去除的牙菌斑有效去除,并且光分解反应产生羟基自由基具有终止可控的优点^[6]。最为普遍的义齿清洁方法如使用牙膏、牙粉,由于高度摩擦基托表面而产生大量微小孔隙,可为微生物提供良好的定植场所,显然是不够理想的。基于光分解过氧化氢产生的羟基能够高效杀灭口腔致病菌的原理,研制出光分解过氧化氢新型高效义齿基托清洁抗菌剂。经试验证实:波长405 nm的LED光照射沉浸在浓度为500 mM H₂O₂溶液的义齿基托抗菌效果优于无光照组,在10 min内细菌减少了5个数量级。同样的LED光照沉浸于浓度1 000 mmol/L H₂O₂溶液义齿基托30 min可杀灭白色念珠菌。此外优势还包括:抗菌过程只形成少量的PMMA基托树脂的降解;使用前后对树脂材料的挠曲强度和颜色的影响也较小^[7-9]。

然而这种新型抗菌体系也存在着不足。譬如可摘义齿长期使用这种抗菌清洁体系会导致义齿金属构件反复暴露于反应产生的羟基自由基环境中而被腐蚀。因为羟基自由基具有孤对电子,将夺取金属电子,导致氧化腐蚀。此外研究显示LED光照强度高(超过16 mW/cm²)和过多的清洗次数都会加速基托本身老化降解^[9-10]。

2 增强塑料基托自身抗菌性——新型抗菌单体

2.1 季铵甲基酰氧基硅酸盐 季铵甲基酰氧基硅酸盐(Quaternary ammonium methacryloxy silicate, QAMS)是通过溶胶-凝胶法获得的大分子抗菌单体,采用可聚合甲基丙烯酸官能团有机改性硅酸盐和含有季铵基团的抗菌剂,通过溶胶-凝胶有机杂化反应合成^[11],具有较好力学性能和高转化率及聚合收缩小等特点。其抗菌性已通过单种类生物膜如 *Streptococcus mutans* (ATCC 36558)、*Actinomyces naeslundii* (ATCC 12104)和 *Candida albicans* (ATCC 90028)抗菌试验得到证实。通过树脂基质中水诱导有机改性硅酸盐凝聚反应,QAMS树脂还具有自我修复潜能^[12]。长达3个月的老化试验后仍能够维持其抗菌活性,显示其具有良好应用前景^[11,13]。但季铵盐型抗菌单体固化前表现出强效、快速的杀菌作用,而固化后则仅能抑制细菌的代谢和生长。季铵盐型抗菌单体固化前后的抗菌机理,目前仍不十分明确^[14]。

2.2 甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯 甲基丙烯酸叔丁基氨基乙酯(2-tertbutylaminoethyl methacrylate, TBAEMA)是一种含有侧链氨基的抗菌单体,将其添加到塑料基托,氨基成分分布在基托表面可以抑制表面细菌的粘附增殖。有研究表明,添加10%~25% TBAEMA的基托树脂对金黄葡萄球菌和变形链球菌显示出强烈的抑制生物膜形成作用^[15],但是对白色念珠菌生物膜形成无抑制作用,并且添加TBAEMA会降低义齿基托的力学性能^[16]。

3 基托表面处理——新型抗菌有机-无机杂化涂层材料

对义齿基托表面进行处理,从而获得抗菌能力,是一种较为理想的方法,其优点是将抗菌成分有效地分布在基托表面,增加了与细菌接触的机率。有学者研制出一种新型有机-无机杂化抗菌涂层材料。这种抗菌涂层体系包括:通过溶胶-凝胶反应制得的有机-无机杂化涂料和介孔二氧化硅载银抗菌剂两大部分。杂化涂料主要由有机聚合物涂料和有机杂化硅溶胶组成。有机聚合物涂料由甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸缩水甘油酯和丙烯酸三种单体共聚而成;有机杂化硅溶胶由正硅酸乙酯和缩水甘油醚基丙基三甲氧基硅烷共水解缩合生成。涂层材料对基托附着力强,具有较高的耐磨损硬度和长时间的耐水性。氯化银负载到具有空心核-介孔壳层结构的硅铝氧化物微球内制成抗菌剂,然后将其分散到杂化涂料中,制备得到最终的抗菌涂层材料。经实验证实这种新型抗菌有机-无机杂化涂层材料提高了基托表面光泽度,透明性能较好,有利于减少口腔细菌粘附及色素沉着,具有良好的抗菌性能,可发挥义齿上光剂的作用,同时降低基托树脂的吸水性和溶解性并减少单体渗出,生物安全性能良好。这种杂化膜制备方法也简便易行(仅需要涂布基托材料表面后加热固化)^[17-19]。

4 其他——可循环使用感染反应性抗真菌基托树脂材料

为赋予PMMA基托树脂抗菌性,可将单体与阳离子抗菌剂如咪康唑或氯己定形成共价结合。但这种方法具有一定局限性:首先抗菌性只能维持数周或数月;其次在口腔酸性条件下(pH=5)结合的药物释放速度加快,导致材料抗菌性持续时间缩短,结果药物耗尽,无法维持最小抑菌浓度,而且材料无法根据是否存在活动性感染而控制药物的释放。新型可循环使用感染反应性抗真菌基托树脂材料有效地改善了这些缺陷。可循环使用感染反应性抗真菌基托树脂包含二脲烷二甲基丙烯酸酯和聚甲基丙烯酸酯共聚

合形成可循环充药载体,可供加载的抗真菌药物成分咪康唑或氯己定,EDTA 药物去除剂三部分。当患者患有活动性牙周炎时,可选择合适药物添加到基托树脂上,重复充药从而保证抗菌的长期性(数年至更长);当口腔内无活动性牙周炎时则使用 EDTA 将加载的药物洗出,维持口腔生态平衡^[20]。这种树脂经证实具有高效稳定的抗真菌活性,生物安全性可靠^[21]。后来在此基础上,Sun 等^[22]改进合成了新型聚 N-乙炔基吡咯烷酮-枝接纤维基托树脂,可选择更多种类的载体药物,维持更长时间的抗菌药物释放,并且还具备了控制生物膜形成的功能。实验证实:这类树脂可充分吸收抗真菌药物然后缓慢释放数周至数月,维持对真菌和生物膜形成的抑制作用,并且可以根据需要重复添加抗菌药^[22]。

这种具有加载药物、发挥药效和终止作用三种功能的新概念基托树脂,今后有可能会成为治疗牙周炎、修复体矫治器相关性感染材料的发展方向。目前因其操作的特殊性,患者必须在医生帮助下使用而导致其不能广泛应用,若能简化操作步骤和设备,将会拥有更好的应用前景。

5 小 结

现阶段基托树脂抗菌领域无法做到对基托本身力学性能、颜色美观性、抗菌成分长期有效性等各方面地协调发展,并且所添加抗菌成分的生物安全性也有待提高。目前暂无各方面均令人满意的方法,然而我们有理由相信随着材料技术发展,现阶段的难题将会被攻克,义齿基托树脂材料抗菌性研究能够突破瓶颈,其成果也终将造福广大患者。

参 考 文 献

- [1] Sesma N, Rocha AL, Lagana C, et al. Effectiveness of denture cleanser associated with microwave disinfection and brushing of complete dentures: *In vivo* study [J]. *Braz Dent J*, 2013, 24(4): 357-361.
- [2] Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and etiology of denture stomatitis [J]. *J Prosthodont*, 2011, 20(4): 251-260.
- [3] Zomorodian K, Haghghi NN, Rajaei N, et al. Assessment of Candida species colonization and denture-related stomatitis in complete denture wearers [J]. *Med Mycol*, 2011, 49(2): 208-211.
- [4] 李 哲, 蓝 菁, 亓庆国. 纳米载银无机抗菌剂对白色念珠菌生物膜形成的影响[J]. *口腔颌面修复学杂志*, 2012, 13(3): 137-141.
- [5] 陶建祥, 宋秀丽, 姚元元, 等. 甲基丙烯酸偶联 TiO₂/PMMA 基托树脂的自洁抗菌性能[J]. *上海口腔医学*, 2012, 21(2): 130-133.
- [6] Ikai H, Nakamura K, Shirato M, et al. Photolysis of hydrogen peroxide, an effective disinfection system via hydroxyl radical formation [J]. *Antimicrob Agents Ch*, 2010, 54(12): 5086-5091.
- [7] Kanno T, Nakamura K, Ikai H, et al. Novel denture-cleaning system based on hydroxyl radical disinfection [J]. *Int J Prosthodont*, 2012, 25(4): 376-380.
- [8] Oyama A, Ikai H, Nakamura K, et al. *In vitro* bactericidal activity of photo-irradiated oxydol products via hydroxyl radical generation [J]. *Biocontrol Sci*, 2013, 18(2): 83-88.
- [9] Nakahara T, Harada A, Yamada Y, et al. Influence of a new denture cleaning technique based on photolysis of H₂O₂: the mechanical properties and color change of acrylic denture base resin [J]. *Dent Mater J*, 2013, 32(4): 529-536.
- [10] Nakamura K, Yamada Y, Takada Y, et al. Corrosive effect of disinfection solution containing hydroxyl radicals generated by photolysis of H₂O₂ on dental metals [J]. *Dent Mater J*, 2012, 31(6): 941-946.
- [11] Gong S, Epasinghe J, Zhou B, et al. Effect of water-aging on the antimicrobial activities of an ORMOSIL-containing orthodontic acrylic resin [J]. *Acta Biomater*, 2013, 9(6): 6964-6973.
- [12] Gong S, Niu L, Kemp LK, et al. Quaternary ammonium silane-functionalized, methacrylate resin composition with antimicrobial activities and self-repair potential [J]. *Acta Biomater*, 2012, 8(9): 3270-3282.
- [13] Gong S, Epasinghe J, Rueggeberg F A, et al. An ORMOSIL-containing orthodontic acrylic resin with concomitant improvements in antimicrobial and fracture toughness properties [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42355.
- [14] Imazato S, Ebi N, Tarumi H, et al. Bactericidal activity and cytotoxicity of antibacterial monomer MDPB [J]. *Biomaterials*, 1999, 20(9): 899-903.
- [15] Marra J, Paleari AG, Rodriguez LS, et al. Effect of an acrylic resin combined with an antimicrobial polymer on biofilm formation [J]. *J Appl Oral Sci*, 2012, 20(6): 643-648.
- [16] Rodriguez LS, Paleari AG, Giro G, et al. Chemical characterization and flexural strength of a denture base acrylic resin with monomer 2-tert-butylaminoethyl methacrylate [J]. *J Prosthodont*, 2012, 22(4): 292-297.
- [17] Li XL, Zuo WW, Luo M, et al. Silver chloride loaded mesoporous silica particles and their application in the antibacterial coatings on denture base [J]. *Chem Res Chinese U*, 2013, 29(6): 1214-1218.
- [18] 左伟文, 黄华莉, 石 磊, 等. 义齿树脂基托表面有机-无机杂化膜的制备与研究[J]. *材料工程*, 2013, 10: 71-75.
- [19] 罗 梦. 纳米二氧化硅载银抗菌涂料制备与其抗菌性和生物安全性研究[D]. 吉林: 吉林大学, 2013.
- [20] Cao Z, Sun X, Yeh C K, et al. Rechargeable infection-responsive antifungal denture materials [J]. *J Dent Res*, 2010, 89(12): 1517-1521.
- [21] Villar CC, Lin AL, Cao Z, et al. Anticandidal activity and biocompatibility of a rechargeable antifungal denture material [J]. *Oral Dis*, 2013, 19(3): 287-295.
- [22] Sun X, Cao Z, Yeh CK, et al. Antifungal activity, biofilm-controlling effect, and biocompatibility of poly (N-vinyl-2-pyrrolidone)-grafted denture materials [J]. *Colloid Surface B*, 2013, 110(1): 96-104.

(收稿日期: 2014-03-19)