

生物活性牙科复合树脂的研究进展

李爱玲¹,任辉辉^{1,2},田 耘^{3*},崔 杨^{1,2},邱 东^{1*}

(1. 北京分子科学国家实验室,高分子物理与化学国家重点实验室,中国科学院化学研究所,北京 100190; 2. 中国科学院大学,北京 100190; 3. 北京大学第三医院,北京 100191)

摘要:牙科复合树脂由于色泽美观,在口腔临床上具有广泛的应用。但其仍然存在边缘缝隙的问题,从而导致继发龋的发生。再矿化复合树脂中的生物活性填料会释放能够再矿化的钙、磷离子,促使材料表面形成矿化层,能够抑制二次龋的发生。本文介绍了不同种类、含量、粒径大小和表面改性的生物活性填料对复合树脂物理、机械性能的影响,分析了再矿化复合树脂的再矿化行为,提出了再矿化复合树脂亟待解决的问题和研究难点,展望了复合树脂的研究方向。

关键词:复合树脂;生物活性填料;再矿化;机械强度

引言

随着科技的进步,人们审美意识的加强,复合树脂由于具有色泽美观、粘接固位效果好以及可塑性良好等优点被广泛应用于因龋齿、外伤等原因造成的牙体缺损修复,并逐渐取代了有毒的银汞合金充填^[1,2]。但是复合树脂也存在一定的问题,如在充填过程中会发生固化收缩,形成边缘缝隙引起微渗漏,从而导致继发龋的发生,降低充填物使用寿命,限制了其在口腔修复方面的应用^[3~5]。近几年来,研究者们不断对复合树脂的各组分进行改性^[6,7],以期能够解决复合树脂与牙体组织间的边缘缝隙问题,提高材料的使用寿命。

复合树脂的主要成分为树脂基体和无机填料,研究者在两者的改性上进行了广泛研究。针对于树脂基体^[6,8~10],主要通过增加转化率、减少聚合时间及改变单体组分等减小聚合收缩;针对于无机填料^[7],则主要是改变其含量、种类、分布、颗粒大小和形状等。目前常用的无机填料有玻璃粉、石英和气相二氧化硅等。但现有复合树脂并不能从本质上解决聚合收缩问题,在使用过程中仍然会存在边缘缝隙问题。

由于复合树脂失效的主要原因之一是边缘缝隙处细菌入侵引发的继发龋,通过在其中引入抗菌粒子抑制细菌侵入是一个可选方案^[11];另一方面,引入生物活性颗粒得到生物活性复合树脂^[12],诱导复合树脂与牙体界面再矿化形成羟基磷灰石层也可能填补边缘缝隙,避免继发龋。近几年,关于抗菌型复合树脂的研究已有相关文献综述报道^[11],本文将对复合树脂再矿化方面的进展进行介绍。

1 生物活性填料

1.1 生物活性填料的种类

钙和磷离子是牙体再矿化的主要离子。低浓度的氟在口腔环境中能够形成更耐酸蚀的氟化磷灰石,但无钙条件下,氟本身并不能诱导再矿化,钙和磷是牙体再矿化的必要条件^[13,14]。近年来,大量的钙磷化合物已经被作为生物活性填料应用于牙体的再矿化^[15~17],主要包括无定形磷酸钙、磷酸三钙、磷酸四钙、羟基磷灰石、甘油磷酸钙和生物活性玻璃等。磷酸钙被加入到不同的复合树脂中^[18,19],在低 pH 下释放

10.14028/j.cnki.1003-3726.2016.09.017

收稿:2016-05-20;修回:2016-07-19;

基金项目:国家自然科学基金(No. 81470101),国家自然科学基金(No. 51473004)资助;

作者简介:李爱玲(1981)女,助研,研究方向为生物医用材料;

* 通讯联系人, Tel:010-82618476; E-mail: dqiu@iccas.ac.cn; tianyunbj@sina.com.

钙、磷离子,在体外和体内研究中均取得了较好的结果,但是离子释放的持续时间还有待进一步阐明。羟基磷灰石是牙齿的主要组分,具有良好的生物相容性和生物活性、良好的抛光性和耐磨损性,是一种良好的生物惰性填料^[20]。生物活性玻璃,如磷硅酸钙(如 Bioglass 45S5)和水合硅酸钙(如 Portland 水泥)具有良好的生物相容性和骨传导性,在体液中能够诱导羟基磷灰石(HA)在材料表面形成,这类材料在牙科领域可以用于原位再矿化(例如牙釉质和牙本质再生)^[21]。

1.2 生物活性填料的形态、含量及粒径

生物活性填料通常以不规则颗粒、晶须、海胆状或者纤维等形式引入到树脂基体中制备复合树脂^[22~25]。生物活性填料的形状对复合树脂的力学性能有较大的影响,通过改变其形状,可以调整二者间的机械嵌合力。当将羟基磷灰石以颗粒的形式引入到复合树脂中^[24,25],材料的力学性能会有所下降,而将晶须、海胆状或者纳米纤维引入到复合树脂中,材料的力学性能有所增加,但当其含量进一步增加时(如>20%(wt))会发生团聚而导致材料的力学性能下降。海胆状 HA 由于同时具有球状和晶须的特性^[24],与 HA 晶须(HW)和纤维相比,其在树脂基体中分散性更好,并且能够与树脂基体间形成嵌入和互锁结构,所以能够更好地提高材料的力学性能。

现有研究中,通常是将生物活性填料替换部分临床应用的惰性填料加入到树脂基体中得到复合树脂。生物活性填料的含量和粒径大小对复合树脂的力学性能有很大的影响。将 10%(wt)微米级生物活性玻璃(~25 μ m)加入到复合树脂中,会使复合树脂的弯曲强度显著降低(约降低 30%),而当使用更小尺寸的生物活性玻璃颗粒时(如<3 μ m),对弯曲强度的影响不大^[26,27]。然而,当填料尺寸进一步降低时,又出现了相反的结果,例如将纳米尺寸和微米尺寸的 HA 颗粒作为填料进行对比时发现,微米级颗粒比纳米级颗粒作为填料具有更高的力学性能^[28~30]。这可能是由于纳米颗粒尽管具有较高的比表面积,但其易团聚形成大聚集体,导致复合树脂力学性能下降。Xu 等报道 20%(wt)的无水磷酸钙纳米颗粒可以将复合树脂的弯曲强度从 103 $\pm$ 32MPa 增加到 167 $\pm$ 23MPa^[22],但其它报道的加入纳米磷酸钙颗粒的复合树脂力学性能并没有显著改进,这可能是由于 Xu 等报道的填料中含有的碳化硅晶须起到了增强作用。Chen 等将 5%(wt)的纳米羟基磷灰石纤维加入到复合树脂中^[25],发现复合树脂的力学性能增强,然而随着填料含量的提高,不会提高复合树脂的力学性能,这同样可能是由于在较低含量时,HA 纳米纤维分散性好,而在较高含量时,其分散性变差导致团聚发生,不再提供额外的增强作用;事实上,这种团聚反倒可能成为缺陷导致材料力学性能变差。

1.3 生物活性填料的表面处理

复合树脂的树脂基体通常为疏水性的,为了提高填料与树脂基体的相容性,通常需要用硅烷偶联剂对无机填料表面进行硅烷化处理。Sideridou 等证实过 γ -甲基丙烯酰氧丙基三甲氧基硅烷(γ -MPS)对牙科纳米复合树脂填料(二氧化硅, SiO₂)进行了改性,可以提高其与树脂基体的相容性^[31],其理想的反应机理如图 1 所示。

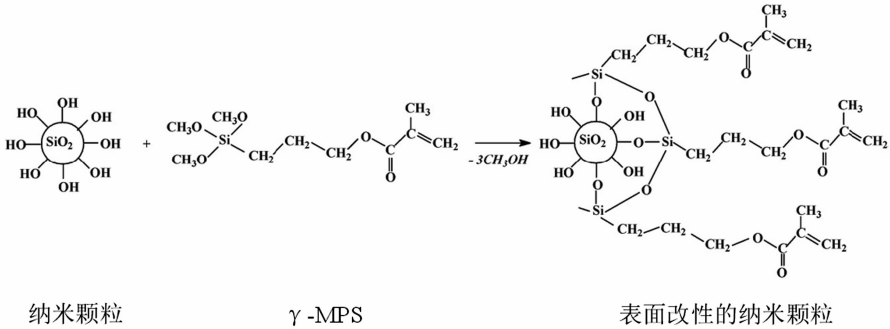


图 1 纳米二氧化硅颗粒表面与 γ -MPS 反应图^[30]
Figure 1 The reaction picture of γ -MPS surface grafted nano silica paticle^[30]

生物活性填料原则上也可以通过上述硅烷化类似的方法进行表面处理,然后加入到复合树脂中,以增加其与树脂基体的结合程度,从而提高复合树脂的综合性能。Oral 等研究了硅烷化和未硅烷化处理的生物活性玻璃对复合树脂物理性能的影响^[32],发现硅烷化处理的样品具有较低的水溶性,而未硅烷化处理的样品具有较低的弯曲强度和断裂韧性。Zhang 等研究了硅烷化 HA 晶须对复合树脂性能的影响^[33],发现其与 HA 颗粒相比能够更大幅度增强材料性能。Liu 等将少量(5%(wt)和 10%(wt))硅烷化海胆状羟基磷灰石(UHA)加入到复合树脂中,能够改进材料的力学性能,并且在更高(20%(wt)和 30%(wt))的 UHA 时,仍能改进材料的弯曲模量和微硬度,但是其力学强度不再增加^[24]。硅烷化 UHA 被嵌入到树脂基体中,并且在复合树脂中分散良好,增加了填料-树脂基体界面接触面积和结合力。Liu 等通过在硅烷化 HA 晶须(SHW)表面接枝聚合物(poly(Bis-GMA))(PGSHW)的方法来提高界面相互作用^[34],PGSHW 作为填料的复合树脂的反应机理如图 2 所示。结果表明,当接枝聚合物比例为 8.5%(wt)时,其具有较低的聚合收缩率和较高的力学性能,与硅烷化 HA 晶须和 HA 晶须相比,可以使其弯曲强度从 6.5%提高到 11.9%,但是在更高接枝率时会发生团聚,从而导致复合树脂力学性能的下降。

综上所述,不同种类的生物活性填料具有不同的矿化行为,其形态、含量和粒径均会影响材料的力学性能。通过对填料表面硅烷化和接枝聚合可以使其力学性能有所改进,但由于活性填料表面可供改性的官能团有限,所以其材料力学性能的提高也受限,在复合树脂中的添加量也受限,从而进一步影响复合树脂表面形成矿化层的量。

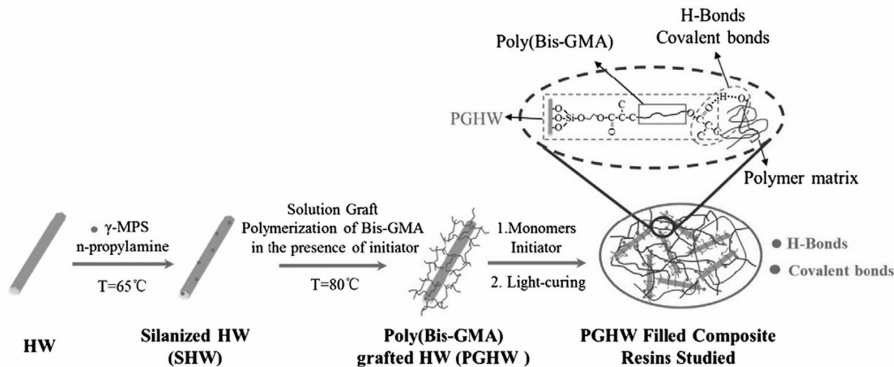


图 2 PGHW 作为填料的复合树脂的反应机理图^[33]

Figure 2 Schematic representation of the preparation of PGHW filled composite resins^[33]

2 生物活性复合树脂材料

如前所述,复合树脂由于其美观性,作为牙科修复材料正逐渐应用于临床。但其仍然具有很高的失效率,原因之一就是树脂和牙体之间的边缘缝隙。近几年,研究者开始关注再矿化生物活性复合树脂,其在唾液接触下能在材料表面形成矿化层,提高界面密合度,避免边缘缝隙的发生。

含磷酸钙的复合树脂能够释放过饱和的钙和磷离子。体外研究表明,在龋洞模型上加入含 40%(wt)磷酸钙的复合树脂可以使其在静态和动态条件下的矿化层恢复率达到 71%和 38%,远高于同等条件下含磷灰石的复合树脂(静态、动态下的矿化层恢复率分别为 14%和-6%)^[35]。在一项 30 天的脱矿/再矿化的研究中发现^[36],含有 40%(wt)纳米磷酸钙的复合树脂含有最高的牙釉质再矿化率(21.8%),明显高于含氟的复合树脂(5.7%)和不含复合树脂的牙釉质表面(-26.1%)。Liu 等通过将 poly(Bis-GMA)接枝硅烷化羟基磷灰石晶须(PGSHW)和硅烷化二氧化硅(s-SiO₂)混合加入复合树脂中^[37],发现 PGSHW 的加入可以改进其与复合树脂的界面结合力,实现材料的增强;将其放入 SBF 溶液中 30 天后,发现只含有 s-SiO₂ 的复合树脂表面只有不连续的颗粒形成,而含 PGSHW 的复合树脂表面形成了大量

的矿化层,如图 3 所示。

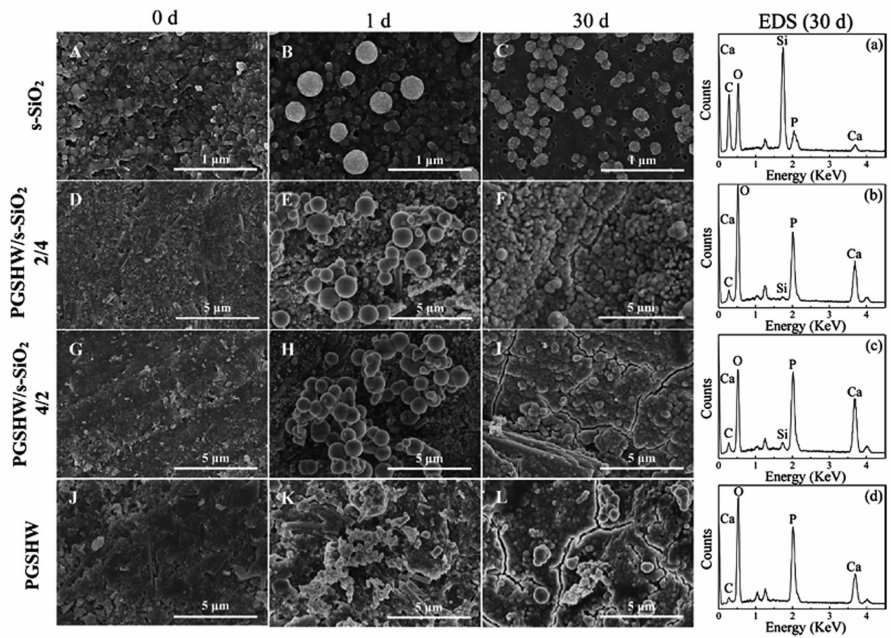


图 3 s-SiO₂ , PGSHW/s-SiO₂ (2:4, 4:2)和 PGSHW 在 SBF 溶液中沉积不同时间的 SEM 和 EDS 图^[36]

Figure 3 SEM images and EDS profiles of the surface of the resin composites with s-SiO₂ , PGSHW/s-SiO₂ (2:4, 4:2) and PGSHW after soaking in SBF for different time^[36]

Sauro 等将微米级的生物活性玻璃填料(BAG)加入到复合树脂中考察其再矿化能力^[21]。研究发现,在 SBF 溶液中浸泡 30 天后,含有 BAG 的材料表面开始有磷灰石矿化层的形成,而不含 BAG 的复合树脂在 SBF 中 3 个月后,仍然没有矿化层形成,如图 4 所示。但是含有 BAG 填料的复合树脂与参比组相比,具有较高的吸水率和溶解率,超过了国际标准的要求,所以仍然有必要进一步研究,使其能应用于临床。

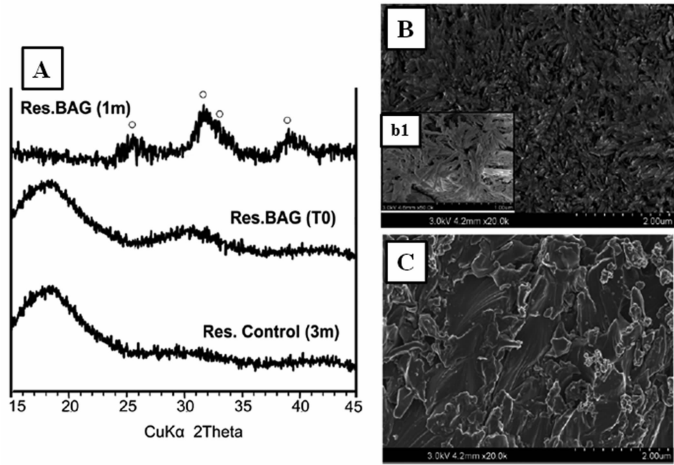


图 4 A. 含生物活性玻的复合树脂(Res. BAG)和参比样品(不含生物活性玻璃的复合树脂)在 SBF 溶液中沉积前后的 XRD 图;

B. Res. BAG 样品在 SBF 溶液中沉积 30 天的 SEM 图;C. Control 样品在 SBF 溶液中沉积 30 天的 SEM 图^[20]

Figure 4 A. XRD spectra of the Res. BAG and control before and after soaking in SBF; B. SEM image of Res. BAG after immersion in SBF for 30 days; C. SEM image of Control after immersion in SBF for 30 days^[20]

Tauböck 等研究了含有(或不含)纳米生物活性玻璃的复合树脂的生物活性^[38],研究发现含 20% (wt)纳米生物活性玻璃的复合树脂在 PBS 中沉积 21 天后,有矿化层的形成,而不含纳米生物活性玻璃的复合树脂表面稍微腐蚀,但没有沉积物形成,如图 5 所示。增加纳米生物活性玻璃含量对复合树脂的硬度影响不大,但其吸水率也有所增加。

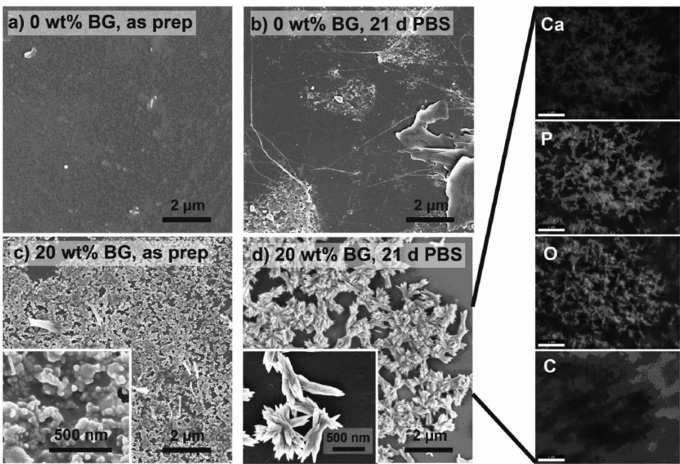


图 5 a)复合树脂的 SEM 图;b) 复合树脂在 PBS 溶液中沉积 21 天后的 SEM 图;c)含有 20% (wt)的生物活性玻璃的复合树脂的 SEM 图;d) 含有 20% (wt)的复合树脂在 PBS 溶液中沉积 21 天后的 SEM 图^[37]

Figure 5 SEM image of mere resin composites a) and after immersion in PBS for 21 days b); 20% (wt) loading of bioactive glass in resin composites c) and after immersion in PBS for 21 days d); elemental mapping of the corresponding element; insert: higher magnification. BG: bioactive glass^[37]

综上所述,再矿化复合树脂能够在牙体与植入体界面形成矿化层,在解决边缘缝隙问题方面具有积极的作用,但由于现有生物活性填料均为亲水性的,会导致复合树脂的吸水率和溶解率较高,影响材料的使用,有必要对复合树脂进行进一步研究。

3 展望

生物活性牙科复合树脂材料主要包括生物活性填料、商用填料、树脂单体和引发剂,具有良好的外观,在唾液条件下可以促使材料表面再矿化,提高复合树脂与牙体界面结合力,但其仍然有很多不足,如生物活性填料添加量偏低,复合树脂吸水率和溶解率偏高和力学性能差等,限制了其在临床方面的应用。

为了开发新型生物活性牙科复合树脂,未来的研究可以围绕以下几点进行:

(1)提高生物活性填料的含量。生物活性牙科复合树脂可再矿化的原因是其中包含能够再矿化所需的离子,如钙和磷离子,其再矿化的能力与生物活性填料的含量密切相关,所以有必要提高生物活性填料的含量;

(2)减小复合树脂的吸水率和溶解率。现有生物活性复合树脂具有较高的吸水率和溶解率,超过了国际标准要求。可以通过引入疏水性或两亲性的生物活性填料,调整其在复合树脂中的含量,减小其吸水率和溶解率;

(3)提高复合树脂的力学性能。通过改变生物活性填料的形状、粒径,调整其与现有临床填料和复合树脂间的比例,提高材料的力学性能使其更适应临床需要。

参考文献:

[1] Dennison J B, Sarrett D C. J Oral Rehabil, 2012, 39(4): 301~318.
[2] ástvaldsdóttir Á, Dagerhamn J, van Dijken J W V, Naimi-Akbar A, Sandborgh-Englund G, Tranoeus S, Nilsson M. J Dent, 2015,

- 43(8): 934~954.
- [3] Nedeljkovic I, Teughels W, Munck J D, Meerbeek B V, Van Landuyt K L. *Dent Mater*, 2015, 31(11):e247~e277.
- [4] ástvaldsdóttir Á, Dagerhamn J, van Dijken J W V, Naimi-Akbar A, Sandborgh-Englund G, Tranoeus S, Nilsson M. *J Dent*, 2015, 43(8): 934~954.
- [5] Krifka S, Federlin M, Hiller K A, Schmalz G. *Clin Oral Invest*, 2012, 16(4): 1117~1124.
- [6] Sideridou I D, Karabela M M, Vouvoudi E C. *Dent Mater*, 2011,27(6): 598~607.
- [7] Vouvoudi E C, Sideridou I D. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2012, 10(6):87~96.
- [8] Cadenaro M, Biasotto M, Scuor N, Breschi L, Davidson C L, Di Lenarda R. *Dent Mater*,2008, 24(5):681~685.
- [9] Kopperud H M, Schmidt M, Kleven I S. *Eur J Oral Sci*, 2010,118(1): 100~102.
- [10] Cocco A R, de Oliveira da Rosa W L, da Silva A F, Lund R G, Piva E. *Dent Mater*, 2015, 31(11): 1345~1362.
- [11] Chen L, Shen H, Suh B I. *Am. J Dent*, 2012; 25(6):337~346.
- [12] Khvostenko D, Hilton T J, Ferracane J L, Mitchell J C, Kruzic J J. *Dent Mater*, 2016, 32(1): 73~81.
- [13] Cury J A, Tenuta L M. *Adv Dent Res*, 2008,20(1):13~16.
- [14] Vogel G L. *Monogr Oral Sci*, 2011, 22:146~157.
- [15] Lynch R J M, Smith S R. *Adv Dent Res*, 2012, 24(2): 63~67.
- [16] Besinis A, van Noort R, Martin N. *Dent Mater*, 2012, 28(9): 1012~1023.
- [17] Wang Y. *Aust Dent J*, 2011, 56(4):372~381.
- [18] Melo M A, Weir M D, Rodrigues L K, Xu H H. *Dent Mater*, 2013, 29(2): 231~240.
- [19] Xu H H, Moreau J L, Sun L, Chow L C. *Dent Mater*, 2011, 27(8): 762~769.
- [20] Santos C, Luklinska Z B, Clarke R L, Davy K W. *J Mater Sci-Mater Med*, 2001, 12(7): 565~573.
- [21] Sauro S, Osorio R, Fulgêncio R, Watson T, Cama G, Thompson I, Toledano M. *J Mater Chem*, 2013, 1: 2624~2638.
- [22] Xu H H, Sun L, Weir M D, Antonucci J M, Takagi S, Chow LC, Peltz M. *J Dent Res*, 2006, 85(8):722~727.
- [23] Liu F W, Bao S, Jin Y, Jiang X Z, Zhu M F. *Mater Res Innov*, 2014, 18: 854~858.
- [24] Liu F, Sun B, Jiang X, Aldeyab S S, Zhang Q, Zhu M. *Dent Mater*, 2014, 30(12): 1358~1368.
- [25] Chen L, Yu Q, Wang Y, Li H. *Dent Mater*, 2011, 27(11): 1187~1195.
- [26] Kattan H, Chatzistavrou X, Boynton J, Dennison J, Yaman P, Papagerakis P. *Materials*, 2015,8(8): 4668~4678.
- [27] Khvostenko D, Mitchell J C, Hilton T J, Ferracane J L, Kruzic J J. *Dent Mater*,2013, 29(11): 1139~1148.
- [28] Arcis R W, Lopez-Macipe A, Toledano M, Osorio E,Rodriguez-Clemente R, Murtra J, Fanovich MA, Pascual CD. *Dent Mater*, 2002, 18(1):49~57.
- [29] Domingo C, Arcis R W, Osorio E, Osorio R, Fanovich M A,Rodriguez-Clemente R, Toledano M. *Dent Mater*, 2003, 19(6):478~486.
- [30] Santos C, Clarke R L, Braden M, Guitian F, Davy K W. *Biomaterials*, 2002, 23(8):1897~904.
- [31] Sidridou I D, Karabela M M. *Dent Mater*, 2009, 25(11): 1315~1324.
- [32] Oral O, Lassila L V, Kumbuloglu O, Vallittu P. *Dent Mater*, 2014, 30(5):570~577.
- [33] Zhang H, Darvell B W. *Dent Mater*, 2012,28(8): 824~830.
- [34] Liu F, Wang R, Cheng Y, Jiang X, Zhang Q, Zhu M. *Mat Sci Eng C*, 2013, 33(8): 4994~5000.
- [35] Skrtic D, Hailer A W, Takagi S, Antonucci J M, Eanes E D. *J Dent Res*, 1996, 75(9): 1679~1686.
- [36] Weir M D, Chow L C, Xu H H. *J Dent Res*, 2012, 91(10):979~984.
- [37] Liu F, Jiang X, Zhang Q, Zhu M. *Compos Sci Technol*, 2014, 101(8): 86~93.
- [38] Tauböck TT, Zehnder M, Schweizer T, Stark WJ, Attin T, Mohn D. *Dent Mater*, 2014,30(8): 868~875.

Research Progress of Bioactive Dental Resin Composites

LI Ai-ling¹, REN Hui-hui^{1,2}, TIAN Yun^{3*}, CUI Yang^{1,2}, QIU Dong^{1*}

(1. *Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, State Key Laboratory of Polymer Physics and Chemistry, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;*

2. *University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China;*

3. *Peaking University Third Hospital, Beijing 100191, China*)

Abstract: Dental resin composites have been widely used in clinical due to their esthetics. However, the marginal gap is still a major problem for resin composite restorative materials, which then lead to the occurrence of secondary caries. In recent years, remineralizing resin composites have been developed to prevent or decrease dental secondary caries, which can release remineralizing agents, such as calcium and phosphate ions. This review summarizes the effects of the kinds, content, particle size and surface treatment of bioactive filler on the physical and mechanical properties of resin composites, focusing on the remineralization behavior of the remineralizing dental composites. It was found that a variety of bioactive dental resin composites are able to promote remineralization. This suggests that remineralizing resin composites have the potential to slow the development and propagation of secondary caries at restoration margins.

Key words: Composites; Bioactive fillers; Remineralization; Mechanical strength