

口腔微生物齿科抗菌新技术新材料研究进展

黄文旺 许静怡 孙铭婕 何虹*

浙江大学医学院附属口腔医院 浙江大学口腔医学院 浙江省口腔疾病临床医学研究中心 浙江省口腔生物医学研究重点实验室 浙江大学癌症研究院

DOI:10.12238/ffcr.v2i2.7841

[摘要] 口腔微生物相关的口腔疾病是一项重要的全球性挑战。本综述叙述了过去10余年发表的控制口腔微生物相关的新抗菌方法、基于释放抗菌药物、直接接触杀灭和复合多种功能的牙科材料以及在临床实践中控制微生物的新治疗方法,包括光动力疗法和冷常压等离子体,这些方法均显示出较传统方法更有优势。但目前仍需更多的临床试验来获得更可靠的数据,用以确定最有效的抗菌解决方法和使用这些新治疗方法的最佳条件。

[关键词] 口腔微生物感染; 抗菌方法; 光动力疗法; 冷常压等离子体

中图分类号: R322.4+1 **文献标识码:** A

Research progress of new antibacterial technology and materials in oral biology and dentistry

Wenwang Huang Jingyi Xu Mingjie Sun Hong He*

The Affiliated Stomatological Hospital of Zhejiang University; School of Medicine School of Stomatology, Zhejiang University; Zhejiang Provincial Clinical Medical Research Center for Oral Diseases; The Key Laboratory of Oral Biomedical Research in Zhejiang Province; The Research Institute of Cancer

[Abstract] Oral microbiology-related oral diseases is an important global challenge. This review describes the new antimicrobial methods published over the past 10 years, based on the release of antimicrobial drugs, direct contact to kill and compound multiple functional dental materials, and new treatment methods to control microorganisms in clinical practice, including photodynamic therapy and cold atmospheric plasma, which show more advantages over traditional methods. But more clinical trials are still needed to obtain more reliable data to determine the most effective antimicrobial solution and the best conditions to use these new treatments.

[Key words] Oral microbial infection; antibacterial method; photodynamic therapy; cold atmospheric pressure plasma

前言

在现代医学上,微生物相关感染是一个较重要的问题。许多口腔疾病都与微生物感染息息相关。生物膜是微生物有组织生长的聚集体,细菌不可逆的附着于惰性或活性实体的表面,繁殖、分化,并分泌一些多糖基质,将菌体群落包裹其中而形成的细菌聚集体膜状物。生物体内含有多种多样的微生物。^[1]生物膜的形成可以被描述为一个多阶段的过程,包括微生物的附着、微生物的成熟和微生物的扩散。影响任一阶段的方法都可被认为对控制微生物感染有潜在价值。

口腔内温暖、潮湿、具有丰富营养的环境为微生物提供了一个理想的发育场所。口腔内微生物、宿主、食物之间相互作用,导致微生物于口腔内定植,从而逐步形成口腔内生物膜。这是口腔内许多疾病发生的重要因素,包括龋病、牙周炎、牙髓疾病等。^[2]这些疾病的工人治疗方法是修复治疗、非手术性牙周

治疗、根管治疗等,但这些治疗方法不能完全消除后续的微生物感染。^[3]微生物在修复体边缘产生的酸会导致继发龋,这是修复失败的主要原因。在根管治疗后,根管系统内残留的微生物可能导致再次感染,引起持续性的根尖周炎。牙周组织和种植体上的微生物可能导致牙周炎和种植体周围炎。因此口腔微生物的抗菌方法尤为重要。本综述包括了最近发表的控制口腔生物微生物相关感染的方法。

1 主要的抗菌材料与抗菌技术

抗菌材料抑制微生物附着和生物膜的成熟十分重要。现在已经有许多方法使牙科材料具有抗菌的特性。主要有三种抗菌方式:释放抗菌药物、直接接触杀灭和复合多种功能^[4]。

1.1 释放抗菌药物

生产可以释放抗菌材料的想法可以追溯到上世纪50年代,Colton等人,将抗生素药物加入到牙科充填材料中。^[5]这一

方法引起了很大的关注。这些材料在一段时间内缓慢释放抗菌药物来杀灭微生物。与全身用药相比,从材料释放药物能在特异地公布为局部运用高剂量药物,从而降低耐药性的发生。^[6]然而,这些释放药物的材料所储存的抗菌药物有限,缺乏长期抗菌作用。现在随着纳米技术的引入和发展,可以改善现有材料的性能。^[7]纳米颗粒有着小体积、高表面积和以低掺入量释放高水平离子的能力。^[8]许多纳米材料,如Ag、Cu、TiO₂、氧化锌等已发现能有效地抑制微生物,并作为填充颗粒加入到充填材料中。^[9]所有这些都已被证明能抑制微生物的附着和生物膜的成熟以及微生物附着后在表面形成导致局部微环境的变化,如pH的降低和细菌产物的生成。^[10]然而,释放抗菌药物的牙科材料仍然需要广泛的临床研究,如控制在治疗期间内释放药物的新方法,消灭细菌时减少对宿主细胞毒性,以及其长期有效性。

1.2 直接接触杀灭

为了避免释放抗菌药物材料的储存耗尽问题,直接接触杀灭方法利用了固定在聚合物主链上的抗菌物质。^[10]在这种方法中,使用的抗菌物质范围从化学合成物质,如季铵化合物到天然生物分子,如抗菌肽。^[11]季铵化合物作为防腐剂和消毒剂有近一个世纪的使用历史。季铵化合物是一种阳离子表面活性剂和抗菌剂,对革兰氏阳性和革兰氏阴性细菌、真菌、疟疾和病毒都具有广谱和很强的接触杀伤性。虽然还没有完全阐明,但季铵化合物的抗菌机制通常被认为是归因于细菌细胞膜结构的破坏。^[12]第一个被纳入抗菌牙科材料的合成季铵化合物是12-甲基丙烯酰基十二烷基吡啶(MDPB)。^[13]未聚合的MDPB对各种口腔微生物具有较强的抑菌作用。^[14]固化后,混有季铵化合物的牙科材料,如复合树脂材料、粘接剂、玻璃离子材料(GICs)等对接触其表面的细菌表现出接触抑制的作用。^[15]其他可聚合的季铵化合物材料的抗菌活性也已经在以前发表的报告中进行了研究。^[16]除体外模型外,在体内动物实验的实验数据也表明,基于季铵化合物的牙科材料具有较强的抗菌能力和良好的生物相容性。^[17]

抗菌肽是一类生物体内发现的内源性生物分子,在先天免疫中发挥重要作用。^[18]由于其广谱抗菌性和较低产生耐药性的特点,它们可替代传统抗菌药物用于抗菌材料中。^[19]修复前用GL13K和DGL13K直接覆盖牙本质可以降低多种生物群落的活性。^[20]但是现在仍然存在与直接接触杀灭型抗菌材料有关的问题。这些材料的抗菌活性严重依赖于化学形成和附着的抗菌剂的类型。因此,这些材料大多通过与附着于表面的细菌直接接触显示抗菌活性,对游离微生物没有影响。^[21]这些材料对直接接触的细菌只有抑菌作用,而不是灭菌作用。然而,大多数材料并没有研究抗菌活性的半衰期。^[22]

1.3 复合多种功能

虽然已经有释放抗菌药物和直接接触杀灭的方法,但由于他们存在缺点,这两种方法没完全成功。因为人体的内环境是复杂的,所以抗菌材料对于在其环境中获得更好的性能是必要的。最近,一些复合多种功能的抗菌材料已经被开发出来,^[23]银具

有抗菌、抗真菌和抗病毒的能力。与游离银相比,纳米银具有更高的表面积质量比,并且更容易控制其释放和维持长期的抗菌效果。^[24]含有纳米银的复合材料对菌斑生物膜有效。此外,纳米银足够小(平均直径为40nm),可以穿过的牙本质小管,杀死残留的管内的细菌。^[25]但是随着加入纳米银量的增加,树脂的颜色会变得更暗。^[26]此外,人们越来越关注纳米银对人类的毒性。^[27]含有无定形磷酸钙的粘合剂表现出抗菌性和再矿化能力,但不会影响粘结强度。^[28]经过180天的老化处理后,仍维持了强大的抗菌性和机械性能。^[29]与单一杀灭机制的抗菌材料相比,复合多种功能的材料具有几种更优的特性,可以在细菌感染的微环境中激活杀菌活性。因此,我们有必要进行更广泛的抗菌药物研究,以选择更多的具有协同作用和增强作用的物质,用于开发新型抗菌牙科材料。

2 抗菌光动力疗法(APDT)

APDT有100多年的历史。^[30]近年来,由于APDT对各种口腔微生物病原体有潜在的消毒作用,APDT越来越多地用于龋病、牙周病和牙髓病的治疗。^[31]APDT的工作原理是光敏剂在氧气的存在下与激光的相互作用,从而产生活性氧,对细菌DNA和细胞膜造成氧化损伤。^[32]根据药物的类型,光敏剂可以通过多种方式使用,包括静脉注射、口服或局部应用。^[33]此外,APDT的优点包括抑制致病性口腔微生物,和对健康的口腔细胞和组织无不良影响。

龋病是由口腔微生物产生的酸导致的。APDT技术可通过消除龋病的病原体来预防龋齿。^[34]APDT的使用有几个优点,包括快速杀灭致病细菌和低抗生素耐药性。^[35]然而,也有负面的报道,在体外多物种微生物模型中,使用以亚甲基蓝作为光敏剂的APDT治疗对致病细菌的杀灭能力有限。^[36]因此,需要更多的研究来验证APDT的抗菌药物的有效性,并优化治疗参数。

牙周病是人类最常见的口腔疾病之一,可导致牙周组织的破坏。牙周病的主要病因是微生物在牙根表面的积累,进而导致致病菌和宿主免疫之间的不平衡。^[37]洁治和根面平整(SRP)被认为是非手术牙周治疗的标准治疗方式。^[38]然而,SRP具有局限性,包括不能完全清除根面和牙周袋内以及根分叉病菌。^[39]此外,在局部运用药物时,由于唾液的作用,局部运用的药物不能维持足够长时间,和维持足够的治疗浓度。^[40]为了解决这个问题,一些辅助治疗方法,如APDT,已被提出用于牙周病的治疗。此外,APDT可显著减少牙周病对牙周组织的破坏。^[41]一项研究表明,SRP和APDT联合治疗在支持性牙周治疗期间,提供了额外的临床改善效果。^[42]但这项研究最长随访时间只有12个月。所以,我们还需要更多的研究。

APDT最近也被用于消灭根管系统中的微生物^[43]。在根管系统的APDT治疗过程中,光敏剂可能通过根尖进入根尖周组织。这种情况可能会对根尖周围组织产生不利影响。因此,重要的是要确保细菌消灭,而保证宿主细胞健康。到目前为止,一些体外研究已经证明了APDT的安全性。^[44]最近,APDT作为根管治疗的辅助手段被用于临床根管消毒。^[45]

APDT的其他牙科应用包括治疗种植体周炎^[46]、口腔扁平苔藓^[47]等。使用APDT有效地消除了病原微生物,但也有部分副作用报道。报道的主要副作用是由于光敏剂积累,根据给药的光敏剂,可能持续几天到几周。因此,应指示患者避免皮肤和眼睛暴露在明亮的光线或阳光下,直到光敏剂完全消除。^[48]

3 冷常压等离子体(CAP)

CAP是消灭和控制微生物感染的一种很有前途的选择。^[49]CAP技术使用了离子和电子、自由基、处于基态或激发态的分子和电磁辐射量子(紫外线和可见光)的高活性混合物。与传统的等离子体技术相比,CAP可以在常压条件下使用,因此可以在不损害周围组织的情况下进行体内应用。^[50]在过去的几年中,越来越多的实验证据表明,CAP在消灭广谱微生物有显著效果。

^[51]近年来,CAP技术已被应用于各种牙科治疗,包括根管治疗和种植体表面处理。^[52]

微生物感染长期以来被认为是牙髓炎和根尖周炎发展的主要病因。^[53]根管感染通常采用根管器械机械预备、冲洗、超声、运用次氯酸钠等抗菌化合物进行治疗。根管治疗的目的是彻底根除根管系统内的所有微生物,防止再感染。然而,这些传统的处理方法不能完全消除细菌和细菌生物膜。使用辅助方法来提高传统抗菌药物对根管消毒的有效性,有利于根管治疗的成功。研究已经证明,CAP不仅对新形成的生物膜有效,也对于大肠杆菌有效。^[54]CAP治疗显示,可以有效地杀死各种口腔致龋细菌。

种植体上的微生物附着和随后的生物膜的形成是种植体失败和种植体周围炎的主要原因。^[55]CAP治疗显著降低了暴露于人口腔72h的钛钉上微生物的活力和数量。^[56]并在CAP处理后,没有观察到钛钉的微观结构的改变。^[57]因此,CAP可以为治疗种植体周围炎提供辅助支持。

虽然CAP在临床牙科应用中有很大的潜力,但也存在一些潜在的不足,这些因素包括:(1)等离子体的精确使用剂量;(2)流量对组织特异性的影响;(3)宿主免疫反应的影响。^[58]

4 总结

过去十余年的发展见证了控制口腔微生物感染的新方法的发展。释放抗菌药物、直接接触杀灭和复合多种功能的抗菌牙科材料已经被开发出来,以防止最初的细菌附着和随后的生物膜的形成。在临床实践中运用了抑制微生物的新方法,包括运用APDT以及使用CAP。

尽管在本文中总结了最近取得的成就,但现在仍然存在许多挑战。目前大多数可用的数据来自于体外实验和短期内的临床前模型。现迫切需要更多的临床试验,以获得可靠的比较数据,以确定最有效的抗菌解决方案和利用新方法的最佳参数。

利益冲突

所有作者声明无利益冲突。

作者贡献声明

黄文旺:学习文献,完成撰写;

许静怡:补充资料、核对内容;

孙铭婕:核对文献,拓展排查;

何虹:设计方案、指导建议。

[基金项目]

(1)浙江省教育厅一般科研项目(专业学位研究生培养模式改革专项)浙江大学科研项目资助(XY2022050)A Project Supported by Scientific Research Fund of Zhejiang University; (2)院内探索课题5022270; (3)浙江省科技厅分析测试公益性项目LGC22H140001; (4)浙江大学双一流《新时代思想政治教育创新计划》2021年本科生(2-2050205-21-005); (5)浙江大学医学院教育改革课题xyb20172030。

[参考文献]

- [1]Morgan-Sagastume,F.,Larsen,P.,Nielsen,J.L.&Nielsen,P.H.Characterization of the loosely attached fraction of activated sludge bacteria.Water Res.42,843-854(2008).
- [2]Lin,N.J.Biofilm over teeth and restorations: what do we need to know? Dent.Mater.33,667-680(2017).
- [3]Allaker,R.P.The use of nanoparticles to control oral biofilm formation.J.Dent.Res.89,1175-1186(2010).
- [4]Cloutier,M.,Mantovani,D.& Rosei,F.Antibacterial coatings: challenges, perspectives, and opportunities. Trends Biotechnol. 33,637-652(2015).
- [5]Colton,M.B.& Ehrlich,E.Bactericidal effect obtained by addition of antibiotics to dental cements and direct filling resins.J.Am.Dent.Assoc.47,524-531(1953).
- [6]Padovani,G.C.etal.Advances in dental materials through nanotechnology:facts,perspectives and toxicological aspects. Trends Biotechnol.33,621-636(2015).
- [7]Melo,M.A.,Guedes,S.F.,Xu,H.H.&Rodrigues,L.K.Nanotechnology-based restorative materials for dental caries management.Trends Biotechnol.31,459-467(2013).
- [8]Liu,Y.etal.Nanotechnology-based antimicrobials and delivery systems for biofilm-infection control.Chem.Soc.Rev. 48,428-446(2019).
- [9]Quah,S.Y.,Wu,S.,Lui,J.N.,Sum,C.P.& Tan,K.S.N-acetylcysteine inhibits growth and eradicates biofilm of Enterococcus faecalis.J.Endod.38,81-85(2012).
- [10]Jiao,Y.etal.Quaternary ammonium-based biomedical materials:state-of-the-art,toxicological aspects and antimicrobial resistance. Prog. Polym.Sci.71,53-90(2017).
- [11]Munozbonilla,A.,Muñoz-Bonilla,A.&Fernández-García,M.Polymeric materials with antimicrobial activity.Prog. Polym. Sci.37,281-339(2012).
- [12]Beyth,N.,Yudovin-Farber,I.,Perez-Davidi, M., Domb, A. J. & Weiss, E. I. Polyethyleneimine nanoparticles incorporated into resin composite cause cell death and trigger biofilm

- stress in vivo. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 107, 22038–22043 (2010).
- [13] Imazato, S., Russell, R. R. & McCabe, J. F. Antibacterial activity of MDPB polymer incorporated in dental resin. *J. Dent.* 23, 1437–1443 (1994).
- [14] Xiao, Y. H. et al. Antibacterial activity and bonding ability of an adhesive incorporating an antibacterial monomer DMAE–CB. *J. Biomed. Mater. Res. Part B* 90, 813–817 (2009).
- [15] Imazato, S., Ma, S., Chen, J. H. & Xu, H. H. Therapeutic polymers for dental adhesives: loading resins with bio-active components. *Dent. Mater.* 30, 97–104 (2014).
- [16] Zhou, W. et al. Improved secondary caries resistance via augmented pressure displacement of antibacterial adhesive. *Sci. Rep.* 6, 22269 (2016).
- [17] Wu, T. et al. Evaluation of novel anticaries adhesive in a secondary caries animal model. *Caries Res.* 52, 14–21 (2018).
- [18] Silva, O. N. et al. Exploring the pharmacological potential of promiscuous host defense peptides: from natural screenings to biotechnological applications. *Front. Microbiol.* 2, 232 (2011).
- [19] Kazemzadeh–Narbat, M. et al. Antimicrobial peptides on calcium phosphate coated titanium for the prevention of implant-associated infections. *Biomaterials* 31, 9519–9526 (2010).
- [20] Moussa, D. G., Fok, A. & Aparicio, C. Hydrophobic and antimicrobial dentin: a peptide-based 2-tier protective system for dental resin composite restorations. *Acta Biomater.* 88, 251–265 (2019).
- [21] Tiller, J. C., Liao, C. J., Lewis, K. & Klibanov, A. M. Designing surfaces that kill bacteria on contact. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 98, 5981–5985 (2001).
- [22] Li, F., Weir, M. D., Fouad, A. F. & Xu, H. H. Effect of salivary pellicle on antibacterial activity of novel antibacterial dental adhesives using a dental plaque microcosm biofilm model. *Dent. Mater.* 30, 182–191 (2014).
- [23] Yu, Q., Wu, Z. & Chen, H. Dual-function antibacterial surfaces for biomedical applications. *Acta Biomater.* 16, 1–13 (2015).
- [24] Damm, C., Münstedt, H. & Rosch, A. Long-term antimicrobial polyamide 6/silver nanocomposites. *J. Mater. Sci.* 42, 6067–6073 (2007).
- [25] Zhang, K. et al. Effect of quaternary ammonium and silver nanoparticle containing adhesives on dentin bond strength and dental plaque microcosm biofilms. *Dent. Mater.* 28, 842–852 (2012).
- [26] Cheng, L. et al. Effect of amorphous calcium phosphate and silver nanocomposites on dental plaque microcosm biofilm. *J. Biomed. Mater. Res. B* 100, 1378–1386 (2012).
- [27] Feng, X. et al. Application of dental nanomaterials: potential toxicity to the central nervous system. *Int. J. Nano med.* 10, 3547–3565 (2015).
- [28] Liu, Y. et al. Antibacterial and remineralizing orthodontic adhesive containing quaternary ammonium resin monomer and amorphous calcium phosphate nanoparticles. *J. Dent.* 72, 53–63 (2018).
- [29] Li, F., Wang, P., Weir, M. D., Fouad, A. F. & Xu, H. H. Evaluation of antibacterial and remineralizing nanocomposite and adhesive in rat tooth cavity model. *Acta Biomater.* 10, 2804–2813 (2014).
- [30] Raab, O. Ueber die Wirkung Fluoreszierenden Stoffe auf Infusorien. *Z. Biol.* 39, 524–546 (1904).
- [31] Al-Shammery, D. et al. Scope of antimicrobial photodynamic therapy in orthodontics and related research: a review. *Photodiagn. Photodyn. Ther.* 25, 456–459 (2019).
- [32] Hu, X., Huang, Y. Y., Wang, Y., Wang, X. & Hamblin, M. R. Antimicrobial photodynamic therapy to control clinically relevant biofilm infections. *Front. Microbiol.* 9, 1299 (2018).
- [33] Konopka, K. & Goslinski, T. Photodynamic therapy in dentistry. *J. Dent. Res.* 86, 694–707 (2007).
- [34] Wilson, M. Lethal photosensitisation of oral bacteria and its potential application in the photodynamic therapy of oral infections. *Photochem. Photobiol. Sci.* 3, 412–418 (2004).
- [35] Reynolds, E. C. Remineralization of enamel subsurface lesions by casein phosphopeptide-stabilized calcium phosphate solutions. *J. Dent. Res.* 76, 1587–1595 (1997).
- [36] Müller, P., Guggenheim, B. & Schmidlin, P. R. Efficacy of gasiform ozone and photodynamic therapy on a multispecies oral biofilm in vitro. *Eur. J. Oral Sci.* 115, 77–80 (2007).
- [37] Pihlstrom, B. L., Michalowicz, B. S. & Johnson, N. W. Periodontal diseases. *Lancet* 366, 1809–1820 (2005).
- [38] Cobb, C. M. Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planing. *J. Clin. Periodontol.* 29, 6–16 (2002).
- [39] Roca, I. et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 6, 22–29 (2015).
- [40] Horev, B. et al. PH-Activated nanoparticles for controlled topical delivery of farnesol to disrupt oral biofilm virulence. *ACS Nano* 9, 2390–2404 (2015).
- [41] de Oliveira, R. R. et al. Antimicrobial photodynamic therapy in the non-surgical treatment of aggressive periodontitis: cytokine profile in gingival crevicular fluid, preliminary results. *J. Periodontol.* 80, 98–105 (2009).

- [42]Xue, D. & Zhao, Y. Clinical effectiveness of adjunctive antimicrobial photodynamic therapy for residual pockets during supportive periodontal therapy: a systematic review and meta-analysis. *Photodiagn. Photodyn. Ther.*17,127 - 133 (2017).
- [43]Dobson, J. & Wilson, M. Sensitization of oral bacteria in biofilms to killing by light from a low-power laser. *Arch. Oral Biol.*37,883-887(1992).
- [44]Xu, Y. et al. Endodontic antimicrobial photodynamic therapy: safety assessment in mammalian cell cultures. *J. Endod.*35,1567-1572(2009).
- [45]Bonsor, S. J., Nichol, R., Reid, T. M. & Pearson, G. J. An alternative regimen for root canal disinfection. *Br. Dent. J.* 201,101-105 (2006).
- [46]Mizutani, K. et al. Lasers in minimally invasive periodontal and peri-implant therapy. *Periodontol.* 2000 71, 185-212(2016).
- [47]Bliss, J. M., Bigelow, C. E., Foster, T. H. & Haidaris, C. G. Susceptibility of *Candida* species to photodynamic effects of photofrin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48, 2000 - 2006 (2004).
- [48]Feng, L. et al. NIR-driven graphitic-phase carbon nitride nanosheets for efficient bioimaging and photodynamic therapy. *J. Mater. Chem. B* 4,8000-8008(2016).
- [49]Gilmore, B. F. et al. Cold plasmas for biofilm control: opportunities and challenges. *Trends Biotechnol.* 36, 627 - 638 (2018).
- [50]Isbary, G. et al. Cold atmospheric plasma devices for medical issues. *Expert Rev. Med. Devices* 10, 367 - 377 (2013).
- [51]Bourke, P., Ziuzina, D., Han, L., Cullen, P. J. & Gilmore, B. F. Microbiological interactions with cold plasma. *J. Appl. Microbiol.* 123, 308 - 324 (2017).
- [52]Liu, Y., Liu, Q., Yu, Q. S. & Wang, Y. Nonthermal atmospheric plasmas in dental restoration. *J. Dent. Res.*95,496 - 505 (2016).
- [53]Chavez de Paz, L.E. Redefining the persistent infection in root canals: possible role of biofilm communities. *J. Endod.*33,652 - 662(2007).
- [54]Li, Y. et al. Evaluation of cold plasma treatment and safety in disinfecting 3-week root canal *Enterococcus faecalis* biofilm in vitro. *J. Endod.* 41,1325-1330 (2015).
- [55]Campoccia, D., Montanaro, L. & Arciola, C. R. A review of the clinical implications of anti-infective biomaterials and infection-resistant surfaces. *Biomaterials* 34, 8018-8029 (2013).
- [56]Idlibi, A. N. et al. Destruction of oral biofilms formed in situ on machined titanium (Ti) surfaces by cold atmospheric plasma. *Biofouling* 29,369-379 (2013).
- [57]Rupf, S. et al. Removing biofilms from microstructured titanium ex vivo: a novel approach using atmospheric plasma technology. *PLoS ONE* 6, e25893 (2011).
- [58]Pei, Y. et al. Biological activities and potential oral applications of n-acetylcysteine: progress and prospects. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018, 2835787 (2018).

作者简介:

黄文旺(1999--),男,汉族,浙江温州人,硕士研究生,住院医师,研究方向: 口腔医学。

许静怡(1997--),女,汉族,海南海口人,硕士研究生,住院医师,研究方向: 口腔医学。

孙铭婕(1998--),女,汉族,山东日照人,硕士研究生,住院医师,研究方向: 口腔医学。

通讯作者:

何虹(1970--),女,汉族,浙江杭州人,医学博士,主任医师,教授,研究方向: 口腔医学。