

# 根管封药的应用现状及研究进展

刘红艳 韦曦 凌均荣

中山大学附属口腔医院, 光华口腔医学院, 广东省口腔医学重点实验室, 广州 510055

通信作者: 凌均荣, Email: lingjq@mail.sysu.edu.cn



凌均荣

**【摘要】** 根管治疗是处理牙髓根尖周病的常规方法, 其中根管封药是感染根管治疗过程中的重要步骤, 通过将根管消毒药物充填于根管内, 起到抑菌、促进修复和防止再感染的作用。目前, 临床常用于根管封药的氢氧化钙、氯己定及抗生素制剂难以达到有效性及安全性的理想预期。近年来, 分子生物学和纳米科技的进步推动了

以抗菌肽、纳米颗粒为代表的新型抗菌药物的发展。本文对目前临床根管封药的常用药物及研究进展加以总结, 并讨论根管药物消毒的发展趋势。

**【关键词】** 根管封药; 根管治疗; 氢氧化钙; 抗菌肽; 纳米颗粒

**基金项目:** 广东省财政高水平医院建设专项资金(174-2018-XMZC-0001-03-0125/D-08); 广州市临床重大技术项目(2023P-ZD07)

**引用著录格式:** 刘红艳, 韦曦, 凌均荣. 根管封药的应用现状及研究进展[J/OL]. 中华口腔医学研究杂志(电子版), 2023, 17(2): 69-74.

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2023.02.001

## Application and research progress on intracanal medicaments

Liu Hongyan, Wei Xi, Ling Junqi

Hospital of Stomatology, Guanghua School of Stomatology, Sun Yat-sen University, Guangdong Provincial Key Laboratory of Stomatology, Guangzhou 510055, China

Corresponding author: Ling Junqi, Email: lingjq@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** Root canal therapy is a conventional treatment for pulpal and periapical diseases. Intracanal interappointment medicaments are important in treatment of pulpal necrosis and apical periodontitis. In addition to killing microorganisms, intracanal medicaments may promote tissue healing and prevent reinfection. The most commonly used intracanal medicaments are calcium hydroxide, chlorhexidine digluconate, and triple antibiotic paste, which can not offer

excellent efficacy and safety. The progress of molecular biology and nanotechnology has promoted the development of new antibacterial drugs represented by antimicrobial peptides and nanoparticles. The present article introduces the common used intracanal medicaments in endodontics, and the progress of developing novel medicaments. The development trend of intracanal medicaments in endodontics is also discussed.

**【Key words】** Intracanal medicaments; Root canal therapy; Calcium hydroxide; Antimicrobial peptides; Nanoparticles

**Fund programs:** Guangdong Financial Fund for High-Caliber Hospital Construction (174-2018-XMZC-0001-03-0125/D-08); Major Clinical Technology Program of Guangzhou (2023P-ZD07)

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2023.02.001

根管系统的解剖复杂性和牙髓根尖周病变的发病特点决定了在感染根管的清创过程中, 机械预备与化学消毒相辅相成, 缺一不可。回顾对根管消毒认识的发展史, 早期牙髓根尖周病的微生物病因学的确立推动了根管治疗过程中抗菌措施的发展。在20世纪20—40年代, 涌现出大量关于根管消毒的文献, “根管封药”的概念应运而生, 学者们希望通过在根管内封入强效药物达到消毒目标, 并且用细菌培养的方法来鉴定根管是否已达到无菌<sup>[1]</sup>。但与此同时, 有研究报道正常生活牙髓为无菌状态, 后续研究则表明在无菌条件下对含有生活牙髓的患牙行根管治疗且未使用根管封药, 根尖周组织可保持健康或仅有轻微炎症反应; 而未经良好机械预备、根管内存有大量碎屑和感染物质的患牙, 单纯根管内封药并不能获得良好疗效, 因此, 根管封药的必要性受到质疑<sup>[2]</sup>。时至今日, 结合临床实践和基础研究成果, 学者们根据患牙感染的组织学特点提出: 对于活髓患牙, 感染控制的重点在于严格坚持无菌原则, 包括器械和材料进行严格消毒、治疗过程中严格隔离和无菌操作, 不强调根管内封药;

对于死髓患牙和再治疗患牙,尤其是根管感染严重、存在肿痛、窦道和根管内活动性渗出时,则有必要进行诊间封药,以进一步减少根管内细菌量并防止残留的细菌再度繁殖、形成物理屏障、预防冠方渗漏和减轻患牙症状<sup>[3,4]</sup>。

用于根管封药的药物不仅应具有有效的抗菌作用,还应具有免疫调节和促进修复的能力,同时避免引起宿主组织损伤<sup>[5]</sup>。近一个世纪以来,临床常用根管封药经历了由醛酚类制剂向氢氧化钙、氯己定制剂的转变,抗生素制剂在牙髓血运重建术中取得较好疗效,但以上药物均未能达到临床根管封药有效性和安全性的理想预期。近年来,分子生物学和纳米科技的进步推动了以抗菌肽、纳米颗粒为代表的新一代药物的研发,有望成为未来的发展方向。

#### 一、根管封药常用药物

1. 氢氧化钙:氢氧化钙糊剂是目前最主要的根管内消毒药物。在20世纪20年代,实验室和临床研究证实了氢氧化钙在牙髓治疗中的抗菌作用,30年代应用于盖髓治疗,直至60年代才作为根管消毒药物被广泛接受和临床应用<sup>[6]</sup>。氢氧化钙具有很多优点:因其强碱性而具有很强的抗菌活性,可达到抑菌、杀菌的目的;可灭活残留在根管壁上的细菌内毒素;中和炎症过程产生的酸性物质、为组织愈合提供有利环境;促进矿化组织形成,利于根尖周组织修复<sup>[3,7-8]</sup>。在治疗根尖发育未完成患牙的根尖周病变、外伤患牙,以及预防和处理炎症性牙根吸收时,氢氧化钙亦是诊间封药的首选药物<sup>[3]</sup>。

近年来,氢氧化钙完全清除根管系统中微生物的能力受到质疑。一方面,氢氧化钙对某些病原菌如粪肠球菌和白色念珠菌的抗菌效果较差<sup>[9-10]</sup>;另一方面,体外研究发现牙本质可对氢氧化钙产生的高pH值环境进行缓冲,影响其抗菌活性<sup>[11]</sup>。同时,氢氧化钙缺乏挥发性,难以作用于根尖分歧、管间峡区等部位的微生物;起效慢、不易清除也是其不足之处。长期氢氧化钙封药对牙齿抗折性能的影响目前尚存争议。有体外研究表明,氢氧化钙根管内封药28和84 d时,牙齿的微拉伸断裂强度显著低于封药7 d组<sup>[12]</sup>。但是亦有研究发现封药12个月后,氢氧化钙组和未处理组/0.9%氯化钠溶液组之间差异没有统计学意义<sup>[13]</sup>。体内研究方面,Cvek等<sup>[14]</sup>对885例牙根未发育完成的、无活力的脱位前牙进行为期4年的回顾性研究,发现长期采用氢氧化钙进行

根管内封药的患牙牙根颈部折断率达40%。在一项关于非固化氢氧化钙对根部牙本质抗折等机械性能影响的系统性综述中,大部分体外研究表明,暴露于氢氧化钙5周或更长时间内,根部牙本质的力学性能下降;而封药1个月或更短时间是否会影响根部牙本质的力学性能,尚无明确结论<sup>[15]</sup>。综合比较现阶段各种药物的优缺点,氢氧化钙仍是根管封药的最佳选择。中华口腔医学会牙体牙髓病学专委会于2014年发表《根管治疗技术指南》<sup>[16]</sup>、2016年发表《显微根管治疗技术指南》<sup>[17]</sup>,推荐诊间封药使用氢氧化钙制剂,封药时间为1~2周。在治疗炎症性牙根吸收时,封药时间可适当延长。

2. 氯己定:氯己定是一种阳离子抗菌剂,具有广谱抗菌活性,是现阶段推荐的根管封药药物之一。临床常用的剂型为0.2%~2.0%葡萄糖酸氯己定溶液或凝胶,可单独使用或与氢氧化钙联合使用<sup>[18]</sup>。部分体外研究和动物实验表明,氯己定的抗菌效果优于氢氧化钙,2%氯己定可有效清除粪肠球菌生物膜<sup>[19]</sup>;封药4周可显著抑制实验诱导的炎症性牙根外吸收<sup>[20]</sup>。体内研究则发现,氯己定封药1周,可减少根管内细菌并阻止其在根管壁定植<sup>[21]</sup>。但是亦有研究报告,2%氯己定和氢氧化钙在根管内封药1周及2周的抗菌效果差异并无统计学意义,而氯己定降低根管内内毒素含量的能力弱于氢氧化钙<sup>[22]</sup>。近年来,氯己定与氢氧化钙联合应用的有效性备受关注。Siren等<sup>[23]</sup>发现,氯己定与氢氧化钙联合使用可有效清除粪肠球菌,抗菌效果优于氢氧化钙。临床研究结果不尽相同,Manzur等<sup>[24]</sup>的研究表明,二者联合使用与氢氧化钙单独使用的抗菌效果差异并无统计学意义;但Ferreira等<sup>[25]</sup>则认为,2%氯己定与氢氧化钙联合使用可显著降低初始感染根管中细菌种类及数量。

3. 抗生素类制剂:纵观根管治疗发展史,抗生素类制剂用于根管封药曾数次引起人们的关注,但时至今日,仍未能成为根管封药的主流。其原因之一在于抗生素用于根管封药的有效性不足。抗生素多具有抑菌或杀菌作用。抑菌抗生素主要通过抑制细菌生长从而为宿主的免疫防御系统杀灭细菌提供机会,但是在牙髓坏死或经过机械清理的根管中,由于缺乏血液循环和宿主的免疫防御功能,抑菌抗生素的作用为暂时性、一过性的。杀菌抗生素多对代谢活跃的微生物有效,而在营养有限的根管系统内,细菌多数处于静止甚至休眠状态,这类

抗生素难以发挥作用<sup>[6]</sup>。原因之二在于抗生素可能引起细菌耐药。细菌群体耐药性的出现将降低抗生素的有效性和治病能力,对于免疫功能低下的老年人、癌症患者和接受器官移植的患者而言,危害巨大。据预测,2050年因抗生素耐药性而死亡的人数将超过癌症。抗生素引起的细菌耐药性已成为学术界关注的重要问题。因此,不提倡将抗生素用于常规根管封药<sup>[26]</sup>。

目前,临床应用的抗生素制剂以甲硝唑、米诺环素和环丙沙星组成的三联抗生素糊剂(triple antibiotic paste, TAP)为代表。TAP内三种抗生素药效互补,抗菌谱广泛、渗透性强、作用持久。Ordinola-Zapata等<sup>[27]</sup>研究表明,TAP对感染牙本质的微生物具有较强的清除能力,显著优于氢氧化钙和2%氯己定凝胶。由于接受牙髓血运重建术的患牙多数根尖发育未完成、根尖孔粗大,因此具有较高的细胞成分和丰富的血液循环,为TAP发挥作用提供了条件,TAP应用于牙髓血运重建术已获得良好疗效<sup>[28]</sup>。TAP的不足之处在于:(1)米诺环素可使牙体着色;(2)难于从根管内清除;(3)只对活跃状态的微生物有效,抗菌效果有限;(4)可存在抗生素耐药性。因此,2016年,欧洲牙髓病学会(European Society of Endodontology, ESE)发表立场声明,再次推荐在牙髓血运重建术中使用氢氧化钙封药<sup>[29]</sup>。

## 二、未来发展方向

鉴于现有根管消毒药物的局限性,人们致力于探索新的药物种类和剂型以提高根管治疗的疗效。以抗菌肽和纳米颗粒为代表的新型药物有望成为未来发展的新方向。

1. 抗菌肽:抗菌肽(antimicrobial peptide, AMP),又称宿主防御肽(human defense peptide, HDP),是机体在感染时产生的防御性分子,具有广谱抗微生物活性。与传统根管消毒药物相比,抗菌肽抗菌能力强、生物相容性好、细菌耐药性低。目前,抗菌肽的具体作用机制尚未阐明,普遍认为其通过膜电位破坏和胞膜透化等机制破坏细菌细胞膜的完整性,进入靶细胞后导致DNA溶解释放、细胞聚集和细胞壁降解等<sup>[30]</sup>,亦可通过减少细菌毒力因子的合成而降低致病性<sup>[31]</sup>。天然抗菌肽主要由宿主在感染早期产生。Gorr等<sup>[32]</sup>报道,口腔内至少有45种来自于唾液和龈沟液中的抗菌肽。由于天然抗菌肽对宿主蛋白酶敏感、易发生降解,因此,研究人员通过理化修饰改变序列或立体结构增强其抗菌性能,或通

过人工合成获得抗菌能力更强的抗菌肽。鉴于变异链球菌和粪肠球菌在龋病及持续性根尖周炎感染根管中的高检出率,二者已成为多数抗菌肽相关研究的主要对象。研究表明,抗菌肽可抑制变异链球菌生长,减少生物膜形成,促进牙体硬组织再矿化<sup>[33-34]</sup>。本课题组筛选合成系列选择性杀伤生物膜内变异链球菌的特异性靶向抗菌肽,发现唾液抗菌肽hLF1-11和P-113可以穿透细菌的细胞膜并聚集在细胞质中,通过与DNA结合的细胞内机制发挥对变异链球菌的特异性抗菌作用<sup>[35-36]</sup>;将变异链球菌ComC信号肽(ComC signaling peptide, CSP)的靶向结构域与广谱抗菌肽pleurocidin的杀伤结构域结合,获得的融合肽IMB-2可通过结合CSP受体在多菌种生物膜中选择性杀伤变异链球菌,且在生理条件和较高盐浓度条件下均保持活性<sup>[37]</sup>。与氢氧化钙相比,抗菌肽对粪肠球菌的杀菌作用显著增强。抗菌肽人 $\beta$ -防御素3可更有效的杀灭浮游态粪肠球菌及其生物膜,中和粪肠球菌脂磷壁酸,其抗菌性能优于氢氧化钙和氯己定,同时具有免疫调节特性<sup>[38-39]</sup>。nisin是源于乳酸杆菌的抗菌肽,对革兰氏阳性菌有较好的抗菌作用。其作用机制为通过在细菌细胞膜形成孔洞,造成氨基酸和三磷酸腺苷外排或离子流失导致细胞死亡<sup>[34]</sup>。用于根管封药时,可有效清除粪肠球菌和格氏链球菌,其抗菌效果与氢氧化钙相似<sup>[40]</sup>。本课题组研究发现,游离氨基酸与nisin联合可增强nisin的抗菌作用<sup>[41]</sup>。同时,nisin可显著提高多种抗生素的抗菌活性和抗生物膜活性,与根管冲洗液MTAD联合使用,能有效抑制粪肠球菌及其生物膜<sup>[42-43]</sup>。

目前,关于抗菌肽在牙髓治疗方面的研究结果多数基于体外研究,抗菌肽在体内、外条件下活性不同,由于高浓度抗菌肽对人体细胞的潜在毒性,因此,如何获得可在根管系统内低浓度应用时仍具有良好的生物相容性、疗效稳定性的抗菌肽仍需进一步研究。

2. 纳米颗粒:纳米颗粒(nanoparticle, NP)是指物质的结构在三维外部尺寸处于纳米尺度(1~100 nm),或由纳米结构基本单元构成的具有特殊性质的材料<sup>[44]</sup>。依其化学组成可分为纳米金属、纳米晶体、纳米陶瓷、纳米高分子和纳米复合材料等。纳米颗粒具有超小体积、高表面积体积比等特点,其所携带的正电荷和高表面积使其能与细菌膜上电负性的复合物基团互相吸引,改变细胞膜通透性,导致

细菌内容物渗出,同时干扰细胞壁合成、抑制DNA回旋酶、DNA依赖的RNA聚合酶活性,亦可通过活性氧(reactive oxygen species, ROS)和氧化应激机制导致细菌凋亡<sup>[45-46]</sup>。与传统的根管封药相比,纳米颗粒不仅具有良好的抗菌性能,而且对牙本质微硬度等机械性能无影响<sup>[47]</sup>。目前,应用于根管封药的纳米颗粒主要包括生物活性玻璃(bioactive glass, BAG)、纳米金属银(silver nanoparticle, AgNP)和纳米壳聚糖(chitosan nanoparticles)。Zehnder等<sup>[48]</sup>的研究表明,单独使用BAG,对粪肠球菌、白色念珠菌、变异链球菌、铜绿假单胞菌和血链球菌等细菌作用微弱;而将BAG与牙本质悬液混合24 h后,可使粪肠球菌菌落形成单位(colony forming units, CFU)计数绝对值减少超过99%,并可完全杀灭其他细菌,其机制可能是BAG与牙本质中的钙离子和磷离子相互作用,在细菌表面形成钙/磷沉淀物,从而破坏其细胞完整性。纳米银颗粒是指由银原子组成的单质银颗粒,是针对粪肠球菌研究最多的金属纳米颗粒之一。本课题组早期研究发现,0.1%纳米银溶液可有效减少粪肠球菌对牙本质的黏附,对牙本质表面形态无明显破坏<sup>[49]</sup>。Hou等<sup>[50]</sup>报道,纳米银以剂量依赖性方式延长了粪肠球菌生长的迟缓期,从而显著抑制粪肠球菌生长。壳聚糖是甲壳素的去乙酰化衍生物,Kishen等<sup>[51]</sup>发现纳米壳聚糖可渗透到根管和牙本质小管的复杂结构中,对微生物具有良好的杀灭作用。纳米颗粒除单独应用外,亦可作为抗菌药物的纳米载体,与其他药物联合使用,如纳米银颗粒与氢氧化钙或氧化石墨烯联合使用,比单独应用氢氧化钙具有更高的抗氧化活性和抗炎能力<sup>[52]</sup>。因此,具有不同递送机制的抗菌药物联合使用可能是根管内封药药物的另一发展方向<sup>[26]</sup>,如抗菌肽和根管冲洗剂、抗菌肽和纳米银的组合等。值得注意的是,现有纳米颗粒用于牙髓治疗的研究结果均仅限于体外试验,尚需进一步研究并临床验证。

### 三、结语

理想的根管封药应该具有较强的抑菌、杀菌能力和持续的消毒能力,良好的生物相容性、渗透性和流动性,应在根管内形成物理屏障,而且易去除、操作方便。目前,应用于临床的根管封药尚未能全面满足以上要求,抗菌肽及纳米颗粒等新兴药物的研发则需更多体内实验的后续推进及临床研究的循证依据。

未来根管封药的药物发展与突破,应是建立在对微生物致病机制和宿主免疫反应更加深入了解的基础上,在与相关交叉学科如生物化学、材料学和人工智能领域的融合交流之上,在对有效、安全和稳定的兼顾与权衡之上。分子策略的进步及纳米科技的发展,将为新型药物的研发提供新思路。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Schiler H. Cleaning and shaping the root canal [J]. Dent Clin North Am, 1974, 18(2): 269-296. DOI: 10.1016/S0011-8532(22)00677-2.
- [2] Chong BS, Ford TRP. The role of intracanal medication in root canal treatment [J]. Int Endod J, 1992, 25(2): 97-106. DOI: 10.1111/j.1365-2591.1992.tb00743.x.
- [3] Hargreaves KM, Berman LH. Cohen's Pathways of the Pulp [M]. 11th ed. St Louis: Elsevier, 2016: 260-262.
- [4] 周学东. 牙体牙髓病学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 199.
- [5] Hussein H, Kishen A. Local immunomodulatory effects of intracanal medications in apical periodontitis [J]. J Endod, 2022, 48(4): 430-456. DOI: 10.1016/j.joen.2022.01.003.
- [6] Rotstein I, Ingle JI. Ingel's Endodontics [M]. 7th ed. Raleigh: PMPH USA Ltd., 2019: 657-660.
- [7] Bystrom A, Claesson R, Sundqvist G. The antibacterial effect of camphorated paramonochlorophenol, camphorated phenol and calcium hydroxide in the treatment of infected root canals [J]. Endod Dent Traumatol, 1985, 1(5): 170-175. DOI: 10.1111/j.1600-9657.1985.tb00652.x.
- [8] Sjögren U, Figdor D, Spångberg L, et al. The antimicrobial effect of calcium hydroxide as a short-term intracanal dressing [J]. Int Endod J, 1991, 24(3): 119-125. DOI: 10.1111/j.1365-2591.1991.tb00117.x.
- [9] Waltimo TMT, Orstavik D, Siren EK, et al. *In vitro* susceptibility of *Candida albicans* to four disinfectants and their combinations [J]. Int Endod J, 1999, 32(6): 421-429. DOI: 10.1046/j.1365-2591.1999.00237.x.
- [10] Mohammadi Z, Dummer PMH. Properties and applications of calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology: Calcium hydroxide in endodontics and dental traumatology [J]. Int Endod J, 2011, 44(8): 697-730. DOI: 10.1111/j.1365-2591.2011.01886.x.
- [11] Haapasalo HK, Sirén EK, Waltimo TM, et al. Inactivation of local root canal medicaments by dentine: An *in vitro* study [J]. Int Endod J, 2000, 33(2): 126-131. DOI: 10.1046/j.1365-2591.2000.00291.x.
- [12] Rosenberg B, Murray PE, Namerow K. The effect of calcium hydroxide root filling on dentin fracture strength [J]. Dent Traumatol, 2007, 23(1): 26-29. DOI: 10.1111/j.1600-9657.2006.00453.x.

- [13] Hawkins JJ, Torabinejad M, Li Y, et al. Effect of three calcium hydroxide formulations on fracture resistance of dentin over time [J]. Dent Traumatol, 2015, 31(5):380-384. DOI: 10.1111/edt.12175.
- [14] Cvek M. Prognosis of luxated non-vital maxillary incisors treated with calcium hydroxide and filled with gutta - percha. A retrospective clinical study [J]. Dent Traumatol, 1992, 8(2):45-55. DOI:10.1111/j.1600-9657.1992.tb00228.x.
- [15] Yassen GH, Platt JA. The effect of nonsetting calcium hydroxide on root fracture and mechanical properties of radicular dentine: a systematic review [J]. Int Endod J, 2013, 46(2):112-118. DOI: 10.1111/j.1365-2591.2012.02121.x.
- [16] 中华口腔医学会牙体牙髓病学专业委员会. 根管治疗技术指南 [J]. 中华口腔医学杂志, 2014, 4(5):272-274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2014.05.004.
- [17] 中华口腔医学会牙体牙髓病学专业委员会. 显微根管治疗技术指南 [J]. 中华口腔医学杂志, 2016, 51(8):465-467. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2016.08.005.
- [18] 梁宇红, 岳林. 根管治疗技术之根管的化学预备和消毒 [J]. 中华口腔医学杂志, 2019, 54(11):788-792. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1002-0098.2019.11.013.
- [19] Lima K, Fava L, Siqueirajr JF Jr. Susceptibilities of *Enterococcus faecalis* biofilms to some antimicrobial medications [J]. J Endod, 2001, 27(10):616-619. DOI: 10.1097/00004770-200110000-00004.
- [20] Lindskog S, Pierce AM, Blomlöf L. Chlorhexidine as a root canal medicament for treating inflammatory lesions in the periodontal space [J]. Endod Dent Traumatol, 1998, 14(4):186-190. DOI: 10.1111/j.1600-9657.1998.tb00835.x.
- [21] Komorowski R, Grad H, Wu XY, et al. Antimicrobial substantivity of chlorhexidine-treated bovine root dentin [J]. J Endod, 2000, 26(6):315-317. DOI:10.1097/00004770-200006000-00001.
- [22] Martinho FC, Gomes CC, Nascimento GG, et al. Clinical comparison of the effectiveness of 7- and 14- day intracanal medications in root canal disinfection and inflammatory cytokines [J]. Clin Oral Investig, 2018, 22(1):523-530. DOI: 10.1007/s00784-017-2143-x.
- [23] Siren EK, Haapasalo MPP, Waltimo TMT, et al. *In vitro* antibacterial effect of calcium hydroxide combined with chlorhexidine or iodine potassium iodide on *Enterococcus faecalis* [J]. Eur J Oral Sci, 2004, 112(4):326-331. DOI: 10.1111/j.1600-0722.2004.00144.x.
- [24] Manzur A, González A, Pozos A, et al. Bacterial quantification in teeth with apical periodontitis related to instrumentation and different intracanal medications: A randomized clinical trial [J]. J Endod, 2007, 33(2):114-118. DOI: 10.1016/j.joen.2006.11.003.
- [25] Ferreira NS, Martinho FC, Cardoso FGR, et al. Microbiological profile resistant to different intracanal medications in primary endodontic infections [J]. J Endod, 2015, 41(6):824-830. DOI: 10.1016/j.joen.2015.01.031.
- [26] Ordinola-Zapata R, Noblett WC, Perez-Ron A, et al. Present status and future directions of intracanal medicaments [J]. Int Endod J, 2022, 55(Suppl 3):613-636. DOI:10.1111/iej.13731.
- [27] Ordinola - Zapata R, Bramante CM, Minotti PG, et al. Antimicrobial activity of triantibiotic paste, 2% chlorhexidine gel, and calcium hydroxide on an intraoral - infected dentin biofilm model [J]. J Endod, 2013, 39(1):115-118. DOI: 10.1016/j.joen.2012.10.004.
- [28] Windleyiii W 3rd, Teixeira F, Levin L, et al. Disinfection of immature teeth with a triple antibiotic paste [J]. J Endod, 2005, 31(6):439-443. DOI:10.1097/01.don.0000148143.80283.ea.
- [29] Galler KM, Krastl G, Simon S, et al. European Society of Endodontology position statement: Revitalization procedures [J]. Int Endod J, 2016, 49(8):717-723. DOI: 10.1111/iej.12629.
- [30] Lima SMF, de Pádua GM, Sousa MGDC, et al. Antimicrobial peptide-based treatment for endodontic infections: Biotechnological innovation in endodontics [J]. Biotechnol Adv, 2015, 33(1):203-213. DOI:10.1016/j.biotechadv.2014.10.013.
- [31] Wang Y, Wang X, Jiang W, et al. Antimicrobial peptide GH12 suppresses cariogenic virulence factors of *Streptococcus mutans* [J]. J Oral Microbiol, 2018, 10(1):1442089. DOI: 10.1080/20002297.2018.1442089.
- [32] Gorr SU, Abdolhosseini M. Antimicrobial peptides and periodontal disease: Antimicrobial peptides [J]. J Clin Periodontol, 2011, 38(Suppl 11):126-141. DOI:10.1111/j.1600-051X.2010.01664.x.
- [33] Zhou L, Wong HM, Zhang YY, et al. Constructing an antibiofouling and mineralizing bioactive tooth surface to protect against decay and promote self - healing [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, 12(2):3021-3031. DOI: 10.1021/acsami.9b19745.
- [34] Mai S, Mauger MT, Niu LN, et al. Potential applications of antimicrobial peptides and their mimics in combating caries and pulpal infections [J]. Acta Biomater, 2017, 49:16-35. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.11.026.
- [35] Huo L, Huang X, Ling J, et al. Selective activities of STAMPS against *Streptococcus mutans* [J]. Exp Ther Med, 2017, 15(2):1886-1893. DOI:10.3892/etm.2017.5631.
- [36] Huo L, Zhang K, Ling J, et al. Antimicrobial and DNA-binding activities of the peptide fragments of human lactoferrin and histatin 5 against *Streptococcus mutans* [J]. Arch Oral Biol, 2011, 56(9):869-876. DOI:10.1016/j.archoralbio.2011.02.004.
- [37] Mai J, Tian XL, Gallant JW, et al. A novel target-specific, salt-resistant antimicrobial peptide against the cariogenic pathogen *Streptococcus mutans* [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2011, 55(11):5205-5213. DOI:10.1128/AAC.05175-11.
- [38] Lee SH, Baek DH. Antibacterial and neutralizing effect of human  $\beta$ - defensins on *Enterococcus faecalis* and *Enterococcus faecalis* lipoteichoic acid [J]. J Endod, 2012, 38(3):351-356. DOI: 10.1016/j.joen.2011.12.026.
- [39] Lee JK, Park YJ, Kum KY, et al. Antimicrobial efficacy of a

- human  $\beta$ -defensin-3 peptide using an *Enterococcus faecalis* dentine infection model[J]. Int Endod J, 2013, 46(5):406-412. DOI:10.1111/iej.12002.
- [40] Turner SR, Love RM, Lyons KM. An *in-vitro* investigation of the antibacterial effect of nisin in root canals and canal wall radicular dentine[J]. Int Endod J, 2004, 37(10): 664-671. DOI: 10.1111/j.1365-2591.2004.00846.x.
- [41] Tong Z, Zhang L, Ling J, et al. An *in vitro* study on the effect of free amino acids alone or in combination with nisin on biofilms as well as on planktonic bacteria of *Streptococcus mutans* [J]. PLoS ONE, 2014, 9(6):e99513. DOI:10.1371/journal.pone.0099513.
- [42] Tong Z, Zhang Y, Ling J, et al. An *in vitro* study on the effects of nisin on the antibacterial activities of 18 antibiotics against *Enterococcus faecalis* [J]. PLoS ONE, 2014, 9(2):e89209. DOI: 10.1371/journal.pone.0089209.
- [43] Tong Z, Ling J, Lin Z, et al. The effect of MTADN on 10 *Enterococcus faecalis* isolates and biofilm: An *in vitro* study [J]. J Endod, 2013, 39(5): 674-678. DOI: 10.1016/j.joen.2012.12.010.
- [44] 中华人民共和国国家标准化管理委员会. GB/T 30544.4-2019 纳米科技 术语 第4部分:纳米结构材料[S]. 北京:中国标准出版社, 2019.
- [45] Cao W, Zhang Y, Wang X, et al. Novel resin-based dental material with anti-biofilm activity and improved mechanical property by incorporating hydrophilic cationic copolymer functionalized nanodiamond [J]. J Mater Sci-Mater M, 2018, 29(10):162. DOI:10.1007/s10856-018-6172-z.
- [46] Dizaj SM, Lotfipour F, Barzegar-Jalali M, et al. Antimicrobial activity of the metals and metal oxide nanoparticles [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2014, 44: 278-284. DOI: 10.1016/j.msec.2014.08.031.
- [47] Nasim I, Jaju KK, Shamly M, et al. Effect of nanoparticle based intra-canal medicaments on root dentin micro-hardness [J]. Bioinformation, 2022, 18(3): 226-230. DOI: 10.6026/97320630018226.
- [48] Zehnder M, Söderling E, Salonen J, et al. Preliminary evaluation of bioactive glass S53P4 as an endodontic medication *in vitro* [J]. J Endod, 2004, 30(4): 220-224. DOI: 10.1097/00004770-200404000-00009.
- [49] 庄沛林,高燕,凌均荣,等. 纳米银干预牙本质表面粪肠球菌粘附的实验研究 [J]. 口腔医学研究, 2012, 28(4):306-309. DOI: 10.13701/j.cnki.kqxyj.2012.04.012.
- [50] Hou X, Fu H, Han Y, et al. Analysis of transcriptome in *Enterococcus faecalis* treated with silver nanoparticles [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2020, 20(2): 1046-1055. DOI: 10.1166/jnn.2020.16940.
- [51] Kishen A, Shi Z, Shrestha A, et al. An investigation on the antibacterial and antibiofilm efficacy of cationic nanoparticles for root canal disinfection [J]. J Endod, 2008, 34(12): 1515-1520. DOI: 10.1016/j.joen.2008.08.035.
- [52] Nasim I, Shamly M, Jaju KK, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activity of a nanoparticle based intracanal drugs [J]. Bioinformation, 2022, 18(5): 450-454. DOI: 10.6026/97320630018450.

(收稿日期:2023-02-03)

(本文编辑:王嫚)