

根尖生物膜清除方法的研究进展

卢铭浩¹ 李红² 侯本祥¹

¹首都医科大学附属北京口腔医院口腔显微诊疗中心,北京 100050; ²首都医科大学

附属北京口腔医院牙体牙髓科,北京 100050

通信作者:李红,Email:lihongdentist@qq.com

【摘要】 根尖生物膜是指存在于感染根管牙根表面牙骨质上的生物膜,常见于难治性根尖周炎或持续性根尖周炎,可导致根尖周病变迁延不愈。因其存在位置隐匿且附着牢固,难以清除干净,给感染控制带来了巨大挑战。如何有效清除根尖生物膜是临床关注的重点和热点问题。本文就清除根尖生物膜方法的基础和临床研究进展作一综述。

【关键词】 根尖生物膜; 根外生物膜; 根尖手术; 根外感染; 慢性根尖周炎

基金项目:北京市医管中心培育计划项目(PX2023055); 首都医科大学附属北京口腔医院创新基金项目(23-09-20)

引用著录格式:卢铭浩,李红,侯本祥.根尖生物膜清除方法的研究进展[J/OL].中华口腔医学研究杂志(电子版),2024,18(4):257-261.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.04.007

Research progress of periapical biofilm removal methods

Lu Minghao¹, Li Hong², Hou Benxiang¹

¹Department of Dental Microscopy Center, Beijing Stomatological Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China;

²Department of Endodontics, Beijing Stomatological Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: Li Hong, Email:lihongdentist@qq.com

【Abstract】 Periapical biofilm refers to the biofilm that exists on the cementum of the root surface of infected root canals. It is commonly found in refractory periapical periodontitis or persistent periapical periodontitis, which leads to the non-healing of periapical periodontitis. Because of its special location and firm attachment to apical surface, it is difficult to clear up and has brought great challenges to infection control. How to effectively remove the periapical biofilm is the focus and hot issue of clinical attention. This review highlighted the basic and clinical research of the methods of removing periapical biofilm in recent years.

【Key words】 Periapical biofilm; Extraradicular biofilm; Endodontic surgery; Extraradicular infection; Chronic periapical periodontitis

Fund programs: Beijing Municipal Administration of Hospitals Incubating Program (PX2023055); Innovation

Foundation of Beijing Stomatological Hospital of Capital Medical University (23-09-20)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2024.04.007

根尖生物膜(periapical biofilm)是指存在于根尖外牙骨质表面或超填的根充材料表面的细菌生物膜^[1],常见于慢性根尖脓肿、持续性根尖周炎或难治性根尖周炎^[2-3]。根尖生物膜也被称为根外生物膜(extraradicular biofilm),是相对于根管内生物膜而言。截至2024年6月28日,在PubMed上检索到“periapical biofilm”文献215篇,而“extraradicular biofilm”文献34篇。有学者对伴有窦道而无明显症状的慢性根尖周脓肿患牙进行组织细菌学评估,结果发现83%的病例中存在根外细菌,且主要以细菌生物膜的形式附着于根尖表面^[4]。根尖生物膜中常检出的优势菌群包括放线菌、粪肠球菌、丙酸杆菌、梭杆菌和假单胞菌等^[5-6]。一旦生物膜在根尖外区域形成,机械预备、根管冲洗和药物都不能直接到达该区域,生物膜会使细菌更加牢固地附着在根尖部位^[7],很难通过非手术牙髓治疗去除干净,继而成为难治性根尖周炎的病原体^[8]。同时,生物膜中的基质如细胞外多糖(extracellular polysaccharides, EPS)可以保护细菌免受各种环境因素,如pH值和渗透压变化的影响。由于基因表达的改变和耐药基因的转移,微生物产生耐药性,导致生物膜中的细菌对抗菌药物及宿主防御反应的抵抗力是游离状态细菌的1000多倍^[9-10]。因此,如何清除根尖生物膜对于感染控制的成功至关重要,也是国内外学者和临床医师关注的重点和研究的热点问题。

一、经典的清除根尖生物膜方法

经典的清除根尖生物膜的方法包括根管再治疗、根尖手术和拔除患牙。根管再治疗及根尖手术治疗持续性根尖周炎的成功率可达80%以上^[11-12],但仍有超过10%的患牙治疗后根尖周病变未愈合,而根尖生物膜是主要的感染源,与其位置隐匿、难以清除干净有关。

1. 根管再治疗:研究表明,根尖外的生物膜可能来源于根管内,根管内的细菌通过根尖孔入侵到根尖外,附着在根尖外牙骨质表面形成生物膜^[4,6]。因此,通过清除根管内感染物质从而治疗根外感染至关重要。Sabeti等^[11]通过Meta分析指出,根管再治疗的治愈率为78%~87%,并指出术前根尖有无病变及病变的大小都将影响根管再治疗效果。Alharoodi等^[13]采用根尖周指数(periapical index, PAI)评分

系统评估根管再治疗后根尖周炎的愈合效果,发现根管再治疗后,81%的患者根尖周病变得愈合。根管再治疗通过清除根管内的感染和严密封闭,一方面阻断了根管内微生物向根尖外溢出的通道,另一方面通过人体自身的免疫系统促进根尖周病变的愈合,消除根尖生物膜及根外感染。

2. 显微根尖手术:显微根尖手术是清除根外感染的有效手段,根尖手术通过切除根尖的方式消除细菌及其残余的毒素,增强了牙周组织和牙骨质在切除表面上的再黏附,并促进了根尖周骨质再生或修复^[14]。根尖生物膜主要黏附在从根尖向冠方约2~3 mm的根尖牙骨质表面^[8],而根尖手术中直接切除根尖3 mm,不仅能去除98%的根尖分歧和93%的侧支根管,同时去除了大部分的根尖生物膜^[15]。研究表明,显微根尖手术后的患牙5~9年长期愈合率达78.3%,存活率可达95.2%,并且根尖倒充填材料的类型和术前的根管再治疗的质量可能影响远期疗效^[12]。

3. 拔除患牙:经过根管再治疗和根尖手术后,根尖生物膜仍然存在,根尖周病变未愈合者,最后的选择是拔除患牙。有学者对48 623例老年患者的拔牙原因进行统计分析,发现因根尖周炎约占20%,并且因根尖周炎而拔牙的比例呈逐年上升趋势^[16]。根内感染理论认为,拔除患牙后大部分细菌和生物膜失去了黏附的主要环境,人体可通过自身的免疫功能消灭剩余的细菌,病损也随之痊愈^[17]。

二、清除根尖生物膜的改进方法

根尖手术通过切除根尖可去除大部分根尖生物膜,但剩余牙根表面可能仍有残留的生物膜,如何彻底清除残留的生物膜,学者们致力于探索新的干预措施。

1. 根尖手术结合新型冲洗剂:根尖手术进行冲洗时,冲洗剂将与根尖周组织直接接触,具有刺激和腐蚀组织特点的次氯酸钠(NaClO)不能被使用^[18],临床需要有较好的组织相容性、较小的细胞毒性,同时具备长期抗菌和抗生物膜能力的新型冲洗剂以及新型的冲洗方法^[19]。

(1)化学制剂:强酸性电解质水(strongly acidic electrolyte water, SAEW)是将水中的NaClO和氯化氢(HCl)等通过离子交换膜电解,在阳极产生的酸性水溶液,具有很强的杀菌能力^[20]。起杀菌作用的主要分子是次氯酸(HClO),与NaClO所含的一氧化氯(CIO)相比,低浓度就能更好的去除细菌,并且SAEW在环境中可以自然降解成盐水,相比NaClO更安全且没有细胞毒性。体外研究显示,SAEW在粪肠球菌生物膜中表现出优秀的杀灭效果,并且与5.25%的NaClO有相近的灭菌效果,提示SAEW在杀死根尖外细菌方面有良好的前景^[21-22]。

(2)生物制剂:生物制剂相对于目前口腔常用的抗菌剂,在耐药性和生物相容性方面具有优势,逐渐引起人们的注意。目前,研究较多的生物制剂是以噬菌体和益生菌为代表的一类制剂,作为未来抗菌制剂的发展方向,生物制剂有望在根尖手术中作为新型冲洗剂,辅助清除根尖生物膜。

噬菌体是一种原核生物病毒,在宿主细胞中生长繁殖,能够引起致病菌的裂解,降低致病菌的密度。噬菌体的特异

性强,对非目的细菌不起作用,是针对多种耐药细菌的天然抗菌剂^[23]。研究表明,噬菌体在体外实验和大鼠根尖周炎模型中都能显著减少粪肠球菌生物膜,单独使用表现出比抗生素更好的抗菌效果,也可与常见的冲洗剂如NaClO和乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)结合使用,达到更好的抗菌效果^[24]。益生菌通过定植在人体内,改变宿主某一部位菌群组成,是一类对宿主有益的活性微生物。已知有乳杆菌属、双歧杆菌属和链球菌属能够干扰和竞争包括牙龈卟啉单胞菌、中间假单胞菌等在内的根尖生物膜优势菌群,抑制后者的定植,从而减少病原菌的数量、定植及对宿主的致病作用^[25-26]。有研究从植物乳杆菌中提取出植物乳杆菌脂磷壁酸(*Lactobacillus plantarum* lipoteichoic acid, Lp.LTA),发现其对根尖生物膜优势菌种,包括放线菌及粪肠球菌在内的多菌种生物膜有抑制作用,提示Lp.LTA是一种潜在的抗根尖生物膜制剂^[27]。

(3)纳米颗粒:纳米颗粒能直接灭菌,通过精确调整其化学成分、尺寸、表面电荷和其他性质,实现生物膜靶向治疗,在清除生物膜方面有非常重要的应用前景,也是新一代抗菌策略的重要组成部分^[28]。此外,它能增强药物在水溶液中的溶解度和向细菌细胞中的转运,通过与不同药物组合负载,发挥协同抗生物膜功效,克服常见细菌耐药机制^[29-31]。Abdelsalam等^[32]收集了30颗因持续性根尖周炎而拔除的下颌患牙,分别用柠檬酸银纳米颗粒、多西环素和次氯酸钠-依替膦酸混合物对患牙根尖外表面进行处理,共聚焦显微镜下发现尽管柠檬酸银纳米粒子未能完全去除成熟的根尖生物膜,但实验组根尖样本中的平均活菌率较对照组低约20%。说明纳米颗粒对根外感染物质的清除具有积极作用,未来有望作为冲洗剂用于根尖手术的根外感染控制。

2. 根尖手术结合改良倒充填材料:临床上常用的根管倒充填材料包括三氧矿物聚合物(mineral trioxide aggregate, MTA)、生物牙本质(biodentin)和生物陶瓷类材料(iRoot BP)等。在生物陶瓷材料凝固过程中,碱性增加能引起细菌细胞DNA降解和蛋白质损伤,起到抗生物膜作用^[33]。研究表明,MTA和生物陶瓷材料的抗生物膜活性会随时间延长而降低^[34],而抗菌肽和纳米颗粒材料可以作为补充剂改善现有倒充填材料的抗菌性能^[35],从而增强根尖手术后清除残留根尖生物膜的效果。

抗菌肽是先天免疫系统的一部分,能抑制细菌黏附到生物膜表面并有长期的抗生物膜活性^[36]。研究表明,经过抗菌肽作用,羟基磷灰石盘上可以观察到粪肠球菌生物膜结构的显著损害、活细菌数显著减少^[37]。据报道一种经过修饰的抗菌肽1018能够与羟基磷灰石高亲和力结合,表现出显著的抗微生物和抗生物膜活性^[38]。有学者在MTA中添加纳米颗粒,发现可以改善其直接和扩散的抗生物膜特性^[39-40]。如壳聚糖纳米颗粒能有效灭活细菌生物膜并破坏其胞外聚合物基质,改变巨噬细胞的宿主炎症反应并促进愈合,将壳聚糖纳米颗粒掺入封闭剂中,成功提高了抗菌性,抑制了粪肠球菌生物膜的形成^[41-42]。可见未来将抗菌肽和纳米颗粒补充

到生物材料中,在增强抗生物膜性能方面具有很大的潜能。

3. 根尖手术结合激光治疗:激光是一种安全微创的物理治疗手段,既可以通过本身的杀菌作用来清除根尖生物膜,又可以通过空穴效应,结合冲洗液活化荡洗的方式清除根尖生物膜^[43]。目前,根尖手术中常用的激光有Er:YAG激光和半导体激光^[44-47]。

(1)激光直接照射:Er:YAG激光具有杀菌、生物刺激作用和安全性高等优点,临床上常应用于直接杀菌。Er:YAG激光在水中和牙齿中都有极好的吸收性,其能量选择性地聚集在水或其他含水组织中,使水快速达到熔点,产生烧灼作用,破坏细菌细胞结构,细胞中的水分迅速膨胀,细菌细胞壁随之解体^[48]。Araki等^[44]使用Er:YAG激光照射新鲜拔除的根尖周炎患牙的根尖1/3区域,扫描电镜观察到受激光照射的根尖区域附着的微生物表面汽化,根尖生物膜和受感染牙骨质都被蒸发,形成了没有暴露牙本质小管的表面,表明Er:YAG激光是去除根尖生物膜的有效工具。Sahar-Helft等^[45]也证实了Er:YAG激光具有卓越的抗粪肠球菌生物膜活性,并指出增加激光的有效功率、在更靠近生物膜的部位照射或使用更大尺寸的尖端,可能会诱导间接杀菌作用并降低生物膜内的细菌生存力。

(2)激光活化荡洗(laser-activated irrigation, LAI);除了直接作用于根尖生物膜,Er:YAG激光在根尖手术过程中能联合冲洗剂进行创口的冲洗消毒,去除粪肠球菌的同时抑制生物膜的形成^[49]。原理是使用纤维光纤尖端在冲洗溶液中产生小的空化气泡,一方面通过体积振荡导致流体高速运动、生物膜脱落^[50-51],另一方面空化气泡的内爆产生剪切力和冲击力,破坏细菌生物膜,使细菌细胞壁破裂^[52-53]。有研究比较超声、Er:YAG激光和半导体激光的抗生物膜能力,结果发现半导体激光和Er:YAG激光都比超声激活和常规注射器冲洗能更有效地减少粪肠球菌生物膜^[47]。Er,Cr:YSGG激光活化荡洗对清除包括粪肠球菌、血链球菌和具核梭杆菌在内的多菌种生物膜的有效性也被验证^[54]。临床中将激光用于根尖手术过程的清创和消毒,取得良好效果^[55]。激光活化荡洗具有安全性和有效性,在根尖手术过程中辅助清除根外感染物质有潜在优势,可作为清除根尖生物膜的治疗手段^[49,55]。

三、总结与展望

临床医师希望获得生物安全性更高、操作更简单和临床效果更好的清理根尖生物膜的理想方法。新出现的生物制剂和纳米颗粒具有生物相容性和抗菌性能,作为辅助根尖手术的新型冲洗剂或倒充填材料的改良成分,具有潜在应用价值。激光活化技术已作为辅助根尖手术控制根外感染的治疗方法,具有良好的应用前景,其长期疗效需临床试验加以验证。但很多新材料还处在基础研究阶段,尚未进行安全有效的临床试验,未来可通过模拟根尖周微环境和开展大规模临床试验,验证新型生物材料和干预措施对清除根尖生物膜的效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 卢铭浩:查阅文献、撰写和修改文章;李红:指导并

确定选题、文章审阅及修改;侯本祥:对文章的知识性内容做批评性审阅

参 考 文 献

- [1] Noguchi N, Noiri Y, Narimatsu M, et al. Identification and localization of extraradicular biofilm-forming bacteria associated with refractory endodontic pathogens[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2005, 71(12): 8738-8743. DOI: 10.1128/AEM.71.12.8738-8743.2005.
- [2] Ricucci D, Loghin S, Gonçalves LS, et al. Histobacteriologic conditions of the apical root canal system and periapical tissues in teeth associated with sinus tracts[J]. *J Endod*, 2018, 44(3): 405-413. DOI: 10.1016/j.joen.2017.12.005.
- [3] Sun X, Yang Z, Nie Y, et al. Microbial communities in the extraradicular and intraradicular infections associated with persistent apical periodontitis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 11: 798367. DOI: 10.3389/fcimb.2021.798367.
- [4] Siqueira JF Jr, Rôças IN. Present status and future directions: Microbiology of endodontic infections[J]. *Int Endod J*, 2022, 55(S3): 512-530. DOI: 10.1111/iej.13677.
- [5] Zhang C, Yang Z, Hou B. Diverse bacterial profile in extraradicular biofilms and periradicular lesions associated with persistent apical periodontitis[J]. *Int Endod J*, 2021, 54(9): 1425-1433. DOI: 10.1111/iej.13512.
- [6] 朱嘉妮, 苏勤. 难治性根尖周炎根管内及根尖外菌群的研究现状[J]. *国际口腔医学杂志*, 2022, 49(3): 283-289. DOI: 10.7518/gjkq.2022047.
- [7] Pérez-Carrasco V, Uroz-Torres D, Soriano M, et al. Microbiome in paired root apices and periapical lesions and its association with clinical signs in persistent apical periodontitis using next-generation sequencing[J]. *Int Endod J*, 2023, 56(5): 622-636. DOI: 10.1111/iej.13893.
- [8] Wang J, Jiang Y, Chen W, et al. Bacterial flora and extraradicular biofilm associated with the apical segment of teeth with post-treatment apical periodontitis[J]. *J Endod*, 2012, 38(7): 954-959. DOI: 10.1016/j.joen.2012.03.004.
- [9] Deng Z, Lin B, Liu F, et al. Role of *Enterococcus faecalis* in refractory apical periodontitis: From pathogenicity to host cell response[J]. *J Oral Microbiol*, 2023, 15(1): 2184924. DOI: 10.1080/20002297.2023.2184924.
- [10] 吴邵锋, 赵鑫钰, 杜毅. 感染根管细菌生物膜的治疗策略[J]. *中国实用口腔科杂志*, 2022, 15(3): 282-286. DOI: 10.19538/j.kq.2022.03.007.
- [11] Sabeti M, Chung YJ, Aghamohammadi N, et al. Outcome of contemporary nonsurgical endodontic retreatment: A systematic review of randomized controlled trials and cohort studies[J]. *J Endod*, 2024, 50(4): 414-433. DOI: 10.1016/j.joen.2024.01.013.
- [12] Huang S, Chen NN, Yu VSH, et al. Long-term success and survival of endodontic microsurgery[J]. *J Endod*, 2020, 46(2): 149-157. DOI: 10.1016/j.joen.2019.10.022.
- [13] Alharmoodi R, Al-Salehi S. Assessment of the quality of endodontic re-treatment and changes in periapical status on a

- postgraduate endodontic clinic [J]. J Dent, 2020, 92: 103261. DOI:10.1016/j.jdent.2019.103261.
- [14] Bucchi C, Rosen E, Taschieri S. Non - surgical root canal treatment and retreatment versus apical surgery in treating apical periodontitis: A systematic review [J]. Int Endod J, 2023, 56 Suppl 3:475-486. DOI:10.1111/iej.13793.
- [15] Setzer FC, Kratchman SI. Present status and future directions: Surgical endodontics [J]. Int Endod J, 2022, 55(Suppl 4): 1020-1058. DOI:10.1111/iej.13783.
- [16] Hiltunen K, Vehkalahti MM. Why and when older people lose their teeth: A study of public healthcare patients aged 60 years and over in 2007-2015 [J]. Gerodontology, 2023, 40 (3) : 326-333. DOI:10.1111/ger.12657.
- [17] Nelson S, Hu H, Jacombs A, et al. Bacterial biofilm persistence in human jawbone following tooth extraction; Implications of surgical debridement and resident population - shift for oral implants [J]. Current Research in Dentistry, 2023, 14(1): 17-29. DOI:10.3844/crdsp.2023.17.29.
- [18] Ruksakiet K, Hanák L, Farkas N, et al. Antimicrobial efficacy of chlorhexidine and sodium hypochlorite in root canal disinfection: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Endod, 2020, 46 (8) : 1032-1041. DOI: 10.1016/j.joen.2020.05.002.
- [19] Boutsioukis C, Arias - Moliz MT. Present status and future directions - irrigants and irrigation methods [J]. Int Endod J, 2022, 55(S3):588-612. DOI:10.1111/iej.13739.
- [20] Jaju S, Jaju PP. Newer root canal irrigants in horizon: A review [J]. Int J Dent, 2011;851359. DOI:10.1155/2011/851359.
- [21] 赵春苗,程小刚,余擎.强酸性电解质水对饥饿态粪肠球菌生物膜的杀灭作用研究 [J].安徽医药, 2019, 23(12): 2424-2427. DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.12.023.
- [22] 赵亮,闫磊,阴平等.强酸性电解质水对粪肠球菌生物膜杀菌作用的体外研究 [J].中国微生态学杂志, 2016, 28(6): 671-673. DOI:10.13381/j.cnki.cjm.201606010.
- [23] Yang D, Xiang Y, Song F, et al. Phage therapy: A renewed approach against oral diseases caused by *Enterococcus faecalis* infections [J]. Microb Pathog, 2024, 189: 106574. DOI: 10.1016/j.micpath.2024.106574.
- [24] El-Telbany M, El-Didamony G, Askora A, et al. Bacteriophages to control multi - drug resistant *Enterococcus faecalis* infection of dental root canals [J]. Microorganisms, 2021, 9(3) : 517. DOI: 10.3390/microorganisms9030517.
- [25] Homayouni Rad A, Pourjafar H, Mirzakhani E. A comprehensive review of the application of probiotics and postbiotics in oral health [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2023, 13: 1120995. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1120995.
- [26] Kumar G, Tewari S, Tagg J, et al. Can probiotics emerge as effective therapeutic agents in apical periodontitis? A review [J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2021, 13(2): 299-314. DOI: 10.1007/s12602-021-09750-2.
- [27] Ar K, Kb A, Ch Y, et al. *Lactobacillus plantarum* lipoteichoic acid inhibits oral multispecies biofilm [J]. J Endod, 2019, 45 (3) :310-315. DOI:10.1016/j.joen.2018.12.007.
- [28] Toledano-Osorio M, Osorio R, Bueno J, et al. Next-generation antibacterial nanopolymers for treating oral chronic inflammatory diseases of bacterial origin [J]. Int Endod J, 2024, 57(7) : 787-803. DOI:10.1111/iej.14040.
- [29] Wong J, Zou T, Lee AHC, et al. The potential translational applications of nanoparticles in endodontics [J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16:2087-2106. DOI:10.2147/IJN.S293518.
- [30] Benoit DSW, Sims KR Jr, Fraser D. Nanoparticles for oral biofilm treatments [J]. ACS Nano, 2019, 13 (5) : 4869 -4875. DOI:10.1021/acsnano.9b02816.
- [31] AlGazlan AS, Auda SH, Balto H, et al. Antibiofilm efficacy of silver nanoparticles alone or mixed with calcium hydroxide as intracanal medicaments: An *ex-vivo* analysis [J]. J Endod, 2022, 48(10): 1294-1300. DOI:10.1016/j.joen.2022.07.008.
- [32] Abdelsalam N, Hamdy M. *Ex vivo* study of the effect of different antimicrobial solutions on apical extra - radicular biofilm: A CLSM study [J]. Egypt Dent J, 2023, 69(2) : 1659-1667. DOI: 10.21608/edj.2023.193765.2441.
- [33] Stenhouse M, Zilm P, Ratnayake J, et al. Investigation of the effect of rapid and slow external pH increases on *Enterococcus faecalis* biofilm grown on dentine [J]. Aust Dent J, 2018, 63(2) : 224-230. DOI:10.1111/adj.12582.
- [34] Farrugia C, Baca P, Camilleri J, et al. Antimicrobial activity of ProRoot MTA in contact with blood [J]. Sci Rep, 2017, 7:41359. DOI:10.1038/srep41359.
- [35] Wang Z, Shen Y, Haapasalo M. Antimicrobial and antibiofilm properties of bioceramic materials in endodontics [J]. Materials (Basel), 2021, 14(24): 7594. DOI:10.3390/ma14247594.
- [36] Huang X, Haapasalo M, Wang Z, et al. Effect of long - term exposure to peptides on mono - and multispecies biofilms in dentinal tubules [J]. J Endod, 2019, 45(12) : 1522-1528. DOI: 10.1016/j.joen.2019.09.003.
- [37] Mergoni G, Manfredi M, Bertani P, et al. Activity of two antimicrobial peptides against *Enterococcus faecalis* in a model of biofilm - mediated endodontic infection [J]. Antibiotics (Basel), 2021, 10(10): 1220. DOI: 10.3390/antibiotics10101220.
- [38] Yang Y, Xia L, Haapasalo M, et al. A novel hydroxyapatite - binding antimicrobial peptide against oral biofilms [J]. Clin Oral Investig, 2019, 23(6) : 2705-2712. DOI: 10.1007/s00784-018-2701-x.
- [39] Shrestha A, Kishen A. Antibacterial nanoparticles in endodontics: A review [J]. J Endod, 2016, 42(10) : 1417-1426. DOI: 10.1016/j.joen.2016.05.021.
- [40] Iqbal K, Alhomrany R, Berman LH, et al. Enhancement of antimicrobial effect of endodontic sealers using nanoparticles: A systematic review [J]. J Endod, 2023, 49(10) : 1238-1248. DOI: 10.1016/j.joen.2023.07.011.
- [41] Hussein H, Kishen A. Engineered chitosan-based nanoparticles modulate macrophage-periodontal ligament fibroblast interactions

- in biofilm-mediated inflammation [J]. *J Endod*, 2021, 47(9): 1435-1444. DOI:10.1016/j.joen.2021.06.017.
- [42] Ratih DN, Mulyawati E, Santi RK, et al. Antibacterial and cytotoxicity of root canal sealer with the addition of chitosan nanoparticle at various concentrations [J]. *Eur J Dent*, 2023, 17(2):398-402. DOI:10.1055/s-0042-1746415.
- [43] Huang Q, Li Z, Lyu P, et al. Current applications and future directions of lasers in endodontics: A narrative review [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2023, 10(3): 296. DOI: 10.3390/bioengineering10030296.
- [44] Araki ÂT, Ibraki Y, Kawakami T, et al. Er:Yag laser irradiation of the microbiological apical biofilm [J]. *Braz Dent J*, 2006, 17(4):296-299. DOI:10.1590/s0103-64402006000400006.
- [45] Sahar - Helft S, Erez A, Shay B, et al. Enhancing Er:YAG bactericidal effect against *Enterococcus faecalis* biofilm *in vitro* [J]. *Lasers Med Sci*, 2019, 34(8): 1717-1721. DOI: 10.1007/s10103-019-02763-y.
- [46] 苏征, 杨子, 安婷, 等. 激光活化技术对细菌生物膜的清除效果 [J]. *口腔医学研究*, 2023, 39(7): 607-612. DOI: 10.13701/j.cnki.kqxyj.2023.07.008.
- [47] Bao P, Liu H, Yang L, et al. *In vitro* efficacy of Er:YAG laser-activated irrigation versus passive ultrasonic irrigation and sonic-powered irrigation for treating multispecies biofilms in artificial grooves and dentinal tubules: An SEM and CLSM study [J]. *BMC Oral Health*, 2024, 24(1):261. DOI:10.1186/s12903-024-04042-x.
- [48] Josic U, Mazzitelli C, Maravic T, et al. Biofilm in endodontics: *In vitro* cultivation possibilities, sonic-, ultrasonic- and laser-assisted removal techniques and evaluation of the cleaning efficacy [J]. *Polymers (Basel)*, 2022, 14(7):1334. DOI:10.3390/polym14071334.
- [49] 张紫雪, 王丹丹, 高静, 等. 激光在显微根尖外科手术中的应用研究 [J]. *临床口腔医学杂志*, 2019, 35(5): 313-315. DOI: 10.3969/j.issn.1003-1634.2019.05.017.
- [50] Swimberghe RCD, Tzourmanas R, de Moor RJG, et al. Explaining the working mechanism of laser-activated irrigation and its action on microbial biofilms: A high-speed imaging study [J]. *Int Endod J*, 2022, 55(12):1372-1384. DOI:10.1111/iej.13824.
- [51] Meire M, de Moor RJG. Principle and antimicrobial efficacy of laser-activated irrigation: A narrative review [J]. *Int Endod J*, 2024, 57(7):841-860. DOI:10.1111/iej.14042.
- [52] Nagahashi T, Yahata Y, Handa K, et al. Er:YAG laser-induced cavitation can activate irrigation for the removal of intraradicular biofilm [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 4897. DOI:10.1038/s41598-022-08963-x.
- [53] Meire MA, Bronzato JD, Bomfim RA, et al. Effectiveness of adjunct therapy for the treatment of apical periodontitis: A systematic review and meta-analysis [J]. *Int Endod J*, 2023, 56(Suppl 3):455-474. DOI:10.1111/iej.13838.
- [54] Race J, Zilm P, Ratnayake J, et al. Efficacy of laser and ultrasonic-activated irrigation on eradicating a mixed-species biofilm in human mesial roots [J]. *Aust Endod J*, 2019, 45(3): 317-324. DOI:10.1111/aej.12334.
- [55] Smith JD, Nguyen TN. Er, Cr:YSGG- and Diode-laser-assisted periapical micro-surgery of a first mandibular molar with poor prognosis after conventional endodontics: A case report [J]. *Int J Microdent*, 2022, 13(1):40-44. DOI:10.50900/jamdmicro.13.1_40.

(收稿日期:2024-05-05)

(本文编辑:王嫚)