

· 综述 ·

纳米银在口腔感染性疾病防治中的研究进展

刘丹 任彪 程磊

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科 成都 610041

[摘要] 纳米银是以纳米技术为基础研制而成的一种新型抗菌产品,因其具有传统无机抗菌剂无法比拟的抗菌效果,安全性高、效力持久,是一种长效性的抗菌剂,故被广泛用于各个领域。在口腔医学领域,纳米银亦被广泛研究与应用,本文就纳米银的抗菌机制与特性及其在口腔感染性疾病防治中的相关研究进行综述。

[关键词] 纳米银; 抗菌机制; 口腔感染性疾病

[中图分类号] R 781 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2018.04.007

Research development of silver nanoparticle on prevention and treatment of oral infectious disease Liu Dan, Ren Biao, Cheng Lei. (State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Conservative Dentistry and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

This study was supported by Research and Development Project of International Science and Technology Cooperation and Exchange in Sichuan Province (2017HH0008).

[Abstract] Silver nanoparticle is a novel antibacterial agent produced by nanotechnology research. This nanoparticle is widely used in various fields for its remarkable antibacterial effect compared with those of traditional inorganic antibacterial agents. Silver nanoparticle also presents considerable safety, lasting efficacy and a long-term antimicrobial effect. In this review, we mainly describe the antibacterial mechanism and characteristics of silver nanoparticles and related research on the prevention of infectious microbial diseases and treatment of oral cavity.

[Key words] silver nanoparticle; antibacterial mechanism; oral microorganisms' infectious disease

近年来,广谱抗菌药物的广泛应用使许多人类病原菌或病原体出现耐药性。多重耐药菌的出现使得对感染性疾病的控制与治疗日益困难,并导致常见细菌性疾病的发病率与死亡率不断增高,威胁着全球人类的健康。因此,研发或寻找对多重耐药菌具有杀菌作用的抗菌复合物成为科学家重点研究的问题之一。

银是自然界天然存在的一种金属元素,具有广谱、高效的抗菌效果,对多种微生物(如细菌、病毒和原生动物)均有强烈的杀灭作用,不易产生耐药性,因此被广泛应用于医学领域,以

及用作食物膳食补充剂、抗菌涂料等。在抗生素出现以前,银就被当作抗菌剂用于医学领域,如用于治疗开放性创伤、烧伤等。随着抗生素的发现,银在医学领域的应用几乎停滞。近年来随着多重耐药菌的出现,抗生素不再能有效地治疗部分常见的感染性疾病^[1],而银以一种新的形式即纳米银出现在各个研究领域,如用于环境治理、烧伤治疗、牙科材料、抗病毒及抗癌药物^[2-3]等。

纳米银是指粒径为1~100 nm的银粒子,是以纳米技术为基础研制而成的一种新型抗菌产品。随着纳米技术的发展,纳米银被不断研究与应用。有研究^[4-5]表明,纳米银对多种抗生素耐药菌株具有高度的抗菌活性,并且成为一种潜在的可替代传统抗生素的新型抗菌剂。在口腔医学领域,纳米银也得到广泛研究,本文就纳米银的抗菌机制与特性及其在口腔感染性疾病中的研究进

[收稿日期] 2017-11-27; [修回日期] 2018-03-30

[基金项目] 四川省国际科技合作与交流研发项目(2017HH0008)

[作者简介] 刘丹, 硕士, Email: 1427289174@qq.com

[通信作者] 程磊, 教授, 博士, Email: chengleidentist@163.com

行综述。

1 纳米银的抗菌机制与特性

纳米银粒子因其独特的物理和化学性质而比原来的固体材料拥有许多更加卓越的性能。关于纳米银的确切的抗菌机制仍不完全清楚^[6]。回顾已发表的相关研究,主要有以下几种可能的机制:1) 纳米银粒子具有高比表面积,可吸附于细菌细胞壁表面带负电荷的肽聚糖上,扰乱细胞膜的运输功能,导致细胞变形和活性丧失,或者直接刺破细胞膜导致细胞裂解而死亡;2) 纳米银粒子可以抑制酶活性、生成氧活性自由基、扰乱细胞的新陈代谢过程,最终导致微生物的死亡;3) 纳米银粒子可抑制细菌DNA复制,并影响三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的生成;4) 纳米银粒子在水溶液中可释放出银离子,通过银离子发挥抗菌作用^[6]。

除了以上几种可能的机制外,纳米银的抗菌性还与纳米粒子的大小、形状以及浓度有关。Pal等^[5]将球状、棒状以及三角形状的纳米银粒子作用于大肠埃希菌,研究结果表明3种形状的纳米银都具有抗菌性,其中三角形状的纳米银粒子抗菌性最强。

还有学者^[6]认为,纳米银发挥抗菌性的一个重要方面是与天然的或人工合成的化合物相结合,发挥协同抗菌效应。Cardozo等^[3]研究发现,将纳米银与吩嗪-1-甲酰胺联合应用能使其对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌株的抗菌效应增加32倍,并且导致细菌细胞壁形态改变。Perugini Biasi-Garbin等^[7]研究发现,将纳米银与丁香酚联用对无乳链球菌能发挥协同抗菌作用。

尽管纳米银的抗菌机制至今未确切阐明,但纳米银具有强效、广谱和持久抗菌性,低耐药性,以及低细胞毒性等特性,使纳米银成为科学研究的热点,在口腔医学领域也被广泛研究。

2 纳米银在口腔感染性疾病防治中的研究

银作为一种抗菌剂用于口腔医学领域已有很多年的历史,早在1840年,硝酸银就被用于降低乳牙的龋病发病率,之后又被用于恒磨牙龋病的预防、髓腔抗菌和牙本质脱敏等方面。近年来,纳米银应用于口腔材料的研究日益增多。

2.1 龋病、牙髓根尖周疾病的防治应用研究

2.1.1 龋病的防治应用研究 龋病是最常见的口腔感染性疾病,主要导致牙齿硬组织的破坏,其主要致病菌是一些产酸、耐酸菌,如变异链球菌、乳酸杆菌等^[8]。对于龋齿的治疗,目前主要采取充填修复,复合树脂因其优良的美学性能及承载性能成为治疗龋齿最广泛使用的牙科充填材料^[9]。然而有研究^[10]发现,与其他充填材料相比,复合树脂表面往往形成更多生物膜,充填体边缘形成的生物膜与继发龋的发生密切相关。

为了抑制或减少充填体边缘生物膜的形成,有研究^[11-12]将具有抗菌性的纳米银加入复合树脂和粘接剂系统中,如将纳米银粒子和季铵二甲基丙烯酸、纳米无定型磷酸钙结合成纳米抗菌复合树脂。实验结果表明,同时添加了纳米银粒子、纳米非晶体磷酸钙、季铵二甲基丙烯酸的复合材料组在减少细菌生物膜的形成、代谢产酸方面的作用明显强于只添加季铵二甲基丙烯酸、纳米无定型磷酸钙的复合材料组。Cheng等^[13]将纳米银粒子和季铵二甲基丙烯酸添加到预处理剂和粘接剂中,研究其抗菌性能。实验结果表明,同时添加了纳米银粒子、季铵二甲基丙烯酸的预处理剂和粘接剂组的抗菌性能明显强于单独添加季铵二甲基丙烯酸的预处理剂和粘接剂组,且添加这两种抗菌剂不会影响粘接剂本身的粘接力。

2.1.2 牙髓根尖周疾病的防治应用研究 细菌是牙髓根尖周疾病的主要致病因素,在感染根管内以革兰阴性厌氧菌为主。彻底清除根管内的细菌及感染物质是牙髓根尖周疾病治疗成功的关键^[9]。

在牙髓根尖周疾病的防治研究方面,有研究将纳米银加入相应的牙髓治疗材料中以赋予其抗菌性。Corrêa等^[9]将纳米银加入根充材料牙胶尖中,形成表面涂有纳米银的牙胶尖,以增强其抗菌性能,结果显示加入了纳米银的牙胶尖对粪肠球菌、白假丝酵母菌、金黄色葡萄球菌以及大肠埃希菌具有显著抑制作用。Shantiaee等^[14]比较了表面涂有纳米银的牙胶尖与普通牙胶尖对小鼠成纤维细胞的毒性作用,结果表明表面涂有纳米银的牙胶尖具有良好生物相容性;在作用24 h后,两种牙胶尖的毒性作用无明显差异;作用1周后,添加了纳米银的牙胶尖的毒性作用相对较低。Lotfi等^[15]发现0.005%的纳米银溶液与5.25%的NaClO溶液对粪肠球菌的杀菌作用无明显差异,表明低浓度的纳米银溶液具有很强的杀菌力,提示纳米银

可能成为一种新型的根管冲洗液。

无机三氧化物聚合物 (mineral trioxide aggregate, MTA) 是重要的牙髓治疗材料, 在临床中广泛使用, 如用于根尖诱导成型, 封闭髓底或根管侧壁的穿孔, 修复根管内吸收或外吸收等^[16]。Samiei等^[17]将纳米银加入MTA中 (纳米银质量分数为1%), 通过琼脂扩散实验比较含纳米银的MTA组与对照组 (未加入纳米银MTA) 对粪肠球菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌及白假丝酵母菌的抗菌作用, 结果表明, 在MTA中添加纳米银能显著增强MTA的抗菌性。Jonaidi-Jafari等^[18]将纳米银加入MTA与富钙混合物中, 以研究其对口腔感染相关的5种病原菌 (大肠埃希菌、放线菌、变异链球菌、白假丝酵母菌、粪肠球菌) 的作用, 结果表明三者混合物组的抗菌性明显强于MTA与富钙混合物的混合物组。

2.2 义齿性口炎的防治应用研究

义齿性口炎是佩戴活动义齿患者一种常见的口腔感染性疾病, 主要表现为义齿承托区黏膜呈亮红色水肿, 最常发生于上腭部黏膜^[19]。流行病学研究^[19-20]表明, 其在义齿佩戴患者中的发生率为15%~70%。义齿性口炎的病因未完全阐明并仍存在一些争议, 有学者^[9,21]认为义齿性口炎的发生与多种因素相关, 如不良的口腔卫生、口腔干燥症、患者的年龄、全身系统性疾病等。白假丝酵母菌感染被认为与义齿性口炎的发生密切相关, 该类真菌在义齿表面定植并形成生物膜, 这是发生义齿性口炎的关键因素之一^[22]。

对于义齿性口炎的治疗, 目前主要是使用抗真菌药物 (如氟康唑、制霉菌素等)^[23]。然而, 由于假丝酵母菌生物膜耐药性的出现, 抗真菌药物并不能彻底清除义齿表面生物膜中的致病菌, 导致感染持续存在^[22]。

Acosta-Torres等^[24]将纳米银加入义齿基托材料聚甲基丙烯酸甲酯 (polymethyl methacrylate, PMMA) 中, 使纳米银浓度为 $1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 并将其与对照组 (未加入纳米银PMMA) 比较, 发现含有纳米银的PMMA组表面黏附的白假丝酵母菌显著少于对照组, 表明加入义齿基托材料中的纳米银具有抗真菌作用。此外, 研究者还将含有纳米银的PMMA作用于小鼠成纤维细胞及人类淋巴细胞以研究其细胞毒性, 发现含有纳米银的PMMA未显示出细胞毒性或遗传毒性。

Monteiro等^[25]将纳米银加入市售的丙烯酸树

脂中, 以制成含不同纳米银质量分数 (0.05%、0.5%、5%) 的纳米银丙烯酸树脂, 通过抗弯曲强度测试及与对照组 (未加入纳米银丙烯酸树脂) 比较, 以评估改性后的丙烯酸树脂的力学性能, 发现各个组的抗弯曲强度值无明显差异, 表明将纳米银加入丙烯酸树脂中不会影响其力学性能。

综上, 含有纳米银的改性树脂有可能成为新型的义齿基托材料。

2.3 种植体周围感染的防治应用研究

钛种植体在临床上应用广泛, 但与种植体相关的感染仍是最严重的并发症之一, 通常难以治疗, 有时需将种植体移除和重新手术^[26]。

虽然彻底消毒等措施和严格的无菌手术可以减少细菌污染, 但细菌的入侵主要发生在手术后, 且这一并发症的出现也可能是源于邻近组织或血源性的感染^[27]。口腔中存在着多种细菌, 种植体不仅会穿过骨组织, 也会穿过软组织, 而种植体穿龈部分的基台就成为了细菌等微生物的入口^[28]。有研究^[29]表明, 不论基台与种植体之间采用何种连接方式, 均不能完全封闭微生物进入的通道, 即便接口处衔接良好, 仅存在小于 $5 \mu\text{m}$ 的微间隙, 均不能防止微生物的渗透以及后期其在种植体表面的定植及生物膜的形成, 从而导致种植体周围组织的慢性炎症。

为了解决这一问题, 有研究者^[30-31]将抗生素 (如庆大霉素和万古霉素) 加入纯钛种植体中, 以减少感染, 但由于对抗生素耐药性病原体的担忧, 开始寻找一种对微生物有优良的杀菌作用, 但同时又不同于传统抗生素的抗菌剂, 纳米银就是这样一类具有传统无机抗菌剂无法比拟的抗菌效果, 且安全性高、效力持久的抗菌剂, 故被研究者加入种植体中以发挥其杀菌功效。

Zhao等^[32]将纳米银加入二氧化钛纳米管种植体中, 形成载银二氧化钛纳米管种植体, 并研究其对金黄色葡萄球菌的杀菌作用, 发现含有纳米银的钛种植体在开始的4 d对浮游菌具有明显抑菌作用, 且其防止细菌黏附的能力长达30 d。Flores等^[33]将纳米银加入钛种植体中, 以研究其对铜绿假单胞菌的抗菌作用, 发现与对照组钛种植体 (不含纳米银) 相比, 经纳米银改性的钛种植体表面黏附的细菌仅为对照组的20%, 表明经纳米银改性的种植体能有效防止病原菌在种植体表面的定植。Matsubara等^[34]将纳米银加入种植体中, 体外研究其对白假丝酵母菌的作用, 发现含有纳

米银组种植体表面白假丝酵母菌的量明显少于对照组（不含纳米银），表明在种植体中加入纳米银能够减少白假丝酵母菌在种植体表面的定植。

Zheng等^[28]将纳米银加入钛种植体表面，使其形成载银钛纳米管，研究其抗菌性及对成骨性的影响，实验结果表明载银钛纳米管能将加置在其表面93.99%的变异链球菌、93.57%的牙龈卟啉单胞菌以及89.78%的白假丝酵母菌杀死，并能减少微生物*GbpB*、*FimA*、*Als4*基因的表达，具有很强的抗菌性能，且能促进成骨细胞的黏附、生长以及成骨基因的表达，从而促进新骨的形成。

上述研究结果表明，载银钛纳米管是一种具有抗菌性及成骨性的优良的种植体材料。

2.4 正畸并发症白垩斑的防治应用研究

早期龋（白垩斑）是佩戴正畸固定矫治器患者常见的一种并发症，固定矫治器的佩戴不仅使口腔卫生难以维持，还为细菌等微生物聚集提供了有利的条件，使原本不易患龋牙面的菌斑增多并滞留。菌斑中的致龋菌（如变异链球菌、乳酸杆菌）代谢产酸，使局部pH下降，从而导致牙齿表面脱矿及白垩斑形成^[35]。据报道^[36]，由于检测方法、诊断标准、患者的依从性以及所采取的预防措施不同，白垩斑在正畸患者中的发病率为2%~96%。防止这种并发症的出现是正畸医师所关心的问题。

为了减少或防止白垩斑的发生，采取了很多措施，如保持良好的口腔卫生，调整饮食结构（低碳水化合物饮食），以及应用氟化物等^[37]。然而这些方法都需要患者良好的配合。不需要患者配合的预防措施也许对于预防白垩斑的发生更加可靠^[38]。因此，很多学者将一些抗菌剂（如纳米银）加入正畸材料中，使材料自身具备一定的抗菌性能，从而减少或防止这一病变的发生。

有研究^[39]将纳米二氧化硅及纳米银粒子加入正畸粘接剂中，以比较其与对照组（不含纳米材料）粘接剂的表面特征、物理特性及其对致龋菌的抗菌性能，发现加入纳米银的改性粘接剂的表面粗糙度及自由能均大于对照组，而其表面黏附的细菌量明显少于对照组并能抑制细菌的生长，且两者的抗剪切强度无明显差异。该研究结果表明含有纳米二氧化硅与纳米银的正畸粘接剂能够防止牙表面釉质脱矿且不会影响粘接剂本身的粘接力。Wang等^[38]将纳米银加入树脂改性的正畸粘接剂-玻璃离子中，形成一种新型的抗菌粘接剂，

发现与对照组粘接剂相比，含有0.1%纳米银的新型粘接剂能大大减少细菌的菌落数、代谢活动及乳酸产量，且经过30 d的水老化后，两者的抗剪切强度无明显差异，表明含有纳米银的新型粘接剂能够减少生物膜的形成及菌斑的聚积，从而抑制正畸托槽周围白垩斑的发生。

纳米银粒子还可加入正畸托槽中。如Metin-Gürsoy等^[39]将纳米银加入正畸托槽表面，并将表面附有纳米银的正畸托槽与对照组（不含纳米银的正畸托槽）粘固于两组小鼠的中切牙表面，比较两者对于变异链球菌的作用，发现涂有纳米银的正畸托槽在30 d内对变异链球菌具有抑制作用并能减少平滑面上龋齿的形成，表明在正畸固定矫治治疗过程中含有纳米银的正畸托槽能减少白垩斑的发生。

2.5 其他

除将纳米银加入上述口腔材料中以预防或减少相应口腔疾病的发生外，有学者^[40]将纳米银加入漱口水中，以降低免疫功能低下的患者（如免疫缺陷病毒感染者、骨髓及器官移植者、接受放疗或化疗的肿瘤患者）发生口腔感染的概率。

Yang等^[41]将含有纳米银的抗菌敷料用于辅助治疗天疱疮，发现含有纳米银的抗菌敷料能有效杀灭破溃皮肤表面的微生物（如葡萄球菌、铜绿假单胞菌），并能有效促进创面的愈合。

3 展望

尽管很多研究均表明含有纳米银的口腔材料表现出良好的抗菌性，但大多数研究均属于体外研究，并不能模拟真实的口腔状况，且对于其抗菌的长效性还有待于进一步的观察，故将纳米银添加到口腔材料并真正应用于临床尚待时日，还有赖于进行大量的动物实验以及一系列的生物安全性评价实验。可以展望，在研究技术越加成熟的今天，通过研究者不断的努力，应用于口腔材料的纳米银粒子既不会产生明显细胞毒性，又能发挥有效的抗菌作用，且尽可能减少对材料物理、化学性能的影响，使之真正广泛应用于口腔临床，充分发挥其强效的抗菌性能。

4 参考文献

- [1] Franci G, Falanga A, Galdiero S, et al. Silver nano-

- particles as potential antibacterial agents[J]. *Molecules*, 2015, 20(5): 8856-8874.
- [2] Pal S, Tak YK, Soing JM. Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the Gram-negative bacterium *Escherichia coli*[J]. *Appl Environ Microbiol*, 2007, 73(6): 1712-1720.
- [3] Cardozo VF, Oliveira AG, Nishio EK, et al. Antibacterial activity of extracellular compounds produced by a *Pseudomonas* strain against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) strains[J]. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2013. doi:10.1186/1476-0711-12-12.
- [4] Smekalova M, Aragon V, Panacek A, et al. Enhanced antibacterial effect of antibiotics in combination with silver nanoparticles against animal pathogens[J]. *Vet J*, 2016, 209: 174-179.
- [5] Jena P, Mohanty S, Mallick R, et al. Toxicity and antibacterial assessment of chitosan-coated silver nanoparticles on human pathogens and macrophage cells[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7(9): 1805-1818.
- [6] Durán N, Durán M, de Jesus MB, et al. Silver nanoparticles: a new view on mechanistic aspects on antimicrobial activity[J]. *Nanomedicine*, 2016, 12(3): 789-799.
- [7] Perugini Biasi-Garbin R, Saori Otaguiri E, Morey AT, et al. Effect of eugenol against *Streptococcus agalactiae* and synergistic interaction with biologically produced silver nanoparticles[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 861497.
- [8] Melo MA, Guedes SF, Xu HH, et al. Nanotechnology-based restorative materials for dental caries management[J]. *Trends Biotechnol*, 2013, 31(8): 459-467.
- [9] Corrêa JM, Mori M, Sanches HL, et al. Silver nanoparticles in dental biomaterials[J]. *Int J Biomater*, 2015, 2015: 485275.
- [10] Imazato S. Antibacterial properties of resin composites and dentin bonding systems[J]. *Dent Mater*, 2003, 19(6): 449-457.
- [11] Cheng L, Weir MD, Xu HH, et al. Antibacterial amorphous calcium phosphate nanocomposites with a quaternary ammonium dimethacrylate and silver nanoparticles[J]. *Dent Mater*, 2012, 28(5): 561-572.
- [12] Cheng L, Zhang K, Weir MD, et al. Effects of antibacterial primers with quaternary ammonium and nano-silver on *Streptococcus mutans* impregnated in human dentin blocks[J]. *Dent Mater*, 2013, 29(4): 462-472.
- [13] Cheng L, Weir MD, Zhang K, et al. Dental primer and adhesive containing a new antibacterial quaternary ammonium monomer dimethylaminododecyl methacrylate[J]. *J Dent*, 2013, 41(4): 345-355.
- [14] Shantiaee Y, Dianat S, Khani H, et al. Cytotoxicity comparison of nanosilver coated gutta-percha with guttaflow and normal gutta-percha on L929 fibroblast with MTT assay[J]. *J Dent School*, 2011, 29(2): 62-68.
- [15] Lotfi M, Vosoughhosseini S, Ranjkesh B, et al. Antimicrobial efficacy of nanosilver, sodium hypochlorite and chlorhexidine gluconate against *Enterococcus faecalis*[J]. *Afr J Biotechnol*, 2011, 10(35): 6679-6803.
- [16] Abbasipour F, Akheshteh V, Rastqar A, et al. Comparing the effects of mineral trioxide aggregate and calcium enriched mixture on neuronal cells using an electrophysiological approach[J]. *Iran Endod J*, 2012, 7(2): 79-87.
- [17] Samiei M, Aghazadeh M, Lotfi M, et al. Antimicrobial efficacy of mineral trioxide aggregate with and without silver nanoparticles[J]. *Iran Endod J*, 2013, 8(4): 166-170.
- [18] Jonaidi-Jafari N, Izadi M, Javid P. The effects of silver nanoparticles on antimicrobial activity of pro-root mineral trioxide aggregate (MTA) and calcium enriched mixture (CEM)[J]. *J Clin Exp Dent*, 2016, 8(1): e22-e26.
- [19] Salerno C, Pascale M, Contaldo M, et al. *Candida*-associated denture stomatitis[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2011, 16(2): e139-e143.
- [20] Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and etiology of denture stomatitis[J]. *J Prosthodont*, 2011, 20(4): 251-260.
- [21] Navabi N, Gholamhoseinian A, Baghaei B, et al. Risk factors associated with denture stomatitis in healthy subjects attending a dental school in Southeast Iran[J]. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2013, 13(4): 574-580.
- [22] Chandra J, Mukherjee PK, Leidich SD, et al. Anti-

- fungal resistance of candidal biofilms formed on denture acrylic *in vitro*[J]. J Dent Res, 2001, 80(3): 903-908.
- [23] Rowan R, McCann M, Kavanagh K. Analysis of the response of *Candida albicans* cells to silver (I) [J]. Med Mycol, 2010, 48(3): 498-505.
- [24] Acosta-Torres LS, Mendieta I, Nuñez-Anita RE, et al. Cytocompatible antifungal acrylic resin containing silver nanoparticles for dentures[J]. Int J Nanomedicine, 2012, 7: 4777-4786.
- [25] Monteiro DR, Gorup LF, Takamiya AS, et al. Silver distribution and release from an antimicrobial denture base resin containing silver colloidal nanoparticles[J]. J Prosthodont, 2012, 21(1): 7-15.
- [26] Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants[J]. New Engl J Med, 2004, 350(14): 1422-1429.
- [27] Schmalzried TP, Amstutz HC, Au MK, et al. Etiology of deep sepsis in total hip arthroplasty. The significance of hematogenous and recurrent infections[J]. Clin Orthop Relat Res, 1992(280): 200-207.
- [28] Zheng Y, Li J, Liu X, et al. Antimicrobial and osteogenic effect of Ag-implanted titanium with a nanostructured surface[J]. Int J Nanomedicine, 2012, 7: 875-884.
- [29] Passos SP, Gressler May L, Faria R, et al. Implant-abutment gap versus microbial colonization: clinical significance based on a literature review[J]. J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater, 2013, 101(7): 1321-1328.
- [30] Antoci V Jr, Adams CS, Parvizi J, et al. The inhibition of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation by vancomycin-modified titanium alloy and implications for the treatment of periprosthetic infection[J]. Biomaterials, 2008, 29(35): 4684-4690.
- [31] Vester H, Wildemann B, Schmidmaier G, et al. Gentamycin delivered from a PDLA coating of metallic implants: *in vivo* and *in vitro* characterisation for local prophylaxis of implant-related osteomyelitis[J]. Injury, 2010, 41(10): 1053-1059.
- [32] Zhao L, Wang H, Huo K, et al. Antibacterial nanostructured titania coating incorporated with silver nanoparticles[J]. Biomaterials, 2011, 32(24): 5706-5716.
- [33] Flores CY, Diaz C, Rubert A, et al. Spontaneous adsorption of silver nanoparticles on Ti/TiO₂ surfaces. Antibacterial effect on *Pseudomonas aeruginosa*[J]. J Colloid Interface Sci, 2010, 350(2): 402-408.
- [34] Matsubara VH, Igai F, Tamaki R, et al. Use of silver nanoparticles reduces internal contamination of external hexagon implants by *Candida albicans*[J]. Braz Dent J, 2015, 26(5): 458-462.
- [35] Tufekci E, Dixon JS, Gunsolley JC, et al. Prevalence of white spot lesions during orthodontic treatment with fixed appliances[J]. Angle Orthod, 2011, 81(2): 206-210.
- [36] Sonesson M, Bergstrand F, Gizani S, et al. Management of post-orthodontic white spot lesions: an updated systematic review[J]. Eur J Orthod, 2017, 39(2): 116-121.
- [37] Guzmán-Armstrong S, Chalmers J, Warren JJ, et al. White spot lesions: prevention and treatment[J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2010, 138(6): 690-696.
- [38] Wang X, Wang B, Wang Y. Antibacterial orthodontic cement to combat biofilm and white spot lesions [J]. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2015, 148(6): 974-981.
- [39] Metin-Gürsoy G, Taner L, Akca G. Nanosilver coated orthodontic brackets: *in vivo* antibacterial properties and ion release[J]. Eur J Orthod, 2017, 39(1): 9-16.
- [40] Abadi MF, Mehrabian S, Asghari B, et al. Silver nanoparticles as active ingredient used for alcohol-free mouthwash[J]. GMS Hyg Infect Control, 2013, 8(1): Doc05.
- [41] Yang JY, Huang CY, Chuang SS, et al. A clinical experience of treating exfoliative wounds using nanocrystalline silver-containing dressings (Acticoat)[J]. Burns, 2007, 33(6): 793-797.

(本文编辑 胡兴戎)