

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2017.03.011

· 综述 ·

氢氧化钙封药载体的研究进展

李文妙 综述; 朴正根 审校

暨南大学医学院口腔医学系, 广东 广州(510632)

【摘要】 氢氧化钙是近年临床上应用广泛的根管消毒剂,因其封药载体的不同,所产生的药效也存在差异。常用的氢氧化钙封药载体分水溶性、黏性和油性,探讨不同载体对氢氧化钙抗菌性能的影响是近年来的研究热点。本文就氢氧化钙封药载体的研究现状进行综述。

【关键词】 氢氧化钙; 封药; 载体; 抗菌性; 根管消毒剂

【中图分类号】 R783.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2017)03-192-04

【引用著录格式】 李文妙, 朴正根. 氢氧化钙封药载体的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2017, 25(3): 192-195.

Progress in the study of calcium hydroxide in different vehicles LI Wen-miao, PIAO Zheng-gen. Department of Stomatology, School of Medicine, Jinan University, Guangzhou 510632, China

Corresponding author: PIAO Zheng-gen, Email: pzg430@126.com, Tel: 0086-20-85220266

【Abstract】 Calcium hydroxide is widely used as disinfectant of root canals recently. The vehicle is a substance which is added into calcium hydroxide to form a paste. It can be classified into water soluble, viscous and oily. Different vehicles for calcium hydroxide may produce different disinfectant effects. Searching for an ideal vehicle for calcium hydroxide is a hot research topic in recent years. This article will make a review on progress in the study of calcium hydroxide in different vehicles.

【Key words】 Calcium hydroxide; Intracanal medication; Vehicle; Antibacterial activity; Disinfectant of root canals

氢氧化钙是近年来临床常用的根管消毒剂。纯净的氢氧化钙为白色粉末,不易导入根管内发挥作用,且不能离解生成具有杀菌作用的 Ca^{2+} 和 OH^- 。临床上用各种赋形剂作为载体形成氢氧化钙糊剂。赋形剂因各自的理化性质特点对药物离子的溶解速率、释放的持续时间、渗入牙本质小管的能力及其对渗透细菌生物膜的作用各有差异,不同载体自身的抗菌性、流动性和操作性等也存在差别,从而影响氢氧化钙在根管内的抗菌效果以及根管治疗的预后情况^[1]。常用的氢氧化钙载体分水溶性、黏性和油性。载体的流动性大、内部

分子之间的相互作用小时,其粘度低,则离子扩散速度快。粘度越高的载体其分子量越高,则延长了氢氧化钙的吸收时间,但能维持较长时间的高pH值环境。因此,可以认为载体对离子的溶解和扩散影响能力依次是水溶性>黏性>油性,而载体维持氢氧化钙在高pH值的持续时间由长到短依次是水溶性<黏性<油性。本文针对近年来氢氧化钙封药载体的研究现状综述如下。

1 水溶性载体

水溶性载体(aqueous vehicles)由水溶性的小分子物质组成,主要包括蒸馏水、生理盐水、次氯酸钠溶液、氯己定溶液等。

生理盐水或蒸馏水是最早的氢氧化钙载体。氢氧化钙在水溶液中可以解离出 Ca^{2+} 和 OH^- ,使环境pH值迅速达到12.5,但维持高pH值和离子持续释放的时间不超过15天^[1]。在氢氧化钙水溶液中

【收稿日期】 2016-05-04; **【修回日期】** 2016-06-16

【基金项目】 中国科学院再生生物重点实验室开放课题(KLRB201217)

【作者简介】 李文妙, 医师, 在读硕士研究生, Email: soyyale@126.com

【通讯作者】 朴正根, 副教授, 博士, Email: pzg430@126.com

能检测到pH值迅速升高,但将氢氧化钙糊剂导入根管后,环境中的pH值在第7天时为8.5,第14天时为8.2^[2]。Shetty等^[3]认为生理盐水为载体的氢氧化钙糊剂使根管环境中pH值迅速升高,接着Ca²⁺与溶液中存在的CO₃²⁻形成不溶性的碳酸钙将堵塞牙本质小管,从而阻碍离子的扩散。

次氯酸钠(NaClO)是广谱抗菌药,对细菌、孢子、真菌和病毒都有杀灭作用,与氢氧化钙结合可扩大其抗菌谱^[4]。氢氧化钙在水溶液中解离后形成中强碱,NaClO溶液本身为弱酸盐,二者的结合不会降低氢氧化钙的pH值,相反,NaClO溶液中可继续释放OH⁻和ClO⁻,ClO⁻可与氨基酸发生氯化反应降解氨基酸并破坏细胞膜。NaClO与氢氧化钙对组织分解具有协同作用,二者结合将获得更强的组织溶解能力^[4,5]。

氯己定(洗必泰,CHX)抗菌作用强,对抗G⁺或G⁻菌及真菌均有效。其作用机制主要表现在:迅速在微生物的细胞表面吸附,破坏胞膜而使胞浆成分渗漏,并能抑制细菌脱氢酶的活性,高浓度的洗必泰能凝聚菌体的胞浆成分。有研究表明CHX的主要活性基团是含6个碳原子的己烷所构成的亚甲基,其终末分支基团能增强粘附力。CHX对悬浮状态的粪肠球菌有良好的抗菌效果,但其渗透性较弱而无法全部杀灭生物膜中的粪肠球菌^[6]。Saatchi等^[7]认为用洗必泰调和的氢氧化钙糊剂抑制粪肠球菌的作用不明显。Kazempoor等^[8]研究发现CHX调制的氢氧化钙糊剂pH值明显低于生理盐水氢氧化钙糊剂,他们认为氢氧化钙在CHX中不会丧失它的抗菌性能,但与CHX的阳离子之间相互作用,可能会降低OH⁻的浓度,使pH值下降。

2 黏性载体

黏性载体(Viscous vehicles)由水溶性的较大分子量物质组成,主要包括甘油、丙二醇、聚乙二醇、壳聚糖等。配制氢氧化钙糊剂时不能忽略黏性载体的浓度。

甘油对人体无毒副作用,溶解有机和无机药物的性能优于乙醇和水,防腐,化学活性小,结合氢氧化钙并不影响其性质。在黏性载体中,多数临床医生会选择甘油,其调拌的糊剂易于成团且具有黏附性,流动性好,治疗后易被清除。氢氧化钙甘油糊剂导入后大多数的样本能达到充填致密的状态,充填空隙低于1/4,并且半数的样本能完全充满根尖部。甘油可破坏氢氧化钙原有的晶体

结构,形成甘油-氢氧化钙分子结构,从而提高氢氧化钙的溶解度,增加糊剂的流动性,增强OH⁻渗入牙本质小管的能力^[9]。甘油作为载体时最有效的抗菌浓度为100%^[10]。

丙二醇具有良好的防腐性,有一定控制感染的功能,且无组织毒性。其吸水性能佳,粘稠度适中,可通过有效控制OH⁻的扩散,避免氢氧化钙与环境中的或组织分解产生的CO₂结合,维持根管的强碱性环境^[3]。35%浓度的丙二醇调制的氢氧化钙糊剂可得到最理想的pH值^[11]。丙二醇作为载体对抗变形链球菌、粪肠球菌和大肠杆菌的最佳浓度分别为50%、25%和50%^[10]。氢氧化钙丙二醇糊剂在封药7天后对抗根管内的粪肠球菌具有最理想的效果^[12]。

聚乙二醇无毒,是很好的溶剂和增溶剂。由于其分子量较大、粘度较大,使氢氧化钙缓慢持续释放离子,从而延长了环境中杀菌离子的存在时间。25%浓度的聚乙二醇作为氢氧化钙载体能达到对抗变形链球菌和大肠杆菌最佳效果^[10]。

壳聚糖是一种带有正电荷的高分子聚合物,含葡萄糖胺和N-乙酰葡萄糖胺的共聚物,与人体的氨基多糖近似,可被人体吸收利用,不与体液发生反应,不会引起组织的抗原抗体反应。它具有天然抗菌活性,能抑制白色念珠菌、粪肠球菌等^[13]。其抑菌机制^[14]为羧甲基壳聚糖的有效因子NH₃⁺可以与细菌细胞膜上的类脂、蛋白质复合物反应,使蛋白质变性,改变细胞膜的通透性,或者与细菌细胞壁(尤其是革兰阳性菌细胞壁较厚,结构紧密,含有丰富的磷壁酸)形成负电荷环境,它能损坏细胞壁的完整性,或使细胞壁趋于溶解,直至细胞死亡。壳聚糖能保留大量水分,具有较好的成膜性,成膜后具有良好的相容性和生物通透性,在缓释药物和靶向运送药物方面具有重要的研究价值。壳聚糖能长期促进钙离子的释放,在封药的前15天内钙离子的释放可从31.07%迅速上升至74.93%,并可维持氢氧化钙的碱性pH值在10.32约30天^[15]。研究证实^[16],氢氧化钙混合壳聚糖比混合生理盐水对抑制粪肠球菌和白色念珠菌的生长更加有效。

3 油性载体

油性载体(oily vehicles)由非水溶性的物质组成,主要包括樟脑对氯苯酚、聚硅氧烷油、二甲亚砜等。

樟脑对氯苯酚具有挥发性,表面张力低,水溶性良好,因而渗透性强,与氢氧化钙结合后可以增加氢氧化钙的渗透性。在混合的初期,两者形成弱盐对氯苯酚钙,在溶液中缓慢释放出对氯苯酚,并持续释放 OH^- ,以维持溶液的高pH值,氯苯酚的效能也可以持续较长时间,达到良好的抗菌性能。单独使用樟脑对氯苯酚对根尖有较强的刺激性,但与氢氧化钙调和成糊剂后的组织反应性能较好,且能有效减少术后疼痛^[17],可能是因为:一方面调和仅产生少量的氯苯酚,不足以产生毒性;另一方面氯苯酚和 OH^- 使组织变性,形成的物理屏障阻止了氯苯酚向组织进一步扩散,降低了对根尖周的毒性。樟脑对氯苯酚与氢氧化钙结合扩大了氢氧化钙的抗菌谱,特别是对需氧菌及兼性厌氧菌起到了很好的抑制作用^[18]。在对比不同赋形剂的氢氧化钙糊剂的抗粪肠球菌性能的实验^[19]中发现,在封药的第3天和第7天时,樟脑对氯苯酚载体组的抗菌性能远远优于其他水溶性或黏性载体组。

聚硅氧烷油是有机硅聚合物,具有稳定的生理惰性,是应用于很多领域的高级润滑油。目前临床上常见的碘仿氢氧化钙糊剂常以聚硅氧烷油作为载体。聚硅氧烷油具有润滑功能,可防止糊剂粘固,并可使氢氧化钙在溶解后持续发挥作用。其中的碘仿对于根管内检出率很高的细菌具有良好的抑制和杀灭作用^[20]。碘仿在与组织液或某些细菌产物接触后,在氧化酸的作用下释放出游离碘,而游离碘能有效地阻止白细胞游出并抑制化脓,减少炎症渗出,加速肉芽组织纤维化、类牙本质及类牙骨质组织增生,特别适用于脓性分泌物多、感染严重的根管消毒。Vitapex是成品的以聚硅氧烷油为载体的氢氧化钙和碘仿制剂,可促进根尖周病变中的骨形态发生蛋白2表达,而骨形态发生蛋白2是骨形成早期主要促进未分化的间充质细胞分化为成骨细胞的最关键因素^[21]。临床研究^[22]证实了Vitapex控制感染和促进根尖组织修复的能力。

二甲亚砜是强非质子极性化合物,可与极性或可极性的离子和中性分子结合,是有机物和无机物的优良溶剂^[23]。它全身毒性低,有膜渗透作用,表面张力低,能增强药物的输送和渗透作用。其吸湿性强,在20℃时相对湿度为60%,可吸收相当于本身重量70%的水分,不易挥发,与氢氧化钙混合成的糊剂不易干燥,给临床操作提供了

便利。与水任意比例混溶后水溶液呈弱碱性,且遇热稳定,长时间加热可少量降解为二甲基甲烷和甲基硫醇,碱性环境能抑制其降解反应的进行^[23]。同等条件下测得氢氧化钙-二甲亚砜饱和液的pH值高于氢氧化钙-蒸馏水饱和液,且二甲亚砜浓度越高,与氢氧化钙的饱和液pH值越高^[24]。它有局部神经阻滞作用,抗炎镇痛,从而降低根管治疗期间的急症发生率,曾有报道二甲亚砜和双氯芬酸并用治疗根尖周炎疗效显著^[25]。

目前尚没有一种完全理想的载体可以同时具有如下特点:①允许 Ca^{2+} 和 OH^- 均匀缓慢地释放,能促进氢氧化钙对牙本质小管的渗透作用,维持环境较高的pH值;②无毒或毒性低,组织相容性好,在诱导硬组织形成中无毒副作用;③与氢氧化钙具有协同抗菌作用,可以扩大氢氧化钙的抗菌谱;④不改变氢氧化钙良好的生物学特性,本身性质也不被氢氧化钙改变;⑤保持材料一定的稠度,提高其流动性,易于临床操作。有学者提出将几种赋形剂联合使用,以期获得更好的消毒效果。氢氧化钙药尖“ROEKO Calcium Hydroxide Plus Points”是牙胶尖型氢氧化钙制品,其主要成分包括52%氢氧化钙、42%古塔胶、氯化钠、表面活性剂以及着色剂。氢氧化钙药尖有别于传统载体调制的氢氧化钙糊剂,它将纯净的氢氧化钙粉末均匀地分布于牙胶基质中,相当于形成一个药物缓释装置,当遇到来自牙本质小管及根尖周的液体之后被活化解离出 Ca^{2+} 和 OH^- ,可使根管环境pH值迅速上升到12。其中的氯化钠和表面活性剂促进了 Ca^{2+} 和 OH^- 的解离和扩散能力。氢氧化钙药尖具备一定的强度与柔韧性,能遵循根管走向插入根管并达到根尖孔处,可更好地对根尖部消毒,又方便取出。然而,目前氢氧化钙药尖在根管内释放 Ca^{2+} 和 OH^- 的能力和维持碱性环境的能力都不及传统载体调制的氢氧化钙糊剂强^[26],对抗粪肠球菌和变形链球菌的能力亦稍逊于传统载体调制的氢氧化钙糊剂^[27]。氢氧化钙药尖为临床治疗提供了便利,但其抗菌性能还有待改进。

综合多种载体的优点,或者寻找性能更加完善的新型载体,在尽可能为临床治疗提供便利的基础上,制成高效抗菌、作用持续、方便储存和操作、成本较低的成品型根管消毒药物,是未来材料发展的趋势。随着氢氧化钙制剂在临床的应用越来越多,有关氢氧化钙封药载体的研究将日臻完善。

参考文献

- [1] Grover C, Shetty N. Evaluation of calcium ion release and change in pH on combining calcium hydroxide with different vehicles[J]. *Contemp Clin Dent*, 2014, 5(4): 434-439.
- [2] Eftekhar B, Moghimipour E, Eini E, et al. Evaluation of hydroxyl ion diffusion in dentin and injectable forms and a simple powder-water calcium hydroxide paste: an *In vitro* study[J]. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*, 2014, 9(3): e14029.
- [3] Shetty S, Manjunath MK, Tejaswi S. An in-vitro evaluation of the pH change through root dentin using different calcium hydroxide preparations as an intracanal medicament[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(10): ZC13-ZC16.
- [4] van der Waal SV, Connert T, Crielaard W, et al. In mixed biofilms *Enterococcus faecalis* benefits from a calcium hydroxide challenge and culturing[J]. *Int Endod J*, 2015, 9(3): 1-9.
- [5] 卢思贤. pH值对次氯酸钠冲洗液的抗菌性能以及软组织溶解性能的影响[D]. 山东大学, 2013: 28-29.
- [6] 王丽丽, 李娜, 李祥伟, 等. 粪肠球菌与复发性根尖周炎的相关性及其机制[J]. *国际口腔医学杂志*, 2015, (2): 199-202.
- [7] Saatchi M, Shokraneh A, Navaei H, et al. Antibacterial effect of calcium hydroxide combined with chlorhexidine on *Enterococcus faecalis*: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Appl Oral Sci*, 2014, 22(5): 356-365.
- [8] Kazemipour M, Tabrizizadeh M, Dastani M, et al. The effect of retreatment procedure on the pH changes at the surface of root dentin using two different calcium hydroxide pastes[J]. *J Conserv Dent*, 2012, 15(4): 346-350.
- [9] Alaçam T, Yoldaş HO, Gülen O. Dentin penetration of 2 calcium hydroxide combinations[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1998, 86(4): 469-472.
- [10] Nalawade TM, Bhat K, Sogi SHP. Bactericidal activity of propylene glycol, glycerine, polyethylene glycol 400, and polyethylene glycol 1000 against selected microorganisms[J]. *J Int Soc Prev Community Dent*, 2015, 5(2): 114-119.
- [11] Ordinola-Zapata R, Bramante CM, García-Godoy F, et al. The effect of radiopacifiers agents on pH, calcium release, radiopacity, and antimicrobial properties of different calcium hydroxide dressings[J]. *Micros Res Tech*, 2015, 78(7): 620-625.
- [12] 程瑞卿, 李军科, 陈惠珍. 氯化镧对根管内粪肠球菌抗菌效果的体外实验[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2012, 22(9): 518-520.
- [13] Del Carpio-Perochena A, Bramante CM, Duarte MA, et al. Chelating and antibacterial properties of chitosan nanoparticles on dentin[J]. *Restor Dent Endod*, 2015, 40(3): 195-201.
- [14] Shaik J, Garlapati R, Nagesh B, et al. Comparative evaluation of antimicrobial efficacy of triple antibiotic paste and calcium hydroxide using chitosan as carrier against *Candida albicans* and *Enterococcus faecalis*: An *In vitro* study[J]. *J Conserv Dent*, 2014, 17(4): 335-339.
- [15] Grover C, Shetty N. Evaluation of calcium ion release and change in pH on combining calcium hydroxide with different vehicles[J]. *Contemp Clin Dent*, 2014, 5(4): 434-439.
- [16] Shaik J, Garlapati R, Nagesh B, et al. Comparative evaluation of antimicrobial efficacy of triple antibiotic paste and calcium hydroxide using chitosan as carrier against *Candida albicans* and *Enterococcus faecalis*: An *In vitro* study[J]. *J Conserv Dent*, 2014, 17(4): 335-339.
- [17] Anjaneyulu K, Nivedhitha MS. Influence of calcium hydroxide on the post-treatment pain in Endodontics: A systematic review[J]. *J Conserv Dent*, 2014, 17(3): 200-207.
- [18] Vianna ME, Gomes BP, Sena NT, et al. *In vitro* evaluation of the susceptibility of endodontic pathogens to calcium hydroxide combined with different vehicles[J]. *Braz Dent J*, 2005, 16(3): 175-180.
- [19] 朱振亚, 宋砚斌, 潘伟伟, 等. 不同赋形剂氢氧化钙糊剂对离体牙根管内粪肠球菌抗菌性的研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, (13): 2923-2925.
- [20] Tan KS, Yu VS, Quah SY, et al. Rapid method for the detection of root canal bacteria in endodontic therapy[J]. *J Endod*, 2015, 41(4): 447-450.
- [21] Xia X, Man Z, Jin H, et al. Vitapex can promote the expression of BMP-2 during the bone regeneration of periapical lesions in rats[J]. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*, 2013, 31(4): 249-253.
- [22] 陈筑苏, 吴王喜, 刘激, 等. Vitapex诱导成人患牙根尖成形的疗效评价[J]. *广东牙病防治*, 2015, (6): 302-305.
- [23] Rowe RC, Sheskey PJ. 药用辅料手册[M]. 郑俊民, 译. 北京: 化学工业出版社现代生物技术与医药科技出版中心, 2005: 255-257.
- [24] 章建益, 吴佩玲, 张维新, 等. 氢氧化钙与二甲亚砜对粪肠球菌联合抗菌作用的实验观察[J]. *牙体牙髓牙周病学杂志*, 2006, 16(4): 208-212.
- [25] 王昆润. 二甲亚砜和双氯芬酸并用治疗根尖周炎[J]. *国外医学: 口腔医学分册*, 1999, 26(6): 365-365.
- [26] Sirén EK, Kerosuo E, Lavonius E, et al. Ca(OH)₂ application modes: *in vitro*, alkalinity and clinical effect on bacteria[J]. *Int Endod J*, 2014, 47(7): 628-638.
- [27] Atila-Pektaş B, Yurdakul P, Gülmez D, et al. Antimicrobial effects of root canal medicaments against *Enterococcus faecalis* and *Streptococcus mutans*[J]. *Int Endod J*, 2013, 46(5): 413-418.

(编辑 全春天, 李梅)