

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2019.05.002

· 专家论坛 ·

## 季铵盐化合物在生物医学材料中的应用进展

焦阳<sup>1</sup>, 陈吉华<sup>2</sup>

1. 解放军总医院第七医学中心口腔科, 北京(100700); 2. 军事口腔医学国家重点实验室, 口腔疾病国家临床医学研究中心, 陕西省口腔疾病重点实验室, 空军军医大学口腔医院修复科, 陕西 西安(710032)



【通信作者简介】 陈吉华, 空军军医大学教授, 博士生导师, 口腔修复学专家; 教育部“长江学者”特聘教授; 兼任中华口腔医学会副会长、IADR中国分会主席、中华口腔医学会口腔修复专委会主任委员等职。长期从事口腔修复学的临床、教学和科研工作, 擅长口腔固定义齿修复, 在口腔粘结技术、全瓷修复、高分子修复材料及仿生功能化材料研究方向上取得了显著成果。领衔团队获国家教育部优秀科技创新团队, 主持教育部“创新团队发展计划”并获滚动支持、获国家自然科学基金重点项目和重大国际合作项目各1项、面上项目7项以及“973”前期专项等课题; 发表SCI论文105篇, 单篇最高影响因子38.89; 获国家发明专利7项; 获省部级科技奖一等奖2项, 国家科技三等奖及军队成果二等奖各1项; 主编、主译、副主编专著和教材9部; 培养毕业研究生100余名; 指导研究生获得全军优秀博士学位论文两项、硕士一项。

【摘要】 微生物感染影响着全世界的人类。季铵盐类化合物同时具有抗细菌、抗真菌、抗病毒和抗基质金属蛋白酶和聚合功能, 利用其对生物材料进行改性可以在不影响材料本身理化性能的同时赋予其稳定的生物活性, 目前被广泛应用于研制功能性骨科材料、缝合线、敷料和牙科材料, 此思路成为最有前景的制备抗菌生物材料的策略之一。最近的研究发现, 季铵盐型抗菌单体具有细胞毒性, 因此, 探究其细胞毒性机制并在此基础上寻找可能的细胞保护措施对改善抗菌树脂基材料的生物安全性、拓展其临床应用具有重大的意义。此外, 进一步验证这些生物材料的临床有效性对于准确评估材料的临床应用前景尤为重要。本文将在文献回顾的基础上对季铵盐类化合物在生物医学材料中的应用进展及其生物毒性进行阐述。

【关键词】 季铵盐; 抗菌性; 骨科材料; 缝合线; 敷料; 牙科材料; 细胞毒性; 基质金属蛋白酶

【中图分类号】 R78 【文献标志码】 A 【文章编号】 2096-1456(2019)05-0280-07

【引用著录格式】 焦阳, 陈吉华. 季铵盐化合物在生物医学材料中的应用进展[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(5): 280-286.

**Recent advances in the application of quaternary ammonium compounds in biomedical materials** JIAO Yang<sup>1</sup>, CHEN Jihua<sup>2</sup>. 1. Department of Stomatology, 7<sup>th</sup> Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100700, China; 2. State Key Laboratory of Military Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Shanxi Key Laboratory of Oral Diseases, Department of Prosthodontics, School of Stomatology, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

Corresponding author: CHEN Jihua, Email: jhchen@fmmu.edu.cn, Tel: 0086-29-84776329

【Abstract】 Microbial infections affect people worldwide. Quaternary ammonium salts serve antibacterial, antifungal,

【收稿日期】2018-11-22; 【修回日期】2018-12-24

【基金项目】国家自然科学基金项目(81720108011, 81470773); 军事口腔医学国家重点实验室开放课题(2018KA02); 长江学者及创新团队发展计划(IRT13051)

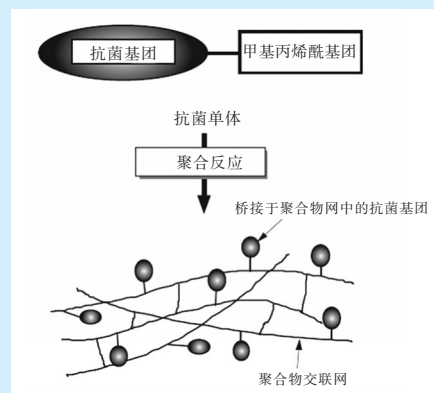
【通信作者】陈吉华, 主任医师, 博士, Email: jhchen@fmmu.edu.cn, Tel: 0086-29-84776329

antiviral, anti-matrix metalloproteinase and polymerization functions. While the modification of biomaterials with quaternary ammonium salts cannot affect the physical or chemical properties of the biomaterials, this process can confer them with stable biological activity. Currently, quaternary ammonium salts are widely used in the development of functional orthopedic materials, sutures, dressings and dental materials, and the idea of modifying biomedical materials with quaternary ammonium salts has become the most promising, e.g., for preparing antimicrobial biomaterials. Recent studies have found that quaternary ammonium salt-modified antimicrobial monomers are cytotoxic. Therefore, it is of great significance to explore the cytotoxic mechanism of quaternary ammonium salt-modified antimicrobial monomers and determine possible cytoprotective measures for improving the biological safety of these antimicrobial resin-based materials and expanding their clinical applications. In addition, further validation of the clinical efficacy of these biomaterials is particularly important for accurately evaluating the clinical prospects of these biomaterials. Based on a literature review, this paper summarizes the applications and toxicity of biomedical materials modified with quaternary ammonium salts.

**【Key words】** Quaternary ammonium compound; Antibacterial; Orthopedics-related materials; Sutures; Wound dressings; Dental materials; Cytotoxicity; Matrix metalloproteinase

微生物感染是世界范围内人类健康的重大挑战之一。据统计,仅在2013年传染病就导致920万人死亡(约占所有死亡人数的17%),其中大多数与生物膜形成有关<sup>[1]</sup>。为了消灭病原微生物,抗生素和消毒剂被研制出来<sup>[2]</sup>。然而,抗生素和消毒剂的广泛使用已导致耐药菌株的出现,严重威胁人类的健康。国内外学者在抗菌材料的研制方面进行了深入的研究,目前常见的赋予生物材料以抗菌性能的方法主要有三种:即直接添加有机抗菌剂、包裹无机抗菌剂、以及“可聚合抗菌剂”即通过抗菌单体将抗菌组分交联固定于生物材料表面或基质中<sup>[3]</sup>。利用无机或有机抗菌剂进行抗菌改性都是依赖于抗菌成分的溶出,因此具有抗菌效果短暂、降低机械性能、影响色彩稳定性,和分解产生毒性物质等缺点<sup>[4]</sup>。而抗菌单体作为一种功能性单体不会从材料中溶出,因此不但具有持久的抗菌功能,同时不会对材料本身的各方面性能带来不利影响。与其他方法相比,通过抗菌单体方法在聚合物中加入季铵基团是制备抗菌生物材料的最有前途的策略之一<sup>[5]</sup>。使用季铵盐化合物作为防腐剂和消毒剂的历史,可追溯到20世纪30年代。在结构上,季铵盐化合物由含氮(N<sup>+</sup>)的化合物组成,其中N原子通过共价键连接到四个不同的基团。代表式是N<sup>+</sup>R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>X,其中R可以是氢原子、普通烷基或用其他官能团取代的烷基,X代表阴离子,最常见的是卤化物阴离子。大多数季铵盐化合物主要由氯盐或溴盐组成,而碘盐的溶解度普遍较低。与其他抗菌剂相比,季铵盐化合物具有渗透性好、生物相容性好、化学性质稳定等优点,目前,被广泛应用于工业、制药业等领

域<sup>[6]</sup>。而在医学领域,季铵盐化合物常被作为医疗杀菌消毒剂而用于医疗器械表面、皮肤黏膜口腔的消毒。目前,季铵盐抗菌生物材料可分为两类:一类是季铵盐型抗菌单体,即通过聚合基团可以结合为聚合物网络的一部分<sup>[7]</sup>(图1);另一类是填充到聚合物基质中的具有抗菌活性的填料颗粒<sup>[8]</sup>。本文旨在阐述季铵盐抗菌生物材料及其在生物医学领域的最新应用情况,并对其生物毒性加以描述,以助于了解季铵盐抗菌生物材料的应用现状,同时开发新型抗菌材料。



季铵盐型抗菌单体可以通过聚合基团结合为聚合物网络的一部分,不但具有持久的抗菌功能,同时不会对材料本身的各方面性能带来不利影响

图1 抗菌单体与传统单体发生聚合反应,进而将抗菌基团桥接固定于聚合物交联网络中

Figure 1 Schematic illustration of the use of quaternary ammonium compounds in antimicrobial biomedical materials

## 1 季铵盐化合物的生物活性

季铵盐型抗菌高分子中具有带正电的氮原子,目前的研究认为其抗菌功能基于阳离子固定机理<sup>[9]</sup>。带有正电荷的季铵盐单体与带有负电荷的细菌接触后可增加细胞渗透压。季铵盐单体与细菌接触后能够穿过细胞壁并与细胞膜绑定,破坏细胞膜结构,导致胞质成分外漏,引起细菌死亡。此外,季铵盐类化合物还对多种真菌、病毒具有杀灭作用。当季铵盐单体聚合于生物材料中后,暴露于其表面的阳离子季铵基团可以与带负电的细菌发生静电作用,导致细菌表面电荷分布的紊乱,细菌细胞膜的破裂,胞内DNA、RNA等物质的泄漏,最终发生死亡<sup>[10]</sup>。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)因其需要锌和钙等金属离子作为辅助因子而得名,在胶原基质的酶水解中具有高度活性,广泛参与人体内组织改建和许多疾病发生和进展如炎症、肿瘤等<sup>[11]</sup>。在牙本质粘接过程中被激活的牙源性的MMPs正是引起混合层中胶原纤维降解,进而导致本质粘接界面老化退变的主要原因之一<sup>[12]</sup>。研究显示,季铵盐化合物对MMPs有一定程度的抑制作用,例如季铵盐单体甲基丙烯酰氧十二烷基溴吡啶(methacryloyl oxydodecyl pyridinium bromide, MDPB)和甲基丙烯酰氧乙基-正十六烷基-二甲基氯化铵(methacryloxyethyl cetyl dimethyl ammonium bromide, DMAE-CB)溶液均对可溶性重组人源性MMP-9及牙本质内源性MMPs有抑制作用<sup>[13]</sup>。目前,季铵盐抗菌单体抑制MMPs活性的机理目前尚不清楚,学者推测其可能通过静电作用影响MMPs活性区域的构型,进而抑制其胶原水解功能。目前,对于季铵盐化合物对MMPs抑制作用的机理尚未明确,有学者推测可能与MMPs活性区域的构型的改变和活性的降低有关。

## 2 季铵盐化合物在骨科材料中的应用

据报道,骨科手术中,修复体周围感染的几率达到0.5%~5%。因此,在骨科生物材料中添加抗菌材料对于预防感染有着十分重要的意义。目前,在聚甲基丙烯酸甲酯(polymethyl methacrylic, PMMA)骨水泥中添加抗生素如庆大霉素,是预防全关节置换术后感染和治疗骨髓炎的金标准<sup>[14]</sup>。但是,其载有的抗生素在“初始爆发释放”之后,其后低水平释放甚至是低于抗生素的最低抑制浓度的长期低水平释放的抗菌作用较差,还可能导致

抗生素耐药菌株的产生。在一些文献中,报道了在骨水泥中添加季铵盐化合物以获得持续稳定的抗菌效果,同时不影响材料本身理化性能。Punyani等<sup>[15]</sup>利用自由基本体聚合技术研制了季铵盐化合物骨水泥,其具有广谱接触性抗菌作用。而且,该材料及其渗出液不会产生免疫反应和慢性炎症<sup>[16]</sup>。添加量达到质量分数15%对骨水泥的机械性能无显著影响。

与线性聚合物相比,树枝状聚合物作为抗菌剂具有许多优点:受控的合成过程产生具有明确结构的最终分子,提高产量,其特定的球形结构提供更高的表面官能团密度<sup>[17]</sup>。Abid等<sup>[18]</sup>将超支化季铵三丙二醇二丙烯酸酯(tripropylene glycol diacrylate, TPGDA)树枝状大分子添加到骨水泥中,其对多达 $10^8$  CFU/mL的常见医院获得性细菌,如大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌都具有显著的接触性抗菌作用,并在30 d内具有持续的抗菌活性。

为了获得具有更强抗菌性能的骨科材料,有研究者将季铵盐化合物和纳米银离子联合使用<sup>[19]</sup>。这种策略是因其独特的抗菌特性对于骨科特别适用。在手术植入修复体后的最初6 h,损伤部位对细菌入侵和表面定植高度敏感,并被命名为“决定性时期”<sup>[20]</sup>。纳米银离子的初始爆发释放对最初的高感染风险提供了保护,而持续接触性抗菌作用有效预防了随后潜在感染。

## 3 季铵盐化合物在缝合线和敷料中的应用

细菌在敷料上的粘附和增殖会显著增加伤口感染的几率<sup>[21]</sup>。伤口敷料通常由双层结构组成,包括上部致密的“皮肤”层和较低的海绵层。虽然敷料被设计成保护伤口免受微生物侵害<sup>[22]</sup>,但敷料附近的伤口部位为细菌生长提供了有利的环境。为了防止感染为组织再生提供最佳环境,国内外学者在敷料的抗菌改性的研制方面进行了深入的研究<sup>[23]</sup>。目前,大部分抗菌敷料材料主要是通过静电纺丝产生的<sup>[24]</sup>。有学者报道了将小分子季铵盐化合物,如苯扎氯铵等加入到聚合物溶液中以获得抗菌纳米纤维的静电纺丝<sup>[25]</sup>。然而,这种方法会导致纤维直径减小以及季铵盐化合物的“初始爆发释放”。与通过离子吸附将季铵盐化合物附着在伤口敷料上相比,通过共价键将季铵基团固定在敷料表面上可以获得长期的抗菌作用。例如Yu等<sup>[26]</sup>通过巯基烯点击化学植入了的医用



抗菌角蛋白纤维。这种改性缝合线具有优异的抗菌活性和抗静电性能。添加季铵盐化合物“K21”缝合线和牙线对牙周病原体牙龈卟啉单胞菌和粪肠球菌具有显著的抗菌性能<sup>[27]</sup>。Liu等<sup>[28]</sup>发现与传统的轧烘工艺相比,采用轧烘工艺制备的季铵功能化棉织物表现出相对较高的抗菌效果。Kang等<sup>[29]</sup>报道了利用缩水甘油基三甲基氯化铵和纳米银离子共同改性棉纤维提高其抗菌作用。

4 季铵盐化合物在牙科材料中的应用

1994年,Imazato等<sup>[30]</sup>成功研发了一种季铵盐型抗菌单体MDPB,其结构中含有甲基丙烯基团,使其具有与常规甲基丙烯酸酯单体光引发聚合的能力,同时含季铵盐基团,它赋予MDPB抗菌活性,并在此基础上研发出目前国际上唯一商品化的牙科抗菌粘接系统。固化前,MDPB与普通季铵盐抗菌剂类似,具有高效的抗菌能力:其对于多种龋病发生发展相关的细菌实验及临床菌株如链球菌、乳酸杆菌等均有良好的抗菌作用(表1)<sup>[31]</sup>。

表1 MDPB对几种常见口腔致病菌的MIC和MBC  
Table 1 MIC and MBC of MDPB against several common oral pathogens

细菌	MDPB	
	MIC	MBC
变形链球菌 ATCC 25175	2.4	4.8
粘性放线菌 ATCC 15987	4.8	9.6
乳酸杆菌 ATCC 393	2.4	9.6
金黄色葡萄球菌 ATCC 29213	1.2	2.4
血链球菌 ATCC 10556	4.8	4.8
牙龈卟啉单胞菌 ATCC 33277	1.2	1.2
产黑普氏菌 ATCC 25261	2.4	9.6

注 MBC:最小杀菌浓度;MIC:最小抑菌浓度;MDPB:甲基丙烯酸氧十二烷基溴吡啶

此外,MDPB具有快速杀菌能力,含MDPB的牙本质粘接剂可以在30s内将细菌悬液中的细菌全部杀灭<sup>[30]</sup>。MDPB对于多种根管感染相关细菌如粪肠球菌,具核梭杆菌等的MBC值为7.81~62.5 μg/mL<sup>[32]</sup>。固化后,通过其甲基丙烯基团将MDPB交联于树脂基质中,材料表面暴露的季铵盐抗菌基团可以发挥持久的接触性抑菌作用。研究表明,接种于固化后的MDPB抗菌粘接剂试件表面的细菌,18h后活细菌的数目发生显著下降<sup>[30-32]</sup>。MDPB中的季铵盐基团为溴化吡啶,它赋予MDPB吡啶环中的N原子为SP<sup>2</sup>杂化,处于共轭体系中,

为具有芳香性的季铵盐,氮原子上的正电荷离域到整个共轭体系中,其正电性必然弱于脂肪族的季铵盐<sup>[33]</sup>。既然季铵盐的抗菌机理与其正电性密切相关,那么具有更强正电性的脂肪族季铵盐应该具有更优异的抗菌性能。为此,陈吉华等<sup>[33]</sup>合成了三种脂肪族的单官能度季铵盐单体并从中筛选出抗菌效果最佳的DMAE-CB。季铵盐单体DMAE-CB对多种龋病发生发展相关的细菌都具有高效的杀菌作用。研究表明,DMAE-CB对变形链球菌的MBC为4.8 μg/mL,在接触60s后内可以杀灭99%以上的细菌<sup>[34]</sup>。含有MAE-CB的改性粘接剂固化后具有接触性抑菌作用,且其抑菌作用在老化6个月不会发生显著降低<sup>[35]</sup>。此外,改性粘接剂能够抑制材料表面变形链球菌及混合细菌生物膜的形成,导致黏附细菌细胞膜完整性的破坏,葡糖基转化酶基因表达的下调<sup>[36]</sup>。

但是,此类单官能度季铵盐单体在与树脂基质发生反应时聚合率偏低、添加量超过质量分数3%时,会显著降低树脂或粘接剂的机械性能,表面电荷密度不能进一步提高致使材料抗菌作用有限,未聚合季铵盐单体很可能游离出去,会对周围组织产生刺激等。为了进一步提高季铵盐型抗菌单体的性能,一些学者研发了具有双聚合基团的季铵盐抗菌单体。陈吉华等<sup>[37]</sup>将两个甲基丙烯酸酯基团与一个季铵基团相连,开发出新型双聚合基季铵盐抗菌单体2-(甲基丙烯酸酯氧乙基)-正十二烷基-甲基溴化铵(2-methacryloxyethyl dodecyl methyl ammonium bromide,MAE-DB)和2-(甲基丙烯酸酯氧乙基)-正十六烷基-甲基溴化铵(2-methacryloxyethyl hexadecyl methyl ammonium bromide,MAE-HB)(表2)。在不影响粘接剂自身机械性能、生物安全性的前提下,与单聚合基季铵盐型抗菌单体相比,双聚合基季铵盐抗菌单体在牙科树脂材料中的添加比例更高,赋予改性材料更佳的抗菌性能<sup>[38-39]</sup>(图2)。

高分子纳米颗粒也被选作抗菌单体的载入途径。Beyth等<sup>[40]</sup>将质量分数1%制备的聚乙烯亚胺纳米颗粒混入多种类型复合树脂,抗菌实验显示实验树脂具有长期稳定的抗菌活性。此外,除流动型复合树脂外,材料改性后力学性能无明显下降,提示添加1wt%聚乙烯亚胺纳米颗粒可赋予复合树脂接触性抗菌活性,且对材料力学性能影响较小。

5 季铵盐化合物的生物毒性

季铵盐化合物的杀菌作用主要依赖于其季铵

表2 MAE-DB 和 MAE-HB 对几种常见口腔致病菌的  
MIC 和 MBC

Table 2 MIC and MBC of MAE-DB and MAE-HB against  
several common oral pathogens  $\mu\text{g/mL}$

细菌	MAE-DB		MAE-HB	
	MIC	MIC	MBC	MBC
变形链球菌 UA159	6.1	12.2	6.1	12.2
粘性放线菌 ATCC15987	6.1	12.2	24.4	48.8
嗜酸乳杆菌 ATCC393	6.1	12.2	3.1	6.2
金黄色葡萄球菌 ATCC29213	12.2	24.4	24.4	48.8
血栓性链球菌 ATCC6715	12.2	1.2	6.1	12.2
牙龈卟啉单胞菌 ATCC33277	6.1	12.2	6.1	12.2
产黑普氏菌 ATCC25261	6.1	12.2	6.1	12.2
粪肠球菌 ATCC29212	12.2	24.4	24.4	48.8

注 MBC: 最小杀菌浓度; MIC: 最小抑菌浓度; MAE-DB: 2-(甲基丙烯酰氧乙基)-正十二烷基-甲基溴化铵; MAE-HB: 2-(甲基丙烯酰氧乙基)-正十六烷基-甲基溴化铵

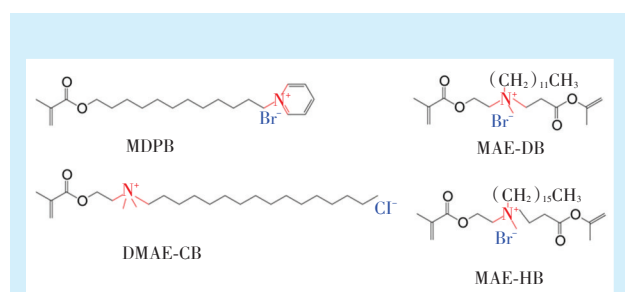


图2 常用季铵盐单体化学式

Figure 2 Chemical structures of representative quaternary ammonium compounds in antimicrobial biomedical materials

基团。当季铵盐单体聚合于生物材料中后,暴露于其表面的阳离子季铵基团可以与带负电的细菌发生静电作用,导致细菌表面电荷分布的紊乱,细菌细胞膜的破裂,最终发生死亡<sup>[8]</sup>。由于真核细胞的细胞膜成分与细菌相似,也主要由磷脂双分子层组成,因此推测季铵盐化合物继而引起真核细胞细胞膜的破裂和死亡。季铵盐抗菌单体除了季铵基团外,其还具有一个可聚合的甲基丙烯酰基团,可能成为其细胞毒性的另一来源。研究表明,常规牙科甲基丙烯酸酯类和丙烯酸酯类单体具有一定的细胞毒性作用<sup>[41]</sup>。目前的研究发现,与常规牙科单体类似,季铵盐型抗菌单体引起的细胞内氧化还原平衡的破坏是单体引起细胞毒性的重要机理之一。

在生物的代谢过程中,会产生超氧阴离子自由基、羟自由基和过氧化氢等一系列的活性氧(re-

active oxygen species, ROS)<sup>[42]</sup>。正常情况下,防御系统能够维持细胞内的氧化-还原系统处于一种动态平衡状态。然而,当活性氧大量产生,超越防御系统的保护能力时,或者当过氧化防御系统被破坏,不能发挥正常的保护作用时,细胞内的氧化还原平衡就会被打破,进而对细胞的正常功能造成不利影响。谷胱甘肽(glutathione, GSH)是抗氧化防御系统最主要的非酶类抗氧化剂,它广泛分布于机体各器官内,在维持细胞内氧化-还原平衡中起重要作用<sup>[42]</sup>。其组成中的半胱氨酸含有巯基-SH,能够与ROS发生氧化脱氢反应,进而消除ROS。季铵盐单体耗竭细胞内的GSH,细胞内过量的ROS积蓄,导致细胞内氧化-还原的动态平衡被打破,进而引起细胞的氧化应激状态。此外,季铵盐单体如DMAE-CB可以引起过氧化氢酶(catalase, CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)等抗氧化酶活性的变化<sup>[42]</sup>。这些酶类通过不同的方式来发挥清除ROS的作用,从而维持细胞内氧化-还原的平衡,保护细胞免受氧自由基的攻击。细胞内过量的ROS一方面通过相关的信号通路影响细胞正常的生理功能,导致细胞的凋亡坏死的发生;另一方面,ROS可以和细胞内的生物大分子包括DNA、蛋白质和脂质等发生反应,导致相关分子的变性。研究表明,季铵盐型抗菌单体中具有亲电作用的羰基也可能通过麦氏加成反应与DNA上的亲核中心直接发生反应,引起DNA损伤<sup>[42]</sup>。利用季铵盐型抗菌单体MDPB、DMAE-CB处理后,牙髓细胞胞浆中的ROS水平会显著上升,继而发生DNA损伤,细胞周期阻滞,细胞凋亡和坏死<sup>[43-44]</sup>。

基于这些研究结果,为了拮抗单体的细胞毒性作用,许多学者研究了抗氧化剂对季铵盐单体的细胞毒性作用。研究发现,抗氧化剂如N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)对季铵盐单体的细胞毒性具有保护作用<sup>[41]</sup>。其中,关于NAC保护作用的研究最多也最为深入。目前,对于NAC对牙科单体细胞毒性保护作用机制的认识包括:①NAC分子结构中的巯基可以直接与ROS反应<sup>[41]</sup>;②细胞可以利用NAC合成GSH作用于ROS;③NAC可以激活NF- $\kappa$ B等信号通路,抑制牙科单体引起的炎症反应,促进细胞增殖<sup>[41]</sup>;④NAC是一种亲电物质,可以通过麦氏加成反应,与季铵盐单体发生反应,生成低毒性的物质,同时降低细胞内单体的浓度,从而保护细胞<sup>[45-46]</sup>。

## 6 总 结

微生物感染影响着全世界的人类。季铵盐类化合物同时具有抗细菌、抗真菌、抗病毒和抗基质金属蛋白酶和聚合功能,利用其对生物材料进行改性可以赋予其稳定的生物活性,同时不显著影响材料的理化性能,目前被广泛应用于研制功能性骨科材料、缝合线、敷料和牙科材料。然而,最近的研究发现,季铵盐型抗菌单体具有细胞毒性,因此探究其细胞毒性机制对于开发新型季铵盐生物材料和拓展其临床应用具有重大的意义。

### 参考文献

- [1] Liu Y, Zhang L, Niu LN, et al. Antibacterial and remineralizing orthodontic adhesive containing quaternary ammonium resin monomer and amorphous calcium phosphate nanoparticles[J]. J Dent, 2018, 72: 53-63.
- [2] Wu YK, Cheng NC, Cheng CM. Biofilms in chronic wounds: pathogenesis and diagnosis[J]. Trends Biotechnol, 2018, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.10.011>
- [3] Muñoz-Bonilla A, Fernández-García M. Polymeric materials with antimicrobial activity[J]. Prog Polym Sci, 2012, 37(2): 281-339.
- [4] Imazato S, Ma S, Chen JH, et al. Therapeutic polymers for dental adhesives: loading resins with bio-active components[J]. Dent Mater, 2014, 30(1): 97-104.
- [5] Stewart CA, Finer Y. Biostable, antidegradative and antimicrobial restorative systems based on host-biomaterials and microbial interactions[J]. Dent Mater, 2018, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dental.2018.09.013>
- [6] Buffet-Bataillon S, Tattevin P, Bonnaure-Mallet M, et al. Emergence of resistance to antibacterial agents: the role of quaternary ammonium compounds - a critical review[J]. Int J Antimicrob Agents, 2012, 39(5): 381-389.
- [7] Zhang K, Baras B, Lynch CD, et al. Developing a new generation of therapeutic dental polymers to inhibit oral biofilms and protect teeth[J]. Materials (Basel), 2018, 11(9): 1747.
- [8] Jiao Y, Niu LN, Ma S, et al. Quaternary ammonium-based biomedical materials: state-of-the-art, toxicological aspects and antimicrobial resistance[J]. Prog Polym Sci, 2017, 71: 53-90.
- [9] Liu SY, Tonggu L, Niu LN, et al. Antimicrobial activity of a quaternary ammonium methacryloxy silicate-containing acrylic resin: a randomised clinical trial[J]. Sci Rep, 2016, 6: 21882.
- [10] Gou YP, Meghil MM, Pucci CR, et al. Optimizing resin-dentin bond stability using a bioactive adhesive with concomitant antibacterial properties and anti-proteolytic activities[J]. Acta Biomater, 2018, 75: 171-182.
- [11] Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry[J]. Circ Res, 2003, 92(8): 827-839.
- [12] Tezvergil-Mutluay A, Agee KA, Uchiyama T, et al. The inhibitory effects of quaternary ammonium methacrylates on soluble and matrix-bound MMPs[J]. J Dent Res, 2011, 90(4): 535-540.
- [13] Liu N, Li F, Chen YJ, et al. The inhibitory effect of a polymerisable cationic monomer on functional matrix metalloproteinases[J]. J Dent, 2013, 41(11): 1101-1108.
- [14] Mendel V, Simanowski HJ, Scholz HC, et al. Therapy with gentamicin-PMMA beads, gentamicin-collagen sponge, and cefazolin for experimental osteomyelitis due to *Staphylococcus aureus* in rats[J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2005, 125(6): 363-368.
- [15] Punyani S, Singh H. Synthesis, characterization, and antimicrobial properties of novel quaternary amine methacrylate copolymers[J]. J Appl Polym Sci, 2008, 107: 2861-2870.
- [16] Deb S, Doiron R, Di Silvio L, et al. PMMA bone cement containing a quaternary amine comonomer with potential antibacterial properties[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2008, 85(1): 130-139.
- [17] Kalomiraki M, Thermos K, Chaniotakis NA. Dendrimers as tunable vectors of drug delivery systems and biomedical and ocular applications[J]. Int J Nanomedicine, 2015, 11: 1-12.
- [18] Abid CKVZ, Jain S, Jackeray R, et al. Formulation and characterization of antimicrobial quaternary ammonium dendrimer in poly (methyl methacrylate) bone cement[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2017, 105(3): 521-530.
- [19] Hu F, Zhou Z, Xu Q, et al. A novel pH-responsive quaternary ammonium chitosan-liposome nanoparticles for periodontal treatment[J]. Int J Biol Macromol, 2018, 29: 1113-1119.
- [20] Hetrick EM, Schoenfisch MH. Reducing implant-related infections: active release strategies[J]. Chem Soc Rev, 2006, 35(9): 780-789.
- [21] Masini BD, Stinner DJ, Waterman SM, et al. Bacterial adherence to suture materials[J]. J Surg Educ, 2011, 68(2): 101-104.
- [22] Mogoşanu GD, Grumezescu AM. Natural and synthetic polymers for wounds and burns dressing[J]. Int J Pharm, 2014, 463(2): 127-136.
- [23] Dastjerdi R, Montazer M. A review on the application of inorganic nano-structured materials in the modification of textiles: focus on anti-microbial properties[J]. Colloids Surfaces B Biointerfaces, 2010, 79(1): 5-18.
- [24] Supaphol P, Suwantong O, Sangsanoh P, et al. Electrospinning of biocompatible polymers and their potentials in biomedical applications[J]. Adv Polym Sci, 2012, 246(1): 213-240.
- [25] Uykun N, Ergal I, Kurt H, et al. Electrospun antibacterial nanofibrous polyvinylpyrrolidone/cetyltrimethylammonium bromide membranes for biomedical applications[J]. J Bioact Compat Polym, 2014, 29(4): 382-397.
- [26] Yu D, Cai JY, Liu X, et al. Novel immobilization of a quaternary ammonium moiety on keratin fibers for medical applications[J]. Int J Biol Macromol, 2014, 70: 236-240.
- [27] Meghil MM, Rueggeberg F, El-Awady A, et al. Novel coating of surgical suture confers antimicrobial activity against *Porphyromonas gingivalis* and *Enterococcus faecalis*[J]. J Periodontol, 2015, 86(6): 788-794.

- [28] Liu Y, Ma K, Li R, et al. Antibacterial cotton treated with N-halamine and quaternary ammonium salt[J]. Cellulose, 2013, 20(6): 3123-3130.
- [29] Kang CK, Kim SS, Kim S, et al. Antibacterial cotton fibers treated with silver nanoparticles and quaternary ammonium salts[J]. Carbohydr Polym, 2016, 151: 1012-1018.
- [30] Imazato S, Kinomoto Y, Tarumi H, et al. Incorporation of antibacterial monomer MDPB into dentin primer[J]. J Dent Res, 1997, 76(3): 768-772.
- [31] Imazato S, Ebi N, Tarumi H, et al. Bactericidal activity and cytotoxicity of antibacterial monomer MDPB[J]. Biomaterials, 1999, 20(9): 899-903.
- [32] Imazato S, Ohmori K, Russell RR, et al. Determination of bactericidal activity of antibacterial monomer MDPB by a viability staining method[J]. Dent Mater J, 2008, 27(1): 145-148.
- [33] Xiao YH, Chen JH, Fang M, et al. Antibacterial effects of three experimental quaternary ammonium salt (QAS) monomers on bacteria associated with oral infections[J]. J Oral Sci, 2008, 50(3): 323-327.
- [34] Xiao YH, Ma S, Chen JH, et al. Antibacterial activity and bonding ability of an adhesive incorporating an antibacterial monomer DMAE-CB[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2009, 90(2): 813-817.
- [35] Li F, Chai ZG, Sun MN, et al. Anti-biofilm effect of dental adhesive with cationic monomer[J]. J Dent Res, 2009, 88(4): 372-376.
- [36] Li F, Chen J, Chai Z, et al. Effects of a dental adhesive incorporating antibacterial monomer on the growth, adherence and membrane integrity of *Streptococcus mutans*[J]. J Dent, 2009, 37(4): 289-296.
- [37] Yang YW, Huang L, Dong Y, et al. *In vitro* antibacterial activity of a novel resin-based pulp capping material containing the quaternary ammonium salt MAE-DB and portland cement[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e112549.
- [38] Yu F, Dong Y, Yu HH, et al. Antibacterial activity and bonding ability of an orthodontic adhesive containing the antibacterial monomer 2-methacryloxyethyl hexadecyl methyl ammonium bromide[J]. Sci Rep, 2017, 7: 41787.
- [39] Huang L, Yu F, Sun X, et al. Antibacterial activity of a modified unfilled resin containing a novel polymerizable quaternary ammonium salt MAE-HB[J]. Sci Rep, 2016, 6: 33858.
- [40] Beyth N, Hourri-Haddad Y, Baraness-Hadar L, et al. Surface antimicrobial activity and biocompatibility of incorporated polyethyleneimine nanoparticles[J]. Biomaterials, 2008, 29(31): 4157-4163.
- [41] Pei Y, Liu H, Yang Y, et al. Biological activities and potential oral applications of n-acetylcysteine: progress and prospects[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018: 2835787.
- [42] Schieber M, Chandel NS. ROS function in redox signaling and oxidative stress[J]. Curr Biol, 2014, 24(10): 453-462.
- [43] Jiao Y, Ma S, Wang Y, et al. Methacryloxyethyl cetyl ammonium chloride induces DNA damage and apoptosis in human dental pulp cells *via* generation of oxidative stress[J]. Int J Biol Sci, 2016, 12(5): 580-593.
- [44] Ma S, Shan LQ, Xiao YH, et al. The cytotoxicity of methacryloxyethyl cetyl ammonium chloride, a cationic antibacterial monomer, is related to oxidative stress and the intrinsic mitochondrial apoptotic pathway[J]. Brazilian J Med Biol Res, 2011, 44(11): 1125-1133.
- [45] Jiao Y, Ma S, Li J, et al. N-acetyl cysteine (NAC)-directed detoxification of methacryloxyethyl cetyl ammonium chloride (DMAE-CB) [J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0135815.
- [46] Ma S, Imazato S, Takahashi Y, et al. Mechanism of detoxification of the cationic antibacterial monomer 12-methacryloyloxydodecylpyridiniumbromide (MDPB) by N-acetyl cysteine[J]. Dent Mater, 2013, 29(12): 1219-1227.

(编辑 张琳,曾曙光)