

卡托普利预处理对自酸蚀粘接剂牙本质粘接持久性的影响

陈亚栋, 罗巧洁, 舒 畅, 李晓军, 李晓东

浙江大学医学院附属口腔医院 浙江大学口腔医学院 浙江省口腔疾病临床医学研究中心
浙江省口腔生物医学重点实验室, 浙江 杭州 310006

[摘要] 目的:通过卡托普利抑制金属基质蛋白酶的活性以提高粘接界面的稳定性。方法:采用不同浓度的卡托普利乙醇溶液和卡托普利乙醇/水溶液对人离体牙牙本质表面进行预处理,通过场发射扫描电镜观察卡托普利预处理对牙本质表面形貌的影响;在此基础上通过两种自酸蚀粘接剂对牙本质进行粘接,表征即刻粘接强度,并通过老化处理,评价卡托普利预处理对粘接持久性的影响。结果:扫描电镜结果提示,卡托普利溶液可以部分去除玷污层并暴露牙本质胶原。基于扫描电镜结果,选择0.15 g/mL卡托普利乙醇溶液(50%乙醇)处理30 s作为预处理条件,通过可乐丽菲露SE BOND进行牙本质粘接,即刻微拉伸强度从 (30.80 ± 4.70) MPa提升至 (37.48 ± 3.20) MPa($P < 0.05$);老化处理1年后,对照组微拉伸强度显著下降 $[(22.90 \pm 6.82)$ MPa, $P < 0.05$],而实验组微拉伸强度没有明显的变化 $[(36.56 \pm 5.10)$ MPa, $P > 0.05$]。用可乐丽菲露S³ BOND进行牙本质粘接,对照组的即刻微拉伸强度为 (31.33 ± 4.11) MPa,与实验组 (34.70 ± 4.07) MPa差异无统计学意义($P > 0.05$);老化处理1年后,实验组的微拉伸强度高于对照组[分别为 (32.36 ± 3.58) MPa和 (21.43 ± 6.27) MPa, $P < 0.05$]。结论:卡托普利预处理不仅可以提高自酸蚀粘接的即刻粘接强度,而且改善了粘接的持久性。



[关键词] 树脂粘接固定义齿;牙本质;持久性;胶原酶抑制剂;卡托普利;混合层

[中图分类号] R783.3 [文献标志码] A

Effect of captopril pretreatment on the dentin bonding durability of self-etch adhesive

CHEN Yadong, LUO Qiaojie, SHU Chang, LI Xiaojun, LI Xiaodong (Stomatology Hospital, School of Stomatology, Zhejiang University School of Medicine & Clinical Research Center for Oral Diseases of Zhejiang province, Key Laboratory of Oral

收稿日期:2021-01-27 接受日期:2021-03-09

基金项目:“十三五”国家重点研发计划(2018YFC1105302);浙江省自然科学基金(Y18C100001);中央高校基本科研业务费专项资金资助(K20210292)

第一作者:陈亚栋,主治医师,主要从事牙质粘接机制探索和增强牙质粘接效果的新技术研究;E-mail:chenyd@zju.edu.cn;https://orcid.org/0000-0002-6125-9441

通信作者:李晓东,研究员,主要从事口腔种植、粘接修复、颅颌面骨修复功能材料以及牙周组织一体化再生领域临床难题的相关研究;E-mail:cisarli@zju.edu.cn;https://orcid.org/0000-0001-7970-9642

Biomedical Research of Zhejiang Province, Hangzhou 310006, China)

Corresponding author: LI Xiaodong, E-mail: cisarli@zju.edu.cn, <https://orcid.org/0000-0001-7970-9642>

[**Abstract**] **Objective:** To investigate the effect of captopril on the dentin bonding durability of self-etch adhesive. **Methods:** Different concentrations of captopril ethanol solutions or captopril ethanol/water solutions were prepared to pretreat dentin as primer for the self-etch adhesives. The surface morphology of the dentin was observed with scanning electron microscopy (SEM). Based on the morphology analysis, the pretreatment condition was selected and two self-etch adhesives were employed to evaluate the improvement effect of the captopril pretreatment on the dentin bonding durability. **Results:** SEM showed that the pretreatment of captopril ethanol solutions and captopril ethanol/water solutions were able to remove the smear lay and partially expose collagen matrix. According to the SEM results, the pretreating condition of 0.15 g/mL captopril ethanol/water solution with the pretreating time of 30 s was selected for further dentin bonding study. For Clearfil SEBOND system, the immediate bonding strength increased from (30.80 ± 4.70) MPa to (37.48 ± 3.20) MPa ($P < 0.05$). After one-year aging, the bonding strength of the control group decreased markedly [(22.90 ± 6.82) MPa, $P < 0.05$]; while the bonding strength of the captopril pretreated group kept steadily [(36.56 ± 5.10) MPa, $P > 0.05$]. For Clearfil S³ BOND system, there was no significant difference in the immediate bonding strength between the experimental group [(34.70 ± 4.07) MPa] and the control group [(31.33 ± 4.11) MPa]. But after one-year aging, the bonding strength of the experimental group was higher than that of the control group [(32.36 ± 3.58) MPa and (21.43 ± 6.27) MPa, $P < 0.05$]. **Conclusion:** The pretreatment with captopril ethanol/water solution increases the dentin bonding strength of the self-etch adhesive systems and also improves the bonding durability.

[**Key words**] Resin-bonded fixed denture; Dentine of tooth; Bonding durability; Collagenase inhibitor; Captopril; Hybrid layer

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50(2): 179-186.]

[**缩略语**] 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)

龋病是口腔领域最常见的疾病之一,其患病率高、危害大,被世界卫生组织列为继癌症、心血管疾病之后的第三大重点防治疾病^[1]。我国第四次全国口腔健康流行病学调查结果显示,12岁儿童恒牙龋患率为34.5%,5岁儿童乳牙龋患率为70.1%,且儿童患龋率呈现上升态势^[2-4]。目前,龋病治疗主要是去除患牙龋坏组织后,充填恢复牙齿原有形态和功能。随着材料科学和粘接技术的发展,复合树脂直接粘接修复已成为龋病充填治疗的首选方法。然而,目前在复合树脂粘接

方面,我们仍面临着巨大的挑战。相关统计显示,复合树脂充填五年失败率高达45%^[5]。因此,提高复合树脂对牙体组织(尤其是牙本质)的粘接强度和粘接持久性是牙体粘接领域亟待解决的问题。

牙本质是一个复相体系,有机成分占体积分数的30%~50%,水分占体积分数的20%左右。牙本质粘接通过粘接剂渗入到酸蚀脱矿后暴露的牙本质胶原间隙中,与牙本质胶原相互嵌合,通过形成牙本质粘接中特有的“混合层”结构来提供主

要的粘接作用力^[6]。由于混合层底部的脱矿牙本质基质具有强极性,目前的粘接剂都不能实现对脱矿牙本质胶原的完全包裹,导致在混合层内尤其是其底部存在大量牙本质胶原的暴露^[7-8]。这些裸露的胶原极易在内源性水解酶(MMP等)和外源性水解酶(细菌分泌的酶等)的作用下发生降解,导致混合层破坏,从而影响牙本质粘接的效果^[9-10]。研究表明,造成临床树脂填充物脱落的最主要原因在于混合层降解所导致的粘接界面破坏^[11]。因此,防止树脂-牙本质界面的降解,主要是防止混合层中裸露胶原纤维的降解,提高树脂-牙本质粘接界面的稳定性,一直是牙本质粘接领域的研究热点^[12]。

使用胶原酶抑制剂抑制胶原酶的活性是防止树脂-牙本质界面暴露、胶原纤维降解最直接有效的方法^[10,13]。卡托普利是一种非肽类的血管紧张素转化酶抑制剂^[14],可以抑制MMP-2和MMP-9的活性^[15-16],进而抑制胶原降解。课题组前期研究将卡托普利和Ⅱ型胶原酶共同应用于酸蚀后暴露的牙本质胶原表面,通过原子力显微镜观察发现,卡托普利具有抑制Ⅱ型胶原酶的作用^[17];进一步在酸蚀之后、粘接剂涂布之前使用卡托普利作为全酸蚀粘接的预处理剂,可以改善牙本质粘接的持久性^[18]。从化学结构角度看,卡托普利含有一个羧基,在一定的环境下表现出一定的酸性。受此启发,本研究将卡托普利作为自酸蚀粘接剂的预处理剂,通过增加牙本质表面的粗糙度以增加微机械锁合作用,同时作为胶原酶抑制剂保护胶原,探讨其在牙本质自酸蚀粘接体系中的作用。

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂

0.1%叠氮化钠为美国Amresco公司产品;卡托普利、无水乙醇为美国Sigma公司产品;六甲基二硅胺烷、磷酸为上海阿拉丁生化科技股份有限公司产品;氯化钠、氯化钾、氯化钙、二水磷酸二氢钠、九水硫化钠、尿素为国药集团化学试剂有限公司产品;可乐丽菲露SE BOND、可乐丽菲露S³ BOND为日本Kuraray公司产品;Z250树脂为美国3MESPE公司产品;ZAPIT套装为美国Dental Ventures of America公司产品。

体视显微镜(SZ61)为日本Olympus公司产

品;IsoMet LS低速精密切割机为美国Buehler公司产品;Nova nano 450场发射扫描电镜为美国FEI公司产品;Radii Plus LED光固化灯为澳大利亚SDI公司产品;微拉伸测试仪为美国Bisco公司产品;数显式游标卡尺为世达工具(上海)有限公司产品。

1.2 人离体牙收集和保存

经浙江大学医学院附属口腔医院伦理委员会批准(2018006),并经患者知情同意,收集因智齿冠周炎或正畸需要拔除的人第三磨牙、双尖牙。体视显微镜下挑选无隐裂、无龋坏的牙齿60颗,去除牙齿残留软组织,4℃下储存于0.1%叠氮化钠溶液中备用。

1.3 卡托普利预处理条件筛选

用慢速切割仪在冷却水下沿垂直牙长轴的方向进行切割,去除冠部牙釉质,暴露牙本质。体视显微镜下观察确认牙釉质完全去除。然后,平行于截面切除根方牙体组织,形成厚薄均一的1 mm薄片牙本质样本。牙本质样本表面依次使用500目、800目、1200目、2400目碳化硅砂纸抛光,去离子水超声清洗15 min,并储存于去离子水中,4℃下保存,备用。

将备用的样本随机分成9组($n=3$),分别进行如下处理:A组不做任何处理;B组用0.10 g/mL卡托普利乙醇溶液(100%乙醇)处理15 s;C组用0.10 g/mL卡托普利乙醇溶液(100%乙醇)处理30 s;D组用0.15 g/mL卡托普利乙醇溶液(100%乙醇)处理15 s;E组用0.15 g/mL卡托普利乙醇溶液(100%乙醇)处理30 s;F组用0.10 g/mL卡托普利乙醇溶液(50%乙醇)处理15 s;G组用0.10 g/mL卡托普利乙醇溶液(50%乙醇)处理30 s;H组用0.15 g/mL卡托普利乙醇溶液(50%乙醇)处理15 s;I组用0.15 g/mL卡托普利乙醇溶液(50%乙醇)处理30 s。经过上述方法制备各组样本依次经过37.5%、50.0%、70.0%、90.0%、100.0%乙醇溶液梯度脱水(每个梯度脱水10 min,其中100.0%乙醇溶液处理2次),并经过六甲基二硅胺浸泡3次(每次15 min),室温下干燥,通过场发射扫描电镜背散射模式观察样本表面形貌。根据预处理后样本表面形貌,筛选最优的卡托普利处理条件。

1.4 离体牙牙本质样本制备和卡托普利处理

将收集的离体牙40颗用慢速切割仪在冷却水下沿牙长轴垂直的方向进行切割,去除冠部牙

釉质,暴露牙本质。体视显微镜下观察确认牙釉质完全去除。牙本质样本表面使用500目碳化硅砂纸抛光,去离子水超声清洗15 min,并储存于去离子水中,4℃下保存,备用。

将制备的离体牙样本随机分成4组($n=10$),分别进行如下处理:

对照组1采用可乐丽菲露SE BOND两步法自酸蚀系统按照厂家指导说明进行常规粘接,冠方使用Z250树脂进行分层充填(每次充填不超过1 mm),Ratii Plus LED光固化灯以1500 MW/cm²的输出功率光照25 s。树脂充填至约5 mm厚度。

实验组1根据筛选结果,选用0.15 g/mL卡托普利乙醇溶液(50%乙醇)对样本处理30 s,然后再采用可乐丽菲露SE BOND两步法自酸蚀系统按照厂家指导说明进行常规粘接,冠方使用Z250树脂分层堆塑至约5 mm厚度。

对照组2采用可乐丽菲露S³ BOND一步法自酸蚀系统按照厂家指导说明进行常规粘接,冠方使用Z250树脂分层堆塑至约5 mm厚度。

实验组2根据筛选结果,选用0.15 g/mL卡托普利乙醇溶液(50%乙醇)对样本处理30 s,然后再采用可乐丽菲露S³ BOND一步法自酸蚀系统按照厂家指导说明进行常规粘接,冠方使用Z250树脂分层堆塑至约5 mm厚度。

将处理后的样本浸泡于37℃去离子水中24 h。然后取出样本,使用慢速切割仪在冷却水下垂直粘接面方向切割样本,制备成横截面面积约1.0 mm×1.0 mm,长度约8.0 mm的树脂-牙本质条状样本。将各组的树脂-牙本质样本随机分成两部分(每部分牙条数约为10条)。一部分进行即刻微拉伸测试,另一部分存放于酸碱度为6.50的人工唾液(6.8 mmol/L氯化钠溶液,5.4 mmol/L氯化钾溶液,8.3 mmol/L氯化钙溶液,5 mmol/L二水磷酸二氢钠溶液,0.046 mmol/L九水硫化钠溶液,17 mmol/L尿素溶液)中,每周更换一次,37℃老化1年后再进行微拉伸测试。

1.5 微拉伸测试仪测试树脂牙本质微拉伸强度

将树脂-牙本质样本的两端用ZAPIT套装固定于微拉伸夹具上,通过微拉伸测试仪对各组树脂-牙本质样本进行微拉伸测试,拉伸力加载速度为1 mm/min,直至样本断裂,记录样本断裂时微拉伸测试仪测得的载荷。断裂样本用数显式游标卡尺测量样本断裂面的长度和宽度,并计算样本的

横截面积。样本微拉伸强度(MPa)=断裂荷载(N)/样本横截面积(mm²)。

1.6 体视显微镜观察样本断裂面表面形貌确定断裂模式

在体视显微镜下观察经微拉伸测试后所有断裂样本断裂面的表面形貌,确定断裂模式。根据树脂-牙本质样本发生断裂部位的不同,将断裂模式分为混合断裂、界面断裂和内聚断裂。界面断裂指样本发生断裂部位在树脂-牙本质粘接的界面;内聚断裂指样本发生断裂的部位只在牙本质或树脂;混合断裂指样本断裂中既包含了界面断裂,也包含内聚断裂。

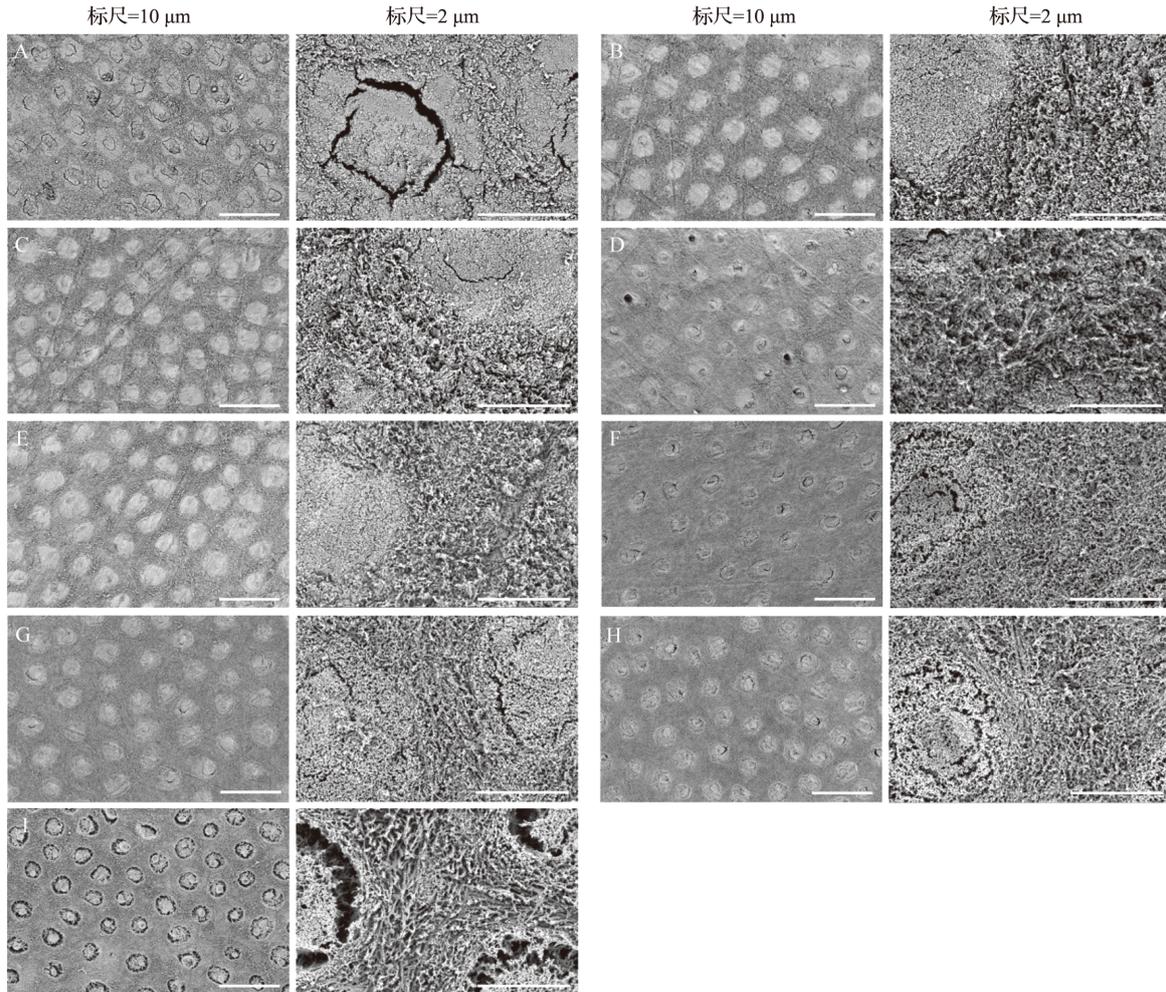
1.7 统计学方法

采用SPSS 20.0软件进行统计分析。采用重复测量检验比较不同组间及不同测试时间点样本拉伸强度。由于来自同一牙齿的样本可能存在一定相关性,并非完全独立,因此在重复测量检验过程中将来自同一牙齿的牙条作为一个随机效应变量放入模型矫正。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 卡托普利预处理牙本质表面变化

扫描电镜图片显示,未经卡托普利处理的牙本质表面(图1 A)牙本质小管完全被玷污栓堵塞,管间牙本质表面存在有机物和杂质(玷污层)覆盖。经过不同浓度、不同处理时间卡托普利乙醇(100%乙醇)溶液处理后的牙本质表面(图1 B~E)在低倍视野下表现出与未经处理的牙本质表面类似的形貌,牙本质小管依然被玷污栓完全堵塞;在高倍视野下牙本质表面有机物和杂质覆盖减少,管间牙本质未见脱矿暴露的胶原结构。经过0.10 g/mL卡托普利乙醇(50%乙醇)溶液处理15 s和30 s的牙本质表面(图1 F、G)牙本质小管内的玷污栓周边被部分溶解,管间牙本质呈现出略疏松的多孔结构,未见明显牙本质胶原结构。经过0.15 g/mL卡托普利乙醇(50%乙醇)溶液处理15 s的牙本质表面(图1 H)在低倍视野下与0.10 g/mL卡托普利乙醇(50%乙醇)溶液处理15 s和30 s的牙本质表面形貌类似;但在高倍视野下牙本质表面管间牙本质依稀可见少量暴露的牙本质胶原。经过0.15 g/mL卡托普利乙醇(50%乙醇)溶液处理30 s的牙本质表面(图1 I)可见牙本质小管内的玷



A: 未经卡托普利预处理; B: 0.10 g/mL卡托普利乙醇溶液(100%乙醇)处理15 s; C: 0.10 g/mL卡托普利乙醇溶液(100%乙醇)处理30 s; D: 0.15 g/mL卡托普利乙醇溶液(100%乙醇)处理15 s; E: 0.15 g/mL卡托普利乙醇溶液(100%乙醇)处理30 s; F: 0.10 g/mL卡托普利乙醇溶液(50%乙醇)处理15 s; G: 0.10 g/mL卡托普利乙醇溶液(50%乙醇)处理30 s; H: 0.15 g/mL卡托普利乙醇溶液(50%乙醇)处理15 s; I: 0.15 g/mL卡托普利乙醇溶液(50%乙醇)处理30 s.

图1 卡托普利预处理牙质表面扫描电镜图

Figure 1 Scanning electron microscope observation of captopril pretreated dentin surface

污栓进一步被溶解,管间牙本质呈现疏松的多空结构,可清晰地观察到网状排布的胶原纤维结构。结果提示,卡托普利溶液可以部分去除玷污层并暴露牙本质胶原。

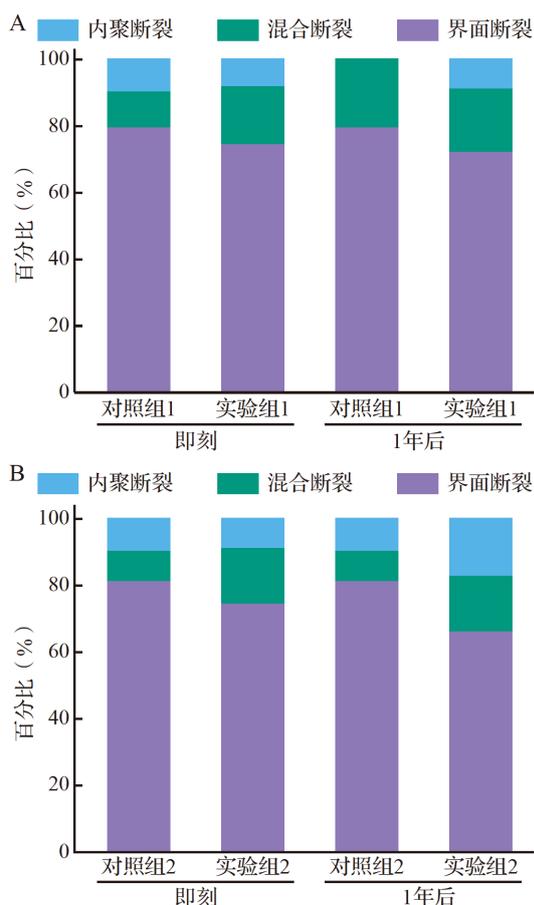
2.2 卡托普利预处理对自酸蚀粘接剂牙本质粘接的影响

用可乐丽菲露 SE BOND 进行牙本质粘接,对照组即刻微拉伸强度为(30.80 ± 4.70) MPa,实验组即刻微拉伸强度为(37.48 ± 3.20) MPa,差异有统计学意义($P < 0.05$)。经过1年的老化后,对照组微拉伸强度降为(22.90 ± 6.82) MPa,较其即刻粘接强度显著下降($P < 0.05$);实验组微拉伸强度为(36.56 ± 5.10) MPa,与其即刻粘接强度差异无统计学意义($P > 0.05$)。老化处理后,实验组的粘

接强度高于对照组($P < 0.05$)。断裂面分析结果显示各组断裂模式多为界面断裂(图2A)。

用可乐丽菲露 S³ BOND 进行牙本质粘接,对照组即刻微拉伸强度为(31.33 ± 4.11) MPa,实验组即刻微拉伸强度为(34.70 ± 4.07) MPa,差异无统计学意义($P > 0.05$)。经过1年的老化后,对照组微拉伸强度为(21.43 ± 6.27) MPa,实验组微拉伸强度为(32.36 ± 3.58) MPa,实验组高于对照组($P < 0.05$),且与实验组即刻微拉伸强度差异无统计学意义($P > 0.05$)。断裂面分析结果显示各组断裂模式多为界面断裂(图2B)。

上述结果提示,卡托普利预处理不仅提高了两种自酸蚀粘接的即刻粘接强度,而且改善了其粘接的持久性。



A:用可乐丽菲露 SE BOND 进行牙质粘接;B:用可乐丽菲露 S³ BOND 进行牙质粘接。

图2 牙质粘接即刻和1年后断裂面分析结果

Figure 2 Immediate and one year fractured surface failure analysis of dentin bonding with Clearfil SE BOND and Clearfil S³ BOND

3 讨论

大量研究表明,树脂-牙本质粘接强度会随着时间的推移逐渐下降,在临床上常表现为树脂填充物松动和脱落^[5]。造成这一现象最主要的原因是混合层的降解^[10]。混合层降解包括胶原纤维降解^[19-20]和粘接系统中亲水性成分降解^[21-22]。粘接剂中聚合物的塑性降解是单体内在属性^[23],因此,只有通过减少混合层中胶原纤维的降解,才能减少混合层降解的发生,提高粘接界面的稳定性。MMP是一个庞大的家族,是牙本质中存在的一种内源性酶,参与牙本质多种生理和病理过程中,其中在牙本质中被证实存在的有明胶酶 MMP-2、MMP-9,原酶 MMP-8,基质溶解素 MMP-3、MMP-22。牙本质胶原降解与牙本质中内源性的 MMP 息息相关^[24-26]。对于自酸蚀粘接系统来

讲,内源性 MMP 会在酸性单体作用下激活,降解暴露的牙本质胶原^[27]。内源性酶对胶原纤维的降解作用在粘接界面的破坏中起到了重要作用。

MMP 是一种钙离子和锌离子依赖的酶^[28]。MMP 在结构上存在催化活性区,该区域内有锌离子结合位点。这个锌离子结合位点在酶的催化作用中发挥至关重要的作用^[29-30]。卡托普利是一种血管紧张素转化酶抑制剂,其分子中的巯基能与 MMP 中锌离子结合,从而抑制 MMP 的活性^[31]。同时,卡托普利是一种无色透明的液体,可以解决使用氯己定导致牙齿染色美观问题。因此,本研究在自酸蚀粘接系统前应用卡托普利处理牙本质表面,发挥卡托普利对胶原酶的抑制作用。

本研究首先对卡托普利的预处理条件进行了筛选。卡托普利在水中的溶解度为 0.10 g/mL。为了提高卡托普利的浓度,并基于乙醇是牙本质粘接剂中常用的溶剂,选用 100%乙醇溶液和 50%乙醇溶液作为溶剂溶解卡托普利。经过 0.15 g/mL 卡托普利乙醇溶液(50%乙醇)处理 30 s 后的牙本质表面扫描电镜下可见牙本质小管充分打开,小管内的玷污栓溶解明显,尤其是管间牙本质呈现疏松的多孔结构,并且可以清晰地观察到网状排列的胶原纤维结构。此表面形貌与酸蚀-冲洗粘接系统中采用弱酸酸蚀后的牙本质表面类似,有利于后期粘接剂对胶原纤维的渗透。产生这种牙本质表面轻微脱矿的现象与卡托普利本身具有酸性有关。同时,50%乙醇为溶剂的卡托普利溶液对牙本质表面的这种脱矿作用明显优于 100%乙醇为溶剂的卡托普利溶液,这与乙醇的质子化能力低于水的质子化能力有关。此外,卡托普利处理时间延长或浓度增加均能增强其对牙本质表面的脱矿作用。粘接界面的形貌影响粘接的强度,粗糙的表面利于形成微机械锁合进而提高粘接强度。结果可见,卡托普利处理时间延长或浓度增加可使其酸蚀的效果增强。但过长的处理时间不适合椅旁操作以及粘接剂的渗透。本文资料显示,0.15 g/mL 卡托普利乙醇溶液(50%乙醇)处理 30 s 可溶解牙本质小管内的玷污栓并使管间牙本质呈现疏松的多空结构。作为酶抑制剂,卡托普利的的作用效果会在到达一定浓度后饱和。有研究显示,每毫克健康牙本质、非硬化牙本质及硬化牙本质中 MMP-8 和 MMP-9 的含量在纳克级别^[32]。本研究使用的卡托普利浓度均在抑制剂的饱和浓

度范围内,据此推测,其对MMP活性抑制没有差异。因此,本研究选用了0.15 g/mL卡托普利乙醇溶液(50%乙醇)处理30 s作为卡托普利处理的条件。

即刻微拉伸结果显示,卡托普利预处理后,两步法自酸蚀系统可乐丽菲露SE BOND和一步法自酸蚀系统可乐丽菲露S³ BOND的树脂-牙本质的即刻粘接强度都有了不同程度的提高。这种对树脂-牙本质即刻粘接强度的提升可能与卡托普利预处理对牙本质表面的轻微脱矿作用、形成疏松的多孔结构、促进后续粘接剂的渗透有关。经过1年的老化后,在两种牙本质粘接系统中,对照组出现了明显的树脂-牙本质粘接强度下降,而实验组中树脂-牙本质粘接强度保持在与即刻树脂-牙本质粘接强度相当。可能是卡托普利对胶原酶的抑制作用使混合层内牙本质胶原纤维降解减少,保证了粘接界面混合层的稳定性,提高了树脂-牙本质粘接的持久性。

综上,采用0.15 g/mL卡托普利乙醇溶液(50%乙醇)处理30 s不仅能提高自酸蚀粘接系统对树脂-牙本质粘接的即刻粘接强度,更能显著改善树脂-牙本质粘接的持久性。这为临床上因树脂-牙本质粘接界面混合层降解导致的牙本质粘接失败提供了一种易操作、有前景的解决方案。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] BAGRAMIAN R A, ARCIA-GODOY F G, VOLPE A R. The global increase in dental caries. A pending public health crisis[J]. *Am J Dent*, 2009, 22(1): 3-8.
- [2] DU M Q, LI Z, JIANG H, et al. Dental caries status and its associated factors among 3- to 5-year-old children in China: a national survey[J]. *Chin J Dent Res*, 2018, 21(3): 167-179.
- [3] QUAN J K, WANG X Z, SUN X Y, et al. Permanent teeth caries status of 12- to 15-year-olds in China: findings from the 4th National Oral Health Survey[J]. *Chin J Dent Res*, 2018, 21(3): 181-193.
- [4] 王 兴. 第四次全国口腔健康流行病学调查报告[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018.
WANG Xing. *Fourth national oral health epidemiologic survey report* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House 2018. (in Chinese)
- [5] KOPPERUD S E, TVEIT A B, GAARDEN T, et al. Longevity of posterior dental restorations and reasons for failure[J]. *Eur J Oral Sci*, 2012, 120(6): 539-548.
- [6] PASHLEY D H, TAY F R, BRESCHI L, et al. State of the art etch-and-rinse adhesives[J]. *Dental Mater*, 2011, 27(1): 1-16.
- [7] BRESCHI L, MAZZONI A, RUGGERI A, et al. Dental adhesion review: aging and stability of the bonded interface[J]. *Dent Mater*, 2008, 24(1): 90-101.
- [8] TJÄDERHANE L. Dentin bonding: can we make it last? [J]. *Oper Dent*, 2015, 40(1): 4-18.
- [9] PASHLEY D H, TAY F R, YIU C, et al. Collagen degradation by host-derived enzymes during aging[J]. *J Dent Res*, 2004, 83(3): 216-221.
- [10] LIU Y, TJÄDERHANE L, BRESCHI L, et al. Limitations in bonding to dentin and experimental strategies to prevent bond degradation[J]. *J Dent Res*, 2011, 90(8): 953-968.
- [11] BRESCHI L, MARAVIC T, CUNHA S R, et al. Dentin bonding systems: from dentin collagen structure to bond preservation and clinical applications[J]. *Dent Mater*, 2018, 34(1): 78-96.
- [12] FRASSETTO A, BRESCHI L, TURCO G, et al. Mechanisms of degradation of the hybrid layer in adhesive dentistry and therapeutic agents to improve bond durability—a literature review[J/OL]. *Dent Mater*, 2016, 32(2): e41-e53.
- [13] SHAILENDRA M, BHANDARI S, KULKARNI S, et al. Evaluation of indomethacin as matrix metalloproteinase inhibitor in human dentin[J]. *J Conserv Dent*, 2019, 22(6): 598.
- [14] DAVIS R, RIBNER H S, KEUNG E, et al. Treatment of chronic congestive heart failure with captopril, an oral inhibitor of angiotensin-converting enzyme[J]. *N Engl J Med*, 1979, 301(3): 117-121.
- [15] PRONTERA C, MARIANI B, ROSSI C, et al. Inhibition of gelatinase A (MMP-2) by batimastat and captopril reduces tumor growth and lung metastases in mice bearing Lewis lung carcinoma[J]. *Int J Cancer*, 1999, 81(5): 761-766.
- [16] OKADA M, KIKUZUKI R, HARADA T, et al. Captopril attenuates matrix metalloproteinase-2 and-9 in monocrotaline-induced right ventricular hypertrophy in rats[J]. *J Pharmacol Sci*, 2008, 108(4): 487-494.
- [17] ZHENG X, HU J, CHEN Y, et al. AFM study of the effects of collagenase and its inhibitors on dentine collagen fibrils[J]. *J Dent*, 2012, 40(2): 163-171.
- [18] 朱贇婕. 卡托普利和氯己定对牙本质黏结持久性影响的对比研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2013.
ZHU Yunjie. A comparative study of the effect of captopril and chlorhexidine on the strength and durability of dentin bonding[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2013. (in Chinese)
- [19] MAZZONI A, PASHLEY D H, NISHITANI Y, et al. Reactivation of inactivated endogenous proteolytic

- activities in phosphoric acid-etched dentine by etch-and-rinse adhesives[J]. *Biomaterials*, 2006, 27(25): 4470-4476.
- [20] DE MUNCK J, VAN DEN STEEN P E, MINE A, et al. Inhibition of enzymatic degradation of adhesive-dentin interfaces[J]. *J Dent Res*, 2009, 88(12): 1101-1106.
- [21] AIDA M, ODAKI M, FUJITA K, et al. Degradation-stage effect of self-etching primer on dentin bond durability[J]. *J Dent Res*, 2009, 88(5): 443-448.
- [22] SHOKATI B, TAM L E, SANTERRE J P, et al. Effect of salivary esterase on the integrity and fracture toughness of the dentin-resin interface[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2010, 94(1): 230-237.
- [23] AFAF K, BOUALEM S, KHACEM K, et al. Experimental analysis of the physical degradation of polymers-the case of polymethyl methacrylate[J]. *Frattura ed Integrità Strutturale*, 2020, 14(53): 66-80.
- [24] MUNCHOW E A, DA SILVA A F, PIVA E, et al. Development of an antibacterial and anti-metalloproteinase dental adhesive for long-lasting resin composite restorations[J]. *J Mater Chem B*, 2020, 8(47): 10797-10811.
- [25] ZHANG S C, KERN M. The role of host-derived dentinal matrix metalloproteinases in reducing dentin bonding of resin adhesives[J]. *Int J Oral Sci*, 2009, 1(4): 163-176.
- [26] ZHOU W, LIU S Y, ZHOU X D, et al. Modifying adhesive materials to improve the longevity of resinous restorations[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3): 723.
- [27] GIACOMINI M C, SCAFFA P M C, GONÇALVES R S, et al. Profile of a 10-MDP-based universal adhesive system associated with chlorhexidine: dentin bond strength and in situ zymography performance[J]. *J Mech Behav BioMed Mater*, 2020, 110: 103925.
- [28] ZITKA O, KUKACKA J, KRIZKOVA S, et al. Matrix metalloproteinases[J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(31): 3751-3768.
- [29] DHANARAJ V, YE Q Z, JOHNSON L L, et al. X-ray structure of a hydroxamate inhibitor complex of stromelysin catalytic domain and its comparison with members of the zinc metalloproteinase superfamily[J]. *Structure*, 1996, 4(4): 375-386.
- [30] BODE WMASKOS K. Structural studies on MMPs and TIMPs[J]. *Methods Mol Biol*, 2001, 151: 45-77.
- [31] JIN Y, HAN H C, LINDSEY M L. ACE inhibitors to block MMP-9 activity: new functions for old inhibitors [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007, 43(6): 664-666.
- [32] WANG D Y, ZHANG L, FAN J, et al. Matrix metalloproteinases in human sclerotic dentine of attrited molars[J]. *Arch Oral Biol*, 2012, 57(10): 1307-1312.

[本文编辑 余方沈敏]

· 学术动态 ·

潘冬立教授团队与姚玉峰教授团队合作成果揭示阿昔洛韦耐药单纯疱疹病毒的耐药潜伏新特点

2021年2月3日,《病毒学》(*Virology*)在线发表了浙江大学潘冬立教授团队、姚玉峰教授团队合作研究成果“Efficient establishment of reactivatable latency by an acyclovir-resistant herpes simplex virus 1 thymidine kinase substitution mutant with reduced neuronal replication”(https://doi.org/10.1016/j.virol.2021.01.016)。该研究首次利用实验室构建的TK基因点突变单纯疱疹病毒1型(HSV-1)病毒株V204G,揭示这个突变位点对阿昔洛韦(ACV)耐药的同时,还具有较弱的致病力以及较强的潜伏能力等表型特点,为临床上治疗TK点突变HSV-1提供了新的理论依据。

研究人员通过对一个鉴定为TKlow和TKaltered的ACV耐药突变HSV-1病毒株进行实验分析。具有这种突变的实验室衍生病毒V204G在体外小鼠三叉神经原代神经元以及小鼠体内三叉神经节中复制严重受损,但在非神经元细胞中几乎没有复制缺陷。该突变体与野生型HSV-1相比,致病力较弱,但却可以在小鼠体内有效地建立潜伏期,并具备高频率重新激活的能力,从而解释了该突变体在发病机制和重新激活中的临床表型。这项研究证实了一个新观点,即低水平的TK表达足以使HSV-1进行相对高水平的DNA复制、潜伏建立和再激活。具有耐药性,并仍保持致病性的这类突变病毒可能在ACV治疗期间被频繁选择,并造成严重的临床问题。这些结果强调了开发新的抗病毒药物的重要性和常规药物敏感性试验对选择合适疗法的必要性。

王帅帅博士为论文的第一作者。研究得到了国家重点研发计划、国家自然科学基金、浙江省自然科学基金和浙江省重点研发计划等资助。