

学校编码: 10384

分类号 _____ 密级 _____

学 号: 19320051301966

UDC _____

厦门大学
硕士 学位 论文

**锆基介孔材料的合成表征及其在根管充填
材料中的应用**

**Synthesis and Characterization of Zirconium Mesoporous
Materials and Its Application in Root Canal Sealer**

孙婧婧

指导教师姓名: 冯祖德 教授

专业名称: 材料学

论文提交日期: 2008 年 9 月

论文答辩日期: 2008 年 月

学位授予日期: 2008 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2008 年 9 月

厦门大学博硕士论文摘要库

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下, 独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果, 均在文中以适当方式明确标明, 并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外, 该学位论文为()课题(组)的研究成果, 获得()课题(组)经费或实验室的资助, 在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称, 未有此项声明内容的, 可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

- () 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于
年 月 日解密，解密后适用上述授权。
() 2. 不保密，适用上述授权。

(请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。)

声明人(签名)：

年 月 日

目 录

摘要	I
ABSTRACT	II
第一章 绪论	1
1.1 根管治疗术	1
1.2 常用根管封闭剂的种类、产品及性能	2
1.2.1 固体类根管充填材料	2
1.2.2 液体类材料	3
1.2.3 糊剂类根管充填材料	3
1.3 介孔材料作为缓释载体的研究现状	7
1.4 氧化锆介孔材料的合成机理研究	8
1.4.1 骨架机理及合成途径	8
1.4.2 静电匹配模板途径	9
1.4.3 中性模板途径	10
1.4.4 配位体辅助模板途径	10
1.5 本论文的研究目标和内容	12
参考文献	14
第二章 钛稳定介孔氧化锆材料的合成与表征	18
2.1 前言	18
2.2 实验部分	18
2.2.1 实验过程	18
2.2.2 样品表征	20
2.3 结果与讨论	20
2.3.1 合成条件的确定	20
2.3.2 性能表征	27
2.4 本章小结	33
参考文献	33
第三章 钙掺杂介孔氧化锆材料的制备及表征	36
3.1 前言	36
3.2 实验部分	36
3.2.1 实验过程	36
3.2.2 样品表征	37
3.3 实验结果与讨论	38

3.3.1 XRD 表征.....	38
3.3.2 光谱分析.....	39
3.3.3 室温荧光发射谱 (RTPL)	41
3.3.4 性能表征.....	43
3.4 本章小结	48
参考文献.....	49
第四章 介孔材料载药.....	51
4.1 前言	51
4.2 实验部分	51
4.3 结果与讨论	54
4.3.1 组装量分析	54
4.3.2 FTIR 表征	56
4.3.3 XRD 表征.....	57
4.3.4 UV-Vis 光谱分析	58
4.3.5 TG-DTA 分析.....	59
4.3.6 甲硝唑药物释放评价	60
4.4 本章小结	62
参考文献.....	62
第五章 基于磷酸钙骨水泥的可储存型根管充填糊剂	64
5.1 前言	64
5.2 实验部分	64
5.2.7 封闭性测试	67
5.3 结果与讨论	68
5.3.1 显影剂的选择及优化	68
5.3.2 可储存性分析	69
5.3.3 固化过程的物相分析	72
5.3.4 磷酸钙糊剂的封闭性能	73
5.3.5 MTT 实验结果及分析.....	74
5.3.6 药物缓释分析	75
5.4 本章小结	76
参考文献.....	76
第六章 主要结论与展望.....	78
攻读硕士期间发表的论文与专利.....	80
致 谢	81

Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English	II
Chapter I . Perface	1
1.1 Root Canal Therapy	1
1.2 Sorts and Products of Root Canal Sealer	2
1.2.1 Solid State Root Canal Sealer.....	2
1.2.2 Liquid State Root Canal Sealer	3
1.2.3 Root Canal Sealer	3
1.3 Application of Mesoporous Materials for Drug Delivery Carrier	7
1.4 Studies on Synthesis Mechanism of Mesoporous Zirconia	8
1.4.1 Skeleton Mechanism	8
1.4.2 Charge Density	9
1.4.3 Modified Neutral Mechanism.....	10
1.4.4 Ligand-Assisted Templating Mechanism	10
1.5 Major purpose and Content of This Work	11
References	14
Chapter II. Synthesis and Characterization of Mesoporous Zirconia Doped with Titanium	18
2.1 Introduction	18
2.2 Materials and Methods	18
2.2.1 Experimental Process	18
2.2.2 Characterization.....	19
2.3 Results and Discussion	20
2.3.1 Optimum Synthesis Conditions.....	20
2.3.2 Property Characterization.....	27
2.4 Summary	32
References	32
Chapter III. Synthesis and Characteriazation of Mesoporous Zirconia Doped with Calcium	35
3.1 Introduction	35
3.2 Materials and Methods	35

3.2.1 Experimental Process	35
3.2.2 Characterization.....	36
3.3 Results and Discussion	37
3.3.1 X-ray Diffraction Analysis	37
3.3.2 Spectral Analysis	38
3.3.3 Room Temperature Fluorescence Analysis	40
3.3.4 Property Characterization.....	42
3.4 Summary	48
References.....	49
Chapter IV. Drug Loaded Mesoporous Materials.....	51
4.1 Introduction	51
4.2 Materials and Methods	51
4.3 Results and Discussion	54
4.3.1 Drug Loading Analysis.....	54
4.3.2 Fourier Transfer-infrared Spectrometry.....	56
4.3.3 X-ray Diffraction Analysis	57
4.3.4 Ultraviolet-visible Spectrum Analysis.....	58
4.3.5 Thermogravimetric Analysis	59
4.3.6 Drug Release Evaluation	60
4.4 Summary	62
References.....	62
Chapter V. A Preservable Root Canal Paste Based on CPC.....	64
5.1 Introduction	64
5.2 Materials and Methods	64
5.3 Results and Discussion	64
5.3.1 Selection and Optimization of Radiopaque Media.....	68
5.3.2 Storability Analysis.....	69
5.3.3 Phase Evolution of Calcium Phosphate-Based Paste	72
5.3.4 Sealing Property of Calcium Phosphate-Based Paste	73
5.3.5 MTT Assay	74
5.3.6 Drug Release Evaluation	75
5.4 Summary	76
References.....	76

Chapater VI. Conclusions and Prospect.....	79
Papers Published during the Study for Master Degree	80
Acknowledgements.....	81

厦门大学博士学位论文摘要库

摘要

牙髓病、根尖周病、牙髓坏死等是导致牙齿早失的主要原因。根管治疗是保存患牙，避免其早失的一种有效方法。根管治疗的成败与根管充填时所采用的材料有密切的关系。

本文在本课题组之前实验的基础上，用水热法合成掺杂介孔氧化锆。通过磁力搅拌将甲硝唑负载于其孔道内，得到抗菌消炎显影剂以代替传统的碘仿显影剂。将该显影剂与 α -TCP 体系的骨水泥粉末和适量固化液混合均匀制备可储存型根管充填糊剂。通过 FTIR、SAXS、UV-vis、体外药物释放等手段研究了显影剂的化学稳定性，显影性和药物缓释效果。利用 ESEM、XRD、FTIR 和 MTT 对糊剂的显微结构进行分析和观察，并进行了初步的细胞毒性及体外药物释放评价。

本研究结果表明，以廉价的无机盐为原料，在 $1.5 \times 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的硫酸铵溶液体系中能合成出高度有序的掺杂介孔氧化锆粉末，其平均孔径尺寸在 2.0 nm 左右。通过磁力搅拌将甲硝唑药物负载于其孔道内，其中药物主要是以单分子分散状态且以物理吸附的方式存在于介孔材料孔道内。由于钙掺杂介孔氧化锆材料具有比较大的孔径尺寸，因此吸附量比较大且具有比较快的释放速率。体外药物释放评价结果表明该药物载体具有良好的缓释效果和显影性。由磷酸钙骨水泥（Calcium Phosphate Cement）(CPC)改性而成的磷酸钙糊剂具有良好的显影性与封闭效果，其操作性能符合 ISO 6876:2001(E)标准。可储存型糊剂在 4°C，50%RH 的环境中保存三个月后，糊剂的物化性能和微观结构基本不发生改变，该糊剂注入根管后能逐渐转变为羟基磷灰石。糊剂中显影剂孔道中的甲硝唑在一段时间内可以缓慢释放，达到对根管的持续抗菌消炎作用。MTT 评价结果表明该糊剂具有良好的生物相容性。

关键词：磷酸钙骨水泥；介孔材料；根管填充

ABSTRACT

Pulp disease, Periapical diseases, Pulp necrosis are the main causes to induce early loss of teeth. Root canal therapy is an effective method in preserving bad tooth. Success or failure of root canal therapy is strongly related to the root canal filling materials.

In this paper, the preservable calcium phosphate-based root canal sealer was synthesized by evenly stirring the mixture of apatite powders, humectants, gelling agent, liquid medium and developer. Mesoporous materials, as a developer, were synthesized by the surfactant-assisted route under the hydrothermal condition. The materials were charged with Metronidazole, an anti-inflammatory drug. Chemical stability and radiopacity of developer were studied by FTIR、SAXS、UV-vis. Crystalline form, microstructure and physicochemical properties of the sealer were investigated by XRD, ESEM and FTIR, respectively. And the cytotoxicity was evaluated by MTT method.

The results showed doped mesoporous zirconia with ordered pore-arrangement was synthesized in $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ aqueous solutions by using cheap inorganic salt. The pore size is about 2.0 nm. The non-aggregated metronidazole molecules are self-organized on the channel of mesoporous materials in the form of physical absorption by agitating magnetically. Zirconium oxide containing calcium featured high adsorption capacity because of its large pore size. The results of drug release in situ showed the materials have good sustained drug release effect. The root canal filling materials developed from CPC showed good radiopaque and sealing abilities. Furthermore, the workability conformed to ISO 6876: 2001(E) standards. A preservable paste could be premixed and kept in the container with 4°C, 50%RH, and the physicochemical properties and microstructure almost didn't change in 3 months. When the paste was injected into root canal, it could cure in 45~55h and gradually transform into non-stoichiometric hydroxyapatite and release metronidazole for a few days in vivo to inhibit the growth of some bacteria species. The MTT assay showed the paste had good biocompatibility.

Keywords: Calcium phosphate bone cement; Mesoporous material; root canal sealer

第一章 绪论

牙髓病是发生于牙髓组织的一大类疾病。由于牙髓是位于坚硬的牙髓腔内的疏松结缔组织，富于血管和神经。因此，对外界的刺激可以产生防御性反应，但完全的修复能力是有限的。在解剖结构上牙髓借狭窄的根尖孔与牙周组织联系，其营养血管也来自此根尖孔，因此，牙髓的反应可以不同程度的影响根尖周组织或牙周组织。随着年龄的增长，根尖孔不断缩窄，牙髓的血液供应逐渐减少，导致牙髓在结构和功能上出现退行性变化，临幊上伴随出现不同的症状。

1.1 根管治疗术

牙髓病、根尖周病、牙髓坏死等是导致牙齿早失的主要原因。牙齿早失进而导致牙颌畸形。因此，对牙齿的牙髓病、根尖周病、牙髓坏死等应进行积极主动的治疗。根管治疗是保存患牙，避免其早失的一种有效方法^[1]。其目的是去除炎症、坏死组织，并封闭整个系统。牙髓坏死、慢性牙髓炎（包括根尖周肉芽肿、根尖周脓肿、根尖周囊肿）、牙髓牙周综合症和有系统性疾病不宜拔牙又需要治疗或暂时保留患牙者均为根管治疗术的适应症。图 1.1 为严重龋坏并出现根尖炎症的牙齿剖面图。

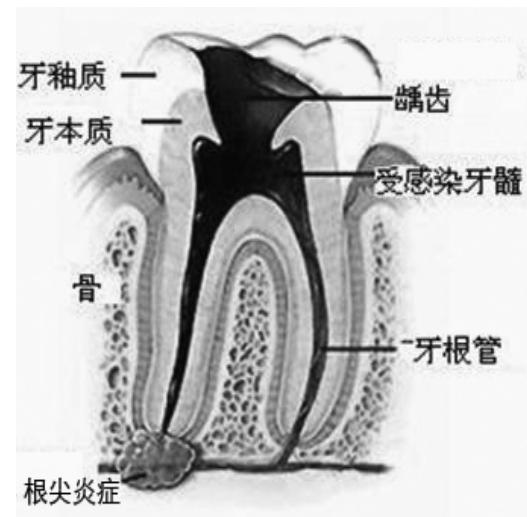


图 1.1 严重龋坏并出现根尖炎症的牙齿剖面图

根管治疗术通常包括三个基本步骤：根管预备、根管消毒、根管充填。根管

治疗术通过清除根管内的坏死物质，进行适当的消毒，充填根管，以去除根管内容物对根尖周组织的不良刺激，防止发生根尖周病变或促进根尖周病变愈合。完善的根管治疗才能确保治愈患牙，达到尽量保存患牙且能行使咀嚼功能。根管治疗术并非都是一次完成，医生往往根据患者临床检查情况，分步分次进行治疗，一般来说，根管治疗要分 2-4 次就诊才能完成。

根管充填是根管治疗的最后一步，也是最关键的一步。根管充填的目的是堵塞根尖孔，阻断根管与根尖周组织的交通；包埋和杀灭根管内残存的细菌，促进病变根尖周组织愈合，预防根尖周组织再感染。其意义为消除手术后的死腔（根管系统），杜绝感染及炎症再发生。

根管治疗的成败与填充根管时所采用的材料有密切的关系^[2]。理想的根管填充材料应该具备以下性能：1、不刺激根尖周组织；2、在凝固前应有良好的流动性，凝固过程中体积不收缩，凝固后与根管壁无间隙；3、具有 X 射线阻射性，便于检查是否充填完满；4、操作简便，必要时能从根管中取出；5、不使牙体变色^[3]。1986 年，ADA 与 ISO 规定了根管充填材料临床指标和实验指标^[4]：(1) 流动性；(2) 固化时间；(3) 被膜厚度；(4) 操作时间；(5) X 射线阻射性；(6) 溶解度、崩解度；(7) 粘结强度；(8) 吸水性；(9) 收缩率；(10) 抗压强度；(11) 填塞性；(12) 抗菌性。

1.2 常用根管封闭剂的种类、产品及性能

1.2.1 固体类根管充填材料

(1) 钛镍合金尖

钴、铬、钼合金尖及钛镍合金尖的可弯曲性小，为刚性材料，适用于直而粗大的根管内、骨内种植及根管内固定，其中以钛镍合金尖应用较多，有学者用于临床取得较好的疗效。

(2) 牙胶尖

牙胶尖的主要原料是马来乳胶，现有各种类型的成品牙胶尖，临幊上最为常用，优点是毒性小、刺激性小、抗原性小、X 射线阻射，缺点是无持续消毒作用，故常与糊剂类根管填充材料一并应用。但这种材料弹性小，不能进入形态复杂的

根管^[5]。而且近几年，有学者提出在组织培养实验中，提取的牙胶颗粒具有细胞毒性^[6]，可能与其释放的锌离子有关。

(3) 银尖

在银尖组成中，银的成分占 99%，并含有极少量的镍。银尖最大的优点是有杀菌作用，它具有比牙胶尖更高的刚性。由于不易弯曲，在进入根管后不能紧贴根管壁，而产生空隙；且其充填后难取出，不耐腐蚀，会造成软组织尖端变色并逐渐扩散。

(4) 塑料尖

塑料尖对根尖周组织无害，具有弹性，主要组成是聚丙烯或聚苯乙烯。缺点是对 X 射线不阻射，曾有试验在塑料尖材料中加入 X 射线阻射填料，但结果使材料变脆。

1.2.2 液体类材料

牙髓塑化治疗以其临床疗效高、疗程较短、适应症广泛、操作简便，不需用机械方法彻底清除根管内的感染物等优点，曾被广泛地应用于国内治疗牙髓病和根尖周病的治疗之中。常用的塑化剂为 FR 酚醛树脂，其主要成分为甲醛和间苯酚及少量的氢氧化钠。该材料渗透性好，进入组织后与组织成为棕红色整体聚合物，不宜用于前牙，以免由于渗入牙本质小管而导致牙齿变色，影响美观。这种材料聚合前有较强的抑菌作用，对组织有一定的刺激性，聚合后抑菌能力减弱，对组织刺激性不强^[5]。

1.2.3 糊剂类根管充填材料

糊剂类根管填充材料在根管充填中的主要作用：① 粘接作用：通过根管糊剂使牙胶尖之间、牙胶尖与根管壁之间相互连接，更好地封闭根管与根管外部的通道；② 充填作用：能充填牙胶尖之间及牙胶尖与根管壁之间的空隙；③ 润滑作用：促进主牙胶尖或副牙胶尖顺利就位；④ 抗菌作用：弥补牙胶尖缺乏抗菌性能，阻止根管系统再感染。

(1) 氧化锌丁香油(ZOE)糊剂

以Grossman和Ricket的配方为基础的ZOE糊剂最为常用。其中的丁香油酚具有抗菌性能。Torabinejad^[7]指出丁香油酚对多数兼性菌和少数厌氧菌均有不同程度的抑制作用，而丁香油酚的生物学作用根据其浓度不同变化很大。Marlowitz^[8]发现在浓度为 10^{-8} M- 10^{-5} M时，丁香油酚有良好的抗菌作用，但当浓度大于 10^{-3} M时，就有细胞毒性作用（细胞死亡、细胞呼吸抑制）。Leorardo 等在狗牙上比较了它与AH plus 的生物相容性，发现前者充填组在根尖处没有矿化物形成，而且与之相接触的软组织发生了坏死，有破骨细胞产生，毛细血管充血等炎症反应表现，矿化组织、牙骨质和牙槽骨有不同程度的吸收，其生物相容性明显不如AH plus^[9]。他还比较了氧化锌丁香油与玻璃离子的细胞毒性，结果显示前者的细胞毒性大于后者，但Renato 等实验发现它的细胞毒性比氢氧化钙还小^[10]。

(2) 氢氧化钙(Ca(OH)₂)糊剂

Ca(OH)₂糊剂具有良好的组织相容性，它可使根尖周肉芽组织纤维化，抑制破骨细胞活性，防止牙根吸收。因Ca(OH)₂糊剂具有可吸收性，临幊上常用于年轻恒牙的根尖诱导成形术。Ca(OH)₂ 糊剂的抗菌作用目前认为主要是由OH⁻产生的。高浓度的OH⁻可通过干涉脂肪的过氧化反应和皂化反应的酶，破坏细菌细胞膜上的磷脂，抑制细菌的生长和细胞分裂。因此氢氧化钙发挥抗菌作用的速度与维持OH⁻的浓度有着直接的关系^[11]。但这种酶失活既可以是不可逆的，也可以是可逆的，Carlos 等通过实验证实：当pH值不够高时就会发生可逆性酶失活^[12]。但是，牙本质中的羟磷灰石具有很强的缓冲性能，且一些细菌对较高的pH值有一定的耐受性，尤其是粪肠球菌，当pH =11.5 时它仍能生存。因此，Gu 等认为pH 值应不小于12.5，而且OH⁻ 必须渗入牙本质小管才能充分地去除残留细菌^[13]。目前，Ca(OH)₂ 糊剂商业制品有很多，国内使用较多的是奈欧 (NEO) 制药工业株式会社生产的VITAPEX，它是由氢氧化钙、碘仿和硅油组成。它因超充后能在一周到两个月内被根尖组织吸收，对恒牙胚无损伤，X 射线阻射，在临幊应用和影像上获得较高的成功率^[14]。但Lee 等发现Vitapex 的pH 值明显低于氢氧化钙水溶剂，这可能是其中的各种成分影响了OH⁻ 的释放，使它的杀菌性能略有下降^[15]。多年来，人们一直认为氢氧化钙对人体组织没有损伤，但国外报道过一例氢氧化钙从根管侧壁穿孔处渗漏出，引起牙龈和粘膜坏死的病例^[16]。Leonardo 等观察了四种不同的氢

氧化钙糊剂(Selapex、CRCS、Apexit 和Sealer 26) 对鼠腹膜的毒性, 发现它们对于细胞质浓度、细胞膜分裂、核分裂都有影响, 其机制可能是影响了线粒体和内质网的外形及酶, 改变了细胞赖以生存的呼吸链和蛋白合成。

(3) 树脂类根充糊剂

AH26 和AH plus 为树脂类根管封闭剂的主要代表, 其主要成分有: 二苯酚 α -二环氧丙脂醚和四氮六甲圜(hexamethylene tet ramine HMT)。HMT是由甲醛和氨组成, 混合后HMT在水溶液或酸性环境下可再分解成甲醛和氨。实验显示AH26及AHplus具有一定的抗菌性, Kaplan 等认为它们主要是通过产生甲醛而发挥抗菌性, 由于AHplus释放的甲醛较AH26少因而抗菌性较AH26弱^[17]。但José等发现AHplus具有较好的流动性, 能够更好地渗透入牙本质小管增强封闭性, 从而提高抑菌作用^[18]。值得注意的是甲醛除了具有抗菌性外, 对组织也有一定的损伤^[19]。实验发现AH26在混合后1小时对组织产生一系列细胞毒性, 大约一周后毒性才逐渐消失^[20]。而AHplus在混合后1小时产生毒性, 但仅持续3小时。此外, AH26和AHplus对鼻、牙龈成纤维细胞和表皮肿瘤细胞也均有刺激作用。Huang 等认为如果根管封闭剂溶解于根尖周组织, 它们就可能被肌体吸收, 这些成分会作用于人体的重要解毒器官肝脏。研究发现, 0.04%浓度的AH26或0.1%浓度的AH plus 就可导致肝细胞表面损伤, 使细胞内成分渗出, 最终造成细胞死亡, 从而损伤肝脏^[21]。

(4) 磷酸钙糊剂

磷酸钙骨水泥 (CPC) 材料具有优良的生物相容性, 在牙根管中可缓慢固化。 α -TCP 体系的 CPC 颗粒大小不一, 填入根管后较小的颗粒趋于中心区, 周围大而多孔的颗粒起稳定的支架作用。CPC 作为根尖屏障, 允许间叶组织长入。在 CPC 吸收的同时, 间叶细胞持续分化成熟, 促进硬组织沉积, 封闭根尖孔^[22]。生物实验表明 CPC 不会产生全身或局部毒性反应, 对肌肉无刺激, 不致溶血、凝血, 不引起炎症和排斥反应等, 有利于骨组织长入并与材料直接紧密接触, 与硬组织具有良好的生物相容性。CPC 填充到根管后, 未水化的粉末和无定形的钙磷成分可溶解于组织液、血液中, 成为钙、磷酸根离子, 增加局部钙磷浓度。并可逐渐被肌体吸收参与局部骨基质的钙化或沉积在界面与钙化基质形成骨性结合, 从而形成微孔结构, 微孔结构和存在着的高钙区域使材料与成牙骨质细胞存在高度亲和性。固化后的产物能够紧密地粘附于根管壁, 渗透入牙本质小管, 部分与牙本质

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库