

Bis-GMA 基复合树脂单体释放的研究进展

Research progress on the release of monomers from Bis-GMA based resin composites

郑慧霞 刘 丽

(浙江大学医学院附属口腔医院修复科, 杭州 310006)

【摘要】 Bis-GMA 是复合树脂常用的基质之一。固化的复合树脂中可能释放出 Bis-GMA, 对机体组织造成影响。本文从 Bis-GMA 释放的检测方法、影响 Bis-GMA 释放的基本因素、口腔环境对 Bis-GMA 释放的影响及目前值得关注的问题等方面作一综述。

【关键词】 复合树脂 Bis-GMA 释放

DOI: 10.11752/j.kqcl.2014.04.10

复合树脂由于良好的美学效果、简单的操作过程、优异的机械性能, 被广泛应用于充填材料、粘结剂、间接修复体和金属修复体的饰面以及桩核材料等各个口腔临床领域。复合树脂主要由可聚合的树脂基质、无机填料、引发体系和阻聚剂等组成。而双酚 A 双甲基丙烯酸缩水甘油酯 (Bisphenol-A diglycidyl methacrylate, Bis-GMA) 是较常用的树脂基质之一。1965 年, Bowen 首次合成 Bis-GMA, 并以 Bis-GMA 为主要基质的复合树脂又称为 Bowen 树脂^[1]。此后, Bowen 树脂开始被临床广泛应用。目前, 市场上 70% 以上的充填用复合树脂以 Bis-GMA 为主要基质^[2]。

聚合物化学中, Bis-GMA 是一种非常常见的单体。复合树脂应用时, 在氧化还原引发、热引发或光引发下基质中各单体发生聚合, 但仍有部分单体未能聚合, 成为残留单体。Santerre 等^[3]认为, 单体聚合形成聚合物的转化率几乎不超过 75%。残留单体将在复合树脂固化后快速地释放出来。另外, 口腔唾液、微生物及咀嚼磨耗能促进树脂的生物降解。因此, 后期单体的释放包括残留单体及降解产物两个部分。这些释放出来的 Bis-GMA, 一方面通过牙本质小管进入牙髓, 引起牙髓细胞的凋亡^[4], 进而可能造成牙髓炎症; 另一方

面进入唾液与口腔软组织直接接触, 可能引起口腔粘膜变态反应性疾病^[5]; 同时, Bis-GMA 还可能通过胃肠道途径进入全身, 对生殖系统造成损害^[6,7]。

本文就 Bis-GMA 基复合树脂单体释放的研究进展进行综述。

1 Bis-GMA 释放的检测方法

对于甲基丙烯酸酯类树脂, 固化后 25%~60% 的单体未聚合, 但仅少于 10% 的单体可以从树脂交联网中释放出来^[8]。这是因为影响残留单体释放的一个重要因素是其分子的大小^[9]。Bis-GMA 分子量为 512, 属大分子物质, 无法完全从树脂交联网架结构中释出。同时, 由于 Bis-GMA 在气相色谱分析中易被分解为小分子物质^[10], 故常采用液相色谱-质谱联用法或高效液相色谱法进行鉴别及定量测量。Uhl 等^[11]认为, 聚合后 1h 内, 残留单体释放速度达到最大值。在聚合后 3h 内单体的释放已达到可释放总量的 50%^[12]。因此, 基于实验条件、资源投入等因素考虑, 有关树脂基复合材料残留单体释放的实验多集中于短期释放量的研究。

目前关于 Bowen 树脂固化后 Bis-GMA 释放的体外检测方法较多。其中所用的树脂几乎均为光固化复合树脂, 将其制备成 2mm 厚、直径

4mm~6mm 大小;固化后浸泡于洗脱液中,不同观测时间测量 Bis-GMA 释放量及浓度^[8,13]。常用的洗脱液有蒸馏水、75% 酒精或人工唾液等^[8]。75% 的酒精溶液比人工唾液更能加速固化后的树脂软化、进入并扩张交联网促进单体的释放^[13]。如, Polydorou 等^[13] 将 Tetric Ceram 树脂在 75% 酒精洗脱液中浸泡 28 天后仍检测到较高浓度的 Bis-GMA。

Bowen 树脂在口腔应用后,检测唾液中 Bis-GMA 释放的报道较少。仅 Michelsen 等^[14] 利用 Scotchbond 1 (粘接剂,含 10%~30% Bis-GMA) 及 Filtek Z250 (含 1%~5% Bis-GMA) 充填 10 例前磨牙 II 类洞后,在充填后 10min、24h 及 7 天后分别测量唾液中 Bis-GMA 浓度。结果显示:充填后 10min Bis-GMA 浓度为 0.028~9.65 $\mu\text{g/ml}$, 之后的唾液样本中却未检出。

2 影响 Bis-GMA 释放的因素

尽管残留单体无法完全从树脂交联网中释放出来,但单体的聚合转化率越高,单体释放量就越少^[15]。因此,任何影响 Bowen 树脂转化率的因素都将影响 Bis-GMA 的释放。

2.1 基质

树脂本身的组成对聚合程度起了决定性作用。树脂基质通常由 2 种或 2 种以上的单体组成,各单体转化率不同。Gajewski 等^[16] 测得离体环境下,几种常见的单体 24h 的转化率分别为:TEGDMA (82.5%) > BisEMA > (75.5%) UDMA (72.4%) > Bis-GMA (34.5%)。因此,树脂基质单体配比不同将直接影响树脂的聚合程度。Bis-GMA 含量越高,树脂聚合转化率越低^[17]。

2.2 无机填料

无机填料的加入可以阻碍树脂基质交联网中线型高分子、单体的自由移动,影响聚合反应发生从而降低转化率。无机填料的含量对转化率影响不大,而填料的体积、表面积及其在基质中的分布情况是影响聚合转化率的重要因素^[17,18]。

2.3 引发体系

引发体系的种类及含量对聚合程度的影响也

较大。在各自合适的操作时间条件下,光固化引发体系的树脂聚合转化率比化学固化引发体系高很多^[19]。因此,临床多采用光固化引发体系。光固化引发体系通常由光敏剂和胺活化剂构成,当光照射时,两者发生反应形成自由基,进而引发单体聚合。在光引发体系中加入可以影响光敏剂(如,樟脑醌)或胺活化剂的物质即可能提高聚合转化率。Goncalves 等^[20] 在光固化引发体系中加入二苯基碘鎓六氟磷酸盐(DPI),发现聚合转化率较不含 DPI 组高达 1 倍。这是因为 DPI 一方面活化樟脑醌(CQ),另一方面通过一系列的激活过程诱发胺自由基的产生^[20]。

2.4 临床操作

树脂材料的临床操作过程对聚合转化率也有很大的影响。比如接触阻聚物可以降低转化率,丁香酚就是一种常见的阻聚剂。另外,可见光固化的复合树脂其树脂层厚度、光源的选择、照射距离等均对转化率影响较大。树脂层厚度一般不超过 2.0mm,在最大固化深度以外的材料必然固化不全,残留单体较多。Kopperud 等^[21] 报道,在厂家推荐的照射时间段内,不同的照射时间对树脂聚合转化率没有影响,但不同厂家的光固化灯均照射合适时间后,树脂聚合转化率存在明显差异。

3 口腔环境对 Bis-GMA 释放的影响

3.1 有机酸

口腔中细菌生态环境复杂,这些成熟的细菌群可以利用糖代谢产生有机酸,如乳酸、甲酸、丙酸和醋酸等。有机酸可以软化复合树脂聚合后形成的交联网状结构。Asmussen^[22] 等报道,浸泡在有机酸中 1 天后,复合树脂硬度明显降低。口腔内成熟的牙菌斑可以产生大量的乳酸^[23],使局部有机酸浓度增高,促进树脂类材料的软化降解,诱发单体的释放。这是因为乳酸中的 -OH、-COOH 官能团以及单体存在的极性基团,如 Bis-GMA 中存在的 -OH- 可以吸引大量的氢键,提高树脂材料的吸水性;一方面树脂交联网结构膨胀,残留单体易于移动出来,另一方面固化的树脂在有机酸溶液的作用下降解增加,促进大量单体释放^[24,25]。

3.2 酶类

口腔环境中的常见酶类大致可分为5种:淀粉酶、酯酶、转移酶和蛋白酶^[26]。其中,酯酶对树脂材料的降解作用最大。酯酶对甲基丙烯酸酯类树脂的基质存在强降解作用。酯酶可来自唾液腺分泌、局部炎症反应产物、细菌微生物等^[26]。常见的致龋微生物变形链球菌即可产生酯酶,促进固化的复合树脂的生物降解^[27]。如拟胆碱酯酶可以降解 TEGDMA (双甲基丙烯酸二缩三乙二醇酯, triethylene glycol dimethacrylate) 形成 TEGMA (甲基丙烯酸二缩三乙二醇酯, triethylene glycol methacrylate)^[28]。而胆固醇酯酶通过降解 Bis-GMA 形成 Bis-HPPP {2,2-bis [4 (2,3-hydroxypropoxy)phenyl] propane} 发生降解树脂的作用^[29]。各种酯酶对树脂基质成分的降解存在协同作用^[30], 尽管胆固醇酯酶可以分解 Bis-GMA, 但各类酯酶协同作用降解树脂的程度较大。因此, 仍认为酶类对树脂材料的降解作用可能导致 Bis-GMA 释放的增加。

3.3 机械磨耗

树脂类产品, 特别是充填用复合树脂在使用过程中一般受到4种类型的磨耗, 即牙刷牙膏磨耗、食物磨耗、对殆磨耗及复合磨耗。Knibbs等^[31]报道, 后牙充填树脂的磨耗速度约为20~25 $\mu\text{m}/\text{y}$ 。由于树脂基质与无机填料的弹性模量相差较大, 树脂承受磨耗时, 应力主要通过弹性模量较低的树脂交联网传递, 造成低强度基质被磨耗, 暴露不规则的无机填料。对磨耗产物的分析鉴定由于干扰物质较多、产物较少而较为困难, 目前尚无文献具体分析树脂磨耗形成的产物。表层树脂基质被磨耗后, 内层的树脂交联网暴露, 与口腔中无机酸及水接触增多有关, 我们可以认为机械磨耗也是一种可能增加基质中单体释放的途径。

4 值得关注的问题

4.1 Bis-GMA 的全身代谢

树脂释放的 Bis-GMA 首先进入唾液, 然后随进食、吞咽等活动经胃肠道途径吸收进入机体并经历复杂的代谢过程, 有关代谢机制尚不明^[32]。

血液、尿液中可能存在未完全代谢的 Bis-GMA 或其代谢产物 Bis-HPPP, 但目前尚无相关文献报道。

4.2 边缘微渗漏

为了减少残留单体的释放, 应尽量提高树脂的聚合转化率。但同时应注意到高转化率将导致树脂聚合收缩增加^[17]。使复合树脂与牙体之间形成边缘裂缝, 形成边缘微渗漏。边缘微渗漏可能引起充填术后敏感、继发龋、粘接失败及修复体松动脱落等严重后果。

4.3 Bis-GMA 的长期释放

口腔中成分复杂的唾液、各种细菌组成的微生物群, 以及重复进行的咀嚼运动等都能促进固化树脂的生物降解, 破坏树脂结构, 导致 Bis-GMA 的长期释放。但目前尚缺乏对 Bis-GMA 长期释放的体内外检测数据。

4.4 Bis-GMA 对生殖系统影响

尽管许多动物实验^[6, 7, 33]均证明 Bis-GMA 对生殖系统造成影响, 导致动物生殖器官发育异常, 生育频率下降。但近期 Moilanen 等^[34]报道: 即使高达 $0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量的 Bis-GMA 亦不会对小鼠的生殖系统造成明显的损害作用, 并因此认为 Bis-GMA 并不是生殖系统毒物。临床研究方面有文献报道^[35], 5年观察期结束后, 树脂充填组发生初潮的女孩比例明显比银汞充填组低。因此, 更多的细胞学及动物学有待展开, 以明确 Bis-GMA 是否为生殖系统毒物及其可能的机制。另外, 大部分动物实验均采用喂饲 Bis-GMA (少数采用皮下注射) 的给药方法, 这不能充分模拟口腔诊疗过程中 Bowen 树脂临床应用后短期快速释放及后期缓慢释放 Bis-GMA 的过程。

5 结语

目前, Bowen 树脂应用十分广泛。对于 Bis-GMA 的释放、影响释放的因素均有待更多的研究, 尤其是对机体组织造成的可能影响仍应引起足够的重视。

参考文献

- 1 Peutzfeldt A. Resin composites in dentistry: the monomer

- systems[J]. *Eur J Oral Sci*, 1997,105(2):97~116.
- 2 Moilanen L H, Dahms J K, Hoberman A M. Reproductive toxicity evaluation of the dental resin monomer bisphenol a glycidyl methacrylate (CAS 1565-94-2) in mice[J]. *Int J Toxicol*, 2013,32(6):415~425.
- 3 Santerre J P, Shajii L, Leung B W. Relation of dental composite formulations to their degradation and the release of hydrolyzed polymeric-resin-derived products[J]. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2001,12(2):136~151.
- 4 Yano J, Kitamura C, Nishihara T, et al. Apoptosis and survivability of human dental pulp cells under exposure to Bis-GMA[J]. *J Appl Oral Sci*, 2011,19(3):218~222.
- 5 Koch P. Allergic contact stomatitis from BIS-GMA and epoxy resins in dental bonding agents[J]. *Contact Dermatitis*, 2003,49(2):104~105.
- 6 Al-Hiyasat A S, Darmani H. In vivo effects of BISGMA-a component of dental composite-on male mouse reproduction and fertility[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2006,78(1):66~72.
- 7 Darmani H, Al-Hiyasat A S. The effects of BIS-GMA and TEG-DMA on female mouse fertility[J]. *Dent Mater*, 2006,22(4):353~358.
- 8 Michelsen V B, Lygre H, Skalevik R, et al. Identification of organic eluates from four polymer-based dental filling materials[J]. *Eur J Oral Sci*, 2003,111(3):263~271.
- 9 Ortengren U, Wellendorf H, Karlsson S, et al. Water sorption and solubility of dental composites and identification of monomers released in an aqueous environment[J]. *J Oral Rehabil*, 2001,28(12):1106~1115.
- 10 Geurtsen W, Spahl W, Leyhausen G. Variability of cytotoxicity and leaching of substances from four light-curing pit and fissure sealants[J]. *J Biomed Mater Res*, 1999,44(1):73~77.
- 11 Uhl A, Mills R W, Jandt K D. Photoinitiator dependent composite depth of cure and Knoop hardness with halogen and LED light curing units[J]. *Biomaterials*, 2003,24(10):1787~1795.
- 12 Ferracane J L, Condon J R. Rate of elution of leachable components from composite[J]. *Dent Mater*, 1990,6(4):282~287.
- 13 Polydorou O, Trittler R, Hellwig E, et al. Elution of monomers from two conventional dental composite materials[J]. *Dent Mater*, 2007,23(12):1535~1541.
- 14 Michelsen V B, Kopperud H B, Lygre G B, et al. Detection and quantification of monomers in unstimulated whole saliva after treatment with resin-based composite fillings in vivo[J]. *Eur J Oral Sci*, 2012,120(1):89~95.
- 15 Ferracane J L. Elution of leachable components from composites[J]. *J Oral Rehabil*, 1994,21(4):441~452.
- 16 Gajewski V E, Pfeifer C S, Froes-Salgado N R, et al. Monomers used in resin composites: degree of conversion, mechanical properties and water sorption/solubility[J]. *Braz Dent J*, 2012,23(5):508~514.
- 17 Amirouche-Korichi A, Mouzali M, Watts D C. Effects of monomer ratios and highly radiopaque fillers on degree of conversion and shrinkage-strain of dental resin composites[J]. *Dent Mater*, 2009,25(11):1411~1418.
- 18 Atai M, Watts D C. A new kinetic model for the photopolymerization shrinkage-strain of dental composites and resin-monomers[J]. *Dent Mater*, 2006,22(8):785~791.
- 19 Asmussen E. Factors affecting the quantity of remaining double bonds in restorative resin polymers[J]. *Scand J Dent Res*, 1982,90(6):490~496.
- 20 Goncalves L S, Moraes R R, Ogliari F A, et al. Improved polymerization efficiency of methacrylate-based cements containing an iodonium salt[J]. *Dent Mater*, 2013,29(12):1251~1255.
- 21 Kopperud H M, Johnsen G F, Lamolle S, et al. Effect of short LED lamp exposure on wear resistance, residual monomer and degree of conversion for Filtek Z250 and Tetric EvoCeram composites[J]. *Dent Mater*, 2013,29(8):824~834.
- 22 Asmussen E. Softening of BISGMA-based polymers by ethanol and by organic acids of plaque[J]. *Scand J Dent Res*, 1984,92(3):257~261.
- 23 Distler W, Kroncke A. The acid pattern in human dental plaque[J]. *J Dent Res*, 1983,62(2):87~91.
- 24 Da S E, Goncalves L, Guimaraes J G, et al. The diffusion kinetics of a nanofilled and a midfilled resin composite immersed in distilled water, artificial saliva, and lactic acid[J]. *Clin Oral Investig*, 2011,15(3):393~401.
- 25 Silva E M, Noronha-Filho J D, Amaral C M, et al. Long-term degradation of resin-based cements in substances present in the oral environment: influence of activation mode[J]. *J Appl Oral Sci*, 2013,21(3):271~277.
- 26 Chauncey H H. Salivary enzymes[J]. *J Am Dent Assoc*, 1961,63:360~368.
- 27 Bourbia M, Ma D, Cvitkovitch D G, et al. Cariogenic bacteria degrade dental resin composites and adhesives[J]. *J Dent Res*, 2013,92(11):989~994.

- 28 Finer Y, Santerre J P. Biodegradation of a dental composite by esterases: dependence on enzyme concentration and specificity[J]. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2003,14(8):837~849.
- 29 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.
- 30 Finer Y, Jaffer F, Santerre J P. Mutual influence of cholesterol esterase and pseudocholinesterase on the biodegradation of dental composites[J]. *Biomaterials*, 2004,25(10):1787~1793.
- 31 Knibbs P J, Smart E R. The clinical performance of a posterior composite resin restorative material, Heliomolar R.O.: 3-year report[J]. *J Oral Rehabil*, 1992,19(3):231~237.
- 32 Seiss M, Marquardt W, Hickel R, et al. Excretion of dental resin monomers and metabolic intermediates via urine in guinea pigs[J]. *Dent Mater*, 2009,25(4):481~485.
- 33 Mariotti A, Soderholm K J, Johnson S. The in vivo effects of bisGMA on murine uterine weight, nucleic acids and collagen[J]. *Eur J Oral Sci*, 1998,106(6):1022~1027.
- 34 Moilanen L H, Dahms J K, Hoberman A M. Reproductive Toxicity Evaluation of the Dental Resin Monomer Bisphenol A Glycidyl Methacrylate (CAS 1565-94-2) in Mice[J]. *Int J Toxicol*, 2013,32(6):415~425.
- 35 Maserejian N N, Hauser R, Tavares M, et al. Dental composites and amalgam and physical development in children[J]. *J Dent Res*, 2012,91(11):1019~1025.

(收稿日期: 2014-01-29 修回日期: 2014-04-18)

(上接第 212 页)

- 质厚度 CT 测量分析 [J]. *中华口腔正畸学杂志*, 2009, 16(3): 126~129.
- 8 Timock AM, Cook V, McDonald T, et al. Accuracy and reliability of buccal bone height and thickness measurements from cone-beam computed tomography imaging. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2011,140(5):734~744.
- 9 Fayed MM, Pazera P, Katsaros C. Optimal sites for orthodontic mini-implant placement assessed by cone beam computed tomography. *The Angle orthodontist*, 2010, 80(5): 939~951.
- 10 杨臣杰, 钱玉芬, 陈振琦. 锥形束 CT 在口腔领域的应用 [J]. *现代口腔医学杂志*, 2010,24 (3): 227.
- 11 Moura PM, Giraldo G, Lira PH, et al. Image assessment of MSCT and CBCT scans for rapid maxillary expansion: a pilot study. *Comput Methods Biomech Biomech Biomed Engin*, 2011, 14(12):1089~1095.
- 12 Palomo JM, Kau CH, Palomo LB, et al. Three-dimensional cone beam computerized tomography in dentistry. *Dent Today*, 2006,25(11):130,132~135.
- 13 Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *J Can Dent Assoc*, 2006, 72(1): 75~80.
- 14 Timock AM, Cook V, McDonald T, et al. Accuracy and reliability of buccal bone height and thickness measurements from cone-beam computed tomography imaging. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2011, 140(5): 734~744.
- 15 Turkyilmaz I, Tumer C, Ozbek EN, et al. Relations between the bone density values from computerized tomography, and implant stability parameters: a clinical study of 230 regular platform implants. *J Clin Periodontol*, 2007, 34(8):716~722.
- 16 Chen YH, Chang HH, Chen YJ, et al. Root contact during insertion of miniscrews for orthodontic anchorage increases the failure rate: An animal study[J]. *Clin Oral Implants Res*, 2008,19(1): 99~106.
- 17 Dalstra M, Cattaneo PM, Melsen B. Load transfer of miniscrews for orthodontic anchorage[J]. *Orthodontics*, 2004,1: 53~54.
- 18 Motoyoshi M, Inaba M, Ono A, et al. The effect of cortical bone thickness on the stability of orthodontic mini-implants and on the stress distribution in surrounding bone[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2009, 38: 13~18.
- 19 Kim SH, Choi YS, Hwang EH, et al. Surgical positioning of orthodontic miniimplants with guides fabricated on models replicated with cone-beam computed tomography [J]. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2007, 131: S82~89.
- 20 刘东旭, 刘洪, 吕涛. 基于 CT 数据的三维配准技术在正畸中的应用 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2010,28 (2): 119~123.

(收稿日期: 2013-01-08 修回日期: 2013-03-06)