



光抗菌疗法治疗种植体周感染的研究进展

杨泽远 张栌丹 赵馨悦 王宇光

摘要

光抗菌疗法作为一种安全、微创且高效的新兴抗感染手段，在治疗口腔疾病领域的应用日益广泛。随着种植技术的发展，将光抗菌疗法应用于治疗种植体周感染是当前的趋势。光抗菌疗法可分为光热疗法和光化学疗法，光化学疗法又包括外源性光敏剂介导的光动力抗菌、内源性光敏剂介导的蓝光抗菌以及光催化材料介导的光催化抗菌，各种疗法机理不同，临床应用上各有优缺点。光抗菌疗法具有替代传统机械清洁和化学药物治疗的潜力，有望成为最具应用前景的抗感染新方法之一。

关键词

光抗菌疗法；种植体周感染；光热；光动力；抗菌蓝光；光催化

1 引言

随着口腔种植技术的飞速发展，接受种植治疗的患者不断增加，种植日益成为缺失牙修复的首选方案。种植体周感染是种植修复常见并发症之一，也是造成种植体失败的关键因素，已成为口腔感染性疾病治疗研究的热点。种植体周感染的定殖致病菌种类繁多，以牙龈卟啉单胞菌

(*Porphyromonas gingivalis*, *P.g*)、中间普氏菌(*Prevotella intermedia*, *P.i*)、伴放线聚集杆菌(*A.actinomycetemcomitans*, *A.a*)、金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, *S.a*)^[1]等最为常见，其形成的菌斑生物膜结构复杂，且粘附于种植体螺纹表面、牙周袋内壁、骨内袋肉芽组织等，如何安全高效地清除种植体周的菌斑生物膜是一大难题。

传统的机械清洁由于种植体螺纹结构复杂、喷

作者单位 北京大学口腔医学院口腔医学数字化研究中心，口腔修复教研室，国家口腔医学中心，国家口腔疾病临床医学研究中心，口腔生物材料和数字诊疗装备国家工程研究中心，口腔数字医学北京市重点实验室，国家卫生健康委员会口腔医学计算机应用工程技术研究中心

通讯作者 王宇光

联系方式 13810169185

电子邮件 wangyuguang@bjmu.edu.cn

通讯地址 北京市海淀区中关村南大街22号，100081

基金项目 国家自然科学基金 51972003；科技部科技部政府间国际合作项目 2018YFE0192500；北京大学口腔医院青年基金 PKUSS20210115

砂酸蚀后表面粗糙,难以实现对种植体周的彻底清洁,且可能影响种植体的表面结构,从而造成组织细胞无法附着。临床上常使用化学杀菌作为辅助手段,而化学杀菌会受到局部药物浓度、药物的作用时间、细菌对药物的敏感性等诸多因素的限制,使用抗生素则会引起耐药性的问题。因此,亟需寻求一种简便、微创而高效的菌斑清除方法。

近年来,光抗菌疗法(antimicrobial phototherapy, aPT)逐渐成为治疗种植体周感染的新手段,可辅助机械清洁提升治疗效果,同时又因为其抗菌机理的不同,光抗菌疗法能够弥补菌斑生物膜对抗菌药物具有耐药性的劣势,是一种具有良好发展前景的种植体周感染治疗方法。本文将对光抗菌疗法治疗口腔种植体周感染的研究进展进行综述,并对其未来进行展望。

2 光抗菌疗法杀灭致病微生物的原理

光抑制病原微生物的机理主要包括两种:光热作用和光化学作用。

2.1 光热效应

2.1.1 微生物对光能量的直接或间接吸收

光热抗菌治疗(antimicrobial photothermal therapy, aPTT)中,光的能量可通过被微生物内的水分直接吸收,或被口腔环境中的水分、羟磷灰石等物质特异性吸收转化为热能^[2],引起局部升温从而达到抑制或杀灭病原微生物的目的。由于水分具有广谱吸收光能的特点,通过这种方式发挥光热作用的光种类主要包括二极管激光(常用波长为980nm)^[3]和二氧化碳激光(波长为10600nm)^[4]等红外光。

2.1.2 光热材料介导的光热作用

由于近红外-红外光对人体组织穿透性较好^[5],除直接作用于感染部位外,红外光可通过体外无创的照射,激发机体深部的光热材料,从而使深部组织局部温度升高。常见的光热材料包括石墨烯及其衍生物^[6]、碳纳米管^[7]、金属及其化合物纳米颗粒^[8]等,常用的光源为波长808nm的近红外光。

2.2 光化学效应

光化学作用是指光在光敏物质存在的情况下将含氧分子转化为活性氧簇(reactive oxygen

species, ROS),从而抑制病原微生物的过程。

2.2.1 活性氧簇的概念

ROS是一类含氧活性基团的总称,主要包括超氧阴离子(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)、羟基自由基(OH·)和单线态氧(1O_2)等,可通过各类氧自由基(特别是单线态氧)的强氧化作用引起核酸、蛋白质和脂质的变性产生抗菌效果。ROS的杀伤能力表现为剂量依赖性和氧依赖性,在细菌的有氧能量代谢中,氧分子可通过持续的单电子传递生成少量上述类型的ROS,细菌可存活并增殖,只有细菌感染部位ROS累积达致死剂量时,ROS在其作用范围内(小于20nm)可对细菌产生杀伤效果^[9,10]。由于ROS生成机理的限制,缺氧条件下,有限剂量的ROS无法发挥杀伤细菌的作用,因此,组织局部氧浓度是影响光化学作用抗菌的重要因素。

2.2.2 外源性光敏剂介导的光动力抗菌治疗

光动力抗菌治疗(antimicrobial photodynamic therapy, aPDT),指的是低能量可见光(波长在380~780nm范围内)通过激发外源性光敏剂(photosensitizer, PS),使其从基态跃迁至激发态,并在返回基态的过程中释放能量,将组织中三重态氧转化为单线态氧(1O_2)等活性氧簇,从而杀伤细菌的技术^[11],激发过程一般要求所使用的可见光波长与光敏剂的吸收波长相匹配。

光动力抗菌治疗中常用的外源性光敏剂包括吩噻嗪类(如亚甲基蓝^[12]、甲苯胺蓝^[13]、孟加拉红^[14]等染料,其激发波长分别为660nm、635nm和520nm左右)、天然光敏剂(如姜黄素^[15]、黄素及其衍生物^[16]等,其激发波长分别为465nm和450nm左右)和卟啉及其衍生物^[17]等(激发波长为415nm左右)。

2.2.3 内源性光敏剂介导的抗菌蓝光治疗

抗菌蓝光(antimicrobial blue light, aBL)疗法是近年来的一种新型杀菌方法,通常指的是400~470nm波长的可见光,在无需外源性光敏剂的条件下对于多种病原菌具有潜在的抗菌能力^[18,19]。抗菌蓝光作用于牙龈卟啉单胞菌(*P.g*)、中间普氏菌(*P.i*)等病原菌内源性光敏发色团(如无铁卟啉、黄素),产生ROS并损伤细胞膜,进而导致细菌死亡。与短波长紫外线直接作用于细胞相比,蓝光作用靶点为病原菌内源性光敏发色团,因而对宿主细胞的影响较小,是更加安全、靶向的杀菌方式^[20,21]。

2.2.4 光催化剂介导的光催化抗菌治疗

光催化剂 (photocatalyst) 在短波长光 (如紫外光等) 照射下, 内部电子激发形成光生载流子 (电子-空穴对), 利用空穴的强氧化能力生成超氧阴离子 (O_2^-) 等活性氧簇, 从而将光能转化为化学能, 发挥光化学抗菌作用。常用的光催化剂有金属氧化物或硫化物光催化剂 (如 TiO_2 、 WO_3 、 ZnO 、 CdS 等)、分子筛光催化剂 (如 $Ti-MCM-48$ 中孔分子筛)、有机物光催化剂 (如卟啉类、酞菁类化合物) 等。

3 光抗菌疗法在治疗种植体周感染中的应用

3.1 应用光热效应治疗种植体周感染

近年来, 光热效应在种植体周感染治疗中应用的研究进展主要集中于种植体表面新型光热涂层材料的研发, 多数取得了良好的体内外抗菌效果, 抗菌率达到 90% 以上^[22,23] (表 1)。

Hong 等^[22] 研发了一种钛种植体表面 Bi_2S_3 纳米棒和 Ag_3PO_4 纳米粒子的新型混合涂层材料, 该涂层对 Sa 的抗菌率达到 99.45%。Zhu 等^[23] 研发了一种钛片表面壳聚糖修饰的 MoS_2/Ag 纳米粒新型涂层材料, 在 660nm 光源照射下对 Sa 的杀灭率达到 98.66%。

也有人研究了光热与光动力联合抗菌的效果。Zizhou Feng 等^[24] 利用短时双光源 (808nm、660nm) 同时照射 $CS@MoS_2$ 复合涂层, 激发其光热和光动力性能, 使得钛植入体表面涂层具有良好的抗菌性能, 在 10 分钟内可以杀灭 99.65% 的金黄色葡萄球菌 (图 1)。

3.2 应用光化学效应治疗种植体周感染

3.2.1 外源性光敏剂介导的光动力抗菌治疗

光动力疗法在体外应用的研究大多表现为良好的杀菌效果和安全性 (表 2)。Radunovic、

Saffarpour、Azizi^[25-27] 等发现 aPDT 对种植体周感染的革兰阳性菌、革兰阴性菌以及具有耐药性的菌群均具有显著的抗菌活性, 且对种植体没有明显损害。

一些临床研究发现 aPDT 联合机械清创, 可以达到较单纯机械清创更好的治疗效果。Seigo^[28] 等研究发现相比传统机械清创, aPDT 可以减少种植体周脓液排出量, 使局部炎症有所减轻, 出血指数、菌斑指数等指标也均有降低。Zhao 等^[29] 发现 aPDT 用于辅助机械清创治疗种植体周感染可以使牙龈卟啉单胞菌、齿密螺旋体等常见致病菌的量显著降低。糖尿病与感染、组织损伤、伤口延迟愈合等有关, 可能损害骨整合过程, 影响远期预后, Ahmed 等^[30] 指出, 在 II 型糖尿病患者中使用 aPDT 来辅助治疗种植体周围炎可以显著改善临床、放射学和免疫学的种植体周围参数, 有利于种植远期效果。

不过, aPDT 治疗效果与组织局部氧浓度密切相关。Seigo 等^[28] 研究发现 PDT 对超过 7mm 深的种植体周袋的抗菌效果较差, 这与种植体周围炎病变组织的复杂性以及深部缺少氧气有很大关系。氧气的缺少可能导致活性氧难以产生, 进而降低其抑菌效果。

也有一些研究也认为 aPDT 与机械清创联合使用并未明显提升种植体周炎的远期治疗效果^[31]。美国牙周病学会于 2018 年发表的系统综述指出, 联合应用机械清创术与抗菌光动力疗法, 相较于单纯应用机械清创术, 虽然短期内有利于临床附着水平 (clinical attachment level, CAL) 及探诊深度的恢复, 但整体而言, aPDT 并未明显提升种植体周炎的治疗效果。这可能与光动力疗法常为一次治疗, 疗效难以长期维持有关, 因此仍需进行反复治疗。

3.2.2 内源性光敏剂介导的蓝光抗菌治疗

既往研究表明, 抗菌蓝光对多种细菌及生物膜

表 1 光热疗法用于治疗种植体周感染

微生物 / 模型	波长 (nm)	剂量 / 时间	效果	参考文献
金黄色葡萄球菌	808	1.5mW/cm ² 15min	99.45%	Hong et al, 2019
金黄色葡萄球菌	660	0.898W/cm ² 20min	98.66%	Zhu et al, 2020
金黄色葡萄球菌	660 808	10min	99.65%	Feng et al, 2018

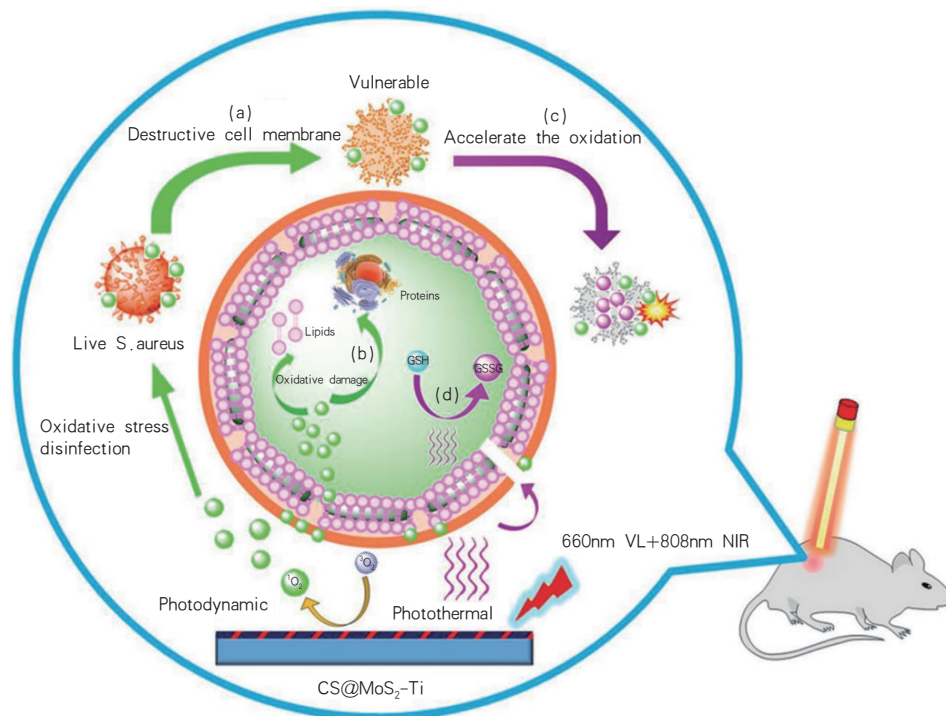


图1 以 MoS₂ 为涂层材料, 在光动力抗菌和光热抗菌双重作用下, 细菌死亡的多种方案。光照射下, 部分细菌的死亡直接由细胞膜的破坏 (方案 a) 和随后由 600nm 可见光激发的 ¹O₂ 对细胞中蛋白质和脂质的损伤 (方案 b) 引起。一些受干扰的细菌变得更加脆弱, 对 808nm 近红外激发的光热抗菌疗法更加敏感 (方案 c), 剩下的细菌继续受到破坏, 这是因为近红外的高温辐射能促进谷胱甘肽 (GSH) 氧化形成谷胱甘肽氧化产物 (GSSG), 因此细菌环境的内在平衡被破坏, 最终导致细菌死亡 (方案 d) [25]。

表2 光动力疗法用于治疗种植体周感染

微生物 / 模型	波长 (nm)	剂量 / 时间	效果	参考文献
金黄色葡萄球菌粪 肠球菌牙龈卟啉单 胞菌	630	380mW/cm ²	对革兰阳性 / 阴性菌均有 杀伤效果	Radunović et al, 2020
变形链球菌	Er:YAG: 2940 630 810	Er:YAG: 0.3W/cm ² , 60s 630nm: 2000 ~ 4000mW/ cm ² , 60s 810nm: 2.38W/cm ² , 60s	对植体无明显损伤	Saffarpour et al, 2018
中间普氏菌 变形链球菌 牙龈卟啉单胞菌	660	100mW 60s	>99%	Azizi et al, 2018
种植体周围炎	630	—	溢脓显著减少 (p=0.0414)	Seigo et al, 2020
种植体周围炎	660	150mW 10s	PPD 和 BOP 显著降低	Ahmed et al, 2020

均具有杀灭作用, 且相比 aPDT 治疗具有无需外源性光敏剂的优势, 因此, 近年来得到了广泛的关注 (表 3)。不过, 不同细菌对蓝光的敏感性具有一定差异, 这可能是因为 *P.g.*、*P.i.* 等细菌的生长依赖血红素提供的铁和卟啉, 其胞内可能存在大量蓝光光敏剂, 因

此, 这两种细菌对抗菌蓝光更为敏感。Halstead 等 [32] 研究发现 400nm 的抗菌蓝光在 54 ~ 108J/cm² 的剂量时可以使耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 菌落计数降低 5-log, 而 432J/cm² 的剂量仅能使粪肠球菌 (*Ef*) 菌落计数降低不到 3-log。Song 等 [33]

表3 蓝光抗菌用于治疗种植体周感染

微生物 / 模型	波长 (nm)	剂量 / 时间	效果	参考文献
金黄色葡萄球菌粪肠球菌	400	54 ~ 108J/cm ² 15 ~ 30min 432J/cm ² 15 ~ 30min	≥ 5-log ≤ 3-log	Halstead et al, 2016
具核梭杆菌牙龈卟啉单胞菌变形链球菌	400 ~ 520	7.5 ~ 30J/cm ²	6-log 6-log —	Song et al, 2013
金黄色葡萄球菌	470	284.90J/cm ² 13.19mW/cm ² 6h	75%	I.D. C. Galo et al, 2021
金黄色葡萄球菌	470	54.32J/cm ² 45min	—	I.D. C. Galo et al, 2021
牙龈卟啉单胞菌金黄色葡萄球菌	450 ~ 470	12J/cm ² 40s	3-log 2-log	Dongqing Wang et al, 2021
牙龈卟啉单胞菌	465	64mW 30s	75.6%	Hae Lee et al, 2018
金黄色葡萄球菌	405	—	—	Aleksandra et al, 2019

用 400 ~ 520nm 可见光照射伴放线聚集杆菌 (*A.a*)、具核梭杆菌 (*F.n*) 和牙龈卟啉单胞菌 (*P.g*) 悬浮菌, 结果显示照射剂量达到 7.5 ~ 30J/cm² 时, *F.n* 和 *P.g* 的菌落计数能够降低 6-log, 而 *A.a* 菌落计数未出现显著降低。此外, I.D.C.Galo 等^[34,35] 发现 470nm 蓝光的光通量为 284.90J/cm², 13.19mW/cm² 时, 可以使金黄色葡萄球菌菌落生长受到明显抑制, 而低通量蓝光 (54.32J/cm²) 虽然可以一定程度上抑制菌落的生长, 但经过长时间的培养后仍能适应并继续增殖, 不足以对金黄色葡萄球菌的培养产生令人满意的抑制效果。

单纯应用蓝光治疗种植体周感染的临床研究较少, 有部分研究将 aBL 和 aPDT 联合应用, 取得了良好的效果。Dongqing Wang 等^[36] 研究了蓝光发光二极管和孟加拉红对牙龈卟啉单胞菌、金黄色葡萄球菌等的杀伤情况, 发现对于上述菌属, aBL 与以孟加拉红为光敏剂的 aPDT 联合应用有较强的杀灭能力。Hae Lee 等人^[37] 使用一种带有蓝光发光二极管 (465nm) 的牙刷对喷砂和酸蚀钛表面普氏菌的抗菌效果进行研究, 发现经赤藓红处理的蓝光二极管牙刷可以对钛表面附着的种植体周围炎相关生物膜有明显的抑制作用, 能比商用 PDT 试剂盒更有效地减少附着在 SLA 钛表面的牙龈卟啉单胞菌的数量。

Aleksandra 等^[38] 评估了金黄色葡萄球菌对 aPDT 和 aBL 处理的耐受性的变化, 发现亚致死剂

量的外源性光敏剂 (孟加拉红) 与亚致死剂量的抗菌蓝光处理后, 金黄色葡萄球菌突变率增加, 耐受性增强 (图 2)。

3.2.3 光催化介导的光化学抗菌治疗

近年来, 光催化进行抗菌治疗的研究较少, 这可能与光催化的激发光波长普遍较短, 在临床上应用存在穿透深度不足、易引起正常细胞损伤等因素有关 (表 4)。二氧化钛 (TiO₂) 是一种有前景的光催化剂, Podporska-Carroll^[39] 等人使用快速氯基电化学阳极氧化法合成 TiO₂, 并通过调控其晶型、尺寸、形貌得到一种具有高长径比的 TiO₂ 纳米管束, 实验证明这种 TiO₂ 纳米管具有良好的光催化抗菌性能, 紫外光照射情况下可杀灭 99.94% 的金黄色葡萄球菌。Annisa Luthfiah 等人^[40] 在 TiO₂ 中混入 SiO₂ 从而制备了 TiO₂-SiO₂ 纳米复合光催化材料, 发现 SiO₂ 的加入可以提高 TiO₂ 作为抗菌剂的光催化活性, 通过不同配比的实验发现 TiO₂ : SiO₂=1 : 0.5 的比例制备的 TiO₂-SiO₂ 纳米复合材料抗菌活性最好, 金黄色葡萄球菌的灭活率可以达到 98.69%。Venkei^[41] 等研究了含聚合物复合层的 Ag-TiO₂ 光催化剂的催化性能, 在 λ > 400nm 可见光源照射 15 分钟后对金黄色葡萄球菌有显著杀灭作用, 可能是一种有潜力的种植体复合涂层材料。Leelanarathiwat^[42] 等研究了以羟基

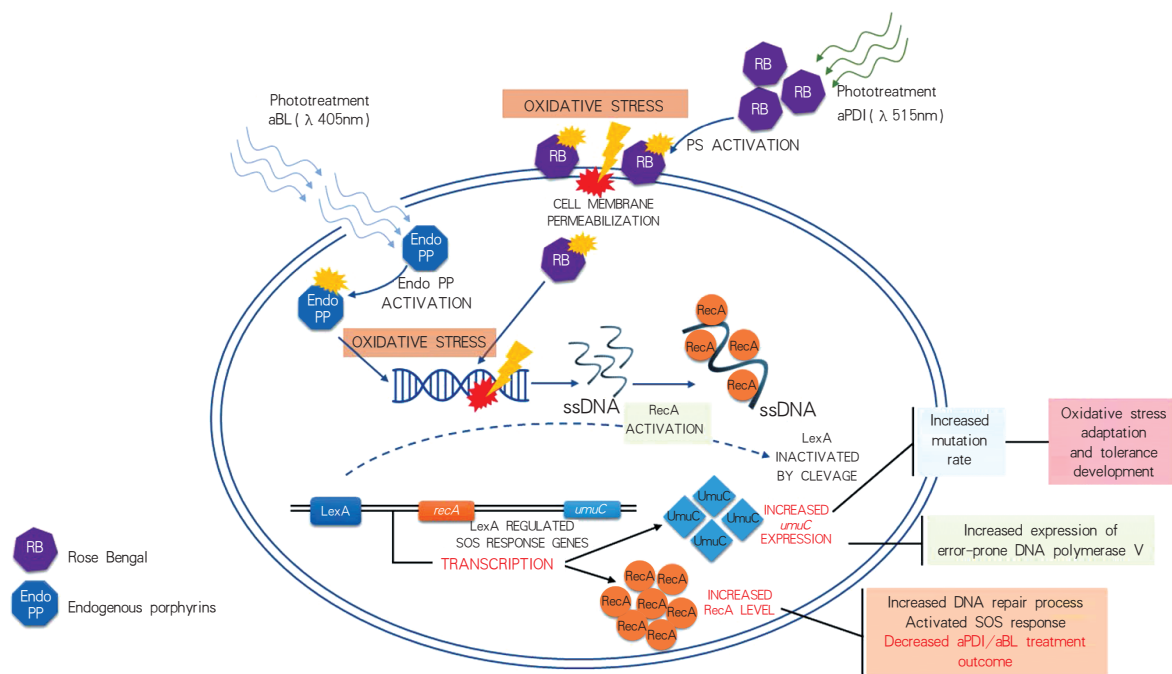


图2 波长为405nm的蓝光作用于病菌内源性亚致死剂量的光敏发色团卟啉，使其达到激活状态，并导致活性氧及自由基的产生。波长为515nm的可见光作用于亚致死剂量的外源性光敏剂孟加拉红同样可导致活性氧及自由基的产生。这个过程会导致细胞膜和DNA损伤，使细菌突变率增加，影响DNA修复过程，最终导致细菌死亡，反复使用会导致细菌耐药性增加^[39]。

表4 光催化疗法用于治疗种植体周感染

微生物 / 模型	波长 (nm)	剂量 / 时间	效果	参考文献
金黄色葡萄球菌	UV	24h	99.94%	Podporska-Carroll et al, 2015
金黄色葡萄球菌	UV	40mW/cm ² 2h	98.69%	Annisa Luthfiah et al, 2021
金黄色葡萄球菌	> 400	15min	—	Venkei et al, 2020
牙龈卟啉单胞菌变形链球菌	470	15min	—	Leelanarathiwat et al, 2020
牙龈卟啉单胞菌具核梭杆菌金黄色葡萄球菌	660	20min	99.87% 99.57% 99.03%	Li J et al, 2021
金黄色葡萄球菌	420	60min	99.999%	Huihui X et al, 2019

磷灰石-色氨酸复合物和灰色二氧化钛为原料的新型钛种植体表面涂层的光催化抗菌效果，发现宽带LED（峰值为470nm）照射15分钟可显著杀灭牙龈卟啉单胞菌和伴放线聚集杆菌。除了TiO₂，Li J^[43]等设计合成了一种包含原子层Fe₂O₃修饰的二维卟啉金属-有机框架材料（2D MOF），发现其在660nm光源照射20分钟后对牙龈卟啉单胞菌、具核梭杆菌、金黄色葡萄球菌的杀灭率分别可达99.87%、99.57%和99.03%。Huihui Xu^[44]等研发了一种新型AgBr/Ag₂MoO₄@ZnO光催化剂，在

420nm蓝光照射下60min内对金黄色葡萄球菌的杀灭率在99.999%以上（图3）。

3.3 几种种植体周感染治疗手段的比较

无论光热抗菌亦或各类光化学抗菌，均有各自的优缺点，在临床应用时需要医生根据感染的具体情况选择合适的治疗手段（表5）。

4 光抗菌疗法的局限性及未来展望

相比传统的机械清洁及辅以化学药物治疗，

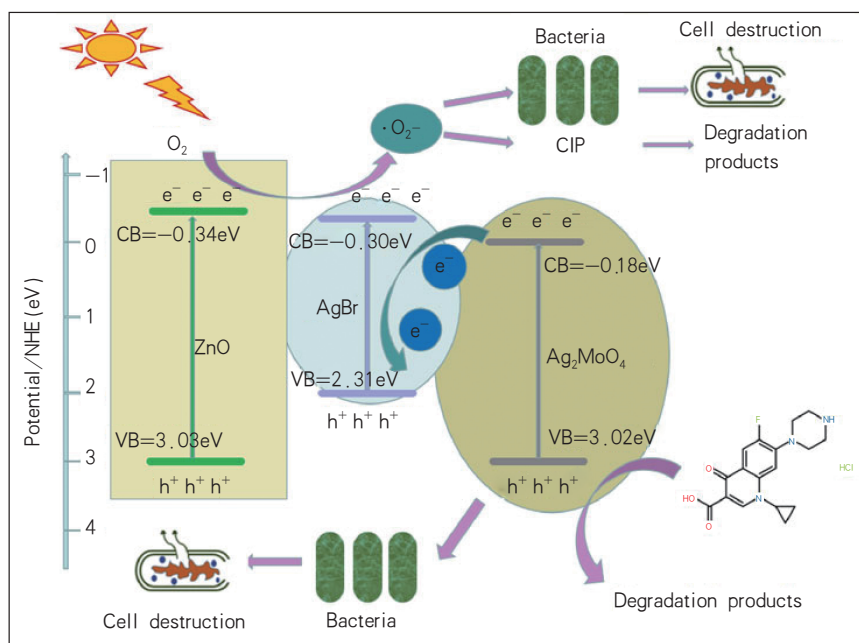


图3 在可见光照射下，AgBr 极易激发并产生电子和空穴。AgBr 的传输电子导带 (CB) 中的电子很容易迁移到 Ag_2MoO_4 的传输电子导带中。与此同时， Ag_2MoO_4 传输电子导带中的电子将迅速迁移到 AgBr 的传输空穴的价带 (VB)。此外，ZnO 的 VB 上的空穴可以在能带电位差下传递给 AgBr。这种机制能有效分离电子-空穴对，因此显示出强光催化能力。ZnO 比 O_2 显示出更强的还原性能，可以导致活性氧产生。活性氧会攻击细菌的细胞壁，然后完全氧化和分解细胞^[45]。

表5 各种光抗菌疗法比较

	光热抗菌	光动力抗菌	蓝光抗菌	光催化抗菌
是否需要外源性药物	无需或需光热材料	需光敏剂	无需	需光催化剂
是否有药物损耗	较少	是	—	较少
光源穿透性	较好	与波长有关	较差	较差
常用波长 (nm)	近红外 / 红外光	400 ~ 810	400 ~ 520	UV 或蓝光
生物安全性	局部产热可能引起正常组织热损伤	较好	较好	光源波长长短可能引起正常组织损伤
是否有细菌种类选择性	否	否	是	否

光抗菌疗法用于治疗种植体周感染在理论上具有显著的优势，但在实际应用中仍面临一些问题，主要表现在：①光源穿透深度有限，光抗菌的波长为 400 ~ 980nm，穿透深度 1 ~ 5mm 不等，因此组织深部照光强度不足；②光的产热效应对人体正常组织和种植体可产生不利影响，如热损伤和机械损伤，应用光敏剂介导的低能量激光进行光化学抗菌治疗时，基于其主要利用光的化学作用而非热作用的原理，可在一定程度上避免这一问题；③光敏剂可能存在潜在的毒性，其向周围组织渗透可能引起美观问题；④目前临床就诊应用的多是一次性光抗菌治疗，其远期疗效相比传统药物或机械清洁不具

有显著优势；⑤无论是高能量激光杀菌还是光动力抗菌治疗，均存在不够便携、治疗操作的技术敏感性较强等问题，往往需要一定经验的医师操作，使用较昂贵的专用光源设备，抗菌蓝光的应用可在一定程度上提高便携性与可操作性。

随着医疗技术的不断发展进步，光抗菌疗法日益成为口腔常见感染性疾病的重要治疗技术，在龋病、牙髓根尖周病、牙周病、口腔黏膜病等疾病方面展现了其作为非侵入性抗菌能力的优势，而随着光源的改进、光敏剂安全性及高效性的完善、治疗便携性的提高等，光抗菌疗法将不断扩大应用空间，在种植体周感染疾病的治疗中发挥日益重要的作用。

参考文献

- [1] 刘中林, 彭澜, 王晖, 等. 种植体周围细菌感染患者病原菌分布及耐药性分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(2):399-401,413.
- [2] Feuerstein O. Light therapy:complementary antibacterial treatment of oral biofilm[J]. Adv Dent Res. 2012; 24(2):103-107.
- [3] Luk K, Zhao I S, Yu O Y, et al. Effects of 10,600 nm Carbon Dioxide Laser on Remineralizing Caries:A Literature Review[J]. Photobiomodul Photomed Laser Surg. 2020; 38(2):59-65.
- [4] Walia V, Goswami M, Mishra S, et al. Comparative Evaluation of the Efficacy of Chlorhexidine,Sodium Hypochlorite, the Diode Laser and Saline in Reducing the Microbial Count in Primary Teeth Root Canals-An In Vivo Study[J]. J Lasers Med Sci. 2019; 10(4):268.
- [5] Xu J W, Yao K, Xu Z K. Nanomaterials with a photothermal effect for antibacterial activities:an overview[J]. Nanoscale. 2019; 11(18):8680-8691.
- [6] Yu Y, Mei L, Shi Y, et al. Ag-conjugated graphene quantum dots with blue light-enhanced singlet oxygen generation for ternary-mode high-efficient antimicrobial therapy[J]. J Mater Chem B. 2020; 8:1371-1382.
- [7] Dos Santos K F, Sousa M S, Valverde J V P, et al. Fractal analysis and mathematical models for the investigation of photothermal inactivation of Candida albicans using carbon nanotubes[J]. Colloids Surf B Biointerfaces. 2019; 180:393-400.
- [8] Yang T, Wang D, Liu X. Assembled gold nanorods for the photothermal killing of bacteria[J]. Colloids Surf B Biointerfaces. 2019; 173:833-841.
- [9] 马丽娜, 米宏霏, 薛云新, 等. ROS 在细菌耐药及抗生素杀菌中的作用机制 [J]. 遗传, 2016, 38(10):902-909.
- [10] Dharmaraja A T. Role of reactive oxygen species (ROS) in therapeutics and drug resistance in cancer and bacteria[J]. J Med Chem. 2017; 60(8):3221-3240.
- [11] Kharkwal G B, Sharma S K, Huang Y Y, et al. Photodynamic therapy for infections:clinical applications[J]. Lasers Surg Med. 2011; 43(7):755-767.
- [12] Sun J, Fan Y, Zhang P, et al. Self-enriched mesoporous silica nanoparticle composite membrane with remarkable photodynamic antimicrobial performances[J]. J Colloid Interface Sci. 2020; 559:197-205.
- [13] 许小辉. 光动力学疗法对口腔致龋菌的体外抗菌作用及对人工菌斑生物膜形成的影响 [D]. 重庆医科大学, 2011:15-23.
- [14] Durkee H, Arboleda A, Aguilar M C, et al. Rose bengal photodynamic antimicrobial therapy to inhibit Pseudomonas aeruginosa keratitis isolates[J]. Lasers Med Sci. 2020; 35(4):861-866.
- [15] Mirzahosseini M, Khorsandi K, Hosseinzadeh R, et al. Antimicrobial photodynamic and wound healing activity of curcumin encapsulated in silica nanoparticles[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2019; 29:101639.
- [16] Maisch T, Eichner A, Späth A, et al. Fast and effective photodynamic inactivation of multiresistant bacteria by cationic riboflavin derivatives[J]. PloS one. 2014; 9(12):e111792.
- [17] Vinagreiro C S, Zangirolami A, Schaberle F A, et al. Antibacterial Photodynamic Inactivation of Antibiotic-Resistant Bacteria and Biofilms with Nanomolar Photosensitizer Concentrations[J]. ACS Infect Dis. 2020; 6(6):1517-1526.
- [18] Wang Y, Wang Y, Wang Y, et al. Antimicrobial blue light inactivation of pathogenic microbes:State of the art[J]. Drug Resist Updat. 2017; 33:1-22.
- [19] Dai T, Gupta A, Murray C K, et al. Blue light for infectious diseases:Propionibacterium acnes,Helicobacter pylori, and beyond[J]? Drug Resist Updat. 2012; 15(4):223-236.
- [20] Kleinpenning M M, Smits T, Frunt M H A, et al. Clinical and histological effects of blue light on normal skin[J]. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2010; 26(1):16-21.
- [21] 杨海兵, 戈俊. 不同消毒方法对血液中细菌杀灭效果的研究 [J]. 中国消毒学杂志, 2013 (7):628-629.
- [22] Hong L, Liu X, Tan L, et al. Rapid Biofilm Elimination on Bone Implants Using Near-Infrared Activated Inorganic Semiconductor Heterostructures[J]. Adv Healthc Mater. 2019; 8(19):1900835.
- [23] Zhu M, Liu X, Tan L, et al. Photo-responsive chitosan/Ag/MoS₂ for rapid bacteria-killing[J]. J Hazard Mater. 2020; 383:121122.
- [24] Feng Z, Liu X, Tan L, et al. Electrophoretic Deposited Stable Chitosan@MoS₂ Coating with Rapid In Situ Bacteria-Killing Ability under Dual-Light Irradiation[J]. Small. 2018; 14(21):e1704347.
- [25] Radunović M, Petrini M, Vlajic T, et al. Effects of a

- novel gel containing 5-aminolevulinic acid and red LED against bacteria involved in peri-implantitis and other oral infections[J]. *J Photochem Photobiol B*. 2020; 205:111826.
- [26] Saffarpour A, Nozari A, Fekrazad R, et al. Microstructural Evaluation of Contaminated Implant Surface Treated by Laser, Photodynamic Therapy, and Chlorhexidine 2 percent[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2018; 33(5):1019-1026.
- [27] Azizi B, Budimir A, Bago I, et al. Antimicrobial efficacy of photodynamic therapy and light-activated disinfection on contaminated zirconia implants:An in vitro study[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2018; 21:328-333.
- [28] Ohba S, Sato M, Noda S, et al. Assessment of safety and efficacy of antimicrobial photodynamic therapy for peri-implant disease[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020; 31:101936.
- [29] Zhao Y, Pu R, Qian Y, et al. Antimicrobial photodynamic therapy versus antibiotics as an adjunct in the treatment of periodontitis and peri-implantitis:A systematic review and meta-analysis[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021; 34:102231.
- [30] Ahmed P, Bukhari I A, Albaijan R, et al. The effectiveness of photodynamic and antibiotic gel therapy as an adjunct to mechanical debridement in the treatment of peri-implantitis among diabetic patients[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020; 32:102077.
- [31] Chambrone L, Wang H L, Romanos G E. Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and peri-implantitis:An American Academy of Periodontology best evidence review[J]. *J Periodontol*. 2018; 89(7):783-803.
- [32] Halstead F D, Thwaite J E, Burt R, et al. Antibacterial Activity of Blue Light against Nosocomial Wound Pathogens Growing Planktonically and as Mature Biofilms[J]. *Appl Environ Microbiol*. 2016; 82(13):4006-4016.
- [33] Song H H, Lee J K, Um H S, et al. Phototoxic effect of blue light on the planktonic and biofilm state of anaerobic periodontal pathogens[J]. *J Periodontal Implant Sci*. 2013; 43(2):72-78.
- [34] Galo I D C, Prado R P, Santos W G D. Blue and red light photoemitters as approach to inhibit *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* growth[J]. *Braz J Biol*. 2021; 82:e231742.
- [35] Galo I D C, Lima B E, Santos T G, et al. *Staphylococcus aureus* growth delay after exposure to low fluencies of blue light (470 nm)[J]. *Braz J Biol*. 2021; 81(2):370-376.
- [36] Wang D, Pan H, Yan Y, et al. Rose bengal-mediated photodynamic inactivation against periodontopathogens in vitro[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021; 34:102250.
- [37] Lee H, Kim Y G, Um H S, et al. Efficacy of an LED toothbrush on a *Porphyromonas gingivalis* biofilm on a sandblasted and acid-etched titanium surface:an in vitro study[J]. *J Periodontal Implant Sci*. 2018; 48(3):164-173.
- [38] Rapacka-Zdonczyk A, Wozniak A, Pieranski M, et al. Development of *Staphylococcus aureus* tolerance to antimicrobial photodynamic inactivation and antimicrobial blue light upon sub-lethal treatment[J]. *Sci Rep*. 9; 9423 (2019).
- [39] Podporska-Carroll J, Panaitescu E, Quilty B, Wang L, et al. Antimicrobial properties of highly efficient photocatalytic TiO₂ nanotubes[J]. *Applied Catalysis B:Environmental*. 2015; 176-177, 70-75.
- [40] Luthfiah A, Permana M D, Deawati Y, et al. Photocatalysis of nanocomposite titania-natural silica as antibacterial against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *RSC Adv*. 2021; 11(61):38528-38536.
- [41] Venkei A, Ungvári K, Eördégh G, et al. Photocatalytic enhancement of antibacterial effects of photoreactive nanohybrid films in an in vitro *Streptococcus mitis* model[J]. *Arch Oral Biol*. 2020; 117:104837.
- [42] Leelanarathiwat K, Katsuta Y, Otsuka Y, et al. The Antibacterial Activity of Hydroxyapatite-Tryptophan Complex with Gray Titania by Photocatalysis Using LED Diodes[J]. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2020; 35(2):265-274.
- [43] Li J, Song S, Meng J, et al. 2D MOF Periodontitis Photodynamic Ion Therapy[J]. *J Am Chem Soc*. 2021; 143(37):15427-15439.
- [44] Xu H, Zhang J, Lv X, et al. The effective photocatalysis and antibacterial properties of AgBr/Ag₂MoO₄@ZnO composites under visible light irradiation. *Biofouling*. 2019; 35(7):719-731.