

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.05.010

· 综述 ·

牙菌斑 pH 检测电极技术的研究进展

车会凌¹, 胡顺铭², 林思³, 王瑄⁴, 黄原源⁵, 尹伟⁶

1. 四川大学华西口腔医学院, 四川 成都(610041); 2. 四川大学华西公共卫生学院, 四川 成都(610041); 3. 四川大学电子信息学院, 四川 成都(610065); 4. 四川大学计算机学院, 四川 成都(610207); 5. 四川大学商学院, 四川 成都(610065); 6. 四川大学华西口腔医院口腔预防科, 四川 成都(610041)

【摘要】 牙菌斑 pH 检测技术可检测龋风险, 辅助预防龋病, 其理论成熟、操作相对简单。由于临床龋风险检测技术的需求提高, 微电极技术迅速发展, 目前可实现牙菌斑 pH 检测的微电极种类也逐渐增加。现有电极技术主要包括微型玻璃电极、金属氧化物微电极以及离子敏感场效应晶体管。微型玻璃电极首先被应用于牙菌斑 pH 值的检测, 但其结构薄弱, 其中氧化铱微电极以其高强度、响应性优良的特点, 成为近年来最具有应用潜力的接触法龋风险检测电极。金属氧化物微电极可以有效弥补玻璃电极强度不足的问题。随着电极技术进一步发展, 更加小型、灵敏的离子敏感场效应晶体管受到研究者的关注。另外, 为了克服接触法破坏菌斑结构的问题, 近年来也有学者提出了光学测定技术, 该技术可以实现无接触牙菌斑 pH 检测。未来的研究将在保证微小化的前提下进一步提高电极的强度及性能, 并向无接触检测方向发展。

【关键词】 牙菌斑; pH 值; 龋病; 龋活性; 风险评估; 微型玻璃电极; 金属氧化物微电极; 光学测定技术

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)05-0366-06

【引用著录格式】 车会凌, 胡顺铭, 林思, 等. 牙菌斑 pH 检测电极技术的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2022, 30(5): 366-371. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.05.010.

Research progress on electrode technology for dental plaque pH detection CHE Huiling¹, HU Shunming², LIN Si³, WANG Xuan⁴, HUANG Yuanyuan⁵, YIN Wei⁶. 1. West China school of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. College of Electronic and Information Engineering, Sichuan University, Chengdu 610065, China; 4. College of Computer Science, Sichuan University, Chengdu 610207, China; 5. Business School, Sichuan University, Chengdu 610065, China; 6. Department of Preventive Dentistry of West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: YIN Wei, Email: yinwei1980@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85503486

【Abstract】 Plaque pH detection technology can detect the risk of caries and assist in the prevention of caries, with a mature theory and a relatively simple operation. With the increasing demand for clinical caries risk detection technology and the rapid development of microelectrode techniques, there is an increasing variety of types of microelectrodes that can detect the pH of dental plaque, including glass microelectrodes, metal oxide microelectrodes and ion-sensitive field effect transistors. The glass microelectrode was the first microelectrode to be applied in this field, but its structure is weak. Among the various options, the iridium oxide microelectrode has become the most promising caries risk detection electrode in recent years because of its high strength and excellent response. Metal oxide microelectrodes can also effectively compensate for the insufficient strength of glass microelectrodes. With advances in electrode technology, miniaturized, sensitive ion-sensitive field effect transistors have attracted the attention of researchers. Scientists have also recent-

【收稿日期】 2021-03-04; **【修回日期】** 2021-04-20

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81500841)

【作者简介】 车会凌, 学士, Email: 451802967@qq.com.

【通信作者】 尹伟, 副主任医师, 博士, Email: yinwei1980@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85503486



微信公众号

ly developed a way to detect the pH of dental plaque with an optical no-contact technique. Optical contactless detection technology will not damage the dental plaque structure, so it has great research and clinical prospects. Future research will further improve the strength and performance of these electrodes on the premise of ensuring miniaturization and achieving noncontact detection.

【Key words】 dental plaque; pH; dental caries; caries activity; risk assessment; glass microelectrode, metal oxide microelectrode; optical no-contact technique

J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(5): 366-371.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No. 81500841).

牙菌斑生物膜是口腔微生物定植在牙面的形成的口腔微生态,其可引起龋病、牙周病等口腔常见病,因此对牙菌斑的控制是预防龋病的有效途径之一^[1]。牙菌斑环境中多种因子如细菌、糖、酸、钙、氟离子等的检测,都是可以用于其致病力监测的重要途径。牙菌斑原位pH值是指采用电极直接在牙面菌斑原位测定得到的菌斑pH值。牙菌斑pH值与牙硬组织脱矿之间存在着密切的关系,其pH临界值为5.5左右^[2]。菌斑原位pH值检测一直作为其代谢及其个体龋活性检测的有效指标,在龋病预防实践中起重要作用^[3]。体外检测菌斑pH值准备工作复杂且不能实现连续监测,因此应用牙菌斑pH检测的电极技术可以有效辅助龋风险的评估。

本文对适用于接触法的牙菌斑原位pH值检测技术的类别、需求、发展过程、原理、应用进行综述;另外本文将对其他几种非接触法技术进行介绍,为临床龋风险检测技术的选择提供参考。

1 牙菌斑pH检测电极技术及其发展

牙菌斑pH检测的电极技术是指在直接测定菌斑pH值时所采用的pH电极检测技术^[1]。在近年来在牙菌斑pH值的动态分析研究中,牙菌斑pH值检测的电极技术作为高效便捷的检测方式被学者们广泛应用。其中,玻璃电极最先被用于菌斑pH值测定,但其薄弱的玻璃膜在接触法检测牙面pH值时易损坏,因此相比接触法,该电极多应用于牙菌斑pH值的体外采样检测以及埋伏电极后的遥感监测^[4-5]。金属氧化物微电极在使用中可以兼顾性能及强度。氧化铈微电极首先被应用于描述牙菌斑原位pH值的变化,这之后相继出现氧化钡、氧化铱微电极,但这类电极存在制备工艺复杂、成本较高的问题。离子敏感场效应晶体管灵

敏、准确、微小,被广泛应用于埋伏电极法测定牙菌斑pH值。Sharma等^[6]研制的牙科pH光学仪实现了非接触的光学牙菌斑pH测量,是牙菌斑pH检测技术的一大突破,但该仪器目前的测试结果尚未明确表现其可靠性,应用于研究的案例较少。

现在常用的牙菌斑pH检测电极已具备响应速度快、测量结果稳定、重现性好、生物无害性以及响应灵敏度高、性能特点,同时这些电极在酸性范围内对pH值呈线性响应,基本满足应用于人体的电极需求。但牙菌斑的位置、结构特殊,牙邻接点以下等龋易感部位操作空间小,需要体积微小的电极才能实现这些牙菌斑的pH值检测。然而,缩小体积的同时也存在着技术复杂、成本高昂以及电极易损坏的问题,因此牙菌斑pH检测电极技术仍旧未能实现在临床上的推广。未来尚需针对这些不足进一步优化电极的制备技术,使牙菌斑pH值的检测技术的应用不再仅仅局限于实验室,也能辅助临床的龋风险筛查。

2 适用于接触法检测牙菌斑pH值的电极分类及特点

2.1 微型玻璃电极

微型玻璃电极是最早运用到牙菌斑pH检测的一种H⁺响应性玻璃电极。目前常用的玻璃微电极基本都是复合微电极,不需要额外的参比电极(图1)。该电极主要通过玻璃敏感膜中的Na⁺与溶液中H⁺进行交换产生电位差,实现对H⁺的选择性响应。现有的玻璃微电极线性、敏感性、稳定性较好^[7],但易折断且响应较慢^[8-9]。由于在操作中易损,该类电极在检测牙菌斑时主要采用电极埋伏法,而较少应用于接触法^[5]。

现有的工艺可实现微米至纳米级的玻璃微电极制备,该电极在心肌^[9]、神经^[10]等的电位测量方

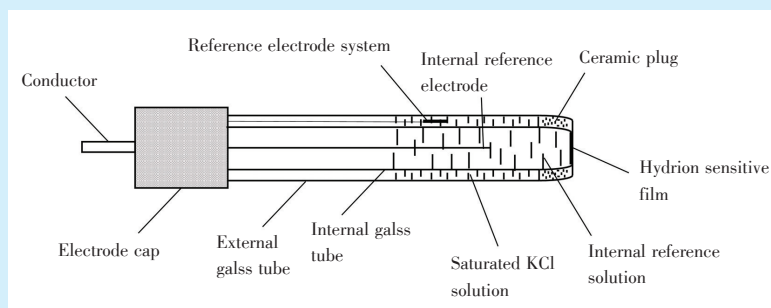


Figure 1 Schematic diagram of composite miniature glass electrode

图1 复合微型玻璃电极示意图

面应用较多。但尺寸减小也使电极寿命缩短,许多玻璃微电极只能使用1次,成本较高,限制了其临床应用。由于其技术相对成熟,目前仅在对pH值精度有较高需求的实验中会有一些的应用。现有研究通过调整敏感膜中的成分^[3,7]对传统玻璃膜的强度及灵敏性进行改善,也有研究制备材料修

饰的玻璃电极^[11],实现对其性能的改良。

2.2 金属氧化物微电极

金属氧化物微电极用于弥补微型玻璃电极的强度不足,自20世纪40年代初开始被广泛使用。该类电极包括氧化铟、氧化钨和氧化铱电极(图2)。

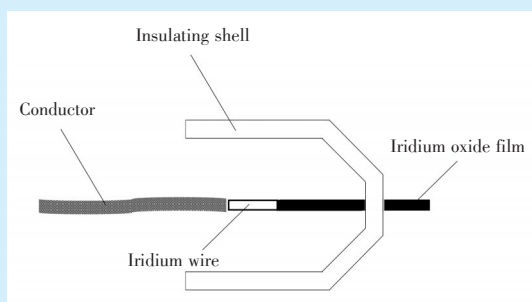
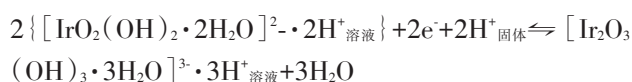


Figure 2 Iridium-Iridium oxide micro-electrode structure diagram

图2 铱-氧化铱微电极结构示意图

该类电极主要利用金属丝表面氧化物对H⁺的选择性响应产生电位差,从而测量pH值的大小。以氧化铱微电极为例,氧化铱薄膜对H⁺的响应方程式如下^[12]:



近几年的研究表明,该反应为可逆反应,电极表面氧化膜的均匀性及稳定性可直接影响到该氧化膜与溶液中氢离子的反应速度、反应程度^[13]。现有研究主要致力于制备更加均匀稳定的氧化膜^[12],以取得更加优良的电极的性能。

由于铟电极会影响到牙菌斑中微生物的正常生长,自氧化钨电极出现后其使用已逐渐减少^[13]。氧化钨微电极灵敏度高、其测试结果不易受干扰,约10s左右可响应稳定^[8,14]。由于氧化铱电极的强度最佳,龋风险检测结果可靠,近几年的相关研

究最多。氧化膜均匀的氧化铱电极具有响应较快、线性优良、漂移较小、性能稳定、结果精度优良等优点^[12]。同时铱电极在血液pH值^[15]、神经电位^[16]测量的领域也表现出优良的性能。

金属氧化物电极的制作工艺复杂,其衬底材料的制备主要通过成本较高的高温拉丝技术实现。氧化膜制备方式则主要包括电化学沉积法^[17]、电化学生长^[18]、溅射沉积法^[19]及热处理方法^[12],其中热处理方法所得电极稳定性最好。为提高电极的性能,复合金属氧化物膜^[20]及复合衬底材料^[21]的制备也成为近年来研究的方向(图3)。

这类电极可以兼顾体积、强度及性能,在龋风险检测技术的临床发展中最具有应用潜力,是近年来研究及发展较为迅速的电极种类。3种电极中,氧化钨微电极技术最成熟,氧化铱微电极则成为近年来最受欢迎的金属氧化物电极^[20]。虽然该

类电极寿命及强度优于微型玻璃电极,但额外需要使用参比电极,以及表面氧化膜易脱落的问题仍限制了该电极的临床推广。因此,金属氧化物

电极仍需实现微型复合电极的制备,并增加其氧化膜的结合力。

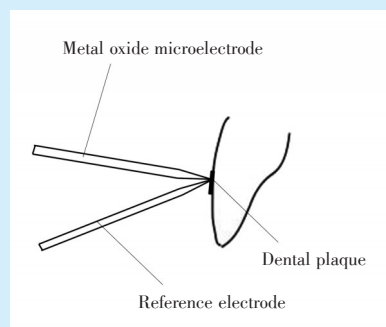


Figure 3 Schematic diagram of in situ pH of dental plaque measured by metal oxide microelectrode

图3 金属氧化物微电极测量牙菌斑原位pH示意图

3 其他非接触法检测牙菌斑pH值的电极及技术

3.1 离子敏感场效应晶体管

离子敏感场效应晶体管在检测时需要充分浸入溶液中^[22],但在应用于接触法检测牙菌斑pH

时,该电极的敏感膜无法充分接触菌斑,因此离子敏感场效应晶体管往往通过电极埋伏法监测牙菌斑pH值的变化(图4)。

离子敏感场效应晶体管通过不同种类的H⁺离

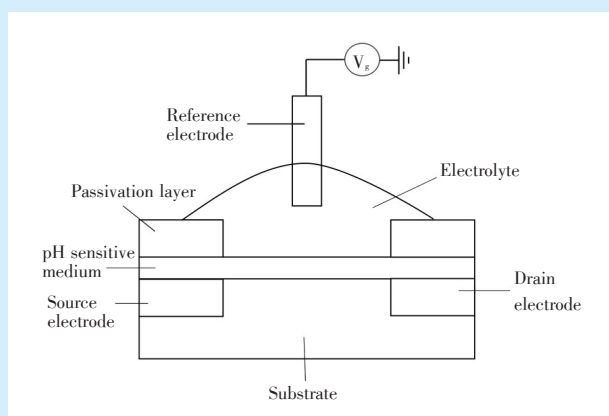


Figure 4 Schematic diagram of ion-sensitive field effect transistor

图4 离子敏感场效应晶体管结构示意图

子敏感膜实现对H⁺的选择性。电解液中的H⁺可以改变敏感膜的电场分布^[23],从而实现pH的测定。由于敏感膜可以替换,该电极也可应用于菌斑中的Na⁺、K⁺、Ca²⁺等离子,以及蛋白质^[24]、DNA^[25]等生物大分子的浓度测定。因此,离子敏感场效应晶体管在各个医学领域的推广潜力都极大。

离子敏感场效应晶体管响应极快,测量值变异系数及漂移程度小^[8]。除此之外,离子敏感场效应晶体管的体积小、可批量制作,其参比电极也集成于同一芯片上,无需额外使用参比电极。这些优势使离子敏感场效应晶体管成为了菌斑pH值持续监测理想的生物传感器。

离子敏感场效应晶体管目前只能通过埋伏电极法应用于牙面pH检测。虽然这种监测方式可以灵敏地监测到牙菌斑pH值波动的数据,但是只能监测单一点位的pH值,无法在临床上实现对患者全口各个位点的龋风险筛查,因此其临床的推广仍需电极结构及用法的改良。

3.2 牙科pH光学仪

Sharma等^[6]制备的牙科pH光学仪采用对人体无害的FL溶液作为染料。该染料中的离子在不同pH值下发射光谱的不同,可以实现对牙菌斑pH值的检测。该仪器在口内无接触检测菌斑的pH值,避免了接触法对菌斑的破坏,并且该仪器在咬合

点和缝隙等区域也能测得菌斑pH值(图5)。牙科pH光学仪体积小、易操作,可实现多位点测量,值得临床推广。但该种仪器尚处于研发初期,体外

测试结果线性较差,染料保留率不足,仍需长期实验以确定该电极可靠性及生物安全性。

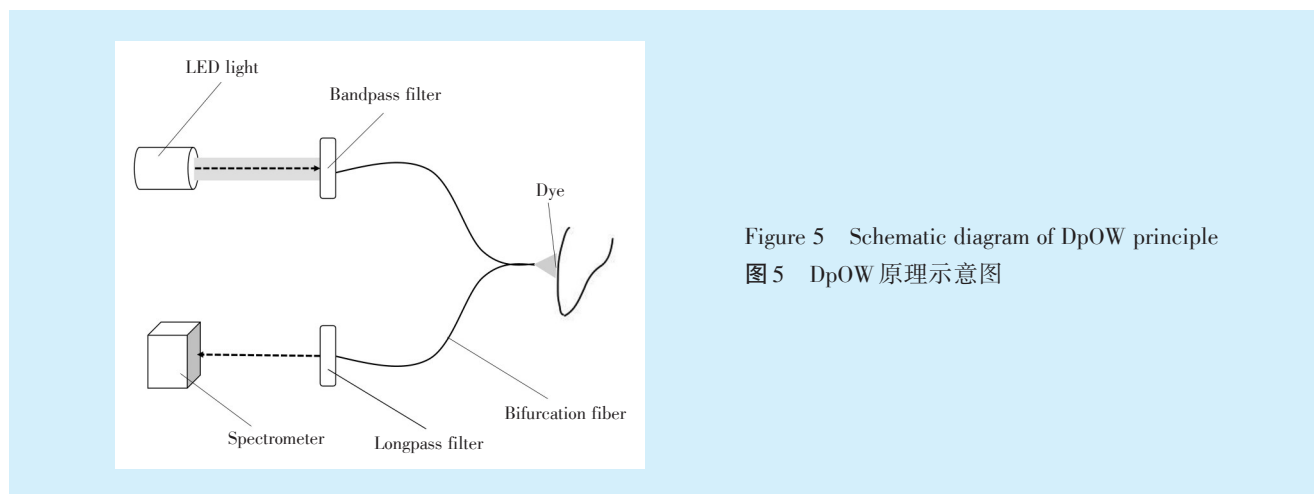


Figure 5 Schematic diagram of DpOW principle
图5 DpOW原理示意图

4 总结与展望

现有的大部分菌斑pH检测电极技术均存在成本较高、易损坏、工艺复杂等问题,适用于牙菌斑原位pH检测的电极技术仍需进一步探讨。用于接触法实现牙菌斑原位pH测量的电极中,由于玻璃电极极易损坏,目前金属氧化物微电极的使用最广泛;离子敏感场效应晶体管微小、灵敏、稳定,适用于埋伏电极法,被应用于遥感监测单一位点的牙菌斑pH值变化。牙科pH光学仪作为近年来新生的无接触牙菌斑pH检测技术,在牙菌斑原位pH检测中应用前景广。未来牙菌斑pH检测电极技术的主要发展方向包括:进一步提升检测电极的性能,使其微小、耐用、灵敏、稳定;改善牙菌斑pH检测的操作方式,使其更加便捷、数据化;进一步开发全新的无接触检测技术;另外,现有电极普遍存在的工艺复杂、成本高的问题仍需克服。

【Author contributions】 Che HL wrote the article. Hu SM, Lin S, Wang X and Huang YY collected the references and revised the article. Yin W reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] 李雨含,李嘉鑫,张诗铭,等. 变异链球菌噬菌体在龋病防治中的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(3): 184-188. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.03.007.
- [2] Xiao J, Hara AT, Kim D, et al. Biofilm three-dimensional architecture influences in situ pH distribution pattern on the human enamel surface[J]. *Int J Oral Sci*, 2017, 9(2): 74-79. doi: 10.1038/ijos.2017.8.
- [3] Joshi VS, Sheet PS, Cullin N, et al. Real-Time metabolic interactions between two bacterial species using a carbon-based pH microsensor as a scanning electrochemical microscopy probe[J]. *Anal Chem*, 2017, 89(20): 11044-11052. doi: 10.1021/acs.analchem.7b03050.
- [4] Garg D, Karuna YM, Srikant N, et al. Evaluation of plaque pH changes following consumption of health drinks by children: a pilot study[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(5): ZC05-ZC08. doi: 10.7860/JCDR/2017/24617.9779.
- [5] Wang XL, Cheng CY, Ge CL, et al. Urea rinse effectively neutralises sucrose-induced decrease in plaque pH[J]. *Chin J Dent Res*, 2015, 18(3): 185-190.
- [6] Sharma M, Carson MD, Graham JY, et al. Dental pH Opti-Wand (DpOW): measuring oral acidity to guide enamel preservation[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2018: 3738-3741. doi: 10.1109/EMBC.2018.8513280.
- [7] Nishio Y, Furukawa M, Tateishi I, et al. Development and evaluation of responsive glass for pH electrodes capable of taking measurements from samples as small as 50 μ L[J]. *Bunseki Kagaku*, 2019, 68(2): 103-108.
- [8] Smit A, Pollard M, Cleaton-Jones P, et al. A comparison of three electrodes for the measurement of pH in small volumes[J]. *Caries Res*, 1997, 31(1): 55-59. doi: 10.1159/000262375.
- [9] Barbic M, Moreno A, Harris TD, et al. Detachable glass microelectrodes for recording action potentials in active moving organs[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2017, 312(6): H1248-H1259. doi: 10.1152/ajpheart.00741.2016.
- [10] Lau PY, Katona L, Saghy P, et al. Long-term plasticity in identi-

- fied hippocampal GABAergic interneurons in the CA1 area *in vivo* [J]. *Brain Struct Funct*, 2017, 222(4): 1809-1827. doi: 10.1007/s00429-016-1309-7.
- [11] Sha R, Komori K, Badhulika S. Amperometric pH sensor based on graphene - polyaniline composite[J]. *IEEE Sens J*, 2017, 17(16): 5038-5043. doi: 10.1109/JSEN.2017.2720634.
- [12] Wang P, Guo T, Zhao T, et al. Effect of oxidization temperatures and aging on performance of carbonate melt oxidized Iridium oxide pH electrode[J]. *Sensors (Basel)*, 2019, 19(21): 4756. doi: 10.3390/s19214756.
- [13] Zhengwen Zhou et al. pH electrodes based on iridium oxide films for marine monitoring[J]. *Trends Environ Anal Chem*, 2020, 2020: e00083. doi: 10.1016/j.teac.2020.e00083.
- [14] Qin Y, Alam AU, Pan S, et al. Low-temperature solution processing of Palladium/Palladium oxide films and their pH sensing performance[J]. *Talanta*, 2016, 146: 517-524. doi: 10.1016/j.talanta.2015.08.062.
- [15] Chaisiwamongkhon K, Batchelor-Mcauley C, Compton RG. Optimising amperometric pH sensing in blood samples: an iridium oxide electrode for blood pH sensing[J]. *Analyst*, 2019, 144(4): 1386-1393. doi: 10.1039/c8an02238k.
- [16] Cork SC, Eftekhari A, Mirza KB, et al. Extracellular pH monitoring for use in closed-loop vagus nerve stimulation[J]. *J Neural Eng*, 2018, 15(1): 016001. doi: 10.1088/1741-2552/aa8239.
- [17] Zhu ZJ, Liu XY, Ye ZN, et al. A fabrication of Iridium oxide film pH micro-sensor on Pt ultramicroelectrode and its application on in-situ pH distribution of 316L stainless steel corrosion at open circuit potential[J]. *Sens Actuators B Chem* doi: 10.1016/j.snb.2017(255): 1974-1982.
- [18] Zhang X, Ye Y, Kan YT, et al. A new electroplated Ir/Ir(OH)_xpH electrode and its application in the coastal areas of Newport Harbor, California[J]. *Acta Oceanologica Sinica*, 2017, 36(5): 99-104. doi: 10.1007/s13131-017-1064-5.
- [19] Huang F, Wan Z, Jin Y, et al. The effects of cyclic isothermal oxidation on Ir/IrO₂ pH electrode and a method to correct the potential drift of metal oxide electrode[J]. *J Electrochem Soc*, 2017, 164(13): B632-B640.
- [20] Jovic M, Hidalgo-Acosta JC, Lesch A, et al. Large-scale layer-by-layer inkjet printing of flexible iridium-oxide based pH sensors[J]. *J Electroanal Chem*, 2017 (819): 384-390. doi: 10.1016/j.jelechem.2017.11.032.
- [21] Zea M, Moya A, Fritsch M, et al. Enhanced performance stability of iridium oxide-based pH sensors fabricated on rough inkjet-printed platinum[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(16): 15160-15169. doi: 10.1021/acsami.9b03085.
- [22] Alam AU, Qin Y, Nambiar S, et al. Polymers and organic materials-based pH sensors for healthcare applications[J]. *Progress Mater Sci*, 2018, 96(3): 174-216. doi: 10.1016/j.pmatsci.2018.03.008.
- [23] Briggs EM, Sandoval S, Erten A, et al. Solid state sensor for simultaneous measurement of total alkalinity and pH of seawater[J]. *ACS Sens*, 2017, 2(9): 1302 - 1309. doi: 10.1021/acssensors.7b00305.
- [24] Ma S, Li X, Lee YK, et al. Direct label-free protein detection in high Ionic strength solution and human plasma using dual-gate nanoribbon-based ion-sensitive field-effect transistor biosensor[J]. *Biosens Bioelectron*, 2018, 117: 276 - 282. doi: 10.1016/j.bios.2018.05.061.
- [25] Imaizumi Y, Goda T, Schaffhauser DF, et al. Proton-sensing transistor systems for detecting ion leakage from plasma membranes under chemical stimuli[J]. *Acta Biomater*, 2017, 50: 502-509. doi: 10.1016/j.actbio.2016.12.018.

(编辑 周春华)



官网