

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.03.011

• 综述 •

聚乳酸-羟基乙酸共聚物在牙髓疾病治疗中的应用前景

周芳洁, 何利邦, 李继遥

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科, 四川成都(610041)

【摘要】 材料学的发展对牙髓疾病的治疗有重要意义,聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]是一种被广泛应用于生物医用材料制备的有机高分子化合物。近年来,作为载药/分子系统和组织再生支架在牙髓疾病治疗中展现出应用前景,本文将对PLGA在牙髓疾病治疗中的应用作一综述,为其进一步开发利用提供参考。文献复习结果表明,PLGA作为药物/分子输送系统主要应用于盖髓材料、根管消毒剂和根尖诱导成形剂的改良。PLGA改良盖髓材料能延长药物作用时间、降低毒性;改良根管消毒剂能实现药物缓释,使药物深入更细微的结构,与致病菌有更广泛的接触;改良根尖诱导成形剂能为根尖诱导提供更便捷的给药方式。PLGA作为组织工程支架主要应用于牙髓再生的研究,通过PLGA物理性能、作用环境的不断优化为种子细胞提供更适宜增殖分化的微环境。如何合理利用PLGA的优势,研制出更适宜根管内应用的材料,还需要进一步的研究。

【关键词】 聚乳酸-羟基乙酸共聚物; 牙髓疾病; 活髓保存治疗; 盖髓材料; 根管治疗; 根管内封药; 根尖诱导成形术; 牙髓再生; 支架

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2021)03-0202-04

【引用著录格式】 周芳洁,何利邦,李继遥.聚乳酸-羟基乙酸共聚物在牙髓疾病治疗中的应用前景[J].口腔疾病防治,2021,29(3):202-205. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2021.03.011.

Application of poly(lactic-co-glycolic acid) in the treatment of pulp diseases ZHOU Fangjie, HE Libang, LI Ji-yao. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, Department of Conservative Dentistry and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China
Corresponding author: LI Ji-yao, Email: jiyao@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85501439

【Abstract】 The development of materials science is of great significance to the treatment of dental pulp diseases. Poly lactic acid glycolic acid (PLGA) copolymer is an organic macromolecule compound that is widely used in the preparation of biomedical materials. In recent years, PLGA, as a drug/molecular loaded system and tissue regeneration scaffold, has shown prospects for application in the treatment of dental pulp diseases. This paper will review the application of PLGA in the treatment of dental pulp diseases and provide a basis for its further development and utilization. The results of the literature review show that PLGA is a drug/molecular delivery system that is mainly used in the improvement of pulp capping materials, root canal disinfectant and apexification materials. PLGA-improved pulp capping agents can prolong the action time of the drug and reduce toxicity. The modified root canal disinfectant can realize the sustained release of drug, make the drug penetrate deeper into the subtle structure, and contact more widely with the pathogenic bacteria. The modified apexification materials can provide more convenient administration methods for apexifix-

【收稿日期】 2020-04-03; **【修回日期】** 2020-05-19

【基金项目】 四川省科技计划项目(2017SZ0030)

【作者简介】 周芳洁, 学士, Email: 758309437@qq.com

【通讯作者】 李继遥, 主任医师, 博士, Email: jiyao@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85501439



开放科学(资源服务)标识码(OSID)

ment. As a scaffold for tissue engineering, PLGA is mainly used in the study of pulp regeneration. The optimization of PLGA physical properties and action environment can provide a more suitable microenvironment for seed cells to proliferate and differentiate. How to utilize the advantages of PLGA to develop a more suitable material for endodontic application needs further study.

【Key words】 poly(lactic-co-glycolic acid); endodontics; vital pulp therapy; pulp capping materials; root canal therapy; intracanal medicament; apexification; dental pulp regeneration; scaffold

J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(3): 202-205.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from Science and Technology Project of Sichuan Province (No. 2017SZ030).

聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]是由乳酸和羟基乙酸单体以不同比例聚合而成的有机高分子化合物。作为一种具有良好生物相容性、生物可降解性的材料,PLGA被广泛应用于生物医用材料包括药物载体^[1]、医用外科材料(手术缝线、伤口敷料等)^[2-3]和组织工程支架^[4]等。近年来,PLGA在口腔领域的应用越来越广泛,如颌面部骨缺损修复的组织工程支架,牙周病、牙髓病治疗的载药/分子系统或组织再生系统^[5]。本文就近年来PLGA在牙髓疾病治疗中的应用研究作一综述,主要探讨PLGA载药系统在盖髓剂和根管内封药物中的应用,以及PLGA作为组织工程支架在牙髓组织再生中的应用。

1 PLGA在活髓保存治疗中的应用

PLGA在活髓保存方面的研究主要集中在两方面,一是作为盖髓药物(如洛伐他汀、伊洛前列素等)的载体,延长药物作用时间,降低药物毒性;二是与无机盖髓材料的联合应用。近年来,一些具有促牙髓细胞增殖分化、促血管新生、促修复性牙本质生成的药物如洛伐他汀^[6]、伊洛前列素^[7]等被应用到盖髓剂的研发中。以PLGA作为载体能延长半衰期过短药物的作用时间并降低药物毒性。 β -磷酸三钙-羟基磷灰石生物陶瓷(beta-tricalcium phosphate-hydroxyapatite bio-ceramic, BC)与PLGA结合作为盖髓剂应用于大鼠牙髓暴露模型能形成比单独应用BC或 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 更加致密完整的牙本质桥^[8]。Zhang等^[9]认为,在血供缺乏的髓腔内,固体磷酸钙(calcium phosphate, CP)的降解能力较低,影响组织再生;PLGA加入CP基质中有助于其降解。PLGA和无机物结合能形成多孔结构,利于细胞黏附,两者同时水解能为成牙本质细胞生长提供更好的生理环境。

2 PLGA在根管治疗中的应用

近年来,已有研究者将抗生素、光敏剂、金属离子、生物活性物以及氯己定等物质负载于PLGA以研发新型的根管内抗菌药物,纳米或微米级别的微粒为最主要载药形式。通过扫描电镜观察,检测微粒直径、包封率、药物/分子负载率、释放率和抗菌性等对微粒特性进行分析。以PLGA为外包载体的根管内封抗菌微粒具有以下优点:①药物缓释作用,可通过改变微粒的物理性能和成分调节药物释放时间,以达到理想的释放状态^[10];②当制备微粒直径小于牙本质小管直径($1 \sim 2 \mu\text{m}$)时,可进入小管内释放药物^[11];③与根管内致病菌——*E. faecalis*细胞壁广泛接触,有助于药物的靶点释放^[12]。

3 PLGA在根尖诱导成形术中的应用

根尖诱导成形术常用于治疗发生严重牙髓病变或根尖周疾病的年轻恒牙, $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 是目前诱导根尖成形的首选药物。为了获得更长的药物作用时间,减少频繁换药,研究者采用乳液溶剂蒸发法(W/O)和复乳液溶剂蒸发法(W/O/W)制备了载有 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 的PLGA微球(oCMS/wCMS),并且对比 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 糊剂研究微球的钙离子释放特征,结果发现后者的药物释放时间为前者的5倍,最终的 Ca^{2+} 释放率分别为76.6%(oCMS)和90.9%(wCMS)^[13],这一改进为治疗时间跨度较长的根尖诱导成形术提供了更便捷的用药方式;但该研究目前仅停留在材料物理性能表征和 Ca^{2+} 释放速率检测阶段,并未建立根尖诱导成形的实验模型。

4 PLGA在牙髓组织再生中的应用研究

支架材料、种子细胞、生长因子是组织工程的三要素。支架为细胞提供临时的附着点,引导细

胞迁移、增殖和分化,与分泌的胞外基质一同再生新的组织。随着支架降解,新生组织逐步占领降解后产生的孔隙。PLGA因其良好的生物相容性和生物可降解性成为一种应用广泛的组织工程支架材料。牙髓干细胞(dental pulp stem cells, DPSCs)是牙髓再生领域中研究最多的种子细胞,目前以PLGA为支架的牙髓再生实验也主要与DPSCs相关。PLGA在牙髓再生支架中的应用潜力已在体外实验和动物模型中得到验证。研究者提出PLGA支架的表面特性不利于细胞的黏附和增殖;PLGA生物降解产酸,代谢不及时将引起环境pH的降低,继而影响细胞生存^[14]。随着组织工程学的发展,研究者不断优化改进PLGA支架的性能以获得更利于种子细胞生长的微环境,改进的方式主要体现在三个方面:①改变支架物理性能,包括支架的形态大小、表面性能等;②优化支架中的物质交换环境;③联合PLGA作为细胞支架和生长因子载体的功能。

为了提高细胞对支架的黏附,研究者运用成孔剂制备了PLGA多孔微球支架,在三维环境中,牙髓间充质干细胞(dental pulp mesenchymal stem cells, DPMSCs)充分增殖并黏附,最终实现支架全覆盖,形成相互连接的细胞支架结构^[15],除了运用微孔微粒,有研究者还采用了0.5%的I型胶原溶液对PLGA多孔微球进行表面改性,胶原的加入促进了人牙髓细胞(human dental pulp cells, HDPCs)的增殖和对支架的黏附以及牙源性相关基因表达^[16]。支架的特性影响细胞的黏附、迁移、增殖和分化,通过对支架物理性能如机械强度或粗糙度的改变,可实现对种子细胞的空间控制^[17]。有研究者将不同浓度(12%和20%, w/v)的PLGA材料层组合,制备了一种两侧孔隙率、粗糙度、弹性模量不同的双层支架;该支架内部具有连续通道,通道直径从开放侧(10~45 μm)到封闭侧(5~10 μm)逐渐减小。DPSCs在开放侧呈多边形,随机排列,而在封闭侧被拉长显示出方向性、组织性以及更强的成牙本质分化能力,这种排列方式与牙髓-牙本质复合体结构相似^[18];该支架表面形态的变化影响DPSCs的F-肌动蛋白排列,进而调节yes相关蛋白(yes associated protein, YAP)信号通路以控制成骨或牙源性分化。

为了促进营养物质的交换和细胞分泌物的转运,旋转细胞培养系统(rotary cell culture system, RCCS)3D模拟微重力(stimulated microgravity, 3D-

SMG)被引入牙髓再生培养系统,3D-SMG体系促进hDPSCs的增殖和黏附,减少细胞迁移,重组细胞骨架组织。动物实验结果显示,hDPSCs的增殖能力和成牙本质分化能力均高于静态培养体系^[19]。除了营养物质和代谢废物的均匀分布有利于细胞在支架中的生长外,种子细胞自身的分布也将影响整个体系的发展。有研究者以20% PLGA为电纺液,以乳牙牙髓间充质干细胞为悬浮液采用静电纺丝与电喷雾相结合的方法直接制成了含细胞的支架,并证实细胞存活且能在纤维之间生长,为组织工程支架的制备提供了新思路^[20]。

有研究者联合了PLGA作为支架和载体的功能,将生长因子包埋在PLGA微球中,为细胞提供附着位点的同时能缓慢释生长因子,以达到对牙髓细胞长时间的促增殖作用。Wang等^[21]在以PLLA纳米纤维微球为支架,人根尖乳头干细胞(stem cell from the apical papilla, SCAP)为种子细胞的实验中加入载有重组人骨形态发生蛋白-2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)的PLGA微球以弥补细胞因子半衰期短、剂量要求大、成本高以及需要重复添加的不足。覆盖PLGA的BMP-2微球在动物实验中表现出时间和剂量依赖性,能刺激血管生成,促进成牙本质细胞和牙本质样组织形成。

5 小 结

目前,PLGA在牙髓疾病防治方面的研究可概括为两个方面,一是作为药物/分子输送系统,主要应用于盖髓剂、根管消毒剂和根尖诱导成形剂的改良;二是作为组织工程支架,主要应用于牙髓再生的研究,通过改进PLGA的物理性能、作用环境等,以提供更适宜种子细胞黏附、增殖和成牙本质分化的微环境。但在上述研究中,除盖髓剂和牙髓再生支架的相关研究已有动物实验支持外,其余大多停留在体外实验阶段;考虑到口腔环境的复杂性,应设计更贴近人体口腔环境的实验模型,并逐步开展体内甚至临床试验。

【Author contributions】 Zhou FJ and He LB wrote the article. Li JY reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Mir M, Ahmed N, Rehman AU. Recent applications of PLGA based nanostructures in drug delivery[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2017, 159: 217-231. doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.07.038.

- [2] Daristotle JL, Lau LW, Erdi M, et al. Sprayable and biodegradable, intrinsically adhesive wound dressing with antimicrobial properties[J]. *Bioeng Transl Med*, 2020, 5(1): e10149. doi: 10.1002/btm2.10149.
- [3] Reinbold J, Uhde AK, Müller I, et al. Preventing surgical site infections using a natural, biodegradable, antibacterial coating on surgical sutures[J]. *Molecules*, 2017, 22(9): 1570. doi: 10.3390/molecules22091570.
- [4] Xie X, Zhang Q, Zhou TF, et al. The review of nanomaterials inducing the differentiation of stem cells into chondrocyte phenotypes in cartilage tissue engineering[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2018, 13(7): 600-607. doi: 10.2174/1574888X13666180511164509.
- [5] Essa D, Kondiah PP, Choonara YE, et al. The design of poly(lactide-co-glycolide) nanocarriers for medical applications[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8(8): 48. doi: 10.3389/fbioe.2020.00048.
- [6] Lin HP, Tu HP, Hsieh YP, et al. Controlled release of lovastatin from poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles for direct pulp capping in rat teeth[J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12: 5473-5485. doi: 10.2147/IJN.S138410.
- [7] Limjeerajarus CN, Sonntana S, Pajaree L, et al. Prolonged release of iloprost enhances pulpal blood flow and dentin bridge formation in a rat model of mechanical tooth pulp exposure[J]. *J Oral Sci*, 2019, 61(1): 73-81. doi: 10.2334/josnusd.17-0368.
- [8] Gala-Garcia A, Teixeira KI, Wykrota FH, et al. Bioceramic/poly (glycolic)-poly (lactic acid) composite induces mineralized barrier after direct capping of rat tooth pulp tissue[J]. *Braz Oral Res*, 2010, 24(1): 8-14. doi: 10.1590/s1806-83242010000100002.
- [9] Zhang W, Walboomers XF, Jansen JA. The formation of tertiary dentin after pulp capping with a Calcium phosphate cement, loaded with PLGA microparticles containing TGF-beta1[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2008, 85(2): 439-444. doi: 10.1002/jbm.a.31558.
- [10] Sousa FF, Luzardo-Alvarez A, Pérez-Estévez A, et al. Development of a novel AMX-loaded PLGA/zein microsphere for root canal disinfection[J]. *Biomed Mater*, 2010, 5(5): 055008. doi: 10.1088/1748-6041/5/5/055008.
- [11] Fan W, Liu DF, Li YY, et al. AgCa-PLGA submicron particles inhibit the growth and colonization of *E. Faecalis* and *P. Gingivalis* on dentin through infiltration into dentinal tubules[J]. *Int J Pharm*, 2018, 552(1/2): 206-216. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.09.066.
- [12] Pagonis TC, Chen J, Fontana CR, et al. Nanoparticle-based endodontic antimicrobial photodynamic therapy[J]. *J Endod*, 2010, 36(2): 322-328. doi: 10.1016/j.joen.2009.10.011.
- [13] Cerda-Cristerna B, Breceda-Leija A, Méndez-González V, et al. Sustained release of Calcium hydroxide from poly(DL-lactide-co-glycolide) acid microspheres for apexification[J]. *Odontology*, 2016, 104(3): 318-323. doi: 10.1007/s10266-015-0213-6.
- [14] Sadeghi AR, Nokhasteh S, Molavi AM, et al. Surface modification of electrospun PLGA scaffold with collagen for bioengineered skin substitutes[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016, 66: 130-137. doi: 10.1016/j.msec.2016.04.073.
- [15] Bhuptani RS, Patravale VB. Porous microscaffolds for 3D culture of dental pulp mesenchymal stem cells[J]. *Int J Pharm*, 2016, 515(1/2): 555-564. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.10.040.
- [16] Zou H, Wang G, Song F, et al. Investigation of human dental pulp cells on a potential injectable poly(lactic-co-glycolic acid) microsphere scaffold[J]. *J Endod*, 2017, 43(5): 745-750. doi: 10.1016/j.joen.2016.12.019.
- [17] Marrelli M, Codispoti B, Shelton RM, et al. Dental pulp stem cell mechanoresponsiveness: effects of mechanical stimuli on dental pulp stem cell behavior[J]. *Front Physiol*, 2018, 9(9): 1685. doi: 10.3389/fphys.2018.01685.
- [18] Gangolli RA, Devlin SM, Gerstenhaber JA, et al. A bilayered scaffold provides differential cues for the differentiation of dental pulp stem cells[J]. *Tissue Eng Part A*, 2019, 25(3/4): 224-233. doi: 10.1089/ten.TEA.2018.0041.
- [19] Li Y, He LA, Pan S, et al. Three-dimensional simulated microgravity culture improves the proliferation and odontogenic differentiation of dental pulp stem cell in PLGA scaffolds implanted in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(2): 873-878. doi: 10.3892/mmr.2016.6042.
- [20] Braghirolli DI, Zamboni F, Acasigua GA, et al. Association of electrospinning with electrospraying: a strategy to produce 3D scaffolds with incorporated stem cells for use in tissue engineering[J]. *Int J Nanomedicine*, 2015, 10: 5159-5169. doi: 10.2147/IJN.S84312.
- [21] Wang W, Dang M, Zhang Z, et al. Dentin regeneration by stem cells of apical papilla on injectable nanofibrous microspheres and stimulated by controlled BMP-2 release[J]. *Acta Biomater*, 2016, 36: 63-72. doi: 10.1016/j.actbio.2016.03.015.

(编辑 周春华)



官网



公众号