

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2022.01.013

· 综述 ·

纳米粒子递药系统在牙周炎局部药物治疗中应用的研究进展

张新坚, 张斌

哈尔滨医科大学附属第二医院硬组织发育与再生实验室, 黑龙江 哈尔滨(150001)

【摘要】 牙周炎作为一种常见的口腔疾病,是引起成年人牙齿丧失的主要原因之一。近年来,纳米技术的应用为治疗牙周炎提供了新型药物递送系统和创新的疗法,为牙周组织的再生开辟了新的前景。纳米粒子递药系统由可降解的载体材料和药物组成,与传统的薄膜、碎片和条状的牙周局部递药系统相比,纳米粒子递药系统在生物药理学和药代动力学特性上具有特殊优势,包括可控释药物、长期维持药物浓度、具备生物可降解性和生物相容性等。抗菌药物、蛋白类药物如生长因子以及用于基因传递或 mRNA 敲除的核酸都能被吸附或溶解在纳米粒子中。脂质体和聚合物纳米粒子递送系统能够靶向细菌和特定的宿主细胞;无机纳米粒子和纳米晶体具有良好的抗菌活性,在促进牙周组织再生和骨修复方面发挥重要作用;树枝状大分子具有内部疏水性和外部亲水性结构,是治疗牙周炎抗菌药物的良好药物载体。

【关键词】 牙周炎; 纳米粒子; 脂质体; 聚合物纳米粒子; 无机纳米粒子; 纳米晶体; 树枝状大分子; 递药系统; 微生物; 抗炎; 抗菌; 药物治疗; 药物载体

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2022)01-0073-04

【引用著录格式】 张新坚, 张斌. 纳米粒子递药系统在牙周炎局部药物治疗中应用的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2022, 30(1): 73-76. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2022.01.013.



微信公众号

Research progress on the application of nanoparticle drug delivery systems in local drug treatment of periodontitis ZHANG Xinjian, ZHANG Bin. Laboratory of Hard Tissue Development and Regeneration, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: ZHANG Bin, Email: zhangbin@hrbmu.edu.cn, Tel: 86-451-86669482

【Abstract】 Periodontitis is a common oral disease that represents one of the main causes of tooth loss in adults. In recent years, the application of nanotechnology has provided a new drug delivery system and innovative therapy for the treatment of periodontitis and opens up new prospects for the regeneration of periodontal tissue. The nanoparticle drug delivery system is composed of degradable carrier materials and drugs. Compared with the traditional film, namely, the fragment and strip-shaped periodontal local drug delivery system, the nanoparticle drug delivery system has the characteristics of biopharmaceuticals and pharmacokinetics. Moreover, it has special advantages, including controlled release of drugs, long-term maintenance of drug concentration, biodegradability and biocompatibility, etc. Antibiotics, protein drugs, such as growth factors, and nucleic acids used for gene delivery or mRNA knockout can be absorbed or dissolved in nanoparticles. Liposomes and polymer nanoparticle delivery systems can target bacteria and specific host cells. Inorganic nanoparticles and nanocrystals have good antibacterial activity that can promote periodontal tissue regeneration and play an important role in bone regeneration and bone repair. Dendrimers have internal hydrophobic and external hydrophilic structures and are good drug carriers for periodontitis.

【Key words】 periodontitis; nanoparticles; liposomes; polymer nanoparticles; inorganic nanoparticles; nanocrystals; dendrimers; delivery system; microorganism; anti-inflammatory; antibacterial; drug therapy; drug carrier

J Prev Treat Stomatol Dis, 2022, 30(1): 73-76.

【收稿日期】 2020-08-20; **【修回日期】** 2021-05-03

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81570951)

【作者简介】 张新坚, 硕士研究生, Email: 1214165465@qq.com

【通信作者】 张斌, 教授, 博士, Email: zhangbin@hrbmu.edu.cn, Tel: 86-451-86669482

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China(No. 81570951).

牙周炎是牙周组织的慢性炎症,会导致牙周韧带和牙槽骨的逐步破坏、牙周附着丧失。除了机械手段的基础治疗外,在临床上常辅以抗菌治疗来减少牙菌斑中的牙周致病菌^[1]。然而,选择合适的抗菌药物以及适当的递药途径非常重要。纳米粒子能够将抗菌药物准确地传递到目标部位,受到了广泛的关注。纳米粒子的高电荷密度使它们能够与带负电荷的细菌表面更大程度地相互作用,从而增强了抗菌活性。纳米粒子递药系统的优势是尺寸小,改善了细胞膜的跨膜运输,可以将药物输送到细胞内的特定区域;同时还可以改善药物溶解性、稳定性和安全性,拥有广阔的应用前景^[2]。本文就纳米粒子递药系统在牙周局部抗菌及抗炎药物中的应用进展作一综述。

1 牙周炎的致病机制

牙周组织的炎症是牙菌斑生物膜中的微生物与宿主免疫反应之间相互作用的结果,宿主免疫反应在牙周炎的发病机制中起着重要作用,决定着疾病的进展和严重程度。当炎症发生时,如果宿主免疫反应作用是有效的,炎症并不一定会导致牙周炎的发展。但是,宿主免疫反应不足或失控,会激活高反应或低反应性炎症通路,导致口腔内菌群稳态的破坏,大量的中性粒细胞聚集,巨噬细胞、树突状细胞和淋巴细胞的活化,从而导致细胞外基质的破坏,产生各种细胞毒性物质(如活性氧)以及引起牙槽骨破骨细胞的吸收。这种广泛的宿主免疫反应的降解产物又可以作为致病细菌的营养物质,进一步促进牙周炎的发展^[3]。因此,除了常规的机械以及抗菌辅助治疗外,应用可调节宿主炎症反应的药物治疗牙周炎也是一种重要的治疗方法,称为宿主调节疗法^[4]。这种疗法旨在拮抗免疫反应的促炎性轴,增加调节性免疫反应;该疗法通常需要不断使用抗菌药,以确保在牙周组织内保证足够的药物浓度。

2 纳米粒子递药系统及其在牙周治疗中的应用

纳米粒子是直径在10~1 000 nm之间的分散状或固体颗粒。与其他种类的递药系统相比,纳米粒子递药系统在其生物药理学和药代动力学特性上

都具有独特优势。抗生素、蛋白类药物以及核酸都能被吸附或溶解在纳米粒子中,并实现药物的靶向及控释作用^[5]。纳米粒子还可以保护药物并改善其溶解性,提高药物的稳定性和安全性。此外,纳米粒子还可以模拟细胞外基质,促进牙周组织的再生修复^[6]。纳米粒子递药系统主要包括脂质体、聚合物纳米粒子、无机纳米粒子、树枝状大分子等。

2.1 脂质体

脂质体是一层或多层脂质双分子层包裹的囊泡结构,主要由磷脂、胆固醇和水组成,已被广泛用于生物医学研究和临床应用。脂质体的两亲性使其成为有效捕获疏水性和亲水性药物的靶向释药载体^[7]。Liu等^[8]制备了盐酸米诺环素纳米脂质体,通过将药物递送至巨噬细胞中的相应位点,并将负载药物释放到巨噬细胞中,显著抑制巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)。与对照组的盐酸米诺环素溶液相比,盐酸米诺环素纳米脂质体对巨噬细胞分泌TNF- α 的抑制作用更强,持续时间也更长。Di等^[9]设计了能够穿透牙本质小管的亚微米脂质体。当脂质体囊泡被磁化并受到外部磁场的作用时,能渗透到牙本质小管中。这种潜在的基于脂质体的递药系统能够提高抗生素治疗牙周炎的疗效。Hu等^[10]设计了一种新型pH响应性季铵壳聚糖脂质体纳米粒子,其能够良好地抑制菌斑生物膜形成以及混合菌群增殖,并且与人牙周韧带成纤维细胞之间也表现良好的生物相容性。动物实验表明,pH响应性季铵壳聚糖脂质体纳米粒子还能抑制牙槽骨的吸收。Ko等^[11]合成了带正电荷的二油基三甲胺丙烷和棕榈酰油基磷脂酰胆碱修饰的脂质体,通过脂质体将光敏剂传递到牙周病原体牙龈卟啉单胞菌表面,借助光敏剂的光动力增强细胞毒性,减少病原细菌的数量。

脂质体的主要缺点包括药物泄漏、成本高以及缺乏物理和化学稳定性。磷脂中不饱和脂肪酸和酯基可能会产生氧化和水解样反应。脂质体的这些缺点可以通过使用其他组分修饰囊泡来改善。

2.2 聚合物纳米粒子

聚合物纳米粒子的直径范围为10~1 000 nm,根据制备方法的不同,主要分为两类:纳米胶囊和

纳米球。纳米胶囊可以将药物包裹在被聚合物外壳包围的空穴中;而纳米球仅由一种聚合物结构组成,是一种基质系统。聚合物纳米载体的优点是其良好的亲水性、亲脂性、生物降解性及生物相容性,其中壳聚糖纳米粒子是最常被研究的一种用于治疗牙周疾病的纳米载体,其本身就是一种具有强大抗菌活性的纳米载体^[12]。

壳聚糖由于表面带正电荷,可以与带负电荷的分子(例如基于DNA的药物和siRNA)形成稳定的复合物,这些复合物可以通过内吞作用进入细胞。Ma等^[13]制备了壳聚糖纳米粒子作为siRNA的载体用于治疗牙周炎。在小鼠切牙龈沟内局部注射牙龈卟啉单胞菌脂多糖(Pg-LPS)建立小鼠牙周炎模型,然后将siRNA/壳聚糖纳米粒子进行腹腔注射。结果表明,装载siRNA的壳聚糖纳米粒子能够被腹膜巨噬细胞吸收,随后迁移至炎症组织区域。Lee等^[14]设计了壳聚糖包被的聚(D,L-丙交酯-乙交酯酸)(poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA)纳米粒子用于四环素和洛伐他汀共同给药,能够控制牙周感染和促进牙周组织再生;用壳聚糖包被的负载了洛伐他汀+四环素的PLGA纳米颗粒(平均直径为111.5 nm)处理的比格犬牙周炎症控制良好;与对照组相比,PLGA-壳聚糖纳米粒子对放线菌有明显的抑制作用并具有更好的成骨活性。Aminu等^[15]开发了一种具有抗菌和抗炎双重作用的壳聚糖纳米凝胶,即用三氯生(triclosan, TCS)和氟比洛芬(flurbiprofen, FLB)来治疗牙周炎;该纳米递药系统表现出pH和温度响应性,并具有很强的生物黏附性以及良好的治疗效果。

2.3 无机纳米粒子和纳米晶体

与传统使用的有机抗菌剂相比,具有抗菌活性的无机纳米粒子在化学稳定性、耐热性和持久性等方面都更具优势。无机纳米粒子独特的抗菌机制或产生活性氧,或作为破坏细菌中的蛋白质和DNA的重金属离子来源。这些金属离子会穿透或破坏细胞膜并中断细菌中的电子转导。通过设计不同尺寸的纳米颗粒,以达到不同的抗菌效果。大于10 nm的纳米粒子会积聚在细胞膜上,改变细胞的运输方式,导致胞内成分泄漏,并最终导致细胞死亡。小于10 nm的纳米粒子能够穿透膜并在细胞内积聚,从而对核酸产生作用^[16]。Ni等^[17]发现,45 nm金纳米粒子(gold nanoparticles, AuNPs)可以调节巨噬细胞极化,影响人牙周韧带细胞的分化,从而发挥显著的抗炎作用,改善牙周

炎性微环境;结果表明,45 nm的AuNPs处理的大鼠牙周缺损中的新生牙周附着、牙槽骨和牙骨质明显增加,牙周炎进展过程中的组织破坏明显减少。纳米羟基磷灰石可以促进巨噬细胞向修复(M2)表型极化,减少炎症型(M1)数量,上调成骨细胞代谢和增强生物反应活性,在促进牙周组织再生和骨修复方面发挥重要作用^[18]。Calasans-Maia等^[19]开发了海藻酸钠包裹二甲胺四环素的纳米碳酸羟基磷灰石(microspheres of alginate encapsulated minocycline-loaded nanocrystalline carbonated hydroxyapatite, CHAMINO)微球作为仿生装置进行牙槽骨修复的靶控释药。将CHAMINO微球植入大鼠中切牙牙槽窝中,7 d和42 d后观察对粪便肠球菌的抑制作用和新骨的生成情况。结果表明,包裹米诺环素纳米碳酸羟基磷灰石的海藻酸钠微球对粪便肠球菌具有良好的抗菌活性,具有细胞相容性和骨传导特性。植入42 d后,新骨形成明显,说明CHAMINO微球具有骨再生的临床应用潜力。Madhumathi等^[20]合成了一种载有四环素的缺钙羟基磷灰石纳米载体(tetracycline loaded Calcium deficient hydroxyapatite, TC-CDHA)。这是一种由传导性纳米载体组成的骨传导药物递送系统,能够在牙周膜中持续递送药物,TC-CDHA增加了人牙周膜成纤维细胞的增殖。

2.4 树枝状大分子

树枝状大分子是一类新型的高度分支的树状聚合物,具有精确定义的分子结构。由于其独特的内部疏水性和外部亲水性结构,可以充当药物载体,用于递送抗菌药物进行牙周炎的治疗。Dung等^[21]采用药物沉积法制备了一系列第五代普朗尼克F127树枝状大分子(G5-pluronic F127)纳米薄膜(摩尔比为1:10、1:20和1:30),其中含有不同百分比的甲硝唑盐酸盐,研究了树状大分子G5-pluronic F127作为药物持续释放基质的纳米结构特征。在混有唾液的酸性培养基的条件下,纳米膜的药物释放和腐蚀速率减慢。涂有明胶的G5-PF127纳米膜(摩尔比为1:30)进一步延长了甲硝唑的释放时间,并且纳米膜在干燥条件下稳定保存长达9个月。Lu等^[22]通过两亲性一氧化氮(nitric oxide, NO)释放聚氨基胺(amphiphilic nitric oxide (NO)-releasing poly(amidoamine), PAMAM)树枝状大分子与环氧丙烷(propylene oxide, PO)、1, 2-环氧-9-癸烯(1, 2-epoxy-9-decene, ED)的开环反应,合成了一系列具有不同外部功能的PAMAM树枝

状大分子,根据树状大分子的表面疏水性(即PO/ED比值)、大小(即生成量)和NO释放量,评估这些NO释放载体对已建立的革兰阴性铜绿假单胞菌生物膜的杀菌效果。该研究证明了PAMAM树枝状大分子的大小和外部性质可以决定其杀菌功效,同时又有良好的生物相容性。Backlund等^[23]制备的释放NO的树状大分子支架,可以有效的降低放线菌和牙龈卟啉单胞菌的生存力。

【Author contributions】 Zhang XJ wrote the article. Zhang B reviewed the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] John MT, Michalowicz BS, Kotsakis GA, et al. Network meta-analysis of studies included in the clinical practice guideline on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis[J]. *J Clin Periodontol*, 2017, 44(6): 603-611. doi: 10.1111/jcpe.12726.
- [2] 王婉蓉, 顾俊婷, 高鹏, 等. 金属及金属氧化物纳米粒子在口腔材料抗菌改性中的应用进展[J]. *口腔疾病防治*, 2020, 28(8): 540-544. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2020.08.012.
- [3] Wang WR, Gu JT, Gao P, et al. Progress in the application of metal and metal oxide nanoparticles in the antibacterial modification of dental materials[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2020, 28(8): 540-544. doi: 10.12016/j.issn.2096-1456.2020.08.012.
- [3] Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis[J]. *Int J Oral Sci*, 2019, 11(3): 30. doi: 10.1038/s41368-019-0064-z.
- [4] Preshaw PM. Host modulation therapy with anti-inflammatory agents[J]. *Periodontol* 2000, 2018, 76(1): 131-149. doi: 10.1111/prd.12148.
- [5] Lee SL, Paoletti C, Campisi M, et al. MicroRNA delivery through nanoparticles[J]. *J Control Release*, 2019(313): 80-95. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.10.007.
- [6] Shoba E, Lakra R, Kiran MS, et al. 3D nano bilayered spatially and functionally graded scaffold impregnated bromelain conjugated magnesium doped hydroxyapatite nanoparticle for periodontal regeneration[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2020, 109: 103822. doi: 10.1016/j.jmbbm.2020.103822.
- [7] Abu LA, Ishida T. Liposomal delivery systems: design optimization and current applications[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017, 40(1): 1-10. doi: 10.1248/bpb.b16-00624.
- [8] Liu D, Yang PS. Minocycline hydrochloride nanoliposomes inhibit the production of TNF- α in LPS-stimulated macrophages[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 4769-4775. doi: 10.2147/IJN.S34036.
- [9] Di TG, Riggio C, Vittorio O, et al. Sub-micrometric liposomes as drug delivery systems in the treatment of periodontitis[J]. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2012, 25(3): 657 - 670. doi: 10.1177/039463201202500312.
- [10] Hu F, Zhou ZZ, Xu QC, et al. A novel pH-responsive quaternary ammonium chitosan-liposome nanoparticles for periodontal treatment[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 129: 1113-1119. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.057.
- [11] Ko A, Yee M, Skupin-Mrugalska P, et al. Photodynamic therapy of porphyromonas gingivalis via liposome-encapsulated sensitizers[J]. *J Calif Dent Assoc*, 2013, 41(11): 827-830.
- [12] Yang J, Lu H, Li M, et al. Development of chitosan-sodium phytate nanoparticles as a potent antibacterial agent[J]. *Carbohydr Polym*, 2017, 178: 311-321. doi: 10.1016/j.carbpol.2017.09.053.
- [13] Ma Z, Dagnaes-Hansen F, Løvschall H, et al. Macrophage-mediated nanoparticle delivery to the periodontal lesions in established murine model via Pg-LPS induction[J]. *J Oral Pathol Med*, 2015, 44(7): 538-542. doi: 10.1111/jop.12269.
- [14] Lee BS, Lee CC, Wang YP, et al. Controlled-release of tetracycline and lovastatin by poly(D,L-lactide-co-glycolide acid)-chitosan nanoparticles enhances periodontal regeneration in dogs[J]. *Int J Nanomedicine*, 2016, 11: 285-297. doi: 10.2147/IJN.S94270.
- [15] Aminu N, Chan SY, Yam MF, et al. A dual-action chitosan-based nanogel system of triclosan and flurbiprofen for localised treatment of periodontitis[J]. *Int J Pharm*, 2019, 570: 118659. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118659.
- [16] Reshma VG, Syama S, Sruthi S, et al. Engineered nanoparticles with antimicrobial property[J]. *Curr Drug Metab*, 2017, 18(11): 1040-1054. doi: 10.2174/1389200218666170925122201.
- [17] Ni C, Zhou J, Kong N, et al. Gold nanoparticles modulate the crosstalk between macrophages and periodontal ligament cells for periodontitis treatment[J]. *Biomaterials*, 2019, 206: 115-132. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.03.039.
- [18] Linares J, Fernández AB, Feito MJ, et al. Effects of nanocrystalline hydroxyapatites on macrophage polarization[J]. *J Mater Chem B*, 2016, 4(11): 1951-1959. doi: 10.1039/c6tb00014b.
- [19] Calasans-Maia MD, Barboza JC, Soriano-Souza CA, et al. Microspheres of alginate encapsulated minocycline-loaded nanocrystalline carbonated hydroxyapatite: therapeutic potential and effects on bone regeneration[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 4559 - 4571. doi: 10.2147/IJN.S201631.
- [20] Madhumathi K, Sampath KT. Regenerative potential and anti-bacterial activity of tetracycline loaded apatitic nanocarriers for the treatment of periodontitis[J]. *Biomed Mater*, 2014, 9(3): 035002. doi: 10.1088/1748-6041/9/3/035002.
- [21] Dung TH, Do LT, Yoo H. PAMAM dendrimer Generation 5-pluronic F127 nanofilm as a matrix for local metronidazole release[J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2013, 9(7): 1286 - 1292. doi: 10.1166/jbn.2013.1534.
- [22] Lu Y, Slomberg DL, Shah A, et al. Nitric oxide-releasing amphiphilic poly(amidoamine) (PAMAM) dendrimers as antibacterial agents[J]. *Biomacromolecules*, 2013, 14(10): 3589 - 3598. doi: 10.1021/bm400961r.
- [23] Backlund CJ, Sergesketter AR, Offenbacher S, et al. Antibacterial efficacy of exogenous nitric oxide on periodontal pathogens[J]. *J Dent Res*, 2014, 93(11): 1089 - 1094. doi: 10.1177/0022034514529974.

(编辑 周春华)



官网