



# 水凝胶载药系统在牙周炎治疗中的研究进展

曾欣<sup>1,2</sup>, 刘帆<sup>2△</sup>

1. 四川大学华西护理学院(成都 610041);

2. 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(成都 610041)

**【摘要】** 水凝胶载药系统具备独特的结构和性能,可注入并滞留在牙周,局部缓释和控释具有抗菌、抗炎及促进牙周组织再生功效的药物,具备安全性、实用性和有效性,在牙周炎治疗中极具潜力。本文综述了水凝胶载药系统在牙周炎治疗中的概况,包括搭载药物的分类及形式、常见的水凝胶基质及其优缺点;指出水凝胶载药系统在牙周炎治疗中所需的性能,包括一定的黏度、合适的降解周期和温敏性;总结了水凝胶载药系统在牙周炎治疗中的刺激响应类型,包括pH响应型、酶响应型、活性氧响应型、光响应型和糖响应型。未来的研究可进一步探究水凝胶载药系统的临床疗效并促进其转化应用,探究搭载生物药物的水凝胶载药系统以促进牙周组织再生领域的进展,明确和探索智能水凝胶载药系统的响应来源,实现策略和安全的制备方式以实现更为高效、安全地给药。除搭载药物外,探究具有药用价值的水凝胶基质也值得期待。

**【关键词】** 水凝胶 载药系统 牙周炎 综述

**Latest Findings on Hydrogel Drug Delivery Systems in the Treatment of Periodontitis** ZENG Xin<sup>1,2</sup>, LIU Fan<sup>2△</sup>

1. West China School of Nursing, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: liufan@scu.edu.cn

**【Abstract】** Hydrogel drug delivery systems possess unique structures and properties and hence can be injected and retained in the periodontal pocket for slow and controlled release of medications with antibacterial, anti-inflammatory, and periodontal tissue regeneration-promotional effects. Due to their safety, practicability, and effectiveness, they show great potential in the treatment of periodontitis. In this paper, we gave an overview of hydrogel drug delivery systems in the treatment of periodontitis, summing up the classification and forms of the drugs delivered and the strengths and weaknesses of common types of hydrogel matrixes. In addition, we discussed properties required for hydrogel drug delivery systems applicable in the treatment of periodontitis, including a certain level of viscosity, suitable degradation cycle, and temperature sensitivity. Finally, we summarized the stimulus responsiveness types of hydrogel drug delivery systems applicable in the treatment of periodontitis, including pH-responsiveness, enzyme-responsiveness, reactive oxygen species-responsiveness, light-responsiveness, and sugar-responsiveness. In the future, researchers should make further investigation into the clinical efficacy of hydrogel drug delivery systems and promote their translation into clinical applications. Additionally, hydrogel drug delivery systems carrying biologic drugs could be further investigated to promote advancement in the field of periodontal tissue regeneration. Furthermore, the response sources, realization strategies, and safe preparation methods of smart hydrogel drug delivery systems should also be further clarified and explored to achieve drug delivery of better efficiency and safety. In addition to drug delivery, hydrogel matrixes with medicinal values also show great promises.

**【Key words】** Hydrogel Drug delivery systems Periodontitis Review

牙周炎是一种以菌斑为始动因素的感染性疾病<sup>[1]</sup>。该疾病可持续破坏牙齿支持组织,严重的牙周炎将导致牙齿松动脱落,并进一步造成牙槽骨丢失,造成后续的修复困难<sup>[2]</sup>。此外,牙周炎还将加剧全身系统性疾病的进展<sup>[3]</sup>。据报道,牙周炎是世界上最常见的疾病之一,全球有7.43亿人受到影响<sup>[4]</sup>。临床上主要通过牙周基础治疗如龈上洁治、龈下刮治和根面平整术去除菌斑以控制感染和炎症,然而受到牙周袋或根分叉的影响,单纯的机械疗法往往不能取得满意的效果,需辅以药物治疗<sup>[5]</sup>。为避免全身用药的不良反

应,局部给药成为牙周炎治疗的研究热点。然而常用药物多为软膏形式,无法深入牙周袋,且局部滞留时间不长,疗效有限<sup>[6]</sup>。因此,寻找一种合适的药物载体非常重要。水凝胶是一种通过单体的物理或化学交联反应形成的聚合物三维网络体系,可搭载药物,具有良好的生物相容性和可降解性,制备工艺简单易行,性能可调<sup>[7]</sup>,在牙周炎治疗中逐渐受到关注,然而尚缺乏对相关研究的系统性总结。因此,本文整理了牙周炎治疗中水凝胶载药系统搭载药物的情况、常用的水凝胶基质、所需性能和响应刺激类型,以期对相关研究提供参考,促进水凝胶载药系统在牙周炎治疗中的应用。

△ 通信作者, E-mail: liufan@scu.edu.cn

## 1 水凝胶载药系统在牙周炎治疗中的概述

### 1.1 搭载药物的分类

根据药物的作用效果可将搭载的药物分为抗菌、抗炎和促进牙周组织再生三类。搭载的抗菌药物以抗生素(如甲硝唑<sup>[8]</sup>和米诺环素<sup>[9]</sup>)最为常见,应用于牙周炎大鼠未出现耐药性。非抗生素类抗菌药物,如洗必泰(又名氯己定)<sup>[10]</sup>、抗菌肽<sup>[11]</sup>、多酚类<sup>[12]</sup>和锌基沸石咪唑类金属有机框架材料(2-methylimidazole zinc salt, ZIF-8)<sup>[13]</sup>等也可被水凝胶载药系统搭载,对牙龈卟啉单胞菌抗菌效果良好。搭载的抗炎药物以地塞米松<sup>[14]</sup>和阿司匹林<sup>[15]</sup>等临床用药为主,辛伐他汀<sup>[16]</sup>和白介素-1受体拮抗剂<sup>[3]</sup>等新发现的具有抗炎效果的药物也可被水凝胶搭载,均能有效控制牙周炎大鼠的炎症水平。牙周组织再生是牙周炎治疗中的难点,研究指出辛伐他汀<sup>[16]</sup>、糖原合成酶激酶3 $\beta$ 抑制剂(6-bromindirubin-3'-oxime, BIO)<sup>[17]</sup>和二甲双胍<sup>[18]</sup>等具有促进牙周组织再生的潜力,可被水凝胶载药系统搭载,但其机制并未明确。间充质干细胞<sup>[19]</sup>、外泌体<sup>[19]</sup>、成骨细胞<sup>[20]</sup>、促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)<sup>[15]</sup>和基质细胞衍生因子-1<sup>[21]</sup>等生物活性物质也可被水凝胶载药系统搭载,并在促进牙周组织再生方面显示了极大潜力。

### 1.2 搭载药物的形式

搭载药物的形式分为搭载单一和多种药物,搭载多种药物又可分为同时和级联释放。由于搭载单一药物的制备更简单,且某些药物本身具有多效性,目前该类研究较多,如搭载单宁酸<sup>[22]</sup>、辛伐他汀<sup>[16]</sup>的水凝胶载药系统等。然而,因牙周炎的复杂性,多种药物协同治疗是牙周炎治疗的趋势,如MA等<sup>[23]</sup>制备具有抗菌和抗氧化双重功效的抗菌肽和聚多巴胺水凝胶、ZHAO等<sup>[18]</sup>制备的具有抗菌和促进牙槽骨再生双重功效的多西环素和二甲双胍水凝胶等。XU等<sup>[15]</sup>制备了阿司匹林和EPO水凝胶,发现早期阿司匹林释放较EPO快,为后面EPO促进成骨创造了低炎症微环境,能够提高治疗效果。级联释放具有优势,可通过装载不同分子大小的药物、将后释放的药物装载到纳米颗粒/微球中再装载到水凝胶上等不同的方式来实现<sup>[15,24]</sup>。复合纳米/微球水凝胶载药系统具有良好的机械强度和药物包封率,还能避免突释现象的发生,在牙周炎治疗中具有光明的前景<sup>[9,25-26]</sup>。

### 1.3 常见的水凝胶基质

常见的水凝胶基质包括天然的壳聚糖、海藻酸钠和合成的甲基丙烯酸化明胶(methacrylated gelatin, GelMA)和泊洛沙姆等。天然聚合物较合成聚合物的生物相容性

和降解性好,而机械强度和稳定性差<sup>[27]</sup>。壳聚糖是以上水凝胶基质中唯一具有抗炎、抗氧化、抗菌能力的基质,且具有pH敏感性、温敏性,在口腔相关疾病治疗中具有广阔的应用前景<sup>[28]</sup>。然而纯壳聚糖水凝胶具有脆性、机械强度差、在生理pH时溶解度低等特点,限制了其应用,通过添加合成材料(聚乙二醇、 $\beta$ -甘油磷酸酯等)或进行化学修饰(季铵化、羧甲基化和磺化等)能使其具有更好的力学和生物医学性能<sup>[29]</sup>。海藻酸钠是以上水凝胶基质在牙周炎治疗中唯一有临床研究报道的基质,研究者将含有百里酚、香芹酚等植物精油的海藻酸钠水凝胶应用于II/III期牙周炎患者的治疗,但其发挥的是物理隔离作用而非药物作用<sup>[30]</sup>。人体缺乏海藻酸钠的降解酶,且海藻酸钠水凝胶的黏附性及稳定性差,限制了其在人体的应用<sup>[27]</sup>。GelMA是一种由甲基丙烯酸酐修饰的明胶衍生材料,具有与天然细胞外基质相似的一些特性,具有促进细胞黏附、增殖、分化等利于成骨的性质<sup>[4,31]</sup>。GelMA是搭载ZIF-8最常用的水凝胶基质<sup>[4,14,32]</sup>,体温下为液体,通过紫外线交联可转变为凝胶,但紫外线照射可能引起细胞/组织损伤<sup>[20]</sup>。泊洛沙姆是最常见的温敏性水凝胶之一,焦磷酸化的泊洛沙姆407对于缺乏嗜骨性和亲水性的药物如辛伐他汀<sup>[16]</sup>、BIO<sup>[17]</sup>具有良好的包载能力,可促进疏水性药物在牙周炎治疗中的应用。

## 2 水凝胶载药系统在牙周炎治疗中所需的性能

为更好地适应牙周袋内给药,提高给药效果,研究者对水凝胶载药系统进行性能优化,使其具备所需性能。

### 2.1 一定的黏度

为使水凝胶载药系统能够黏附于牙周组织,发挥作用,其应具备一定的黏度,可通过改变水凝胶基质、搭载药物和官能团等进行调节。PHAM等<sup>[33]</sup>分别将不同浓度的甲基纤维素加入泊洛沙姆407,结果表明当甲基纤维素含量为0.25%(质量分数)时,水凝胶载药系统的黏度为158.00 cP,当甲基纤维素含量为0.75%(质量分数)时,水凝胶载药系统黏度为476.17 cP,两者均能较好地黏附在牙周组织上。ZUSSMAN等<sup>[34]</sup>探究了不同含量的甲硝唑对水凝胶载药系统黏度的影响,结果表明甲硝唑含量增加使黏附性略下降。巯基官能团能与组织表面的蛋白通过巯基-二硫键形成共价键,增强水凝胶载药系统的黏度,我国学者将巯基官能团引入海藻酸钠水凝胶载药系统后,其能较好地黏附于牙周组织<sup>[3]</sup>。

### 2.2 合适的降解周期

牙周炎条件下基质金属蛋白酶-8(matrix metallo-

proteinase, MMP-8)升高,将加速水凝胶载药系统的降解,缩短其降解周期。药物释放与水凝胶降解有关,降解周期短无法满足牙周炎对长期药物作用的需求,降解速率过快还可能导致药物的爆发性释放,使局部药物浓度过高,产生毒性<sup>[9]</sup>。因此,需要合适的降解周期以维持药物的稳定缓慢持续释放。可通过对交联方式及基质的调整来调节其降解周期。相较于物理交联,化学交联更紧密、更难分解,相较于天然聚合物,合成聚合物较难降解<sup>[7]</sup>。然而,药物释放并非只取决于水凝胶的降解一个因素,还与药物的分子大小、含量和形式等有关<sup>[21, 34]</sup>。因此,合适的降解周期是相对的,还应结合其他因素综合考虑。

### 2.3 温敏性

温敏性使水凝胶载药系统在高于一定温度时可发生液态-凝胶态相变,能够以溶液注射至牙周袋后转变为凝胶态与不规则缺口贴合。某些物质具有温敏性,如琼脂糖、壳聚糖、泊洛沙姆和聚n-异丙基丙烯酰胺(poly n-isopropylacrylamide, PNIPAM)等,可被用来制备温敏性水凝胶载药系统<sup>[16, 35-36]</sup>。在模拟体温37℃条件下,不同材料制备的温敏水凝胶载药系统凝胶的时间有所差异,但均比较迅速,5 min内即可形成凝胶<sup>[3, 11, 37]</sup>。

## 3 水凝胶载药系统在牙周炎治疗中的刺激响应类型

除适应牙周袋内给药,为实现智能药物释放,增加与牙周微环境之间的匹配程度,进一步提高给药效果,研究者根据牙周炎微环境的特异性变化及牙周炎治疗相关需求,设计了相应的刺激响应型水凝胶载药系统。

### 3.1 pH响应型

炎症和局部缺氧会在牙周组织中产生微酸性环境,合理设计pH响应型水凝胶可智能区分炎症和健康牙周组织,并控制药物释放。金属离子和质子(H<sup>+</sup>)会竞争与配体结合,因此金属离子-配体键的形成和断裂对pH值的变化有响应。MOU等<sup>[38]</sup>制备了负载氧化锌白蛋白纳米颗粒和米诺环素的水凝胶载药系统,结果表明米诺环素的释放随pH值变化而变化,且在弱酸条件下释放更快。壳聚糖具有pH敏感性,在酸性环境下体积膨胀,在中性或碱性条件下保持正常状态<sup>[39]</sup>。然而,近五年未见以壳聚糖为水凝胶基质直接响应牙周炎自然条件下pH值变化的研究报道,可能与pH值变化较小导致壳聚糖结构变化不明显有关。

### 3.2 酶响应型

MMP-8是牙周炎最重要的生物标志物之一,酶响应

型水凝胶载药系统即根据MMP-8浓度变化释放药物,以适应牙周炎的自然进程。多肽CGPQG↓IWGQC(↓为切断位点)可被MMP-8特异性切割,GUO等<sup>[40]</sup>合成了CGPQG↓IWGQC序列,并以此序列作为交联剂制备了MMP-8响应型水凝胶,体外研究结果显示MMP-8响应型水凝胶的制备工艺简单可行,能良好控释大分子药物和多肽药物。随后其在牙周炎大鼠上对此水凝胶的效果进行了验证,结果表明该水凝胶可促进大鼠牙槽骨成骨分化<sup>[41]</sup>。然而,由于MMP-8能够加速水凝胶降解,MMP-8响应型水凝胶在搭载小分子药物时可发生明显的突释现象<sup>[40]</sup>。

### 3.3 活性氧响应型

活性氧(reactive oxygen species, ROS)与抗氧化防御系统之间的稳态失衡可导致氧化应激反应诱导组织损伤,是加速牙周炎进展的因素之一。研究表明牙周炎患者的唾液总氧化状态值较健康者提高1.89倍,龈沟液总氧化状态值较健康者提高2.56倍<sup>[41]</sup>。因此,设计一种ROS响应的水凝胶载药系统可能是牙周炎局部治疗的有效策略。ROS可使B-N配位键断裂,从而实现对ROS的响应,GAN等<sup>[42]</sup>和ZHAO等<sup>[18]</sup>以含B-N配位键的物质制备ROS响应型水凝胶,结果显示其可响应牙周ROS水平变化释放药物,还能有效降低牙周生态位ROS水平,加速牙周愈合。

### 3.4 光响应型

光治疗与抗菌药物具有协同作用,近年来受到牙周炎治疗的关注。此类水凝胶在具备光热抗菌能力的同时,可具备光响应性。可能的机制为光产生的热使水凝胶载药系统体积缩小、药物扩散加快,促进药物释放<sup>[43]</sup>。LIN等<sup>[44]</sup>将光热剂Au NBP和米诺环素装载到GelMA上,结果发现在808 nm近红外光照射下,药物释放速率提高。常用的光热剂包括氧化石墨烯、钯、金等,然而这些物质难以降解且容易蓄积在体内产生毒性,对于这些物质的长期代谢有待进一步研究<sup>[43]</sup>。持续光照会产生光热毒性,对于此类水凝胶的光照波长、时间等应该进行严格把控<sup>[45]</sup>。光动力治疗也是光抗菌的一种,光敏剂经光激发后在环境分子氧存在下产生细胞毒性ROS,杀伤牙周致病菌<sup>[45]</sup>。CHANG等<sup>[46]</sup>和ZHANG等<sup>[47]</sup>的研究都表明光动力治疗在牙周炎大鼠模型中具备优异的抗菌性能,但此类光治疗与光响应结合策略在牙周炎治疗中未见报道。

### 3.5 糖响应型

高糖环境会加速牙周炎的进展,糖响应型水凝胶载药系统是一种特殊类型,主要用于糖尿病牙周炎患者中。糖响应型水凝胶载药系统通过添加葡萄糖氧化酶实现药物控释,该酶可催化葡萄糖产生葡萄糖酸,使具有pH敏感性的水凝胶基质发生收缩或膨胀,从而控制药物

释放,在高葡萄糖浓度下提高对牙龈卟啉单胞菌的抗菌活性<sup>[22,39]</sup>。葡萄糖氧化酶的表面固定是维持稳定的葡萄糖响应性的关键,最常用的方法是物理吸附和共价键,共价键的结合较物理吸附更加牢固,然而常用的化学交联剂如戊二醛等可能具有细胞毒性<sup>[22]</sup>。已有学者对安全的交联物质和方式进行了尝试,未来可再进一步探索。

## 4 总结与展望

水凝胶载药系统在牙周炎治疗中极具潜力,然而,目前水凝胶载药系统在牙周炎治疗中的相关研究多停留在动物实验阶段,应进一步探究水凝胶载药系统的临床疗效并转化应用。回顾文献发现以壳聚糖为水凝胶基质,搭载甲硝唑、米诺环素、辛伐他汀和二甲双胍等已被临床应用的药物,制备纳米/微球复合热敏水凝胶载药系统更具转化前景,但目前未见临床研究报道。相较于搭载化学药物,搭载干细胞、外泌体和细胞因子等生物药物的水凝胶载药系统更具前景,可进一步进行相关研究,以期为牙周组织再生这一难点的突破贡献力量。智能水凝胶载药系统在牙周炎治疗中显现出良好的效果和潜力,然而其响应机制、实现策略和更为安全的制备方式均不够明确,未来应加强相关研究,以促进其应用。除搭载药物外,进一步挖掘本身具有药用价值的水凝胶基质也值得期待。

\* \* \*

**作者贡献声明** 曾欣负责论文构思与初稿写作,刘帆负责监督指导和阅读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] KWON T, LAMSTER I B, LEVIN L. Current concepts in the management of periodontitis. *Int Dent J*, 2021, 71(6): 462–476. doi: 10.1111/idj.12630.
- [2] 邱融. 载奥硝唑水凝胶对牙周炎治疗的研究. 长春: 吉林大学, 2020. doi: 10.27162/d.cnki.gjlin.2020.005610.
- [3] LIU Y, LIU C, WANG C, *et al.* Treatment of periodontal inflammation in diabetic rats with IL-1ra thermosensitive hydrogel. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(22): 13939. doi: 10.3390/ijms232213939.
- [4] LIU Y, LI T, SUN M, *et al.* ZIF-8 modified multifunctional injectable photopolymerizable GelMA hydrogel for the treatment of periodontitis. *Acta Biomater*, 2022, 146: 37–48. doi: 10.1016/j.actbio.2022.03.046.
- [5] SMILEY C J, TRACY S L, ABT E, *et al.* Evidence-based clinical practice guideline on the nonsurgical treatment of chronic periodontitis by means of scaling and root planing with or without adjuncts. *J Am Dent Assoc*, 2015, 146(7): 525–535. doi: 10.1016/j.adaj.2015.01.026.
- [6] 刘捷. 具有刺激响应的水凝胶纳米药物载体的构建和应用研究. 北京: 北京化工大学, 2021. doi: 10.26939/d.cnki.gbhu.2021.000693.
- [7] LIU L, WU D, TU H, *et al.* Applications of hydrogels in drug delivery for oral and maxillofacial diseases. *Gels*, 2023, 9(2): 146. doi: 10.3390/gels9020146.
- [8] BOONLAI W, TANTISHAIYAKUL V, HIRUN N, *et al.* Thermosensitive poloxamer 407/poly(acrylic acid) hydrogels with potential application as injectable drug delivery system. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2018, 19(5): 2103–2117. doi: 10.1208/s12249-018-1010-7.
- [9] 由子樱, 伍彦霖, 孙一民, 等. 搭载米诺环素-壳聚糖纳米粒复合水凝胶用于牙周炎治疗的初步研究. *华西口腔医学杂志*, 2023, 41(1): 11–20. doi: 10.7518/hxkq.2023.01.002.
- [10] WONG P Y, SOO S, WONG E S, *et al.* A novel antimicrobial hydrogel for the management of periodontal diseases. *Int Dent J*, 2023, 73(3): 354–361. doi: 10.1016/j.identj.2023.01.002.
- [11] 彭湃然, 任静, 黄杰, 等. 牙周抗菌肽缓释水凝胶的构建与性能研究. *实用医院临床杂志*, 2021, 18(3): 5–8. doi: 10.3969/j.issn.1672-6170.2021.03.002.
- [12] QI Y, YANG J, CHI Y, *et al.* Natural polyphenol self-assembled pH-responsive nanoparticles loaded into reversible hydrogel to inhibit oral bacterial activity. *Mol Biomed*, 2022, 3(1): 28. doi: 10.1186/s43556-022-00082-3.
- [13] 欧阳明, 王国华. 载锌基沸石咪唑的疏基化海藻酸钙复合水凝胶治疗大鼠牙周炎的实验研究. *上海口腔医学*, 2022, 31(4): 379–383. doi: 10.19439/j.sjos.2022.04.008.
- [14] LI N, XIE L, WU Y, *et al.* Dexamethasone-loaded zeolitic imidazolate frameworks nanocomposite hydrogel with antibacterial and anti-inflammatory effects for periodontitis treatment. *Mater Today Bio*, 2022, 16: 100360. doi: 10.1016/j.mtbio.2022.100360.
- [15] XU X, GU Z, CHEN X, *et al.* An injectable and thermosensitive hydrogel: promoting periodontal regeneration by controlled-release of aspirin and erythropoietin. *Acta Biomater*, 2019, 86: 235–246. doi: 10.1016/j.actbio.2019.01.001.
- [16] CHEN N, REN R, WEI X, *et al.* Thermoresponsive hydrogel-based local delivery of simvastatin for the treatment of periodontitis. *Mol Pharm*, 2021, 18(5): 1992–2003. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c01196.
- [17] ALMOSHARI Y, REN R, ZHANG H, *et al.* GSK3 inhibitor-loaded osteotropic pluronic hydrogel effectively mitigates periodontal tissue damage associated with experimental periodontitis. *Biomaterials*, 2020, 261: 120293. doi: 10.1016/j.biomaterials.2020.120293.
- [18] ZHAO X, YANG Y, YU J, *et al.* Injectable hydrogels with high drug loading through B-N coordination and ROS-triggered drug release for efficient treatment of chronic periodontitis in diabetic rats. *Biomaterials*, 2022, 282: 121387. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121387.
- [19] SHEN Z, KUANG S, ZHANG Y, *et al.* Chitosan hydrogel incorporated with dental pulp stem cell-derived exosomes alleviates periodontitis in mice via a macrophage-dependent mechanism. *Bioact Mater*, 2020, 5(4): 1113–1126. doi: 10.1016/j.bioactmat.2020.07.002.
- [20] GOTO R, NISHIDA E, KOBAYASHI S, *et al.* Gelatin methacryloyl-

- riboflavin (gelma-RF) hydrogels for bone regeneration. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1635. doi: 10.3390/ijms22041635.
- [21] 王河. 仿生水凝胶序贯控释SDF-1与二甲双胍促进糖尿病牙周骨再生. 重庆: 重庆医科大学, 2022. doi: 10.27674/d.cnki.gcyku.2022.001119.
- [22] LIU J, LIU H, JIA Y, *et al.* Glucose-sensitive delivery of tannic acid by a photo-crosslinked chitosan hydrogel film for antibacterial and anti-inflammatory therapy. *J Biomater Sci Polym Ed*, 2022, 33(13): 1644–1663. doi: 10.1080/09205063.2022.2068948.
- [23] MA S, LU X, YU X, *et al.* An injectable multifunctional thermo-sensitive chitosan-based hydrogel for periodontitis therapy. *Biomater Adv*, 2022, 142: 213158. doi: 10.1016/j.bioadv.2022.213158.
- [24] WANG H, CHANG X, MA Q, *et al.* Bioinspired drug-delivery system emulating the natural bone healing cascade for diabetic periodontal bone regeneration. *Bioact Mater*, 2023, 21: 324–339. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.08.029.
- [25] DONG Z, SUN Y, CHEN Y, *et al.* Injectable adhesive hydrogel through a microcapsule cross-link for periodontitis treatment. *ACS Appl Bio Mater*, 2019, 2(12): 5985–5994. doi: 10.1021/acsabm.9b00912.
- [26] AMINU N, CHAN S Y, YAM M F, *et al.* A dual-action chitosan-based nanogel system of triclosan and flurbiprofen for localised treatment of periodontitis. *Int J Pharm*, 2019, 570: 118659. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118659.
- [27] LI M, LV J, YANG Y, *et al.* Advances of hydrogel therapy in periodontal regeneration—a materials perspective review. *Gels*, 2022, 8(10): 624. doi: 10.3390/gels8100624.
- [28] GAO H, WU N, WANG N, *et al.* Chitosan-based therapeutic systems and their potentials in treatment of oral diseases. *Int J Biol Macromol*, 2022, 222: 3178–3194. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2022.10.090.
- [29] 王宇洁, 邹杰林, 蔡明轩, 等. 壳聚糖水凝胶在口腔组织工程中的应用. *中南大学学报(医学版)*, 2023, 48(1): 138–147. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2023.220370.
- [30] 郭娅姣, 谢咏梅, 徐骏疾, 等. 海藻酸钠口腔用水凝胶辅助治疗II/III期牙周炎的短期疗效观察. *北京口腔医学*, 2021, 29(5): 282–286.
- [31] 张孝利, 余优成, 吴兴文, 等. GelMA水凝胶在骨组织工程中的研究进展. *复旦学报(医学版)*, 2021, 48(6): 847–851. doi: 10.3969/j.issn.1672-8467.2021.06.019.
- [32] 刘响. ZIF-8修饰的甲基丙烯酸酐化明胶用于牙槽骨再生的研究. 长春: 吉林大学, 2022. doi: 10.27162/d.cnki.gilin.2022.005243.
- [33] PHAM D T, PHEWCHAN P, NAVESIT K, *et al.* Development of metronidazole-loaded *in situ* thermosensitive hydrogel for periodontitis treatment. *Turk J Pharm Sci*, 2021, 18(4): 510–516. doi: 10.4274/tjps.galenos.2020.09623.
- [34] ZUSSMAN M, ZILBERMAN M. Injectable metronidazole-eluting gelatin-alginate hydrogels for local treatment of periodontitis. *J Biomater Appl*, 2022, 37(1): 166–179. doi: 10.1177/08853282221079458.
- [35] LACROCE E, ROSSI F. Polymer-based thermoresponsive hydrogels for controlled drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*, 2022, 19(10): 1203–1215. doi: 10.1080/17425247.2022.2078806.
- [36] GRAHAM S, MARINA P F, BLENCOVE A. Thermoresponsive polysaccharides and their thermoreversible physical hydrogel networks. *Carbohydr Polym*, 2019, 207: 143–159. doi: 10.1016/j.carbpol.2018.11.053.
- [37] ZHU Y, WINER D, GOH C, *et al.* Injectable thermosensitive hydrogel to modulate tolerogenic dendritic cells under hyperglycemic condition. *Biomater Sci*, 2023, 11(6): 2091–2102. doi: 10.1039/d2bm01881k.
- [38] MOU J, LIU Z, LIU J, *et al.* Hydrogel containing minocycline and zinc oxide-loaded serum albumin nanoparticle for periodontitis application: preparation, characterization and evaluation. *Drug Deliv*, 2019, 26(1): 179–187. doi: 10.1080/10717544.2019.1571121.
- [39] LIU J, XIAO Y, WANG X, *et al.* Glucose-sensitive delivery of metronidazole by using a photo-crosslinked chitosan hydrogel film to inhibit *Porphyromonas gingivalis* proliferation. *Int J Biol Macromol*, 2019, 122: 19–28. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2018.09.202.
- [40] GUO J, SUN H, LEI W, *et al.* MMP-8-responsive polyethylene glycol hydrogel for intraoral drug delivery. *J Dent Res*, 2019, 98(5): 564–571. doi: 10.1177/0022034519831931.
- [41] 郭景梅. MMP-8响应性可注射凝胶用于口腔药物控释和骨组织缺损修复的实验研究. 武汉: 武汉大学, 2019. doi: 10.27379/d.cnki.gwhdu.2019.002040.
- [42] GAN Z, XIAO Z, ZHANG Z, *et al.* Stiffness-tuned and ROS-sensitive hydrogel incorporating complement C5a receptor antagonist modulates antibacterial activity of macrophages for periodontitis treatment. *Bioact Mater*, 2023, 25: 347–359. doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.01.011.
- [43] 许莹莹. 双光响应性复合水凝胶的制备及其在牙周组织再生中的应用. 南昌: 南昌大学, 2021. doi: 10.27232/d.cnki.gnchu.2021.000296.
- [44] LIN J, HE Z, LIU F, *et al.* Hybrid hydrogels for synergistic periodontal antibacterial treatment with sustained drug release and NIR-responsive photothermal effect. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 5377–5387. doi: 10.2147/IJN.S248538.
- [45] 童显琴. 近红外响应药物递送体系的构筑及牙周协同抗菌初步应用. 温州: 温州医科大学, 2021.
- [46] CHANG K C, CHIU K C, CHEN W C, *et al.* Effects of temoporfin-based photodynamic therapy on the *in vitro* antibacterial activity and biocompatibility of gelatin-hyaluronic acid cross-linked hydrogel membranes. *Pharmaceutics*, 2022, 14(11): 2314. doi: 10.3390/pharmaceutics14112314.
- [47] ZHANG J, LIANG H, ZHENG Y, *et al.* Photodynamic therapy versus systemic antibiotic for the treatment of periodontitis in a rat model. *J Periodontol*, 2019, 90(7): 798–807. doi: 10.1002/JPER.18-0305.

(2023-04-28收稿, 2023-06-25修回)

编辑 吕熙



开放获取 本文遵循知识共享署名—非商业性使用

4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 允许第三方对本刊发表

的论文自由共享(即在任何媒介以任何形式复制、发行原文)、演绎(即修改、转换或以原文为基础进行创作), 必须给出适当的署名, 提供指向本文许可协议的链接, 同时标明是否对原文作了修改; 不得将本文用于商业目的。CC BY-NC 4.0许可协议详情请访问<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

© 2023《四川大学学报(医学版)》编辑部 版权所有