

654.

[16] 余化龙,熊敏,宋跃明,等. 聚乳酸薄膜预防椎板切除术后硬膜外瘢痕粘连的临床应用[J]. 郧阳医学院学报,2009,28(2):156-157.

[17] Cekinmez M, Sen O, Atalay B, et al. Effects of methyl prednisolone acetate, fibrin glue and combination of methyl prednisolone acetate and fibrin glue in prevention of epidural fibrosis in a rat model[J]. Neurol Res,2010,32(7):700-705.

[18] Su C, Yao C, Lu S, et al. Study on the optimal concentration of topical mitomycin-C in preventing postlaminectomy epidural adhesion[J]. Eur J Pharmacol,2010,640(1/2/3):63-67.

[19] 何承建,曾俊华,魏玉玲,等. 当归预防椎板切除术后硬膜外粘连的实验研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2007,15(7):53-55.

[20] 曹治东,李邦春,董浦江,等. 汉防己甲素预防椎板切除术后硬膜外粘连的实验研究[J]. 重庆医学,2008,37(11):

• 综 述 •

1147-1149.

[21] Jacobs RR, McClain O, Neff J. Control of postlaminectomy scar formation: an experimental and clinical study [J]. Spine,2006,5(3):223-229.

[22] 熊敏,余化龙,熊伟,等. 几丁糖联合聚乳酸薄膜预防硬膜外粘连的研究[J]. 中华实验外科杂志,2009,26(7):927-928.

[23] Liu J, Ni B, Zhu L, et al. Mitomycin C-polyethylene glycol controlled-release film inhibits collagen secretion and induces apoptosis of fibroblasts in the early wound of a postlaminectomy rat model[J]. Spine J,2010,10(5):441-447.

[24] 张宇,周初松,蒋刚彪,等. 壳聚糖/聚乙二醇琥珀酸酯/丝裂霉素 C 释药系统预防椎板切除术后硬脊膜外瘢痕粘连的实验研究[J]. 中国修复重建外科杂志,2008,22(10):1222-1226.

(收稿日期:2011-11-07 修回日期:2012-02-06)

牙周局部释放系统研究概况

杨 晔¹综述,唐 明^{2△}审校

(1. 重庆医科大学附属第一医院分院 400015;2. 重庆医科大学附属第一医院 400016)

关键词:牙周;释放系统;中医药;生长因子;缓释;控释;载体
doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.21.040 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-8348(2012)21-2209-03

牙周炎是一种病因复杂的微生物感染性疾病,其患病率高于龋病^[1],主要以 G⁻菌和厌氧菌感染为主。致病菌一方面通过多种途径分泌大量的内毒素脂多糖(LPS)、酸性和碱性磷酸酶等毒性因子造成牙周组织破坏,另一方面激发宿主的炎症免疫反应,成为某些全身性疾病发生的危险因素^[2]。本世纪以来,药物剂型和试剂研究进入药物释放系统(DDS)时代,新型药物释放系统成为牙周学领域的重要发展方向。与全身用药相比,牙周局部释放系统因为具有用量少、局部药物浓度高、不良反应小、靶向作用于病变部位和对患者依从性要求低等优点,被认为是牙周药物治疗最有前途的一种形式^[3]。

1 牙周局部释放系统类型与剂型

牙周局部释放系统按给药类型分为缓释制剂和控释制剂。控释制剂因为其能控制给药速度并保持药效,往往能发挥更好的疗效,是当前研发的主要方向^[4]。在剂型方面,主要有栓剂、复合膜剂、实心纤维条、纤维真空管等骨架传递系统类制剂,以及凝胶、软膏、微囊和微球等可注射系统类制剂。

2 牙周局部释放系统主要有效组分

2.1 化学消毒剂 包括碘消毒剂、过氧化物类消毒剂、双胍类消毒剂等。

2.2 抗菌药物

2.2.1 硝基咪唑类 硝基咪唑类药物是抗厌氧菌首选药物,常用的该类药物抗菌活性大小依次为奥硝唑、替硝唑和甲硝唑。它们在体内主要以具有细胞毒作用的原药和具有细胞毒

作用的中间产物作用于细菌的 DNA,使其螺旋结构断裂或阻断其转录复制而死亡,达到抗菌目的。有研究表明,辅助治疗侵袭性牙周炎的首选二联抗菌药物是阿莫西林和甲硝唑^[5]。Nunez 和 Gomez^[6]发现塞克硝唑作为第 4 代硝基咪唑类药物,其抗菌活性优于替硝唑。

2.2.2 四环素类 常用的有四环素、多西环素、米诺环素和二甲基四环素。该类物质不仅对多种牙周可疑致病菌有较强的抑制作用,还能通过与 Ca²⁺、Zn²⁺ 等金属的螯合,清除胶原酶前体氧化必需的活性氧,抑制基质金属蛋白酶(MMPs)的表达,干预组织破坏和阻止骨吸收。其中米诺环素具有显著的抗炎、抗凋亡和抗氧化等作用,广泛用于牙周病治疗^[7]。

2.2.3 氟喹诺酮类 氟喹诺酮类药抗菌谱广,对多种牙周病原菌有抗菌活性,其通过拮抗细菌的 DNA 旋转酶,阻断细菌 DNA 的复制而产生快速杀菌作用。用于牙周治疗的有诺氟沙星、氧氟沙星和环丙沙星等,宜与硝基咪唑类合用治疗、葡萄球菌、假单胞菌等混合感染所致的难治性牙周炎和重症牙周炎。在使用过程中应注意超敏反应导致的肾毒性,该反应与药物剂量无关^[8]。

2.2.4 克林霉素 克林霉素通过抑制细菌肽链的延长而抑制细菌蛋白质的合成,并减小细菌的黏附作用,使其易被吞噬杀灭。唐明等^[9]测定出牙龈卟啉单胞菌(Pg)对克林霉素敏感率为 80.18%~89.62%,较多种临床常用抗生素对 Pg 有更强的体外抗菌活性。

△ 通讯作者,Tel:(023)89012332。

2.2.5 大环内酯类 大环内酯类药物在血清中可达较高浓度,在牙龈组织中有较好的穿透和扩散能力,因此在龈沟液中能达到足够高的浓度抑制。Jaramillo 等^[10]发现从牙周脓肿标本中分离出的菌株对阿莫西林、四环素、甲硝唑耐药,但均对阿奇霉素敏感。

2.3 生长因子

2.3.1 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) VEGF 是影响血管生成的最基本的细胞因子,在血管的发生和形成过程中起着主要的调节作用。其对内皮细胞的增殖、分化作用是由 VEGFR-2 介导的,VEGF 通过与 VEGFR-2 结合对新生血管形成起调控作用。研究显示 VEGF 还能诱导功能性破骨细胞的分化及成骨细胞的分化^[11]。

2.3.2 骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP) BMP 是胚胎时期骨、牙体组织形成和成年骨修复中最主要的诱导分化因子,可促进 PDLCs 的增殖、DNA 合成和碱性磷酸酶活性,诱导牙周组织中的前体细胞分化为成骨细胞和成牙骨质细胞。骨形成蛋白 2 是 TGF- β /BMP 家族中最强的促成骨细胞外信号分子,参与细胞和细胞外基质形成和重建等生物学过程^[12]。

2.3.3 碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF) bFGF 是一种肝素粘合多肽,也是活性很强的促细胞有丝分裂原、血管生成因子和趋化因子,直接参与细胞的分裂和增殖,促进血管的生长和发育。Minamide 等^[13]揭示 FGF2 和 BMP2 协同作用可促进细胞成骨分化,比单一因子作用显著。

2.3.4 转化生长因子 β (transforming growth factor β , TGF- β)

TGF- β 是损伤反应过程中的重要生物介质,可影响多种细胞的生长、分化及其功能。在牙周膜的发育过程中,TGF- β 及其受体在成骨细胞、成牙骨质细胞和成纤维细胞内均有较强的表达,提示 TGF- β 能够调节牙周组织的发生和成熟^[14]。

2.3.5 血小板源性生长因子(platelet derived growth factor, PDGF) PDGF 在胚胎神经系统的发育、创伤愈合以及某些疾病的发生发展过程中起重要作用。常见的 PDGF 由二硫键形成 3 种二聚体(PDGF-AA、BB 以及 AB),PDGF-BB 在细胞增殖、创伤愈合等方面的作用强于其他二聚体^[15]。

2.4 中药及其提取物

2.4.1 茶多酚(tea polyphenols, TP) 茶多酚为茶叶中含有的多酚类化合物,具有优异的抗菌、抗氧化性能和显著的清除自由基能力^[16]。不仅对变形链球菌有抗菌作用,还可减少细菌黏附,降低葡萄糖基转移酶的活性,因而用于菌斑控制具有良好的前景。此外 TP 对肿瘤细胞的增殖具有抑制作用,诱导其发生凋亡^[17]。

2.4.2 黄芩苷(baicalin) 黄芩主要化学成分黄芩苷一方面可以通过对金属离子的整合作用而影响生物酶的活性,减少牙周致病菌的 LPS 含量,从而减少其致病性;另一方面能促进牙周膜细胞的增殖和蛋白合成。葛志华等^[18]发现,野黄芩苷对 LPS 诱导人牙周膜细胞表达基质金属蛋白酶-2(MMP-2)有抑制作用。

2.4.3 大黄素(emodin) 大黄的水溶性有效单体大黄素具有抗厌氧菌、免疫调控、清除氧自由基、细胞保护等作用。其通过干扰厌氧菌细胞壁形成,抑制细菌核酸的生物合成和呼吸过程而产生抗菌活性;此外可抑制牙周附着丧失和牙槽骨吸收,促进牙槽骨形成^[19]。

2.4.4 黄芪多糖(astragalus membranaceus) 黄芪中所含有

的中药成分黄芪多糖具有增强免疫功能,促进机体代谢,调节血糖,抗菌及抑制病毒等作用。将黄芪局部应用于牙周,可有效抑制牙周致病菌,并能促进成骨细胞增殖和分化。张朝良等^[20]发现适宜质量浓度黄芪多糖水溶液在短期内对体外牙周膜细胞的增殖具有一定的促进作用。

2.4.5 骨碎补总黄酮(total flavones of rhizome drynariae, TFRD) 骨碎补能促进骨对钙的吸收,提高血钙和血磷水平,有利于骨折的愈合,推迟骨细胞的退行性病变。李春光等^[21]发现骨碎补总黄酮 TFRD 联合淫羊藿苷 ICA 对于人牙周膜细胞增殖有着协同作用,其应用效果优于 TFRD、ICA 单独应用,但其联合作用效果不如 BMP-2。

3 牙周局部释放系统释放的载体

3.1 天然高分子材料 天然高分子材料主要有甲壳素、壳聚糖、纤维素、海藻酸盐、淀粉、明胶、胶原蛋白等,具有良好的生物相容性和细胞亲和性^[22]。但该类材料普遍具有力学性能不理想、加工性能差、稳定性不佳等缺点,难以符合医学应用的要求。

3.2 半合成高分子材料 这类材料以纤维素衍生物为主,常用的有羧甲基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸醋酸纤维素、羟丙甲纤维素及纤维素醋酸酯等^[23]。普遍具有毒性小、黏度大、成膜性能良好的优点,但易水解、不耐高温、稳定性差,有些需现用现配。

3.3 全合成高分子材料 全合成高分子材料的优点是化学稳定性好、成膜性能优良、低毒、无免疫反应、安全性较好且有很好的生物相容性,因此已成为当前药物释放体系的主要药物载体材料。

3.3.1 聚酯类及其衍生物与共聚物 该类材料是迄今研究最多、应用最广的可生物降解的合成高分子材料^[24]。

3.3.2 甲壳质衍生物 壳聚糖经过酰化、N-羟基化而得到的一系列衍生物。它具有良好的生物相容性和体内生物降解性,且本身具有抗癌和抗菌作用,是很有应用前景的高分子药物载体材料^[25]。

3.3.3 聚乙二醇(PEG) 作为载体材料可与蛋白质和多肽类药物形成结合物,通过改变蛋白质药物的性质,减弱或消除免疫原性、抗原性和毒性,改善药物的体内药动学性质,增加药物的治疗指数,扩大临床应用范围^[26]。

3.3.4 聚酸酐 具有独特的表面溶蚀特性,降解产物在体内无长期积累和不良反应,作为局部植埋材料在体内有较好的组织相容性和力学性能^[27]。

3.3.5 双亲性高分子聚合物 这种聚合物既含有疏水链段,又含有亲水链段;其分子在水溶液中通过自组装行为可以形成胶束,从而通过物理化学方式载入药物,其亲水链段可以对胶束起稳定和保护作用,因此作为药物载体具有极好的发展前景^[28]。

4 展望

牙周局部释放系统作为牙周病治疗的一个重要环节,能够有效地杀灭牙周致病菌,具有用药少、局部药物浓度高、不良反应小和作用持久等优点,特别适用于主动性强及口腔卫生维护良好的患者。但牙周局部缓释药物自身存在渗透力差,对已侵入袋壁组织的放线杆菌与螺旋体等病原微生物无效,对舌背及颊黏膜等细菌“储存器”处的致病菌无效,同时可能诱导袋内耐药菌株产生^[29],偶尔还会出现局部疼痛、继发性脓肿和味觉改变等不良反应。因此,在药物组分、剂型、载体和智能释放体系等方面还存在广泛的研究空间。

参考文献:

- [1] Schaudinn C, Gorur A, Keller D, et al. Periodontitis; an archetypical biofilm disease[J]. J Am Dent Assoc, 2009, 140(8): 978-86.
- [2] Garlet GP, Giozza SP, Silveira EM, et al. Association of human T lymphotropic virus amplification of periodontitis severity with altered cytokine expression in response to a standard periodontopathogen infection[J]. Clin Infect Dis, 2010, 50(3): 11-18.
- [3] Jain N, Jain GK, Javed S, et al. Recent approaches for the treatment of periodontitis [J]. Drug Discovery Today, 2008, 13(21): 932-943.
- [4] Joshi A, Pund S, Nivsarkar M, et al. Dissolution test for site-specific release isomiazid pellets in USP apparatus 3 (reciprocating cylinder): optimization using response surface methodology [J]. Eur J Pharm Biopharm, 2008, 69(2): 769-775.
- [5] Mestnik MJ, Feres M, Figueiredo LC, et al. Short-term benefits of the adjunctive use of metronidazole plus amoxicillin in the microbial profile and in the clinical parameters of subjects with generalized aggressive periodontitis[J]. J Clin Periodontol, 2010, 37(4): 353-365.
- [6] Nunez JT, Gomez G. Low-dose secnidazole in the treatment of bacterial vaginosis[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2005, 88(3): 281-285.
- [7] Kikuchi K, Kawahara K, Biswas KK, et al. Minocycline attenuates both OGD-induced HMGB1 release and HMGB1-induced cell death in ischemic neuronal injury in PC12 cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 385(2): 132-136.
- [8] Stahlmann R, Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly; an update[J]. Drugs Aging, 2010, 27(3): 193-209.
- [9] 唐明, 章锦才, 肖晓蓉, 等. 常用抗菌药物对牙龈卟啉单胞菌体外抗菌活性的影响[J]. 华西口腔医学杂志, 2001, 19(4): 232-234.
- [10] Jaramillo A, Arce RM, Herrera D, et al. Clinical and microbiological characterization of periodontal abscesses[J]. J Clin Periodontol, 2005, 32(12): 1213-1218.
- [11] Rabie AB, Dai J, Xu R, et al. Recombinant AAV-mediated VEGF gene therapy induces mandibular condylar growth [J]. Gene Ther, 2007, 14(12): 972-980.
- [12] Guo X, Wang XF. Signaling cross-talk between TGF- β /BMP and other pathways[J]. Cell Res, 2009, 9(1): 71-88.
- [13] Minamide A, Yoshida M, Kawakami M, et al. The effects of bone morphogenetic protein and basic fibroblast growth factor on cultured mesenchymal stem cells for spine fusion[J]. Spine, 2007, 32(10): 1067-1071.
- [14] Yashiro R, Nagasawa T, Kiji M, et al. Transforming growth factor- β stimulates Interleukin-11 production by human periodontal ligament and gingival fibroblasts[J]. J Clin Periodontol, 2006, 33(3): 165-171.
- [15] Hollinger JO, Hart CE, Hirsch SN, et al. Friedlaender. Recombinant Human Platelet-Derived Growth Factor; Biology and Clinical Applications [J]. J Bone Joint Surg Am, 2008, 90(Suppl 1): 48-54.
- [16] Anand PK, Kaul D, Sharma M. Green tea polyphenol inhibits Mycobacterium tuberculosis survival with in human macrophages[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2006, 38(4): 600-609.
- [17] Inoue M, Sasazuki S, Wakai K, et al. Green tea consumption and gastric cancer in Japanese; a pooled analysis of six cohort studies[J]. Gut, 2009, 58(10): 1323-1332.
- [18] 葛志华, 张莹, 杨宁, 等. 野黄芩苷对内毒素介导人牙周膜细胞表达 MMP-1 和 MMP-2 蛋白的影响[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2010, 20(10): 561-564.
- [19] 刘冰, 李淑娟, 杨冬茹, 等. 大黄素治疗实验性牙周炎的骨计量学研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2010, 26(5): 593-596.
- [20] 张朝良, 孔祥丽, 陈思秀, 等. 黄芪多糖对牙周膜细胞增殖与结构的形态学影响[J]. 华西口腔医学杂志, 2010, 28(5): 556-559.
- [21] 李春光, 钟晓波, 仲琳, 等. 骨碎补总黄酮联合淫羊藿苷对牙周膜细胞增殖和碱性磷酸酶活性的影响[J]. 中国药房, 2011, 22(15): 1371-1373.
- [22] Zeng M, Gao H, Wu YQ, et al. Preparation and characterization of nanocomposite films from chitin whisker and waterborne poly (ester-urethane) with or without ultrasonic-cation treatment [J]. J Macro Sci, 2010, (47): 867-876.
- [23] 柯林楠, 冯晓明, 王春仁. 医用敷料研究的现状与进展 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(3): 521-524.
- [24] Ishihara T, Takahashi M, Higaki M, et al. Preparation and characterization of a nanoparticulate formulation composed of PEG-PLA and PLA as anti-inflammatory agents [J]. Int J Pharm, 2010, 385(1/2): 170-175.
- [25] Bhattarai N, Gunn J, Zhang M, et al. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2010, 62(1): 83-99.
- [26] Hu K, Li J, Shen Y. Lactoferrin-conjugated PEG-PLA nanoparticles with improved brain delivery; in vitro and in vivo evaluations [J]. J Controlled Release, 2009, 134(7): 55-61.
- [27] Kim MS, Seo KS, Seong HS, et al. Synthesis and characterization of polyanhydride for local BCNU delivery carriers [J]. Bio Med Mater Eng, 2005, 15(3): 229-238.
- [28] Duan LL, Chen M, Zhou SX, Wu LM. Synthesis and characterization of poly (N-isopropylacrylamide)/silica composite microspheres via inverse Pickering suspension polymerization [J]. Langmuir, 2009, 25(6): 3467-3472.
- [29] Philip J, Hanes RE, James P, et al. Local Anti-infective therapy pharmacological agents. A systematic review [J]. Ann Periodontol, 2003, 8(1): 79-98.