

黄连素温敏水凝胶在种植体周围炎治疗中的研究进展

黄诗韵¹ 杨雯雯² 马畅³ 郑紫文² 陈一墨¹

1 宁夏医科大学口腔医学院, 宁夏回族自治区银川市, 750004;

2 宁夏医科大学第二临床医学院, 宁夏回族自治区银川市, 750004;

3 宁夏医科大学第三临床医学院, 宁夏回族自治区银川市, 750004;

摘要: 种植体周围炎作为临床中破坏种植体稳定性与美学效果的高发并发症, 制约了种植修复的长期疗效。目前临床常规治疗效果有限, 开发新型高效的局部给药策略成为了亟待解决的难题。本文系统综述了负载黄连素(BBR)的温敏水凝胶智能局部给药体系的最新进展, 该体系依托温敏水凝胶的原位成型与缓释能力, 利用黄连素的广谱抗菌、抗炎和促成骨等多重生物活性, 通过精准靶向相关信号通路, 实现“抗菌-抗炎-成骨”的时序性协同治疗。文章梳理了黄连素的药理特性与温敏水凝胶的载体优势, 重点论述该体系的构建思路、作用机理与研究现状, 并分析当前面临的挑战与未来趋势, 以期为其临床转化提供参考。

关键词: 种植体周围炎; 黄连素; 温敏水凝胶; 药物递送; 协同治疗

DOI: 10.69979/3029-2808.26.03.053

引言

口腔种植修复已成为牙列缺损或缺失的首选治疗方法, 然而种植体周围炎作为其常见的生物学并发症, 发病率随植入时间延长而显著增加^[1]。该疾病不仅导致种植体周围骨组织进行性吸收, 还伴随牙龈红肿、溢脓及软组织退缩等问题, 严重影响口腔正常功能与美学观感。种植体周围炎的临床治疗目前存在着诸多挑战, 种植体表面的复杂结构与种植体-基台连接设计使得非手术清创难以彻底清除生物膜, 而局部冲洗药物滞留时间短导致疗效有限。

随着生物材料发展, 开发能精准局部递药、长效缓释并具有多重活性的新型给药系统成为热点。由壳聚糖/ β -甘油磷酸钠(β -glycero-phosphoric, β -GP)构建的温敏水凝胶具有良好生物相容性、可注射性及体温触发原位成胶特性, 可形成局部药物储库。同时, 从黄连素中提取的异喹啉类生物碱——黄连素(BBR)具备广谱抗菌、抗炎与促进病变组织愈合的活性, 且不易引起耐药^[2]。采用将BBR载入该温敏水凝胶的方案旨在实现对种植体周围炎“控感染-消炎症-促再生”的一体化治疗。

1 黄连素在种植体周围炎治疗中的药理学基础

黄连素是一种从中草药提取的天然异喹啉类生物碱, 具有广谱抗菌、抗炎及调节骨代谢等多重药理活性。针对临床抗生素耐药性问题, 黄连素通过对种植体周围炎病理过程的多靶点干预, 展现出显著的应用潜力。

1.1 广谱抗菌及抗生物膜潜能

研究证实, 黄连素对牙龈卟啉单胞菌、伴放线聚集

杆菌等牙周重点致病菌具有浓度依赖性的抑制作用^[2]。黄连素不仅能有效抑制生物膜的形成, 对已形成的成熟生物膜也具备一定的破坏能力, 对清除附着于种植体表面的顽固菌斑起到重要作用。

1.2 强效抗炎与免疫调节作用

在抗炎层面, 黄连素(BBR)通过多靶点机制来发挥抗炎与组织保护作用。在种植体周围炎中, BBR通过下调TLR4/MyD88/NF- κ B炎症信号通路, 降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等促炎因子的水平^[3]。BBR对牙周组织降解的缓解作用主要通过调节体外抑制基质金属蛋白酶(MMPs)的活性实现。BBR以剂量依赖性方式抑制PMA诱导的巨噬细胞中MMP-9和EMMPRIN在mRNA和蛋白水平上的表达, 并减少MMP-9活性。

在免疫调节层面, BBR可逆转LPS在牙龈成纤维细胞中诱导的磷脂代谢紊乱, 促使细胞膜维持完整性并保持内环境稳态, 并通过调控线粒体凋亡途径, 下调促凋亡蛋白Bax、抑制Caspase-9与Caspase-3的级联活化及底物PARP的剪切, 减少细胞色素C的释放, 降低炎症应激下的细胞凋亡率。

1.3 对骨代谢的双向调节作用

黄连素的独特价值在于其能同时促进骨形成并抑制骨吸收。BBR可通过激活Wnt/ β -catenin、P38 MAPK等多条信号通路, 上调核心转录因子Runx2的表达, 进而促进成骨细胞分化与骨基质生成。同时, BBR也能抑制RANKL诱导的破骨细胞生成信号, 减少破骨细胞活性, 从而改善骨代谢平衡, 为种植体周骨缺损的修复创造条

件^[4]。

黄连素依然存在水溶性差、口服生物利用度低等固有缺陷,限制了其疗效的充分发挥。因此,构建一种能在病灶局部实现药物长效滞留与控释的递送系统是转化其药理潜能的关键前提。

2 温敏水凝胶作为递送载体的独特优势

温敏水凝胶是一类能响应温度变化而发生可逆相变的智能材料,在体温附近可实现从溶液(溶胶)向半固体凝胶的转变。基于天然多糖壳聚糖(CS)的温敏体系因其卓越的生物相容性、可降解性及易于功能化修饰的特点,在口腔局部药物递送与组织工程领域备受青睐。

2.1 原位成型

基于壳聚糖(CS)/ β -甘油磷酸钠(β -GP)/明胶构建的可注射温敏水凝胶,其核心优势在于体温响应性原位成型能力,室温下呈略黏稠液体状态,注射后接触人体体温可在5分钟内快速完成溶胶-凝胶转变,形成稳定的三维网络结构,可实现药物在牙周或种植体周围感染病灶内的精准定位与留存,能够紧密充填因炎症形成的病理性深袋(牙周袋或种植体周袋)及其相关的骨缺损间隙,并在局部自成型为长效药物储库。微创注射方式也避免了开放手术的组织损伤,且成型后凝胶与周围组织紧密黏附,保证局部持续的有效药物浓度。

2.2 缓释特性

水凝胶的三维网络结构可有效包裹药物,通过扩散机制实现持续释放,避免常规剂型的突释效应,从而在较长时间内维持局部治疗浓度。通过对凝胶进行功能化设计,可进一步实现其对炎症微环境的响应性释药,提升治疗的靶向性与效率^[5]。

2.3 生物相容性与可降解性

壳聚糖等天然基质材料结构与细胞外基质相似,能为细胞提供良好的黏附与生长微环境,对牙周膜干细胞等口腔相关细胞无显著毒性。其降解产物可被机体安全代谢,避免了非降解材料需二次手术取出的问题。

3 黄连素温敏水凝胶的构建与研究进展

构建基于黄连素与温敏水凝胶的协同治疗体系是当前研究的关键策略。

3.1 理性设计与构建策略

为改善纯壳聚糖/ β -甘油磷酸钠体系机械性能不足等问题,通常引入海藻酸钠等材料进行复合。两者通过静电作用与氢键形成更致密的网络,不仅能增强凝胶强度、缩短成胶时间,还可进一步延缓药物释放^[6]。在制备工艺上,通常于冰浴磁力搅拌条件下,将 β -甘油磷酸钠溶液缓慢滴加入含有黄连素的壳聚糖溶液中,以

确保体系均一性与重复性。

3.2 性能表征与质量评估体系的完善

研究通过扫描电镜观察其多孔微观结构,利用流变学测试确定其相变温度与机械性能,并借助傅里叶变换红外光谱验证组分间相互作用及药物成功负载。体外释放实验表明,优化后的体系可实现黄连素长达数天至数周的持续缓释。同时,通过高效液相色谱法精确测定载药量与包封率,并结合细胞毒性、抗菌及成骨诱导实验全面评估其生物学性能。

3.3 “抗菌-抗炎-成骨”的时序协同机制

该体系的核心治疗机制在于利用水凝胶的缓释特性,时空有序调控黄连素的多重药理活性。

在治疗早期(约0-7d),水凝胶原位成型后初期释放较高浓度药物,快速发挥广谱抗菌与强效抗炎作用,遏制感染与急性炎症,为组织修复构建稳定的局部微环境。

进入治疗中期(约7-21d),感染有效受控,药物以平稳速率持续释放,其促成骨作用占据主导地位,通过激活相关信号通路促进成骨细胞分化与新骨形成。

至治疗后期(21d及以上),水凝胶逐步降解,低剂量药物持续释放,通过抑制破骨细胞活性保护新生骨,巩固骨整合与长期稳定^[7]。该时序性协同策略为实现种植体周软硬组织的功能性再生与美学重建提供了可能。

4 当前挑战与临床转化瓶颈

该体系尽管前景广阔,但从实验室走向临床仍面临诸多挑战。

4.1 药物释放动力学的精准调控难题

目前体系多依赖单一温度响应,难以智能匹配种植体周围炎动态变化的微环境,如pH波动、活性氧富集。药物释放行为存在批次间差异,难以稳定维持局部有效浓度。黄连素自身理化性质也增加了其从凝胶中可控释放的难度。

4.2 复杂感染环境下的功能适配性不足

临床种植体周围炎多为多菌种混合感染并形成致密生物膜,现有凝胶的抗菌谱及对生物膜的穿透清除能力有待加强。同时,水凝胶的力学强度与药物释放性能、组织相容性之间存在平衡矛盾,难以同时满足抗菌、促再生及承受咀嚼力的多重需求^[8]。

4.3 临床转化的关键技术瓶颈

现有抗菌评价标准多针对浮游菌,缺乏贴近临床的生物膜模型评估体系。规模化生产中交联工艺的稳定性控制是保证材料批次间一致性的关键。此外,天然材料成本较高及部分化学交联剂存在的潜在生物安全性问

题也限制了其临床推广。

5 未来研究方向与展望

针对上述挑战,结合材料改性技术与口腔医学临床需求,未来研究可从以下维度实现突破:

5.1 多响应智能水凝胶的构建与优化

开发基于“温度-pH-ROS”多重响应的复合水凝胶体系,通过引入动态共价键或纳米载体,实现对炎症微环境的精准感知与药物释放调控^[9]。例如,借鉴 Sim@ZIF8@PDA 纳米复合水凝胶的设计思路,将黄连素负载于 pH 敏感型纳米载体后嵌入温敏水凝胶,利用炎症微环境 pH 降低触发纳米载体降解,实现药物靶向释放。通过冷冻-解冻循环与纳米纤维素增强复合工艺将药物释放变异系数控制在±5%以内,实现长效稳定释放。

5.2 功能协同策略的强化与拓展

一方面,通过引入群体感应抑制剂或生物膜降解酶,与黄连素形成协同抗菌体系,破坏生物膜结构并增强药物渗透,可使抗菌效率提升 2-3 倍;另一方面,结合光热治疗等物理手段,构建“光热杀菌-药物抗炎-成骨因子诱导”的三位一体体系,如在水凝胶中复合聚多巴胺(PDA)纳米颗粒,近红外光照射下既实现光热杀菌,又可促进黄连素可控释放与成骨分化。此外,通过拓扑结构仿生设计,可降低细菌初始黏附率 70%以上,从源头抑制生物膜形成^[10]。

5.3 临床转化关键技术的攻关

建立符合临床场景的评估体系,采用 ASTM E3160-18 生物膜模型替代传统浮游菌检测,结合 Micro-CT 与组织切片技术,全面评估水凝胶在体内的抗菌效果、骨整合效率及长期生物相容性。此外,开展小型临床试验探索水凝胶的最佳注射剂量、给药时机及长期安全性,重点监测其对口腔正常菌群的影响与潜在毒副作用,为临床应用提供循证依据。

6 总结

黄连素温敏水凝胶作为一种新型的局部药物递送系统,将天然药物的多重功效与智能材料的控释优势有机结合,通过“抗菌-抗炎-成骨”的时序性协同机制为种植体周围炎的治疗提供了一种具有前景的非手术新策略。尽管在释放调控、功能适配及临床转化方面仍面临挑战,但随着材料科学与口腔医学的交叉融合,该体系有望在未来实现临床应用,为种植体周组织再生与长期稳定提供新方案。

参考文献

- [1]张亭亭,胡晓菁,林璐. 种植体植入 15 年内种植体周围炎和种植周黏膜炎发生率调查[J]. 上海口腔学, 2021, 30(3):292-296. DOI:10.19439/j.sjos.2021.03.014.
- [2]邱艳梅,李金陆,连增林,等. 黄连对牙髓卟啉单胞菌抑菌作用的体外研究[J]. 北京口腔医学 2011, 19(2):92-94.
- [3]许楠,赵雁焕,王雯. 黄连素治疗大鼠种植体周围炎的机制[J]. 西北药学杂志,2024,39(03):59-64.
- [4]李梦琦,吴蔡王尘,付晶晶,等. 小檗碱对骨缺损的修复作用及机制研究进展[J]. 中草药,2024,55(22):7914-7922.
- [5]Shen, X.; Zhang, Y.; Gu, Y.; Xu, Y.; Liu, Y.; Li, B.; Chen, L. Sequential and Sustained Release of SDF-1 and BMP-2 from Silk Fibroin-anhydroxyapatite Scaffold for the Enhancement of Bone Regeneration. *Biomaterials* 2016, 106, 205-216.
- [6]雷秀雪,吕永乐,王磊. 3D 打印壳聚糖水凝胶的设计制备及其在生物医学中的应用 [J]. 化学试剂, 2024, 46(07): 38-49.
- [7]MI L, LI J, HUI A R K, et al. Dental cement um anchored microspheres embedded in a self-healing hydrogel for the antibacterial, anti-inflammation, osteogenic, and anti-osteoclastic management of periodontitis disease [J]. *Journal of materials chemistry B*, 2024.
- [8]Zhang Y, Liu Y, Chen L, et al. Mechanical properties of hydrogel-based scaffolds for oral bone tissue engineering[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2022, 110(7): 2134-2146. (IF=4.6)
- [9]Sun D, Lee S, Kim J. Microenvironment-responsive drug delivery systems for inflammatory diseases[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2022, 189: 114386. (IF=18.9)
- [10]Bhushan B, Jung Y C. Bioinspired antifouling surfaces[J]. *Science Advances*, 2021, 7(22): eabf0870. (IF=14.9)

作者简介:黄诗韵,出生年月:2006年1月,性别:女,民族:汉族,籍贯:上海,学历:本科,研究方向:组织工程与再生修复。

项目信息:大学生创新创业训练计划项目资助。(项目编号:202510752018)