

# 牙周炎治疗用原位凝胶的研究进展<sup>Δ</sup>

黄永杰<sup>1,2\*</sup>, 马守栋<sup>2#</sup>, 苗青<sup>2</sup>, 李明春<sup>2</sup>, 向卓<sup>2</sup> (1. 青岛大学药学院, 山东青岛 266021; 2. 解放军第401医院药剂科, 山东青岛 266071)

中图分类号 R781.4<sup>2</sup>; R944 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)10-1430-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.10.33

**摘要** 目的: 为牙周炎的治疗及其新药制剂的开发提供参考。方法: 以“牙周炎”“原位凝胶”“Periodontitis”“In-situ gel”等为关键词, 检索PubMed、中国知网等数据库收录的1990—2017年国内外发表的牙周炎治疗用原位凝胶研究文献, 进行归纳和总结。结果与结论: 共获得有效文献38篇。原位凝胶作为一种新型给药系统, 具有缓释时间长、疗效好、毒副作用小、可提高患者用药依从性、可节省临床治疗时间等优点。牙周炎治疗用原位凝胶目前主要分为温度敏感型原位凝胶、原位有机凝胶和聚合物沉淀型原位凝胶3类。药用高分子材料科学的发展和运用, 为原位凝胶的处方优化提供了更多的选择和丰富的物质基础, 使得原位凝胶尤其是聚合物沉淀型原位凝胶成为未来牙周炎治疗的主要研究方向和热点之一。

**关键词** 牙周炎; 原位凝胶; 研究进展

牙周炎是由微生物引起的牙齿周围组织的慢性感染性疾病<sup>[1]</sup>, 其关键特征包括牙周袋形成、结缔组织粘连损失、牙槽骨吸收和牙龈炎症, 如果没有得到适当的治疗则易导致牙齿脱落<sup>[2]</sup>。同时, 牙周炎还是其他具有炎症反应的慢性疾病(如动脉粥样硬化和糖尿病)的合并症之一<sup>[3]</sup>; 牙周炎症状严重时还可能导致本身已存在的全身性炎症反应加剧<sup>[4]</sup>。针对该病, 通过在牙周袋内实施传统的龈下刮治疗法, 存在治疗不彻底、器械适应性不足等弊端<sup>[5]</sup>; 采用全身性应用抗菌药物的传统系统疗法, 则存在到达病灶的药物浓度低、全身副作用大等弊端。原位凝胶作为一种新型给药系统, 能使药物与病灶充分接触, 并能在局部维持较长时间的有效浓度<sup>[6]</sup>, 还可减少系统性不良反应和细菌耐药性的产生<sup>[7]</sup>, 从而提高

患者用药依从性和节省临床治疗时间, 为牙周炎的治疗开辟了一条新的途径。近年来, 随着材料科学的发展, 出现了一大批可生物降解、生物相容性好、可缓慢释放药物的天然和合成高分子材料, 由此也带动了用于牙周炎治疗的原位凝胶给药系统的研发。鉴于此, 笔者以“牙周炎”“原位凝胶”“Periodontitis”“In-situ gel”等为关键词, 检索PubMed、中国知网等数据库收录的1990—2017年国内外发表的牙周炎治疗用原位凝胶研究文献(共获得有效文献38篇), 进行归纳和总结, 以期为牙周炎的治疗及其新药制剂的开发提供参考。

## 1 原位凝胶概述

原位凝胶是指以溶液状态给药后, 迅速在用药部位发生相转变, 由液体转化为非化学交联半固体凝胶的一

- [41] LABIENIEC-WATALA M, WATALA C. PAMAM dendrimers: destined for success or doomed to fail? Plain and modified PAMAM dendrimers in the context of biomedical applications[J]. *J Pharm Sci*, 2015, 104(1): 2-14.
- [42] KIM ID, LIM CM, KIM JB, et al. Neuroprotection by biodegradable PAMAM ester (e-PAM-R)-mediated HMGB1 siRNA delivery in primary cortical cultures and in the postischemic brain[J]. *J Control Release*, 2010, 142(3): 422-430.
- [43] DOBROVOLSKAIA MA. Dendrimers effects on the immune system: insights into toxicity and therapeutic utility [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(21): 3134-3141.
- [44] COSTA PM, BOURGOGNON M, WANG JT, et al. Func-

- tionalised carbon nanotubes: from intracellular uptake and cell-related toxicity to systemic brain delivery[J]. *J Control Release*, 2016, 241: 200-219.
- [45] ZHANG L, ALIZADEH D, BADIE B. Carbon nanotube uptake and toxicity in the brain[J]. *Methods Mol Biol*, 2010, 625: 55-65.
- [46] KIM CK, KIM T, CHOI IY, et al. Ceria nanoparticles that can protect against ischemic stroke[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2012, 51(44): 11039-11043.
- [47] PENG L, HE X, ZHANG P, et al. Comparative pulmonary toxicity of two ceria nanoparticles with the same primary size[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4): 6072-6085.
- [48] HAO L, ZOU Z, TIAN H, et al. Stem cell-based therapies for ischemic stroke[J]. *Bio Med Res Int*, 2014: e468748.
- [49] LIU H, JABLONSKA A, LI Y, et al. Label-free CEST MRI detection of citicoline-liposome drug delivery in ischemic stroke[J]. *Theranostics*, 2016, 6(10): 1588-1600.

(收稿日期: 2017-11-14 修回日期: 2018-04-03)

(编辑: 段思怡)

Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81703768); 济南军区后勤科研计划重大课题(No.CJN14J003)

\* 硕士研究生。研究方向: 缓控释制剂。电话: 0532-51870386。E-mail: hyj\_autumn@163.com

# 通信作者: 教授。研究方向: 缓控释制剂。电话: 0532-51870386。E-mail: leima518@126.com

类制剂<sup>[9]</sup>。其利用高分子材料对外界刺激(如温度、离子强度或pH等)的响应,使聚合物在生理条件下发生分散状态或构象的可逆变化,完成由溶液状态向半固体凝胶状态的相转变<sup>[9]</sup>。这种由高分子材料制备的原位凝胶具有高度亲水性的三维网状结构及良好的组织相容性、生物黏附性和独特的溶胶-凝胶转变性质,能以液体状态包载不同性质的药物<sup>[10]</sup>,并能用细小钝针头直接注射到牙周袋内;其接触牙龈液后所形成的凝胶能与牙周袋内的不规则形状很好地贴合<sup>[11]</sup>,从而持续、稳定地于牙周袋内释放药物,并保持药物浓度,避免首关效应,进而提高药物的生物利用度和疗效<sup>[12]</sup>。因此,目前对牙周炎的治疗,原位凝胶被认为是最佳给药系统之一。

## 2 牙周炎治疗用原位凝胶的类型及研究现状

### 2.1 温度敏感型原位凝胶

温度敏感型原位凝胶(简称“温敏原位凝胶”),即某些高分子材料在低临界溶解温度(LCST)下溶于药物水溶液中形成溶胶,当其进入体内后随着温度的升高发生溶胶-凝胶的相转变<sup>[13]</sup>,形成黏稠、半固体状凝胶,而其中的药物会被缓慢释放出来。上述溶胶-凝胶的相转变机制是:低于LCST时,温敏聚合物与水的相互作用较强,主要是氢键相互作用,体系呈溶胶状;随着温度的升高,聚合物与水分子之间的作用变弱,聚合物分子之间的相互作用变强,直至强于聚合物与水分子之间的相互作用时,聚合物失去结合水,聚合物分子之间依靠氢键和疏水作用结合成网状结构而形成凝胶<sup>[9]</sup>。

2.1.1 含泊洛沙姆的温敏原位凝胶 泊洛沙姆是聚(环氧乙烷)-聚(环氧丙烷)-聚(环氧乙烷)(PEO-PPO-PEO)的三嵌段共聚物,具有毒性低、可生物降解和生物相容性好等优点<sup>[14]</sup>,并具有反向可逆热胶凝性质(温度为4~10℃时为液状,当温度升高至体温时形成水凝胶,温度降低时又转变成可流动的液状)。通过改变其分子量和嵌段大小可以改变其化学和物理性质<sup>[9]</sup>。目前,泊洛沙姆188(P188)和泊洛沙姆407(P407)应用较多,其中多以P188浓度高于20%(m/m)、P407浓度为16%~30%(m/m)用于原位凝胶制备。但P407缓释效果较差,所形成的凝胶机械强度和胶束之间的物理交联作用非常弱,使得凝胶表面很容易被迅速溶解<sup>[15]</sup>(如25%的P407凝胶在4h内就会完全溶解于磷酸盐缓冲液培养基中)。将P407与P188结合使用,则可获得理想的胶凝性质。泊洛沙姆良好的增溶作用,使其用于制备疏水性药物的温敏原位凝胶与亲水性药物一样简单。但有研究表明,泊洛沙姆具有一定的副作用,如长期给药会引起血浆中胆固醇和三酰甘油水平升高<sup>[16]</sup>。

徐斌<sup>[17]</sup>采用冷法制备以盐酸多西环素为主药、P407及P188为温敏材料的温敏原位凝胶,以胶凝温度作为初步筛选指标,结合体外释药特性、胶凝时间、流变学性质等指标对方剂进一步筛选。结果,当处方为18.5%(m/m)P407、2%(m/m)P188、5%(m/m)盐酸多西环素时,胶凝温度为34℃,并随着温度升高黏度增大,胶凝时间为

(1.2±0.5)min,体外缓释效果明显。该研究表明,当P407及P188的总浓度过低的情况下,达到胶凝温度时凝胶塑形性差;而若P407及P188用量过多,制备时聚合物溶胀不充分,会导致通针性不合要求。卢锦华等<sup>[18]</sup>制备葡萄糖酸氯己定温敏原位凝胶时同样以胶凝温度为指标,结合体外释放度等指标筛选处方,优化处方为:16.0%(m/m)P407、0.75%(m/m)卡波姆、2.0%(m/m)甘油、3.0%(m/m)聚乙二醇400。该处方胶凝温度为(34.5±0.5)℃,胶凝时间为(60±10)s,可缓慢释放有效量药物。此外该研究还发现,处方中的羟丙基甲基纤维素(HPMC)K4M、薄荷油、香蕉香精的用量都会影响胶凝温度和时间,且HPMC K4M还会影响药物的释放速率。Bruschi ML等<sup>[19]</sup>研制了含有蜂胶提取物(PE)、P407和卡波姆934P(C934P)的温敏原位凝胶,除对其胶凝温度进行研究外,还对凝胶的压缩性、粘合性及黏膜黏附性等指标作了相应的研究。结果显示,处方含有15%(m/m)P407和0.25%(m/m)C934P时,其胶凝温度范围是34.0~37.8℃,PE在体系中缓释时间超过7d。该研究表明,所制备的凝胶中PE的释放受聚合物链松弛度的影响,其压缩性、粘合性及黏膜黏附性受C934P含量的影响,C934P用量超出一定范围后凝胶的上述性质变差。上述研究中的3种凝胶在室温下都为液体,在体温下发生相转变迅速胶凝,具有非牛顿流体的假塑性现象,能够持续缓慢地释放药物,可达到理想的给药条件,因此认为其可用于牙周炎的治疗。

2.1.2 含羧甲基壳聚糖(CMCTS)的温敏原位凝胶 壳聚糖(CS)是一种带正电荷的天然多糖,具有组织相容性好、生物可降解和黏膜黏附性好的优点,此外还具有杀菌、消炎、促进伤口愈合和骨形成的作用<sup>[20]</sup>。但CS的脱乙酰度(DD)、分子量分布及杂质等会影响凝胶的稳定性、胶凝时间和胶凝温度。而在CS的基础上制备的CMCTS除具有CS的优点外,还有水溶性高的优点,其表现黏度随浓度的增大而增加,随温度的升高而降低,作为制备温敏原位凝胶的辅料具有更好的适用性。

王薇等<sup>[21]</sup>以盐酸多西环素为模型药物,以CMCTS为载体,先通过乳化-交联固化法制备盐酸多西环素CMCTS微球,再采用CS和β-甘油磷酸钠(β-GP)制备盐酸多西环素微球温敏原位凝胶。结果,所制备的凝胶制剂在室温下为自由流动的液体,37℃时平均胶凝时间为(1.1±0.3)min,明显短于β-GP空白凝胶剂的胶凝时间。郭家平等<sup>[22]</sup>研究了上述盐酸多西环素微球温敏原位凝胶对大鼠实验性牙周炎的治疗效果。采用内毒素隔日注射法建立Wistar大鼠牙周炎模型,将大鼠随机分为3组,空白对照组不处理,实验组给予自制的凝胶制剂,阳性对照组给予盐酸米诺环素软膏,均隔日给药1次,共5次。于末次给药1d后测定牙龈出血指数、牙周指数、牙周探诊深度、菌斑指数和牙槽骨丧失量,并观察组织病理学切片。结果,与空白对照组相比,实验组大鼠牙龈出血指数、牙周指数和菌斑指数降低,牙周袋变浅,牙槽

骨丧失量减少,组间比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );实验组疗效与阳性对照组相当。研究者认为该凝胶制剂有较好的应用前景,可用于牙周炎的治疗。

## 2.2 原位有机凝胶

原位有机凝胶是将低浓度(大多数为15%)的凝胶因子制备成能以溶胶注射,给药后立即在用药部位发生相转变,形成具有交联网状结构的有机凝胶系统<sup>[23]</sup>。原位有机凝胶给药后,其中的凝胶因子的分子之间通过氢键、 $\pi$ - $\pi$ 堆积作用、静电作用、范德华力以及疏水作用等非共价键相互作用,自发聚集,自组装形成线性、纤维状或带状等结构,继而形成三维网络结构,最终使整个体系凝胶化<sup>[8]</sup>。非共价键相互作用的强弱直接决定和影响原位有机凝胶中凝胶因子的凝胶化能力。

**2.2.1 含甘油单油酸酯(GMO)的原位有机凝胶** GMO是具有甘油基和油酸基的两亲性脂质,其在水溶液中能自发形成热力学稳定的脂质双分子层,而这些脂质双分子层能够自发形成具有不同三维结构的液晶体系(如层状液晶、立方状液晶、反相六角状液晶等)。这种遇水形成的液晶三维体系具有特殊的内部结构,能够包封药物,具有缓释作用,并且还具有良好的黏膜黏附性好、药物稳定性和生物利用度高等优点<sup>[24]</sup>。GMO在原位有机凝胶中可用作凝胶因子。

Sallam AS等<sup>[25]</sup>以甲硝唑为主药,以GMO、乙基纤维素(EC)、丙二醇(PG)和水为辅料制备甲硝唑原位有机凝胶,并对处方进行优化。结果,优化的处方为20%( $m/m$ )甲硝唑、10%( $m/m$ )PG、5%( $m/m$ )水、65%( $m/m$ )GMO、7%( $m/m$ )EC。当遇牙龈液时,处方中的GMO形成黏性液晶中间相、EC形成疏水网络,从而使药物缓慢释放。PG和水的添加降低了制剂中GMO的黏度,提高了制剂的可注射性,也提高了药物的溶解度;而制剂中的药物用量影响其释放速度,释药速率常数随载药量不同(10%、30%~40%、20%)而逐渐下降。

目前已上市的原位有机凝胶为Elyzol<sup>®</sup>,其为类白色的混悬剂,含40%甲硝唑苯甲酸酯,基质为GMO和植物油等<sup>[26]</sup>。该原位有机凝胶制剂采用注射器注入龈下,遇水后转变为高黏度的液晶态滞留于牙周袋内,能持续释放药物,有效浓度可维持2~3 d。

**2.2.2 含脱水山梨醇单棕榈酸酯(SMP)的原位有机凝胶** SMP是由天然脂肪酸(棕榈酸)和糖醇(山梨醇)组成的非离子型表面活性剂,广泛用于制备各种药物制剂和化妆品,其溶于油中或多种有机溶剂中可形成乳液。作为凝胶因子,SMP与油或有机溶剂混合后可制备成原位有机凝胶。

Singh VK等<sup>[27]</sup>以甲硝唑为模型药物,以蓖麻油和SMP的混合物为辅料制备甲硝唑原位有机凝胶,并评价其体外缓释能力。结果显示,通过调节蓖麻油和SMP的配比能制备出质地光滑、延展性好、可缓释药物的凝胶制剂;最佳处方的凝胶制剂具有良好的剪切变稀性质和触变性能,且生物相容性好。包载25%( $m/m$ )甲硝唑的

该凝胶制剂的抗微生物活性与Metrogyl<sup>®</sup>(已上市用于治疗牙周炎的另一甲硝唑药物制剂)相似,同时该凝胶制剂还可用于透皮给药。

## 2.3 聚合物沉淀型原位凝胶

聚合物沉淀型原位凝胶,即采用与水具有适当互溶性的有机溶剂溶解聚合物及药物,形成具有一定黏稠度且适于注射的制剂。该制剂注入体内后,随着体液与有机溶剂相互渗透,聚合物发生沉淀并将药物包裹,在注射部位形成贮库,贮库中的药物可缓慢释放。相关释放机制通常包含扩散和溶蚀两种,扩散速度与聚合物基质的孔隙度和孔径大小等因素有关,溶蚀速度则与聚合物降解等因素有关<sup>[28]</sup>。

**2.3.1 含聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)的聚合物沉淀型原位凝胶** PLGA具有优异的生物降解性和生物相容性,研究表明PLGA的降解产物为乳酸和羟基乙酸,在人体中羟基乙酸是部分氨基酸的代谢产物,其可进入三羧酸循环,与乳酸一样最终代谢为二氧化碳和水<sup>[29]</sup>。PLGA因聚合比例和分子量不同,降解速率有所不同,药物释放的速度和程度也有所不同。PLGA可溶于极性有机溶剂中形成流动性很好的原位凝胶,载药凝胶制剂注入体内遇体液后聚合物会沉淀固化,固化后骨架中的药物可缓慢释放。

Kilicarslan M等<sup>[30]</sup>以甲硝唑为模型药物,研究聚合物类型(封端和未封端的PLGA)、溶剂类型(水混溶性和水不混溶性)、聚合物与药物之比等指标对所制备的凝胶制剂体外药物释放的影响。结果显示,封端的PLGA、水混溶性的N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)均可使该凝胶制剂突释速率降低、缓释时间延长。研究者认为这是因为封端的PLGA具有较差的疏水性、NMP具有很强的溶解辅料的能力所致。聚合物与药物之比为7:1[含35%( $m/m$ )PLGA和5%( $m/m$ )甲硝唑]时,药物缓释时间最长,至少10 d。Do MP等<sup>[31]</sup>以PLGA为骨架材料,以HPMC和柠檬酸乙酰基三丁酯(ATBC)为添加剂,制备盐酸米诺环素聚合物沉淀型原位凝胶。结果显示,处方中药物比例为5%( $m/m$ )、PLGA比例为25%( $m/m$ )时,药物突释最少,缓释时间最佳;HPMC和ATBC的加入改善了凝胶制剂的粘合性和机械强度,提高了系统的缓释能力和抗菌活性。

Atridox<sup>®</sup>是已上市的由两个注射器混合系统组成的龈下控释产品,注射器A中含有450 mg原位凝胶[由36.7%( $m/m$ )PLGA溶解在63.3%( $m/m$ )NMP中制成];注射器B中含有50 mg盐酸多西环素(相当于42.5 mg多西环素)。临用时A、B两个注射器来回推置,形成含有10%盐酸多西环素的淡黄色至黄色黏稠液体,该黏稠液体注入牙周袋内与牙龈液接触后,其中的基质固化形成药物贮库,盐酸多西环素从贮库中以零级动力学方式释放,浓度维持在250  $\mu\text{g/mL}$ 以上可达7 d<sup>[26,32-33]</sup>。

**2.3.2 含聚乳酸(PLA)的聚合物沉淀型原位凝胶** PLA与PLGA相似,具有优异的生物相容性,其降解产物同

样是二氧化碳和水,无污染。因其分子量不同,降解速率也有差异。PLA也可以溶于极性有机溶剂中形成流动性很好的原位凝胶。

Qin Y等<sup>[34]</sup>研究了替硝唑聚合物沉淀型原位凝胶,并考察了分子量为7 000的PLA的用量对药物释放的影响。结果显示,当处方为30% (m/m) PLA、62% (m/m) NMP、5% (m/m) 药物时,缓释时间可达7 d。其中,分子量为7 000的PLA起到增加系统黏度、降低突释速率并延长药物释放时间的作用。该研究还用12只成年比格犬建立了牙周炎模型,分别给予高剂量治疗组和低剂量治疗组含替硝唑5% (m/m)和2.5% (m/m)的自制原位凝胶制剂,给予对照组盐酸米诺环素软膏。结果显示,含替硝唑5% (m/m)的自制原位凝胶制剂抑菌效果与盐酸米诺环素相似,缓释时间比盐酸米诺环素长,由此使得给药次数相应减少,能够减少患者的痛苦,提高其用药依从性。因此,研究者认为该凝胶制剂可以作为牙周炎治疗的替代药物。

**2.3.3 含聚丙烯酸树脂聚合物(Eudragit)的聚合物沉淀型原位凝胶** Eudragit是由甲基丙烯酸及其酯类按不同比例聚合得到的阳离子或阴离子型共聚物,按其构成、比例及聚合度不同可分为不同的型号(如Eudragit RSPO、Eudragit RLPO等)。其应用广泛,既可作为片剂、微丸、颗粒剂等剂型的包衣材料,又可用于缓控释制剂如缓控释骨架片剂、微球、固体分散体等的制备。其在体内不被吸收,不参与人体生理代谢,口服后以原型分子很快被排出体外,对人体无害,是一种优良的高分子类制剂新辅料<sup>[35]</sup>。部分型号的Eudragit遇水后会溶胀形成孔道,作为骨架材料对包裹的药物有一定的渗透性,通过控制其用量可以调节药物的释放速度,故可用于制备流动性很好的原位凝胶。

Phaechamud T等<sup>[36]</sup>以Eudragit RSPO、NMP为辅料,制备盐酸多西环素牙周炎聚合物沉淀型原位凝胶。结果显示,所制备的凝胶制剂为一种可注射的牛顿流体,与模拟龈沟液接触后转化为不透明的刚性凝胶;含35% (m/m) Eudragit RSPO的凝胶制剂对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、白色念珠菌、变形链球菌和牙龈卟啉单胞菌等的体外抗菌活性较强。

**2.3.4 含嵌段共聚物的聚合物沉淀型原位凝胶** 单甲氧基聚(乙二醇)-嵌段-聚(*D,L*-丙交酯)(mPEG-PDLLA)是一种二嵌段共聚物,其中单甲氧基聚(乙二醇)(mPEG)和聚(*D,L*-丙交酯)(PDLLA)这2个嵌段的质量比为10:90。此嵌段共聚物很好地结合了二者的优点:mPEG水溶性好、温和、无刺激,不同分子量的mPEG黏度、吸湿性和组织结构不同,分子量小于2 000者适合用作黏度调节剂;PDLLA可生物降解,无毒、无刺激性。mPEG-PDLLA可溶于有机溶剂中包裹药物形成流动性很好的原位凝胶。

Tian Y等<sup>[37]</sup>以替硝唑为主药,以mPEG-PDLLA、甘油、NMP为辅料制备替硝唑聚合物沉淀型原位凝胶,优

化的处方为5% (m/m)替硝唑、0.4% (m/m)甘油、5 mL NMP和35% (m/m)mPEG-PDLLA。结果显示,该凝胶制剂中的药物可缓释192 h,突释速率较低(在前8 h内释放约7%)。处方中所含的mPEG-PDLLA和甘油增加了系统黏度,NMP和甘油增加了药物溶解度。该研究采用兔建立牙周炎模型(用口腔科专用的不锈钢线对下颌前牙颈部进行结扎),用药后通过测定牙龈液中的药物浓度、计算药动学参数及观察药理作用,发现该凝胶制剂效果较好、刺激性小。因此,研究者认为该凝胶制剂在牙周炎治疗中具有很大的潜力。

**2.3.5 含胆固醇的聚合物沉淀型原位凝胶** 胆固醇是一种甾醇,是动物细胞膜的必需结构组分,可以从羊毛脂中提取得到,其沸点为360 ℃,熔点为147~149 ℃。胆固醇在脂质体、植入剂等药物递送系统中具有重要的用途。其生物相容性好,溶于有机溶剂中可形成流动性很好的原位凝胶。

Phaechamud T等<sup>[38]</sup>以盐酸多西环素为主药,以胆固醇、苯甲酸苄酯为辅料制备盐酸多西环素聚合物沉淀型原位凝胶。结果显示,优化的处方为10% (m/m)胆固醇、10% (m/m)苯甲酸苄酯、10% (m/m)药物;处方中苯甲酸苄酯使凝胶突释速率最小化、黏度增大、降解性降低、相转变时间延长,胆固醇使药物释放时间延长。该凝胶制剂缓释时间可达10 d。进一步的体外抗菌试验发现,该凝胶制剂能有效抑制牙龈卟啉单胞菌、变形链球菌和金黄色葡萄球菌。

### 3 结语

本文就3类牙周炎治疗用原位凝胶进行了综述,这3类凝胶都能对所接触的环境作出物理或化学响应而发生相转变,并能较长时间与作用部位紧密接触,具有在病灶长期保持有效药物浓度、避免首关效应、提高药物生物利用度的优点。但是3类凝胶也存在各自的缺点<sup>[8]</sup>。对于温敏原位凝胶而言,其胶凝温度范围窄且不易控制、胶凝时间较长、药物易发生突释,所用材料形成的骨架强度低、易流失,降解和溶蚀速率不能满足长期稳定释药的要求。对于原位有机凝胶而言,酯类与油(蜡)在制备时需要加热混合,但加热时会因为酯、油(蜡)的熔点不同而发生相分离,且酯类易形成立方相而初始黏度较高;另外,所用油(蜡)目前仍缺乏相关毒性数据,其纯度和稳定性也较差。对于聚合物沉淀型原位凝胶而言,尽管目前此类制剂已有上市产品,然而由于聚合物材料、添加剂、溶剂及药物的性质和特点等的不同,所制备的凝胶制剂可能存在药物突释、注入牙周袋内后形成的药物贮库黏膜黏附性不理想等问题。

以上3类牙周炎治疗用原位凝胶中,尤以聚合物沉淀型原位凝胶开发前景较好<sup>[9]</sup>,因为目前对影响该类凝胶制剂质量指标的相关因素(聚合物材料、添加剂、溶剂、药物等)已经大致研究清楚,并且该凝胶制剂在牙周袋内形成的药物贮库具有更好的机械强度,可在牙周袋内存留更长时间,由此可以更长时间释放有效量治疗药

物。而药用辅料特别是药用高分子材料科学的发展和  
应用,为原位凝胶的处方优化提供了更多的选择和丰富  
的物质基础,使得原位凝胶尤其是聚合物沉淀型原位凝  
胶成为未来牙周炎治疗的主要研究方向和热点之一。

### 参考文献

- [1] TSUCHIDA S, SATOH M, TAKIWAKI M, et al. Ubiquitination in periodontal disease: a review[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7):E1476.
- [2] HIGHFIELD J. Diagnosis and classification of periodontal disease[J]. *Aust Dent J*, 2009, 54(Suppl 1):S11-26.
- [3] 翟利云, 魏珍, 庞宇轩, 等. 米诺环素治疗牙周炎的研究进展[J]. *中国药房*, 2015, 26(26):3742-3744.
- [4] PAPAPANOU PN, SUSIN C. Periodontitis epidemiology: is periodontitis under-recognized, over-diagnosed, or both? [J]. *Periodontol* 2000, 2017, 75(1):45-51.
- [5] HEITZMAYFIELD LJ, LANG NP. Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts [J]. *Periodontol* 2000, 2013, 62(1):218-231.
- [6] KILLOY mJ. Chemical treatment of periodontitis: local delivery of antimicrobials[J]. *Int Dent J*, 1998, 48(S3):305-315.
- [7] JUVEKAR S, KATHPALIA H. Solvent removal precipitation based in situ forming implant for controlled drug delivery in periodontitis[J]. *J Control Release*, 2017, 251:75-81.
- [8] KEMPE S, MÄDER K. In situ forming implants: an attractive formulation principle for parenteral depot formulations[J]. *J Control Release*, 2012, 161(2):668-679.
- [9] THAKUR RR, MCMILLAN HL, JONES DS. Solvent induced phase inversion-based in situ forming controlled-release drug delivery implants[J]. *J Control Release*, 2014, 176(1):8-23.
- [10] 叶红闾. 石杉碱甲可生物降解缓释原位凝胶注射剂的研究[D]. 镇江:江苏大学, 2009.
- [11] 李欧, 符旭东. 牙周递药系统的研究进展[J]. *中国药房*, 2012, 23(13):1236-1238.
- [12] DO MP, NEUT C, METZ H, et al. In-situ, forming composite implants for periodontitis treatment: how the formulation determines system performance[J]. *Int J Pharm*, 2015, 486(1/2):38-51.
- [13] 谢明华, 蔡鑫君, 彭佳蓓, 等. 去甲斑蝥素温敏型原位凝胶的制备及其对肝癌的抑制作用研究[J]. *中国现代应用药学*, 2017, 34(9):1262-1265.
- [14] CELLESI F. Thermoresponsive hydrogels for cellular delivery[J]. *Ther Deliv*, 2012, 3(12):1395-1407.
- [15] JEONG B, KIM SM, BAE YH. Thermosensitive sol-gel reversible hydrogels[J]. *Adv Drug Deliv*, 2002, 54(1):37-51.
- [16] HATEFI A, AMSDEN B. Biodegradable injectable in situ forming drug delivery systems[J]. *J Control Release*, 2002, 80(1/3):9-28.
- [17] 徐斌. 盐酸多西环素牙周用温敏凝胶的制备及质量评价[J]. *中国药业*, 2015, 24(10):40-42.
- [18] 卢锦华, 刘庆萃, 苏宏瑞. 葡萄糖酸氯己定温敏凝胶的制备及处方研究[J]. *今日药学*, 2016, 26(2):90-91.
- [19] BRUSCHI ML, JONES DS, PANZERI H, et al. Semisolid systems containing propolis for the treatment of periodontal disease: in vitro release kinetics, syringeability, rheological, textural, and mucoadhesive properties[J]. *J Pharm Sci*, 2007, 96(8):2074-2089.
- [20] RADIVOJŠA M, GRABNAR I, GRABNAR PA. Thermoreversible in situ gelling poloxamer-based systems with chitosan nanocomplexes for prolonged subcutaneous delivery of heparin: design and in vitro, evaluation[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2013, 50(1):93-101.
- [21] 王薇, 匡长春, 李欧, 等. 盐酸多西环素牙周用微球温敏性凝胶的制剂学研究[J]. *解放军药学学报*, 2014, 30(1):40-43.
- [22] 郭家平, 李欧, 符旭东. 盐酸多西环素微球温敏凝胶剂的表征及对大鼠牙周炎的药效评价[J]. *临床口腔医学杂志*, 2016, 32(12):714-717.
- [23] 王丹. 一种注射型原位有机凝胶剂的性质和释药行为研究[D]. 长春:吉林大学, 2014.
- [24] 张星一, 马迪, 郑亚真, 等. 油酸及单硝酸异山梨酯载量对单油酸甘油酯液晶体系相图及体外释放的影响[J]. *中国药科大学学报*, 2016, 47(5):581-586.
- [25] SALLAMAS, HAMUDI FF, KHALIL EA. Effect of ethylcellulose and propylene glycol on the controlled-release performance of glyceryl monooleate-metronidazole periodontal gel[J]. *Pharm Dev Technol*, 2015, 20(2):159-168.
- [26] 赵炎龙, 包泳初, 陈庆华. 牙周病局部治疗药物及其新制剂临床应用进展[J]. *世界临床药物*, 2009, 30(6):370-373.
- [27] SINGH VK, PAL K, PRADHAN DK, et al. Castor oil and sorbitan monopalmitate based organogel as a probable matrix for controlled drug delivery[J]. *J Appl Polymer Sci*, 2013, 130(3):1503-1515.
- [28] PARENT M, NOUVEL C, KOERBER M, et al. PLGA in situ implants formed by phase inversion: critical physicochemical parameters to modulate drug release[J]. *J Control Release*, 2013, 172(1):292-304.
- [29] 劳丽春. 药物缓释载体材料类型及其临床应用[J]. *中国组织工程研究*, 2010, 14(47):8865-8868.
- [30] KILICARSLAN M, KOERBER M, BODMEIER R. In situ forming implants for the delivery of metronidazole to periodontal pockets: formulation and drug release studies [J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2014, 40(5):619-624.
- [31] DO MP, NEUT C, METZ H, et al. Mechanistic analysis of PLGA/HPMC-based in-situ, forming implants for periodontitis treatment[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2015, 94:273-283.
- [32] MALKER CB. Selected antimicrobial agents: mechanisms of action, side effects and drug interactions[J]. *Periodontol* 2000, 1996, 10(1):12-28.

# SREBPs天然小分子抑制剂的药理学研究进展<sup>Δ</sup>

谢治深\*, 赵振彪, 张振强, 王 辉<sup>#</sup>(河南中医药大学药学院, 郑州 450046)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)10-1435-06

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.10.34

**摘要** 目的:为新的固醇调节元件结合蛋白(SREBPs)抑制剂及相关调脂药的研发提供参考。方法:以“SREBPs”“Inhibitor”“Compound”“Natural products”等为关键词,组合查询2012—2017年在PubMed、Web of Science数据库中的相关文献,综述SREBPs天然小分子抑制剂的药理学研究进展。结果与结论:共检索到相关文献82篇,其中有效文献52篇。SREBPs是一种胆固醇敏感性的转录因子,几乎涉及了游离脂肪酸和胆固醇从头合成的全过程。SREBPs抑制剂通过抑制SREBPs的合成、剪切、转运全过程的不同环节,从而抑制其发挥转录活性,继而起到抑制脂质合成关键酶表达、降低体内脂质水平的作用。SREBPs天然小分子抑制剂主要包括酚酸类(鼠尾草酸、3-咖啡酰-4-二氢咖啡酰奎宁酸、丁香酸等)、萜类(维生素D、白桦脂酸、白桦脂醇、穿心莲内酯等)、生物碱类(小檗碱、咖啡因、槐果碱、罗希吐碱等)、黄酮类(黄腐醇、异黄腐醇、柚皮素、8-异戊烯基柚皮素、木犀草素、芒柄花素等)、皂苷类(人参皂苷Re、牛蒡子苷、连翘苷)等,通过作用于不同靶点来抑制SREBPs功能,发挥降脂作用。其中有部分天然小分子化合物调控SREBPs的作用机制已经明晰,可作为调脂药的先导化合物;但还有很大一部分化合物的作用机制尚不明确,有待进一步深入研究。

**关键词** 固醇调节元件结合蛋白;抑制剂;天然小分子化合物;药理学;研究进展

肥胖症、高脂血症、脂肪肝等代谢性疾病的发病率逐年攀升,已经成为21世纪威胁人类健康的重要原因,其发生、发展与体内糖脂代谢的紊乱密切相关。机体脂质的稳态主要是通过调节外源性脂质的吸收、机体内源性脂质的合成、脂质的降解转化等3个方面的平衡来维持,当机体吸收、合成的脂质多于降解转化的脂质,则易诱发肥胖症、高脂血症、脂肪肝等疾病<sup>[1]</sup>。胆固醇是脂质的重要组成部分,在肝脏合成的内源性胆固醇占体内胆固醇总量的比例高达70%,因此抑制胆固醇的合成成为降脂药物研发的热点。固醇调节元件结合蛋白(SREBPs)几乎涉及了游离脂肪酸和胆固醇从头合成的全过程,在脂代谢的调节过程中有着举足轻重的作用<sup>[2]</sup>。本课题组前期研究发现,以壳聚糖将二甲双胍和SREBPs

的小干扰RNA制成纳米粒传递至小鼠体内,能够提升二甲双胍的降糖作用<sup>[3]</sup>;另有大量研究表明,SREBPs抑制剂能有效抑制游离脂肪酸和胆固醇的合成、促进棕色脂肪燃烧、缓解胰岛素抵抗,从而改善肥胖症、糖尿病、动脉粥样硬化等多种糖脂代谢紊乱性疾病<sup>[2]</sup>,成为了降脂药物研发的新方向。由于天然小分子化合物因具有较好的生物相容性、丰富的结构多样性而成为药物先导化合物的主要来源。近年来,SREBPs天然小分子抑制剂的研究迅速发展。基于此,笔者以“SREBPs”“Inhibitor”“Compound”“Natural products”等为关键词,组合查询2012年1月—2017年10月在PubMed、Web of Science数据库中的相关文献。结果,共检索到文献82篇,其中有效文献52篇,通过总结酚酸类、生物碱类、萜类、黄酮类、

- [33] SLOTS J, RAMS TE. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages[J]. *J Clin Periodontol*, 1990, 17,7(Pt 2):479-493.
- [34] QIN Y, YUAN M, LI L, et al. Formulation and evaluation of in situ forming PLA implant containing tinidazole for the treatment of periodontitis[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2012, 100(8):2197-2202.
- [35] SRICHAN T, PHAECHAMUD T. Designing solvent exchange-induced in situ forming gel from aqueous insoluble polymers as matrix base for periodontitis treatment[J].

*AAPS Pharm Sci Tech*, 2017, 18(1):194-201.

- [36] PHAECHAMUD T, JANTADEE T, MAHADLEK J, et al. Characterization of antimicrobial agent loaded Eudragit RS solvent exchange-induced in situ forming gels for periodontitis treatment[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2017, 18(2):494-508.
- [37] TIAN Y, SHEN Y, JV M. Synthesis, characterization and evaluation of tinidazole-loaded mPEG-PDLLA (10/90) in situ gel forming system for periodontitis treatment[J]. *Drug Deliv*, 2016, 23(8):2726-2735.
- [38] PHAECHAMUD T, SETTHAJINDALERT O. Cholesterol in situ, forming gel loaded with doxycycline hyclate for intra-periodontal pocket delivery[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2016, 99:258-265.

Δ 基金项目:河南省高等学校重点科研项目计划(No.豫教科技[2016]519号-17A360017)

\* 讲师,博士。研究方向:中药药效物质基础与作用机制。电话:0371-65962746。E-mail: xiezhishen\_1988@163.com

# 通信作者:教授,博士。研究方向:糖尿病肾病的中药治疗。电话:0371-65962746。E-mail: whui3697@126.com

(收稿日期:2017-11-14 修回日期:2018-04-15)

(编辑:周 箐)