

[DOI]10.12016/j.issn.2096-1456.2020.03.010

· 综述 ·

pH敏感载药系统对口腔微生物作用的研究进展

彭鑫钰¹, 彭显², 程磊¹

1. 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牙体牙髓病科, 四川 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 成都(610041)

【摘要】 微生物与口腔常见疾病的发生发展过程密切相关。口腔由于其独特的生理、解剖等特点,局部引入的抗菌药物在唾液的冲刷作用下不能长期维持在有效浓度范围内,因此,为了增强生物膜内抗菌药物的保留和生物利用度,有学者利用口腔生物膜pH值低于生理pH值这一特点,设计了pH敏感载药系统用于清除口腔致病生物膜。本文综述了pH敏感载药系统在口腔的研究报道,并阐述了其在龋病、牙髓病、根尖周病、种植体周围疾病和口腔念珠菌病等口腔疾病中的应用,文献复习结果表明,pH敏感载药系统负载抗菌药物可以以优良的pH敏感性和抗菌性用于口腔微生物的控制,尤其在作用于产酸菌如变异链球菌用于龋病防治方面有很好的应用前景。但是,pH敏感载药系统在口腔的研究仍局限于基础研究阶段,在临床应用中还面临着设计合成复杂、作用难以持久、耐药菌和持留菌难以消除等挑战,对pH敏感系统进行进一步的优化,以及进行动物实验和体内研究将是未来研究的焦点。

【关键词】 pH敏感载药; 药物递送系统; 纳米粒子; 口腔微生物; 产酸菌; 变异链球菌; 耐药菌; 生物膜

【中图分类号】 R78 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2020)03-0189-06

【引用著录格式】 彭鑫钰, 彭显, 程磊. pH敏感载药系统对口腔微生物作用的研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2020, 28(3): 189-194.

Research progress on the effect of pH-sensitive drug delivery systems on oral microorganisms PENG Xinyu¹, PENG Xian², CHENG Lei¹. 1. Department of Conservative Dentistry and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, State Key Laboratory of Oral Diseases, National Clinical Research Center for Oral Diseases, 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: CHENG Lei, Email: chengleidentist@163.com, Tel: 86-28-85501439

【Abstract】 Microorganisms are closely related to the occurrence and development of common oral diseases. Due to the unique physiological and anatomical characteristics of the oral cavity, locally introduced antibacterial drugs cannot be maintained in the effective concentration range under the effect of saliva erosion. Therefore, to enhance the retention and bioavailability of antibacterial drugs in biofilms, some scholars designed pH sensitive drug delivery systems with the fact that the pH value of oral biofilm is lower than the physiological pH value. This article reviews the research reports of a pH-sensitive drug delivery system in the oral cavity and elaborates its application in oral diseases such as dental caries, endodontic disease, periapical disease, peri-implant diseases, and oral candidiasis. Literature review results show that the pH-sensitive drug delivery system loaded with antibacterial drugs could be used for the control of oral microorganisms with excellent pH sensitivity and antibacterial properties, especially in the application of acid-producing bacteria such as *Streptococcus mutans* for the prevention and treatment of dental caries. However, the research of pH-sensitive drug delivery systems in the oral cavity is still limited to basic research, and in clinical applications, it still fac-

【收稿日期】 2018-11-12; **【修回日期】** 2019-01-11

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81870759); 四川省国际科技合作与交流研发项目(2017HH0008)

【作者简介】 彭鑫钰, 医师, 在读硕士研究生, Email: pengxinyu19996@163.com

【通信作者】 程磊, 教授, 博士, Email: chengleidentist@163.com, Tel: 86-28-85501439

es many challenges, such as a complex design and synthesis, difficulties with lasting effects and eliminating drug-resistance and persistent bacteria. Further optimization of pH sensitive systems, as well as animal experiments and *in vivo* studies will be the focus of future research.

【Key words】 pH sensitive drug delivery; drug delivery system; nanoparticles; oral microorganisms; acid-producing bacteria; *Streptococcus mutans*; drug-resistance bacteria; biofilms

J Prev Treat Stomatol Dis, 2020, 28(3): 189-194.

人类大多数急性和慢性细菌感染性疾病都与微生物相关^[1],例如,口腔微生物在龋病、牙髓病、根尖周病、牙周病、种植体周围疾病和口腔念珠菌病的发病过程中起重要作用^[2]。在口腔环境中,微生物主要以生物膜的形式存在。生物膜是由细菌嵌入自身产生的由多糖、蛋白质、DNA组成的多聚物基质中形成的一种结构化群体。由于其独特的结构和复杂的耐药机制,传统的抗菌药物治疗难以清除生物膜^[1,3]。此外传统抗生素治疗还有生物利用度低、副作用多、易被清除等缺点^[1]。因此,一直有研究开发“特异性高、抗菌性好、副作用少、稳定性高”的局部药物递送系统用于清除生物膜^[4-5]。其中pH敏感药物递送系统是一种环境刺激响应型载药系统,可以利用环境pH的刺激,产生相应的化学性质或者物理结构的变化,达到可控性药物释放的目的^[6-7]。目前,这种系统已经广泛应用于哮喘、消化性溃疡、心血管疾病、癌症和高血压等疾病的治疗^[7]。近年来,pH敏感载药系统对口腔微生物作用的研究逐渐引起重视。口腔由于其独特的生理、解剖等特点,局部引入的抗菌药物在唾液的冲刷作用下不能长期维持在有效浓度范围内,因此需要增强生物膜内抗菌药物的保留和生物利用度,对口腔抗菌材料和抗菌药物的改性研究一直在进行,pH敏感载药系统就是一种有效的治疗措施^[8-9]。本文将从理论基础、研究现状及前景等方面就近年来pH敏感载药系统对口腔微生物作用的研究作一综述。

1 pH敏感载药系统作用于口腔微生物的理论基础

1.1 pH敏感载药系统原理

药物控释系统是一种可以在特定的时期以特定速率递送药物的载药系统。pH敏感载药系统则是一种利用体内环境pH值的变化来递送药物的系统。当环境pH值改变时,聚合物分子间或分子内作用力也发生相应的变化,从而实现药物在疾

病治疗中的控制释放和靶向给药。常见的pH敏感药物载体有水凝胶、胶束、脂质体、微球、纳米颗粒等^[7,10]。研究表明,炎症、肿瘤组织的pH值一般低于正常组织,利用这一点可以制备出在特定部位或时间释放药物的载药系统用于相应疾病的治疗^[7,11]。

pH敏感载药系统的pH敏感释药的设计原理主要有以下几种:①基于质子化/去质子化机制,在作为载体的聚合物分子中引入“可离子化”的化学基团;②使用酸不稳定的化学键将药物分子直接附着在现有载体的表面,或者构建新的载体^[12-13]。

1.2 口腔环境特点

细菌生物膜广泛存在于自然环境中,口腔环境中充满了定植在牙齿、黏膜、牙科材料等表面的生物膜,可以导致多种口腔菌斑性疾病^[2]。而生物膜的胞外多聚物基质可以将食物中的糖类发酵产生酸,导致生物膜的pH值降低^[14]。例如,变异链球菌和乳杆菌的生物膜pH值可以很快降至4以下,血链球菌生物膜的pH值可低至4.5~4.9^[15]。因此,可以利用这一点来设计pH敏感载药系统用于清除口腔致病生物膜。

2 pH敏感载药系统的发展与在全身的应用

目前,pH敏感载药系统已经成为热门的研究课题,并且在过去的几十年中取得了重大进展。早在上世纪80~90年代,就已经有学者研究出了含有酸性或碱性基团的聚合物,它们可以随着溶液pH值的变化发生溶胀或消溶胀。从20世纪90年代开始,随着人们对病理生理的全面了解,pH敏感的聚合物开始被用于设计药物递送系统治疗各种疾病。近年来,多重敏感的载药系统以及多功能pH响应性药物递送系统成为研究的热点,如pH和酶双敏感的药物递送系统用于肿瘤治疗,兼具选择性靶向、原位成像、抗癌治疗作用的pH敏感载药系统等^[7,16]。

研究者们利用不同的原理设计了不同的pH敏

感载药系统,广泛应用于各种疾病的治疗,其中在癌症治疗中的应用最为常见。实体肿瘤的细胞外微环境的pH值低于正常细胞外环境pH值,且细胞内细胞器如内体和溶媒体的pH值也比细胞质和血液的pH值要低,利用这一特点设计pH敏感载药系统,有利于药物靶向作用于肿瘤细胞并增强药物的细胞内释放^[17]。pH敏感载药系统的开发,可以改善传统化疗对肿瘤细胞缺乏选择性以及多重耐药性的缺点^[18]。除此之外,pH敏感载药系统也有用于生物膜的控制,如应用于消化道作用于幽门螺杆菌生物膜治疗消化道溃疡。幽门螺杆菌感染传统的治疗方法是三联抗生素疗法^[19]。但是,药物在到达幽门螺杆菌定植部位之前就容易被胃环境中的酸和酶降解。广谱抗生素的低特异性和副作用还会导致肠道菌群失调和细菌耐药^[20]。而针对胃部酸性环境特点开发的pH敏感载药系统可以显著增强药物的稳定性和特异性^[20-21]。这些系统利用胃肠道不同部位pH值的变化作为pH敏感载药系统的一种环境刺激,以启动胃肠道靶向部位药物的释放。研究证明,其对幽门螺杆菌的清除作用均优于单纯的口服抗生素药物治疗,可以更高效、特异地治疗幽门螺杆菌感染。

pH敏感载药系统的研究在过去的十几年里已经取得了显著的进展,其在疾病部位的应用不仅可以提高药物的生物利用度,还可以增强药物作用的特异性,靶向患病部位,减少药物的副作用。pH敏感载药系统在全身其他部位的控释给药取得了一定成果,为其在口腔内抗生物膜治疗奠定了坚实的基础。

3 pH敏感载药系统在口腔中的应用

由于口腔环境的保留性差,局部引入的药物在唾液的冲刷作用下不能长时间保持在必要的浓度。为了增强药物的生物利用度和在口腔的存留时间,研究者们开发了局部药物递送系统来克服这些挑战。近几年,开始设计具有生物黏附性或刺激响应性的载体,可以为口腔疾病提供更有效更智能的治疗^[22]。pH敏感载药系统作为一种新型治疗方式成为研究的热点,可以改善药物的治疗功效和提高患者的依从性。由于口腔环境在感染时pH值较低,利用其与生理状态pH值的差别,可以设计各种pH敏感载药系统用于相应疾病的控制。

3.1 龋病

现代龋病病因学理论认为,龋病的发生是由于口腔微生态失衡,造成产酸堆积,pH值降低,进而使牙齿脱矿-再矿化平衡破坏,最终导致龋齿形成。研究证明,活动性龋齿部位的牙菌斑生物膜的pH值可以低至4.5~5.5^[23]。传统的防龋药物的应用存在一系列的问题,如药物利用率低,防龋效果差;未患龋部位的正常菌群也被杀灭,打破口腔微生态平衡,导致菌群失调;易产生耐药性等。因此,就需要设计性能更优良的新型材料解决这些问题。

pH敏感载药系统在龋病治疗中的应用最早是由Koo课题组开始研究,他们设计了一种纳米载体负载法尼醇,作用于致龋生物膜,并在之后进行了改性^[9,24]。

利用致龋生物膜pH值低的特点,Horev等^[9]设计了一种基于质子化/去质子化机制的pH敏感载药系统,作用于口腔致龋生物膜。质子化/去质子化是pH敏感载药系统最常见的设计原理。这种系统主要是通过载体中引入“可离子化”的化学基团,如氨基、羧基、磷酸基团和磺酰胺基团等。在环境pH改变时,这些基团可以接受或者提供质子,使载体结构改变或者破坏,从而释放药物。带酸性基团的阴离子聚合物常被用作pH敏感载体,在中性pH环境下,基团去质子化,表现出亲水性;在酸性pH环境下,基团质子化,表现出疏水性。因此,阴离子聚合物可以响应pH值变化,发生疏水性/亲水性的变化,从而使载体结构不稳定,导致药物释放。带有碱性基团的阳离子聚合物常被用作构成两亲性嵌段共聚物的链段。这些富含碱性基团如氨基的疏水片段在中性pH环境下去质子化保持其疏水性;在酸性pH环境下,碱性基团质子化,疏水片段变得亲水,聚合物的双亲性被破坏,聚合物解聚,进而导致药物释放^[13,18]。一般来说,以这种机制设计的载体在pH 5.0的环境下培育5 h内就可以释放60%~100%的药物,是一种很好的纳米载体。早在20世纪90年代,就有研究者利用质子化原理设计出了pH敏感的载体,并对其性质进行了表征。

Horev等^[9]设计的载体是一种阳离子纳米颗粒,由阳离子聚甲基丙烯酸二甲胺乙酯外壳和疏水性、pH响应性的甲基丙烯酸二甲胺乙酯、甲基丙烯酸丁酯、2-丙基丙烯酸的聚合物内核组成。在感染的酸性条件下,其内核中的甲基丙烯酸二甲胺

乙酯和2-丙基丙烯酸残基迅速质子化,载体结构变得不稳定,从而使药物释放增加。该系统能够以高达100%的载药效率负载22%的法尼醇,且在pH值4.5的环境培育12 h,可以释放出约75%的法尼醇。

法尼醇是一种疏水性抗菌药物,通过群体感应机制对白色念珠菌具有较好的抗菌效果^[25],对浮游状态的变异链球菌也有一定的抗菌作用,但在局部用于致龋生物膜时抗菌活性较差。而pH敏感载药系统的应用可以增强其抗菌性。实验证明,纳米粒子负载的法尼醇抗变异链球菌生物膜的效果是游离法尼醇的4倍,其破坏生物膜的能力以及在剪切应力下清除生物膜的能力显著增强。同时,由于其载体中聚甲基丙烯酸二甲胺乙酯质子化后带正电,与带负电的牙面具有显著的亲和力。因此,pH敏感载药系统的应用,除了增强药物的抗菌性,还可通过其载体分子中特殊基团的引入,起到靶向生物膜的作用,提高药物抗生物膜的作用。

Zhou等^[24]又通过改变外壳/核心的分子量比(corona:core molecular weight ratio, CCR)来进一步优化了这种纳米粒子共聚物胶束的pH反应性行为。他们设计合成了具有不同CCR的聚合物纳米胶束,并研究了其特征、药物负载能力、对牙表面的黏附能力以及抗生物膜能力的变化。在酸性pH时,由于胶束外壳和内核中质子化甲基丙烯酸二甲胺乙酯残基的静电排斥和疏水作用,有高CCR的胶束表现出强大的pH反应性行为,但同时,并不会影响药物的负载和纳米粒子载体的黏附。因此改性的胶束具有更强大的抗生物膜的能力。证明了可以通过对双嵌段改性来增强纳米粒子载体介导的药物递送系统必要的因素,从而增强其抗生物膜能力。这说明pH敏感载药系统可以以优良的pH敏感性和抗菌性用于龋病治疗,为其在口腔中的应用提供了进一步的可能。

3.2 种植体周围疾病

种植体周围疾病包括种植体周围炎和种植体周围黏膜炎,它们的发生主要是由于细菌感染导致。种植体周围感染是影响牙种植远期效果,导致种植体失败的主要原因之一。细菌感染时,植体表面的pH值可以低至5.5^[26],这种pH值的变化也就可以用作控释抗菌药物的开关。

Dong等^[27]利用低pH敏感的缩醛键将纳米银接枝到二氧化钛纳米管(titania nanotube arrays,

TNT)种植体表面,设计了一种pH依赖性释放纳米银的氧化钛纳米管阵列种植体,缩醛键在中性环境比较稳定,但在种植体周围感染的特征pH 5.5时,缩醛键断裂,纳米银从种植体表面释放出来,较种植体表面周围正常pH值为7.4时明显增多,在体外表现出强烈的抗菌活性。实验证明,在体外模拟种植体周围感染环境时,该系统对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的生长有很好的抑制作用。氧化钛纳米管阵列的孔结构除了可以增强种植体骨结合外,还为大量抗微生物药物的储存提供了部位,而将具有广谱抗微生物特性的纳米银装载到种植体表面,又可以有效控制种植体周围细菌生长。因此,这种pH敏感载药系统,一方面通过抗菌药物的负载克服了钛种植体结构存在的缺点,且pH响应的药物释放较传统的在种植体表面涂覆抗菌剂的方法的作用时间更长,抗菌效果更好;另一方面,又不影响其骨结合的能力。

该研究的设计原理是pH敏感载药系统设计的一常见原理,通过酸不稳定化学键连接药物与载体,这种酸不稳定的化学键在中性pH下稳定,但在酸性介质中被降解或水解,导致药物与载体分离。此外,还可以利用这种化学键构建新的载体,如在共聚物嵌段之间引入酸不稳定键,化学键断裂,载体变得不稳定甚至解离,从而使药物释放出来。在以往的研究中使用最多的是缩醛键、胺键、原酸酯键和亚胺键等^[13,18]。

3.3 牙髓根尖周疾病

牙髓根尖周疾病也是口腔常见病之一,是由特异性细菌或多种非特异性细菌联合作用所引起。一般使用根管内药物对根管系统进行消毒,清除根管内细菌,并作为理化屏障防止根管再感染。目前国内外广泛应用的根管消毒药物是氢氧化钙和洗必泰,但它们的应用受在根管内的存留时间的限制。因此,为了延长药物在根管内的作用时间,可以利用牙髓感染时pH值的变化设计pH敏感的载药系统。

Gandhi等^[28]利用“溶胶-凝胶法”设计了一种载有洗必泰的根管内pH敏感溶胶-凝胶持续给药系统,作用于根管内的粪肠球菌和念珠菌属。溶胶-凝胶法就是以无机物或金属醇盐作前驱体,在液相将这些原料均匀混合,并进行水解、缩合化学反应,在溶液中形成稳定的透明溶胶体系,溶胶经陈化,胶粒间缓慢聚合,形成三维空间网络结构的凝胶,凝胶网络间充满了失去流动性的溶剂,形

成凝胶^[29]。该载药系统在室温下为溶液形式,可以很容易通过注射器到达作用部位,而在牙髓感染的特征性酸性环境中,该系统能从溶胶形式转变为凝胶形式,并持续释放药物以治疗持久的感染。实验证明,药物赋形剂与药物活性部分有良好的生物相容性。此外,该系统在体外对粪肠球菌和白色念珠菌也有良好的抗菌效果。凝胶-溶胶转变系统的应用,一方面延长了药物的作用时间,避免了药物的过早峰化或高浓度药物的潜在副作用;另一方面,药物的凝胶化可以防止其在根管感染环境中的变性作用。因此,含有氯己定的溶胶-凝胶 pH 敏感载药系统在感染根管中的应用有巨大潜力。

3.4 口腔念珠菌病

口腔念珠菌病是由口腔念珠菌感染引起的一种常见的口腔黏膜疾病。但传统的局部药物治疗不能彻底根除口腔念珠菌病,一方面由于抗真菌药物在口腔中的停留时间短,另一方面,唾液可能对药物有降解作用。因此,有研究者利用口腔环境的 pH 值设计了 pH 敏感的载药系统。

Harish 等^[30]应用“溶胶-凝胶法”的原理设计了一种含有克霉唑的 pH 敏感的凝胶作用于口腔念珠菌,其 pH 引发系统由卡波姆 934P 组成,在酸性环境下该体系是流动的凝胶,在 pH 值升高时转化为硬凝胶,凝胶的粘度较溶胶的粘度高得多,因而与黏膜的粘附力更好,可以更好地在病变部位发挥抗真菌效果。这种优化的系统在口腔中可以持续释放药物达 6 h。

综上所述,pH 敏感载药系统比传统的治疗方式具有更多的优势,如特异性高、副作用小、抗菌性能强等。虽然这些载药系统的 pH 敏感原理和药物载体不尽相同,但都是利用了健康与疾病状态环境 pH 值不同的特点。pH 敏感载药系统在全身及口腔的成功应用都提示了 pH 敏感载药系统在口腔内用于抗生物膜治疗的潜力。但目前 pH 载药系统的研究都主要集中在药物的体外释放及抗菌活性的研究,在将它们建立为有效的药物递送系统之前,还需要进一步的动物实验和体内研究。

4 前景展望

口腔常见疾病如龋病、牙髓病、根尖周病、种植体周围疾病和口腔念珠菌病等的发生都与微生物密切相关。传统的药物治疗对于口腔微生物的

控制存在许多局限。pH 敏感载药系统作为一种新型的控释系统,在口腔微生物的控制及相关疾病的治疗领域具有独特的优势。一方面,它可以感知口腔环境中 pH 值的变化,从而激活释药系统,加快或增多抗菌药物的释放,达到提高杀菌作用的目的。另一方面,还可以保护药物免受唾液冲刷作用,延长在口腔中的作用时间。目前来说,pH 敏感载药系统在全身的应用已经十分成熟,尤其是在肿瘤治疗中的应用,可以利用实体肿瘤细胞外微环境和细胞内细胞器的低 pH 值设计 pH 敏感载药系统,有利于药物的靶向作用。在全身抗生物膜领域也有一定的应用,如抗消化道幽门螺杆菌生物膜等。pH 敏感载药系统在这些领域的应用也为其在口腔中的应用提供了一定的参考作用。此外,pH 敏感系统的设计原理应用较多的就是“质子化”和“酸不稳定键”两种。对于其 pH 敏感机制的分析也为口腔 pH 敏感载药系统的研究提供了进一步的参考。目前,已有利用不同原理设计的 pH 敏感载药系统用于龋病、牙髓感染、种植体感染以及口腔念珠菌病相关生物膜,但是 pH 敏感载药系统在口腔的研究仍有限,且局限于基础研究阶段,其临床应用还面临着一些挑战,如设计合成复杂、作用难以持久、耐药菌和持留菌难以消除等。同时,还需要进一步的体内研究和动物实验来证明其良好的生物相容性。尽管如此,pH 敏感载药系统的应用对于提高药物对口腔微生物的作用具有不可忽视的作用,且有 pH 敏感载药系统在全身其他部位应用的研究提供参考,相信在不久的将来,随着材料学、微生物学等的发展,可以在口腔应用的 pH 敏感载药系统会进一步优化,可以广泛应用于临床。

参考文献

- [1] Ciofu O, Rojo-Molinero E, Macià MD, et al. Antibiotic treatment of biofilm infections[J]. APMIS, 2017, 125(4): 304-319.
- [2] Beikler T, Flemmig TF. Oral biofilm-associated diseases: trends and implications for quality of life, systemic health and expenditures[J]. Periodontol, 2015, 55(1): 87-103.
- [3] Wu H, Moser C, Wang H, et al. Strategies for combating bacterial biofilm infections[J]. Int J Oral Sci, 2015, 7(1): 1-7.
- [4] Vilar G, Tulla-Puche J, Albericio F. Polymers and drug delivery systems[J]. Curr Drug Deliv, 2012, 9(4): 367-394.
- [5] Luo M, Jia YY, Jing ZW, et al. Construction and optimization of pH-sensitive nanoparticle delivery system containing PLGA and UCCs-2 for targeted treatment of *Helicobacter pylori*[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2018, 164: 11-19.

- [6] Wei M, Gao Y, Li X, et al. Stimuli-responsive polymers and their applications[J]. Polym Chem, 2017, 8(1): 127-143.
- [7] Balamuralidhara V, Pramodkumar TM, Srjana N, et al. pH sensitive drug delivery systems: a review[J]. Am J Drug Discov Dev, 2011, 1(1): 24-48.
- [8] Marsh PD. Controlling the oral biofilm with antimicrobials[J]. J Dent, 2010, 38(Suppl 1): 11-15.
- [9] Horev B, Klein MI, Hwang G, et al. pH-activated nanoparticles for controlled topical delivery of farnesol to disrupt oral biofilm virulence[J]. ACS Nano, 2015, 9(3): 2390-2404.
- [10] He X, Li J, An S, et al. pH-sensitive drug-delivery systems for tumor targeting[J]. Ther Deliv, 2013, 4(12): 1499-1510.
- [11] Yang KN, Zhang CQ, Wang W, et al. pH-responsive mesoporous silica nanoparticles employed in controlled drug delivery systems for cancer treatment[J]. Cancer Biol Med, 2014, 11(1): 34-43.
- [12] Liu J, Huang Y, Kumar A, et al. pH-sensitive nano-systems for drug delivery in cancer therapy[J]. Biotechnol Adv, 2014, 32(4): 693-710.
- [13] Wang Z, Deng X, Ding J, et al. Mechanisms of drug release in pH-sensitive micelles for tumour targeted drug delivery system: a review[J]. Int J Pharm, 2018, 535(1/2): 253-260.
- [14] Xiao J, Klein MI, Falsetta ML, et al. The exopolysaccharide matrix modulates the interaction between 3D architecture and virulence of a mixed - species oral biofilm[J]. PLoS Pathog, 2012, 8(4): e1002623.
- [15] Marsh PD. Understanding Dental Caries[M]. Paris: Springer International Publishing, 2016: 41-52.
- [16] Zhu YJ, Chen F. pH-responsive drug-delivery systems[J]. Chem Asian J, 2015, 10(2): 284-305.
- [17] Wicki A, Witzigmann D, Balasubramanian V, et al. Nanomedicine in cancer therapy: challenges, opportunities, and clinical applications[J]. J Control Release, 2015, 200: 138-57.
- [18] Kanamala M, Wilson WR, Yang M, et al. Mechanisms and biomaterials in pH-responsive tumour targeted drug delivery: a review [J]. Biomaterials, 2016, 85: 152-167.
- [19] Kanizaj TF, Kunac N. *Helicobacter pylori*: future perspectives in therapy reflecting three decades of experience[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(3): 699-705.
- [20] Lopes D, Nunes C, Martins MC, et al. Eradication of *Helicobacter pylori*: past, present and future[J]. J Control Release, 2014, 189 (36): 169-186.
- [21] Jing ZW, Jia YY, Wan N, et al. Design and evaluation of novel pH-sensitive ureido - conjugated chitosan/TPP nanoparticles targeted to *Helicobacter pylori*[J]. Biomaterials, 2016, 84: 276-285.
- [22] Nguyen S, Hiorth M. Advanced drug delivery systems for local treatment of the oral cavity[J]. Ther Deliv, 2015, 6(5): 595-608.
- [23] Bowen WH. The stephan curve revisited[J]. Odontology, 2013, 101 (1): 2-8.
- [24] Zhou J, Horev B, Hwang G, et al. Characterization and optimization of pH-responsive polymer nanoparticles for drug delivery to oral biofilms[J]. J Mater Chem B, 2016, 4(18): 3075-3085.
- [25] Riekhof WR, Nickerson KW. Quorum sensing in *Candida albicans*: farnesol versus farnesoic acid[J]. FEBS lett, 2017, 591(12): 1637-1640.
- [26] Ma L, Liu M, Liu H, et al. *In vitro* cytotoxicity and drug release properties of pH - and temperature-sensitive core-shell hydrogel microspheres[J]. Int J Pharm, 2010, 385(1): 86-91.
- [27] Dong Y, Ye H, Liu Y, et al. pH dependent silver nanoparticles releasing titanium implant: a novel therapeutic approach to control peri-implant infection[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2017, 158: 127-136.
- [28] Gandhi K, Maganti RS, Kaur H, et al. Formulation and evaluation of sol-gel drug delivery system for intracanal pH sensitive controlled delivery of chlorhexidine[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(4): ZC68-ZC72.
- [29] Owens GJ, Singh RK, Foroutan F, et al. Sol-gel based materials for biomedical applications[J]. Prog Mater Sci, 2016, 77: 1-79.
- [30] Harish NM, Prabhu P, Charyulu RN, et al. Formulation and evaluation of *in situ* gels containing clotrimazole for oral candidiasis [J]. Indian J Pharm Sci, 2009, 71(4): 421-427.

(编辑 张琳)



官网



公众号