

原位凝胶在牙周炎治疗中的应用及其研究进展

沙康, 李佳宸, 祁小乐*

(中国药科大学药学院药剂系, 南京 211198)

摘要 近年来, 原位凝胶作为一种局部药物递送系统, 因其良好的病灶可注入性、局部药物储库功能、药物缓释作用等特点, 在牙周炎治疗中受到广泛关注, 将不同类型的药物(如抗菌药物、生物活性因子等)载入原位凝胶可实现不同的治疗目的。本文总结了温度敏感型、离子敏感型、pH敏感型、溶剂交换型等各类型原位凝胶在牙周给药中的应用及局限, 并对原位凝胶在消除牙周炎症、修复牙周组织以及装载微球后的长效治疗作用进行了综述。

关键词 原位凝胶; 牙周炎; 胶凝机制; 局部治疗; 微球

中图分类号 R781.4; R944 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2022)03-0365-11

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.20220315

引用本文 沙康, 李佳宸, 祁小乐. 原位凝胶在牙周炎治疗中的应用及其研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2022, 53(3): 365 - 375.

Cite this article as: SHA Kang, LI Jiachen, QI Xiaole. Application and research progress of *in situ* gel for local treatment of periodontitis[J]. *J China Pharm Univ*, 2022, 53(3): 365 - 375.

Application and research progress of *in situ* gel for local treatment of periodontitis

SHA Kang, LI Jiachen, QI Xiaole*

Department of Pharmaceutics, School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract Recently, *in situ* gel has been widely used as a local delivery system for periodontitis treatment because of its lesion injectability, local drug depot function, and drug sustained-release effect. Different therapeutic purposes can be achieved by loading different types of drugs such as antibiotics, bioactive factors, etc. In this review, different types of *in situ* gel with temperature-sensitive, ion-sensitive, pH-sensitive and solvent-exchanged characteristics were introduced for their applications and limitations in the delivery of drug for periodontitis; and the elimination of periodontal inflammation, periodontal tissue repair and the long-term role after loading microsphere achieved by the *in situ* gel system were also reviewed.

Key words *in situ* gel; periodontitis; gelling mechanism; local treatment; microsphere

牙周炎是一种慢性牙周炎症, 其主要症状为牙龈炎症、牙周袋形成、牙槽骨吸收及牙齿松动移位^[1]。目前, 牙周炎的治疗多停留在控制菌斑, 消除牙周组织炎症, 修复被破坏的牙周组织^[2]。同时, 需维持长期疗效, 防止复发。普通剂型存在给药频繁, 患者顺应性差等缺点, 并且可能产生全身性不良反应, 增加了细菌耐药性的风险^[3]。

原位凝胶室温下通常以液态形式存在, 在用药部位下受机体生理环境或其他刺激响应, 发生相转变, 由液态转变为半固体凝胶态^[4]。根据凝胶

机制的不同, 大致分为3类, 即温度敏感型^[5]、离子敏感型^[6]和pH敏感型^[7]。在某些特殊条件下, 原位凝胶也可对其响应发生相转变, 如光^[8]、水^[9]等。原位凝胶在牙周炎治疗中具有明显优势, 注射入牙周袋后, 原位凝胶良好的生物黏附性延长了其在病灶部位的滞留时间, 使局部药物浓度长期稳定在有效范围内^[10], 提高了生物利用度^[11], 减少了患者给药次数^[12]。此外, 原位凝胶对于形状复杂或难以到达的牙槽缺陷部位具有更好的形状适应性, 可与伤口紧密接触^[13], 注射入牙周袋后, 还可

将其适当固定,填充松动的牙龈^[14]。本文以近年来国内外原位凝胶用于牙周炎治疗相关文献为基础,对原位凝胶的类型和材料,其在牙周炎治疗中的不同应用以及装载微球后的复合长效系统进行综述。

1 牙周用原位凝胶的类型及研究现状

1.1 温度敏感型原位凝胶

当温度低于临界溶液温度时,温敏聚合物和水之间的氢键作用,阻止了聚合物链间的聚集,凝胶体系保持溶液状态。当温度高于临界溶液温度时,聚合物链之间的疏水作用增强,聚集发生胶凝化。

壳聚糖(chitosan, CS)是壳多糖(chitin)的去乙酰化衍生物,具有良好的生物相容性、生物降解性与抗菌功效,是常见的温敏凝胶材料。壳聚糖良好的黏附性可支持成骨细胞附着、增殖与分化,促进牙周组织再生^[15]。 β -甘油磷酸钠(sodium beta-glycerophosphate, β -GP)是CS常用的凝胶交联剂,同时也是成骨分化培养基成分之一,可促进骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)向成骨细胞分化^[3]。Guo等^[16]利用CS/ β -GP作为载体,构建了一种盐酸多西环素(doxycycline hydrochloride, DXY)微球温敏凝胶剂的牙周给药系统,该体系在37℃胶凝,平均凝胶时间为(1.1±0.3)min,可持续释药24h。

泊洛沙姆(poloxamer)是由聚(环氧乙烷)[poly(ethylene oxide), PEO]结构单元A和聚(环氧丙烷)[poly(propylene oxide), PPO]结构单元B两个亲水端组成的ABA型三嵌段共聚物^[17]。泊洛沙姆是典型的温敏凝胶材料,具有原位热致凝胶化作用^[18]。泊洛沙姆在低浓度下使用时形成胶束,当浓度超过15%^[19]时,共聚物溶液会随着温度的升高而胶凝^[20]。单独使用泊洛沙姆407不适合作为温敏凝胶载体,其在生理温度下胶凝效果较差^[21]。此外,牙科手术中使用泊洛沙姆凝胶会存在过敏反应的风险,Vanderstraeten等^[22]报道了一名患者在清理牙周袋时使用麻醉型牙周凝胶(Oraqix)发生I型过敏反应的案例。

聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)是一种具有良好的生物相容性的高分子材料,是常用的温敏凝胶材料。Liu等^[23]利用聚乙二醇二丙烯酸酯

(PEG-DA)支架和新型设计的功能肽区段(functional peptide module, FPM)交联,装载了基质细胞衍生因子1(SDF-1)制备出感应牙龈疼痛的智能温敏水凝胶PEGPD@SDF-1。当水凝胶与牙周缺损中牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*)释放的精氨酸蛋白酶(arginine protease, RgpA)接触时,FPM的特定定位点被剪接,释放短抗菌肽以抑制病原体的生长。同时,负载的SDF-1招募牙周膜干细胞(periodontal ligament stem cells, PDLSCs),促进成骨,实现了治疗牙周炎中抑菌与成骨双功能的兼顾(图1)。PEGPD@SDF-1水凝胶温敏性良好,可智能释放抗菌药物,招募基质细胞,实现了理想的牙周组织原位再生。

1.2 离子敏感型原位凝胶

由于牙龈沟液(gingival crevicular fluid, GCF)存在二价钙离子,离子敏感的高分子材料可与钙离子络合,发生溶胶-凝胶相转变,形成凝胶^[6],如海藻酸钠、结冷胶等。

海藻酸钠(sodium alginate, SA)是一种天然多糖,属于阴离子型聚合物,生物相容性良好。SA以溶液形式注射入牙周袋内,与GCF中的钙离子交联形成凝胶网络,可实现缓释作用^[24]。Obaidat等^[25]以SA作为凝胶剂,羟丙基甲基纤维素(hydroxy propyl methyl cellulose, HPMC)作为增稠剂,构建SA/HPMC体系可维持盐酸强力霉素的释放超过12d,该系统可作为治疗牙周病的原位凝胶局部输送系统。

结冷胶(gellan gum, GG)由双螺旋段组成的微生物多糖。在一价或二价金属阳离子存在下可形成原位凝胶。Swain等^[26]以GG/poloxamer 407体系建立离子响应型温敏凝胶系统。通过调节poloxamer 407与GG的浓度得到胶凝温度为36℃,胶凝时间为102s,9h的药物累积释放量达98%的凝胶系统。抑菌圈实验表明,盐酸莫弗沙星载入GG/poloxamer 407凝胶保留了对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)和大肠埃希菌(*Escherichia coli*, *E. coli*)的抗菌活性。

1.3 pH敏感型原位凝胶

含有酸性(羧基或磺酸基)或碱性基团(胺基)的聚电解质响应于周围环境中pH的改变,接受或释放质子发生胶凝^[27]。

卡波普(Carbopol)属于一种高相对分子质量

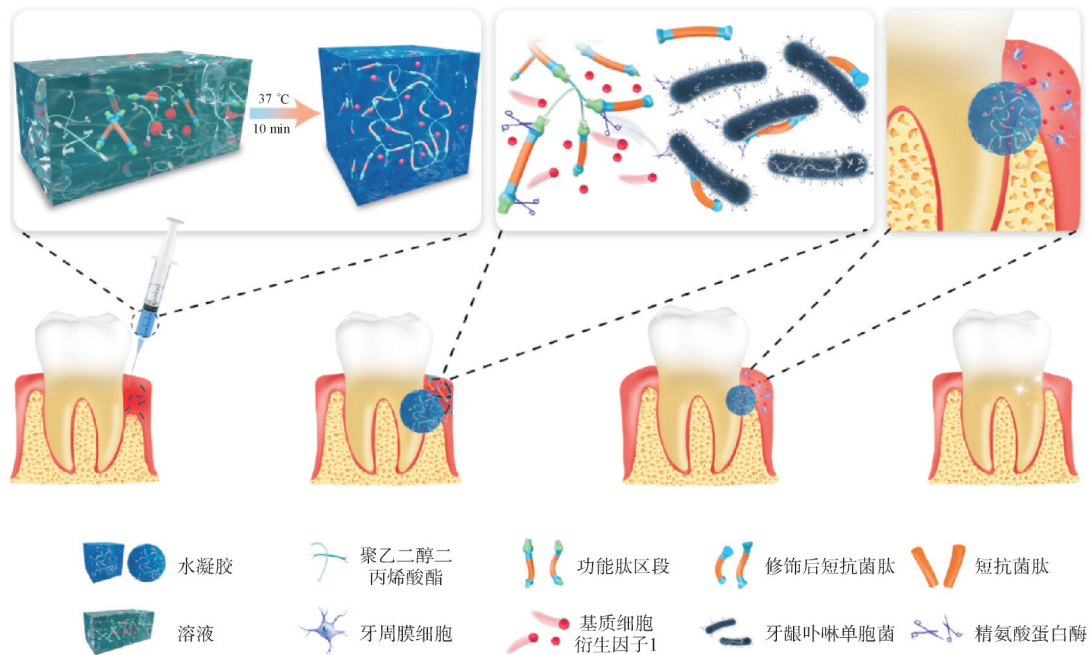


图1 牙周用多功能水凝胶的制备及其应用示意图^[23]

的聚丙烯酸聚合物,具有良好的生物黏附性,可作为凝胶增稠剂。常用型号 Carbopol 934P,是一种 pH 敏感型阴离子型聚合物,在酸性条件下以溶液形式存在,在碱性条件下形成低黏度凝胶^[21]。卡波普凝胶呈酸性,对牙龈及其他牙周组织具有刺激性,常加入 CS、HPMC 调节黏度,减少局部刺激性^[7]。Nasra 等^[11]制备了胶凝温度在 28 ~ 34 °C 之间的载姜黄素卡波普凝胶,pH 保持在 4,可使牙周炎诊治指数如探查深度、出血指数和斑块程度等显著下降。

1.4 点击交联型原位凝胶

二烯类化合物和亲二烯试剂,即使在没有外部偶合剂、催化剂或光引发剂的情况下,也能在水系环境下快速进行 Diels-Alder 点击反应。透明质酸(hyaluronic acid, HA),一种天然高分子材料,经点击化学分子修饰后,可在原位点击交联形成凝胶。HA 形成凝胶后可作为牙周组织支架使各类营养物质更好地扩散,为促进人牙周膜干细胞(human periodontal ligament stem cells, hPDLSCs)的快速生长提供一个合适的三维多孔网状环境^[28]。

Park 等^[29]设计了 Tet 修饰的 HA (HA-Tet) 和 TCO 修饰的 HA (HA-TCO),利用四嗪(tetrazine, Tet)与反式环辛烯(transcyclooctene, TCO)之间的 Diels-Alder 点击反应,修饰后的 HA-Tet 与 HA-TCO

分别由双筒注射器原位注射交联形成 HA (Cx-HA) 水凝胶。细胞调节素 2(cytomodulin-2, CM)经化学修饰载入 Cx-HA 中形成一种可注射的点击交联透明质酸(Cx-HA)原位水凝胶(Cx-HA-CM)(图 2)。CM 作为一种成软骨细胞分化因子,可诱导 hPDLSCs 软骨形成分化。与物理装载到 Cx-HA 上的 CM 相比,与 Cx-HA 共价连接的 CM 获得了更长的体内保留时间。

1.5 溶剂交换型原位凝胶

溶剂交换型原位凝胶(solvent exchange-induced *in situ* forming gel, ISG)注入体液环境中,凝胶内的有机溶剂向外扩散至体液环境中,而体液中水分向内扩散到凝胶系统中,导致水不溶性聚合物基质相分离,形成固体凝胶植入剂^[30]。ISG 以液体形式直接注入牙周袋,药物通过充满水的孔隙扩散、凝胶的溶蚀或渗透实现可控释放^[31],凝胶植入物会降解并修复受感染的牙龈组织^[14]。相分离的关键是基质材料需疏水性^[32],常用的疏水材料有聚乳酸-羟基乙酸共聚物[poly(lactic-co-glycolic acid), PLGA]^[33]、聚乳酸(poly(lactic acid), PLA)^[34]、聚丙烯酸树脂聚合物(Eudragit®)^[35]、胆固醇(cholesterol)^[36]等。

月桂酸具有良好的疏水性、生物安全性,且能抑制口腔微生物,如聚核梭杆菌(*Fusobacterium*

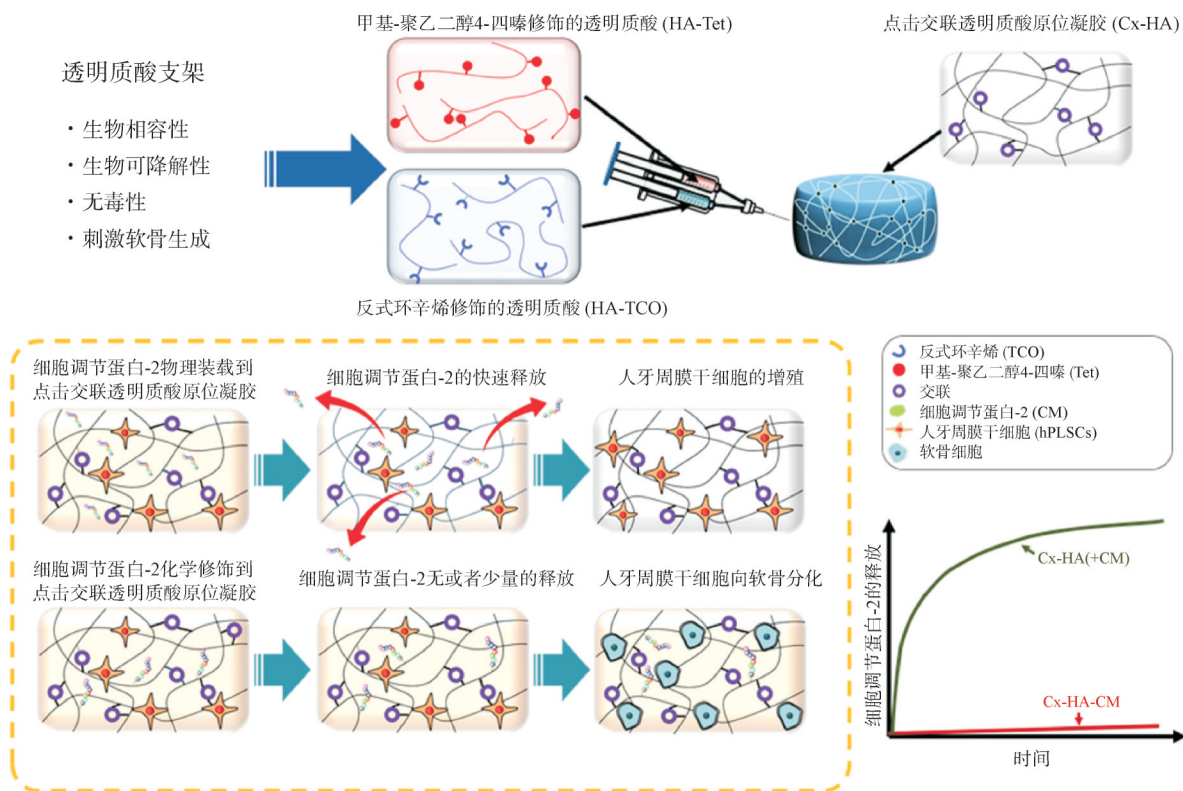


图2 双管注射 HA-Tet-CM 和 HA-TCO-CM 在体内形成的 Cx-HA-CM 水凝胶用于人牙周膜干细胞软骨分化示意图^[29]

nucleatum, *F. nucleatum*) 和 *P. gingivalis*。Chantadee 等^[32]以 *N*-甲基吡咯烷酮 (*N*-methyl-2-pyrrolidone, NMP)、二甲基亚砜 (dimethyl sulphoxide, DMSO) 和 2-吡咯烷酮 (2-pyrrolidone, PYR) 作为溶剂溶解 ISG 基质月桂酸, 盐酸万古霉素作为治疗牙周炎的抗菌剂负载在 ISG 中。

β -环糊精 (β -cyclodextrin, β -CD) 具有疏水性, 适宜作为 ISG 的基质。Rein 等^[37]以 DMSO 为有机溶剂, 40% β -CD 为基质制备出负载美洛昔康的 ISG。同时, 又以 ISG 作为内相, 含 5% 甘油单硬脂酸酯 (glycerol monooleate, GMO) 的山茶油为外相制备溶剂交换诱导的原位微粒 (solvent exchange-induced *in situ* forming microparticle, ISM)。当乳液注射入牙周袋时, ISM 体系溶剂与 GCF 的水分交换, 引起 ISM 体系乳液向微粒的转变, 微粒体系也在牙周袋内形成了局部类基质储库 (图 3)。实验显示, 较高的 β -CD 浓度明显促进了 β -CD 的相分离以及基质的快速形成, 且基质更加紧密。由于外相山茶油黏度高, ISM 的黏度高于单一的 ISG, 且药物释放较 ISG 缓慢, 成功建立了抗炎药物局部治

疗牙周炎的缓控释微粒系统。

1.6 溶致液晶型原位凝胶

溶致液晶 (lyotropic liquid crystals, LLC) 即在水或其他极性溶剂中两亲性分子浓度处于一定范围内时出现的液晶相。当两亲性分子暴露于 GCF 中的水相时, 分子的极性“头”与疏水“尾”会与水分子相互作用, 自动组装形成层状相、立方相与六方相液晶。当体系中两亲性分子含量很高时, 呈现反立方相、反六方相液晶, 这种相态是由疏水基在外, 而亲水基在内的胶团构成。液晶的形成大大增加了体系的黏度, 相当于触发了溶胶-凝胶相转变。

Mei 等^[38]制备了 GMO-NMP-中链甘油酸酯 (medium chain triglyceride, MCT) 三元前体 LLC, 注射入牙周袋后, 随着 GCF 中的水渗入, 负载甲硝唑的前体 LLC 自发转变为液晶型凝胶, 前体系统的低黏度性使其可渗透到难以到达的感染部位, 遇水形成的 LLC 凝胶的高黏附性和液晶纳米结构 (反双连续立方相 Pn3m 和反六方相) 使其牢固地黏附在牙周袋内。Fonseca-Santos 等^[39]把 LLC 体

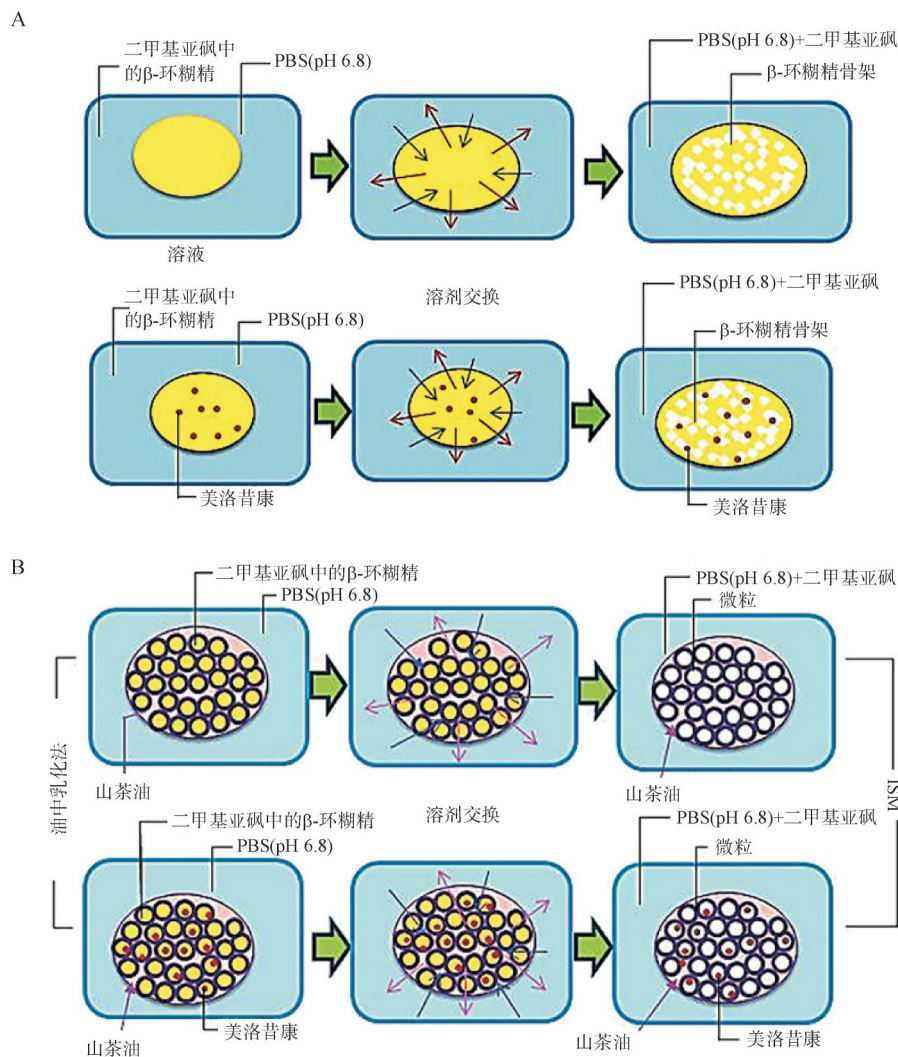


图3 空白和负载美洛昔康的ISG(A)以及空白和负载美洛昔康的ISM(B)暴露于PBS(pH 6.8)后转化示意图^[37]

系应用到口腔黏膜给药中,随着唾液的渗入,聚氧丙烯(5)聚氧乙烯(20)醚十六烷醇(PPG-5-CE-TETH-20)表面活性剂自组装成高黏性液晶体系,发生原位增厚行为,此系统在牙周炎局部治疗亦有应用价值。

1.7 光交联型原位凝胶

光交联过程实质上是一种自由基反应。具有光敏基团的单体或聚合物溶液,在光引发剂存在下被紫外或可见光照射产生自由基,聚合形成水凝胶^[40]。

Liu等^[40]研发出一种新型的光交联壳聚糖水凝胶。该凝胶体系具有葡萄糖敏感性,可响应GCF不同的葡萄糖浓度的波动,自身的三维结构相应地膨胀或收缩,以相应的速率和剂量控制药

物的释放。甲基丙烯酸酐(methacrylamide, MA)被接枝到CS分子链上得到的CS-甲基丙烯酰胺(CS-methacrylamide, CM),以Irgacure 2959作为引发剂紫外线辐射下可实现交联成胶。葡萄糖氧化酶固定在CS膜表面,从而实现对葡萄糖浓度的响应控释功能。这种葡萄糖敏感水凝胶在高血糖条件下具有局部自我调节给药的潜力,有效地解决了糖尿病患者罹患牙周炎的治疗缺陷。Chichiricco等^[41]将HPMC硅烷化(Si-HPMC)实现了牙龈伤口的屏障效果,将羧甲基壳聚糖甲基丙烯酸化(methacrylated carboxymethyl chitosan, MA-CMCS)实现光交联作用。之后将Si-HPMC与MA-CMCS混合后,以核黄素为光引发剂,可见光照射下,原位交联形成具有生物相容性、可吸收性水凝胶膜。这种水

凝胶膜,可用于牙周引导性组织再生术(guided tissue regeneration, GTR)。与固体膜相比,该系统对于形状复杂的牙齿或难以到达的缺陷部位具有更好的形状适应性,可与伤口紧密接触。

1.8 各类原位凝胶的总结与探讨

pH敏感型、温度敏感型原位凝胶在牙周袋内响应较差,难以实现大面积的黏附和滞留^[39]。尤其是温度敏感型原位凝胶,其胶凝时间较长,胶凝温度范围窄且难以控制,药物易流失。LLC凝胶中表面活性剂与油相可能因熔点不同,制备中出现加热混合时相分离;而且表面活性剂分子遇水后易形成立方相,造成初始黏度过高。ISG凝胶在众多类型原位凝胶中强度较大,在牙周袋内形成的药物贮库降解慢、驻留时间长,可实现更好的治疗效果^[14],应用前景更好。

2 原位凝胶在牙周炎治疗中的应用

2.1 载有抗菌药物的原位凝胶消除牙周组织炎症

龈下刮治与根面平整术(subgingival curettage and root planing, SRP)是牙周炎手术治疗的首选方案,可去除龈下牙结石上附着的直肠弯曲杆菌(*Campylobacter rectum*, *C. rectum*)等病原体,却难以去除牙周袋底部和牙根分叉处的*P. gingivalis*、中间普雷沃菌(*Prevotella intermedia*, *P. intermedia*)、*S. aureus*和*E. coli*^[42]。术后常联用其他药物辅助治疗,包括局部用药物和全身用药物。全身用药主要包括青霉素类、硝基咪唑类等口服抗生素^[28]。然而口服抗生素可能产生过敏反应、胃肠道不耐受、耐药性等不良反应^[43],且在牙齿难以达到最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)发挥药效^[44]。局部用药可克服这一缺陷,减少牙周袋内的感染^[45]。局部用药包括含漱类药物,如氯己定类、双氧水等,消炎防腐类药物,如碘甘油、米诺环素等。但是由于牙周袋内GCF持续流动,药物短时间内易从靶部位移除,需频繁给药,降低了治疗效果和用药依从性^[11]。普通凝胶剂可实现缓控释效果,但渗透性差,无法与伤口组织较好接触^[4],且牙周炎会导致微环境变化,普通凝胶作为局部给药系统可能无法达到牙周炎治疗的预期目标^[12]。原位凝胶渗透性好,注入病灶后与伤口接触良好,可形成药物贮库,使药物局部浓度达到有

效治疗水平,避免全身毒性。其良好的缓释功能可使药物持续发挥效果,可提高用药依从性。

Xu等^[46]用 β -GP、明胶和CS制备了建立了CS/ β -GP/明胶温敏凝胶体系,并将促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)与阿司匹林共载入凝胶中治疗牙周炎。结果发现在阿司匹林控制炎症的同时,具有血管再生与骨再生作用的EPO也促进了牙周骨组织的再生。Guo等^[16]以局部注射内毒素法建立的Wistar大鼠牙周炎动物模型中,实验组DXY微球温敏凝胶剂与阳性对照组盐酸米诺环素(派丽奥)软膏在牙龈出血指数、牙周指数、牙周探诊深度、菌斑指数、牙槽骨丧失量等观测指标差异具有统计学意义,DXY微球温敏凝胶剂对牙周炎的局部治疗效果显著。Bansal等^[47]制备了左氧氟沙星与甲硝唑联合给药的Poloxamer 407/CS温敏凝胶。体外实验表明,该体系对*S. aureus*、*E. coli*等5种菌株有抗菌性,空白凝胶也存在一定的抑菌能力。Raval等^[44]以羟丙基- β -环糊精(HP- β -CD)包络阿奇霉素(azithromycin, AZM)制备Poloxamer 407/Carbopol 934P温敏凝胶,HP- β -CD增加AZM溶解性的同时,也促进AZM向凝胶的渗透。药物释放时长达54 h,释放的药物浓度明显高于AZM的MIC,该体系具备牙周递送的潜力。

2.2 原位凝胶作为支架修复牙周组织

牙周炎是在牙龈炎症进一步向深层牙周组织扩展而形成的,其病理变化仍以炎症为主^[48]。炎症若继续扩展加重,会导致牙龈上皮从牙冠表面脱离,牙周膜纤维(periodontal ligament, PDL)从根牙骨质表面脱离和牙槽骨流失,最终牙齿自发脱落^[49]。

引导组织再生术(guided tissue regeneration, GTR)通过在牙周病变周围植入具有生物相容性的物理屏障膜来选择性地分隔不同的牙周组织^[41],阻止牙龈上皮组织和牙龈结缔组织迁移到伤口,诱导具有牙周组织再生潜力的PDL细胞冠向移动并生长分化^[48],重新填充附着在根牙骨质表面,形成牙周新附着(图4)^[50]。早期使用的GTR膜大多不被吸收,如聚四氟乙烯-基膜^[41],须二次手术摘除。生物可降解材料制成的GTR膜具有可吸收特性,可避免二次手术摘除,从而减少手术带来的并发症,常用材料包括:I型胶原蛋白、聚乳酸、聚氨酯和聚乙醇酸^[29]。用于骨再生的生物支架材料需

具有骨传导性与骨诱导性,更重要的是,需能模拟骨的细胞外基质(extra cellular matrix, ECM),允许干细胞浸润和增殖形成新骨^[51]。GTR膜不论是否可吸收,都必须具有生物相容性,防止炎症产生;同时GTR膜必须具有选择渗透性,允许营养物质扩散;并且具有流变性,对缺陷移植部位的形状适应^[52]。然而,胶原膜等生物可吸收膜迄今为止只能恢复原组织的一小部分,牙周组织的再生潜力在一定程度上受到限制^[53]。

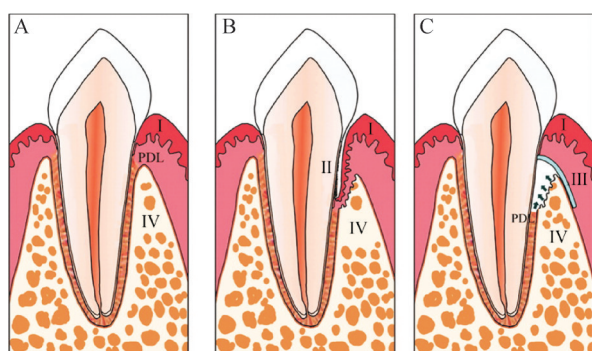


图4 正常牙周组织(A),患牙周炎(B)后的牙周组织,GTR手术后的牙周组织(C)示意图^[49]

在图B中,可以观察到PDL纤维附着断开、牙槽骨流失和牙龈上皮组织脱落。在图C中,显示了GTR手术后的牙周再生过程。GTR膜阻止牙龈上皮组织和牙龈结缔组织在愈合过程中接触牙根表面,并允许PDL细胞重新填充牙周炎引起的牙根受损表面,促进牙槽骨的再生

I:牙龈上皮组织;II:牙石和菌斑;III:GTR膜;IV:牙槽骨;PDL:牙周膜

为解决上述缺陷,需要寻找其他生物可降解性材料促进PDL细胞的增殖。CS对人牙周膜细胞(human periodontal ligament cells, hPDLs)具有良好的亲和力,有助于牙周组织的愈合和再生^[15]。Liao等^[54]在体外实验结果中表明,CS能显著刺激hPDLs的增殖,在增殖的hPDLs中也发现碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和骨桥蛋白(osteopontin, OPN)表达有所上调。与常见的GTR可吸收膜相似,水凝胶优异的生物学特性也可以模拟天然骨的ECM^[55],为hPDLs提供增殖与分化空间。Chichirico等^[41]利用Si-HPMC与MA-CMCS在可见光照射下,原位交联形成生物可降解水凝胶膜可诱导骨组织再生。

普通水凝胶的细胞取向和黏附性较差,并且缺乏成骨细胞发挥作用的蛋白质,不能直接与宿主骨结合^[56],这大大降低了水凝胶的支架能力。

纳米级羟基磷灰石(nano-hydroxyapatite, nHA),作为天然骨骼ECM的主要无机成分,不仅支持成骨细胞在宿主骨上的附着和迁移,而且具有骨传导和骨诱导性^[57],但HA强度低、形变差,难以直接移植和固定在骨缺损区域的缺陷^[58]。Pan等^[59]将水凝胶与nHA结合形成一种有机-无机新型复合支架(即水凝胶-羟基磷灰石, hydrogel-hydroxyapatite, GH),水凝胶部分由N-羧基壳聚糖(N-carboxyethyl chitosan, CEC)、透明质酸醛(hyaluronic acid-aldehyde, HA-ALD)及己二酸二肼(adipic acid dihydrazide, ADH)组成,具有良好的通针性和自愈性能,二者相互结合,可互相弥补缺陷。

为提高牙周再生潜力,还可以在凝胶骨架基础上添加生物活性因子^[60],活性因子以扩散方式从凝胶骨架释放并促进组织再生^[61]。骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)又称骨形成蛋白,是常见的一种生长因子,结构类似、高度保守,属于TGF- β 家族。BMP能刺激DNA的合成和细胞的复制^[62],促进间充质细胞定向分化为成骨细胞^[63]。有研究将BMP载入壳聚糖温敏凝胶,有效促进了体内新生骨和软骨的形成^[64]。基质细胞衍生因子1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)又称趋化因子CXCL12,它有两种形式, SDF-1 α /CXCL12a和SDF-1 β /CXCL12b。SDF-1可刺激内源性BMSCs和PDLSCs富集到牙周缺损区,并提高它们的增殖能力^[65]。He等^[66]提出在谷氨酰胺转氨酶交联明胶(transglutaminase cross-linked gelatins, TG-gels)的凝胶中,白细胞介素(IL)-4和SDF-1 α 的共表达会调节巨噬细胞(M ϕ s)极化为M2表型以及召集内源性干细胞,从而促进牙周组织原位再生。Shen等^[67]发现SDF-1和BMP-2联合使用相较SDF-1或BMP-2单独使用对骨再生具有协同增强作用。Tan等^[68]使用一种水凝胶剂NapFFY,与SDF-1和BMP-2共组装,制备了一种超分子水凝胶SDF-1/BMP-2/NapFFY,这种水凝胶可修复牙周骨缺损,有望替代骨移植。Liu等^[23]以PEG-DA为支架,装载SDF-1,得到了感应牙龈疼痛的智能原位凝胶(PEGPD@SDF-1),体内研究表明,PEGPD@SDF-1凝胶通过抑制*P. gingivalis*的繁殖创造了一个低炎症环境,同时促进CD90⁺/CD34⁻基质细胞的募集,诱导成骨分化,促进牙周组织原位再生。添加的生物活性因子如BMP,虽然具有显著的成骨潜力,

但可能存在免疫原性、稳定性差以及产生其他并发症等问题。Jo等^[69]将具有成骨功能的钙积累肽(calcium accumulating peptide, CAP)替代生物活性因子,与明胶酶水凝胶化学偶联原位胶凝。这种肽免疫原性低、稳定性高,且可作为组织再生膜诱导PDLSCs周围骨的矿化。

3 原位凝胶装载微球在牙周炎中发挥长效作用

原位凝胶虽然具有一定的局部药物储留能力,但对于亲水凝胶骨架负载的游离药物,特别是小分子亲水性药物,难以实现局部持续递送的作用^[70]。而治疗牙周炎的药物,不论是发挥抑菌或是促成骨分化作用,都需要在局部长时间维持有效治疗浓度,而微球具有良好的长效缓释功能。微球载入凝胶后,药物的释放需要突破微球和凝胶两层物理屏障,可防止药物过早地泄漏,可发挥长效作用^[71-72]。

有研究将游离药物与载药微球共载入壳聚糖温敏自愈性水凝胶体系,该系统是一种具有速释相与缓释相的双相释药系统,速释相快速达到抑菌浓度,短时间内发挥作用;缓释相则维持在抑菌浓度,持续发挥药效^[3]。Liu等^[73]将载有骨形态发生蛋白2(bone morphogenetic protein-2, BMP-2)的光交联明胶微球负载到4SH-PEG和Ag⁺交联的PEG凝胶中,制备出BMP/Gel/SH-Ag,将游离的BMP-2载入到PEG凝胶中,制备出BMP/SH-Ag。在载有相同量BMP-2的前提下,BMP/Gel/SH-Ag组的ALP表达量和产生的钙结节数量均高于BMP/SH-Ag组,微球的缓释效果得以发挥。Li等^[74]制备了装载辛伐他汀的微球凝胶剂,体外释放第3天,无微球负载的凝胶药物释放量与负载微球的凝胶相比减少了一半,凝胶负载微球体系的缓释效果强于单纯凝胶体系的缓释效果。Seo等^[75]将一种水溶性差的药物多奈哌齐封装在PLGA微球中,并进一步嵌入透明质酸-多巴原位水凝胶,通过凝胶交联网络与调节pH实现了药物的持续释放。Zhang等^[72]将载有布比卡因的微球装载入PLGA-PEG-PLGA凝胶,建立了可注射的原位凝胶微球(gel-microsphere, Gel-MS)系统,该Gel-MS系统的药物释放受内层MS和外层Gel基质的共同控制,药物避免了初始突释,实现了长效镇痛的作用。更重要的是,凝胶的原位交联阻碍了MS从注射部

位的扩散,有助于提高药物局部浓度,防止全身不良反应的产生。本课题组Zeng等^[3]将包封黄连素的PLGA微球载入由两端修饰苯甲醛基的聚乙二醇- β -GP和壳聚糖构成温敏自愈原位凝胶中,构建了可实现前期快速释药与后期持续释药的双相释药系统,药物释放考察结果表明其2 h内可快速释药8%,后持续释药长达20 d,实现了良好的长效抑菌和促成骨细胞分化作用。

4 总结与展望

目前上市的原位凝胶产品集中于长效注射剂和局部给药制剂领域,以基于Atrigel[®]技术平台的Eligard[®]和Atridox[®]等为代表,其中Atridox[®]是以PLA为缓释基质负载盐酸多西环素用于治疗成人慢性牙周炎的原位凝胶产品,其在牙周炎病灶部位可持续释药1周,在牙周炎治疗中具有一定优势。然而,随着研究的不断深入,原位凝胶仍存在一些问题。一些环境响应型原位凝胶在牙周袋内响应较差,如温敏凝胶胶凝时间较长、骨架强度低、易降解;可能存在药物泄漏导致无法发挥缓释作用,如小分子亲水性药物载入原位水凝胶中存在的突释问题;凝胶材料的生物相容性与安全性问题,如LLC凝胶中的油性基质缺乏相关毒性数据等。因此,改善原位凝胶的胶凝性能,探究响应良好的胶凝机制,挖掘生物相容性良好的凝胶材料将是今后研究的方向。

References

- [1] Eke PI, Borgnakke WS, Genco RJ. Recent epidemiologic trends in periodontitis in the USA[J]. *Periodontol* 2000, 2020, **82**(1): 257-267.
- [2] Küçüktürkmen B, Öz UC, Toptaş M, et al. Development of zole-dronic acid containing biomaterials for enhanced guided bone regeneration[J]. *J Pharm Sci*, 2021, **110**(9): 3200-3207.
- [3] Zeng J, Mamitimin M, Song Y, et al. Chairside administrated antibacterial hydrogels containing berberine as dental temporary stopping for alveolar ridge preservation[J]. *Eur Polym J*, 2021, **160**: 110808.
- [4] Chowhan A, Giri TK. Polysaccharide as renewable responsive biopolymer for *in situ* gel in the delivery of drug through ocular route[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, **150**: 559-572.
- [5] Ranch KM, Maulvi FA, Koli AR, et al. Tailored doxycycline hyclate loaded *in situ* gel for the treatment of periodontitis: optimization, *in vitro* characterization, and antimicrobial studies

- [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2021, **22**(3):77.
- [6] Taymouri S, Shahnammia S, Mesripour A, *et al.* *In vitro* and *in vivo* evaluation of an ionic sensitive *in situ* gel containing nano-transfersomes for aripiprazole nasal delivery [J]. *Pharm Dev Technol*, 2021, **26**(8):867-879.
- [7] Kouchak M, Mahmoodzadeh M, Farrahi F. Designing of a pH-triggered carbopol®/HPMC *in situ* gel for ocular delivery of dorzolamide HCl: *in vitro*, *in vivo*, and *ex vivo* evaluation [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2019, **20**(5):210.
- [8] Augustine R, Hasan A, Dalvi YB, *et al.* Growth factor loaded *in situ* photocrosslinkable poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/gelatin methacryloyl hybrid patch for diabetic wound healing [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, **118**:111519.
- [9] Huang J, Wang ZR, Krishna S, *et al.* Environment-sensitive hydrogels as potential drug delivery systems for the treatment of periodontitis [J]. *Mat Express*, 2020, **10**(7):975-985.
- [10] Okur NÜ, Yağcılar AP, Siafaka PI. Promising polymeric drug carriers for local delivery: the case of *in situ* gels [J]. *Curr Drug Deliv*, 2020, **17**(8):675-693.
- [11] Nasra MMA, Khiri HM, Hazzah HA, *et al.* Formulation, *in-vitro* characterization and clinical evaluation of curcumin *in situ* gel for treatment of periodontitis [J]. *Drug Deliv*, 2017, **24**(1):133-142.
- [12] Kanwar N, Sinha VR. *In situ* forming depot as sustained-release drug delivery systems [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2019, **36**(2):93-136.
- [13] Wang XQ, Ma JL, Zhu XM, *et al.* Minocycline-loaded *in situ* hydrogel for periodontitis treatment [J]. *Curr Drug Deliv*, 2018, **15**(5):664-671.
- [14] 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.
- [15] Sah AK, Dewangan M, Suresh PK. Potential of chitosan-based carrier for periodontal drug delivery [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2019, **178**:185-198.
- [16] Guo JP, Li O, Fu XD. *In vitro* characteristics and pharmacodynamics evaluation on rats with periodontitis of doxycycline hydrochloride microspheres/temperature-sensitive gel [J]. *J Clin Stomatol* (临床口腔医学杂志), 2016, **32**(12):714-717.
- [17] Boonlai W, Tantishaiyakul V, Hirun N, *et al.* Thermosensitive poloxamer 407/poly (acrylic acid) hydrogels with potential application as injectable drug delivery system [J]. *AAPS PharmSciTech*, 2018, **19**(5):2103-2117.
- [18] Rangabhatla ASL, Tantishaiyakul V, Boonrat O, *et al.* Novel *in situ* mucoadhesive gels based on Pluronic F127 and xyloglucan containing metronidazole for treatment of periodontal disease [J]. *Iran Polym J*, 2017, **26**(11):851-859.
- [19] Liu T, Chu B. Formation of homogeneous gel-like phases by mixed triblock copolymer micelles in aqueous solution: FCC to BCC phase transition [J]. *J Appl Crystallogr*, 2000, **33**(3):727-730.
- [20] Rattanasuwan K, Rassameemasuang S, Sangalungkarn V, *et al.* Clinical effect of locally delivered gel containing green tea extract as an adjunct to non-surgical periodontal treatment [J]. *Odontology*, 2016, **104**(1):89-97.
- [21] Ranch KM, Maulvi FA, Naik MJ, *et al.* Optimization of a novel *in situ* gel for sustained ocular drug delivery using Box-Behnken design: *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* and human studies [J]. *Int J Pharm*, 2019, **554**:264-275.
- [22] Vanderstraeten M, Gutermauth J, Grosber M. Contact anaphylaxis to poloxamer 188 and 407 in a periodontal gel [J]. *Contact Dermatitis*, 2021, **85**(2):253-255.
- [23] Liu SY, Wang YN, Ma BJ, *et al.* Gingipain-responsive thermosensitive hydrogel loaded with SDF-1 facilitates *in situ* periodontal tissue regeneration [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, **13**(31):36880-36893.
- [24] Xu X, Liu H, Guo JM, *et al.* Intragastric amorphous calcium carbonate consumption triggered generation of *in situ* hydrogel piece for sustained drug release [J]. *Int J Pharm*, 2020, **590**:119880.
- [25] Obaidat AA, Altamimi RM, Hammad MM. Formulation and release of doxycycline HCL from an ion activated *in situ* gelling delivery system for the treatment of periodontal disease [J]. *J Appl Polym Sci*, 2010, **115**(2):811-816.
- [26] Swain GP, Patel S, Gandhi J, *et al.* Development of moxifloxacin hydrochloride loaded *in situ* gel for the treatment of periodontitis: *in-vitro* drug release study and antibacterial activity [J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2019, **9**(3):190-200.
- [27] Ni XM, Guo Q, Zou YQ, *et al.* Preparation and characterization of bear bile-loaded pH sensitive *in situ* gel eye drops for ocular drug delivery [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2020, **23**(7):922-929.
- [28] Nimmo CM, Owen SC, Shoichet MS. Diels-Alder Click cross-linked hyaluronic acid hydrogels for tissue engineering [J]. *Biomacromolecules*, 2011, **12**(3):824-830.
- [29] Park SH, Seo JY, Park JY, *et al.* An injectable, click-cross-linked, cytomodulin-modified hyaluronic acid hydrogel for cartilage tissue engineering [J]. *NPG Asia Mater*, 2019, **11**:30.
- [30] Wang XY, Burgess DJ. Drug release from *in situ* forming implants and advances in release testing [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2021, **178**:113912.
- [31] Suh MS, Kastellorizios M, Tipnis N, *et al.* Effect of implant formation on drug release kinetics of *in situ* forming implants [J]. *Int J Pharm*, 2021, **592**:120105.
- [32] Chantadee T, Santimaleeworagun W, Phorom Y, *et al.* Vancomycin HCl-loaded lauric acid *in situ*-forming gel with phase inversion for periodontitis treatment [J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, **57**:101615.
- [33] Li ZX, Mu HL, Weng Larsen S, *et al.* An *in vitro* gel-based system for characterizing and predicting the long-term perfor-

- mance of PLGA *in situ* forming implants [J]. *Int J Pharm*, 2021, **609**:121183.
- [34] Qin YY, Yuan ML, 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] Lwin WW, Puyathorn N, Senarat S, *et al.* Emerging role of polyethylene glycol on doxycycline hyclate-incorporated Eudragit RS *in situ* forming gel for periodontitis treatment [J]. *J Pharm Investig*, 2020, **50**(1):81-94.
- [36] Phaechamud T, Setthajindalert O. Cholesterol *in situ* forming gel loaded with doxycycline hyclate for intra-periodontal pocket delivery [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, **99**:258-265.
- [37] Rein SMT, Lwin WW, Tuntarawongsa S, *et al.* Meloxicam-loaded solvent exchange-induced *in situ* forming beta-cyclodextrin gel and microparticle for periodontal pocket delivery [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, **117**:111275.
- [38] Mei LL, Huang XT, Xie YC, *et al.* An injectable *in situ* gel with cubic and hexagonal nanostructures for local treatment of chronic periodontitis [J]. *Drug Deliv*, 2017, **24**(1):1148-1158.
- [39] Fonseca-Santos B, Bonifácio BV, Baub TM, *et al.* *In-situ* gelling liquid crystal mucoadhesive vehicle for curcumin buccal administration and its potential application in the treatment of oral candidiasis [J]. *J Biomed Nanotechnol*, 2019, **15**(6):1334-1344.
- [40] Liu JY, Xiao Y, Wang XY, *et al.* Glucose-sensitive delivery of metronidazole by using a photo-crosslinked chitosan hydrogel film to inhibit *Porphyromonas gingivalis* proliferation [J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, **122**:19-28.
- [41] Chichiricco PM, Riva R, Thomassin JM, *et al.* *In situ* photochemical crosslinking of hydrogel membrane for guided tissue regeneration [J]. *Dent Mater*, 2018, **34**(12):1769-1782.
- [42] Cobb CM, Sottosanti JS. A re-evaluation of scaling and root planing [J]. *J Periodontol*, 2021, **92**(10):1370-1378.
- [43] McKenna AM, Ioannidou E, Banach DB. Antibiotic prescribing at a periodontal residency practice in Connecticut [J]. *J Periodontol*, 2021, **92**(8):e76-e83.
- [44] Raval M, Bagada H. Formulation and evaluation of cyclodextrin-based thermosensitive *in situ* gel of azithromycin for periodontal delivery [J]. *J Pharm Innov*, 2021, **16**(1):67-84.
- [45] Agossa K, Sy K, Mainville T, *et al.* Antibiotic use in periodontal therapy among French dentists and factors which influence prescribing practices [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2021, **10**(3):303.
- [46] Xu XW, Gu ZY, Chen X, *et al.* An injectable and thermosensitive hydrogel: promoting periodontal regeneration by controlled-release of aspirin and erythropoietin [J]. *Acta Biomater*, 2019, **86**:235-246.
- [47] Bansal M, Mittal N, Yadav SK, *et al.* Periodontal thermoresponsive, mucoadhesive dual antimicrobial loaded *in situ* gel for the treatment of periodontal disease: preparation, *in-vitro* characterization and antimicrobial study [J]. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2018, **8**(2):126-133.
- [48] Abdelaziz D, Hefnawy A, Al-Wakeel E, *et al.* New biodegradable nanoparticles-in-nanofibers based membranes for guided periodontal tissue and bone regeneration with enhanced antibacterial activity [J]. *J Adv Res*, 2020, **28**:51-62.
- [49] Xu C, Lei C, Meng LY, *et al.* Chitosan as a barrier membrane material in periodontal tissue regeneration [J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2012, **100**(5):1435-1443.
- [50] Pan J, Deng JJ, Yu LM, *et al.* Investigating the repair of alveolar bone defects by gelatin methacrylate hydrogels-encapsulated human periodontal ligament stem cells [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2019, **31**(1):3.
- [51] Barros J, Ferraz MP, Azeredo J, *et al.* Alginate-nanohydroxyapatite hydrogel system: Optimizing the formulation for enhanced bone regeneration [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, **105**:109985.
- [52] Woo HN, Cho YJ, Tarafder S, *et al.* The recent advances in scaffolds for integrated periodontal regeneration [J]. *Bioact Mater*, 2021, **6**(10):3328-3342.
- [53] Zhang L, Dong YS, Zhang N, *et al.* Potentials of sandwich-like chitosan/polycaprolactone/gelatin scaffolds for guided tissue regeneration membrane [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, **109**:110618.
- [54] Liao F, Chen YY, Li ZB, *et al.* A novel bioactive three-dimensional beta-tricalcium phosphate/chitosan scaffold for periodontal tissue engineering [J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2010, **21**(2):489-496.
- [55] Rather HA, Jhala D, Vasita R. Dual functional approaches for osteogenesis coupled angiogenesis in bone tissue engineering [J]. *Mater Sci Eng C*, 2019, **103**:109761.
- [56] Curvello R, Raghuvanshi VS, Garnier G. Engineering nanocellulose hydrogels for biomedical applications [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2019, **267**:47-61.
- [57] Ibrahim M, Labaki M, Giraudon JM, *et al.* Hydroxyapatite, a multifunctional material for air, water and soil pollution control: a review [J]. *J Hazard Mater*, 2020, **383**:121139.
- [58] Guan X, Wu QP, Zhang XW, *et al.* *In-situ* crosslinked single ion gel polymer electrolyte with superior performances for lithium metal batteries [J]. *Chem Eng J*, 2020, **382**:122935.
- [59] Pan YS, Zhao Y, Kuang R, *et al.* Injectable hydrogel-loaded nano-hydroxyapatite that improves bone regeneration and alveolar ridge promotion [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, **116**:111158.
- [60] de Witte TM, Fratila-Apachitei LE, Zadpoor AA, *et al.* Bone tissue engineering via growth factor delivery: from scaffolds to complex matrices [J]. *Regen Biomater*, 2018, **5**(4):197-211.
- [61] Garg T, Singh O, Arora S, *et al.* Scaffold: a novel carrier for cell and drug delivery [J]. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*, 2012, **29**

- (1):1-63.
- [62] Peyvandi AA, Roozbahany NA, Peyvandi H, *et al.* Critical role of SDF-1/CXCR4 signaling pathway in stem cell homing in the deafened rat cochlea after acoustic trauma [J]. *Neural Regen Res*, 2018, **13**(1):154-160.
- [63] Fatica A, Bozzoni I. Long non-coding RNAs: new players in cell differentiation and development [J]. *Nat Rev Genet*, 2014, **15**(1):7-21.
- [64] Chenite A, Chaput C, Wang D, *et al.* Novel injectable neutral solutions of chitosan form biodegradable gels *in situ* [J]. *Biomaterials*, 2000, **21**(21):2155-2161.
- [65] Ding T, Kang WY, Li JH, *et al.* An *in situ* tissue engineering scaffold with growth factors combining angiogenesis and osteoimmunomodulatory functions for advanced periodontal bone regeneration [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, **19**(1):247.
- [66] He XT, Li X, Xia Y, *et al.* Building capacity for macrophage modulation and stem cell recruitment in high-stiffness hydrogels for complex periodontal regeneration: experimental studies *in vitro* and in rats [J]. *Acta Biomater*, 2019, **88**:162-180.
- [67] Shen XF, Zhang YX, Gu Y, *et al.* Sequential and sustained release of SDF-1 and BMP-2 from silk fibroin-nanohydroxyapatite scaffold for the enhancement of bone regeneration [J]. *Biomaterials*, 2016, **106**:205-216.
- [68] Tan JL, Zhang M, Hai ZJ, *et al.* Sustained release of two bioactive factors from supramolecular hydrogel promotes periodontal bone regeneration [J]. *ACS Nano*, 2019, **13**(5):5616-5622.
- [69] Jo BS, Lee Y, Suh JS, *et al.* A novel calcium-accumulating peptide/gelatin *in situ* forming hydrogel for enhanced bone regeneration [J]. *J Biomed Mater Res A*, 2018, **106**(2):531-542.
- [70] Shafiee A, Kehtari M, Zarei Z, *et al.* An *in situ* hydrogel-forming scaffold loaded by PLGA microspheres containing carbon nanotube as a suitable niche for neural differentiation [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, **120**:111739.
- [71] Zhang M, Bai Y, Xu C, *et al.* Novel optimized drug delivery systems for enhancing spinal cord injury repair in rats [J]. *Drug Deliv*, 2021, **28**(1):2548-2561.
- [72] Zhang WJ, Xu WG, Ning C, *et al.* Long-acting hydrogel/microsphere composite sequentially releases dexmedetomidine and bupivacaine for prolonged synergistic analgesia [J]. *Biomaterials*, 2018, **181**:378-391.
- [73] Liu LL, Cui WG. Injectable hydrogel loaded with bone morphogenetic protein-2 microspheres for bacteriostasis and osteogenesis [J]. *J Shanghai Jiaotong Univ (Med Sci)* (上海交通大学学报 医学版), 2020, **40**(9):1185-1192.
- [74] Li XW, Liu XH, Ni SL, *et al.* Enhanced osteogenic healing process of rat tooth sockets using a novel simvastatin-loaded injectable microsphere-hydrogel system [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2019, **47**(7):1147-1154.
- [75] Seo JH, Lee SY, Kim S, *et al.* Monopotassium phosphate-reinforced *in situ* forming injectable hyaluronic acid hydrogels for subcutaneous injection [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, **163**:2134-2144.

·本刊讯·

《中国药科大学学报》继续入编最新版《中文核心期刊要目总览》

2021年3月8日,北京大学图书馆发布通知,《中国药科大学学报》继续入编《中文核心期刊要目总览》2020年版(即第9版)药学类的核心期刊。

中文核心期刊评选由北京大学图书馆牵头,每3年评选一次,采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用16个评价指标,涉及期刊13764种,参加核心期刊定性评审的学科专家1万多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出1990种核心期刊。被收录杂志皆为各专业各类杂志的佼佼者,是具有权威性和代表性的核心期刊。

自1992年首次评选以来,《中国药科大学学报》已经连续9次入编《中文核心期刊要目总览》,充分证明了本刊的办刊质量和办刊水平,也体现了广大读者、作者和业界专家对刊物学术质量的认可。在此,编辑部全体人员向一直支持本刊工作的各级领导、编委、专家、作者和读者致以深深的谢意!本刊将继续努力,为医药领域的科研人员提供更优质的服务,为我国医药事业的发展贡献力量。

(本刊编辑部)