

负载阿奇霉素的聚多巴胺纳米粒子 用于牙周炎治疗

王璐¹, 叶强¹, 王秀丽¹, 赵明璨¹, 李毅¹, 侯宇川²

(1. 吉林大学口腔医院儿童口腔科, 长春 130021;
2. 吉林大学第一医院泌尿外科, 长春 130021)

摘要 利用二甲基咪唑与六水合硝酸锌之间的配位作用制备了正十二面体形貌的ZIF-8; 再以ZIF-8为模板, 多巴胺盐酸盐为原料, 利用配位竞争诱导聚合法制备了中空结构的聚多巴胺纳米粒子(PDA NPs); 进一步以PDA NPs为载体负载药物, 制备了负载阿奇霉素(AZM)的聚多巴胺纳米粒子(AZM@PDA NPs). 研究表明, PDA NPs的中空结构有助于阿奇霉素的大量负载, 载药率高达20.2%. AZM@PDA NPs的生物相容性高, 对正常细胞的毒性极低, 能够促进细胞中抗炎因子的表达. AZM@PDA NPs实现的药物缓释能够有效治疗牙周炎, 对抗牙槽嵴吸收, 并且在体内的生物安全性良好, 应用前景广阔.

关键词 阿奇霉素; 聚多巴胺; 载药; 药物缓释; 牙周炎治疗

中图分类号 O631 文献标志码 A doi: 10.7503/cjcu20240257

Azithromycin-loaded Polydopamine Nanoparticles for the Treatment of Periodontitis

WANG Lu¹, YE Qiang¹, WANG Xiuli¹, ZHAO Mingcan¹, LI Yi^{1*}, HOU Yuchuan^{2*}

(1. Department of Pediatric Dentistry, Hospital of Stomatology, Jilin University, Changchun 130021;
2. Department of Urinary, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract By the coordination between dimethylimidazole and $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, the dodecahedral ZIF-8 were prepared first. Using ZIF-8 as template and dopamine hydrochloride as raw material, polydopamine nanoparticles (PDA NPs) with hollow structure were then prepared by chelation competition induced polymerization (CCIP) method. Furthermore, by using PDA NPs as drug carrier, azithromycin loaded PDA NPs (AZM@PDA NPs) were finally prepared. The hollow structure of PDA NPs contributed to high azithromycin loading with a drug loading rate of up to 20.2%. AZM@PDA NPs have high biocompatibility and low cytotoxicity, and can promote the expression of anti-inflammatory cytokines in cells. The sustained release of azithromycin achieved by AZM@PDA NPs can effectively treat periodontitis and resist alveolar ridge resorption, with good biosafety *in vivo* and broad application prospects.

Keywords Azithromycin; Polydopamine; Drug loading; Sustained drug release; Treatment of periodontitis

牙周炎是由菌斑微生物感染引起的、发生于牙齿支持组织的慢性炎症性疾病, 易造成深牙周袋、附着丧失和牙槽骨吸收, 最终导致牙齿松动和牙列缺失, 严重影响着口腔健康^[1]. 牙周炎还与糖尿病、心脑血管疾病和阿尔兹海默症等多种疾病有关, 目前已成为全球第六大流行病^[2]. 研究表明, 约40%

收稿日期: 2024-05-27. 网络首发日期: 2024-06-19.

联系人简介: 李毅, 男, 博士, 教授, 主要从事口腔疾病的临床诊疗研究. E-mail: lyi99@jlu.edu.cn

侯宇川, 男, 博士, 教授, 主要从事纳米材料的医学应用研究. E-mail: houyc@jlu.edu.cn

基金项目: 吉林省财政厅医疗卫生人才建设项目(批准号: JCSZ2021893-30)和中国博士后科学基金(批准号: 2023M741344)资助.

Supported by the Medical and Healthcare Talent Construction Project of the Finance Department of Jilin Province, China(No.JCSZ2021893-30) and the China Postdoctoral Science Foundation(No.2023M741344).

的中青年人患有牙周炎,在65岁及以上的老年人群中牙周炎的患病率高达70%^[3]。临床中,传统的机械治疗如龈上洁治、龈下刮治和根面平整术无法长期控制牙周炎症的进展;局部用药也面临着药物浓度难以维持、药物实际作用时间有限等问题,临床应用中的抗炎效果不佳^[4,5]。牙周组织长时间处于炎症状态,会严重影响牙周相关细胞的功能,使牙周组织无法再生,造成不可逆的病变^[6]。因此,以合适的载体负载抗炎药物,实现药物在牙周病变部位的长效缓释,有助于增强干细胞的分化潜能,促进牙周支持组织再生,推动牙周炎治疗方法的开拓与发展。

在众多的抗炎药物中,阿奇霉素是一种大环内酯类抗生素,能够抑制细菌蛋白质的合成和细菌的聚量效应,减少菌斑生物膜的形成^[7]。研究表明,阿奇霉素对牙周炎致病菌如革兰氏阴性菌、螺旋体及产黑色素类杆菌等有很强的杀伤作用^[8]。同时,阿奇霉素还具有相对较强的组织渗透性,可有效渗透至牙周炎症部位深处,使龈沟内的阿奇霉素浓度处于较高的水平,这有助于延长药物浓度的维持时间,对牙周组织炎症发挥更好的治疗作用^[9]。

对抗炎药物载体的选择有以下3个必须遵守的原则:(1)载药纳米材料将被应用于口腔组织中,载体必须无毒或低毒,以保证生物安全性^[10];(2)载体必须具有较高的药物负载能力,以保证疗效^[11];(3)载体必须能够降解,降解产物同样要无毒或低毒,降解速率要相对缓慢,以实现药物的缓释^[12];这就对载体的选择提出了极高的要求。在众多载体中,聚合物纳米材料有望同时满足上述要求^[13-15]。一方面,聚合物纳米材料的毒性普遍较低,生物相容性普遍较好,并能够在生理环境中缓慢降解,降解产物的生物安全性同样较高^[16-18];另一方面,聚合物中丰富的官能团和 π 结构同样为药物的大量负载提供了可能,若将聚合物纳米材料加工为具有大比表面积的二维片状、中空结构等,有望进一步提升对药物的负载能力,增强疗效^[19-21]。

本文利用二甲基咪唑与六水合硝酸锌之间的配位作用制备了正十二面体形貌的ZIF-8;再以ZIF-8为模板,多巴胺盐酸盐为原料,利用配位竞争诱导聚合法制备了中空结构的聚多巴胺纳米粒子(PDA NPs);进一步以PDA NPs为载体负载药物,制备了负载阿奇霉素的聚多巴胺纳米粒子(AZM@PDA NPs)。PDA NPs具有中空结构,有利于阿奇霉素的负载,载药率高达20.2%。AZM@PDA NPs不仅对正常细胞的毒性极低、生物相容性高,还能够促进细胞内抗炎因子的表达,有助于巨噬细胞的M2型极化。在对大鼠牙周炎模型的治疗中,AZM@PDA NPs实现的药物缓释有效减轻了牙槽嵴吸收,降低了炎细胞浸润,展现出良好的治疗效果,并且在体内的生物安全性良好,具有广阔的应用前景。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

2-甲基咪唑(纯度99%)、六水合硝酸锌 $[\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}]$ (纯度99%)和多巴胺盐酸盐(99%),美国Sigma-Aldrich公司;甲醇(HPLC级)和乙醇(HPLC级),国药集团化学试剂有限公司;阿奇霉素(纯度99%),CCK-8试剂盒、胰蛋白酶消化液(0.25%)、组织细胞固定液(4%)、DAPI染色液、EDTA脱钙液和苏木素-伊红(H&E)染色试剂盒,北京索莱宝科技有限公司;小鼠成纤维细胞(L929)和小鼠单核巨噬细胞(RAW264.7),苏州海星生物科技有限公司;细胞培养基和PBS缓冲液(pH=7.2~7.4),美国Gibco公司;优级胎牛血清,美国Gemini公司;逆转录试剂盒和PCR试剂盒,翌圣生物科技(上海)股份有限公司;PCR引物,宝日医生物技术(北京)有限公司;Wistar大鼠(雄性),辽宁长生生物技术股份有限公司;异氟烷麻醉剂,深圳市瑞沃德生命科技股份有限公司;TNF- α 多克隆抗体,IL-1 β 多克隆抗体和Cy3标记的羊抗兔IgG,武汉三鹰生物技术有限公司。

C-MAG HS 7型磁力搅拌器,艾卡(广州)仪器设备有限公司;GT10-1型高速离心机,北京时代北利离心机有限公司;H-800型透射电子显微镜(TEM),日本Hitachi公司;UV-2600型紫外-可见(UV-Vis)分光光度计,日本Shimadzu公司;CMac Plus型酶标仪,美国Molecular Devices公司;Mx3005P型PCR仪,美国安捷伦公司; μ CT50型MicroCT,瑞士Scanco公司;BDS400型倒置显微镜,重庆奥特光学仪器有限公司。

1.2 实验过程

1.2.1 ZIF-8的制备 将74.37 mg $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ 溶于10 mL无水甲醇中配制浓度为25 mmol/L的 $Zn(NO_3)_2$ 溶液;将41.06 mg 2-甲基咪唑溶于10 mL无水甲醇中配制浓度为50 mmol/L的2-甲基咪唑溶液.将上述两种溶液混合后静置1 h,溶液颜色逐渐由透明变为白色.将混合溶液以7000 r/min的转速离心10 min,得到的白色沉淀即为ZIF-8,收集沉淀并用无水甲醇洗涤2次.

1.2.2 PDA NPs的制备 将4.74 mg多巴胺盐酸盐溶于10 mL无水甲醇中配制浓度为5 mmol/L的多巴胺盐酸盐溶液.将已制得的ZIF-8加入其中,搅拌后在60 °C下加热回流10 h.将混合溶液冷却至室温,以7000 r/min的转速离心10 min,得到的黑色沉淀即为PDA NPs,收集沉淀并用无水甲醇洗涤2次,将制得的PDA NPs分散在无水乙醇中,备用.

1.2.3 AZM@PDA NPs的制备 配制浓度为2 mg/mL的阿奇霉素乙醇溶液和2 mg/mL的PDA NPs乙醇溶液.将两种溶液等体积混合,室温下避光搅拌24 h后,以7000 r/min的转速离心10 min,得到的黑色沉淀即为AZM@PDA NPs.收集沉淀并用去离子水洗涤2次,将制得的AZM@PDA NPs分散在去离子水中,备用.

1.2.4 化学表征 将ZIF-8的乙醇溶液滴在碳支持膜铜网上,通过TEM观察其形貌.将PDA NPs的乙醇溶液烘干得到固体粉末,通过比表面和孔隙度分析仪测试比表面积.将AZM@PDA NPs的水溶液滴在碳支持膜铜网上,通过TEM观察其形貌.

1.2.5 载药率和释放率的测定 配制浓度分别为0.1, 0.2, 0.3, 0.4和0.5 mg/mL的阿奇霉素乙醇溶液,测定其紫外-可见吸收光谱,选取205 nm处的吸光度值作吸光度值对浓度的标准曲线.收集1.2.3节制备AZM@PDA NPs时的上层清液,测试205 nm处的吸光度值,通过标准曲线计算得到未被负载的阿奇霉素的量,结合投料量进一步计算阿奇霉素的载药率.

将制备的AZM@PDA NPs分散至模拟体液中使其最终浓度为0.1 mg/mL,分别在第0, 1, 3, 5和7天时测试阿奇霉素的释放率.

1.2.6 AZM@PDA NPs的细胞毒性 将L929细胞以5000个/孔的密度接种在96孔板中,置于CO₂培养箱中培养24 h后,与浓度分别为0, 25, 50, 100, 150和200 μg/mL的AZM@PDA NPs共培养,24 h后,通过CCK-8法测试光密度值并计算L929细胞的相对存活率,考察AZM@PDA NPs对正常细胞的毒性.

1.2.7 AZM@PDA NPs对巨噬细胞极化的影响 将RAW264.7细胞以300000个/孔的密度接种在6孔板中,置于CO₂培养箱中培养24 h后,与浓度为200 μg/mL的AZM@PDA NPs共培养,24 h后,提取RNA进行qRT-PCR测试,检测抗炎基因IL-10和TGF-β的表达.qRT-PCR实验中使用的引物序列如表1所示.

Table 1 The primer sequences used for qRT-PCR

Gene		Primer sequence
IL-10	Forward	5'-ATGCTGCCTGCTCTFACTGACTG-3'
	Reverse	5'-CCCAAGTAACCCCTTAAAGTCTCTGC-3'
TGF-β	Forward	5'-CTTCAGCCTCCACAGAGAAGAAGT-3'
	Reverse	5'-TGTGTCCAGGCTCCAAATATAG-3'

1.2.8 体内毒性和生物相容性测试 本研究的动物实验方案通过了动物伦理委员会的审查,所有实验均严格按照操作规范进行.将10只体重为180~200 g的健康雄性Wistar大鼠随机分为2组,分别命名为对照组和实验组.将50 μL浓度为20 mg/mL的AZM@PDA NPs水溶液注射至大鼠牙周组织中,24 h后取静脉血,分离血清测试肝肾功能,评价AZM@PDA NPs的体内毒性.2周后对大鼠实施安乐死,对主要器官进行H&E染色,评价AZM@PDA NPs的生物相容性.将50 μL生理盐水注射至同龄健康大鼠的牙周组织中作为对照组.

1.2.9 AZM@PDA NPs对大鼠牙周炎模型的治疗 将20只体重为180~200 g的健康雄性Wistar大鼠随机分为4组,分别命名为阴性对照组、PDA NPs组、AZM@PDA NPs组和阳性对照组.实验过程如下:

通过吸入异氟烷的方式麻醉大鼠,将大鼠仰卧,使用开口器撑开上下切牙暴露口腔,将直径为0.25 mm的结扎丝从大鼠第三磨牙近中腭侧进入,环绕第三磨牙后于腭侧结扎固定,并保留2 mm结扎丝回弯置龈下,防治损伤口内黏膜.4周后拆除结扎丝,第三磨牙周围牙龈肿胀,形成牙周袋,探诊易出血,牙周炎模型造模成功.随后进行给药治疗,各组具体的给药方式如下:(1)阴性对照组,向牙周袋内注射50 μL 生理盐水;(2)PDA NPs组,向牙周袋内注射50 μL 浓度为20 mg/mL的PDA NPs溶液;(3)AZM@PDA NPs组,向牙周袋内注射50 μL 浓度为20 mg/mL的AZM@PDA NPs溶液;(4)阳性对照组,每2天向牙周袋部位涂抹1次盐酸米诺环素软膏.给药4周后对大鼠实施安乐死,取上颌骨,置于质量分数为4%的多聚甲醛溶液中固定2周后,进行MicroCT, H&E染色和免疫荧光检测.免疫荧光染色过程中一抗的稀释比例为1:200,孵育12 h;荧光二抗的稀释比例为1:100,孵育2 h.使用DAPI染色液对细胞核进行染色后,拍照获取荧光图像.

2 结果与讨论

2.1 纳米材料的制备和表征

基于锌离子与2-甲基咪唑的配位作用制得了ZIF-8.图1(A)示出了ZIF-8的TEM照片,呈现出尺寸均一的正十二面体形貌,平均直径为79.6 nm.多巴胺单体与锌离子间的配位作用更强,能够取代ZIF-8中的2-甲基咪唑,并在反应溶液弱碱性pH的作用下发生聚合,形成中空结构的PDA NPs. PDA NPs的比表面积高达151 m^2/g ,有利于药物的负载.以PDA NPs作为载体负载阿奇霉素制备的AZM@PDA NPs同样保持了中空结构.图1(B)示出了AZM@PDA NPs的TEM照片,平均直径为86.4 nm.动态光散射(DLS)分析测得AZM@PDA NPs的水合粒径为(97.6 \pm 5.4) nm, zeta电势为(-21.2 \pm 3.7) mV.

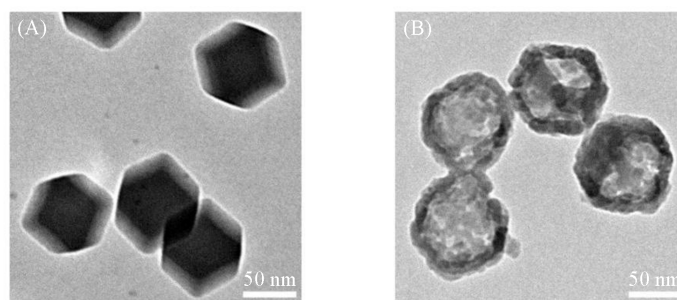


Fig. 1 TEM images of ZIF-8(A) and AZM@PDA NPs(B)

图2(A)为不同浓度的阿奇霉素乙醇溶液的紫外-可见吸收光谱.选取205 nm处的吸光度值,图2(B)为阿奇霉素的吸光度值对浓度的标准曲线.载药实验后,测试上清液在205 nm处的吸光度值,通过计算得出未被负载的阿奇霉素的浓度为0.747 mg/mL,进而计算出AZM@PDA NPs中阿奇霉素的载药率为20.2%,表明中空结构提升了药物的负载能力.在生理环境中,AZM@PDA NPs中的聚多巴胺可缓慢降解,释放出其结构中的阿奇霉素.图2(C)示出了不同时间点下阿奇霉素的释放率,第1,3,5和7天时分别为12.6%,26.1%,33.7%和40.7%.

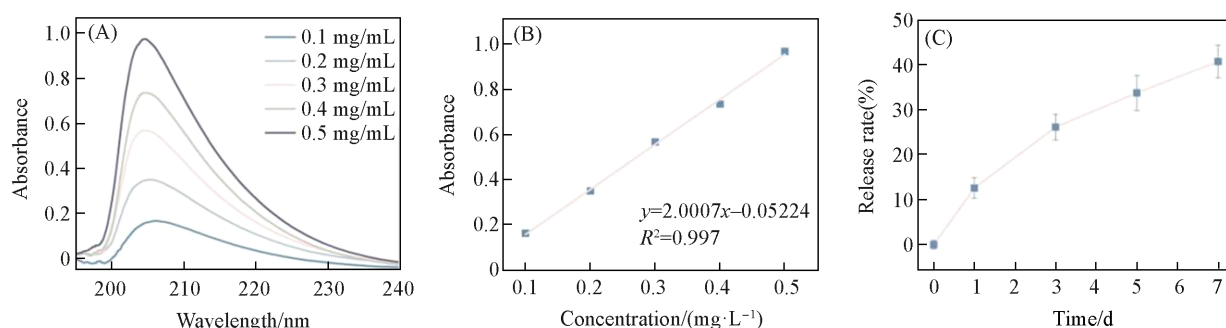


Fig. 2 UV-Vis absorption spectra of azithromycin at 0.1—0.5 mg/mL(A), standard curve of absorbance versus concentration(B) and the release rate curve of azithromycin at 0, 1, 3, 5 and 7 days(C)

2.2 细胞实验

图3示出了AZM@PDA NPs对正常细胞L929的毒性。可见,即使在高达200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的浓度下,L929细胞的相对存活率仍超过90%。一方面说明了AZM@PDA NPs具有较好的生物安全性;另一方面也说明了阿奇霉素在AZM@PDA NPs中的负载较稳定,药物不易脱落,有助于降低药物自身的毒副作用,提升治疗手段的安全性。

图4示出了AZM@PDA NPs对细胞中抗炎因子表达的影响。与AZM@PDA NPs共培养24 h后,RAW264.7细胞中抗炎因子IL-10和TGF- β 的表达显著提升,其中IL-10的表达为空白对照组的2.23倍,TGF- β 的表达为空白对照组的2.32倍。这说明AZM@PDA NPs具备抗炎功效,有助于促进巨噬细胞的M2极化,具有进一步应用的潜力。

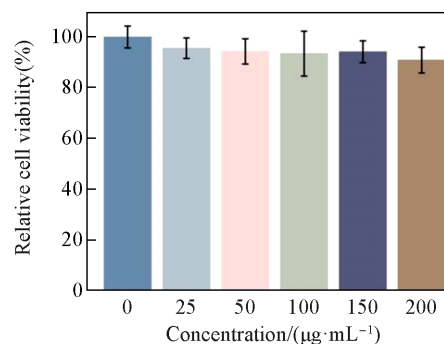


Fig. 3 Relative cell viability of L929 cells after incubation with different concentrations of AZM@PDA NPs for 24 h

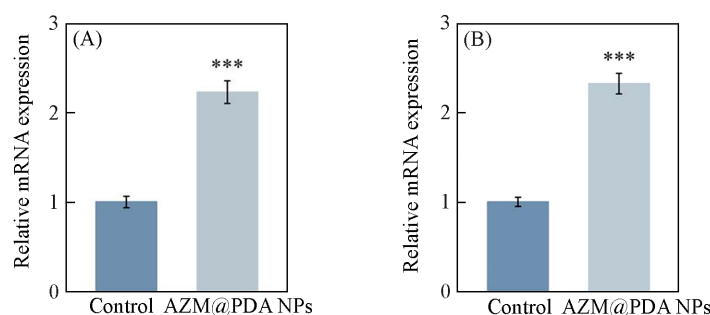


Fig. 4 Relative gene expression of IL-10(A) and TGF- β (B) in RAW264.7 after co-cultured with AZM@PDA NPs for 24 h

2.3 动物实验

动物实验中,首先研究了AZM@PDA NPs的毒性和生物相容性。向牙周组织中注射AZM@PDA NPs 24 h后,对照组和实验组中大鼠主要的肝肾功能指标示于图5。可见,两组中谷草转氨酶(AST)、

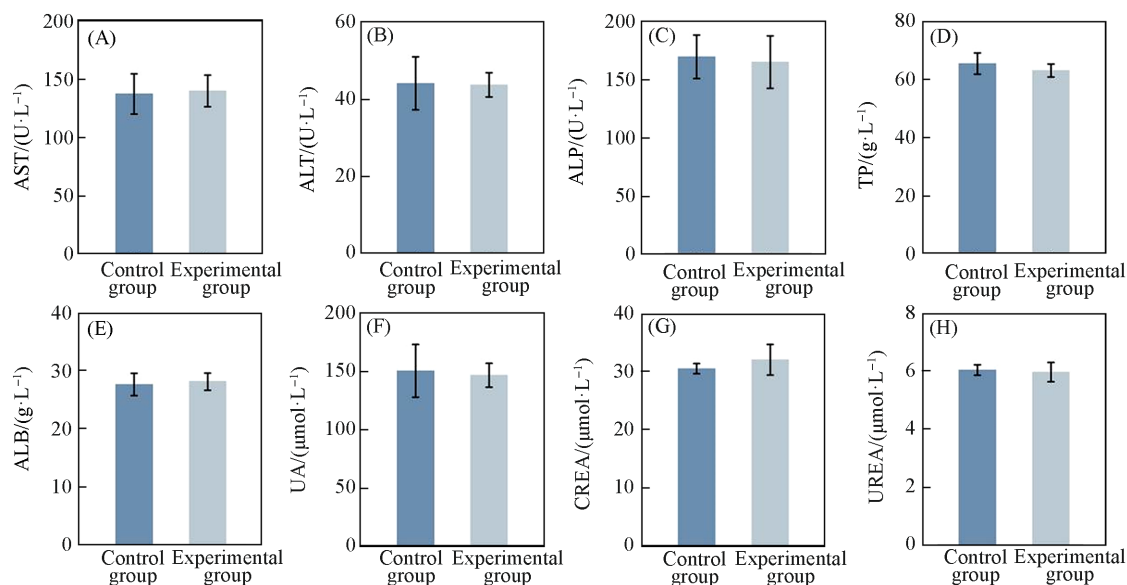


Fig. 5 Major liver and renal functions indexes of the rats after the injection of AZM@PDA NPs(24 h) in periodontology

The control group is age-matched healthy mice. (A) AST; (B) ALT; (C) ALP; (D) total protein; (E) ALB; (F) uric acid; (G) creatinine; (H) urea.

谷丙转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、尿酸(UA)、肌酐(CREA)和尿素(UREA)等指标均无显著性差异,说明AZM@PDA NPs不会引起大鼠肝肾功能的变化,体内毒性较低.

向牙周组织中注射AZM@PDA NPs 2周后,对照组和实验组中大鼠主要器官的H&E染色示于图6.可见,两组中心、肝、脾、肺和肾等器官的细胞形态和结构均正常,未发生明显的病理学改变.这说明AZM@PDA NPs不会引起大鼠主要器官的损伤,生物相容性良好.

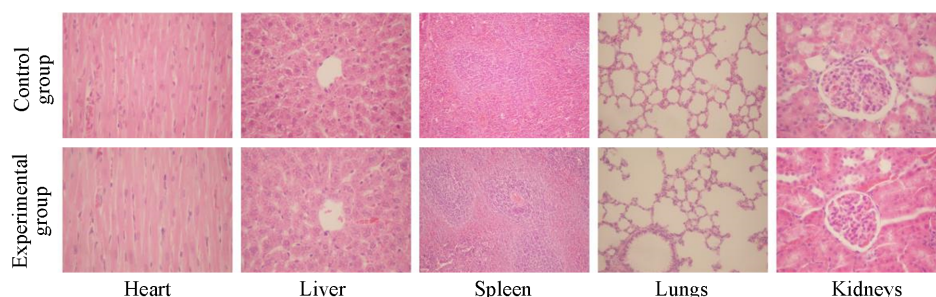


Fig. 6 H&E stained major organ slices of the rats after the injection of AZM@PDA NPs(2 weeks) in periodontology

The control group is age-matched healthy mice. Magnification times: 400 for heart, liver and kidneys; 100 for spleen; and 200 for lungs.

在大鼠牙周炎模型中,进一步研究了AZM@PDA NPs的治疗效果.经过不同处理4周后,大鼠上颌骨的MicroCT影像见图7,对应的H&E染色图像见图8.阴性对照组中,牙槽嵴吸收十分明显,牙槽嵴顶降低,根分叉明显暴露且两侧相通[图7(A)],牙周组织中可见大量炎细胞浸润,以中性粒细胞和巨噬细胞为主[图8(A)]. PDA NPs并不具有明显的抗炎能力,该组中牙槽嵴吸收同样较为严重[图7(B)],牙周组织中同样存在大量炎细胞[图8(B)].而AZM@PDA NPs的抗炎能力得到了较好的展现,牙槽嵴吸收明显减少,牙槽嵴顶增高,根分叉已经完全被骨质覆盖[图7(C)],牙周组织中的炎细胞明显减少,上皮形态恢复正常[图8(C)].AZM@PDA NPs的治疗效果良好,基本达到了阳性对照组水平[图7(D)和图8(D)].

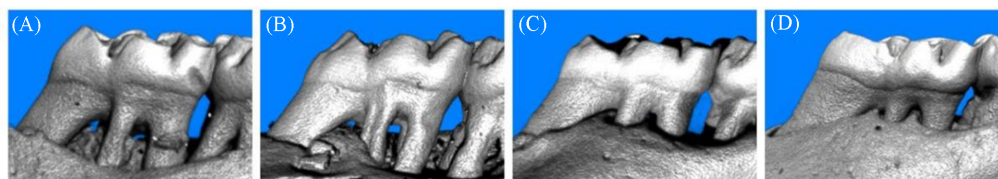


Fig. 7 MicroCT images of the maxillae after different treatments

(A) Negative control group; (B) PDA NPs group; (C) AZM@PDA NPs group; (D) positive control group.

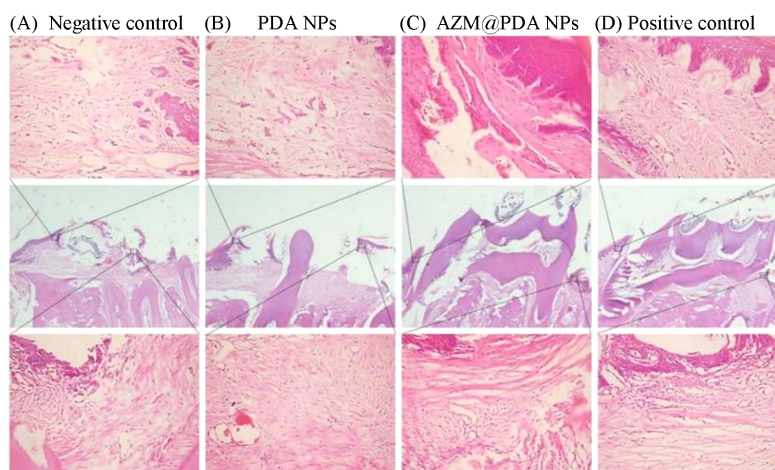


Fig. 8 H&E stained slices of the maxillae after different treatments

(A) Negative control group; (B) PDA NPs group; (C) AZM@PDA NPs group; (D) positive control group. Magnification times: 200.

最后, 免疫荧光染色被用于检测大鼠牙周组织中炎症相关因子的表达. 如图 9 所示, 经 AZM@PDA NPs 处理后, 牙周组织中 TNF- α 和 IL-1 β 的表达均明显下调. 作为具有代表性的促炎细胞因子, 二者的表达下调意味着炎细胞的浸润被抑制, 炎症性疾病得到了较好的治疗. 上述结果表明, AZM@PDA NPs 对牙周炎的治疗效果显著, 具有良好的应用前景.

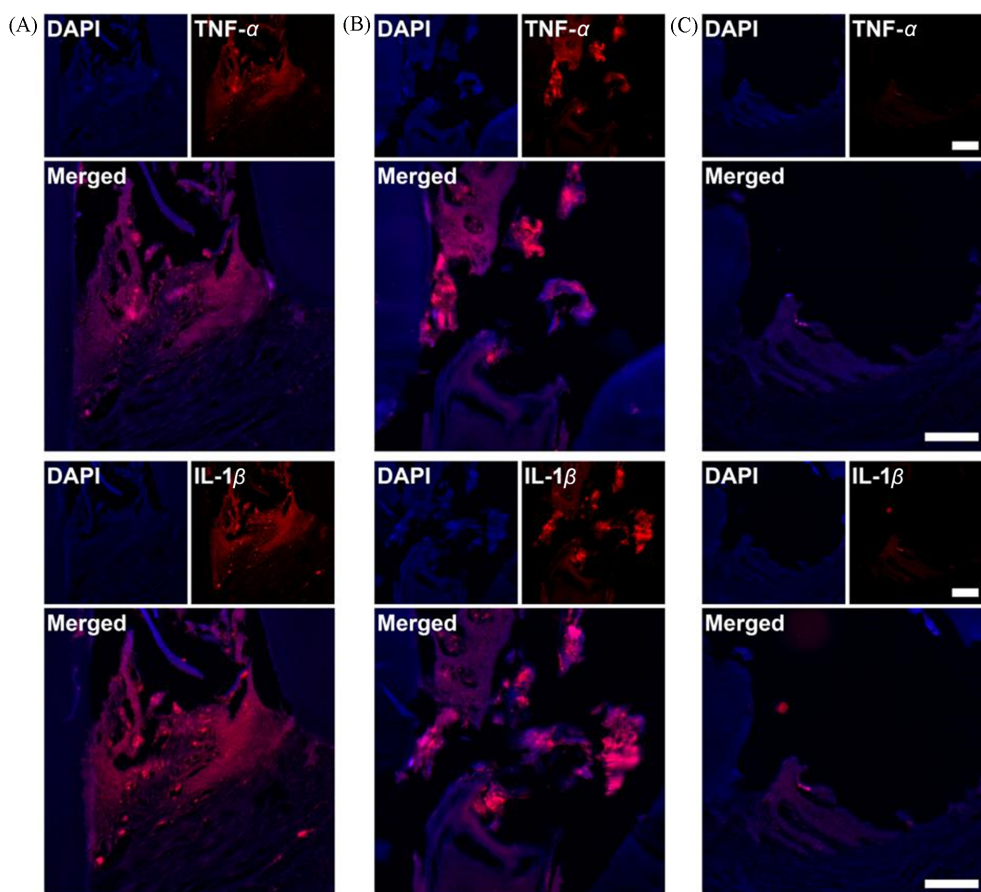


Fig. 9 Immunofluorescent stained slices of the maxillae after different treatments
(A) Negative control group; (B) PDA NPs group; (C) AZM@PDA NPs group. The scale bar is 100 μm .

3 结 论

设计了一种负载阿奇霉素的聚多巴胺纳米粒子(AZM@PDA NPs)用于牙周炎的治疗. 首先, 利用二甲基咪唑与六水合硝酸锌之间的配位作用制备了正十二面体形貌的 ZIF-8; 再以 ZIF-8 为模板, 多巴胺盐酸盐为原料, 利用配位竞争诱导聚合法制备了中空结构的聚多巴胺纳米粒子(PDA NPs). PDA NPs 的比表面积高达 $151 \text{ m}^2/\text{g}$, 有利于药物的负载. 进一步以 PDA NPs 负载阿奇霉素(AZM), 制备了负载阿奇霉素的聚多巴胺纳米粒子(AZM@PDA NPs), AZM@PDA NPs 中阿奇霉素的载药率高达 20.2%. AZM@PDA NPs 对正常细胞的毒性极低, 生物安全性好, 还能够促进抗炎因子的表达, 有助于巨噬细胞的 M2 型极化. 在对大鼠牙周炎模型的治疗中, AZM@PDA NPs 实现的阿奇霉素缓释有效减轻了牙槽嵴吸收, 降低了炎细胞浸润, 展现了良好的治疗效果, 并且在体内的生物安全性良好, 具有广阔的应用前景.

感谢吉林大学超分子结构与材料国家重点实验室张恺教授在纳米粒子合成实验中给予的指导与帮助.

参 考 文 献

- [1] Lamont R. J., Koo H., Hajishengallis G., *Nat. Rev. Microbiol.*, 2018, 16(12), 745—759

- [2] Kumar P. S., *J. Physiol-London*, **2017**, 595(2), 465—476
- [3] Yamada C., Ho A., Garcia C., Oblak A. L., Bissel S., Porosencova T., Porosencov E., Uncuta D., Ngala B., Shepilov D., Skibo G., Mascarenhas A. K., Akkaoui J., Lakshmana M. K., Sankar U., Nichols F., Lamb B. T., Groppa S., Movila A., *J. Periodont. Res.*, **2024**, doi: 10.1111/jre.13227
- [4] Rajeshwari H. R., Dhamecha D., Jagwani S., Rao M., Jadhav K., Shaikh S., Puzhankara L., Jalalpure S., *J. Control. Release*, **2019**, 307, 393—409
- [5] Herrera D., Sanz M., Kepschull M., Jepsen S., Sculean A., Berglundh T., Papapanou, P. N., Chapple, I., Tonetti, M. S., *J. Clin. Periodontol.*, **2022**, 49, 4—71
- [6] Tran X. V., Ngo L. T. Q., Boukpepsi T., *Healthcare*, **2021**, 9(6), 720
- [7] Shynkevych V. I., Kolomiets S. V., Kaidashev I. P., *The Saudi Dental Journal*, **2023**, 35(8), 929—938
- [8] Zafar M., Jahan H., Shafeeq S., Nimitz M., Jänsch L., Römling U., Choudhary, M. I., *Infect. Immun.*, **2020**, 88(11), e00510—e00520
- [9] Jain N., Lai P., Walters J. D., *J. Periodontol.*, **2012**, 83(9), 1122—1128
- [10] Amiri A., Bagherifar R., Dezfouli E. A., Kiaie S. H., Jafari R., Ramezani R., *J. Transl. Med.*, **2022**, 20, 125
- [11] Bai L., Phua S. Z. F., Lim W. Q., Jana A., Luo Z., Tham H. P., Zhao L., Gao Q., Zhao Y., *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 4128—4131
- [12] Liu S., Zhang M., Jin H., Wang Z., Liu Y., Zhang S., Zhang H., *J. Am. Chem. Soc.*, **2023**, 145(1), 160—170
- [13] Schöttler S., Becker G., Winzen S., Steinbach T., Mohr K., Landfester K., Mailänder V., Wurm F. R., *Nat. Nanotechnol.*, **2016**, 11, 372—377
- [14] Zhao P., Liu S., Wang L., Liu G., Cheng Y., Lin M., Sui K., Zhang H., *Carbohydr. Polym.*, **2020**, 241, 116344
- [15] Qi S., Lin M., Qi P., Shi J., Song G., Fan W., Sui K., Gao C., *Chem. Eng. J.*, **2022**, 444, 136541
- [16] Nicolas J., Mura S., Brambilla D., Mackiewicz N., Couvreur P., *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42, 1147—1235
- [17] Liu S. W., Jin H., Yin W. Z., Zhang H., *Chem. J. Chinese Universities*, **2022**, 43(8), 20220345(刘树威, 晋皓, 尹万忠, 张皓. 高等学校化学学报, **2022**, 43(8), 20220345)
- [18] Bordat A., Boissenot T., Nicolas J., Tsapis N., *Adv. Drug Deliver. Rev.*, **2019**, 138, 167—192
- [19] Xiang S., Qian H., Chen Y., Zhang K., Shi Y., Liu W., Sun H., Sun H., Yang B., *Chem. Mater.*, **2017**, 29, 6536—6543
- [20] Tian M., Zhou L., Fan C., Wang L., Lin X., Wen Y., Su L., Dong H., *Acta Biomater.*, **2023**, 158, 252—265
- [21] Sun B., Zheng X., Zhang X., Zhang H., Jiang Y., *ACS Omega*, **2024**, 9, 16676—16686

(Ed.: N, K)