

引用本文: 薛云, 王玉霞, 张新歌. 温敏响应水凝胶释放益生元重塑牙周菌群稳态 [J]. 离子交换与吸附, 2025, 41(2): 150-155.

Citation: XUE Yun, WANG Yu-xia, ZHANG Xin-ge. Thermosensitive Hydrogel Releases Prebiotics for Remodeling Periodontal Flora Homeostasis [J]. Ion Exchange and Adsorption, 2025, 41(2): 150-155.

· 研究论文 ·

文章编号: 1001-5493(2025)02-0150-06

DOI: 10.16026/j.cnki.ica.2025020150

## 温敏响应水凝胶释放益生元重塑牙周菌群稳态\*

薛云<sup>1</sup>, 王玉霞<sup>2,3\*</sup>, 张新歌<sup>1\*\*</sup>

(<sup>1</sup>功能高分子材料教育部重点实验室,南开大学化学学院高分子化学研究所,天津 300071;<sup>2</sup>天津市口腔医院牙体牙髓一科,南开大学医学院,天津 300041;<sup>3</sup>天津市口腔功能重建重点实验室,天津 300041)

**摘要:** 细菌生物被膜可诱导牙周组织产生慢性炎症,主要表现为牙周袋形成、牙槽骨吸收和牙齿松动等,严重影响人类的健康。临床治疗牙周炎主要采用机械洁牙/根面平整术、外科手术以及全身或局部施用抗菌药物等策略,但治疗效果不理想,易复发。重塑牙周菌群微环境是治疗牙周炎的一项重要措施。针对牙周治疗药物在牙周袋内滞留时间短,难以达到有效治疗效果这一问题,文章依据牙周组织结构特征和细菌感染的病理特征,以N-乙酰-D-甘露糖胺为益生元,PLGA-PEG-PLGA为载体,构建了重塑菌群稳态的温敏活性水凝胶。该活性水凝胶可适应牙周复杂的环境和不规则的形状,体外稳定释放长达8 d,延长了药物滞留时间。当N-乙酰-D-甘露糖胺的浓度为1 mol/L时,可有效促使多物种生物被膜有益菌的含量增加,高达94%,实现了菌群稳态的重塑,为细菌引起慢性炎症的治疗提供了新借鉴。

**关键词:** 温敏水凝胶, 牙周炎, 菌群调节, 控制释放

**中图分类号:** R78 **文献标志码:** A

### 1 前言

牙周炎是由菌群失调引起的慢性炎症性疾病,涉及牙周韧带、牙龈和牙槽骨等牙周软组织的破坏,是导致牙齿脱落的主要原因,影响全球近19%的成年人<sup>[1-2]</sup>。同时,牙周炎与糖尿病、阿尔茨海默症、心血管疾病、类风湿性关节炎、慢性肾脏疾病、癌症等全身性疾病密切相关<sup>[3-4]</sup>。为了清除牙菌斑,临床上常采用局部机械刮除术、根面平整等机械疗法<sup>[5]</sup>,但由于牙周袋深处的微生物难以接触以及牙齿解剖结构的复杂性,不仅很难清除病原体且具有高复发率<sup>[6]</sup>,还增加了牙龈萎缩和术后并发症的风险<sup>[7-8]</sup>。抗生素联合疗法虽能有效改善治疗效果,但抗生素的频繁使用和过量使用会不可避免地

诱发细菌耐药<sup>[8]</sup>。目前,临床疗法对超过30%的严重牙周炎患者无效<sup>[9]</sup>。牙周菌群稳态失衡造成局部慢性炎症,重塑与宿主和谐共生的菌群已成为新的突破口。因此,亟须开发一种重塑牙周菌群稳态以根治牙周炎的新策略。

益生菌和益生元是恢复与健康相关常驻微生物群稳态的重要手段。益生菌中,糖细菌可以使宿主细菌致病性下调<sup>[10]</sup>,牙本质链球菌对治疗牙周炎也有一定益处<sup>[11]</sup>,但益生菌难以定植限制了其治疗效果。益生元因可以选择性地刺激宿主体内有益菌的生长而成为调节牙周菌群另一重要的手段。硝酸盐可以抑制牙周袋中生物被膜生长和降低牙周炎相关物种水平<sup>[12]</sup>。N-乙酰-D-甘露糖胺和 $\beta$ -甲基-d-半乳糖苷是非常

\* 收稿日期:2024-04-19

基金项目:国家自然科学基金(基金号21975133);天津市自然科学基金(基金号23JCYBJC01480)。

作者简介:薛云(1998—),硕士研究生。

\*\*通信作者:张新歌,E-mail: zhangxinge@nankai.edu.cn; 王玉霞,E-mail:5020201804@nankai.edu.cn。

有前景的益生元, 然而由于牙周湿润和唾液的冲刷, 益生元难以在牙周滞留, 限制了其治疗效果。

本文以N-乙酰-D-甘露糖胺为益生元, 采用生物相容性好、可生物降解的PLGA-PEG-PLGA为载体, 构建了重塑菌群稳态温敏水凝胶。该水凝胶可适应牙周复杂的环境和不规则的形状, 并促使药物在炎症部位长期滞留, 提高药物的治疗效果。本研究通过调控牙周菌群稳态治疗牙周炎, 为慢性感染的有效治疗提供新的策略。

## 2 实验部分

### 2.1 仪器和试剂

试剂: PLGA<sub>1730</sub>-PEG<sub>1500</sub>-PLGA<sub>1730</sub> (LA: GA=75:25), 购自重庆渝德医药科技有限公司; N-乙酰-D-甘露糖胺环, 纯度为97%, 购自上海毕得医药科技股份有限公司; 引物, 由上海生物工程股份有限公司合成。

仪器: 实时荧光定量PCR仪, Bio-Rad, 美国; 洁净工作台, VS-840K-U, 苏净集团苏州安泰空气技术有限公司; 紫外-可见分光光度计, Cary 5000, 美国Varian公司; 扫描电子显微镜, JSM-7500F, 日本电子株式会社; 酶联免疫检测仪, 384 Plus, 美国Molecular Devices公司。

### 2.2 重塑菌群稳态温敏水凝胶的制备与表征

将PLGA-PEG-PLGA和N-乙酰-D-甘露糖胺分别溶解在磷酸盐缓冲盐水中, 配制成50%的PLGA-PEG-PLGA水溶液和2 mol/L N-乙酰-D-甘露糖胺的磷酸盐缓冲溶液。将50%的PLGA-PEG-PLGA水溶液与2 mol/L N-乙酰-D-甘露糖胺的磷酸盐缓冲溶液按照1:1的体积比进行涡旋混合, 得到重塑菌群稳态温敏水凝胶。将制得的凝胶样品迅速放到液氮中冷冻, 冷冻干燥后通过扫描电子显微镜观察其形貌。

### 2.3 温敏水凝胶溶胶-凝胶转变温度的测定

温敏水凝胶的溶胶-凝胶转变温度通过小瓶倒置法测定, 每步温度增量为1℃。测试步骤: 将0.5 mL水凝胶转移至2 mL小瓶中, 然后将装有样品的小瓶浸入指定温度的水浴中并平衡15 min。如果翻转小瓶后30 s内未观察到可见流动, 则样品被视为凝胶。

### 2.4 重塑菌群稳态温敏水凝胶药物释放评价

将0.3 mL水凝胶转移到3 mL小瓶(内径为14 mm)的底部并在37℃孵育以形成物理凝胶, 然后加入2 mL PBS (pH 7.4, 37℃)作为释放介质。将体外释放系统置于37℃的振荡水浴中, 固定振荡速率为50 r/min。在预定时间, 取1.5 mL释放介质测试其在212 nm处的吸光度, 补加相同量的新鲜缓冲液, 通过式(1)和式(2)计算累计释放量。

$$M_t = kt \quad (1)$$

$$\ln(1 - M_t/M_\infty) = -kt \quad (2)$$

式中:  $M_t$ 为 $t$ 时刻的累积释放量,  $M_\infty$ 为无限时刻药物的最大释放量,  $k$ 表示零级或一阶速率常数。速率常数 $k$ 受到化学成分、水凝胶基质的几何因素和水凝胶药物扩散率的影响。

### 2.5 牙周代表性细菌的培养

将牙龈卟啉单胞菌(*P. gingivalis*, ATCC33277)、具核梭杆菌(*F. nucleatum*, ATCC 10953)、血链球菌(*S. sang*, ATCC 10556)、小韦荣氏球菌(*V. parv*, ATCC 10790)和口腔链球菌(*S. orail*, ATCC 55229)在含有1 μg/mL维生素K<sub>1</sub>、5 μg/mL氯化血红素和5%无菌脱纤维羊血的BHI血平板中培养过夜, 其中*P. gingivalis*、*F. nucleatum*和*V. parv*在37℃、厌氧条件下培养, *S. sang*和*S. orail*在37℃、5% CO<sub>2</sub>下培养。从血琼脂平板上收集细菌, 转移至10 mL含有1 μg/mL维生素K<sub>1</sub>和5 μg/mL氯化血红素的改良BHI血平板中, 在厌氧条件下或5% CO<sub>2</sub>中于37℃孵育过夜。

### 2.6 重塑菌群稳态温敏水凝胶调控多物种生物被膜

用新鲜改良BHI培养基将5种过夜孵育的菌液在600 nm处的紫外吸收值调节至1.4, 然后将250 μL各菌种的菌液添加到含有100 mL改良BHI培养基的生物反应器中, 用HCl和NaOH溶液调节pH值至6.7, 于37℃、厌氧条件下培养7 d, 每24 h更换50 mL新鲜改良BHI培养基。从恒化器中取出培养物后, 用新鲜改良BHI培养基按1:10稀释。将稀释后的培养物以2 mL/孔接种到24孔板中, 在37℃、厌氧条件下孵育24 h。后弃去培养基, 每孔加入500 μL水凝胶作用12 h, 弃掉水凝胶, 用PBS洗涤3次, 与改良BHI培养基共孵育。连续处理7 d, 用胰酶消化生物被膜30 min, 收取细菌并采用天根细菌

基因组DNA提取试剂盒提取DNA,通过实时荧光定量PCR仪分析各物种的组成,以第1天的细菌组成为参比,运用16S进行归一化处理。使用的引物序列如表1所示。

表1 定量PCR引物序列.

Table 1 Quantitative PCR primer sequence.

细菌/内参	引物名称	引物序列
<i>P. gingivalis</i>	上游	AGGCAGCTTGCCATACTGCG
	下游	ACTGTTAGTAACTACCGATGT
<i>F. nucleatum</i>	上游	GCAGCTGGTTTGTCTTAGGA
	下游	GCATAAAACCTCCACCACCTAGA
<i>V. parv</i>	上游	TGCTAATACCGCATAACGATCTAACC
	下游	GCTTATAAATAGAGGCCACCTTTCA
<i>S. orail</i>	上游	ACAACCTGAAACCTTTCATCTGG
	下游	CGGTCGCATCTGTACGGTAA
<i>S. sang</i>	上游	AGTTGCCATCATTGAGTTG
	下游	GTACCAGCCATTGTAACAC
16S	上游	AGAGTTTGTATCCTGGCTC
	下游	TGCTGCCTCCCGTAGGAGT

## 2.7 细胞毒性分析

将牙龈上皮细胞置于含10%胎牛血清(v/v)、1%青链霉素(v/v)的高糖DMEM培养基中,在37℃的CO<sub>2</sub>培养箱中培养。将稀释后的细胞加入96孔板中,培养12h后,将细胞与含有不同浓度N-乙酰-D-甘露糖胺的重塑菌群稳态水凝胶提取物(0.25、0.50、0.75、1.00、1.50和2.00 mol/L)共培养24h。弃去上清液,用PBS洗涤3次,后加入10 μL细胞计数试剂-8溶液,在37℃下孵育1h,测量其在490 nm处的吸光度,利用式(3)评价细胞活力。

$$V_{\text{cell}} = \frac{A - A_0}{A_C - A_0} \times 100\% \quad (3)$$

式中:  $A_0$ 为空白组的吸光度,  $A$ 为处理过的样品细胞吸光度,  $A_C$ 为对照组细胞的吸光度。每个样品设置4个平行孔,结果以“平均值±标准差”表示。

## 2.8 溶血性评价

以新鲜血液为样品进行溶血性实验。将新鲜血液离心5 min,弃去上清液,收集红细胞,用PBS洗涤3次,然后分散在PBS中保存。随后,将0.5 mL含有不同浓度N-乙酰-D-甘露糖胺的重塑菌群稳态水凝胶提取物(0.25、0.50、0.75、1.00、1.50和2.00 mol/L)分别与0.5 mL红

细胞(2%)悬浮液混合。混合溶液在37℃下培养1h,离心取上清液,使用酶联免疫检测仪测定上清液在576 nm处的吸光度。阳性对照为1% Triton X-100溶液,阴性对照为PBS,溶血率计算公式为:

$$R = \frac{A_{\text{sample}} - A_{\text{PBS}}}{A_{\text{TritonX-100}} - A_{\text{PBS}}} \times 100\% \quad (4)$$

式中:  $A_{\text{sample}}$ 为样品处理后的红细胞吸光度,  $A_{\text{PBS}}$ 为阴性对照组红细胞吸光度,  $A_{\text{Triton X-100}}$ 为阳性对照组红细胞吸光度。每个实验进行4次平行实验,结果以“平均值±标准差”表示。

## 3 结果与讨论

### 3.1 重塑菌群稳态温敏水凝胶的合成与表征

可注射聚合物水凝胶因具有良好的生物相容性、易于给药和微创治疗而被广泛用作持续递送多种药物的载体。可注射温敏水凝胶在室温或低温下呈现出自由流动的溶胶状态,可以完全填充不规则或微小形状的牙周病变组织,最大限度地减少侵入性手术;随着温度的升高,其变成半固体物理水凝胶,可抵抗唾液的流动冲刷,延长药物滞留时间,提高药物疗效。重塑菌群稳态温敏水凝胶在室温下呈半透明和略黏稠的溶胶态。当温度升高到36℃时发生溶胶-凝胶转变,并在5 min内形成凝胶(图1(A)),接近人体生理温度的相转变温度为其在体内的应用创造了条件。通过扫描电子显微镜对冷冻干燥后的重塑菌群稳态温敏水凝胶的形貌进行观察,该水凝胶呈现多孔结构(图1(B)),平均孔径为6.42 μm(图1(C)),便于药物的装载和输送。

### 3.2 重塑菌群稳态温敏水凝胶的体外药物释放性能

延长药物的滞留时间、维持药物在病灶的有效浓度对于疾病的控制具有重要意义。本文运用紫外-可见分光光度计评价了重塑菌群稳态温敏水凝胶的药物释放行为。首先,测试N-乙酰-D-甘露糖胺的紫外可见吸收光谱。如图2(A)所示, N-乙酰-D-甘露糖胺在212 nm处有1个吸收峰,可根据释放液在212 nm处的吸光度计算N-乙酰-D-甘露糖胺的累计释放量。如图2(B)所示,活性水凝胶释放N-乙酰-D-甘露糖胺可长达8 d,累计释放量高达73.53%。进一步对释放数据通过Higuchi方程进行拟合,得到 $R^2 > 0.98$ ,表

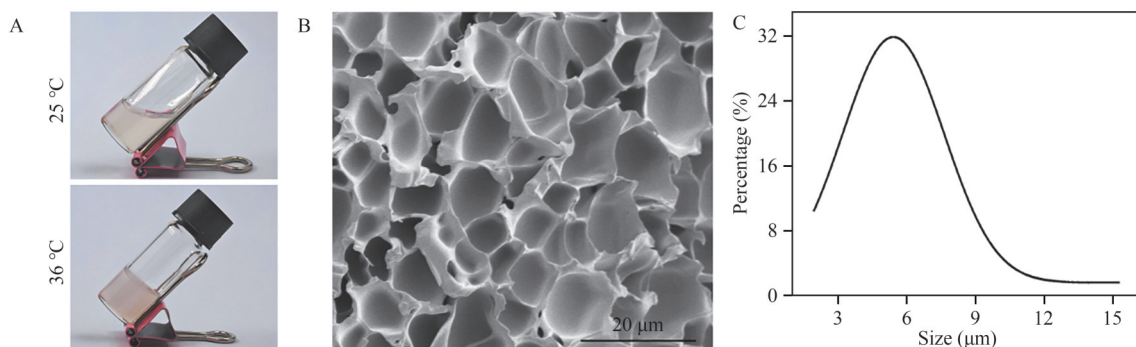


图1 (A) 重塑菌群稳态水凝胶在不同温度下的图像; (B) 重塑菌群稳态水凝胶的SEM图像; (C) 重塑菌群稳态水凝胶的孔径分布图。

Figure 1 (A) Images of remodelled microbiota stable hydrogel at different temperatures; (B) SEM images of reshaped stable microbial hydrogel; (C) Pore size distribution map of remodelled microbiota stable hydrogel.

明所有释放数据与Higuchi方程可以很好地匹配, 揭示N-乙酰-D-甘露糖胺通过扩散机制从水凝胶中释放。将释放曲线中均匀释放的数据进行线性拟合, 得到斜率为0.2330, 说明释放为

接近零级释放的慢一级释放, 可以满足临床应用的要求。上述结果表明, 制备的水凝胶制剂具有良好的药物控释能力, 延长了药物滞留时间, 在治疗牙周炎方面显示出巨大的潜力。

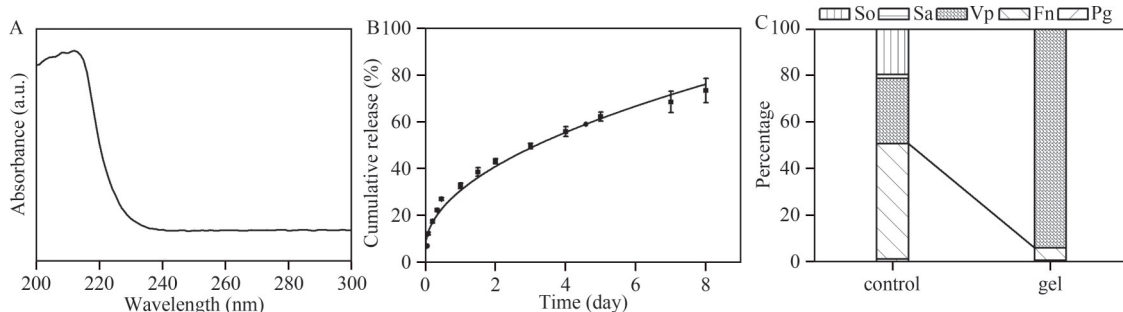


图2 (A) N-乙酰-D-甘露糖胺紫外可见吸收光谱; (B) 重塑菌群稳态水凝胶的释放曲线; (C) 重塑菌群稳态水凝胶对细菌生物被膜组成的调节图像。

Figure 2 (A) UV visible absorption spectrum of N-acetyl-D-mannosamine; (B) Reshaping the release curve of stable hydrogel of flora; (C) Reshape the regulatory image of the steady state hydrogel of the flora on the composition of bacterial biofilm.

### 3.3 重塑菌群稳态温敏水凝胶调节多物种生物被膜

牙周龈下菌群失调是导致牙周炎的始动因素, 菌群失调引起宿主生态失衡, 进而造成牙周组织的破坏和骨流失。目前临床常用的机械疗法高度依赖操作者的技术水平。因此, 重塑与宿主和谐共生的牙周菌群稳态是根治牙周炎的重要突破口。本文设计了活性温敏水凝胶重塑牙周菌群微环境, 以延长药物滞留时间, 提高疗效。为了考察活性温敏水凝胶重塑牙周菌群的效果, 选择了5种牙周代表性细菌探究了水凝胶制剂对体外多物种生物被膜的影响。以*P. gingivalis*和*F. nucleatum*为代表性致病菌, 以*V. parv*、*S. sang*和*S. orail*为代表性有益共生细菌,

以PBS组为对照, 运用实时荧光定量PCR分析了生物被膜的细菌组成。研究结果显示, 对照组中有益菌的比例仅为49%, 而通过活性温敏水凝胶处理后, 有益菌的比例高达94% (图2(C))。其中, *V. parv*的比例增大, *P. gingivalis*和*F. nucleatum*的比例显著降低。该结果证实温敏活性水凝胶制剂可以通过促进有益菌的增殖抑制致病菌的生长, 实现牙周菌群稳态的重塑。

### 3.4 重塑菌群稳态温敏水凝胶的生物相容性

生物相容性是生物组织和血液直接接触的生物材料的基本特征, 本文通过细胞毒性和溶血实验评估了重塑菌群稳态温敏水凝胶的体外生物相容性。将牙龈上皮细胞与不同浓度凝

胶提取物共培养 24 h 后, 通过 CCK-8 分析细胞毒性。随着 N-乙酰-D-甘露糖胺浓度的增大, 细胞活力逐渐降低。当 N-乙酰-D-甘露糖胺浓度 < 1 mol/L 时, 细胞活力 > 80%, 说明材料具有较低的细胞毒性 (图 3(A))。通过体外溶血实验进一步评价水凝胶的血液相容性。如图 3(B) 所示, 当 N-乙酰-D-甘露糖胺浓度 < 2 mol/L 时, 水凝胶溶血率 < 2%, 表明材料没有溶血风险, 具

有良好的血液相容性。通过细胞毒性和溶血分析, 表明重塑菌群稳态的温敏水凝胶具有良好的生物安全性。Zhu 等<sup>[13]</sup>通过将 PLGA-PEG-PLGA 凝胶注射到皮下, 观察到其在约 42 d 内逐渐降解, 表现出理想的生物可降解性能。综上所述, 重塑菌群稳态温敏水凝胶具有理想的生物相容性和生物可降解性, 能够在后续进行体内治疗。

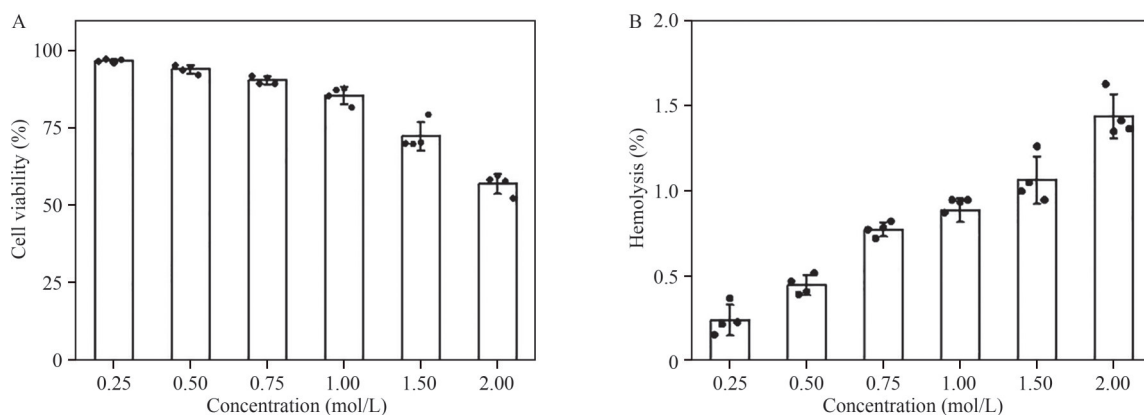


图3 (A) 重塑菌群稳态水凝胶的细胞毒性; (B) 重塑菌群稳态水凝胶的血液相容性。

Figure 3 (A) Cytotoxicity of the stable hydrogel reshaping the flora; (B) Remodeling the blood compatibility of the microbiota stable hydrogel.

## 4 结论

本文构建了一种可重塑牙周菌群稳态的温敏水凝胶制剂, 该制剂具有生物相容性好、可生物降解、可控释放药物等特点, 可通过

有效促进有益菌增殖、抑制致病菌生长来重塑牙周菌群稳态, 控制炎症的发展。菌群稳态调控作为一种有潜力根治牙周炎的方法, 为由菌群失调导致的慢性疾病提供了一种新的治疗策略。

## 参考文献

- 1 Lauretis D A, Øvrebø Ø, Romandini M, et al. From basic science to clinical practice: A review of current periodontal/mucogingival regenerative biomaterials [J]. *Advanced Science*, **2024**, 11(17): 2308848.
- 2 Liu A, Hayashi M, Ohsugi Y, et al. The IL-33/ST2 axis is protective against acute inflammation during the course of periodontitis [J]. *Nature Communications*, **2024**, 15(1): 2707.
- 3 Huang H, Pan W, Wang Y, et al. Nanoparticulate cell-free DNA scavenger for treating inflammatory bone loss in periodontitis [J]. *Nature Communications*, **2022**, 13(1): 5925.
- 4 Sun X, Sun J, Sun Y, et al. Oxygen self-sufficient nanoplatform for enhanced and selective antibacterial photodynamic therapy against anaerobe-induced periodontal disease [J]. *Advanced Functional Materials*, **2021**, 31(20): 2101040.
- 5 Tan X, Liu S, Hu X, et al. Near-infrared-enhanced dual enzyme-mimicking Ag-TiO<sub>2-x</sub>@alginate microspheres with antibactericidal and oxygeneration abilities to treat periodontitis [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2023**, 15(1): 391-406.
- 6 Bai B, Gu C, Lu X, et al. Polydopamine functionalized mesoporous silica as ROS-sensitive drug delivery vehicles for periodontitis treatment by modulating macrophage polarization [J]. *Nano Research*, **2021**, 14(12): 4577-4583.
- 7 Dong Z, Lin Y, Xu S, et al. NIR-triggered tea polyphenol-modified gold nanoparticles-loaded hydrogel treats

- periodontitis by inhibiting bacteria and inducing bone regeneration [J]. *Materials & Design*, **2022**, 225: 111487.
- 8 Hu D, Zhang C, Sun C, et al. Carvacrol combined with NIR light-responsive nano-drug delivery system with specific anti-bacteria, anti-inflammation, and immunomodulation for periodontitis [J]. *Nano Research*, **2023**, 16(5): 7199-7215.
  - 9 Shen Z, Kuang S, Zhang Y, et al. Chitosan hydrogel incorporated with dental pulp stem cell-derived exosomes alleviates periodontitis in mice via a macrophage-dependent mechanism [J]. *Bioactive Materials*, **2020**, 5(4): 1113-1126.
  - 10 Chipashvili O, Utter D R, Bedree J K, et al. Episymbiotic saccharibacteria suppresses gingival inflammation and bone loss in mice through host bacterial modulation [J]. *Cell Host & Microbe*, **2021**, 29(11): 1649-1662.
  - 11 Esteban-Fernández A, Ferrer M D, Zorraquín-Peña I, et al. In vitro beneficial effects of *Streptococcus dentisani* as potential oral probiotic for periodontal diseases [J]. *Journal of Periodontology*, **2019**, 90(11): 1346-1355.
  - 12 Mazurel D, Carda-Diéguez M, Langenburg T, et al. Nitrate and a nitrate-reducing *rothia aeria* strain as potential prebiotic or synbiotic treatments for periodontitis [J]. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, **2023**, 9(1): 40.
  - 13 Zhu J, Wei R, Hu G, et al. Development of injectable thermosensitive nanocomposite hydrogel for ratiometric drug delivery to treat drug resistant chondrosarcoma in vivo [J]. *Small*, **2024**:2310340.

## Research paper

## Thermosensitive Hydrogel Releases Prebiotics for Remodeling Periodontal Flora Homeostasis

XUE Yun<sup>1</sup>, WANG Yu-xia<sup>2,3\*</sup>, ZHANG Xin-ge<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Key Laboratory of Function Polymer Materials, Ministry of Education, Institute of Polymer Chemistry, College of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China; <sup>2</sup>Department of Cariology and Endodontics, Tianjin Stomatological Hospital, School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300041, China; <sup>3</sup>Tianjin Key Laboratory of Oral Function Reconstruction, Tianjin 300041, China)

**Abstract** Bacterial biofilms trigger chronic inflammation in periodontal tissues, primarily characterized by periodontal pocket formation, alveolar bone resorption, and tooth mobility, significantly impacting human health. Clinical treatment strategies for periodontitis mainly involve mechanical scaling/root planning, surgical procedures, and systemic or localized delivery of antimicrobial agents. However, these methods have unsatisfactory effects, leading to relapse of periodontitis. Remodeling the periodontal flora microenvironment is crucial for effective periodontitis management. This study aims to overcome the challenge posed by the brief retention time of drugs in periodontal pockets, which impedes efficacy. Leveraging the characteristics of periodontal tissue structure and bacterial infection pathology, we develop a thermosensitive active hydrogel to remodel bacterial colony homeostasis. N-acetyl-D-mannosamine serves as a probiotic, while PLGA-PEG-PLGA acts as a carrier. The active hydrogel adapts to the intricate periodontium environment, releasing the drug steadily for up to 8 days *in vitro*, substantially extending drug retention periods. When the concentration of N-acetyl-D-mannosamine is 1 mol/L, the active hydrogel modulated the proportion of beneficial bacteria in multi-species biofilm to 94%, showcasing remarkable remodeling of flora homeostasis.

**Keywords** Thermosensitive hydrogel, Periodontitis, Flora regulation, Controlled release

\* Corresponding author: ZHANG Xin-ge, E-mail: zhangxingge@nankai.edu.cn; WANG Yu-xia, E-mail: 5020201804@nankai.edu.cn.