

金纳米颗粒在牙周病预防及治疗中的研究进展

田 密, 高 尚, 周 珊, 王晓峰, 刘 杰
(哈尔滨医科大学附属第二医院 口腔科, 黑龙江 哈尔滨, 150000)

摘 要: 牙周病治疗的主要目标是修复损伤组织以及控制疾病传播。目前, 牙周病的传统临床治疗效果均有限。金纳米颗粒(Au NPs)具有独特的光学性质、良好的生物相容性、易于合成和功能化等优点, 已成为临床上实现生物成像、药物输送、疾病诊断和治疗的有前景的纳米材料。本文就金纳米在牙周疾病预防及治疗中的应用进行综述, 以为牙周病的预防以及治疗提供新的方向。

关键词: 金纳米; 牙周病; 成骨; 抑菌; 组织工程

中图分类号: R 318.08; R 784.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)09-123-05 DOI: 10.7619/jcmp.20210627

Research progress of gold nanoparticles in prevention and treatment of periodontal disease

TIAN Mi, GAO Shang, ZHOU Shan, WANG Xiaofeng, LIU Jie
(Department of Stomatology, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150000)

Abstract: The main goals of treatment for periodontal disease are to repair damaged tissue and control the spread of the disease. At present, the effect of traditional clinical treatment of periodontal disease is limited. Gold nanoparticles (Au NPs) have been a promising nanomaterial for clinical application in biological imaging, drug delivery, disease diagnosis and treatment due to their unique optical properties, good biocompatibility, easy synthesis and functionalization. In this paper, the application of gold nanometer in the prevention and treatment of periodontal disease was reviewed, in order to provide a new direction for the prevention and treatment of periodontal disease.

Key words: gold nanoparticles; periodontal disease; osteogenesis; bacteriostat; tissue engineering

纳米技术是一种工程化的功能系统, 通过调节不同的原子结构从而使纳米材料具有新特性和新用途^[1-3]。纳米粒子表现出更大的表面积与体积之比, 具有棒形或球形等优异外形, 可广泛应用于口腔科领域。金属纳米粒子, 如金、钯、铂等, 由于其良好的机械、化学和光学性质而被广泛使用^[4-5], 其中金纳米颗粒(Au NPs)具有独特的光学性质、良好的生物相容性、易于合成和功能化等优点, 已在生物成像、药物输送、疾病的诊断和治疗中表现出良好的应用前景^[6]。金纳米具有药物输送、抗菌、成骨等作用, 可以作为一种新兴的牙周疾病预防和治疗的手段。本文对金纳米的抗菌及成骨的机制进行阐明, 并综述其在牙周病预防与治疗中的应用进展。

1 Au NPs 可以促进牙槽骨的形成

1.1 Au NPs 促进牙槽骨形成

牙周治疗的最终目标是实现牙周组织再生, 其中牙周骨组织再生是至关重要的部分^[7]。Au NPs 可以参与骨形成的机制主要有以下假说。

Au NPs 促进牙槽骨的形成机制之一是通过参与细胞自噬过程。包括 Au NPs 在内的纳米颗粒是一类新型的自噬调节剂, 研究^[8-9]表明自噬在间充质干细胞和成骨细胞的成骨分化中起重要作用。人类间充质干细胞的成骨分化需要早期诱导自噬, 遗传或药理自噬抑制作用均会阻止成骨过程^[10]。PANTOVIC A 等^[10]报道, RNA 干扰技术沉默自噬必需的微管关联蛋白(LC3 β)以及

使用自噬的药理学抑制剂均抑制了间充质干细胞向成骨细胞的分化。KIM I R 等^[11]表明用小干扰 RNA (siRNA) 敲除自噬相关基因, 包括人自噬基因 7 (Atg7) 或程序性死亡受体-1 基因 (Beclin1) 会导致成骨细胞矿化作用显著降低, 且自噬相关基因 5 (Atg5) 的缺失会导致体内骨形成减少。在另一项研究^[12]中, 自噬小体复合物 (FIP 200) 必需成分的缺失导致自噬不足, 从而导致骨形成和矿化的减少。上述研究提示自噬可能是 Au NPs 介导的成骨分化的潜在机制。ZHANG Y H 等^[13]通过金纳米促进与自噬有关的微管关联蛋白轻链 3 (LC3)、Beclin1 基因和微管关联蛋白-Ⅱ (LC3-Ⅱ) 蛋白的表达, 以及消耗自噬过程所需要的底物 P62 蛋白, 并且进一步通过自噬不同阶段的抑制剂 3-甲基腺嘌呤 (3-MA) 和氯喹 (CQ) 探讨自噬对成骨过程的影响, 结果表明金纳米可通过自噬来促进牙周膜细胞分化成为牙槽骨。

Au NPs 参与 Wnt/ β -catenin 信号通路。干细胞的增殖和生长是形成组织并最终分化为生物所需细胞的前提。Wnt/ β -catenin 信号对于调节胚胎发育和细胞增殖以及细胞分化的过程至关重要^[14]。LI C 等^[15]研究表明, 细胞外的 Au NPs 可以促进 Wnt/ β -catenin 信号通路, 增加低密度脂蛋白相关蛋白 5 (LRP5) 分泌增加, 促进细胞外因子 (Wnt) 和卷曲蛋白的聚集并作用于细胞质中的 β -连环蛋白 (β -catenin)。磷酸化的 β -catenin 去磷酸化, 然后转移到细胞核中, 促进了与牙周膜干细胞增殖相关基因, 如 MYC、CCND1、AXIN2、POU5F1 基因的表达水平增加, 从而促进了牙周膜干细胞增殖。

研究表明 Au NPs 通过 p38 MAPK 途径促进间充质干细胞成骨分化。YI C 等^[16]研究表明, Au NPs 诱导增强的成骨转录谱, 减弱成脂转录谱, 促进间充质干细胞向成骨细胞分化。Au NPs 通过与细胞膜相互作用并与细胞质中的蛋白相结合, 从而引起机械扩散, 诱导间充质干细胞分化成骨相关蛋白酶原, 活化成骨细胞。

干细胞成骨是许多因素相互作用的复杂过程, Au NPs 可通过几种经典路径成骨, 但成骨机制还尚未阐明, 还需深入研究, 以为牙周组织工程的发展提供更多的依据。

1.2 Au NPs 可以改善牙周组织的炎症环境

在牙周炎的病理过程中, 驻留在牙根表面的微生物感染的初始反应激活先天免疫系统, 释放

细胞因子和其他介质, 使炎症在牙周组织中的传播, 继而驱动牙周炎的骨丢失和结缔组织破坏^[17]。在免疫系统中, 由于巨噬细胞在宿主抵抗微生物的第一道防线中起重要作用, 并且是破坏性细胞因子的主要来源之一, 因此发现巨噬细胞可通过改变其表型来参与牙周骨损伤的修复^[18-19]。研究^[19]表明, M2 巨噬细胞的诱导可以预防小鼠牙周炎模型中的骨质流失, 这表明巨噬细胞的极化在牙周炎进展中起关键作用。已知 M1 和 M2 巨噬细胞亚群的特征是分泌不同的细胞因子, 并在免疫系统中发挥不同的作用。M1 巨噬细胞通过产生肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 等炎性因子来防御病原体的侵袭, 而 M2 巨噬细胞则通过分泌白细胞介素-10 (IL-10) 和肿瘤坏死因子- β (TGF- β) 等细胞因子来发挥抗炎作用, 具有组织修复和伤口愈合的血管生成作用^[20]。此外, 巨噬细胞能够分泌 BMP-2 并直接介导成骨过程^[21]。因此, 巨噬细胞的行为可能会影响牙周组织损伤和再生过程。

SUMBAYEV V V 等^[22]观察到脂多糖 (LPS) 可以诱导巨噬细胞极化为促炎性 M1 表型, 并增加炎性因子的分泌, 从而构建炎性微环境。在此过程中, Au NPs (尤其是 45 nm Au NPs) 通过抑制 M1 表型极化并促进其向 M2 表型转换, 发挥消炎作用。因此, 45 nm Au NPs 具有免疫调节作用, 可改善炎症状态。但目前有关 Au NPs 对炎症影响的相关研究得出的结论并不一致。研究^[18]表明 Au NPs 可以减弱 LPS 或白细胞介素-1 β (IL-1 β) 的炎症作用。另一些研究^[23-24]显示, Au NPs 对巨噬细胞的炎症反应没有影响, 甚至无上调作用。分析差异原因可能是 Au NPs 的表面修饰、浓度和大小的差异所致, 这些特征的微小变化可能会导致 Au NPs 的性质产生较大差异^[25]。TSAI C Y 等^[23]认为 45 nm Au NPs 是调节巨噬细胞参与炎症反应的最佳粒径, 参与巨噬细胞的表型转换和细胞因子的分泌, 为组织再生产生有利的巨噬细胞相关免疫微环境。但在长期的炎症环境中, 单纯的金纳米不能长期促进骨组织的形成, ZHOU J 等^[26]研究 Au NPs 和人 β -防御素 3 (hBD3) 协同作用对炎症下牙周膜成骨的作用, 结果表明 hBD3 结合 Au NPs 可激活 Wnt/ β -catenin 信号传导途径, 并在长期炎症微环境中促进牙周膜间充质干细胞的成骨分化。

Au NPs 虽然可以改善牙周的炎症环境,促进牙周膜干细胞成骨,但长期的炎症环境会导致成骨作用减弱,还需更多的研究探索 Au NPs 是否可以协同其他物质增强牙周膜干细胞的成骨效果。

1.3 Au NPs 促进成骨的影响因素

离体研究^[27-28]表明,特定粒径和浓度的 Au NPs 可促进细胞增殖,且 Au NPs 的细胞毒性是大小依赖性、浓度依赖性和时间依赖性效应^[28]。Au NPs 的促成骨作用取决于其性质,尤其是纳米颗粒的大小。LI J 等^[29]比较了 40、70 和 110 nm Au NPs 的促成骨作用,发现 40 和 70 nm Au NPs 更有效。在另一项研究^[30]中也获得了相似的结果,其中 30 和 50 nm Au NPs 的成骨作用优于 15 nm 和 75、100 nm Au NPs。但 ZHANG D W 等^[31]观察到 20 nm Au NPs 对原代成骨细胞的成骨作用优于 40 nm Au NPs。KIBAR H 等^[32]研究了各种直径的金纳米粒(GNP)对牙周膜祖细胞(PDLF)成骨分化的影响。这项研究比较了 5、13 和 45 nm 3 种不同大小 Au NPs 的成骨特性,结果为 Au NPs 促进了成骨分化的大小依赖性。因此,具有特定大小的 Au NPs 可能是牙周再生的良好材料。

2 Au NPs 可抑制细菌的生长和繁殖

2.1 Au NPs 的抗菌机制

金属纳米颗粒是重要的纳米材料,具有出色的理化、光热、磁和电性能^[33-34],其被作为有效的抗菌剂,用于细菌感染的检测、诊断和治疗中^[34-36]。Au NPs 的抗菌作用很大程度上取决于其大小、形状、表面化学性质及其结构的固有组成部分^[35-36]。由于 Au NPs 的作用独立于活性氧(ROS),因此对哺乳动物细胞的毒性作用较小^[37],多种机制的抗药途径使耐药性不易产生,并增强了抗生物膜的作用。抗菌策略不能局限于单一途径,应同时根据微生物在其生态系统中的生存状态采用多种抗菌途径^[38],故未来需针对 Au NPs 的不同抗菌途径进行深入研究,以加深对其抗菌效果的认识。

2.2 Au NPs 作为药物载体应用临床

牙周炎是最常见的慢性口腔感染性疾病之一,由牙周病细菌引起,常导致牙周袋的形成以及牙齿周围支撑组织的破坏,甚至会使牙齿松动和脱落^[39-41]。通常需要洁治、刮治进行机械清除,但要彻底清除牙周袋底部和牙根分叉区域的牙周

病原菌仍然具有难度^[42],临床常联合抗生素共同治疗牙周炎。然而,正常菌群的破坏和维持局部治疗的浓度限制了抗生素的使用^[43],且抗生素过度使用会导致耐药菌的出现,使治疗无效,而纳米粒子可以充当药物的载体,将药物浓缩在其表面或特异性地攻击生物学目标。

介孔二氧化硅(MSN)作为药物载体已受到广泛关注。由于有序的孔和较高的表面积比,MSN 可承载抗生素的较高负荷并实现持续释放药物^[44-45]。在 MSN 的表面应用纳米阀和聚合物,可保护加载在孔中的抗生素并靶向病变部位,但当加载到 MSN 上的抗生素浓度降低到最低有效浓度以下时,龈下病原体会恢复增殖,导致感染复发。LIN J 等^[46]设计了 1 种将介孔二氧化硅涂层的 Au NPs(Au NBPs@ SiO₂)与甲基丙烯酸明胶(GelMA)混合而成的混合水凝胶(GelMA-Au NBPs@ SiO₂)。该凝胶具有良好的生物相容性,能够在近红外光照射下实现抗生素药物的释放,并延长药物在牙周袋中的保留时间,长期控制牙齿表面的细菌繁殖。通过抗生素和光热处理,该生物材料对牙龈卟啉单胞菌的抗菌作用可以提高到 90%。GelMA-Au NBPs@ SiO₂ 水凝胶具有细胞毒性成分小、细菌耐药性低、外部可控性和广谱杀菌性等优点,表现出彻底治疗顽固性牙周炎的潜力。

3 金纳米簇(AuNCs)在牙周病预防中的应用

牙龈卟啉单胞菌是一种糖酵解革兰氏阴性的口腔致病性厌氧菌,影响口腔和全身健康,是导致牙周病的主要感染细菌。牙龈卟啉单胞菌产生的主要毒力因子为 Gingipain,用广谱抗生素治疗极少能根除牙龈卟啉单胞菌并可能导致耐药。ZHANG M 等^[47]通过 AuNCs 在其表面上的静电自组装,开发了具有稳定抗菌涂层的表面改性的无托槽隐形矫治器,并作为牙龈卟啉单胞菌感染患者的长期药物输送系统,与传统的口服给药相比,长期佩戴的可移动式抗菌装置可保持药物的连续供应,维持治疗效率,避免因依从性或药效动力学差而产生的耐药性。XIE Y 等^[48]开发了脱氧核糖核酸酶(DNase)功能化的 AuNCs(DNase-AuNCs),其能够杀死革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌,特别是分散周围的生物膜。DNase 可以分解细胞外聚合物基质,使无防御的细菌在 808 nm

激光照射下,通过 DNase-AuNCs 暴露于光热疗法 (PTT) 和光动力疗法 (PDT) 中而被降解。PDT 和 PTT 组合可以有效去除生物膜,分散率高达 80%,并可杀死约 90% 的细菌。DNase-AuNCs 作为细菌生物膜涂层用于无托槽隐形矫治器的表面,在消灭细菌生物膜、预防牙周病的进展上表现出良好的应用情景。

4 小结及展望

牙周炎是一种由菌斑聚集引起的炎症性疾病,如不加以控制会造成牙龈附着丧失,形成牙周袋,吸收牙槽骨,最终导致牙齿松动,甚至脱落。细菌的耐药性、药物的持续输送以及牙槽骨的成骨能力是影响牙周炎治疗效果的难点。Au NPs 具有消除病原细菌和促进牙周间充质干细胞成骨的能力,可作为一种新兴的牙周病治疗材料。虽然 Au NPs 的杀菌作用有限,但可作为药物载体辅助药物的递送,并且可与 DNase 静电组装,功能化的 Au NPs 具有可联合激光消灭生物膜内细菌的作用,提高了抑菌能力。除具杀菌作用, Au NPs 还参与损伤牙槽骨的修复过程,长期的炎症环境会影响 Au NPs 对牙槽骨的修复效果,需协同 hBD3 改善牙周袋内炎症微环境。Au NPs 具有药物载体所需的安全性和可修饰特性,故其可作为辅助牙周病治疗的一种安全载体或药物。Au NPs 的大小和浓度会对其作用效果造成影响,所以仍需深入研究 Au NPs 在牙周治疗与预防中的适宜大小和浓度。

参考文献

- [1] GORAIN B, CHOUDHURY H, NAIR A B, *et al.* Theranostic application of nanoemulsions in chemotherapy [J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25(7): 1174–1188.
- [2] SINGH S, ALROBAIAN M M, MOLUGULU N, *et al.* Pyramid-shaped PEG-PCL-PEG polymeric-based model systems for site-specific drug delivery of vancomycin with enhance antibacterial efficacy [J]. *ACS Omega*, 2020, 5(21): 11935–11945.
- [3] KIM J W, MOON H M, BENAMARA M, *et al.* Aqueous-phase synthesis of monodisperse plasmonic gold nanocrystals using shortened single-walled carbon nanotubes [J]. *Chem Commun: Camb*, 2010, 46(38): 7142–7144.
- [4] DURÁN N, NAKAZATO G, SEABRA A B. Antimicrobial activity of biogenic silver nanoparticles, and silver chloride nanoparticles: an overview and comments [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2016, 100(15): 6555–6570.
- [5] ZHU J Y, WANG G Y, ALVES C S, *et al.* Multifunctional dendrimer-entrapped gold nanoparticles conjugated with doxorubicin for pH-responsive drug delivery and targeted computed tomography imaging [J]. *Langmuir*, 2018, 34(41): 12428–12435.
- [6] GNANAKANI P E, SANTHANAM P, PREMKUMAR K, *et al.* Nannochloropsis extract-mediated synthesis of biogenic silver nanoparticles, characterization and in vitro assessment of antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activities [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2019, 20(8): 2353–2364.
- [7] LARSSON L, DECKER A M, NIBALI L, *et al.* Regenerative medicine for periodontal and peri-implant diseases [J]. *J Dent Res*, 2016, 95(3): 255–266.
- [8] LI Y, GUO T, ZHANG Z, *et al.* Autophagy modulates cell mineralization on fluorapatite-modified scaffolds [J]. *J Dent Res*, 2016, 95(6): 650–656.
- [9] NOLLET M, SANTUCCI-DARMANIN S, BREUIL V, *et al.* Autophagy in osteoblasts is involved in mineralization and bone homeostasis [J]. *Autophagy*, 2014, 10(11): 1965–1977.
- [10] PANTOVIC A, KRSTIC A, JANJETOVIC K, *et al.* Coordinated time-dependent modulation of AMPK/Akt/mTOR signaling and autophagy controls osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells [J]. *Bone*, 2013, 52(1): 524–531.
- [11] KIM I R, KIM S E, BAEK H S, *et al.* The role of kaempferol-induced autophagy on differentiation and mineralization of osteoblastic MC3T3-E1 cells [J]. *Bmc Complementary & Alternative Medicine*, 2016, 16(1): 333.
- [12] LIU F, FANG F, YUAN H, *et al.* Suppression of autophagy by FIP200 deletion leads to osteopenia in mice through the inhibition of osteoblast terminal differentiation [J]. *J Bone Miner Res*, 2013, 28(11): 2414–2430.
- [13] ZHANG Y H, WANG P, WANG Y X, *et al.* Gold nanoparticles promote the bone regeneration of periodontal ligament stem cell sheets through activation of autophagy [J]. *Int J Nanomed*, 2021, 16: 61–73.
- [14] NUSSE R, CLEVERS H. Wnt/ β -catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities [J]. *Cell*, 2017, 169(6): 985–999.
- [15] LI C, LI Z Q, ZHANG Y, *et al.* The role of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in the proliferation of gold nanoparticle-treated human periodontal ligament stem cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 214.
- [16] YI C, LIU D, FONG C C, *et al.* Gold nanoparticles promote osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells through p38 MAPK pathway [J]. *ACS Nano*, 2010, 4(11): 6439–6448.
- [17] MURAKAMI T. Understanding and treatment strategy of the pathogenesis of periodontal disease based on chronic inflammation [J]. *Clin Calcium*, 2016, 26(5): 766–772.
- [18] ZHUANG Z, YOSHIZAWA-SMITH S, GLOWACKI A, *et al.* Induction of M2 macrophages prevents bone loss in murine periodontitis models [J]. *J Dent Res*, 2019, 98(2): 200–208.
- [19] ZHOU D X, HUANG C, LIN Z, *et al.* Macrophage polariza-

- tion and function with emphasis on the evolving roles of coordinated regulation of cellular signaling pathways[J]. *Cell Signal*, 2014, 26(2): 192–197.
- [20] MULLER P A, KOSCSÓ B, RAJANI G M, *et al.* Crosstalk between muscularis macrophages and enteric neurons regulates gastrointestinal motility[J]. *Cell*, 2014, 158(5): 1210.
- [21] NI C, ZHOU J, KONG N, *et al.* Gold nanoparticles modulate the crosstalk between macrophages and periodontal ligament cells for periodontitis treatment[J]. *Biomaterials*, 2019, 206: 115–132.
- [22] SUMBAYEV V V, YASINSKA I M, GARCIA C P, *et al.* Gold nanoparticles downregulate interleukin-1 β -induced pro-inflammatory responses[J]. *Small*, 2013, 9(3): 472–477.
- [23] TSAI C Y, LU S L, HU C W, *et al.* Size-dependent attenuation of TLR9 signaling by gold nanoparticles in macrophages[J]. *J Immunol*, 2012, 188(1): 68–76.
- [24] LIU Z M, LI W Q, WANG F, *et al.* Enhancement of lipopolysaccharide-induced nitric oxide and interleukin-6 production by PEGylated gold nanoparticles in RAW264. 7 cells[J]. *Nanoscale*, 2012, 4(22): 7135–7142.
- [25] CHEN X Y, GAO C Y. Influences of size and surface coating of gold nanoparticles on inflammatory activation of macrophages[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2017, 160: 372–380.
- [26] ZHOU J, ZHANG Y H, LI L J, *et al.* Human β -defensin 3-combined gold nanoparticles for enhancement of osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells in inflammatory microenvironments[J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13: 555–567.
- [27] LI C, LI Z Q, WANG Y, *et al.* Gold nanoparticles promote proliferation of human periodontal ligament stem cells and have limited effects on cells differentiation[J]. *J Nanomater*, 2016, 2016: 1–10.
- [28] ZHANG Y H, KONG N, ZHANG Y C, *et al.* Size-dependent effects of gold nanoparticles on osteogenic differentiation of human periodontal ligament progenitor cells[J]. *Theranostics*, 2017, 7(5): 1214–1224.
- [29] LI J, LI J J, ZHANG J, *et al.* Gold nanoparticle size and shape influence on osteogenesis of mesenchymal stem cells[J]. *Nanoscale*, 2016, 8(15): 7992–8007.
- [30] KO W K, HEO D N, MOON H J, *et al.* The effect of gold nanoparticle size on osteogenic differentiation of adipose-derived stem cells[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2015, 438: 68–76.
- [31] ZHANG D W, LIU D D, ZHANG J C, *et al.* Gold nanoparticles stimulate differentiation and mineralization of primary osteoblasts through the ERK/MAPK signaling pathway[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2014, 42: 70–77.
- [32] H KIBAR, ARSLAN Y E, CEYLAN A, *et al.* Weissella cibaria EIR/P2-derived exopolysaccharide: A novel alternative to conventional biomaterials targeting periodontal regeneration[J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2020, 165(4): 2900–2908.
- [33] HOLM V R A, GREVE M M, HOLST B. A theoretical investigation of the optical properties of metal nanoparticles in water for photo thermal conversion enhancement[J]. *Energy Convers Manag*, 2017, 149: 536–542.
- [34] YUAN P, DING X, YANG Y Y, *et al.* Metal nanoparticles for diagnosis and therapy of bacterial infection[J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(13): e1701392.
- [35] CHUA C K, TAN L P, AN J. Foreword. Advanced nanobiomaterials for tissue engineering and regenerative medicine[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2013, 8(4): 501–503.
- [36] RAI M, INGLE A P, BIRLA S, *et al.* Strategic role of selected noble metal nanoparticles in medicine[J]. *Crit Rev Microbiol*, 2016, 42(5): 696–719.
- [37] CUI Y, ZHAO Y Y, TIAN Y, *et al.* The molecular mechanism of action of bactericidal gold nanoparticles on *Escherichia coli*[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(7): 2327–2333.
- [38] KUMAR A, ALAM A, RANI M, *et al.* Biofilms: Survival and defense strategy for pathogens[J]. *Int J Med Microbiol*, 2017, 307(8): 481–489.
- [39] KAMAR A R, CRAIG R G, NIEDERMAN R, *et al.* Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease[J]. *Periodontol 2000*, 2020, 83(1): 242–271.
- [40] LI S, SCHMALZ G, SCHMIDT J, *et al.* Antimicrobial peptides as a possible interlink between periodontal diseases and its risk factors: a systematic review[J]. *J Periodontol Res*, 2018, 53(2): 145–155.
- [41] OLIVEIRA R R, FERMIANO D, FERES M, *et al.* Levels of candidate periodontal pathogens in subgingival biofilm[J]. *J Dent Res*, 2016, 95(6): 711–718.
- [42] ZUPANCIC Š, CASULA L, RIJAVEC T, *et al.* Sustained release of antimicrobials from double-layer nanofiber mats for local treatment of periodontal disease, evaluated using a new micro flow-through apparatus[J]. *J Control Release*, 2019, 316: 223–235.
- [43] H R R, DHAMECHA D, JAGWANI S, *et al.* Local drug delivery systems in the management of periodontitis: a scientific review[J]. *J Control Release*, 2019, 307: 393–409.
- [44] HOSSEN S, HOSSAIN M K, BASHER M K, *et al.* Smart nanocarrier-based drug delivery systems for cancer therapy and toxicity studies: a review[J]. *J Adv Res*, 2019, 15: 1–18.
- [45] LIU J J, LUO Z, ZHANG J X, *et al.* Hollow mesoporous silica nanoparticles facilitated drug delivery via cascade pH stimuli in tumor microenvironment for tumor therapy[J]. *Biomaterials*, 2016, 83: 51–65.
- [46] LIN J, HE Z, LIU F, *et al.* Hybrid hydrogels for synergistic periodontal antibacterial treatment with sustained drug release and NIR-responsive photothermal effect[J]. *Int J Nanomedicine*, 2020, 15: 5377–5387.
- [47] ZHANG M, LIU X, XIE Y, *et al.* Biological safe gold nanoparticle-modified dental aligner prevents the *Porphyromonas gingivalis* biofilm formation[J]. *ACS Omega*, 2020, 5(30): 18685–18692.
- [48] XIE Y, ZHENG W, JIANG X. Near-infrared light-activated phototherapy by gold nanoclusters for dispersing biofilms[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(8): 9041–9049.