

## 综述

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2024.02.005

## 巨噬细胞靶向的纳米载药平台治疗 RA 滑膜炎研究新进展

胡皖华 胥义周 白正林 王泽宇

【摘要】 类风湿关节炎（RA）是一种以慢性侵蚀性多关节炎为特征的全身性自身免疫性疾病。其核心病理改变是关节滑膜的持续炎症和血管翳形成，进而引起关节软骨和骨的破坏。RA 的病因和发病机制仍不明确且复杂，尽管在过去的几十年里已经积累了大量关于 RA 的治疗证据和经验，但目前尚没有明确的方法可以逆转 RA 关节组织损伤。纳米载药平台作为一种基于纳米材料的药物递送系统，旨在改善药物分布、增强疗效及减少药物不良反应。该文重点分析 RA 滑膜炎的发病机制，并探讨巨噬细胞靶向的纳米载药平台在 RA 的预防和治疗中的应用和潜力。

【关键词】 类风湿关节炎；滑膜炎；巨噬细胞；纳米粒子；靶向治疗

**Recent advances in macrophage-targeted nanoparticle drug delivery platforms for treating synovitis in rheumatoid arthritis** Hu Wanhua, Xu Yizhou, Bai Zhenglin, Wang Zeyu. Medical School, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China

Corresponding author, Wang Zeyu, E-mail: robinjc@qq.com

【Abstract】 Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disease characterized by chronic and erosive polyarthritis. The core pathological changes involve persistent synovial inflammation and angioproliferation, leading to the destruction of joint cartilage and bone. The etiology and pathogenesis of RA remain unclear and complex. Despite decades of accumulated evidence and experience in the treatment of RA, there are currently no definitive methods to reverse RA joint tissue damage. Nanoparticle drug delivery platforms, as systems based on nanomaterials for drug delivery, are designed to improve drug distribution, enhance therapeutic effects, and reduce drug-related toxic side effects. This review focuses on the pathogenesis of synovitis in RA and explores the application and potential of macrophage-targeted nanoparticle drug delivery platforms in the prevention and treatment of RA.

【Key words】 Rheumatoid arthritis; Synovitis; Macrophage; Nanoparticle; Targeted treatment

类风湿关节炎（RA）是一种以慢性侵蚀性多关节炎为特征的全身性自身免疫性疾病。其核心病理改变是关节滑膜的持续炎症和血管翳形成，进而引发关节软骨和骨的破坏。在疾病的晚期，RA 可导致关节畸形和功能丧失，影响患者的生活质量。据流行病学调查，RA 呈全球性分布，全球患病率约为 0.5%~1.0%，我国 RA 的患病率为 0.42%，男女患病比率约为 1 : 4，可发生于所有年龄段，其中 80% 的患者发病年龄在 35~50 岁<sup>[1]</sup>。RA 的病因和发病机制尚未明确且复杂，目前临床上以药物治疗为主。尽管大部分药物能够缓解

疼痛、预防复发、减轻关节损伤，提高生活质量，但约 8%~16% 的患者因药物不良反应如胃肠道出血、肝肾毒性、感染和肿瘤风险而需停药<sup>[23]</sup>。因而现有的 RA 诊疗方案仍然存在局限性。纳米载药平台作为一种基于纳米材料的药物递送系统，旨在改善药物分布、增强疗效及减少药物不良反应。随着对 RA 病理机制的深入理解以及新治疗靶点的发现，纳米载药平台的研发和应用在 RA 治疗中得到了推进。本文将针对不同的纳米载药平台在治疗 RA 滑膜炎中的作用机制以及抗 RA 效果进行综述，并对这一领域的未来临床应用前景进行展望。

基金项目：云南省骨科与运动康复临床医学研究中心开放课题（2022YJZX-GK03）

作者单位：650500 昆明，昆明理工大学医学院（胡皖华，胥义周，白正林）；650031 昆明，云南省第一人民医院 昆明理工大学附属医院骨科（胡皖华，胥义周，白正林，王泽宇）

通信作者，王泽宇，E-mail: robinjc@qq.com

## 一、RA 滑膜炎及巨噬细胞极化的机制

RA 的核心病理改变是关节滑膜的持续炎症和血管翳形成,最早期的滑膜病变为滑膜水肿,随之滑膜细胞增生和肥大(正常滑膜仅有 1~2 层滑膜细胞,而在 RA 可增厚达 3~7 层),增生和肥大的滑膜细胞、新生的微血管、炎症细胞和机化的纤维素共同形成了血管翳。在血管翳和软骨交接区域,存在两种巨噬细胞:促炎的 M1 型和抗炎的 M2 型,其中 M1 型巨噬细胞起着关键的推动作用,能产生诸如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-23 和 IL-12 等促炎细胞因子。这些因子能够刺激单核细胞聚集、滑膜成纤维细胞增殖,以及破骨细胞形成,从而加剧 RA 的病程。与此相对, M2 型巨噬细胞则会产生 IL-10,抑制促炎因子的生成,从而起到抑制炎症反应的作用<sup>[4]</sup>。因此, RA 滑膜炎的治疗策略可能包括去除促炎的 M1 型巨噬细胞和诱导抗炎的 M2 型巨噬细胞,以实现巨噬细胞的极化<sup>[5]</sup>。与巨噬细胞极化相关的炎症信号通道主要包括 Notch 信号通道、核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通道、信号转导及转录激活蛋白 (STAT) 信号通道等<sup>[6]</sup>。

## 二、RA 滑膜炎的治疗

RA 主要的治疗目标是有效控制关节疼痛和炎症,从而提高患者的生活质量<sup>[7]</sup>。目前临床上以药物治疗为主,常用的有 NSAID、改善病情抗风湿药 (DMARD)、糖皮质激素 (GC) 以及生物制剂 (利妥昔单抗、阿贝西普) 和靶向小分子药物 (依法替尼) 等。在国内,传统中药如青藤碱制剂、雷公藤红素 (Cel) 对 RA 的作用机制和特点与 DMARD 相似。虽然大部分药物能起到缓解疼痛、减轻关节损伤的作用,但由于药物本身的全身毒性、难溶性和非靶向性,可能引发不同程度的不良反应。大多数情况下,这些药物的次优活性和不必要的不良反应可以归因于其药代动力学和药效学 (PK/PD) 特性,如非靶向性导致治疗指数 (TI) 较窄、药物疏水性导致水溶性较低、药物在体内清除迅速、代谢广泛、非特异性组织积聚等。纳米载药平台可以通过负载或包裹药物以及外接特定的功能基团 (如配体) 进而靶向作用到特定部位,实现对药物释放的精确控制。这种方法能使药物浓度富集于靶标,从而减少用药剂量,提高药物疗效,减少不良反应,同时还能控制释药速率和方式。此外,纳米载药平台能提高药物的溶解度和生物利用度。避免频繁和大剂量给药。因此,纳米载药平台具有提

高药物治疗 RA 滑膜炎的效果和安全性的潜力,成为药物研发的一个重要方向。

## 三、纳米载药平台

纳米载药平台递送是指开发纳米平台和纳米级设备,将小药物分子和治疗基因选择性递送到特定部位的治疗策略。开发这种递送系统的方式虽然各不相同,但都是利用纳米级粒子或其他形式的纳米载体将治疗单元传递到目标部位。这种纳米载药平台一般结构设计包括纳米载体 (骨架)、配体 (识别目标细胞和介导细胞的内吞作用)、连接子 (以化学键连接药物分子和纳米载体)、药物分子 (治疗单元)。其中靶向递送的概念依赖于 3 个关键机制要素的组合,每个要素均被认为在高效传递中发挥着重要作用:①特异性细胞结合;②靶向细胞对携带药物的纳米材料的细胞内摄取;③携带药物分子的可控释放<sup>[8]</sup>。

## 四、纳米载药平台的分类

### 1. 有机纳米载药平台

#### 1.1 基于脂质体构建纳米载药平台

脂质体是由磷脂分子和胆固醇分子构成、粒径 1 nm~10  $\mu$ m、脂质双分子层结构的球形囊泡<sup>[9]</sup>。由于脂质体的结构与生物体细胞膜相似,亲水性药物能够被溶入脂质体的内部水环境,而亲脂性药物则可以分布在脂质双分子层中,故脂质体能在体内对药物进行安全且有效的传输,而不会诱发不良反应。因此,基于脂质体的药物递送平台能够增强药物的稳定性和生物相容性<sup>[10]</sup>。

脂质体可以作为低剂量 DMARD 的递送和靶向剂。Xue 等<sup>[11]</sup>研发了一种同时将 3 种抗 RA 治疗剂即 NF- $\kappa$ B 诱骗物寡脱氧核苷酸 (ODN)、金纳米棒 (GNR) 和地塞米松 (DEX) 递送到炎症细胞和组织的脂质体靶向载药平台 FA-lip (DEX+GNR/ODN), FA-lip (DEX+GNR/ODN) 结合激光照射在体外和体内均显示出增强的抗炎功效,且表现出良好的理化性质,并能被炎症巨噬细胞有效摄取,在体外降低促炎蛋白和氧化因子的分泌。在佐剂诱导的关节炎 (AIA) 小鼠模型中, FA-lip (DEX+GNRs/ODNs) 在炎症病变部位实现了长效聚集和抗炎作用。FA-lip (DEX+GNRs/ODNs) 联合激光治疗可降低临床关节炎疼痛评分和血清细胞因子表达水平,抑制滑膜炎炎症反应并保护软骨。同时, Duan 等<sup>[12]</sup>开发了一种独特的混合纳米载

药平台,该平台由磷酸钙/脂质体组成,可通过NF- $\kappa$ B通路将小干扰RNA(siRNA)和甲氨蝶呤递送至患处,有效抑制小鼠关节炎模型的进展。因此,脂质体纳米载药平台在治疗RA滑膜炎中具有巨大的潜力和优势。

### 1.2 基于树枝状大分子构建纳米载药平台

树枝状大分子是一类具有复杂树枝状结构的大分子,由分子中心核、支化单元内层和功能基团外层组成<sup>[13]</sup>。分子中心核是树枝状大分子的“心脏”,支撑整个分子的结构;支化单元内层为分子提供了丰富的三维结构,使其能够承载和保护药物分子;功能基团外层则可以被修饰为特定的靶向配体,使药物能够准确地被输送到目标部位。树枝状大分子因其稳定的单分子结构、高度的细胞相容性以及其内部的亲水或疏水性空腔等特性,在药物输送领域具有巨大的潜力<sup>[9]</sup>。

Han等<sup>[14]</sup>构建了氟化聚酰胺-胺树突状物(FP)平台递送miR-23b,通过触发巨噬细胞的凋亡和抑制炎症反应减少炎症。在实验性RA模型中静脉注射FP/miR-23b纳米颗粒后,纳米颗粒显示出抑制炎症反应、减少骨和软骨侵蚀、抑制滑膜细胞浸润和恢复关节活动能力的治疗效果。同样,Li等<sup>[15]</sup>提出了一种基于第5代(G5)聚胺树突包裹金纳米粒子(AuDENP)的多功能纳米载药平台,以实现抗氧化 $\alpha$ -生育酚琥珀酸酯( $\alpha$ -TOS)和抗炎抗TNF- $\alpha$  siRNA共同递送到巨噬细胞。具有胺端的G5树状大分子依次被1,3-丙烷磺酮(1,3-ps)、通过聚乙二醇(PEG)间隔剂 $\alpha$ -TOS和聚乙二醇化叶酸(FA)功能化,随后被金纳米粒子(AuNP)包裹。生成的功能性AuDENP具有理想的细胞相容性、两性离子诱导的抗污染特性和介导的靶向特异性,能够通过血清增强siRNA递送到M1型巨噬细胞,该纳米载药平台可用于RA的抗氧化和抗炎联合治疗。

### 1.3 基于聚合物胶束构建纳米载药平台

聚合物胶束(PM)是直径<100 nm的颗粒由两亲性嵌段共聚体自组装形成的核-壳结构,内核是疏水基团,主要用于溶解疏水性药物分子,而环绕在外的亲水基团有助于其溶解于水性介质中,也可增加功能性实现体内传输和靶向作用<sup>[16]</sup>。PM是增加疏水性药物的溶解度、生物利用度、半衰期和靶向性的理想载体<sup>[17]</sup>。

Cel作为一种天然的NSAID和免疫抑制剂,在RA治疗中广泛应用。它拥有良好的抗炎、抗

肿瘤、免疫抑制、抗氧化等药理作用,并且能与多种细胞靶点产生相互作用。然而,Cel的水溶性差、生物利用度低、毒性较强等局限性,极大地阻碍了其临床应用。Yu等<sup>[18]</sup>制备用于RA靶向递送Cel和特异性释放的纳米载药平台,将硫酸葡聚糖(DS)修饰为靶向分子,并与巨噬细胞清道夫受体结合。合成了两亲性高分子前药葡聚糖-硫酸盐-pvlg-celastrol(ds-pvlg-cel),命名为DPC。研究表明,该纳米载药平台能够有效地将药物输送到活化的巨噬细胞中,提高Cel的水溶性和生物利用度。体内实验表明DPC@Cel比游离Cel具有更好的抗RA作用和更低的全身毒性。尼美舒利可以改善甲氨蝶呤的抗风湿性,但甲氨蝶呤和尼美舒利均不溶于水并且缺乏靶向能力。Wang等<sup>[19]</sup>采用了一种独特的策略,设计出一个由精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(RGD)介导、同时具有被动靶向能力的胶束型纳米药物递送平台RM/N-PM,用以改善甲氨蝶呤和尼美舒利的应用问题,并以此增强它们对RA滑膜炎的综合治疗效果。

## 2. 无机纳米载药平台

### 2.1 基于AuNP构建纳米载药平台

无机材料如金、铁和二氧化硅,已被广泛应用于制备药物递送和成像的载体。这些粒子可经过精确设计,形成多种规格、结构和几何形状。特别是AuNP,可采取纳米球、纳米棒、纳米壳和纳米笼等多种形态,且AuNP本身物理、电学、磁学和光学特性,从而具有独特的光热性能<sup>[20]</sup>。另外AuNP也较容易功能化以获得额外的特性和递送能力。

Kim等(2015年)设计并制备了负载甲氨蝶呤的聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)金/铁/金半壳纳米载药平台并与RGD偶联,可用于磁性靶向化学光热治疗和RA的体内多模态成像。在近红外(NIR)照射下,由于金半壳层的近红外共振,在炎症区产生局部热量,加速了PLGA纳米颗粒中甲氨蝶呤的释放。除了NIR吸光度成像外,嵌入在Au半壳层之间的Fe半壳层还可以实现体内T2MRI,使该载药平台可以实现诊疗一体化。

### 2.2 基于银纳米粒子(AgNP)构建纳米载药平台

AgNP具有优良的抗菌活性,即使进行表面修饰后也能保持这种抗菌活性。更重要的是,AgNP作为药物递送载体,可以提高药物在体内的稳定性,且通常不会改变药物的理化性质。此外,AgNP可以递送多种类型的药物<sup>[21]</sup>。因此,AgNP

在构建纳米载药平台方面具有显著优势。

Yang 等<sup>[2]</sup>成功研发了一种叶酸 (FA) 修饰的 AgNP 载药平台 FA-AgNP。这种平台能够精准定位并作用于 M1 型巨噬细胞, 同时能诱导清除 M1 巨噬细胞并促进 M2 巨噬细胞极化, 从而有效治疗 RA 滑膜炎。被细胞摄取后, 谷胱甘肽 (GSH) 作为触发机制使 FA-AgNP 溶解并释放  $\text{Ag}^+$ , 是诱导清除 M1 型巨噬细胞和活性氧 (ROS) 等因子, 同时诱导 M2 型巨噬细胞极化发挥抗炎作用的关键。这种纳米载药平台能够将药物特异性地引导至炎症部位, 并具有强大的抗炎活性。它也标志着首次使用生物活性纳米粒子对 RA 进行治疗, 而无需携带任何药物, 进一步突出了 FA-AgNP 通过诱导 M1 型巨噬细胞凋亡以及促进 M1 型向 M2 型巨噬细胞的极化, 实现靶向治疗 RA 滑膜炎的巨大潜力。

### 2.3 基于氧化铁纳米粒子构建纳米载药平台

氧化铁纳米粒子 (IONP) 在磁性上与大块磁铁矿有显著的差异。这些纳米颗粒在  $<100\text{ nm}$  的范围内呈现单畴磁性, 并且在热能等同于各向异性能时, 它们的磁矩会随机翻转, 表现出超顺磁性<sup>[23]</sup>。由于 IONP 的小尺寸, 巨噬细胞和单核细胞可以通过吞噬或胞饮的方式摄取。这些摄取 IONP 的巨噬细胞可被用于体内成像, 也可用于药物递送载体, 特别是在需要增强巨噬细胞聚集的疾病和损伤治疗中。

Moura 等 (2014 年) 使用单一乳液蒸发法制备由超顺磁性氧化铁纳米粒子 (SPION) 和甲氧基聚乳酸-羟基乙酸纳米粒子 (PLGANP)。这种纳米载药平台不仅增强甲氧基聚乳酸的抗炎效应, 同时也具备靶向性。此外, 这个平台还为 RA 的诊断提供一种非侵入性且特异性的成像手段, 使其有可能成为 RA 临床管理中的一种新型诊疗方法。

## 3. 生物大分子

### 3.1 基于 DNA 分子构建纳米载药平台

相对于传统的纳米材料, DNA 纳米材料在几个关键方面显示出显著的优势, 如增强的内吞作用、极具可编程性的结构以及内在的生物相容性等。这些特性为体内运输免疫治疗剂开辟了新的可能<sup>[24]</sup>。正是因为这些独特的优势, DNA 材料在临床研究中的应用已经越来越广泛。在 RA 的病程中, 高水平表达一氧化氮 (NO) 和 ROS 的 M1 型巨噬细胞会诱导滑膜炎发生及软骨和骨侵蚀。清除炎症部位的 NO 和 ROS 是一种治疗 RA 的潜在方法。因此, Ma 等<sup>[25]</sup>利用 DNA 分子固有的 ROS

和 NO 清除能力, 设计了一种叶酸修饰的三角形 DNA 折纸纳米载药平台 (FA-tDON), 该平台能有效清除 ROS 和 NO, 并主动靶向 M1 巨噬细胞, 同时促进 M1 向 M2 的极化, 并帮助相关细胞因子和生物标志物恢复正常水平。同样, Wang 等<sup>[26]</sup>通过 NF- $\kappa$ B 通路使寡脱氧核苷酸 (dODN) 和 VCAM-1 靶向肽 (P) 连接到自组装的 DNA 四面体 (TD) 上, 构建了一个改良的 DNA 纳米平台 (TD-P-dODN)。这一平台可以增强核酸药物的疗效, 同时降低 RA 临床指数并改善关节恢复情况。

### 3.2 基于外泌体构建纳米载药平台

外泌体是由细胞分泌而来粒径为  $40\sim100\text{ nm}$  的微小囊泡, 作为一种无毒、非免疫原性、可生物降解和生物相容性的细胞外囊泡, 是一种很有前景的药物载体<sup>[27]</sup>。Li 等<sup>[28]</sup>为了实现在 RA 复杂的微环境中实现巨噬细胞高效极化, 从抗炎 M2 型巨噬细胞中提取 M2 型外泌体, 利用其共载 pORF5-mIL-10 质粒 DNA (IL-10pDNA) 和糖皮质激素倍他米松磷酸钠 (BSP) 制备了 M2Exo/pDNA/BSP 仿生纳米载药平台。M2Exo/pDNA/BSP 通过 IL-10pDNA 和 BSP 的协同作用, 减少促炎细胞因子 (IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ ) 的分泌, 增加 IL-10 细胞因子的表达, 促进巨噬细胞由 M1 向 M2 型极化, 并在关节炎性部位显示出良好的积累、高抗炎活性和良好的疗效。

## 五、结 语

相对于传统药物, 纳米载药平台可以根据特定的病理机制和治疗策略进行设计, 实现多样化的治疗效果。通过靶向巨噬细胞并促进其从 M1 型向 M2 型极化。纳米载药平台能够将传统药物精准地送达至病变部位, 从而更有效地抑制 RA 导致的关节滑膜增生、血管翳形成以及早期的软骨和骨质侵蚀。这些载药平台通过包裹或负载药物, 确保药物准确地作用于特定目标, 优化了药物在体内的分布。不仅如此, 纳米载药平台通过负载或包裹药物能提高药物的水溶性、稳定性以及药物对病变部位的针对性, 从而提高疗效, 并减少不良反应。相对于单纯改进药物有效性的 PK/PD 参数而言, 设计和实现诊疗一体化的纳米载药平台, 具有更为广泛的应用潜力和发展前景。

## 参 考 文 献

[1] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指

- 南[J]. 中华内科杂志, 2018, 57(4): 242-251.
- Chinese Rheumatology Association. 2018 Chinese Guideline for the Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis[J]. Chin J Int Med, 2018, 57(4): 242-251
- [2] 王丽萍, 王晨溪, 钱洋伟, 等. 类风湿性关节炎纳米制剂治疗的研究进展[J]. 健康研究, 2023, 43(1): 84-87.
- Wang L P, Wang C X, Qian Y W, et al. Research progress of nano-preparation in treatment of rheumatoid arthritis[J]. Health Res, 2023, 43(1): 84-87.
- [3] 史俊, 季晨, 雷鑫, 等. 类风湿关节炎合并冠状动脉粥样硬化性心脏病的研究进展[J]. 新医学, 2020, 51(7): 506-511.
- Shi J, Ji C, Lei X, et al. Research progress on rheumatoid arthritis complicated with coronary heart disease[J]. J New Med, 2020, 51(7): 506-511.
- [4] Han C, Yang Y, Sheng Y, et al. Glucocorticoid B inhibits cartilage inflammatory injury in rheumatoid arthritis by regulating M1 polarization of synovial macrophages through NF- $\kappa$ B pathway[J]. Aging, 2021, 13(18): 22544-22555.
- [5] Kim J, Kim H Y, Song S Y, et al. Synergistic oxygen generation and reactive oxygen species scavenging by manganese ferrite/ceria co-decorated nanoparticles for rheumatoid arthritis treatment[J]. ACS Nano, 2019, 13(3): 3206-3217.
- [6] 赵磊, 万磊, 刘健, 等. 巨噬细胞炎症极化在类风湿关节炎中的作用[J]. 医学研究杂志, 2023, 52(2): 11-14.
- Zhao L, Wan L, Liu J, et al. Role of macrophage inflammatory polarization in rheumatoid arthritis[J]. J Med Res, 2023, 52(2): 11-14.
- [7] Lawrence R C, Felson D T, Helmick C G, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II[J]. Arthritis Rheum, 2008, 58(1): 26-35.
- [8] Wong P T, Choi S K. Mechanisms of drug release in nanotherapeutic delivery systems[J]. Chem Rev, 2015, 115(9): 3388-3432.
- [9] Chiani M, Shokrgozar M A, Azadmanesh K, et al. Preparation, characterization, and in vitro evaluation of bleomycin-containing nanoliposomes[J]. Chem Biol Drug Des, 2017, 89(4): 492-497.
- [10] Movassaghian S, Moghimi H R, Shirazi F H, et al. Dendrosome-dendriplex inside liposomes: as a gene delivery system[J]. J Drug Target, 2011, 19(10): 925-932.
- [11] Xue L, Wang D, Zhang X, et al. Targeted and triple therapy-based liposomes for enhanced treatment of rheumatoid arthritis[J]. Int J Pharm, 2020, 586: 119642.
- [12] Duan W, Li H. Combination of NF- $\kappa$ B targeted siRNA and methotrexate in a hybrid nanocarrier towards the effective treatment in rheumatoid arthritis[J]. J Nanobiotechnology, 2018, 16(1): 58.
- [13] 陈雪君, 刘亮. 树枝状大分子在药物递送系统中的应用[J]. 中国药师, 2021, 24(8): 537-544.
- Chen X J, Liu L. Application of dendrimers as drug-carriers in drug delivery systems[J]. China Pharm, 2021, 24(8): 537-544.
- [14] Han H, Xing J, Chen W, et al. Fluorinated polyamidoamine dendrimer-mediated miR-23b delivery for the treatment of experimental rheumatoid arthritis in rats[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 944.
- [15] Li J, Chen L, Xu X, et al. Targeted combination of antioxidative and anti-inflammatory therapy of rheumatoid arthritis using multifunctional dendrimer-entrapped gold nanoparticles as a platform[J]. Small, 2020, 16(49): e2005661.
- [16] Gothwal A, Khan I, Gupta U. Polymeric micelles: recent advancements in the delivery of anticancer drugs[J]. Pharm Res, 2016, 33(1): 18-39.
- [17] Yun L, Shang H, Gu H, et al. Polymeric micelles for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst, 2019, 36(3): 219-238.
- [18] Yu C, Liu H, Guo C, et al. Dextran sulfate-based MMP-2 enzyme-sensitive SR-a receptor targeting nanomicelles for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Drug Deliv, 2022, 29(1): 454-465.
- [19] Wang Y, Liu Z, Li T, et al. Enhanced therapeutic effect of RGD-modified polymeric micelles loaded with low-dose methotrexate and nimesulide on rheumatoid arthritis[J]. Theranostics, 2019, 9(3): 708-720.
- [20] Liu D, Liu L, Liu F, et al. HOCl-activated aggregation of gold nanoparticles for multimodality therapy of tumors[J]. Adv Sci, 2021, 8(17): e2100074.
- [21] Li M, Zhang C. Are silver nanoparticles better than triclosan as a daily antimicrobial? Answers from the perspectives of gut microbiome disruption and pathogenicity[J]. Sci Total Environ, 2021, 756: 143983.
- [22] Yang Y, Guo L, Wang Z, et al. Targeted silver nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy via macrophage apoptosis and re-polarization[J]. Biomaterials, 2021, 264: 120390.
- [23] Zhi D, Yang T, Yang J, et al. Targeting strategies for superparamagnetic iron oxide nanoparticles in cancer therapy[J]. Acta Biomater, 2020, 102: 13-34.
- [24] Ma W, Zhan Y, Zhang Y, et al. The biological applications of DNA nanomaterials: current challenges and future directions[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 351.
- [25] Ma Y, Lu Z, Jia B, et al. DNA origami as a nanomedicine for targeted rheumatoid arthritis therapy through reactive oxygen species and nitric oxide scavenging[J]. ACS Nano, 2022, 16(8): 12520-12531.
- [26] Wang Z, Chu X, Li N, et al. Engineered DNA nanodrugs alleviate inflammation in inflammatory arthritis[J]. Int J Pharm, 2020, 577: 119047.
- [27] Wu T, Liu Y, Cao Y, et al. Engineering macrophage exosome disguised biodegradable nanopatform for enhanced sonodynamic therapy of glioblastoma[J]. Adv Mater, 2022, 34(15): e2110364.
- [28] Li H, Feng Y, Zheng X, et al. M2-type exosomes nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy via macrophage re-polarization[J]. J Control Release, 2022, 341: 16-30.

(收稿日期: 2023-08-10)

(本文编辑: 林燕薇)