

doi:10.3969/j.issn.1673-9833.2019.06.011

基于纳米药物靶向治疗类风湿性关节炎研究

王莎莎, 王 涛, 贾明玺, 刘 存, 汤建新

(湖南工业大学 生命科学与化学学院, 湖南 株洲 412007)

摘要: 类风湿性关节炎是一种慢性的、以炎性滑膜炎为主的全身性炎症疾病。传统的类风湿性关节炎临床治疗中, 由于生物半衰期较短、生物利用度较差, 患者需要高剂量和频繁给药, 这些药物可能在关节外组织中引起严重的副作用。这些局限性推动了以纳米材料为基础的新型药物递送系统在类风湿性关节炎治疗中的研究和应用。因此, 对以纳米材料为基础的药物治疗类风湿性关节炎的最前沿进展进行了总结, 并对用于类风湿性关节炎诊断和治疗的各种靶向药物递送系统进行了描述, 在此基础上探讨了要解决的关键问题及未来的发展前景。

关键词: 类风湿性关节炎; 纳米材料; 诊断和治疗; 主动靶向; 药物递送系统

中图分类号: R452

文献标志码: A

文章编号: 1673-9833(2019)06-0075-09

引文格式: 王莎莎, 王 涛, 贾明玺, 等. 基于纳米药物靶向治疗类风湿性关节炎研究 [J]. 湖南工业大学学报, 2019, 33(6): 75-83.

Research on Nanomedicine-Based Targeted Therapy for Rheumatoid Arthritis

WANG Shasha, WANG Tao, JIA Mingxi, LIU Cun, TANG Jianxin

(College of Life Sciences and Chemistry, Hunan University of Technology, Zhuzhou Hunan 412007, China)

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic and systemic inflammatory disorder characterized with inflammatory synovitis. Due to its short biological half-life and poor bioavailability, the traditional clinical treatment of rheumatoid arthritis requires patients to have a high dosage and a frequent administration, with serious side effects in extra-articular tissues brought about by these therapeutic medications. These limitations have stimulated the research and application of nanomaterials in the treatment of rheumatoid arthritis. A summary has been drawn of the latest research progress in nanomedicine-based drug therapy for rheumatoid arthritis, followed by a description of various targeted drug delivery systems for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. On this basis, a tentative inquiry has also been made into the key problems to be solved with its future development prospects.

Keywords: rheumatoid arthritis; nanomaterial; diagnosis and treatment; active targeting; drug delivery system

收稿日期: 2019-06-03

基金项目: 湖南工业大学研究生科研创新基金资助项目 (CX1819), 湖南工业大学“绿色包装与安全”专项研究基金资助项目 (2017ZBLY14)

作者简介: 王莎莎 (1993-), 女, 河南商丘人, 湖南工业大学硕士生, 主要研究方向为纳米材料在类风湿性关节炎中的诊断和治疗, E-mail: 2842632128@qq.com

通信作者: 汤建新 (1965-), 男, 湖南邵阳人, 湖南工业大学教授, 博士生导师, 主要从事功能高分子材料, 纳米生物材料和生物芯片技术方面的教学与研究, E-mail: 2428527171@qq.com

1 研究背景

类风湿性关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种较为常见的自身免疫性和全身性炎症疾病, 它以慢性滑膜炎和细胞浸润为特征, 可以引起关节发炎、滑膜增生、血管翳形成、骨骼和软骨破坏等, 通常伴有持续性关节炎疼痛、肿胀、僵硬和工作障碍, 严重者可引发心血管、肺、心理和骨骼疾病^[1-3]。RA 的发病机理比较复杂, 确切的病因尚不清楚, 可能与遗传、感染、性激素等有关^[4-5]。RA 在女性中的发病率较高, 女性与男性的发病率比例约为 3:1, 且 RA 可发生于任何年龄阶段, 高发年龄段为 40~60 岁^[6]。类风湿性关节炎的主要治疗目的在于减轻关节炎炎症反应, 抑制病变发展及不可逆的骨质破坏, 尽可能地保护关节和肌肉的功能, 最终达到完全缓解病情或降低疾病活动度的目标^[7-8]。

药物治疗是 RA 常规的治疗手段, 主要包括非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、糖皮质激素 (glucocorticoids, GCs)、抗风湿药 (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) 和生物制剂^[9-10]。目前, 治疗 RA 的药物主要为 DMARDs, 包括抗疟药、青霉胺、免疫抑制剂、金化合物、柳氮磺胺吡啶等^[11]。大多数 DMARDs 能够抑制炎症细胞因子的释放或抑制其活性^[12], 但全身给药不能有选择地针对受影响区域, 会使药物分布在身体各器官, 对正常器官和组织造成伤害, 导致关节外组织中严重的副作用^[13-14]。

传统治疗方法的局限性, 推动了以纳米材料为基础的药物在类风湿性关节炎治疗中的研究和应用^[15]。靶向药物递送系统中, 靶向纳米药物需克服 3 重障碍以实现 RA 的治疗:

1) 第一层障碍, 是网状内皮系统的调节作用引起的短循环时间降低了纳米药物向发炎部位的递送效率。

2) 第二层障碍, 是发炎的血管内皮细胞在炎症刺激下被激活, 释放基质降解酶消化基底膜, 然后分裂形成原始血管, 最终发展成血管^[7]。

3) 第三层障碍, 是与纳米载体连接的配体是特异性的, 即相应的受体仅在靶细胞上表达, 以最大程度地降低药物的副作用^[16]。

因此, 用于类风湿性关节炎诊断和治疗的各种靶向药物递送系统的设计至关重要。

2 RA 的发病机制

发炎关节的特征是各种免疫细胞的富集、滑膜增

生、血管翳的生成、广泛的血管生成及炎症浸润^[17]。免疫应答被激活后, 各种先天效应细胞, 如巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞等, 会募集到患病关节中^[18]。抗原呈递细胞高效地摄取、加工处理和呈递抗原, 而成熟抗原呈递细胞可有效激活初始 T 细胞。抗原呈递细胞、T 细胞和 B 细胞间的相互作用激活免疫应答, 导致自身抗体的产生和 T 细胞的过度活化, 随后活化的 T 细胞激活巨噬细胞和滑膜成纤维细胞^[19]。巨噬细胞和滑膜成纤维细胞是引发 RA 的主要作用细胞, 巨噬细胞在发炎关节持续释放促炎因子, 如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)。TNF- α 可以抑制成骨细胞的形成, 同时刺激破骨细胞的形成。破骨细胞可以吸收和破坏骨髓, 进而造成骨头的侵蚀。滑膜成纤维细胞参与破骨细胞的分化和活化, 在发炎关节部位会产生大量的促炎细胞因子、高水平趋化因子和基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP), 引起滑膜增生、大量血管生成、软骨基质崩解和骨破坏^[20-21]。在免疫应答中, B 细胞不仅会产生抗体, 同时会释放促炎因子^[22]。新血管形成是由于过度增殖的血管内皮细胞代谢需求增加引起的, 会造成破骨细胞在血管-软骨界面处被不适当地激活, 从而侵蚀骨头^[23-24]。增加的血管因生成诱导发炎的内皮细胞而变得不连续和高度渗透, 这有利于适当尺寸的纳米载体可以渗透到发炎内皮中, 为靶向纳米载药系统设计提供了新的方向^[25]。图 1 是正常关节及其在类风湿性关节炎中的变化示意图^[26]。

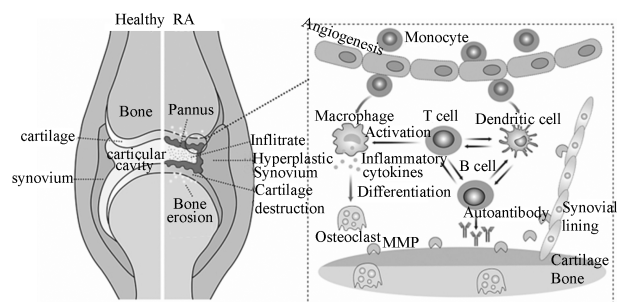


图 1 正常关节及其在类风湿性关节炎中的变化示意图

Fig. 1 Schematic illustration of the inflammatory microenvironment in rheumatoid arthritis

3 纳米材料在 RA 中的靶向治疗

3.1 纳米材料在 RA 治疗中的优势

纳米材料不仅便于合成, 而且大部分材料在体内具有很好的可降解性, 用数层纳米粒子包裹的智能药物进入人体后, 可以主动靶向并且攻击癌细胞

或炎症损伤组织^[24]。最近, 纳米药物已经被证明对炎症部位的特异性递送是有效的。类似于肿瘤靶向药物递送中增强的渗透和保留效应, 纳米药物通过发炎区域中松散的脉管系统特异性递送治疗剂到炎症区域, 在纳米材料中封装药物可以改变药物的动力学性能和生物分布, 并且允许特定的药物递送到作用部位^[27]。此外, 某些细胞受体在参与 RA 发病机制的细胞中过表达, 比如清道夫受体 (scavenger receptor, SR)、叶酸受体 (folate receptor, FR)、CD44 分子、甘露糖受体等。因此, 可以通过在纳米材料表面上结合针对靶细胞过表达受体的特殊配体来实现药物的靶向性。表 1 列出了近年来用于 RA 诊断和治疗的各种代表性靶向药物递送系统。表中, PLGA (polylactic-co-glycolic acid) 为聚乳酸-羟基乙酸, PAMAM (polyamidoamine) 为聚酰胺-胺型树枝状高分子, PEG (polyethylene glycol) 为聚乙二醇, PFC (perfluorocarbon) 为全氟化碳, MTX

(methotrexate) 为甲氨蝶呤, Dex (dexamethasone) 为地塞米松, CPT (camptothecin) 为喜树碱, VEGF (vascular endothelial growth factor) 为血管内皮生长因子, VIP (vasoactive intestinal peptide) 为血管活性肠肽, TCZ (tocilizumab) 为托珠单抗, SPIONs (superparamagnetic iron oxide nanoparticles) 为超顺磁性氧化铁纳米粒子, G5 (poly-amidoamine dendrimer) 为聚酰胺胺树枝状聚合物, SSM (sterically stabilized micelles) 为空间稳定的胶束, FUM (fumagillin) 为烟曲霉素, Gal-1 (galectin-1) 为半乳糖凝集素-1, RGD (arginine-glycine-aspartate) 为精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸, FA (folate) 为叶酸, HA (hyaluronic acid) 为透明质酸, tGC (thiolated glycol chitosan) 为硫醇化二醇壳聚糖, AIA (adjuvant-induced arthritis) 为佐剂诱发的关节炎, CIA (collagen-induced arthritis) 为胶原诱导的关节炎。

表 1 用于 RA 治疗的活性靶向递送系统汇总表

Table 1 Summary of targeted delivery systems for RA treatment

carrier	formulation	treatment mechanism	animal model
liposomes	FA-liposomes-MTX	reduce expression of CD39 and CD73 ectonucleotidases	CIA ^[28]
	caLCL- α -CD163	increase the uptake of liposomes in CD163 transfected cells	CIA ^[29]
	RGD-liposomes-prednisone	target liposomes specifically bound to FLS	AIA ^[30]
	clodronate liposomes	decrease expression of adhesion molecules in the synovial lining	CIA ^[31]
PLGA	anti-CD64-SPIONs-PLGA-MTX	anti-CD64 antibody binds to CD64 receptor on macrophage	CIA ^[32]
	FA-PLGA-Dex	inhibit IL-6 and TNF- α	CIA ^[33]
	RGD-PLGA-STAT siRNA	inhibit macrophage and dendritic cell activation.	CIA ^[34]
PAMAM	G5-FA-MTX	suppress the inflammatory cells infiltration, pannus formation,	CIA ^[8]
	FA-PEG-PAMAM	enhance drug accumulation in paw	CIA ^[35]
PEG	anti-Flt1-PEG-Dex	suppress wounding migration, chemotaxis	CIA ^[36]
	HA-PEG-TRAIL	reduce inflammatory cytokines and collagen-specific antibody	CIA ^[37]
	RGD-PEG-Dex	target VECs at sites of inflammation	AIA ^[38]
chitosan	tGC-SiRNA	inhibit the Notch1 signaling pathway	CIA ^[39]
	FA-chitosan-IL-1Ra DNA	decrease the expression levels of IL-1 β	AIA ^[40]
	HA-chitosan	target to macrophages	CIA ^[41]
micelles	VIP-CPT-SSM	downregulate the pro-inflammatory Th17 cells	CIA ^[13]
metallic NPs	HA-AuNP/TCZ	suppress the expressions of IL-6 and CD68	CIA ^[42]
	AuNP-Gal-1	downregulate CD4+ T cells	CIA ^[43]
	RGD-Au-MTX	target moiety for inflammation	CIA ^[44]
membrane	neutrophil membran @PLGA	suppress synovial inflammation, target deep into the cartilage matrix	CIA ^[45]
albumin	TAC HSA-NP	show significant alleviation in hind-paw erythema	CIA ^[46]
PFC	FUM-PFC	exhibit decreased leukocytes and blood vessels	CIA ^[47]

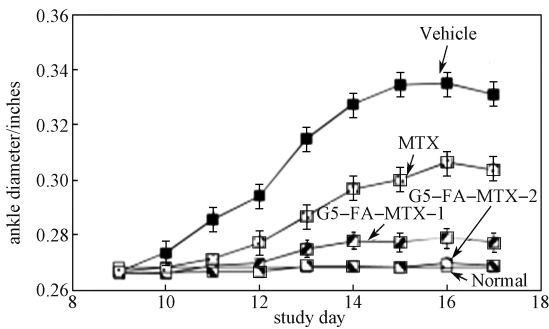
3.2 靶向治疗

3.2.1 叶酸受体的靶向

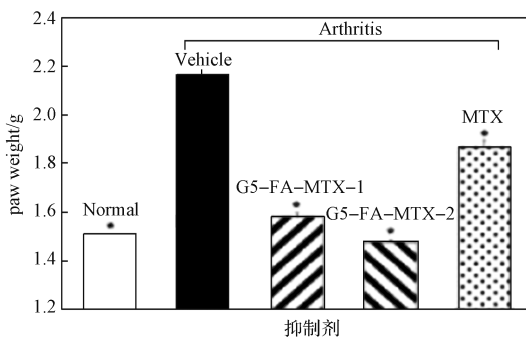
巨噬细胞表达多种表面分子, 如 SR、FR、CD44 分子、甘露糖受体等^[41], RA 环境中, 这些分子在巨噬细胞中过表达。FA 可以特异性地识别炎症

区域中巨噬细胞上过表达的 FR, 因此把 FA 结合到纳米粒子的表面可以靶向递送药物到炎症区域, 实现高效的 RA 治疗。有研究人员发现, FA 结合 EC20 (FA 靶向成像剂) 会在 RA 关节中高度积累, 当加入过量的 FA 时, EC20 的信号强度大大降低, 这表

明FR为摄取FA的介质^[48]。Cao J. F.等^[33]用与FA缀合的PLGA包封地塞米松磷酸盐(Dexamethasone phosphate, DEXP),结果显示FA缀合PLGA NPs显著增加了活化巨噬细胞对DEXP的摄取能力,并且减少了巨噬细胞中促炎细胞因子TNF- α 和IL-6的产生。MTX是一种FA抗代谢物,是DMARD的一种,可以被用于治疗RA、牛皮癣、癌症等,单独使用或者与其他生物制剂组合使用是治疗RA患者的首选。MTX会抑制促炎细胞因子如TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-15和IL-18的产生,并延迟炎症期间的关节破坏,但是若长期服用会导致严重的副作用,包括胃肠道窘迫、骨髓抑制、食欲不振和肝毒性等。在另一项相关研究中,T. P. Thomas等^[8]将聚酰胺-胺树枝状高分子聚合物(PAMAM, G5)与FA和MTX缀合用于炎症性关节炎的治疗,发现G5-FA-MTX缀合物与游离MTX相比,显示出显著的治疗效果和更少的器官损伤。叶酸靶向的树枝状大分子,以受体特异性方式结合并且内化到叶酸受体中,以抑制巨噬细胞炎性因子的释放。缀合物G5-FA-MTX可充当有效的抗炎剂,并且减少关节炎诱导的炎症参数,例如踝关节肿胀、爪体积、软骨损伤、骨吸收和体重减少。图2^[8]显示的是G5-FA-MTX治疗对关节炎大鼠踝关节直径、爪质量的影响结果。



a) 不同制剂治疗下第9~17d的踝关节直径变化



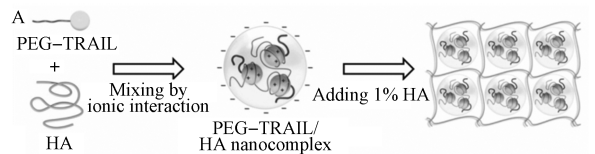
b) 不同制剂治疗下第9~17d的爪子质量变化

图2 G5-FA-MTX治疗对关节炎大鼠踝关节直径和爪质量影响

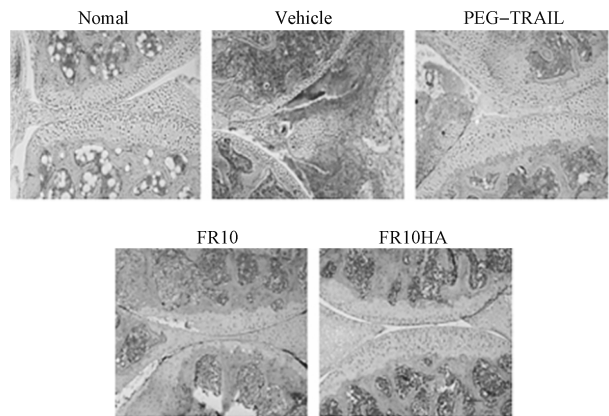
Fig. 2 Effect of G5-FA-MTX treatment on ankle diameters and paw weights of arthritic rats

3.2.2 CD44受体的靶向

HA是一种天然多糖,因为具有良好的生物相容性,且可以与CD44受体特异性结合而被作为常用靶向药物递送配体。CD44是黏附分子,在活化的淋巴细胞、巨噬细胞和肿瘤细胞中高表达。Heo R.等^[27]使用HA-5 β -胆酸制备聚合物胶束,用于特异性递送 γ -分泌酶抑制剂。体外研究结果显示,与未活化的巨噬细胞相比,活化的巨噬细胞中Cy5.5标记的HA-NPs细胞摄取量更多。通过HA和CD44之间的相互作用,显示出对小鼠巨噬细胞的摄取效率增强。Kim Y. J.等^[37]开发了用于治疗RA的一种基于HA和PEG化TRAIL的长效递送离子复合物系统。图3是HA和PEG-TRAIL复合物的形成过程以及用不同制剂治疗的正常小鼠和CIA小鼠的膝关节组织病理学检查结果图。



a) PEG-TRAIL/HA纳米复合物形成示意图



b) 不同制剂治疗各小鼠膝关节组织病理学检查结果图

图3 PEG-TRAIL的形成及用不同制剂治疗后的组织病理学检查结果图

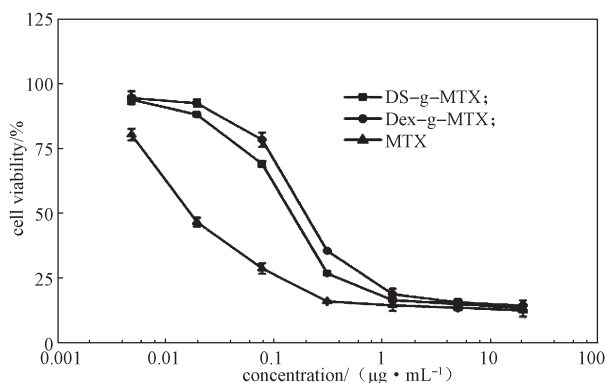
Fig. 3 Renderings of PEG-TRAIL and histopathological examination after treatment with different preparations

图3所示实验结果表明,TRAIL与HA的离子络合不会影响TRAIL的生物活性,并且可以改善其药代动力学特性,PEG-TRAIL在皮下注射入小鼠后会以持续的方式从PEG-TRAIL/HA复合物中释放。PEG-TRAIL/HA制剂因PEG-TRAIL的免疫调节功能和持续的全身递送方式而显示出显著的治疗效果。Shin J. M.等^[49]通过酯键制备了HA-MTX偶联物,这种结合物可以特异性结合炎症细胞上的CD44,并且在炎症组织中持续释放MTX,炎症细胞因子水平

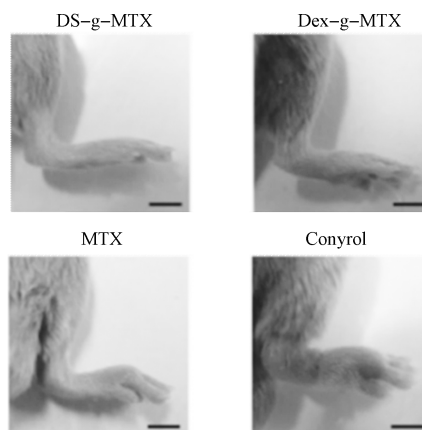
显著降低, 同时减少了关节炎小鼠的软骨损伤。临床结果显示, 与游离 MTX 相比, 该偶联物能显著改善小鼠关节炎指数和爪厚。

3.2.3 同清道夫受体的靶向

蛋白清道夫受体 SR, 也称 CD163, 在炎症微环境中的巨噬细胞膜上特异性过表达, 故可以特异性靶向。A. Etzerodt 等^[29] 在研究中证实, CD163- 单克隆抗体与脂质体的连接能显著增强巨噬细胞对脂质体的摄取能力。在另一项研究中^[50], CD163- 单克隆抗体结合 DEX 显示出抗炎效力增加了 50 倍, 并且相对于游离的 DEX, 显著地降低了药物的副作用。硫酸葡聚糖 (dextran sulfate, DS) 是一种通过配体-受体识别选择性结合 SR 的 A 类亲水性多糖。Kim S. H. 等^[21] 合成了由 DS 和聚 (ϵ -己内酯) 组成的两亲性嵌段共聚物。系统的体外和体内研究表明, 共聚物具有靶向活化巨噬细胞的能力, 并且通过被动和/或主动靶向策略选择性地积聚在胶原诱导关节炎 (CIA) 小鼠的受影响关节中。在最近的一项研究中, Yang M. D. 等^[51] 合成了一种以活化的巨噬细胞 SR 为靶点的葡聚糖硫酸 MTX 偶联物, 该偶联物在 CIA 小鼠关节中选择性积累, 因而提高了抗炎效果。在此基础上, 该研究者实验合成并且表征了右旋糖酐硫酸盐-接枝-甲氨蝶呤偶联物 (DS-g-MTX), 证实其在活化的 RW264.7 细胞上对 SR 具有良好的靶向性。此外, 经组织病理学和促炎细胞因子检测证实, 经过 DS-g-MTX 静脉注射后, 受累关节的积聚能力增强, 炎症抑制作用较右旋糖酐-移植体-甲氨蝶呤 (Dex-g-MTX) 治疗作用明显增强。图 4 显示的是用 DS-g-MTX、Dex-g-MTX、游离 MTX 或 NS 作为对照处理 CIA 炎症细胞活性及小鼠的发炎关节宏观图像及治疗过程中关节炎的程度评估和治疗后爪子的厚度对比。实验结果显示, 治疗后小鼠的关节评分降低, 爪子厚度显著减小, 治疗效果较为显著。



a) LPS 激活的 RAW 264.7 细胞中, DS-g-MTX, Dex-g-MTX 和 MTX 处理 72 h 后的细胞毒性



b) 各处理 CIA 小鼠发炎关节的宏观图像
图 4 DS-g-MTX 治疗过程中的关节炎程度评估
Fig. 4 Assessment of the degree of arthritis during DS-g-MTX treatment

3.2.4 血管内皮活性肽的靶向

血管内皮活性肽 VIP 是一种含 28 个氨基酸的神经肽, 在体内分布广泛, 同时参与免疫系统的稳态调节。VIP 的受体在 T 细胞和各种炎症细胞中过表达, 如 RA 中的巨噬细胞和滑膜细胞^[52]。V. Sethi 等^[53] 合成了一种 VIP 靶向胶束, 实验结果表明, VIP-SSM 可有效防止药物快速生物降解或失活, 实现延长药代动力学。静脉注射 VIP-SSM 显著降低了广泛的炎症和自身免疫细胞因子, 并且改善了关节肿胀现象, 实现了 RA 的缓解。因此, VIP 不仅可被作为靶向药物递送治疗 RA 的有效配体, 还可以调节炎症和自身免疫能力。在另一项研究中, O. M. Y. Koo 等^[13] 为了规避喜树碱 (CPT) 的不溶性、不稳定性和毒性, 使用有良好生物相容性和可生物降解的空间稳定胶束 (SSM) 作为 CPT (CPT-SSM) 的纳米载体。同时还使用血管活性肽 (VIP) 对 CPT-SSM 进行了表面修饰以进行主动靶向。研究结果显示, 对 CIA 小鼠单次皮下注射 VIP-CPT-SSM (0.1 mg/kg), 可以减轻关节炎至少 32 d, 且无全身毒性。单独使用 CPT 需要至少 10 倍的剂量才能达到相同的效果。

3.2.5 $\alpha_v\beta_3$ - 整合蛋白

$\alpha_v\beta_3$ 整合蛋白是与血管生成上调相关的整合蛋白家族的成员。据报道, $\alpha_v\beta_3$ 整合素拮抗剂, 可以特异性诱导 VECs 凋亡, 抑制血管生成, 减轻关节炎严重程度^[54]。在 RA 滑膜中, $\alpha_v\beta_3$ 整合素在 VECs 上过表达。鉴于这一特征, $\alpha_v\beta_3$ 整合蛋白可被作为主动靶向给药系统的另一种生物标志物^[55]。Zhou H. F. 等^[56] 探讨了将靶向 $\alpha_v\beta_3$ 的烟曲霉素纳米颗粒 (FUM) 与常规抗风湿药物甲氨蝶呤 (MTX) 相结合来治疗炎症性

关节炎。FUM NP 结合 MTX 联合治疗 RA, 其治疗效果远优于游离的 MTX。将 K/BxN 血清转移到小鼠体内诱导关节炎, 并通过临床评分和踝厚度的变化监测疾病活动性。一组小鼠接受纳米颗粒或者 MTX 作为单一疗法, 或者接受纳米颗粒和 MTX 结合作为联合疗法。组织学分析证实, 联合治疗可以显著降低炎症细胞的流入、骨侵蚀、软骨损伤和血管生成。血浆细胞因子水平分析表明, 烟曲霉素纳米颗粒增强了甲氨蝶呤的全身抗炎作用。图 5 显示的是 FUM NP 和 MTX 在关节炎模型小鼠中的协同治疗作用及治疗过程中的关节炎评分变化, 表明 FUM-MTX 在 RA 治疗中的效果显著。

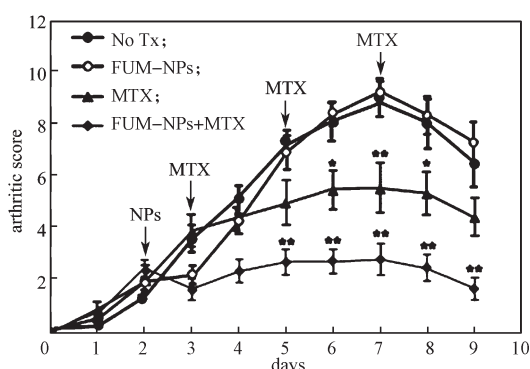


图 5 协调治疗时 9 d 内监测的关节炎评分变化曲线
Fig. 5 Change curves in arthritis scores monitored with a 9-days of synergistic treatment

3.2.6 E- 选择蛋白

E- 选择蛋白属于选择蛋白中的糖蛋白, 通常在炎性刺激的血管内皮细胞表面上高表达, 但是在正常的血管中不存在, 这一特征使得它成为发炎区域中, 特别是 RA 滑膜的主动靶向递送中的另一种有利分子靶标^[57]。硫代磷酸酯修饰的寡核苷酸适体 (thiooligonucleotide aptamers, TAs) 是 E- 选择蛋白的新配体, 具有较高的亲和力和选择性。在 A. P. Mann 等^[58]的研究中, 通过两步选择方法鉴定了针对 E- 选择蛋白 (ESTA-1) 的 TA, 其证明 ESTA-1 作为潜在配体可以有效地结合靶向血管上的 E- 选择蛋白用于活性药物。E- 选择素与配体 SLX (一种在白细胞上表达的糖链) 之间的结合可以介导白细胞与内皮细胞的黏附。在另一研究中^[59], LPS 激活的人脐带血管内皮细胞 (human umbilical vascular endothelial cell, HUVECs) 被用作 SLX 装饰纳米粒子的靶向位点, 其赋予特定药物递送和主要选择性。同时, 用游离 SLX 孵育显著抑制了纳米颗粒与活化 HUVEC 的结合, 证明 SLX 和 E- 选择蛋白间的相互作用以受体介导的方式进行调节。

4 总结与展望

纳米技术的应用反映了一种新的治疗模式的普及, 在许多学术研究和临床实践中取得了很好的成就, 但是有效的类风湿性关节炎治疗仍然面临着巨大的挑战^[11]。目前, 还没有治愈类风湿性关节炎的方法。在传统类风湿性关节炎的临床治疗中, 由于生物半衰期较短、生物利用度较差, 患者需要高剂量和频繁给药, 这些药物可能会在关节外组织中引起严重的副作用^[60]。因 RA 治疗伴随的这些问题, 纳米技术和生物材料已经被用于研究 RA 治疗的替代方案中。用于 RA 的活性纳米药物载体系统具靶向性, 可与炎症环境下过表达的分子特异性结合, 大大提高了对 RA 治疗的效率, 同时减少了对其他正常组织的损害^[61]。但目前用于 RA 的活性靶向纳米药物系统的开发仍处于初期阶段, 纳米载体也存在各种局限性, 如一些纳米载体的生物相容性和毒性, 这应始终引起我们的关注, 且体外和体内的毒性研究也都是必要的^[62]。在现有疗法中提出的各种治疗方法在疗效和安全性方面仍然面临着一些障碍。例如, 在与形状、大小、涂层和剂量范围相关的 AuNP 中观察到不良反应。在对 RA 小鼠进行关节腔注射时, 很容易引起细菌的感染, 这为课题组设计活性纳米药物载体提供了新的思路, 可以完善对纳米材料在 RA 治疗中的应用。在疾病诊疗过程中, 很难有一个治疗窗口在早期实现缓解甚至治愈, 未来的研究中, 必须评估哪些药物可以在 RA 早期诱导其完全缓解。

目前主要研究与 RA 相关的显性细胞上的受体特异性结合的配体, 并将其用于活性靶向递送系统中, 以进一步增强药物积累和靶向。基于 RA 的复杂发病机制和病理变化, 在 RA 实验模型中研究了大量的被动或主动靶向策略。此外, 当通过纳米级载体递送时, 常用的抗风湿药和其他药剂的治疗功效也显著增强。目前研究人员大部分进行的是单靶治疗研究, 考虑到 RA 与许多复杂的机制和因素相关, 预计一种好的方法可以使用多个目标以提高药物治疗效果。靶向多靶细胞的方法是“多靶组合”, 这是未来研究的新方向。它使用多种协同药物阻断 RA 发病机制中的多种途径, 多功能系统将能够显著优化 RA 治疗并抑制疾病进展。在不久的将来, 即使在临床试验中, 也会发现更多类型的纳米药物将减少剂量和给药频率, 减少不良反应和改善治疗效果。随着对 RA 的深入了解, 将研究和开发更多的多功能纳米载体, 且还将在靶细胞上检测新的受体以用于新出现的药物。我们要积极改善 RA 诊断和治疗的各靶向药物递送系统,

最大程度减少目前 RA 诊断和治疗的局限性, 进行更全面的研究以证明其在 RA 治疗中的临床疗效。

参考文献:

- [1] NOGUEIRA E, GOMES A C, PRETO A, et al. Folate-Targeted Nanoparticles for Rheumatoid Arthritis Therapy[J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2016, 12(4): 1113–1126.
- [2] SMOLEN J S, ALETAHA D, MCINNES I B. Rheumatoid Arthritis[J]. *The Lancet*, 2016, 388: 2023–2038.
- [3] SHAJI J, LAL M. Nanocarriers for Targeting in Inflammation[J]. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2013, 6(3): 3–12.
- [4] BILTHARIYA U, JAIN N, RAJORIYA V, et al. Folate-Conjugated Albumin Nanoparticles for Rheumatoid Arthritis-Targeted Delivery of Etoricoxib[J]. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 2015, 41(1): 95–104.
- [5] YANG M D, DING J X, ZHANG Y, et al. Activated Macrophage-Targeted Dextran-Methotrexate/Folate Conjugate Prevents Deterioration of Collagen-Induced Arthritis in Mice[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2016, 4(12): 2102–2113.
- [6] VAN VOLLENHOVEN R F. Sex Differences in Rheumatoid Arthritis: More than Meets the Eye[J]. *BMC Medicine*, 2009, 7: 12.
- [7] ELSHABRAWY H A, CHEN Z L, VOLIN M V, et al. The Pathogenic Role of Angiogenesis in Rheumatoid Arthritis[J]. *Angiogenesis*, 2015, 18(4): 433–448.
- [8] THOMAS T P, GOONEWARDENA S N, MAJOROS I J, et al. Folate-Targeted Nanoparticles Show Efficacy in the Treatment of Inflammatory Arthritis[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2011, 63(9): 2671–2680.
- [9] YANG M D, FENG X R, DING J X, et al. Nanotherapeutics Relieve Rheumatoid Arthritis[J]. *Journal of Controlled Release*, 2017, 252: 108–124.
- [10] VAN VOLLENHOVEN R F. Treatment of Rheumatoid Arthritis: State of the Art 2009[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2009, 5(10): 531–541.
- [11] YUAN F, QUAN L D, CUI L, et al. Development of Macromolecular Prodrug for Rheumatoid Arthritis[J]. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012, 64(12): 1205–1219.
- [12] BERGSTRAS A, ALLAART C F, VAN DEN BERG R, et al. Similar Short-Term Clinical Response to High-Dose Versus Low-Dose Methotrexate in Monotherapy and Combination Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis[J]. *Arthritis Research & Therapy*, 2017, 19: 258.
- [13] KOO O M Y, RUBINSTEIN I, ÖNYÜKSEL H. Actively Targeted Low-Dose Camptothecin as a Safe, Long-Acting, Disease-Modifying Nanomedicine for Rheumatoid Arthritis[J]. *Pharmaceutical Research*, 2011, 28(4): 776–787.
- [14] FRISELL T, SAEVARSDOTTIR S, ASKLING J. Family History of Rheumatoid Arthritis: An Old Concept with New Developments[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2016, 12(6): 335–343.
- [15] SCHER J U, UBEDA C, ARTACHO A, et al. Decreased Bacterial Diversity Characterizes the Altered Gut Microbiota in Patients with Psoriatic Arthritis, Resembling Dysbiosis in Inflammatory Bowel Disease[J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2015, 67(1): 128–139.
- [16] SAADAT E, SHAKOR N, GHOLAMI M, et al. Hyaluronic Acid Based Micelle for Articular Delivery of Triamcinolone, Preparation, in Vitro and in Vivo Evaluation[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2015, 489(1/2): 218–225.
- [17] SMOLEN J S, ALETAHA D. Rheumatoid Arthritis Therapy Reappraisal: Strategies, Opportunities and Challenges[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2015, 11(5): 276–289.
- [18] ALETAHA D, NEOGI T, SILMAN A J, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative[J]. *Arthritis and Rheumatology*, 2010, 62(9): 2569–2581.
- [19] KIM H J, LEE S M, PARK K H, et al. Drug-Loaded Gold/Iron/Gold Plasmonic Nanoparticles for Magnetic Targeted Chemo-Photothermal Treatment of Rheumatoid Arthritis[J]. *Biomaterials*, 2015, 61: 95–102.
- [20] KHAN Z A, TRIPATHI R, MISHRA B. Methotrexate: A Detailed Review on Drug Delivery and Clinical Aspects[J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2012, 9(2): 151–169.
- [21] KIM S H, KIM J H, YOU D G, et al. Self-Assembled Dextran Sulphate Nanoparticles for Targeting Rheumatoid Arthritis[J]. *Chemical Communications*, 2013, 49: 10349.
- [22] FERRARI M, ONUOHA S C, PITZALIS C. Going with the Flow: Harnessing the Power of the Vasculature for Targeted Therapy in Rheumatoid Arthritis[J]. *Drug Discovery Today*, 2016, 21(1): 172–179.
- [23] BURGERS L E, ALLAART C F, HUIZINGA T W J, et al. Brief Report: Clinical Trials Aiming to Prevent Rheumatoid Arthritis Cannot Detect Prevention Without Adequate Risk Stratification: A Trial of Methotrexate Versus Placebo in Undifferentiated Arthritis as an Example[J]. *Arthritis & Rheumatology*, 2017, 69(5): 926–931.

- [24] HAZES J M W, LUIJME J J. The Epidemiology of Early Inflammatory Arthritis[J]. *Nature Reviews Rheumatology*, 2011, 7(7): 381-390.
- [25] PEPPER S M, LEW R, MIKULS T, et al. Rheumatoid Arthritis Treatment After Methotrexate: The Durability of Triple Therapy Versus Etanercept[J]. *Arthritis Care & Research*, 2017, 69(10): 1467-1472.
- [26] WANG Q, SUN X. Recent Advances in Nanomedicines for the Treatment of Rheumatoid Arthritis[J]. *Biomaterials Science*, 2017, 5(8): 1407-1420.
- [27] HEO R, PARK J S, JANG H J, et al. Hyaluronan Nanoparticles Bearing γ -Secretase Inhibitor: In Vivo Therapeutic Effects on Rheumatoid Arthritis[J]. *Journal of Controlled Release*, 2014, 192: 295-300.
- [28] NOGUEIRA E, LAGER F, LE ROUX D, et al. Enhancing Methotrexate Tolerance with Folate Tagged Liposomes in Arthritic Mice[J]. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2015, 11(12): 2243-2252.
- [29] ETZERODT A, MANIECKI M B, GRAVERSEN J H, et al. Efficient Intracellular Drug-Targeting of Macrophages Using Stealth Liposomes Directed to the Hemoglobin Scavenger Receptor CD163[J]. *Journal of Controlled Release*, 2012, 160(1): 72-80.
- [30] VANNIASINGHE A S, MANOLIOS N, SCHIBECI S, et al. Targeting Fibroblast-Like Synovial Cells at Sites of Inflammation with Peptide Targeted Liposomes Results in Inhibition of Experimental Arthritis[J]. *Clinical Immunology*, 2014, 151(1): 43-54.
- [31] BARRERA P, BLOM A, VAN LENT P L E M, et al. Synovial Macrophage Depletion with Clodronate-Containing Liposomes in Rheumatoid Arthritis[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2000, 43(9): 1951-1959.
- [32] SALETTE R, CATARINA M, MARCELA S, et al. Co-Association of Methotrexate and SPIONs into Anti-CD64 Antibody-Conjugated PLGA Nanoparticles for Theranostic Application[J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2014, 9(1): 4911-4922.
- [33] CAO J F, NAEEM M, NOH J K, et al. Dexamethasone Phosphate-Loaded Folate-Conjugated Polymeric Nanoparticles for Selective Delivery to Activated Macrophages and Suppression of Inflammatory Responses[J]. *Macromolecular Research*, 2015, 23(5): 485-492.
- [34] SCHEINMAN R I, TRIVEDI R, VERMILLION S, et al. Functionalized STAT1 siRNA Nanoparticles Regress Rheumatoid Arthritis in a Mouse Model[J]. *Nanomedicine*, 2011, 6(10): 1669-1682.
- [35] CHANDRASEKAR D, SISTLA R, AHMAD F J, et al. Folate Coupled Poly (Ethyleneglycol) Conjugates of Anionic Poly (Amidoamine) Dendrimer for Inflammatory Tissue Specific Drug Delivery[J]. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2007, 82A(1): 92-103.
- [36] KONG J S, YOO S A, KANG J H, et al. Suppression of Neovascularization and Experimental Arthritis by D-Form of Anti-Flt-1 Peptide Conjugated with Mini-PEG™ [J]. *Angiogenesis*, 2011, 14(4): 431-442.
- [37] KIM Y J, CHAE S Y, JIN C H, et al. Ionic Complex Systems Based on Hyaluronic Acid and PEGylated TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand for Treatment of Rheumatoid Arthritis[J]. *Biomaterials*, 2010, 31(34): 9057-9064.
- [38] KONING G A, SCHIFFELERS R M, WAUBEN M H M, et al. Targeting of Angiogenic Endothelial Cells at Sites of Inflammation by Dexamethasone Phosphate-Containing RGD Peptide Liposomes Inhibits Experimental Arthritis[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2006, 54(4): 1198-1208.
- [39] KIM M J, PARK J S, LEE S J, et al. Notch1 Targeting siRNA Delivery Nanoparticles for Rheumatoid Arthritis Therapy[J]. *Journal of Controlled Release*, 2015, 216: 140-148.
- [40] FERNANDES J C, WANG H J, JREYSSATY C, et al. Bone-Protective Effects of Nonviral Gene Therapy with Folate-Chitosan DNA Nanoparticle Containing Interleukin-1 Receptor Antagonist Gene in Rats with Adjuvant-Induced Arthritis[J]. *Molecular Therapy*, 2008, 16(7): 1243-1251.
- [41] SCHMITT F, LAGOPOULOS L, KÄUPER P, et al. Chitosan-Based Nanogels for Selective Delivery of Photosensitizers to Macrophages and Improved Retention in and Therapy of Articular Joints[J]. *Journal of Controlled Release*, 2010, 144(2): 242-250.
- [42] LEE H, LEE M Y, BHANG S H, et al. Hyaluronate-Gold Nanoparticle/Tocilizumab Complex for the Treatment of Rheumatoid Arthritis[J]. *ACS Nano*, 2014, 8(5): 4790-4798.
- [43] HUANG Y J, SHIAU A L, CHEN S Y, et al. Multivalent Structure of Galectin-1-Nanogold Complex Serves as Potential Therapeutics for Rheumatoid Arthritis by Enhancing Receptor Clustering[J]. *European Cells and Materials*, 2012, 23: 170-181.
- [44] VAN DEN HOVEN J M, HOFKENS W, WAUBEN M H M, et al. Optimizing the Therapeutic Index of Liposomal Glucocorticoids in Experimental Arthritis[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2011, 416(2): 471-477.
- [45] ZHANG Q Z, DEHAINID, ZHANG Y, et al. Neutrophil Membrane-Coated Nanoparticles Inhibit Synovial Inflammation and Alleviate Joint Damage in Inflammatory Arthritis[J]. *Nature Nanotechnology*, 2018, 13(12): 1182-1190.
- [46] THAO L Q, BYEON H J, LEE C, et al. Pharmaceutical Potential of Tacrolimus-Loaded Albumin Nanoparticles

- Having Targetability to Rheumatoid Arthritis Tissues[J]. *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, 497(1/2): 268–276.
- [47] ZHOU H F, CHAN H W, WICKLINE S A, et al. $\alpha_v\beta_3$ -Targeted Nanotherapy Suppresses Inflammatory Arthritis in Mice[J]. *The FASEB Journal*, 2009, 23(9): 2978–2985.
- [48] TURK M J, BREUR G J, WIDMER W R, et al. Folate-Targeted Imaging of Activated Macrophages in Rats with Adjuvant-Induced Arthritis[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2002, 46(7): 1947–1955.
- [49] SHIN J M, KIM S H, THAMBI T, et al. A Hyaluronic Acid-Methotrexate Conjugate for Targeted Therapy of Rheumatoid Arthritis[J]. *Chemical Communications*, 2014, 50(57): 7632.
- [50] GRAVERSEN J H, SVENDSEN P, DAGNÆS-HANSEN F, et al. Targeting the Hemoglobin Scavenger Receptor CD163 in Macrophages Highly Increases the Anti-Inflammatory Potency of Dexamethasone[J]. *Molecular Therapy*, 2012, 20(8): 1550–1558.
- [51] YANG M D, DING J X, FENG X R, et al. Scavenger Receptor-Mediated Targeted Treatment of Collagen-Induced Arthritis by Dextran Sulfate-Methotrexate Prodrug[J]. *Theranostics*, 2017, 7(1): 97–105.
- [52] DORSAM G, VOICE J, KONG Y, et al. Vasoactive Intestinal Peptide Mediation of Development and Functions of T Lymphocytes[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2006, 921(1): 79–91.
- [53] SETHI V, RUBINSTEIN I, KUZMIS A, et al. Novel, Biocompatible, and Disease Modifying VIP Nanomedicine for Rheumatoid Arthritis[J]. *Molecular Pharmaceutics*, 2013, 10(2): 728–738.
- [54] STORGARD C M, STUPACK D G, JONCZYK A, et al. Decreased Angiogenesis and Arthritic Disease in Rabbits Treated with an $\alpha_v\beta_3$ Antagonist[J]. *Journal of Clinical Investigation*, 1999, 103(1): 47–54.
- [55] ELICEIRI B P, KLEMKE R, STRÖMBLAD S, et al. Integrin $\alpha_v\beta_3$ - Requirement for Sustained Mitogen-Activated Protein Kinase Activity During Angiogenesis[J]. *The Journal of Cell Biology*, 1998, 140(5): 1255–1263.
- [56] ZHOU H F, HU G, WICKLINE S A, et al. Synergistic Effect of Antiangiogenic Nanotherapy Combined with Methotrexate in the Treatment of Experimental Inflammatory Arthritis[J]. *Nanomedicine*, 2010, 5(7): 1065–1074.
- [57] BARTHEL S R, GAVINO J D, DESCHENY L, et al. Targeting Selectins and Selectin Ligands in Inflammation and Cancer[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2007, 11(11): 1473–1491.
- [58] MANN A P, SOMASUNDERAM A, NIEVES-ALICEA R, et al. Identification of Thioaptamer Ligand Against E-Selectin: Potential Application for Inflamed Vasculature Targeting[J]. *PLoS One*, 2010, 5(9): e13050.
- [59] BANQUY X, LECLAIR G, RABANEL J M, et al. Selectins Ligand Decorated Drug Carriers for Activated Endothelial Cell Targeting[J]. *Bioconjugate Chemistry*, 2008, 19(10): 2030–2039.
- [60] MCINNES I B, SCHETT G. Cytokines in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2007, 7(6): 429–442.
- [61] KLOPPENBURG M, BREEDVELD F C, TERWIEL J P H, et al. Minocycline in Active Rheumatoid Arthritis[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 1994, 37(5): 629–636.
- [62] SMOLEN J S, STEINER G. Rheumatoid Arthritis is More than Cytokines: Autoimmunity and Rheumatoid Arthritis[J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2001, 44(10): 2218–2220.

(责任编辑: 廖友媛)