

本文引文格式:路宜贤,郭锦晨,卢佳.基于微环境特点构建的纳米递药系统在类风湿关节炎治疗中的研究进展[J].右江民族医学院学报,2025,47(3):508-512.

【医学综述】

基于微环境特点构建的纳米递药系统 在类风湿关节炎治疗中的研究进展

路宜贤¹,郭锦晨^{1,2},卢佳¹

1. 安徽中医药大学第一临床医学院,安徽 合肥 230012;
2. 新安医学教育部重点实验室,安徽 合肥 230038)

摘要: 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是炎症性关节炎的一种,以滑膜炎和进行性关节破坏为特征。目前,关节炎的治疗包括抗炎或镇痛等药物治疗、手术和物理康复,然而长期服用抗风湿药仍存在如剂量大、用药频率高而造成心、肝、肾功能障碍等弊端。纳米递药系统能够更好控制病变组织中的药物积累,避免非特异性结合,同时提高靶向药物疗效以有效解决上述弊端。RA患处具有酸性、乏氧等炎症微环境特点,为构建多层次的纳米递药系统对抗RA提供了靶点。针对RA在酶、氧化还原体系、pH值等微环境中的特点,进行在纳米递药系统治疗中的应用与进展综述,通过对比微环境和纳米递药系统对RA治疗的影响,为后续构建更具针对性的纳米递药系统治疗RA提供参考。

关键词: 类风湿关节炎;微环境;纳米递药系统;滑膜炎

中图分类号: R593.22

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2025)03-0508-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.03.022

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis,RA)是一种自身免疫性疾病,其特征是关节炎导致关节破坏和畸形^[1]。同时,类风湿关节炎与心血管风险增加、代谢综合征、社会心理缺陷(包括精神疾病)、骨质疏松症和癌症发病率增加有关^[2]。类风湿关节炎有多种免疫细胞和炎症因子参与发病机制,包括巨噬细胞、滑膜成纤维细胞等,这些细胞释放的炎症分子和细胞因子通过不同的信号通路引发关节炎和骨骼损伤。尽管存在抗炎细胞因子,但在类风湿关节炎中抗炎反应不足,导致持续的免疫耐受失败和自身抗体产生。在经典药物治疗方面,目前常用的是用于控制疼痛和炎症的非甾体抗炎药、用于阻断长期关节侵蚀的糖皮质激素、用于治疗疾病的传统疾病修饰抗风湿药,以及用于选择性抑制免疫系统特定分子的生物反应调节剂(生物制剂)^[3]。这些现有药物的特性存在局限性,主要与药物的生物利用度低和疗效低有关,如水溶性差、细胞可用性低、药代动力学差、药物的位点特异性相对较低和药物在到达靶点前不受管制的降解^[4-5]。纳米载体在将治疗药物靶向递送至所需组织和细胞方面能够克服传统用药的局限性,具有更高的生物利用度、高载药能

力、增强的细胞内递送和更好的治疗效果^[4]。根据RA微环境特点设计和构建纳米递药系统,对提高药物治疗效果、降低不良反应具有十分重要的意义。

1 类风湿关节炎的微环境特点

1.1 关节炎部位酶的病理变化 类风湿关节炎患者关节滑膜微环境中常常显示关节腔缺氧和众多炎症因子浸润等,氧气浓度的下降会触发活性氧(reactive oxygen species,ROS)的快速生成^[6],同时由于细菌代谢物的存在,炎症感染部位通常是酸性微环境。活性氧和酸性微环境会诱导降解酶的过度产生^[7],关节腔中蛋白水解酶的异常表达会降解细胞外基质(extracellular matrix,ECM)并改变软骨的完整性。降解酶会消化ECM成分,导致透明软骨基质降解,进而失去关节润滑能力和机械运动能力,而激活酶通过增强关节软骨中降解酶的活性来促进蛋白水解^[8],如图1所示。HAWTREE S等^[9]研究表明,滑膜成纤维细胞(fibroblast-like synoviocytes,FLS)与基因表达的表观遗传调控有关,组蛋白尾部氨基酸的乙酰化减少表观遗传标记由组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase,HDAC)酶家族控制,证据表明HDAC与FLS的自袭性表型

基金项目:现代中医内科应用基础与开发研究安徽省重点实验室开放基金项目(2021AKLMCM001);安徽中医药大学2022年度高层次人才支持计划项目(2022rcyb024)

第一作者:路宜贤,大学生,E-mail:1014274588@qq.com

通讯作者:郭锦晨,博士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治风湿病,E-mail:602923241@qq.com

有关。关节腔内酶的响应性物质分解后,可以提高治疗药物针对炎症性关节炎的一定药效。

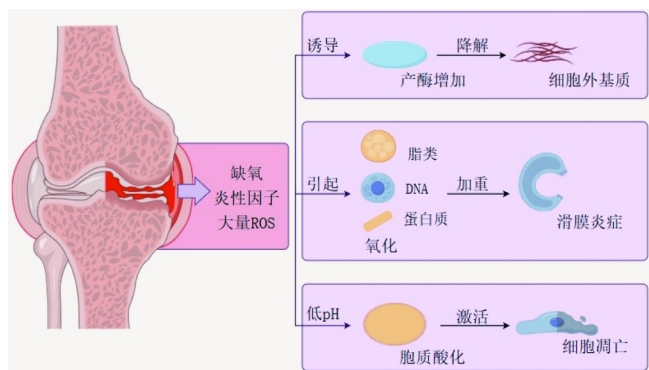


图 1 类风湿关节炎的微环境病理发展

1.2 关节炎部位氧化还原系统的病理变化 关节炎部位软骨细胞的抗氧化能力与 ROS 的产生有关,软骨细胞产生的过量 ROS 会导致氧化损伤、氧化还原调节的通路中断^[10],同时可能会反向破坏细胞稳态,对关键成分造成非特异性损伤,如图 1 所示。YAO Y 等^[11]研究表明 ROS 与类风湿关节炎严重程度之间存在高度正相关关系,ROS 的过量产生可能会破坏细胞稳态,对关键成分造成非特异性损伤,其作为一种新兴的触发条件和酸性 pH 值、过量酶、温度和病理微环境中的其他特定刺激作用相似。DOU Y 等^[12]研究表明,在炎症条件下,活化的中性粒细胞和巨噬细胞的线粒体、过氧化物酶体和内质网等细胞器中产生过量的 ROS,引起 DNA、蛋白质和脂质的氧化,从而加重滑膜炎并诱导滑膜细胞凋亡。考虑到 ROS 水平异常引起的氧化还原稳态失衡与炎症性关节炎之间的密切关联,ROS 可用于触发炎症性关节炎治疗的响应材料^[13]。

1.3 关节炎部位 pH 值的病理变化 除细胞表型改变,炎症性关节炎还会改变细胞外基质的组成和理化性质。RA 条件导致滑膜炎细胞的代谢模式从有氧过程转变为无氧过程,导致氧非依赖性糖酵解和乳酸生成增加^[14],在感染的情况下,乳酸等细菌代谢物也可能导致间质间隙的酸化^[15],如图 1 所示。一些现有研究结果显示,炎症开始时 pH 值首先下降,一旦炎症持续存在,pH 值就会持续下降^[15]。同时由于非血管特征,软骨基质缺氧也会加剧软骨微环境的酸中毒。MATSUYAMA S 等^[16]研究表明线粒体依赖性细胞凋亡会影响 pH 值的变化,以线粒体碱化和细胞质酸化特征,线粒体通过释放半胱天冬酶激活剂来触发细胞凋亡,在酸性 pH 值下对胞质半胱天冬酶的激活最大,表明线粒体诱导的胞质酸化对半胱天冬酶的激活可能很重要。病理微环境中的 pH 稳态和酸中毒都

可用于触发治疗药物的位点特异性释放以靶向治疗关节炎。

2 用于治疗 RA 的酶响应性纳米药物递送系统

与其他方式相比,酶优异的生物识别能力、灵活的调节性和高效的催化性能,展现出了在响应性纳米药物递送系统中的独特优势,如可以根据关节疾病程度控制释放量,即病情较平缓的将限制不必要的药物释放,改善内部循环稳定性、增强组织渗透和特定位点的专一释放。一系列酶在关节炎的发生和发展过程中被不同程度地表达,包括基质金属蛋白酶(MMPs)、半胱氨酸蛋白酶和透明质酸酶,能够调节酶反应性药物递送系统以介导靶位点的精确药物释放,提高生物利用度、减少不良作用。LI N 等^[17]用细胞穿透肽(T)、基质金属蛋白酶-2/9(MMP-2/9)、消化肽(M)和炎症靶向肽-RGD(R)修饰三肽 QAW 而设计出的 RMTQ,表现出更强的细胞递送能力、更好减少促炎因子和更好的疗效,在辅助诱导的关节炎(AIA)小鼠模型中成功地减少了爪子体积、临床关节炎指数和血清细胞因子。QI H Z 等^[18]通过研究骨形态发生蛋白-2(BMP-2)表面的自由基与线粒体丙酮酸运载体(mitochondrial pyruvate carrier, MPC)和肽的原位自由基聚合而形成纳米胶囊,纳米胶囊的外壳可以被基质金属蛋白酶降解,从而释放 BMP-2。动物实验^[18]证明纳米胶囊比天然 BMP-2 具有更好的骨修复能力和更低的炎症刺激,全身给药可以提高其体内稳定性和骨折部位递送效率,实现骨折的高效修复。除此之外,新型响应性载体平台以优化药物递送性能的开发如基于金属有机框架的酶响应性药物递送材料可以通过酶和相应物质之间的氧化还原反应降解,而达到药物在特定位点释放的目的^[19]。尽管酶响应性纳米药物递送系统在调节体内药物释放和细胞摄取方面起到了基础性的作用,但对关节病变部位酶含量的定量变化的研究仍然不足,为了有效、精确地控制药物在体内的释放,必须深入理解和掌握病变部位酶的变化规律。研究者^[20]应对此问题提出利用酶实现酶反应药物递送系统的体外释放的新概念,也被称为前酶药物治疗(PDEPT)。这种治疗方法的基本思路是首先向患者注射含有酶敏感多肽底物的药物聚合物载体,这些前体率先导向到疾病部位,随着时间的推移在靶组织中逐渐积聚,而血液循环中的游离物质浓度保持较低,不足以发生反应,另一种含有效应型蛋白酶的纳米粒子仅用于激活储存在靶组织中的前体并介导局部药物释放。尽管这些方法在理论上具有潜力,但在实际操作中仍然面临诸多挑战,需要进一步的研究和探索。见表 1。

表 1 RA 治疗的纳米药物递送系统

治疗系统类型	相关途径
酶响应性纳米药物递送系统	酶如 MMPs、半胱氨酸蛋白酶和透明质酸酶可调节药物递送系统;RMTQ 和纳米胶囊可提高疗效和生物利用度,减少副作用;基于金属有机框架的酶响应性药物递送材料通过氧化还原反应降解;前酶药物治疗通过注射酶敏感多肽底物的药物聚合物载体实现局部药物释放。
氧化还原响应性纳米药物递送系统	ROS 响应性 DDS 提高治疗效率,减少副作用;硒代胱胺聚合物胶束和 Dex/FA-Oxi- α CD NPs 靶向减轻关节炎;铂纳米颗粒作为还原催化剂抑制破骨细胞分化。
pH 响应性纳米药物递送系统	mPEG-PPF-Ibu PDC 和 MFGCN 纳米颗粒在酸性环境中释放药物;P-Dex 共聚物在酸性 pH 下释放大塞米松,减少副作用;PNC- β -TCP 复合材料对破骨细胞产生的酸性微环境有响应性。

3 用于治疗 RA 的氧化还原响应性纳米药物递送系统

LEE J B 等^[21]研究表明氧化还原响应纳米材料会经历降解、结构变化、功能调控或理化性质转换以确保治疗药物被输送并释放到病变部位。氧化还原响应官能团的断裂机制有两种类型:两亲性转变和键断裂。对于两亲性转变,纳米粒子平衡的两亲性特征通过从疏水性转变为亲水性而被破坏,导致聚苯硫醚、疏水性单硫化物、单硅烷基或单碲聚合物等的结构解离和随后的货物释放^[22]。ROS 响应性药物传递系统(drug delivery system, DDS)旨在仅在产生过量 ROS 的目标靶标中释放治疗剂,可以提高一定的治疗效率并减少副作用,同时对其他刺激也敏感的多刺激反应性 DDS 可以进一步增强多种刺激共存部位的受控药物释放^[23]。鉴于类风湿关节炎滑膜成纤维细胞表现出更高的 ROS 和线粒体超氧化物水平,FAN X X 等^[24]基于硒代胱胺的聚合物,制备了 ROS 响应的小檗碱聚合物胶束,增加了 RA 成纤维细胞中小檗碱的摄取,研究表明 ROS 响应胶束使 RA 成纤维细胞中小檗碱的细胞和线粒体浓度比游离小檗碱高出近十倍。NI R R 等^[25]开发了地塞米松(dexamethasone, Dex)负载 ROS 响应纳米颗粒和叶酸修饰的 Dex/FA-Oxi- α CD NPs,实验证明纳米颗粒可以被活化的巨噬细胞有效内化,释放的 Dex 显著下调菱形样蛋白酶 2(iRhom2)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和 B 淋巴细胞活化因子(B cell activating factor, BAFF)的表达,可以靶向并减轻关节炎,“iRhom2-TNF- α -BAFF”通路可能是治疗新靶点。活化的炎症细胞产生各种活性氧包括 H_2O_2 ,基于此 CHUNG M F 等^[26]研究出一种超灵敏的内含抗炎药的 ROS 响应空心微球载体,在发炎环境中, H_2O_2 在低浓度下通过空心微球载体扩散建立酸性环境,通过破坏空心微球的壳壁释放抗炎药,是一种很有前途的新型关节炎药物递送系统。CHEN M L 等^[27]设计出一款主动靶向活化巨噬细胞的 FOL-MTX&CAT-L 脂质体,升高的细胞内过氧化氢(ROS 的主要来源)扩散到

包封甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)和过氧化氢酶(CAT)脂质体中,并包裹 CAT 催化过氧化氢分解为氧气和水,脂质体内的连续氧气生成最终会破坏其结构并释放封装的 MTX,随后 MTX 介导的巨噬细胞极化抑制类风湿关节炎炎症。关节炎部位的破骨细胞的氧化还原也会发生失衡,NOMURA M 等^[28]研究表明铂纳米颗粒作为还原催化剂可以有效地淬灭 ROS,ROS 被认为可以调节 NF- κ B 配体(RANKL)刺激的破骨细胞分化的受体激活剂,铂纳米颗粒通过其 ROS 清除特性抑制 RANKL 刺激的破骨细胞分化,使用纳米铂清除 ROS 为治疗骨骼疾病提供新思路。新兴的 ROS 响应材料在先进纳米药物的开发中具有巨大的前景,为类风湿关节炎提供了多样的新可能性。但是由于正常细胞活性也会产生低水平的 ROS,所以材料需要具有区分正常细胞和病变细胞的能力,即区分这种生理性的低水平 ROS 与病理性升高的 ROS;同时要保障氧化还原反应材料在人体内具有一定良好的生物相容性^[30],避免引发不必要的炎症反应,特别关注对 ROS 敏感的材料。氧化还原反应性药物递送系统在实用应用中具有很强的吸引力,推动其在治疗类风湿关节炎方向的发展可以从材料学、生物学和生化药学等方面探索此类材料的优化。见表 1。

4 用于治疗 RA 的 pH 响应性纳米药物递送系统

pH 敏感材料的主要响应机制包括 pH 响应化学键裂解和化学基团的质子化。pH 响应化学键裂解是酸响应性药物递送系统的常见机制,将酸敏感键引入聚合物结构中,作为药物和载体之间的连接器,并在酸性环境下进行水解以实现特定酸性部位的药物释放。化学基团的质子化可以引入到 pH 响应药物递送的材料中,通过接受或捐赠质子并经历 pH 依赖性的构象变化,从而保障药物按需释放^[22]。SEETHARAMAN G 等^[30]研究的 mPEG-PPF-Ibu 聚合物药物偶联物(PDC),可在水性介质中自组装形成胶束纳米结构,通过在酸性环境中水解药物和聚合物之间的酸酐键,介导非甾体抗炎药布洛芬(ibu)的智能释放。KUMAR

V 等^[31] 制备 pH 响应性乙二醇-壳聚糖纳米颗粒 (MFGCN), 该纳米颗粒具有抗炎作用, 实验可知关节炎滑膜中巨噬细胞对 99mTc-MFGCN 的选择性摄取。WANG D 等^[32] 研究开发一种 pH 敏感的药物递送系统, 将 Dex 偶联到 N-(2-羟丙基) 甲基丙烯酰胺共聚物 (P-Dex) 上, 该共聚物可以在酸性 pH 下释放游离地塞米松, 与游离 Dex 相比静脉注射 P-Dex 可提供更有效和更持久的抗炎效果并显著减少副作用。破骨细胞介导的骨吸收过度和成骨细胞介导的骨形成不足是关节骨丢失的基础, NISHIGUCHI A 等^[33] 开发的一种 pH 响应的 PNC- β -TCP 复合材料, 由双膦酸盐修饰的纳米纤维素 (pNC) 和 β -磷酸三钙 (β -TCP) 组成, 对破骨细胞产生的酸性微环境具有响应性。鉴于破骨细胞在关节炎期间产生的酸性微环境, 破骨细胞可以靶向修复软骨下骨的异常重塑。在应用 pH 响应纳米药物递送系统治疗类风湿性关节炎时, 需要认识到质子化诱导的分子逃逸会导致水解酶泄漏到细胞质中会导致自噬和细胞死亡^[34]。因此, 进一步研究化学基团质子化的 pH 响应机制需要谨慎, 并在测试其有效性的同时关注其安全性; 还要注意在材料研究中加强关于 pH 响应合成药物递送系统在不同储存条件下的稳定性, 这直接关系到药物发挥作用的范围和供给吸收的药量。见表 1。

5 总结与展望

越来越多的研究发现, 关节炎的各种病理变化都是由暴露于刺激物如降解酶、细胞内氧化还原系统紊乱、酸性环境等引起的^[35]。类风湿性关节炎作为复杂的炎症性疾病, 患处具有特定的微环境特点, 如酸性、乏氧、ROS 和降解酶的过度产生, 这些都加剧了关节滑膜损伤和软骨降解。因此纳米递药系统展现出了巨大的治疗潜力。近年来, 研究者们设计了多种针对类风湿关节炎微环境特点的纳米药物递送系统, 纳米递药系统能够精准地针对这些特点, 通过利用关节炎部位特定的病理变化如 ROS 的产生、pH 值的降低和酶活性的改变, 实现药物的精准传递和释放, 提高药物的生物利用度, 不仅提高了药物在病变组织的积累和靶向性, 还增强了治疗效果、减少副作用。然而, 尽管这些纳米药物递送系统在类风湿关节炎治疗中展现出了巨大的潜力, 但仍面临一些挑战。例如, 如何确保材料的生物相容性、如何区分正常细胞与病变细胞、以及如何定量研究关节病变部位酶含量的变化等。为消除现有障碍, 加快临床转化, 不仅要求在分子水平上加深对类风湿关节炎的理解, 进一步发展分子药理学, 而且要扩大新材料的进展, 以寻找更多靶点特异性和生物相容性的药物载体, 从而达到更好的递送效果。同时为拓展治疗类风湿关节炎新途径, 除了关注酶、氧化还原、

酸性环境等内源性刺激之外, 可以发现外源性刺激反应性药物递送系统能够更精确地控制特定刺激的位置和强度^[36], 在抗关节炎治疗中也具有巨大的潜力。

参考文献:

- [1] IWAMOTO N, KAWAKAMI A. The monocyte-to-osteoclast transition in rheumatoid arthritis: Recent findings [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 998554.
- [2] FIRESTEIN G S, MCINNES IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis [J]. *Immunity*, 2017, 46(2): 183-196.
- [3] FENG X, CHEN Y. Drug delivery targets and systems for targeted treatment of rheumatoid arthritis [J]. *J Drug Target*, 2018, 26(10): 845-857.
- [4] MAJUMDER J, MINKO T. Multifunctional and stimuli-responsive nanocarriers for targeted therapeutic delivery [J]. *Expert Opinion Drug Deliv*, 2021, 18(2): 205-227.
- [5] MAJUMDER J, TARATULA O, MINKO T. Nanocarrier-based systems for targeted and site specific therapeutic delivery [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 144: 57-77.
- [6] FUHRMANN D C, BRÜNE B. Mitochondrial composition and function under the control of hypoxia [J]. *Redox Biol*, 2017, 12: 208-215.
- [7] 成宇, 丁梦蕾, 叶蓓, 等. 缺氧环境中 RA 滑膜成纤维细胞促进巨噬细胞向 M2 极化 [J]. *现代免疫学*, 2019, 39(4): 265-270.
- [8] OIKONOMOPOULOU K, DIAMANDIS E P, HOLLENBERG M D, et al. Proteinases and their receptors in inflammatory arthritis: an overview [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2018, 14(3): 170-180.
- [9] HAWTREE S, MUTHANA M, WILSON A G. The role of histone deacetylases in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. *Biochem Soc Trans*, 2013, 41(3): 783-788.
- [10] BOLDUC J A, COLLINS J A, LOESER R F. Reactive oxygen species, aging and articular cartilage homeostasis [J]. *Free Radi Biol Med*, 2019, 132: 73-82.
- [11] YAO Y J, ZHANG H L, WANG Z Y, et al. Reactive oxygen species (ROS)-responsive biomaterials mediate tissue microenvironments and tissue regeneration [J]. *J Mater Chem B*, 2019, 7(33): 5019-5037.
- [12] DOU Y, LI C, LI L L, et al. Bioresponsive drug delivery systems for the treatment of inflammatory diseases [J]. *J Control Release*, 2020, 327: 641-666.
- [13] ZHANG M, HU W H, CAI C H, et al. Advanced application of stimuli-responsive drug delivery system for inflammatory arthritis treatment [J]. *Mater Today Bio*, 2022, 14: 100223.
- [14] KELLUM J A, SONG M, LI J. Science review: extracellular acidosis and the immune response: clinical and physiologic implications [J]. *Crit Care*, 2004, 8: 1-6.

- [15] ANDERSEN N E O, GYRING J, HANSEN A J, et al. Brain acidosis in experimental pneumococcal meningitis [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1989, 9(3): 381-387.
- [16] MATSUYAMA S, LLOPIS J, DEVERAUX Q L, et al. Changes in intramitochondrial and cytosolic pH; early events that modulate caspase activation during apoptosis [J]. *Nat Cell Biol*, 2000, 2(6): 318-325.
- [17] LI N, QIAO Y H, XUE L P, et al. Targeted and MMP-2/9 responsive peptides for the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Int J Pharm*, 2019, 569: 118625.
- [18] QI H Z, YANG L J, LI X P, et al. Systemic administration of enzyme-responsive growth factor nanocapsules for promoting bone repair [J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(4): 1675-1685.
- [19] WANG Y, YAN J H, WEN N C, et al. Metal-organic frameworks for stimuli-responsive drug delivery [J]. *Biomaterials*, 2020, 230: 119619.
- [20] DE LA RICA R, AILI D, Stevens M M. Enzyme-responsive nanoparticles for drug release and diagnostics [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2012, 64(11): 967-978.
- [21] LEE J B, SHIN Y M, KIM W S, et al. ROS-responsive biomaterial design for medical applications [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1064: 237-251.
- [22] HE Q Y, CHEN J, YAN J H, et al. Tumor microenvironment responsive drug delivery systems [J]. *Asian J Pharm Sci*, 2020, 15(4): 416-448.
- [23] LIANG J, LIU B. ROS-responsive drug delivery systems [J]. *Bioeng Transl Med*, 2016, 1(3): 239-251.
- [24] FAN X X, XU M Z, LEUNG E L H, et al. ROS-responsive berberine polymeric micelles effectively suppressed the inflammation of rheumatoid arthritis by targeting mitochondria [J]. *Nanomicro Lett*, 2020, 12(1): 76.
- [25] NI R R, SONG G J, FU X H, et al. Reactive oxygen species-responsive dexamethasone-loaded nanoparticles for targeted treatment of rheumatoid arthritis via suppressing the iRhom2/TNF- α /BAFF signaling pathway [J]. *Biomaterials*, 2020, 232: 119730.
- [26] CHUNG M F, CHIA W T, WAN W L, et al. Controlled release of an anti-inflammatory drug using an ultrasensitive ROS-responsive gas-generating carrier for localized inflammation inhibition [J]. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(39): 12462-12465.
- [27] CHEN M L, AMERIG O S, SU Z G, et al. Folate receptor-targeting and reactive oxygen species-responsive liposomal formulation of methotrexate for treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(11): 582.
- [28] NOMURA M, YOSHIMURA Y, KIKUIRI T, et al. Platinum nanoparticles suppress osteoclastogenesis through scavenging of reactive oxygen species produced in RAW_{264.7} cells [J]. *J Pharmacol Sci*, 2011, 117(4): 243-252.
- [29] LEE S H, GUPTA M K, BANG J B, et al. Current progress in Reactive Oxygen Species(ROS)-Responsive materials for biomedical applications [J]. *Adv Healthc Mater*, 2013, 2(6): 908-915.
- [30] SEETHARAMAN G, KALLAR A R, VIJAYAN V M, et al. Design, preparation and characterization of pH-responsive prodrug micelles with hydrolyzable anhydride linkages for controlled drug delivery [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2017, 492: 61-72.
- [31] KUMAR V, LEEKHA A, KAUL A, et al. Role of folate-conjugated glycol-chitosan nanoparticles in modulating the activated macrophages to ameliorate inflammatory arthritis: in vitro and in vivo activities [J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2020, 10(4): 1057-1075.
- [32] WANG D, MILLER S C, LIU X M, et al. Novel dexamethasone-HPMA copolymer conjugate and its potential application in treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2007, 9(1): R2.
- [33] NISHIGUCHI A, TAGUCHI T. Osteoclast-responsive, injectable bone of bisphosphonated-nanocellulose that regulates osteoclast/osteoblast activity for bone regeneration [J]. *Biomacromolecules*, 2019, 20(3): 1385-1393.
- [34] MURA S, NICOLAS J, COUVREUR P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery [J]. *Nat Mater*, 2013, 12(11): 991-1003.
- [35] ABRAMOFF B, CALDERA F E. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2): 293-311.
- [36] MI P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery, tumor imaging, therapy and theranostics [J]. *Theranostics*, 2020, 10(10): 4557-4588.

收稿日期: 2024-12-19; 修回日期: 2025-01-20

(本文编辑 覃洪含)