

类风湿性关节炎的纳米靶向治疗

刘赛赛¹, 何晓宇², 吴天宇³, 唐承志³, 陈永杰³, 张妍⁴,
夏天⁴, 赵士弟¹, 谢长好², 张小楠^{1*}

(¹蚌埠医学院心脑血管疾病基础与临床重点实验室, 蚌埠 233030; ²蚌埠医学院第一附属医院风湿免疫科, 蚌埠 233030; ³蚌埠医学院公共卫生学院, 蚌埠 233030; ⁴蚌埠医学院临床医学院, 蚌埠 233030)

摘要: 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以关节滑膜炎为主的慢性系统性自身免疫性疾病, 会引起关节软骨和骨的破坏, 最终造成关节畸形和功能丧失, 严重影响患者的生活质量。目前临床常通过改善病情的抗风湿药与激素和生物制剂等长期联合应用缓减病情, 但这些常规药物治疗的生物利用度低, 且长期给药导致的治疗耐受和毒副作用明显限制其临床应用。可见, 探寻RA新的临床治疗方法是非常必要的。而纳米颗粒(nanoparticles, NPs)具有可控且稳定的物理化学性质和精准靶向到不同组织器官的作用, 近年来常被作为一种高效的载药递送系统广泛应用于RA等疾病的靶向治疗中。通过制备各种易修饰、生物相容性较好的纳米颗粒作为不同的药物递送载体, 特异性地靶向到各病变组织进行控释和缓释给药, 能够明显提高药物的递送效率, 并显著降低药物的毒副作用, 从而提高RA的治疗效果。该文对多种纳米载药颗粒治疗RA的研究进展进行综述, 为优化RA的临床治疗用药提供新思路, 也为RA的精准治疗提供新的研究方向。

关键词: 类风湿性关节炎; 纳米载药颗粒; 靶向给药

Nano-targeted therapy for rheumatoid arthritis

LIU Saisai¹, HE Xiaoyu², WU Tianyu³, TANG Chengzhi³, CHEN Yongjie³, ZHANG Yan⁴,
XIA Tian⁴, ZHAO Shidi¹, XIE Changhao², ZHANG Xiaonan^{1*}

(¹Bengbu Medical College Key Laboratory of Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases, Bengbu 233030, China;
²Department of Rheumatology and Immunology, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China;
³School of Public Health, Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China; ⁴Clinical Medicine Department of Bengbu Medical College, Bengbu 233030, China)

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic systemic autoimmune disease characterized by synovitis, which leads to destruction of articular cartilage and bone, resulting in joint deformity and loss of function that seriously affects the quality of life for patients. Currently, anti-rheumatic drugs are often used in combination with hormones and biologics to slow down the disease progress. However, the low bioavailability of these conventional drugs and the treatment tolerance and toxic side effects caused by long-term administration have obviously limited their clinical application, so it is necessary to explore new clinical treatments for RA. Nanoparticles (NPs), with their controlled and stable physicochemical properties and the ability of precise

收稿日期: 2022-03-16

基金项目: 安徽省高校自然科学基金项目重点项目(KJ2020A0588); 安徽省重点科研平台开放课题基金项目(KLICD-2022-Z5); 蚌埠医学院研究生创新计划(Byycx21058); 安徽省大学生创新训练项目(S202110367076)

第一作者: E-mail: Sam956876948@163.com

*通信作者: E-mail: zhangxn@bbmc.edu.cn

targeting to different tissues and organs, have been widely used as an efficient drug delivery system for targeted therapy of RA and other diseases in recent years. The controlled-release and sustained-release drug delivery in lesions has significantly improved the drug delivery efficiency and reduced the toxic side effects of drugs, which can improve the therapeutic effects of RA. In this paper, we review the research progress of various drug-delivery nanoparticles for the treatment of RA, and provide new ideas for optimizing the clinical treatment of RA, as well as new research directions for the precision treatment of RA.

Key Words: rheumatoid arthritis; nano drug-loaded particles; targeted drug delivery

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以局部关节腔内滑膜炎细胞浸润和骨侵蚀为主要特征的高度异质性自身免疫性疾病,主要病理改变为免疫系统紊乱导致的渐进性关节炎症和软骨组织破坏,在病程发展过程中往往累及关节外系统^[1]。常规药物治疗虽然能够改善RA患者的临床症状,但由于其在组织内的有效半衰期较短、对病变组织的靶向能力较差等原因,临床上部分患者存在治疗失败的现象,此外,长期的药物疗程引发的药物不良反应或不恰当的联合用药措施所导致的继发性疾病、耐受性差等问题致使患者预后较差^[2]。近年来,纳米颗粒(nanoparticles, NPs)作为一种新型载药系统被应用于RA的靶向治疗中,利用其对特定细胞或组织的高选择性和良好的载药能力,将小分子药物或细胞表面分子抑制剂等与可控纳米材料进行加载,通过纳米载药系统使药物特异性地靶向调控RA紊乱的免疫系统或阻断异常激活的信号通路转导途径高效控制疾病的发展,减轻临床症状,同时克服了常规用药在正常组织中分配导致的毒副作用^[3]。本文简要介绍了类风湿性关节炎发病的分子机制,并对近年来常用的几类代表性纳米载药颗粒进行综述,为RA治疗方法的创新发展提供理论依据,促进RA患者精准靶向治疗措施的实施。

1 RA发病的分子机制

RA病程的发生发展涉及多种信号通路的异常传导和自身免疫调节功能的失常,其中MAPK、NF- κ B、PI3K/AKT、JAK/STAT等信号通路的异常调控致使成纤维样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLSs)、滑膜巨噬细胞等炎症细胞和炎症介质在局部关节腔内异常表达,多种炎症细

胞与炎症细胞因子相互作用参与RA炎症反应的发生,共同诱导并维持免疫系统的过度活跃(图1)^[4,5]。RA发病早期,B细胞分泌类风湿因子(rheumatoid factor, RF)、抗瓜氨酸蛋白抗体(anti-citrullinated protein antibody, ACPA)等促炎细胞因子,在共刺激因子协同作用下介导T细胞与巨噬细胞的活化。活化的T细胞与巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)和IL-17等炎症介质,加重炎症反应,促进血管翳的形成与关节软骨的损伤。此外,树突状细胞(dendritic cells, DCs)和FLSs等免疫细胞也参与介导RA的病理生理过程,在后期免疫系统紊乱的过程中,这些滑膜细胞过度增殖分化为组织侵袭性效应细胞,刺激破骨细胞的形成,导致关节的进行性损伤,在滑膜组织中启动并维持侵袭性组织炎症^[6]。

2 纳米颗粒在RA中的应用

RA的诱因及发病机制目前尚未明确,但如上所述,免疫系统的异常紊乱在持续滑膜炎症和全身病症的发生发展中起重要作用,目前的治疗方法主要是通过抑制免疫细胞和炎症因子的异常表达降低疾病活动度^[7]。常规治疗RA的药物以非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、改善病情抗风湿药(disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs)、糖皮质激素(glucocorticoid, GC)、生物制剂、植物药等为主。但常规药物因其安全窗口窄、全身毒副作用严重、药物半衰期短等缺点,极大地限制了其在临床中的应用。相比于传统治疗药物的不足,以纳米颗粒作为载体将药物选择性地递送至炎症部位

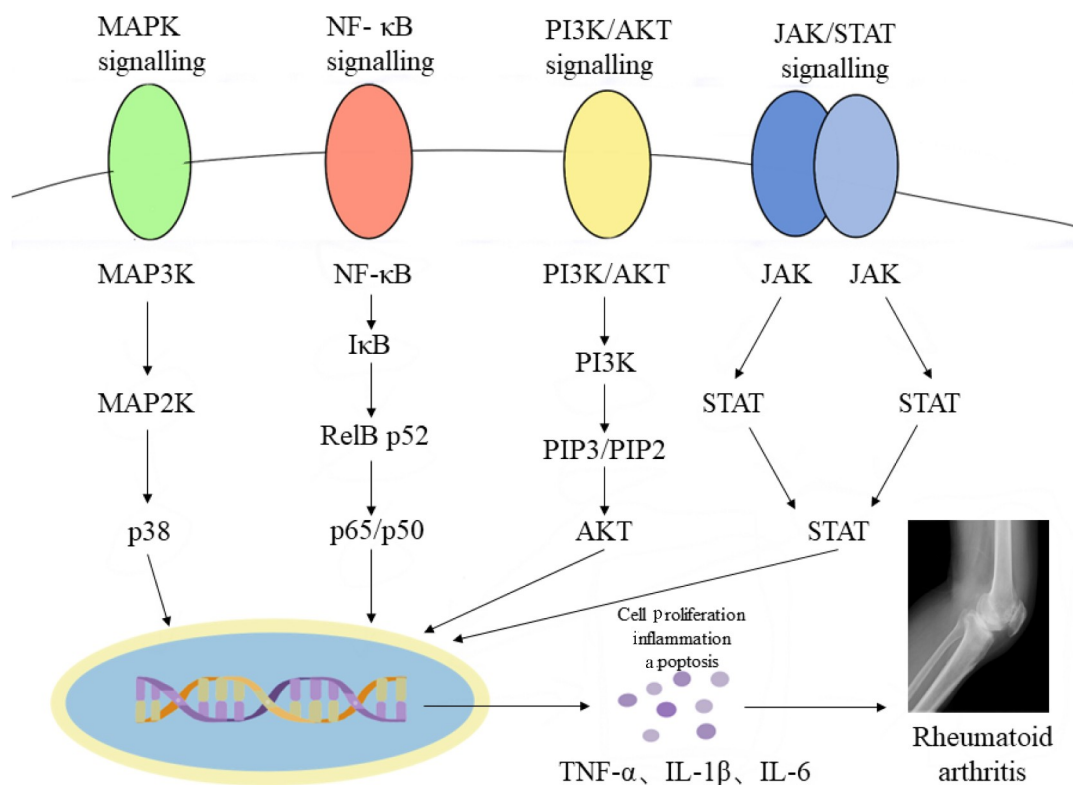


图1 不同信号通路在RA中的作用

靶向治疗RA能够改善药物在机体内的药代动力学, 提高细胞内化率的同时, 减轻对非病变部位的毒副作用。此外, 通过对其材料、尺寸、表面电荷等物理化学性质的控制实现纳米载药系统的可控靶向缓释, 保护药物不被降解的同时能够延长药物在炎症组织内的驻留时间^[8]。

近十几年来, 纳米医学的快速发展优化了RA的治疗效果, 研究人员通过开发针对性更强、生物相容性更高和可生物降解的新型纳米材料极大地优化了纳米治疗策略^[9], 寻找到更加安全有效的RA治疗方案, 为精准医疗的实施开拓了新的方向。纳米载药系统在靶向部位的特异性聚集, 能够减轻药物脱靶效应引起的组织损伤, 此外, 其特有的药物保护能力延长了药物循环半衰期, 在提高药物生物利用率的同时减少了毒性作用^[10]。近年来, 多功能纳米载体正逐渐成为新一代高效药物传递体系, 目前常用的纳米颗粒可分为脂质体(lipid nanoparticles)、聚合物颗粒(polymeric nanoparticles)、病毒样载体(virus nanoparticles)、

无机颗粒(inorganic nanoparticles)等4类^[11]。

2.1 脂质体在RA治疗中的应用

脂质体纳米颗粒(lipid nanoparticles, LNPs)是最早被应用于负载药物治疗RA的纳米颗粒载体。常见的LNPs是由一个或多个双分子层通过天然或合成的两亲性脂质在水中的分散而自发形成的微小球形颗粒, 其能够将药物封装至载体基质表面或固体核内达到运载药物的效果(图2)^[12]。脂质体结构较为简单, 具有可控的物理化学性质、较好的生物相容性、较高的生物利用度和携带大分子药物等优点, 使其在RA治疗中应用较为广泛^[13]。

近年来, 学者不断对LNPs自身性质或表面修饰物进行改进, 提高其药物封装率和循环半衰期等进而优化靶向治疗。中药提取物雷公藤甲素(triptolide, TP)作为一种免疫抑制剂对RA有很好的治疗作用, 但由于其较强的肝肾毒性使其在临床应用中受限。Zhou等^[14]利用RA发展过程中活化巨噬细胞表面叶酸受体过表达的特点, 构建了经叶酸修饰的脂质体加载TP的载药系统, 通过与巨噬

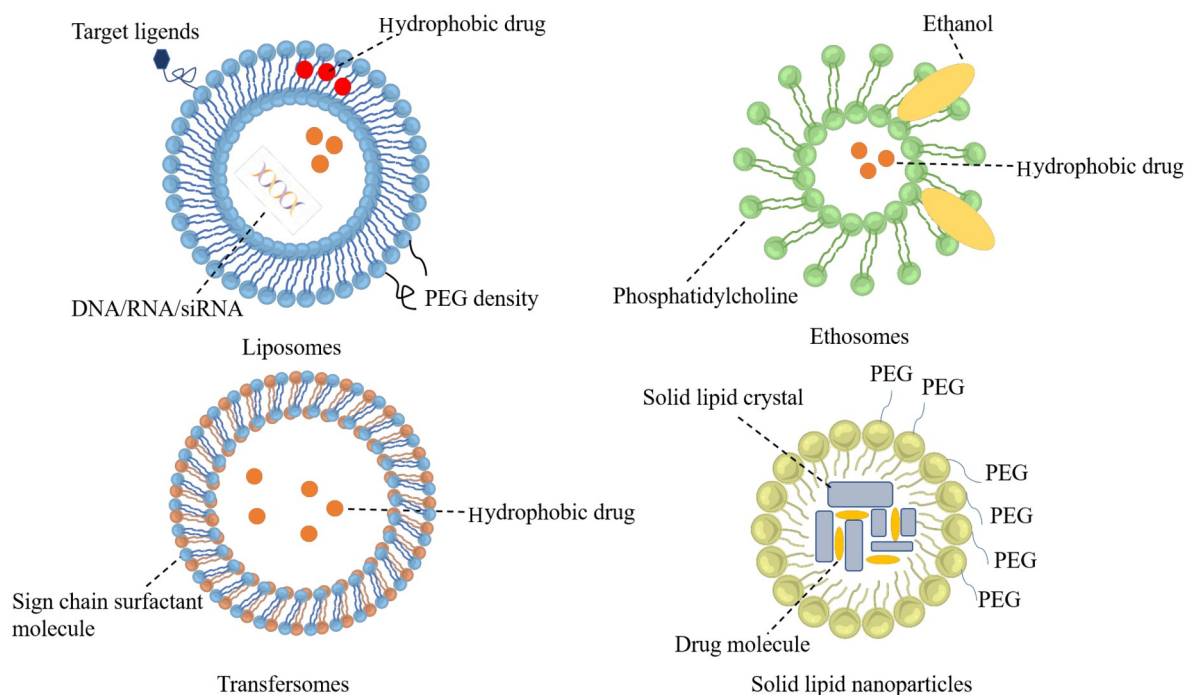


图2 治疗关节炎疾病的不同类型脂质纳米载体系统

细胞表面的叶酸受体靶向结合提高TP的细胞内化率并延长炎症部位药物的驻留时间，同时降低TP对肝肾等脏器的毒副作用。甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)是常规治疗RA的一线药物，但由于其特异性低、生物利用度低等缺点限制了临床应用。为拓宽MTX的安全治疗窗，并解决单层脂质体加载药物稳定性差、易倾漏的问题，Verma等^[15]开发了一种负载泼尼松龙(prednisolone, PRD)与MTX的双层脂质体载药颗粒，含有PRD和MTX的内脂体包被在双层脂质体的核心部分，经叶酸修饰的外层脂质体负责维持载药系统的稳定性以及靶向性。相较于单层载药脂质体，双层载药脂质体不仅拥有较大的加载量，还能更好地保护药物免受生物降解，延长药物在体内的循环半衰期，达到更好的治疗效果。

相对于其他类型的纳米载药颗粒来说，脂质体具有较高的生物相容性和生物可降解性，也是较为常用的纳米载药颗粒，但其结构不稳定、药物渗漏或封装效率低等问题是脂质体载药颗粒所面临的挑战^[16]。尽管研究人员通过改变其形态结构或对其进行表面修饰增加其稳定性和靶向性，但仍避免不了药物在非靶向组织的分布，且药物

释放过程中脂质体的稳定性和释放速率问题也依然值得关注。

2.2 无机纳米颗粒在RA治疗中的应用

无机纳米颗粒(inorganic nanoparticles, INPs)由于其本身独特且稳定的物理、化学以及光热性质，常加载小分子药物被应用于RA的治疗，其中金属、金属氧化物、二氧化硅等无机物是常见的无机纳米颗粒载体的基本材料^[17]。

介孔二氧化硅纳米载体(mesoporous silica nanoparticles, MSNs)具有良好的生物相容性和孔道大小的自由调控以及表面基因功能化修饰等优点^[18]。用二氧化硅作为药物载体，采用多种外源性的刺激信号来调控药物在特定时间和空间上的释放对于治疗RA有良好的效果。本课题组前期的研究通过经细胞穿膜肽(cell membrane penetrating peptide, CADY)与相变材料(phase change material, PCM)修饰的介孔二氧化硅纳米颗粒装载基因靶向药物和TP构建CADY-MSNs@miRNA和MSNs@PEG@PCM@TP纳米载药系统(图3)，通过靶向生物分子抑制过度活跃的免疫系统以及RASFs的异常增殖治疗RA，修饰后的MSNs靶向性更强，同时利用激发光来控制药物的释放显著改善了胶

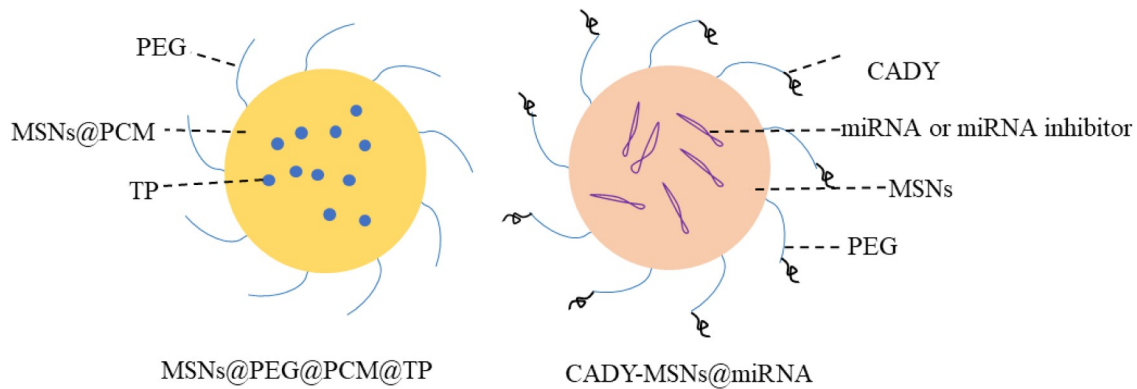


图3 CADY-MSNs@miRNA和MSNs@PEG@PCM@TP纳米载药系统示意图

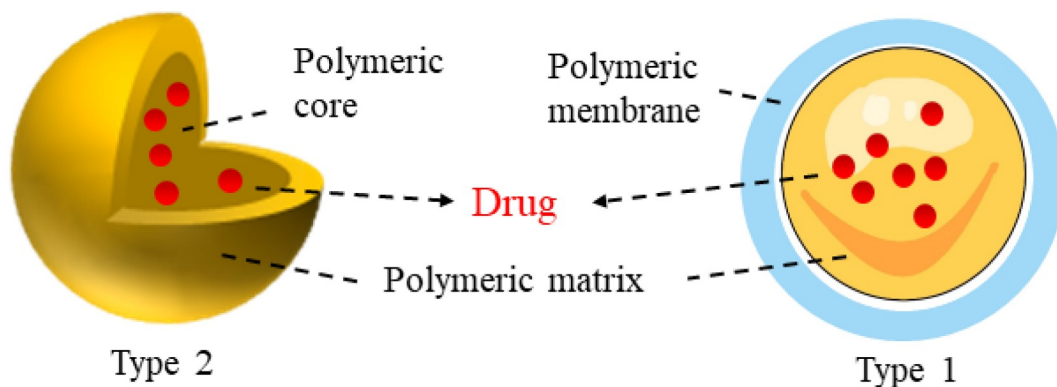
原诱导性关节炎(collagen induced arthritis, CIA)大鼠的关节炎症状^[19]。研究表明,少数无机纳米颗粒由于其本身物理化学性质也可以直接介导体内相关生物学过程,如细胞自噬、凋亡、坏死等细胞死亡途径^[20]。例如,Koushki等^[21]阐述了AuNPs单独或通过负载药物、小分子多肽等精确靶向炎症组织治疗RA的机制,发现AuNPs载药系统能够有效降低活性氧(reactive oxygen species, ROS)基团的活性,引起ROS淬灭,减轻免疫应激反应;同时减少核因子- κ B受体活化因子配体诱导的破骨细胞形成和炎性细胞因子(IL-1、IL-6、TNF- α 等)形成,在RA的靶向治疗中发挥重要作用。此外,银纳米颗粒(Ag nanoparticles, AgNPs)也被报道具有调控细胞凋亡的能力。Yang等^[22]通过构建叶酸-纳米银颗粒(folic acid-Ag nanoparticles, FA-AgNPs)靶向滑膜巨噬细胞,与滑膜巨噬细胞表面叶酸受体结合,经细胞内吞进入胞内。在胞内谷胱甘肽作

用下,纳米银颗粒释放出 Ag^+ 介导M1巨噬细胞的凋亡和ROS清除,同时协同诱导M1巨噬细胞向M2巨噬细胞的复极化减轻炎症反应,结果显示,比MTX治疗更有效更安全。

尽管无机纳米颗粒性质稳定且易于控制,但其生物体内的低溶解度和细胞毒性作用限制了其临床应用^[23]。此外,由于纳米颗粒本身的亲水特性和电荷属性易发生凝聚现象导致递送效率低下,因此选择INPs作为纳米载体时,研究人员不仅要考虑其靶向性和药物控释性,更要考虑如何减少不可降解的INPs在机体的累积量导致的细胞毒性问题。

2.3 聚合纳米颗粒在RA治疗中的应用

聚合纳米颗粒(polymeric nanoparticles, PNPs)通常由生物可降解聚合物组成,具有较低的细胞毒性。PNPs的半固态疏水核心能够将不同相对分子质的药物加载至聚合物核内或通过表面吸附的



在第1类结构中,药物被加载至颗粒表面;在第2类结构中,药物被封装至核内

图4 聚合物纳米颗粒示意图

方式聚集在聚合物核上(图4)^[24]。而RA的一些治疗药物由于本身的疏水特性,能够被其稳定加载。其独特的结构和性质可促进RA免疫微环境中活化巨噬细胞对载药颗粒的吞噬,使得载体能够稳定释放药物,延长药物在RA炎症关节内的驻留时间并保证其药物释放速率,通过调节负载药物的组成、稳定性、响应度和表面电荷等特性可精确控制药物的加载效果和释放动力学^[25]。

Zhao等^[26]利用炎症组织特殊的低pH环境,开发了聚环己烷-1,4-二基丙酮二亚甲基缩酮(polyketal poly cyclohexane-1,4-diylacetone dimethylene ketal, PCADK)修饰的负载非甾体抗炎药酮洛芬和基因靶向分子的聚乳酸-乙醇酸共聚物纳米载药颗粒,通过对酸敏感的聚合物颗粒协同传递药物和调控因子靶向治疗RA的全身炎症,缩短药物在体内的释放时间,高效精准地抑制了RA引起的炎症反应,使药物表现出更强的活性和治疗效果。此外,PCADK加速了纳米粒子在体内的降解,降低了聚合物纳米颗粒在体内的蓄积量以减轻其对组织细胞的损害。Liu等^[27]也利用RA炎症组织的低pH环境,采用多面体低聚倍半硅氧烷(polyhedral oligomeric silsesquioxane, POSS)为引发剂设计了以聚己内酯(polycaprolactone, PCL)作为内疏水嵌段,以pH响应型聚甲基丙烯酸甲氨基乙酯(pH-responsive poly methylaminoethyl methacrylate, PDMAEMA)为外层亲水嵌段的星形两亲嵌段共聚物(POSS-(PCL-b-PDMAEMA)₈),通过加载低剂量的TP靶向作用于胶原诱导型小鼠关节炎模型,发挥强效抗炎作用的同时显著降低了游离TP产生的全身毒副作用。

刺激响应性PNPs展现出了化学结构和纳米材料结合的优势,可见,通过RA炎症组织的微环境性质来设计环境响应型多功能聚合物纳米载体是未来的热点研究之一。尽管聚合物纳米载体具有良好的生物可降解性,并能够通过常见的代谢途径排出^[28],但在纳米载药系统合成过程中,合成底物中所有成分,包括合成材料、修饰剂等毒性均需进行严格筛选,以确保其生物安全性。

2.4 病毒样纳米颗粒在RA治疗中的应用

病毒是较为简单的微生物,其天然的纳米级粒径被认为是理想的生物载体,通过去除病毒蛋

白质衣壳中的遗传物质产生空衣壳,将相关调控基因或分子掺入,随后利用病毒转染细胞,将调控分子递送至细胞内以促进靶蛋白的表达,调控细胞功能^[29],比如在RA中,病毒样纳米载药系统对过度活化的免疫细胞的调控作用。近年来,类病毒样纳米颗粒(virus-like nanoparticles, VLPs)也逐渐应用于纳米医疗,与VLPs不同,VLPs不含有遗传物质,因此不具有传染性。相比于VLPs安全性更佳,是构建纳米载药系统的良好材料,但依旧能够引起强烈的免疫级联反应^[30]。

RF和ACPA在RA患者血清中异常表达,Zampieri等^[31]发现,pLIP1和pFADK2是与RF和ACPA血清阴性患者相关的免疫优势肽,通过促进其表达可能对维持RA的免疫稳定有积极作用。他们选择番茄丛状矮缩病毒(tomato bushy stunt virus, TBSV)的衣壳作为纳米载体,通过加载靶向基因进入细胞促进两种优势肽的表达。这与常规治疗药物直接抑制免疫细胞分泌炎性细胞因子不同,两种优势肽的过表达能够调节T细胞亚群之间的平衡,从而抑制过度活跃的免疫系统介导的炎症反应,降低TNF- α 、IL-17A、IL-1等促炎细胞因子的分泌水平。此外,他们还观察到,TBSV载体本身固有的病毒结构可能作为佐剂提升免疫优势肽的调节活性,进而表现出更强的免疫调控作用。

利用病毒载体加载调控基因在分子水平治疗RA能够避免药物治疗产生的毒副作用。但由于病毒载体存在危险性以及突变的可能性,因此在选择或制备载体时首先要考虑生物安全性,其次要考虑高效递送性能和稳定性。如上文提到,Zampieri等^[31]在开发病毒载药系统时利用植物病毒在动物体内不可复制的特点,极大地降低了病毒载体的潜在危险性。目前,国内外通过病毒或病毒样载体加载基因靶向药物治疗RA的研究仍存在较大空白,在未来,通过基因序列自主设计病毒与类病毒蛋白质衣壳以降低载体本身抗原性或将其与新型纳米粒子、聚合物或生物分子偶联是提高病毒样载体生物相容性的有效途径之一^[32]。

3 展望

综上所述,以纳米颗粒介导的载药系统能够有效提高药物递送效率,其良好的靶向性与安全

性能够弥补现有传统药物治疗RA的不足。脂质体、聚合物纳米颗粒加载药物治疗RA提高药物靶向组织治疗效果的同时有效改善了药物在体内的循环动力学。无机纳米颗粒不仅具有加载药物靶向治疗疾病的作用, 而且部分纳米颗粒本身就能够释放无机离子调控过度活跃的免疫系统治疗RA。病毒或类病毒样纳米载体是一类递送调控因子的良好载体, 但其潜在的病毒突变和自身的毒性限制了其作为药物递送载体的应用, 还有待于科研工作者的深入研究。

类风湿性关节炎的发病机制不明, 目前临床常规长期大剂量给药策略导致药物耐受与药物毒副作用的问题迫切需要解决。而纳米载药系统靶向治疗RA已被证明能够有效提高其综合治疗效果, 但其不足之处在于, 靶向治疗引入的纳米载体的细胞毒性与生物相容性仍有待进一步改善。其次, 载体的载荷量、靶向性、稳定性以及如何降低不可降解材料在体内的蓄积量等仍值得进一步探究。同时, 纳米靶向治疗应用于临床治疗仍需大量的实验数据来证明其安全性。在未来, 我们相信安全有效的纳米靶向治疗联合其他精准医疗方法会被广泛应用于RA和其他疾病的治疗中, 极大地弥补现有临床治疗的不足, 提高患者的治愈率和生存率。

参考文献

- [1] Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the pathomechanism, diagnosis, and treatment options for rheumatoid arthritis. *Cells*, 2020, 9(4): 880
- [2] Wang Z, Huang J, Xie D, et al. Toward overcoming treatment failure in rheumatoid arthritis. *Front Immunol*, 2021, 12: 755
- [3] Yong SB, Chung JY, Song Y, et al. Non-viral nano-immunotherapeutics targeting tumor microenvironmental immune cells. *Biomaterials*, 2019, 219: 119
- [4] Liu S, Ma H, Zhang H, et al. Recent advances on signaling pathways and their inhibitors in rheumatoid arthritis. *Clin Immunol*, 2021, 230: 108793
- [5] Noack M, Miossec P. Selected cytokine pathways in rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(4): 365-383
- [6] Jang S, Kwon EJ, Lee JJ. Rheumatoid arthritis: pathogenic roles of diverse immune cells. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 905
- [7] Abbasi M, Mousavi MJ, Jamalzehi S, et al. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy; the old and the new. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10018-10031
- [8] Oliveira IM, Gonçalves C, Reis RL, et al. Engineering nanoparticles for targeting rheumatoid arthritis: past, present, and future trends. *Nano Res*, 2018, 11(9): 4489-4506
- [9] Shams S, Martinez JM, Dawson JRD, et al. The therapeutic landscape of rheumatoid arthritis: current state and future directions. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 680043
- [10] Yang M, Ding J, Feng X, et al. Scavenger receptor-mediated targeted treatment of collagen-induced arthritis by dextran sulfate-methotrexate prodrug. *Theranostics*, 2017, 7(1): 97-105
- [11] Xiong Y, Wang Y, Tiruthani K. Tumor immune micro-environment and nano-immunotherapeutics in colorectal cancer. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*, 2019, 21: 102034
- [12] Scioli Montoto S, Muraca G, Ruiz ME. Solid lipid nanoparticles for drug delivery: pharmacological and biopharmaceutical aspects. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 587997
- [13] Chuang SY, Lin CH, Huang TH, et al. Lipid-based nanoparticles as a potential delivery approach in the treatment of rheumatoid arthritis. *Nanomaterials*, 2018, 8(1): 42
- [14] Zhou X, Huang D, Wang R, et al. Targeted therapy of rheumatoid arthritis via macrophage repolarization. *Drug Deliver*, 2021, 28(1): 2447-2459
- [15] Verma A, Jain A, Tiwari A, et al. Folate conjugated double liposomes bearing prednisolone and methotrexate for targeting rheumatoid arthritis. *Pharm Res*, 2019, 36(8): 123
- [16] Dhiman N, Awasthi R, Sharma B, et al. Lipid nanoparticles as carriers for bioactive delivery. *Front Chem*, 2021, 9: 580118
- [17] Wang H, Zhou Y, Sun Q, et al. Update on nanoparticle-based drug delivery system for anti-inflammatory treatment. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 9: 630352
- [18] Dowaidar M, Abdelhamid HN, Hällbrink M, et al. Magnetic nanoparticle assisted self-assembly of cell penetrating peptides-oligonucleotides complexes for gene delivery. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9159
- [19] Zhang X, Zhang X, Wang X, et al. Efficient delivery of triptolide plus a miR-30-5p inhibitor through the use of near infrared laser responsive or CADY modified MSNs for efficacy in rheumatoid arthritis therapeutics. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 170
- [20] Mohammadinejad R, Moosavi MA, Tavakol S, et al. Necrotic, apoptotic and autophagic cell fates triggered by

- nanoparticles. *Autophagy*, 2019, 15(1): 4-33
- [21] Koushki K, Keshavarz Shahbaz S, Keshavarz M, et al. Gold nanoparticles: multifaceted roles in the management of autoimmune disorders. *Biomolecules*, 2021, 11(9): 1289
- [22] Yang Y, Guo L, Wang Z, et al. Targeted silver nanoparticles for rheumatoid arthritis therapy via macrophage apoptosis and Re-polarization. *Biomaterials*, 2021, 264: 120390
- [23] Arias LS, Pessan JP, Vieira APM, et al. Iron oxide nanoparticles for biomedical applications: a perspective on synthesis, drugs, antimicrobial activity, and toxicity. *Antibiotics*, 2018, 7(2): 46
- [24] Zieliska A, Carreiró F, Oliveira AM, et al. Polymeric nanoparticles: production, characterization, toxicology and ecotoxicology. *Molecules*, 2020, 25(16): 3731
- [25] Saeedi T, Alotaibi HF, Prokopovich P. Polymer colloids as drug delivery systems for the treatment of arthritis. *Adv Colloid Interface Sci*, 2020, 285: 102273
- [26] Zhao M, Yao J, Meng X, et al. Polyketal Nanoparticles co-loaded with miR-124 and ketoprofen for treatment of rheumatoid arthritis. *J Pharmaceutical Sci*, 2021, 110(5): 2233-2240
- [27] Liu Y, Jin J, Xu H, et al. Construction of a pH-responsive, ultralow-dose triptolide nanomedicine for safe rheumatoid arthritis therapy. *Acta Biomater*, 2021, 121: 541-553
- [28] Lima T, Bernfur K, Vilanova M, et al. Understanding the lipid and protein corona formation on different sized polymeric nanoparticles. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 1129
- [29] Jeevanandam J, Pal K, Danquah MK. Virus-like nanoparticles as a novel delivery tool in gene therapy. *Biochimie*, 2019, 157: 38-47
- [30] Di Gioacchino M, Petrarca C, Gatta A, et al. Nanoparticle-based immunotherapy: state of the art and future perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*, 2020, 16(5): 513-525
- [31] Zampieri R, Brozzetti A, Pericolini E, et al. Prevention and treatment of autoimmune diseases with plant virus nanoparticles. *Sci Adv*, 2020, 6(19): eaaz0295
- [32] Hurdiss DL, Frank M, Snowden JS, et al. The structure of an infectious human polyomavirus and its interactions with cellular receptors. *Structure*, 2018, 26(6): 839-847