

纳米颗粒药物递送系统在椎间盘退变中的应用研究进展

张宝林¹, 李雪雪¹, 尚志忠¹, 王铭川¹, 王昕^{1,2*}

¹兰州大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; ²兰州大学第一医院骨科, 甘肃兰州 730000

[中图分类号] R681.5 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.1125.2024.0407

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 张宝林, 李雪雪, 尚志忠, 等. 纳米颗粒药物递送系统在椎间盘退变中的应用研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2025, 50(1): 101-111.

[收稿日期] 2023-08-22 [录用日期] 2023-11-16 [上线日期] 2024-04-07

[摘要] 椎间盘退变(IDD)是临床常见的退行性疾病, 目前治疗包括非手术和手术治疗, 但只能缓解症状, 效果并不显著。近年来, 纳米颗粒由于其生物降解性、生物相容性、延长体循环、持续和控释以及精确药物靶向等特点在生物医学领域被广泛研究。纳米颗粒药物递送系统可递送蛋白质、药物、基因和细胞等, 促进组织和细胞的修复与再生, 为治疗IDD带来了希望。但如何将实验数据转化为可应用于人类的实际疗法仍然面临挑战。本文总结近几年基于纳米颗粒治疗IDD的药物递送系统的研究进展, 并对纳米颗粒所面临的挑战提出见解和展望, 以期对纳米颗粒治疗IDD向临床转化提供参考。

[关键词] 椎间盘退变; 纳米颗粒; 药物递送; 载体; 靶向

Advances in nanoparticle drug delivery systems for intervertebral disc degeneration

Zhang Bao-Lin¹, Li Xue-Xue¹, Shang Zhi-Zhong¹, Wang Ming-Chuan¹, Wang Xin^{1,2*}

¹The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

²Department of Orthopedics, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China

*Corresponding author, E-mail: wangxinldyy@126.com

This work was supported by the Natural Science Foundation of Gansu Province (21JR7RA362), the Gansu Higher Education Youth Doctoral Fund Project (2022QB-007), and the Intramural Fund of the First Hospital of Lanzhou University (ldyyyn2021-121)

[Abstract] Intervertebral disc degeneration (IDD) is a prevalent clinical degenerative disease that currently can only be treated through conservative and surgical treatments, which only alleviate symptoms and are not significantly effective. In recent years, nanoparticles have been widely studied in the biomedical field due to their biodegradability, biocompatibility, extended body circulation, sustained and controlled release, and precise drug targeting. Nanoparticle drug delivery systems have the potential to deliver a range of therapeutic agents including proteins, drugs, genes, and cells, thereby promoting tissue and cell repair and regeneration, which offers hope for IDD treatment. However, there are still challenges in translating experimental data into practical therapies applicable to humans. This review summarizes recent research progress on drug delivery systems for IDD treatment based on nanoparticles and provides insights and prospects for the challenges faced by nanoparticles, aiming to provide a reference for the clinical translation of nanoparticle-based treatment for IDD.

[Key words] intervertebral disc degeneration; nanoparticles; drug delivery; carrier; targeting

椎间盘退变(intervertebral disc degeneration, IDD)为一系列复杂机制导致椎间盘(intervertebral disc, IVD)发生老化或损伤的综合征, 会引起腰痛甚至残疾, 造成沉重的经济和社会负担^[1]。IVD由髓核(nucleus pulposus, NP)、纤维环(annulus fibrosus, AF)和软骨终板构成。健康的NP是一种凝胶状的高水合

[基金项目] 甘肃省自然科学基金(21JR7RA362); 甘肃省高等学校青年博士基金项目(2022QB-007); 兰州大学第一医院院内基金(ldyyyn2021-121)

[作者简介] 张宝林, 硕士研究生, 主要从事脊柱外科疾病诊断与治疗方面的研究

[通信作者] 王昕, E-mail: wangxinldyy@126.com

组织,由富含Ⅱ型胶原蛋白(collagen type Ⅱ, COL2)、弹性蛋白和蛋白聚糖的细胞外基质(extracellular matrix, ECM)组成,在应力过程中起到抵消和传递脊柱轴向压力负荷的作用^[2]。随着年龄的增长,ECM中的蛋白聚糖丢失,水合能力逐渐下降,导致IVD进行性脱水,尤其是NP^[3]。NP细胞的功能障碍和数量减少被认为是IDD的标志。IDD的病理变化主要表现为细胞凋亡、ECM降解、活性氧(oxygen species, ROS)生成及炎症反应等^[4]。目前,IDD衍生的腰痛治疗方法包括非手术和手术治疗,但不能针对病因进行IVD的修复,只能起到对症的作用^[5],治疗效果欠佳,因此亟需寻找更有效的IDD治疗方法。生物疗法治疗IDD的体外和动物研究已经取得一定进展,但如何将实验数据转化为可应用于人类的实际疗法仍然面临挑战^[6]。

在过去的十年中,纳米颗粒因其高表面积比、理想的功能、简单的合成路线、生物利用度高和穿透力强而成为药物递送有前途的候选者,这些特性促进了药物载量的提高和向特定部位的定向输送^[7-8]。传统的药物递送系统(片剂、胶囊、糖浆等)很快就会从体内消除,并且剂量不能很好地维持在治疗窗口内。应用单次常规剂量后,药物代谢较快,药物浓度增高,随后立即呈指数下降,时间范围不够长,无法产生显著的治疗效果且易引起不良反应^[9]。纳米颗粒药物递送系统已成为传统递送系统的潜在替代品,可提高药物的生物利用度,在复杂的微环境中为药物提供有效的导航,还能以低剂量达到所需的治疗反应性,减少药物的不良反应^[10-11]。更重要的是,针对不同的药物和靶向分子调整纳米颗粒的表面化学性质,可实现药物有效载荷的持续和延长释放以及靶向递送^[12]。因此,本文总结近几年基于生物活性因子或药物的纳米颗粒对IDD治疗的研究进展及未来的发展方向,以期推进基于纳米颗粒的IDD治疗领域向临床转化。

1 纳米颗粒

1.1 概要 由于纳米技术领域的不断发展,纳米颗粒在药物递送的应用已得到业界关注。纳米颗粒被定义为一个维度在1~100 nm的颗粒,根据其尺寸和表面功能表现出不同的性质^[13]。纳米颗粒包括脂质体(liposomes, LIP)、聚合物纳米颗粒、无机纳米颗粒(inorganic nanoparticles, INPs)、纳米乳液和细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)等。这些纳米载体可用于改善药物的溶解度、延长体循环、持续地控释、精确药物靶向及多种药物的同时递送,还具有良好的生物降解性和生物相容性等特点,已在多项研究中得到验证^[14-15]。纳米颗粒还能保护生物活性因子

免受核酸酶的降解并提高其稳定性,从而达到所需的临床效果。当前IDD递送药物的治疗障碍有:(1)IVD的无血管解剖结构使得口服或静脉注射药物难以达到退变的部位;(2)给予的细胞因子或药物在IVD中的微环境下难以长久保留,可被相应的酶降解从而导致生物利用度低和效果短暂^[16]。

响应型纳米颗粒似乎是控制和靶向药物递送的一种有前途的方法。与传统的纳米颗粒不同,响应型纳米颗粒可以响应于单个、双重或多个刺激而使纳米颗粒的化学或物理性质发生变化从而能在循环过程中保留药物或细胞因子,并靶向病变部位,且在细胞内释放其药物。用于响应的刺激可以是内源性的,即基于病变部位或靶点环境与周围正常组织微环境的差异,包括pH值、ROS、酶活性、温度等。外源性刺激包括光、磁场、超声波等^[17-18]。响应型纳米颗粒药物递送系统也具有生物成像的潜力,可增强特定病变区域的对比度,以响应内部或外部刺激进行实时监测。ROS积累和高水平的氧化应激是IDD发展的重要原因。有学者基于IDD中高水平的ROS微环境构建了ROS响应型纳米颗粒;随着ROS水平的提高,携带药物的纳米颗粒药物释放率逐渐增高。有研究发现,在200 μmol/L H₂O₂的刺激下,药物在36 h的累计释放速率达到63%,较对照组增高了7倍左右^[14]。另一项研究发现,包覆一层酶响应型透明质酸首先可被ECM中的透明质酸酶降解,使得纳米颗粒的尺寸变小,电荷反转,实现对肿瘤的深度渗透和细胞外细菌的杀灭^[19]。细胞内吞作用后,纳米颗粒的胍基团可进一步杀灭细胞内的细菌,而细胞内的谷胱甘肽引发的二硫化物可进一步触发纳米颗粒的释放。总之,通过多种刺激的各种协同应用,响应型纳米颗粒可实现有效性提高和改善结果的药物递送。

1.2 给药方式 纳米颗粒的给药方式有多种。其中静脉注射是纳米颗粒给药的常规途径,大多数纳米颗粒药物递送都是为静脉注射而设计的;其他给药方式包括吸入、口服、皮肤接触等。Jeannot等^[20]在肺癌小鼠模型中比较了静脉给药与吸入给药的纳米颗粒的生物分布及肿瘤靶向能力;值得注意的是,吸入的纳米颗粒积聚在肺部,而不是在肿瘤结节中,反而静脉注射能更好地积聚在肿瘤中。有研究将mRNA封装在不同类型的纳米颗粒中并采用肌肉、皮内和鼻内3种不同的给药方式在小鼠体内验证给药途径对药物功效的影响,结果显示,通过肌肉注射或皮内注射途径给药后,封装在脂质纳米颗粒中的mRNA往往比在聚合物纳米颗粒中更有效;相比之下,鼻内注射后产生的免疫反应最低;此外,从肌肉或皮内注射给药,药物清除率没有明显差异^[21]。

另一项研究显示,携带 mRNA 的脂质纳米颗粒释放的药物强度和持续时间在不同给药途径中差异很大^[22]。总之,给药方式对药物的功效有着显著影响。

1.3 毒性 纳米颗粒尽管作为药物载体在诊断和治疗中得到了广泛应用,但这些进展同样伴随纳米颗粒安全性的问题。纳米颗粒与细胞的相互作用是其功效与毒性的主要决定因素。内吞作用似乎是细胞摄取纳米颗粒的主要途径。内吞作用的程度取决于纳米颗粒的大小,并且由于较小的纳米颗粒比较大的纳米颗粒更容易在细胞内内化,因此更有可能引起细胞毒性^[23]。纳米颗粒的毒性还取决于其生物物理特性,包括尺寸、表面积、表面电荷和聚集状态等。这些特性已被证实会影响纳米颗粒在不同器官系统中的分布和沉积,并改变他们与各种蛋白质及其他大分子的分子间相互作用^[24]。纳米颗粒的表面化学性质影响其药代动力学。带电的纳米颗粒往往比不带电的纳米颗粒在靶器官中表现出更高的积累。与其他药物一样,纳米颗粒的毒性与给药途径和接触方式有关,可通过摄入、注射、吸入和皮肤接触等方式进入。一旦进入血液循环,纳米颗粒即分布并积聚在肝、脾、肺和肾等不同器官中^[25]。有报道称,聚合物纳米颗粒被生物体吸收通过血脑屏障后,可引起神经元分化减少和 β 淀粉样蛋白分泌增加的细胞毒性效应^[26]。介导纳米颗粒在其靶器官中毒性的机制包括 ROS 的产生、DNA 损伤、蛋白质结构和功能的修饰以及膜完整性的破坏等^[27]。总之,亟须进行评估纳米颗粒治疗的长期效果和毒性的研究。对于 IDD 治疗相关纳米颗粒的特点及递送的生物活性因子或药物详见图 1。

2 基于纳米颗粒的 IDD 疗法

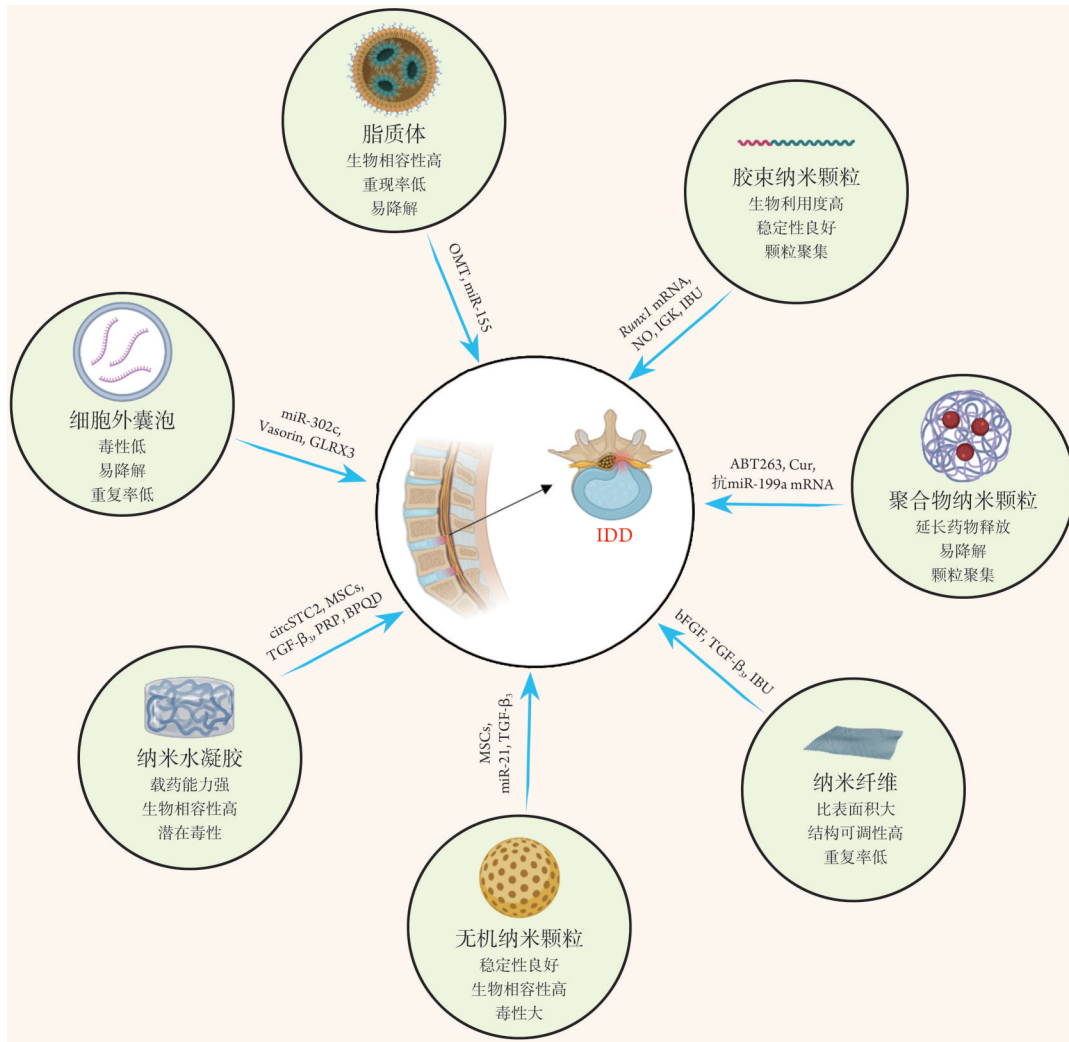
基于纳米颗粒的 IDD 治疗中主要使用的纳米载体包括胶束纳米颗粒、聚合物纳米颗粒、INPs、LIP、纳米水凝胶、纳米纤维及 EVs 等,有关不同的纳米颗粒治疗分型及递送的药物或细胞因子详见表 1^[7-8,10-12,14-15,17,25,27-48]。

2.1 胶束纳米颗粒 胶束纳米颗粒是由两性共聚物自组装而成的球形结构,包括位于核心的亲水段和外壳的疏水段;与传统方法相比,这些胶束药物可延长循环时间、提高药物利用率和减少不良反应等,具有药物释放性能高的独特优势^[49]。另外,由于负载到胶束的药物量会影响纳米胶束的稳定性,这使得胶束纳米颗粒的设计具有更大的挑战性。胶束纳米颗粒因其在水溶液中独特的聚集特性而在多种疾病治疗中的应用更加广泛,如癌症、心脏疾病、炎症性疾病等^[50-51]。IVD 特殊的缺氧环境致使胶束纳米颗粒在 IDD 药物递送领域中具有巨大的应用潜力。

2.1.1 内源性刺激响应型胶束纳米颗粒 基于干细胞的移植治疗是针对 IDD 很有前途的治疗方法,然而,干细胞在 IVD 的缺氧、酸性和炎性环境中存活率低下、再生性能差^[52]。Xia 等^[28]制备了酯酶响应型布洛芬纳米胶束(esterase-responsive ibuprofen nanomicelles, PEG-PIB),通过被髓核祖细胞(nucleus pulposus progenitor cells, NPPCs)内吞预修饰 NPPCs,并协同移植在 IDD 大鼠体内观察疗效;结果显示,PEG-PIB 可明显减轻 NPPCs 的炎症和焦亡,改善 IDD 的微环境。此外,PEG-PIB 使 NPPCs 具有更高的增殖活性、更强的 NP 分化能力和更好的 IDD 微环境适应性。这为 IDD 再生提供了一种很有前景的移植方法。ROS 水平增高可降低人类脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)移植治疗 IDD 的功效。Yu 等^[17]设计了一种新型酯酶响应型罗布麻宁(apocynin, APO)和岩白菜素(kartogenin, KGN)为基础的两亲性胶束纳米颗粒;在体外,该纳米胶束可提高 ADSCs 的活性和抗氧化应激能力,降低基质金属蛋白酶-13(matrix metalloproteinase-13, MMP-13)和环氧化酶 2 的表达,还可激活 ADSCs 的自噬,促进 ADSCs 转化为 NP 表型,有望成为新的 IDD 治疗策略。Yu 等^[14]设计了一种 ROS 响应型纳米递送系统,将疏水性的异银杏素(isoginkgetin, IGK)包装其中组成胶束纳米颗粒递送至 IDD 大鼠体内,结果显示,与单纯的 IGK 相比,纳米颗粒组 IVD 的高度提高、含水量保留、组织学评分下降,还可通过增强自噬降解氧化损伤的线粒体,有效清除 ROS,延缓 IDD 的进展;此外,这种纳米颗粒在大量 ROS 的环境下还表现出优异的药物释放能力,使其具有成为治疗 IDD 药物的潜力。另一项研究测定携带合成代谢生长因子 *Runx1* mRNA 药物纳米胶束的递送功效,发现不到 20 min 药物即均匀扩散至细胞质,且 mRNA 的表达在体内至少持续 6 d;与单纯的 mRNA 相比,纳米胶束的递送效率提高了 7 倍,IVD 的含水量也更加丰富^[30]。

2.1.2 外源性刺激响应型胶束纳米颗粒 一氧化氮(nitric oxide, NO)是一种内源性信号分子,具有抗菌和抗炎的作用,然而由于其对有害紫外线敏感的特性,临床应用受到局限^[53]。有学者设计了一种红光诱发的 NO 释放胶束纳米颗粒,该方法利用缺氧条件下红光的氧化还原原理催化 NO 供体,使其激活,通过释放 NO 抑制痤疮表皮杆菌的增殖,降低了肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 的表达,从而抑制破骨细胞的分化^[29]。与传统抗生素相比,NO 的局部递送能更有效地治疗 IDD。

2.2 聚合物纳米颗粒 聚合物纳米颗粒由天然或合



IDD. 椎间盘退变; OMT. 氧化苦参碱; NO. 一氧化氮; iGK. 异银杏素; IBU. 布洛芬; Cur. 姜黄素; bFGF. 碱性成纤维细胞生长因子; TGF-β₃. 转化生长因子β₃; MSCs. 间充质干细胞; PRP. 富血小板血浆; BPQD. 黑磷量子点; GLRX3. 谷胱甘肽3

图1 不同纳米颗粒治疗IDD的特点及递送的药物或生物活性因子

Fig.1 Characteristics of different nanoparticles for treatment of IDD and delivery of drugs or bioactive factors

成材料以及单体或预成型聚合物合成, 组成均匀的球形纳米结构。治疗剂可封装在纳米核心内, 包埋在聚合物基质中, 与聚合物化学偶联或与纳米颗粒表面结合, 由此可输送疏水或亲水化合物或分子量大小不同的蛋白质和药物等^[54]。聚合物纳米颗粒具有多种表面修饰、增加吸收、控制药物释放、延长血液循环以及在胃肠道中有良好的稳定性等优势^[15,55], 在IDD治疗中具有巨大的应用潜力。

抗衰老药物的临床应用仍面临巨大挑战, 如可能导致血小板减少症^[56]。另外, 无血管结构的IVD导致药物很难作用在相应的部位。Lim等^[32]将负载抗衰老药物ABT263的聚乳酸-羟基乙酸纳米颗粒[poly(lactic-co-glycolic acid) nanoparticles, PLGA-ABT]注射入IDD大鼠模型体内, 衰老相关的β-半乳糖苷酶染色显示PLGA-ABT可消除NP和AF中的衰老细胞; 此外, PLGA-ABT在体内还可减少衰老相关分

泌表型的表达, 激活静止的祖细胞进行IVD再生。另有研究将具有抗miR-199a的超支化聚合物包装在PLGA纳米球中, 与间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)共同注射入IDD的新西兰白兔体内, 结果表明, 持续释放抗miR-199a的纳米颗粒可促进软骨形成和COL2的产生, 增强低氧诱导因子-1的持续表达, 促进MSCs向NP表型分化以及防止软骨骨化^[15]。姜黄素(curcumin, Cur)是天然的抗炎剂, 可抑制IDD中IL-1β和TNF-α驱动的炎症过程。然而, Cur在水中的溶解度低, 会降低生物利用度^[57]。Zamboni等^[31]将Cur包装在聚乳酸纳米颗粒(poly(lactic acid) nanoparticles, PLA NPs)中, 体外实验显示, 与单纯的Cur相比, PLA NPs包装的Cur生物利用度提高了约5.5倍, 且能有效延缓成纤维细胞的增殖, 防止IVD纤维化。

2.3 INPs INPs因其尺寸可控、高稳定性、多功能

表1 基于IDD疗法的不同类型的纳米颗粒药物递送系统的特点及功能

Tab.1 Characteristics and functions of different types of nanoparticle drug delivery systems based on IDD therapy

分类	纳米颗粒描述	直径	递送药物	测试	生物学效应	参考文献
胶束纳米颗粒	异银杏素胶束纳米颗粒	100 nm	IGK	大鼠	清除ROS, 增强自噬	[14]
	酯酶响应型布洛芬纳米胶束	39.9 nm	IBU	大鼠	抑制焦亡	[28]
	释放NO的胶束纳米颗粒	20 nm	NO	大鼠	抗菌, 抗炎, 抗破骨作用	[29]
	负载mRNA的多聚纳米胶束	-	Runx1 mRNA	大鼠	增加IVD水合含量	[30]
	酯酶响应型聚合物胶束	49.8 nm	APO, KGN	大鼠	抗炎, 抗氧化, 激活自噬	[17]
聚合物纳米颗粒	聚乳酸纳米颗粒	160 nm	Cur	体外	抗炎	[31]
	聚乳酸-羟基乙酸纳米颗粒	(494.3±64.4) nm	ABT263蛋白	大鼠	抗衰老, 抗炎	[32]
	聚乳酸-羟基乙酸纳米球	300 nm	抗miR-199a mRNA	兔	抑制钙化	[15]
金属纳米颗粒	层状双氢氧化物纳米颗粒	100 nm	MSCs	大鼠	促软骨合成	[33]
磁性纳米颗粒	氧化铁纳米颗粒	10.31 nm	miR-21	大鼠	促椎间融合	[25]
	二氧化锰纳米颗粒	15 nm	TGF-β3	大鼠	抗氧化和抗凋亡	[34]
碳基纳米颗粒	富勒烯纳米颗粒	-	cFIFIF肽	小鼠	清除ROS, 抗炎, 缓解疼痛	[11]
纳米酶	聚多巴胺纳米颗粒	160 nm	-	大鼠	抑制铁死亡	[35]
	普鲁士蓝纳米颗粒	80 nm	-	大鼠	抑制SOD1泛素化	[36]
	灰石纳米酶	2 μm	-	大鼠	清除ROS, 抑制衰老	[37]
脂质体	脂质纳米胶囊	75 nm	miR-155	绵羊	抑制细胞凋亡	[7]
	氧化苦参碱脂质体	(178.1±2.9) nm	OMT	大鼠	抗凋亡, 抗炎	[38]
纳米水凝胶	单宁酸纳米颗粒水凝胶	260 nm	Antagomir-21 mRNA	大鼠	抗氧化, 抗炎, 抑制ECM分解	[39]
	黑磷壳聚糖纳米颗粒水凝胶	(39.5±6.4) μm	BPQD	大鼠	抗氧化, 抗凋亡	[40]
	普鲁士蓝纳米水凝胶	-	PBNPs	大鼠	抗菌, 抗氧化	[41]
	circRNA沉默纳米水凝胶	-	circSTC2	大鼠	促进ECM合成	[42]
	纳米明胶胶体水凝胶	-	MSCs	兔	促进NP再生	[43]
	氧化石墨烯纳米水凝胶	(59.6±14.3) nm	TGF-β3	体外	促进ECM合成	[10]
	丝素蛋白纳米纤维水凝胶	100~600 nm	PRP	大鼠	促进NP再生	[12]
纳米纤维	微/纳米纤维支架	(307.2±57.2) nm	bFGF	大鼠	促进AF再生	[44]
	聚醚碳酸酯脲纳米纤维支架	(0.7±0.3) μm	褐藻糖胶	大鼠	抗氧化, 抗炎	[27]
	核壳纳米纤维支架	(458.4±78.1) nm	TGF-β3, IBU	大鼠	促进ECM合成, 抗炎	[45]
细胞外囊泡	胚胎干细胞衍生纳米颗粒	(403.3±85.94) nm	miR-302c	体外	清除ROS, 抗炎	[46]
	间充质干细胞衍生纳米颗粒	102 nm	miR-3594-5p	大鼠	抗衰老, 募集干细胞	[8]
	间充质干细胞衍生纳米颗粒	30~150 nm	Vasorin	大鼠	促进NP细胞增殖和ECM合成	[47]
	间充质干细胞衍生纳米颗粒	50~200 nm	GLRX3	大鼠	清除ROS, 缓解细胞衰老	[48]

IDD. 椎间盘退变; IGK. 异银杏素; ROS. 活性氧; IBU. 布洛芬; NO. 一氧化氮; IVD. 椎间盘; APO. 罗布麻宁; KGN. 岩白菜素; Cur. 姜黄素; MSCs. 间充质干细胞; TGF-β₃. 转化生长因子-β₃; SOD1. 超氧化物歧化酶1; OMT. 氧化苦参碱; Antagomir-21. miR-21抑制剂; ECM. 细胞外基质; BPQD. 黑磷量子点; PBNPs. 普鲁士蓝纳米颗粒; NP. 髓核; PRP. 富血小板血浆; AF. 纤维环; bFGF. 碱性成纤维细胞生长因子; GLRX3. 谷胱甘肽3

性而受到广泛关注。INPs包括碳基纳米颗粒、磁性纳米颗粒、金属纳米颗粒、二氧化硅纳米颗粒、钙纳米颗粒和纳米酶等^[58-59]。INPs根据不同的基础材料可具有独特的物理、电、磁和光学特性, 这些特性能够执行额外的功能用于满足各种应用, 然而INPs的生物降解和毒性是阻碍其广泛使用的关键问题^[60]。

2.3.1 碳基纳米颗粒 碳基纳米颗粒因其导电性、高强度、优异的表面化学性质和广泛的结构多样性而在IDD疗法中应用广泛, 包括富勒烯、碳纳米管、石墨烯及其衍生物。当出现炎症损伤时, 甲酰肽受

体-1(formyl peptide receptor-1, FPR-1)在中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞等白细胞中高表达, 而炎症与免疫细胞的动态相互作用在IDD相关的腰腿部疼痛中起着关键作用。因此, FPR-1的表达可能与IDD引起的腰腿痛相关^[61]。Xiao等^[11]开发了一种新型靶向FPR-1的富勒烯纳米颗粒(nanoparticle fullerene, C60), 用于通过全身递送治疗腰椎神经根病; 其中cFIFIF肽已被证实可特异性结合FPR-1, 将靶向FPR-1的cFIFIF肽组装进C60形成FT-C60, 其具有较强的清除ROS的能力, 还能有效抑制IL-1β和TNF-α的表达; 冯弗雷测试表明, 单次注射FT-C60能有效持续

缓解长达12 d 腰椎动物模型的疼痛。

2.3.2 磁性纳米颗粒 磁性纳米颗粒表现出高磁化强度, 还可根据其大小、形状和组成来调节各向异性。更重要的是, 磁性纳米颗粒也可通过施加外部磁场轻松分离和恢复。氧化铁是一种常用的磁性纳米颗粒合成材料, 有学者将电磁场与氧化铁纳米颗粒结合构建了一种新的磁转染系统; 该系统可提高 miR-21 在体外成骨和血管生成的数量, 还可通过激活 p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路来提高转染效率, 实现体内椎间融合^[25]。转化生长因子- β_3 (transforming growth factor beta 3, TGF- β_3)参与细胞增殖、分化等调节, 可改善 NP 细胞 ECM 的代谢失衡^[62], 但直接注射会很快被降解。有学者设计了一种基于空心二氧化锰(hollow manganese dioxide, H-MnO₂)的药物递送系统, 将 TGF- β_3 包装在这种纳米颗粒中治疗 IDD 大鼠; 免疫组化结果显示, 与单纯的细胞因子相比, TGF- β_3 通过 H-MnO₂ 递送系统更能减缓 COL2 的丢失, NP 细胞的存活率更高, 从而延缓 IDD 的进展^[34]。遗憾的是, 随着时间的推移, 纳米颗粒的治疗效果会显著下降, 原因可能是出现药物泄漏, 因此需要进一步探索合适的载体^[34]。

2.3.3 金属纳米颗粒 金属纳米颗粒由源自金属元素的纳米粒子组成, 具有金属离子固有的附加特性。生物材料通常与干细胞联合治疗相关疾病, 但由于重金属的毒性问题在临床应用中受到多种限制。Wang 等^[33]利用不同元素组成的层状双氢氧化物(layered double hydroxide, LDH)纳米颗粒与人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUC-MSCs)共同治疗 IDD 大鼠, 并在体外验证 LDH 制剂对 hUC-MSCs 的促成骨分化作用; 结果表明, LDH 可弥补 INPs 细胞毒性高的特点, 软骨阳性标志物 CD29、CD73、CD44 的比例均超过 95%, 还可促进 MSCs 的迁移, 通过介导局灶性黏附信号通路抑制整合素的表达而对软骨分化有明显的促进作用。

2.3.4 纳米酶 纳米酶是一种具有酶催化性能的 INPs。天然酶的合成昂贵且复杂, 具有很大的挑战。与天然酶相比, 纳米酶具有独特的模拟酶活性、优异的生物相容性和表面韧性以及低成本等特性^[63]。此外, 合成的纳米酶在恶劣条件下仍然保持稳定, 并且可回收, 在生物医学领域受到关注^[64]。

在临床上, IVD 穿刺和注射造影剂会破坏 IVD 的缺氧环境, 增加 ROS 含量, 从而加速 IDD。普鲁士蓝纳米颗粒(Prussian blue nanoparticles, PBNPs)已被证实具有多种抗氧化酶活性, 可增强 MRI T₁ 图像的信号。Zhou 等^[36]将 PBNPs 注射进 IDD 大鼠的 NP 内, 发现 PBNPs 除增强谷胱甘肽过氧化物酶

(glutathione peroxidase, GPX)4 mRNA 和蛋白的表达外, 还可抑制超氧化物歧化酶 1(superoxide dismutase 1, SOD1)的泛素化修饰从而激活线粒体的功能, 可抵抗氧化应激并延缓 NP 细胞的变性。硫化铁可通过释放多硫化物发挥抗氧化作用, 其在生物医学领域应用广泛。然而, 硫化铁在体内释放多硫化物的效率较低, 通常伴随杂质的产生^[65]。有学者为了克服这一问题设计了一种双功能灰石纳米酶, 在体外显示出释放丰富多硫化物的能力, 并表现出较强的 SOD、过氧化氢酶和 GPX 活性; 在 IDD 大鼠体内, 该灰石纳米酶可清除过量的 ROS, 改善线粒体的功能, 通过阻断 p53-p21 信号通路抑制 NP 细胞衰老从而逆转 IDD, 显示了治疗 IDD 的巨大潜力^[37]。铁死亡是一种程序性细胞死亡方式, 其特征是谷胱甘肽(glutathione, GSH)的耗竭和 GPX4 的调节失活^[66], 已经证实其参与 IDD 的发生发展。Yang 等^[35]通过制备聚多巴胺纳米颗粒(polydopamine nanoparticles, PDA NPs)靶向铁死亡来治疗 IDD; PDA NPs 在体外通过清除 ROS 和螯合 Fe²⁺, 可促进 GSH 的产生, 抑制 GPX4 的泛素化, 减轻 NP 细胞的铁死亡; 值得注意的是, PDA NPs 与线粒体周围的 GPX4 共定位并抑制其降解, 增强了 NP 细胞抗氧化的能力从而延缓 IVD 变性。

2.4 LIP LIP 是一种生物相容性的纳米载体, 通过稳定药物结构、增强细胞内化和改善靶区药物的生物分布来改善各种药物的临床应用^[67]。LIP 具有缓释、自组装能力、装载大量药物的能力, 以及其他生物物理和化学特性等优点。与游离药物相比, 通过 LIP 递送的原药的药代动力学特性和免疫刺激能力都有所提高^[68]。

氧化苦参碱(oxymatrine, OMT)具有抗病毒、抗纤维化、抗炎的作用, 对 IDD 具有很大的治疗潜力。由于静脉注射 OMT 分布广, 消除迅速, 对于无血管结构的 IVD 受到很大限制^[69]。Wang 等^[38]使用 pH 梯度法将 OMT 负载到 LIP 中并评估其治疗效果; 结果显示, OMT-LIP 可增加 IVD 中的药物积累, 减轻 IL-1 β 诱导的细胞凋亡, 降低 MMP-3 的表达, 保护 IVD 高度的丢失, 从而延缓 IDD 的进展。越来越多的研究证实了 microRNA(miR)在 IDD 治疗中的作用, 并将其视为潜在的新治疗靶点。但直接注射 miR 由于局部核酸内切酶的降解, 效果通常非常短暂, 因此需要开发新的药物递送系统^[70]。miR-155 被认为是 IDD 的关键参与者, 可调节 IVD 细胞凋亡、ECM 合成与分解以及炎症反应。因此有学者开发了负载 miR-155 的纳米脂质胶囊(lipid nanocapsules, LNC)并注射进绵羊体内, 结果显示, 与单独 miR-155 相比, miR-155-LNC 显示出高水平的细胞内化, 可 48 h 内持

续释放,且不会改变 miR-155 的生物活性^[7]。表明 LNC 递送 miR 具有巨大的潜力,为未来的临床转化提供了一定可能。

2.5 纳米水凝胶 纳米水凝胶具有三维纳米尺寸结构,由化学或物理交联的可溶胀聚合物网络系统形成,在保留大量水的同时可保持水凝胶的结构完整性。纳米水凝胶作为纳米药物载体引起了很多关注,特别是用于将生物活性介质递送到特定的位点^[71]。纳米水凝胶具有出色的稳定性、载药能力、生物一致性、强渗透能力和对环境刺激的反应能力,在基因和化疗药物的递送和器官靶向中具有巨大的应用潜力^[39,72]。

2.5.1 基因治疗 通过将编码调节基质合成和分解因子的基因转入 IVD 细胞,可缓解某些重要 ECM 成分合成和分解的失衡现象。脂质复合物直接注射到靶器官通常会导致基因载体的丢失,Chang 等^[42]将负载 circSTC2 的阳离子 LIP 移植到透明质酸微球上,构建了一种可注射的纳米水凝胶微球,其在 IVD 大鼠中可下调分解代谢相关基因 ADAMTS-4、MMP-13 的表达从而改善 ECM 代谢,恢复 IVD 的高度,维持 NP 组织的完整性,进而抑制 IVD 变性。与单纯的水凝胶相比,纳米水凝胶实现了脂质复合物的有效负载及持续释放,显著提高了生物因子的转染率。Wang 等^[39]设计了一种可注射的单宁酸纳米颗粒(tannic acid nanoparticles, TANPs)修饰的水凝胶基因递送系统,并将 miR-21 抑制剂 antagomir-21 包裹递送至 IVD 内,评估其对 IDD 的治疗效果;结果显示,在 TANPs 的保护下,antagomir-21 在 IVD 内保留长达 14 d,可有效防止 antagomir-21 在酸性环境下快速释放;TANPs 还能通过 MAPK 信号通路促进 NP 细胞 ECM 的再生,提高 antagomir-21 的转染效率和延长半衰期。

2.5.2 细胞治疗 IDD 发生后,NP 细胞的数量及生物功能显著下降,ECM 分泌和合成减少。增加 NP 细胞的数量可能延缓 IDD 的发生和发展。由于 IVD 中高 ROS 水平和酸性环境导致细胞存活率低,因此需要合适的载体递送生物活性因子或干细胞以提高 NP 细胞的数量或功能。使用可注射水凝胶将细胞或因子直接递送至 NP 细胞中被认为是可行的。有研究设计一种可注射的氧化石墨烯(graphene oxide, GO)自组装的纳米水凝胶,并负载 TGF- β_3 探索 NP 细胞再生的可能性^[10];结果表明,GO 可隔离 TGF- β_3 并使其缓慢释放,与水凝胶结合后可促使 NP 特异性基因的表达上调,并伴随着 ECM 的合成和沉积;此外,还观察到 NP 细胞积极与负载 TGF- β_3 的纳米水凝胶相互作用,并通过内吞作用重塑支架^[10]。为了增强水凝胶的弹性和刚度并缓冲 IVD 内部的压缩力,

有学者将装载有富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)的静电纺丝纳米纤维融入水凝胶中;与预期结果一致,纳米纤维可增强水凝胶的吸湿性,吸收大量体液和负荷药物,为 PRP 修复 NP 提供了良好的环境^[12]。Wang 等^[43]提出利用加载 MSCs 的纳米明胶胶体水凝胶来治疗 IDD,这种特殊的结构具有自我修复、可注射和可成形的特性,在兔体内可防止 MSCs 泄漏并在注射后保持细胞活力,还能支持 MSCs 的 NP 样分化。该结果突出了纳米水凝胶作为有效的 NP 结构植入物和 MSCs 输送载体的潜力。

2.5.3 抗氧化 PBNPs 由于具有生物相容性、光热特性和抗氧化能力的特点已被广泛应用于生物医学领域,是治疗 ROS 相关疾病的潜在候选者^[73]。有学者基于 PBNPs 开发了一种多功能注射水凝胶用于治疗 IDD;结果显示,纳米水凝胶在体外具有良好的抗菌效果、抗氧化能力、生物相容性、组织黏附性和合适的机械性能,在体内也能长期保留从而保护 IVD,进而逆转 IDD 的微环境^[41]。有报道称,通过酰胺键将装载有强还原性的黑磷量子点(black phosphorus quantum dots, BPQD)的壳聚糖纳米颗粒嫁接到甲基丙烯酸明胶酸酐构建氧化代谢平衡的纳米水凝胶微球,可提高包封率 167%,并保持 21 d 的持续释放^[40]。另外, BPQD 可通过清除 ROS 有效降低酸敏感离子通道-3 的表达,阻断下游炎症途径激活引发的炎症级联反应,为大鼠的 IVD 提供应力支撑。

2.6 纳米纤维 纳米纤维是具有纳米级直径和特定长度直径比的长线状材料,具有非常高的比表面积和孔隙率,重量轻且灵活,允许药物的化学修饰和负载^[74]。通过各种材料的修饰,纳米纤维具有光、热、电、磁等性能,在生物医学领域应用广泛^[75]。此外,纳米纤维支架具有与 ECM 相似的空间结构,可为促进细胞增殖与迁移创造理想的环境,而良好的机械强度和生物相容性可为细胞黏附和生长提供有利条件^[76]。

AF 对 IVD 的生理功能至关重要,但其缺乏血管和营养,使修复变得困难。Hu 等^[77]在猪模型体内测试纳米纤维支架的性能与疗效;结果显示,纤维支架虽然无法逆转退行性过程,但可潜在地增强 AF 的愈合,稳定 IVD 的结构,且没有出现周围免疫反应。Tu 等^[44]构建了一种仿生 AF 的纳米纤维支架,通过释放碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)促进 AF 修复和再生;应力和应变测量结果显示,纤维支架的机械强度明显增加,且在 PBS 中浸泡 12 周后仅损失了约 10% 的初始质量;进一步在体内评估发现,纤维支架可通过提供良好的平台和释放 bFGF 促使 AF 细胞黏附和 ECM 分泌,维持 IVD 的高度和 NP 的含水量。另有研究开发了一种

纤维纳米支架并负载褐藻糖胶(一种天然抗炎和抗氧化活性多糖)^[78]。在体内,其可减少AF细胞中ROS的积累和抑制炎症相关基因从而促进ECM合成,保持IVD的高度、含水量以及机械性能;更重要的是能促进AF组织修复^[27]。Han等^[45]为了模拟AF的结构,将纳米纤维支架组装成叠层垫或环形支架,并负载TGF- β_3 和布洛芬用来抗炎及促进ECM形成;之后在AF缺陷和全IVD置换两种动物模型中证实体内布洛芬的快速释放可改善炎症微环境,TGF- β_3 的持续释放可促进ECM的合成,支架被植入后可有效维持IVD的空间。

2.7 EVs EVs是干细胞来源的双层脂质膜囊泡,直径为30~2000 nm,可作为各种生物活性信号分子的载体介导细胞间通讯,被用作细胞内药物递送的载体^[79]。EVs可包含多种生物活性分子,包括蛋白质、mRNA和microRNA等,发挥抗炎、免疫调节、生长支持等作用^[80]。作为一种新的无细胞策略,EVs具有良好的生物相容性,可通过细胞膜的运输、靶细胞的内在特性和长期稳定性等多种优势,克服干细胞不可控性、诱导分化不精确和存活率低的问题^[81]。

2.7.1 携带 mRNA 的 EVs 含核苷酸结合寡聚结构域、富亮氨酸重复序列和吡啶结构域的蛋白质3(nucleotide-binding oligomerization domain-, leucine-rich repeat-, and pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)炎症小体是一种多蛋白复合物,可激活下游靶标胱天蛋白酶-1促进炎症反应和焦亡,在IDD中起关键作用^[82]。Yu等^[46]在大鼠体内评估胚胎干细胞来源的富含miR-302c的EVs对IDD的疗效;结果表明,miR-302c可抑制NLRP3炎症小体的组装及其生物学功能,减轻NLRP3炎症小体激活引起的焦亡,从而缓解IDD的进展。Peng等^[9]将携带miR-3594-5p的EVs与水凝胶偶联以提高其生物利用度,并可募集内源性干细胞;miR-3594-5p靶向结合同源结构域相互作用蛋白激酶2(homeodomain-interacting protein kinase 2, HIPK2)可降低衰老阳性细胞的数量,缓解细胞周期停滞,从而减少细胞衰老并抑制IDD的进展;其中HIPK2可促进衰老标志物p53的乙酰化从而促进细胞衰老。此外,EVs还可通过募集干细胞迁移到损伤组织从而促进体内IVD再生。

2.7.2 携带蛋白质的 EVs 有报道称,跨膜蛋白Vasorin在MSCs来源的EVs中含量丰富,且与细胞增殖和迁移关系密切^[83]。Liao等^[47]将脱细胞ECM嵌入EVs并在体内递送与持续释放Vasorin;Vasorin可通过介导Notch1通路激活IVD的内源性修复,从而促进NP细胞的活力并维持ECM的代谢平衡;脱细胞ECM还可延长Vasorin的持续释放,增强EVs对NP细胞的治疗效果。谷胱甘肽3(glutaredoxin 3,

GLRX3)是一种重要的氧化还原调节因子,与NP细胞衰老有关,在IDD中表达下调。Liu等^[48]在缺氧条件下制备高表达GLRX3的MSCs来源的EVs(EVs-GLRX3),发现EVs-GLRX3可保护NP细胞免受氧化应激诱导的线粒体功能障碍,从而缓解细胞衰老;他们还通过水凝胶包装弥补EVs运输过程泄漏药物的缺陷,并将EVs-GLRX3注射进IDD大鼠体内,通过调节ROS微环境,在减轻线粒体损伤、降低局部衰老状态和延缓ECM降解方面表现出高效率。

3 总结与展望

研究表明,纳米颗粒药物递送系统在IDD治疗中显示出许多优势,如控制释放、增加稳定性、毒性低及靶向递送等^[31,41]。与其他单独的药物或生物因子相比,纳米颗粒的载药量大、持续释放时间长,还可提高生物利用度,避免由于药物量不足而多次注射给药引起的感染和炎症。纳米颗粒可通过递送mRNA、生物活性药物、细胞因子及干细胞,成为IDD治疗的潜在候选者^[10,25]。此外,在细胞实验和动物模型中观察到的结果包括清除ROS、抗细胞凋亡、抗炎、抗衰老、激活自噬及促进软骨合成等,证实了纳米颗粒在IDD治疗中的良好前景。然而,在得出明确的结论并建议广泛的临床实施之前,有必要对纳米颗粒在人类受试者中的安全性、有效性、药代动力学、药效学、生物分布和伦理考虑进行全面验证。

本文分析并探索了目前用于IDD治疗的几种纳米颗粒。胶束纳米颗粒具有更高的稳定性且生物相容性良好。聚合物纳米颗粒由于其毒性低和降解特性被广泛研究和应用,可实现持续的药物释放并延长药物疗效。由于两种纳米颗粒都可导致颗粒聚集和毒性风险的增加,采用共价交联可降低毒性和逃脱巨噬细胞的免疫作用^[84]。INPs具有良好的生物相容性和稳定性,但由于其体内毒性限制了应用,应该开发体内毒性低的纳米颗粒,如增加表面涂层等^[18]。纳米酶可作为酶调节IVD中的氧化应激,也可作为药物递送系统,而纳米酶与生物活性因子的结合几乎没有被评估,应加以利用以探索基于药物或细胞因子治疗IDD的方法。纳米水凝胶的最大特点是可与其他纳米颗粒结合使用。多轴纳米纤维可能是未来基于纳米纤维IDD治疗的方向,可将不同的药物分装在不同的分层中^[85]。由于纳米纤维支架结构的支撑功能,可与3D打印技术相结合^[86]。EVs毒性低、生物降解性好,但目前无法大规模生产,重复率低,且加载外源性药物封装效率低于预期,易出现生物活性丧失^[23],因此需要改进和发展更有效的载药方法。

总之，纳米技术的进步可能会开启纳米颗粒在IDD治疗中转化应用的新时代。生物安全性、生物稳定性和生物相容性是未来纳米颗粒临床转化面临的关键因素。必须解决基于基因工程转化策略的安全问题以及由于物理和化学改性策略引起的试剂残留问题。此外，应该寻找与人类解剖相似的IDD动物模型。由于IDD的发病机制复杂，单一的细胞因子或药物无法起到良好的效果，多个靶点的联合治疗可能更适合IDD。随着近年来现代生物技术的不断发展，纳米颗粒药物递送的治疗方案将在疾病的诊断、预后、治疗、组织再生和修复等方面具有更广泛的应用。

【参考文献】

- [1] Vergroesen PPA, Kingma I, Emanuel KS, *et al.* Mechanics and biology in intervertebral disc degeneration: a vicious circle[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(7): 1057-1070.
- [2] 吴高臣, 陈金鹏, 孟凡剑, 等. XIST对椎间盘退变大鼠髓核细胞增殖及细胞外基质合成的影响及其机制[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(7): 823-831.
- [3] Zhang GZ, Liu MQ, Chen HW, *et al.* NF- κ B signalling pathways in nucleus pulposus cell function and intervertebral disc degeneration[J]. *Cell Prolif*, 2021, 54(7): e13057.
- [4] Francisco V, Pino J, González-Gay M, *et al.* A new immunometabolic perspective of intervertebral disc degeneration[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, 18(1): 47-60.
- [5] Xin J, Wang Y, Zheng Z, *et al.* Treatment of intervertebral disc degeneration[J]. *Orthop Surg*, 2022, 14(7): 1271-1280.
- [6] Chen F, Li S, Wu J, *et al.* Exosomes derived from mouse bone marrow mesenchymal stem cells attenuate nucleus pulposus cell apoptosis *via* the miR-155-5p/Trim32 axis[J]. *Curr Mol Med*, 2024, 24(8):1045-1055.
- [7] Le MB, Lepeltier É, Rouleau D, *et al.* Lipid nanocapsules for intracellular delivery of microRNA: a first step towards intervertebral disc degeneration therapy[J]. *Int J Pharm*, 2022, 624: 121941.
- [8] Peng Y, Chen X, Liu S, *et al.* Extracellular vesicle-conjugated functional matrix hydrogels prevent senescence by exosomal miR-3594-5p-targeted HIPK2/p53 pathway for disc regeneration[J]. *Small*, 2023, 19(37): e2206888.
- [9] Adepu S, Ramakrishna S. Controlled drug delivery systems: current status and future directions[J]. *Molecules*, 2021, 26(19): 5905.
- [10] Ligorio C, O'Brien M, Hodson NW, *et al.* TGF- β_3 -loaded graphene oxide-self-assembling peptide hybrid hydrogels as functional 3D scaffolds for the regeneration of the nucleus pulposus[J]. *Acta Biomater*, 2021, 127: 116-130.
- [11] Xiao L, Huang R, Zhang Y, *et al.* A new formyl peptide receptor-1 antagonist conjugated fullerene nanoparticle for targeted treatment of degenerative disc diseases[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(42): 38405-38416.
- [12] Li M, Wu Y, Li H, *et al.* Nanofiber reinforced alginate hydrogel for leak-proof delivery and higher stress loading in nucleus pulposus[J]. *Carbohydr Polym*, 2023, 299: 120193.
- [13] Chen XW, Li QW, Wang H. Sequencing and bioinformatics analysis of miRNA from rat endplate chondrogenic exosomes[J]. *Exp Ther Med*, 2023, 25(6): 267.
- [14] Yu H, Teng Y, Ge J, *et al.* Isoginkgetin-loaded reactive oxygen species scavenging nanoparticles ameliorate intervertebral disc degeneration *via* enhancing autophagy in nucleus pulposus cells[J]. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21(1): 99.
- [15] Feng G, Zhang Z, Dang M, *et al.* Nanofibrous spongy microspheres to deliver rabbit mesenchymal stem cells and anti-miR-199a to regenerate nucleus pulposus and prevent calcification[J]. *Biomaterials*, 2020, 256: 120213.
- [16] Samanta A, Lufkin T, Kraus P. Intervertebral disc degeneration-current therapeutic options and challenges[J]. *Front Public Health*, 2023, 11: 1156749.
- [17] Yu C, Li D, Wang C, *et al.* Injectable kartogenin and apocynin loaded micelle enhances the alleviation of intervertebral disc degeneration by adipose-derived stem cell[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(10): 3568-3579.
- [18] Olivieri F, Scherillo F, Castaldo R, *et al.* Effectiveness of mesoporous silica nanoparticles functionalized with benzoyl chloride in pH-responsive anticorrosion polymer coatings[J]. *ACS Appl Polym Mater*, 2023, 5(8): 5917-5925.
- [19] Li M, Liu Y, Liu Y, *et al.* Fabrication of targeted and pH responsive lysozyme-hyaluronan nanoparticles for 5-fluorouracil and curcumin co-delivery in colorectal cancer therapy[J]. *Int J Biol Macromol*, 2024, 254(Pt 2): 127836.
- [20] Jeannot V, Mazzaferro S, Lavaud J, *et al.* Targeting CD44 receptor-positive lung tumors using polysaccharide-based nanocarriers: influence of nanoparticle size and administration route[J]. *Nanomedicine*, 2016, 12(4): 921-932.
- [21] Anderluzzi G, Lou G, Woods S, *et al.* The role of nanoparticle format and route of administration on self-amplifying mRNA vaccine potency[J]. *J Control Release*, 2022, 342: 388-399.
- [22] Di J, Du Z, Wu K, *et al.* Biodistribution and non-linear gene expression of mRNA LNPs affected by delivery route and particle size[J]. *Pharm Res*, 2022, 39(1): 105-114.
- [23] Wei J, Ou Z, Tong B, *et al.* Engineered extracellular vesicles as therapeutics of degenerative orthopedic diseases[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1162263.
- [24] Fortis SP, Batrinou A, Georgatzakou HT, *et al.* Effect of silica-based mesoporous nanomaterials on human blood cells[J]. 2024, 387: 110784.
- [25] Wang T, Zhao H, Jing S, *et al.* Magnetofection of miR-21 promoted by electromagnetic field and iron oxide nanoparticles *via* the p38 MAPK pathway contributes to osteogenesis and angiogenesis for intervertebral fusion[J]. *J Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 27.
- [26] Schröter L, Jentsch L, Maglioni S, *et al.* A multisystemic approach revealed aminated polystyrene nanoparticles-induced neurotoxicity[J]. *Small*, 2024, 20(10): e2302907.
- [27] Yu Q, Han F, Yuan Z, *et al.* Fucoidan-loaded nanofibrous scaffolds promote annulus fibrosus repair by ameliorating the inflammatory and oxidative microenvironments in degenerative intervertebral discs[J]. *Acta Biomater*, 2022, 148: 73-89.
- [28] Xia KS, Li D, Wang CG, *et al.* An esterase-responsive ibuprofen nano-micelle pre-modified embryo derived nucleus pulposus progenitor cells promote the regeneration of intervertebral disc degeneration[J]. *Bioact Mater*, 2023, 21: 69-85.
- [29] Tao S, Shen Z, Chen J, *et al.* Red light-mediated photoredox

- catalysis triggers nitric oxide release for treatment of cutibacterium acne induced intervertebral disc degeneration[J]. *ACS Nano*, 2022, 16(12): 20376-20388.
- [30] Chang CC, Tsou HK, Chang HH, *et al.* Runx1 messenger RNA delivered by polyplex nanomicelles alleviate spinal disc hydration loss in a rat disc degeneration model[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(1): 565.
- [31] Zamboni F, Ren G, Culebras M, *et al.* Curcumin encapsulated polylactic acid nanoparticles embedded in alginate/gelatin bioinks for *in situ* immunoregulation: characterization and biological assessment[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 221: 1218-1227.
- [32] Lim S, An SB, Jung M, *et al.* Local delivery of senolytic drug inhibits intervertebral disc degeneration and restores intervertebral disc structure[J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(2): e2101483.
- [33] Wang Z, Yang H, Xu X, *et al.* Ion elemental-optimized layered double hydroxide nanoparticles promote chondrogenic differentiation and intervertebral disc regeneration of mesenchymal stem cells through focal adhesion signaling pathway[J]. *Bioact Mater*, 2023, 22: 75-90.
- [34] Zhu L, Yang Y, Yan Z, *et al.* Controlled release of TGF- β_3 for effective local endogenous repair in IDD using rat model[J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 17: 2079-2096.
- [35] Yang X, Chen Y, Guo J, *et al.* Polydopamine nanoparticles targeting ferroptosis mitigate intervertebral disc degeneration *via* reactive oxygen species depletion, iron ions chelation, and GPX4 ubiquitination suppression[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(13): e2207216.
- [36] Zhou T, Yang X, Chen Z, *et al.* Prussian blue nanoparticles stabilize SOD1 from ubiquitination-proteasome degradation to rescue intervertebral disc degeneration[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(10): e2105466.
- [37] Shi Y, Li H, Chu D, *et al.* Rescuing nucleus pulposus cells from senescence *via* dual-functional greigite nanozyme to alleviate intervertebral disc degeneration[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(25): e2300988.
- [38] Wang H, Ding Y, Zhang W, *et al.* Oxymatrine liposomes for intervertebral disc treatment: formulation, *in vitro* and *in vivo* assessments[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2020, 14: 921-931.
- [39] Wang Y, Wu Y, Zhang B, *et al.* Repair of degenerative nucleus pulposus by polyphenol nanosphere-encapsulated hydrogel gene delivery system[J]. *Biomaterials*, 2023, 298: 122132.
- [40] Li Z, Cai F, Tang J, *et al.* Oxygen metabolism-balanced engineered hydrogel microspheres promote the regeneration of the nucleus pulposus by inhibiting acid-sensitive complexes[J]. *Bioact Mater*, 2023, 24: 346-360.
- [41] Yang L, Yu C, Fan X, *et al.* Dual-dynamic-bond cross-linked injectable hydrogel of multifunction for intervertebral disc degeneration therapy[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 433.
- [42] Chang H, Cai F, Zhang Y, *et al.* Silencing gene-engineered injectable hydrogel microsphere for regulation of extracellular matrix metabolism balance[J]. *Small Methods*, 2022, 6(4): e2101201.
- [43] Wang Y, Zhang Y, Chen K, *et al.* Injectable nanostructured colloidal gels resembling native nucleus pulposus as carriers of mesenchymal stem cells for the repair of degenerated intervertebral discs[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2021, 128: 112343.
- [44] Tu Z, Han F, Zhu Z, *et al.* Sustained release of basic fibroblast growth factor in micro/nanofibrous scaffolds promotes annulus fibrosus regeneration[J]. *Acta Biomater*, 2023, 166: 241-253.
- [45] Han F, Yu Q, Chu G, *et al.* Multifunctional nanofibrous scaffolds with angle-ply microstructure and co-delivery capacity promote partial repair and total replacement of intervertebral disc[J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11(19): e2200895.
- [46] Yu Y, Li W, Xian T, *et al.* Human embryonic stem-cell-derived exosomes repress NLRP3 inflammasome to alleviate pyroptosis in nucleus pulposus cells by transmitting miR-302c[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7664.
- [47] Liao Z, Ke W, Liu H, *et al.* Vasin-containing small extracellular vesicles retard intervertebral disc degeneration utilizing an injectable thermoresponsive delivery system[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 420.
- [48] Liu C, Fan L, Guan M, *et al.* A redox homeostasis modulatory hydrogel with GLRX3⁺ extracellular vesicles attenuates disc degeneration by suppressing nucleus pulposus cell senescence[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(14): 13441-13460.
- [49] Hwang D, Ramsey JD, Kabanov AV. Polymeric micelles for the delivery of poorly soluble drugs: from nanoformulation to clinical approval[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2020, 156: 80-118.
- [50] Lu Z, Ma L, Mei L, *et al.* Micellar nanoparticles inhibit the postoperative inflammation, recurrence and pulmonary metastasis of 4T1 breast cancer by blocking NF- κ B pathway and promoting MDSCs depletion[J]. *Int J Pharm*, 2022, 628: 122303.
- [51] Liang Y, Sullivan HL, Carrow K, *et al.* Inflammation-responsive micellar nanoparticles from degradable polyphosphoramidates for targeted delivery to myocardial infarction[J]. *J Am Chem Soc*, 2023, 145(20): 11185-11194.
- [52] Zhao YD, Huang YC, Lin JL, *et al.* Intervertebral disc progenitors: lessons learned from single-Cell RNA sequencing and the role in intervertebral disc regeneration[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2023, 10(6): 713.
- [53] Zhou X, Zhao B, Wang L, *et al.* A glucose-responsive nitric oxide release hydrogel for infected diabetic wounds treatment[J]. *J Control Release*, 2023, 359: 147-160.
- [54] Lu J. pH-responsive shell-sheddable polymeric nanoparticles as the photodynamic drug carrier: synthesis, characterization, and *in vitro* studies[J]. *Turk J Biol*, 2023, 47(1): 84-93.
- [55] Holanda FH, Pereira RR, Marinho VHS, *et al.* Development of nanostructured formulation from naringenin and silk fibroin and application for inhibition of lipoxygenase (LOX) [J]. *RSC Adv*, 2023, 13(33): 23063-23075.
- [56] Mohamad Anuar NN, Nor Hisam NS, Liew SL, *et al.* Clinical review: navitoclax as a pro-apoptotic and anti-fibrotic agent[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 564108.
- [57] Hu Y, Tang JS, Hou SX, *et al.* Neuroprotective effects of curcumin alleviate lumbar intervertebral disc degeneration through regulating the expression of iNOS, COX-2, TGF- β 1/2, MMP-9 and BDNF in a rat model[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 6864-6869.
- [58] Takahashi R, Yamamoto K, Sugahara R, *et al.* *In situ* and *ex situ* studies of ring-like assembly of silica nanoparticles in the presence of poly(propylene oxide)-poly(ethylene oxide) block copolymers [J]. *Langmuir*, 2023, 39(32): 11379-11387.
- [59] Younis AB, Milosavljevic V, Fialova T, *et al.* Synthesis and characterization of TiO₂ nanoparticles combined with geraniol and their synergistic antibacterial activity[J]. *BMC Microbiol*, 2023, 23(1): 207.

- [60] Khan Z, Sattar S, Abubakar M, *et al.* Preparation and *in vitro* evaluation of tamoxifen-conjugated, eco-friendly, agar-based hybrid magnetic nanoparticles for their potential use in breast cancer treatment[J]. *ACS Omega*, 2023, 8(29): 25808-25816.
- [61] Girol AP, Zanon CDF, Caruso ÍP, *et al.* Annexin A1 mimetic peptide and piperlongumine: anti-inflammatory profiles in endotoxin-induced uveitis[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3170.
- [62] Hu B, Xiao L, Wang C, *et al.* Circ_0022382 ameliorated intervertebral disc degeneration by regulating TGF- β 3 expression through sponge adsorption of miR-4726-5p[J]. *Bone*, 2022, 154: 116185.
- [63] Sisakhtnezhad S, Rahimi M, Mohammadi S. Biomedical applications of MnO₂ nanomaterials as nanozyme-based theranostics[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 163: 114833.
- [64] Ye Y, Yu H, Chen B, *et al.* Engineering nanoenzymes integrating iron-based metal organic frameworks with Pt nanoparticles for enhanced photodynamic-ferroptosis therapy[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2023, 645: 882-894.
- [65] Miao X, Yin Y, Chen Y, *et al.* Bidirectionally regulating viral and cellular ferroptosis with metastable iron sulfide against influenza virus[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(17): e2206869.
- [66] Zhu J, Sun R, Sun K, *et al.* The deubiquitinase USP11 ameliorates intervertebral disc degeneration by regulating oxidative stress-induced ferroptosis *via* deubiquitinating and stabilizing Sirt3[J]. *Redox Biol*, 2023, 62: 102707.
- [67] Shin J, Kim B, Lager TW, *et al.* A nanotherapeutic approach to selectively eliminate metastatic breast cancer cells by targeting cell surface GRP78[J]. *Nanoscale*, 2023, 15(32): 13322-13334.
- [68] Chen X, Meng F, Xu Y, *et al.* Chemically programmed STING-activating nano-liposomal vesicles improve anticancer immunity[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4584.
- [69] Wei K, Dai J, Wang Z, *et al.* Oxymatrine suppresses IL-1 β -induced degradation of the nucleus pulposus cell and extracellular matrix through the TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2020, 245(6): 532-541.
- [70] Qin T, Yan J, Li S, *et al.* MicroRNA-155 suppressed cholesterol-induced matrix degradation, pyroptosis and apoptosis by targeting ROR α in nucleus pulposus cells[J]. *Cell Signal*, 2023, 107: 110678.
- [71] Seres L, Csapó E, Varga N, *et al.* The effect of concentration, temperature, and pH on the formation of hyaluronic acid-surfactant nanohydrogels[J]. *Gels*, 2023, 9(7): 529.
- [72] Baloch H, Siddiqua A, Nawaz A, *et al.* Synthesis and characterization of sulfur nanoparticles of citrus limon extract embedded in nanohydrogel formulation: *in vitro* and *in vivo* studies[J]. *Gels*, 2023, 9(4): 284.
- [73] Li D, Liu M, Li W, *et al.* Synthesis of prussian blue nanoparticles and their antibacterial, antiinflammation and antitumor applications[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(7): 769.
- [74] Bigo SA, Fores JR, Criado-Gonzalez M, *et al.* Mechanistic insights into hyaluronic acid induced peptide nanofiber organization in supramolecular hydrogels[J]. *Biomacromolecules*, 2023, 24(8): 3794-3805.
- [75] Sang W, Zhang R, Shi X, *et al.* Advanced metallized nanofibers for biomedical applications[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(27): e2302044.
- [76] Doench I, Torres-Ramos MEW, Montebault A, *et al.* Injectable and gellable chitosan formulations filled with cellulose nanofibers for intervertebral disc tissue engineering[J]. *Polymers*, 2018, 10(11): 1202.
- [77] Hu MH, Yang KC, Chen CW, *et al.* Multilayer electrospun-aligned fibroin/gelatin implant for annulus fibrosus repair: an *in vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(9): 2107.
- [78] Mcfadden BA, Vincenty CS, Chandler AJ, *et al.* Effects of fucoidan supplementation on inflammatory and immune response after high-intensity exercise[J]. *J Int Soc Sports Nutr*, 2023, 20(1): 2224751.
- [79] Ekram S, Khalid S, Ramzan F, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles protect rat nucleus pulposus cells from oxidative stress[J]. *Cartilage*, 2023: 19476035231172154.
- [80] Guan M, Liu C, Zheng Q, *et al.* Exosome-laden injectable self-healing hydrogel based on quaternized chitosan and oxidized starch attenuates disc degeneration by suppressing nucleus pulposus senescence[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 232: 123479.
- [81] Tilotta V, Vadalà G, Ambrosio L, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived secretome enhances nucleus pulposus cell metabolism and modulates extracellular matrix gene expression *in vitro*[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1152207.
- [82] Zhang W, Li G, Luo R, *et al.* Cytosolic escape of mitochondrial DNA triggers cGAS-STING-NLRP3 axis-dependent nucleus pulposus cell pyroptosis[J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(2): 129-142.
- [83] Wan F, Li H, Huang S, *et al.* Vasorin promotes proliferation and migration *via* STAT3 signaling and acts as a promising therapeutic target of hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Signal*, 2023, 110: 110809.
- [84] Palanikumar L, Al-Hosani S, Kalmouni M, *et al.* pH-responsive high stability polymeric nanoparticles for targeted delivery of anticancer therapeutics[J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 95.
- [85] Grizzo A, Dos Santos DM, da Costa VPV, *et al.* Multifunctional bilayer membranes composed of poly(lactic acid), beta-chitin whiskers and silver nanoparticles for wound dressing applications [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 251: 126314.
- [86] Chen DN, Wang AJ, Feng JJ, *et al.* One-pot wet-chemical fabrication of 3D urchin-like core-shell Au@PdCu nanocrystals for electrochemical breast cancer immunoassay[J]. *Mikrochim Acta*, 2023, 190(9): 353.

(责任编辑: 纪方方)