

# 深圳先进院等提出类风湿关节炎诊疗新策略

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/20564.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

## 深圳先进院等提出类风湿关节炎诊疗新策略

。类风湿性关节炎（RA）是一种直接影响关节的慢性自身免疫性疾病。症状包括因骨骼、软骨和滑膜的炎症损伤而引起的肿胀和变形。RA可能导致心血管、肺部、心理和骨骼疾病。虽然RA的确切病因尚不清楚，但已证实在RA发生发展过程中包括多种促炎细胞因子的高表达、活性氧（ROS）的过度产生以及RA炎症低氧微环境的形成等。传统的抗风湿治疗药物包括非甾体抗炎药（NSAIDs）、抗风湿药（DMARDs）和糖皮质激素。有报道通过生物制剂（如英夫利昔单抗和托珠单抗）抑制促炎因子如肿瘤坏死因子- $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）和白细胞介素6（IL-6）等对传统抗风湿药低应答的RA患者有较好的治疗作用，这些治疗方式表明了抑制RA促炎因子的重要性。然而，针对复杂多样的促炎因子，生物制剂的特异性无法满足治疗需求，且无法调控对RA发生和发展有重要促进作用的低氧等微环境。因此，亟需研发对RA微环境具有特异、高效诊疗作用的新方法。

近日，中国科学院深圳先进技术研究院与美国德克萨斯大学奥斯汀分校在《美国国家科学院院刊》（PNAS）

）上联合发表研究成果，提出了一种基于仿生递送体系的类风湿关节炎诊疗新策略。该研究联合使用小干扰RNA（siRNA<sup>T/I</sup>）和普鲁士蓝（PB）来沉默促炎细胞因子TNF-

IL-6

的表达，并清

除RA微环境中过表达的ROS

，同时缓解缺氧状态。为了提高siRNAs<sup>T/I</sup>

和PB在体内的稳定性、生物相容性和炎症靶向性，科研人员通过提取内源性巨噬细胞，然后刺激其产生具有同源性的膜囊泡作为仿生载体，合成了具有诊疗一体化功能的综合平台——M@P-siRNAs<sup>T/I</sup>（图1）。

类风湿关节炎体外靶向识别机制研究。细胞膜囊泡作为药物递送系统具有天然优势，这是由于它们源自内源性细胞，具有良好的生物相容性以及较小的免疫原性。此外，由于炎症细胞对炎症组织固有的趋向性，因而对于药物的靶向递送具有潜在的特异识别效果。研究在细胞层面对M@P-siRNAs<sup>T/I</sup>

的靶向性

进行探索。研究发

现，相比商用化脂质体作为载体的治

疗体系，M@P-siRNAs<sup>T/I</sup>

对血

管内皮细

---

胞、滑膜成纤维细

胞具有更高的靶向识别能力。机制研究

研究发现，M@P-siRNAs<sup>T/I</sup>

主要通过主动识别血管内皮细胞表面P选择素以及ICAM-1特异蛋白，进而靶向识别激活的成纤维细胞（图2）。该研究表明了仿生膜递送体系具有独特和高效的炎症细胞识别能力。

类风湿关节炎体外治疗研究。相比传统抗体类治疗药物，siRNA可以与 mRNA序列特异性配对，从源头抑制促炎因子相关基因的表达。此外，针对类风湿关节炎微环境过表达的ROS以及乏氧特点，研究使用具有催化酶特性的普鲁斯兰，可以清除ROS，并可以催化过氧化氢产生氧气，进而调控RA微环境。研究通过仿生膜体系的递送，提高了siRNA/普鲁斯兰的稳定性和靶向能力。结果证实，M@P-siRNAs<sup>T/I</sup>在TNF- $\alpha$ /IL-6/ROS等多炎症因子的表达、滑膜成纤维细胞的迁移和新生血管形成方面发挥了较好的抑制效果（图3）。

类风湿关节炎体内靶向光声成像研究。普鲁斯兰具有催化酶作用以及较好的近红外光声成像特性。研究构建

了一种CIA类风湿关节炎

小鼠模型，通过近红外光声成像对M@P-siRNAs<sup>T/I</sup>

的体内行

为进行三维实时监

测。结果发现，相比商业化脂质体递

送体系，M@P-siRNAs<sup>T/I</sup>

可以高效的在类风湿关节炎足爪关节聚集，展示了仿生递送体系的炎症靶向能力（图4）。

类风湿关节炎体内治疗和疗效评估研究。该研究首先通过传统的micro-CT、病理染色、临床评分等方法对治疗后的关节病灶中骨及软骨破坏、免疫和炎症细胞浸润、炎症因子表达水平进行检测，发现M@P-siRNAs<sup>T/I</sup>

具有较好的在体治疗效果。同时，研究通过无标记多光谱光声成像方法对关节病灶的血氧饱和度进行连续监测，发现治疗后的关节病灶乏氧状态得到有效缓解，这得到乏氧相关蛋白HIF-1 $\alpha$ 的组织免疫荧光染色的进一步证实（图5）。

本研究在类风湿关节炎治疗策略方面，突破了传统思路，针对复杂多样的炎症微环境，创新性抑制多个促炎因子相关基因的表达，同时调控RA炎症微环境，清除ROS、缓解乏氧等，起到“双管齐下”的治疗效果；在RA微环境靶向识别方面，利用内源性仿生递送体系天然的炎症趋向特性，解决了基于传统供受体特异识别策略所存在的易脱靶的困境；在成像引导和治疗评估方便，采用光声成像技术，解决了荧光成像在关节成像时穿透浅、无深度信息的难题，可以获取关节病灶三维实时分子信息，为RA的在体精准治疗提供图像信息，并可以对治疗时的血氧等功能信息变化进行监测，为RA的预后评估提供有效的影像学手段。

研究工作得到国家自然科学基金、国家重点研发计划、中科院健康信息学重点实验室、广东省医学分子影像学重点实验室与美国Robert A. Welch基金的资助，并获得英国牛津大学、深圳市龙岗人民医院、深圳人民医院、南方医科大学方的科研人员的支持。

图2.仿生递送体系的体外靶向研究

图3.类风湿关节炎体外治疗研究

图4.类风湿关节炎体内靶向光声成像研究

研究团队单位：深圳先进技术研究院

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

---

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://iikx.com)转发