

# 骨关节炎状态对药物渗透的影响及改善策略

陈浩哲 杨茂莹 祝颂松 姜楠

口腔疾病防治全国重点实验室 国家口腔医学中心 口腔疾病国家临床医学研究中心  
四川大学华西口腔医院正颌及关节外科 成都 610041

**[摘要]** 关节腔注射治疗作为骨关节炎(OA)的一种治疗方式,其有效应用要求药物能够深入渗透软骨,因此软骨的渗透性成为了药物作用的关键。然而OA状态下软骨固有的低渗结构发生变化,进一步影响了关节腔注射的药物渗透。本文综述了包括透明软骨和纤维软骨在内的不同类型软骨及不同软骨区域的结构特性以及OA引起的软骨变化对药物扩散可能产生的影响,并以此为基础进一步综述了增强药物渗透能力的关节内药物递送策略及存在的问题,旨在为OA治疗领域的研究与临床实践提供新的思路,推动关节内药物递送系统的迭代升级与研发工作。

**[关键词]** 软骨渗透性; 骨关节炎; 关节腔注射; 软骨靶向; 药物递送

**[中图分类号]** R782.6 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2026106



本文链接

OSID 码

## Impact of osteoarthritis status on drug penetration and strategies for improvement

Chen Haozhe, Yang Maoying, Zhu Songsong, Jiang Nan

State Key Laboratory of Oral Diseases & National Center for Stomatology & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Orthognathic and Temporomandibular Joint Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China (82301112); Youth Fund Project of Sichuan Provincial Department of Science and Technology (2024NSFSC1592); Chengdu Technology Innovation R&D Project (2024-YF05-00001-SN); Clinical Research Project Funded by West China Hospital of Stomatology, Sichuan University (LCYJ-ZD-202302)

Correspondence: Jiang Nan, Email: dent\_jn@163.com

**[Abstract]** As a treatment approach for osteoarthritis (OA), intra-articular injection requires drugs to deeply penetrate the cartilage for effective treatment. Thus, cartilage permeability is crucial for drugs to take effect. However, the natural low-permeability structure of cartilages changes in OA, further affecting drug penetration. This study reviews the structural traits of healthy hyaline cartilage and fibrocartilage (noncalcified and calcified regions) and analyses OA-induced permeability changes. Intra-articular drug delivery strategies for enhancing penetration and their existing problems are further explored. This work aims to offer a new insight for research and clinical practice in OA treatment and to promote the development of intra-articular drug delivery systems for OA.

**[Key words]** cartilage penetration; osteoarthritis; intra-articular injection; cartilage targeting; drug delivery

**[收稿日期]** 2025-05-29; **[修回日期]** 2025-08-11

**[基金项目]** 国家自然科学基金(82301112);四川省科学技术厅青年基金项目(2024NSFSC1592);成都市技术创新研发项目(2024-YF05-00001-SN);四川大学华西口腔医院资助临床研究项目(LCYJ-ZD-202302)

**[第一作者]** 陈浩哲,助理研究员,博士,Email: hz\_chen@scu.edu.cn

**[通信作者]** 姜楠,副教授,博士,Email: dent\_jn@163.com

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种以关节内软骨进行性退化为特征的复杂疾病,在滑膜关节中尤为常见。由于病症局限于关节部位,相比传统的全身给药治疗,关节腔内(intra-articular, IA)注射能够增加药物的局部生物利用度,同时减少脱靶和全身不良反应,正成为一种有前景的替代方案<sup>[1]</sup>。IA注射对于结构相对完整、保留部分

正常功能的软骨组织具有较好的临床效果,能够有效延缓软骨退化;针对终末期OA软骨降解严重引起软骨下骨暴露、关节盘穿孔甚至破裂、骨赘形成、关节强直导致患者需要进行关节置换手术等情况,IA注射可考虑作为辅助治疗手段<sup>[2]</sup>。

虽然软骨细胞仅构成软骨体积的1%~2%,但其在表达和分泌细胞外基质以及维持软骨稳定性方面发挥着重要作用,也是逆转和治愈OA的关键<sup>[3]</sup>。然而,多数软骨细胞位于软骨的中间和深层,由于软骨无血管、淋巴和神经分布的固有特性,只能依靠扩散和对流与滑液进行物质交换,而软骨基质结构致密,即使采用IA注射仍然不足以将药物递送到软骨细胞周围并维持足以诱导生物反应的有效药物浓度<sup>[4]</sup>。

因此,软骨的渗透性成为了决定药物能否有效作用的关键因素。作为稳定关节结构、维持关节功能的重要结构,构成关节的软骨根据基质成分可被分为透明软骨(hyaline articular cartilage, HAC)和纤维软骨。HAC是滑膜关节中最主要的软骨类型,又被称作关节软骨(articular cartilage, AC),其附着在骨表面,能减小骨之间的摩擦、吸收关节间振荡<sup>[5]</sup>。纤维软骨根据分布部位主要分为关节内、连接型、层状型、环状型4类,在关节内参与构成椎间盘、半月板等结构,能够缓冲并分散压力<sup>[6]</sup>。在OA药物研究中,通常利用HAC如膝关节软骨评估药物递送效果。然而,与从中胚层发育而来的一般滑膜关节不同,在来源于外胚层的颞下颌关节(temporomandibular joint, TMJ)中,除关节盘外,髁突表面也被大量纤维软骨覆盖,以适应包括前伸、后退、侧方及开闭口的复杂运动,赋予了其独特的渗透特性<sup>[7]</sup>。根据软骨细胞和软骨基质成分(蛋白聚糖含量、胶原纤维定向、矿物质分布、含水量)的排列或组织形态特征,可以将软骨划分为4个区:浅表区、中间区、深部区和钙化软骨区(calcified cartilage zone, CCZ),其中浅表区、中间区与深部区均为非钙化软骨(noncalcified cartilage, NCC),4层在生理状况下都具有低渗结构,尤其在CCZ物质扩散水平急剧下降,阻碍了药物向软骨深部的扩散<sup>[8]</sup>。

在OA状态下,HAC与纤维软骨成分都将随病情进展发生多种病理变化,进一步影响药物在软骨内的渗透效果。因此,深入探究软骨渗透性,需关注HAC和纤维软骨的差异,并兼顾正常软骨与OA状态下的退化软骨,把握软骨渗透性变化的

一般规律及TMJ软骨所存在的特殊性,才能为关节内药物递送系统(drug delivery systems, DDS)的设计提供有效参考。

本文将围绕软骨渗透性,分别说明不同类型软骨生理及OA病理下的渗透性及影响机制,并以此为基础对改善渗透的药物递送策略进行综述,旨在为OA治疗领域的研究与临床实践提供新的思路,推动OA关节内DDS的开发。

## 1 软骨基质的正常结构

### 1.1 非钙化软骨

#### 1.1.1 HAC

HAC基质主要由约15%的胶原蛋白、约9%的糖胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)和70%~80%的水组成,其通过复杂的相互作用构成了HAC的低渗结构<sup>[9]</sup>。HAC中胶原蛋白90%~95%为Ⅱ型胶原蛋白,在形成原纤维后进一步横向结合和交联,其含量与软骨表面的低渗透系数显著相关<sup>[10]</sup>。GAG以透明质酸(hyaluronic acid, HA)、硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CHS)和硫酸角蛋白(keratin sulfate, KS)为主,与核心蛋白复合形成蛋白聚糖。由于带有大量负电荷,GAG能结合胶原纤维带正电的氨基,参与构成基质致密的三维网络结构,以60~200 nm的小孔径作为屏障限制大分子的进入<sup>[11]</sup>。同时GAG与胶原纤维共同形成了平均固定电荷密度(fixed charge density, FCD),阻碍了带负电物质的渗透<sup>[12]</sup>。作为HAC中最丰富的成分,水也是影响渗透性的重要因素,其含量与渗透系数呈正相关<sup>[11]</sup>。而GAG能通过氢键结合大量水分子,是维持关节水合状态的主要成分,随着GAG含量增加和水的减少,HAC从浅表区到深部区FCD负值增大,渗透系数逐渐降低<sup>[8]</sup>。在基质网络结构的协同作用下,HAC的含水量能在不同生理条件下保持相对稳定<sup>[5]</sup>。

低渗透性对HAC的生理功能具有重要意义,能够保护内部软骨细胞并赋予HAC卓越的抗压和润滑能力<sup>[9]</sup>。但在早期OA中,这种低渗结构限制了药物在软骨内的扩散,不利于OA治疗。

#### 1.1.2 纤维软骨

相较于HAC,纤维软骨所含胶原蛋白主要为Ⅰ型,且由于GAG含量低,在Safranin O染色中着色浅,因此能够与HAC区分<sup>[13]</sup>。由于胶原纤维的束状排列和GAG水合作用的缺乏,纤维软骨具有

更致密的基质结构, 渗透性更低<sup>[13]</sup>。这些差异导致纤维软骨的结构和功能特性介于致密纤维结缔组织和HAC之间, 并具有优于HAC的抗拉强度, 多与HAC共同构成关节内成分, 位于HAC外侧以适应关节更高的应力需求, 常作为复合软骨结构被研究<sup>[6]</sup>。

人类椎间盘中纤维环属于纤维软骨, 由15~20个同心圆薄片组成, 每个薄片中含有大量以不同方向排列的胶原纤维束, 与低含水量一起构成低渗透性的抗压保护结构<sup>[14]</sup>。而半月板由15%~25%的I型胶原蛋白、1%~2%的蛋白聚糖和70%的水组成, 软骨细胞数量较少<sup>[15]</sup>, 其顶部和底部(即外层)以纤维软骨为主, 是较硬且渗透性较差的薄层, 各区纤维排列存在差异但均平行于软骨表面, 使得组织具有高度的抗压性<sup>[16]</sup>。关于半月板渗透性的研究较丰富, 通过比较水力渗透率(hydraulic permeability,  $K_h$ )能够量化纤维软骨成分对基质渗透性的影响。当施加载荷为5和50 N时, 单纯HAC  $K_h$ 为 $6 \times 10^{-14}$ 和 $0.7 \times 10^{-14} \text{ m}^4/\text{N} \cdot \text{s}$ <sup>[17]</sup>, 而半月板 $K_h$ 较小, 为 $(0.07 \sim 6.80) \times 10^{-15} \text{ m}^4/\text{N} \cdot \text{s}$ <sup>[18]</sup>。脊柱小关节中骨表面软骨自中间层至深层随着I型胶原纤维逐渐增多, 渗透性降低<sup>[19]</sup>。在TMJ中, 关节盘与半月板相似, 外层以纤维软骨为主, 除此之外由于发育过程中II型胶原蛋白的降解, 髁突表面软骨浅表区也以I型胶原蛋白为主, 因此又被称为纤维层。纤维层中胶原纤维平行于髁突表面排列, 且相对NCC各层纤维具有最大的纤维直径和纤维密度。因此, 与一般骨表面软骨不同, 髁突表面软骨表层结构最为致密, 构成了更为致密的药物渗透屏障<sup>[20]</sup>。目前对于TMJ纤维软骨的渗透屏障缺乏量化认识, 但已知TMJ与半月板中纤维软骨成分均具有较低的含水量且内部纤维排列方式相似, 由于这两者是决定 $K_h$ 的主要因素, 可以推测TMJ中纤维软骨也具有更低的 $K_h$ <sup>[18]</sup>。

## 1.2 钙化软骨

CCZ约占AC总厚度的5%<sup>[21]</sup>, 以干重计, 含有65.09%±2.31%的羟磷灰石和20.16%±0.96%(低于HAC 61.39%±0.38%)的II型胶原蛋白<sup>[22]</sup>, 在软骨中借助波浪形的潮线与外侧NCC嵌合, 并通过凹凸不平的黏合线与内侧软骨下骨(subchondral bone, SCB)锚定, 提供从NCC到SCB的机械支持, 作为骨与软骨间的过渡组织, 以介于两者间的硬度产生平滑的应力过渡以减少应力集中, 有助于在负重和关节运动时将剪切应力转化为压缩

应力和拉伸应力<sup>[23]</sup>。

CCZ由软骨内骨化而形成, 在生长板闭合后持续存在, 其内部的软骨细胞与NCC中的静止期软骨细胞不同, 处于肥大分化状态, 分泌X型胶原纤维<sup>[24]</sup>。作为钙化前沿, 分子扩散在潮线处急剧减少, CCZ中仅存在半径为 $(10.71 \pm 6.45) \text{ nm}$ 、孔隙率为1.6%的纳米孔作为骨与软骨间物质扩散的通路<sup>[25]</sup>。这种较NCC更低的渗透性具有抑制软骨下骨血管侵入的屏障作用, 并有助于稳定软骨的缺氧环境, 但也阻碍了药物在NCC和SCB之间的扩散<sup>[26]</sup>。

## 2 软骨基质的病理变化

根据国际骨关节炎研究协会(Osteoarthritis Research Society International, OARSI)的OA分期系统, OA可被分为早、中、晚、终末期4个阶段, 随着OA进展, 软骨细胞代谢紊乱加剧, 病变也逐渐自表面扩散至软骨全层<sup>[27]</sup>。然而, 在OA的不同阶段, 软骨渗透性并非呈现单一的变化趋势, 不同类型的软骨也经历着不同的病变进程。下文详细说明了HAC在OA早、中、晚期的基质及细胞行为变化情况, 并以此为参照, 说明了不同类型软骨间存在的差异。

### 2.1 非钙化软骨的病理变化

#### 2.1.1 HAC的变化

在OA早期, 浅表区软骨细胞增殖形成特征性的软骨细胞簇, 由于其短期内出现合成代谢加强, 表现出修复的尝试, 在细胞周基质中GAG含量升高, 在组织学染色中可观察到基质成分局灶性增加, 影响了疏水及带负电物质的细胞摄取<sup>[28]</sup>。随后, 受炎症因子影响, 软骨细胞的分解代谢逐渐增加, 胶原纤维虽未出现明显损失, 但在浅表区观察到其网络结构紊乱, 软骨内部孔隙变得不规则<sup>[29]</sup>, 并可能对GAG分布产生影响, 进而改变软骨表面电荷分布, 导致不均匀的物质扩散。随着OA进展, 软骨开始出现GAG损失, 导致基质水合作用受到破坏, 含水量增加, 负电荷密度降低, 并进一步诱发软骨表面纤颤的发生<sup>[29]</sup>, HAC的渗透性和组织液流动速度出现进行性增加<sup>[30]</sup>。以GAG耗尽的HAC模拟早期OA软骨, 在同一载荷下其 $K_h$ 比正常HAC增加了约2倍<sup>[17]</sup>。

中期OA软骨降解从浅表区逐渐扩散至中间区, 致使深部纤颤及表面软骨剥脱, 软骨渗透性

不可逆性增大。同时软骨细胞肥大、死亡明显增加,从保护性自噬转变为破坏性凋亡<sup>[27]</sup>。至OA晚期,由于基质进一步降解,软骨裂纹扩大,此时HAC较健康HAC渗透率平均增加了20倍<sup>[31]</sup>,且软骨细胞大量丢失,HAC深层区域的细胞密度降低了50%<sup>[32]</sup>。同时晚期异常应力、炎症等因素诱导软骨细胞自深层向浅层发生肥大分化,细胞合成Ⅱ型胶原蛋白、GAG减少,分泌基质降解酶如碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)增加,使基质网络结构变得松散,HAC变薄且出现不均匀的孔径增加和裂隙,且由于肥大软骨细胞表达Ⅰ型和X型胶原,HAC可能发生纤维化和钙化,影响物质在深层的渗透<sup>[33]</sup>。

### 2.1.2 纤维软骨的变化

复合软骨结构易发生OA,在中晚期一般经历与HAC类似的病理变化并表现出渗透性增加。随着OA进展,纤维环GAG损失加速<sup>[34]</sup>。在人类OA半月板中胶原纤维与GAG进行性减少,组织含水量增加,严重退化半月板K<sub>II</sub>较轻度退化半月板相比增加了1.5倍<sup>[15]</sup>。随着OA进展,小关节软骨中GAG丧失、软骨变薄,通透性增加了293%<sup>[35]</sup>。

TMJ软骨中保留着大量具有成软骨分化能力的软骨祖细胞(cartilage progenitor cell, CPC),使得TMJ软骨在早期OA中表现出独特的修复性纤维化特征<sup>[35]</sup>。从TMJ关节盘中分离得到的细胞能够分泌Ⅰ型胶原蛋白,并且具有较HAC细胞更快的增殖速度,使其能够在早期OA等轻度刺激下实现适应性改建,维持应力功能<sup>[36]</sup>。对于髌突表面软骨,在其纤维层中鉴定存在丰富的纤维软骨干细胞(fibrocartilage stem cell, FCSC),与CPC共同赋予了髌突表面软骨自我更新和自我修复的能力<sup>[37]</sup>。故在TMJ OA早期,髌突表面软骨的病变起始于纤维层并首先出现纤维层修复性增厚,增强了对物质渗透的阻碍作用<sup>[20]</sup>。直到OA中晚期由于细胞数量减少,髌突表面软骨才出现基质降解和渗透性增加,髌突体积及关节窝深度减小<sup>[38]</sup>。

### 2.2 钙化软骨的病理变化

OA进程中存在异常的软骨钙化,CCZ侵入上覆HAC和潮线重复成为了OA重要的病理标志<sup>[39]</sup>。在膝关节中,OA早期在软骨表面即出现了钙化层,而CCZ厚度先增加后减少,并在OA中晚期持续增加<sup>[40]</sup>。

病理性钙化主要涉及碱性磷酸钙(basic cal-

cium phosphate, BCP)、二水焦磷酸钙(calcium pyrophosphate dihydrate, CCP) 2种含钙晶体。OA诱导肥大分化的软骨细胞不仅能直接产生并分泌CCP和BCP至基质中,还能通过凋亡和线粒体自噬释放BCP前体物质<sup>[41]</sup>。分泌到基质的含钙晶体或前体在基质中成熟,沉积在胶原纤维上继续生长,并通过与肥大软骨细胞分泌的X型胶原蛋白协同作用加速钙化进程<sup>[41]</sup>。由于GAG会抑制羟磷灰石的生长,GAG减少作为晶体生长的有利因素促进了软骨钙化<sup>[42]</sup>。

在对OA晚期的膝关节样本中进行体外研究时,发现CCZ胶原减少、排列紊乱,出现蛋白聚糖腔和软骨细胞簇,经过分析发现CCZ中矿物分布不均匀<sup>[21]</sup>,且OA中CCZ具有更小、更密集的纳米孔隙<sup>[25]</sup>。同时,钙化过程中基质降解和肥大软骨细胞分泌的血管内皮生长因子促进了CCZ的血管侵入,导致CCZ内出现可以观察到的横向及纵向裂隙和SCB来源的微血管的形成<sup>[21]</sup>。发生在CCZ的一系列复杂病变对其渗透性的影响目前尚未得到充分的研究,但在椎间盘中软骨终板HAC由于OA引发的异常钙化程度与平均溶质扩散率成反比关系<sup>[43]</sup>,提示钙化对于渗透的阻碍作用。OA早期在HAC表面出现的钙化层也可能对软骨内渗透产生不利影响。软骨的生理与OA病理结构见图1。

## 3 IA治疗常用药物在临床应用中的渗透短板

目前,临床常用的IA注射药物主要以HA、皮质类固醇、非甾体抗炎药为主,进入关节腔后这些药物游离在滑液中,缺乏靶向性,尤其在OA早、中期软骨基质较完整时难以渗透进入软骨<sup>[44]</sup>。HA主要充当关节润滑剂,其中常用的高相对分子质量HA不仅具有更好的润滑效果还能促进GAG合成并抑制MMP产生,但受相对分子质量限制仅停留在软骨表面;而皮质类固醇和非甾体抗炎药分子量较小,渗透能力更强但也更易经血管和淋巴管被清除,难以在软骨内达到治疗浓度<sup>[45]</sup>。在体内实验中注射到关节内的皮质类固醇和非甾体抗炎药的半衰期仅为1~4 h,而HA可在26 h内被清除,无法有效渗透软骨深层并发挥稳定持久的治疗效果<sup>[46]</sup>。

## 4 改善渗透能力的DDS

鉴于软骨固有的低渗结构及OA影响下不均匀

的基质退化和渗透性变化,尤其是作为修复和防止不可逆性损伤进展关键阶段的OA早期软骨表面发生了不利于药物穿透基质的病变,需要开发能够快速、深入地渗透软骨的DDS,以将药物高效

递送到深层软骨细胞。在常用的DDS设计策略中,被动靶向和主动靶向不仅增强了渗透,还能建立软骨内药物贮库,减少重复注射带来的不良反应,在IA DDS中得到广泛应用。

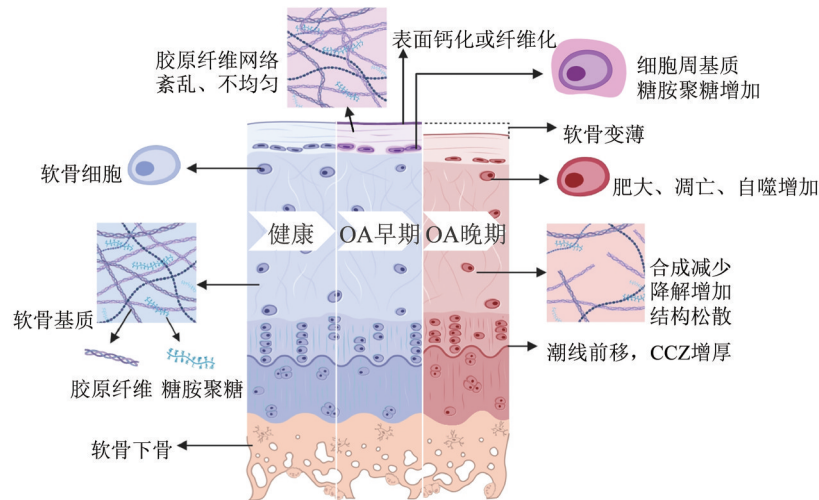


图 1 软骨的生理与OA病理结构

Fig 1 Physiologic and OA pathologic structures of cartilage

#### 4.1 被动靶向

根据原理,被动靶向包括利用分子间共价键、非共价相互作用和物理手段对DDS进行改造。分子间共价键通常通过席夫碱反应实现,非共价相互作用主要利用DDS与软骨间的静电力,而物理手段中常通过减小粒径以帮助DDS透过软骨致密的网络结构。

##### 4.1.1 利用席夫碱反应的被动靶向

在软骨基质降解的过程中,由于Ⅱ型胶原三重螺旋结构的解聚,大量的氨基被暴露出来,能够与含有醛基或酮基的DDS通过发生席夫碱反应进行结合,增强软骨内渗透和保留<sup>[47]</sup>。然而这类DDS虽然能靶向软骨,却主要借与软骨表面结合以提升药物在IA的浓度与滞留时长,进而起到促进渗透的作用。例如,利用醛基修饰HA水凝胶,能够将水凝胶精准定位于降解的软骨表面<sup>[48]</sup>;对血友病导致的AC损伤进行IA注射的研究中,通过加入醛官能化CHS使水凝胶能与AC形成动态席夫碱键,增强了水凝胶的湿组织黏附性<sup>[49]</sup>。

##### 4.1.2 利用静电力的被动靶向

由于软骨固有的负FCD,正表面电荷成为了决定DDS渗透性的关键因素。无论是在健康软骨还是OA软骨中,吸收和滞留都离不开电荷的相互作用,带正电的颗粒具有更强的渗透性和更长的滞留时间<sup>[50]</sup>。目前,常用的正电荷修饰主要包括

亲和素(Avidin)、碱性氨基酸、阳离子聚合物和阳离子脂质体。

1) Avidin。Avidin尺寸小于10 nm,电荷为+6~+20 mV,是可以帮助药物穿透软骨的理想载体<sup>[51]</sup>。在兔软骨模型中IA注射Avidin,在平衡时Avidin穿透了软骨全层,且软骨内Avidin的浓度比周围流体高180倍<sup>[52]</sup>。其中,净电荷为+20 mV的Avidin在24 h内能够渗透1 000 μm的牛软骨外植体,在携带不同电荷量的同种物质中表现出最好的渗透效应<sup>[53]</sup>。将Avidin与白细胞介素-1偶联,产物能够在短时间内渗透软骨全层并保留在软骨内形成药物贮库<sup>[54]</sup>。

2) 碱性氨基酸。在22种氨基酸中,只有组氨酸、赖氨酸和精氨酸的结构中含有阳离子侧链<sup>[55]</sup>。这3种氨基酸具有优越的生物相容性和生物可降解性,是理想的阳离子修饰基团,并能通过形成聚合物进一步提高修饰效果。组氨酸的咪唑基侧链和赖氨酸的ε-氨基侧链在生理pH值下带正电。精氨酸的胍基侧链不仅为DDS提供了正电荷,还能与CHS形成稳定的短程双齿氢键,促进软骨内渗透和保留,且由于胍基能与细胞表面的硫酸乙酰肝素蛋白聚糖更强地结合,精氨酸展现出优于组氨酸和赖氨酸的细胞膜穿透能力,因此在关节内DDS中应用广泛<sup>[56]</sup>。

3) 阳离子聚合物。阳离子聚合物包括多臂亲

和素 (multi-arm cationic nano-construct of avidin, mAv)、壳聚糖、聚酰胺-胺型树枝状大分子 (polyamidoamine, PAMAM)、聚赖氨酸 (poly-L-lysine, PLL)、阳离子肽载体 (cationic peptide carrier, CPC)、聚- $\beta$ -氨基酯 (poly-beta amino esters, PBAE) 等。

基于Avidin, He等<sup>[57]</sup>通过偶联4个8臂支链聚乙二醇 (polyethylene glycol, PEG) 至Avidin的结合位点构建了具有28个药物共价结合位点的mAv, 解决了Avidin低药物载量所产生的问题, 并保持了Avidin的尺寸和正电荷优势, 能够在24 h内穿透软骨全层并在50% GAG耗竭的软骨中体现出高摄取, 在针对中晚期OA的DDS中展现出巨大潜力。

得益于其优越的生物相容性、生物降解性、稳定性、无毒和灭菌能力, 壳聚糖是一种广泛应用的天然聚合物。它具有初级氨基, 在OA关节微环境中可质子化带正电荷。Formica等<sup>[58]</sup>使用将壳聚糖与地塞米松 (dexamethason, DEX) 偶联, 所形成的聚合物在pH 7.4具有 (11.1 $\pm$ 0.2) mV的zeta电位, 并在体外实验中观察到更有效的抗炎作用。Ali等<sup>[59]</sup>利用壳聚糖的正电荷对氧化铁颗粒进行表面修饰, 促进了颗粒及负载药物在软骨内的渗透及均匀分布。另外, 富含壳聚糖或改性壳聚糖的软骨基质化合物在体外研究中能显著降低软骨细胞的炎症和分解代谢介质水平, 体现出治疗效应<sup>[60]</sup>。

PAMAM直径小于10 nm, 其中的第4代至第6代具有64~256个阳离子伯胺的致密表面官能团, 不仅能对DDS进行正电荷修饰, 也提供了多个可供修饰的位点, 通过PEG进行表面改性, 可以调节其表面电荷并改善其生物相容性<sup>[61]</sup>。Geiger等<sup>[62]</sup>通过对PAMAM表面端基进行不同比例的PEG化屏蔽其表面电荷并负载胰岛素样生长因子-1, 发现电荷较少的第4代35% PEG化PAMAM能够均匀渗透软骨全层, 而渗透性较差的第6代45% PEG化PAMAM能将药物半衰期延长10倍。

PLL由于具有显著的阳离子性质, 被广泛用于体内药物递送。PLL可以通过在赖氨酸的 $\alpha$ -氨基或 $\epsilon$ -氨基上聚合形成, 分别产生 $\alpha$ -PLL和 $\epsilon$ -PLL, 其中 $\epsilon$ -PLL具有更分散的正电荷密度, 以及低至3.5 nm的水合纳米半径, 可在6 h内穿透1 mm软骨基质, 并具有长期保留能力和低生物毒性, 与PAMAM相比几乎不会诱导细胞凋亡<sup>[63]</sup>。Feng等<sup>[64]</sup>利用 $\epsilon$ -PLL-PEG-二硬脂酰基磷脂酰乙醇胺分子中

的 $\epsilon$ -PLL连接了带负电的间充质干细胞衍生的小细胞外囊泡 (mesenchymal stem cell-derived small extracellular vesicle, MSC-sEV), 并实现了MSC-sEV的电荷反转。在体外实验中, 单纯MSC-sEV在第4天仍聚集在软骨表层, 而经过修饰后其在2 d内即可分布在整个软骨中。

CPC是Vedadghavami等<sup>[65]</sup>构建的一种富含精氨酸或赖氨酸的短长度阳离子肽载体, 他们同时确定了电位为+14 mV的CPC-14具有最理想的关节内药物递送能力。随后, Vedadghavami等<sup>[56]</sup>利用含有14个精氨酸残基序列的CPC-14负载胰岛素样生长因子-1, 并进一步为CPC-14添加了亲水性天冬酰胺间隔区减少其与滑液成分的竞争性结合, 在24 h内观察到该DDS渗透了软骨全层, 且通过单剂量注射即可形成软骨内药物贮库。

PBAE是一类由丙烯酸二酯和胺分子共聚获得的分子, 带正电荷、可生物降解且具有生物相容性, 在DNA递送系统中被广泛使用<sup>[66]</sup>。Perni等<sup>[67]</sup>研究了PBAE在关节内递送中的可能性, 发现PABE负载的DEX与游离DEX相比软骨摄取增加了1倍。Sacedi等<sup>[68]</sup>利用PBAE包覆封装了酮咯酸的油酸乳液制备了一种新型乳液系统, 在体外实验中在软骨130  $\mu$ m深处也能够检测到该系统的信号。

4) 阳离子脂质体。脂质体的囊泡结构直径范围为50~5 000 nm, 可以包封各种药物分子, 在改善药物滞留方面有突出优势, 具有良好的靶向性、药物稳定性、缓释性、生物相容性和生物降解性, 通过表面改性制作出阳离子脂质体, 可进一步赋予其被动靶向能力<sup>[69]</sup>。Kim等<sup>[70]</sup>设计了一种封装有线粒体的阳离子脂质体, 利用正电荷性质及脂质体的膜融合作用, 极大发挥了外源线粒体调节软骨细胞异常代谢的能力, 并在小鼠体内实验中证明了这种脂质体封装策略相较于更高剂量的游离线粒体注射对软骨损伤修复存在的优势。Ebada等<sup>[71]</sup>用疏水离子对改进大黄酸 (rhein, RH) 脂溶性以将其负载在表面带正电荷的固体脂质纳米粒中。在大鼠体内, 阳离子脂质体包裹的RH能够在1 d内扩散软骨的全厚度, 并观察到持续超过3周的长保留, 显著缓解了OA软骨退化。

#### 4.1.3 通过改变粒径实现的被动靶向

粒径是影响DDS渗透的关键因素之一。提高DDS的渗透率需要根据目标软骨的性质、OA时期与作用深度将药物的粒径调整到合适的范围。对于以HAC为主的健康软骨, 直径为55~140 nm的颗

粒能够进入软骨中,且较小的颗粒不易受到胶原成分和方向变化的影响,因此可以更均匀地在基质中分布<sup>[51,72]</sup>。在Bajpayee等<sup>[53]</sup>的研究中,流体动力学直径小于10 nm的颗粒可穿透软骨全层,而直径为15 nm的颗粒会滞留在软骨表面。在OA中晚期由于基质网络结构破坏,大小为100~300 nm的纳米颗粒(nanoparticles, NP)也可以进入软骨中<sup>[73]</sup>。不过,要使药物渗透入CCZ中仍旧需要将粒径减小以适应潮线30 nm的平均间隙<sup>[74]</sup>。

#### 4.2 主动靶向

主动靶向策略通常依赖于软骨细胞或基质中存在的生物成分对纳米载体表面显示的特定配体的识别,其中配体主要包括亲和软骨基质肽和亲和软骨细胞肽两类靶向肽<sup>[33]</sup>。其中,寻找特异性靶向肽序列主要采用噬菌体展示技术。通过这种技术,Rothenfluh等<sup>[75]</sup>鉴定了一种线性六氨基酸肽WYRGRL,能够特异性结合软骨基质Ⅱ型胶原蛋白 $\alpha 1$ ;Pi等<sup>[76]</sup>鉴定了一个没有物种特异性的软骨细胞亲和肽(chondrocyte affinity peptide, CAP),能够有效地与软骨细胞特异性相互作用;Shao等<sup>[77]</sup>鉴定了对骨髓来源的间充质干细胞具有高度特异性亲和力的肽序列E7;Hughes等<sup>[78]</sup>鉴定了一种可识别存在于发炎症节中的活性氧修饰的Ⅱ型胶原蛋白的单链可变片段scFv,能够特异性将药物输送到受炎症影响的组织。这些靶向肽的发现为关节内药物靶向递送的设计提供了更多可能性,大量DDS可以通过表面修饰靶向肽实现更加高效的关节内渗透和保留。Hu等<sup>[79]</sup>的研究表明:尽管PEG修饰的被动靶向PAMAM可以穿透软骨,但是CAP修饰的主动靶向PAMAM能在更大程度上提升穿透效率。Ebada等<sup>[80]</sup>在使用阳离子疏水改性剂十八胺帮助RH实现被动靶向后,又添加了能够与Ⅱ型胶原蛋白、清道夫受体CD 36和软骨细胞上的其他受体的相互作用的CHS进行修饰,极大改进了RH在软骨中的靶向能力及关节内保留。

除靶向肽修饰外,直接对药物进行细胞膜包覆也能通过膜表面表达的多种分子以受体-配体相互作用促进特定同源细胞的靶向摄取,同时逃避免疫系统的识别和吞噬,延长药物半衰期<sup>[81]</sup>。Chen等<sup>[82]</sup>将植物来源的天然光合作用系统进行软骨细胞膜包覆,使其能够快速渗透软骨全层、特异性靶向软骨细胞并通过膜融合进入,改善软骨细胞合成代谢。

增强软骨渗透的递送策略详见图2。

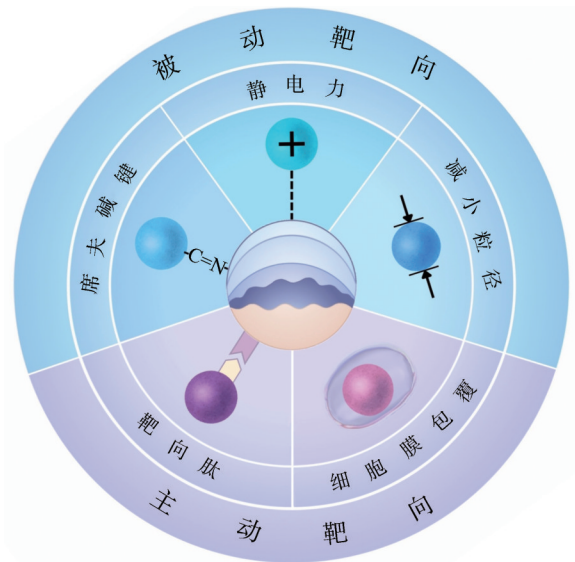


图 2 增强软骨渗透的递送策略

Fig 2 Strategies for enhancing cartilage penetration

### 5 不同靶向策略DDS局限性及技术发展

被动靶向与主动靶向作为关节内DDS设计的两项基础策略,在软骨渗透方面展现出显著优势,均已得到广泛应用。然而,在实际应用过程中,这两种策略所存在的局限性也阻碍了相关DDS的临床转化。下文分别说明了各靶向策略的优势及存在的不足之处,并提出了一些针对性的建议。

#### 5.1 被动靶向

##### 5.1.1 利用席夫碱反应的被动靶向

席夫碱键具有酸敏感性,在酸性环境中不稳定。健康关节中滑液pH为7.4~7.8,而OA晚期关节滑液pH会降低至6.6~7.2,软骨内部炎症受累部位局部pH甚至低于5,导致其无法与软骨稳定结合<sup>[71]</sup>。因此,随着OA发展席夫碱键的靶向能力将逐步失效,相较于增强渗透其更常被用作载体内部连接以实现pH响应的药物释放。

##### 5.1.2 利用静电力的被动靶向

正电荷修饰有效增强了DDS的靶向能力,然而,正电荷增加并不一定能够增加渗透,过多的电荷可能会导致药物载体和基质之间发生不可逆的相互作用,从而阻碍其向更深层的渗透。在对具有不同表面电荷的CPC的研究中,在4 h内净电荷为+8 mV的CPC即可渗透软骨全层,而净电荷为+20 mV的CPC经过24 h仍然只渗透了软骨表面200  $\mu\text{m}$ <sup>[65]</sup>。因此,设计DDS时最佳净正电荷应该以实现与组织内带负电荷的基团的弱且可逆的结

合为目的,使得药物和载体可以穿透整个组织厚度而不会滞留在软骨表面区域<sup>[65]</sup>。OA病理变化也对DDS的被动靶向能力产生了影响。与健康软骨相比,阳离子DMAB NP在OA组织中的保留减少了3倍<sup>[83]</sup>,可能的原因之一是OA导致的带负电荷的GAG大量减少,影响了DDS与基质间的静电相互作用<sup>[29]</sup>。不过,多数研究一般聚焦于以HAC为主的滑膜关节,但由于表面纤维层的存在,髌突表面软骨电荷量与一般骨表面软骨存在差异,且随年龄增长其FCD负值表现出减小趋势<sup>[84]</sup>。另外,由于OA早期的修复行为髌突表面软骨的电荷量将经历特殊的变化,但目前仍缺乏具有针对性的研究,使TMJ OA治疗中关节内DDS设计相对局限。

同时,作为药物进入关节后所接触的首个障碍,滑液具有 $-8.8\text{ mmol/L}$ 的FCD<sup>[85]</sup>,其中的生物分子(如GAG)可能会吸附到DDS上形成“蛋白质冠”(protein corona, PC)导致DDS表面电荷改变,甚至发生完全的电荷反转,破坏DDS基于电荷的递送和软骨靶向能力<sup>[86]</sup>。Brown等<sup>[83]</sup>在研究阳离子聚乳酸-羟基乙酸NP时,发现在滑液中孵育后,NP的zeta电位从 $+24.6\text{ mV}$ 变为 $-10.9\text{ mV}$ ,发生了完全电荷反转。不过,Vedadghavami等<sup>[87]</sup>发现疏水作用比静电作用更能促进滑液与CPC-14的结合,若阳离子载体具有亲水性便能屏蔽滑液影响、有效地用于软骨靶向。OA对滑液的影响也将进一步增加药物递送中的不确定性。健康滑液中虽然富含带负电的HA,但由于缺乏硫酸基团,负电荷较软骨内硫酸化的GAG少,因此对正电荷修饰DDS干扰较小。在OA中,虽然包括TMJ在内的关节滑液HA含量都出现进行性下降,但由于软骨破坏随着软骨内GAG降解软骨中的硫酸化GAG将被释放到滑液中,对于与正电荷修饰DDS的结合,软骨相对于滑液的竞争性降低,使该类DDS的靶向能力降低<sup>[88]</sup>。不过由于TMJ中软骨表面纤维软骨成分GAG含量较低且在OA中软骨降解较晚出现,相较于一般滑膜关节TMJ滑液中带负电物质在OA早、中期时应较少,对该类DDS亲和力较低。总之,滑液复杂的组成和OA中可能发生的变化都将对药物治疗效果、药代动力学与生物分布特性产生影响,增加递送中的不确定性,提示研究者设计DDS时需要在滑液存在的条件下评估药物的递送效果,并针对OA不同阶段的滑液进行细致的研究,充分考虑药物在递送过程中可能出现的分子相互作用。

另外,带正电荷的NP与带中性或带负电荷的NP相比通常表现出更低的细胞相容性<sup>[89]</sup>,且由于大量的阳离子成分会改变组织内的渗透压,影响软骨细胞的生存环境,可能对软骨组织产生不利影响<sup>[90]</sup>。因此,有必要提高DDS载药量或联合使用其他递送策略以避免大量阳离子在组织内积累带来的风险。

### 5.1.3 通过改变粒径实现的被动靶向

虽然减小粒径能够有效增强药物渗透性,但粒径过小的药物也因易扩散入血管或淋巴系统中而具有更高的药物清除率,导致其作用时间受限<sup>[91]</sup>。同时,中晚期OA使软骨基质渗透性增加的同时也使小粒径药物在软骨负载压力时更容易从关节中被冲出<sup>[74]</sup>。因此,在设计关节内DDS时需要寻找恰当的粒径以平衡软骨内渗透与关节内保留,以达到最佳的治疗效应。

另外,OA早期软骨表面发生的纤维化或钙化将对DDS粒径提出更高的要求。而TMJ软骨由于在表层即具有高度致密的纤维排列,能够进入软骨的颗粒粒径阈值相对更小。所以单纯通过减小粒径对于增强软骨渗透效果有限,除了考虑粒径因素外,还需结合多种表面修饰手段,以弥补单纯减小粒径存在的不足,从而提升药物在TMJ软骨中的渗透效率。

### 5.2 主动靶向

相较于被动靶向,虽然主动靶向DDS具有更优越的靶向能力,能够更加有效地避免滑液等其他关节成分的干扰以实现软骨靶向,但在OA中晚期软骨严重降解阶段其靶向能力也将被削弱并受到滑液内软骨降解成分的影响。另外,纤维软骨通常位于软骨最外层作为渗透屏障,而现存主动靶向策略中针对I型胶原蛋白的靶向设计仍处于空白阶段。同时相较于被动靶向DDS其制备流程更复杂、成本更高,因此应用受限。

## 6 展望

在体内实验中,大量DDS已展现出卓越的治疗效果,能够针对OA软骨精准发挥抗炎、缓解氧化应激、调节细胞代谢以及促进软骨再生等作用。目前改善渗透能力已成为关节内DDS重要的发展方向之一,而深入探究软骨在时间维度与空间维度上的动态变化则是实现这一目标的关键前提。在时间上,通过掌握各时期的病变细节,能够为

设计高度针对性的DDS提供依据。在空间上,细致了解软骨各层的结构特性有助于精确靶点深度,避免无效递送造成的损失。目前,与OA软骨病变细节相关的研究普遍以关节内HAC作为研究对象,缺乏对TMJ软骨的认识,难以为TMJ OA治疗提供有效参考。同时,对OA早期软骨渗透障碍的认识不足,既限制了早期诊断,也不利于治疗策略的选择。因此,未来需继续深入剖析OA早期软骨微观变化,细化探索不同类型软骨的病变情况,并充分考量IA的复杂环境,根据OA不同阶段进行DDS设计及评估,以促进DDS更好地匹配关节病变程度,为IA治疗的发展提供更为精确可靠的参考。

此外,在致力于增强DDS渗透能力的研究中,单一递送策略所暴露出的局限性逐渐受到关注。为有效克服这一问题,联合多种递送策略的复合DDS与兼顾渗透及滞留优势的二级递送DDS应运而生,展现出了良好的应用前景。通过在载体表面进行被动、主动靶向修饰,连接多种智能响应基团或化学键所开发的复合DDS,能够实现药物在软骨内的定向精准释放;而通过将药物包埋在渗透能力较强纳米级小分子中,再进一步搭载于大分子水凝胶网络,能够黏附在滑膜或软骨表面形成关节内药物贮库,实现药物在关节内的稳定长期保留,同时控制药物释放速度,避免爆发式释放。未来对于各递送策略的进一步研究与优化也将成为他们发展的基石,为应对关节内药物递送的多种障碍提供更多方案,推动IA注射治疗效果的提升。

本文通过详细探讨不同类型软骨在生理和OA病理状态下的渗透性特征及其影响机制,并总结基于这些机制的药物递送策略,为OA治疗领域提供了新的研究方向和临床实践思路,以期推动关节内DDS的研发进展。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

## 7 参考文献

- [1] Huang HR, Lou ZJ, Zheng SM, et al. Intra-articular drug delivery systems for osteoarthritis therapy: shifting from sustained release to enhancing penetration into cartilage[J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 767-791.
- [2] Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: a review[J]. *JAMA*, 2021, 325(6): 568-578.
- [3] Hunziker EB, Lippuner K, Shintani N. How best to preserve and reveal the structural intricacies of cartilaginous tissue[J]. *Matrix Biol*, 2014, 39: 33-43.
- [4] Bajpayee AG, Grodzinsky AJ. Cartilage-targeting drug delivery: can electrostatic interactions help[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2017, 13(3): 183-193.
- [5] Bergholt MS, St-Pierre JP, Offeddu GS, et al. Raman spectroscopy reveals new insights into the zonal organization of native and tissue-engineered articular cartilage[J]. *ACS Cent Sci*, 2016, 2(12): 885-895.
- [6] Buchanan JL. Types of fibrocartilage[J]. *Clin Podiatr Med Surg*, 2022, 39(3): 357-361.
- [7] Mérida-Velasco JR, Rodríguez-Vázquez JF, Mérida-Velasco JA, et al. Development of the human temporomandibular joint[J]. *Anat Rec*, 1999, 255(1): 20-33.
- [8] Fischenich KM, Wahlquist JA, Wilmoth RL, et al. Human articular cartilage is orthotropic where microstructure, micromechanics, and chemistry vary with depth and split-line orientation[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2020, 28(10): 1362-1372.
- [9] Önnérfjord P, Khabut A, Reinholt FP, et al. Quantitative proteomic analysis of eight cartilaginous tissues reveals characteristic differences as well as similarities between subgroups[J]. *J Biol Chem*, 2012, 287(23): 18913-18924.
- [10] Nissinen MT, Hänninen N, Prakash M, et al. Functional and structural properties of human patellar articular cartilage in osteoarthritis[J]. *J Biomech*, 2021, 126: 110634.
- [11] Cederlund AA, Aspden RM. Walking on water: revisiting the role of water in articular cartilage biomechanics in relation to tissue engineering and regenerative medicine[J]. *J R Soc Interface*, 2022, 19(193): 20220364.
- [12] Wei LW, Pan QQ, Teng JY, et al. Intra-articular administration of PLGA resveratrol sustained-release nanoparticles attenuates the development of rat osteoarthritis[J]. *Mater Today Bio*, 2023, 24: 100884.
- [13] Sardroud HA, Dos Santos Rosa G, Dust W, et al. Comparison study on hyaline cartilage versus fibro-

- cartilage formation in a pig model by using 3D-bio-printed hydrogel and hybrid constructs[J]. *Biofabrication*, 2024, 17(1). doi: 10.1088/1758-5090/ad88a6.
- [14] Scarcia L, Pileggi M, Camilli A, et al. Degenerative disc disease of the spine: from anatomy to pathophysiology and radiological appearance, with morphological and functional considerations[J]. *J Pers Med*, 2022, 12(11): 1810.
- [15] Schwer J, Galbusera F, Ignatius A, et al. Non-invasive regional parameter identification of degenerated human meniscus[J]. *Comput Biol Med*, 2024, 182: 109230.
- [16] Waghorne J, Bonomo FP, Rabbani A, et al. On the characteristics of natural hydraulic dampers: an image-based approach to study the fluid flow behaviour inside the human meniscal tissue[J]. *Acta Biomater*, 2024, 175: 157-169.
- [17] Perni S, Prokopovich P. Rheometer enabled study of cartilage frequency-dependent properties[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 20696.
- [18] Morejon A, Norberg CD, De Rosa M, et al. Compressive properties and hydraulic permeability of human meniscus: relationships with tissue structure and composition[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2021, 8: 622552.
- [19] Jaumard NV, Welch WC, Winkelstein BA. Spinal facet joint biomechanics and mechanotransduction in normal, injury and degenerative conditions[J]. *J Biomech Eng*, 2011, 133(7): 071010.
- [20] Mélou C, Pellen-Mussi P, Jeanne S, et al. Osteoarthritis of the temporomandibular joint: a narrative overview[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 59(1): 8.
- [21] Fan XW, Wu XX, Trevisan Franca De Lima L, et al. The deterioration of calcified cartilage integrity reflects the severity of osteoarthritis—a structural, molecular, and biochemical analysis[J]. *FASEB J*, 2022, 36(2): e22142.
- [22] Huang Y, Chen C, Wang FY, et al. Observation of solute transport between articular cartilage and subchondral bone in live mice[J]. *Cartilage*, 2021, 13 (2\_suppl): 398S-407S.
- [23] Liu N, Jiang JL, Liu TC, et al. Compositional, structural, and biomechanical properties of three different soft tissue-hard tissue insertions: a comparative review[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2024, 10(5): 2659-2679.
- [24] Evans LAE, Pitsillides AA. Structural clues to articular calcified cartilage function: a descriptive review of this crucial interface tissue[J]. *J Anat*, 2022, 241(4): 875-895.
- [25] Pouran B, Raoof A, Matthijs de Winter DA, et al. Topographic features of nano-pores within the osteochondral interface and their effects on transport properties—a 3D imaging and modeling study[J]. *J Biomech*, 2021, 123: 110504.
- [26] Wang WY, Ye RX, Xie WQ, et al. Roles of the calcified cartilage layer and its tissue engineering reconstruction in osteoarthritis treatment[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2022, 10: 911281.
- [27] Mahmoudian A, Lohmander LS, Jafari H, et al. Towards classification criteria for early-stage knee osteoarthritis: a population-based study to enrich for progressors[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2021, 51(1): 285-291.
- [28] Chery DR, Han B, Zhou Y, et al. Decorin regulates cartilage pericellular matrix micromechanobiology [J]. *Matrix Biol*, 2021, 96: 1-17.
- [29] Moo EK, Ebrahimi M, Sibole SC, et al. The intrinsic quality of proteoglycans, but not collagen fibres, degrades in osteoarthritic cartilage[J]. *Acta Biomater*, 2022, 153: 178-189.
- [30] Ebrahimi M, Finnilä MAJ, Turkiewicz A, et al. Elastic, dynamic viscoelastic and model-derived fibril-reinforced poroelastic mechanical properties of normal and osteoarthritic human femoral condyle cartilage[J]. *Ann Biomed Eng*, 2021, 49(9): 2622-2634.
- [31] Ebrahimi M, Ojanen S, Mohammadi A, et al. Elastic, viscoelastic and fibril-reinforced poroelastic material properties of healthy and osteoarthritic human tibial cartilage[J]. *Ann Biomed Eng*, 2019, 47(4): 953-966.
- [32] Hamilton M, Wang JX, Dhar P, et al. Controlled-release hydrogel microspheres to deliver multipotent stem cells for treatment of knee osteoarthritis[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2023, 10(11): 1315.
- [33] Morici L, Allémann E, Rodríguez-Nogales C, et al. Cartilage-targeted drug nanocarriers for osteoarthritis therapy[J]. *Int J Pharm*, 2024, 666: 124843.

- [34] Sun ZW, Sun YL, Lu T, et al. A swelling-based bi-phasic analysis on the quasi-static biomechanical behaviors of healthy and degenerative intervertebral discs[J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2023, 235: 107513.
- [35] Gupta S, Xiao R, Fainor M, et al. Level dependent alterations in human facet cartilage mechanics and bone morphometry with spine degeneration[J]. *J Orthop Res*, 2023, 41(3): 674-683.
- [36] Almarza AJ, Athanasiou KA. Design characteristics for the tissue engineering of cartilaginous tissues[J]. *Ann Biomed Eng*, 2004, 32(1): 2-17.
- [37] Hu N, Qiu JW, Xu B, et al. The role of cartilage stem/progenitor cells in cartilage repair in osteoarthritis[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2023, 18(7): 892-903.
- [38] Zou YC, Huang PC, Lin HY, et al. The dynamic progression of temporomandibular joint osteoarthritis-like lesions elicited by mandibular shift in a rat model[J]. *Ann Anat Anat Anz*, 2024, 255: 152301.
- [39] Yan JF, Qin WP, Xiao BC, et al. Pathological calcification in osteoarthritis: an outcome or a disease initiator[J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2020, 95(4): 960-985.
- [40] Wang XZ, Wu Q, Zhang R, et al. Stage-specific and location-specific cartilage calcification in osteoarthritis development[J]. *Ann Rheum Dis*, 2023, 82(3): 393-402.
- [41] Bernabei I, So A, Busso N, et al. Cartilage calcification in osteoarthritis: mechanisms and clinical relevance[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2023, 19(1): 10-27.
- [42] Heath S, Han Y, Hua R, et al. Assessment of glycosaminoglycan content in bone using Raman spectroscopy[J]. *Bone*, 2023, 171: 116751.
- [43] Hassan CR, Lee W, Komatsu DE, et al. Evaluation of nucleus pulposus fluid velocity and pressure alteration induced by cartilage endplate sclerosis using a poro-elastic finite element analysis[J]. *Biomech Model Mechanobiol*, 2021, 20(1): 281-291.
- [44] Zeng WN, Zhang Y, Wang D, et al. Intra-articular injection of kartogenin-enhanced bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of knee osteoarthritis in a rat model[J]. *Am J Sports Med*, 2021, 49(10): 2795-2809.
- [45] Hagag UI, Halfaya FM, Al-Muzafar HM, et al. Impacts of mesenchymal stem cells and hyaluronic acid on inflammatory indicators and antioxidant defense in experimental ankle osteoarthritis[J]. *World J Orthop*, 2024, 15(11): 1056-1074.
- [46] Xiao LK, Cui JR, Sun Z, et al. Therapeutic potential of nanotechnology-based approaches in osteoarthritis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 920824.
- [47] Morgese G, Cavalli E, Rosenboom JG, et al. Cyclic polymer grafts that lubricate and protect damaged cartilage[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57(6): 1621-1626.
- [48] Xiong W, Han ZY, Ding SL, et al. *In situ* remodeling of efferocytosis via lesion-localized microspheres to reverse cartilage senescence[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(19): e2400345.
- [49] Yang QF, Liu GH, Chen GH, et al. Novel injectable adhesive hydrogel loaded with exosomes for holistic repair of hemophilic articular cartilage defect[J]. *Bioact Mater*, 2024, 42: 85-111.
- [50] Tuppurainen J, Paakkari P, Jäntti J, et al. Revealing detailed cartilage function through nanoparticle diffusion imaging: a computed tomography & finite element study[J]. *Ann Biomed Eng*, 2024, 52(9): 2584-2595.
- [51] Bajpayee AG, Wong CR, Bawendi MG, et al. Avidin as a model for charge driven transport into cartilage and drug delivery for treating early stage post-traumatic osteoarthritis[J]. *Biomaterials*, 2014, 35(1): 538-549.
- [52] Bajpayee AG, Scheu M, Grodzinsky AJ, et al. A rabbit model demonstrates the influence of cartilage thickness on intra-articular drug delivery and retention within cartilage[J]. *J Orthop Res*, 2015, 33(5): 660-667.
- [53] Bajpayee AG, Scheu M, Grodzinsky AJ, et al. Electrostatic interactions enable rapid penetration, enhanced uptake and retention of intra-articular injected avidin in rat knee joints[J]. *J Orthop Res*, 2014, 32(8): 1044-1051.
- [54] Mehta S, Boyer TL, Akhtar S, et al. Sustained intra-cartilage delivery of interleukin-1 receptor antagonist using cationic peptide and protein-based carriers [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2023, 31(6): 780-792.

- [55] Gupta SS, Mishra V, Das Mukherjee M, et al. Amino acid derived biopolymers: recent advances and biomedical applications[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 188: 542-567.
- [56] Vedadghavami A, Hakim B, He TF, et al. Cationic peptide carriers enable long-term delivery of insulin-like growth factor-1 to suppress osteoarthritis-induced matrix degradation[J]. *Arthritis Res Ther*, 2022, 24(1): 172.
- [57] He TF, Zhang CZ, Vedadghavami A, et al. Multi-arm Avidin nano-construct for intra-cartilage delivery of small molecule drugs[J]. *J Control Release*, 2020, 318: 109-123.
- [58] Formica FA, Barreto G, Zenobi-Wong M. Cartilage-targeting dexamethasone prodrugs increase the efficacy of dexamethasone[J]. *J Control Release*, 2019, 295: 118-129.
- [59] Ali NA, Morsi NM, Badr-Eldin SM, et al. Diacerein-loaded surface modified iron oxide microparticles (SMIOMPs): an emerging magnetic system for management of osteoarthritis via intra-articular injection[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12: 1439085.
- [60] Rogina A, Pušić M, Štefan L, et al. Characterization of chitosan-based scaffolds seeded with sheep nasal chondrocytes for cartilage tissue engineering[J]. *Ann Biomed Eng*, 2021, 49(6): 1572-1586.
- [61] Kim Y, Klutz AM, Jacobson KA. Systematic investigation of polyamidoamine dendrimers surface-modified with poly(ethylene glycol) for drug delivery applications: synthesis, characterization, and evaluation of cytotoxicity[J]. *Bioconjug Chem*, 2008, 19(8): 1660-1672.
- [62] Geiger BC, Wang S, Padera RF Jr, et al. Cartilage-penetrating nanocarriers improve delivery and efficacy of growth factor treatment of osteoarthritis[J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(469): eaat8800.
- [63] Lin JQ, Hu WC, Gao T, et al.  $\epsilon$ -Poly-L-lysine as an efficient cartilage penetrating and residing drug carrier with high intraarticular injection safety for treating osteoarthritis[J]. *Chem Eng J*, 2022, 430: 133018.
- [64] Feng K, Xie XT, Yuan J, et al. Reversing the surface charge of MSC-derived small extracellular vesicles by  $\epsilon$ PL-PEG-DSPE for enhanced osteoarthritis treatment[J]. *J Extracell Vesicles*, 2021, 10(13): e12160.
- [65] Vedadghavami A, Wagner EK, Mehta S, et al. Cartilage penetrating cationic peptide carriers for applications in drug delivery to avascular negatively charged tissues[J]. *Acta Biomater*, 2019, 93: 258-269.
- [66] Lynn DM, Langer R. Degradable poly( $\beta$ -amino esters): synthesis, characterization, and self-assembly with plasmid DNA[J]. *J Am Chem Soc*, 2000, 122(44): 10761-10768.
- [67] Perni S, Prokopovich P. Poly-beta-amino-esters nano-vehicles based drug delivery system for cartilage [J]. *Nanomedicine*, 2017, 13(2): 539-548.
- [68] Saeedi T, Prokopovich P. Screening of poly-beta amino ester coated emulsion of ketorolac for cartilage delivery[J]. *J Mater Chem B*, 2024, 12(24): 5930-5939.
- [69] Cipollaro L, Trucillo P, Bragazzi NL, et al. Liposomes for intra-articular analgesic drug delivery in orthopedics: state-of-art and future perspectives. Insights from a systematic mini-review of the literature[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(9): 423.
- [70] Kim HR, Cho HB, Lee S, et al. Fusogenic liposomes encapsulating mitochondria as a promising delivery system for osteoarthritis therapy[J]. *Biomaterials*, 2023, 302: 122350.
- [71] Ebada HM, Nasra MM, Nassra RA, et al. Cationic nanocarrier of rhein based on hydrophobic ion pairing approach as intra-articular targeted regenerative therapy for osteoarthritis[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 211: 112285.
- [72] Zong LJ, Wang Q, Sun HY, et al. Intra-articular injection of PLGA/polydopamine core-shell nanoparticle attenuates osteoarthritis progression[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(17): 21450-21462.
- [73] Jiang T, Kan HM, Rajpura K, et al. Development of targeted nanoscale drug delivery system for osteoarthritic cartilage tissue[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2018, 18(4): 2310-2317.
- [74] Zhang H, Wu SL, Chen WK, et al. Bone/cartilage targeted hydrogel: strategies and applications[J]. *Bioact Mater*, 2022, 23: 156-169.
- [75] Rothenfluh DA, Bermudez H, O'Neil CP, et al. Bio-

- functional polymer nanoparticles for intra-articular targeting and retention in cartilage[J]. *Nat Mater*, 2008, 7(3): 248-254.
- [76] Pi YB, Zhang X, Shi JJ, et al. Targeted delivery of non-viral vectors to cartilage *in vivo* using a chondrocyte-homing peptide identified by phage display [J]. *Biomaterials*, 2011, 32(26): 6324-6332.
- [77] Shao ZX, Zhang X, Pi YB, et al. Polycaprolactone electrospun mesh conjugated with an MSC affinity peptide for MSC homing *in vivo*[J]. *Biomaterials*, 2012, 33(12): 3375-3387.
- [78] Hughes C, Faurholm B, Dell'Accio F, et al. Human single-chain variable fragment that specifically targets arthritic cartilage[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(4): 1007-1016.
- [79] Hu Q, Chen Q, Yan XY, et al. Chondrocyte affinity peptide modified PAMAM conjugate as a nanoplat-form for targeting and retention in cartilage[J]. *Nanomedicine (Lond)*, 2018, 13(7): 749-767.
- [80] Ebada HMK, Nasra MMA, Nassra RA, et al. Chondroitin sulfate-functionalized lipid nanoreservoirs: a novel cartilage-targeting approach for intra-articular delivery of castic acid for osteoarthritis treatment [J]. *Drug Deliv*, 2022, 29(1): 652-663.
- [81] Wu HP, Zhang L, Dong XK, et al. Targeted delivery of berberine using bionic nanomaterials for Atherosclerosis therapy[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 178: 117135.
- [82] Chen PF, Liu X, Gu CH, et al. A plant-derived natural photosynthetic system for improving cell anabolism[J]. *Nature*, 2022, 612(7940): 546-554.
- [83] Brown S, Pistiner J, Adjei IM, et al. Nanoparticle properties for delivery to cartilage: the implications of disease state, synovial fluid, and off-target uptake [J]. *Mol Pharm*, 2019, 16(2): 469-479.
- [84] Laver-Rudich Z, Silbermann M. Cartilage surface charge. A possible determinant in aging and osteoarthritic processes[J]. *Arthritis Rheum*, 1985, 28(6): 660-670.
- [85] Price FM, Levick JR, Mason RM. Glycosaminoglycan concentration in synovium and other tissues of rabbit knee in relation to synovial hydraulic resistance[J]. *J Physiol*, 1996, 495(Pt 3): 803-820.
- [86] von Mentzer U, Selldén T, Råberg L, et al. Synovial fluid profile dictates nanoparticle uptake into cartilage—implications of the protein corona for novel arthritis treatments[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2022, 30(10): 1356-1364.
- [87] Vedadghavami A, He TF, Zhang CZ, et al. Charge-based drug delivery to cartilage: hydrophobic and not electrostatic interactions are the dominant cause of competitive binding of cationic carriers in synovial fluid[J]. *Acta Biomater*, 2022, 151: 278-289.
- [88] Andersson E, Tykesson E, Lohmander LS, et al. Quantification of chondroitin sulfate, hyaluronic acid and *N*-glycans in synovial fluid—a technical performance study[J]. *Osteoarthr Cartil Open*, 2023, 5(3): 100380.
- [89] Duman H, Eker F, Akdaşçi E, et al. Silver nanoparticles: a comprehensive review of synthesis methods and chemical and physical properties[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2024, 14(18): 1527.
- [90] Warren MR, Vedadghavami A, Bhagavatula S, et al. Effects of polycationic drug carriers on the electromechanical and swelling properties of cartilage[J]. *Biophys J*, 2022, 121(18): 3542-3561.
- [91] Sangsuwan R, Yik JHN, Owen M, et al. Intra-articular injection of flavopiridol-loaded microparticles for treatment of post-traumatic osteoarthritis[J]. *Acta Biomater*, 2022, 149: 347-358.

( 本文编辑 王姝 )