

· 综述 ·

骨靶向治疗研究进展

谭乔燕 谢杨丽 李灿 罗凤涛 陈林*

陆军军医大学大坪医院康复理疗科/骨代谢与修复中心/全军战创伤中心创伤实验室/创伤、烧伤、复合伤国家重点实验室,重庆 400042

中图分类号: R452 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2018) 12-1657-05

摘要: 骨骼不仅是生物体重要的力学支持器官,也是机体的钙磷库,对维持体内钙磷的稳定发挥重要作用。骨组织里包含三种不同类型的细胞,即成骨细胞、破骨细胞和骨细胞,骨重建是维持成年期骨代谢和力学功能的重要机制,需要成骨细胞诱导的骨形成作用和破骨细胞诱导的骨吸收间的动态平衡来实现。任何一方数量或功能的变化必然破坏骨代谢的动态平衡,影响骨代谢,严重时可引起骨质疏松、佩吉特病、转移性骨肿瘤等疾病。骨骼相关疾病已经成为严重威胁我国居民健康的慢性病之一,是影响国家经济、社会发展的重大公共卫生问题。常规的给药方式难于将药物理想递送,“骨靶向”概念的提出,为骨骼相关疾病的治疗提供了新思路与新方法。靶向递送不仅提高药物利用率,还能减轻药物毒副作用。根据靶向目标不同将骨骼靶向药物递送系统分为两种,一种是靶向整个骨组织的药物或载体,如四环素类、双膦酸盐类、仿生蛋白类及放射性药物类;另一种是靶向骨组织里的细胞,如靶向成骨细胞、破骨细胞、骨细胞及干细胞。本文将对此方面的研究进展进行综述。

关键词: 骨骼疾病;靶向骨;靶向细胞;进展

Development of bone targeted delivery systems

TAN Qiaoyan, XIE Yangli, LI Can, LUO Fengtao, CHEN Lin*

Department of Rehabilitation Medicine, Center of Bone Metabolism and Repair, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Trauma Center, Research Institute of Surgery, Daping Hospital, Army Medical University, Chongqing 400042, China

* Corresponding author: CHEN Lin, Email:linchen70@163.com

Abstract: The skeletal system is vital for the support of body. It also serves as the reservoir of calcium and phosphorus, and is crucial for the maintenance of calcium and phosphorus balance. The skeletal tissue contains three types of cells: osteoblasts, osteoclasts and osteocytes. Bone remodeling is an important mechanism for maintaining bone metabolism and mechanical function in adulthood, and disruptions to the balance between bone formation and bone resorption during the remodeling cycle lead to many skeletal diseases, such as osteoporosis, Paget's disease, and cancer metastases. Skeletal disease is one of the most prevalent chronic diseases, affecting population health, and is a serious public health problem. Due to the characteristic of bone, skeletal diseases can be hard to treat. The targeting and delivery of therapeutic agents to skeletal system provide both a challenge and an opportunity. Targeting drugs to the site of action not only can increase efficacy but also can reduce toxicity. There are two general method of targeted drug delivery to the bone tissue. The first involves targeting of the entire skeletal system, such as tetracyclines, bisphosphonates, bionic protein and radio pharmaceutical; the second involves targeting drugs to specific cellular locations within the skeletal system. These targets are often either osteoblasts, osteoclasts, osteocytes or bone marrow stromal cells. In this paper, research advances of bone targeted delivery systems have been reviewed.

Key words: skeletal diseases; bone targeting; bone cell-specific targeting; advance

骨骼不仅是生物体重要的力学支持器官,也是机体的钙磷库,对维持体内钙磷的稳定发挥重要作用。骨形成过程中,间充质干细胞的增殖和密集,然

后逐步分化为成骨细胞,成骨细胞分泌类骨质,并被包埋其中,成为骨细胞,继而类骨质钙化成骨基质,最后形成骨组织。成骨过程中,成骨细胞还可以通过分泌核转录因子受体、骨保护素和巨噬细胞集落刺激因子等来调控破骨细胞的分化和激活。骨重建

* 通信作者: 陈林,Email: linchen70@163.com

是维持成年期骨代谢和力学功能的重要机制,需要成骨细胞诱导的骨形成作用和破骨细胞诱导的骨吸收间的动态平衡来实现。任何一方数量或功能的变化必然破坏骨代谢的动态平衡,影响骨代谢,严重时可引起骨质疏松、佩吉特病、转移性骨肿瘤等疾病^[1]。

1986 年 Pierce 等^[2]首次提出“骨靶向”概念。为骨骼相关疾病的治疗提供了新策略。靶向递送不仅提高药物利用率,还能减轻药物毒副作用。本文根据靶向目标不同将骨骼靶向药物递送系统分为两种,一种是靶向整个骨组织;另一种是靶向骨组织里的细胞。

1 靶向骨组织

骨组织干重的 35% 是天然有机成分胶原,其余主要由无机羟基磷灰石 $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2, \text{HA}]$ 构成^[3],所含钙占人体总钙量的 99%。部分化合物分子可掺入 HA 同骨组织中钙结合,从而沉积于骨。因此,凡与 HA 有特异亲和力的物质,都可作为骨组织靶向药物或靶向载体,从而使药物能特异性地作用于骨组织。

1.1 四环素类(tetracyclines, TCs)

TCs 通过替换 HA 中的 2 个 PO_4^{3-} ,与 Ca^{2+} 络合形成金属配合物,从而沉积于骨组织并掺入到新生骨或牙齿中。Wang 等^[4]将聚乳酸-羟基乙酸共聚物 $[\text{Poly}(\text{lactic-co-glycolic acid}, \text{PLGA})]$ 的末端羧基与骨靶向基团 TC 的羟基进行酯化反应得到 TC-PLGA 复合物,异硫氰酸荧光素 (fluorescein isothiocyanate, FITC) 标记 TC-PLGA 发现纳米粒能较好的被靶向组织摄取,在骨组织中的分布比普通纳米粒提高 80.6%。此外,TCs 也可连接药物作为骨靶向药物的载体。如将四环素中三羰基甲烷环 A 与雌二醇结合,三羰基甲烷环 A 选择性结合雌激素受体 α ,从而将雌二醇传递并聚集在骨组织,减少其在非骨组织的蓄积与作用,提高雌二醇治疗绝经后骨质疏松的安全性^[5]。

1.2 双膦酸盐类(bisphosphonates, BPs)

BPs 是天然焦磷酸的类似物,分子结构中的两个末端磷酸键(P-C-P)是靶向骨组织的必要条件。磷酸基对钙化组织有较强亲和力,可与骨表面 HA 有效结合,抑制 HA 的继续形成、聚集及溶解,从而抑制骨吸收^[6],因此,BPs 可作为药物单独用于治疗骨质疏松症、佩吉特病及转移性骨肿瘤等骨吸收增多性疾病^[1]。但使用前对肾功能的要求及其可能

导致的肾毒性、颌骨坏死、骨关节疼痛等症状在一定程度上限制了其临床应用。因此,迫切需要对 BPs 进行修饰提高其利用率。纳米粒是研究比较成熟的药物载体,由于其亲水表面和小粒径特性,一方面使其避免巨噬系统的吞噬识别;另外还可延长其在血液中的循环时间。Katsumi 等^[7]研究发现阿仑膦酸经聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)纳米粒包裹后显著提高在血液中的循环时间和靶向骨的能力。Rawat 等^[8]将 BPs 经 PEG-PLGA 纳米粒包裹后作用于骨质疏松动物模型,发现 BPs 毒性降低,骨质疏松治疗疗效提高。此外,BPs 还可作为靶向载体与各种药物分子连接形成骨组织的靶向药物。如 Sedghizadeh 等^[9]将 BPs 结合环丙沙星形成偶联物 BV600022,体外研究发现通过调节 pH 值,BV600022 缓慢释放环丙沙星,起到持续抑菌效果,进一步利用假体骨髓炎大鼠模型发现单次小剂量(10 mg/kg)腹腔注射 BV600022 可达到与三次大剂量(30 mg/kg)注射环丙沙星相同的抑菌效果。

1.3 仿生蛋白类

1.3.1 胶原结合区(collagen binding domain, CBD):骨骼有机成分中 I 型胶原占了绝大部分,多种蛋白如甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、基质细胞衍生因子-1 α (stromal cell-derived factor 1 α , SDF-1 α)可通过与 CBD 结合,进而靶向骨骼。Ponnappakkam 等^[10]将 PTH 与 CBD 融合后单次腹腔内注射可显著提高小鼠的骨密度。在大鼠股骨缺损模型中,CBD-SDF-1 α 与脱钙骨基质支架结合植入缺损部位 3 d,发现 CBD-SDF-1 α 可募集 C-kit 和 CD34 阳性的内源性干细胞归巢,显著促进骨重塑^[11]。

1.3.2 小肽类:骨形成表面覆盖成骨细胞以低晶体化的磷灰石为主,而骨吸收表面覆盖破骨细胞以高晶体化的磷灰石为主^[12]。牙本质磷蛋白是牙本质胞外基质中的一种主要非胶原蛋白,在牙齿发育过程启动牙本质矿化和调节 HA 晶体生长速度中起重要作用,根据牙本质磷蛋白序列合成系列对钙磷有较高亲和力的小于 25 个氨基酸的肽,以多次重复三肽 Asp-Ser-Ser(DSS)n 为特征,与 HA 的亲和力随(DSS)n 重复次数成正相关^[13]。进一步研究发现(DSS)6^[14]特异与低晶体化的磷灰石结合从而靶向于骨形成表面。根据与 HA 可能结合位点处重复氨基酸序列(Asp or Glu),合成与 HA 特异结合的非胶原蛋白(Asp)6^[15]和(Asp)8^[16],用 FITC 作标记(Asp)6,大鼠静脉注射(Asp)6-FITC 后 24 h 取材,

发现骨骼和牙齿均有荧光标记,而软组织中无荧光标记,且血液中(Asp)6-FITC 的半衰期由 FITC 的 1 h 延长到 14 d。进一步研究发现(Asp)6 和(Asp)8 小肽特异与高晶体化的磷灰石结合从而靶向于骨吸收表面。

1.4 放射性药物类

对于广泛性肿瘤骨转移出现的严重骨疼痛,放射性核素导向治疗是近年来发展较快、疗效较好的一种手段。如 Strontium、Lanthanides 等亲骨性放射性核素,由于与钙类似的物理及化学特性,吸收后优先沉积于骨组织,并参与骨矿物质的代谢过程^[17]。⁸⁹SrCl₂是 FDA 批准的第一个缓解骨转移的放射性药物,Strontium 模拟钙聚集在转移部位,诱导矿化过程中骨细胞周围胞外基质的聚集,提高成骨细胞活性及骨形成能力^[18]。

2 靶向细胞

由于药物无法分辨骨组织里的不同细胞,在治疗过程中,靶向骨组织的药物递送将作用于所有细胞。因此,迫切需要更为精确与安全的靶向细胞的递送系统。

2.1 靶向成骨细胞

核酸适配子是一类广泛应用于药物靶向递送的单链寡核苷酸。2015 年,Liang 等^[19]利用指数富集的配基系统进化技术(systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX),以大鼠原代成骨细胞和人原代成骨细胞为靶标,大鼠肝细胞系 BRL-3 A 和 PBMCs 为消减靶子,成功筛选到靶向成骨细胞的核酸适配子 CH6,结合脂质体纳米粒包被 *Plekho1* 基因(成骨基因 *pleckstrin* 同源性家族 O 成员 1)的 siRNA,体外实验发现 CH6-LNPs-siRNA 促使成骨细胞通过巨胞饮选择性摄取 *Plekho1* siRNA。在健康与卵巢切除大鼠骨质疏松模型中,CH6 可加强成骨细胞特异性的 *Plekho1* 基因沉默,促进骨形成及改善骨微结构,最终实现卵巢切除大鼠的骨量增加及骨骼机械性能恢复。

多肽由于空间结构简单,分子量小,特异性高,渗透力强,且不易被酶类识别和降解,免疫原性低等特点,已被广泛应用于药物靶向递送。Sun 等^[20]利用噬菌体展示技术,以小鼠成骨细胞系 MC3T3-E1 和人成骨细胞系 hFOB1.19 为靶标,筛选到特异靶向小鼠和人成骨细胞的多肽 Ser-Asp-Ser-Ser-Asp (SDSSD),通过亲和色谱法和细胞结合实验,进一步发现 SDSSD 多肽与成骨细胞特异因子 2 有较高亲

和力,结合聚氨酯(Polyurethane, PU)纳米胶束包被 anti-miR-214,建立靶向成骨细胞的核酸递送系统,发现 SDSSD-PU 将 anti-miR-214 特异性递送至骨形成面的成骨细胞,进而促进骨形成,改善骨骼力学性能。

2.2 靶向破骨细胞

破骨细胞表面的粘附分子整合素 $\alpha V\beta 3$,通过精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸序列在破骨细胞黏附至骨基质及骨吸收活性发挥中起重要作用。整合素 $\alpha V\beta 3$ 能激活巨噬细胞依赖的炎症反应,促进破骨细胞的发育、迁移,骨吸收及炎症形成。MEDI-522(又名 Vitaxin)是一种与 $\alpha V\beta 3$ 亚基特异结合的人源性单克隆抗体,在风湿性关节炎动物模型中,发现 Vitaxin 能阻止整合素 $\alpha V\beta 3$ 与其各种配体如骨桥蛋白和玻连蛋白的结合,抑制破骨细胞的发育进而阻止后续炎症形成及骨吸收作用^[21]。

miRNA 在调节骨稳态中起重要作用。老年女性骨折及卵巢切除小鼠的骨形成减少与破骨细胞 miR-214-3p 增高导致的血清外泌体 miR-214-3p 增高直接相关,miR-214-3p 通过结合成骨转化因子抑制成骨细胞的活性和基质矿化。使用 D-Asp8 将 miR-214-3p 拮抗剂靶向破骨细胞可抑制其 miR-214-3p 的表达,继而促进卵巢切除衰老小鼠骨形成^[22]。

2.3 靶向骨细胞

早期肿瘤骨转移过程中,乳腺癌细胞通过分泌甲状旁腺激素相关蛋白刺激骨细胞释放核转录因子受体、骨保护素和硬骨素,进而调控破骨细胞生成和加速肿瘤骨转移。Qiao 等^[23]研究发现唑来膦酸对早期肿瘤骨转移部位骨细胞有较高亲和力,唑来膦酸和白花丹素可协同作用缓解肿瘤转移引起的骨破坏。唑来膦酸和白花丹素结构模拟三磷酸腺苷竞争抑制成骨细胞环磷酸腺苷效应元件结合蛋白、细胞外调节蛋白激酶和氨基末端激酶的磷酸化,从而抑制转移微环境内骨细胞分泌核转录因子受体和硬骨素^[24]。进一步研究建立了 pH 响应的靶向骨细胞药物递送系统,以唑来膦酸为靶头并载药白花丹素的纳米颗粒 PUCZP,研究发现 PUCZP 靶向骨细胞, pH 响应释放白花丹素,抑制成骨细胞诱导破骨细胞生成及骨溶解,从而抑制肿瘤骨转移^[25]。

2.4 靶向干细胞

Iwagawa 等^[26]通过消减 SELEX 技术,以小鼠胚胎干细胞系为靶标,小鼠皮下结缔组织细胞系 A9 为消减靶子,LI-65 为竞争适配体,筛选到靶向小鼠

胚胎干细胞的核酸适配子,通过 MPBind 从已有适配子序列中分析预测得到 8 种和人诱导多能干细胞特异结合的核酸序列^[27],选择亲和力最高的序列 Apt19 进行系列平截,得到特异靶向诱导多能干细胞的核酸适配子 Apt19S^[28]。在骨软骨缺损模型中,Apt19S 结合双层支架可募集内源性间充质干细胞从骨髓到缺损部位,分别促进间充质干细胞向软骨细胞和成骨细胞分化,显著提高缺损修复能力^[29]。

间充质干细胞表达多种整合素亚基,如 $\alpha 1$ 、2、3、4、6、11、CD51(αV)和 CD29($\beta 1$),成骨细胞表达整合素 $\beta 1$ 亚基,间充质干细胞过表达整合素 $\alpha 4$ 亚基可促进干细胞的募集及向成骨细胞分化^[30]。Yao 等^[31]发现,小分子多肽模拟物 LLP2A 可有效结合间充质干细胞表面整合素受体 $\alpha 4\beta 1$,LLP2A 与阿伦磷酸钠 (Alendros, Ale) 结合制成肽模拟复合物 LLP2A-Ale,可促进间充质干细胞迁移和成骨分化能力。在异种移植和具免疫活性小鼠中,单次静脉注射 LLP2A-Ale 可显著促进股骨和脊柱骨小梁的形成。此外,LLP2A-Ale 还可防止雌激素缺乏引起的小梁骨丢失,进而提高骨密度和骨量。

3 讨论与展望

综上所述,新型靶向细胞特异性递送系统,理论上可以将具有治疗效应的药物通过精准识别来实现细胞特异性递送,从而推动靶向药物的研发。骨性关节炎为关节慢性进行性病变,是以关节软骨退化、变性和继发的软骨增生、骨化为主要病理变化的一种疾病,由于关节软骨内无血管、神经及淋巴管,关节软骨的自我修复能力极差。目前国内外对骨性关节炎的研究较多,但仍缺乏能有效安全防治骨性关节炎的药物。

IL-17/IL-17RA 介导炎症因子 IL-1、6、8 的信号转导,调控蛋白水解酶活性,促进基质降解,参与关节炎的发生。Chen 等^[32]通过 SELEX 技术,以 NIH3T3 细胞系为对照,IL-17RA-缺陷的 NIH3T3 细胞系为靶标,筛选到特异结合 IL-17RA 的核酸适配子 RA10-6,在大鼠内侧半月板不稳定手术诱导的关节炎模型中,关节腔注射适配子 RA10-6 可有效缓解关节炎引起的滑膜增厚表型,这是建立在已知靶分子基础上的靶向细胞治疗。目前仍未见直接靶向软骨细胞的相关报道,因此,筛选早期靶向关节炎样细胞的适配子,有助于防治骨性关节炎药物的研发。

【参 考 文 献】

- [1] Cawthray J, Wasan E, Wasan K. Bone-seeking agents for the treatment of bone disorders[J]. Drug Deliv Transl Res, 2017, 7(4):466-481.
- [2] Pierce WM Jr, Waite LC. Bone-targeted carbonic anhydrase inhibitors: effect of a proinhibitor on bone resorption in vitro[J]. Proc Soc Exp Biol Med, 1987, 186(1):96-102.
- [3] Liu X. Bone site-specific delivery of siRNA[J]. J Biomed Res, 2016, 30(4):264-271.
- [4] Wang H, Liu J, Tao S, et al. Tetracycline-grafted PLGA nanoparticles as bone-targeting drug delivery system[J]. Int J Nanomedicine, 2015, 10(5):671-685.
- [5] Neale JR, Richter NB, Merten KE, et al. Bone selective effect of an estradiol conjugate with a novel tetracycline-derived bone-targeting agent[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2009, 19(3):680-683.
- [6] 徐陆晨,李运峰. 骨质疏松性骨折药物治疗的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017, 23(7):974-953.
- [7] Katsumi H, Sano J, Nishikawa M, et al. Molecular Design of Bisphosphonate-Modified Proteins for Efficient Bone Targeting In Vivo[J]. PLoS One, 2015, 10(8):e0135966.
- [8] Rawat P, Ahmad I, Thomas SC, et al. Revisiting bone targeting potential of novel hydroxyapatite based surface modified PLGA nanoparticles of risedronate: Pharmacokinetic and biochemical assessment[J]. Int J Pharm, 2016, 506(1-2):253-261.
- [9] Sedghizadeh PP, Sun S, Junka AF, et al. Design, Synthesis, and Antimicrobial Evaluation of a Novel Bone-Targeting Bisphosphonate-Ciprofloxacin Conjugate for the Treatment of Osteomyelitis Biofilms [J]. J Med Chem, 2017, 60(6):2326-2343.
- [10] Ponnappakkam T, Katikaneni R, Suda H, et al. A single injection of the anabolic bone agent, parathyroid hormone-collagen binding domain (PTH-CBD), results in sustained increases in bone mineral density for up to 12 months in normal female mice[J]. Calcif Tissue Int, 2012, 91(3):196-203.
- [11] Shi J, Sun J, Zhang W, et al. Demineralized Bone Matrix Scaffolds Modified by CBD-SDF-1 α Promote Bone Regeneration via Recruiting Endogenous Stem Cells[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016,8:41.
- [12] Newman MR, Russell SG, Schmitt CS, et al. Multivalent Presentation of Peptide Targeting Groups Alters Polymer Biodistribution to Target Tissues[J]. Biomacromolecules, 2018, 19(1):71-84.
- [13] Yarbrough DK, Hagerman E, Eckert R, et al. Specific binding and mineralization of calcified surfaces by small peptides[J]. Calcif Tissue Int, 2010, 86(1):58-66.
- [14] Zhang G, Guo B, Wu H, et al. A delivery system targeting bone formation surfaces to facilitate RNAi-based anabolic therapy[J]. Nat Med, 2012, 18(2):307-314.
- [15] Kasugai S, Fujisawa R, Waki Y, et al. Selective drug delivery system to bone: small peptide (Asp)6 conjugation[J]. J Bone

- Miner Res, 2000, 15(5):936-943.
- [16] Chen S, Zheng L, Zhang J, et al. A novel bone targeting delivery system carrying phytomolecule icaritin for prevention of steroid-associated osteonecrosis in rats[J]. Bone, 2018, 106: 52-60.
- [17] Cawthray JF, Creagh AL, Haynes CA, et al. Ion exchange in hydroxyapatite with lanthanides[J]. Inorg Chem, 2015, 54(4): 1440-1445.
- [18] Yamaguchi Y, Uejima C, Tada Y, et al. Breast Cancer Patient with Bone Metastases Who Was Able to Return Home without Using Opioids after Administration of Strontium-89 Chloride[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2016, 43(9):1105-1107.
- [19] Liang C, Guo B, Wu H, et al. Aptamer-functionalized lipid nanoparticles targeting osteoblasts as a novel RNA interference-based bone anabolic strategy[J]. Nat Med, 2015, 21(3): 288-294.
- [20] Sun Y, Ye X, Cai M, et al. Osteoblast-Targeting-Peptide Modified Nanoparticle for siRNA/microRNA Delivery[J]. ACS Nano, 2016, 10(6):5759-5768.
- [21] Wilder RL. Integrin alpha V beta 3 as a target for treatment of rheumatoid arthritis and related rheumatic diseases[J]. Ann Rheum Dis, 2002, 61(suppl 2):96-99.
- [22] Li D, Liu J, Guo B, et al. Osteoclast-derived exosomal miR-214-3p inhibits osteoblastic bone formation[J]. Nat Commun, 2016, 7:10872.
- [23] Qiao H, Wang TY, Yan W, et al. Synergistic suppression of human breast cancer cells by combination of plumbagin and zoledronic acid In vitro[J]. Acta Pharmacol Sin, 2015, 36(9): 1085-1098.
- [24] Qiao H, Wang TY, Yu ZF, et al. Structural simulation of adenosine phosphate via plumbagin and zoledronic acid competitively targets JNK/Erk to synergistically attenuate osteoclastogenesis in a breast cancer model[J]. Cell Death Dis, 2016, 7:e2094.
- [25] Qiao H, Cui Z, Yang S, et al. Targeting Osteocytes to Attenuate Early Breast Cancer Bone Metastasis by Theranostic Upconversion Nanoparticles with Responsive Plumbagin Release[J]. ACS Nano, 2017, 11(7):7259-7273.
- [26] Iwagawa T, Ohuchi SP, Watanabe S, et al. Selection of RNA aptamers against mouse embryonic stem cells[J]. Biochimie, 2012, 94(1):250-257.
- [27] Jiang P, Meyer S, Hou Z, et al. MPBind: a Meta-motif-based statistical framework and pipeline to Predict Binding potential of SELEX-derived aptamers[J]. Bioinformatics, 2014, 30(18): 2665-2667.
- [28] Hou Z, Meyer S, Propson NE, et al. Characterization and target identification of a DNA aptamer that labels pluripotent stem cells[J]. Cell Res, 2015, 25(3):390-393.
- [29] Hu X, Wang Y, Tan Y, et al. A Difunctional Regeneration Scaffold for Knee Repair based on Aptamer-Directed Cell Recruitment[J]. Adv Mater. 2017, 29(15): 1605235
- [30] Guan M, Yao W, Liu R, et al. Directing mesenchymal stem cells to bone to augment bone formation and increase bone mass[J]. Nat Med, 2012, 18(3):456-462.
- [31] Yao W, Lane NE. Targeted delivery of mesenchymal stem cells to the bone[J]. Bone, 2015, 70:62-65.
- [32] Chen L, Li DQ, Zhong J, et al. IL-17RA aptamer-mediated repression of IL-6 inhibits synovium inflammation in a murine model of osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2011, 19(6): 711-718.

(收稿日期: 2018-01-06;修回日期: 2018-04-10)