

治疗炎症性肠病的纳米颗粒研究进展

张文凯¹, 李戟玘¹, 孙亦华¹, 庄乐怡¹, 何东¹, 王祥^{2*}

1. 兰州大学 第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030

2. 兰州大学第二医院, 甘肃 兰州 730030

摘要: 炎症性肠病是一组慢性非特异性肠道炎症性疾病, 目前临床上常用的传统非靶向药物可以缓解患者症状, 但不能终止黏膜炎症活动、疾病发展, 且严重的不良反应限制了这些药物的应用。纳米颗粒由于其独特的大小和物理特性, 能够通过黏液层将负载药物传递到肠道细胞, 也可以通过内吞作用被巨噬细胞吞噬, 从而调节肠道的免疫环境, 此外, 纳米颗粒还具有改变药物特性的潜力。总结了治疗炎症性肠病的合成纳米颗粒、天然纳米颗粒的研究情况, 以期对炎症性肠病的治疗带来新的机遇。

关键词: 纳米颗粒; 合成纳米颗粒; 天然纳米颗粒; 炎症性肠病; 靶向药物

中图分类号: R975 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)08-1892-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.08.038

Research progress on nanoparticles in treatment of inflammatory bowel disease

ZHANG Wen-kai¹, LI Ji-pin¹, SUN Yi-hua¹, ZHUANG Le-yi¹, HE Dong¹, WANG Xiang²

1. Second Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

2. Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, China

Abstract: Inflammatory bowel disease is a group of chronic non-specific intestinal inflammatory diseases. Traditional non-targeted drugs commonly used in clinic can relieve the symptoms of patients, but cannot stop mucosal inflammatory activities and disease development, and serious adverse reactions limit applications of these drugs. Due to its unique size and physical properties, nanoparticles can deliver loaded drugs to intestinal cells through the mucus layer, and can also be phagocytosed by macrophages through endocytosis to regulate the immune environment of the intestine. In addition, nanoparticles also have the potential to alter drug properties. This paper summarizes the research progress on synthetic nanoparticles and natural nanoparticles for the treatment of inflammatory bowel disease, hoping to bring new opportunities for the treatment of inflammatory bowel disease.

Key words: nanoparticles; inflammatory bowel disease; synthetic nanoparticle; natural nanoparticle; targeted drug

炎症性肠病是一组慢性非特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。炎症性肠病的发病机制尚不清楚, 多认为遗传易感性、免疫调节功能障碍、微生物群、环境因素等共同促进了肠道的炎症反应。溃疡性结肠炎表现为连续性、浅表性黏膜炎症, 病变严重时导致中毒性巨结肠、暴发性结肠炎等。克罗恩病病变通常不连续, 以透壁性炎症为特征, 可导致管腔狭窄、瘘管、脓肿等并发症^[1]。炎症性肠病的发病率日益升高, 已成为一种全球性疾病, 给世界各国公共卫生保健系统带来极

大的压力^[2]。炎症性肠病的治疗目标为实现深度缓解和黏膜愈合^[3]。目前临床上常用治疗炎症性肠病的传统非靶向药物, 如 5-氨基水杨酸、糖皮质激素、免疫抑制剂等, 可以缓解患者症状, 但不能终止黏膜炎症活动、疾病发展, 且严重的不良反应限制了这些药物的应用^[4]。近 20 年新兴的生物制剂, 如肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 抑制剂、白细胞介素 12/23 抗体、 $\alpha 4\beta 7$ 整合素抗体等, 在诱导和维持临床缓解、促进黏膜愈合疗效肯定^[5-7]。但免疫原性导致其原发性或继发性无应答发生率较高^[8], 且长期静脉滴注

收稿日期: 2022-04-29

基金项目: 甘肃省科技计划项目 (21YF5FA124)

作者简介: 张文凯 (1996—), 女, 甘肃通渭人, 2020 级专业硕士研究生, 研究方向为胃肠道疾病。E-mail: zhangwk20@lzu.edu.cn

*通信作者: 王祥 (1966—), 男, 甘肃陇西人, 教授, 主任医师, 研究方向为胃肠道疾病。E-mail: wangxiang@lzu.edu.cn

或皮下注射给药使患者依从性较差。

纳米技术是近年来发展迅速的一个研究领域, 纳米颗粒因其较小的尺寸、表面简单易修饰的特点被广泛应用于肿瘤的治疗^[9]。近期纳米颗粒在炎症组织中的作用也逐渐得到重视。炎症性肠病主要表现为结肠的炎症, 病理生理变化为肠道黏膜屏障扭曲、上皮完整性丧失、肠细胞间隙扩大和免疫细胞招募增加, 这种改变破坏了肠上皮的屏障功能, 增加了细菌易位、水和电解质的流失, 但通过增强的渗透和滞留效应使纳米颗粒被肠细胞和免疫细胞(如巨噬细胞、M 细胞) 摄取的机率大大增加^[10-11]。因此纳米颗粒在炎症性肠病治疗中得到了重点关注, 有望开启炎症性肠病治疗的新篇章^[12]。

纳米颗粒通常被定义为大小至少在一个维度上、在 1~100 nm 的颗粒材料。它们由一种或多种原子或分子组成, 其特性与尺寸、形状、表面化学、柔韧性/刚性、原子组成等相关^[13]。纳米颗粒由于其独特的大小和物理特性能够通过黏液层将负载药物传递到肠道细胞^[14], 也可以通过内吞作用被巨噬细胞吞噬, 从而调节肠道的免疫环境^[15]。此外, 纳米颗粒还具有改变药物特性的潜力, 包括溶解性、稳定性和免疫原性等。Lamprecht 等^[16]关注到了纳米颗粒在炎症肠道区域的被动聚积, 并用聚乳酸-乙二醇酸纳米颗粒包裹的磷酸二酯酶抑制剂咯利普兰治疗炎症性肠病, 相较于 ig 咯利普兰溶液组的结肠炎大鼠, ig 咯利普兰纳米颗粒溶液组的大鼠显示出持续的炎症因子低水平、较少的不良反应, 开创了纳米颗粒作为靶向载药系统治疗炎症性肠病的先河。本文总结了治疗炎症性肠病的合成纳米颗粒、天然纳米颗粒的研究情况, 以期对炎症性肠病的治疗带来新的机遇。

1 合成纳米颗粒

近年来开发了许多合成纳米颗粒用于药物递送, 如壳聚糖、藻朊酸盐、黄原胶、纤维素及其衍生物、脂质体、聚合物胶束、树状聚合物、无机纳米颗粒、纳米晶体、金属纳米颗粒、量子点、蛋白质和多糖纳米颗粒等, 这些颗粒可以吸附、溶解、包裹、封装药物(或生物活性物质), 克服生理屏障, 直接将药物运送到炎症部位, 提高疗效、降低生物毒性。基于合成纳米颗粒的不同策略的药物递送系统被广泛研究, 主要包括依赖纳米颗粒大小、电荷、pH 值以及依赖主动靶向、微生物等药物传递系统^[17-18]。

1.1 大小依赖型递送系统

由于炎症性肠病患者血管通透性和肠上皮通透性的增加, 依赖纳米颗粒大小介导的药物递送系统是纳米颗粒靶向炎症结肠最常用的方式^[19]。Vong 等^[20]设计了一种含氮氧化物自由基的纳米颗粒(radical-containing nanoparticle, RNPO), 它可以特异性地在结肠中积累, 抑制炎症, 并减少氮氧化物自由基的不良副反应。研究结果显示, RNPO 在结肠黏膜区域, 特别是炎症部位显著聚集, 且不被吸收到血液中, 在硫酸葡聚糖钠诱导的小鼠结肠炎中具有极高的疗效。进一步研究发现, 这种在结肠炎症部位的聚集与颗粒的大小有关, 相比 500、1 000 nm, 40、100 nm 积累量最大。SiO₂ NPs 是一种分布均匀、表面光滑、平均直径 90 nm 的颗粒。Tang 等^[21]用 SiO₂ NPs 负载 5-氨基水杨酸的药物递送系统治疗硫酸葡聚糖钠诱导的小鼠结肠炎, 结果显示低剂量(100 mg/kg) 5-ASA-SiO₂ NPs 可以达到与高剂量(400 mg/kg) 5-氨基水杨酸相似的效果。综上所述, 纳米颗粒自身可以聚集在炎症部位发挥一定疗效, 且聚集程度与颗粒大小相关, 用适当大小的纳米颗粒负载治疗炎症性肠病的常用药物时, 可以最大化地利用药物, 提高疗效。

1.2 电荷依赖型递送系统

结肠黏膜炎症伴随着黏液层的耗竭和正电荷蛋白的原位积聚, 导致受损上皮的正电荷积聚, 为表面带负电荷的药物载体提供分子靶点和锚点^[22]。Jubeh 等^[23]用二硝基苯磺酸诱导了大鼠结肠炎, 并分离出结肠外植体中的阳离子、阴离子和中性多层脂质体, 结果发现阳离子脂质体与健康上皮细胞有较强的黏附性(较中性或阴离子脂质体高 3 倍), 而阴离子脂质体对炎症结肠的黏附性更强(较中性或阳离子脂质体高 2 倍)。随后, 研究者用阴离子脂质体传递的抗氧化剂治疗二硝基苯磺酸诱导的大鼠结肠炎, 结果显示阴离子脂质体传递的抗氧化剂比自由抗氧化剂更有效。该研究中的脂质体均为纳米脂质体(即脂质体的纳米级结构), 可以看出带负电荷的纳米颗粒治疗炎症性肠病有一定的作用, 但目前关于电荷依赖型递送系统负载激素、5-氨基水杨酸等药物治疗炎症性肠病的研究较少, 需要进一步的实验探索。

1.3 pH 值依赖型递送系统

生理情况下胃肠道 pH 值沿着结构而变化, 其中胃 pH 值为 1.5~3.5, 十二指肠 pH 值为 6, 空肠、

回肠 pH 值为 5.5~6.8, 盲肠 pH 值为 6.8~7.3, 升结肠 pH 值为 6.4, 降结肠 pH 值为 7.0^[24]。这种 pH 值梯度使 pH 值依赖型递送系统的发展成为可能, 这种系统只响应结肠的特定 pH 值。pH 值依赖型递送系统可以防止药物在胃、小肠早期释放和吸收, 且能够抵抗如微生物、胃液和酶(蛋白酶、脂肪酶、胰蛋白酶、糜蛋白酶、淀粉酶)等不利的胃肠道条件。许多形式的 pH 值敏感纳米结构已被开发出来, 包括简单的球形聚合物基质(简单纳米球)、杂化纳米球、纳米胶囊、包覆其他材料核心的杂化纳米胶囊、纳米纤维和纳米脂等^[10]。Mandracchia 等^[14]用琥珀酰菊粉-维生素 E 聚合物制备了 INVITESA pH 值敏感胶束, 用来特异性地传递高度疏水性药物塞来昔布, 释放研究结果显示, 在 pH 值为 1.2 的情况下, 2 h 后只有 1% 的药物被释放; 而在 pH 值为 6.8 的缓冲液中, 药物迅速释放, 且释放时间能够维持近 10 h, 揭示了药物释放的强烈 pH 值依赖性。释放过程中纳米胶束的水动力大小不受 pH 值的显著影响, 这也预示着纳米胶束在肠道中具有良好的稳定性。但 20 年前一些基于无线电遥测的研究揭示了正常肠腔和炎症性肠病的肠腔内 pH 值之间的差异, 在炎症性肠病患者中, 回肠 pH 值与健康值相当, 而溃疡性结肠炎患者的结肠 pH 值(尤其是近端结肠)比健康人的更低, 在 2.3~6.7^[25-26]。但此后关于炎症性肠病的肠腔 pH 值的研究较少, 因此药物能否在炎症性肠病患者肠腔中准确定位并释放仍需进一步的研究。

1.4 主动靶向依赖型递送系统

以肠上皮为靶点是提高药物吸收的新策略。靶向给药到肠上皮的途径大致可分为两类: 通过肠上皮细胞的途径和通过特化细胞的途径, 前者主要涉及受体介导的内吞作用和转运体介导的主动转运, 后者主要通过 M 细胞和杯状细胞吸收。目前已有大量的配体或化学物质被用来修饰纳米颗粒, 从而与炎症性肠病肠上皮高表达的糖类受体、黏附分子等靶向结合来提高药物递送效率^[27]。

1.4.1 糖类受体 肠上皮细胞之间有分泌细胞和特殊细胞(杯状细胞、M 细胞、Paneth 细胞、树突状细胞等), 这些细胞上有多种糖类受体^[28], 如甘露糖、半乳糖和透明质酸受体。因此选择以半乳糖配体为例阐述糖配体在药物递送中的研究: 小干扰 RNA (siRNA) 能在信使 RNA (mRNA) 水平上改变功能蛋白, 由于其高特异性和高效率, 为各种炎

症性疾病提供了一种替代疗法^[29]。丝裂原激活蛋白激酶 4 (Map4k4) 是哺乳动物 STE20/MAP4K 家族的重要蛋白激酶, 已被证实是激活 TNF- α 的关键上游中介^[30]。Zhang 等^[31]通过半乳糖基化三甲基壳聚糖半胱氨酸 (GTC) 与阴离子交联剂三聚磷酸酯 (TPP) 或透明质酸 (HA) 离子凝胶制备了负载 GTC Nps 的 siRNA, 体内外基因敲除实验表明, 负载 simap4k4 的 GTC/TPP Nps 能有效抑制 TNF- α 的产生, 明显优于负载 simap4k4 的三甲基壳聚糖-半胱氨酸 (TC)/TPP Nps。与 TC/TPP Nps 相比, GTC/TPP Nps 能更有效地促进炎症性肠病动物模型结肠中 siRNA 的分布。可以看出, 半乳糖基化的纳米颗粒负载 siRNA 可以更加有效地在基因水平上抑制炎症因子的产生, 而分泌细胞和特殊细胞上分布的多种糖类受体让糖基修饰的纳米颗粒成为一个有前景的载药系统。

1.4.2 黏附分子 炎症发生时, 细胞因子激活内皮细胞, 上调肠上皮表面黏附分子如 P-选择素、E-选择素、血管细胞黏附分子 (VCAM) -1、细胞间黏附分子 (ICAM) -1 的表达。而在白细胞表面, 参与滚动和介导锚定白细胞黏附的配体表达水平升高, 如 P-选择素糖蛋白配体-1 (PSGL-1)、整合素 $\alpha 4 \beta 7$ 等, 使白细胞与炎症上皮细胞表面过表达的黏附分子紧密结合^[32-34]。Peer 等^[35]制备了 $\beta 7$ 整合素靶向稳定纳米粒子 ($\beta 7$ I-tsNP), 通过 $\beta 7$ I-tsNP 包埋的 siRNA 靶向特定的白细胞亚群并沉默 Cyclin D1 (CyD1) 来治疗硫酸葡聚糖钠诱导的小鼠结肠炎。结果显示, $\beta 7$ I-tsNP 递送的 CyD1-siRNA 使肠道组织损伤程度急剧下降, 有效抑制了白细胞渗入结肠, 逆转了小鼠体质量下降和红细胞压积下降。同时在溃疡性结肠炎患者和结肠炎动物模型中, 转铁蛋白受体 (TfR) 和 CD98 在肠上皮细胞表面高表达, 因此 TfR 和 CD98 也可能是药物传递到结肠炎组织的候选靶向受体^[36-37]。

1.5 微生物依赖型递送系统

细菌作为一种非病毒手段, 可以将目的基因转移到哺乳动物细胞中^[38]。通过基因工程改造的益生菌传递各种分子来治疗动物模型结肠炎得到了广泛的研究。由于这种方法能在体内产生和释放大量蛋白质, 引起了一系列安全性问题。利用细菌表面的蛋白质作为纳米颗粒运送药物的停靠站成为一种新的策略, 且细菌和纳米颗粒同时运送到细胞内这一想法也得到了实践^[22]。单核增生李斯特菌是一

种能够导致人类和动物感染的食源性细菌，可以进入非吞噬细胞，一旦进入细胞，细菌载体被抗生素破坏，DNA 等遗传物质就能得到有效转移^[39]。Akin 等^[40]将链霉亲和素涂层聚苯乙烯纳米颗粒附着在单核增生李斯特菌表面，再将生物素化的绿色荧光蛋白质粒附着在纳米颗粒上剩余的链霉亲和素位点上。当与细胞一起孵育时，纳米颗粒和运载的细菌被细胞内化，目的基因被释放且在细胞中表达。这项研究印证了纳米颗粒联合微生物运送药物的可行性和安全性，也提示微生物依赖型递送系统有望成为治疗炎症性肠病的新型药物递送系统。

2 天然纳米颗粒

尽管合成纳米颗粒治疗炎症性肠病方面取得了一些前临床阶段的成功，但它们有两个普遍的局限性。首先，在临床应用前必须评估合成纳米颗粒中每种成分的潜在体内毒性；其次，其生产成本较高且规模有限。相比之下，天然来源的纳米颗粒更加安全经济，并且可能克服合成纳米颗粒的局限性。从哺乳动物细胞中分离的细胞外囊泡、可食用植物来源的纳米颗粒在治疗炎症性肠病方面显示出巨大的临床前景^[41-42]。

2.1 细胞外囊泡

细胞外囊泡是一种由细胞释放到细胞外基质的磷脂双分子层结构，参与细胞通讯、细胞迁移、血管新生和肿瘤细胞生长等过程，广泛地存在于各种体液中，并携带了一些重要的信号分子。根据不同的形态、来源，目前可将细胞外囊泡分为外泌体、微囊泡和凋亡小体 3 类。外泌体由胞内体向外分泌产生，微囊泡一般由细胞膜向外出芽产生，而凋亡小体是细胞发生凋亡后产生的比前两者直径更大的微米级颗粒。一些外泌体和微囊泡中富含蛋白质、mRNA 和非编码 RNA 亚群，本身具有天然的免疫调节作用，通过降低 NF- κ Bp65、TNF- α 、iNOS、COX-2、IL-1 β mRNA 和蛋白的水平以及上调 IL-10 的表达来治疗结肠炎^[43]。其次它们具有穿越生物屏障和天然趋化性等特点，使其作为药物递送载体成为可能。

2.2 植物源性纳米颗粒

研究表明，可食用植物如葡萄柚^[44]、生姜^[45]等来源的纳米颗粒中含有蛋白质、脂质和 miRNA，能够抵抗唾液、胃酸和肠道酶的水解，被肠道干细胞吸收，通过上调抗炎因子浓度、下调促炎因子浓度来减轻肠道炎症性损伤、促进愈合。这些纳米颗粒具

有生物相容性、可降解性以及广泛 pH 值范围内的稳定性，可以用于开发新型的天然无毒的口服给药系统。

3 结语

纳米颗粒广泛存在且种类庞杂，不同来源、成分的纳米颗粒可发挥不同的作用，纳米颗粒介导的不同策略的靶向给药系统在提高药物疗效、降低不良反应、提高患者服药依从性等方面具有广阔的前景。纳米颗粒与传统药物、生物制剂或基因治疗相结合，有望为炎症性肠病治疗带来革命性的新疗法。除了上述策略外，更多新的策略也正在被广泛研究。然而，合成纳米制剂的毒性、胃肠道复杂的生理环境、炎症性肠病患者胃肠道环境的变化等多种因素限制了纳米颗粒的研究，至今绝大部分研究仍处于动物模型甚至离体阶段，要将这些载药系统应用于临床，还有很长的路要走。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chang J T. Pathophysiology of inflammatory bowel diseases [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(28): 2652-2664.
- [2] Mak W Y, Zhao M, Ng S C, et al. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(77): 380-389.
- [3] Cazzato G, Colagrande A, Andriola V, et al. Histological hallmarks of mucosal healing in inflammatory bowel diseases in the era of monoclonal antibodies therapy: New insights and perspectives [J]. *Diagnostics* (Basel), 2021, 11(9): 1570.
- [4] Na S Y, Moon W. Perspectives on current and novel treatments for inflammatory bowel disease [J]. *Gut Liver*, 2019, 13(64): 604-616.
- [5] Bressler B, Yarur A, Silverberg M S, et al. Vedolizumab and anti-tumour necrosis factor α real-world outcomes in biologic-Naïve inflammatory bowel disease patients: Results from the EVOLVE Study [J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(78): 1694-1706.
- [6] Hanzel J, Ma C, Castele N V, et al. Vedolizumab and extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease [J]. *Drugs*, 2021, 81(79): 333-347.
- [7] Vermeire S, D'Haens G, Baert F, et al. Efficacy and safety of subcutaneous vedolizumab in patients with moderately to severely active crohn's disease: Results from the VISIBLE 2 randomised trial [J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(88): 27-38.
- [8] Nielsen O H, Ainsworth M A. Tumor necrosis factor

- inhibitors for inflammatory bowel disease [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(29): 754-762.
- [9] Giakoumettis D, Sgouros S. Nanotechnology in neurosurgery: A systematic review [J]. *Childs Nerv Syst*, 2021, 37(80): 1045-1054.
- [10] Zeeshan M, Ali H, Khan S, *et al.* Advances in orally-delivered pH-sensitive nanocarrier systems; An optimistic approach for the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Int J Pharm*, 2019, 558(21): 201-214.
- [11] Xiao B, Merlin D. Oral colon-specific therapeutic approaches toward treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2012, 9(33): 1393-1407.
- [12] Zhang M, Merlin D. Nanoparticle-based oral drug delivery systems targeting the colon for treatment of ulcerative colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(16): 1401-1415.
- [13] Samad N, Farooq S, Khaliq S, *et al.* Biosynthesis of silver nanoparticles from *Mukia maderaspatana* (L) and their biological activities [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2021, 34(81): 1837-1847.
- [14] Mandracchia D, Trapani A, Perteghella S, *et al.* pH-sensitive inulin-based nanomicelles for intestinal site-specific and controlled release of celecoxib [J]. *Carbohydr Polym*, 2018, 181(24): 570-578.
- [15] Nguyen M A, Wyatt H, Susser L, *et al.* Delivery of microRNAs by chitosan nanoparticles to functionally alter macrophage cholesterol efflux *in vitro* and *in vivo* [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(32): 6491-6505.
- [16] Lamprecht A, Ubrich N, Yamamoto H, *et al.* Biodegradable nanoparticles for targeted drug delivery in treatment of inflammatory bowel disease [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, 299(165): 775-781.
- [17] Zhang A, Meng K, Liu Y, *et al.* Absorption, distribution, metabolism, and excretion of nanocarriers *in vivo* and their influences [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2020, 284(51): 102261.
- [18] Rocha S, Lucas M, Ribeiro D, *et al.* Nano-based drug delivery systems used as vehicles to enhance polyphenols therapeutic effect for diabetes mellitus treatment [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 169(83): 105604.
- [19] Youshia J, Lamprecht A. Size-dependent nanoparticulate drug delivery in inflammatory bowel diseases [J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2016, 13(48): 281-294.
- [20] Vong L B, Tomita T, Yoshitomi T, *et al.* An orally administered redox nanoparticle that accumulates in the colonic mucosa and reduces colitis in mice [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 1027-36.e3.
- [21] Tang H, Xiang D, Wang F, *et al.* 5-ASA-loaded SiO₂ nanoparticles-a novel drug delivery system targeting therapy on ulcerative colitis in mice [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 15(34): 1117-1122.
- [22] Zhang S, Langer R, Traverso G. Nanoparticulate drug delivery systems targeting inflammation for treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Nano Today*, 2017, 16(18): 82-96.
- [23] Jubeh T T, Barenholz Y, Rubinstein A. Differential adhesion of normal and inflamed rat colonic mucosa by charged liposomes [J]. *Pharm Res*, 2004, 21(35): 447-453
- [24] Zhang L, Sang Y, Feng J, *et al.* Polysaccharide-based micro/nanocarriers for oral colon-targeted drug delivery [J]. *J Drug Target*, 2016, 24(20): 579-589.
- [25] Fallingborg J, Pedersen P, Jacobsen B A. Small intestinal transit time and intraluminal pH in ileocecal resected patients with Crohn's disease [J]. *Dig Dis Sci*, 1998, 43(36): 702-705.
- [26] Nugent S G, Kumar D, Rampton D S, *et al.* Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: Possible determinants and implications for therapy with aminosaliclates and other drugs [J]. *Gut*, 2001, 48(37): 571-577.
- [27] Wang L, Yu M, Yang H. Recent Progress in the diagnosis and precise nanocarrier-mediated therapy of inflammatory bowel disease [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14(87): 1701-1716.
- [28] Layunta E, Buey B, Mesonero J E, *et al.* Crosstalk between intestinal serotonergic system and pattern recognition receptors on the microbiota-gut-brain axis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12(82): 748254.
- [29] Clément F, Nougarede A, Combe S, *et al.* Therapeutic siRNAs targeting the JAK/STAT signalling pathway in inflammatory bowel diseases [J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(84): 286-300.
- [30] Niu L, Fang Y, Yao X, *et al.* TNF α activates MAPK and Jak-Stat pathways to promote mouse Müller cell proliferation [J]. *Exp Eye Res*, 2021, 202(86): 108353.
- [31] Zhang J, Tang C, Yin C. Galactosylated trimethyl chitosan-cysteine nanoparticles loaded with Map4k4 siRNA for targeting activated macrophages [J]. *Biomaterials*, 2013, 34(41): 3667-3677.
- [32] Palmela C, Chevarin C, Xu Z, *et al.* Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 2018, 67(59): 574-587.
- [33] West N R, Hegazy A N, Owens B M J, *et al.* Oncostatin M drives intestinal inflammation and predicts response to tumor necrosis factor-neutralizing therapy in patients with inflammatory bowel disease [J]. *Nat Med*, 2017, 23(60): 579-589.

- [34] Misselwitz B, Juillerat P, Sulz M C, *et al.* Emerging treatment options in inflammatory bowel disease: Janus kinases, stem cells, and more [J]. *Digestion*, 2020, 101 Suppl 1(61): 69-82.
- [35] Peer D, Park E J, Morishita Y, *et al.* Systemic leukocyte-directed siRNA delivery revealing cyclin D1 as an anti-inflammatory target [J]. *Science*, 2008, 319(23): 627-630.
- [36] Zhang M, Xiao B, Wang H, *et al.* Edible ginger-derived nano-lipids loaded with doxorubicin as a novel drug-delivery approach for colon cancer therapy [J]. *Mol Ther*, 2016, 24(44): 1783-1796.
- [37] Lim C J, Shen W C. Comparison of monomeric and oligomeric transferrin as potential carrier in oral delivery of protein drugs [J]. *J Control Release*, 2005, 106(45): 273-286.
- [38] Ahmed O B, Lage H. Bacteria-mediated delivery of RNAi effector molecules against viral HPV16-E7 eradicates oral squamous carcinoma cells (OSCC) via apoptosis [J]. *Cancer Gene Ther*, 2019, 26(62): 166-173.
- [39] Sauer J D, Herskovits A A, O'Riordan M X D. Metabolism of the gram-positive bacterial pathogen *Listeria monocytogenes* [J]. *Microbiol Spectr*, 2019, 7(4): 10.1128/microbiolspec.GPP3-0066-2019.
- [40] Akin D, Sturgis J, Ragheb K, *et al.* Bacteria-mediated delivery of nanoparticles and cargo into cells [J]. *Nat Nanotechnol*, 2007, 2(25): 441-449.
- [41] Zhang M, Viennois E, Xu C, *et al.* Plant derived edible nanoparticles as a new therapeutic approach against diseases [J]. *Tissue Barriers*, 2016, 4(158): e1134415.
- [42] Robbins P D, Dorronsoro A, Booker C N. Regulation of chronic inflammatory and immune processes by extracellular vesicles [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(159): 1173-1180.
- [43] Yang J, Liu X X, Fan H, *et al.* Extracellular vesicles derived from bone marrow mesenchymal stem cells protect against experimental colitis via attenuating colon inflammation, oxidative stress and apoptosis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(160): e0140551.
- [44] Wang B, Zhuang X, Deng Z B, *et al.* Targeted drug delivery to intestinal macrophages by bioactive nanovesicles released from grapefruit [J]. *Mol Ther*, 2014, 22(161): 522-534.
- [45] Shukla Y, Singh M. Cancer preventive properties of ginger: A brief review [J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45(162): 683-690.

[责任编辑 解学星]