

## Research progresses of micro/nanomotor systems in treatment of rheumatoid arthritis

CHEN Qiantong<sup>1</sup>, CAI Chengfeng<sup>1</sup>, LIN Yuqing<sup>1</sup>, LI Xiaochun<sup>1</sup>, WANG Yukai<sup>2</sup>, CHEN Shaoqi<sup>1\*</sup>

(1. Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515000, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Shantou Central Hospital, Shantou 515000, China)

**[Abstract]** Targeted therapy of rheumatoid arthritis (RA) faces many challenges. Under external fields driven or chemical driven, micro/nanomotor (MNM) can realize autonomously movement, hence significantly increasing drug accumulation and penetration in joint inflammatory sites, offering a novel approach for treating RA. Ultrasound can not only be used as the physical field driving MNM, but also as a real-time, convenient imaging tool in MNM related targeted therapy of RA. The research progresses of MNM systems based on different driving mechanisms for treating RA were reviewed in this article.

**[Keywords]** arthritis, rheumatoid; micro/nanomotor; molecular targeted therapy

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2026.03.029

## 微纳米马达系统用于治疗类风湿关节炎研究进展

陈茜彤<sup>1</sup>, 蔡程锋<sup>1</sup>, 林于晴<sup>1</sup>, 李小纯<sup>1</sup>, 王育凯<sup>2</sup>, 陈绍琦<sup>1\*</sup>

(1. 汕头大学医学院第一附属医院超声科, 广东 汕头 515000; 2. 汕头市中心医院风湿免疫科, 广东 汕头 515000)

**[摘要]** 靶向治疗类风湿关节炎(RA)面临诸多挑战。微纳米马达(MNM)受外场驱动或化学驱动而实现自主运动,可显著提升药物在关节炎部位的富集与穿透能力,为 RA 治疗提供了新的途径。超声不仅能作为驱动 MNM 的物理场,更是 MNM 相关 RA 治疗中的实时、便捷的成像工具。本文围绕不同驱动方式的 MNM 系统用于治疗 RA 研究进展进行综述。

**[关键词]** 关节炎, 类风湿; 微纳米马达; 分子靶向治疗

**[中图分类号]** R593.1; TB383 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2026)03-0462-04

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是以关节滑膜慢性炎症、血管翳形成及软骨/骨破坏为特征的自身免疫病<sup>[1]</sup>;近年来,相关治疗方案已从早期的非甾体抗炎药、糖皮质激素及传统合成用于改善病情的抗风湿药逐步发展为作用于特定致病靶点的生物制剂和靶向合成用于改善病情的抗风湿药,但存在全身给药导致病灶部位药物浓度有限、长期用药毒副作用显著以及感染风险增加等问题<sup>[2-3]</sup>,临床亟须兼具高效、高靶向性和安全性的新型治疗 RA 方案。

纳米医学的兴起为治疗 RA 提供了新的思路<sup>[4-5]</sup>。

纳米载体有助于改善传统药物稳定性差、溶解度低及生物利用度不足等缺陷,通过合理设计而实现向炎症部位靶向递送药物,可在提升疗效的同时减少毒副作用<sup>[6]</sup>。血管在 RA 炎症微环境下具有高渗透性,有利于纳米颗粒富集于关节;但滑液增多及淋巴回流紊乱使其难以在病灶内有效滞留而被淋巴系统快速清除,使得最终能在靶点发挥作用的药物占比有限<sup>[7-9]</sup>。微纳米马达(micro/nanomotor, MNM)是借助化学反应或外部能量场(如超声、磁场等)而实现自主运动与主动靶向的新型纳米技术,有望将药物更高效地递送至

**[基金项目]** 2024 年度广东省基础与应用基础研究基金(2024A1515220034)。

**[第一作者]** 陈茜彤(2001—),女,广东揭阳人,在读硕士。研究方向:超声驱动微纳米马达的生物医学应用研究。E-mail: qiantchen@163.com

**[通信作者]** 陈绍琦,汕头大学医学院第一附属医院超声科,515000。E-mail: 1036587183@qq.com

**[收稿日期]** 2025-10-20 **[修回日期]** 2026-01-05

传统纳米药物难以抵达或需要长时间滞留的病灶内部<sup>[10-14]</sup>;实时跟踪 MNM 在体内的递送和靶向是 MNM 体内应用的前提<sup>[15]</sup>。当前超声为观测 MNM 运动的主要方式,通过实时观测植入 MNM 后化学反应生成的气泡而追踪微型机器人自主运动<sup>[16]</sup>;以回波信号的强弱对应局部气泡量,有利于精准评估关节腔内炎症程度。本文围绕不同驱动方式的 MNM 系统用于治疗 RA 研究进展进行综述。

## 1 外场驱动 MNM

1.1 超声驱动 MNM 超声为稳定、无创且组织穿透力强的外部物理场,基于其压电、声流、空化等能量转换效应,在 MNM 操控领域具有关键作用<sup>[9,17]</sup>。JIANG 等<sup>[18]</sup>以溶剂热合成法制备的四方相钛酸钡超声驱动纳米机器人 (ultrasound-driven nanorobot, USNR) 具备良好压电性能,在  $1 \text{ W/cm}^2$  超声作用下可产生 35 mV 表面电位;将其与胶原混合制成可注射水凝胶注入血清转移性关节炎小鼠关节腔后,结合超声辐照产生可控电刺激,实现巨噬细胞重编程、修复 TREM2<sup>+</sup> 组织驻留巨噬细胞免疫屏障、逆转血管神经增生,进而有效缓解 RA 症状与病理损伤。LI 等<sup>[19]</sup>设计掺杂铁的二维压电纳米片 (Fe/BiOCl NSs),不仅能增加压电材料表面活性位点,还降低了其带隙与电子-空穴的分离能,显著提升了材料的压电性能;超声辐照下,Fe/BiOCl NSs 能更高效地实现电子-空穴分离,其产生的大量高还原性电子与异常线粒体产生的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 特异性结合并发生还原反应,致线粒体膜电位去极化、诱导线粒体自噬,可有效清除 ROS 重要来源之一、抑制炎症因子产生而达到治疗 RA 目的。

1.2 磁场驱动 MNM 磁驱动 MNM 借助磁性材料将外部磁场的能量转化为机械运动,凭借外部磁场对磁驱纳米材料的高效操控而达到体内靶向输送与自主运动及靶点局部磁热治疗的协同治疗策略。XIN 等<sup>[20]</sup>制备负载地塞米松的 PLGA/PLA 磁性微球并将其注入 RA 小鼠模型关节腔,在外部磁场作用下,微球聚集于病灶,被高浓度 ROS 触发后,其核心载体 PLGA 缓慢降解并释放药物,产生的热能可加速局部血液循环、提高药物吸收率;但磁性材料 (如  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) 可触发芬顿反应而产生过量 ROS (如  $\cdot\text{OH}$ )、造成组织损伤<sup>[21]</sup>。ZHAO 等<sup>[21]</sup>通过将解毒剂普鲁士蓝原位结合至  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米颗粒表面而合成的兼具磁驱动与 ROS 清除功能的纳米系统 ROS robots 能高效清除多种 ROS,且清除过程中产生的  $\text{O}_2$  能提供气泡推进力;

进一步利用气泡作为超声造影剂进行实时视觉导航,基于电磁驱动系统调节磁场参数而引导 MNM 抵达目标位置,用于关节炎动物模型已展现出显著抗炎效果和组织保护作用,为实现 RA 诊疗一体化及病理微环境调控提供了新的设计策略。

## 2 化学驱动 MNM

相比外场驱动 MNM,化学驱动型 MNM 的设计核心在于感知并利用病理性的化学环境,通过整合催化材料而将周围环境的化学能 (如特定底物的浓度梯度) 直接转化为机械能,实现无需外部设备介入的自主推进<sup>[13]</sup>。RA 微环境缺氧、pH 值低、ROS 和炎症因子水平高<sup>[22]</sup>。针对上述特点,研究人员设计了能利用过表达内源性物质 (如  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) 驱动的化学动力型 MNM,可将病理微环境中的有害物质转化为有益产物,展现出巨大临床应用潜力。

2.1  $\text{MnO}_2$  催化 MNM  $\text{MnO}_2$  纳米颗粒具有类过氧化氢酶活性,其分解  $\text{H}_2\text{O}_2$  而生成的  $\text{O}_2$  气泡可为 MNM 提供自推进力,促使其抵达病灶深处,且直接消耗  $\text{H}_2\text{O}_2$  有利于缓解局部氧化应激<sup>[23]</sup>。XU 等<sup>[24]</sup>提出的  $\text{MnO}_2$  催化 MNM 系统的自驱速度达  $4.3 \mu\text{m/s}$ ,不仅显著提升了组织穿透效率与清除 ROS 能力,且  $\text{O}_2$  微泡还可作为超声造影剂实现对 RA 炎症水平的无创显像;该团队进一步引入超声压电材料四方相钛酸钡而构成 Piezo- $\text{MnO}_2$  复合体系,其中超声可基于空化效应产生局部高温、高压与微流剪切力,直接为水分子分解提供能量,打破 O-H 键能壁垒,同时,超声压电效应可触发压电材料发生机械形变并产生定向内建电场,触发细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流而激活 TGF- $\beta$ 1 信号通路、诱导干细胞向软骨细胞分化、上调 COL2A1、ACAN 等软骨特异性基质表达,且能降低水分子分解活化能、引导氢基、羟基定向分离,其生成的  $\text{H}_2$  可特异性中和过氧亚硝酸盐、下调促炎因子表达、缓解滑膜炎,生成的  $\text{O}_2$  则有助于下调 HIF-1 $\alpha$  表达、协同改善关节缺氧微环境;同时,超声空化效应还能提升  $\text{MnO}_2$  催化活性、加速  $\text{H}_2\text{O}_2$  分解与马达自驱动效率,助力马达穿透软骨致密基质并延长关节内滞留时间。对关节炎动物模型应用 Piezo- $\text{MnO}_2$  MNM 联合超声干预后,实验组软骨表面较为光滑、基质染色相对均匀、结构较完整,接近于正常对照组<sup>[25]</sup>,表明该系统具有缓解关节炎和促进软骨再生的双重作用。

2.2 镁基 MNM 镁基 MNM 属自发反应型 MNM,抵达病灶的活性金属镁与局部微环境中的底物发生原位反应,同步生成  $\text{H}_2$  并实现自供给推进,反应结束后

自身结构降解,但对其反应副产物对机体的影响尚需进行全面评估<sup>[26]</sup>。XU 等<sup>[27]</sup>提出的镁-透明质酸 MNM 利用 PLGA 与透明质酸水凝胶组成不对称涂层结构,以调控镁与体液间的反应速率和方向,镁与水反应产生的 H<sub>2</sub> 能推动 MNM,其自驱速度达 40 μm/s;同时,作为治疗性气体分子,H<sub>2</sub> 能通过调制特定氧化应激信号通路而发挥抗炎和细胞保护作用;于超声引导下将其注入胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)大鼠模型后,反应生成的 H<sub>2</sub> 在局部形成微气泡,可显著增强超声成像对比度,实现实时可视化监测治疗过程和反馈疗效。这种将自主运动、气体治疗与超声成像监测融于一体的设计为实现 RA 诊疗一体化提供了富有前景的新策略。

**2.3 硒基 MNM** 硒为人体必需微量元素,具有优异的生物相容性与可代谢性<sup>[28]</sup>。硒纳米酶具有谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPx)样活性,能高效催化还原谷胱甘肽以清除过氧化物,维持机体的氧化还原平衡。良好的硒纳米酶通常具备较低的生物毒性和可接受的体内清除速率<sup>[29-30]</sup>,其催化稳定性通常优于天然 GPx,可为 RA 安全、长效抗氧化治疗提供理想平台。CHEN 等<sup>[31]</sup>设计的双驱动 Janus 硒 MNM 借助 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 产生 O<sub>2</sub> 而实现自主推进,以 Pickering 乳液法将钨纳米酶嵌入介孔硒中,并修饰三苯基膦(triphenylphosphine, TPP)以精准定位巨噬细胞线粒体,同步实现缓解缺氧和清除活性氧氮物质;体外实验<sup>[31]</sup>已证实该系统能改善细胞氧失衡、保护线粒体功能并抑制炎症因子释放;体内 CIA 小鼠模型实验结果显示其有助于纳米药物有效富集,可显著缓解炎症、保护软骨结构、抑制 RA 进展。这不仅为治疗 RA 提供了新型纳米平台,也为开发基于 ROS 驱动与代谢的靶向治疗策略提供了新的路径。

**2.4 生物酶驱动 MNM** 生物酶源于自然且催化反应条件温和,以之作为 MNM 核心驱动力通常具备良好的生物相容性,并能利用体内固有化学物质作为“燃料”,近年来备受关注<sup>[32]</sup>。RUIZ-GONZÁLEZ 等<sup>[8]</sup>开发一种由透明质酸酶和尿素酶组成的双群体酶驱动 MNM 系统,其中基于透明质酸酶的纳米材料(HyaNMs)被用于降解 RA 中异常积聚的透明质酸网络,降低局部基质黏稠度,基于尿素酶的纳米材料(UrNMs)利用关节滑液中的尿素反应产生反应产物梯度的自扩散机制实现自推进,二者协同可在液体中产生主动混合效应,从而增强大分子治疗药物的对流传输与组织渗透能力。实验证明,该系统能有效促进

不同尺寸的治疗分子分布于模拟 RA 环境,尽管此类“主动改造局部微环境以辅助主动递送”的策略仍处于概念验证的早期阶段,但其核心功能已在模拟流体和离体模型中获得初步验证。

### 3 小结与展望

MNM 具备出色自主运动能力,能高效利用 RA 炎症微环境、通过化学驱动或在外加超声、磁场等物理场驱动下实现主动靶向,用于辅助治疗 RA 潜力巨大。超声具有关键作用,不仅可作为无创、穿透性强的物理场而驱动 MNM,更是实时、便捷的成像工具,能通过监测 MNM 运动产生的微气泡而实现可视化导航治疗过程和间接评估局部微环境。

基于 MNM 治疗 RA 已在材料、设计、驱动机制及动物实验层面取得一定成果,但其临床转化仍面临一系列挑战。未来研究应重点关注以下方向:①驱动与成像的深度融合与创新,成像系统不仅可用于检测药物递送效果,其与驱动系统紧密联系、相辅相成,还能评估疗效<sup>[15]</sup>;②开发更高时空分辨率的超声技术,或与光声成像、MR 等多模态成像技术融合,使超声与 MNM 的结合向功能成像与引导治疗转化,以实现精准、实时、定量监测 MNM 在关节腔内的运动轨迹、局部反应效率及其引发的生理参数动态变化;③生物安全性是 MNM 临床转化的首要前提<sup>[33]</sup>,须严格考量组成材料的生物相容性与整体结构的可降解性;④应聚焦协同治疗设计 MNM,通过集成多种治疗模块(如抗氧化、免疫调节、破骨细胞抑制等)作用于多个靶点以提升整体疗效<sup>[31]</sup>。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:陈茜彤查阅文献、修改和修改文章;蔡程锋查阅文献、修改文章;林子晴和李小纯审阅文章;王育凯、陈绍琦指导、审阅文章、经费支持。

### [参考文献]

- [1] DI MATTEO A, BATHON J M, EMERY P. Rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2023,402(10416):2019-2033.
- [2] BROWN P, PRATT A G, HYRICH K L. Therapeutic advances in rheumatoid arthritis[J]. *BMJ*, 2024,384:e070856.
- [3] NASH P, KERSCHBAUMER A, DÖRNER T, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: A consensus statement[J]. *Ann Rheum Dis*, 2021,80(1):71-87.
- [4] LI H, GOU R, LIAO J, et al. Recent advances in nano-targeting drug delivery systems for rheumatoid arthritis treatment[J]. *Acta Materia Medica*, 2023,2(1):23-41.

- [5] ZHANG W, XU T, CHEN Y, et al. Advanced application of metal nanoparticles in the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Polyoxometalates*, 2025, 4(1):9140082.
- [6] WAHEED S, LI Z, ZHANG F, et al. Engineering nano-drug biointerface to overcome biological barriers toward precision drug delivery[J]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1):395.
- [7] HU C, MA J, CHEN X, et al. Microenvironment-driven transformable self-assembly nanoplateform enables spatiotemporal remodeling for rheumatoid arthritis therapy[J]. *Sci Adv*, 2025, 11(36):eadu5245.
- [8] RUIZ-GONZÁLEZ N, ESPORRÍN - UBIETO D, HORTELAO A C, et al. Swarms of enzyme-powered nanomotors enhance the diffusion of macromolecules in viscous media[J]. *Small*, 2024, 20(11):2309387.
- [9] HUANG S, LIU B, PENG F, et al. Micro/nanomotors actively penetrate physiological barriers: Basic nanoarchitectonics to practical application [J]. *Adv Mater*, 2025. doi: 10.1002/adma.202508865.
- [10] RUIZ-GONZÁLEZ N, ESPORRÍN-UBIETO D, KIM I D, et al. Micro- and nanomotors: Engineered tools for targeted and efficient biomedicine[J]. *ACS Nano*, 2025, 19(9):8411-8432.
- [11] ZHANG W, CHEN Y, LIU Q, et al. Emerging nanotherapeutics alleviating rheumatoid arthritis by readjusting the seeds and soils[J]. *J Control Release*, 2022, 345:851-879.
- [12] MA H, GUO Y, XU X, et al. Janus micro/nanomotors for enhanced disease treatment through their deep penetration capability[J]. *Acta Biomater*, 2025, 196:50-77.
- [13] PATIÑO PADIAL T, CHEN S, HORTELÃO A C, et al. Swarming intelligence in self-propelled micromotors and nanomotors[J]. *Nature Reviews Materials*, 2025, 10:947-963.
- [14] ZHENG J, HUANG R, LIN Z, et al. Nano/micromotors for cancer diagnosis and therapy: Innovative designs to improve biocompatibility[J]. *Pharmaceutics*, 2023, 16(1):44.
- [15] WREDE P, REMLOVA E, CHEN Y, et al. Synergistic integration of materials in medical microrobots for advanced imaging and actuation[J]. *Nature Reviews Materials*, 2025, 10(12): 888-906.
- [16] CAO M, SHENG R, SUN Y, et al. Delivering microrobots in the musculoskeletal system [J]. *Nano-Micro Lett*, 2024, 16(1):251.
- [17] ZHANG M, HU W, CAI C, et al. Advanced application of stimuli-responsive drug delivery system for inflammatory arthritis treatment[J]. *Mater Today Bio*, 2022, 14:100223.
- [18] JIANG L, WANG Y, LIU C, et al. Ultrasound-driven BaTiO<sub>3</sub> nanorobots patching immunologic barrier to cure chronic rheumatoid arthritis[J]. *Journal of Advanced Ceramics*, 2023, 12(5):1105-1117.
- [19] LI B, YANG C, GUO M, et al. Ultrasound-remote selected activation mitophagy for precise treatment of rheumatoid arthritis by two-dimensional piezoelectric nanosheets[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(1):621-635.
- [20] XIN J, JICHUN Z, YONGHAI S. Dexamethasone-loaded biodegradable magnetic microparticles for treatment of CFA-induced chronic pain in rats [J]. *Designed Monomers and Polymers*, 2022, 25(1):98-114.
- [21] ZHAO Y, XIONG H, LI Y, et al. Magnetically actuated reactive oxygen species scavenging nano-robots for targeted treatment[J]. *Advanced Intelligent Systems*, 2022, 4(7):2-13.
- [22] FENG Z, YANG Y, LIU X Z, et al. Application of cell therapy in rheumatoid arthritis: Focusing on the immunomodulatory strategies of mesenchymal stem cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 147:114017.
- [23] NAEEM S, NAEEM F, MUJTABA J, et al. Oxygen generation using catalytic nano/micromotors[J]. *Micromachines (Basel)*, 2021, 12(10), 1251.
- [24] XU C, JIANG Y, WANG H, et al. Arthritic microenvironment actuated nanomotors for active rheumatoid arthritis therapy[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(4):e2204881.
- [25] WANG H, XU C, QIN H, et al. Piezoelectric nanomotors for active cartilage regeneration of osteoarthritis via ultrasonic vibration and water splitting [J]. *Biomaterials*, 2026, 328:123898.
- [26] XIONG K, XU L, LIN J, et al. Mg-based micromotors with motion responsive to dual stimuli[J]. *Research (Wash D C)*, 2020, 2020:6213981.
- [27] XU C, WANG S, WANG H, et al. Magnesium-based micromotors as hydrogen generators for precise rheumatoid arthritis therapy[J]. *Nano Lett*, 2021, 21(5):1982-1991.
- [28] AVERY J C, HOFFMANN P R. Selenium, selenoproteins, and immunity[J]. *Nutrients*, 2018, 10(9):1203.
- [29] CHEN X, ZHU X, GONG Y, et al. Porous selenium nanozymes targeted scavenging ROS synchronize therapy local inflammation and sepsis injury [J]. *Applied Materials Today*, 2021, 22:100929.
- [30] CHEN X, YANG Y, MAI Q, et al. Pillar arene Se nanozyme therapeutic systems with dual drive power effectively penetrated mucus layer combined therapy acute lung injury [J]. *Biomaterials*, 2024, 304:122384.
- [31] CHEN X, YANG Y, CHEN J, et al. Dual-driven selenium Janus single-atom nanomotors for autonomous regulating mitochondrial oxygen imbalance to catalytic therapy of rheumatoid arthritis[J]. *Redox Biol*, 2025, 81:103574.
- [32] ZHAO J, WANG B, YAN M, et al. Progress in enzyme-powered micro/nanomotors in diagnostics and therapeutics[J]. *Bioactive Materials*, 2025, 46:555-568.
- [33] LI X, LIU Y, WU X, et al. Ultrasound meets nanomedicine: Towards disease treatment and medical imaging[J]. *Mikrochim Acta*, 2025, 192(4):215.