·综述·

金属有机骨架材料沸石咪唑酯骨架-8在药物递送系统中的研究进展

姚　宇,蔡梦如,覃柳莹,白　杰,张志勤,倪　健,尹兴斌
(北京中医药大学中药学院,北京 102488)

[摘要]　沸石咪唑酯骨架-8(zeolitic imidazolate framework-8,ZIF-8)是由锌离子和2-甲基咪唑组成的一种金属有机骨架材料,具有易合成、比表面积大、孔隙率高、pH敏感、热稳定性好及生物相容性好等特点,在气体吸附、催化、传感等方面应用广泛。近年来,ZIF-8作为药物载体的研究逐渐增多,在抗肿瘤药物、抗菌药物、降血糖药物等方面均有应用。本文对ZIF-8的合成方法及其在化学药物、天然药物、生物技术药物递送系统中的应用现状进行了综述,分析ZIF-8在不同种类药物递送系统中的优势及应用特点,以期为ZIF-8递送药物的进一步研究提供参考。

[关键词]　金属有机骨架材料;沸石咪唑酯骨架-8;药物递送系统
[中图分类号]　R943　　[文献标志码]　A　　[文章编号]　1003-3734(2021)18-1680-07

Advance in research of metal organic framework ZIF-8 in drug delivery system

YAO Yu, CAI Meng-ru, QIN Liu-ying, BAI Jie, ZHANG Zhi-qin, NI Jian, YIN Xing-bin
(*School of Chinese Materia Medica*, *Beijing University of Chinese Medicine*, *Beijing* 102488, *China*)

[**Abstract**]　Zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) is a metal organic framework composed of zinc ions and 2-methylimidazole (MIM). It exhibits unique advantages, such as easiness to synthesize, large surface area, high porosity, pH responsiveness, as well as excellent thermal stability and biocompatibility, due to all these properties, it is widely used in gas adsorption, catalysis and sensing. In recent years, research on ZIF-8 as a drug carrier has gradually increased, and it has been applied in anticancer drugs, antibacterial drugs, and hypoglycemic drugs, etc. This review focuses on the recent development of ZIF-8 synthesis methods and its application in chemical drugs, natural drugs, and biotechnology drug delivery systems, and analyzes the advantages and application characteristics of ZIF-8 in different types of drug delivery systems, in order to provide a reference for further research of ZIF-8 to deliver drugs.

[**Key words**]　metal organic framework; zeolite imidazolate framework-8; drug delivery systems

药物以有效浓度到达作用部位并与受体结合是产生药效的关键,药物溶解度差、性质不稳定、缺乏靶向性及无法有效摄取等是药物发挥疗效过程中存在的问题。药物递送系统能够在空间、时间及剂量上全面调控药物在生物体内的分布,是解决以上问题的重要手段,尤其是近年来蓬勃发展的纳米技术,为以纳米材料为载体的递药系统奠定了基础。金属有机骨架材料(metal-organic frameworks, MOFs)作为一类新型杂化多孔材料,由金属离子或离子簇为节点,以有机配体为框架自组装而成[1]。因具有组成多样、易于表面功能化、比表面积大、孔径可调、生物相容性好等优点[2],成为药物递送载体的后起之秀[3],同时也被广泛用于气体吸附[3]、传感[4]、生物成像[5]等领域。

沸石咪唑酯骨架材料(zeolitic imidazolate frameworks, ZIFs)是MOFs的一个亚类,由Co,Zn等二价金属离子和咪唑及其衍生物组装而成,可表示为M

[基金项目]　北京市自然科学基金资助项目(7202121);国家自然科学基金资助项目(81703715);中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(2020-JYB-ZDGG-046)

[作者简介]　姚宇,女,硕士研究生,主要从事药物缓控释制剂研究。E-mail: 20190935142@bucm.edu.cn。

[通讯作者]　倪健,男,教授,博士研究生导师,主要从事中药新剂型与新技术的研究。E-mail: njtcm@263.net。尹兴斌,男,副教授,硕士研究生导师,主要从事中药制剂新技术与药用纳米材料研究。联系电话:(010)53912123,E-mail: yxbtcm@163.com。

$(IM)_2$(IM 为咪唑及其衍生物,M 为四面体键合金属离子),其中 M-IM-M 的键角约为 145°,与铝硅酸盐沸石中的 Si-O-Si 键角类似(见图 1),因此可以形成不同的具有类沸石拓扑结构的金属有机骨架材料[6]。

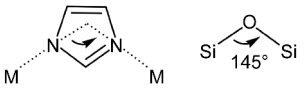
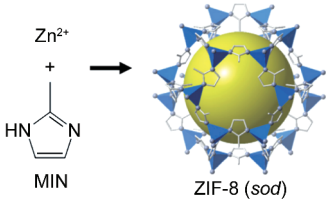


图 1 ZIFs 中金属-咪唑-金属(A)和铝硅酸盐沸石中 Si-O-Si(B)的键角

ZIF-8 是 ZIFs 材料中最具代表的一种,由 Zn^{2+} 与 2-甲基咪唑(MIM)组成,具有较大的比表面积(BET:1 630 $m^2 \cdot g^{-1}$)和优异的热稳定性(N_2 条件下 550 ℃不分解)[7-8],SOD 拓扑结构见图 2。通过 3.4 Å 的小孔形成笼径为 11.6 Å 的空腔,为药物的装载提供了空间,同时保护药物免受外环境的影响。ZIF-8 在药物载体领域具有非常广阔的应用前景,本文对 ZIF-8 的合成方法及其在药物递送系统中的应用进行综述,并对目前 ZIF-8 在递药过程中存在的机遇和挑战进行讨论与展望。



Zn:正四面体;N:圆球;C:连接点

图 2 ZIF-8 的 SOD 拓扑结构

1 ZIF-8 材料的合成方法

1.1 溶剂热法

溶剂热法是合成 ZIF-8 常用的方法,该方法以有机溶剂为反应介质,在一定的温度下金属离子与有机配体高度结晶形成 ZIF-8。Park 等[8]将 $Zn(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$ 和 2-甲基咪唑溶于二甲基甲酰胺(DMF)中,加热至 140 ℃并保持 24 h,首次合成了 ZIF-8。甲醇比 DMF 具有更小的动力学直径,更容易从孔网络中脱除。Cravillon 等[9]在室温条件下,以甲醇为溶剂,成功合成了平均粒径为 46 nm 的 ZIF-8,但比表面积较小,为 962 $m^2 \cdot g^{-1}$。溶剂热法是水溶性差的药物通过一步合成法制备 ZIF-8 载药粒子及先合成 ZIF-8 后载药的常用合成方法。

1.2 水热合成法

有机溶剂价格昂贵、易燃、对人体和环境有潜在危害性,相比之下以水为溶剂合成 ZIF-8 是一种环境友好型合成方法。但在水体系中合成纳米级 ZIF-8 需要大量的配体参与反应,Pan 等[10]以 Zn^{2+}:2-甲基咪唑:H_2O(摩尔比)为 1∶70∶1 238 的比例在室温条件下搅和成了平均粒径约为 85 nm 的 ZIF-8 纳米颗粒,当 2-甲基咪唑与 Zn^{2+} 的比例从 70 增加到 200 时,晶粒尺寸从 85 nm 减小到 50 nm。通过引入甲酸钠、三乙胺、多胺和正丁胺等去质子剂,可以有效减少 2-甲基咪唑的用量。以水为溶剂适用于水溶性药物通过一步合成法制备 ZIF-8 载药粒子。

1.3 超声法/声化学法

与传统能源(如电加热或微波)相比,超声(US)已被证明在简单性、缩短反应时间和能源效率方面具有优势,声化学是利用超声能量发展起来的一个化学分支[11]。Seoane 等[12]以 47 kHz,110 W 超声 4 h 合成了 ZIF-8,与常规结晶相比,超声促进了溶液中的成核过程,获得了尺寸分布较窄的晶体,但产率较低(2.9% ~5.6%),在使用烘箱进行合成的情况下,产率提高到 48.4%。通过加入去质子剂和调节 pH,可以提高声化学法制备 ZIF-8 的产率。

1.4 机械力化学法

机械力化学法可以在室温无溶剂的条件下进行,具有反应时间短、产率定量的优势。一般来说,有 3 种不同的机械力化学法用于制备 MOFs:整齐研磨(NG)、液体辅助研磨(LAG)、离子和液体辅助研磨(ILAG)[13]。ZnO 是机械力化学法中常用于制备 ZIF-8 的反应前体,水是唯一的副产物。Mahdiar 等[14]以 ZnO 为原料,采用液体辅助研磨法,加入少量甲醇研磨 8 h 后进行 180 ℃热处理,制得粒径约 80 nm 的 ZIF-8 纳米粒子,比表面积较大,为 1 885 $m^2 \cdot g^{-1}$,转化率几乎为 100%,为 ZIF-8 纳米颗粒的大规模生产提供了新方案。

1.5 其他合成方法

合成 ZIF-8 的方法多种多样,除以上介绍的方法外,还可通过加速老化法[15]、微混合器混合法[16]、反相微乳法[17]等合成 ZIF-8。不同方法合成的 ZIF-8 有不同的特点,锌源、反应物比例、溶剂介质、制备条件、活化方式等都会影响 ZIF-8 的形貌结构和产率,应根据 ZIF-8 的用途选择合适的合成方法,使其能满足无有毒溶剂残留、粒径、比表面积、孔隙率和产率等方面的要求。

2 ZIF-8 在药物递送系统(drug delivery system, DDS)中的应用

DDS 的目标是在恰当的时机将适量的药物递送到正确的位置,从而增加药物的利用效率,提高疗效,降低成本,减少不良反应。ZIF-8 载药后能够发挥缓释、靶向、微环境响应和保护等作用,是一种理想的药物载体,可对多种类型的药物进行递送,本文综述了 ZIF-8 对不同药物的递送研究,总结见图 3。

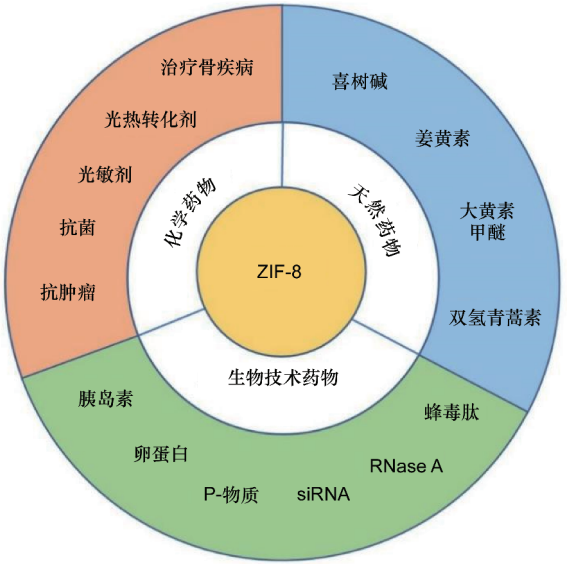


图 3 ZIF-8 在药物递送系统中的应用

2.1 ZIF-8 对化学药物的递送

2.1.1 ZIF-8 对抗肿瘤药物的递送 恶性肿瘤是威胁人类健康的常见疾病,抗肿瘤药物的靶向递送是降低药物毒副作用、提高药物疗效的重要手段。肿瘤微环境 pH 值一般为 5.5~6.0,低于血液和正常组织 pH 7.4[18]。ZIF-8 因咪唑的质子化,载药后能够在酸性条件下降解并释放药物,可作为天然 pH 响应性靶向药物载体,因此 ZIF-8 对抗肿瘤药物的递送研究大部分都集中在 pH 响应性方面。El-Bindary 等[19]将阿霉素(DOX)包载于 ZIF-8 中,载药量可达 20%,并且具有明显的 pH 响应性,在酸性介质(pH 5.0)中,DOX@ ZIF-8 的药物释放量是生理介质(pH 7.4)中的 2 倍,对肝癌和乳腺癌细胞的抑制效果优于游离的 DOX。纳米粒子的聚集沉降影响药物体系的稳定性,不利于给药,通过对 ZIF-8 进行表面改性能够提高纳米颗粒的分散性、胶体稳定性和生物相容性。Wang 等[20]证实了 DOX@ ZIF-8/PEG 纳米粒子晶体结构完整,团聚现象减少,同时保持了 pH 响应的药物释放特性。

在 ZIF-8 表面进行靶向配体修饰可以构建主动靶向递药系统,配体与肿瘤细胞表面过表达的靶向受体特异性结合能介导内吞作用并增加药物在细胞内的蓄积[21]。肿瘤细胞表面常见的过表达受体包括叶酸受体、核仁蛋白、CD44 等。ZIF-8 在核酸适配体 AS1411 的修饰下,能高选择性地与位于肿瘤细胞表面的核仁蛋白结合,实现细胞内环境响应性溶酶体逃逸和增强肿瘤治疗[22]。Jia 等[23]通过嵌入大量的石墨烯量子点对 AS1411 修饰的 ZIF-8 进行进一步改性后,赋予其较强的荧光特性,可作为肿瘤细胞靶向探针,见图 4。除了靶向配体的修饰,还可以采用肿瘤细胞膜修饰、细胞穿膜肽修饰等仿生法增强 ZIF-8 的肿瘤靶向性。

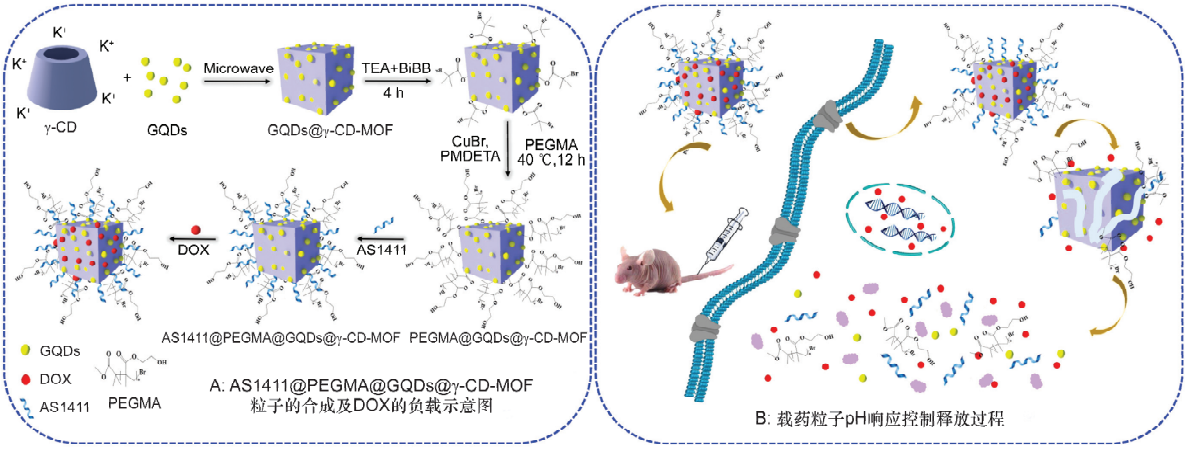


图 4 DOX@ AS1411@ PEGMA@ GQDs@ γ-CD-MOF 载药粒子的制备及释放过程[23]

2.1.2 ZIF-8 对抗菌药物的递送 ZIF-8 用于抗菌药物的递送也是研究热点之一,这归因于 Zn^{2+} 在 ZIF-8 降解过程中逐渐释放可以达到持久抗菌的效果,咪唑配体也能对抗菌产生积极作用,将其用于抗

菌药物的递送能实现协同抗菌效果。Soltani 等[24]研究表明,将庆大霉素包载于 ZIF-8 中是提高其抑菌活性的有效方法,相比于游离的庆大霉素,ZIF-8 包载后对金黄色葡萄球菌的抑菌环从 11 nm 增加到 19 mm,对大肠杆菌的抑菌环从 7 nm 增加到 14 mm。靶向配体的修饰也可以运用到 ZIF-8 包载抗菌药物中,Liu 等[25]报道了透明质酸偶联的载万古霉素 ZIF-8 纳米粒子,经炎症部位高表达的 CD44 介导很容易被巨噬细胞摄取,并在内体/溶酶体的酸性条件下崩解,从而高效地清除耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),为克服抗生素耐药性提供了新策略。

临床上抗菌药物的常规给药途径主要包括口服、鼻腔、皮肤、肺动脉或静脉注射,用于皮肤给药时固体粉末形态的 ZIF-8 难以完全接触皮肤表面发挥杀菌作用,在实际运用中受到一定的限制,通过添加赋形剂将 ZIF-8 制备成抗菌敷料可以解决这一问题[26]。将海藻酸钠加入包载尼氟酸(NIF)和四环素的 ZIF-8 粒子中,将其开发成用于预防和治疗伤口感染的复合水凝胶。在酸性条件下,Zn^{2+} 和四环素被缓慢释放发挥抑菌作用,NIF 发挥抗炎作用,海藻酸钠吸收组织渗出物并促进伤口愈合。

2.1.3 ZIF-8 对治疗骨疾病化学药物的递送 锌作为骨骼中必需的微量元素,是骨重建的重要介质。纳米 ZIF-8 不仅可以促进碱性磷酸酶(ALP)活性、细胞外基质矿化胶原(COL)的分泌,还能诱导成骨因子表达的上调,包载治疗骨疾病化学药物也是 ZIF-8 发挥药物协同治疗作用的途径之一。Cheng 等[27]以 ZIF-8 为利塞膦酸钠(RIS)的载体,赋予了 RIS 最大限度提高成骨细胞分化的能力,用于骨缺损的局部治疗。骨骼富含羟基磷灰石,含胺的阿仑膦酸盐(Aln)可作为其靶向配体。Wang 等[28]通过明胶偶联阿仑膦酸盐构建了 ZIF-8 靶向递药系统,粒径控制在纳米范围(238 nm),能被成骨细胞有效内化,可选择性地将药物输送到骨中。

2.1.4 ZIF-8 对光敏剂的递送 光动力疗法(photodynamic therapy,PDT)是一种临床认可的恶性肿瘤微创治疗方法。在给予光敏剂后,采用特定波长的光进行照射,可产生活性氧(ROS)如单线态氧($^1O_2$),从而迅速引起显著毒性,导致细胞死亡[29]。但大多数光敏剂由于疏水性而容易在水溶液中自聚集,将会导致荧光成像的快速淬灭,Xu 等[30]通过构建锌酞菁 ZnPc@ ZIF-8 纳米粒子解决这一问题,提高了 ZnPc 在去离子水中的分散性。拓宽 ZIF-8 纳米粒子的应用范围,可以开发有效、安全的肿瘤治疗方法,Qin 等[31]将 Si-Gd 纳米粒子(赋予荧光和磁共振性质)及 Ce6,DOX,ZIF-8,HOOC-PDMAEMA-SH(增强 pH 响应作用)和 PEG-FA(靶向修饰)集成到一个纳米平台上,通过 FL/MRI 成像证实了 ZIF-8 复合材料的肿瘤靶向性能,对荷瘤小鼠的肿瘤体积有明显的缩小作用,显示出优异的化学-光动力联合治疗恶性肿瘤的效果。

ROS 如单线态氧的产生是高水平细胞毒性的关键,直接影响 PDT 的疗效。然而,肿瘤细胞的快速增殖导致实体瘤缺氧,是 PDT 治疗过程中面临的问题之一,科研人员致力于研究在进行 PDT 治疗时如何改善肿瘤部位缺氧问题。Ma 等[32]将金纳米粒子嵌入 ZIF-8 表面,可以使其发挥类似过氧化氢酶(CAT)的作用,能催化肿瘤部位过量的 H_2O_2 产生 O_2,进而促进 $^1O_2$ 的产生,减轻肿瘤缺氧和增强 PDT。牛血清白蛋白(BSA)-MnO_2 纳米粒子同样具有类似 CAT 的活性,将其负载到 ZIF-8 表面,在 H_2O_2 的酸性溶液中具有自给 O_2 的能力,能大大提高 Ce6@ ZIF-8 递药粒子的 PDT 效果。此外,MnO_2 纳米颗粒在酸性溶液中与 H_2O_2 反应生成 Mn^{2+},使该系统具有磁共振成像造影剂的能力[33]。

2.1.5 ZIF-8 对光热转换剂的递送 光热疗法(photothermal therapy,PTT)是采用光热转换剂(PTA)在光照射下产生热量,诱导局部热疗杀死肿瘤细胞的一种方法。常用的 PTA 包括有机染料、碳纳米材料、无机半导体材料、贵金属材料等[34]。ZIF-8 作为 Cy,ICG,Au,GQDs 等光热转换剂的载体研究已被广泛报道[35-39],证实了 ZIF-8 在改善光热转化剂溶解度、选择性、稳定性等方面的卓越表现,载药粒子具有较强的近红外吸收和较高的光热转换效率,在体内外均具有优异的近红外成像能力,有望成为肿瘤治疗纳米医学的一个有前途的平台。多种治疗手段相结合,可以突破单一模式治疗的局限性,达到更好的疗效。

2.2 ZIF-8 对天然药物活性成分的递送

基于 ZIF-8 的 pH 响应性,具有抗肿瘤、抗炎、抗菌作用的天然活性成分常用于与 ZIF-8 构建递药系统,在实现 pH 响应性靶向递药的同时,可以改善天然活性成分疏水性并促进内吞作用。

喜树碱(CPT)是一种喹诺酮类生物碱,可通过抑制 DNA 拓扑异构酶Ⅰ诱导细胞凋亡。Zhuang 等[40]报道了粒径为 70 nm 的 CPT@ ZIF-8 能促进 CPT 在细胞内的摄取,诱导细胞凋亡,但载药量较

低,仅为 2wt%。在此基础上,Dong 等[41]以 RGD 为靶向配体进行 ZIF-8 修饰,构建了具有主动靶向和 pH 响应性的新型疏水药物递送粒子,载药量增加为 15%,对 HeLa 细胞有明显靶向性。Zheng 等[42]证实了姜黄素(CCM)负载到 ZIF-8 后对 HeLa 细胞的抑制效率高于游离 CCM。这种增强的细胞毒性可以归因于 HeLa 细胞对 CCM@ZIF-8 的有效内吞作用,载药粒子粒径在 100 nm 左右。将 CCM 制备成创伤抗菌面敷料是增加其给药方式的途径之一,这一递药系统的构建依赖于 ZIF-8 作为控制药物释放的载体和适宜基质的加入。Ghaee 等[43]设计了包载 CCM 的 ZIF-8 聚己内酯/亲水性表面修饰高分子(PCL/LSMM)复合纳米纤维,作为伤口愈合敷料,能增强成纤维细胞的黏附能力。除喜树碱和姜黄素外,ZIF-8 还用于包载大黄素甲醚(PHY)以增强其抗菌活性,显示出明显的 pH 响应性[44]。将 ZIF-8 作为双氢青蒿素和亚铁离子的载体,并进行肿瘤细胞仿生化修饰,可协同发挥抑制肿瘤的作用,主动靶向 HepG2 细胞,具有较强的抗肿瘤活性,在 HepG2 皮下肿瘤模型中,肿瘤生长减少了 90.8%[45]。

2.3 ZIF-8 对生物技术药物的递送

生物技术药物因其高度的特异性和优异的疗效在制药行业中受到广泛关注,但生物技术药物在各种环境应激源作用下结构容易被破坏从而失去生物活性,具有结构保护作用的纳米材料常用于此类药物的递送。

经 ZIF-8 包载后的胰岛素在高温、有机溶剂和机械搅拌的作用下仍能保持其结构和生物活性[46]。将胰岛素和葡萄糖氧化酶(GOx)包载到 ZIF-8 中,GOx 催化葡萄糖生成葡萄糖酸,降低微环境 pH,ZIF-8 随之降解,提高了胰岛素的释放速率,单次皮下注射后可长期维持 T1D 小鼠的血糖平衡,且无低血糖风险[47]。微针透皮给药突破了传统给药方式,无痛葡萄糖介导的胰岛素透皮给药在糖尿病治疗方面显示出巨大潜力。Yang 等[48]巧妙地设计了胰岛素和 GOx 负载并掺杂钴的 ZIF-8 刺激响应型微针,能够实现安全无毒高效的胰岛素无痛给药。

ZIF-8 作为核酸的载体可以保护核酸不被酶水解,促进细胞内吞并实现有效的转染。siRNA 通过沉默多药耐药相关基因的表达来对抗肿瘤耐药性,将 ZIF-8 包覆于羧基化介孔二氧化硅(MSN-COOH)表面,作为 B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2) siRNA 和 Dox 的载体,可有效保护 siRNA 活性,通过化疗和基因治疗相结合的方式显著提高抗肿瘤疗效[49]。ZIF-8 在疫苗方面也显示出良好的前景,将卵蛋白(OVA)包载于 ZIF-8 中,并用胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤寡核苷酸(CpG ODNs)进行 ZIF-8 包覆,提高纳米粒子的生物相容性和免疫原性,不仅可以增强全身免疫应答,还可以诱导免疫记忆应答[50]。多功能 PDA-siRNA-ZIF-8(PSZ)纳米粒子用于基因治疗和 PA/IR 成像介导的 PTT 见图 5。

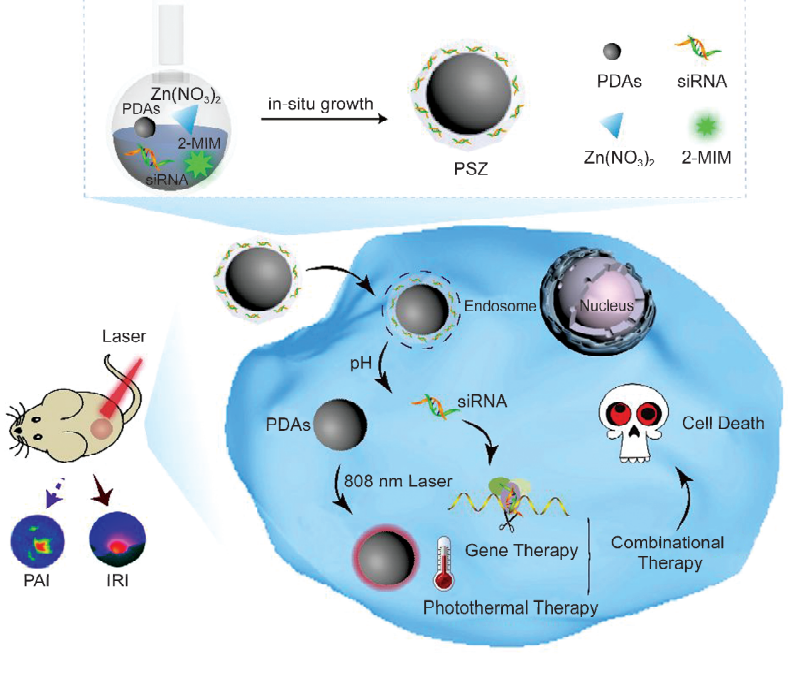


图 5 多功能 PDA-siRNA-ZIF-8(PSZ)纳米粒子用于基因治疗和 PA/IR 成像介导的 PTT[51]

ZIF-8 为基因疗法与光疗相结合的实现创造了机会,可以减少基因药物不必要的降解和泄露,在肿瘤微环境条件下药物释放发挥治疗作用,推动了更智能的诊断和治疗策略的发展。Feng 等[51]报道了聚多巴胺(PDAS)-siRNA-ZIF-8 纳米递药粒子,可以保护 siRNA 在血液循环过程中不被酶降解,808 nm 激光照射后,5 min 内肿瘤部位温度高达 45 ℃,协同治疗下 HeLa 细胞凋亡率可提高到 22.78%,能抑制荷瘤小鼠体内肿瘤的增长。

3 总结与展望

ZIF-8 因具有 pH 敏感性、比表面积大、表面易修饰以及空间骨架保护等优点,在递药系统的构建中具有潜在优势,对药物的递送研究主要集中在抗肿瘤药物、抗菌药物、抗炎药物、生物大分子药物和基因药物方面。为了提高稳定性、实现精准给药和多功能应用,常采用长循环修饰、靶向修饰、荧光修饰等技术手段;为了最大限度地发挥疗效,把多种治疗方法相结合是常采用的研究策略,如化疗-光疗一体化、基因治疗-化疗一体化、基因治疗-光疗一体化等。但目前的研究还处于基础阶段,还有一些问题值得我们思考和解决,如药用载体 ZIF-8 的制备和评价缺乏标准。ZIF-8 的合成方法多样,但目前还没有作为药物载体 ZIF-8 的统一的合成方法和评价指标,不同合成方法制备出的 ZIF-8 结构和性质不完全一致,粒子的大小和表面性质是影响药物递送的主要因素。探索出可行性好、重现性高、适合不同性质药物、不同载药方法的一系列 ZIF-8 制备方法对 ZIF-8 递药系统构建的基础研究具有重要的指导意义。

载药粒子的安全性是最不容忽视的问题。ZIF-8 载药粒子的体内生物降解机制和代谢产物、药动学研究有待进一步完善,需要通过科学的手段逐步解决,改善 ZIF-8 的生物相容性而不影响其载药释药能力、填补代谢研究的空白等可以成为研究者们科研的出发点,我们相信 ZIF-8 能在药物递送系统中发挥更大潜力,为解决人类健康问题贡献力量。

[参 考 文 献]

[1] ZHOU HC, ZHOU HC, LONG JR, *et al*. Introduction to metal-organic frameworks[J]. *Chem Rev*, 2012, 112(2): 673 - 674.

[2] YANG J, YANG YW. Metal-organic frameworks for biomedical applications[J]. *Small*, 2020, 16(10): e1906846.

[3] YOO DK, YOON TU, BAE YS, *et al*. Metal-organic framework MIL-101 loaded with polymethacrylamide with or without further reduction: effective and selective CO2 adsorption with amino or amide functionality[J]. *Chem Eng J*, 2020, 380: 122496.

[4] WU S, MIN H, SHI W, *et al*. Multicenter metal-organic framework-based ratiometric fluorescent sensors[J]. *Adv Mater*, 2020, 32(3): e1805871.

[5] ROBISON L, ZHANG L, DROUT RJ, *et al*. A bismuth metal-organic framework as a contrast agent for X-ray computed tomography[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2019, 2(3): 1197 - 1203.

[6] HAYASHI H, CÔTÉ AP, FURUKAWA H, *et al*. Zeolite A imidazolate frameworks[J]. *Nat Mater*, 2007, 6(7): 501 - 506.

[7] BANERJEE R, PHAN A, WANG B, *et al*. High-throughput synthesis of zeolitic imidazolate frameworks and application to CO2 capture[J]. *Science*, 2008, 319(5865): 939 - 943.

[8] PARK KS, NI Z, CÔTÉ AP, *et al*. Exceptional chemical and thermal stability of zeolitic imidazolate frameworks[J]. *PNAS*, 2006, 103(27): 10186 - 10191.

[9] CRAVILLON J, MÜNZER S, LOHMEIER SJ, *et al*. Rapid room-temperature synthesis and characterization of nanocrystals of a prototypical zeolitic imidazolate framework[J]. *Chem Mater*, 2009, 21(8): 1410 - 1412.

[10] PAN YC, LIU YY, ZENG GF, *et al*. Rapid synthesis of zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) nanocrystals in an aqueous system[J]. *Chem Commun*, 2011, 47(7): 2071.

[11] VAITSIS C, SOURKOUNI G, ARGIRUSIS C. Metal organic frameworks (MOFs) and ultrasound: a review[J]. *Ultrason Sonochem*, 2019, 52: 106 - 119.

[12] SEOANE B, ZAMARO JM, TELLEZ C, *et al*. Sonocrystallization of zeolitic imidazolate frameworks (ZIF-7, ZIF-8, ZIF-11 and ZIF-20)[J]. *Cryst Eng Comm*, 2012, 14(9): 3103.

[13] CHEN D, ZHAO JH, ZHANG PF, *et al*. Mechanochemical synthesis of metal-organic frameworks[J]. *Polyhedron*, 2019, 162: 59 - 64.

[14] TAHERI M, BERNARDO ID, LOWE A, *et al*. Green full conversion of ZnO nanopowders to well-dispersed zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) nanopowders via a stoichiometric mechanochemical reaction for fast dye adsorption[J]. *Cryst Growth Des*, 2020, 20(4): 2761 - 2773.

[15] MOTTILLO C, LU YN, PHAM MH, *et al*. Mineral neogenesis as an inspiration for mild, solvent-free synthesis of bulk microporous metal-organic frameworks from metal (Zn, Co) oxides[J]. *Green Chem*, 2013, 15(8): 2121.

[16] YAMAMOTO D, MAKI T, WATANABE S, *et al*. Synthesis and adsorption properties of ZIF-8 nanoparticles using a micromixer[J]. *Chem Eng J*, 2013, 227(1): 145 - 150.

[17] SUN WZ, ZHAI XS, ZHAO L. Synthesis of ZIF-8 and ZIF-67 nanocrystals with well-controllable size distribution through reverse microemulsions[J]. *Chem Eng J*, 2016, 289: 59 - 64.

[18] SUN CY, QIN C, WANG XL, *et al*. Zeolitic Imidazolate framework-8 as efficient pH-sensitive drug delivery vehicle[J]. *Dalton Trans*, 2012, 41(23): 6906 - 6909.

[19] EL-BINDARY AA, TOSON EA, SHOUEIR KR, *et al*. Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery: Synthesis, characterization, antioxidant, anticancer, antibacterial and molecular docking investigation[J]. *Appl Organomet Chem*, 2020, 34(9): e5905.

[20] WANG HH, LI T, LI JW, *et al*. One-pot synthesis of poly(ethylene glycol) modified zeolitic imidazolate framework-8 nanoparticles: Size control, surface modification and drug encapsulation[J]. *Colloid Surface A*, 2019, 568: 224 - 230.

[21] LIU JH, TANG MH, ZHOU YH, *et al*. A siramesine-loaded metal organic framework nanoplatform for overcoming multidrug resistance with efficient cancer cell targeting[J]. *RSC Adv*, 2020, 10(12): 6919 - 6926.

[22] DONG K, WANG ZZ, ZHANG Y, *et al*. Metal-organic framework-based nanoplatform for intracellular environment-responsive endo/lysosomal escape and enhanced cancer therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(38): 31998 - 32005.

[23] JIA Q, LI Z, GUO C, *et al*. A γ-cyclodextrin-based metal-or-

ganic framework embedded with graphene quantum dots and modified with PEGMA via SI-ATRP for anticancer drug delivery and therapy[J]. *Nanoscale*, 2019, 11(43): 20956 – 20967.
[24] SOLTANI B, NABIPOUR H, NASAB NA. Efficient storage of gentamicin in nanoscale zeolitic imidazolate framework-8 nanocarrier for pH-responsive drug release[J]. *J Inorg Organomet P*, 2018, 28(3): 1090 – 1097.
[25] LIU Y, LI Z, ZOU S, *et al*. Hyaluronic acid-coated ZIF-8 for the treatment of pneumonia caused by methicillin-resistant Staphylococcus aureus[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 155: 103 – 109.
[26] LUO D, WANG CJ, TONG Y, *et al*. An NIF-doped ZIF-8 hybrid membrane for continuous antimicrobial treatment[J]. *RSC Adv*, 2020, 10(13): 7360 – 7367.
[27] CHENG XT, ZHU Z, LIU YH, *et al*. Zeolitic imidazolate framework-8 encapsulating risedronate synergistically enhances osteogenic and antiresorptive properties for bone regeneration[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2020, 6(4): 2186 – 2197.
[28] WANG XL, MIAO DD, LIANG XY, *et al*. Nanocapsules engineered from polyhedral ZIF-8 templates for bone-targeted hydrophobic drug delivery[J]. *Biomater Sci*, 2017, 5(4): 658 – 662.
[29] AGOSTINIS P, BERG K, CENGEL KA, *et al*. Photodynamic therapy of cancer: an update[J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61(4): 250 – 281.
[30] XU DD, YOU YQ, ZENG FY, *et al*. Disassembly of Hydrophobic Photosensitizer by Biodegradable Zeolitic Imidazolate Framework-8 for Photodynamic Cancer Therapy[J]. *Acs Appl Mater Inter*, 2018, 10(18): 15517 – 15523.
[31] QIN YT, PENG H, HE XW, *et al*. pH-responsive polymer-stabilized ZIF-8 nanocomposites for fluorescence and magnetic resonance dual-modal imaging-guided chemo-/photodynamic combinational cancer therapy[J]. *Acs Appl Mater Inter*, 2019, 11(37): 34268 – 34281.
[32] MA YC, ZHU YH, TANG XF, *et al*. Au nanoparticles with enzyme-mimicking activity-ornamented ZIF-8 for highly efficient photodynamic therapy[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(7): 2740 – 2748.
[33] SUN QQ, BI HT, WANG Z, *et al*. O2-generating metal-organic framework-based hydrophobic photosensitizer delivery system for enhanced photodynamic therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(40): 36347 – 36358.
[34] DENG XR, LIANG S, CAI XC, *et al*. Yolk-shell structured Au Nanostar@ Metal-organic framework for synergistic chemo-photothermal therapy in the second near-infrared window[J]. *Nano Lett*, 2019, 19(10): 6772 – 6780.
[35] LI YW, XU N, ZHOU JL, *et al*. Facile synthesis of a metal-organic framework nanocarrier for NIR imaging-guided photothermal therapy[J]. *Biomater Sci-Uk*, 2018, 6(11): 2918 – 2924.
[36] WANG TZ, LI SQ, ZOU Z, *et al*. A zeolitic imidazolate framework-8-based indocyanine green theranostic agent for infrared fluorescence imaging and photothermal therapy[J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(23): 3914 – 3921.
[37] YANG X, LI LL, HE DG, *et al*. A metal-organic framework based nanocomposite with co-encapsulation of Pd@ Au nanoparticles and doxorubicin for pH- and NIR-triggered synergistic chemo-photothermal treatment of cancer cells[J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5(24): 4648 – 4659.
[38] ZHANG HP, ZHANG Q, LIU CS, *et al*. Preparation of a one-dimensional nanorod/metal organic framework janus nanoplatform via side-specific growth for synergistic cancer therapy[J]. *Biomater Sci*, 2019, 7(4): 1696 – 1704.
[39] TIAN Z, YAO X, MA K, *et al*. Metal-organic framework/graphene quantum dot nanoparticles used for synergistic chemo- and photothermal therapy[J]. *Acs Omega*, 2017, 2(3): 1249 – 1258.
[40] ZHUANG J, KUO CH, CHOU LY, *et al*. Optimized metal-organic-framework nanospheres for drug delivery: evaluation of small-molecule encapsulation[J]. *Acs Nano*, 2014, 8(3): 2812 – 2819.
[41] DONG K, ZHANG Y, ZHANG L, *et al*. Facile preparation of metal-organic frameworks-based hydrophobic anticancer drug delivery nanoplatform for targeted and enhanced cancer treatment [J]. *Talanta*, 2019, 194: 703 – 708.
[42] ZHENG M, LIU S, GUAN XG, *et al*. One-step synthesis of nanoscale zeolitic imidazolate frameworks with high curcumin loading for treatment of cervical cancer[J]. *Acs Appl Mater Inter*, 2015, 7(40): 22181 – 22187.
[43] GHAEE A, KARIMI M, LOTFI-SARVESTANI M, *et al*. Preparation of hydrophilic polycaprolactone/modified ZIF-8 nanofibers as a wound dressing using hydrophilic surface modifying macromolecules[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2019, 103: 109767.
[44] SOOMRO NA, WU Q, AMUR SA, *et al*. Natural drug physcion encapsulated zeolitic imidazolate framework, and their application as antimicrobial agent[J]. *Colloid Surface B*, 2019, 182: 110364.
[45] XIAO YS, HUANG W, ZHU DM, *et al*. Cancer cell membrane-camouflaged MOF nanoparticles for a potent dihydroartemisinin-based hepatocellular carcinoma therapy[J]. *Rsc Adv*, 2020, 10(12): 7194 – 7205.
[46] WANG C, SUDLOW G, WANG Z, *et al*. Metal-organic framework encapsulation preserves the bioactivity of protein therapeutics[J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, 7(22): e1800950.
[47] ZHANG C, HONG S, LIU MD, *et al*. pH-sensitive MOF integrated with glucose oxidase for glucose-responsive insulin delivery [J]. *J Control Release*, 2020, 320: 159 – 167.
[48] YANG XX, FENG PF, CAO J, *et al*. Composition-engineered metal-organic framework-based microneedles for glucose-mediated transdermal insulin delivery[J]. *Acs Appl Mater Inter*, 2020, 12(12): 13613 – 13621.
[49] PAN QS, PAN QS, CHEN TT, *et al*. In situ synthesis of ultrathin ZIF-8 film-coated MSNs for codelivering bcl 2 siRNA and doxorubicin to enhance chemotherapeutic efficacy in drug-resistant cancer cells[J]. *Acs Appl Mater Inter*, 2018, 10(39): 33070 – 33077.
[50] ZHANG Y, WANG FM, JU EG, *et al*. Metal-organic-framework-based vaccine platforms for enhanced systemic immune and memory response[J]. *Adv Funct Mater*, 2016, 26(35): 6454 – 6461.
[51] FENG J, YU WQ, XU Z, *et al*. Multifunctional siRNA-laden hybrid nanoplatform for noninvasive PA/IR dual-modal imaging-guided enhanced photogenetherapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(20): 22613 – 22623.

编辑:刘卓越/接受日期:2021 – 03 – 24