共价有机框架材料在药物递送领域的应用研究进展

刘际芳[1]，梁旭华[2,3]*，孔令妍[1]，程 敏[2,3]，付爱根[1]

（1. 西北大学生命科学学院，陕西西安 710069；2. 商洛学院生物医药与食品工程学院，陕西商洛 726000；
3. 陕西秦岭特色生物资源产业技术研究院，陕西商洛 726000）

摘要：共价有机框架（COF）凭借高比表面积、均匀且可调的孔径以及易于修饰和功能化等特性，在药物递送领域备受瞩目。文章介绍了 COF 的制备方法，涵盖模板介导的共沉淀法、一锅合成法和原位掺杂法；并且阐述了其结构设计，包括智能刺激响应性分子设计和表面修饰等内容。此外，文章还概述了 COF 在抗肿瘤、抗菌及抗炎药物递送中的应用，旨在为基于 COF 的药物递送系统的快速发展提供启发性见解。

关键词：共价有机框架；纳米技术；药物递送系统；特征设计；研究进展

中图分类号：R944.9 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255(2024)11-1477-08

引用：刘际芳，梁旭华，孔令妍，等．共价有机框架材料在药物递送领域的应用研究进展［J］．中国医药工业杂志，2024, 55(11)：1477-1484．DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.11.003

Research Progress on Applications of Covalent Organic Framework Materials in the Field of Drug Delivery

LIU Jifang[1], LIANG Xuhua[2,3]*, KONG Lingyan[1], CHENG Min[2,3], FU Aigen[1]

(*1. College of Life Sciences, Northwest University, Xi'an 710069; 2. College of Biology Pharmacy and Food Engineering, Shangluo University, Shangluo 726000; 3. Shaanxi Qinling Industrial Technology Research Institute of Special Biological Resources, Shangluo 726000*)

ABSTRACT: Covalent organic frameworks (COFs) have attracted great attention in the field of drug delivery due to their characteristics such as high specific surface area, uniform and adjustable pore size, and facile modification and functionalization. This review introduces the preparation methods of COFs, including template-mediated coprecipitation method, one-pot synthesis method and *in situ* doping method. More over, this review elaborates the structural design of COFs, including intelligent stimuli-responsive molecular design and surface modification. In addition, this review also outlines the applications of COFs in the field of delivery of antineoplastic, antibacterial and anti-inflammatory drugs, aiming to provide insightful perspectives to facilitate the rapid development of COFs-based drug delivery systems.

Key Words: covalent organic framework; nanotechnology; drug delivery system; feature design; research progress

给药过程是影响药物药效的重要因素。药物递送系统因能减少药物降解和损失、减轻不良反应，以及提高药物作用效果而受到广泛关注。由于共价有机框架（covalent organic framework，COF）孔隙率高、孔径均匀且可调、功能性和生物相容性良好，现已发展为一类重要的生物医学纳米材料[1]。ZHAO 等[2]以三聚氰氯为平面三角构建单元，哌嗪为线性连接子，通过亲核取代反应合成了一种新型二维多孔有机框架，并以布洛芬（ibuprofen，IBU）为模型药物，研究其药物负载能力与释放行为。这是 COF 作为药物载体在治疗领域中应用的

收稿日期：2024-04-17

基金项目：陕西省科技创新团队项目（2022TD-56）、陕西省重点研发计划项目（2020GY-313）、陕西省中医药管理局秦创原中医药创新研发转化项目（2022-QCYZH-042）、商洛学院科研创新团队项目（20SCX02）

作者简介：刘际芳（1998—），女，硕士研究生，专业方向：共价有机框架在药物输送中的应用。

通信作者：梁旭华（1987—），男，教授，硕士生导师，从事纳米靶向药物输送系统的研究。

E-mail：liangxuhua@slxy.edu.cn

首次报道。

COF 用于药物递送系统具有独特的优势。首先，COF 的高氮含量提供了自由孤电子对，所以孔壁中的高密度电子可通过氢键和 π-π 相互作用力与药物分子相互作用。这些非共价作用赋予了 COF 强大的药物负载能力，且可响应生物环境的刺激，有利于实现靶向释放，使药物释放更加精准、高效。其次，COF 的高比表面积和合适的孔隙几何形状提供了较高的药物装载效率。最后，由于 COF 中不存在重金属和金属氧化物，在体内降解时产生的细胞毒性较小，甚至没有明显的细胞毒性，生物相容性良好。

本文综述了 COF 在药物递送领域的最新研究进展，讨论了 COF 的特征设计与合成，概述了 COF 在药物递送中的具体应用，并分析、总结了 COF 作为纳米载体的优势和面临的主要挑战，评估了 COF 在几类药物递送中的应用前景，以期对 COF 助力药物递送系统的快速发展提供启发性见解。

1　COF 的制备方法及结构设计

1.1　COF 的合成方法

1.1.1　模板介导的共沉淀法

COF 的合成通常在高温或低温下进行，通过单一或混合溶剂溶解单体后反应而获得的 COF 微晶聚集体，因此很难调节孔隙的形态、尺寸。但利用具有一定立体结构、形状容易控制的材料作为模板，通过物理、化学或生物的方法使离子沉积到模板的孔道或表面，而后移去模板，即可制备孔隙尺寸均匀、形状可控的 COF。TAN 等[3] 提出了一种将无定型有机网络转化为晶体 COF 的方法，即在 Fe_3O_4 纳米团簇上应用模板介导的共沉淀法得到包含 Fe_3O_4 纳米团簇核和无定型聚亚胺网络状壳的微球，再通过热处理和四氢吡咯催化，将聚亚胺网络原位重构为亚胺连接的 Fe_3O_4@COF。体外表征结果显示，Fe_3O_4@COF 呈均匀球形且壳厚度可控。

1.1.2　一锅合成法

将反应溶剂、构筑基元以及所负载的药物放置在密封的反应容器中，在高温、高压条件下进行一锅反应，也可获得基于 COF 的药物递送系统。2019 年，LIU 等[4] 首次采用一锅合成法，在 COF 聚合和结晶的同时，进行药物分子的负载，成功合成了包封多柔比星（doxorubicin，DOX）的 COF（DOX@COF），载药量高达 32.1%。与其他方法相比，该策略有效简化了 COF 的单体合成步骤，减少了纯化过程产生的废料，提高了生产效率，为 COFs 的设计与合成提供了一种新的路径。

1.1.3　原位掺杂法

原位掺杂法主要指在制备 COF 材料的过程中，同步掺杂其他化学物质，通过改变 COF 材料的电子结构和表面性质，进而改善 COF 的稳定性和分散性。COF 在药物递送中的应用易因巨大的尺寸和较差的分散性受到限制。为了克服这些困难，HAO 等[5] 在合成 COF 的过程中掺杂胱胺硫酸盐和聚乙烯亚胺，得到了具有可调节尺寸和良好分散性的阳离子 COF 纳米颗粒；将其用于基因治疗，结果显示该制品可被肿瘤细胞有效吞噬，且具有优异的基因转染能力和良好的生物相容性，是一种优良的基因载体。相对于其他方法，原位掺杂法能够调节 COF 的表面电荷，改善 COF 的稳定性和分散性，但工艺效率低，制备的 COF 尺寸不均匀。

1.1.4　小结

上述 3 种合成 COF 方法的优缺点如表 1 所示。

1.2　COF 的结构设计

1.2.1　智能刺激响应性分子设计

在设计和合成 COF 药物递送系统的过程中，将智能刺激响应性聚合物作为单体或通过合成后缀

表 1　COF 合成方法的优缺点

Tab.1　Advantages and Disadvantages of Synthesis Methods for COFs

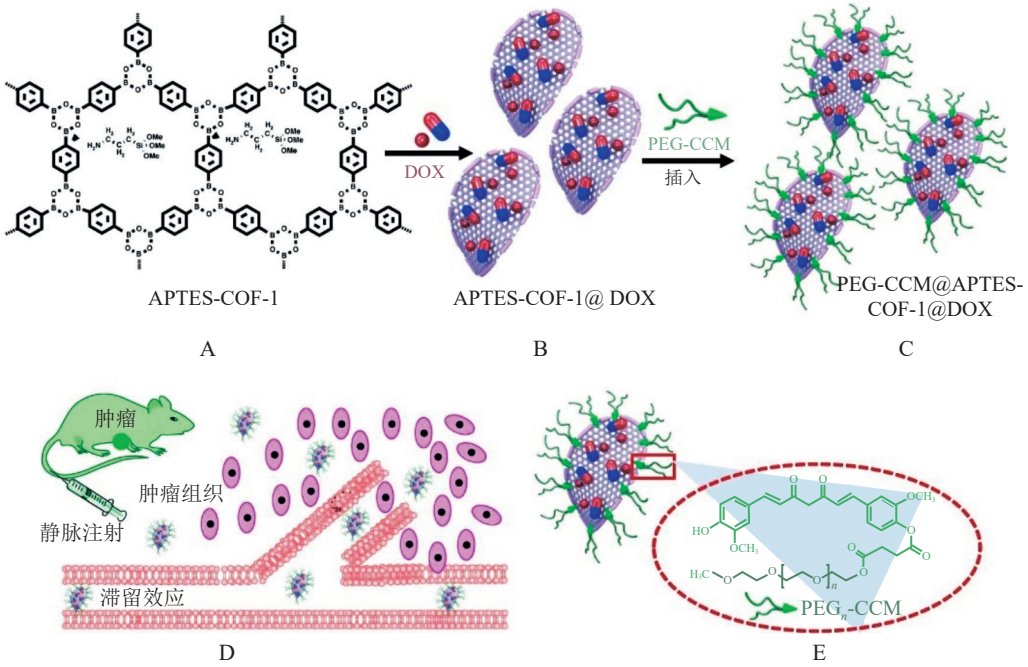
合成方法	优点	缺点
模板介导的共沉淀法	能精确控制 COF 中孔隙的尺寸、形貌和结构	反应机制复杂，对反应条件有限制
一锅合成法	能有效简化 COF 的单体合成步骤，减少化学浪费，提高生产效率	对合成反应的条件要求高，反应时间长
原位掺杂法	能改善 COF 的稳定性和分散性，调节表面电荷	工艺效率低，COF 孔隙的尺寸不均匀

合掺入是实现药物分子控制释放的一个重要方法。ZHANG 等[6]合成了一种基于偶氮苯（azobenzene，Azo）的含偶氮功能基团的 COF 材料（Azo-COF）。在 365 nm 紫外光照射下，Azo-COF 中的偶氮苯基团发生从反式到顺式的可逆异构化，降低了 Azo-COF 的结晶度，有利于响应性释放药物。此外，WANG 等[7]制备了含腙键和二硫键的 COF，得到了可实现 pH 值和氧化还原双重响应性的 COF 药物递送系统。通过引入酸可裂解的腙键和谷胱甘肽可还原的二硫键，该 COF 药物递送系统可以响应肿瘤细胞中偏酸性和高谷胱甘肽的微环境，发生快速崩解，并有效释放所携带的 DOX，杀死肿瘤细胞，解决肿瘤细胞内药物释放的困境。

1.2.2 COF 的表面修饰

为了进一步提高 COF 药物递送系统的生物相容性并降低体内免疫反应，可采用亲水性聚合物对其表面进行修饰。例如，将亲水性聚合物与 COF 进行偶联，从而调节 COF 药物载体的稳定性和分散性。ZHANG 等[8]用（3- 氨基丙基）三乙氧基硅烷官能化的 COF-1（APTES-COF-1）负载 DOX，并与 PEG 修饰的姜黄素（PEG-CCM）偶联，构建了 COF 纳米复合材料 PEG-CCM@APTES-COF-1。经 PEG 化的 COF 并不影响功能化骨架的结晶度，并且可以改善在水溶液中的稳定性和分散性；在小鼠体内的循环时间延长，肿瘤中的药物积聚量增加（图 1）。LIU 等[9]则采用 Pluronic F68 修饰 COF，所得制品不仅稳定性提高，而且获得了长循环能力。

表面修饰还可以赋予 COF 递送系统靶向性，同时也可影响所负载药物的释放行为。HAN 等[10]以 COF 为药物递送系统，负载光敏剂吲哚菁绿和缺氧活化的前药巴诺蒽醌，并将透明质酸修饰在 COF 表面，得到 HA-COF@ICG/AQ4N 药物递送体系。由于透明质酸的存在，该体系可以通过识别在肿瘤细胞膜表面过表达的 CD44 靶向于肿瘤细胞，实现药物靶向释放。YU 等[11]将叶酸偶联到 COF 的表面，合成了靶向叶酸受体的 COF 纳米复合材料，可以增



A—APTES-COF-1 的结构示意图；B—载 DOX 的 APTES-COF-1 示意图；C—纳米复合材料 PEG-CCM@APTES-COF-1 示意图；D—PEG-CCM@APTES-COF-1 作用于荷瘤小鼠的示意图；E—PEG-CCM 偶联物结构示意图。

图 1 经 PEG 修饰的纳米复合材料 PEG-CCM@APTES-COF-1[8]

Fig.1 Nanocomposites PEG-CCM@APTES-COF-1 Modified by PEG[8]

强肿瘤靶向性。ZHAO 等[12]将牛血清白蛋白和叶酸通过酰胺化反应预连接，然后通过强氢键和 π-π 相互作用修饰到 COFs 表面，使 COFs 对叶酸受体细胞具有优异的选择性，达到靶向、控释的目的。

2　COF 在药物递送系统中的应用

2.1　COF 在抗肿瘤药递送中的应用

近年来，传统的恶性肿瘤治疗策略，如化疗、放射治疗，已广泛应用于临床。COF 作为一种优良的药物载体，可以将抗肿瘤药递送到靶点，克服药物非特异性分布和药动学特性不利的限制，并在安全剂量下提高治疗效果。肿瘤治疗中，COF 可应用于 4 种常见的治疗方法：化学疗法、光动力疗法（photodynamic therapy，PDT）、光热疗法（photothermal therapy，PTT）和协同治疗（表 2）[13—38]。

2.1.1　COF 用于化疗药物递送

LIU 等[9]开发了一种氧化还原响应性 COF 纳米载体，可通过疏水和 π-π 堆积相互作用有效地包封 DOX。该制品在肿瘤细胞摄取后会发生结构崩解，并响应肿瘤细胞中过度表达的谷胱甘肽而快速释放负载的 DOX。ZHANG 等[39]构建了负载 DOX/ 喜树碱的 pH 响应性和线粒体靶向甲氧基化 COF 递送系统，实现了 DOX/ 喜树碱的 pH 响应性持续释放以及双药递送。

2.1.2　COF 用于 PDT

PDT 是通过使用光敏剂，在特定波长光照射下产生活性氧（reactive oxygen species，ROS），从而促进细胞凋亡，达到杀死肿瘤细胞目的的治疗方法。COF 由于具有高表面积和孔径可调节等特点，具有优秀的光敏剂负载能力，并且 COF 上存在的一些官能团，有利于与光敏剂发生偶联反应。GUAN 等[40]通过具有键合缺陷的亚胺基 COF 和氨基取代的硼二吡咯（boron-dipyrromethene，BODIPY）光敏剂缩合，得到了 2 种硼二吡咯官能化的纳米级球形 COF（即 LZU-1-BODIPY-2I 和 LZU-1-BODIPY-2H），

表 2　基于 COF 的纳米载体在抗肿瘤药递送领域中的应用

Tab.2　Application of COFs-based Nanocarriers in the Field of Delivery of Antineoplastic Agents

COF	负载药物 / 抗肿瘤策略	特点	应用	参考文献
TRIPTA-COF	顺铂	增加疗效	化疗	[13]
COF-HQ	氟尿嘧啶	pH 敏感性	化疗	[14]
DF-TAPB-COF 和 DF-TATB-COF	氟尿嘧啶	控释性能	化疗	[15]
COF-366	白花丹素	pH 敏感性	化疗	[16]
DT-COF	卡铂	pH 敏感性	化疗	[17]
UCCOFs	吲哚菁绿	光响应性	PDT	[18]
PcS@COF-1	酞菁	光响应性	PDT	[19]
CCOF-1@PEG	用作光敏剂	光响应性	PDT	[20]
TPAPC-COF	用作光敏剂	光响应性	PDT	[21]
COF-808/COF-909	用作光敏剂	光响应性	PDT	[22]
COF-Au-MnO_2	用作光敏剂	光响应性	PDT	[23]
UC-COF	用作光敏剂	光响应性	PDT	[24]
HA@COF NSs	用作光敏剂	光响应性	PDT	[25]
MnO_2/ZnCOF@Au&BSA	锌卟啉	光响应性	PTT	[26]
HA-COF	吲哚菁绿	光响应性	PTT	[27]
COF-PDA-FA	葡萄糖氧化酶	光响应性 / 靶向性能	PTT	[28]
CPF-Cu	用作光热剂	光响应性	PTT	[29]
DPPN COF	用作光热剂	光响应性	PTT	[30]
TPAT COF	用作光热剂	光响应性	PTT	[31]
Py-Bpy$^{\cdot+}$-COF	用作光热剂	光响应性	PTT	[32]
ICG@COF-1@PDA	吲哚菁绿	光响应性	免疫原性光疗	[33]
COF-618-Cu	活性氧放大器	光响应性	PDT/PTT	[34]
CuS@COF-BDP	用作光敏剂 / 光热剂	光响应性	PDT/PTT	[35]
Cu-DhaTph	用作光敏剂 / 光热剂	光响应性	PDT/PTT	[36]
PDA@COF@DOX	DOX	光响应性 / 控释性能 /pH 敏感性	化疗 /PTT	[37]
COF（DiSe-Por）	DOX	光响应性 / 控释性能	化疗 /PDT/PTT	[38]

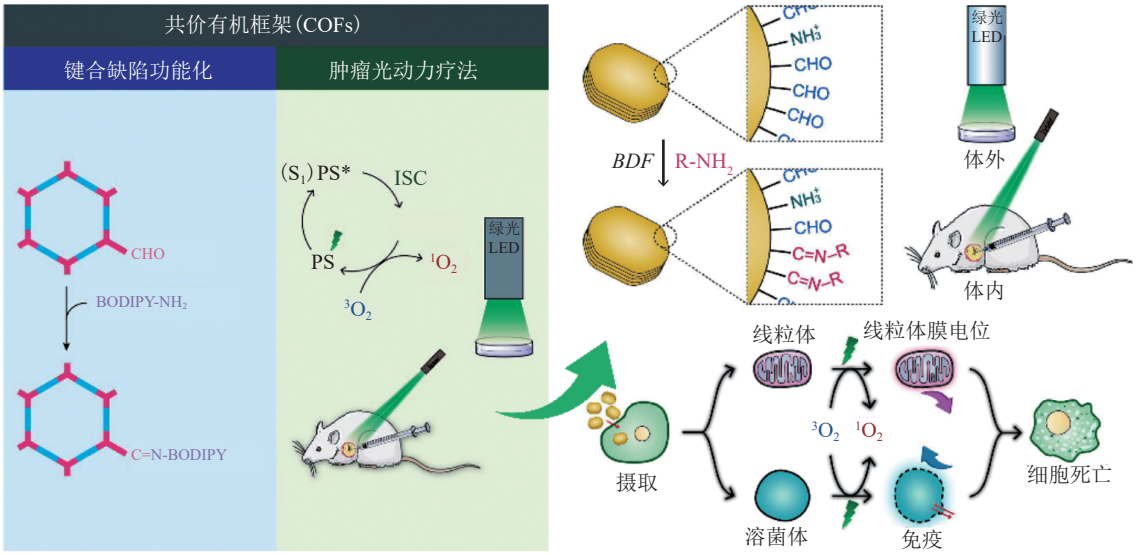
其中 LZU-1-BODIPY-2H 中所连接的 BODIPY 一个氢原子被碘原子取代即得到 LZU-1-BODIPY-2I。该 COF 递药系统表现出较高的化学、光和胶体稳定性，以及良好的 ROS 生成能力和处理效果（图 2）。体内试验结果表明，LZU-1-BODIPY-2I 和 LZU-1-BODIPY-2H 均具有较高的 PDT 效力。这也是共价有机框架首次被报道用于肿瘤光动力治疗。

2.1.3 COF 用于 PTT

PTT 是一种基于光的肿瘤治疗方法。在近红外光照射下，光热剂将激光能量转化为热量，从而使肿瘤组织的温度升高，有效杀死肿瘤细胞 [41]。在 PTT 中，COF 常用作修饰剂以改善纳米系统的光热效应，也可以用作递送光热剂的载体。WANG 等 [42] 合成了一种 pH 响应性 COF 材料，通过一锅法将光热剂杂多蓝（heteropoly blue，HPB）包封在 COF 中，原位形成 HPB@COF 纳米颗粒。在被肿瘤细胞摄取后，HPB@COF 纳米颗粒释放出 HPB，在 808 nm 近红外激光下进行光热转换，升高肿瘤部位的温度，通过高温杀死肿瘤细胞。体外和体内试验结果显示，HPB@COF 纳米颗粒表现出理想的生物相容性、pH 响应性释放特性和较高的肿瘤抑制效率，可有效抑制肿瘤生长。TAN 等 [3] 使用模板介导的共沉淀法制备的 Fe_3O_4@COF 也可将近红外能量快速转换为局部热量，表现出良好的高温效应，光热转换效率达 21.5%，具有基于 PTT 方案治疗肿瘤的潜力。

2.1.4 COF 用于肿瘤协同治疗

肿瘤协同治疗是一种综合治疗策略，针对肿瘤细胞的多种特性和机制进行干预，可减少不良反应，高效抑制肿瘤的生长、扩散和复发。COF 的可修饰性和强大的负载能力在肿瘤协同治疗中也有广泛应用。HU 等 [43] 在室温下制备 COF 纳米颗粒，并与硒化铜（CuSe）偶联，所得制品表现出较高的光热转换效率和 PDT 效应，成功实现了光热和光动力协同治疗。WANG 等 [44] 将花菁类染料 IR783 和 COF 组装，成功制备了水分散性纳米复合材料 COF@IR783。在 808 nm 激光照射下，COF@IR783 可有效地将能量转化为热能；同时，可作为负载抗肿瘤前药顺式 - 乌头酰多柔比星（*cis*-acontityl-doxorubicin）的递送载体，实现 PTT 与化疗的联合治疗。GE 等 [45] 将 Azo 掺入 COF 结构框架中制备了缺氧响应性 COF，并共负载光动力治疗剂二氢卟吩 e6（chlorine 6，Ce6）和缺氧激活的抗肿瘤前药替拉扎明。这种 PDT 与还原



注：BDF—键合缺陷功能化（bonding defect functionalization）；PS—光敏剂（photosensitizer）；ISC—系间跨跃（intersystem crossing）；S_1—第一电子激发单重态（singlet state）；T_1—第一电子激发三重态（triplet state）。

图 2 LZU-1-BODIPY-2I 和 LZU-1-BODIPY-2H 用于肿瘤光动力治疗 [40]

Fig.2 LZU-1-BODIPY-2I and LZU-1-BODIPY-2H for Tumor Photodynamic Therapy[40]

酶敏感性化疗药替拉扎明的联用，实现了 PDT 与化疗的联合治疗。

2.2 COF 在抗菌药递送中的应用

COF 丰富的孔隙结构和共轭结构为递送抗菌药提供了可能，其应用常侧重于光动力灭活细菌的有效光敏剂和抗菌药的递送。LIU 等 [46] 使用三 -(4-醛基苯氧基)-1,3,5- 三嗪和联苯胺、对苯二胺通过溶剂热反应分别制备了 2 种 COF 材料，COFs-Trif-Benz 和 COF-SDU1，均可作为细菌光动力灭活的有效Ⅱ型光敏剂，在 100 μg/mL、光照 60 ～ 90 min 条件下均可杀灭 90%以上的细菌。HYNEK 等 [47] 合成了一种三维金刚石结构的卟啉基 COF，在可见光的照射下能有效产生 O_2，特别是对绿脓杆菌和大肠埃希菌生物膜有很强的破坏作用。SALEHI 等 [48] 使用简便的两步自组装法制备了高结晶 COF 材料，并负载抗菌药物甲氧苄啶 (trimethoprim，TMP)，制备了 TMP@COF。抗菌活性研究结果显示，TMP@COF 可高效抑制革兰阴性和革兰阳性菌，有望成为一种新型的候选纳米药物递送系统用于抗菌药的递送。

2.3 COF 在抗炎药物递送中的应用

关于 COF 用作抗炎药物递送载体的研究尚处于起步阶段。文献 [49] 报道在室温下合成了亚胺型 COF，并用以负载犬尿氨酸 (kynurenine，KyH) 得到 COF-KyH。COF-KyH 能以可控的方式释放并调节类风湿性关节炎模型小鼠体内的 T 细胞频数。与单独使用 KyH 相比，口服给予 COF-KyH 的小鼠血清中 KyH 的吸光度值高约 10 倍。DING 等 [50] 通过界面聚合法制备了卟啉 -COF 膜 (porphyrin-covalent organic framework，DhaTph)，并用于负载 IBU，得到 IBU@DhaTph 膜，并进一步制成类似“创可贴”的敷料，用于促进伤口愈合。小鼠慢性伤口愈合试验充分证明该制品具有优异的抗感染和组织重塑活性，可以加速伤口愈合、促进新肉芽组织形成和新表皮生长。ZOU 等 [51] 通过缩合反应制备负载姜黄素的 COF，并进一步将其掺入聚己内酯纳米纤维膜中，开发了用作伤口敷料的 pH 响应性智能释药平台。研究结果显示，该纳米纤维膜可以加速大鼠伤口愈合和皮肤再生，为多功能敷料促进伤口愈合和皮肤再生的临床应用提供了新的研究思路。

3　总结与展望

本文介绍了 COF 材料的特征合成方法，概述了近年来 COF 复合纳米材料在抗肿瘤、抗菌和抗炎药物递送中的应用。对基于 COF 的药物递送系统的研究尽管取得了显著进展，但仍旧处于起步阶段。未来，开发具有细胞器靶向性，以及双重甚至多重刺激响应性的 COF 复合纳米材料可能是 COF 药物载体的发展方向。值得注意的是，不仅需要开发出具有高靶向特异性、控释特性、出色的载药能力 COF 纳米载体，还应考虑如何在兼顾多性能的同时，实现从实验室到临床应用的转化，使 COF 纳米载体真正成为有应用前景的生物医学治疗平台。

参考文献：

[1] 胡子涛 , 丁　寅. 基于共价有机框架材料的纳米体系在生物医学中的应用 [J]. 化学进展 , 2021, **33**(11): 1935-1946.

[2] ZHAO H Y, JIN Z, SU H M, *et al*. Targeted synthesis of a 2D ordered porous organic framework for drug release [J]. *Chem Commun* (Camb), 2011, **47**(22): 6389-6391.

[3] TAN J, NAMUANGRUK S, KONG W F, *et al*. Manipulation of amorphous-to-crystalline transformation: towards the construction of covalent organic framework hybrid microspheres with NIR photothermal conversion ability [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2016, **55**(45): 13979-13984.

[4] LIU S N, HU C L, LIU Y, *et al*. One-pot synthesis of DOX@covalent organic framework with enhanced chemotherapeutic efficacy [J]. *Chemistry*, 2019, **25**(17): 4315-4319.

[5] HAO K, GUO Z P, LIN L, *et al*. Covalent organic framework nanoparticles for anti-tumor gene therapy [J]. *Sci China Chem*, 2021, **64**(7): 1235-1241.

[6] ZHANG J, WANG L B, LI N, *et al*. A novel azobenzene covalent organic framework [J]. *CrystEngComm*, 2014, **16**(29): 6547-6551.

[7] WANG C Y, LIU H M, LIU S, *et al*. pH and redox dual-sensitive covalent organic framework nanocarriers to resolve the dilemma between extracellular drug loading and intracellular drug release [J]. *Front Chem*, 2020, **8**: 488.

[8] ZHANG G Y, LI X L, LIAO Q B, *et al*. Water-dispersible PEG-curcumin/amine-functionalized covalent organic framework nanocomposites as smart carriers for *in vivo* drug

delivery [J]. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 2785.

[9] LIU S, YANG J M, GUO R W, *et al*. Facile fabrication of redox-responsive covalent organic framework nanocarriers for efficiently loading and delivering doxorubicin [J]. *Macromol Rapid Commun*, 2020, **41**(4): e1900570.

[10] HAN Z Y, QIAN Y, GAO X Y, *et al*. Hypoxia-responsive covalent organic framework by single NIR laser-triggered for multimodal synergistic therapy of triple-negative breast cancer [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023, **222**: 113094.

[11] YU Y, ZHANG G X, LI Z P, *et al*. Designed fabrication of active tumor targeting covalent organic framework nanotherapeutics via a simple post-synthetic strategy [J]. *Nano Res*, 2023, **16**: 7085-7094.

[12] ZHAO K, GONG P W, HUANG J, *et al*. Fluorescence turn-off magnetic COF composite as a novel nanocarrier for drug loading and targeted delivery [J]. *Microporous Mesoporous Mater*, 2021, **311**: 110713.

[13] DAS S K, ROY S, DAS A, *et al*. A conjugated 2D covalent organic framework as a drug delivery vehicle towards triple negative breast cancer malignancy [J]. *Nanoscale Adv*, 2022, **4**(10): 2313-2320.

[14] JIA Y T, ZHANG L N, HE B N, *et al*. 8-Hydroxyquinoline functionalized covalent organic framework as a pH sensitive carrier for drug delivery [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, **117**: 111243.

[15] MA B W, XU Y M, HU F J, *et al*. Fluorinated covalent organic frameworks for efficient drug delivery [J]. *RSC Adv*, 2022, **12**(48): 31276-31281.

[16] WANG Y, SUN X, WANG Y. Synthesis of pH-responsive covalent organic frameworks nanocarrier for plumbagin delivery [J]. *RSC Adv*, 2022, **12**(25): 16046-16950.

[17] AKYUZ L. An imine based COF as a smart carrier for targeted drug delivery: from synthesis to computational studies [J]. *Microporous Mesoporous Mater*, 2020, **294**: 109850.

[18] SINGH N, KIM J, KIM J, *et al*. Covalent organic framework nanomedicines: biocompatibility for advanced nanocarriers and cancer theranostics applications [J]. *Bioact Mater*, 2022, **21**: 358-380.

[19] TONG X N, GAN S J, WU J H, *et al*. A nano-photosensitizer based on covalent organic framework nanosheets with high loading and therapeutic efficacy [J]. *Nanoscale*, 2020, **12**(13): 7376-7382.

[20] CHEN S, SUN T T, ZHENG M, *et al*. Carbon dots based nanoscale covalent organic frameworks for photodynamic therapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2020, **30**(43): 2004680.

[21] ZHAO Y M, DAI W H, PENG Y L, *et al*. A corrole-based covalent organic framework featuring desymmetrized topology [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2020, **59**(11): 4354-4359.

[22] ZHANG L, WANG S B, ZHOU Y, *et al*. Covalent organic frameworks as favorable constructs for photodynamic therapy [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, **58**(40): 14213-14218.

[23] CAI L H, HU C L, LIU S N, *et al*. A covalent organic framework-based multifunctional therapeutic platform for enhanced photodynamic therapy via catalytic cascade reactions [J]. *Sci China Mater*, 2021, **64**(2): 488-497.

[24] CHEN L, WANG W X, TIAN J, *et al*. Imparting multi-functionality to covalent organic framework nanoparticles by the dual-ligand assistant encapsulation strategy [J]. *Nat Commun*, 2021, **12**(1): 4556.

[25] GAO P, WEI R Y, CUI B J, *et al*. Ultrathin functionalized covalent organic framework nanosheets for tumor-targeted photodynamic therapy [J]. *Chem Commun* (Camb), 2021, **57**(49): 6082-6085.

[26] LIU Y, ZHANG Y P, LI X M, *et al*. Fluorescence-enhanced covalent organic framework nanosystem for tumor imaging and photothermal therapy [J]. *Nanoscale*, 2019, **11**(21): 10429-10438.

[27] SHU F P, YANG T W, ZHANG X F, *et al*. Hyaluronic acid modified covalent organic polymers for efficient targeted and oxygen-evolved phototherapy [J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, **19**(1): 4.

[28] SONG S H, WANG D D, ZHAO K, *et al*. Donor-acceptor structured photothermal COFs for enhanced starvation therapy [J]. *Chem Eng J*, 2022, **442**(1): 135963.

[29] LI B J, LV Y K, WANG Z D, *et al*. Edge confined covalent organic framework with efficient biocompatibility and photothermic conversion [J]. *Nano Today*, 2021, **37**: 101101.

[30] XIA R, ZHENG X H, LI C N, *et al*. Nanoscale covalent organic frameworks with donor-acceptor structure for enhanced photothermal ablation of tumors [J]. *Acs Nano*, 2021, **15**(4): 7638-7648.

[31] XIA R, LI C N, YUAN X D, *et al*. Facile preparation of a thienoisoindigo-based nanoscale covalent organic framework with robust photothermal activity for cancer therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, **14**(17): 19129-19138.

[32] MI Z, YANG P, WANG R, *et al*. Stable radical cation-containing covalent organic frameworks exhibiting remarkable structure-enhanced photothermal conversion [J]. *J Am Chem*

Soc, 2019, **141**(36): 14433-14442.

[33] GAN S J, TONG X N, ZHANG Y, *et al*. Covalent organic framework-supported molecularly dispersed near-infrared dyes boost immunogenic phototherapy against tumors [J]. *Adv Funct Mater*, 2019, **29**(46): 1902757.

[34] ZHANG L, XIAO Y, YANG Q C, *et al*. Staggered stacking covalent organic frameworks for boosting cancer immunotherapy [J]. *Adv Funct Mater*, 2022, **32**(29): 2201542.

[35] DONG X J, LI W Y, GUAN Q, *et al*. A CuS- and BODIPY-loaded nanoscale covalent organic framework for synergetic photodynamic and photothermal therapy [J]. *Chem Commun* (Camb), 2022, **58**(14): 2387-2390.

[36] FENG J, REN W X, KONG F, *et al*. A covalent organic framework-based nanoagent for H_2S-activable phototherapy against colon cancer [J]. *Chem Commun* (Camb), 2021, **57**(59): 7240-7243.

[37] GAO P, WEI R Y, LIU X H, *et al*. Covalent organic framework-engineered polydopamine nanoplatform for multimodal imaging-guided tumor photothermal-chemotherapy [J]. *Chem Commun* (Camb), 2021, **57**(46): 5646-5649.

[38] LOU H, CHU L C, ZHOU W B, *et al*. A diselenium-bridged covalent organic framework with pH/GSH/photo-triple-responsiveness for highly controlled drug release toward joint chemo/photothermal/chemodynamic cancer therapy [J]. *J Mater Chem B*, 2022, **10**(39): 7955-7966.

[39] ZHANG L N, JIA Y T, HAO H, *et al*. Mitochondria-targeted liposome-enveloped covalent organic framework co-delivery system for enhanced tumor therapy [J]. *Microporous Mesoporous Mater*, 2022, **344**: 112198.

[40] GUAN Q, FU D D, LI Y A, *et al*. BODIPY-decorated nanoscale covalent organic frameworks for photodynamic therapy [J]. *iScience*, 2019, **14**: 180-198.

[41] ZHI D F, YANG T, O'HAGAN J, *et al*. Photothermal therapy [J]. *J Control Release*, 2020, **325**: 52-71.

[42] WANG W X, SONG Y T, CHEN J Y, *et al*. Polyoxometalate-covalent organic framework hybrid materials for pH-responsive photothermal tumor therapy [J]. *J Mater Chem B*, 2022, **10**(7): 1128-1135.

[43] HU C L, ZHANG Z X, LIU S N, *et al*. Monodispersed CuSe sensitized covalent organic framework photosensitizer with an enhanced photodynamic and photothermal effect for cancer therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, **11**(26): 23072-23082.

[44] WANG K, ZHANG Z, LIN L, *et al*. Cyanine-assisted exfoliation of covalent organic frameworks in nanocomposites for highly efficient chemo-photothermal tumor therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, **11**(43): 39503-39512.

[45] GE L, QIAO C Y, TANG Y K, *et al*. Light-activated hypoxia-sensitive covalent organic framework for tandem-responsive drug delivery [J]. *Nano Lett*, 2021, **21**(7): 3218-3224.

[46] LIU T T, HU X Y, WANG Y F, *et al*. Triazine-based covalent organic frameworks for photodynamic inactivation of bacteria as type-Ⅱ photosensitizers [J]. *J Photochem Photobiol B*, 2017, **175**: 156-162.

[47] HYNEK J, ZELENKA J, RATHOUSKÝ J, *et al*. Designing porphyrinic covalent organic frameworks for the photodynamic inactivation of bacteria [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, **10**(10): 8527-8535.

[48] SALEHI A, BEHPOUR M, AFZALI D. Investigation into the antibacterial activity of covalent organic frameworks as a delivery system of trimethoprim against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* [J]. *Polymer Bulletin*, 2022, **80**(2): 1447-1461.

[49] MOHAN CHANDRA SEKHAR JAGGARAPU M, THUMSI A, NILE R, *et al*. Orally delivered 2D covalent organic frameworks releasing kynurenine generate anti-inflammatory T cell responses in collagen induced arthritis mouse model [J]. *Biomaterials*, 2023, **300**: 122204.

[50] DING L G, WANG S, YAO B J, *et al*. Synergistic antibacterial and anti-inflammatory effects of a drug-loaded self-standing porphyrin-COF membrane for efficient skin wound healing [J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, **10**(8): e2001821.

[51] ZOU Y C, WANG P, ZHANG A P, *et al*. Covalent organic framework-incorporated nanofibrous membrane as an intelligent platform for wound dressing [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, **14**(7): 8680-8692.