

生物金属有机框架在药物递送系统中的研究进展

于佳玉¹, 蔺泽之², 曹威², 张建军¹, 魏元锋², 高缘², 钱帅^{2*}

(¹中国药科大学药学院, 南京 211198; ²中国药科大学中药学院, 南京 211198)

摘要 近年来, 以生物相容性的配体合成的生物金属有机框架(bio-metal organic frameworks, Bio-MOFs)因其巨大的比表面积及孔隙率, 丰富的主客体分子间相互作用, 及良好的生物相容性特征, 成为了一种极具潜力的药物递送载体, 受到了广泛研究。本文概述了Bio-MOFs的设计方法包括结构和毒性因素, 概述包括点击化学在内的多种载药方法, 重点介绍了Bio-MOFs用于肺部给药系统、改善药物药理学性质、缓控释递药系统、刺激响应及靶向给药系统等方面的最新研究进展, 并总结了限制Bio-MOFs用于实际药物制剂临床研究或上市制剂当中的发展瓶颈和未来发展方向, 为推动Bio-MOFs在药物递送系统中的应用提供理论参考。

关键词 金属有机框架; 生物相容性; 合成; 载药; 药物递送系统

中图分类号 R943 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2023)01-0023-11

doi: 10.11665/j.issn.1000-5048.2022111003

引用本文 于佳玉, 蔺泽之, 曹威, 等. 生物金属有机框架在药物递送系统中的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2023, 54(1): 23–33.

Cite this article as: YU Jiayu, LIN Zezhi, CAO Wei, *et al.* Research progress of bio-metal organic frameworks in drug delivery system[J]. *J China Pharm Univ*, 2023, 54(1): 23–33.

Research progress of bio-metal organic frameworks in drug delivery system

YU Jiayu¹, LIN Zezhi², CAO Wei², ZHANG Jianjun¹, WEI Yuanfeng², GAO Yuan², QIAN Shuai^{2*}

¹School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198;

²School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China

Abstract In recent years, bio-metal organic frameworks (Bio-MOFs) synthesized with biocompatible ligands have been widely investigated as a potential drug delivery carrier due to their large specific surface area and porosity, rich host-guest intermolecular interactions, and good biocompatibility. In this review, we summarized the design methods of Bio-MOFs including structural and toxic factors, as well as a variety of drug loading methods including click chemistry, with particular focus on recent research advances in Bio-MOFs for pulmonary drug delivery systems, improving pharmaceutical properties of drugs, sustained and controlled drug release, stimulation response and targeted drug delivery systems. Finally, we summarized the bottlenecks that constrain the development of Bio-MOFs in clinical studies of actual pharmaceutical formulations and their future directions for approved formulations, aiming to provide some theoretical reference for promoting the application of Bio-MOFs in drug delivery systems.

Key words metal organic frameworks; biocompatibility; synthesis; drug loading; drug delivery system

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 8207141408, No. 82204636), the Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. SBK2020042291), and China Postdoctoral Science Foundation (No. 2020M671665)

收稿日期 2022-11-11 ***通信作者** Tel: 13915957175 E-mail: silence_qs@163.com

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 8207141408, No. 82204636); 江苏省自然科学基金资助项目(No. SBK2020042291); 中国博士后科学基金资助项目(No. 2020M671665)

金属有机框架材料(metal organic frameworks, MOFs)是以金属离子或离子团簇作为顶点,有机配体作为连接子,通过配位键组装形成的具有三维周期性空间的拓扑结构。生物金属有机框架(bio-metal organic frameworks, Bio-MOFs)作为 MOFs 材料的一种,指由生物相容性良好的金属离子及有机配体构成,可应用于生物医学领域的 MOFs 材料^[1]。这些领域包括:生物催化与传感、医学成像、骨组织工程等。除此之外,Bio-MOFs 近年来逐渐成为药物递送研究的热点,被认为是极具潜力的药物递送载体。

Bio-MOFs 用于药物递送前,需经历 Bio-MOFs 的合成及药物分子的载入过程。由于组成 MOFs

的金属离子及有机配体种类极多,在合成 Bio-MOFs 之前需要依据一定的设计合成策略对其种类进行选择,并选择适宜的合成方法;药物的载入过程需要依据药物及载体性质,选择适宜的载药方式;最终,Bio-MOFs 作为药物递送载体,可实现多种功能应用,包括作为肺部干粉吸入制剂载体;改善药物溶解度、稳定性、挥发性、机械性质等药学性质;实现药物的缓释/控释目标;作为刺激响应型智能载体实现靶向给药等(图 1)。本文从上述方面,综述了近 5 年来 Bio-MOFs 在药物递送系统中的研究进展,并结合本课题组研究背景,提出 Bio-MOFs 在药物研发中遇到的挑战,旨在为其在药物制剂领域中的应用提供参考和借鉴。

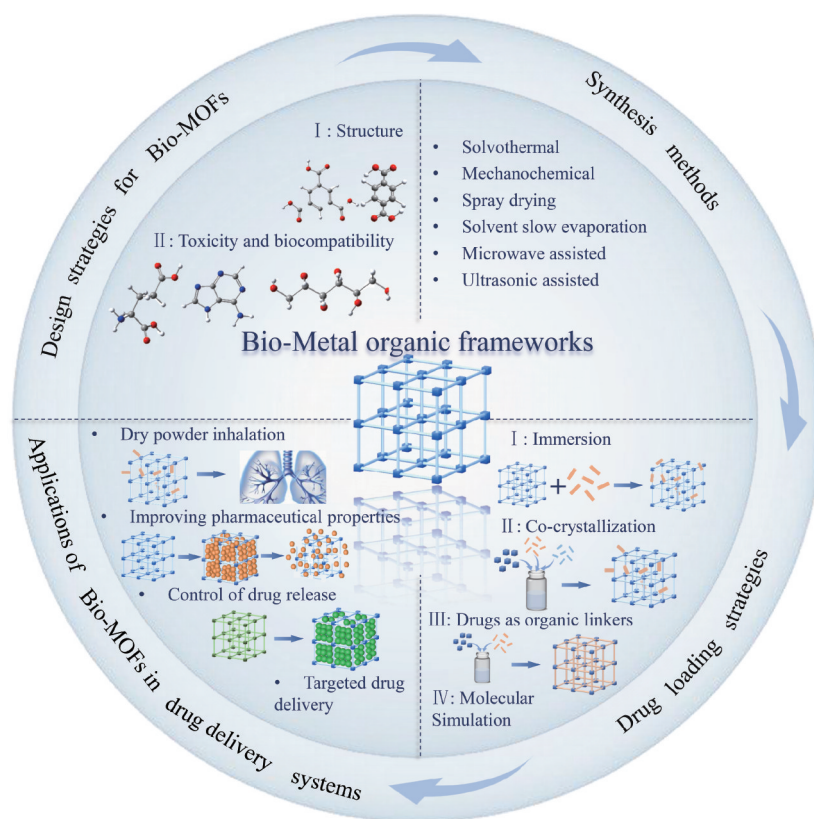


Figure 1 Design, synthesis and drug loading method of bio-metal organic frameworks (Bio-MOFs) and its application in drug delivery systems

1 Bio-MOFs 的设计与合成策略

有机配体及金属离子是 MOFs 材料最重要的组成部分,在过去的 20 年中,已报道的 MOFs 结构数量超过 8 万种^[2]。考虑到 Bio-MOFs 组成及功能的特殊性,需要对所选配体及金属离子的生物相容性以及合成的结构可能性等因素进行综合

考量。

1.1 有机配体及金属离子的选择

1.1.1 结构因素 通常具有刚性、平面性、对称性的有机配体更易形成 MOFs 结构。如对苯二甲酸、均苯三甲酸、4,4'-联苯二羧酸等。此外,考虑有机配体与金属离子的作用方式时,软硬酸碱理

论(hard-soft-acid-base, HSAB)是设计及合成MOFs材料时遵循的经典原则^[3]。路易斯酸碱理论是HSAB理论的基础,认为体积小、正电荷数高、可极化性低的中心原子称作硬酸,反之为软酸。HSAB理论的中心主旨是,在所有其他因素相同时,“软”的酸与“软”的碱,“硬”的酸与“硬”的碱反应较快速,形成较强键结。由此,获取稳定MOFs的策略可分为:组装高价金属(硬酸,如 Zr^{4+} 、 Al^{3+})与羧酸盐配体(硬碱),或组装低价金属(软酸,如 Co^{2+} 、 Ni^{2+})与咪唑、吡啶酸盐配体(软碱)用于MOFs的制备^[4]。依据此策略成功合成的典型MOFs材料包括UiO系列(以高价 Zr^{4+} 作为硬酸,羧酸盐配体作为硬碱)^[5],MIL系列(以 Fe^{3+} 作为硬酸,羧酸盐配体作为硬碱)^[6],ZIF系列(以 Zn^{2+} 为软酸,以咪唑基配体为软碱)^[6]。

1.1.2 毒性与生物相容性因素 MOFs由金属节点和有机配体通过配位键构成,有机配体的毒性是影响MOFs生物相容性的重要因素。因此在Bio-MOFs合成时,应尽量选择低毒或无毒的有机配体。目前已报道的低毒或无毒的配体结构特征及合成的代表性MOFs如图2所示。

氨基酸结构中包含的羧基及氨基基团具有良好的配位反应活性,使其成为一类有潜力的Bio-MOFs有机配体。通过羧酸和氨基金属结合位点,氨基酸倾向于通过羧酸和氨基金属结合位点,氨基酸倾向于通过O,N与金属离子形成五元螯合环(图2-A)。同时在MOFs中,肽或蛋白质可以作为连接配体,因为它们至少有1个氨基和1个羧基基团末端,用于与金属离子配位。如二肽甘氨酸-丙氨酸(Gly-Ala)和甘氨酸-苏氨酸(Gly-Thr)可连接 Zn^{2+} 形成两种不同拓扑结构的2D层状框架化合物,分别为 $Zn(Gly-Ala)_2$ ^[7]和 $Zn(Gly-Thr)_2$ ^[8](图2-B)。

在核碱基中,腺嘌呤是构建多孔生物分子的理想选择,因为:(1)它是刚性的;(2)它有多个可能的配位位点,未取代的腺嘌呤核碱基至少含有5个能够协调金属离子的供体位点(N9、N7、N3、N1和N10)(图2-C);(3)它可以通过金属配位和腺嘌呤-腺嘌呤氢键作用构成稳定的框架结构^[9]。

糖类作为一种天然产物已广泛应用于食品及药品领域。环糊精(cyclodextrin, CD)作为一类特殊的糖类有机配体,其初级和次级面上均显示出

-OCCO-结构基序,很好地提高了与金属离子形成延伸结构的概率。2010年Smaldone等^[10]通过简单的溶剂挥发法成功得到了一种可食用的MOF——环糊精金属有机框架(CD-MOF)(图2-D),开启了MOFs在生物医药领域中的应用。

药物活性成分一般具有较多的氢键供体与受体,将药物分子作为连接子构建MOFs,可作为一种新型药物递送载体,并且实现联合给药。如抗炎药物奥沙拉嗪可作为有机配体与系列金属离子形成介孔MOF,其较大的孔径(27 Å)可容纳其他活性药物成分如苯乙胺的载入(图2-E)^[11]。天然药物姜黄素可与Zn离子构成具有永久高孔隙率的medi-MOF-1^[12],除此之外,还具有良好的布洛芬载入及释放能力,以及良好的生物降解性(图2-F)。

常见的组成Bio-MOFs的低毒或无毒的金属离子包括: K^+ 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Fe^{3+} 、 Zr^{2+} 、 Cu^{2+} 等,其中Fe基MOFs由于其低毒性、高生物相容性的特性,已经成为药物递送的“明星”载体,如MIL-53(Fe)^[13]、MIL-100(Fe)^[14]、MIL-101(Fe)^[15]等均被广泛应用于药物递送研究。钾作为生物体内常量元素,机体耐受性良好。以 K^+ 为金属节点的CD-MOF由于具有良好的载药能力及较高的生物相容性,可实现作为肺部干粉吸入制剂载体、改善难溶性药物溶解度及生物利用度、提高药物稳定性等多种功能。本课题组首次以 Ca^{2+} 为金属节点,药用辅料甘露醇为有机配体,合成了一种新型MOF辅料,显著提升了甘露醇的机械性质^[16]。

1.2 MOFs的合成方法

选择适宜的合成方法有助于控制所得产物的形貌、孔隙率、结晶度等物理化学性质。此外,还需考虑合成工艺的经济性、环境友好性等因素。目前MOFs的合成方法如表1所示。

1.2.1 水热或溶剂热合成 “水热”是指水(偶极质子溶剂)存在下,在高于沸点的温度和大于1个大气压的压力下发生的化学反应;而“溶剂热”表示化学反应发生在有机溶剂(质子或非质子溶剂)存在状态下。水热或溶剂热法可以通过控制反应物化学计量比、浓度或者加入调节剂等来灵活地控制MOFs产物的尺寸与大小。如Qian等^[30]发现ZIF-67的粒径和形貌可以通过钴源、2-甲基咪唑与 Co^{2+} 的物质的量比以及溶剂种类来控制,随反应物浓度降低,产物粒径增大,MOFs形貌也会趋向于近

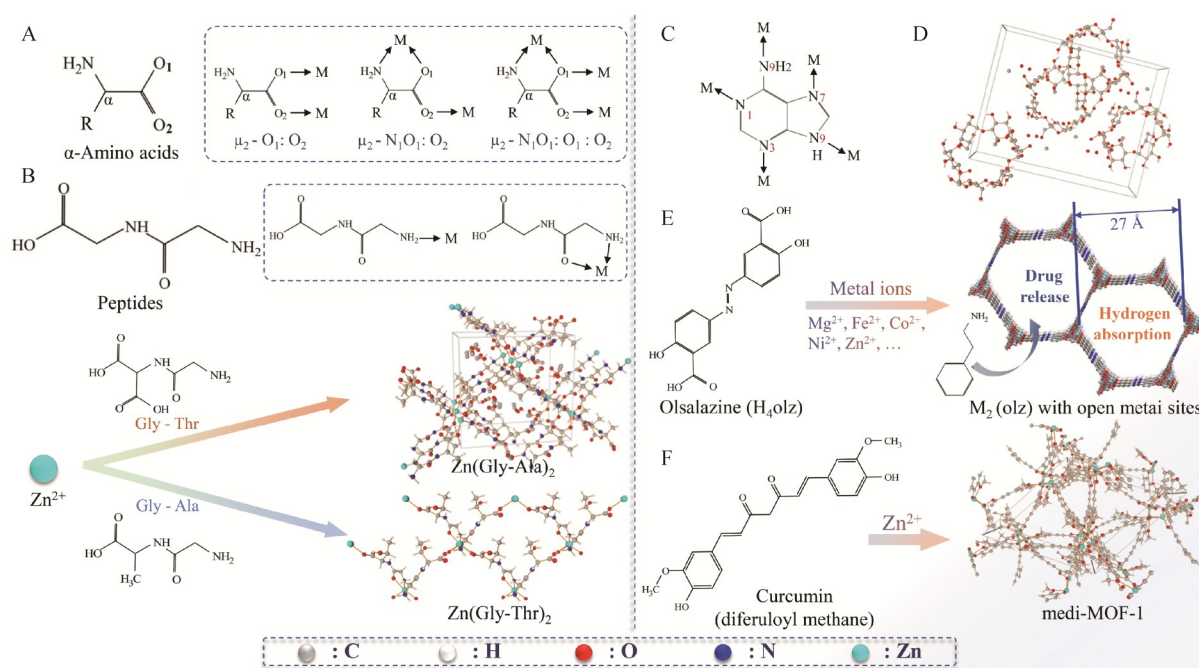


Figure 2 Typical organic ligands structures of Bio-MOFs and representative synthesized MOFs

A: Five-membered chelating ring of amino acids; B: Bio-MOFs structures composed of dipeptide and Zn^{2+} [7-8]; C: Adenine nuclear base and its coordination sites; D: Unit cell of cyclodextrin metal-organic framework (CD-MOF)[10]; E: Bio-MOFs structures composed of olsalazine and metal ions[11]; F: Medi-MOF-1 structure (composed of curcumin and Zn^{2+})[12]

Table 1 Synthesis methods and characteristics of MOFs

Synthesis method	Advantage	Disadvantage	Representative MOFs	Reference
Hydrothermal or solvothermal synthesis	Simple and controllable process High yield	The use of a large number of organic solvents High temperature and pressure conditions consume a lot of energy	ZIF-8 Mn-ZrMOF KAUST-7/8	[17-19]
Microwave and ultrasonic assisted synthesis	Quick reaction speed High reaction efficiency Controllable product size	Synthesis requires special equipment Short periods of energy accumulation can be dangerous factors	Mn-UMOFNs MOF[Ni ₂ (OH) ₂ (C ₈ H ₄ O ₄)]	[20-21]
Mechanochemical synthesis (grinding method)	The reaction doesn't require a lot of solvent Quick reaction speed and high yield Environmental protection	Low crystallinity of products Small scope of application	5Fu@MIL-100 MOF-505 HKUST-1	[22-24]
Microemulsion synthesis	Shorten the cycle of synthesis Control the crystals' shape and size	Complicated operation Difficult to industrialize	MOF-74 Fe-MIL-88A Cu-MOF	[25-27]
Electrochemical synthesis	Mild reaction conditions Easy operation Short reaction time	Side reactions Co-deposition of metals during cathodic electrosynthesis Difficult to industrialize	ZIF-8 ZIF-71 ZIF-67 Co-MOF	[28-29]

球形。

1.2.2 超声及微波辅助合成法 当液体置于超声波下,液体中产生的微气泡经历迅速膨胀及闭合过程,气泡闭合的瞬间产生强大的冲击波,使气泡周围产生局部高温(高达 500 K)及高压(高达 100 MPa)环境。超声辅助合成法通常指使用超声的能量提供溶剂中金属中心与有机配体配位反应

所需能量的合成方法,是一种快速、经济和环保的 MOFs 合成方法。Li 等^[31]使用超声辅助的溶剂法,在 2 h 内高效合成了具有分层微孔结构的 Ni 基 MOF[Ni₂(OH)₂(C₈H₄O₄)]。

微波辅助合成法利用微波向反应体系提供能量,可促使溶解性较差的金属和有机配体快速溶解,从而缩短成核周期。Bashar 等^[21]通过微波辅助

法,20 min内即可合成一种新型 $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Zn}$ 金属有机骨架磁性纳米材料,可作为高性能抗菌剂及磁性纳米催化剂使用。Chen等^[32]研究发现微波辅助合成法是合成具有高效 CO_2 捕集能力的MOF-74(Ni)材料的快速而简单的方案,可在60 min内制备功能良好的产物。

1.2.3 机械化学合成法

1)机械研磨法 机械研磨法中,固体反应物通过研磨、过筛或剪切转化为产物,不需要过量的有机溶剂。此方法具有反应时间短、环境友好等优点^[33],已成功应用于几种经典的MOFs的合成,例如沸石偶氮基有机框架(ZIFs),等网状金属有机框架(IRMOFs)^[34]、HKUST-1^[35]以及UiO-66和UiO-67衍生物^[36-37]等。Jin等^[38]近期融合了机械研磨法及MOFs缺陷工程理论,2 h内即可快速绿色地合成克级手性MOF材料Cu-BTC-M,产物具有分层微/介孔孔隙,以及良好的不对称催化活性。

2)热熔挤出法 挤出是一种连续加工技术,挤出过程中,材料被强制通过限制的空间,同时受到强烈的剪切混合作用。近年来,热熔挤出被发现能有效地进行MOFs无溶剂机械化学合成并且进行工业批量生产。Kriesten等^[39]以甲基纤维素为黏合剂,通过热熔挤出法制备了柔性MOF-53及MOF-53- NH_2 ,可完全保留其呼吸行为。

1.2.4 微乳液合成法 微乳液是两种不混溶液体在表面活性剂存在下形成的热力学稳定的液体分散体系。这些微乳液可以被视为纳米结构的化学反应器,将MOFs的合成限制在纳米级,提供了调整产物尺寸的可能性。近年来该方法用来在纳米棒表面可控生长合成核壳纳米结构如Au@MIL-88A,采用微乳液-COOH封端的Au纳米棒为核心,控制表面晶体MOF的生长。该方法简单而重复性高,制备出了高分散性和均匀性,平均直径为 $(89 \pm 3)\text{nm}$,星状形态的MOF结构^[40]。

1.2.5 电化学法 阴极沉积和阳极溶解是电化学法合成MOFs的两种主要途径。该方法连续提供MOFs形成所需的金属离子,同时可以根据需要添加有机配体和电解质^[41]。与传统高温合成MOF-5制备方法相比,阴极电沉积方法在室温下15 min内即可得到MOF-5晶体^[42]。但是由于受到大尺寸电化学设备和大面积金属电极的限制,电

化学法一般不适合大规模合成MOFs。

2 MOFs载药方式

2.1 浸渍法

浸渍法是指将药物溶液与MOFs混合后在室温或加热状态下搅拌,通过主客体分子间作用力或离子交换作用使药物载入MOFs的多孔结构或吸附于MOFs表面(图3-A)。多种小分子抗肿瘤药物与非甾体抗炎药采用浸渍法实现药物的载入,如在Cai等^[43]的研究中,基于以Zn基IRMOF-16为载体,以浸渍法加载了姜黄素(CUR),成功制备了CUR@IRMOF-16的纳米粒子。这种纳米药物递送系统具有双重功能,可以同时进行药物输送和荧光成像。

2.2 共结晶法

共结晶法是指将合成MOFs材料所需的有机配体、金属离子与需加载的药物共同加入反应环境,药物可与MOFs共结晶,形成负载药物的三维超分子结构(图3-B)。Duan等^[44]报道了一种基于ZIF-8的新型葡萄糖反应性胰岛素递送纳米系统,通过混合ZIF-8的配体2-甲基咪唑,金属离子 Zn^{2+} 、以及葡萄糖氧化酶(GOx)和胰岛素(insulin)的水溶液,自组装制备了Insulin-GOx/ZIF-8。

2.3 药物作为MOFs的有机配体

除了将药物分子加载到MOFs材料的孔隙或表面,目前研究还可通过药物分子中可用的配位点与特定的金属离子结合,从而使药物直接作为有机配体参与MOFs的形成(图3-C)。Su等^[12]以活性药物成分姜黄素为配体,生物相容性金属Zn为节点,构建了一种稳定的多孔骨架化合物medi-MOF-1,在仅由生物活性分子构建的Bio-MOFs中比表面积可达 $3\,002\text{ m}^2/\text{g}$ 。

2.4 点击化学

点击化学具有区域选择性、多功能性、反应条件温和、产率高、副产物较少的特点。可以使用这种技术进行编程材料的表面特性,因此许多研究通过这种技术对MOFs进行合成后表面改性。通过使用ZIF-8作为包裹蛋白质的纳米粒并且与降冰片烯改性咪唑(MIM-Nor)掺杂,然后由点击化学与西妥昔单抗(Cet)表面连接成功地合成了Cet@protein@ZIF-8N,随后用于将功能蛋白递送至目标细胞,实现了蛋白质选择性的细胞递送^[45]。

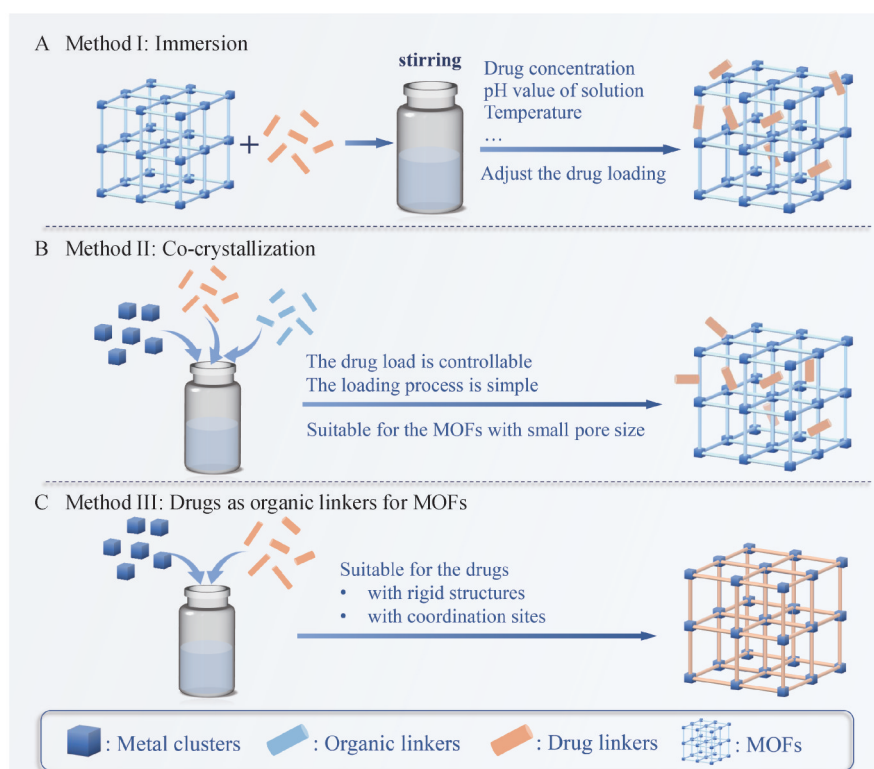


Figure 3 Schematic diagram of strategies for drug loading

A: Immersion method; B: Co-crystallization method; C: Drugs as the organic linkers for MOFs

3 Bio-MOFs在药物递送中的应用

Bio-MOFs在药物递送中的应用见图4。具体可分为以下4个方面。

3.1 MOFs作为肺部干粉吸入制剂载体

MOFs材料具有适合作为肺部干粉吸入制剂载体的特性。如Tse等^[46]使用反溶剂结晶法制备的CD-MOF具有规则的球形,密度低,低于 $5\ \mu\text{m}$ 的几何中位粒径(D_{50}),其细颗粒分数高达35%,这可能归因于MOF颗粒较低的密度和基于其均匀纳米级孔隙减弱的颗粒间相互作用。已有研究报道了 γ -CD-MOF负载酮洛芬、D-柠檬烯、左氧氟沙星、黄芩素、地塞米松与姜黄素等药物^[26, 46-48],可增加药物的喉部或肺部锚定沉积量,并证明了其肺部可接受毒性。

3.2 MOFs改善药物药学性质

对难溶性小分子药物而言,可通过将药物分子封装到具有水反应性的MOFs中,使药物以无定型形式限制在MOFs的纳米级孔隙,随着MOFs在溶出介质中迅速释放。将难溶性药物异甜菊素(STV)装载于CD-MOF后,与纯药物相比,异甜菊

素在水中的溶解度提升了 1.54×10^5 倍,在pH 1.0, 4.5和6.8下,溶解度分别增加了 1.3×10^5 、 1.2×10^5 和 5.49×10^5 倍,并使STV的大鼠体内生物利用度提升至原药物的8.67倍^[49]。

MOFs载药后,可通过内部基团与药物分子之间较为强烈的分子间相互作用力提供药物稳定储存的微环境,束缚药物分子并减少药物受到其他理化因素的影响,从而显著提升药物稳定性。如三氯蔗糖在高热条件下易降解,90℃条件1 h内降解率高达86.2%,而将其载入CD-MOF后热稳定性显著提高,在90℃下24 h内降解率仅为13.7%^[50]。

除此之外,MOFs材料作为药物辅料也具有改善药物可成片性的潜力。本课题组发现以典型的片剂填充剂 β -甘露醇与 CaCl_2 形成一种新型 $\text{Man}@\text{CaCl}_2$ MOFs辅料,可以大大提高甘露醇的机械性能,并以可压性较差的药物盐酸鲁拉西酮及氯诺西康为模型,验证了其在药物制剂压片过程中的使用前景^[16],为Bio-MOFs列入新型药用辅料的选择提供了思路。

3.3 MOFs用于缓控释递药系统

Bio-MOFs作为药物载体,可通过多种方式避免药物的“暴发效应”,控制药物释放,延长药物滞留时间,其实现方式主要包括主客体分子相互作用,MOFs表面改性,及MOFs的缺陷调控等。

3.3.1 利用MOFs-药物的主客体分子间相互作用实现缓控释递药 药物分子常通过氢键、 π - π 堆积、配位作用、静电作用等主客体分子间作用力负载于MOFs的孔隙或表面,从而使MOFs成为药物的缓控释递送载体。如低细胞毒性的卟啉金属有机骨架PCN-221对甲氨蝶呤具有高载药量,甲氨蝶呤通过扩散进入PCN-221的孔隙与通道,通过其与PCN-221的 π - π 作用及氢键作用,在生理环境下实现缓释行为^[51]。

3.3.2 利用MOFs的表面改性实现缓控释递药 人体的生理环境十分复杂,仅通过控制Bio-MOFs与药物的主客体分子间相互作用,在复杂的人体生理环境中难以实现精确可控的药物递送。而Bio-MOFs的合成后表面改性是实现其作为药物缓控释载体实现精准递送的良好途径。

聚乙二醇(PEG)表面涂层显著提高了普鲁卡因胺(PA)制剂PA@ZJU-64-NSN在胃液中的化学稳定性,其释药过程可由内源 Na^+ 触发,在目标肠道环境下实现控制释放^[52]。对壳聚糖包衣的5-FU@Zr-NDC MOF进行药代动力学分析表明,5-FU在酸性环境中的释放量仅为20%,而在人工肠液中的释放量达到70%,具有良好的控释作用^[53]。

3.3.3 利用MOFs的缺陷调控实现缓控释递药 通过MOFs结构的缺陷调控也可以实现药物的缓控释效果。Teplensky等^[54]开发了一种缺陷调控方案,可使NU-1000和NU-901的部分孔隙塌陷,与使模型药物钙黄绿素以及 α -氰基-4-羟基肉桂酸的有效释放延迟约2~7 d,在30~49 d后才可完全释放。

3.4 刺激响应型MOFs载体及靶向给药

刺激响应型载体是指能够对外界刺激(如温度、磁场、超声、光、pH等)产生快速和精确的应答,从而控制药物的呈递和释放的一类载体。在以MOFs作为药物载体时,通常希望其同时具有靶向性以及刺激响应性,提高生物利用度。

3.4.1 MOFs的pH响应型消解及靶向释药 Bio-MOFs具有不同的pH稳定性,因此,可利用MOFs

在靶细胞周围特殊pH微环境下消解框架结构从而释放药物。例如,ZIF-90在中性及微碱性环境可保持其结构稳定性。因此负载有阿霉素和5-FU的ZIF-90在肿瘤微环境(pH 5.5)下的药物释放,可以达到95%以上^[55]。MIL-101(Fe)具有开放的金属位点,姜黄素通过吸附于该位点成功包封于MOFs中,在酸性条件下具有更高的释放速率,在正常细胞环境中释放缓慢^[56]。

3.4.2 MOFs的磁响应及靶向释药 磁响应纳米载体进入体内后,可通过外源性磁场作用实现磁性介导的药物递送。若磁响应纳米载体通过磁共振成像介导肿瘤的治疗,可使诊断和治疗集成到单个体系中实现诊疗一体化。如pH敏感型羟基磷灰石(HAp)与磁芯(Fe_3O_4)修饰所得的Fe-MOF用于磁性靶向药物递送和pH控制的药物释放,具有优异的生物相容性和肿瘤靶向性^[57]。

3.4.3 MOFs的氧化还原响应及靶向释药 肿瘤细胞内的还原性物质谷胱甘肽(GSH)浓度是细胞外的 1×10^3 倍以上,且比正常细胞内浓度高4倍,高浓度的GSH可触发药物的二硫键断裂从而使其在细胞质中释放^[58]。这为设计还原响应型药物载体提供了一种思路。如将含巯基键的咪唑与Mn结合用于加载顺铂(CDDP),对具有同源靶向的相变材料(PCM)和肿瘤细胞膜(TCM)进行纳米工程改造,最终制备出Mn-MOF-CDDP@PCM-TCM纳米导弹。通过主动和被动靶向、微波热敏化-谷胱甘肽双响应和定点释放,纳米导弹能够有效逆转CDDP耐药性,放大微波热动力化疗的疗效,在体内外对耐药肿瘤模型取得了优异的治疗效果^[59]。

3.4.4 MOFs的其他刺激响应及靶向给药方式 主动靶向是指纳米颗粒依赖于靶向分子的识别能力进入、结合和作用于特定靶点的一种自主行为。通常通过纳米材料表面功能化、靶向分子接枝等方式而实现。如采用叶酸和5-羧酸荧光素(5-FAM)修饰MIL-101(Fe),可用于抗肿瘤药物雷公藤甲素的靶向递送。与MIL-101(Fe)相比,功能化纳米颗粒不仅显示出更好的靶向效率,而且降低了药物的全身毒性^[60]。通过透明质酸(HA)对负载阿霉素(DOX)的MIL-100进行表面改性,其不仅由于MIL-100的特性以pH依赖性的方式释放药物,而且由于表面的HA修饰,具有靶向肿瘤组织

的能力^[61]。Alves等^[62]研究了一种使用点击化学将叶酸(FA)分子锚定在 N_3 -bio-MOF-100表面来实现肿瘤靶向载药。采用合理的策略,通过点击化

学制备双光子-活性金属-有机框架PCN-58- Ps ,通过配位被透明质酸覆盖获得癌细胞特异性靶向特性^[63]。

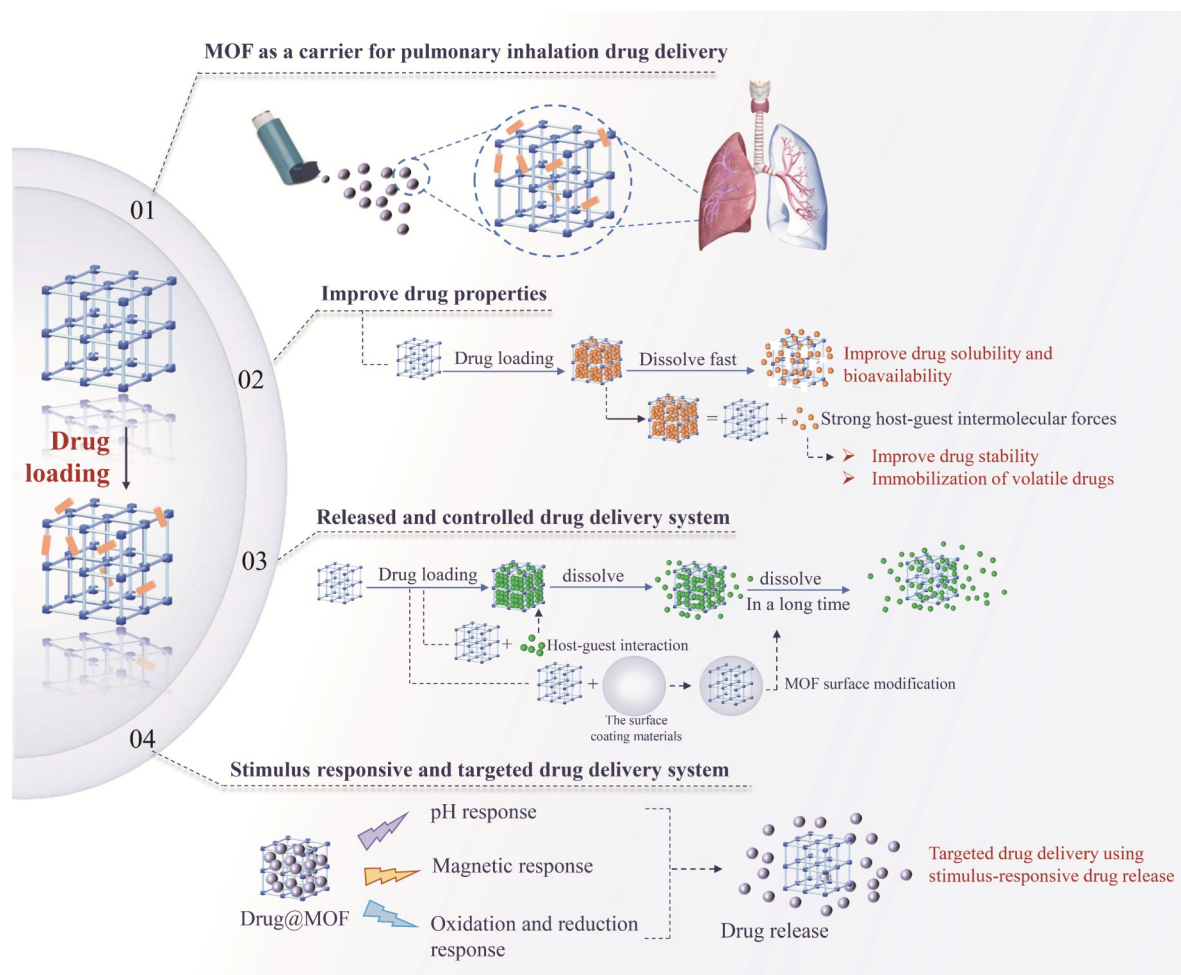


Figure 4 Applications of Bio-MOFs in drug delivery system

4 总结与展望

Bio-MOFs 凭借其优良可调节的物理化学性质,在先进药物递送系统中具有诸多应用潜力,成为了近年来国内外药物递送研究的热门材料,但目前为止,相关成果仅停留于理论研究阶段,尚未真正用于药物制剂的临床研究或上市制剂当中,且距离上述目标仍有一定距离。本综述从 MOFs 作为药物递送载体的研究面临的挑战以及药品上市相关政策法规两个角度分析其内在原因,为推动其在实际药物研发中的应用提供思路。

4.1 Bio-MOFs 作为药物递送载体的研究现状及挑战

首先,Bio-MOFs 载体的生物安全性是决定其

能否进入临床研究的关键。对基于 Bio-MOFs 进入体内的急性毒性及体内长期毒性的评估需要进一步研究。其次,Bio-MOFs 虽然可通过丰富的主客体相互作用力实现多种药物的载入,但载药方式、相互作用力的强弱与释药行为直接相关。如何控制上述因素使释药行为达到稳定可控,是从理论研究走向实际应用需面对的问题之一。再次,Bio-MOFs 载体在体内的吸收、分布、代谢、排泄的药代动力学研究对于其进入临床阶段的研究十分重要,然而 Bio-MOFs 作为一种新型药物载体,目前对其药代动力学研究的报道较少。

4.2 药品申报相关政策法规

MOFs 材料作为药物递送载体时充当了药用

辅料的角色。对于一种新型药用辅料,需满足辅料的注册标准,才有可能在实际研发中真正使用。现有的辅料注册要求中除了关注辅料自身的理化性质及其他基本特征,同样关注其临床使用的不良反应风险,生产工艺及过程控制、杂质、稳定性等内容,而这些内容在现有的 Bio-MOFs 研究中仍然处于空白或起步阶段。

为了推动 Bio-MOFs 这一极具潜力的药物递送载体进入实际的药物临床开发阶段,未来应努力克服上述挑战,对 Bio-MOFs 进行系统的生物安全性评价,对载体本身的体内药代动力学特征进行深刻理解,对药物的载入及释放行为进行更精准的控制,同时,关注 MOFs 的生产工艺及过程控制,针对于指定的给药途径,制定生产与贮存过程中的质量标准。

References

- [1] Zhou JR, Tian G, Zeng LJ, *et al.* Nanoscaled metal-organic frameworks for biosensing, imaging, and cancer therapy [J]. *Adv Healthc Mater*, 2018, **7**(10):e1800022.
- [2] Ge M, Wang YZ, Carraro F, *et al.* High-throughput electron diffraction reveals a hidden novel metal-organic framework for electrocatalysis [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, **60**(20): 11391-11397.
- [3] He HM, Zhu QQ, Li CP, *et al.* Design of a highly-stable pillar-layer zinc (II) porous framework for rapid, reversible, and multi-responsive luminescent sensor in water [J]. *Cryst Growth Des*, 2019, **19**(2):694-703.
- [4] He T, Kong XJ, Li JR. Chemically stable metal-organic frameworks: rational construction and application expansion [J]. *Acc Chem Res*, 2021, **54**(15):3083-3094.
- [5] Yin ZL, Liu YL, Zhou SH, *et al.* Constructing zirconium based metal-organic frameworks based electrically-driven self-cleaning membrane for removal of tetracycline: effect of ligand substitution [J]. *Chem Eng J*, 2022, **450**:138100.
- [6] Yuan S, Feng L, Wang KC, *et al.* Stable metal-organic frameworks: design, synthesis, and applications [J]. *Adv Mater*, 2018, **30**(37):e1704303.
- [7] Rabone J, Yue YF, Chong SY, *et al.* An adaptable peptide-based porous material [J]. *Science*, 2010, **329**(5995): 1053-1057.
- [8] Martí-Gastaldo C, Warren JE, Stylianou KC, *et al.* Enhanced stability in rigid peptide-based porous materials [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2012, **51**(44):11044-11048.
- [9] Rezaee T, Fazel-Zarandi R, Karimi A, *et al.* Metal-organic frameworks for pharmaceutical and biomedical applications [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2022, **221**:115026.
- [10] Smaldone RA, Forgan RS, Furukawa H, *et al.* Metal-organic frameworks from edible natural products [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2010, **49**(46):8630-8634.
- [11] Levine DJ, Runčevski T, Kapelewski MT, *et al.* Olsalazine-based metal-organic frameworks as biocompatible platforms for H₂ adsorption and drug delivery [J]. *J Am Chem Soc*, 2016, **138**(32):10143-10150.
- [12] Su HM, Sun FX, Jia JT, *et al.* A highly porous medical metal-organic framework constructed from bioactive curcumin [J]. *Chem Commun*, 2015, **51**(26):5774-5777.
- [13] Pooresmaeil M, Namazi H, Salehi R. Simple method for fabrication of metal-organic framework within a carboxymethylcellulose/graphene quantum dots matrix as a carrier for anticancer drug [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, **164**:2301-2311.
- [14] Rupam TH, Steenhaut T, Palash ML, *et al.* Thermochemical energy applications of green transition metal doped MIL-100 (Fe) [J]. *Chem Eng J*, 2022, **448**:137590.
- [15] Xu MY, Li X, Zheng HY, *et al.* Anti-influenza virus study of composite material with MIL-101 (Fe)-adsorbed favipiravir [J]. *Molecules*, 2022, **27**(7):2288.
- [16] Cheng H, Wei YF, Wang SR, *et al.* Improving tabletability of excipients by metal-organic framework-based cocrystallization: a study of mannitol and CaCl₂ [J]. *Pharm Res*, 2020, **37**(7):130.
- [17] Chen H, Yang J, Sun L, *et al.* Synergistic chemotherapy and photodynamic therapy of endophthalmitis mediated by zeolitic imidazolate framework-based drug delivery systems [J]. *Small*, 2019, **15**(47):e1903880.
- [18] Fu CH, Zhou HQ, Tan LF, *et al.* Microwave-activated Mn-doped zirconium metal-organic framework nanocubes for highly effective combination of microwave dynamic and thermal therapies against cancer [J]. *ACS Nano*, 2018, **12**(3):2201-2210.
- [19] Tchalala MR, Bhatt PM, Chappanda KN, *et al.* Fluorinated MOF platform for selective removal and sensing of SO₂ from flue gas and air [J]. *Nat Commun*, 2019, **10**(1):1328.
- [20] Xiao LY, Yao SR, Liu J, *et al.* Efficient ultrasonic synthesis of Ni-based metal-organic framework for high performance battery-type supercapacitor electrodes [J]. *Energy Tech*, 2022, **10**(2):2100350.
- [21] Bashar BS, Kareem HA, Hasan YM, *et al.* Application of novel Fe₃O₄/Zn-metal organic framework magnetic nanostructures as an antimicrobial agent and magnetic nanocatalyst in the synthesis of heterocyclic compounds [J]. *Front Chem*, 2022, **10**:1014731.
- [22] Chen YW, Wu HX, Liu ZW, *et al.* Liquid-assisted mechanochemical synthesis of copper based MOF-505 for the separation of CO₂ over CH₄ or N₂ [J]. *Ind Eng Chem Res*, 2018, **57**(2): 703-709.
- [23] Wei TH, Wu SH, Huang YD, *et al.* Rapid mechanochemical

- encapsulation of biocatalysts into robust metal-organic frameworks[J]. *Nat Commun*, 2019, **10**(1):5002.
- [24] Souza BE, Tan JC. Mechanochemical approaches towards the *in situ* confinement of 5-FU anti-cancer drug within MIL-100 (Fe) metal-organic framework [J]. *CrystEngComm*, 2020, **22**(27):4526-4530.
- [25] Huang C, Zhang SS, Quan YM, *et al.* Morphology and size controlled synthesis of metal-organic framework crystals for catalytic oxidation of toluene[J]. *Solid State Sci*, 2022, **123**:106798.
- [26] Zhou Y, Zhang MJ, Wang CF, *et al.* Solidification of volatile D-Limonene by cyclodextrin metal-organic framework for pulmonary delivery *via* dry powder inhalers: *In vitro* and *in vivo* evaluation[J]. *Int J Pharm*, 2021, **606**:120825.
- [27] Ennis C, Tay ACY, Falconer JL, *et al.* Nanoscale Cu(II) MOFs formed via microemulsion: vibrational mode characterization performed using a combined FTIR, synchrotron far-IR, and periodic DFT approach[J]. *J Phys Chem C*, 2021, **125**(37):20426-20438.
- [28] Zhang Q, Wu ZM, Lv Y, *et al.* Oxygen-assisted cathodic deposition of zeolitic imidazolate frameworks with controlled thickness [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, **58**(4):1123-1128.
- [29] Jee HW, Paeng KJ, Myung N, *et al.* Electrochemical deposition of a metal-organic framework and subsequent conversion to cobalt selenide [J]. *ACS Appl Electron Mater*, 2020, **2**(5):1358-1364.
- [30] Qian JF, Sun FA, Qin LZ. Hydrothermal synthesis of zeolitic imidazolate framework-67 (ZIF-67) nanocrystals [J]. *Mater Lett*, 2012, **82**:220-223.
- [31] Li C, Hu XS, Tong W, *et al.* Ultrathin Manganese-based metal-organic framework nanosheets: low-cost and energy-dense lithium storage anodes with the coexistence of metal and ligand redox activities[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, **9**(35):29829-29838.
- [32] Chen CW, Feng XB, Zhu Q, *et al.* Microwave-assisted rapid synthesis of well-shaped MOF-74 (Ni) for CO₂ efficient capture [J]. *Inorg Chem*, 2019, **58**(4):2717-2728.
- [33] Martinez V, Stolar T, Karadeniz B, *et al.* Advancing mechanochemical synthesis by combining milling with different energy sources[J]. *Nat Rev Chem*, 2023, **7**(1):51-65.
- [34] Prochowicz D, Sokołowski K, Justyniak I, *et al.* A mechanochemical strategy for IRMOF assembly based on pre-designed oxo-zinc precursors [J]. *Chem Commun*, 2015, **51**(19):4032-4035.
- [35] Stolar T, Batzdorf L, Lukin S, *et al.* *In situ* monitoring of the mechanosynthesis of the archetypal metal-organic framework HKUST-1: effect of liquid additives on the milling reactivity [J]. *Inorg Chem*, 2017, **56**(11):6599-6608.
- [36] Fidelli AM, Karadeniz B, Howarth AJ, *et al.* Green and rapid mechanosynthesis of high-porosity NU- and UiO-type metal-organic frameworks [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2018, **54**(51):6999-7002.
- [37] Ali-Moussa H, Navarro Amador R, Martinez J, *et al.* Synthesis and post-synthetic modification of UiO-67 type metal-organic frameworks by mechanochemistry [J]. *Mater Lett*, 2017, **197**:171-174.
- [38] Jin CJ, Chen ZJ, Shi SL, *et al.* Green and large-scale preparation of chiral metal-organic frameworks via mechanochemistry [J]. *Inorg Chem*, 2022, **61**(31):12190-12196.
- [39] Kriesten M, Vargas Schmitz J, Siegel J, *et al.* Shaping of flexible metal-organic frameworks: combining macroscopic stability and framework flexibility [J]. *Eur J Inorg Chem*, 2019, 2019(43):4700-4709.
- [40] Shang WT, Zeng CT, Du Y, *et al.* Core-shell gold Nanorod@Metal-organic framework nanoprobe for multimodality diagnosis of glioma[J]. *Adv Mater*, 2017, **29**(3):1604381.
- [41] Li Y, Wen GL, Li JZ, *et al.* Synthesis and shaping of metal-organic frameworks: a review [J]. *Chem Commun*, 2022, **58**(82):11488-11506.
- [42] Varsha MV, Nageswaran G. Review—direct electrochemical synthesis of metal organic frameworks [J]. *J Electrochem Soc*, 2020, **167**(15):155527.
- [43] Cai MR, Ni BR, Hu XL, *et al.* An investigation of IRMOF-16 as a pH-responsive drug delivery carrier of curcumin [J]. *J Sci Adv Mater Devices*, 2022, **7**(4):100507.
- [44] Duan S, Dou BJ, Lin XZ, *et al.* Influence of active nanofiller ZIF-8 metal-organic framework (MOF) by microemulsion method on anticorrosion of epoxy coatings [J]. *Colloids Surf A Physicochem Eng Aspects*, 2021, **624**:126836.
- [45] Liu J, Wen QX, Zhou BZ, *et al.* Clickable ZIF-8 for cell-type-specific delivery of functional proteins [J]. *ACS Chem Biol*, 2022, **17**(1):32-38.
- [46] Tse JY, Kadota K, Nakajima T, *et al.* Crystalline rearranged CD-MOF particles obtained via spray-drying synthesis applied to inhalable formulations with high drug loading [J]. *Cryst Growth Des*, 2022, **22**(2):1143-1154.
- [47] Zhao KN, Guo T, Wang CF, *et al.* Glycoside scutellarin enhanced CD-MOF anchoring for laryngeal delivery [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, **10**(9):1709-1718.
- [48] Zhou YX, Zhao YT, Niu BY, *et al.* Cyclodextrin-based metal-organic frameworks for pulmonary delivery of curcumin with improved solubility and fine aerodynamic performance [J]. *Int J Pharm*, 2020, **588**:119777.
- [49] Chen XJ, Guo T, Zhang KK, *et al.* Simultaneous improvement to solubility and bioavailability of active natural compound isosteviol using cyclodextrin metal-organic frameworks [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, **11**(9):2914-2923.
- [50] Lv NN, Guo T, Liu BT, *et al.* Improvement in thermal stability of sucralose by γ -cyclodextrin metal-organic frameworks [J]. *Pharm Res*, 2017, **34**(2):269-278.
- [51] Lin WX, Hu Q, Jiang K, *et al.* A porphyrin-based metal-organic

- framework as a pH-responsive drug carrier[J]. *J Solid State Chem*, 2016, **237**:307-312.
- [52] Jiang K, Ni WS, Cao XY, *et al.* A nanosized anionic MOF with rich thiadiazole groups for controlled oral drug delivery[J]. *Mater Today Bio*, 2022, **13**:100180.
- [53] Li L, Han SS, Zhao SQ, *et al.* Chitosan modified metal-organic frameworks as a promising carrier for oral drug delivery[J]. *RSC Adv*, 2020, **10**(73):45130-45138.
- [54] Teplensky MH, Fantham M, Li P, *et al.* Temperature treatment of highly porous zirconium-containing metal-organic frameworks extends drug delivery release[J]. *J Am Chem Soc*, 2017, **139**(22):7522-7532.
- [55] Zhang FM, Dong H, Zhang X, *et al.* Postsynthetic modification of ZIF-90 for potential targeted codelivery of two anticancer drugs[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, **9**(32):27332-27337.
- [56] Leng X, Dong X, Wang WP, *et al.* Biocompatible Fe-based micropore metal-organic frameworks as sustained-release anticancer drug carriers[J]. *Molecules*, 2018, **23**(10):2490.
- [57] Yang YM, Xia F, Yang Y, *et al.* Litchi-like $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Fe-MOF}$ capped with HAp gatekeepers for pH-triggered drug release and anticancer effect[J]. *J Mater Chem B*, 2017, **5**(43):8600-8606.
- [58] Curcio M, Diaz-Gomez L, Cirillo G, *et al.* pH/redox dual-sensitive dextran nanogels for enhanced intracellular drug delivery[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, **117**:324-332.
- [59] Wu Q, Du QJ, Sun XH, *et al.* MnMOF-based microwave-glutathione dual-responsive nano-missile for enhanced microwave Thermo-dynamic chemotherapy of drug-resistant tumors[J]. *Chem Eng J*, 2022, **439**:135582.
- [60] Cai MR, Zeng YW, Liu MT, *et al.* Construction of a multifunctional nano-scale metal-organic framework-based drug delivery system for targeted cancer therapy[J]. *Pharmaceutics*, 2021, **13**(11):1945.
- [61] Xue T, Xu CN, Wang Y, *et al.* Doxorubicin-loaded nanoscale metal-organic framework for tumor-targeting combined chemotherapy and chemodynamic therapy[J]. *Biomater Sci*, 2019, **7**(11):4615-4623.
- [62] Alves RC, Schulte ZM, Luiz MT, *et al.* Breast cancer targeting of a drug delivery system through postsynthetic modification of Curcumin@ N_3 -bio-MOF-100 via click chemistry[J]. *Inorg Chem*, 2021, **60**(16):11739-11744.
- [63] Li B, Cao HZ, Zheng J, *et al.* Click modification of a metal-organic framework for two-photon photodynamic therapy with near-infrared excitation[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, **13**(8):9739-9747.

·校园信息·

中国药科大学获批国家重点研发计划青年科学家项目

2022年12月,科技部高技术研究中心发布了2022年度国家重点研发计划“发育编程及其代谢调节”重点专项立项公示。我校生命科学与技术学院刘畅教授科研团队陈思禹副研究员主持的“环境污染物诱发代谢性疾病的靶标发现及干预策略研究”获得正式立项(项目编号:2022YFA0807200),这是我校首次牵头获批国家重点研发计划青年科学家项目。此类项目旨在“培养基础研究领域的青年人才,对青年人才开辟特殊支持渠道,重点支持潜心研究的优秀青年人才。建立健全基础研究青年人才培养机制,加快培养一批在国际前沿领域具有较大影响力的青年领军人才”。

项目将以代谢性疾病(包括心血管疾病及非酒精性脂肪肝病等)的病理基础与转归为突破口,建立疾病主要环境污染诱因的筛查体系,揭示污染物与代谢性疾病之间的因果关系,挖掘其潜在作用靶标和下游信号通路,并从多维角度开发有效应对策略,以期服务于污染防控和全民健康的国家战略目标。

在国家“十四五”和新一轮“双一流”建设规划的统筹指导下,学校加强顶层设计,整合优势资源,聚焦学科领域前沿热点问题开展有组织的科研。该项目的立项标志着我校青年教师队伍在高层次科研项目的申报立项上实现了新的突破,也将极大增强我校青年教师进行科研探索的信心。下一阶段,我校将继续坚持全面创造适合人才成长的宽松学术氛围和良好学术环境,着力打造一支政治素养过硬、教学科研学术水平高、结构合理的高素质师资队伍,持续提升服务国家重大战略的能力。

(科技处、生命科学与技术学院)