http://pmse.scu.edu.cn

金属-有机框架用于刺激响应型抗癌药物递送系统的研究进展

杭冬妮[1], 曾家欣[1], 李 博[1], 张 晟[2], 郭 坤[1]

(1. 西南民族大学 药学与食品学院, 四川 成都 610041; 2. 四川大学高分子研究所 先进高分子材料全国重点实验室, 四川 成都 610065)

摘要: 癌症是导致死亡的主要原因之一,当前癌症治疗手段面临诸多挑战,基于纳米材料的治疗手段应运而生。金属有机框架(MOFs)具有高比表面积、高孔隙率及结构可调等特点,在癌症治疗中具有广阔应用前景。将 MOFs 作为刺激响应型抗癌药物载体,能整合 MOFs 的结构优势与刺激响应功能,精细调节药物释放动力学,使其适应特定的生物学条件。这种精确度有助于靶向和持续的药物输送,提高治疗效果,同时最大限度地减少副作用,提高安全性。文中按内源性(pH、温度、氧化还原、三磷酸腺苷响应型)和外源性(光、磁场、超声响应型)刺激两方面分类综述了 MOFs 在刺激响应型抗癌药物递送系统中的研究进展,介绍了 MOFs 的特性,综述了各类刺激响应型 MOFs 在药物递送中的应用原理及研究实例,展示了 MOFs 在癌症治疗中的巨大潜力。

关键词: 金属有机框架;刺激响应;抗癌药物递送

中图分类号: TQ460.1 **文献识别码:** A **文章编号:** 1000-7555(2026)06-0179-12

近年来,随着全球工业化的发展以及人口老龄化的加剧,人类健康受到越来越多的挑战,癌症是导致死亡的主要原因之一,癌症病人的数量预计每年都会持续增加。目前,我国癌症的发病率和死亡率正以每年 2.5%~3% 的速度递增[1-3]。2022 年,国际癌症研究机构报道,全球新增癌症病例约 2000 万,死亡近 970 万,而我国同期癌症新发病例约 482 万,相关死亡病例约 257 万[2]。癌症的临床治疗中往往需综合考虑疗效、经济、可操作性等因素。基于此,实体恶性肿瘤的治疗方案是先借助影像技术进行手术切除,再辅以化疗、放疗、CT 或联合治疗,伴随多疗程治疗及监测,这些治疗方式虽有成效但是也面临诸多挑战[3-6];化疗是肿瘤治疗的一线治疗方案,但缺乏特异性、细胞毒性大、溶解度低、半衰期短,严重影响了治疗效果[7]。

鉴于目前治疗方法的局限性,科学家们不断深入研究并开发了一系列药物治疗策略,诸如免疫疗法、核酸递送等基于现代生物医学技术的治疗方案。这些方案虽然治疗效果好、针对性强,但是受制于成本高、适用人群范围窄的问题而无法解决主流需求。近来越来越多的研究指向了依托于纳米材料的治疗手段,如靶向药物递送、化学动力学治疗、声动力治疗等。纳米材料本身具备高吸收率、高反应速率、高富集率等特点,非常契合将药物精准递送至肿瘤细胞的思路[8]。尽管纳米材料的表面修饰可以增强其靶向特定位点的能力,但识别癌症特异性标志物是一个相当大的挑战。此外,肿瘤中的基质层会限制纳米材料的渗透,最终影响其治疗效果。因此,对刺激激活药物释放有反应的药物递送系统的发展有望大大提高纳米复合材料的治疗能力[9]。肿瘤微环境有特殊的生理特征,纳米复合材料可以对这些内部因素或外部刺激做出反应。对现有文献的全面回顾证实了智能纳米材料的优势,其在药物体内运输过程中具有适应能力[9-10]。

doi: 10.16865/j.cnki.1000-7555.2026.0106
收稿日期: 2025-06-06
基金项目: 西南民族大学中央高校基本科研业务费专项资金优秀学生培养工程项目(ZYN2025234)
通讯联系人: 郭坤, 主要从事药用高分子材料研究, E-mail: guokun@swun.edu.cn

MOFs 作为一类新型纳米材料,具有高比表面积、高孔隙率以及结构和组分可调控等优势。将 MOFs 应用于刺激响应型抗癌药物递送系统,能够精准调节药物释放动力学,使其与特定生物学条件相适配[11]。这种精准调控不仅有助于实现靶向、持续的药物输送,提高治疗效果,还能最大程度减少对正常细胞的副作用,增强治疗安全性,通过使用刺激活化 MOFs 可以有效解决药物递送中的大部分障碍。

1 金属-有机框架与刺激响应型药物概述

1.1 金属有机框架

金属有机框架(MOFs)是一种通过中心金属离子或金属团簇与有机配体通过自组装相互连接而形成的在空间上有序排列的多孔配位聚合物。自 1989 年 Robson 提出这个概念以来,MOFs 便因其高比表面积、高孔隙率以及组分和结构可调等特点在医学等各个领域有着越来越多的应用[11]。根据其结构特性,可以通过改变中心金属离子或团簇的种类,以及有机配体的种类,改变 MOFs 的骨架结构或孔道结构,进而获得具有不同结构或功能的 MOFs。此外,将 MOFs 与其它功能材料相复合,可以设计制备出功能多样、种类繁多的基于 MOFs 的杂化材料。相比较于块体的 MOFs 材料,纳米尺度的 MOFs 有着更高的比表面积和孔容,同时还有着更好的生物相容性和生物可降解性,这使得基于 MOFs 的纳米材料被广泛应用于生物医学领域[12]。药物可以在如氢键、范德华力、π-π 作用、静电作用、配位键和共价键等各种作用力的作用下,通过化学偶联或物理封装的方式负载进 MOFs 中,而生物大分子也可以通过原位封装、表面附着、共价接枝等方式与 MOFs 相结合[12,13]。MOFs 的优点还有物质可通过其孔隙与封装活性化合物有效扩散、适度的键强度表明可分解性、有利于主体-客体复合物的精确结构,因此,MOFs 已成为抗肿瘤治疗最有效的候选材料之一[14]。

1.2 MOFs 刺激响应型药物

刺激响应模式一般可分为内源性刺激(包括 pH、谷胱甘肽、离子、酶等)和外源性刺激(包括光、温度、压力、磁、超声等),生理水平的 pH 值和温度等人体特征条件是药物释放所涉及的环境变量[15]。刺激响应条件下给药可以在时间和空间上控制药物释放,提高药物在靶向部位浓度的积累[16],在药物传递研究中运用单一刺激响应和多重刺激响应来影响药物释放,通过设计刺激响应系统来识别微环境,并模仿生物的反应特点来控制时间、剂量释放药物[17]。所以,研究将不同的功能分子与不同的 MOF 结合,制备多功能化刺激响应型 MOFs 的方法是可行的,能够更好地为抗癌药物提供优质的保障[18]。

1.3 MOFs 刺激响应型药物在癌症诊疗中的应用

肿瘤微环境(Tumor microenvironment,TME)是一个高度动态且复杂的系统,其显著特征表现为代谢重编程(即“瓦氏效应”)导致的乳酸积累和微环境酸化(pH = 5.6 ~ 7.0)、局部温度高、活性氧(ROS)水平高、ATP 浓度高等病理特征。这些特性不仅会促进肿瘤的侵袭转移,还会通过离子捕获机制削弱传统化疗药物的疗效[18]。针对 TME 的这些独特特征,MOFs 凭借其高比表面积、可调控的孔隙结构和多功能性,成为理想的药物递送载体。MOFs 能够通过响应 TME 的内源性刺激(如 pH 值变化、温度变化、氧化还原微环境等)和外源性刺激(如光、磁场等),实现药物的精准时空控制释放,此外,MOF 具有多功能性,可在单一框架内集成治疗剂、成像工具和靶向配体,这使得能够同时输送药物和监测治疗反应的治疗诊断学平台的发展成为可能。MOFs 也可以被开发使其具有生物相容性和可生物降解性,确保能从身体中安全清除[19]。综上,基于金属有机框架的刺激响应型抗癌药物递送系统显示出巨大潜力。Fig.1 以 ZIF-8 为代表示例,说明了 MOF 基于其本征结构开发刺激响应型药物递送系统的主要优势[20]。

2 基于内源性刺激的金属-有机框架抗癌药物递送

2.1 pH 响应型

TME 的 pH 值通常在 5.6 ~ 7.0 之间,显著低于正常组织的 pH 值(约 7.4),利用这一特性,设计合成对 pH 敏感的金属-有机框架,在酸性条件下,MOFs 的结构会发生改变[21]。许多基于 MOFs 的 pH 响应型体系就是利用了这些材料酸敏感的特点,实现了

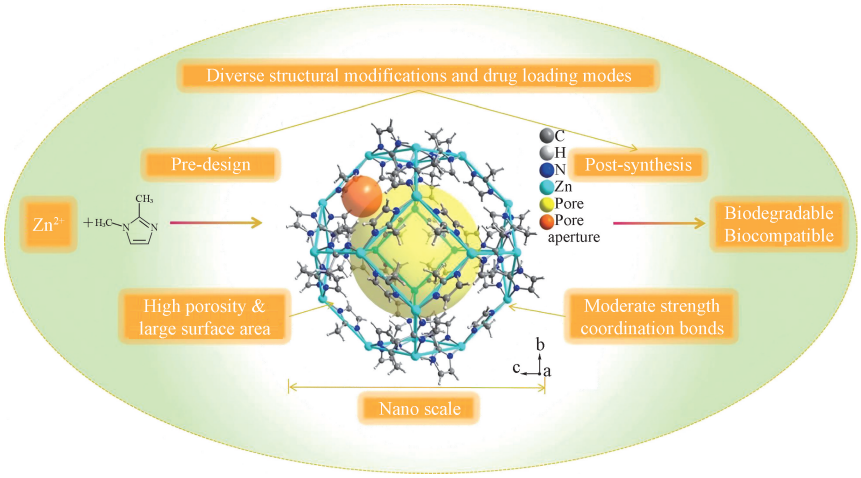


Fig. 1　Taking ZIF-8 as an example to illustrate the main advantages of MOFs in stimulus-responsive drug delivery systems[20]

pH 响应型药物释放。根据药物释放机制的不同,可将这些体系分为 4 个体系,如 Fig.2 所示,分别为 pH 敏感型材料、pH 响应可断裂键、质子化诱导的配位键断裂、主客体相互作用[22]。

通过在有机配体分子上引入易于质子化的官能团,如氨基(—NH_2)、羧基(—COOH)、酚羟基(—OH)等,可合成 pH 响应型 MOFs,MOFs 骨架中的某些化学键可能因质子化而断裂,配位键也可能

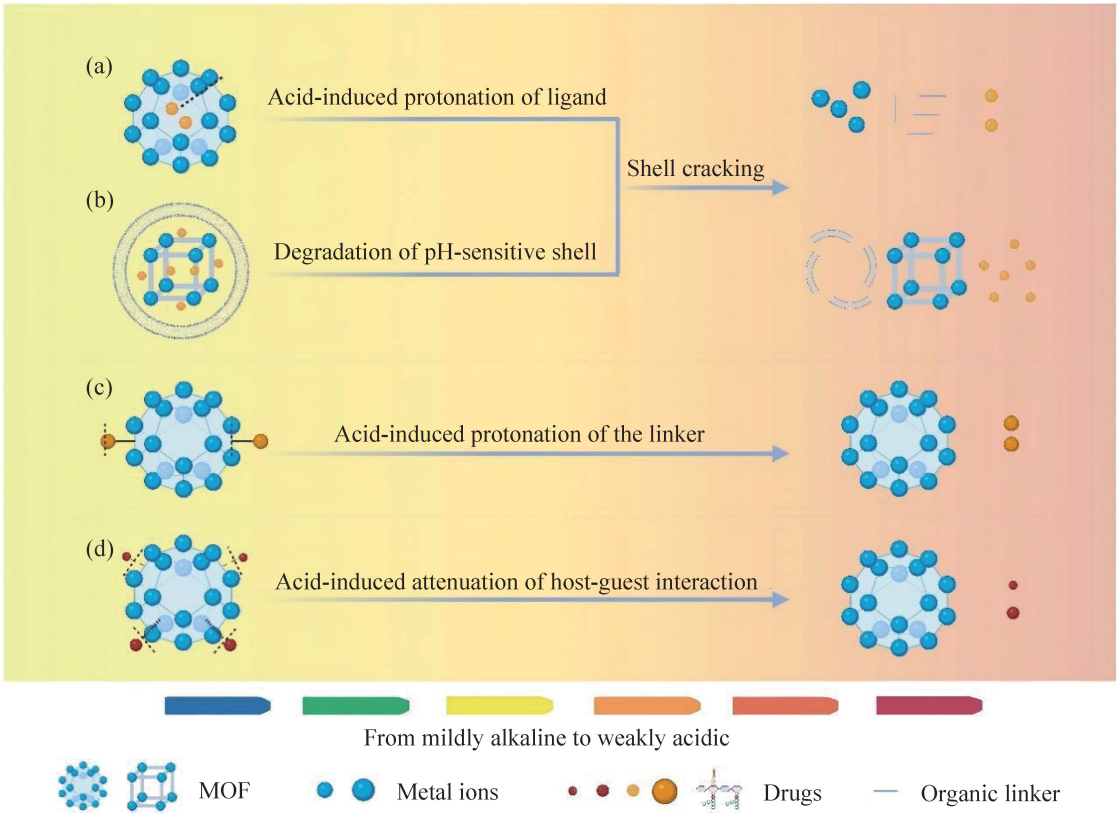


Fig. 2　(a) pH-sensitive materials; (b) pH-responsive cleavable bonds; (c) protonation-induced coordination bond cleavage; (d) host-guest interactions[20]

发生解离,或者孔道结构因质子化作用而改变,进而导致药物释放[22]。2022 年,Guillen 等[23]探索了表面支撑型 MIL-88B(Fe)作为 pH 刺激响应薄膜在布洛芬模型药物释放中的应用,通过表面等离子体共振显微镜实时观测了 MIL-88B(Fe)薄膜的 pH 响应行为,测得该薄膜在酸性条件(pH=6.3)下的解离常数较中性环境提高了约 10 倍,石英晶体微天平(QCM)测试显示,该薄膜可实现约 6.0 μg/cm^2 的布洛芬负载量。研究采用 QCM 单元模拟健康人体系统与炎症组织/肿瘤环境的药物释放,对比了酸性(pH=6.3)与中性(pH=7.4)条件下的释放曲线,55 h 测试表明,酸性环境中的药物释放量显著高于中性体系。其作用机制主要源于 Fe^{3+} 与羧酸配体间的 pH 敏感配位键在酸性条件下的断裂。该工作展现了 MOF 薄膜作为 pH 触发型药物递送系统的应用潜力[20]。

对于封装在 MOF 壳中的药物,pH 值可通过诱导壳开裂引发药物释放[24]。许多 MOF,如 ZIF-n 和 MIL-n 系列,容易受到低 pH 值的影响。当进入酸性 TME 时,随着 MOF 的降解而反应性地释放药物,这主要是由于质子化诱导的金属离子和有机配体之间的配位键泄漏。如,由 2-甲基咪唑和 Zn 构建的 ZIF-8^{2+},可在酸性环境中发生降解,因为 2-甲基咪唑可以被质子化[25-26]。Sun 等[27]研究了一种 pH 响应机制,开发了一种基于 pH/酶双响应机制的药物递送系统,通过羟基化 ZIF-8(HA-ZIF-8)与琥珀酸 α-生育酚酯(α-TOS)构建复合载药体系(如 Fig.3 所示)。该体系采用超声辅助法制备,实验结果表明,该递送系统具有显著的肿瘤微环境响应特性,一方面,肿瘤组织中过表达的透明质酸酶可特异性降解 HA 外壳,另一方面,酸性环境可促使 ZIF-8 骨架解离,实现 α-TOS 的控释(酸性条件下 25 h 释放率达 74%,而生理 pH 下释放量极低)。该纳米平台凭借其表面负电荷延长了血液循环时间,并通过 CD44 受体介导的内吞作用增强了肿瘤靶向性。体外实验显示,其对 HeLa 细胞的抑制率达 80.7%,同时保持对 L929 正常细胞的高存活率(高于 85%),体内实验也观察到显著的肿瘤生长抑制作用。

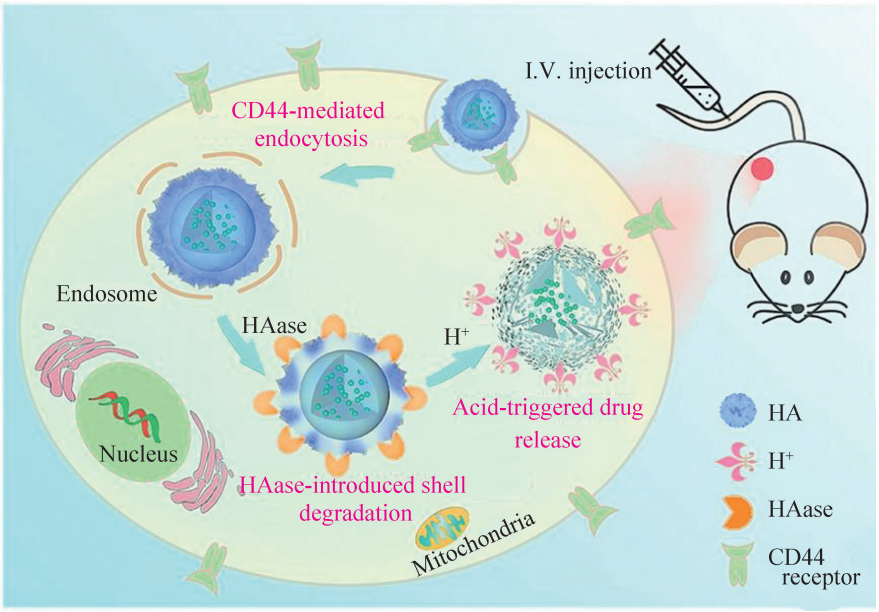


Fig. 3 Schematic representation of HA/α-TOS@ZIF-8 construction depicting pH-responsive α-TOS delivery[27]

2.2 温度响应型

肿瘤细胞的代谢活动旺盛,其局部温度通常比正常组织略高,大约在 38~40 ℃。温度响应型金属-有机框架正是利用这一温差来实现药物的可控释放。一些 MOFs 材料在温度变化时,其晶格结构会发生可逆的热胀冷缩现象,导致孔道尺寸发生改变,从而实现药物的装载与释放[28-29]。

通过在 MOFs 结构中引入温度敏感的聚合物或

有机配体,可增强其对温度的响应性。当温度升高到肿瘤细胞所处的温度范围时,温度敏感成分会发生相变,破坏 MOFs 的结构稳定性或影响孔道的物理化学性质,促使药物释放[30]。常用的温度敏感表面改性材料是聚(N-异丙基丙烯酰胺)(PNIPAM),这是一种热响应性聚合物,其临界溶液温度(LCST)略低于正常体温,允许在人体中实现潜在的"开-关"功能[31]。Li 等[32]制备了一种基于温度响应型 MOFs 的药物递送系统,将抗肿瘤药物阿霉素(DOX)负载到含有聚(N-异丙基丙烯酰胺)修饰的 MOFs 中。在正常体温(37 ℃)时,PNIPAM 处于亲水状态,MOFs 结构相对稳定,药物释放缓慢。当环境温度升高到接近肿瘤细胞内温度(39 ℃)时,PNIPAM 发生相变,由亲水变为疏水,导致 MOFs 结构改变,孔道打开,阿霉素快速释放。细胞实验表明,该温度响应型 MOFs 纳米递送系统在模拟肿瘤细胞温度环境中,对肿瘤细胞的杀伤效果显著优于常温时的释放效果,展现出良好的温度响应释药特性和抗肿瘤活性。

MOFs 作为抗癌药物的载体,需在生理温度条件下保持载药稳定性,并在温度变化时发生结构改变以释放药物。由于升温可作为刺激源,而光热治疗(PTT)能实现肿瘤局部加热,因此,基于 MOFs 的温敏型药物递送系统有望与 PTT 联合应用。Lin 等[33]以锌离子、羧酸配体和腺嘌呤为原料,合成了 2 种低毒性的锌基多孔 MOFs(ZJU-64 和 ZJU-64-CH_3),通过简单浸渍法实现了抗癌药物阿霉素(DOX)的负载。研究发现,ZJU-64 和 ZJU-64-CH_3 细胞毒性较低,且药物释放速率在 60 ℃时较生理温度(37 ℃)显著加快,负载于 ZJU-64 和 ZJU-64-CH_3 中的甲氨蝶呤在 37 ℃时 72 h 的释放量,仅相当于 60 ℃时 1.5 h 和 6 h,这表明该刺激响应型药物递送系统(SRDDS)具有温敏特性。结合 ZJU-64 和 ZJU-64-CH_3 的低毒性和理想载药能力,这一递药系统具备实际应用的潜力,并为热疗-化疗联合实现更佳疗效提供了新思路。

2.3　氧化还原响应型

肿瘤细胞内的氧化还原环境与正常细胞存在显著差异,其特征之一是含有较高浓度的具有还原性的谷胱甘肽(GSH),活性氧(ROS)水平也较高。氧化还原响应型 MOFs 正是利用这种环境差异实现药物的精准释放[34]。

在 MOFs 中引入对氧化还原敏感的官能团,如二硫键(—S—S—),可被 GSH 还原为巯基(—SH),即二硫键裂解导致 MOFs 结构解体,从而释放药物[35]。Lei 等[36]利用锆离子(Zr)和双(苯甲酸)二硫化物(4,4′-DTBA)开发了一种如 Fig.4 所示的氧化还原响应型 MOF,用于姜黄素(CCM)的结合和递送,通过在 DMF 和醋酸盐的超声处理下,将 $ZrCl_4$ 和 4,4′-DTBA 反应合成了 MOF-Zr(DTBA),所制备的 MOF 表现出更高的载药量(11.8%)和药

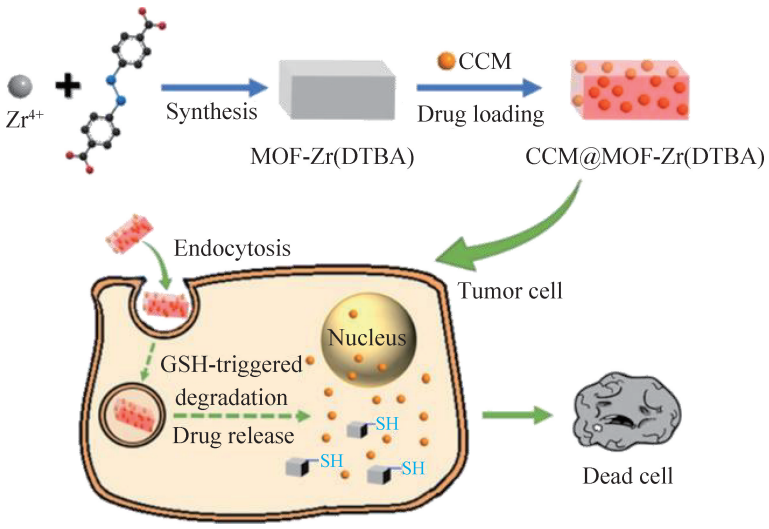


Fig. 4　Schematic illustration of redox-responsive MOFs reproduced[34]

物包封效率(78.7%)。体外药物释放评估证明了这种结构的氧化还原反应性,结果发现,TME(pH 5.5 和 10 mmol/L GSH)下 87.4% 的 API 释放,而在生理条件下,由于 GSH 无法裂解 4,4′-DTBA 中的二硫键,仅释放出 50% CCM。对 HeLa 癌细胞(68.4%)和乳腺癌细胞系(MDA-MB-231,71.1%)进行的生物相容性试验证实了 MOF-Zr(DTBA)的安全性。相比之下,与游离 CCM 相比,CCM@MOF@Zr(DTBA)观察到晚期细胞毒性作用,主要是因为细胞摄取增强。壳聚糖包被锆包覆的 MOF(DTBA)与游离 CCM(35.10%)相比表现出更强的肿瘤毒性(细胞存活率<50%)。使用氧化还原反应性 MOFs 进行癌症药物递送的方法代表了一种以受控方式递送抗癌化合物的创新策略。

MOFs 中的金属离子,如铁(Fe)、锰(Mn)、铜(Cu)等,在肿瘤细胞内高 ROS 环境中,可发生氧化态的变化,进而影响 MOFs 的晶体结构或配位环境,促使药物释放[37]。Liu 等[38]开发了一种兼具氧化还原响应和肿瘤靶向功能的有机 MOF 材料(DCA-UiO-DTDP-FA),其中 DCA 代表二氯乙酸,DTDP 为 3,3′-二硫代二丙酸酐,FA 为叶酸。该材料以 UIO-66-NH_2 为基底,通过引入氧化还原敏感的二硫键作为核心触发单元,负载化疗药物 5-氟尿嘧啶(5-FU)及代谢调节剂二氯乙酸(DCA)。在肿瘤微环境高浓度谷胱甘肽(GSH,10 mmol/L)条件下,二硫键被 GSH 特异性还原断裂,导致 MOF 结构解体并精准释放 5-FU(24 h 释放率 80%)。同时,DCA 通过抑制 PDK1 逆转肿瘤细胞的糖酵解代谢,增强线粒体氧化应激,与 5-FU 形成协同杀伤效应,氧化还原响应的靶向释药机制显著提升了药物在癌细胞内的富集效率。

2.4 ATP 响应型

三磷酸腺苷(Adenosine triphosphate,ATP)是细胞内的能量“货币”,肿瘤细胞由于快速增殖的特性,对能量的需求较高,细胞内 ATP 浓度通常比正常细胞高。ATP 响应型 MOFs 就是利用了这种差异,在 MOFs 的有机配体上引入能够与 ATP 形成氢键、静电相互作用或配位作用的基团,使其与 ATP 发生特异性相互作用[39]。当 MOFs 进入肿瘤细胞后,遇到高浓度的 ATP,ATP 与 MOFs 上的特定基团结合,导致 MOFs 的结构发生变化,如孔道打开、骨架变形或化学键断裂,从而使药物释放[40]。此外,一些 MOFs 本身具有与 ATP 相互作用的位点,ATP 的结合可以改变 MOFs 的电子云分布,影响其稳定性,进而触发药物释放[41]。如 Fig.5 所示,按药物释放机制可分为 2 种:(1)形成 ATP-适配体复合物;(2)形成 ATP-离子复合物。

基于 ATP-适配体复合物的形成原理,使用 ATP 敏感型 DNA 化合物修饰的 MOFs 来形成 ATP-适配体复合物是一种有效的策略。当 ATP 敏感型 DNA 改性 MOF 系统与富含 ATP 的培养基接触时,ATP 与 ATP 敏感型 DNA 发生相互作用,导致 MOFs 解锁并释放治疗剂。Chen 等[42]合成了由核酸结合链修饰的金属有机框架纳米颗粒(NMOFs),并将其负载抗癌药物 DOX。在 ATP 存在的情况下,NMOF 通过形成 ATP-适配体复合物而解体,从而释放 DOX,

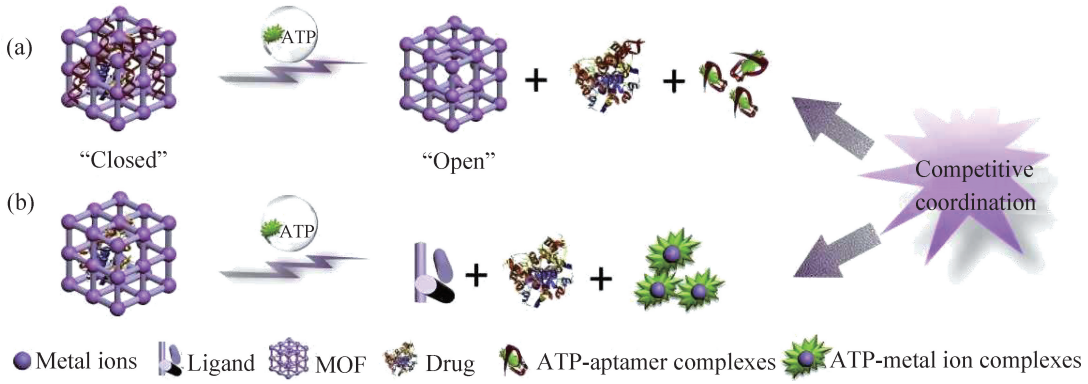


Fig. 5 Mechanisms of ATP-responsive drug release: (a) formation of ATP-aptamer complexes; (b) formation of ATP-ion complexes[13]

为化疗药物的靶向递送提供了一个平台。

MOFs 包含金属离子节点,ATP 和 MOFs 中的金属离子之间的竞争性配位会导致 MOFs 框架的破坏,从而导致 ATP-金属离子络合物的形成。基于此,Yang 等[43]开发了一种使用对 ATP 有反应的 ZIF-90 来运输细胞内蛋白质并促进 CRISPR/Cas9 基因组去除的纳米复合物(Fig.6)。蛋白质在调节细胞信号传导方面起着至关重要的作用,Cas9 核酸酶可以改变哺乳动物细胞中的遗传密码,从而实现遗传特征的变化。通过将咪唑-2-甲酰醛和 Zn^{2+} 结合来合成带有绿色荧光蛋白的 ZIF-90 纳米复合物,并将其与蛋白质一起使用。由于 ATP 与 Zn^{2+} 之间可以有效结合,ATP 激活了 ZIF-90/蛋白质纳米复合物的解聚,导致蛋白质释放。随着 ATP 浓度增加,蛋白质释放得到了进一步增强。重要的是,在 HeLa 细胞上测试时,纳米颗粒表现出高生物相容性和低细胞毒性。为了评估纳米复合物的有效性,设计了 ZIF-90 来运输负载有功能性蛋白质靶向的核糖核酸酶 A-NBC 的纳米分子,与游离的核糖核酸酶 A-NBC 相比,这些负载蛋白质的纳米分子对 HeLa 细胞的细胞毒性增加(细胞特性减少到 15%)。为了验证 ATP 在释放功能性蛋白质中的作用,用 2-脱氧葡萄糖对 HeLa 细胞进行预处理,降低 ATP 水平。这一操作显著减少了细胞的生长和增殖,证实了纳米复合物对刺激的响应潜力。

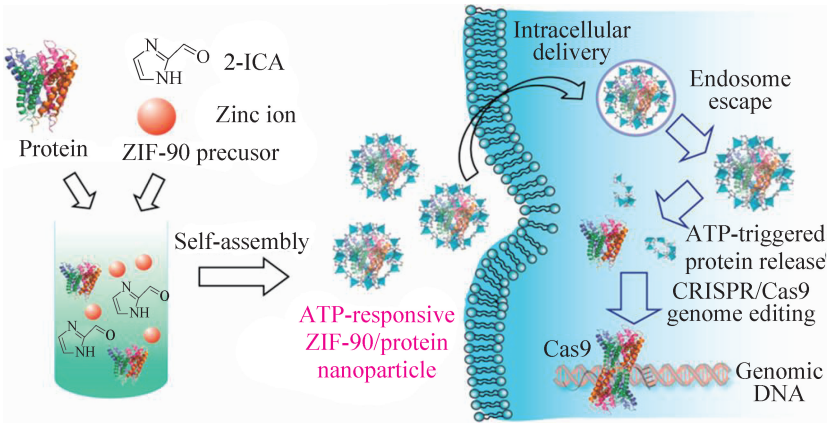


Fig. 6　Utilization of ATP-responsive ZIF-90 for cytosolic protein delivery and genome editing[43]

3　基于外源性刺激的金属-有机框架抗癌药物递送

3.1　光响应型

光触发药物传递系统(LDDs)具有无污染、操作简便、时间可控、能耗低的特点,愈发受到研究者的重视,依据光的波长、强度和照射时间的不同,可产生多种响应机制[44-45]。在癌症治疗中,光响应性 MOF 的机制通常涉及通过构象变化、光热变化和光照下的化学键裂解来控制刺激反应[46]。

常见的是光异构化反应,在 MOFs 的有机配体中引入具有光响应特性的基团,如偶氮苯、螺吡喃等。当受到特定波长光照射时,这些基团发生异构化,引起配体构象变化,进而改变 MOFs 的孔道结构或骨架稳定性,促使药物释放[46]。Stefaniak 等[47]使用光响应连接剂偶氮苯二甲酸酯(AZB)作为 1 个 UIO 型 MOF 的支柱(UIOAZB),在纳米材料表面包覆氨基化聚乙二醇(PEG-NH_2)涂层,装载药物 5-FU,制备出 PEGNH_2@5-FUUIO-AZB NPs,对其进行药物控释研究,发现在紫外光照射下,纳米颗粒(NP)体系降解,而在黑暗中,随着时间的推移未发生降解,表明该系统在体外光照刺激下能够控制药物释放,在体内黑暗的环境中药物释放速率比较稳定。

光热效应也是肿瘤治疗的重要机制之一,某些 MOFs 材料具有光热转换能力,近红外光(NIR)照射下,能吸收光能并转化为热能,使 MOFs 温度升高,引发结构变化释放药物。同时,光动力效应可产生单线态氧等活性氧物种(ROS),破坏 MOFs 结构或

化学键,实现药物释放[43]。Zhu 等[48]制备了一种负载 DOX 的 PPy@MIL-100(Fe)系统,研究结果表明,在近红外激光照射下,PPy 的光热效应引起的局部温度升高直接加热肿瘤细胞,同时促进载体晶格中的热运动并增加温度依赖性分子迁移率,从而触发药物解吸和释放。这使得 PTT 和化疗之间产生了协同效应。Xu 等[49]构建了 ZnPc@ZIF-8 递送系统,在这个递送系统中,以 ZIF-8 为载体,使用负载的药物光敏剂酞菁锌在光照射下产生细胞毒性单线态氧,通过 PDT 实现肿瘤杀伤。

3.2 磁场响应型

通常在 MOFs 中引入磁性纳米粒子,如四氧化三铁(Fe_3O_4)等[50]。当处于外加磁场中时,磁性纳米粒子产生磁热效应,使周围环境温度升高,如同温度响应型 MOFs 原理,温度升高引发 MOFs 结构变化,导致药物释放[51]。此外,磁场还可影响 MOFs 中金属离子的配位环境或电子云分布,进而影响 MOFs 的稳定性。磁性纳米粒子在磁场作用下的振动或转动,也可对 MOFs 骨架产生机械应力,促使药物从 MOFs 孔道中释放[52]。

Li 等[53]开发一种具有核壳结构的磁性 MOF 纳米粒子(Fe_3O_4-NH_2@MIL101-NH_2 NPs)用于肿瘤靶向治疗。该材料以 Fe^{3+} 为金属中心、氨基修饰的对苯二甲酸(BDC-NH_2)为有机配体,采用微波加热法合成,展现出优异的磁响应性和载药性能。通过系统比较 Fe_3O_4-NH_2,Fe_3O_4-NH_2 @ MIL101-NH_2 和 MIL101-NH_2 3 种材料的性能发现,核壳结构的 Fe_3O_4-NH_2@MIL101-NH_2 具有最大的比表面积、最高的 DOX 载药量及最优的磁性能。体外释放实验表明,该载药系统具有显著的 pH 响应特性,在生理 pH(7.4)条件下释放缓慢,而在模拟肿瘤微环境(pH 6.5)和溶酶体酸性环境(pH 4.0)中,DOX 释放率分别达到 53.9% 和 89.7%,这主要归因于酸性条件下 MIL101-NH_2 骨架的解离。细胞实验证实,空白载体表现出良好的生物相容性,而载药纳米粒子对 HeLa 细胞显示出可控的细胞毒性。这种集磁靶向、pH 响应释药和高载药量于一体的智能纳米平台,在肿瘤靶向治疗领域展现出重要应用价值。

对于肿瘤成像,高磁性 MOF 可以直接用作 MRI 造影剂,也可以引入荧光显像剂来实现肿瘤荧光成像[54]。Ebrahimi 等[55]成功开发了一种具有超顺磁性的核壳结构纳米载药系统 $CoFe_2O_4$NP@Mn-MOF。该体系通过共沉淀法在氮气保护下合成钴铁氧体纳米粒子($CoFe_2O_4$ NPs),经巯基乙酸表面修饰后,采用逐层自组装技术构建锰基 MOF 壳层。表征结果显示,柔红霉素负载量达到 75% ± 1.22%,且载药后仍保持优异的结晶度、热稳定性和磁响应性。细胞实验证实,空白载体对 MCF-7 细胞的存活率>90%,而载药体系使细胞活力显著下降;特别值得注意的是,在外加磁场(强度 0.5 T)作用下,细胞存活率进一步降至 41%(p<0.01),较无磁场组降低 19%。这种集高载药量、可控释放和磁靶向功能于一体的纳米平台,为肿瘤的精准治疗提供了新型递药候选系统。

3.3 超声响应型

近年来,为克服光动力疗法中光源穿透深度有限的问题,选择以超声辐照施加刺激从而诱导声动力治疗(SDT)的高阶氧化疗法迅猛发展。虽然 SDT 能够通过产生 ROS 来诱导细胞程序性死亡的理论已被许多研究者证实,但其完整的治疗机制尚未探明,目前广为接受的是超声诱导产生的空化现象也可能通过声致发光或声致发热增强声动力治疗的疗效。超声介导的 SDT 的另一种响应机制是在超声辐照下纳米材料产生的热效应。在超声波向肿瘤组织中穿透传播的过程中,超声生成的局部热能作用导致了细胞坏死[56~58]。

通过超声的刺激切换激发状态的纳米酶系统,在超声激活过程中控制催化氧和声敏剂介导的活性氧的生成,提高 SDT 的功效。Sun 等[59]开发了一种该纳米平台(Pd@Pt-T790),Pd@Pt-T790 由钯-铂纳米板(Pd@Pt)与四苯基卟啉衍生物(T790)通过分子桥接制备而成。Pd@Pt 在 T790 上的修饰可以明显阻断 T790 的类过氧化氢酶活性,而在超声辐照下,纳米酶的活性又可以有效恢复,催化内源的 H_2O_2 分解为 O_2,缓解肿瘤的缺氧环境。该设计通过超声的局部刺激实现了纳米酶活性的“按需开启”,既能避免全身毒性,又可精准提升病灶区域的 ROS 水平与氧浓度,突破了传统 SDT 的缺氧限制。

Zhan 等[60]通过将烷基自由基发生器(2,2-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propane]dihydrochloride,

AIPH)加载到锆金属-有机骨架(Zr-MOF)上,开发了双声敏剂纳米平台。这些自由基的结合进一步提高了 SDT 效率。同时,AIPH 分解产生的氮可以降低空化阈值,增强声空化效应,从而促进 NP 在肿瘤部位的渗透。此外,Zr-MOF@AIPH NPs 由于其吖啉基结构和生成的氮,具有良好的光声、荧光和超声成像能力,可以远程控制 NP 递送并确定最佳治疗时间窗,确保 SDT 效率最大化。体外和体内实验证明,Zr-MOF@AIPH 具有优异的抗肿瘤疗效、良好的生物相容性和良好的成像能力。

4　总结与展望

金属-有机框架(MOFs)作为一种新型的纳米材料,因其独特的物理化学性质,如高比表面积、高孔隙率、结构和组分可调性,在癌症治疗领域展现出巨大的潜力,在刺激响应型抗癌药物递送系统中,MOFs 通过对内源性(如 pH、温度、氧化还原、ATP)和外源性(如光、磁场、超声)刺激的响应,可实现药物的精准释放。基于 pH 响应的 MOFs 是利用肿瘤微环境与正常组织间的 pH 差异,通过质子化作用改变骨架或孔道结构释放药物;温度响应型 MOFs 借助肿瘤细胞局部温度较高的特点,使材料发生热胀冷缩或相变来控制药物释放;氧化还原响应型 MOFs 则利用肿瘤细胞内特殊的氧化还原环境,通过官能团或金属离子的氧化还原变化触发药物释放;ATP 响应型 MOFs 凭借肿瘤细胞内高 ATP 浓度,促使药物载体结构改变释放药物。在外源性刺激方面,光响应型 MOFs 通过光异构化、光热或光动力效应释放药物;磁场响应型 MOFs 在磁性纳米粒子的磁热效应等作用下释放药物;超声响应型 MOFs 利用超声产生的空化、热效应等机制实现药物释放。

这些刺激响应型 MOFs 在药物递送系统中的应用,不仅提高了药物的装载量和稳定性,还实现了药物在时间和空间上的精确控制释放,增强了药物对肿瘤细胞的靶向性,减少了对正常细胞的副作用,为提高癌症治疗效果提供了新的策略。

尽管 MOFs 作为刺激响应型抗癌药物载体在靶向递送和可控释放方面展现出显著潜力,但其进一步开发与临床应用仍面临诸多关键挑战。一,MOFs 材料的安全性与生物相容性问题。虽然铁基、锌基等部分金属节点表现出良好的生物相容性,但框架中金属离子的长期蓄积可能引发细胞毒性,有机配体的降解产物也可能干扰正常代谢过程,需要长期评估其毒性。此外,其在体内的肠道转运及清除等方面的研究还比较有限[61,62]。二,目前的 MOF 宏量制备存在一定局限性,面临结晶度调控、环境污染、批次稳定性不一致等工艺难题,其载药效率与药物分子尺寸、极性的适配性仍需优化[63]。同时,体内动态环境中 MOFs 的结构完整性维持与按需解离的平衡机制尚不完善,这直接影响了药物释放动力学和治疗效果的可重复性。三,肿瘤微环境的多维复杂性对刺激响应精准度提出更高要求。实体瘤内部不仅存在 pH 梯度、氧化还原梯度(如 GSH 浓度差异)和酶活性波动,还涉及力学应力、离子浓度等动态变化[64]。将内源性刺激响应与外源性刺激响应相结合或者多种内源性刺激响应相结合的 MOFs 的开发可成为突破现有局限的重要方向。以后的研究需加强化学、药学与临床医学的跨学科合作,开发兼具环境适应性与诊疗一体化的智能 MOFs 系统。未来,随着研究的不断深入,MOFs 有望在癌症治疗领域发挥更加重要的作用,为癌症患者带来新的希望。

参考文献:

[1] Rebecca L S, Kimberly D M, Hannah E F, *et al*. Cancer statistics, 2022[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2022, 72: 7-33.

[2] Bray F, Laversanne M, Sung H, *et al*. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2024, 74: 229-263.

[3] Clifton K K, Ma Cynthia X, Fontana L, *et al*. Intermittent fasting in the prevention and treatment of cancer[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71: 527-552.

[4] Xia C F, Dong X S, He L, *et al*. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chinese Medical Journal, 2022, 135: 584-590.

[5] Chow S M, Law S C K, Chan J K C, *et al*. Papillary microcarcinoma of the thyroid prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality[J]. Cancer, 2003, 98: 31-40.

[6] Singletary S E, Greene F L, Sobin L H. Classification of isolated tumor cells: clarification of the 6th edition of the American joint committee on cancer staging manual[J]. Cancer, 2003, 98: 2740-2741.

[7] Dadwal A, Baldi A, Kumar N R. Nanoparticles as carriers for drug delivery in cancer[J]. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology, 2018, 46(sup2): 295-305.

[8] 林驭韬. 刺激响应型金属有机框架基杂化材料诱导的高阶氧化抗癌策略[D]. 广州: 华南理工大学, 2023.
Lin Y T. High-order oxidation anti-tumor strategy induced by stimuli-responsive metal-organic framework-based hybrid materials[D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2023.

[9] Murugan B, Sagadevan S, Fatimah I, *et al*. Smart stimuli-responsive nanocarriers for the cancer therapy nanomedicine[J]. Nanotechnology Reviews, 2021, 10: 933-953.

[10] Yao J H, Feng J X, Chen J. External-stimuli responsive systems for cancer theranostic[J]. Asian Journal of Pharmaceutical Sciences, 2016, 11: 585-595.

[11] He C, Liu D, Lin W. Nanomedicine applications of hybrid nanomaterials built from metalligand coordination bonds: nanoscale metal-organic frameworks and nanoscale coordination polymers[J]. Chemical Reviews, 2015, 115: 11079-11108.

[12] Ke X, Song X, Qin N, *et al*. Rational synthesis of magnetic Fe_3O_4 @ MOF nanoparticles for sustained drug delivery[J]. Journal of Porous Materials, 2018, 26: 813-818.

[13] Wang Y, Yan J, Wen N, *et al*. Metal-organic frameworks for stimuli-responsive drug delivery[J]. Biomaterials, 2020, 230: 119619-119644.

[14] Carrillo Carrion C. Nanoscale metal-organic frameworks as key players in the context of drug delivery: evolution toward theranostic platforms[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2020, 412: 37-54.

[15] Mura S, Nicolas J, Couvreur P. Stimuli-responsive nanocarriers for drug delivery[J]. Advanced Materials, 2013, 25: 5301-5318.

[16] Puoci F, Iemma F, Picci N. Stimuli-responsive molecularly imprinted polymers for drug delivery: a review[J]. Current Drug Delivery, 2008, 5: 85.

[17] Eddaoudi M, Kim J, Rosi N, *et al*. Systematic design of pore size and functionality in isoreticular MOFs and their application to methane storage[J]. Science, 2002, 295: 469.

[18] Feng J, Xu Z, Dong P, *et al*. Stimuli-responsive multi-functional metal-organic framework nanoparticles for enhanced chemo-photothermal therapy[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2019, 7: 994.

[19] Patil J H, Patel J K, Shah U A, *et al*. A comprehensive review on metal-organic frameworks for stimuli-responsive-based drug delivery: recent advances and future trends[J]. Nano Biomedicine and Engineering, 2024, 16: 285-308.

[20] Guo Z, Xiao Y, Wu W, *et al*. Metal-organic framework-based smart stimuli-responsive drug delivery systems for cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives[J]. Nanobiotechnology, 2025, 23: 157.

[21] Shen X, Pan Y, Sun Z, *et al*. Design of metal-organic frameworks for pH-responsive drug delivery application[J]. Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2019, 19: 1644-1665.

[22] 李祥子, 胡平静, 朱振铎, 等. pH 响应型纳米药物载体的释药机制及性能研究进展[J]. 无机化学学报, 2018, 34(8): 1399-1412.
Li X Z, Hu P J, Zhu Z D, *et al*. Research progress on release mechanism and properties of pH-responsive nano drug carriers[J]. Chinese Journal of Inorganic Chemistry, 2018, 34(8): 1399-1412.

[23] Guillen S G, Parres Gold J, Ruiz A, *et al*. pH-responsive metal-organic framework thin film for drug delivery[J]. Langmuir, 2022, 38: 16014-16023.

[24] Zhang H M, Li W, Chen X Y. pH-Triggered drug release from metal-organic frameworks with carboxyl-functionalized ligands[J]. Inorganic Chemistry, 2017, 56: 14000-14007.

[25] Bhattacharyya S, Pang S H, Dutzer M R, *et al*. Interactions of SO_2-containing acid gases with ZIF-8: structural changes and mechanistic investigations[J]. The Journal of Physical Chemistry C, 2016, 120: 27221-27229.

[26] Zhou Z Q, Ke Q M, Wu M N, *et al*. Pore space partition approach of ZIF-8 for pH responsive codelivery of ursolic acid and 5fluorouracil[J]. ACS Materials Letters, 2021, 3: 1817-1823.

[27] Sun Q Q, Bi H T, Wang Z, *et al*. Hyaluronic acid-targeted and pH-responsive drug delivery system based on metal-organic frameworks for efficient antitumor therapy[J]. Biomaterials, 2019, 223: 119473.

[28] Liu Z, Zhu Y, Zhang Q. Temperature-responsive metal-organic frameworks for controlled drug delivery[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2017, 5: 4385-4394.

[29] Wang L, Zhang H J. Engineering temperature-sensitive metal-organic frameworks for enhanced cancer thermotherapy combined with chemotherapy[J]. Biomaterials Science, 2019, 7: 2975-2986.

[30] Zhang X, Ling W. Thermally responsive metal-organic frameworks incorporated with PNIPAM for on-demand drug release[J]. Chemical Communications, 2016, 52: 6363-6366.

[31] Heskins M, Guillet J E. Solution properties of poly(N-isopropylacrylamide)[J]. Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry, 1968, 2: 1441-1455.

[32] Li J, Wang Y F, Cheng X Y, *et al*. A temperature-responsive metal-organic framework-based nano system for enhanced chemotherapy of cancer[J]. Nanoscale Research Letters, 2020,

15: 1-10.

[33] Lin W, Hu Q, Yu J, *et al*. Low cytotoxic metal-organic frameworks as temperature-responsive drug carriers[J]. ChemPlusChem, 2016, 81: 804-810.

[34] Chen X Y, Zhang H J. Redox-responsive metal-organic frameworks for intelligent drug delivery[J]. Chemical Science, 2018, 9: 5347-5355.

[35] Zhou X Y, Ke Q M, Wu M N, *et al*. Redox-triggered drug release from metal-organic frameworks for combined chemotherapy and chemo-dynamic therapy[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2020, 8: 3469-3477.

[36] Lei B Q, Wang M F, Jiang Z L, *et al*. Constructing redox-responsive metal-organic framework nanocarriers for anticancer drug delivery[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018, 10: 16698-16706.

[37] Huang Y N, Zhou R Q. Engineering redox-sensitive metal-organic frameworks for enhanced cancer therapy[J]. Advanced Healthcare Materials, 2019, 8: e1900098.

[38] Liu C, Xu X Y, Zhou J N, *et al*. Redox-responsive tumor targeted dual-drug loaded biocompatible metal-organic frameworks for enhancing anticancer cytotoxicity[J]. BMC Materials, 2020, 2: 7.

[39] Zhang Y, Omar K, Farha O K, *et al*. ATP-responsive metal-organic frameworks for targeted drug delivery in cancer cells[J]. Journal of the American Chemical Society, 2018, 140: 6608-6611.

[40] Li H, Li X Y, Shi W, *et al*. Engineering ATP-sensitive metal-organic frameworks for enhanced cancer therapy[J]. Nano Letters, 2019, 19: 7636-7644.

[41] Wang M, Li Y, Chen X Y, *et al*. ATP-triggered drug release from metal-organic frameworks for efficient chemotherapy[J]. Chemical Engineering Journal, 2020, 399: 125723.

[42] Chen W H, Yu X, Liao W C, *et al*. ATP-responsive aptamer-based metal-organic framework nanoparticles (NMOFs) for the controlled release of loads and drugs[J]. Advanced Functional Materials, 2017, 27: 1702102.

[43] Yang X T, Tang Q, Jiang Y, *et al*. Nanoscale ATP responsive zeolitic imidazole framework-90 as a general platform for cytosolic protein delivery and genome editing[J]. Journal of the American Chemical Society, 2019, 141: 3782-3786.

[44] Wang Y F, Li F Y. Light-responsive metal-organic frameworks for controlled drug delivery[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2018, 6: 2325-2336.

[45] Zhang X, Lin W B. Photo-triggered drug release from metal-organic frameworks with azobenzene-containing ligands[J]. Chemical Communications, 2017, 53: 6014-6017.

[46] Li H Y, Tang Z Y. Near-infrared light-mediated photothermal and photodynamic therapy using metal-organic frameworks[J]. Advanced Functional Materials, 2019, 29: 1807302.

[47] Stefaniak K R, Epley C C, Novak J J, *et al*. Photo-triggered release of 5-fluorouracil from a MOF drug delivery vehicle[J]. Chemical Communications, 2018, 54: 7617.

[48] Zhu Y D, Chen S P, Zhao H, *et al*. PPy @ MIL-100 nanoparticles as a pH- and near-IR-irradiation-responsive drug carrier for simultaneous photothermal therapy and chemotherapy of cancer cells[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2016, 8: 34209-34217.

[49] Xu D, You Y, Zeng F, *et al*. Disassembly of hydrophobic photosensitizer by biodegradable zeolitic imidazolate framework-8 for photodynamic cancer therapy[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018, 10: 15517-15523.

[50] Liu J, Zhang X Y, Zhu Y, *et al*. Magnetic-field-responsive metal-organic frameworks for targeted drug delivery and hyperthermia therapy[J]. Journal of Materials Chemistry B, 2017, 5: 8652-8661.

[51] Li X, Zhang Y, Wang Q, *et al*. Engineering magnetic-sensitive metal-organic frameworks for enhanced cancer chemo-hyperthermia therapy[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2018, 10: 36236-36244.

[52] Wang Q, Li X, Zhang Y, *et al*. Magnetic-triggered drug release from metal-organic frameworks for combined chemotherapy and magnetic hyperthermia[J]. Chemical Engineering Journal, 2019, 372: 64-72.

[53] Li S, Bi K, Xiao L, *et al*. Facile preparation of magnetic metal organic frameworks core-shell nanoparticles for stimuli-responsive drug carrier[J]. Nanotechnology, 2017, 28: 495601.

[54] Gao X, Zhai M, Guan W, *et al*. Controllable synthesis of a smart multifunctional nanoscale metal-organic framework for magnetic resonance/optical imaging and targeted drug delivery[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2017, 9: 3455-3462.

[55] Ebrahimi A K, Barani M, Sheikhshoaie I. Fabrication of a new superparamagnetic metal-organic framework with core-shell nanocomposites structures: characterization, biocompatibility, and drug release study[J]. Materials Science & Engineering C, 2018, 92: 349-355.

[56] Jiang Y, Zhang J, Meng F, *et al*. Apolipoprotein E peptide-directed chimeric polymersomes mediate ultrahigh-efficiency targeted protein therapy for glioblastoma[J]. ACS Nano, 2018, 12: 11070-11079.

[57] Shan W, Chen R, Zhang Q, *et al*. Improved stable indocyanine green (ICG)-mediated cancer optotheranostics with naturalized hepatitis B core particles[J]. Advanced Materials, 2018, 30: 170756.

[58] Yumita N, Iwase Y, Nishi K, *et al*. Involvement of reactive oxygen species in sonodynamically induced apoptosis using a novel porphyrin derivative[J]. Theranostics, 2012, 2: 880.

[59] Sun D, Pang X, Cheng Y, *et al*. Ultrasound-switchable nanozyme augments sonodynamic therapy against multidrug-resistant bacterial infection[J]. ACS Nano, 2020, 14: 2063-2076.

[60] Zhang C, Xin L, Li J, *et al*. Metal-organic framework (MOF)-based ultrasound-responsive dual-sonosensitizer nanoplatform for hypoxic cancer therapy[J]. Advanced Healthcare Materials, 2022, 11: e2101946.

[61] Fatima S F, Sabouni R, Garg R, *et al*. Recent advances in metal-organic frameworks as nanocarriers for triggered release of anticancer drugs: brief history, biomedical applications, challenges and future perspective[J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2023, 225: 113266.

[62] Rojas S, Hidalgo T, Luo Z, *et al*. Pushing the limits on the intestinal crossing of metal-organic frameworks: an ex vivo and in vivo detailed study[J]. ACS Nano, 2022, 16: 5830-5838.

[63] 安昊天, 韩章烨, 陆慕瑶, 等. 推进 MOF 产业化应用: 宏量制备与成型[J]. 化工学报, 2024, 75(7): 3000-3010.
An H T, Han Z Y, Lu M Y, *et al*. Promoting industrial application of MOFs: large-scale preparation and shaping[J]. CIESC Journal, 2024, 75(7): 3000-3010.

[64] 李江平, 李志平. 肿瘤微环境在癌症中的动态演变过程[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(7): 1344-1349.
Li J P, Li Z P. Dynamic evolution of tumor microenvironment in cancer[J]. Modern Oncology, 2024, 32(7): 1344-1349.

Progress in Research of Metal-Organic Frameworks in Stimuli-Responsive Anticancer Drug Delivery Systems

Dongni Hang[1], Jiaxin Zeng[1], Bo Li[1], Sheng Zhang[2], Kun Guo[1]

(*1. College of Pharmacy and Food, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China;*
2. Polymer Research Institute of Sichuan University, State Key Laboratory of Advanced Polymer Materials, Chengdu 610065, China)

ABSTRACT: Cancer is one of the main causes of death, and current cancer treatment methods face many challenges. Treatment methods based on nanomaterials have thus emerged. Metal-organic frameworks (MOFs) possess characteristics such as high specific surface area, high porosity, and adjustable structure, and they have broad application prospects in cancer treatment. Using MOFs as carriers for stimuli-responsive anticancer drugs integrates the structural advantages of MOFs with stimuli-responsive functions. They can precisely regulate the drug release kinetics to make it adaptable to specific biological conditions. This precision helps with targeted and sustained drug delivery, improves the therapeutic effect, minimizes side effects to the greatest extent possible, and enhances safety. This article reviewed the research progress of MOFs in stimuli-responsive anticancer drug delivery systems by classifying them into two aspects, endogenous (pH, temperature, redox, adenosine triphosphate-responsive types) and exogenous (light, magnetic field, ultrasound-responsive types) stimuli. This manuscript introduced the characteristics of MOFs, reviewed the application principles and research examples of various stimuli-responsive MOFs in drug delivery, and demonstrated the huge potential of MOFs in cancer treatment.

Keywords: metal-organic frameworks; stimuli-responsive; anticancer drug delivery