# 金属-有机骨架及其复合材料在 生物医学领域中的研究进展

蒋晓鸽1 吴家馨1 裴锡波2

 1.口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医学院 成都 610041;
 2.口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心 四川大学华西口腔医院修复科 成都 610041

[摘要] 金属-有机骨架(MOF)也被称为配位聚合物,是一种新型的有机-无机杂化晶态多孔材料,由金属离子或 者金属离子簇作为节点,多配位点的有机配体作为连接点,通过配位作用自组装形成高度规则的网状骨架结构。 MOF及复合材料的特殊性能促进其在生物医学领域的应用,包括种植体表面涂层改性、药物载 体、储存气体、辅助生物体内显影成像等。本文对MOF材料在生物医学领域以上几个方面应用 的研究情况进行综述。

[关键词] 金属-有机骨架;改性;载药;储气;显影成像 [中图分类号] R 783.1 [文献标志码] A [doi] 10.7518/gjkq.2019053

Research progress on metal-organic frameworks and their complex in biomedical field Jiang Xiaoge<sup>1</sup>, Wu Jiaxin<sup>1</sup>, Pei Xibo<sup>2</sup>. (1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & West China School of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Prosthodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

This study was supported by National Natural Science Foundation of China (81601613) and Talent Training Platform Special Construction Project of Sichuan University (SCUKG015).

**[Abstract]** Metal-organic frameworks (MOFs), also known as coordination polymers, is a new type of organic-inorganic hybrid crystalline porous materials. It is composed of a metal ion or metal ion cluster as the node and a polydentate organic ligand as the join point. The regular network skeleton structure is formed by their self-assembly. The special property of MOFs and their complex promotes their applications in biomedicine. The research directions at present include implant surface coating modification, drug loading, gas storage and imaging. The review of the literature attempts to address the application of MOFs in biomedicine.

[Key words] metal-organic framework; modification; drug delivery; gas storage; imaging

金属-有机骨架(metal-organic framework, MOF)也被称为配位聚合物,是一种新型的有机-无机杂化晶态多孔材料,由金属离子或者金属离

[收稿日期] 2018-09-20; [修回日期] 2019-04-17

[基金项目] 国家自然科学基金(81601613);四川大学人才培养平台 专项建设项目(SCUKG015)

[作者简介] 蒋晓鸽, 学士, Email: 1623113557@qq.com

[通信作者] 裴锡波, 副教授, 博士, Email: xbpei@hotmail.com

子簇作为节点,多配位点的有机配体作为连接 点,通过配位作用自组装形成高度规则的网状骨 架结构<sup>[1]</sup>,兼有无机材料的刚性和有机材料的柔性 特征。MOF核心的选择几乎覆盖了所有金属,其 中应用较多的为锌(Zn)、铜(Cu)、铁(Fe) 等,不同金属的价态、配位能力不同,可导致 MOF的不同性能。有机配体作为骨架,不仅有很 好的空间配位节点,而且具有很多潜在的内部特

开放科学(资源服务)

标识码 (OSID)

性,使MOF比纯粹的有机物具有更好的分子识别 能力。金属元素和有机配体的种类及配位方式的 多样性决定了MOF的骨架结构具有无限可能,也 决定了其功能的多样性<sup>[2]</sup>。

与其他多孔材料相比,MOF具有以下特点: 极低的密度和极高的比表面积;高孔隙率和结构 多样性;可靠的生物相容性及机械稳定性;部 分具有不饱和的金属配位键,能进行表面修饰 以及结合其他分子等<sup>[1]</sup>。因此,自1989年首次被 Hoskins和Robson<sup>[3]</sup>发现以来,金属-有机骨架备受 关注并逐渐成为多个相关领域的研究热点。

## 1 种植体表面涂层改性的研究

种植体在生物医学,特别是口腔医学中应用 广泛,人工种植牙已成为牙缺失的主要修复方式 之一。钛(Ti)金属因其高机械强度、良好的生 物相容性和抗腐蚀性,在牙列缺损、缺失的治疗 中具有广泛的临床应用<sup>[4]</sup>。但未经处理的钛金属与 骨组织在结构和性质上差异显著,不易形成良好 的化学性结合,且不具有抗菌性能,细菌容易黏 附、聚集,造成种植体周围炎和种植义齿失败。 对种植体进行表面改性从而提高其骨结合力,赋 予其抑菌、抗菌的特性,是促使其在体内长期、 稳定保留的有效方法,可提高种植成功率。因 此,种植体的表面改性成为了该领域的研究热点 和难点。

目前已有的种植体表面改性方法包括化学改 性、物理改性和生物化学改性<sup>[5]</sup>。化学改性方法 (如阳极氧化法、酸碱处理法等)操作简单,处 理后的表面均匀一致。物理改性方法(如打磨、 抛光、喷砂、羟磷灰石喷涂法等)可增加种植体 表面粗糙度,以增强机械嵌合作用。生物化学改 性方法(如层层自组装等)主要依靠生物活性分 子的作用,较之物理和化学改性方法更直接、有 效,简单、易行,制备条件温和,在口腔材料领 域的研究中逐渐受到重视。

近年来的研究表明,MOF可通过在功能界面 自组装形成界面的涂层材料,以发挥其不同的功 能。

Brunetto等<sup>[6]</sup>在金(Au)的自组装单层膜片 上形成以银(Ag)为金属结构单元的MOF材料, 改性后的表面具有亲水性,对体内外细菌生物膜 的形成均有良好的抵抗作用。Chen等<sup>[7]</sup>利用溶剂

热法于钛种植体表面原位合成MOF涂层。该涂 层以金属Zn为结构核心,以有机物对苯二甲酸为 配体,形成高度规则的网状骨架结构。Zn元素与 药物分子的双重缓释作用,使惰性的纯钛表面增 加了多重生物活性。Zhang等<sup>[8]</sup>进一步研究了沸 石咪唑盐骨架 (zeolitic imidazolate framework, ZIF)-8于种植体表面涂层改性后对成骨的影响, 结果证明优化配比的ZIF-8修饰热处理钛(zeolitic imidazolate framework-8-modified heat-treated titanium, ZIF-8@AHT)-1/8不仅改善了细胞外基 质的矿化和胶原分泌,上调了成骨基因(Alp、 Col1、Opg、Runx2)的表达,还促进了小鼠胚胎 成骨细胞前体细胞MC3T3-E1中成骨相关蛋白质碱 性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、骨保护 素 (osteoprotegerin, OPG)的分泌, 为临床改善 钛种植体的骨结合提供了有利的理论依据。

上述研究结果证实了MOF在涂层改性方面 具有广阔的应用前景,但有许多问题尚待解决, 如生物相容性和毒性、在生物体环境中的稳定性 等。因此,MOF及其复合材料在种植体表面改性 的实际临床应用还需要进一步的研究。

#### 2 药物载体领域的研究

近年来,生物技术、蛋白质组学和基因组学 等的发展使得多种新药物不断问世。药物作用的 发挥和优化依赖于一些可改变药物代谢动力学和 药物释放特性、增加组织特异性和生物相容性的 药物输送系统。

MOF极高的比表面积和孔隙率有利于多种 类型药物的大量负载,其金属与配体之间的配位 键也赋予了MOF生物降解性,使MOF可以作为 一种良好的药物载体,成为药物控释研究中的热 点<sup>[9-10]</sup>。MOF用于药物载体时,可能造成包括钙 (Ca)、Cu、锰(Mn)、镁(Mg)、Zn和Fe在 内的11种生物相容性金属在体内存留。研究者<sup>[11]</sup> 在对Fe-MIL-88和Fe-MIL-101的毒性检测中已经 获得良好结果,Fe-MIL-88A被批准作为口服补铁 剂。自Horcajada等<sup>[12]</sup>证明MIL-100和MIL-101可作 为药物布洛芬的载体之后,多种MOF(如UMCM-1<sup>[13]</sup>、ZIF-8<sup>[14]</sup>、MIL-53<sup>[15]</sup>、UIO-66<sup>[16-18]</sup>、Cu-BTC<sup>[19]</sup>等)也陆续被证明具有载药潜力。

近年来,随着对MOF研究的不断深入,研究 者合成了一些新型的多孔材料,使靶向药物递送 成为可能。叶酸靶向CaZol nMOF是一种有效的 抗癌药物[20],通过与肿瘤叶酸受体特异性结合, 靶向释放唑来膦酸盐(zoledronate),抑制肿瘤 新生血管系统,抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡, 在体内可使唑来膦酸盐的直接抗肿瘤活性提高 80%~85%。Chowdhuri等[21]制备的UCNP@UIO-66(NH<sub>2</sub>)/FA是抗癌药物阿霉素的优良载体,且对 乳腺癌有潜在的靶向性,有望用于乳腺癌的治 疗,可减少药物的不良反应。Nabipour等[22]合成 的Zn<sub>2</sub>(bdc)<sub>2</sub>(dabco) MOF由具有轮状结构的双核簇 组成,该框架内部有较大的三维空间,对庆大霉 素有较好的吸收和释放能力,且具有pH敏感性, 在酸性介质中释放较快; 抗菌活性分析结果表 明,加入Zn<sub>2</sub>(bdc)<sub>2</sub>(dabco)后,庆大霉素抗菌活性 增强。Zn<sub>2</sub>(bdc)<sub>2</sub>(dabco)有望作为抗生素靶向控释 框架。因此, MOF具有低细胞毒性、良好的生物 相容性和可降解性,有可能成为靶向药物递送的 新工具。

## 3 一氧化氮储存的研究

MOF具有极高的比表面积和发达的纳米级 孔道,在吸附与分离氢气(H,)、氧气(O,)、 二氧化碳(CO,)、一氧化碳(CO)、一氧化氮 (NO)等气体方面具有优异的性能。其中,NO 能参与多种生理和病理过程,在神经、免疫、心 血管和中枢神经系统中作为一种重要的神经递质 和调节物质,可用于体内外的抗菌、抗血栓和促 进伤口愈合[23]。沸石分子筛目前已被用于吸附、 储存NO<sup>[24]</sup>,但储存量偏低,难以满足临床需要。 在NO储存方面, MOF表现出更优越的物理、化 学特性<sup>[25]</sup>,例如MOF能够防止支架等医疗器械表 面形成血栓,进而避免危及生命的并发症[26]。目 前该领域研究较多的MOF及其复合材料具有高比 表面积、含不饱和金属位或胺官能团等特点,主 要分为含不饱和金属位的MOF和含胺官能团的 MOF o

含不饱和金属位的MOF包括由Cu和均苯三甲酸配位形成的HKUST-1、由钴(Co)、镍(Ni) 与二羟基对苯二甲酸配位形成的M-CPO-27以及 MIL-100(Al)等<sup>[25,27]</sup>。每个活化后的不饱和金属位 可以结合1个NO分子,在水的触发下释放。由于 不饱和金属位的种类有限,MOF种类较少。Xiao 等<sup>[28]</sup>测量了NO在HKUST-1中的吸附量,结果证明 其吸附能力明显大于沸石、活性炭等其他多孔性 固体,但NO与不饱和金属Cu之间的作用力太强, 释放效果不理想,且铜离子的毒性作用限制了其 在生物医学领域的应用。随后,Katharina等<sup>[29]</sup>将 H<sub>3</sub>btc与其他物质结合,设计出结构与HKSUT-1 相似但胺基功能化的MOF,并命名为UHM-36、 UHM-37、UHM-38、UHM-39,它们不仅可以通 过不饱和金属位结合NO,也可形成NONOate结 构,吸附效能优于HKUST-1,并且释放效果更理 想。但是,在增加材料对NO的吸附能力的同时降 低金属离子毒性仍面临着诸多挑战。

含胺官能团的MOF包括了配体含有胺基的 IRMOF-3和UMCM-1-NH<sub>2</sub>等<sup>[25]</sup>,胺官能团可与2个 NO分子结合形成NONOate结构,在适宜的pH条件 下与水汽接触后分解出NO。在Nguyen等<sup>[30]</sup>和 Cohen等<sup>[31]</sup>的实验中,IRMOF-3和UMCM-1-NH<sub>2</sub>各 有18%和44%的胺基形成了NONOate结构,在pH 值约7.4的磷酸盐缓冲溶液中却仅有8%和6%的 NONOate能够释放NO。因此,虽然这类MOF种类 较多,但由于人体内环境的pH特点,NO储存和释 放的环境条件控制还有待进一步研究。

此外,随着对MOF的不断深入研究,研究 者们设计出更多新型的MOF。Pinto等<sup>[32]</sup>合成了新 型维生素B<sub>3</sub>多孔MOF,此MOF中的配体(维生素 B<sub>3</sub>)比通常的配体(如苯羧酸和咪唑基配体)具 有更强的生物相容性。具有Ni和Co金属中心的新 型维生素B<sub>3</sub>MOF释放NO的能力与传统配体MOF 相似,但血红蛋白测试表明,储存的NO以具有生 物活性的形式释放到培养基中,因此适合在生物 系统中触发所需的反应。其细胞毒性还有待进一 步的研究。此方法为开发更优良的材料提供新的 选择。

#### 4 生物体内显影成像的研究

MOF可作为成像剂的载体、显像剂的荧光材料,从而辅助生物体的显影、成像。与传统的纳米载体相比,纳米MOF具有许多特殊的性质,包括组成和结构可调、高负载力以及具有良好生物降解性等。MOF用于显影、成像的诊断辅助功能可以与治疗性药物负载功能相结合,从而创建一个多模式成像系统<sup>[33]</sup>。

在纳米级MOF出现之前,纳米颗粒显像剂是 纯无机的或是有机的。纳米MOF将无机和有机纳 米材料的特性结合起来,提供了一种全新的成像 造影剂。deKrafft等<sup>[34]</sup>首先认识到纳米MOF作为生 物医学成像造影剂的潜力。随后Horcajada等<sup>[35]</sup>发 现了以无机金属Fe为结构核心的MOF作为造影剂 的可能。为满足靶向成像和治疗的多功能需求, 核-壳双MOF(d-MOF)纳米结构的设计可以同 时包含两种MOF的化学和生物学性质,这是单个 MOF不可能实现的。

在过去的几年中,纳米MOF在早期癌症诊断 技术的发展中受到了极大关注,被用作包括磁共 振成像、CT和光学成像在内的多种成像模式的潜 在造影剂<sup>[36]</sup>。CT和磁共振成像可以为临床诊断提 供准确和全面的诊断信息,而纳米MOF作为一种 多模式成像造影剂,可以在较低成本下实现磁共 振成像/CT双峰成像,为癌症的早期诊断提供更 多参考[37]。Tian等[38]报道了一种双模式成像造影 剂Gd-PAA-Au纳米复合材料的制备,并证明其可 以同时用于磁共振成像和CT并增强其对比度,促 进临床疾病的诊断。基于MIL-100(Fe)的MOF@ HA@ICG NP纳米粒子表现出对有机染料吲哚菁绿 (indocyanine green)的高负载(40%),强近红 外光(near infrared)吸光度、光稳定性以及优良 的靶向能力,克服了吲哚菁绿水溶性差、癌症特 异性低以及癌症诊断灵敏度低等问题,在肿瘤的 光热疗法 (photothermal therapy, PTT) 中有具有 重要作用,能有效抑制肿瘤细胞的生长[39]。

此外,Wang等<sup>[40]</sup>利用PB@MIL-100(Fe) d-MOF的纳米粒子对青蒿素(artemisinin,ART) 进行负载,并证明d-MOF@ART能够将化学治 疗与光热疗法结合以增强癌症治疗功效。成为 第1例使用核-壳d-MOF联合光热疗法和中药ART 治疗癌症的报道。Shu等<sup>[10]</sup>将抗癌药物多柔比星 (doxorubicin,DOX)装入ZIF-8形成DOX@ZIF-8,并包覆聚多巴胺,依次与Fe<sup>3+</sup>螯合,与透明 质酸(hyaluronic acid,HA)结合,形成多功能 ZIF-8纳米载体,流式细胞仪和共聚焦激光扫描显 微镜检查的结果都验证了DOX@ZIF-HA对前列腺 癌PC-3细胞的靶向能力。此外,通过螯合Fe<sup>3+</sup>使 制备的DOX@ZIF-HA成为磁共振成像的良好造影 剂,有望成为癌症治疗的候选材料。

纳米MOF在生物医学显影成像方面有着很大 潜力,但部分MOF过大的核心金属颗粒以及较高 的细胞毒性可能限制其发展,因此MOF的细胞毒 性以及在体内的消除时间可能成为未来的研究热 点。

#### 5 总结与展望

综上所述, MOF作为一种新型的有机-无机杂 化晶态多孔材料,具有比表面积大、孔隙率高、 结构多样等特点,促使其在种植体表面涂层改 性、药物载体、气体储存以及辅助显影与成像等 方面均具有良好的运用前景和发展空间,并已有 显著的研究成果。MOF及其复合材料已成为生物 医学领域的研究热门,其性能逐渐得到开发和优 化,具有广阔的发展前景。除此之外,MOF作为 非线性光学材料和传感材料等也显示出一定的应 用可能。

同时,MOF材料的应用也存在一些亟待解决的问题,如生物相容性和毒性、在生物体环境中的稳定性等,需要进一步的探究。通过化学、材料学及生物医学等不同学科的交叉合作及不断深入研究,有望进一步开发出MOF材料在生物医学领域的更多应用。

### 6 参考文献

- Chernikova V, Shekhah O, Eddaoudi M. Advanced fabrication method for the preparation of MOF thin films: liquid-phase epitaxy approach meets spin coating method[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8(31): 20459-20464.
- [2] Furukawa H, Müller U, Yaghi OM. "Heterogeneity within order" in metal-organic frameworks[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2015, 54(11): 3417-3430.
- [3] Hoskins BF, Robson R. Infinite polymeric frameworks consisting of three dimensionally linked rodlike segments[J]. J Am Chem Soc, 1989, 111(15): 5962-5964.
- [4] Civantos A, MartínezCampos E, Ramos V, et al. Titanium coatings and surface modifications: toward clinically useful bioactive implants[J]. ACS Biomater Sci Eng, 2017, 3(7): 1245-1261.
- [5] Yurttutan ME, Keskin A. Evaluation of the effects of different sand particles that used in dental implant roughened for osseointegration[J]. BMC Oral Health, 2018, 18(1): 47.
- [6] Brunetto PS, Slenters TV, Fromm KM. In vitro bio-

compatibility of new silver (I) coordination compound coated-surfaces for dental implant applications [J]. Materials (Basel), 2011, 4(2): 355-367.

- [7] Chen J, Zhang X, Huang C, et al. Osteogenic activity and antibacterial effect of porous titanium modified with metal-organic framework films[J]. J Biomed Mater Res A, 2017, 105(3): 834-846.
- [8] Zhang X, Chen J, Pei X, et al. Enhanced osseointegration of porous titanium modified with zeolitic imidazolate framework-8[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(30): 25171-25183.
- [9] Gao X, Hai X, Baigude H, et al. Fabrication of functional hollow microspheres constructed from MOF shells: promising drug delivery systems with high loading capacity and targeted transport[J]. Sci Rep, 2016, 6: 37705.
- [10] Shu F, Lv D, Song XL, et al. Fabrication of a hyaluronic acid conjugated metal organic framework for targeted drug delivery and magnetic resonance imaging[J]. Rsc Advances, 2018, 8(12): 6581-6589.
- [11] Sun CY, Qin C, Wang XL, et al. Metal-organic frameworks as potential drug delivery systems[J]. Expert Opin Drug Deliv, 2013, 10(1): 89-101.
- [12] Horcajada P, Serre C, Vallet-Regí M, et al. Metalorganic frameworks as efficient materials for drug delivery[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2006, 45(36): 5974-5978.
- [13] Tan LL, Li H, Qiu YC, et al. Stimuli-responsive metal-organic frameworks gated by pillar[5]arene supramolecular switches[J]. Chem Sci, 2015, 6(3): 1640-1644.
- [14] Wu YN, Zhou M, Li S, et al. Magnetic metal-organic frameworks: γ-Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>@MOFs via confined *in situ* pyrolysis method for drug delivery[J]. Small, 2014, 10(14): 2927-2936.
- [15] Ke F, Yuan YP, Qiu LG, et al. Facile fabrication of magnetic metal-organic framework nanocomposites for potential targeted drug delivery[J]. J Mater Chem, 2011, 21(11): 3843-3848.
- [16] Cunha D, Yahia MB, Hall S, et al. Rationale of drug encapsulation and release from biocompatible porous metal-organic frameworks[J]. Chem Mater, 2013, 25 (14): 2767-2776.
- [17] Zhu X, Gu J, Wang Y, et al. Inherent anchorages in

UiO-66 nanoparticles for efficient capture of alendronate and its mediated release[J]. Chem Commun (Camb), 2014, 50(63): 8779-8782.

- [18] He C, Lu K, Liu D, et al. Nanoscale metal-organic frameworks for the co-delivery of cisplatin and pooled siRNAs to enhance therapeutic efficacy in drug-resistant ovarian cancer cells[J]. J Am Chem Soc, 2014, 136 (14): 5181-5184.
- [19] Lucena FR, de Araújo LC, Rodrigues Mdo D, et al. Induction of cancer cell death by apoptosis and slow release of 5-fluoracil from metal-organic frameworks Cu-BTC[J]. Biomed Pharmacother, 2013, 67(8): 707-713.
- [20] Au KM, Satterlee A, Min Y, et al. Folate-targeted pHresponsive calcium zoledronate nanoscale metalorganic frameworks: turning a bone antiresorptive agent into an anticancer therapeutic[J]. Biomaterials, 2016, 82: 178-193.
- [21] Chowdhuri AR, Laha D, Chandra S, et al. Synthesis of multifunctional upconversion NMOFs for targeted antitumor drug delivery and imaging in triple negative breast cancer cells[J]. Chem Eng J, 2017, 319 (Complete): 200-211.
- [22] Nabipour H, Soltani B, Ahmadi Nasab N. Gentamicin loaded Zn<sub>2</sub>(bdc)<sub>2</sub>(dabco) frameworks as efficient materials for drug delivery and antibacterial activity
   [J]. J Inorg Organomet P, 2018, 28(3): 1206-1213.
- [23] Wo Y, Brisbois EJ, Bartlett RH, et al. Recent advances in thromboresistant and antimicrobial polymers for biomedical applications: just say yes to nitric oxide (NO)[J]. Biomater Sci, 2016, 4(8): 1161-1183.
- [24] Uzunova EL, Mikosch H. A theoretical study of nitric oxide adsorption and dissociation on copperexchanged zeolites SSZ-13 and SAPO-34: the impact of framework acid-base properties[J]. Phys Chem Chem Phys, 2016, 18(16): 11233-11242.
- [25] Xue C, Xu T. Metal-organic frameworks as host materials for storage and slow-releasing of medicinal nitric oxide[J]. Chemistry, 2013, 76(12): 1086-1090.
- [26] Mckinlay AC, Xiao B, Wragg DS, et al. Exceptional behavior over the whole adsorption-storage-delivery cycle for NO in porous metal organic frameworks[J]. J Am Chem Soc, 2008, 130(31): 10440-10444.
- [27] Khan AH, Barth B, Hartmann M, et al. Nitric oxide

adsorption in MIL-100(Al) MOF studied by solidstate NMR[J]. J Phys Chem C, 2018, 112(24): 12723-12730.

- [28] Xiao B, Wheatley PS, Zhao X, et al. High-capacity hydrogen and nitric oxide adsorption and storage in a metal-organic framework[J]. J Am Chem Soc, 2007, 129(5): 1203-1209.
- [29] Katharina P, Frank H, Michael F, et al. Tuning the nitric oxide release behavior of amino functionalized HKUST-1[J]. Micropor Mesopor Mat, 2015, 216: 118-126.
- [30] Nguyen JG, Tanabe KK, Cohen SM. Postsynthetic diazeniumdiolate formation and NO release from MOFs[J]. Cryst Eng Comm, 2010, 12(8): 2335-2338.
- [31] Cohen SM. Postsynthetic methods for the functionalization of metal-organic frameworks[J]. Chem Rev, 2012, 112(2): 970-1000.
- [32] Pinto RV, Antunes F, Pires J, et al. Vitamin B<sub>3</sub> metalorganic frameworks as potential delivery vehicles for therapeutic nitric oxide[J]. Acta Biomater, 2017, 51: 66-74.
- [33] Miller SE, Teplensky MH, Moghadam PZ, et al. Metalorganic frameworks as biosensors for luminescencebased detection and imaging[J]. Interface Focus, 2016, 6(4): 20160027.
- [34] deKrafft KE, Xie Z, Cao G, et al. Iodinated nanoscale coordination polymers as potential contrast agents for computed tomography[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2009, 48(52): 9901-9904.

- [35] Horcajada P, Chalati T, Serre C, et al. Porous metalorganic-framework nanoscale carriers as a potential platform for drug delivery and imaging[J]. Nat Mater, 2010, 9(2): 172-178.
- [36] Zhou J, Tian G, Zeng L, et al. Nanoscaled metalorganic frameworks for biosensing, imaging, and cancer therapy[J]. Adv Healthc Mater, 2018, 7(10): e1800022.
- [37] Cai W, Gao H, Chu C, et al. Engineering phototheranostic nanoscale metal-organic frameworks for multimodal imaging-guided cancer therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(3): 2040-2051.
- [38] Tian C, Zhu L, Lin F, et al. Poly(acrylic acid) bridged gadolinium metal-organic framework-gold nanoparticle composites as contrast agents for computed tomography and magnetic resonance bimodal imaging
  [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2015, 7(32): 17765-17775.
- [39] Cai W, Gao H, Chu C, et al. Engineering phototheranostic nanoscale metal-organic frameworks for multimodal imaging-guided cancer therapy[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, 9(3): 2040-2051.
- [40] Wang D, Zhou J, Chen R, et al. Controllable synthesis of dual-MOFs nanostructures for pH-responsive artemisinin delivery, magnetic resonance and optical dual-model imaging-guided chemo/photothermal combinational cancer therapy[J]. Biomaterials, 2016, 100: 27-40.

(本文编辑 胡兴戎)