

特约专栏

MOFs 衍生纳米酶在肿瘤治疗中的研究进展

覃丽婷, 孙 芸, 徐柏龙, 刘惠玉

(北京化工大学 有机无机复合材料国家重点实验室, 北京 100029)

摘 要: 纳米酶是具有类酶活性的纳米材料, 与天然酶相比, 纳米酶具有易于合成、活性可调和高稳定性的优势。金属有机框架(metal-organic frameworks, MOFs)衍生纳米酶作为纳米酶家族的新成员, 因其丰富的活性位点和可控的催化活性, 吸引了研究者的广泛关注。与传统纳米酶相比, MOFs 衍生纳米酶保留了 MOFs 的多孔结构, 同时表现出良好的生物相容性和高催化活性, 在包括肿瘤催化治疗在内的生物医学应用中展现出广阔的前景。系统地总结了 MOFs 衍生纳米酶的种类, 包括 MOFs 衍生的金属氧化物、金属/碳、金属氧化物/碳、金属硫化物以及单原子纳米酶。此外, 重点讨论了 MOFs 衍生纳米酶的活性调控策略, 如表面结构调控、杂原子掺杂、双金属构建和基于 MOFs 的配体交换策略。同时, 回顾了近年来 MOFs 衍生纳米酶介导的催化治疗及其联合其他疗法在抗肿瘤领域的应用。最后, 总结了 MOFs 衍生纳米酶目前在生物医学领域中面临的挑战和前景, 以期推动 MOFs 衍生纳米酶的开发并拓展其进一步的生物医学应用转化。

关键词: 金属有机框架; 纳米酶; 活性调控; 催化疗法; 肿瘤治疗

中图分类号: TB383.1; R318.08; R730.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2022)09-0706-12

引用格式: 覃丽婷, 孙芸, 徐柏龙, 等. MOFs 衍生纳米酶在肿瘤治疗中的研究进展[J], 2022, 41(9): 706-717.

QIN L T, SUN Y, XU B L, *et al.* Research Progress of MOFs-Derived Nanozymes in Tumor Therapy[J], 2022, 41(9): 706-717.

Research Progress of MOFs-Derived Nanozymes in Tumor Therapy

QIN Liting, SUN Yun, XU Bolong, LIU Huiyu

(Key Laboratory of Organic-Inorganic Composites, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China)

Abstract: Nanozymes are a class of nanomaterials with enzyme-like activity. Compared with natural enzymes, nanozymes have the advantages of easy synthesis, adjustable activity, and high stability. The nanozymes derived from the metal-organic frameworks (MOFs), as a new family member of nanozymes, have attracted widespread attention due to their rich active sites and controllable catalytic activity. Compared with the traditional nanozymes, MOFs-derived nanozymes maintain the porous structure of MOFs, as well as possess good biocompatibility and high catalytic activity, showing a broad prospect in the biomedical field including tumor catalytic therapy. In this review, we systematically summarize the classification of MOFs-derived nanozymes, including MOFs-derived metal oxides, metal/carbon, metal oxides/carbon, metal sulfide, and

single-atom nanozymes (SAzymes). In addition, we also focus on the activity regulation strategies of MOFs-derived nanozymes, such as surface structure regulation, heteroatomic doping, bimetallic construction, and MOFs-based linker exchange strategy. Furthermore, we review the applications of catalytic therapies based on MOFs-derived nanozymes and their synergistic therapies in recent years. Finally, we propose the challenges and prospects of MOFs-derived nanozymes in the biomedical field, to promote the development of MOFs-derived nanozymes and expand their further biomedical application transformation.

Key words: metal-organic frameworks; nanozymes; activity regulation; catalytic therapy; tumor therapy

收稿日期: 2022-08-09 修回日期: 2022-09-08

基金项目: 科技部重点研发计划项目(2021YFC2102900); 国家自然科学基金项目(U21A2085); 国际(地区)合作研究与交流项目(22061130205); 北京化工大学中日友好医院生物医学转化工程研究中心联合项目(XK2022-08); 北京化工大学有机无机复合材料国家重点实验室开放基金项目(OIC-202201010)

第一作者: 覃丽婷, 女, 1996 年生, 硕士研究生

孙 芸, 女, 1995 年生, 博士研究生,

通讯作者: 刘惠玉, 女, 1978 年生, 教授, 博士生导师,

Email: liuhy@mail.buct.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.202208005

1 前言

癌症是当前世界上严重威胁人类健康的重大疾病,具有难治愈、易复发等特点。临床上常用的癌症治疗手段有手术切除、化疗、放疗等,然而这些传统的癌症治疗手段存在副作用大和患者依从性差等问题^[1-3]。此外,肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)的特征,如乏氧、微酸性、高浓度的谷胱甘肽(glutathione, GSH, $\approx 10 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)和 H_2O_2 ($(50 \sim 100) \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)等,会导致恶性实体瘤表现出免疫抑制、抗氧化应激、易增殖和转移,严重影响癌症治疗效果^[2, 4-6]。因此, TME 调节对消除恶性肿瘤至关重要。近年来, TME 响应性纳米酶被开发用于肿瘤治疗。在微酸环境下, 纳米酶可通过模拟过氧化物酶(peroxidase, POD)活性将 H_2O_2 分解为高毒性的活性氧(reactive oxygen species, ROS), 从而诱导癌细胞死亡; 利用氧化酶(oxidase, OXD)或谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione oxidase, GSHOx)活性可催化氧气(O_2)产生 H_2O_2 或氧化还原型 GSH 以降低生物体的损伤; 模拟过氧化氢酶(catalase, CAT)可将 H_2O_2 转化为 O_2 来缓解肿瘤乏氧^[5, 6]。基于此, 发展具有内源性响应和肿瘤特异性的纳米酶催化疗法可以有效缓解肿瘤乏氧、放大肿瘤氧化应激、逆转免疫抑制, 从而能够特异性地杀死肿瘤细胞, 并且不会对周围正常组织产生毒副作用, 因而具有广阔的应用前景^[7, 8]。

自 2007 年阎锡蕴课题组发现 Fe_3O_4 纳米颗粒可以模拟 POD 活性以来^[9], 越来越多的纳米材料诸如金属纳米颗粒、金属氧化物、碳基材料和金属有机框架(metal-organic frameworks, MOFs)等的类酶活性相继被发现^[10]。其中, MOFs 及其衍生物作为纳米酶, 具有催化活性高、比表面积可调和表面易修饰等优势, 引起了研究者的广泛关注^[11, 12]。一般来说, MOFs 作为前驱体或模板经过热解后可以得到能够表现特定的类酶活性或多种类酶活性(包括类 CAT、POD 和 GSHOx 等)的纳米酶。并且其可以保持 MOFs 固有的多孔性质, 有利于电子转移和物质传递, 从而提高了纳米酶的催化活性, 使得 MOFs 衍生纳米酶在生物医学领域中显示出巨大的应用前景^[13]。本综述系统性地总结了 MOFs 衍生纳米酶的类型, 讨论了 MOFs 衍生纳米酶催化活性的调控策略, 详细回顾了 MOFs 衍生纳米酶介导的肿瘤治疗的最新进展。最后, 提出了当前 MOFs 衍生纳米酶在生物医学应用中仍面临的挑战和未来展望。

2 MOFs 衍生纳米酶的分类

由于具有结构多样和功能可调的特点, MOFs 已经被

广泛用作构建 MOFs 衍生纳米酶的牺牲模板和前驱体。目前, 已发展的 MOFs 衍生纳米酶包括金属氧化物、金属/碳氧化物、金属氧化物/碳、金属硫化物和单原子纳米酶(single-atom nanozymes, SAzymes)等。值得注意的是, 这些纳米酶在一定程度上可以继承 MOFs 大的比表面积, 以及多孔、活性位点丰富的结构特点, 并表现出优异的催化性能^[14], 为构建纳米酶开辟了一条新的途径。本节将对 MOFs 衍生纳米酶的种类进行综述和讨论。

2.1 MOFs 衍生的金属氧化物纳米酶

以 MOFs 为前驱体构建的金属氧化物纳米酶, 在能源、催化、传感器等领域得到了广泛探索。通过水/溶剂热处理和离子交换等方法合成 MOFs 前驱体后, 在空气气氛条件下热解, 周期性排列的金属离子将直接转化为均匀分布的金属氧化物纳米颗粒, 部分碳组分被氧化成气态 CO_2/CO 并从骨架中逸出, 同时有机配体转化为多孔碳质结构^[14-17]。这类金属氧化物纳米酶具有丰富的氧空位、可变的金属价态和增强的类酶活性。例如, Lv 等将 ZnCo 沸石咪唑酯框架骨架(ZnCo-zeolitic imidazolate framework, ZnCo-ZIF)置于空气中煅烧 3 h, 制备了多孔双过渡金属氧化物纳米笼($\text{ZnO-Co}_3\text{O}_4$ NCs), 该纳米酶表现出优异的类 POD 活性, 在 H_2O_2 存在下, 可以催化其产生羟基自由基($\cdot\text{OH}$)并将无色的四甲基联苯胺(TMB)氧化形成蓝色产物, 即氧化型 TMB(oxTMB)^[18]。Chen 等采用 ZIF-67 和 $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$ 阴离子交换反应制备了 ZIF-67@Co-Fe 普鲁氏蓝类似物(PBA)蛋黄壳多面体, 并将其置于空气中煅烧得到了 Co_3O_4 @Co-Fe 氧化物双层纳米笼(DSNCs)。透射电子显微镜(TEM)照片证明了该氧化物具有双壳结构(图 1a), 其独特的双壳纳米结构可以同时作为活性位点和底物通道(图 1b), 使得高类 POD 活性成为可能(图 1c)^[19]。最近, Zeng 等将牛血清蛋白(BSA)封装在 Mn-MOF 中, 在空气中煅烧后, 得到多孔 Mn_3O_4 纳米粒子(bMn_3O_4)。在 H_2O_2 存在下, 具有双重酶活性(类 POD 和 OXD)的 bMn_3O_4 能够增强胆固醇氧化酶(ChOx)的催化活性, 使得 ChOx- bMn_3O_4 杂交纳米酶可以高灵敏度地检测血清样品中的胆固醇^[20]。

2.2 MOFs 衍生的金属/碳纳米酶

基于 MOFs 具有丰富的金属节点和有机配体的特点, 将其在惰性气氛(如 Ar 和 N_2)下进行热解可以将有机配体转化为多孔碳结构, 同时 MOFs 中的金属阳离子被还原成金属纳米颗粒。通过控制热解条件, 可以得到不同碳基质比例和金属纳米颗粒尺寸的金属/碳纳米酶^[16, 21, 22]。此外, 这样制备得到的碳基质不需要额外的稳定剂就可以作为锚定金属纳米颗粒的载体, 避免了由稳定配体引起的金属纳米颗粒表面氧化的问题, 同时也

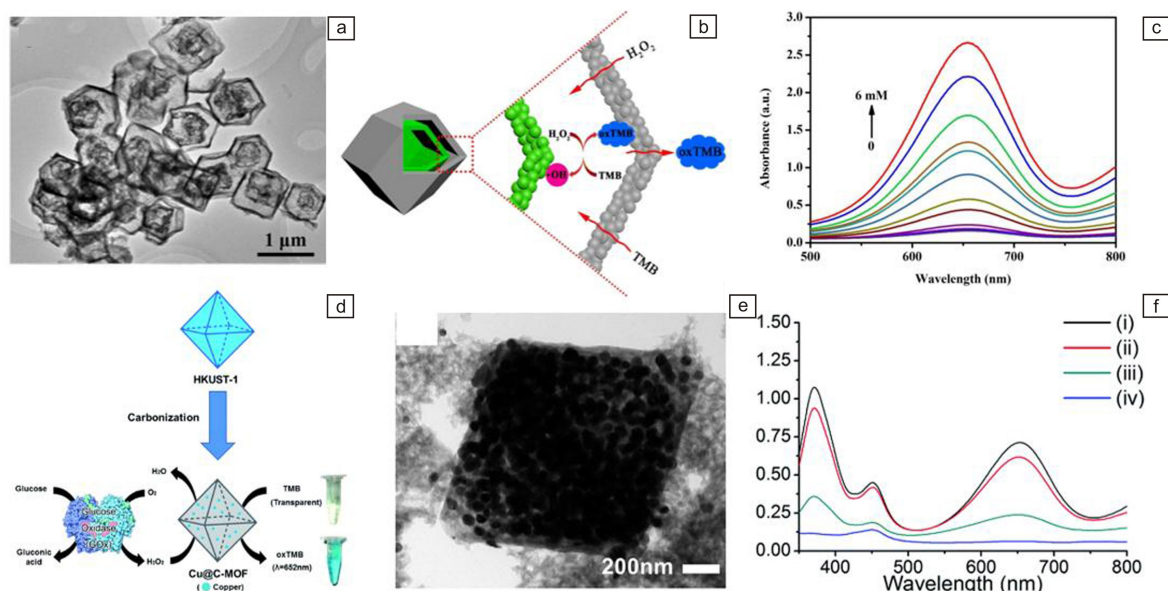


图 1 金属有机框架 (MOFs) 衍生的金属氧化物纳米酶和金属/碳纳米酶: (a) $\text{Co}_3\text{O}_4@ \text{Co-Fe}$ 的 TEM 照片, (b) $\text{Co}_3\text{O}_4@ \text{Co-Fe}$ 的类过氧化物酶 (peroxidase, POD) 活性示意图, (c) $\text{Co}_3\text{O}_4@ \text{Co-Fe}$ 在不同 H_2O_2 浓度下催化四甲基联苯胺 (TMB) 氧化的紫外可见光谱^[19]; (d) $\text{Cu}@ \text{C-500}$ 的合成及催化示意图, (e) $\text{Cu}@ \text{C-500}$ 的 TEM 照片, (f) 不同材料的类 POD 活性的紫外可见光谱, 其中, i: $\text{Cu}@ \text{C-500}$, ii: HKUST-1, iii: 铜箔, iv: 活性炭^[24]

Fig. 1 Metal-organic frameworks (MOFs)-derived metal oxide and metal/carbon nanozymes: (a) TEM image of $\text{Co}_3\text{O}_4@ \text{Co-Fe}$, (b) schematic illustration of POD-like activity by $\text{Co}_3\text{O}_4@ \text{Co-Fe}$, (c) UV-vis absorption spectra of TMB oxidation catalyzed by $\text{Co}_3\text{O}_4@ \text{Co-Fe}$ at different H_2O_2 concentrations^[19]; (d) schematic illustration of synthesis of enzyme-like catalysis of $\text{Cu}@ \text{C-500}$, (e) TEM image of $\text{Cu}@ \text{C-500}$, (f) UV-vis absorption spectra of POD-like activity of different materials, i: $\text{Cu}@ \text{C-500}$, ii: HKUST-1, iii: copper foil, iv: activated carbon^[24]

防止了金属纳米颗粒的聚集, 从而增加纳米酶的比表面积并提高其酶活性^[13]。例如, Tan 等通过热解 Cu 基 MOFs (HKUST-1) 制备了金属/碳纳米复合材料 ($\text{Cu NPs}@ \text{C}$), 表面不含稳定剂的 Cu NPs 在 MOFs 衍生的碳基质中高度分散, 使得 $\text{Cu NPs}@ \text{C}$ 具有优异的类 POD 活性, 并且其对 H_2O_2 的亲和力高于天然辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP)^[23]。类似地, Song 等将 Cu 基 MOFs (HKUST-1) 置于 500°C 和 N_2 气氛下碳化 10 h, 制备了 Cu 纳米颗粒嵌入的多孔碳复合材料 ($\text{Cu}@ \text{C-500}$), 用于比色葡萄糖传感 (图 1d)。TEM 照片证明, Cu 纳米颗粒存在并均匀分散在多孔碳复合材料中 (图 1e)。在 H_2O_2 存在条件下, $\text{Cu}@ \text{C-500}$ 的类 POD 活性高于前驱体 HKUST-1 (图 1f)^[24]。2018 年, Li 等通过在 N_2 气氛下对二甲基咪唑钴 (ZIF-67) 进行热解, 得到了 Co 和 N 共掺杂的介孔碳纳米酶 (Co, N-HPC)。在热解过程中, Co^{2+} 被热还原成均匀的 Co NPs, 使得 Co, N-HPC 具有优异的类 OXD 活性, 用于 GSH 检测^[25]。

2.3 MOFs 衍生的金属氧化物/碳纳米酶

通过在惰性气氛下热解 MOFs 前驱体、空气中氧化这 2 个步骤, 可以将金属氧化物固定在碳质结构上, 从而形成金属氧化物/碳纳米酶, 显示出优异的催化性能。

例如, Wang 等报道了一种 Cu 掺杂的氧化钴多孔碳纳米复合材料 ($\text{CuCo(O)}@ \text{PCNs}$)。先通过在 N_2 气氛下对 $\text{Cu/ZIF-8}@ \text{ZIF-67}$ 进行热解, 合成 Cu/Co 锚定 N 掺杂碳纳米管中空多面体 (Cu/Co-NCNHP); 之后将 Cu/Co-NCNHP 置于空气中煅烧, 得到了具有类 CAT 活性的 $\text{CuCo(O)}@ \text{PCNs}$ (图 2a), 可与 H_2O_2 反应生成 O_2 (图 2b)^[26]。类似地, Fan 等利用静电吸附作用制备得到具有碳基质前驱体的 $\text{ZIF-8}@ \text{GO}$, 并将其先后置于在 Ar 和空气中进行煅烧, 并负载热响应电刷 (thermally responsive brushes, TRB) 得到了具有优异抗菌活性的 $\text{TRB-ZnO}@ \text{G}$, 并且不会对正常皮肤组织造成损伤^[27]。最近, Xu 等以 MnCo 普鲁士蓝 (MnCo-PBA) 为前体, 制备了具有蛋黄壳纳米笼形貌的 MnCo 双金属氧化物碳纳米酶 ($\text{MnCo}@ \text{C NCs}$)。该纳米酶具有包括类 OXD、CAT 和漆酶在内的多种类酶活性, 并且表现出优异的催化性能, 可用于抗坏血酸、2,4-二氯苯酚和肾上腺素的快速比色检测^[28]。

2.4 MOFs 衍生的金属硫化物纳米酶

通过界面工程策略可以对 MOFs 金属节点和配体网络进行理性设计, 其中, 引入杂原子和构建异质结构可以促进纳米酶表面的电子转移和再分布, 从而得到具有

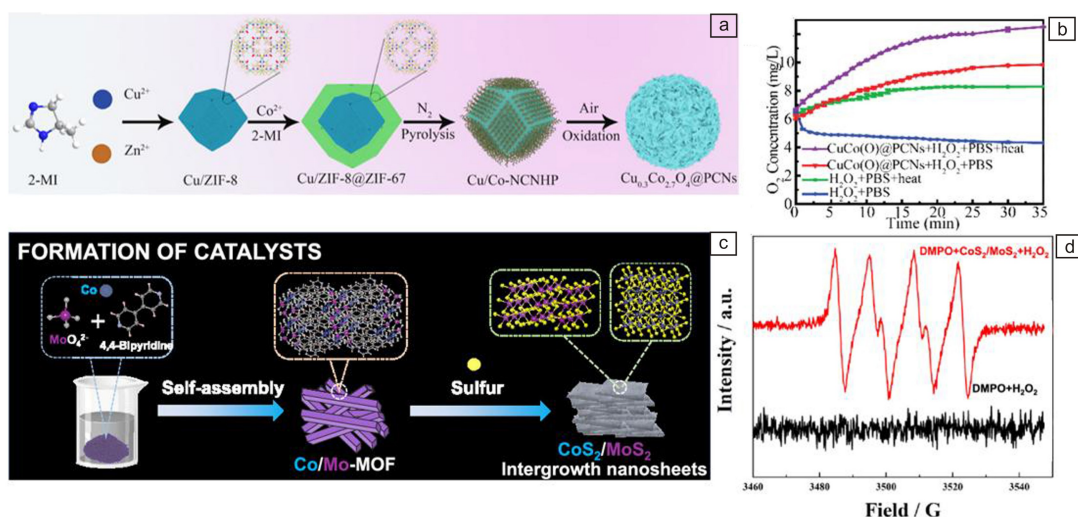


图2 MOFs 衍生的金属氧化物/碳和金属硫化物纳米酶: (a) CuCo(O)@PCNs 的制备过程示意图, (b) CuCo(O)@PCNs 在不同条件下的 O₂ 生成曲线^[26]; (c) CoS₂/MoS₂ 纳米片的合成示意图, (d) 电子自旋共振(electron spin resonance, ESR)测试 ·O₂⁻ 的产生^[31]

Fig. 2 MOFs-derived metal oxide/carbon and metal sulfide nanozymes: (a) schematic illustration of preparation process of CuCo(O)@PCNs, (b) O₂ generation curves of CuCo(O)@PCNs under different conditions^[26]; (c) schematic illustration of CoS₂/MoS₂ synthesis, (d) ESR spectra demonstrating ·O₂⁻ generation^[31]

复合结构、多金属价态和丰富活性的纳米酶。例如,通过高温煅烧硫化法可以得到 MOFs 衍生的金属硫化物。将 MOFs 前驱体置于 N₂ 气氛中并加入硫源一起进行煅烧,在煅烧过程中,金属离子被硫化,MOFs 的有机配体被碳化从而原位封装形成金属硫化物^[29]。Xiong 等采用 HKUST-1 作为前体、Na₂S·9H₂O 充当硫源,制备了具有高类 POD 活性的 PCuS 纳米颗粒,并将其作为一种新型的 POD 用于比色检测^[30]。Wang 等将硫粉与 Co/Mo-MOF 置于 N₂ 气氛下进行热解,合成了 CoS₂/MoS₂ 纳米片(图 2c)。为了研究 CoS₂/MoS₂ 的酶催化机制,选择电子自旋共振(electron spin resonance, ESR)进行了测试。实验表明,当 CoS₂/MoS₂ 与 H₂O₂ 混合时,ESR 图谱中超氧阴离子(·O₂⁻)信号显著增强,证实了 CoS₂/MoS₂ 具有类酶活性(图 2d)^[31]。

2.5 MOFs 衍生的单原子纳米酶

在催化过程中,纳米酶表面通常仅有少量活性原子起作用,导致活性位点密度低、原子利用率不足和催化机制不明确。受天然金属酶特定空间结构的启发,构建简单配位结构的 SAzyme 是克服上述缺陷的有效途径。通过调控表面原子结构、电子结构,纳米酶的金属利用效率显著提升,这有助于提升其催化活性。目前,研究者们发展了包括缺陷工程、牺牲模板、电化学腐蚀和高温热解等在内的合成策略,用于制备高活性 SAzyme。通过合理设计金属原子结合配位点,不仅能提升 SAzyme 的金属负载量,还能改善金属前体的原子分散程度。其中,

以 MOFs 为异质原子掺杂的载体,在特定气体(如 H₂、N₂、Ar 和 NH₃)的保护下,通过热解获得具有均匀分布活性位点的 SAzyme 是一种备受关注的新策略^[32]。在热解过程中,MOFs 中的金属节点可以原位转化为碳载体上的孤立单原子金属位点。该策略具有易于引入杂原子锚定金属原子和高金属负载的优点,从而可以有效提高纳米酶活性,同时还能通过活性位点的精确识别来阐述构效关系,促进纳米酶的合理设计^[13, 33, 34]。在作者研究组以 ZIF-8 为模板制备了平均直径为 130 nm 的单原子纳米酶(porphyrin-like metal centers nanoparticles, PMCS)(图 3a),通过高角度环形暗场扫描透射电子显微镜(HAADF-STEM)证实了 PMCS 中含有原子分散的锌原子(图 3b),同时,由于其不饱和的 Zn-N₄ 活性位点使其具有优异类 POD 活性(图 3c)^[35]。该工作提出的单原子纳米酶的概念极大地推动了纳米酶领域的发展。此外,作者研究组还证明了 PMCS 在近红外(near infrared, NIR)激光照射下类酶活性进一步增强。负载 PMCS 的微针系统表现出良好的抗菌性能,实现了光控增强酶活性的伤口管理应用^[36]。Huang 等在 N₂ 气氛下对 MOFs 封装的铁酞菁进行热解,制备了一种具有高类 OXD 活性的碳纳米框架轴向 N 配位的单原子铁纳米酶(FeN₅ SA/CNF)。通过理论计算和实验表征对比 FeN₄ SA/CNF 和 MN₅ SA/CNF(M=Mn, Fe, Co, Ni 和 Cu)的类 OXD 活性,发现 FeN₅ SA/CNF 具有最强的类 OXD 活性。这是由于 FeN₅ SA/CNF 的单原子活性位点的催化行为类似于细胞色素 P450 的轴向配位血红素^[37]。随后,作者研究组报道了一

种三聚氰胺介导的热解活化策略,得到了与 HRP 结构高度相似的五配位结构的铁基单原子纳米酶(FeN_5 SAzyme)(图 3d)。与不含 Fe 原子的碳纳米球(monodisperse carbon nanospheres, MCS)相比, FeN_5 SAzyme 表现出更高的类 POD 活性(图 3e)^[38]。这些研究表明,SAzyme 的催化活性主要取决于其活性中心的空间结构,因此,通过研究不同金属原子活性中心有利于揭露不同的 SAzyme 的类酶活性和催化机制。基于此,Cao 等合成了 20 种不同类型金属原子 N 配位中心的人造金属纳米酶(artificial metalloenzymes, AMEs),扫描电子显微镜(SEM)照片显

示,制备的 AMEs 具有相似的纳米立方体形态和粒径(图 3f)。通过研究它们的类 OXD、POD 和卤素过氧化物酶(HPO)的催化活性,揭示不同的活性金属中心对纳米酶催化活性的影响。通过密度泛函理论(density functional theory, DFT)计算发现,AMEs 的催化活性与金属中心的电子结构高度相关。由于 Fe-AME 与 H_2O_2 底物的相互作用强于其他 AME,且生成 $\cdot\text{O}_2^-$ 的能垒更低,其表现出最高的类 OXD(图 3g)和 HPO 活性,而 Cu-AME 则表现出最高的类 POD 活性(图 3h)^[39]。

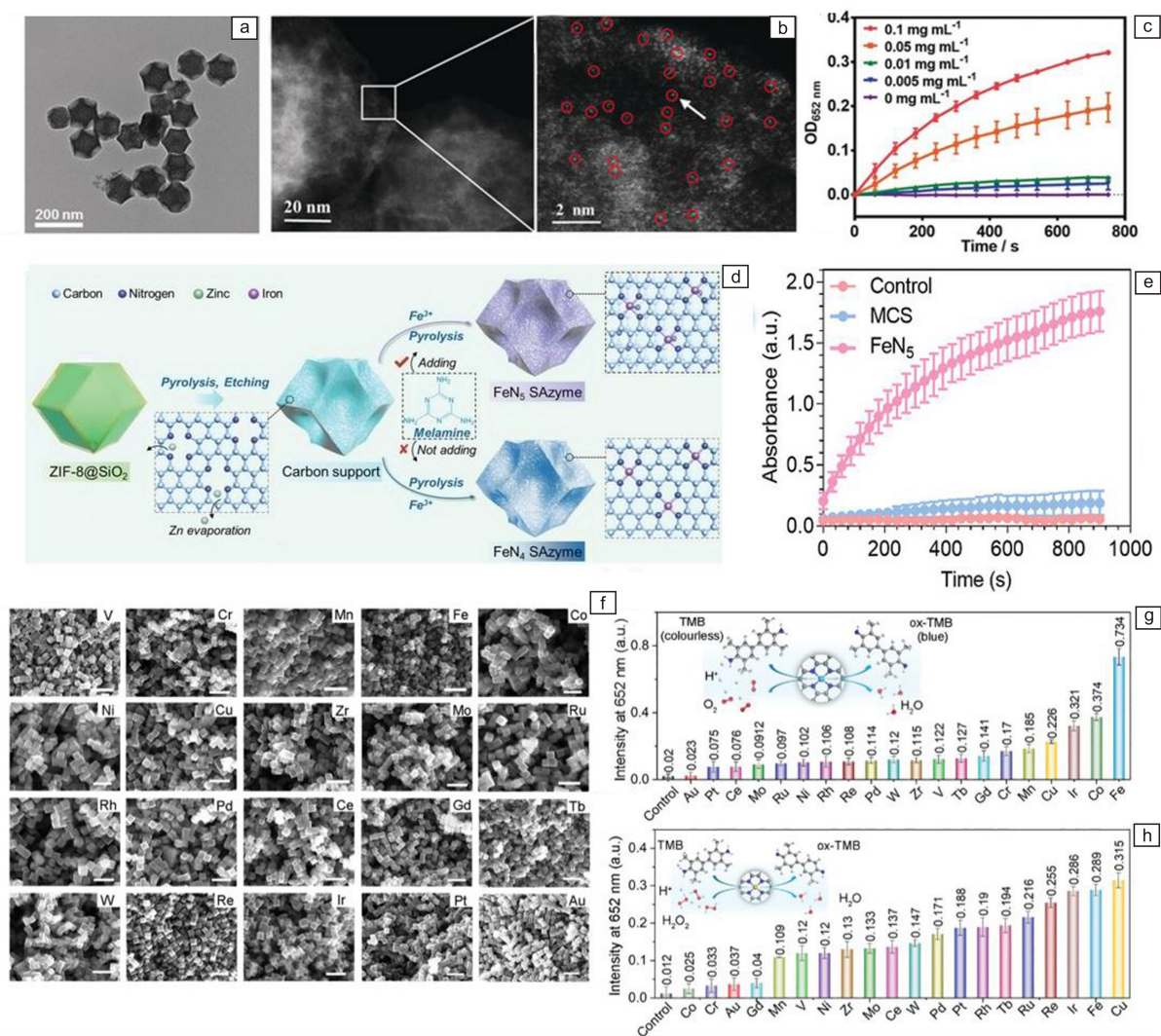


图 3 MOFs 衍生的单原子纳米酶: (a) 单原子纳米酶(PMCS)的 TEM 照片, (b) PMCS 的亚埃分辨率的 HAADF-STEM 照片, 部分单个 Zn 原子用红色圈出, (c) 不同浓度的 PMCS 的类 POD 活性^[35]; (d) FeN_5 SAzyme 的制备过程示意图, (e) 不同材料的类 POD 活性比较^[38]; (f) 人造金属纳米酶(artificial metalloenzymes, AMEs)的 SEM 照片, (g) 不同 AMEs 的类氧化酶(oxidase, OXD)活性比较, (h) 不同 AMEs 的类 POD 活性比较^[39]

Fig. 3 MOFs-derived SAzyme: (a) TEM image of PMCS, (b) sub-angstrom resolution HAADF-STEM images of the PMCS, partial single Zn atoms are circled in red, (c) POD-like activity of PMCS at different concentrations^[35]; (d) schematic illustration of preparation process of FeN_5 SAzyme, (e) comparison of POD-like activity of different materials^[38]; (f) SEM images of AMEs, (g) comparison of OXD-like activity of different AMEs, (h) comparison of POD-like activity of different AMEs^[39]

3 MOFs 衍生纳米酶的活性调控策略

结构和功能对纳米酶的设计至关重要,通过模拟天然酶的催化位点或催化机制可以合理构建 MOFs 衍生纳米酶,但是如何进一步提高其活性仍是目前研究的热点。近年来,研究者们提出了一些具体的策略来提高酶催化活性,包括表面结构调控、杂原子掺杂、构建双金属 MOFs 前体和基于 MOFs 的配体交换策略。

3.1 表面结构调控

研究表明,纳米酶的形态会在很大程度上影响其催化活性,对纳米酶的形态调控主要涉及到形貌、尺寸、比表面积以及孔径。一般来说,尺寸小而孔径大的纳米酶的催化活性要高于尺寸大而孔径小的纳米酶,这是因为增加的比表面积和孔体积可以为反应提供更多的活性位点^[40, 41]。Wang 等使用不同的软模板(如 Pluronic F127 和 Pluronic P123)或无模板制备了具有不同比表面积的纳米酶(分别记为 $\text{Co}_3\text{O}_4\text{-F}$ 、 $\text{Co}_3\text{O}_4\text{-P}$ 和 Co_3O_4)。由于 $\text{Co}_3\text{O}_4\text{-F}$ 具有更小的尺寸和更多的孔结构,使其比表面积($244.4 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$)远远大于 $\text{Co}_3\text{O}_4\text{-P}$ ($192.6 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$) 和 Co_3O_4 ($168.2 \text{ m}^2 \cdot \text{g}^{-1}$),故能为催化反应提供更多的活性位点,因此 $\text{Co}_3\text{O}_4\text{-F}$ 具有最高的类酶活性^[42]。此外,由于不同形态的纳米酶具有不同的暴露面,纳米酶的催化活性还可以通过控制其形态来调节^[40, 43]。Song 等制备的 CuCo_2O_4 纳米棒,由于其大比表面积和多孔结构有利于底物与催化位点接触,使得 CuCo_2O_4 表现出优异的类 OXD(图 4a)和 CAT 活性(图 4b)。与已报道的 Co-MOFs 衍生的块状 Co_3O_4 纳米片相比,介孔 CuCo_2O_4 纳米棒对 TMB 具有更高的亲和力(图 4c),这是因为块状纳米片结构缺乏有效的催化位点^[44]。多孔碳载体能够为活性金属原子提供丰富的表面积和通道,有利于金属原子催化活性的提升。例如, Niu 等将原子分散的 Fe 掺杂在 MOFs 衍生的多孔碳中,形成了 Fe-NC 单原子纳米酶(Fe-NC SAN)。由于单原子 Fe 位点的充分利用和多孔碳载体的大比表面积,其作为 POD 模拟物的比活性高达 $57.76 \text{ U} \cdot \text{mg}^{-1}$,可以与 HRP 相媲美^[45]。

3.2 杂原子掺杂

杂原子(如 B, P, N, S 等)掺杂被认为是一种有前景的活性调控策略。通过杂原子电负性的差异来调节中心金属原子的电子结构,以此改善纳米酶表面的电子性质。此外,杂原子的引入使其与金属原子之间具有协同效应,使得纳米酶的催化活性得以提高^[46-48]。Jiao 等发现在 Fe-N-C 单原子纳米酶(FeNC SAzymes)中掺杂 B 原子可以调节 Fe- N_4 的电子结构,降低反应中间体形成的能垒,从而增强 FeNC SAzymes 的类 POD 活性^[49]。Ji 等构

建了一种 P 和 N 原子掺杂的单原子纳米酶($\text{FeN}_3\text{P-SAzyme}$)。能量色散光谱(EDS)分析表明,Fe, C, N 和 P 元素均匀分散在 $\text{FeN}_3\text{P-SAzyme}$ 的整个结构中,证明了 P 和 N 原子掺杂成功。此外,通过纳米酶催化比色反应的吸收强度对比发现, $\text{FeN}_3\text{P-SAzyme}$ 具有优异的类 POD 活性,其比活性($316 \text{ U} \cdot \text{mg}^{-1}$)分别是 Fe_3O_4 ($9.12 \text{ U} \cdot \text{mg}^{-1}$) 和无 P 原子的 $\text{FeN}_4\text{-SAzyme}$ ($33.8 \text{ U} \cdot \text{mg}^{-1}$) 的约 30 倍和 10 倍。这是因为 P 和 N 原子的精确配位可以调节单原子 Fe 活性中心,并且 P 原子的电负性弱于 N 原子,使得 $\text{FeN}_3\text{P-SAzyme}$ 中的 Fe 原子的电子转移要少于 $\text{FeN}_4\text{-SAzyme}$,从而增强了 $\text{FeN}_3\text{P-SAzyme}$ 的催化活性^[50]。2020 年,该团队通过逆转热烧结过程,将负载在 ZIF-8 上的 Pt 纳米颗粒(Pt NPs)直接雾化成单个原子,得到了 N, P 和 S 共掺杂的 Pt 单原子纳米酶($\text{Pt}_{\text{TS}}\text{-SAzyme}$)。通过对 $\text{Pt}_{\text{TS}}\text{-SAzyme}$ 进行原子结构分析,证明了 N, P 和 S 原子的存在(图 4d)。此外,为了证明 $\text{Pt}_{\text{TS}}\text{-SAzyme}$ 高的酶活性,将其与用 Pt NPs 以及不含 Pt 活性位点的 N, P 和 S 掺杂的空心碳多面体(NPS-HC)进行比较。实验证明, P 和 S 原子能够促进 Pt NPs 向 $\text{Pt}_{\text{TS}}\text{-SAzyme}$ 原子化过程,而且由于 P 原子的电子捐赠以及 N 和 S 原子的电子受体效应,导致单原子 Pt 催化位点具有独特的电子结构,使得 $\text{Pt}_{\text{TS}}\text{-SAzyme}$ 具有最高的类 POD 活性(图 4e 和 4f)^[51]。

3.3 构建双金属 MOFs 前驱体

金属元素能够为催化剂提供新的活性位点,在单金属化合物中引入第 2 个金属位点来调节催化活性是一种提高纳米酶活性的有效策略。与单金属 MOFs 相比,双金属 MOFs 的双金属配位结构可以增加催化中心的数量,而且 2 个金属元素中心的电位差有利于电子转移从而提高催化活性,增强催化能力^[52]。通常,在制备原始 MOFs 的过程中引入二次金属元素,并对该 MOFs 进行高温煅烧可以将其转化为 MOFs 衍生的双金属纳米酶。例如, Liu 等通过水热法制备了双金属 CoMn-MOF-74,并将其置于空气气氛中煅烧 6 h,得到了多孔混合双金属氧化物纳米酶(MnCo_2O_4)。由于过渡金属离子 $\text{Co}(\text{II})$ 和 $\text{Mn}(\text{II})$ 具有潜在的氧还原活性,可以参加自由基的链式反应,从而加快电子转移速率,使其具有良好的酶模拟活性^[53]。Zhang 等通过一步水热法构建了 Co/Mn 氧化物,由于表面不同的氧化价态(如 $\text{Co}^{2+}/\text{Co}^{3+}$ 、 $\text{Mn}^{2+}/\text{Mn}^{3+}$ 和 $\text{Mn}^{3+}/\text{Mn}^{4+}$)的氧化还原作用促进了不同价态阳离子之间的电子转移作用,使其比单独的三氧化二锰(Mn_2O_3)和 Co_3O_4 具有更优异的类 OXD 活性^[54]。2020 年,该团队还报道了一系列衍生自 Co 基同源双金属中空纳米笼(HNCs)(C-CoM-HNC, M=Ni, Mn, Cu, Zn)的策略。在

该策略中, 不仅 MOFs 前体的结构以可控的方式被改变, 而且二次金属离子的引入可以与固有的 Co^{2+} 形成协同活性位点, 使得 C-CoM-HNC 表现出了比单金属 C-Co-HNC 更高的类 OXD 活性^[55]。Mu 等研究了不同物质的量比例的 Fe 和 Ni 的含量对双金属 MOFs ($\text{Fe}_x\text{Ni}_y\text{-MOF}$) 的类 POD 活性影响, 发现 2 种金属同时存在时其类酶活性要显著高于单金属 MOFs (图 4g)。通过循环伏安法和 ESR 表征

研究了 $\text{Fe}_x\text{Ni}_y\text{-MOF}$ 的催化机理。在 H_2O_2 存在下, 比较了 Fe-MOF、Ni-MOF 和 $\text{Fe}_3\text{Ni-MOF}$ 的还原电流强度顺序, 发现它们的还原电流强度顺序与其类酶活性顺序一致 (图 4h)。这是由于 Ni 原子的引入提高了 $\text{Fe}_x\text{Ni}_y\text{-MOF}$ 的氧化还原能力, 加速了 TMB 和 H_2O_2 之间的电子转移, 从而提高了 Fe^{3+} 和 Fe^{2+} 之间的转化效率, 促进了 $\cdot\text{OH}$ 的生成 (图 4i)^[56]。

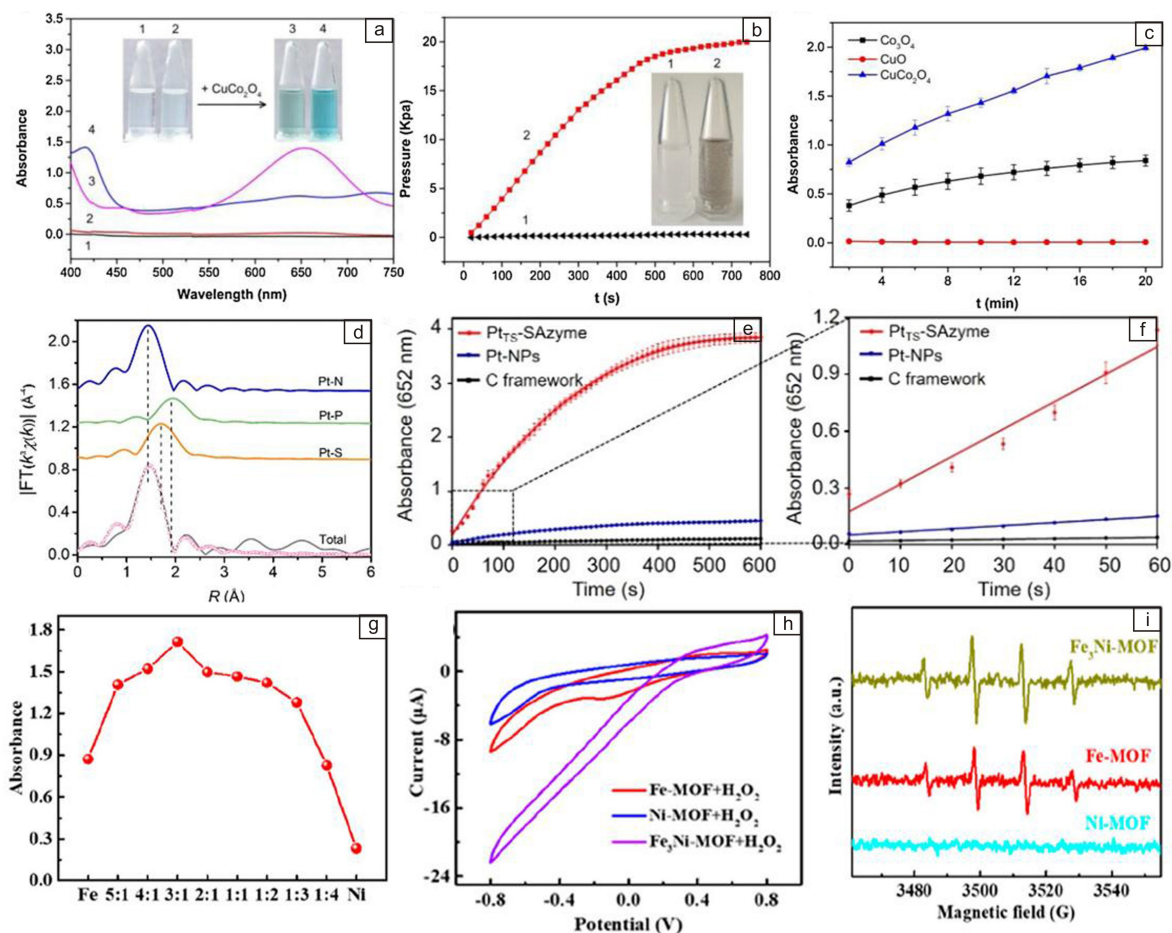


图 4 MOFs 衍生纳米酶的活性的调控策略: (a) 不同底物溶液的紫外可见吸收光谱 (1: ABTS, 2: TMB, 3: CuCo_2O_4 + ABTS, 4: CuCo_2O_4 + TMB, 插图为不同底物的溶液颜色变化), (b) 不同底物溶液中 H_2O_2 分解成氧气的时间依赖性引起的压力变化 (1: H_2O_2 , 2: H_2O_2 + CuCo_2O_4 , 插图为气泡产生的照片), (c) 不同材料的类 OXD 活性比较^[44]; (d) $\text{Pt}_{\text{TS}}\text{-SAzyme}$ 的原子结构分析, (e) 不同类型的纳米酶在 652 nm 处的紫外可见吸收曲线, (f) 图 4e 左下角虚线框部分的放大图^[51]; (g) $\text{Fe}_x\text{Ni}_y\text{-MOF}$ 中不同物质的量比例的 Fe 和 Ni 含量的类 POD 活性, (h) 循环伏安法测定不同材料的电流强度, (i) ESR 测试不同材料的 $\cdot\text{OH}$ 产生^[56]

Fig. 4 Activity regulation strategies of MOFs-derived nanozymes: (a) UV-vis absorption spectra of different substrate solutions (1: ABTS, 2: TMB, 3: CuCo_2O_4 + ABTS, 4: CuCo_2O_4 + TMB, inset shows color changes with different substrate solutions), (b) time-dependent decomposition of H_2O_2 into oxygen caused by pressure changes at different substrate solutions (1: H_2O_2 , 2: H_2O_2 + CuCo_2O_4 , inset shows the photo of bubble production), (c) comparison of OXD-like activity of different materials^[44]; (d) atomic structure analysis of $\text{Pt}_{\text{TS}}\text{-SAzyme}$, (e) UV-vis absorption curves of different types of nanozymes at 652 nm, (f) enlarge the part of dotted box in the lower left corner of figure (e)^[51]; (g) POD-like activity of different molar ratios of Fe and Ni contents in $\text{Fe}_x\text{Ni}_y\text{-MOF}$, (h) cyclic voltammetry was used to measure the reduction current intensity of different materials, (i) ESR spectra demonstrating $\cdot\text{OH}$ generation of different materials^[56]

3.4 基于 MOFs 的配体交换

MOFs 具有多种有机连接剂和原子分散的金属结构单元, 因此, 通过对金属节点和有机配体进行合理设计, 可以有效调节 MOFs 的类酶活性^[13]。例如, 将官能团 ($-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 等) 引入 MOFs 并且取代其配体上的 H 原子就是其中一种调控策略, 其不仅可以影响金属原子周围的电子云密度, 还可以改变催化剂的氧化还原电位和稳定性, 使 MOFs 的微观结构和电子结构得到很好的调控, 从而提高酶活性。Wu 等选择了与金属蛋白酶具有类似金属-有机配体配位结构的 MOFs 材料, 通过引入 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_3$ 和 $-\text{OH}$ 基团来取代 1,4-苯二甲酸(BDC)配体中的 H, 以此调整 BDC 配体的电子特性, 从而调控 MIL-47(V)-X 的类酶活性, 并将其用于体内抗炎治疗^[57]。同时, 该团队还采用有机框架 MIL-53(Fe)-X 纳米酶作为研究模型, 通过改变配体的取代基 X ($X=\text{NH}_2$ 、 CH_3 、 H 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 和 NO_2) 来调整类 OXD 活性, 发现 MIL-53(Fe)-X 的类 OXD 活性与配体推拉电子性能之间存在 Hammett 线性构效关系。通过 DFT 进一步计算了 MIL-53(Fe)-X 的结构和能量, 揭示了 MIL-53(Fe)-X 的类 OXD 催化反应过程中电子传递是整个催化过程的决速步骤, 而 NO_2 取代的 MIL-53(Fe)-X 由于其电子传递步骤中能垒最低, 因此其类酶活性最高, 是未取代 MIL-53(Fe)-H 纳米酶活性的 10 倍^[58]。此外, Xu 等采用 DFT 计算来说明 $-\text{NO}_2$ 的几何效应和电子效应, 进一步从电子结构的角度揭示 NO_2 -MIL-101 具有优异催化活性的机理, 最后确定 NO_2 -MIL-101 活性的增强可能是 Fe 活性位点的悬键 (d_{z^2}) 方向上电子减少所致^[59]。

4 MOFs 衍生纳米酶催化用于癌症协同治疗

近年来, 由于催化活性高、底物特异性强和副作用小的优势, MOFs 衍生纳米酶已被广泛用于肿瘤治疗领域。通过催化 TME 中过量的 H_2O_2 产生 ROS 来有效诱导肿瘤细胞死亡, 使得 MOFs 衍生纳米酶在介导催化治疗及其协同疗法 (如光动力治疗 (photodynamic therapy, PDT)、光热治疗 (photothermal therapy, PTT) 和化疗等) 中取得了一定的进展。本节将对 MOFs 衍生纳米酶在肿瘤治疗应用中的进展进行综述和讨论。

4.1 MOFs 衍生纳米酶介导的催化疗法

近年来, 基于纳米酶介导的催化肿瘤治疗引起了广泛关注。然而 TME 中高水平的 GSH 往往限制其治疗效果。基于此, Wang 等采用一步自组合法合成了具有类 POD 和 GSHox 级联催化活性的六氰铁酸铜 (Cu-HCF),

通过消耗细胞内的 GSH 将 Cu^{II} 转为 Cu^{I} , 随后进行类芬顿反应放大类 POD 活性, 从而产生大量的 $\cdot\text{OH}$ 用于诱导肿瘤细胞凋亡^[60]。为了提高肿瘤内 H_2O_2 的含量, Sang 等制备了具有类超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性的仿生纳米酶 (PZIF67-AT)。其类 SOD 活性可将 $\cdot\text{O}_2^-$ 转化为 H_2O_2 , 从而促进 H_2O_2 的产生。此外, 负载的 3-氨基-1,2,4-三唑 (3-AT) 可以抑制纳米酶的类 CAT 活性, 在抑制 H_2O_2 消除的同时也提高了细胞内的 H_2O_2 水平, 并能通过类芬顿反应将 H_2O_2 转化为 $\cdot\text{OH}$, 对肿瘤细胞显示出浓度依赖性的毒性 (图 5a 和图 5b), 并且在动物水平治疗上也抑制了肿瘤生长 (图 5c)^[61]。最近, Cao 等以 ZIF-8 为前驱体, 制备了氮掺杂铁卟啉中心的单原子纳米酶 (Fe/PMCS)。得益于 Fe/PMCS 高的类 OXD 和 POD 活性以及 GSH 消耗能力, Fe/PMCS 可以选择性地释放大量的 ROS 并剥夺肿瘤中的 GSH (图 5d)。此外, 通过在 Fe/PMCS 上修饰 DNA (mDNA、aDNA 和 cDNA) 可以提高 H_2O_2 和催化底物的亲和力, 进一步提高 ROS 的生成量。更重要的是, mDNA 可以增强对癌细胞的亲和力, 使得 macDNA-Fe/PMCS 可以特异性地促进癌细胞铁死亡 (图 5e), 表现出了显著的体内治疗效果 (图 5f)^[62]。

4.2 MOFs 衍生纳米酶协同光疗

肿瘤的光疗包括 PDT 和 PTT, 其中, PDT 是利用光敏剂在激光照射下产生高毒性的 ROS, 从而诱导细胞凋亡^[63]。然而, 肿瘤中的乏氧环境极大地限制了 ROS 水平, 显著降低了 PDT 治疗效果。基于此, Han 等制备了 $\text{MnFe}_2\text{O}_4/\text{C}$ 纳米酶, 通过催化 H_2O_2 产生 O_2 以缓解肿瘤乏氧, 从而提高 PDT 的治疗效果^[64]。Wang 等设计了一种具有类 CAT 活性的多功能介孔纳米酶 (MCOPP-Ce6), 可以催化内源性 H_2O_2 产生 O_2 , 用于缓解肿瘤乏氧。同时, 负载的 Ce6 在 NIR 激光照射下将 O_2 转化为单线态氧 ($^1\text{O}_2$), 杀伤肿瘤细胞 (图 6a)。为了验证 MCOPP-Ce6 缓解肿瘤乏氧的作用, 在常氧和乏氧条件下进行了细胞死活染色, 实验发现在常氧和乏氧条件下观察到相当的红色, 说明 MCOPP-Ce6 可以缓解乏氧并增强 PDT 的治疗效果 (图 6b)。此外, 肿瘤切片的苏木精和伊红 (H&E) 染色分析显示, 用 MCOPP-Ce6 加 671 nm 激光照射处理的小鼠观察到明显的肿瘤组织损伤, 证明了纳米酶具有协同 PDT 治疗的效应 (图 6c)^[65]。为了同时缓解肿瘤乏氧、降低 GSH 水平, Zeng 等设计了 MOFs 衍生的 $\text{Mn}_3\text{O}_4\text{-PEG@C\&A}$ 纳米酶, 其在缓解乏氧的同时消耗细胞内 GSH, 并且在 NIR 激光照射下实现了 PDT, 有效抑制了小鼠肿瘤的生长^[66]。

与天然酶类似, 纳米酶也存在最优的反应温度区间,

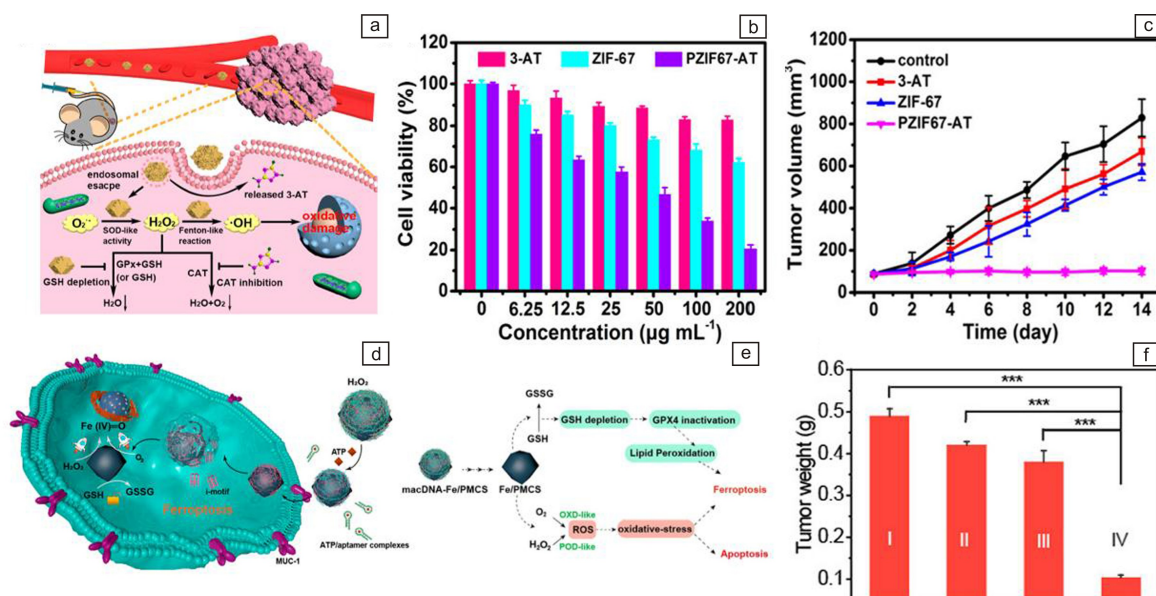


图 5 MOFs 衍生纳米酶介导的肿瘤催化治疗: (a) PZIF67-AT 纳米酶用于肿瘤治疗示意图, (b) 不同材料处理后的肿瘤细胞的细胞活力, (c) 不同材料治疗后的小鼠肿瘤生长曲线^[61]; (d) macDNA-Fe/PMCS 用于肿瘤治疗的示意图, (e) macDNA-Fe/PMCS 通过类酶活性和 GSH 消耗特异性增强铁死亡的示意图, (f) 不同材料治疗 14 d 后的肿瘤重量, I: 对照组, II: Fe₃O₄, III: macDNA-Fe/PMCS + liproxstatin-1, IV: macDNA-Fe/PMCS^[62]

Fig. 5 MOFs-derived nanozyme-mediated tumor catalytic therapy: (a) schematic diagram of PZIF67-AT nanozyme for tumor therapy, (b) cell viability of tumor cells treated with different materials, (c) tumor growth curves of mice after different treatments^[61]; (d) schematic diagram of macDNA-Fe/PMCS SAzymes for tumor therapy, (e) schematic of macDNA-Fe/PMCS SAzymes enhancing ferroptosis through enzyme-like activity and GSH depletion specificity, (f) weight of the tumor after 14 days treated with different materials, I: Control, II: Fe₃O₄, III: macDNA-Fe/PMCS + liproxstatin-1, IV: macDNA-Fe/PMCS^[62]

但由于纳米结构的稳定性, 纳米酶在较高温度下也能保持高催化活性。因此, 通过 PTT 过程中的光热升温效应可将纳米酶催化反应调整至最佳区间, 提升纳米酶催化活性, 进而促进 ROS 产生并高效杀死癌细胞^[67, 68]。例如, Liu 等测量了 NIR 照射下 TiN NPs 的类 POD 活性, 证明了 NIR 照射引起的热效应可以增强 TiN NPs 的催化活性^[69]。2021 年, Zhu 等构建了具有优异 NIR 光热性能的锰基单原子纳米酶 (Mn/PSAE), 其可以利用 H₂O₂ 和 O₂ 的平行催化反应, 同时生成 ·OH 和 ·O₂⁻, 对肿瘤细胞显示出浓度依赖的毒性作用。特别地, 在细胞水平实验中, 在 NIR 照射下, Mn/PSAE 几乎完全杀死了癌细胞, 使得光热协同催化治疗成为可能 (图 6d 和 6e)。此外, Zhu 等在 4T1 荷瘤 BALB/c 小鼠上评价了 Mn/PSAE 在肿瘤中的光热作用, 发现在 600 s 内小鼠肿瘤部位温度可高达 51.9 °C, 并且温度光热转换效率 (photothermal conversion efficiency, PCE) 达到 23.1%, 明显高于商用光热试剂 IR1048-MZ (20.2%) 和吲哚菁绿 (ICG, 3.1%), 更重要的是, Mn/PSAE 的酶和光热活性协同治疗使得小鼠模型的肿瘤完全根除 (图 6f)^[70]。考虑到 PTT 过高的温度在杀死肿瘤的同时会损伤周围正常的细胞组织。因此,

Chang 等首次提出了一种基于 SAzyme 的 PTT 增强铁死亡的新策略。在 H₂O₂ 和 GSH 过表达的 TME 中, 具有类 POD 和 GSHox 活性的 Pd 单原子纳米酶 (Pd SAzyme) 能够高效催化产生 ROS 和消耗 GSH, 导致癌细胞中累积大量脂质过氧化物并引起铁死亡。此外, 通过对比不同温度下的模拟酶活性, 发现 Pd SAzyme 在 42 °C 下的类 POD 和 GSHox 活性明显优于 37 °C, 可用于肿瘤的光热-纳米酶治疗^[71]。同样, Zhu 等最近报道的新型多功能铜钴纳米粒子 (CuCoS NPs) 不仅具有优异的光热效应, 相比于在室温下的酶活性, 其 50 °C 下的酶反应速率增加了 3 倍以上, 表明 CuCoS NPs 具有温度增强 ·OH 的生成能力。此外, CuCoS NPs 的类 GSHox 活性还能减少 ·OH 的消耗, 显示出了显著的抗肿瘤作用^[72]。

考虑到 NIR 触发的 PTT 与 PDT 联合协同治疗具有“1+1>2”的治疗效果, Yang 等利用原位还原法将超小 Pt 纳米酶固定在 MOFs 衍生的碳纳米酶中, 用于小鼠结肠癌的 PDT/PTT 协同治疗, 抑瘤率超过 90%^[73]。Jiang 等将光敏剂 ICG 负载在 ZIF-67 衍生的中空结构的硫化钴 (Co₃S₄) 中, 成功制备了具有 PDT/PTT 效应的 Co₃S₄-ICG 纳米酶。在酸性 TME 中, Co₃S₄-ICG 降解产生的 Co²⁺ 通

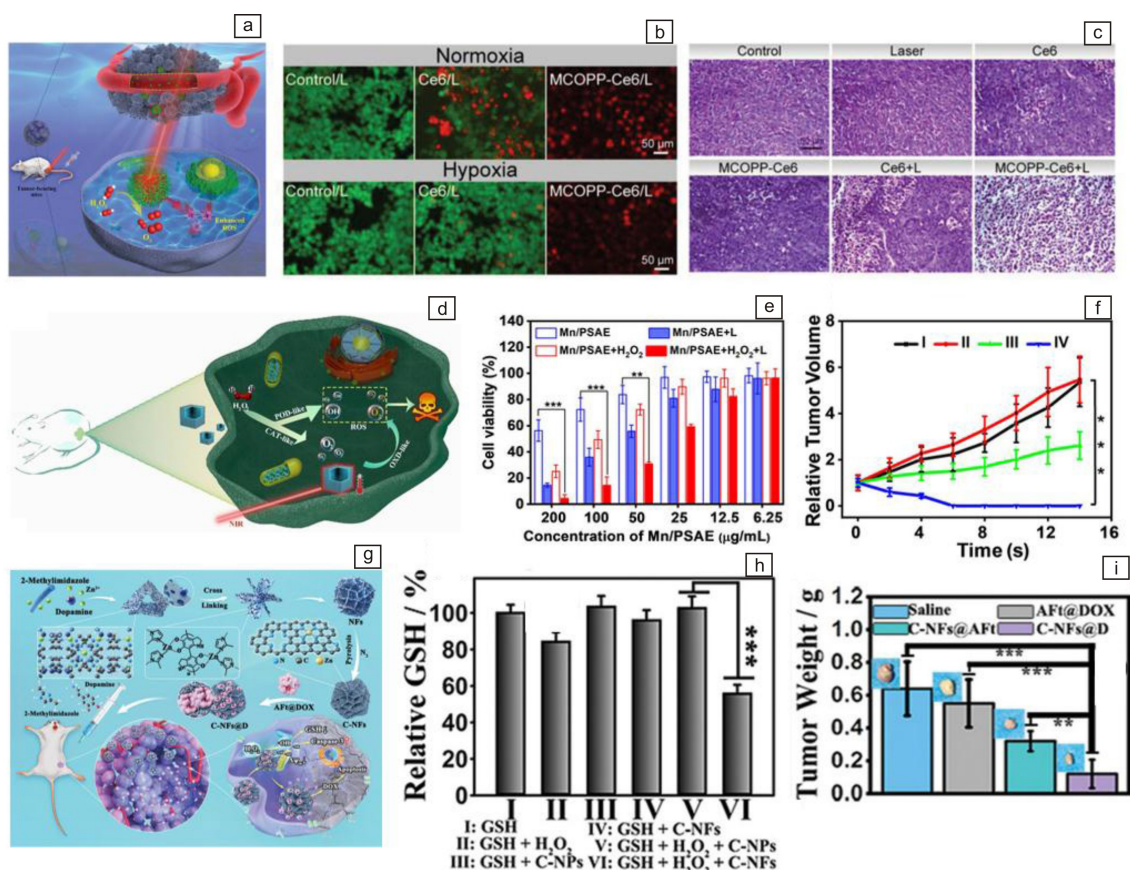


图6 MOFs 衍生纳米酶用于肿瘤协同治疗: (a) MOFs 衍生的多功能介孔纳米酶协同光动力治疗的示意图, (b) 在常氧和乏氧条件下 Ce6 和 MCOPP-Ce6 处理后的死活细胞分析, (c) 小鼠肿瘤组织的 H&E 染色^[65]; (d) 锰基单原子纳米酶用于协同光热治疗的示意图, (e) 在有或无过氧化氢存在下, 用 Mn/PSAE 处理后肿瘤细胞的细胞活力, (f) 在有或无激光存在的情况下, Mn/PSAE 治疗后的小鼠相对肿瘤体积: I: PBS, II: PBS+NIR, III: Mn/PSAE, IV: Mn/PSAE+NIR^[70]; (g) C-NFs@D 纳米酶协同化疗的示意图, (h) 不同处理后对 GSH 的影响, (i) 不同治疗 14 d 后的平均肿瘤重量^[77]

Fig. 6 MOFs-derived nanozymes for tumor synergy therapy: (a) schematic diagram of MOFs-derived multifunctional mesoporous nanozyme combined with photodynamic therapy, (b) live/dead cell assay for cells treated with Ce6 and MCOPP-Ce6 under normoxic and hypoxic conditions, (c) H&E staining of mice tumor tissue^[65]; (d) schematic diagram of Mn-based single-atom nanozyme combined with photothermal therapy, (e) cell viability of tumor cells treated with Mn/PSAE in the presence or absence of H₂O₂, (f) relative tumor volume in mice treated with Mn/PSAE in the presence or absence of laser, I: PBS, II: PBS+NIR, III: Mn/PSAE, IV: Mn/PSAE+NIR^[70]; (g) schematic diagram of synergistic C-NFs@D nanozymes combined with chemotherapy, (h) effects of different treatments on GSH, (i) average tumor weights after 14 days of different treatments^[77]

过类芬顿反应产生高毒性的 $\cdot\text{OH}$, 用于肿瘤治疗。正如预期的结果, 用 NIR 激光照射后, Co_3S_4 -ICG 组的小鼠肿瘤部位温度在 5 min 内升高了 15.5°C , 而对照组温度没有显著的变化, 说明 Co_3S_4 -ICG 可以产生足够的热量来消融肿瘤。此外, 动物实验证明, 当用 NIR 激光照射时, Co_3S_4 -ICG 处理的小鼠肿瘤生长持续受到抑制, 这是 PDT/PTT 协同治疗的效果^[74]。

4.3 MOFs 衍生纳米酶协同化疗

迄今为止, 化疗仍是临床上常用的癌症治疗手段, 但其具有严重的副作用。为了改善化疗的毒副作用, Cao 等以 Ce-MOF 作为前驱体进行煅烧, 制备了均匀分散的超小多孔 CeO_2 纳米酶 (n-CeO_2), 同时用于负载阿霉素

(DOX)。由于出色的类 OXD 活性和 ATP 剥夺能力, n-CeO_2 可以增强癌细胞的氧化损伤、减少肿瘤的能量供应, 实现癌症的协同治疗的同时将 DOX 的副作用降至最低^[75]。为了提高肿瘤靶向性、增强化疗效果, Liu 等在负载了 DOX 的单原子铁纳米酶 (SAF) 上包覆癌细胞膜, 有效地将该纳米酶靶向到肿瘤部位, 提高了肿瘤抑制效率^[76]。2021 年, Xing 等制备了一种具有独特花状结构的 MOFs 衍生的纳米酶 (C-NFs), 并负载 DOX (C-NFs@D) 用于治疗耐药性肿瘤 (图 6g)。使用耐药性乳腺癌细胞 (MCF-7ADR) 作为耐药模型, 用于评估体内外肿瘤治疗效果。同时, 由于 C-NFs 具有类 POD 活性, 可以在 TME 中催化 H_2O_2 产生 $\cdot\text{OH}$ 从而诱导有效的氧化应激,

降低 GSH 水平(图 6h)和提高 caspase 3 的表达以及增强线粒体的有效损伤,进而使细胞对化疗敏感。如预期的结果, C-NFs@D 组显著抑制了肿瘤生长(图 6i), 抑瘤率高达 85.4%, 实现了较好的协同治疗的效果^[77]。

5 结 语

金属有机框架(metal-organic frameworks, MOFs)衍生纳米酶因其丰富的活性位点、良好的孔结构和组成的多样性而备受关注。其中,通过金属节点和有机配体进行直接碳化、氧化和合成后处理,得到的衍生物可能表现出特定的或者多种酶活性,促使 MOFs 衍生纳米酶在众多用于癌症治疗的纳米酶中脱颖而出。值得注意的是,虽然近年来 MOFs 衍生纳米酶在生物医学领域取得了一定的成果,但其仍面临着诸多挑战:

(1)通过对 MOFs 的金属节点和有机配体进行合理设计,可得到具有优异催化活性的 MOFs 衍生纳米酶。然而,目前用于制备 MOFs 衍生纳米酶的前驱体主要还是以沸石咪唑酯骨架(zeolitic imidazolate frameworks, ZIFs)系列的材料为主,以其他类型的 MOFs 为前驱体制备的 MOFs 衍生纳米酶的研究仍较少,因此,开发其它类型的 MOFs 用于制备纳米酶有助于更好地模拟天然酶。

(2)与传统纳米酶相比,MOFs 衍生纳米酶具有更高的酶模拟催化活性,但煅烧会导致 MOFs 颗粒的孔径和体积变小、空间位阻变大,使得大分子底物无法进入孔内参与催化反应,导致 MOFs 衍生纳米酶活性仍低于天然酶。此外,研究表明,分子、纳米粒子和细胞可以被 MOFs 矿化,导致分子倾向于在孔隙和框架中随机聚集,从而有利于形成大孔隙的 MOFs 衍生物。因此,可以采用对 MOFs 进行矿化,或者更先进的热解策略(如用于快速加热的激光和等离子技术)的热解策略,设计出具有更高催化活性的纳米酶。

(3)纳米酶具有成本低、合成方便、可重复使用性好等优点,然而如何提高 MOFs 衍生纳米酶的化学和生理稳定性仍是癌症治疗中的关键问题。在天然金属蛋白酶中,微环境对稳定蛋白构象和活性位点的微环境对纳米酶的催化稳定性至关重要,因此,可尝试利用氨基酸、多肽或其他生物材料对 MOFs 衍生纳米酶进行修饰,以模拟天然金属蛋白酶微环境,进而提升治疗过程中的纳米酶催化稳定性。

(4)尽管 MOFs 衍生纳米酶在癌症治疗方面得到了长足的进展,但其仍存在免疫原性、临床毒性和药代动力学差等问题。因此,对 MOFs 衍生纳米酶在给药后的药代动力学、生物降解和生理指标进行系统研究和实时监测,进而评估长期毒性以便进一步临床转化是未来需要关注的重点。

参考文献 References

- [1] ZHOU Q, ZHANG L, WU H. Nanotechnology Reviews[J], 2017, 6(5): 473-496.
- [2] JANA D, ZHAO Y L. Exploration[J], 2022, 2(2): 20210238.
- [3] TU L, LIAO Z H, LUO Z, *et al.* Exploration [J], 2021, 1(3): 20210023.
- [4] FENG L L, LIU B, XIE R, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2021, 31(5): 2006216.
- [5] WANG Q, JIANG J, GAO L Z. Biomedical Materials[J], 2021, 16(4): 042002.
- [6] DONG S M, DONG Y S, JIA T, *et al.* Advanced Materials[J], 2020, 32(42): 2002439.
- [7] AI Y J, HU Z N, LIANG X P, *et al.* Advanced Functional Materials [J], 2022, 32(14): 2110432.
- [8] LIU X W, HAO Y, POPOVTZER R, *et al.* Advanced Healthcare Materials[J], 2021, 10(5): e2001167.
- [9] GAO L Z, ZHUANG J, NIE L, *et al.* Nature Nanotechnology [J], 2007, 2(9): 577-583.
- [10] LEE J Y, LIAO H W, WANG Q Y, *et al.* Exploration[J], 2022, 2(1): 20210086.
- [11] PENG H, QIN Y T, FENG Y S, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2021, 13(31): 37713-37723.
- [12] LIU J, GUO Z Y, LIANG K. Advanced Functional Materials [J], 2019, 29(45): 1905321.
- [13] WANG D D, JANA D, ZHAO Y L. Accounts Chemical Research [J], 2020, 53(7): 1389-1400.
- [14] LIU X M, ZHANG L, WANG J. Journal of Materiomics [J], 2021, 7(3): 440-459.
- [15] CHEN G Z, GUO Z Y, ZHAO W, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces [J], 2017, 9(45): 39594-39601.
- [16] LIU X L, VERMA G, CHEN Z S, *et al.* The Innovation [J], 2022, 3(5): 100281.
- [17] CAO X H, TAN C L, SINDORO M, *et al.* Chemical Society Reviews [J], 2017, 46(10): 2660-2677.
- [18] LV J, ZHANG C, WANG S L, *et al.* Analyst [J], 2021, 146(2): 605-611.
- [19] CHEN Q M, ZHANG X D, LI S Q, *et al.* Chemical Engineering Journal [J], 2020, 395: 125130.
- [20] ZENG X M, YAN S Q, LIU B F. Microporous and Mesoporous Materials [J], 2022, 335: 111826.
- [21] XUE W D, ZHOU Q X, CUI X, *et al.* Nano Energy [J], 2021, 86: 106073.
- [22] WENG Y W, GUAN S Y, WANG L, *et al.* Small [J], 2020, 16(1): e1905184.
- [23] TAN H L, MA C J, GAO L, *et al.* Chemistry-A European Journal [J], 2014, 20(49): 16377-16383.
- [24] SONG Y, CHO D, VENKATESWARLU S, *et al.* RSC Advances [J], 2017, 7(17): 10592-10600.
- [25] LI S Q, WANG L T, ZHANG X D, *et al.* Sensors and Actuators B: Chemical [J], 2018, 264: 312-319.

- [26] WANG Q, NIU D D, SHI J S, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2021, 13(10): 11683–11695.
- [27] FAN X, YANG F, HUANG J B, *et al.* Nano Letters[J], 2019, 19(9): 5885–5896.
- [28] ZHU X, TANG J, OUYANG X L, *et al.* Biosensors and Bioelectronics[J], 2022, 216: 114652.
- [29] SHI Y X, ZHU B B, GUO X T, *et al.* Energy Storage Materials[J], 2022, 51: 840–872.
- [30] XIONG Y H, SU L J, YANG H G, *et al.* New Journal of Chemistry[J], 2015, 39(12): 9221–9227.
- [31] WANG J, WANG Y, ZHANG D, *et al.* ACS Applied Nano Materials[J], 2021, 4(8): 7698–7711.
- [32] JIAO L, YAN H Y, WU Y, *et al.* Angewandte Chemie International Edition English[J], 2020, 59(7): 2565–2576.
- [33] ZHANG X L, LI G L, CHEN G, *et al.* Coordination Chemistry Reviews[J], 2020, 418: 213376.
- [34] HU L Y, LI W R, WANG L, *et al.* EnergyChem[J], 2021, 3(3): 100056.
- [35] XU B L, WANG H, WANG W W, *et al.* Angewandte Chemie International Edition[J], 2019, 58(15): 4911–4916.
- [36] SUN Y, LIU J L, WANG H Y, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2021, 31(29): 2100218.
- [37] HUANG L, CHEN J X, GAN L F, *et al.* Science Advances[J], 2019, 5(5): eaav5490.
- [38] XU B L, LI S S, ZHENG L R, *et al.* Advanced Materials[J], 2022, 34(15): e2107088.
- [39] CAO S J, ZHAO Z Y, ZHENG Y J, *et al.* Advanced Materials[J], 2022, 34(16): e2200255.
- [40] CHONG Y, LIU Q, GE C C. Nano Today[J], 2021, 37: 101076.
- [41] WANG Z R, ZHANG R F, YAN X Y, *et al.* Materials Today[J], 2020, 41: 81–119.
- [42] WANG Q Q, CHEN J X, ZHANG H, *et al.* Nanoscale[J], 2018, 10(40): 19140–19146.
- [43] HUANG Y Y, REN J S, QU X G. Chemical Reviews[J], 2019, 119(6): 4357–4412.
- [44] SONG D, LI T, WEI Y Y, *et al.* Colloids Surfaces B Biointerfaces[J], 2020, 188: 110764.
- [45] NIU X H, SHI Q R, ZHU W L, *et al.* Biosensors and Bioelectronics[J], 2019, 142: 111495.
- [46] WANG X Y, WANG H, ZHOU S Q. The Journal of Physical Chemistry Letters[J], 2021, 12(48): 11751–11760.
- [47] CHEN Y F, JIAO L, YAN H Y, *et al.* Analytical Chemistry[J], 2020, 92(19): 13518–13524.
- [48] FENG M, ZHANG Q, CHEN X F, *et al.* Biosensors and Bioelectronics[J], 2022, 210: 114294.
- [49] JIAO L, XU W Q, ZHANG Y, *et al.* Nano Today[J], 2020, 35: 100971.
- [50] JI S F, JIANG B, HAO H G, *et al.* Nature Catalysis[J], 2021, 4(5): 407–417.
- [51] CHEN Y J, WANG P X, HAO H G, *et al.* Journal of the American Chemical Society[J], 2021, 143(44): 18643–18651.
- [52] WANG F Q, CHEN L, LIU D H, *et al.* TrAC Trends in Analytical Chemistry[J], 2020, 133: 116080.
- [53] LIU M, MOU J S, XU X H, *et al.* Talanta[J], 2020, 220: 121374.
- [54] ZHANG X D, YUAN A, MAO X X, *et al.* Sensors and Actuators B: Chemical[J], 2019, 299: 126928.
- [55] LI S Q, HOU Y J, CHEN Q M, *et al.* ACS Applied Materials & Interfaces[J], 2020, 12(2): 2581–2590.
- [56] MU Z, WU S, GUO J J, *et al.* ACS Sustainable Chemistry & Engineering[J], 2022, 10(9): 2984–2993.
- [57] WU J J, YU Y J, CHENG Y, *et al.* Angewandte Chemie International Edition[J], 2021, 60(3): 1227–1234.
- [58] WU J J X, WANG Z Z, JIN X, *et al.* Advanced Materials[J], 2021, 33(3): e2005024.
- [59] XU W Q, KANG Y K, JIAO L, *et al.* Nano-Micro Letters[J], 2020, 12(1): 1–12.
- [60] WANG D D, WU H H, WANG C L, *et al.* Angewandte Chemie International Edition[J], 2021, 60(6): 3001–3007.
- [61] SANG Y J, CAO F F, LI W, *et al.* Journal of the American Chemical Society[J], 2020, 142(11): 5177–5183.
- [62] CAO F F, SANG Y J, LIU C Y, *et al.* ACS Nano[J], 2022, 16(1): 855–868.
- [63] WANG D D, WU H H, YANG G B, *et al.* ACS Nano[J], 2020, 14(10): 13500–13511.
- [64] HAN X, LI Y, ZHOU Y, *et al.* Materials & Design[J], 2021, 204: 109646.
- [65] WANG D D, WU H H, LIM W Q, *et al.* Advanced Materials[J], 2019, 31(27): e1901893.
- [66] ZENG X M, YAN S Q, CHEN P, *et al.* Nano Research[J], 2020, 13(6): 1527–1535.
- [67] LI S S, SHANG L, XU B L, *et al.* Angewandte Chemie International Edition[J], 2019, 58(36): 12624–12631.
- [68] WANG C H, WANG H Y, XU B L, *et al.* View[J], 2020, 2(1): 20200045.
- [69] LIU J M, WANG A Z, LIU S H, *et al.* Angewandte Chemie International Edition[J], 2021, 60(48): 25328–25338.
- [70] ZHU Y, WANG W Y, CHENG J J, *et al.* Angewandte Chemie International Edition[J], 2021, 60(17): 9480–9488.
- [71] CHANG M Y, HOU Z Y, WANG M, *et al.* Angewandte Chemie International Edition[J], 2021, 60(23): 12971–12979.
- [72] ZHU G Q, ZHENG P, WANG M, *et al.* Inorganic Chemistry Frontiers[J], 2022, 9(5): 1006–1015.
- [73] YANG Y, ZHU D M, LIU Y, *et al.* Nanoscale[J], 2020, 12(25): 13548–13557.
- [74] JIANG Y, LU Y, LEI L L, *et al.* Materials Science & Engineering: C[J], 2021, 130: 112465.
- [75] CAO F F, ZHANG Y, SUN Y H, *et al.* Chemistry of Materials[J], 2018, 30(21): 7831–7839.
- [76] LIU Y, YAO M, HAN W X, *et al.* Chemistry-A European Journal[J], 2021, 27(53): 13418–13425.
- [77] XING Y X, WANG L, WANG L C, *et al.* Advanced Functional Materials[J], 2022, 32(16): 2111171.