

Study on Metal-Organic Framework Drug Loading System Modified by Glycyrrhetic Acid

Chun Yang¹, Sengqun Zhao¹, Shasha Han¹, Li Li^{1,2*}

¹College of Pharmacy, Liaoning University, Shenyang Liaoning

²Institute of Forensic Expertise, Liaoning University, Shenyang Liaoning

Email: 1263329972@qq.com, *lily63k@163.com

Received: Apr. 4th, 2019; accepted: Apr. 17th, 2019; published: Apr. 24th, 2019

Abstract

Objective: The purpose of this study was to formulate and evaluate the metal organic framework modified with glycyrrhetic acid (UiO-66-NH₂-GA). **Methods:** The metal organic framework (UiO-66-NH₂) was prepared via one pad method, and modified by glycyrrhetic acid. 5-FU@UiO-66-NH₂-GA was generated by impregnation method. It was characterized by X-ray diffraction (XRD), infrared spectroscopy (IR), differential scanning calorimetry (DSC) and scanning electron microscopy (SEM). The loading capacity, release capacity, and anticancer effect were also investigated. **Results:** The characterization experiments indicated that UiO-66-NH₂ and UiO-66-NH₂-GA were both regular octahedral structure and the crystal structure were stable. The drug loading reached 80.90%. 5-FU@UiO-66-NH₂-GA showed a higher cumulative release rate at pH 5.5 than that at pH 6.5 and 7.4. The results from MTT suggested that UiO-66-NH₂-GA significantly improved the anticancer effect of 5-FU. **Conclusion:** This paper provided a powerful basis for UiO-66-NH₂-GA as a good drug carrier.

Keywords

Metal Organic Frame, Glycyrrhetic Acid, Liver Targeting, Anticancer Effect

甘草次酸修饰的金属有机框架载药系统的研究

杨 春¹, 赵僧群¹, 韩莎莎¹, 李 丽^{1,2*}

¹辽宁大学药学院, 辽宁 沈阳

²辽宁大学司法鉴定研究院, 辽宁 沈阳

Email: 1263329972@qq.com, *lily63k@163.com

*通讯作者。

文章引用: 杨春, 赵僧群, 韩莎莎, 李丽. 甘草次酸修饰的金属有机框架载药系统的研究[J]. 药物资讯, 2019, 8(3): 62-72. DOI: 10.12677/pi.2019.83008

收稿日期: 2019年4月4日; 录用日期: 2019年4月17日; 发布日期: 2019年4月24日

摘要

目的: 以金属有机框架材料UiO-66-NH₂为载体, 以甘草次酸(GA)对其进行表面化学修饰, 构建UiO-66-NH₂-GA, 考察其作为药物载体的载药能力。方法: 以一锅法合成载体UiO-66-NH₂, 在UiO-66-NH₂上修饰GA, 以浸渍法制备装载5-FU的5-FU@UiO-66-NH₂-GA, 通过X射线衍射法(XRD)、红外光谱法(IR)、差示扫描量热法(DSC)和扫描电镜(SEM)对UiO-66-NH₂-GA及5-FU@UiO-66-NH₂-GA的晶型结构及载药性能进行表征, 通过MTT实验研究5-FU@UiO-66-NH₂-GA的体外抗肿瘤活性。结果: UiO-66-NH₂及UiO-66-NH₂-GA均为正八面体结构且晶型结构稳定, UiO-66-NH₂-GA对5-FU的载药率高达80.9%, 5-FU@UiO-66-NH₂-GA在pH 5.5的释放介质中比pH 6.5, 7.4可以更好地有效释放, 5-FU@UiO-66-NH₂-GA比5-FU具有更强的抑制肝癌细胞生长的能力。结论: 本研究成功制备出具有良好肝靶向性的药物载体UiO-66-NH₂-GA, 为金属有机框架作为药物载体提供有力的依据。

关键词

金属有机框架材料, 甘草次酸, 肝靶向性, 抗肿瘤活性

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

金属有机框架(Metal organic frameworks, MOFs)是由有机桥连配体通过配位键将无机金属离子或离子簇和有机配体连接在一起形成的具有延展性的网状新型有机材料[1], MOFs 的结构示意图如图 1 所示。由于MOFs 具有超高比表面积、可调节孔径、晶体结构易修饰、易化学功能化、生物可降解性和良好的生物相容性[2] [3] [4]等优点, 故可作为良好的药物载体。UiO-66-NH₂是由金属离子 Zr 与氨基对苯二甲酸通过配位作用[5]结合成的具有多孔性的正八面体结构的 MOFs 材料[6], 热稳定性高, 可有效防止结构坍塌, 在水、N,N-二甲基甲酰胺、丙酮、苯等溶剂中可以维持晶型结构稳定性, 还具有很强的耐碱性和一定的耐酸性[7]。

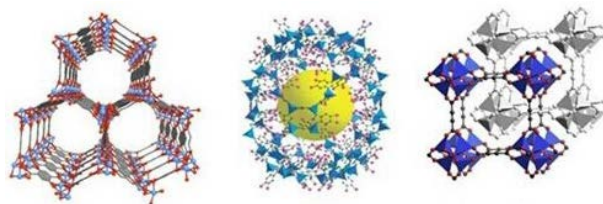


Figure 1. The structural representation of MOFs (image from Baidu Pictures)

图 1. MOFs 的结构示意图(图片来源百度图片)

甘草次酸(GA)是从传统中药材甘草中提取分离出的一种活性甘草酸苷元, 临床研究表明在肝细胞膜上镶嵌着许多 GA 特异性受体, GA 可与 GA 受体特异性结合, 以实现肝靶向性。目前, 将 GA 作为靶向基团修饰药物载体已成为治疗肝癌的研究热点。本研究首先合成制备出金属有机框架载体 UiO-66-NH₂, 然后在 UiO-66-NH₂ 结构上修饰 GA, 可以获得具有良好肝靶向性的药物载体 UiO-66-NH₂-GA,

UiO-66-NH₂-GA 作为装载肝癌药物的载体可以显著提高肝癌药物的治疗效果, 提高用药安全性。

本研究选择 5-FU 作为模型药物对 UiO-66-NH₂-GA 的载药能力进行表征。

本研究使用红外光谱法(IR)和差式扫描量热法(DSC)对 UiO-66-NH₂-GA 载药能力进行相关表征。使用 X 射线衍射法(XRD)及扫描电镜(SEM)对 UiO-66-NH₂、UiO-66-NH₂-GA 和 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 的晶型结构进行表征[8]。最后采用 MTT 法对肝癌细胞 HepG2 测试 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 的体外抗肿瘤活性。

2. 实验材料

Shimadzu FTIR-8400S 红外光谱仪(日本岛津公司), 梅特勒-托利多 Stare 系统 DSC1 热分析仪(北京恒久科学仪器有限公司), Bruker D8 Advance X 射线衍射仪(北京圣嘉宸科贸有限公司), JEM-2100 型高分辨透射电子显微镜(日本电子株式会社), Tecan 酶标仪(北京普天新桥技术有限公司), UV-2550 紫外分光光度仪(日本岛津分析仪器有限公司), Thermo 恒温培养箱(上海科辰实验设备有限公司), Agilent 1200 高效液相色谱仪(日本岛津分析仪器有限公司)。

氨基对苯二甲酸(含量质量分数 $\geq 98\%$, 天津市永大化学试剂有限公司), N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(色谱纯, 天津市永大化学试剂有限公司), 四氯化锆(ZrCl₄)(含量质量分数 $\geq 99.9\%$, 天津市瑞金特化学品有限公司), 5-FU(含量质量分数 $\geq 99.9\%$, 阿拉丁试剂上海有限公司), 甘草次酸(含量质量分数 $\geq 98\%$, 阿拉丁试剂上海有限公司), 人肝癌细胞 HepG2(辽宁大学药学院提供), MTT(含量质量分数 $\geq 99\%$, 阿拉丁试剂上海有限公司)。

3. 实验方法

3.1. UiO-66-NH₂ 的合成

利用一锅法[9]合成制备 UiO-66-NH₂, 制备工艺如下: 称取 1.0 g ZrCl₄ 与 0.75 氨基对苯二甲酸, 置于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 29 mL 乙酸与 67 mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF), 最后加入 5 mL 去离子水充分混匀。将圆底烧瓶置于 100℃ 油浴中反应 15 min, 得淡黄色混悬液, 冷却至室温, 转移至 50 mL 离心管中离心(5000 r/min, 15 min)。然后用无水乙醇洗涤、超声(40 Hz, 5 min)、离心(5000 r/min, 15 min), 洗涤过程重复三次。离心后将产物置于 60℃ 鼓风干燥箱中进行干燥, 得 UiO-66-NH₂, 计算产率为 87%。

3.2. UiO-66-NH₂-GA 的合成

称取 UiO-66-NH₂ 185 mg, GA 270 mg 和 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(EDC·HCl) 85.5 mg, 置于 50 mL 圆底烧瓶中, 加入 25 mL DMF, 室温搅拌反应 24 h(用封口膜将圆底烧瓶口封住, 防止 DMF 挥发), 超声除杂, 离心(5000 r/min, 15 min)得产物, 将产物置于冻干机冻干 10 h, 获得 UiO-66-NH₂-GA, 合成路线如图 2 所示。

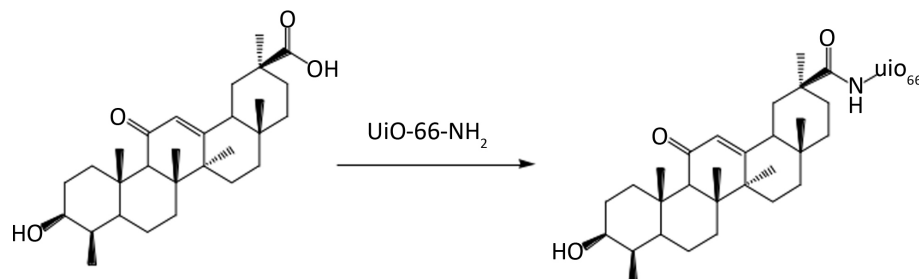


Figure 2. The synthesis route of UiO-66-NH₂-GA

图 2. UiO-66-NH₂-GA 合成路线如图

3.3. 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 的制备

称取 0.3 g 5-FU 溶于 10 mL 去离子水, 称取 UiO-66-NH₂-GA 0.1 g 溶于 10 mL 乙醇, 将两种溶液充分混匀, 超声 10 min 后剧烈搅拌使其蒸发至 2 mL。将混悬液转移至离心管进行离心(10,000 r/min, 5 min), 保留上清液, 用 5 mL 甲醇洗涤产物三次以除去在产物表面吸附的 5-FU, 保留洗涤液。将产物置于冻干机冻干 10 h, 得到 5-FU@UiO-66-NH₂-GA。将上清液与洗涤液充分混匀, 取适量稀释至适宜浓度进高效液相色谱仪测定未装载的 5-FU 的量, 与 5-FU 的初始浓度进行比较, 计算载药率。

4. 结果与表征

4.1. 5-FU 的载药率评价

4.1.1. 检测波长的确定

精密称取 0.1 mg 5-FU 置于 50 mL 烧杯中, 加入适量甲醇, 充分溶解后转移至 10 mL 容量瓶定容, 得到 10 mg/L 的 5-FU 甲醇溶液, 以甲醇作为空白对照, 在 200~500 nm 扫描波长内对样品进行紫外扫描, 得图 3, 确定 5-FU 在 266 nm 处有最大吸收波长, 故选择 266 nm 作为高效液相色谱的检测波长。

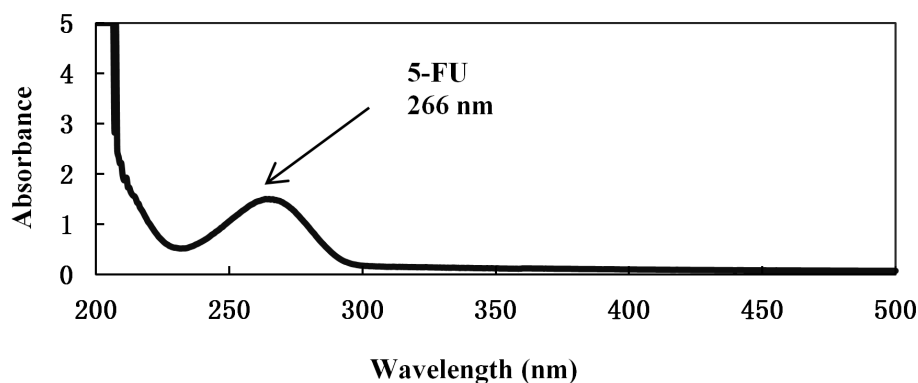


Figure 3. The UV-scanning spectrum of 5-FU in methyl alcohol
图 3. 5-FU 在甲醇中的 UV 扫描图

4.1.2. 标准曲线的建立

液相色谱条件:

Agilent 1200 高效液相色谱仪, 配套 DAD 检测器;

色谱柱: C18 反相柱, (4.6 × 250 mm, 5 μm);

柱温: 25°C;

检测波长: 266 nm;

流动相: 甲醇:水 = 10:90; 以磷酸调 pH 为 6.2

流速: 0.8 mL/min;

进样量: 20 μL;

精密称取 1 mg 5-FU 标准对照品, 加入去离子水配制成浓度为 0.1 mg/mL 的标准储备液, 继续稀释成浓度梯度为 5, 10, 20, 40, 80, 160 μg/mL 的溶液, 每个浓度样品分别进样 3 针, 5-FU 在甲醇-水(10:90)流动相中的色谱图如图 4 所示, 计算线性回归方程, 得图 5。

回归方程: $A = 117.53C + 696.18$, $R = 0.9999$;

线性范围: 0~160 μg/mL;

保留时间：7.62 min。

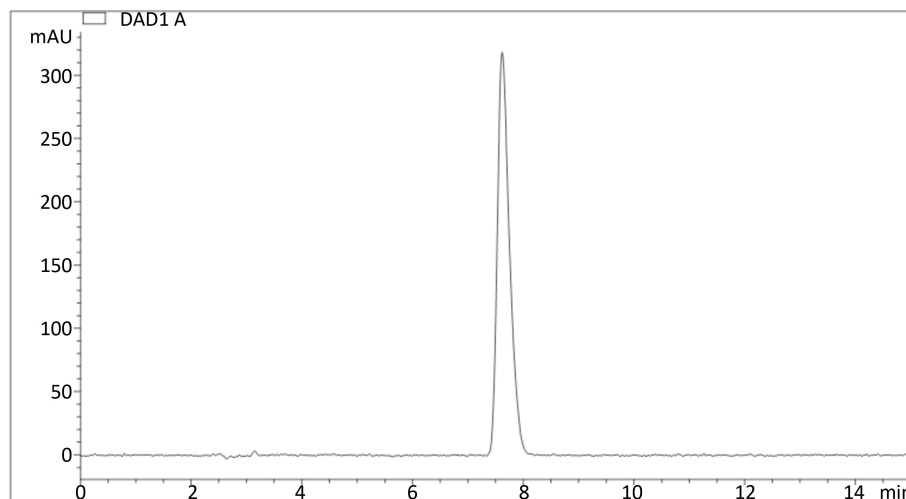


Figure 4. The chromatograph of 5-FU (methanol-water 10:90, v/v)

图 4. 5-FU 在甲醇-水(10:90)流动相中的色谱图

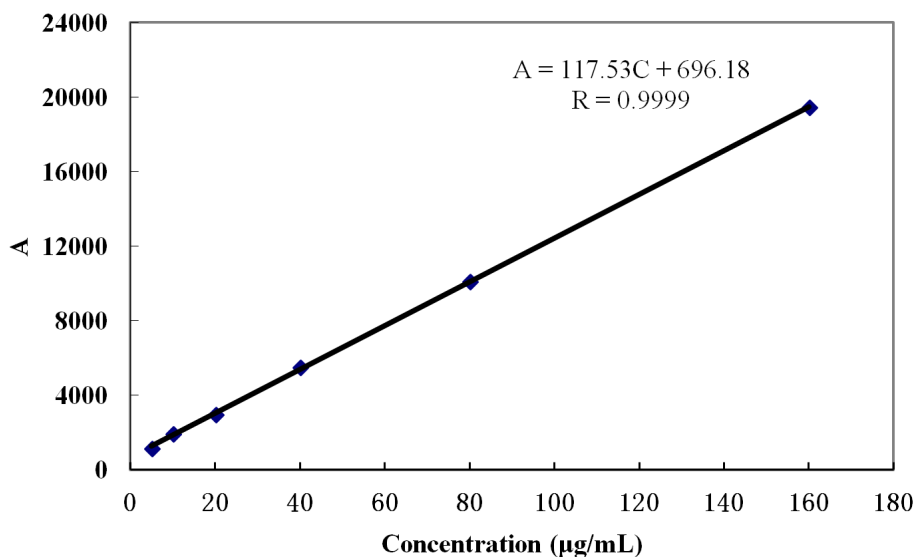


Figure 5. The standard curve map of 5-FU

图 5. 5-FU 标准曲线图

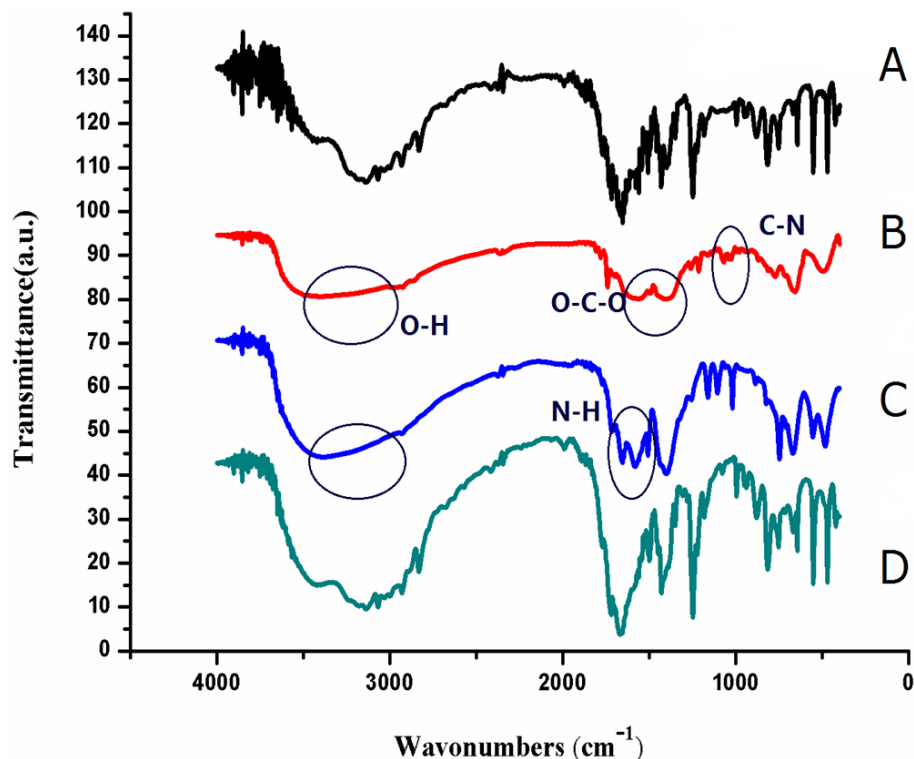
4.1.3. 载药率的测定

取 3.3 中制备 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 时保留的上清液，进行适度稀释后进高效液相色谱仪检测上清液中的 5-FU 含量，与载药前加入 5-FU 的初始量进行比较，结果表明采用浸渍法可以有效实现 UiO-66-NH₂-GA 对 5-FU 的装载，且载药率高达 80.9%。

4.2. 红外光谱表征

使用红外光谱仪对 5-FU、UiO-66-NH₂、5-FU@UiO-66-NH₂-GA 和 5-FU 与 UiO-66-NH₂-GA 的物理混合物(5-FU&UiO-66-NH₂-GA)进行表征。分别称取少量的 5-FU、UiO-66-NH₂、5-FU@UiO-66-NH₂-GA 和 5-FU&UiO-66-NH₂-GA 粉末与 KBr 混匀[10]，用玛瑙研钵研磨成粉末后，压制成透明薄片，用红外光

谱仪测定, 分析特征吸收峰, 扫描范围为 $4000\sim 400\text{ cm}^{-1}$ 。



A—5-FU; B—UiO-66-NH₂-GA; C—5-FU@UiO-66-NH₂-GA; D—5-FU&UiO-66-NH₂-GA

Figure 6. The IR spectrograms of 5-FU, UiO-66-NH₂-GA, 5-FU@UiO-66-NH₂-GA and 5-FU&UiO-66-NH₂-GA (physical mixture of 5-FU and UiO-66-NH₂-GA)

图 6. 5-FU、UiO-66-NH₂-GA、5-FU@UiO-66-NH₂-GA 和 5-FU&UiO-66-NH₂-GA (5-FU 与 UiO-66-NH₂-GA 的物理混合物)的红外光谱图

如图 6 所示, 其中 UiO-66-NH₂-GA 对应的谱图: $3500\sim 3000\text{ cm}^{-1}$ 区域宽峰, 对应于 O-H 伸缩振动峰; $1650\sim 1570\text{ cm}^{-1}$ 对应 OCO 不对称伸缩振动峰; $1440\sim 1380\text{ cm}^{-1}$ 对应 OCO 对称伸缩振动峰; $1220\sim 1300\text{ cm}^{-1}$ 对应 C-N 伸缩振动峰。

5-FU 对应的谱图: $1680\sim 1630\text{ cm}^{-1}$ 对应 C=O 伸缩振动峰; $1655\sim 1590\text{ cm}^{-1}$ 对应 N-H 弯曲振动峰, 载药后该峰仍存在, 可得 5-FU 已成功载入 UiO-66-NH₂-GA 中。

5-FU@UiO-66-NH₂-GA 和 5-FU&UiO-66-NH₂-GA 的红外光谱图对比表明, 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 和 5-FU&UiO-66-NH₂-GA 的红外谱图明显不同, 说明 5-FU 已经成功载入 UiO-66-NH₂-GA 中, 而不是两种物质的简单物理混合。

4.3. DSC 表征

采用差示扫描量热法对 5-FU、UiO-66-NH₂-GA、5-FU@UiO-66-NH₂-GA 和 5-FU&UiO-66-NH₂-GA 进行分析表征, 测验温度范围为 $25\text{ }^{\circ}\text{C}\sim 400\text{ }^{\circ}\text{C}$, 以 $10\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{min}$ 升温速率测定样品的 DSC 曲线, 检验 UiO-66-NH₂-GA 和 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 的热稳定性并对比载药是否成功[11]。对比图 7 四条热吸收曲线可知, 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 与 UiO-66-NH₂-GA 类似, 未出现 5-FU 的吸收峰。5-FU@UiO-66-NH₂-GA 和 5-FU&UiO-66-NH₂-GA 的热吸收曲线明显不同, 说明 5-FU 被包载到载体 UiO-66-NH₂-GA 中, 而不是两种物质的简单物理混合。

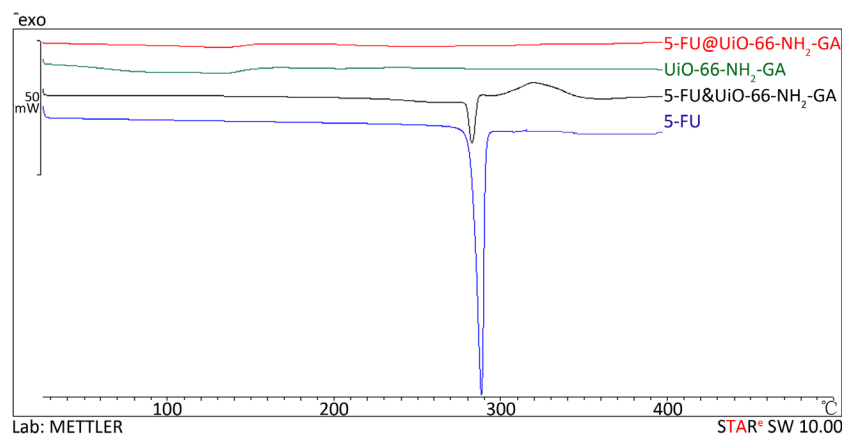


Figure 7. The DSC chromatograms of 5-FU, UiO-66-NH₂-GA, 5-FU@UiO-66-NH₂-GA and 5-FU&UiO-66-NH₂-GA (physical mixture of 5-FU and UiO-66-NH₂-GA)

图 7. 5-FU、UiO-66-NH₂-GA、5-FU@UiO-66-NH₂-GA 和 5-FU&UiO-66-NH₂-GA (5-FU 与 UiO-66-NH₂-GA 的物理混合物)的 DSC 图谱

4.4. XRD 表征

使用 X 射线衍射仪来表征 5-FU、UiO-66-NH₂-GA、5-FU@UiO-66-NH₂-GA 和 5-FU&UiO-66-NH₂-GA，称取适量干燥的 5-FU、UiO-66-NH₂-GA、5-FU@UiO-66-NH₂-GA 和 5-FU&UiO-66-NH₂-GA 粉末加入到 X 射线衍射仪中得到相应的衍射曲线，如图 8 所示，UiO-66-NH₂-GA 和 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 的晶型结构类似，均有高强度的尖锐衍射峰，形态结构稳定。在 $2\theta = 7.46^\circ$ 、 12.09° 、 14.21° 、 16.85° 、 22.38° 、 31.32° 处出现特征峰，分别与(111)，(022)，(113)，(004)，(115)，(121)晶面对应[12]。载药前后 UiO-66-NH₂-GA 的晶型结构未发生改变，说明载药过程不会影响 UiO-66-NH₂-GA 的晶型结构。

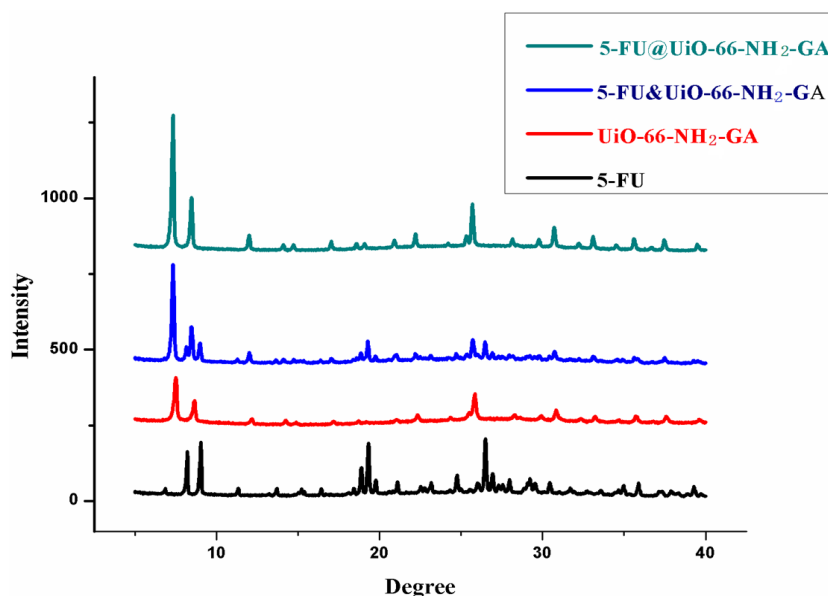


Figure 8. The XRD images of morphology of 5-FU, UiO-66-NH₂-GA, 5-FU@UiO-66-NH₂-GA and 5-FU&UiO-66-NH₂-GA (physical mixture of 5-FU and UiO-66-NH₂-GA)

图 8. 5-FU、UiO-66-NH₂-GA、5-FU@UiO-66-NH₂-GA 及 5-FU&UiO-66-NH₂-GA (5-FU 与 UiO-66-NH₂-GA 的物理混合物)的 XRD 图谱

4.5. SEM 表征

通过扫描电子显微镜观察 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 的表面结构形貌特征[13], 如图 9 所示, 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 的晶型结构完整, 呈正八面体结构, 粒径分布均匀, 粒径为 200 ± 10 nm。载药后的 UiO-66-NH₂-GA 晶体结构仍然呈良好的正八面体结构, 说明载药过程对 UiO-66-NH₂-GA 的晶型结构未产生影响。

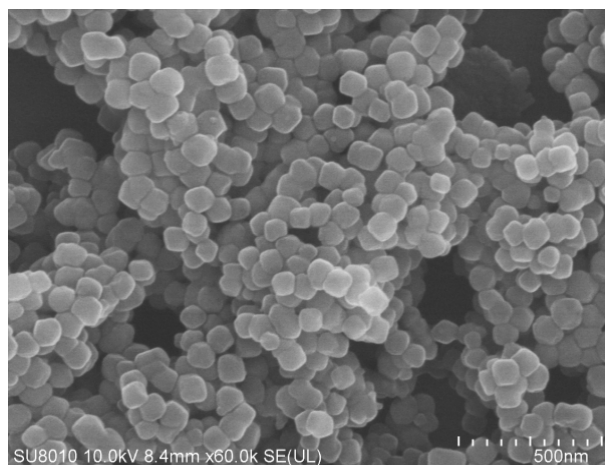


Figure 9. The SEM images of morphology of UiO-66-NH₂-GA and 5-FU@UiO-66-NH₂-GA

图 9. UiO-66-NH₂-GA 与 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 的 SEM 图像

4.6. 5-FU 的体外释放研究

使用正向动态透析法[14]对 5-FU 的释放进行测定, 分别配制 pH = 7.4, pH = 6.5, pH = 5.5 的 PBS 缓冲溶液作为释放介质, 精密称取适量 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 分散在 5 mL 的 PBS 缓冲溶液中, 置于透析袋(MWCO: 3500 D)中, 将透析袋紧密密封后放入盛有 250 mL PBS 缓冲溶液的锥形瓶中, 在 37℃ 恒温振荡器中震荡(100 r/min)。分别于 0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、24、36、48、60、72 h 各时间点取 2 mL PBS 释放介质, 及时补充新鲜 PBS 缓冲溶液。计算各时间点的累积释放率, 各时间点的累积释放率(Q)计算公式为:

$$Q(\%) = \left(V_0 \cdot C_t + V \cdot \sum_{n=1}^{t-1} C_i \right) \cdot 100\% \cdot W^{-1}$$

式中 C_t 为各时间点测得释放介质中的药物浓度(mg/mL), W 为投入药物的总量(mg), V_0 为释放介质的总体积, V 为每次取样的体积。

如图 10 所示, 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 在 pH 5.5 时表现出较高的累积释放率, 对不同 pH 下的释放曲线进行分析, 当 pH = 5.5 时, 5-FU 在前 12 h 释放迅速, 约 70%, 48 h 后稳定在 84%, 48 h 基本释放完全; 当 pH = 6.5 时, 在前 12 h 释放迅速, 约 60%, 48 h 后稳定在 73%, 48 h 基本释放完全; pH = 7.4 时, 在前 12 h 释放迅速, 约 50%, 48 h 后稳定在 56%, 48 h 基本释放完全。

4.7. 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 的体外抗肿瘤活性研究

本研究采用 MTT 法对比考察 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 和 5-FU 的体外抗肿瘤的活性。

MTT 溶液的配制: 称取 0.5 g MTT 粉末, 溶于 100 mL PBS 缓冲液中, 最终获得浓度为 5 mg/L 的

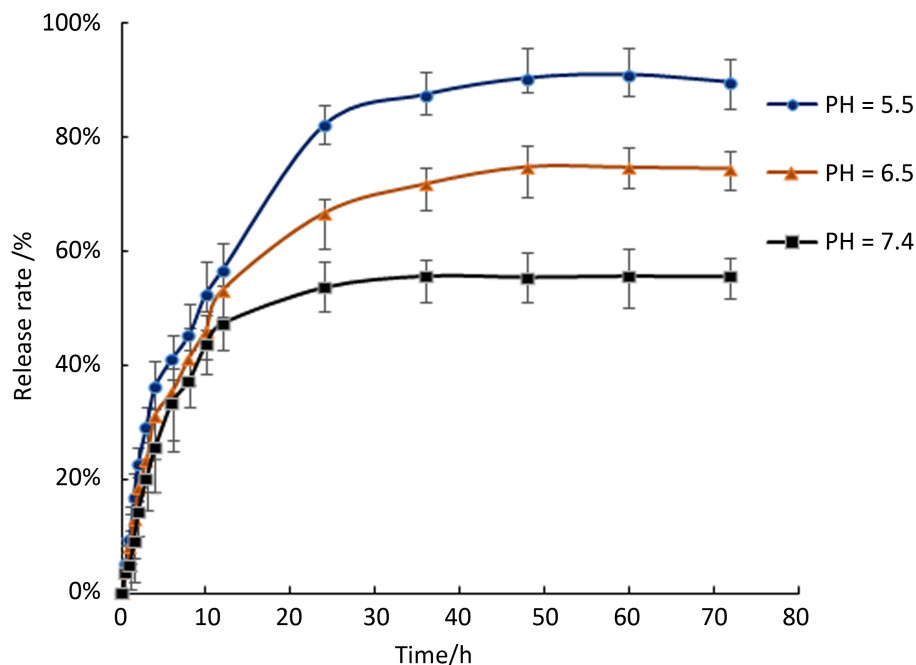


Figure 10. The release profile medias of 5-FU@UiO-66-NH₂-GA in pH 5.5, 6.5, 7.4

图 10. 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 在 pH 5.5、pH 6.5 和 pH 7.4 释放介质中的释放曲线图

MTT 溶液，超声促进溶解，在超净实验台中用 0.22 μm 无菌滤膜过滤除去溶液中的细菌，在 -20℃ 冰箱冷冻避光保存。

本研究选用人肝癌细胞 HepG2 作为 MTT 检测对象，收集对数期的 HepG2 细胞，调细胞密度至 10 万/mL，向 96 孔板每孔中加入 100 μL 细胞悬液，置于含 5% CO₂，37℃ 的恒温培养箱中孵育，培养 24 h 后，加入浓度梯度的 5-FU 及 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 药物，设 7 个梯度，分别为 100、200、400、600、800、1000、1200 μmol/L，设一组空白对照，空白对照组每孔加入 100 μL 不含胎牛血清的 DMEM 培养液，设 6 个复孔，培养 24 h，加入 20 μL MTT 溶液，继续培养 4 h，弃去培养液，加入 200 μL 的 DMSO，置振荡器振荡 5 min，在酶标仪 OD = 490 nm 处测量各孔的吸光度。最后计算各组 IC₅₀ 值。MTT 试验重复五次，筛选最佳结果，结果如图 11 所示。

MTT 试验结果如下：

5-FU@UiO-66-NH₂-GA IC₅₀ = 869 μmol/L

5-FU IC₅₀ = 1095 μmol/L

结果表明 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 的 IC₅₀ 值明显小于单独使用 5-FU 时的 IC₅₀ 值，说明使用 UiO-66-NH₂-GA 材料作为 5-FU 的药物载体可以明显提高 5-FU 的抗肿瘤效果。

5. 结果与讨论

本研究选用氨基对苯二甲酸作为有机配体与金属离子 Zr 通过一锅法构建得到生物相容性良好的、稳定的 MOFs 材料 UiO-66-NH₂，采用一锅法合成 UiO-66-NH₂ 效率高，操作简便，产量高。在 UiO-66-NH₂ 的表面进行化学修饰 GA，成功得到 UiO-66-NH₂-GA。通过浸渍法，将广谱抗癌药物 5-FU 装载进 UiO-66-NH₂-GA 中，得到 5-FU@UiO-66-NH₂-GA，载药实验结果表明，5-FU@UiO-66-NH₂-GA 的载药率为 80.9%。红外光谱法对 UiO-66-NH₂-GA 和 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 的表征结果表明，5-FU 成功包载进 UiO-66-NH₂-GA 中；采用差式扫描量热法对 UiO-66-NH₂-GA 材料的热稳定性的研究结果表明，

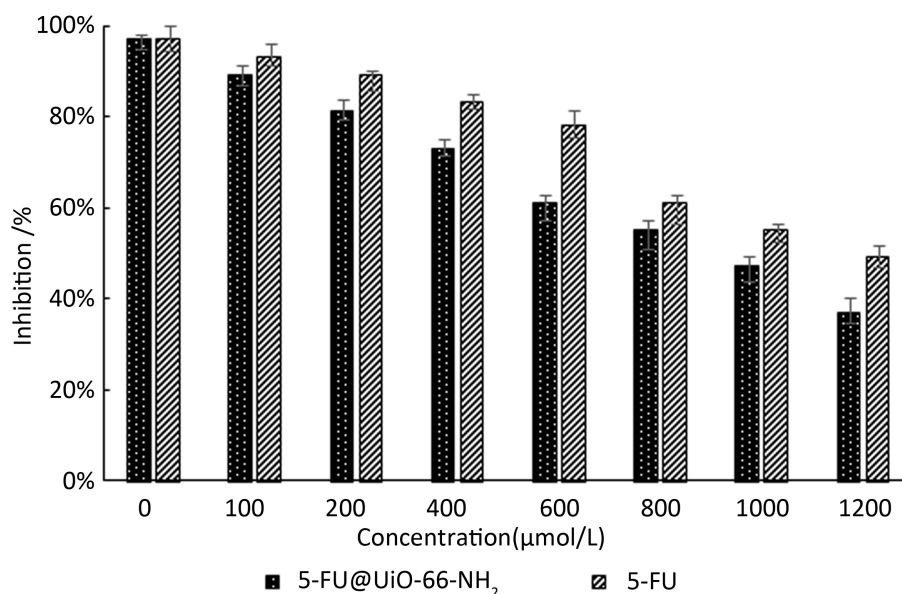


Figure 11. The IC_{50} of 5-FU@UiO-66-NH₂-GA and 5-FU

图 11. 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 与 5-FU 的 IC_{50} 值

UiO-66-NH₂-GA 具有较强的热稳定性, 在 400 °C 仍保持结构稳定; X 射线衍射法的结果表明 UiO-66-NH₂-GA 与 UiO-66-NH₂ 的晶型结构类似, 均出现高强度的尖锐衍射峰, 特征峰明显; 扫描电镜结果表明 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 的结构完整, 呈正八面体结构, 粒径为 200 nm 左右, 且载药过程不会影响 UiO-66-NH₂-GA 的晶体结构; 药物释放结果表明 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 在 pH 5.5 时表现出较高的累积释放率, 由此可见, 装载抗癌药物的 UiO-66-NH₂-GA 在肿瘤微环境中更容易将药物释放出来, 具有 pH 响应性; MTT 法测试 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 对肝癌细胞 HepG2 的体外抗肿瘤活性的实验结果表明, 5-FU@UiO-66-NH₂-GA 表现出较高的抗肿瘤活性, 比单独使用 5-FU 的效果更好。

本实验成功制备出新型药物载体 UiO-66-NH₂-GA, 为肝癌治疗药物提供一个良好的药物载体, 为 UiO-66-NH₂-GA 作为肝靶向性化学治疗药物载体提供了理论基础。

基金项目

辽宁省自然科学基金资助项目(材料联合基金)(项目编号: 20180510016)。

参考文献

- [1] Cunha, D., Yahia, M.B., Hall, S., *et al.* (2013) Rationale of Drug Encapsulation and Release from Biocompatible Porous Metal-Organic Frameworks. *Chemistry of Materials*, **25**, 2767-2776. <https://doi.org/10.1021/cm400798p>
- [2] Zhang, C., Liu, Z., Zheng, Y., *et al.* (2017) Glycyrrhetic Acid Functionalized Graphene Oxide for Mitochondria Targeting and Cancer Treatment *in Vivo*. *Small*, **14**, 1703306. <https://doi.org/10.1002/smll.201703306>
- [3] Zhang, N., Yuan, L.Y., Guo, W.L., *et al.* (2017) Extending the Use of Highly Porous and Functionalized MOFs to Th (IV) Capture. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **9**, 25216-25224. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b04192>
- [4] Ragon, F., Campo, B., Yang, Q., *et al.* (2015) Acid-Functionalized UiO-66(Zr) MOFs and Their Evolution after Intra-Framework Cross-Linking: Structural Features and Sorption Properties. *Journal of Materials Chemistry A*, **3**, 3294-3309. <https://doi.org/10.1039/C4TA03992K>
- [5] Tilset, M., Larabi, C., Quadrelli, E.A., *et al.* (2010) Synthesis and Stability of Tagged UiO-66 Zr-MOFs. *Chemistry of Materials*, **22**, 6632-6640. <https://doi.org/10.1021/cm102601v>
- [6] Tai, S., Zhang, W., Zhang, J., *et al.* (2016) Facile Preparation of UiO-66 Nanoparticles with Tunable Sizes in a Continuous flow Microreactor and Its Application in Drug Delivery. *Microporous and Mesoporous Materials*, **220**, 148-154.

- <https://doi.org/10.1016/j.micromeso.2015.08.037>
- [7] Zheng, M., Liu, S., Guan, X., *et al.* (2015) One-Step Synthesis of Nanoscale Zeolitic Imidazolate Frameworks with High Curcumin Loading for Treatment of Cervical Cancer. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **7**, 22181-22187. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b04315>
- [8] Feng, Y., Wang, C. and Fei, K. (2018) MIL-100(Al) Gels as an Excellent Platform Loaded with Doxorubicin Hydrochloride for pH-Triggered Drug Release and Anticancer Effect. *Nanomaterials*, **8**, 446. <https://doi.org/10.3390/nano8060446>
- [9] Zhu, Y., Wang, Y., Cao, Y., *et al.* (2016) pH Sensitive Polyhedral Fe₃O₄ Hollow Spheres towards High Releasing Efficiency of Doxorubicin Hydrochloride. *Nanoscience & Nanotechnology Letters*, **8**, 628-633. <https://doi.org/10.1166/nnl.2016.2208>
- [10] Anand, R., Borghi, F., Manoli, F., *et al.* (2014) Host-Guest Interactions in Fe(III)-Trimesate MOF Nanoparticles Loaded with Doxorubicin. *Journal of Physical Chemistry B*, **118**, 8532-8539. <https://doi.org/10.1021/jp503809w>
- [11] Sivakumar, P., Priyatharshni, S., Nagashanmugam, K.B., *et al.* (2017) Chitosan Capped Nanoscale Fe-MIL-88B-NH₂ Metal-Organic Framework as Drug Carrier Material for the pH Responsive Delivery of Doxorubicin. *Materials Research Express*, **4**, 085023. <https://doi.org/10.1088/2053-1591/aa822f>
- [12] Nadizadeh, Z., Naimi-Jamal, M.R. and Panahi, L. (2017) Mechanochemical Solvent-Free *in Situ* Synthesis of Drug-Loaded {Cu₂(1,4-bdc)₂(dabco)_n MOFs for Controlled Drug Delivery. *Journal of Solid State Chemistry*, **259**, 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.jssc.2017.12.027>
- [13] Li, L., Wu, Y.Q., Sun, K.K., *et al.* (2015) Controllable Preparation and Drug Loading Properties of Core-Shell Microspheres Fe₃O₄@MOFs/GO. *Materials Letters*, **162**, 207-210. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2015.09.096>
- [14] Horcajada, P., Chalati, T., Serre, C., *et al.* (2009) Porous Metal-Organic-Framework Nanoscale Carriers as a Potential Platform for Drug Delivery and Imaging. *Nature Materials*, **9**, 172-178. <https://doi.org/10.1038/nmat2608>

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2160-441X, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: pi@hanspub.org