

金属有机框架载药平台光动力消融乳腺癌细胞

李阳, 王秀翊*, 李艳艳, 于静文, 王璞

北京工业大学材料与制造学部生物医学光子学实验室, 北京市激光应用技术工程中心, 跨尺度激光制造技术教育部重点实验室, 北京 100124

摘要 乳腺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁着女性的生命健康。现有的治疗手段以传统的手术、化疗和放疗为主, 副作用明显。光动力疗法因创伤小、高选择性和可重复治疗等优点, 近年来在癌症治疗领域备受青睐。基于此, 本课题组设计了一种新型的金属有机框架载药平台, 用于乳腺癌细胞的消融。该金属有机框架材料 PCN-224 既可以作为光敏剂, 也可以作为抗癌药物的搭载平台, 以此设计的纳米载药平台对乳腺癌细胞具有双重杀伤效果。首先, 将抗癌药物 MMAE 装载到 PCN-224 中确定药物负载量, 然后比较载药材料 PCN@MMAE 与单独 PCN-224 材料的治疗效果。结果表明, 在同样的光照条件下, 该载药平台能够显著增强杀伤效果, 且无明显的暗毒性, 有效发挥了光动力治疗和化疗的协同作用。

关键词 医用光学; 光动力疗法; 金属有机框架材料; 协同治疗; 乳腺癌

中图分类号 R454.2

文献标志码 A

doi: 10.3788/LOP202158.1417002

Drug-Loaded Platform Based on Metal-Organic Framework for Photodynamic Ablation of Breast Cancer Cells

Li Yang, Wang Xiuhong*, Li Yanyan, Yu Jingwen, Wang Pu

Laboratory for Biomedical Photonics of Materials and Manufacturing Faculty, Beijing University of Technology, Beijing Laser Application Technology Engineering Center, Key Laboratory of Trans-Scale Laser Manufacturing Technology, Ministry of Education China, Beijing 100124, China

Abstract Breast cancer is one of the most common malignant tumors and poses a serious threat to women's life and health. Current treatments mainly focus on surgery, chemotherapy, and radiotherapy and have apparent side effects. In the field of cancer treatment, photodynamic therapy (PDT) has been highly favored in tumor treatment in recent years because of its advantages of low invasiveness, high selectivity, and reproducibility of treatment. In this direction, we designed an innovative drug-loaded platform based on a metal-organic framework (MOF) for the ablation of breast cancer cells. MOF material PCN-224 can be used as a photosensitizer and a platform for carrying anticancer drugs, and the designed drug-loaded nanoplatfrom has a double killing effect on breast cancer cells. First, we loaded the anticancer drug MMAE into PCN-224 to determine the drug-loading capacity. Furthermore, the therapeutic effects of the drug-carrying material PCN@MMAE and the bare PCN-224 material were compared. Results showed that under identical illumination conditions, the drug-loaded platform significantly enhanced the killing effect without any obvious dark toxicity and effectively exhibited a synergistic effect of photodynamic therapy and chemotherapy.

Key words medical optics; photodynamic therapy; metal organic framework materials; synergistic treatment; breast cancer

OCIS codes 170.5180; 160.5335; 260.5130; 170.102

收稿日期: 2020-11-28; 修回日期: 2021-02-10; 录用日期: 2021-03-01

基金项目: 国家重点研发计划(2017YFB0405200)、北京市自然科学基金(L182011, 4192013)

通信作者: *wxh2012@bjut.edu.cn

1 引言

光动力疗法(PDT)集微创、高选择性、可重复治疗等优势于一体,继手术、化疗、放疗之后成为肿瘤治疗的可靠手段^[1-4]。光源、光敏剂和氧气是光动力反应的关键要素^[5],其中的光敏剂可在特定波长光照射下发生光动力反应,产生具有细胞毒性的活性氧,进而杀死癌细胞^[6-7]。在此反应过程中,光敏剂占有至关重要的地位^[8]。卟啉类分子是常用的光敏剂^[9],但其分子小、代谢快、选择性差、不稳定等缺点,限制了它的广泛应用^[10]。近年来,金属有机框架(MOFs)材料以其有序的多孔结构、高的比表面积以及良好的稳定性,在气体分离、催化剂、质子传导和生物医学等领域的应用层出不穷^[11-14],尤其是在生物医学领域,金属有机框架材料以其生物可降解性和低毒性优势,在光动力治疗、药物控释及生物传感方面得到了广泛研究^[15-16]。赵僧群等^[17]合成了三种金属有机框架载体 UiO-66、UiO-66-NH₂、UiO-66-COOH,并考察了它们对苯达莫司汀的包载能力,结果表明:这三种金属有机框架载体均可成功载入苯达莫司汀。以卟啉类分子为配体的金属有机框架纳米材料可以利用其多孔结构进行药物递送,其配体单元卟啉相较于传统的小分子卟啉,结构更加稳定,不易团聚,可以作为新型纳米光敏剂^[18-20]。崔华媛等^[21]制备了一种新型锰簇卟啉金属有机框架纳米载体(nMn-MOF),并对其光动力治疗能力进行了考察,结果表明:nMn-MOF具有过氧化氢特异性产氧能力以及产生高水平单线态氧的能力,能够有效杀伤肿瘤细胞。

Monomethyl auristatin E (MMAE) 是一种强效抗肿瘤药物,它通过抑制微管蛋白的聚合来有效抑制有丝分裂,导致细胞周期停滞和细胞凋亡。与传统的化疗药物相比,MMAE对癌细胞的杀伤效力更强^[22-23]。同其他小分子抗肿瘤药物类似,MMAE的水溶性差,选择性差,全身毒副作用大^[24]。利用纳米材料作为药物载体制成抗癌药物纳米制剂,可以克服以上缺点^[25]。纳米药物制剂便于给药,对正常组织的毒性较低,药物在体内通过EPR效应(高通透性与滞留效应,即被动靶向)富集在肿瘤部位,在血液循环系统中的滞留时间大大延长^[26-28]。

为实现化疗和光动力治疗的协同疗效,本课题组将卟啉基金属有机框架材料 PCN-224 作为纳米光敏剂对乳腺癌细胞进行消融,并利用 PCN-224 负

载药物 MMAE,构建了金属有机框架载药平台^[29]。通过改变光照强度和时间^[30-31]发现,在光照强度为 60 mW/cm²、光照时间为 10 min 时,PCN-224 对乳腺癌细胞的杀伤效果较强。对比单独 PCN-224 材料与载药材料 PCN@MMAE 在相同光照条件下的细胞毒性发现,PCN@MMAE 组相对于单独 PCN-224 组的治疗效果更好。PCN@MMAE 纳米载药平台能有效结合化疗与光动力治疗,发挥协同抗肿瘤作用,克服了单一治疗方式的局限性。

2 实验部分

2.1 实验材料及仪器

PCN-224 溶液的配制:将氧氯化锆(ZrOCl₂·8H₂O)、5, 10, 15, 20-四(4-羧基苯基)卟啉(H₂TCPP)和苯甲酸溶于 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中,加热搅拌得到 PCN-224^[32];以水为分散介质,将 PCN-224 进行超声分散(240 W, 5 min),得到不同浓度的 PCN-224 溶液。PCN-224 购于西安瑞禧生物科技有限公司。

PCN@MMAE 的制备:将 MMAE 粉末溶于二甲基亚砜(DMSO)中配制成溶液,并将其与 PCN-224 分散液混合,室温下避光搅拌 12 h,离心 30 min (14000 r/min, 20 °C),收集沉淀后再离心洗涤两次,得到复合载药材料 PCN@MMAE。MMAE 粉末购于苏州宜百奥生物科技有限公司。

实验所用仪器为 BioTek 酶标仪、探针超声分散仪、二氧化碳培养箱、655 nm 激光器和 Agilent 液质联用仪。

2.2 实验内容

质谱检测实验:将不同浓度的 MMAE 标准品稀释,设置正离子模式检测,流动相为乙腈和水,进样后自动采集数据;PCN@MMAE 材料按同样的方式进样,对照标准品 MMAE 计算样品的负载率。

人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 及 T47D(国家实验细胞资源共享平台)以贴壁方式进行生长。培养条件:DMEM-H 培养基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium DME H-21, 4.5 g/L glucose),补充添加青链霉素(Penicillin Streptomycin)和谷氨酸(L-Glutamine),在相对湿度为 80%的 5%二氧化碳培养箱中恒温(37 °C)培养。

细胞毒性实验:将培养瓶中的细胞消化计数,按 1×10⁵ mL⁻¹ 接种于 96 孔板中,每孔 100 μL,置于二氧化碳培养箱中培养,而后选取不同浓度的 PCN-224 材料或 PCN@MMAE 材料与细胞共孵育

6 h(暗毒性实验孵育 24 h),同时设置激光照射组作对比,纯细胞组作空白对照。细胞存活情况用 CCK-8 试剂进行检测。

细胞内活性氧(ROS)测定实验:细胞与 PCN-224 材料共孵育后取出,用 PBS(phosphate buffer saline)洗去多余材料,加入 DCFH-DA 荧光探针,培养箱中孵育 20 min 取出,培养液洗涤三次,除去未进入细胞的探针分子;激光照射待测细胞,然后置于激光扫描共聚焦显微镜下观察。

3 实验结果和讨论

3.1 PCN-224 的形貌表征

PCN-224 是金属锆(Zr)基有机框架材料,是以 Zr 簇为节点、以 5,10,15,20-四(4-羧基苯基)卟啉(H_2 TCPP)为配体连接形成的三维框架,如图 1(a)所示。将 30 mg $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ 、10 mg H_2 TCPP,

30 mg 苯甲酸混合于 2 mL DMF 中,超声溶解,然后将上述混合物置于 120 °C 烘箱中继续反应 24 h,冷却至室温后过滤可得深紫色晶体 PCN-224。将 PCN-224 材料超声分散于超纯水介质中,然后采用透射电镜进行观察,其形貌大多为球形,粒径大小在 90 nm 左右,孔径为 1.9 nm,如图 1(b)所示。取 PCN-224 样品进行氮气吸脱附实验,结果如图 1(c)所示。六价锆金属离子一方面具有相对良好的生物相容性,另一方面与配体的静电相互作用强,形成的 PCN-224 化学稳定性优异。相比于其他锆基金属有机框架材料,如 UiO-66 和 PCN-222,PCN-224 连接的羧酸配体较少,具有更大的三维空间通道,作为药物装载平台可以达到有效的高负载,有利于氧分子的快速扩散。PCN-224 在光照下产生单线态氧的机理如图 1(d)所示。

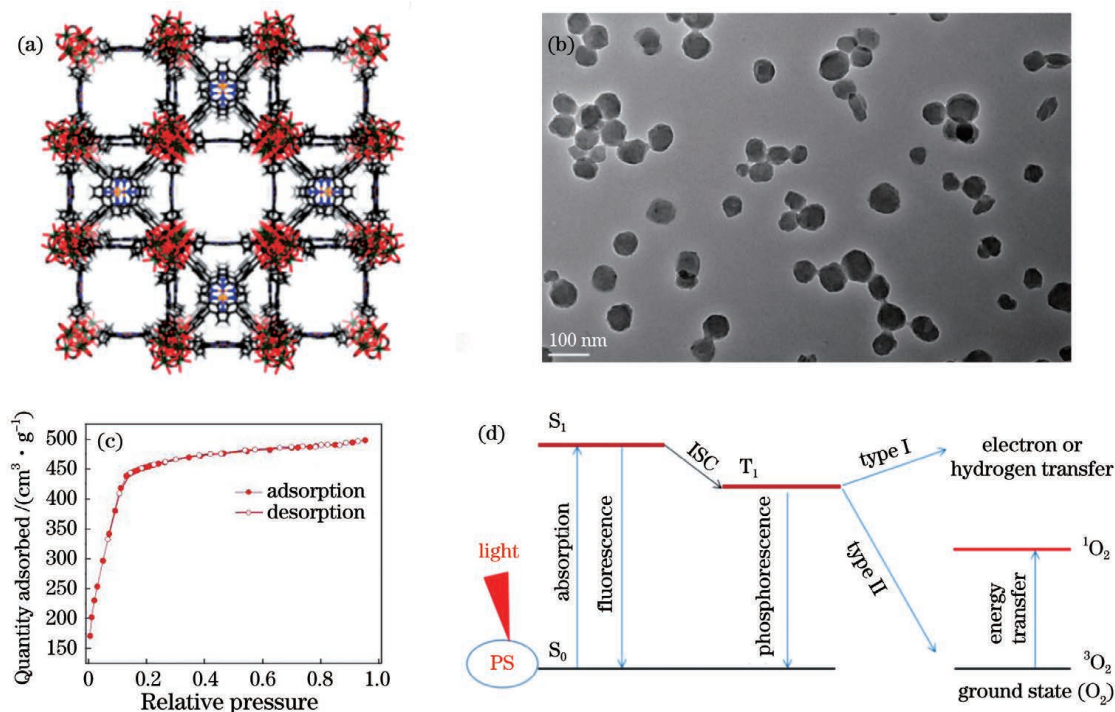


图 1 PCN-224 的表征结果。(a) PCN-224 框架结构示意图^[32]; (b) PCN-224 的透射电镜图; (c) 氮气吸附-脱附曲线; (d) 基于 Jablon 分子能级图的光敏剂 PDT 机理

Fig. 1 Characterization of PCN-224. (a) Schematic of PCN-224 frame structure^[32]; (b) transmission electron microscopy image of PCN-224; (c) nitrogen adsorption-desorption curve; (d) PDT mechanism based on Jablon molecular energy level diagram

从图 1(d)中可以看出:光敏剂(PS)在特定波长光照射下吸收光子,由基态(S_0)转变为能量较高的激发态(S_1),然后经荧光发射回到基态或通过系间窜越(ISC)转变为能量较低且更为稳定的激发三重态(T_1);经过快速振动弛豫,处于 T_1 能级的光敏剂

分子发射磷光回到基态。此时若周围环境中存在氧分子,三重态的 PS 就会与之反应产生具有细胞毒性的活性氧^[33]。产生活性氧的过程通常有两种^[34],一种是处于 T_1 能级的光敏剂分子经氢转移或电子转移生成超氧化物和羟基自由基,另一种是

T_1 能级的光敏剂分子将能量传递给基态氧(3O_2)生成单线态氧(1O_2)。

3.2 PCN-224 负载 MMAE

为验证 PCN-224 材料本身对细胞是否具有明显毒性,将 PCN-224 材料与细胞共同孵育,测定细胞存活率。实验中维持避光条件,配制不同质量浓度的 PCN-224 材料(0, 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$),将其与细胞共同孵育 24 h,同时设置纯细胞组作空白对照,结果如图 2(a)所示。图 2(a)表明,0~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 PCN-224 不具有明显的细胞毒性。

基于 PCN-224 材料的多孔结构,本课题组尝试将其用药物 MMAE 装载。首先,将 PCN-224 超声分散,然后将 MMAE 药物溶液与 PCN-224 分散液混合搅拌 12 h,最后离心洗涤后得到载药材料

PCN@MMAE。为了确定 MMAE 的负载情况,以超声振荡法剥离 PCN-224 中的 MMAE 并收集,然后采用液质联用仪(LC-MS)进行定量检测,计算 MMAE 的负载率。为研究 PCN-224 负载 MMAE 的能力,本课题组制备了 PCN-224 与药物 MMAE 质量比为 1:1、1:2、1:4、1:6 的 4 组复合材料,用以检测 MMAE 载药曲线及 MMAE 质谱,结果如图 2(b)、(c)所示。

从图 2(b)中可以看出,随着药物 MMAE 的比例不断增大,峰面积(代表药物 MMAE 的含量)相应地增大,当 PCN-224 与 MMAE 的质量比为 1:6 时, MMAE 的载量达到最大。可以计算得出 PCN-224 与药物 MMAE 质量比为 1:1、1:2、1:4、1:6 的 4 组复合材料的载药率分别为 9.62%、22.21%、24.36%、25.13%。

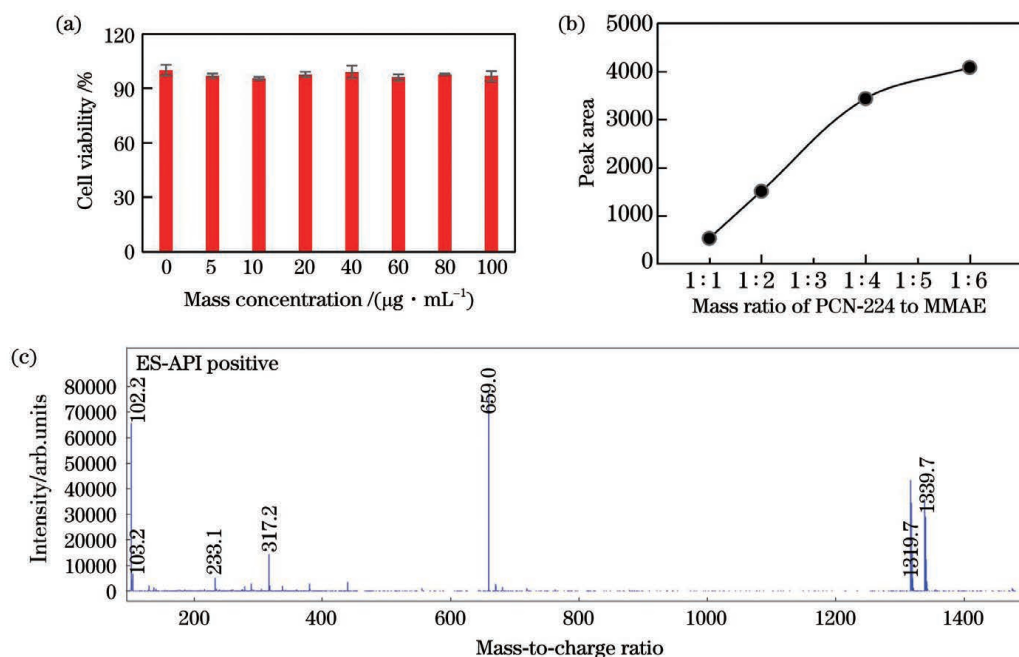


图 2 PCN-224 材料的暗毒性及 MMAE 负载。(a)细胞在无光照条件下与 PCN-224 材料共培养 24 h 后的存活情况;(b) MMAE 负载曲线;(c) MMAE 质谱

Fig. 2 Dark toxicity of PCN-224 material and MMAE load. (a) Survival of cell cultured with PCN-224 material for 24 h in the absence of light; (b) MMAE load curve; (c) mass spectrometry of MMAE

3.3 PCN-224 空载药物时的光动力治疗效果

为考察不同光照条件下 PCN-224 材料的光动力治疗效果,本课题组将质量浓度为 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 PCN-224 与细胞共培养,然后用波长为 655 nm 的激光进行光照,改变光照强度和光照时间,设置 6 组不同的光照条件,即 1~6 组光照强度和光照时间依次为 30 mW/cm^2 和 5 min、30 mW/cm^2 和 10 min、30 mW/cm^2 和 30 min、60 mW/cm^2 和 5 min、60 mW/cm^2 和 10 min、60 mW/cm^2 和 30 min,同

时设置暗处理组细胞作为空白对照。使用 CCK-8 法检测细胞的存活情况,结果如图 3(a)所示。

从图 3(a)中可以看出,纯细胞在光照后生长状态良好,而 PCN-224 材料和细胞共孵育后,随着光照时间的延长和光照强度的增加,细胞生长受到抑制。这表明,PCN-224 材料光照后会产生细胞毒性。这是因为 PCN-224 中的卟啉分子吸收激光能量后,将光能转移给周围组织中的氧分子,产生以单线态氧为主的活性氧物质,进而诱导肿瘤细胞凋

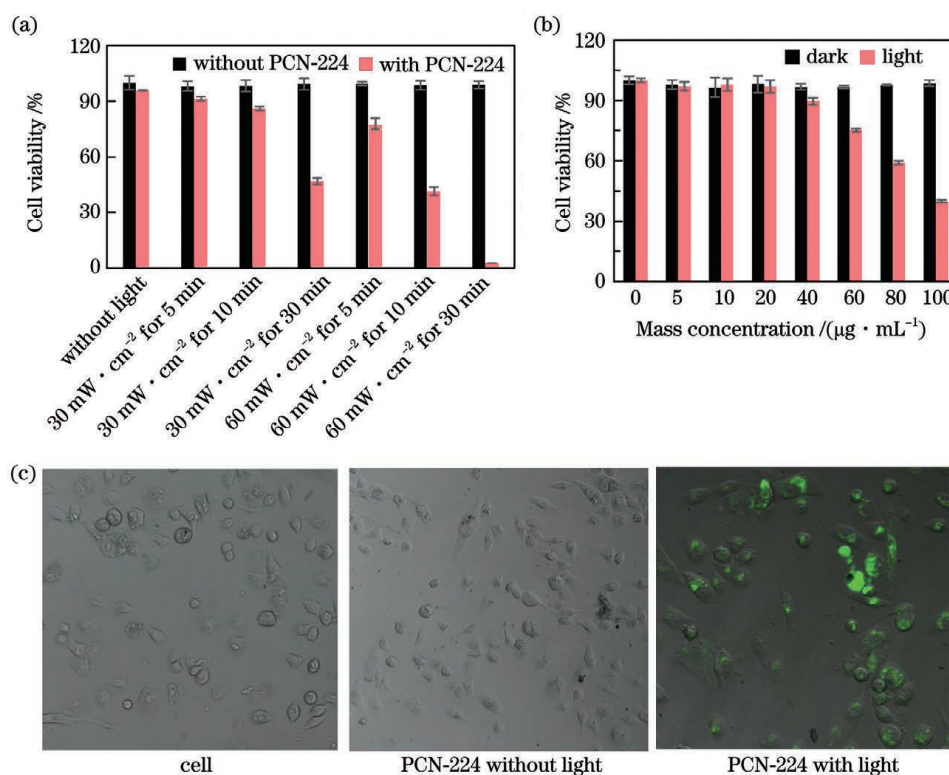


图 3 PCN-224 材料的细胞毒性及共聚焦成像。(a) 不同光照条件下的细胞存活情况;(b) PCN-224 材料浓度与细胞存活率的关系;(c) 细胞内活性氧水平的检测

Fig. 3 Cytotoxicity and confocal imaging of PCN-224 material. (a) Survival of cell under different light conditions; (b) relationship between PCN-224 material concentration and cell viability; (c) detection of intracellular ROS level

亡^[35]。为考察 PCN-224 材料浓度与细胞毒性之间的关系,固定光照条件($60 \text{ mW}/\text{cm}^2$, 10 min)不变,对不同质量浓度的 PCN-224 材料($0, 5, 10, 20, 40, 60, 80, 100 \text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$)进行光照,结果如图 3(b)所示。可见,在相同的光照条件下,随着材料浓度增加,细胞的存活率不断降低。

二氯二氢荧光素-乙酰乙酸酯(DCFH-DA)是检测细胞内活性氧水平的荧光探针,细胞内的活性氧可将无荧光的 DCFH 氧化生成具有绿色荧光的 $2', 7'$ -二氯荧光素^[36]。本课题组使用 DCFH-DA 荧光探针 for 细胞进行实时检测,结果如图 3(c)所示。仅光照组 PCN-224 产生了明亮的绿色荧光,这说明 PCN-224 材料在光照过程中产生了具有细胞毒性的活性氧。

以上结果说明 PCN-224 可以单独作为光敏剂实现乳腺癌细胞的消融。

3.4 复合纳米药物 PCN@MMAE 的治疗效果

为评估复合纳米药物 PCN@MMAE 的治疗效果,本课题组制备了 PCN-224 与 MMAE 质量比为 $1:2$ 的载药材料 PCN@MMAE,质量浓度分别为 $0, 5, 10, 50 \text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ (质量浓度以 PCN-224 计量)。为

考察复合材料中单一药物 MMAE 的化疗效果,本文对比了载药材料 PCN@MMAE 和 PCN-224 在相同光照条件($30 \text{ mW}/\text{cm}^2$, 5 min)下的细胞杀伤效果。将人乳腺癌细胞 T47D 接种于 96 孔板中,与 PCN@MMAE 溶液共同孵育 6 h 后进行光照实验。将单独的 PCN-224 材料按上述步骤重复实验,作为对比,同时设置暗处理组作为对照,并计算细胞存活率,结果如图 4(a)所示。

从图 4(a)中可以看出:未进行光照处理时,PCN@MMAE 复合材料处理后的细胞存活率均在 93% 以上,这表明 PCN@MMAE 材料在 $50 \text{ }\mu\text{g}/\text{mL}$ 以内不具有明显的暗毒性, MMAE 药物封装在 PCN-224 材料中,未产生显著的化疗效果; PCN@MMAE 复合材料进行光照后对 T47D 细胞产生了显著的杀伤效果,而同浓度的 PCN-224 材料在光照后并未产生光动力治疗效果,表明 PCN@MMAE 复合材料对肿瘤细胞的抑制作用源于化疗作用。同暗处理 PCN@MMAE 组进行对比后发现, PCN@MMAE 复合材料在给予激光照射后,细胞毒性大大增强,说明激光照射对药物 MMAE 化疗作用的发挥具有促进作用。为探究 PCN@MMAE 复合材料

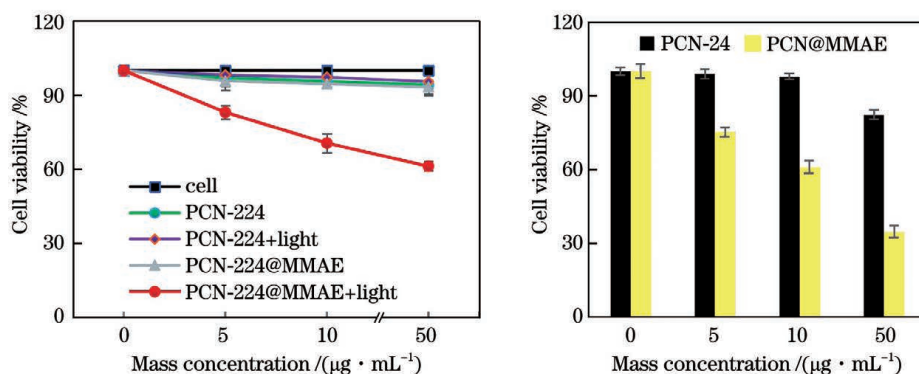


图 4 PCN@MMAE 纳米复合药物的治疗效果。(a) 不同条件下 PCN-224 和 PCN@MMAE 的细胞毒性对比;(b) 光照不同浓度 PCN@MMAE(质量比为 1:2)和 PCN-224 后的细胞存活率

Fig. 4 Therapeutic effect of PCN@MMAE nanocomposite drug. (a) Comparison of cytotoxicity of PCN-224 and PCN@MMAE under different conditions; (b) viability of cell after treating with different concentrations of PCN@MMAE (mass ratio is 1:2) and PCN-224 under light condition

的协同疗效,本课题组配制了浓度分别为 5, 10, 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的 PCN@MMAE 材料进行实验。同样,预先在 96 孔板中接种细胞,每孔 10000 个,光照强度为 $60 \text{ mW}/\text{cm}^2$,光照时间为 10 min,设置相同浓度的 PCN-224 组作为对照。实验结果如图 4(b) 所示。

由图 4(b) 可以看出,当光照强度为 $60 \text{ mW}/\text{cm}^2$ 、光照时间为 10 min 时,在相同的浓度下,PCN@MMAE 组的细胞杀伤效果明显优于 PCN-224 组,且在质量浓度为 $50 \mu\text{g}/\text{mL}$ 时两者的差异最为显著,此时 PCN@MMAE 组的细胞存活率仅为 34.75%,而 PCN-224 组的细胞存活率高达 82.37%。这表明纳米载药平台 PCN@MMAE 能有效发挥光动力治疗和化疗的协同治疗作用,抑制肿瘤细胞生长。

4 结 论

目前抑制癌细胞生长及诱导癌细胞凋亡的光治疗剂种类多样,安全高效的纳米光敏剂在癌症治疗领域有着广阔的应用前景。本课题组基于卟啉金属有机骨架的光敏作用和载药特性,设计了金属有机框架载药平台 PCN@MMAE,考察了 PCN-224 对人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的杀伤效果,然后将 PCN@MMAE 复合纳米药物用于人乳腺癌细胞 T47D 的消融,实现了良好的肿瘤细胞抑制作用。该金属有机框架纳米平台的优势主要有以下几点:

1) PCN-224 多孔结构易于负载化疗药物 MMAE,且负载率高;

2) PCN-224 在一定的浓度($0\sim 100 \mu\text{g}/\text{mL}$)范围内不具有明显的细胞暗毒性,在一定的光照条件

下能够诱导人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和 T47D 凋亡;

3) PCN@MMAE 复合材料制备简单,在光照强度为 $30 \text{ mW}/\text{cm}^2$ 、光照时间为 5 min 的光照刺激下能有效发挥化疗作用,无光照时不具有明显的细胞毒性;

4) 在光照强度为 $60 \text{ mW}/\text{cm}^2$ 、光照时间为 10 min 的光照条件下,PCN@MMAE 复合材料可以有效发挥化疗和光动力治疗的协同作用,少量复合材料即可实现良好的肿瘤细胞杀伤作用。

与相关研究工作相比,本课题组制备的 PCN@MMAE 材料产生有效杀伤所需的药物浓度更低,有望对更多类型的肿瘤细胞产生抑制作用。后续拟讨论其广谱抗癌的可能性,或利用 PCN-224 材料搭载其他抗肿瘤药物,研究其诱导特定类型肿瘤细胞凋亡的可行性。本文结果表明,所设计的金属有机框架载药平台能够有效结合 PCN-224 和 MMAE 的优势,为光动力治疗在癌症领域的发展提供新途径。

参 考 文 献

- [1] Li L B, Li W M, Xiang L H, et al. Photodynamic therapy: clinical research and application in China [J]. Chinese Journal of Laser Medicine & Surgery, 2012, 21(5): 278-307.
李黎波, 李文敏, 项蕾红, 等. 光动力疗法在中国的应用与临床研究[J]. 中国激光医学杂志, 2012, 21(5): 278-307.
- [2] Dolmans D E, Fukumura D, Jain R K. Photodynamic therapy for cancer[J]. Nature Reviews Cancer, 2003, 3(5): 380-387.
- [3] Agostinis P, Berg K, Cengel K A, et al.

- Photodynamic therapy of cancer: an update[J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2011, 61(4): 250-281.
- [4] Kessel D, Oleinick N L. Cell death pathways associated with photodynamic therapy: an update[J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2018, 94(2): 213-218.
- [5] Lin L, Li B H. Light-emitting diodes for photodynamic therapy[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2020, 57(15): 150001.
林立, 李步洪. 发光二极管在光动力疗法中的应用进展[J]. *激光与光电子学进展*, 2020, 57(15): 150001.
- [6] Vrouenraets M B, Visser G W, Snow G B, et al. Basic principles, applications in oncology and improved selectivity of photodynamic therapy [J]. *Anticancer Research*, 2003, 23(1b): 505-522.
- [7] van Straten D, Mashayekhi V, de Bruijn H S, et al. Oncologic photodynamic therapy: basic principles, current clinical status and future directions[J]. *Cancers*, 2017, 9(2): E19.
- [8] Han X B, Zheng Y H, Yang L M. Advancement of photosensitizers for photodynamic therapy[J]. *Journal of Shanghai University (Natural Science Edition)*, 2017, 23(2): 169-178.
韩晓博, 郑英虹, 杨力明. 光敏剂在光动力治疗中的研究进展[J]. *上海大学学报(自然科学版)*, 2017, 23(2): 169-178.
- [9] Wang L Y, Cao D R. Research advances of porphyrin photosensitizers in photodynamic therapy[J]. *Chinese Journal of Organic Chemistry*, 2012, 32(12): 2248-2264.
汪凌云, 曹德榕. 卟啉类光敏剂在光动力治疗中的应用研究[J]. *有机化学*, 2012, 32(12): 2248-2264.
- [10] Chen J, Xu Y, Gao Y, et al. Nanoscale organic-inorganic hybrid photosensitizers for highly effective photodynamic cancer therapy[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10(1): 248-255.
- [11] Adatoz E, Avci A K, Keskin S. Opportunities and challenges of MOF-based membranes in gas separations[J]. *Separation and Purification Technology*, 2015, 152: 207-237.
- [12] Lee J, Farha O K, Roberts J, et al. Metal-organic framework materials as catalysts[J]. *Chemical Society Reviews*, 2009, 38(5): 1450-1459.
- [13] Li L, Liang W Y, Yan S B, et al. Progress in proton conduction of metal-organic frameworks[J]. *Materials Review*, 2018, 32(S2): 39-43, 54.
李磊, 梁巍耀, 燕森博, 等. 金属有机骨架材料质子传导的研究进展[J]. *材料导报*, 2018, 32(S2): 39-43, 54.
- [14] Zeng J Y, Wang X S, Zhang X Z, et al. Research progress in functional metal-organic frameworks for tumor therapy [J]. *Acta Chimica Sinica*, 2019, 77(11): 1156-1163.
曾锦跃, 王小双, 张先正, 等. 功能化金属-有机框架材料在肿瘤治疗中的研究进展[J]. *化学学报*, 2019, 77(11): 1156-1163.
- [15] Gao X C, Cui R X, Zhang M, et al. Metal-organic framework nanosheets that exhibit pH-controlled drug release[J]. *Materials Letters*, 2017, 197: 217-220.
- [16] Liao X J, Fu H M, Yan T T, et al. Electroactive metal-organic framework composites: design and biosensing application[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2019, 146: 111743.
- [17] Zhao S Q, Li X R, Han S S, et al. Study on drug loading of bendamustine with three metal organic frameworks[J]. *Materials Reports*, 2020, 34(S1): 523-526, 530.
赵僧群, 李旭蕊, 韩莎莎, 等. 三种金属有机框架对苯达莫司汀的载药研究[J]. *材料导报*, 2020, 34(S1): 523-526, 530.
- [18] Bůžek D, Zelenka J, Ulbrich P, et al. Nanoscaled porphyrinic metal-organic frameworks: photosensitizer delivery systems for photodynamic therapy[J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2017, 5(9): 1815-1821.
- [19] He L, Liu Y, Lau J, et al. Recent progress in nanoscale metal-organic frameworks for drug release and cancer therapy[J]. *Nanomedicine*, 2019, 14(10): 1343-1365.
- [20] Leng F C, Liu H, Ding M L, et al. Boosting photocatalytic hydrogen production of porphyrinic MOFs: the metal location in metalloporphyrin matters[J]. *ACS Catalysis*, 2018, 8(5): 4583-4590.
- [21] Cui H Y, Yao D, Wang Y X, et al. Novel nanoscaled Mn-metal-organic framework for enhancing photodynamic therapy through overcoming tumor hypoxia[J]. *Journal of China Pharmaceutical University*, 2019, 50(6): 678-685.
崔华媛, 姚丹, 汪钰翔, 等. 一种新型锰金属有机框架纳米载体用于克服肿瘤缺氧增效光动力治疗[J]. *中国药科大学学报*, 2019, 50(6): 678-685.
- [22] Pan L Q, Wang H B, Xie Z M, et al. Novel conjugation of tumor-necrosis-factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) with monomethyl auristatin E for efficient antitumor drug delivery[J]. *Advanced Materials*, 2013, 25(34): 4718-4722.
- [23] Kratschmer C, Levy M. Targeted delivery of auristatin-modified toxins to pancreatic cancer using aptamers [J]. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*,

- 2018, 10: 227-236.
- [24] Sanderson R J, Hering M A, James S F, et al. *In vivo* drug-linker stability of an anti-CD30 dipeptide-linked auristatin immunoconjugate[J]. *Clinical Cancer Research*, 2005, 11: 843-852.
- [25] Zhang C, Ren E, Pang X, et al. Recent advances in nanophotosensitizers for antibacterial photodynamic therapy[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2020, 47(2): 0207012.
张昌, 任恩, 庞鑫, 等. 光动力抗菌纳米制剂研究进展[J]. *中国激光*, 2020, 47(2): 0207012.
- [26] Um W, Park J, Ko H, et al. Visible light-induced apoptosis activatable nanoparticles of photosensitizer-DEVD-anticancer drug conjugate for targeted cancer therapy[J]. *Biomaterials*, 2019, 224: 119494.
- [27] Cruz, Kayser. Synthesis and enhanced cellular uptake *in vitro* of anti-HER2 multifunctional gold nanoparticles[J]. *Cancers*, 2019, 11(6): 870.
- [28] Chung S W, Cho Y S, Choi J U, et al. Highly potent monomethyl auristatin E prodrug activated by caspase-3 for the chemoradiotherapy of triple-negative breast cancer [J]. *Biomaterials*, 2019, 192: 109-117.
- [29] Lan S Y, Zhang D, Liu X L, et al. Tumor-microenvironment activable smart nanocarrier system for photodynamic therapy of cancers [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2018, 45(2): 0207008.
蓝善优, 张达, 刘小龙, 等. 肿瘤微环境响应的智能纳米载体在肿瘤光动力治疗中的应用[J]. *中国激光*, 2018, 45(2): 0207008.
- [30] Li S Y, Cheng H, Xie B R, et al. Cancer cell membrane camouflaged cascade bioreactor for cancer targeted starvation and photodynamic therapy [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(7): 7006-7018.
- [31] Wang J H, Fan Y D, Tan Y H, et al. Porphyrinic metal-organic framework PCN-224 nanoparticles for near-infrared-induced attenuation of aggregation and neurotoxicity of Alzheimer's amyloid- β peptide [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10(43): 36615-36621.
- [32] Feng D W, Chung W C, Wei Z W, et al. Construction of ultrastable porphyrin Zr metal-organic frameworks through linker elimination [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2013, 135(45): 17105-17110.
- [33] Chilakamarthi U, Giribabu L. Photodynamic therapy: past, present and future[J]. *Chemical Record*, 2017, 17(8): 775-802.
- [34] Lismont M, Dreesen L, Wuttke S. Metal-organic framework nanoparticles in photodynamic therapy: current status and perspectives[J]. *Advanced Functional Materials*, 2017, 27(14): 1606314.
- [35] Mfouo-Tynga I, Abrahamse H. Cell death pathways and phthalocyanine as an efficient agent for photodynamic cancer therapy[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2015, 16(12): 10228-10241.
- [36] Hu W P, Kuo K K, Senadi G C, et al. Photodynamic therapy using indolines-fused-triazoles induces mitochondrial apoptosis in human non-melanoma BCC cells[J]. *Anticancer Research*, 2017, 37(10): 5499-5505.