

基于MOFs的POMs负载与传输机理及其生物医药应用研究

何丹凤 张晓琳 姜丹 周付江 张新星 朱为菊 许环军

琼台师范学院理学院, 中国·海南 海口 571127

摘要: 多金属氧酸盐 (Polyoxometalates, POMs) 是一类由前过渡金属离子通过氧原子桥连形成的纳米级阴离子簇合物, 具有抗肿瘤、抗病毒、抗菌等多重生物活性。然而, 游离态 POMs 水溶性过强、缺乏靶向性、生物利用度低等缺陷严重制约其临床应用。金属有机框架 (Metal-Organic Frameworks, MOFs) 凭借其可调孔径、高比表面积、表面可功能化及刺激响应性降解等特性, 为 POMs 的负载与可控释放提供了理想平台。本文系统研究 POMs@MOFs 复合体系的构建策略, 包括原位封装法、后合成浸渍法、缺陷工程锚定法、静电自组装法及其界面作用机制; 重点梳理 pH 响应、谷胱甘肽 (GSH) 响应等肿瘤微环境相关刺激下的释放行为与动力学规律; 详细评述该复合体系在肿瘤光热/化学动力学协同治疗、抗菌等生物医学领域的研究进展; 分析当前面临的体内稳定性、生物相容性及靶向精准性等关键挑战; 并对多功能协同载体设计、多刺激响应系统构建等发展方向进行展望。

关键词: 金属有机框架 (MOFs); 多金属氧酸盐 (POMs); 刺激响应释放; 传输机理

Research on the Loading and Transport Mechanisms of POMs Based on MOFs and Their Biomedical Applications

He Danfeng, Zhang Xiaolin, Jiang Dan, Zhou Fujiang, Zhang Xinxing, Zhu Weiju, Xu Huanjun

School of Science, Qiong Tai Normal University, China Hainan Haikou 571127

Abstract: Polyoxometalates (POMs) are a class of nanoscale anionic clusters formed by early transition metal ions linked through oxygen atoms, and they have multiple biological activities such as anti-tumor, antiviral, and antibacterial effects. However, free POMs have serious limitations like excessive water solubility, lack of targeting, and low bioavailability, which restrict their clinical applications. Metal-organic frameworks (MOFs), with their tunable pore size, high specific surface area, functionalizable surfaces, and stimuli-responsive degradability, offer an ideal platform for loading and controlled release of POMs. This paper systematically studies the strategies for constructing POMs@MOFs composites, including in situ encapsulation, post-synthetic impregnation, defect engineering anchoring, and electrostatic self-assembly, as well as their interfacial mechanisms. It also focuses on the release behaviors and kinetic patterns under tumor microenvironment-related stimuli, such as pH response and glutathione (GSH) response. The paper provides a detailed review of the research progress of this composite system in biomedical fields like tumor photothermal/chemodynamic synergistic therapy and antibacterial applications. It analyzes current key challenges, including in vivo stability, biocompatibility, and targeting accuracy, and discusses future directions like designing multifunctional synergistic carriers and constructing multi-stimuli responsive systems.

Keywords: Metal-organic frameworks (MOFs); Polyoxometalates (POMs); Stimuli-responsive release; Transport mechanism

0 引言

多金属氧酸盐 (Polyoxometalates, POMs) 是由 Mo、W、V、Nb 等前过渡金属元素与氧原子构筑形成的纳米级阴离子簇合物。大量研究表明, POMs 具有显著的抗病毒, 如 HIV、单纯疱疹病毒、流感病毒、抗菌及抗肿瘤活性。POMs 的抗病毒机制主要包括阻断病毒与宿主细胞的

结合与穿入; 其抗肿瘤活性则与诱导细胞凋亡、产生活性氧 (ROS) 等途径相关。凭借其多样的结构、独特的物理化学性质及简便的合成方法, POMs 被视为新一代金属药物的重要候选者。

然而, 游离态 POMs 在临床应用面临显著瓶颈: 水溶性过强导致体内快速清除、缺乏对病变组织的选择性、高

剂量下存在潜在毒性等。因此, 开发合适的药物递送载体以实现 POMs 的靶向递送与可控释放, 成为推动其临床转化的关键科学问题。

金属有机框架 (MOFs) 是由金属离子簇与有机配体通过配位键自组装形成的晶态多孔材料。MOFs 具有孔径可调、比表面积常超过 $3000 \text{ m}^2/\text{g}$ 、表面可功能化以及刺激响应性降解等特性, 已被广泛研究作为药物递送载体。MOFs 可通过孔道限域、静电吸附、配位作用等方式负载药物分子, 并在肿瘤微环境, 如酸性 pH、高浓度 GSH 等特定刺激下发生骨架降解或结构变化, 实现药物的定点可控释放。

近年来, 将 POMs 封装于 MOFs 孔道中构建 POMs@MOFs 复合体系, 即 POMOFs, 已成为生物医学材料领域的研究热点。该复合体系既可借助 MOFs 的多孔结构抑制 POMs 团聚、保护其活性结构, 又可利用 MOFs 的刺激响应性实现 POMs 的时空可控释放。本文立足于“负载策略-界面作用-刺激响应释放-生物医学应用”的逻辑主线, 系统梳理 POMs@MOFs 复合体系的构建方法与界面作用机制, 重点研究其在肿瘤协同治疗、抗菌等生物医学领域的研究进展, 并对现存挑战与发展方向进行评述与展望。

1 POMs@MOFs 复合体系的构建策略与界面作用机制

POMs 在 MOFs 中的负载方式直接影响载药量、分布均匀性、结合稳定性及后续释放行为。目前主要的制备方法包括原位封装法、后合成浸渍法、缺陷工程锚定法和静电自组装法四类。

1.1 原位封装法

原位封装法是在 MOFs 前驱体溶液中预先加入目标 POMs, 在 MOFs 晶体成核与生长过程中将 POMs 包埋于孔笼内部。该方法操作简便, 可实现较高负载量, 适用于化学稳定性较好的 MOFs 体系, 如 MIL-101、UiO-66 等。Li 等通过一锅法将 Keggin 型磷钼酸 (PMo_{12}) 封装于 MIL-101 (Fe) 中, 成功构建了 PMo_{12} @MIL-101 复合体系。该方法的局限性在于: POMs 可能干扰 MOFs 结晶过程, 导致结晶度下降或杂晶生成; 同时较强的包埋作用不利于温和条件下的快速释放。

1.2 后合成浸渍扩散法

先合成高结晶度纯相 MOFs, 经活化去除孔道溶剂后, 将 MOFs 浸泡于 POMs 溶液中, 依靠浓度梯度驱动 POMs 扩散进入孔道。该方法的优势在于可将 MOFs 合成

与 POMs 负载两个步骤分离, 便于独立调控载药量。但物理吸附为主的结合力较弱, 在生理环境中可能发生突释。

1.3 缺陷工程配位锚定策略

通过酸碱刻蚀、热活化或配体缺失等手段构筑含有不饱和金属位点的缺陷型 MOFs。孔道内暴露的金属节点可与 POMs 表面氧原子形成配位相互作用, 显著增强结合强度。该策略可有效延缓 POMs 在生理条件下的过早释放, 同时配位键的可逆断裂特性为刺激响应释放提供了分子基础。

1.4 表面修饰与静电自组装策略

通过对 MOFs 进行氨基、磺酸基等功能化修饰调控载体表面电荷, 利用静电引力吸附 POMs。该方法可在分子水平调控界面作用力强弱, 通过 pH 调节电荷状态实现“固定-释放”的可逆切换。

1.5 界面作用机制

POMs 与 MOFs 之间共存空间限域效应、静电相互作用、氢键、配位键及范德华力等多种作用, 共同决定复合体系的负载容量、分散性与释放动力学。已有研究表明, POMs 可有序填充于 MOFs 金属框架中, 并通过电荷吸引作用增强对其他功能分子的吸附。厘清界面相互作用的类型与强度, 是定向设计具有目标释放特性复合材料的关键前提。

2 刺激响应释放行为与动力学

POMs@MOFs 作为智能药物递送系统, 其核心功能是实现 POMs 在病变部位的时空可控释放。根据触发条件的不同, 可分为化学刺激响应释放和物理刺激响应释放。

2.1 pH 响应释放

肿瘤组织呈弱酸性 (pH 6.0~6.8), 内涵体/溶酶体 pH 更低 (4.5~5.5)。MOFs 中金属-配体配位键在酸性条件下可发生水解断裂, 导致骨架崩解并释放负载的药物。Li 等构建的 PMo_{12} @MIL-101 体系在酸性肿瘤微环境条件下可释放 PMo_{12} 和 Fe^{3+} 。释放的 Fe^{3+} 随后被肿瘤微环境中的 GSH 还原为 Fe^{2+} 。释放行为高度依赖于微环境的 pH 值和 GSH 浓度。

2.2 谷胱甘肽 (GSH) 响应释放

肿瘤细胞内 GSH 浓度 (2~10 mM) 远高于细胞外 (约 $10 \mu\text{M}$)。GSH 可将 MOFs 中高价金属节点 (如 Fe^{3+}) 还原为低价态, 削弱配位作用, 促进药物释放。在 PMo_{12} @MIL-101 体系中, GSH 将 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} 的同时, 也将 PMo_{12} 还原为还原态。还原态 PMo_{12} 在近红外激光照射下表现出优异的光热转换性能。

2.3 物理刺激响应释放

光热效应是重要的物理触发手段。 PMo_{12} 被 GSH 还原后,在近红外区域产生强吸收,可作为光热转换剂。在近红外激光照射下,还原态 PMo_{12} 的光热转换效率达 47.03%。局部升温不仅可直接热消融肿瘤细胞,还可加速 Fe^{2+} 与 H_2O_2 的反应,产生更多 $\cdot\text{OH}$ 自由基,增强化学动力学治疗效果。

3 POMs@MOFs 在生物医学领域的应用进展

3.1 肿瘤光热 / 化学动力学协同治疗

光热治疗 (PTT) 利用光热剂将近红外光转化为热能以实现肿瘤消融。然而,单一光热治疗因肿瘤组织内热分布不均,往往难以完全根除肿瘤,易导致复发和转移。将 PTT 与其他治疗模式,如化学动力学治疗 CDT 联合,是提升疗效的重要策略。

Li 等报道的 PMo_{12} @MIL-101 (Fe) 复合体系实现了 GSH/pH 双激活的 PTT/CDT 协同治疗。该体系的作用机制如下: (1) 在酸性肿瘤微环境中, PMo_{12} @MIL-101 释放 PMo_{12} 和 Fe^{3+} ; (2) GSH 将 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} , 同时将 PMo_{12} 还原为还原态; (3) 还原态 PMo_{12} 在近红外激光照射下发挥光热效应,光热转换效率 47.03%; (4) Fe^{2+} 催化 H_2O_2 产生 $\cdot\text{OH}$ 自由基,实现化学动力学治疗; (5) 光热效应加速 Fe^{2+} 与 H_2O_2 的反应,产生更多 $\cdot\text{OH}$, 形成 PTT/CDT 协同增强。体外实验表明,该体系对 HepG2 细胞增殖的抑制作用显著优于单一治疗模式。

Zhang 等通过离子热法自组装了一种开放多孔的 Cu(I) -同多钼酸盐基金属有机框架 (CCUT), 并将其包埋于可注射双层壳聚糖 / 海藻酸盐纳米水凝胶中, 构建了化疗 (CT) / 化学动力学治疗 (CDT) / 光动力治疗 (PDT) 三合一抗肿瘤纳米平台。该体系在生物窗口内展现出高效的 I 型光动力治疗和化学动力学治疗效果, 可有效清除深部组织肿瘤。CCUT-1 可产生大量活性氧物种, 刺激 Keap1-Nrf2 信号通路, 诱导 II 相酶 (如 HO-1) 的表达。该纳米平台不仅具有较高的抗癌药物负载与释放能力, 还展现出强劲的 CDT/PDT 协同体内抗肿瘤疗效。

3.2 抗菌应用

POMs 本身具有广谱抗菌活性, 对包括耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA) 在内的多种耐药菌均有抑制作用。将 POMs 负载于 MOFs 中, 可提升其分散性、稳定性及抗菌效能。

Chen 等设计了 H_2O_2 自供给的 CaO_2 /POM@MOF 双模态纳米材料用于抗菌治疗。该体系的作用机制为: (1)

CaO_2 在细菌感染的弱酸性微环境中释放 O_2 和 H_2O_2 ; (2) POM@MOF 的双催化位点增强 CDT 反应, 产生 ROS, 引发细菌氧化应激和内容物泄漏; (3) 近红外光照射产生局部高温, 导致细菌细胞膜破裂和蛋白质变性。体外抗菌实验表明, CaO_2 /POM@MOF 兼具 CDT 和 PTT 协同效应, 展现出优异的抗菌性。同时, POM@MOF 的优异稳定性使其释放的金属离子较少, 生物相容性得到改善。

4 当前存在的关键挑战

尽管 POMs@MOFs 在生物医学领域展现出良好前景, 但其临床转化仍面临诸多挑战:

(1) 体内稳定性与生物安全性。MOFs 在血液循环中可能发生降解、蛋白质吸附或聚集, 导致药物提前释放或快速清除。MOFs 降解产生的金属离子和有机配体可能引发免疫反应或长期毒性, 需要系统的体内药代动力学和毒理学评价。

(2) 靶向精准性不足。目前多数研究依赖被动靶向 EPR 效应和微环境响应释放, 主动靶向能力有限。肿瘤异质性导致不同患者、不同病灶的微环境参数差异显著, 影响响应释放的一致性和可预测性。

(3) 负载量与释放可控性的矛盾。高载药量常伴随突释风险, 而强结合又可能阻碍完全释放。如何实现循环过程中的“零释放”与到达病灶后的“按需爆发”之间的精准切换, 是制剂设计的核心难题。

(4) 规模化制备与质量控制。实验室规模的合成批次间差异较大, 缺乏标准化生产与质量控制体系, 制约了向临床应用的推进。

5 总结与展望

本文系统研究了 POMs@MOFs 复合体系的构建策略、界面作用机制、刺激响应释放行为及其在肿瘤协同治疗和抗菌等生物医学领域的研究进展。POMs@MOFs 凭借 MOFs 的可设计孔道与刺激响应性降解特性以及 POMs 的多重生化活性, 为构建智能响应型药物递送系统提供了新的材料平台。

PMo_{12} @MIL-101 体系实现了 GSH/pH 双激活的 PTT/CDT 协同治疗, 光热转换效率达 47.03%; Cu(I) -同多钼酸盐 MOF (CCUT) 体系实现了化疗 / CDT/PDT 三合一抗肿瘤治疗; CaO_2 /POM@MOF 体系实现了 CDT/PTT 协同抗菌。上述研究为 POMs@MOFs 在生物医学领域的应用提供了重要的实验依据。

然而, 从实验室研究到临床转化仍存在显著差距。未来重点发展方向包括: (1) 开发基于内源性金属 Fe、Zn、

Mg 和可代谢配体的高生物相容性 MOFs 载体; (2) 构建多刺激 pH/GSH/光/酶协同响应的智能释放系统; (3) 加强原位表征技术与分子动力学模拟的结合, 深入揭示 POMs 在 MOFs 孔道中的吸附、扩散与释放的微观机制; (4) 推进规模化制备工艺和标准化质量控制体系的建立。

随着材料科学与生物医学的深度交叉融合, 基于 MOFs 的 POMs 递送系统有望在精准肿瘤治疗、抗感染治疗等领域发挥重要作用。

参考文献:

- [1] Recent advances in porous nanomaterials-based drug delivery system[J]. Journal of Nanobiotechnology, 2022, 20: 277.
- [2] Current status of controlled onco-therapies based on metal organic frameworks[J]. PMC, 2024.
- [3] Anticancer, antimicrobial and biomedical features of polyoxometalate as advanced materials: A review study[J]. 2022.
- [4] Polyoxometalate-based materials in therapeutic and biomedical applications: current status and perspective[J]. Dalton Transactions, 2025.
- [5] Advancing biomedical applications of polyoxometalate-based metal-organic frameworks: from design to therapeutic potential[J]. Inorganic Chemistry Frontiers, 2024.

[6] GSH/pH dual-activated POM@MOF for tumor cell-specific synergistic photothermal and chemodynamic therapy[J]. Inorganic Chemistry Frontiers, 2024, 11: 4439-4448.

[7] An injectable dual-layer chitosan-alginate nano-hydrogel incorporated Cu(I)-isopolymolybdate-based metal-organic framework tailored for three-in-one anti-cancer nanotherapy[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2024, 282(Pt 6): 137381.

[8] H₂O₂ Self-Supplying CaO₂/POM@MOF Bimodal Nanogeneration Materials for Photothermal and Chemodynamic Synergistic Antimicrobials[J]. Applied Organometallic Chemistry, 2024.

[9] Metal-organic frameworks for precision delivery of multi-component traditional Chinese medicines: Integrating stimuli-responsive mechanisms, chromatographic quantitation, and TCM theory-driven innovation[J]. 2026.

[10] Bridging traditional Chinese medicine theory with advanced MOFs delivery for synergistic drug-resistant infected-chronic wound therapy[J]. Materials Today Bio, 2026, 37: 102861.

基金项目: 本项目由海南省自然科学基金(项目编号: 823MS062)的资助, 谨此致谢。