

# 卟啉基金属有机框架在光疗领域的应用

徐赟浩<sup>1</sup>, 邓文博<sup>1</sup>, 冯亚青<sup>1,2,3</sup>, 张宝<sup>1,2,3\*</sup>

(1. 天津大学 化工学院, 天津 300350; 2. 天津化学化工协同创新中心, 天津 300072; 3. 物质绿色创造与制造海河实验室, 天津 300192)

**摘要:** 卟啉基金属有机框架是金属或金属团簇与卟啉配体或其家族化合物配位自组装形成的晶体结构, 结合了卟啉类分子良好的光物理特性和生物相容性, 具有周期性和可调控的结构, 在光化学领域和生物医药领域具有应用潜力; 尤其是能够充分发挥卟啉类分子的优越性能, 可通过光动、光热等光辅助治疗方法实现杀伤有害细胞的效果。该文介绍了卟啉基金属有机框架的结构, 综述了卟啉基金属有机框架在光辅助治疗领域的最新研究进展, 主要包括其在光疗抗肿瘤及抗菌领域的应用研究现状, 重点介绍了近几年卟啉基金属有机框架在光敏剂基础上的改进以及衍生出的多样化的功能; 最后, 对其未来发展前景进行了展望。

**关键词:** 卟啉; 金属有机框架; 光辅助治疗; 抗肿瘤; 抗菌性能

**中图分类号:** R318; O641.4 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214 (2024) 06-1221-09

## Porphyrinoid-based metal-organic framework for phototherapy application

XU Yunhao<sup>1</sup>, DENG Wenbo<sup>1</sup>, FENG Yaqing<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Bao<sup>1,2,3\*</sup>

(1. School of Chemical Engineering and Technology, Tianjin University, Tianjin 300350, China; 2. Tianjin Collaborative Innovation Centre of Chemical Science and Engineering, Tianjin 300072, China; 3. Material Green Creation and Manufacturing Haihe Laboratory, Tianjin 300192, China)

**Abstract:** Porphyrinoid-based metal organic framework, featured with a crystal structure formed by the coordinating self-assembly between metal clusters and porphyrin ligand or porphyrinoid family compounds, has shown promising application potential in the field of photochemistry and biological medicine due to its combination of good photophysical properties and biocompatibility of porphyrinoid molecules as well as its periodic and controllable structure. In particular, with the excellent performance of porphyrinoid molecules fully utilized, the porphyrinoid metal organic framework plays an important role in killing harmful cells in human bodies with adjunctive photo-assisted therapy including photokinetic and photothermal treatments. Herein, the structure of porphyrinoid-based metal organic framework was introduced, followed by summarization on the recent development of porphyrinoid-based metal organic framework in the biomedical field including anti-tumor and anti-bacterial treatments. The performance improvement of porphyrinoid-based metal organic framework type photosensitizers in comparison to porphyrinoid molecules, and the diverse functions derived from the different type of porphyrinoid metal organic framework were emphatically discussed. Finally, the future development potentials of porphyrinoid metal organic framework were also proposed.

**Key words:** porphyrinoid; metal organic frameworks; photo-assisted therapy; anti-tumor; anti-bacterial properties

金属有机框架 (MOF) 是金属离子与有机配体有规律结合形成的晶体结构, 迄今发展已有 30 多

年, 其具有配位聚合物的化学性质, 在微观上也具有独特的空间结构。通过对配体分子、金属节点和

反应条件等的选择, 可设计合成具有特定功能的 MOF。目前, 已经合成的 MOF 有几万种, 其在物质的选择性吸附与分离<sup>[1-2]</sup>、反应催化<sup>[3]</sup>、能量储存和转化<sup>[4-5]</sup>等领域展现出良好的应用前景。特别是 MOF 可作为优异的纳米材料应用在生物医学领域, 大比表面积、可修饰、可降解的 MOF 是前景广阔的抗癌和抗菌药物材料, 既可充当药物的超大容量载体, 用其巨大的比表面积、多孔且有序的结构来装载和释放药物, 如 PCN-222 (Fe)<sup>[6]</sup>、MIL-53 (Fe)、UiO-66<sup>[7]</sup>等; 也可在光动力学治疗、光热治疗等疗法中充当光敏剂等角色, 作为药物的一部分参与治疗。在 MOF 靶向进入肿瘤细胞后, 通过外源性或内源性的刺激, 激发 MOF 释放能损伤肿瘤细胞的物质, 从而达到治疗效果。结构适宜的 MOF 甚至可以实现 2 种方法协同治疗。

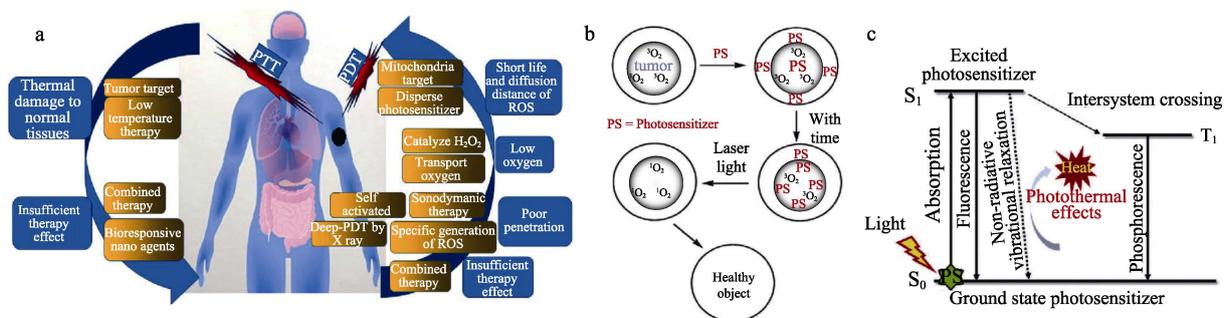


图 1 光疗优缺点示意图 (a)<sup>[9]</sup>; 在 PDT 中单线态氧破坏肿瘤的路线 (b)<sup>[10]</sup>; PTT 工作原理示意图 (c)<sup>[11]</sup>  
Fig. 1 Advantages and disadvantages of phototherapy (a)<sup>[9]</sup>; Route of singlet oxygen disrupting the tumor in PDT (b)<sup>[10]</sup>; Schematic diagram of working principle of PTT (c)<sup>[11]</sup>

卟啉由于其四吡咯大环  $\pi$  共轭体系的结构特点而具有独特的光物理性质。在自然界和生物体中都具有卟啉单元, 这也表明卟啉结构具有良好的生物相容性, 适合作为低毒性材料用药物<sup>[12]</sup>。然而, 卟啉类化合物在生理条件下容易自聚集, 并导致荧光猝灭, 这严重制约了其在生物医学领域的应用。通过构建基于卟啉配体的 MOF, 可使卟啉单元有规律的分散, 分子性质得到很大程度的保留<sup>[13]</sup>, 也能有效避免分子聚集荧光猝灭<sup>[6]</sup>, 不仅能充分发挥卟啉分子的优势, 还可借助大比表面积、多孔结构实现药物载体联合, 以及通过后修饰来附加靶向性等有益的功能。

卟咯、酞菁等是人工合成的化合物, 它们是由 4 个吡咯或异吡咯单元通过亚甲基或偶氮桥偶联而成, 具有与卟啉相似的大环结构和性质, 因此可作为同类化合物进行讨论。相对于卟啉, 酞菁更利于改性及纯化<sup>[14]</sup>; 卟咯<sup>[15-16]</sup>比卟啉对红光的吸收更强、荧光量子产率更高, 但自然界中并不存在, 合成也很困难。“一锅法”促进了合成卟咯的应用研究<sup>[16]</sup>。目前, 卟咯及其配合物<sup>[17-18]</sup>在抗肿瘤领域的应用已

光动疗法 (PDT)<sup>[8]</sup>与光热疗法 (PTT) 是近年兴起的由光激发敏剂产生可控光毒性的治疗方法。如图 1a 所示<sup>[9]</sup>, 2 种疗法各有优劣, 因此常与其他方法协同治疗。PDT 作用机理如图 1b 所示<sup>[10]</sup>, 光敏剂 (PS) 通过传输到达肿瘤细胞处, 在被光激发后, 可产生活性氧 (ROS) 来诱导靶向细胞氧化损伤; PTT 作用机理如图 1c 所示<sup>[11]</sup>, 在光激发后, 光敏剂由基态 ( $S_0$ ) 快速内部转换到最低激发单重态 ( $S_1$ )。  $S_1$  可通过荧光或非辐射弛豫途径衰减回  $S_0$ , 也可能通过系统间交叉转换为三重态, 如  $T_1$ 。光热效应通常是通过非辐射振动弛豫来释放热量, 高温杀伤特定细胞。作为毒性小、无耐药性的治疗方法, 光响应疗法最早用于癌症治疗, 后也在抗菌领域进行了深入研究, 具有广阔的应用前景。

有报道<sup>[19-23]</sup>, 但关于其 MOF 的研究和应用较少。

近年来, 基于卟啉配合合成的 MOF 成为人们关注的热点<sup>[24]</sup>, 其具有非常广阔的应用前景。本文主要对基于卟啉、卟咯、酞菁及其他类似大环结构配体的 MOF (同属于卟啉类化合物, 统称为卟啉基 MOF) 材料的结构进行介绍, 着重讨论其在肿瘤及杀菌光疗领域的研究成果和应用前景。

## 1 卟啉基 MOF 的结构

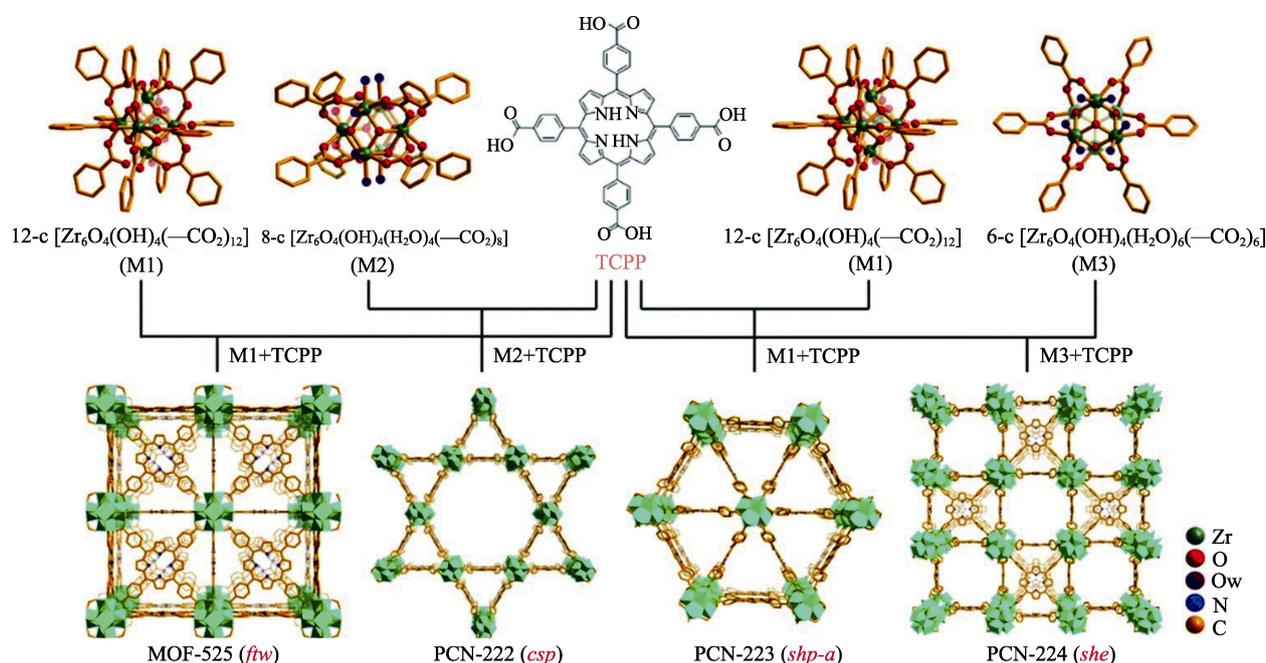
卟啉基 MOF 的结构对光疗性能具有重要的影响, 这种影响可分为 3 个方面: 有机配体、配位金属及拓扑结构。目前的研究是将 3 个方面的影响分开探讨, 如卟啉配体作为光敏剂起作用、金属节点与后修饰官能团起附加作用等, 各方面起到的作用组合起来, 得到了功能多样化的 MOF。

### 1.1 卟啉基 MOF 拓扑结构

拓扑结构受许多因素的影响, 相同的分子及金属可以构建出不同的拓扑结构<sup>[25]</sup>。如图 2 所示, 四羧基苯基卟啉 (TCPP) 与不同结构的  $Zr_6$  团簇 (简

写为 M1、M2 以及 M3 依次组合出 PCN 系列的 PCN-223、PCN-222、PCN-224 的 MOF, 拓扑结构分别为 *shp-a*、*csq* 和 *she*, TCPP 还与 M1 团簇组合出拓扑结构为 *ftw* 的 MOF-525, 说明通过一定的方法可调控 MOF 的拓扑结构, 如在合成 MOF 时通过微量水的加入来调节晶体的成核速度和生长过程, 或通过调节剂竞争配位来影响配体的连接, 实现对 MOF 拓扑的控制<sup>[26-27]</sup>。

拓扑结构与材料性能具有不可忽视的联系<sup>[25]</sup>。拓扑结构为 *ftw*、*csq*、*shp-a* 和 *she* 的卟啉基 MOF (图 2) 是 4 种常见的稳定 Zr 基 MOF, 研究四者的光动性能发现, 不同结构的 MOF 因其孔径和卟啉配体活性位点的不同, 对单线态氧 ( $^1\text{O}_2$ ) 产生的量和光动力抑菌能力也不同<sup>[28]</sup>。MOF 拓扑结构对光疗效果的影响体现在反应位点与反应底物的接触程度上, 适宜的空间结构会使其接触便利、产物扩散快, 最明显的是二维结构在光疗性能上优于三维结构。众多研究者致力于合成二维卟啉基 MOF 结构, 如 QIN 等<sup>[29]</sup>利用离子液体辅助方法合成出二维层状卟啉基 MOF, 通过液体超声使其分层后, 得到的二维纳米片保留了其晶体结构, 且具有出色的 PDT 功效。LUO 等<sup>[30]</sup>也发现, 二维 MOF 纳米片比三维 MOF 在 PDT 方面更具优势, 降维提高了光敏剂和氧相遇的频率, 并促进了  $^1\text{O}_2$  的扩散。



图中 MOF 命名时出现的 c 为 connection 的缩写; Ow 为未与卟啉配体相连的氧原子, 下同

图 2 由 TCPP 连接体和  $\text{Zr}_6$  簇组成的 MOF 具有不同晶体结构<sup>[25]</sup>

Fig. 2 MOF composed of TCPP connectors and  $\text{Zr}_6$  clusters have different crystal structures<sup>[25]</sup>

目前, 虽然已有方法来改变 MOF 的结构, 但要生成特定结构或达到特定性质仍很困难, 可通过选择有机配体以及金属种类来改善 MOF 的性质。

## 1.2 卟啉基 MOF 配体

卟啉类化合物包括卟啉、酞菁、卟咯、细菌叶绿素等, 由于其独特的结构及性质, 已用于构建具有特定功能的卟啉基 MOF, 如表 1 所示。不同化合物的吸光度、吸收波长等参数不同, 如二氢卟吩、卟咯比卟啉分子具有更好的光物理性质, 发展潜力很大; 配体优越的性能会使 MOF 的性能变好, 但其不稳定的结构成为最大的限制, 合成 MOF 的难度较大, 卟啉<sup>[41]</sup>等分子的对称性和稳定性更差, 目前尚未成功构建 MOF。卟啉类配体对构建 MOF 的拓扑结构、比表面以及孔径等影响较大。

目前, 虽然已有方法来改变 MOF 的结构, 但要生成特定结构或达到特定性质仍很困难, 可通过选择有机配体以及金属种类来改善 MOF 的性质。

表 1 卟啉类化合物配体以及构成的 MOFs

Table 1 Porphyrin ligands and corresponding MOFs

配体种类	MOF 名称	金属节点离子	参考文献
	MOF-1992	$\text{Fe}^{2+}$	[31]
	CoPc-Cu MOF	$\text{Cu}^{2+}$	[32]
酞菁	NiPc-Cu MOF	$\text{Cu}^{2+}$	[33]
	NiPc-NiO <sub>4</sub>	$\text{Ni}^{2+}$	[34]
	FePc MOF	$\text{Fe}^{3+}$	[35]
菌叶绿素	DBCC-UiO	$\text{Hf}^{4+}$	[36]
	Zr-TBB	$\text{Zr}^{4+}$	[37]
卟咯	corrole-MOF-1/2	$\text{Zr}^{4+}$	[38]
苯并卟啉	TBP-MOF	$\text{Zr}^{4+}$	[39]
二氢卟吩	DBC-UiO	$\text{Hf}^{4+}$	[40]

注: Pc 为酞菁配体; DBCC、TBB 为菌叶绿素配体; corrole 为卟咯配体; TBP 为苯并卟啉配体; DBC 为二氢卟吩配体; UiO 为 MOF 的系列之一。

目前, 卟咯 MOF 的合成研究很少, 其原因可能是接近于 T 形的卟咯单体分子对称性较差, 结构调控和结晶都比较困难。2019 年, ZHAO 等<sup>[38]</sup>用三羧基苯基卟咯配体 ( $H_3TCPC$ ) 与具有 9 个连接点的  $Zr_6$  团簇成功制备了拓扑结构为 *gfy* 的卟咯基金属有机框架 corrole-MOF-1 和 corrole-MOF-2 (图 3), 在此方向上取得了进展。2022 年, 成功合成出卟咯多孔有机聚合物 (POPs)<sup>[42]</sup>, 为卟咯多孔材料在催化领域的应用作出探索和突破。

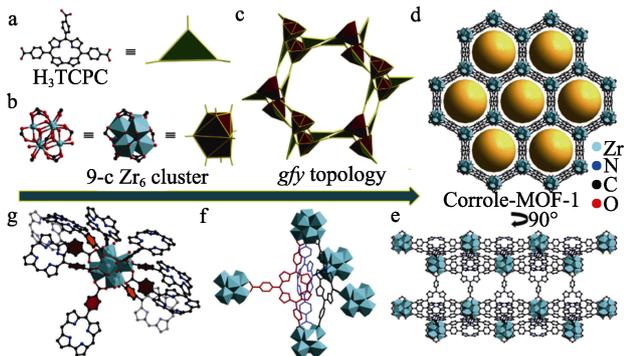


图 3 去无序后的 corrole-MOF-1 晶体结构、结构组分和底层网络拓扑结构<sup>[38]</sup>

Fig. 3 Crystal structure, structural components and underlying network topology of corrole-MOF-1 after removal of disorder<sup>[38]</sup>

此外, XIE 等<sup>[43]</sup>报道了一系列  $\pi$  扩展卟啉衍生物的 MOF, 其  $\pi$  扩展连接配体有利于  $^1O_2$  的生成, 增强了  $O_2$  依赖的光动力治疗, 并实现了近红外  $O_2$  浓度成像。

### 1.3 卟啉基 MOF 金属/金属团簇节点

金属团簇节点作为次级结构单元 (SBU), 对 MOF 材料的结构和性能有重要的影响<sup>[44]</sup>。同一金属作为节点与不同配体构建 MOF 时可形成不同连通性的金属簇<sup>[45]</sup>。如图 4 所示, 稀土元素 Eu 与 3 种相似的配体形成了 BUT 系列的 4 种不同结构的 MOF: 拓扑结构为 *shp* 的 BUT-223、拓扑结构为 *ybx* 的 BUT-224 和 BUT-225 及拓扑结构为 *jr1* 的 BUT-226。

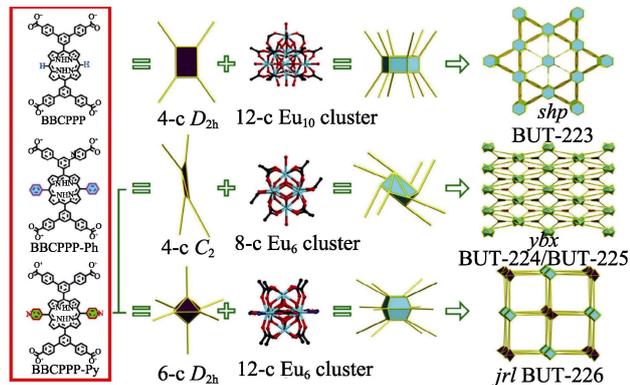


图 4 BUT-223、BUT-224、BUT-225、BUT-226 的晶体结构<sup>[45]</sup>  
Fig. 4 Crystal structures of BUT-223, BUT-224, BUT-225 and BUT-226<sup>[45]</sup>

对于光疗而言, 更值得关注的是金属节点为 MOF 附加的性能。目前普遍认为, MOF 应用在光疗抗癌上时, 是在被吞入癌细胞内再发挥作用。若 MOF 结构本身不稳定, 其在细胞环境下会分解为有机单体和金属离子, 二者分别发挥作用。如卟啉基 MOF 分解得到的卟啉分子可作为光敏剂, 而脱离了框架的金属离子则可发挥其附加作用, 如铁离子、锰离子催化过氧化氢产生氧, 有助于  $^1O_2$  的生成, 改善光动力治疗效果。这种作用形式的 MOF 使几种功能性物质作为一个整体传递到肿瘤处, 起到了类似于药物传递的作用。结构较为稳定的 MOF 则是以整体的方式发挥治疗性能, 如以 Cu 为节点的卟啉基 MOF 纳米片, Cu 的存在使 MOF 具有优异的光热性能与磁共振成像能力<sup>[46]</sup>。MOF 合成后可对节点进行后修饰, 为 MOF 附加靶向性等功能。后修饰对 MOF 的稳定性要求较高。在光疗中, 第 IVB 族的金属 M (M=Zr、Hf 等, 一般形成  $M_6$  团簇) 并不会起到附加作用, 但其作为较硬的“酸”, 能与多种羧酸连接体形成稳定性高的 MOF<sup>[44,47]</sup>, 同时生物相容性好, 因此是研究后修饰时构筑 MOF 的选择。另外, 也可以通过选择不同金属原子掺杂作为金属节点, 以实现特定功能, 如 LI 等<sup>[48]</sup>以钽 (Ta)-Zr 共掺杂作为节点构筑的卟啉基 MOF, 缩小了最高占据分子轨道 (HOMO) 和最低未占分子轨道 (LUMO) 的能级差, 促进能量传递, 在放射动力治疗方面表现出良好的性能; MA 等<sup>[49]</sup>将镝 (Dy) 掺杂 Fe-MOF 中, 在三维泡沫镍 (NF) 上合成出  $n(Dy) : n(Fe)=0.05 : 1$  的  $Dy_{0.05}Fe-MOF/NF$ , 降低了中间体和产物的能垒, 在催化方面具有较好效果。

### 1.4 卟啉基 MOF 复合材料

卟啉基 MOF 可作为纳米级的平台, 通过后修饰等处理, 将具有特定功能的组分引入到 MOF 中, 以设计合成理想的 MOF 复合材料<sup>[50]</sup>, 组分与 MOF 通过化学键或氢键的方式连接。如 ZHENG 等<sup>[51]</sup>使用混合组分, 将具有光活性的氯元素纳入 Hf-UiO-66 原型结构中, 合成了 TCPC-UiO, 改善了材料的光动、光热性能; ZHU 等<sup>[52]</sup>通过后修饰, 将牛血清白蛋白 (BSA)、磺胺类化合物 (SAs) 引入到以 Fe 为节点的卟啉基 MOF 中, 合成出 BSA/SAs-NMOF, 为药物附加了良好的靶向性; ZHANG 等<sup>[53]</sup>将亚硝基硫醇 (SNO) 修饰到以 Zr 为节点的锰卟啉基 MOF 表面上, 合成出双功能抗肿瘤材料 NMOF-SNO, 增强了 PTT 功能, 且附加了 NO 抗肿瘤的效果。

卟啉类配体与金属/金属团簇节点构成了卟啉基 MOF, 反应条件影响其成核, 导致合成的产物具有不同的拓扑结构, 因此相同的原料却可以合成不同的卟啉基 MOF。对 MOF 进行后修饰, 引入

功能基因, 合成的 MOF 复合材料其拓扑结构通常不会发生改变, 而且功能更多元化, 性能更值得期待, 但复杂的结构会减弱其稳定性, 需要更深入的研究。

## 2 卟啉基 MOF 在光辅助治疗领域的应用

### 2.1 光疗抗肿瘤应用

PDT<sup>[54]</sup>、PTT<sup>[55]</sup>是近年来兴起的对免疫系统伤害小, 毒性容易控制的肿瘤治疗手段。

首批临床 PDT 药物 Photofrin<sup>®</sup>和 Foscan<sup>®</sup>均为卟啉衍生物。基于此, 大量的光敏剂开发集中在卟啉、卟啉衍生物及其相应 MOF 的构筑上。

MOF 的光吸收能力、传输靶向性以及肿瘤微环境等因素限制了 MOF 的光疗效果。常用的策略是将 MOF 作为治疗平台, 向其引入可改善性能的金属离子、官能团甚至负载药物。为了清晰地说明组分是如何改善性能的, 可针对形成 MOF 材料的各组分分别进行分析, 讨论其在 MOF 中起到的作用。

#### 2.1.1 不同配位金属或金属节点的卟啉基 MOF 在肿瘤光疗方面的应用

金属能将自身的功能提供给 MOF, 不同金属节点能实现 MOF 功能的多样化, 进一步通过各功能的协同来提高治疗效率。2018 年, ZHAO 等<sup>[56]</sup>制备了基于钆 (Gd) 金属节点的卟啉基 MOF 纳米片 (Gd-TCPP), 整合了用于 PDT 的卟啉和用于磁共振成像 (MRI) 的 Gd, 从而产生肿瘤细胞的 MRI 成像和 PDT 治疗的双重效果, 为双功能 MOF 纳米材料的开发提供了新思路。NI 等<sup>[57]</sup>报道了 Cu 节点卟啉基金属有机框架 Cu-TBP, 其降解产生的铜离子通过催化可实现对肿瘤的化学动力疗法 (CDT) 和 PDT 协同治疗。WAN 等<sup>[58]</sup>用正三价锰盐与卟啉合成了反应性纳米 MOF, MOF 在细胞外呈惰性, 被吸收入细胞后可反应分解, Mn<sup>3+</sup>通过消耗肿瘤细胞的抗氧化剂谷胱甘肽, 调控 PDT 中活性氧 (ROS) 的生成, 还原后的 Mn<sup>2+</sup>可发挥 MRI 效果。

另一方面, 卟啉中心配位金属也会起到重要作用, 如 Mn 和 Fe 作为产氧材料, 不仅可提高肿瘤细胞中的氧和活性氧含量, 增强 PDT 的治疗效果, 同时也有 MRI 效果。2019 年, HE 等<sup>[59]</sup>通过锰卟啉配体和 Zr<sup>4+</sup>制备了纳米材料 PCN-222 (Mn)。采用 Mn 代替了会危害人体的 Gd 来产生成像效果, 同时也改善了肿瘤中不利于光动治疗的缺氧环境。WANG 等<sup>[60]</sup>报道了一种 Zr 为节点的铁卟啉基金属有机骨架 P-MOF, 配位在卟啉环中心的 Fe(III) 均匀分散在体系中, 以单原子催化剂的形式在调节肿瘤低氧微环境方面表现出优异的性能, 其 HOMO-LUMO 间

隙狭窄, 经 Gaussian 软件计算, 带隙能为 1.31 eV。而近红外光如 808 nm 波长光的光子能量为 1.515 eV, 可激发 MOF 诱导非辐射跃迁释放热能, 有利于光热治疗, 而 Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 带隙能高达 2.26 eV, 在近红外波长段难以被激发; 同时, Fe(III) 中心的存在使其能催化氧气的生成, 有利于光动治疗。该 MOF 同时也可进行光声成像 (PAI)。

此类 MOF 选用的多数金属都有催化活性氧生成以改善光动治疗效果的作用, 部分金属具有 MRI 的附加效果。还可通过设计, 充分发挥金属离子的氧化能力, 消耗掉肿瘤细胞所需的物质, 使抗肿瘤效果更好。研究中常用的金属有 Cu、Fe、Mn、镓 (Ga) 等<sup>[46,59]</sup>。

#### 2.1.2 卟啉基 MOF 复合材料的肿瘤光疗应用

MOF 复合材料能改善 MOF 原有的性能或附加新的功能, 其对性能的改善与易实现性使其近年广泛应用在光疗领域中。

光疗肿瘤时, 激发光需要穿透人体到达肿瘤处, 才可使 MOF 获得能量产生光动、光热效果, 因此 MOF 对光的吸收是制约其治疗效果的一大因素。在所有光波中, 近红外光是最易穿透人体的, 人体组织对其吸收弱, 适合应用到光响应疗法中去激发光敏剂和光热剂。近期研究发现, 稀土纳米粒子 NaLnF<sub>4</sub> 与卟啉基 MOF 形成的异质结构纳米颗粒二聚体 (NaLnF<sub>4</sub>@MOF) 在近红外驱动光动力治疗上具有良好的效果<sup>[61]</sup>。如图 5a 所示, 对 NaLnF<sub>4</sub> 纳米颗粒进行处理, 去除表面配体油酸 (OA), 并用配体 3,4-二羟基苯基丙酸修饰, 之后与卟啉基 MOF 的前体——ZrCl<sub>4</sub> 和四羧基苯基卟啉 (H<sub>2</sub>TCPP) 混合, 使 MOF 在 NaLnF<sub>4</sub> 表面生长、成核, 形成二聚体。NaLnF<sub>4</sub> 将穿透力强的近红外光转化为波长较小、能够激发 MOF 的光, 实现能量的良好传递, 是增强 MOF 光动效率的 1 种途径。多巴胺 (DA) 聚合而成的聚多巴胺 (PDA) 是改善光吸收和光热的常用配体, 本身具有吸光能力的 PDA 修饰到 MOF 上后还可与卟啉产生  $\pi$ - $\pi$  跃迁, 加速光生电子的转移, 且增加光吸收, 如 2021 年, HAN 等<sup>[62]</sup>用 PDA 修饰了以 Zr 为节点的卟啉基 MOF, 如图 5b 所示。H<sub>2</sub>TCPP 与金属 Zr 组合为 MOF, PDA 通过氢键与 MOF 连接, 使其具有良好的光动、光热性能; CHEN 等<sup>[63]</sup>在以 Fe 为节点的卟啉基 MOF 上装载了抗肿瘤药物和 PDA, 实现了光动、光热、化疗协同治疗。也有报道利用物质的化学发光代替激光, 避免激光穿透力不足的问题。如 HU 等<sup>[64]</sup>利用鲁米诺反应, 将化学发光物质鲁米诺负载在 MOF 上作为发光供体, 光敏剂卟啉作为受体, 实现了自发光, 显示出治疗深层肿瘤的巨大潜力。

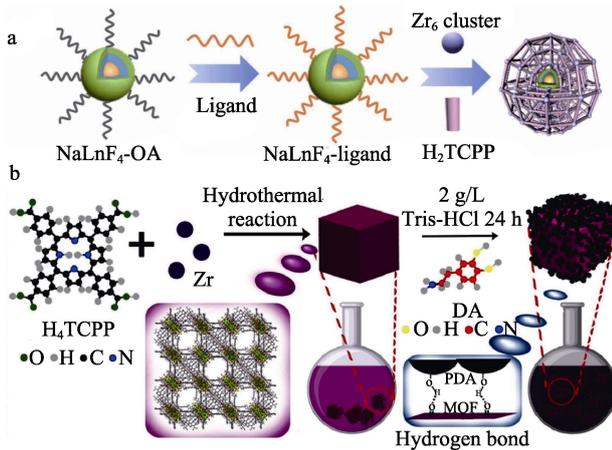


图 5  $\text{NaLnF}_4@MOF$  异质结构合成示意图<sup>[61]</sup> (a); MOF、MOF-PDA 的合成示意图和结构<sup>[62]</sup> (b)

Fig. 5 Schematic diagram of heterostructure synthesis of  $\text{NaLnF}_4@MOF$ <sup>[61]</sup> (a); Schematic diagram of the synthesis process of MOF and MOF-PDA and their structures<sup>[62]</sup> (b)

肿瘤的缺氧微环境<sup>[65]</sup>阻碍了活性氧的产生, 大大影响了卟啉基 MOF 的光动效果。LI 等<sup>[66]</sup>将  $\text{MnO}_2$  吸附在 PCN-224 表面, 催化  $\text{H}_2\text{O}_2$  分解为  $\text{O}_2$ , 有效缓解了肿瘤缺氧; 再通过与壳聚糖交联提高其稳定性, 生成能有效抑制肿瘤的纳米粒子。除了通过金属及其氧化物催化  $\text{H}_2\text{O}_2$  产生  $\text{O}_2$  改善缺氧环境外, 还可利用该条件, 在 MOF 上负载可利用缺氧条件激发的药物来实现化疗协同<sup>[67]</sup>, 如 LIU 等<sup>[68]</sup>设计并制备了以 Hf 为节点的纳米卟啉基 MOF, 以此为平台负载了缺氧环境激发化疗的替拉帕嗪, 并在 Hf 金属节点上通过化学修饰引入 DA 衍生聚乙二醇, 改善体内循环; 实现了光疗化疗协同抗癌。JIA 等<sup>[69]</sup>报道的复杂纳米药物采用了相同的思路, 用金纳米颗粒 (AuNPs) 以及硫代聚乙二醇 (PEG-SH) 修饰 MOF, 通过肿瘤微环境低氧诱导化疗来杀死癌细胞, 显示出在未来的发展潜力。2021 年, SUI 等<sup>[70]</sup>对 ZIF-8 进行热解, 得到 Fe-N 共掺杂碳 (FeNC) 纳米材料, 用聚丙烯酸钠 (PAA) 进行修饰等处理后得到  $\text{FeNC}@PAA$ , 可实现对肿瘤 3 种方式 (PDT、PTT 和 CDT) 的协同治疗, CDT 中产生的  $\text{O}_2$  有望促进 PDT。HU 等<sup>[64]</sup>在纳米级卟啉基 MOF 上负载了含氧的血红蛋白, 以更直接的方式去解决微环境缺氧问题, 实现了自供氧。

靶向性对于药物的传输意义重大, 实现这一目的需要在 MOF 表面进行修饰来加强对靶向细胞的识别; 通常可引入叶酸、透明质酸等具有靶向能力的配体, 甚至直接通过细胞膜包覆来实现。最近, CHEN 等<sup>[71]</sup>以叶酸 (FA) 为偶联骨架, 合成了一种叶酸-纳米级钆-卟啉基 MOF ( $\text{FA-NPMOF}$ ), 其具有双模成像和光动治疗的性质。FA 作为常用的靶向配

体, 与癌细胞表面的糖蛋白特异性结合, 可实现药物靶向运输。BAI 等<sup>[72]</sup>用透明质酸 (HA) 包覆负载了药物的 PCN-224, 用药物提高细胞  $\text{H}_2\text{O}_2$  含量, 改善光动效果, 实现靶向运输、PDT 与 CDT 协同治疗。另一方面, 在药物外包装相应的细胞膜, 可大大增强靶向性。ZHANG 等<sup>[73]</sup>开发了一种复合纳米结构, 以 Zr 为节点的卟啉基 MOF 与  $\text{MnO}_2$  纳米片组成纳米颗粒, 再以癌细胞膜为外壳进行包覆。该杂化纳米结构提高了  $\text{O}_2$  介导的 PDT 效率, 同时表现出较好的 MRI 能力。癌细胞膜用于对肿瘤的靶向, 由膜包覆的纳米颗粒 (CM-MMNPs) 不仅胶体稳定性和生物相容性良好, 还借助癌细胞膜上的识别机制对肿瘤具有特殊的靶向性。2020 年, ZHAO 等<sup>[74]</sup>也采用这一思路, 通过如图 6 所示的路线设计合成出氧化铁负载金属有机框架 ( $\text{FeTCPP}/\text{Fe}_2\text{O}_3$  MOF) 纳米材料, TCPP 与金属节点 Fe 组合成 MOF, 经处理使其呈现二维纳米片结构, 后负载  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , 外面由红细胞膜进行封装, 增加纳米药物在体内的稳定性和存在时间, 最后用目标分子 AS1411 修饰增强靶向性, 实现 MOF 光敏剂在肿瘤区域的高度富集。

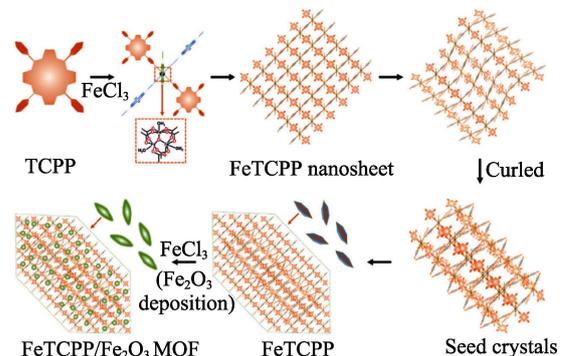


图 6  $\text{FeTCPP}$  和  $\text{FeTCPP}/\text{Fe}_2\text{O}_3$  MOF 纳米材料的形成机理示意图<sup>[74]</sup>

Fig. 6 Schematic diagram of formation mechanism of  $\text{FeTCPP}$  and  $\text{FeTCPP}/\text{Fe}_2\text{O}_3$  MOF nanomaterials<sup>[74]</sup>

2023 年, CHEN 等<sup>[75]</sup>将具有靶向功能的 HA 和一种谷胱甘肽过氧化物酶抑制剂 RSL3 修饰在 Fe 节点卟啉基 MOF 上, 开发了名为 HAFER 的纳米载体, 其可实现载药、靶向和光动治疗多种作用。JI 等<sup>[76]</sup>合成出以 Zr 为节点的 Fe 卟啉金属有机框架 PCN-223, 其既可承载药物, 也负载了有助于 NO 生成的精氨酸, 催化生成 NO, 从而增强抗肿瘤效果。YAO 等<sup>[77]</sup>报道了以 Pd 基卟啉为外壳、Pd 纳米片为内核的复合金属有机多孔材料 Pd@Pd-MOF。其负载了对肿瘤有杀伤力的 CO, 通过第二类近红外光激活, 实现其精确释放, 与光热协同治疗起到了良好的效果, 为癌症治疗提供一种新的策略。

## 2.2 光疗抗菌领域的应用

抗菌在治疗创伤、疾病或进行手术的过程中是不可缺少的 1 个环节。目前, 主要的抗菌方法为使用抗生素, 其在医疗领域的临床应用中做出了极大的贡献, 但也带来了抗生素滥用以及耐药性等问题。因此, 绿色、有效的新型抗菌药物是人们十分需要的, 卟啉基 MOF 在此方面表现出应用潜力<sup>[78]</sup>。

贵金属如金、银、铂等纳米粒子本身就具有杀菌、光热效果, 常负载在 MOF 上以增强抗菌效果, 既可发挥 MOF 多功能纳米平台的优势, 又可限制粒子毒性。GUO 等<sup>[79]</sup>以卟啉基 MOF 为载体, 装载抑菌能力强的 Ag 纳米粒子, 合成出 Ag-Cu-TCPP 复合材料, 其不仅表现出优异的抗菌效果和极低的细胞毒性, 还能有效促进创面愈合。最近, LI 等<sup>[80]</sup>制备了纳米银修饰的二维钴节点卟啉基 MOF 纳米片 (Ag/Co-TCPP NSs), 其实现光动与银离子协同杀菌的高效联合抗菌治疗。

当然, 卟啉基 MOF 除了可作为载体, 其自身借助光动光热效应也表现出抗菌效果。MOF 复合材料仍是研究的重心。2019 年, DENG 等<sup>[81]</sup>合成了以卟啉基 MOF 为核心、外层包覆 MnO<sub>2</sub> 纳米团簇和人血清白蛋白 (HAS) 的多组分纳米平台 (MMNPs), 改善了光敏剂在生物膜的穿透扩散以及不利的缺氧条件, 增强了对细菌生物膜的破坏性。QIU 等<sup>[82]</sup>选择用 CeO<sub>2</sub> 对卟啉基 MOF 进行修饰, 合成出 PCN-224@CeO<sub>2</sub>, CeO<sub>2</sub> 减弱了细菌黏附性, 同时 MOF 通过光动产生活性氧杀伤病菌。2020 年, HAN 等<sup>[83]</sup>在以 Zr 为节点的 PCN-224 配体卟啉环心配位 Cu<sup>2+</sup>, 提高了 MOF 的 ROS 产率和光热效应, 同时研究了 Cu 加入量对性能的影响, 发现 Cu 加入量为 Zr 物质的量的 10% 时, 得到的 Cu<sub>10</sub>MOF 最高效, 通过活性氧和热的协同效应, 有效杀灭了细菌, 加速了伤口愈合。该课题组在 2021 年用 PDA 修饰卟啉基 MOF, 设计合成出 MOF-PDA 杂化材料<sup>[62]</sup>, 增强了卟啉基 MOF 的光疗抗菌性能。MAO 等<sup>[84]</sup>用金属节点 Zr 与 TCPP 合成出 MOF (ZPM), 后负载 Ag, 构成 Zr 为节点的 Ag 掺杂橄榄球形卟啉基金属有机框架 ZPM@Ag (图 7), 当 Ag 添加量为 20 mg 时, 得到的 ZPM@Ag (20) 催化剂对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌具有良好的光疗消毒效果。

CHEN 等<sup>[85]</sup>合成了卟啉基 MOF 与水凝胶的复合材料 UCNPs@ZrMOF-Pt, 可外敷伤口实现抗菌, 促进伤口愈合。其中, 水凝胶可隔绝外界细菌侵入; 上述转换纳米颗粒 (UCNPs) 将接收的近红外光能量传递给 MOF, 产生活性氧, 而负载的 Pt 纳米粒子可催化创口的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 产生充足的 O<sub>2</sub>, 改善光动效

果, 这为提高光动力抗菌效果和促进伤口愈合提供了有效的策略。



图 7 ZPM 和 ZPM@Ag 制备示意图<sup>[84]</sup>

Fig. 7 Schematic diagram of preparation of ZPM and ZPM@Ag<sup>[84]</sup>

## 3 结束语及展望

本文综述了近年来卟啉基 MOF 在材料结构方面的研究及其在抗肿瘤、抗菌方面的应用探索。卟啉基 MOF 光吸收能力强、性能优越, 在光的照射下可以被激发产生光毒性, 杀灭目标细胞, 定向照射可以限制光毒性范围, 实现毒性可控, 使卟啉基 MOF 的光响应治疗在抗肿瘤和抗菌上表现出显著优势。

卟啉基 MOF 的结构与光疗效果有密不可分的关系。卟啉作为光敏剂是光动、光热效应的产生者, 在体系中呈周期性排列, 卟啉类化合物不同的性质使其在构筑卟啉基 MOF 的配体上有更多的选择。选择的金属节点以及卟啉环中心的配位金属能在卟啉光动、光热的基础上作出改善或增加附加作用, 常用的 Fe、Mn 等金属可催化细胞内 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 产生 O<sub>2</sub>, 改善光动效果, 而选用 Ag 等金属则能够附加光热和抗菌效果。除了构筑卟啉基 MOF 这 2 种组分外, 修饰或负载在 MOF 上的一些组分也会对光疗起到重大作用, 如 FA、HA 甚至红细胞膜等为 MOF 附加了靶向性能; PDA 的引入增大了 MOF 的吸光度, 也加强了光热性能; 抗肿瘤药物的负载实现了光疗与化疗的协同治疗。这些修饰手段发挥了 MOF 作为纳米平台的优势, 可进一步实现 MOF 功能的可设计性, 使卟啉基 MOF 的治疗效果显著增强。

要特别关注卟啉基 MOF 发展的多功能协同治疗, 如 PDT、PTT 和 CDT 等治疗方法互补, 可大大提高治疗效果, 许多新型卟啉基 MOF 还同时具有配位金属带来的 MRI 功能。卟啉基 MOF 在光疗领域仍有很大的发展空间, 未来可以重点开展以下的工作:

(1) 卟啉基 MOF 功能多样化对治疗效果会有明显的改善, 未来可以在 MOF 上引入适当的组分以

实现更多的功能,充分发挥其作为纳米平台的作用;

(2) 卟啉家族的卟咯化合物对抗癌也具有杰出的效果。卟咯相对于卟啉分子,对有效波长的吸收能力更强,且更容易代谢,是光敏剂的更优选择,以卟咯作为配体,有望合成出光疗效果更好的 MOF;

(3) 不同金属掺杂会对 MOF 性能造成不同影响,未来可以探索更多种类以及不同比例的金属在 MOF 中起到的作用,使掺杂达到更好的效果。

卟啉基 MOF 在光疗领域的发展也面临着一些挑战。首先,无论是后修饰还是成分负载,都很难确定卟啉基 MOF 上组分引入的数量与结合率,MOF 结构的不稳定性与性能的不确定性让产品标准化的实现变得困难;其次,目前虽然有研究报道 MOF 短期内的毒性,但在长期使用下一些组分的影响还有待研究,因此需要对引入的组分进行合理的选择,在保证治疗效果的情况下,不引入过多的组分,以此保证其稳定性;可选用性能更好的卟啉类配体构筑 MOF 来改善性能。目前,MOF 光疗方法还停留在实验室的基础研究阶段,临床应用还需要更多的研究结果支撑,而更高效、更安全的卟啉基 MOF 也有待进一步开发。

上述的阐述和分析为进一步挖掘卟啉基 MOF 的潜力提供一些有益的思路,将光辅助治疗应用提升到一个新的阶段。

#### 参考文献:

- FENG M G, CHENG M, JI X, *et al.* Finding the optimal CO<sub>2</sub> adsorption material: Prediction of multi-properties of metal-organic frameworks (MOFs) based on DeepFM[J]. *Separation and Purification Technology*, 2022, 302: 122111-122123.
- STERGIANNAKOS T, TYLIANAKIS E, KLONTZAS E, *et al.* Hydrogen storage in novel Li-doped corrole metal-organic frameworks[J]. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2012, 116(15): 8359-8363.
- LIU Z Z, WU Y, WAN S W, *et al.* Preparation of Co/Cu-based Bi-MOFs and the degradation of sulfamethoxazole by activated peracetic acid[J]. *Water Science Technology*, 2023, 87(5): 1202-1213.
- YANG Y, LIU J J, LIANG C, *et al.* Nanoscale metal-organic particles with rapid clearance for magnetic resonance imaging-guided photothermal therapy[J]. *ACS Nano*, 2016, 10(2): 2774-2781.
- ALEMAYEHU A, CONRADIE M M, GHOSH A. Electronic absorption spectra of copper corroles: Unexpected substituent effects in *trans*-meso-A<sub>2</sub>B-triarylcorrole complexes[J]. *Journal of Porphyrins and Phthalocyanines*, 2012, 16(5/6): 695-704.
- WANG Z, SUN Q Q, LIU B, *et al.* Recent advances in porphyrin-based MOFs for cancer therapy and diagnosis therapy[J]. *Coordination Chemistry Reviews*, 2021, 439: 213945-213980.
- WU M X, YANG Y W. Metal-organic framework (MOF)-based drug/cargo delivery and cancer therapy[J]. *Adv Mater*, 2017, 29(23): 1606134-1606154.
- SINGH S, AGGARWAL A, BHUPATHIRAJU N V, *et al.* Glycosylated porphyrins, phthalocyanines, and other porphyrinoids for diagnostics and therapeutics[J]. *Chem Rev*, 2015, 115(18): 10261-10306.
- DENG X Y, SHAO Z W, ZHAO Y L. Solutions to the drawbacks of photothermal and photodynamic cancer therapy[J]. *Adv Sci*, 2021, 8(3): 2002504.
- ETHIRAJAN M, CHEN Y, JOSHI P, *et al.* The role of porphyrin chemistry in tumor imaging and photodynamic therapy[J]. *Chem Soc Rev*, 2011, 40(1): 340-362.
- JUNG H S, VERWILST P, SHARMA A, *et al.* Organic molecule-based photothermal agents: An expanding photothermal therapy universe[J]. *Chem Soc Rev*, 2018, 47(7): 2280-2297.
- HORCAJADA P, GREF R, BAATI T, *et al.* Metal-organic frameworks in biomedicine[J]. *Chem Rev*, 2012, 112(2): 1232-1268.
- PARK J, JIANG Q, FENG D, *et al.* Size-controlled synthesis of porphyrinic metal-organic framework and functionalization for targeted photodynamic therapy[J]. *J Am Chem Soc*, 2016, 138(10): 3518-3525.
- LI M Y, PENG X J. Research progress on the phthalocyanine based targeting photosensitizers in photodynamic therapy[J]. *Acta Chimica Sinica*, 2016, 74(12): 959-968.
- PAOLESSE R. Corrole: The little big porphyrinoid[J]. *Synlett*, 2008, 2008(15): 2215-2230.
- AVIV I, GROSS Z. Corrole-based applications[J]. *Chem Commun*, 2007, 20: 1987-1999.
- GROSS Z, AVIV-HAREL I. Coordination chemistry of corroles with focus on main group elements[J]. *Coordination Chemistry Reviews*, 2011, 255(7/8): 717-736.
- YANG W, YANG G, LI M Y, *et al.* Photodynamic antitumor activity of gallium(III) and phosphorus(V) complexes of trimethoxyl A<sub>2</sub>B triaryl corrole[J]. *Bioorg Chem*, 2022, 129: 106177.
- JIANG X, LIU R X, LIU H Y, *et al.* Corrole-based photodynamic antitumor therapy[J]. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 2019, 66(9): 1090-1099.
- LIU H Y, MAHMOOD M H R, QIU S X, *et al.* Recent developments in manganese corrole chemistry[J]. *Coordination Chemistry Reviews*, 2013, 257(7/8): 1306-1333.
- ORLOWSKI R, GRYKO D, GRYKO D T. Synthesis of corroles and their heteroanalogues[J]. *Chem Rev*, 2017, 117(4): 3102-3137.
- TEO R D, HWANG J Y, TERMINI J, *et al.* Fighting cancer with corroles[J]. *Chem Rev*, 2017, 117(4): 2711-2729.
- GHOSH A. Corrole and squeezed coordination[J]. *Nat Chem*, 2022, 14(12): 1474.
- KUBOVICS M, CARETA O, VALLCORBA O, *et al.* Supercritical CO<sub>2</sub> synthesis of porous metalloporphyrin frameworks: Application in photodynamic therapy[J]. *Chem Mater*, 2023, 35(3): 1080-1093.
- ZHOU J L, LI Y T, WANG L, *et al.* Structural diversity of nanoscale zirconium porphyrin MOFs and their photoactivities and biological performances[J]. *J Mater Chem B*, 2021, 9(37): 7760-7770.
- WANG J H, HU Y Q, WANG X, *et al.* Trace water induced competitive coordination synthesis and functionalization of porphyrinic metal-organic framework nanoparticles for treatment of hypoxic tumors[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2021, 4(9): 7322-7331.
- WANG X, WANG J F, WANG J H, *et al.* Noncovalent self-assembled smart gold(III) porphyrin nanodrug for synergistic chemo-photothermal therapy[J]. *Nano Lett*, 2021, 21(8): 3418-3425.
- LIU Y Y, CHEN L J, ZHAN X, *et al.* Effect of topology on photodynamic sterilization of porphyrinic metal-organic frameworks[J]. *Chemistry*, 2021, 27(39): 10151-10159.
- QIN J H, ZHANG H, SUN P, *et al.* Ionic liquid induced highly dense assembly of porphyrin in MOF nanosheets for photodynamic therapy[J]. *Dalton Trans*, 2020, 49(48): 17772-17778.
- LUO T K, FAN Y J, MAO J M, *et al.* Dimensional reduction enhances photodynamic therapy of metal-organic nanophotosensitizers[J]. *J Am Chem Soc*, 2022, 144(12): 5241-5246.
- MATHEU R, GUTIERREZ-PUEBLA E, MONGE M A, *et al.* Three-dimensional phthalocyanine metal-catecholates for high electrochemical carbon dioxide reduction[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(43): 17081-17085.
- LIU Y X, PENG J Y, ZHUGE W F, *et al.* Phthalocyanine-based two-dimensional conductive metal-organic framework as electrochemical sensor for highly sensitive detection of nifedipine[J]. *Journal of the Electrochemical Society*, 2022, 169(4): 046502-046508.
- ZHUGE W F, LIU Y X, HUANG W, *et al.* Conductive 2D

- phthalocyanine-based metal-organic framework as a photoelectrochemical sensor for *N*-acetyl-L-cysteine detection[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2022, 367: 132028-132036.
- [34] YI J D, SI D H, XIE R, *et al.* Conductive two-dimensional phthalocyanine-based metal-organic framework nanosheets for efficient electroreduction of CO<sub>2</sub>[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, 60(31): 17108-17114.
- [35] PENG J Y, WEI L Y, LIU Y X, *et al.* Novel porous iron phthalocyanine based metal-organic framework electrochemical sensor for sensitive vanillin detection[J]. *RSC Adv*, 2020, 10(60): 36828-36835.
- [36] ZHANG K, YU Z F, MENG X D, *et al.* A bacteriochlorin-based metal-organic framework nanosheet superoxide radical generator for photoacoustic imaging-guided highly efficient photodynamic therapy[J]. *Adv Sci*, 2019, 6(14): 1900530.
- [37] LUO T, NI K, CULBERT A, *et al.* Nanoscale metal-organic frameworks stabilize bacteriochlorins for type I and type II photodynamic therapy[J]. *J Am Chem Soc*, 2020, 142(16): 7334-7339.
- [38] ZHAO Y M, QI S B, NIU Z, *et al.* Robust corrole-based metal-organic frameworks with rare 9-connected Zr/Hf-oxo clusters[J]. *J Am Chem Soc*, 2019, 141(36): 14443-14450.
- [39] ZENG J Y, ZOU M Z, ZHANG M, *et al.* Pi-extended benzoporphyrin-based metal-organic framework for inhibition of tumor metastasis[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(5): 4630-4640.
- [40] LU K D, HE C B, LIN W B. A chlorin-based nanoscale metal-organic framework for photodynamic therapy of colon cancers[J]. *J Am Chem Soc*, 2015, 137(24): 7600-7603.
- [41] LI C J, LI Q Z, SHAO J W, *et al.* Expanded N-confused phlorin: A platform for a multiply fused polycyclic ring system *via* oxidation within the macrocycle[J]. *J Am Chem Soc*, 2020, 142(40): 17195-17205.
- [42] LEI H T, ZHANG Q X, LIANG Z Z, *et al.* Metal-corrole-based porous organic polymers for electrocatalytic oxygen reduction and evolution reactions[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2022, 61(24): e202201104.
- [43] XIE B R, YU Y, LIU X H, *et al.* A near infrared ratiometric platform based pi-extended porphyrin metal-organic framework for O<sub>2</sub> imaging and cancer therapy[J]. *Biomaterials*, 2021, 272: 120782.
- [44] YANG C Y, ZHANG Z Z, ZHAO W S, *et al.* Modulating the node topology of metal-organic frameworks for boosting catalytic aniline oxidation[J]. *Scientia Sinica Chimica*, 2022, 52(9): 1712-1721.
- [45] WU W, XIE Y, LV X L, *et al.* Expanding the structural topologies of rare-earth porphyrinic metal-organic frameworks through ligand modulation[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(4): 5357-5364.
- [46] LI B, WANG X Y, CHEN L, *et al.* Ultrathin Cu-TCPP MOF nanosheets: A new theranostic nanoplatform with magnetic resonance/near-infrared thermal imaging for synergistic phototherapy of cancers[J]. *Theranostics*, 2018, 8(15): 4086-4096.
- [47] LIU T F, VERMEULEN N A, HOWARTH A J, *et al.* Adding to the arsenal of zirconium-based metal-organic frameworks: The topology as a platform for solvent-assisted metal incorporation[J]. *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2016, 2016(27): 4349-4352.
- [48] LI T, GAO M Q, WU Z F, *et al.* Tantalum-zirconium Co-doped metal-organic frameworks sequentially sensitize radio-radiodynamic-immunotherapy for metastatic osteosarcoma[J]. *Adv Sci*, 2023, 10(10): e2206779.
- [49] MA Y, MU G M, MIAO Y J, *et al.* Hydrangea flower-like nanostructure of dysprosium-doped Fe-MOF for highly efficient oxygen evolution reaction[J]. *Rare Metals*, 2021, 41(3): 844-850.
- [50] ZHANG H, YIN X B. Mixed-ligand metal-organic frameworks for all-in-one theranostics with controlled drug delivery and enhanced photodynamic therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2022, 14: 26528-26535.
- [51] ZHENG X H, WANG L, LIU M, *et al.* Nanoscale mixed component metal organic frameworks with photosensitizer spatial-arrangement-dependent photochemistry for multimodal-imaging-guided photothermal therapy[J]. *Chemistry of Materials*, 2018, 30(19): 6867-6876.
- [52] ZHU W, LIU Y, YANG Z, *et al.* Albumin/sulfonamide stabilized iron porphyrin metal organic framework nanocomposites: Targeting tumor hypoxia by carbonic anhydrase IX inhibition and T<sub>1</sub>-T<sub>2</sub> dual mode MRI guided photodynamic/photothermal therapy[J]. *J Mater Chem B*, 2018, 6(2): 265-276.
- [53] ZHANG H, TIAN X T, SHANG Y, *et al.* Theranostic Mn-porphyrin metal organic frameworks for magnetic resonance imaging-guided nitric oxide and photothermal synergistic therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(34): 28390-28398.
- [54] YIN X Z, AI F J, HAN L B. Recent development of MOF based photothermal agent for tumor ablation[J]. *Front Chem*, 2022, 10: 841316.
- [55] SONG X J, CHEN Q, LIU Z. Recent advances in the development of organic photothermal nano-agents[J]. *Nano Research*, 2014, 8(2): 340-354.
- [56] ZHAO Y W, KUANG Y, LIU M, *et al.* Synthesis of metal organic framework nanosheets with high relaxation rate and singlet oxygen yield[J]. *Chemistry of Materials*, 2018, 30(21): 7511-7520.
- [57] NI K Y, AUNG T, LI S Y, *et al.* Nanoscale metal-organic framework mediates radical therapy to enhance cancer immunotherapy[J]. *Chem*, 2019, 5(7): 1892-1913.
- [58] WAN S S, CHENG Q, ZENG X, *et al.* A Mn(III)-sealed metal-organic framework nanosystem for redox-unlocked tumor theranostics[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(6): 6561-6571.
- [59] HE M E, CHEN Y N, TAO C, *et al.* Mn-porphyrin-based metal-organic framework with high longitudinal relaxivity for magnetic resonance imaging guidance and oxygen self-supplementing photodynamic therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(45): 41946-41956.
- [60] WANG L, QU X Z, ZHAO Y X, *et al.* Exploiting single atom iron centers in a porphyrin-like MOF for efficient cancer phototherapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(38): 35228-35237.
- [61] WANG Q X, YANG Y F, YANG X F, *et al.* Upconverted/downshifted NaLnF<sub>4</sub> and metal-organic framework heterostructures boosting NIR- II imaging-guided photodynamic immunotherapy toward tumors[J]. *Nano Today*, 2022, 43: 101439-101449.
- [62] HAN D L, LI Y, LIU X M, *et al.* Phototherapy-strengthened photocatalytic activity of polydopamine-modified metal-organic frameworks for rapid therapy of bacteria-infected wounds[J]. *Journal of Materials Science & Technology*, 2021, 62: 83-95.
- [63] CHEN Z, SUN Y, WANG J, *et al.* Dual-responsive triple-synergistic Fe-MOF for tumor theranostics[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(10): 9003-9013.
- [64] HU L, XIONG C, ZOU J J, *et al.* Engineered MOF-enzyme nanocomposites for tumor microenvironment-activated photodynamic therapy with self-luminescence and oxygen self-supply[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(21): 25369-25381.
- [65] QIN C D, REN Z G, TANG Z Y. The role of hypoxic microenvironment in the progress of tumor[J]. *Tumor*, 2016, 36(1): 96-102.
- [66] LI Y F, WANG J, LI H R, *et al.* MnO<sub>2</sub> decorated metal-organic framework-based hydrogel relieving tumor hypoxia for enhanced photodynamic therapy[J]. *Macromol Rapid Commun*, 2023, 44(19): e2300268.
- [67] LI T S, CHEN L, FU X, *et al.* Iron single-atom nanocatalysts in response to tumor microenvironment for highly efficient chemodynamic therapy[J]. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 2022, 112: 210-217.
- [68] LIU M, WANG L, ZHENG X H, *et al.* Hypoxia-triggered nanoscale metal-organic frameworks for enhanced anticancer activity[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(29): 24638-24647.
- [69] JIA X, GAO Y, NI J L, *et al.* A hybrid metal-organic framework nanomedicine-mediated photodynamic therapy and hypoxia-activated cancer chemotherapy[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, 629: 379-390.
- [70] SUI C X, TAN R, CHEN Y W, *et al.* MOFs-derived Fe-N codoped carbon nanoparticles as O<sub>2</sub> evolving reactor and ROS generator for CDT/PDT/PTT synergistic treatment of tumors[J]. *Bioconjug Chem*, 2021, 32(2): 318-327.
- [71] CHEN Y, LIU W, SHANG Y, *et al.* Folic acid-nanoscale gadolinium-porphyrin metal-organic frameworks: Fluorescence and magnetic resonance dual-modality imaging and photodynamic therapy in hepatocellular carcinoma[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 57-74.