

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

ZYGZEA

中国医药工业杂志

Chinese Journal of Pharmaceuticals

● 中国中文核心期刊

● 中国生物医学核心期刊

● 中国期刊方阵入选期刊

● 中国科技核心期刊

● 中国科学引文数据库来源期刊

● 中国药学会系列期刊

本期导读：

罗沙司他的合成研究进展

张其伟，周嘉第，陈永健，李坚军

非甾体抗炎药上市外用剂型概况及新载体研究进展

林国锁，罗华菲



微信号：cjph-cjph



主 办

上海医药工业研究院

中国药学会

中国化学制药工业协会

11

2019年11月

第50卷

Vol.50 No.11

ISSN 1001-8255

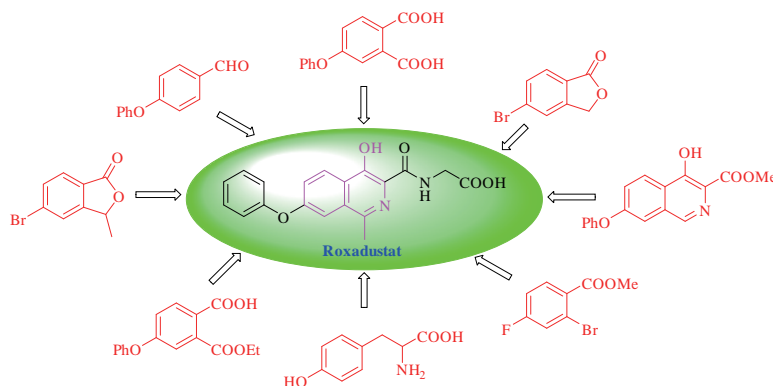


9 771001 825190

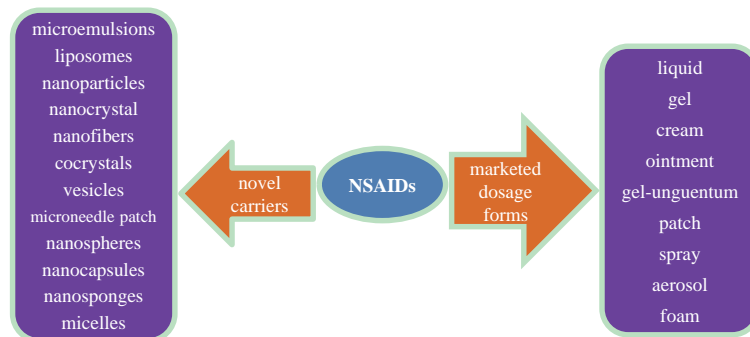
1.1>

· 专论与综述 (Perspectives & Review) ·

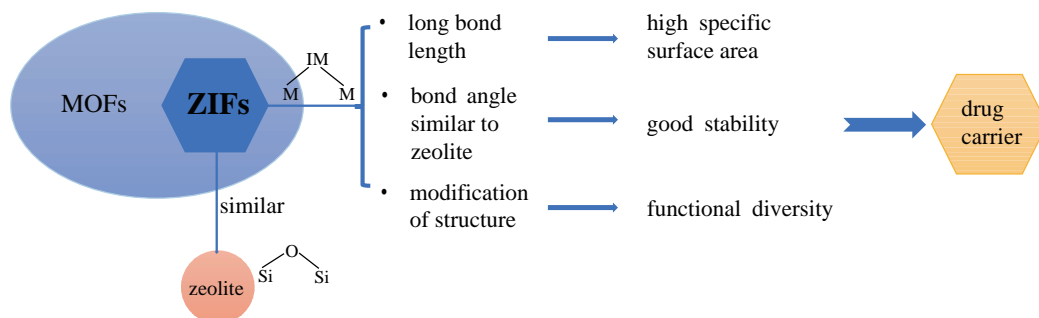
- 1237** 罗沙司他的合成研究进展.....张其伟, 周嘉第, 陈永健, 李坚军*
Progress in the Synthesis of Roxadustat.....ZHANG Q W, ZHOU J D, CHEN Y J, LI J J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.001



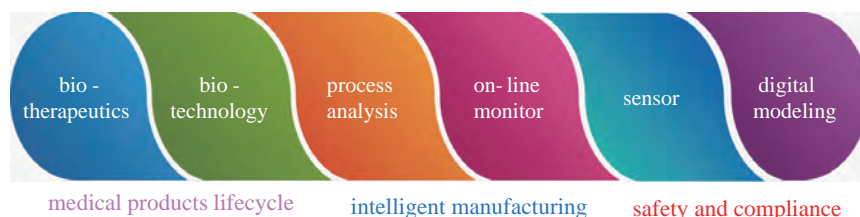
- 1246** 非甾体抗炎药上市外用剂型概况及新载体研究进展·····林国钊, 罗华菲*
Progress of Approval Topical Dosage Forms of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs and
Their Novel Carriers·····LIN G B, LUO H F*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.002



- 1256** 类沸石咪唑酯骨架 (ZIFs) 及其复合物在药物递送系统中的应用.....赵悦竹, 张薇薇, 付庆辉, 杨亚妮, 何 军*
Application of Zeolitic Imidazolate Frameworks (ZIFs) and Their Complexes in Drug Delivery Systems.....ZHAO Y Z, ZHANG W W, FU Q H, YANG Y N, HE J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.003

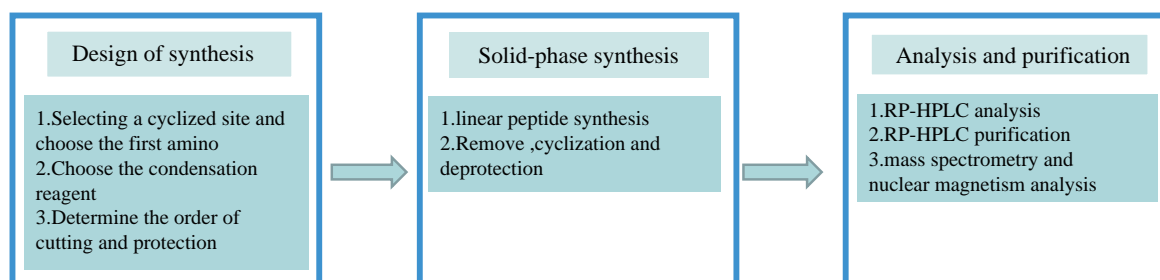


- 1262** 信息技术在生物制药工业中的应用.....董正龙, 曹 萌*
Application of Information Technology in Biopharmaceutical Industry.....DONG Z L, CAO M*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.004



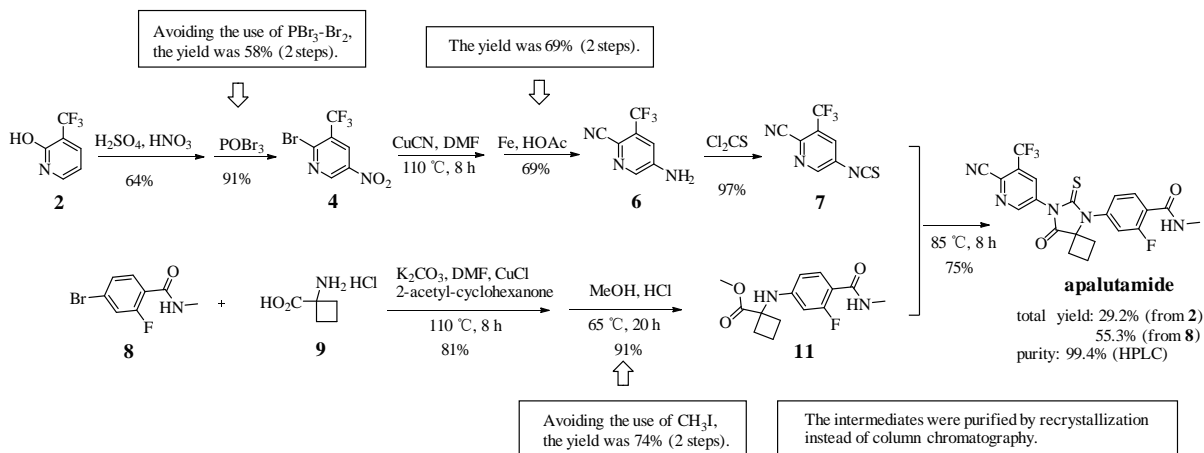
· 研究论文(Paper) ·

- 1268** 抗肿瘤环八肽 Reniochalistatin E 的固相合成....刘泰容, 莫金秋, 李长兵, 姜 和, 廖洪利*
Solid-phase Synthesis of Antitumor Cyclic Octapeptide Reniochalistatin E.....
.....LIU T R, MO J Q, LI C B, JIANG H, LIAO H L*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.005

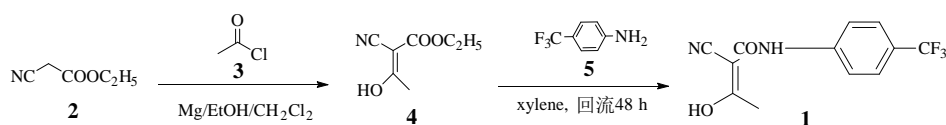


This process technology has several advantages such as cheap material and high yield in the industrial production.

- 1273** 阿帕鲁胺的合成方法改进.....林 楠, 马骥驰, 范松华
Improved Synthesis of Apalutamide.....LIN N, MA J C, FAN S H
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.006



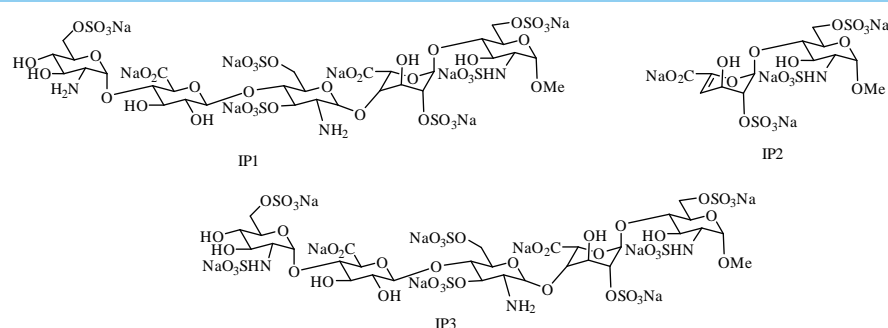
- 1278** 特立氟胺的新合成方法.....邱 月
A New Method for the Synthesis of Teriflunomide.....QIU Y
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.007



A new synthetic route of trifluoromide was reported, and the total yield was 63.9%.

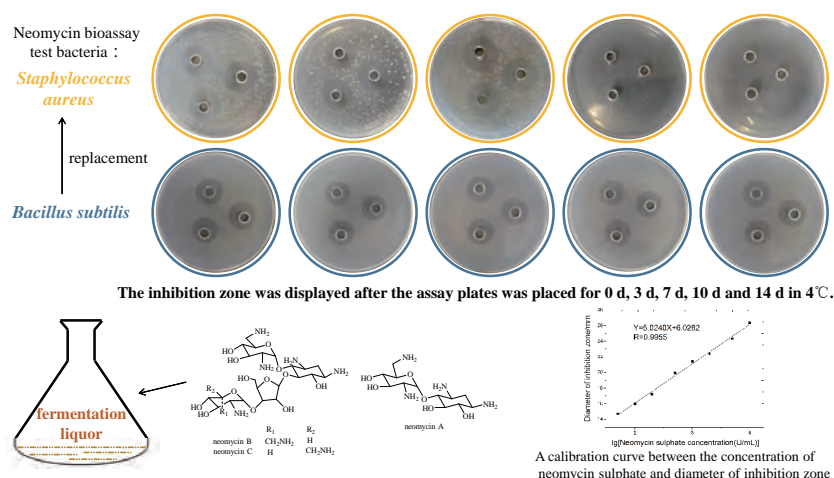
It provided a better choice for industrial production.

- 1280** 磺达肝癸钠注射液有关物质的合成.....干 浩, 徐珊珊, 周喜泽, 李振重
 Synthesis of the Related Substances of Fondaparinux Sodium Injection.....
GAN H, XU S S, ZHOU X Z, LI Z Z
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.008

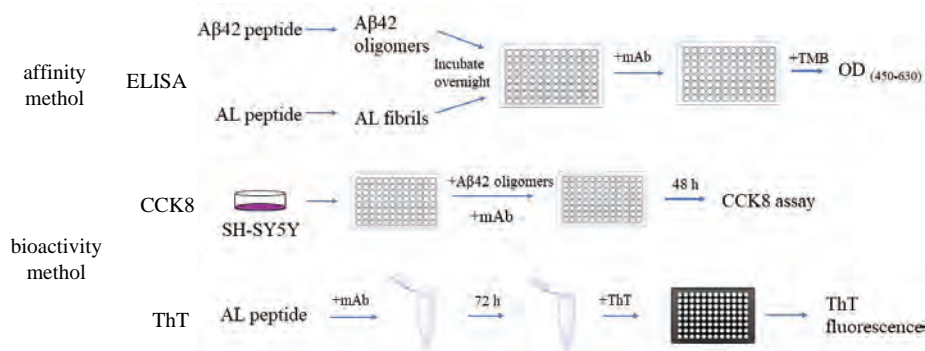


Chemical Structures of the Related Substances of Fondaparinux Sodium

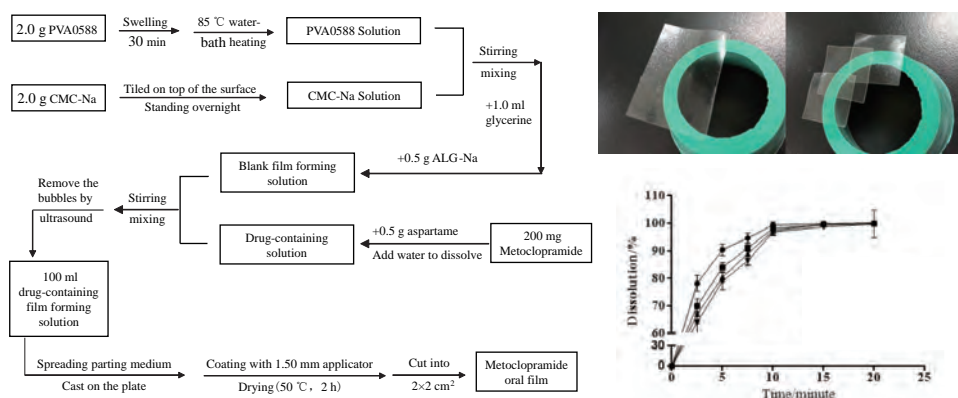
- 1285** 新霉素微生物检定法的改进.....张 晶, 岳 荣, 关 莹, 程绍国, 张会图*
 Improved Microbial Assay of Neomycin.....
ZHANG J, YUE R, GUAN Y, CHENG S G, ZHANG H T*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.009



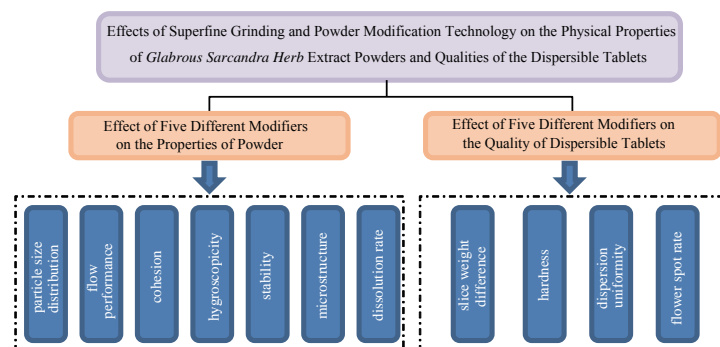
- 1290** 抗 A β 和 AL 双抗原的单克隆抗体亲和力与活性检测方法的建立.....
白婧怡, 边延林, 马步勇, 张宝红, 朱建伟*
 Establishment of Affinity and Bioactivity Analysis Methods for Monoclonal Antibody Targeting A β and AL.....
BAI J Y, BIAN Y L, MA B Y, ZHANG B H, ZHU J W*
 DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.010



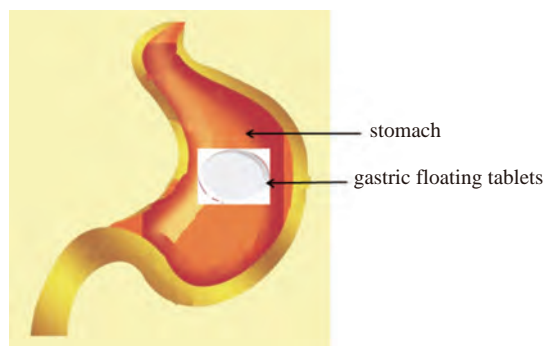
- 1296** 甲氧氯普胺口腔速溶膜剂的制备与体外评价···尚 悦, 赵 炯, 李昊天, 周建平*, 丁 杨
Preparation and *in vitro* Evaluation of Metoclopramide Oral Fast Dissolving Films·····
·····SHANG Y, ZHAO J, LI H T, ZHOU J P*, DING Y
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.011



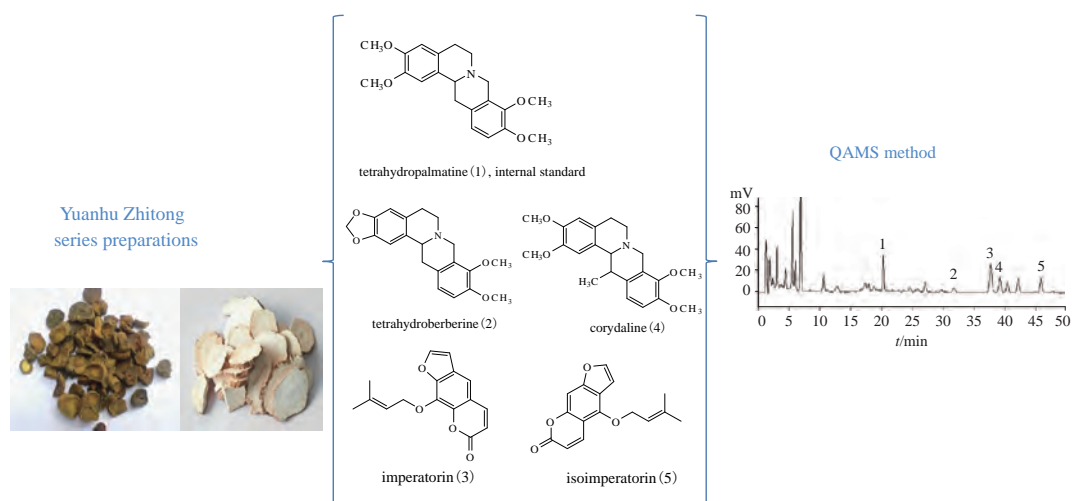
- 1304** 超微粉碎粉体改性技术对肿节风浸膏粉物性及其分散片质量的影响·····李 菁, 钟 钰, 胡鹏翼*, 戴德雄, 杨 明
Effects of Ultrafine Grinding and Powder Modification Technology on the Physical Properties of
Glabrous Sarcandra Herb Extract Powders and Qualities of the Dispersible Tablets·····
·····LI J, ZHONG Y, HU P Y*, DAI D X, YANG M
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.012



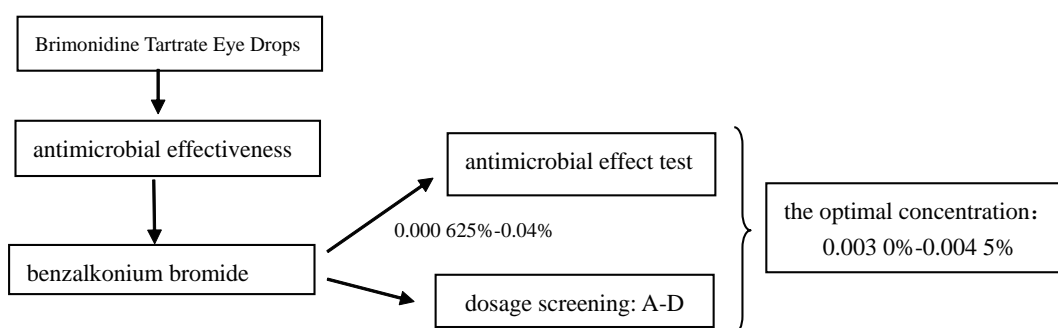
- 1312** 桦褐孔菌三萜胃滞留片的研制·····李 鑫, 陈 旭, 李钰璐, 汤茗瑞, 王柳婷
Preparation of Gastric Floating Tablets Loaded with Triterpenoids from *Inonotus obliquus*
·····LI X, CHEN X, LI Y L, TANG M R, WANG L T
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.013



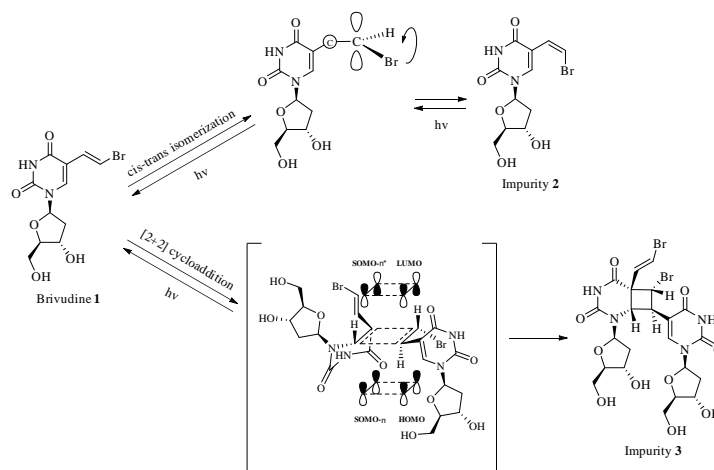
- 1318** 一测多评法测定元胡止痛系列制剂中5种成分的含量·····刘瑞洁, 张雪, 叶晓霞, 乐健*
Simultaneous Determination of Five Components in *Yuanhu Zhitong* Series Preparations by QAMS
·····LIU R J, ZHANG X, YE X X, LE J*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.014



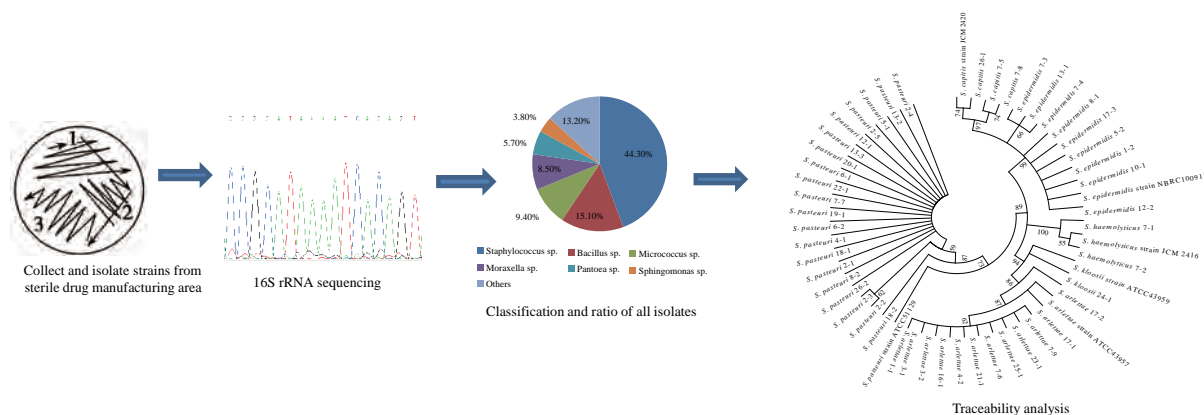
- 1324** 酒石酸溴莫尼定滴眼液抑菌剂苯扎溴铵剂量筛选研究·····李伟栋, 苑艳飞, 王维欣, 王兰兰
Dosage Screening of Benzalkonium Bromide in Brimonidine Tartrate Eye Drops·····
·····LI W D, YUAN Y F, WANG W X, WANG L L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.015



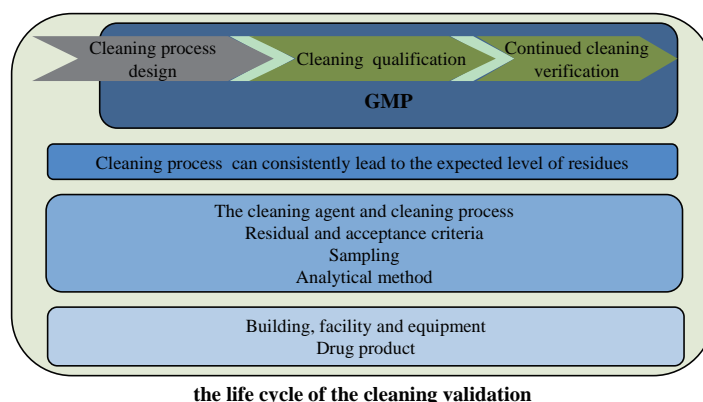
- 1329** 溴夫定光降解杂质的结构鉴定与机理分析·····吴旭锋, 钱秀萍*, 刘涓
Structure Identification and Mechanism Analysis of Photodegradation Impurities from Brivudine
·····WU X F, QIAN X P*, LIU L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.016



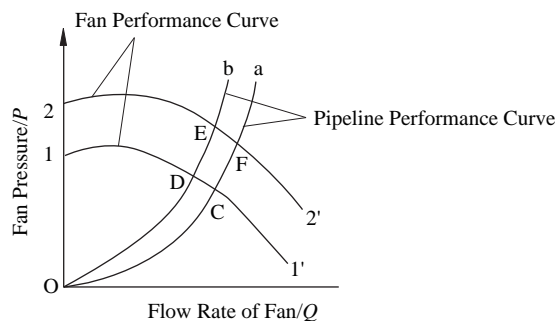
- 1335** 无菌药品生产洁净车间环境菌鉴定与溯源分析.....刘卫德, 刘绪平*, 熊 骏, 李彦霖, 章 瑛
Identification and Traceability Analysis of Environmental Bacteria in Clean Room of Sterile Drug Manufacturing.....LIU W D, LIU X P*, XIONG J, LI Y L, ZHANG Y
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.017



- 1341** 药品生产中清洁验证的生命周期探讨.....翟铁伟
Comment to the Life Cycle of Cleaning Validation.....ZHAI T W
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.018



- 1348** 抖袋过程对流化床稳定运行影响的研究与分析.....马少栋, 孙 健, 方 策, 吴国桥
Research and Analysis on Effect of Shaking Bag System on Stable Operation of Fluid BedMA S D, SUN J, FANG C, WU G Q
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.019



- 1352** 无菌药品包装完整性研究.....封二飞
Research of Sterile Products Packaging Integrity.....FENG E F
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.020

- 1358** 关于推动互联网+药品监管的思考.....袁 林
Perspective on Facilitating Internet + Drug Post-marketing Regulation.....YUAN L
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.021

- 1361** 欧盟地区生物类似药可互换性政策与管理实践研究.....
.....里扎·阿德列提别克, 蒋 蓉, 邵 蓉*
Interchangeability Policy and Management Practice of Biosimilars in the EU.....
.....LIZHA A, JIANG R, SHAO R*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.022

- 1367** 我国体外诊断试剂产业发展现状、问题及对策.....徐芳萍, 黄慧媛, 褚淑贞*
Development Status and Problems of IVD Reagent Industry in China.....
.....XU F P, HUANG H Y, CHU S Z*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.023

- 1374** 2019 年上半年我国医药工业经济运行情况分析.....郭 文, 钟一鸣, 周 斌*
Economic Operation of Chinese Pharmaceutical Industry from January to June 2019.....
.....GUO W, ZHONG Y M, ZHOU B*
DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.024

中国医药工业杂志

ZHONGGUO YIYAO GONGYE ZAZHI

(月刊, 1970年11月创刊)

2019年第50卷 第11期 11月10日出版

版权所有



Monthly (Founded in 1970)

Vol.50 No.11 November 10, 2019

©All Rights Reserved

主 管	上海医药工业研究院	Director	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry
主 办	上海医药工业研究院 中国药学会 中国化学制药工业协会	Sponsor	Shanghai Institute of Pharmaceutical Industry Chinese Pharmaceutical Association China Pharmaceutical Industry Association
协 办	浙江海正集团有限公司 上海数图健康医药科技有限公司 山东罗欣药业集团股份有限公司 楚天科技股份有限公司 鲁南制药集团股份有限公司 广东东阳光药业有限公司	Assist Sponsor	Zhejiang Hisun Group Co., Ltd. China Pharmadl (Shanghai) Co., Ltd. Shandong Luoxin Pharmaceutical Group Stock Co., Ltd. Truking Technology Limited Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. Sunshine Lake Pharma Co., Ltd., HEC Pharma Group
总 编 辑	周伟澄	Managing Editor	ZHOU Weicheng
副 总 编 辑	黄志红, 刘玲玲	Associate Managing Editor	HUANG Zhihong, LIU Lingling
责 任 编 辑	刘玲玲	Executive Editor	LIU Lingling
出 版 单 位	《中国医药工业杂志》编辑部	Editor by	Editorial Board of <i>Chinese Journal of Pharmaceuticals</i>
编 辑 部 地 址	上海市北京西路1320号 (200040)	Address for Foreign Subscriber	1320 Beijing Road (W), Shanghai 200040, China
电 话	021-62793151	Tel	0 086-21-62793151
传 真	021-62473200	Fax	0 086-21-62473200
电 子 邮 件	cjph@pharmadl.com	E-mail	cjph@pharmadl.com
网 址	www.cjph.com.cn www.pharmadl.com	Web Site	http://www.cjph.com.cn http://www.pharmadl.com
广告发行联系			
电 话	021-62126987, 62473200	Tel	021-62126987, 62473200
传 真	021-62473200	Fax	021-62473200
电 子 邮 件	ouyy@pharmadl.com	E-mail	ouyy@pharmadl.com
印 刷	上海欧阳印刷厂有限公司	Printed by	Shanghai Ouyang Printing Co., Ltd.
发 行 范 围	公开发行		
国 内 发 行	上海市报刊发行局	Domestic Distributed by	Local Post Office
国 外 发 行	中国国际图书贸易集团有限公司 (北京399信箱, 100044)	Abroad Distributed by	China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing 100044, China)
国 内 订 阅	全国各地邮政局		

* 通信联系人; 如为第一作者则不加“*”号。征稿简则刊登于当年第1期 *To whom correspondence should be addressed

[期刊基本参数] CN 31-1243/R *1970*m*A4*146*zh*P*20.00* *24*2019-11

2019年版权归《中国医药工业杂志》编辑部所有, 除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表本刊编委会的观点。

ISSN 1001-8255

CN 31-1243/R

国内邮发代号 4-205

国外邮发代号 M6070

CODEN: ZYGZEA

国内定价: 每册 20.00 元



微信号: cjph-cjph



微博: weibo.com/cjph

类沸石咪唑酯骨架(ZIFs)及其复合物在药物递送系统中的应用

赵悦竹, 张薇薇, 付庆辉, 杨亚妮, 何 军*

(中国医药工业研究总院药物制剂国家工程研究中心, 上海 201203)

摘要: 金属有机骨架材料(metal organic frameworks, MOFs)是一类无机化合物;类沸石咪唑酯骨架结构材料(zeolitic imidazolate frameworks, ZIFs)作为其亚簇,具有孔径大、稳定性好、比表面积大、生物相容性好等优点。ZIFs的特殊结构性质使其具有作为药物载体的潜力,如可装载抗肿瘤药物达到肿瘤部位并响应微环境特点进行释药等。本文综述了ZIFs及其复合物在药物递送方面,特别是抗肿瘤药方面的应用原理及其前景。

关键词: 金属有机骨架材料;类沸石咪唑酯骨架结构材料;类沸石咪唑酯骨架结构材料复合物;药物递送系统;抗肿瘤药

中图分类号: R944.9; TH145.1 文献标志码: A 文章编号: 1001-8255(2019)11-1256-06

DOI: 10.16522/j.cnki.cjph.2019.11.003

Application of Zeolitic Imidazolate Frameworks (ZIFs) and Their Complexes in Drug Delivery Systems

ZHAO Yuezhu, ZHANG Weiwei, FU Qinghui, YANG Yani, HE Jun*

(National Pharmaceutical Engineering and Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 201203)

ABSTRACT: Metal organic frameworks (MOFs) are a class of inorganic compounds, and zeolitic imidazolate frameworks (ZIFs) as sub-clusters of MOFs have the advantages of large pore size, good stability, high specific surface area, and good biocompatibility. These special properties make ZIFs and their complexes to be the potential drug carriers, which can encapsulate and deliver anti-tumor drugs to tumor sites and triggered release in response to acidic environment. This paper focuses on the application and prospect of ZIFs and their complexes in antitumor therapy.

Key Words: metal organic framework; zeolitic imidazolate framework; zeolitic imidazolate framework complex; drug delivery system; antitumor drug

金属有机骨架材料(metal organic frameworks, MOFs)是由无机金属离子和有机配体,通过共价键或离子-共价键自组装络合形成的新型多孔晶体材料,具有周期性网络结构^[1]。有机金属可以是无毒的铁、锌、钙、镁等,有机配体可以是咪唑类、胺类、吡啶、酚类、磷酸酯、聚羧酸等。MOFs材料具有比表面积大、多孔性、表面可修饰等特性^[2],

在诸多领域(如气体的吸附与分离^[3]、催化^[4]、光学^[5]、药学^[2])都有重要的应用价值,成为了许多学者研究的热点材料。其缺点是水稳定性差,甚至有些MOFs材料在潮湿的环境下能发生水解。

沸石是1种具有刚性结构的无机材料,是以硅氧四面体(SiO₄)和铝氧四面体(AlO₄)为基本结构单元,通过共用氧桥相互连接形成的具有规整孔道和笼形结构的晶体。因其有适当的比表面积和较高的水稳定性,在化学生产中广泛应用。但其结构坚硬、孔隙小和不易通过自组装修饰改变表面功能,从而限制了它在许多方面的应用。

类沸石咪唑酯骨架结构材料(zeolitic imidazolate frameworks, ZIFs)作为MOFs的亚簇,

收稿日期: 2019-03-28

作者简介: 赵悦竹(1994—),女,硕士研究生,专业方向:新型注射给药系统。

通信联系人: 何 军(1976—),男,研究员,博士生导师,从事新型注射给药系统产业化关键技术研究。

Tel: 021-65448684

E-mail: chinaynhe@163.com

具有有序的多孔结构,是由 Zn、Co 等二价金属离子来取代传统沸石分子筛中的硅元素和铝元素,咪唑、咪唑酯来取代沸石分子筛中的桥氧,通过咪唑环上的 N 原子相连而成的 1 种具有沸石拓扑结构的材料^[6-8]。

在过去的 10 年里,研究的有机和无机的药物递送系统有很多:有机材料如氨基酸、蛋白质、核酸等^[9-10],由于其生物相容性和生物降解性等优点引起了科学家的关注;而无机化合物由于拥有可控的粒径和形状、能与不同分子结合、生物相容性和易功能化等不同的性质^[11],最近也有广泛的应用。尽管有机和无机递药系统已经被应用很长时间,但仍存在很多问题,如载药量小、药物释放存在突释或缺少靶向性、细胞相容性差等,所以找到一个合适的途径来解决这些问题很重要,探索新的载体也成为新的研究方向。ZIFs 骨架材料由于其独特的结构特征可以较好地解决以上问题。尽管已经有很多关于 ZIFs 的合成和化学方面应用的报道^[12],但其作为药物递送系统的研究综述还是很少,所以本文主要介绍 ZIFs 以及其复合材料在药学中的应用,尤其是在抗肿瘤药物递送方面的应用。

1 ZIFs 骨架材料的结构特点

ZIFs 骨架结构中的咪唑酯是具有共轭性质的刚性五元环,相间的 N 原子可以与金属离子 (Zn、Co) 配位,形成 M-IM-M 键^[13],其键角接近于 145° ,如图 1,与大多数无机沸石结构中的 Si-O-Si 的键角相接近,所以其结构类似于传统的沸石分子筛。与其他有机材料相比,ZIFs 骨架材料结构具有较好的湿热稳定性以及化学稳定性^[1]。

ZIFs 材料中 M-IM-M 单元的键长比传统沸石结构中的 Si-O-Si 或 Si-O-Al 单元的键长长,所以其骨架结构中的孔径一般大于传统的沸石骨架结构,比表面积也相对较大,为提高载药量提供了良好的结构基础。

ZIFs 材料不仅具有无机沸石高稳定性的特征,还可以通过改变金属离子与有机配体的种类、修饰配体等方式得到不同的结构,从而获得不同的功能。并且在热稳定性和化学稳定性方面,ZIFs 材料也比 MOFs 材料有了很大的提升,所以 ZIFs 材料有潜力

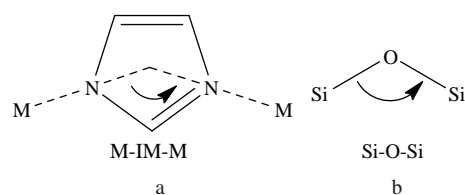


图 1 MOFs 中金属-咪唑-金属 (a) 和沸石 (b) 的键角
Fig.1 Bridging Angles in Metal Imidazoles (a) and Zeolites (b)

成为一类优良的载体。

2 ZIFs 骨架材料的分类及合成方法

根据应用方式的不同,ZIFs 材料可分为两大类,一类是 ZIFs 材料直接作为载体,通过结构中的空隙包裹药物或材料,发挥其递送药物的作用。材料的结构特性决定了其性能和应用。由于 ZIFs 结构具有高度的微孔性和卓越的热化学稳定性,在气体、染料的选择性吸附和分离、蛋白质的封装等方面有较好的应用前景^[14-16]。由于 ZIFs 结构的多样性,在生物成像和传感等方面也有了新的应用^[17]。将荧光、磁性等特性引入 ZIFs 骨架中,可以实现其功能化,也为其带来了更多的应用可能^[18]。ZIFs 的合成方法有很多,例如常温搅拌法、胶体化学合成法、溶剂热反应法、微波反应法、声化学法、机械化学法、干胶法和微流体法等^[19-21]。

第二类是 ZIFs 与其他材料结合形成复合材料,多以 ZIFs 材料为壳,纳米级或微米级的粒子为核,核壳通过化学或者物理作用结合在一起形成纳米粒子。复合材料由于结构更加多样、应用的领域更加多变、材料更加丰富,所以引起了各个领域的广泛关注^[14,22-23]。ZIFs 复合物常见的合成方法有原位生长法、表面修饰法和模板法等^[24]。

3 ZIFs 骨架材料在药物递送系统中的应用

新药开发过程艰难、花费多,大多数药物有不良反应严重、吸收差、溶解度低、剂量大、难控制等缺点。ZIFs 骨架材料能自组装载入药物,并且有较大的载药量和较好的生物相容性,有潜力成为优良的载体^[25]。因 ZIFs 骨架材料能在不同 pH 环境下发生变化,通过酸敏感的特性而发挥在肿瘤部位特异性释药的作用,所以 ZIFs 骨架材料主要应用于抗肿瘤药物的递送。

3.1 ZIFs 骨架材料在抗肿瘤药物递送中的应用

近 10 年来, 恶性肿瘤由于难以治愈、死亡率较高, 已经对人类的健康和生命产生了严重的威胁。化学疗法是除手术之外治疗恶性肿瘤的主要方法, 但普通化学治疗药物通常在肿瘤组织中的浓度低, 且毒性高、不良反应严重, 所以基于减轻不良反应、提高药效的目的, 抗肿瘤药物的靶向递送已成为科学研究的重点。

3.1.1 ZIFs 骨架材料 pH 敏感的原理

以 ZIF-8 为代表来阐述在酸性条件下释药的原理, 其他 ZIFs 材料的 pH 敏感性原理与之相同。由于肿瘤细胞生长过快、供氧不足等原因, 常通过糖酵解提供能量, 但同时会产生大量乳酸; 由于肿瘤血管异常, 不能及时清除过量的乳酸, 导致肿瘤微环境的 pH 5.7 ~ 7.2, 低于正常组织 (pH 7.4)^[26], 因此理想的药物递送系统应在此低 pH 条件下释放药物分子。ZIF-8 骨架材料在不同 pH 条件下的扫描电镜分析结果显示, 其骨架结构在中性环境下是稳定的, 在酸性环境下会因金属离子和配体之间配位键的断裂而分解, 使得药物在酸性环境有机会释放^[27]。所以 ZIFs 骨架材料的 pH 敏感性及其特异性释药的原理为: 在 pH 7.4 环境中, 骨架完整, 只有少数药物游离出来; 在 pH 5 环境中, 骨架溶解, 结构破坏, 使药物从 ZIF 骨架中释放出来^[28]。

其次, ZIFs 骨架材料还可以通过与其他功能化材料形成复合物达到抗肿瘤的作用。例如与光热疗法 (PTT) 结合, 光热疗法是指通过吸收光 [通常为近红外 (NIR) 光] 产生的热量杀死目标细胞, ZIFs 材料与光转化成热量的物质形成复合物, 能够起到协同作用, 达到抗肿瘤作用^[29]。此外, ZIFs 骨架材料可以与磁性材料复合, 从而达到协同抗肿瘤作用。

3.1.2 ZIFs 骨架材料在抗肿瘤药物递送中的应用

ZIF-8 作为代表, 是首个被发现有载药功能的 ZIFs 材料, 对抗肿瘤药物氟尿嘧啶、多柔比星 (DOX) 等的包载能力较强, 并且酸性环境中能触发药物释放, 有良好的 pH 敏感性^[30], 载药纳米粒的粒径大小还可以影响肿瘤细胞的摄取效率, 继而调节细胞毒性的大小^[31]。Hoop 等研究了 ZIF-8 对

代表身体不同部位 (肾脏、皮肤、乳房、血液、骨骼和结缔组织) 的不同细胞的生物相容性^[32]。结果表明, ZIF-8 在 30 $\mu\text{g/ml}$ 的阈值范围内没有明显的细胞毒性; 当载体浓度超过 30 $\mu\text{g/ml}$, 释放的锌离子对线粒体中活性氧的产生有影响, 这种不利影响导致细胞周期停滞在 G2/M 阶段, 产生不可逆的 DNA 损伤, 最终启动细胞凋亡程序, 产生细胞毒性。所以, ZIF-8 有载药的潜能, 并且有良好的生物相容性和安全性, 适用于作为抗肿瘤药的载体。

Adhikari 等合成了 2 种 ZIF 材料 ZIF-7 和 ZIF-8, 成功包裹了正电荷药物 DOX, 并研究这 2 种 ZIF 材料的载药和在外界刺激如 pH 的改变和与仿人体内环境接触的情况下药物释放的情况^[33]。结果表明 ZIF-8 比 ZIF-7 更易受到外界刺激的影响而释放药物。所以可以通过使用不同种类的 ZIFs 材料来控制药物的释放速度, 达到理想的释放效果。

董鸿等采用超声搅拌的方式合成了 ZIF-90^[34], 该材料对抗肿瘤药物氟尿嘧啶的负载量最高可达 1.245 g/g, 比 ZIF-8 的载药量 (660 mg/g) 高; 药物缓释时间长达 15 h, 酸性环境中药物释放率达到 95% 以上, 生物相容性好^[35]。对不同 pH 值下药物载体的稳定性进行研究, 结果表明药物载体可在接近肿瘤细胞生长的酸性环境中通过骨架坍塌的方式快速释放药物, 从而起到在肿瘤部位特异性释放药物的作用。释药曲线显示, ZIF-8 在酸性环境下起始阶段的药物释放速率较大, 并没有起到缓释效果, 药物短期内在生物体内的大量蓄积会造成对生物体的伤害; 中性环境下 30 h 时 ZIF-8 的释药率超过 80%。而 ZIF-90 在酸性环境下释药慢于 ZIF-8, 不会使药物在短期内大量蓄积, 中性环境释药率小于 40%, 提示 ZIF-90 载体可以起到一定的缓释效果。Zhang 等在 ZIF-90 材料表面通过共价键结合 DOX, 并将氟尿嘧啶装载入其结构中^[36]。结果显示, ZIF-90 载体具有酸敏感释药作用, DOX 与氟尿嘧啶联合用药可减少耐药性。

3.1.3 ZIFs 复合物在抗肿瘤药物递送中的应用

Zheng 等合成了核壳结构纳米粒 (ZnO-DOX@ZIF-8, 见图 2)^[37], 由介孔 ZnO 为核、ZIF-8 为壳, 核作为药物的贮库来装载抗肿瘤药 DOX, 壳用来

阻止装载的药物在生理环境下过早释放。这种具有壳核结构的纳米粒有良好的分散性、稳定性和 pH 敏感释放药物的性能。

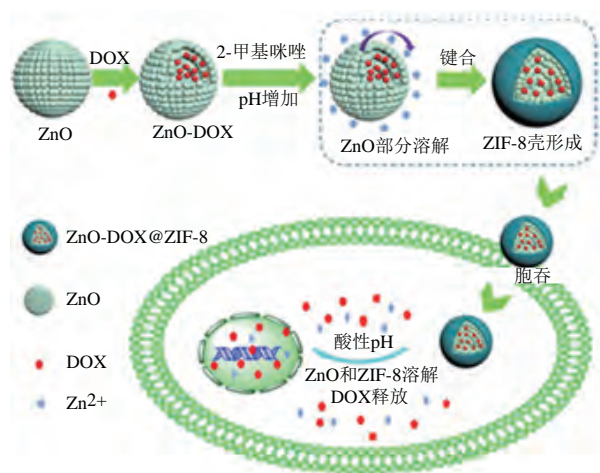


图2 ZnO-DOX@ZIF-8的制备及 pH 响应性释药治疗恶性肿瘤机制的示意图^[37]

Fig.2 Schematic Illustration for the Construction of ZnO-DOX@ZIF-8 and Its pH-Responsive Drug Release Mechanism for Cancer Therapy^[37]

王晓丹等采用溶剂热法合成了磁性 Fe_3O_4 纳米粒子，并以此合成了具有 pH 响应性及壳核结构的磁性 ZIF-8 复合物载体纳米粒^[38]。该纳米粒具有较高的磁含量，符合磁性纳米载体的生物医用要求，并具有明显的 pH 响应性。在纳米粒中载入对肿瘤细胞具有杀伤作用的植酸（肌醇六磷酸，PA），得到的 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-8@PA$ 纳米粒具有一定的抗肿瘤作用。并通过四甲基偶氮唑盐（MTT）法对人骨肉瘤细胞（MG-63）进行了体外试验，结果证明 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-8@PA$ 纳米粒与抗肿瘤药物 DOX 之间有协同作用，能提高抗肿瘤效果。

Yang 等采用一步法包裹吲哚菁绿（ICG）合成了 ICG@ZIF-8 纳米粒^[39]，该纳米粒在近红外区域具有吸收带，并具有良好的光热转换效率。此外，ICG@ZIF-8 纳米粒中嵌入的 ICG 分子可在 808 nm 激光照射下解离并释放到溶液中，表明所制备的 ICG@ZIF-8 纳米粒也可用作光学成像探针来追踪纳米粒的降解行为。并且体内和体外研究表明，在载入疏水性化疗药 DOX 后，ICG@ZIF-8-DOX 纳米

粒显示出对肿瘤协同的化学和光热治疗作用。所以，ZIFs 骨架材料也可以与其他光热功能单元形成复合物，如石墨烯^[40]、Pd-Cu 合金^[41]、普鲁士蓝（PB）^[42]，进一步控制药物释放，并且协同药物的化疗及 NIR 的光热作用，用于恶性肿瘤的治疗。

3.2 ZIFs 骨架材料及其复合物在其他药物递送系统中的应用

ZIFs 骨架材料不仅在抗肿瘤药物递送领域中有广泛的应用，在其他药物中也有应用，如抗炎、抗菌药物^[43]。唐祝兴等采用水热法（是指一种在密封的压力容器中，以水作为溶剂，使粉体经历溶解和再结晶过程而制备材料的方法）制备 Fe_3O_4 磁球，然后用 ZIF-8 修饰 Fe_3O_4 磁球得到 $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-8$ 核壳结构的复合材料，并作为药物载体负载抗菌药四环素，同时考察了影响其载药能力的影响因素^[44]。结果表明， $\text{Fe}_3\text{O}_4@ZIF-8$ 作为药物载体，通过外加磁场对其进行靶向治疗有较好的应用前景。高金龙等采用室温搅拌法制备了金属有机骨架材料 ZIF-8 来装载苯扎氯铵^[45]，所得载体的载药量高，体外释放试验表明其具有较好的缓释功能。Guo 等合成了 $\text{Ag}@ZIF-8$ 核壳异质结构纳米线^[46]，通过调整 Ag 纳米线的量，可以调整 ZIF-8 壳厚度在 30 ~ 100 nm 范围内。银作为稀有金属有抗菌的作用，纳米线在纳米结构中也有较好的应用。但因为银纳米线不稳定，易聚集，限制了其抗菌活性。研究表明制备的 $\text{Ag}@ZIF-8$ 核壳异质结构纳米线有抗枯草芽孢杆菌和大肠埃希菌 BL21 的活性，将 ZIF-8 作为壳包裹银纳米线，可获得较大的比表面积，提高了稳定性和抗菌活性。赵丽君合成了一系列抗菌效果较好的不同金属掺杂的 ZIFs 骨架材料配合物，通过 MTT 细胞毒性试验表明这些材料的细胞毒性增加不明显，具有较好的细胞相容性^[47]。

4 ZIFs 在药学研究中的发展前景

ZIFs 作为 MOFs 亚簇，具有孔径大、稳定性好、比表面积大、生物相容性好等优点，并且其结构特征有作为药物载体的潜力，能够装载抗肿瘤药物达到肿瘤部位进行环境响应性释放等作用。尽管 ZIFs 骨架材料及其复合物在药学中的应用优势显著，但在临床应用中仍存在诸多挑战。相比其他纳米载体

的应用现状, ZIFs 作为药物载体发展仍处于起步阶段, 还需要进一步优化研究。例如, 如何防止 ZIFs 在体液中的聚集、代谢, 以及其作为金属骨架代谢后产生的金属离子对人体的影响等问题需要进一步探究, 还需要全面研究 ZIFs 的药代动力学和药效学。虽然在临床应用之前需要改进的地方有许多, 但是 ZIFs 及其复合物作为 1 种新型纳米载体已显示出巨大的前景, 在未来的研究中不仅要开发重点放在抗肿瘤药物上面, 也要应用于其他药物。对于这类杂化材料的合成与功能开发以及在药学领域中的应用, 仍然是未来研究工作中的一项挑战, 但相信其在未来一定有广阔的应用空间。

参考文献:

- [1] 石 琪. 沸石咪唑酯骨架材料的合成与性能研究[D]. 太原: 太原理工大学博士学位论文, 2012.
- [2] 白欣玉, 董玉晶, 林 瀚, 等. 金属有机骨架的特点及其载药方面的应用[J]. 黑龙江医药, 2014, **27**(5): 1029-1031.
- [3] 王子玥. 金属—有机骨架材料数据库的建立及其气体分离性能的计算研究[D]. 北京: 北京化工大学硕士学位论文, 2017.
- [4] HAMID S B A, SCHLÖGL R. The impact of nanoscience in heterogeneous catalysis [J]. *Cheminform*, 2003, **299**(5613): 1688-1691.
- [5] WANG F, LIU X. Upconversion multicolor fine-tuning: visible to near-infrared emission from lanthanide-doped NaYF₄ nanoparticles [J]. *J Am Chem Soc*, 2008, **130**(17): 5642-5643.
- [6] HUANG X C, LIN Y Y, ZHANG J P, *et al.* Ligand-directed strategy for zeolite-type metal-organic frameworks: zinc(II) imidazoles with unusual zeolitic topologies [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2006, **45**(10): 1557-1559.
- [7] LIAO Y T, DUTTA S, CHIEN C H, *et al.* Synthesis of mixed-ligand zeolitic imidazolate framework (ZIF-8-90) for CO₂ adsorption [J]. *J Inorg Organomet Polym Mater*, 2015, **25**(2): 251-258.
- [8] 张宝幸. 类沸石咪唑骨架ZIF-8复合材料的研究进展[J]. 精细石油化工, 2018, **35**(2): 75-82.
- [9] CRESPO L, SANCLIMENS G, PONS M, *et al.* Peptide and amide bond-containing dendrimers [J]. *Chem Rev*, 2005, **105**(5): 1663-1665.
- [10] 刘思汝, 李林鲜, 吴国球. 新型阳离子核酸载体的细胞转染效率研究[J]. 安徽医学, 2014, **35**(12): 1633-1635.
- [11] CHEN J, WANG D, XI J, *et al.* Immuno gold nanocages with tailored optical properties for targeted photothermal destruction of cancer cells [J]. *Nano Letters*, 2007, **7**(5): 1318-1322.
- [12] TITI H M, MARRETT J M, DAYAKER G, *et al.* Hypergolic zeolitic imidazolate frameworks (ZIFs) as next-generation solid fuels: Unlocking the latent energetic behavior of ZI [J]. *Sci Adv*, 2019, **5**(4): eaav9044.
- [13] PARK K S, NI Z, CÔTÉ A P, *et al.* Exceptional chemical and thermal stability of zeolitic imidazolate frameworks [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, **103**(27): 10186-10191.
- [14] ABDI J, MAHMOODI N M, VOSSOUGH M, *et al.* Synthesis of magnetic metal-organic framework nanocomposite (ZIF-8@SiO₂@MnFe₂O₄) as a novel adsorbent for selective dye removal from multicomponent systems [J]. *Microp Mesop Mater*, 2019, **273**: 177-188.
- [15] GENG Z, SONG Q, YU B, *et al.* Using ZIF-8 as stationary phase for capillary electrophoresis separation of proteins [J]. *Talanta*, 2018, **188**: 493-498.
- [16] TADEPALLI S, YIM J, CAO S, *et al.* Metal-organic framework encapsulation for the preservation and photothermal enhancement of enzyme activity [J]. *Small*, 2018, **14**(7): doi: 10. 1002/sml. 201702382.
- [17] HOU C, ZHAO D, WANG Y, *et al.* Preparation of magnetic Fe₃O₄/PPy@ZIF-8 nanocomposite for glucose oxidase immobilization and used as glucose electrochemical biosensor [J]. *J Electroanal Chem*, 2018, **822**: 50-56.
- [18] 何梦妮. Fe₃O₄@C@ZIF-8纳米粒子作为pH响应性的多功能药物载体在癌症治疗方面的应用研究[D]. 南京: 中国科学技术大学硕士学位论文, 2016.
- [19] 毛晓妍, 王玉新, 汪翰阳, 等. 沸石咪唑酯骨架(ZIFs)的制备及性能研究进展[J]. 当代化工, 2018, **47**(8): 1698-1701.
- [20] 王天龙, 张 燕, 王新红, 等. 类沸石咪唑酯骨架材料(ZIFs)的研究进展[J]. 化工进展, 2015, **34**(11): 3959-3964.
- [21] LEE Y R, JANG M S, CHO H Y, *et al.* ZIF-8: A comparison of synthesis methods [J]. *Chem Eng J*, 2015, **271**: 276-280.
- [22] ZHANG T, ZHANG X, YAN X, *et al.* Synthesis of Fe₃O₄@ZIF-8 magnetic core-shell microspheres and their potential application in a capillary microreactor [J]. *Chem Eng J*, 2013, **228**: 398-404.

- [23] HU M, LOU H, YAN X, *et al.* In-situ fabrication of ZIF-8 decorated layered double oxides for adsorption and photocatalytic degradation of methylene blue [J]. *Microp Mesop Mater*, 2018, **271**: 68-72.
- [24] 何 柳. ZIF-8模板法合成纳米粒子及其性能研究[D]. 长春: 东北师范大学硕士学位论文, 2015.
- [25] ZHENG M, LIU S, GUAN X G, *et al.* One-step synthesis of nanoscale zeolitic imidazolate frameworks with high curcumin loading for treatment of cervical cancer [J]. *ACS Appl Mater Interf*, 2015, **7**(40): 22181-22187.
- [26] WEBB B A, CHIMENTI M, JACOBSON M P, *et al.* Dysregulated pH: a perfect storm for cancer progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, **11**(9): 671-677.
- [27] SUN C Y, QIN C, WANG X L, *et al.* Zeolitic Imidazolate framework-8 as efficient pH-sensitive drug delivery vehicle [J]. *Dalton Trans*, 2012, **41**(23): 6906-6909.
- [28] CHEN B, YANG Z, ZHU Y, *et al.* Zeolitic imidazolate framework materials: recent progress in synthesis and applications [J]. *J Mater Chem A*, 2014, **2**(40): 16811-16831.
- [29] CARRILLO-CARRIÓN C, MARTÍNEZ R, NAVARRO POUPARD M F, *et al.* Aqueous stable gold nanostar/ZIF-8 nanocomposites for light-triggered release of active cargo inside living cells [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2019, **58**(21): 7078-7082.
- [30] VASCONCELOS I B, DA SILVA T G, MILITÃO G C G, *et al.* Cytotoxicity and slow release of the anti-cancer drug doxorubicin from ZIF-8 [J]. *RSC Adv*, 2012, **2**(25): 9437-9442.
- [31] DUAN D B, LIU H, XU M X, *et al.* Size-controlled synthesis of drug loaded zeolitic imidazolate framework in aqueous solution and size impact on their cancer theranostics in vivo [J]. *ACS Appl Mater Interf*, 2018, **10**(49): DOI: 10. 1021/acsami. 8b17660.
- [32] HOOP M, WALDE C F, RICCÒ R, *et al.* Biocompatibility characteristics of the metal organic framework ZIF-8 for therapeutical applications [J]. *Appl Mater Today*, 2018, **11**: 13-21.
- [33] ADHIKARI C, DAS A, CHAKRABORTY A. Zeolitic imidazole framework (ZIF) nanospheres for easy encapsulation and controlled release of an anticancer drug doxorubicin under different external stimuli: a way toward smart drug delivery system [J]. *Mol Pharm*, 2015, **12**(9): 3158-3166.
- [34] 董 鸿, 孙晓君, 张 欣, 等. 纳米金属有机骨架ZIF-90的制备及载药性能研究[J]. 材料导报, 2018, **32**(2): 189-192.
- [35] JONES C G, STAVILA V, CONROY M A, *et al.* Versatile synthesis and fluorescent labeling of ZIF-90 nanoparticles for biomedical applications [J]. *ACS Appl Mater Interf*, 2016, **8**(12): 7623-7630.
- [36] ZHANG F M, DONG H, ZHANG X, *et al.* Postsynthetic modification of ZIF-90 for potential targeted codelivery of two anticancer drugs [J]. *ACS Appl Mater Interf*, 2017, **9**(32): 27332-27337.
- [37] ZHENG C, WANG Y, PHUA F, *et al.* ZnO-DOX@ZIF-8 core-shell nanoparticles for pH-responsive drug delivery [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2017, **3**(10): 2223-2229.
- [38] 王晓丹, 徐丹丹, 吕维忠, 等. 抗癌载药体系 Fe_3O_4 @ZIF-8@PA的合成及药物释放[J]. 高等学校化学学报, 2017, **38**(11): 1927-1934.
- [39] YANG C, XU J, YANG D, *et al.* ICG@ZIF-8: One-step encapsulation of indocyanine green in ZIF-8 and use as a therapeutic nanoplatform [J]. *Chin Chem Lett*, 2018, **29**(9): 1421-1424.
- [40] 姚先先, 马可欣, 朱钰方. ZIF-8/石墨烯复合纳米颗粒的制备及药物控释协同光热作用研究[C]. 中国化学会摘要集. 中国化学会学术年会-第六分会: 金属有机框架化学. 南京: 中国化学会, 2016.
- [41] 邹 振. 基于多孔纳米材料的刺激响应性药物载体构建及其性能研究[D]. 长沙: 湖南大学博士学位论文, 2016.
- [42] 汪冬冬. 金属有机框架杂化纳米材料在纳米医学中的应用研究[D]. 南京: 中国药科大学博士学位论文, 2018.
- [43] SOLTANI B, NABIPOUR H, NASAB N A. Efficient storage of gentamicin in nanoscale zeolitic imidazolate framework-8 nanocarrier for pH-responsive drug release [J]. *J Inorg Organomet Polym Mater*, 2018, **28**(3): 1090-1097.
- [44] 唐祝兴, 赵 鑫, 田 颖, 等. 金属有机骨架材料 Fe_3O_4 @ZIF-8作为药物载体的研究[J]. 精细化工, 2018, **35**(5): 758-763.
- [45] 高金龙, 贾云婷, 谷 娜, 等. ZIF-8的制备及其作为杀菌药物载体的研究[J]. 分子科学学报, 2018, **34**(4): 324-330.
- [46] GUO Y F, FANG W J, FU J R, *et al.* Facile synthesis of Ag@ZIF-8 core-shell heterostructure nanowires for improved antibacterial activities [J]. *Appl Surf Sci*, 2018, **435**: 149-155.
- [47] 赵丽君. 过渡金属掺杂的纳米沸石咪唑酯骨架材料的合成与生物活性[D]. 新乡: 河南师范大学硕士学位论文, 2017.