



金属有机框架纳米酶的研究进展*

陈思怡^{1,3)} 陈 垦²⁾ 由天辉¹⁾ 孙端平^{3)**}

(¹⁾ 广东药科大学护理学院, 广州 510310; (²⁾ 广东药科大学整合药学院, 广州 510006; (³⁾ 广东药科大学新药研发中心, 广州 510006)

摘要 纳米酶作为一种具有类酶活性的纳米材料, 与天然酶相比, 具有制备过程简单、受外界环境干扰小、对酸碱和温度具有较好的耐受性等优点. 金属有机框架 (metal-organic frameworks, MOFs), 即多孔配位聚合物, 具有结构多样性、高比表面积、孔隙率可控等独特性质. 因有序框架的保护以及结构可调控的性质, 基于 MOFs 构建的纳米酶受到研究人员的广泛关注. 本文综述不同类型 MOFs 基的纳米酶, 主要从原始 MOFs、化学修饰的 MOFs、MOFs 基复合材料和 MOFs 衍生物等四大方面进行论述; 随后, 对 4 种类型 MOFs 基纳米酶的构建特点和生化分析应用进行归纳和比较; 最后对其当前面临的挑战和未来的发展趋势进行讨论.

关键词 金属有机框架, 纳米酶, 复合材料, 生化分析

中图分类号 O627, R318.08, O69, Q814.2

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0282

天然酶, 作为生物体内一类具有高催化活性的大分子蛋白质, 在生物体的生命过程中起着至关重要的作用. 然而, 天然酶的提纯难度大、生产成本高、稳定性差和回收困难等缺点阻碍了其在工业生产、农业等各方面的广泛应用^[1-2]. 为了弥补天然酶的缺陷, 开发催化活性高、稳定性强和结构多样性的人工酶具有重要的意义. 纳米科技的发展为设计具有类酶特性的功能纳米材料开辟了无可比拟的优势和广阔的研究领域, 引起了科研工作者对其在生物医学分析、成像、医学、环境保护等方面进行基础研究和实际应用的兴趣^[3-6].

金属有机框架 (metal-organic frameworks, MOFs) 是由金属离子 (或金属团簇) 和有机配体通过配位化学原理自组装形成的多孔配位晶体材料^[7]. MOFs 作为一类新型的无机-有机杂化材料, 具有高孔隙率、孔道结构可调、骨架结构可改造以及功能位点固定化等特殊的物理化学性质, 目前已被广泛应用在环境净化^[8]、气体储存/分离^[9]、药物运输^[10]等多种领域. 近年来, 一些 MOFs 展现出自身良好的模拟酶特性, 其高比表面积和均匀分散的活性位点, 能够促进反应底物有效地接触催化部位, 进而提高后续过程的催化活性^[11-12]. MOFs 基的纳米复合物不仅拥有纳米酶的高催化活性和强

稳定性, 也提供 MOFs 的结构多样性和孔径可调性等条件. 因此, MOFs 纳米酶在催化领域中有着更优异的发展前景^[13-16].

大多数具有类酶活性效应的 MOFs 纳米材料是三维多孔框架结构形成的, 这种结构有着极高的比表面积和分子负载量, 同时也具有很好的结构稳定性, 但是由于其在水溶液中不易分散的特点, 限制了目标分子对 MOFs 活性位点的可及性^[17-18]. 将三维 MOFs 转变成二维 MOFs 可使其具有更优异的性能, 如良好的溶液分散性能、易于设计、超大的比表面积、超薄的厚度和暴露更多的活性位点等, 大大提高了 MOFs 的催化性能^[19-20]. 二维或者三维结构的 MOFs 可作为催化剂, 在生物传感技术、重要目标物的定量检测以及有机物的催化降解等方面呈现出可观的发展潜力^[21]. 本文综述了 MOFs 基纳米酶的研究与应用, 主要从简单 MOFs、化学修饰的 MOFs、MOFs 基复合材料和 MOFs 衍生物等四大方面进行论述; 随后, 对 MOFs 基纳米酶在不同构

* 国家自然科学基金 (82003710) 资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 020-39352540

E-mail: sundp@gdpu.edu.cn; sunduanping@126.com

收稿日期: 2020-08-04, 接受日期: 2020-11-20

建类型上的特点和应用进行归纳和比较；最后对该领域研究中存在的机遇和挑战进行了展望。

1 MOFs基纳米酶的构建类型及其催化性能

金属节点可作为催化反应中的活性位点，易于进行功能化修饰的有机配体亦是负载具有催化性能物质的重要载体，因此MOFs在催化领域中扮演的角色更多是直接构建本身具有催化性能的MOFs，或者是在MOFs中封装活性分子（或纳米颗粒），或衍生处理以达到酶催化活性。不同金属的价态和配位的能力可以导致不同材料的出现。根据构建纳米酶的不同类型，本文将从原始MOFs、化学修饰MOFs、MOFs基复合材料和MOFs衍生物等四个方面展开。

1.1 简单MOFs构建的纳米酶

MOFs具有孔道结构稳定、孔道种类多以及特殊的纳米孔微环境等优势，这使得原料的选取变得极为重要。常见的过渡金属节点（如Fe、Cu、Co、Ag、Zr和Zn）与羧基、胺基、磷酸基、磺酸基等有机配体结合可以获得丰富的活性中心，得到催化能力好且高度有序的MOFs^[22-23]。

金属配体也可作为有机连接体构建出MOFs纳米酶。2012年，Zhou课题组^[24]利用Zr₆簇合物为金属节点、类亚铁血红素的卟啉为配体构建了三维结构的锆基金属卟啉MOFs（PCN-222(Fe)，多孔配位网络-222）。PCN-222(Fe)作为首个被发现具有类酶催化活性的MOFs材料，它优异的催化性能来源于孔内表面的卟啉活性中心。它的内孔直径高达3.7 nm，表面积2 200 m²/g，具有非凡的化学稳定性和水稳定性。随后，Yu等^[25]和Aghayan等^[26]使用Fe-TCPP（TCPP = 四(4-羧基苯基)卟啉）作为连接配体，制备出超稳定的PCN-222。在氧化-还原反应中，该催化剂可呈现出非均相催化，其优异的催化活性可用于葡萄糖（glucose）和过氧化氢（H₂O₂）的检测。

与三维MOFs相比，纳米级厚度的二维MOFs提供更加丰富的活性位点，提高了反应物的扩散速率，以最小的扩散障碍促进底物分子接近其表面的活性位点，从而改善MOFs在催化和传感应用中的性能^[19, 27]。基于表面活性剂辅助合成方法，3种金属节点（M = Co, Cu, Zn）和有机连接物TCPP(Fe)可以构建一系列超薄二维M-TCPP(Fe)纳米片，厚度小于10 nm^[28]。其结构的可裁剪性、催化活性以及高度暴露的活性中心，也可以很好地用于

传感器阵列。Qin等^[29]利用不同磷酸盐（如，二磷酸腺（AMP）、一磷酸腺（ADP）、三磷酸腺苷（ATP）、焦磷酸盐（PPi）和磷酸盐（Pi）等），对上述具有过氧化物酶模拟物活性的二维MOFs材料进行调节，并分别应用于由三磷酸腺苷双磷酸酶和焦磷酸酶介导的ATP和PPi水解过程，从而制备出检测生物样品和水溶液中磷酸盐含量的纳米酶传感器阵列。

为了研究卟啉配体上金属离子的作用，Wei课题组^[30]制备了不同金属离子（Cu²⁺、Zn²⁺和Co²⁺）组成的金属化TCPP配体，TCPP(Fe)配体制造的二维MOFs却比上述金属离子所制成的配体拥有更高的催化活性，这表明基于血红素卟啉的衍生物在决定二维MOFs纳米酶的活性中起主导作用。由于二维结构Zn-TCPP(Fe)的动力学速率和催化活性比三维结构的Zn-TCPP(Fe)高两倍，他们采用该具有类过氧化物酶活性的二维MOFs(Zn-TCPP(Fe))^[31]建立了检测碱性磷酸酶（alkaline phosphatase, ALP）活性的比色测定法。PPi、ATP和ADP对Zn-TCPP(Fe)的类过氧化物酶活性有抑制作用，因此结合ALP催化的水解反应，可以有效地调节该比色方法的动态范围，而且对ALP有很好的选择性和灵敏性。

简单MOFs材料的金属中心包括主族元素、镧系金属、过渡元素等，几乎涵盖了所有金属，其中应用较多的为Ce、Fe、Cu等。Dalapati等^[32]发现铈基金属有机框架材料（Ce-MOF）固有的类氧化酶活性，无需添加额外的氧化剂，即可氧化过氧化物酶显色底物，如3, 3', 5, 5'-四甲基联苯胺（3, 3', 5, 5'-tetramethylbenzidine, TMB）、2, 2'-偶氮二氮（2, 2'-azinobis）、3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸（3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic-acid），2, 2'-联氮-二（3-乙基-苯并噻唑啉-6-磺酸）二铵盐（2, 2'-azinobis（3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic-acid），ABTS）。UiO（University of Oslo）系列材料的Ce MOFs（UiO-66），其框架内存在Ce⁴⁺ ↔ Ce³⁺的自发电子跃迁，保证了铈离子的类酶活性。在氧气的存在下，Ce³⁺ / Ce⁴⁺“自发循环”系统即可充当氧化-还原反应的电子介体，将TMB迅速氧化成蓝色的（oxidized TMB, oxTMB）（图1a）；Zhang等^[33]的实验研究得出UiO-66(Ce)对TMB的亲合力始终显示较低的米氏常数（K_m值），即酶与底物的亲和力大，又因为Hg(II)能氧化TMB的氨基基团（图1b），从而抑制TMB的氧化，基于此原

理可以构建检测污染物Hg(II)的比色传感器. MIL (materials of Institute Lavoisier) 系列的MOFs材料, 如MIL-53^[34]、MIL-100^[35]、MIL-101^[36-37]、MIL-125^[38]等, 具有稳定性高、表面积大、不饱和金属位点等优势. 在H₂O₂的存在下, 它们能够遵循Fenton反应机理^[37], 促进反应物之间的电子传递, 生成羟基, 催化不同的过氧化物酶底物, 使溶液发生相应的显色反应, 以此证明上述MOFs材料也具有类过氧化物酶的催化活性. Wang等^[39]得出, 含铁MOF (Fe-MIL-88A) 一般情况下是具备所提到的MOFs材料所具有的特征, 它在高效催化氧化TMB时, 同样会出现明显的蓝色变化, 若引入包裹在Fe-MIL-88A周围的适配体和凝血酶混合物 (thrombin, TB), 却会抑制其催化TMB, 导致上述的蓝色消失. 其原理在于靶生物分子 (TB) 和相应的适配体对Fe-MIL-88A的类过氧化物酶活性有较强的抑制作用, 故Fe-MIL-88A可用于生物分子的检测.

Chen等^[40]采用溶剂热法制备了镍基金属有机框架纳米薄片, 由于其众多的活性位点和超高的比表面积, 该纳米片表现出优异的类过氧化物酶活性、良好的稳定性和分散性以及对TMB的高亲和力. 因此在H₂O₂存在下, 它可简单快速地催化TMB氧化成肉眼观察到的蓝色产物, 并应用于人血清和消毒液中H₂O₂的检测. Shi等^[41]利用二维纳米薄片 (Cu-MOF) 的固有类过氧化物酶活性, 实现了对H₂O₂和Glucose的荧光检测. 该薄片制作成本低、稳定性高, 已应用于人血清葡萄糖的定量测定, 并作为糖尿病的临床诊断指标.

另外, Wang等^[42]设计了具有类天然辣根过氧化物酶 (horseradish peroxidase, HRP) 催化活性的纳米材料, 即PPi介导的Cu-MOFs. 随着ALP的引入, PPi水解为Pi, 这使得ABTS氧化为带有比色信号的ABTS⁺, 因此该纳米材料可用于检测ALP活性 (图1c). Wei团队^[43]通过简单的溶剂热法, 将光活性配体 (联吡啶衍生物) 和硝酸锌进行配位, 合成出棒状的光敏MOF纳米材料 (PSMOF). 该PSMOF材料在光照条件下表现出很强的类氧化酶活性. 目前的光敏型类氧化酶模拟物对可见光的吸收能力有限, 然而这一光敏MOF结构添加了可见光吸收配体, 因此具有更优异的光吸收功能. 为了评价其可见光诱导氧化还原活性, 研究人员通过调节pH值、PSMOF浓度和光照时间来优化反应条件. 为了进一步发现其类氧化酶活性的

机制, 他们采用电子顺磁共振波谱仪 (ESR) 确定催化反应中的活性氧物种主要为羟基自由基. 谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 是一种生命体内含量最丰富的抗氧化剂之一, 细胞内GSH水平的异常和许多疾病甚至癌症都有着重要的关系. 经研究发现, 光响应型MOFs能够用于检测正常细胞和癌细胞中的GSH水平, 具有良好的选择性和高灵敏度, 因此对生命体中GSH含量的检测具有重要意义. 这一研究不仅丰富了纳米酶的活性调控方法, 而且拓宽了纳米酶的传感研究范围, 进一步应用到重要生命物质的检测. Liang等^[44]引入核苷酸作为配体, 构建鸟苷酸配位的含铜MOFs (Cu/GMP MOF), 展示出较高的类漆酶活性, 在高温、极端pH、高盐和长期储存条件下拥有更好的稳定性, 该催化剂可转化任何浓度范围的含苯酚底物, 例如对苯二酚、萘酚、邻苯二酚和肾上腺素 (图1d). Cu/GMP MOF比蛋白漆酶具有更高的最大反应速率 (V_{max}) 和相近的 K_m 值. 在相同的催化效率下, Cu/GMP MOF的成本比漆酶 (Laccase) 低约2 400倍, 这也进一步证明Cu/GMP MOF可在环境污染以及疾病诊断中得到应用.

1.2 化学修饰的MOFs纳米酶

一般情况下, MOFs配位不饱和金属位点 (coordinatively unsaturated metal site, CUS) 上可结合活性物质, 以进行化学修饰, 亦可通过金属节点和/或有机配体进行功能化. Cui等^[37]发现MIL-101 (Fe) 表面上的金属位点Fe³⁺与普鲁士蓝 (Prussian blue, PB) 骨架上的CN残基配位, 可制备出八面体结构均匀的纳米多孔PB/MIL-101 (Fe). 该化合物作为一种新型的类过氧化物酶材料, 具有较高的催化效率, 吸光度响应范围为2.40 ~ 100 $\mu\text{mol/L}$, 检出限 (LOD) 为0.15 $\mu\text{mol/L}$; Mao等^[45]研究发现 β -环糊精官能化 (β -CD) 的—OH基团和MOF-235的金属离子Fe³⁺之间的配位相互作用是形成 β -CD修饰MOF-235的驱动力. MOF-235/ β -CD复合物对鲁米诺/H₂O₂体系同样具有较高的催化活性, 其化学发光强度比先前的鲁米诺/H₂O₂体系提高30倍以上 (图2a); Valekar等^[46]利用MOFs的特点, 将脂肪族二胺接枝到CUS上形成脂肪族二胺官能化的MIL-100 (Fe), 该胺官能化MOFs颗粒上的负电荷通过静电吸引, 使带正电的TMB分子具有更高的亲和力, 而且通过控制接枝反应中二胺的大小, 有助于底物接近MOFs表面的Fe³⁺活性中心, 以提高类过氧化物酶活性.

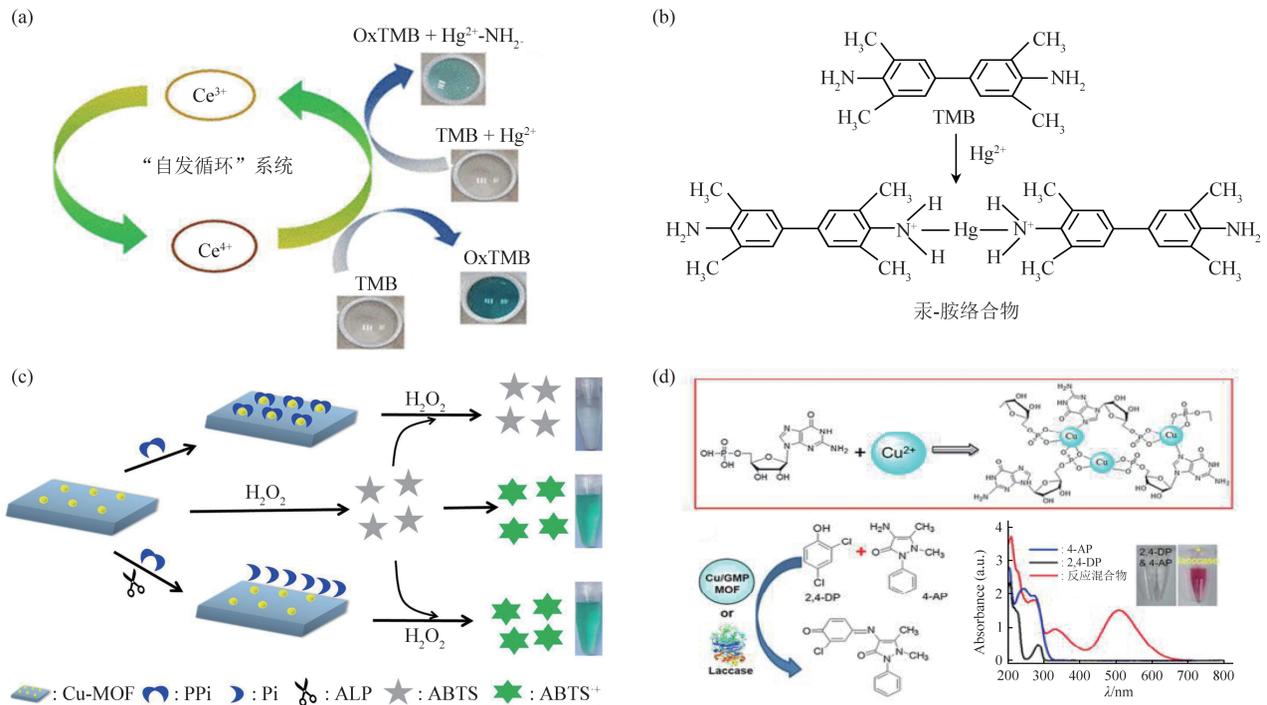


Fig. 1 Construction of nanozymes based on pristine MOFs

图1 简单MOFs构建的纳米酶

(a) UiO-66(Ce)-TMB体系对Hg(II)的比色传感原理^[33]; (b) Hg(II)-TMB络合物的形成^[33]; (c) PPI介导的Cu-MOF催化活性的碱性磷酸酶活性比色传感的示意图^[42]; (d) Cu²⁺与GMP反应生成MOFzyme及其催化反应过程^[44].

合成后修饰 (post-synthetic modification, PSM) 是将功能性物种引入原合成 MOFs 以进行化学修饰的改良优化手段, 也可作为构建具有化学修饰 MOFs 的另一种途径. 例如, Chen 等^[47] 将金属节点 (Zr⁴⁺ 离子) 和配体 (2, 2'-联吡啶-5, 5'-二羧酸) 组成了 UiO 型 MOF 纳米颗粒, 其中联吡啶配体为金属离子 (Cu²⁺) 的络合提供了不配位的螯合中心. 在 H₂O₂ 存在的情况下, 此具有类过氧化物酶功能的 Cu²⁺-NMOFs 纳米酶, 可分别对荧光红染料 (amplex-Red)、多巴胺 (dopamine, DA) 进行氧化, 以形成荧光试卤灵、氨基色素, 也可在鲁米诺/H₂O₂ 体系中产生化学发光. Zhou 等^[48] 通过将含硒分子 (苯基硒基溴化物, PhSeBr) 嫁接到锆基 MOF (UiO-66-NH₂) 的框架上, 拟成为高效的谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx) 模拟物. 所制备的 UiO-66(Se) 能够在底物 GSH 的存在下, 催化该过氧化物的还原; UiO-66(Se) 具有出色的热稳定性和结构稳定性, 在无数个循环中仍表现出良好的催化活性, 是因为引入的含硒分子充当供体的作用, 多孔 MOFs 则提供更多的催化活性中心. Dong 等^[49] 将水分散性的 MIL-53(Fe) 和甘氨酸

简单混合, 设计了一种甘氨酸功能化 MIL-53(Fe). TMB 与甘氨酸 MIL-53(Fe) 之间的亲和力增强类过氧化物酶活性, 加速 H₂O₂ 催化氧化 TMB, 形成更为强烈的显色反应 (图 2b); TMB 存在下的甘氨酸 MIL-53(Fe) K_m 值比 MIL-53(Fe) 小, 在碱性和酸性条件下更是比 MIL-53(Fe) 表现出更好的稳定性.

另外, 二维 MOFs 纳米片的表面上也具备利于催化活性提高的活性中心. MOFs 上可简易进行修饰的有机配体, 能够赋予 MOFs 不同的功能. 如, Hu 等^[50] 采用自下而上的合成方法, 在 Cu-MOF 上修饰氨基, 制备成检测食品的次黄嘌呤浓度的生物传感器 (氨基功能化金属有机框架 (NH₂-Cu-MOF)).

1.3 MOFs基复合材料

虽然 MOFs 的活性位点常受限于 CUS 的路易斯酸性活性位点以及有机连接物的活性基团^[51], 但是其高孔隙率和可调节的拓扑结构仍能够提供丰富的结合位点, 大大拓展了以 MOFs 为基础的复合材料的广泛应用^[13]. 将具有催化活性的客体引入 MOFs 的孔隙空间或部分稳定在 MOFs 表面, 从而形成 MOFs 复合材料 (图 3). MOFs 基复合材料兼

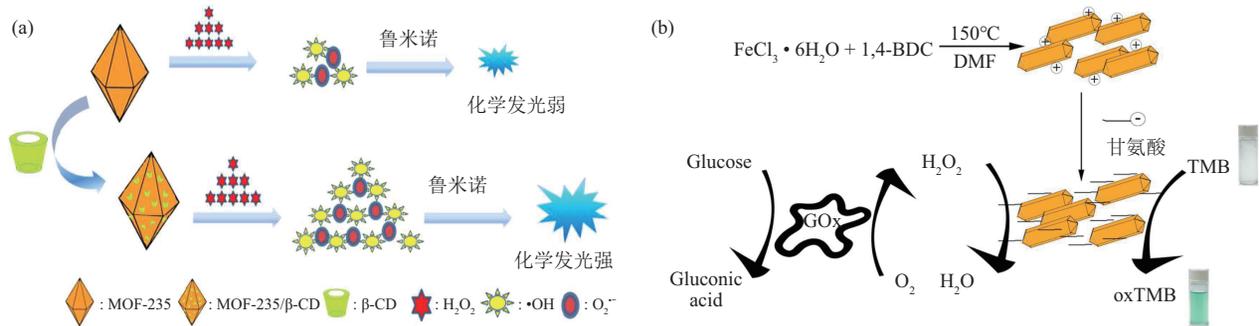


Fig. 2 Construction of nanozymes based on MOFs with chemical modifications

图2 化学修饰的MOFs纳米酶

(a) MOF-235/ β -CD复合物催化鲁米诺/ H_2O_2 体系的化学发光机理^[45]; (b) 采用PSM法在MIL-53(Fe)上制备甘氨酸MIL-53(Fe)催化剂^[49].

具主体和客体材料的特点, 而且二者的协同作用以及组分间有效发挥各自的优势都能为MOFs的发展带来新的性能(如: 催化活性的增强). 以下内容将详细介绍不同性能的金属纳米颗粒(metal nanoparticles, MNPs)、金属氧化物纳米颗粒(metal oxide nanoparticles, MONPs)、血红素(hemin)、PB、生物分子等常见的活性物质所结合形成的多元客体材料@MOFs复合材料.

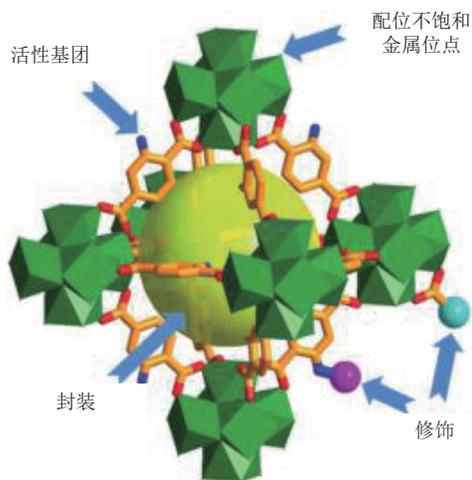


Fig. 3 Different strategies for adding active species to MOF^[13]

图3 在MOF内加入活性物种的不同策略^[13]

1.3.1 MOF-金属纳米颗粒复合材料

MNPs的可功能化和负载量能提供大量的活性位点, 特别是在多相催化领域中, 贵金属纳米颗粒具有特殊的物理化学性质, 因此更是一种不可替代的催化剂, 常见的贵金属有金、银、钯和铂纳米颗

粒(AuNPs、AgNPs、PdNPs和PtNPs)等. 作为催化剂支撑材料的MOFs, 其独特的孔道结构可为稳定性小的MNPs提供固有的条件, 并且能够限制纳米颗粒发生聚集作用, 这有助于提高MOF-MNPs复合催化剂的催化活性, 拓宽催化反应的范围^[52].

例如, Zhang研究团队^[53]在卟啉基Zr-MOF纳米颗粒上均匀修饰Pt, 通过原位还原策略以制备纳米酶平台PCN-224-Pt. 其中, 该PCN-224可以防止PtNPs的聚集, 使得被修饰的PtNPs具有很好的类过氧化氢酶活性和稳定性. 纳米酶平台能够诱导低氧性肿瘤部位的 H_2O_2 分解产生 O_2 , PCN-224-Pt进而在光源的促进下 O_2 形成具有细胞毒性的单线态氧 1O_2 . Wei课题组^[54]成功构建具有高效催化活性的集成化纳米酶(integrated nanozymes, INAzyme), 方法是将具有类超氧化物歧化酶(SOD)活性的有机配体TCPP-Mn和类过氧化氢酶(CAT)活性的PtNPs引入由锆氧簇和卟啉通过自组装而形成的PCN-222中, 开发了一种能够清除过量活性物种的集成化级联纳米酶(Pt@PCN222-Mn). 该MOF结构的级联纳米酶材料同时具有限域效应和中空结构, 不仅可以实现高效地协同催化, 还有利于提高底物的传质效率. 通过体外和体内实验, 结果都显示这种材料的协同清除活性氧的能力. 该研究不仅为构建MOF级联纳米酶系统提供了一种新的方法, 而且阐明了其在小鼠体内治疗炎症性肠病的有效前景.

Deng等^[55]采用一步水热法制备了3种类型的锆基MOFs复合材料(Pt@UiO-66/67/68). 实验得出, 作为载体的UiO-66表现出最好的电催化活性, 有利于Pt纳米颗粒的负载. Li等^[56]调节了PtNPs

的粒径及尺寸大小,形成的超小PtNPs可被均匀分散并限制在UiO-66-NH₂框架内.构建的Pt NP@UiO-66-NH₂复合材料表现出类似过氧化物酶的活性,它结合了UiO-66-NH₂的有序晶体多孔结构、稳定性良好和PtNPs的功能特性.由于Hg²⁺与PtNPs之间的特异性相互作用,该体系可用于Hg²⁺的选择性测定.Yang等^[57]通过混合溶剂的方法,将PtNPs封装在氨基官能化的Co(II)MOFs,然后在Co(II)MOFs@PtNPs的外表面上吸附其他PtNPs,制备了一种功能化Pt纳米粒子的多孔Co-MOFs(PtNPs@Co(II)MOFs@PtNPs).该类纳米复合材料能有效催化H₂O₂氧化,同时改善氧化还原探针的电子转移,从而导致电化学信号放大.这种纳米方法信号放大策略的设计,其优异的分析能力能够为TB的临床分析提供潜在的应用.

研究表明,通过表面活性剂辅助合成二维的MOF-金属纳米颗粒复合材料具备更优异的催化性能.Chen等^[18]利用这方法,将金属节点Cu₂(COO)₄桨轮簇、封端试剂聚乙烯吡咯烷酮和配体TCPP(Fe)构建了超薄Cu-TCPP(Fe)纳米片.通过光化学还原法,均匀生长的PtNPs在该纳米片的表面上形成PtNPs/Cu-TCPP(Fe)杂化纳米片,它们之间的协同效应,比PtNPs、Cu-TCPP(Fe)纳米片以及两者的物理混合物具有更强的类过氧化物酶活性.

Shen等^[58]设计了Ce-MOF和依赖Zn²⁺的脱氧核酶(DNAzyme)辅助回收的电化学适体传感器,其中AuNPs修饰Ce-MOF构建的AuNPs/Ce-MOF,不仅可以充当纳米载体以捕获巯基(-SH)终止的发夹DNA探针2(HP2),形成HP2/AuNPs/Ce-MOFs信号探针,而且还可以成为催化抗坏血酸(ascorbic acid, AA)氧化的催化剂,为临床诊断、食品加工和安全测试方面带来巨大的潜力.

当MNPs与类酶性质的材料整合成两种不同催化活性复合物时,MNPs-MOFs复合材料可以完成两步自激发的酶级联反应,达到双功能催化剂实现目标物的快速检测.Huang等^[59]在无需添加任何天然酶的情况下,将超小的AuNPs原位生长于水溶性良好的Cu-TCPP(M)[M=Co、Fe]纳米片,形成一种新型的AuNPs/Cu-TCPP(M)杂化纳米材料.该材料拥有二维金属卟啉MOFs的类过氧化物酶活性和AuNPs的葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, GOx)活性,可用于串联催化反应检测葡萄糖等生物分子.

MNPs与二维MOF的整合可提供丰富的活性位点和足够大的电化学活性表面积,加速分析物和电极之间的电子转移.Chen等^[60]以Ni-MOF为原料,采用一步煅烧法制备了Ni-MOF/Ni/NiO纳米复合材料,并在镍基纳米复合材料表面的基础上负载Au纳米颗粒,形成一种新型葡萄糖电化学传感器.Au-Ni纳米复合材料对葡萄糖氧化具有更好的电催化活性和更高的电子传递速率.考虑到扩散速率慢的三维MOF限制其自身与Au NPs活性中心的相互作用,Yan等^[61]通过溶液浸渍的方法,在混合配体Ni(II)MOF二维纳米片(NMOF-Ni)中掺入约1 nm的超小Au纳米颗粒,制备成Au-1@NMOF-Ni复合材料.该复合材料对硝基苯酚的水还原反应表现出显著的催化性能和良好的尺寸选择性,为开发高性能多相催化剂提供新的途径.

因为极性溶剂可对晶体成核和择优生长造成影响,本课题组^[62]通过改变溶剂的方法,来考察不同形貌MOFs的电催化活性,分别在二维和三维结构的ZIF-67材料上电沉积AgNPs,构筑了3种形貌的Ag/ZIF-67/GCE.由于二维H-ZIF-67微板结构和三维Ag纳米结构的优点,制备的Ag/H-ZIF-67/GCE比其他两种形貌更能表现出好的电催化性能,应用于实时监测HepG2肝癌细胞释放的H₂O₂,为抗癌药物评价提供了一种新方法.

AuNPs和AgNPs亦可表现出显著的表面增强拉曼散射(surface-enhanced Raman scattering, SERS)活性.Sun等^[63]使用原位制备方法设计一种可作为检测叶酸(folic acid, FA)的SERS底物AgNPs/MIL-101(Cr)杂化材料,它结合了高密度AgNPs的众多拉曼热点和MOFs的良好吸附性能,将FA有效地集中在其他AgNPs相邻的拉曼热点区域,锚定后的AgNPs大大增强了FA的拉曼信号,使得该杂化材料成为良好的超灵敏SERS基底.Jiang等^[64]则通过MIL-101(Fe)的表面原位,制备了一种理想的表面增强SERS底物(AgNPs/MIL-101(Fe)),因其出色的类过氧化物酶活性,ABTS即可作为SERS标记,达到灵敏检测DA的效果.所提出的SERS体系在化学和生物检测方面具有很大的实用性,该类杂交材料也为肿瘤细胞的靶向治疗提供了潜在的可能性.Wei团队^[65]通过原位还原的方法,在MIL-101中包埋AuNPs制备构筑类过氧化物酶活性的AuNPs@MIL-101纳米酶,以成为用来增强的孔雀石绿(MG)拉曼信号的SERS底物.AuNPs@MIL-101进一步被氧化酶(oxidases)修

饰, 形成 SERS 及催化活性的双功能纳米酶, 实现对活鼠脑部缓解缺血损伤药物的疗效评估. 这项研究不仅展示了 AuNPs 的多功能运用, 而且也在生物医学和催化应用中提供一种新的策略来构筑纳米酶生物材料 (图 4a).

1.3.2 MOF-金属氧化物纳米颗粒复合材料

作为最具代表性的 Fe_3O_4 磁性纳米颗粒, 自身固有天然过氧化物酶的活性^[66], 对催化剂浓度、底物浓度、反应的温度和 pH 值有一定的耐受性, 它通过 MOFs 的表面修饰, 可以避免 MONPs 的聚集并保持其稳定性, 从而获得高活性的磁性金属有机框架 (magnetic metal-organic framework, MMOFs). Fu 等^[67] 对水热反应 pH 值进行调节, 制备了 3 种不同结构的磁性 Fe_3O_4 NPs, 包括纳米团簇、纳米花和纳米金刚石. 研究显示, 不同的纳米结构能够不同程度的影响它们自身的类过氧化物酶活性, 它们的催化活性遵循着纳米簇>纳米花>纳米金刚石的顺序.

Tang 等^[68] 和 Zhao 等^[69] 发现一种由 MOF 衍生的磁性多孔材料 ($\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MIL-101}(\text{Fe})$), 是通过超声辅助静电自组装方法, 将半胱氨酸功能化的磁性 Fe_3O_4 NPs 固定在 MIL-101(Fe) 的外表面. 在 H_2O_2 的存在下, 无需额外添加其他氧化剂, $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{MIL-101}(\text{Fe})$ 即可直接催化鲁米诺, 展现出更强的催化能力, 做到定量检测医用消毒剂的 H_2O_2 和血清葡萄糖的含量. Lai 等^[70] 以磁铁矿 (Fe_3O_4) 为核心, 均匀修饰 AuNPs, 并以 MIL-100(Fe) 型 MOF 材料为壳层, 组装成一种多功能 SERS 底物的 $\text{Fe}_3\text{O}_4\text{-Au@MIL-100}(\text{Fe})$ 杂化纳米材料. 它集快速分离富集能力的 Fe_3O_4 核心、热点丰富而均匀的 Au 纳米颗粒中间层以及化学作用显著增强的 MOF 壳层于一体, 达到了协同作用的效果. Ma 等^[71] 也利用 MIL-100(Fe) 的固有特性, 采用溶剂热反应、Au 种子诱导生长和低温循环自组装等方法制备具有 SERS 活性的磁性-MOF 纳米催化剂. 因此, H_2O_2 对原位 TMB 的催化氧化可通过 SERS 技术监测以测定 H_2O_2 的浓度.

MMOF 与电极表面之间的接触存在难以获得稳定的界面纳米结构这一问题, 本课题组^[72] 使用支撑衬底的二硫化钼 (MoS_2) 纳米片锚定 MMOFs 形成 MoS_2 纳米片负载 MMOF ($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@ZIF-8}$) 的结构, 再通过电化学沉积方法, 在此杂化纳米酶上电沉积金纳米花 (AuNF). 此基于三明治状杂化纳米复合材料 (AuNFs/MMOF- MoS_2) 的电化学生

物传感器具有显著的电催化还原活性, 可实时监测活细胞释放的过氧化氢含量, 用于药物评价的研究.

Cui 等^[73] 则选择 NU-1000 为载体, 用溶剂热沉积法构建一种负载型钒氧化物催化剂 (V-NU-1000). NU-1000 作为一种坚固、孔隙率高的 Zr-MOF, 其晶体结构良好性和热稳定性, 使得负载的钒氧化物具有更高的选择性和转化率. 由于二维 MOFs 的独特结构能够相应地增强生物分子识别元件的亲合力, 它与生物分子之间的相互作用发挥出巨大的潜力, 可用于建立基于适配体-目标识别的传感平台. 例如, Tan 等^[74] 构建了具有协同偶联效应双金属 (Fe_3O_4 、AuNPs) 锚定的二维 Cu-MOF 纳米片 Cu(HBTC)-1/ Fe_3O_4 -AuNPs. 与单金属杂化纳米片、纯纳米片或 MNPs 相比, 该类纳米片在催化速度和底物的亲合力方面都有所增加, 也揭示了 DNA 存在的作用. 双金属的锚定进一步提高了 ssDNA 的亲合力, ssDNA 的构象变化亦可灵活调节纳米片的催化活性 (图 4b). 它的作用原理是通过 π - π 堆积将带负电荷的 DNA 吸附到二维 MOF 纳米片上, 进而改变催化剂和底物之间的静电相互作用. 简言之, MOFs 与磁性颗粒材料结合形成的 MMOFs, 既保留了 MOFs 材料的结构与性能, 又增添了磁性颗粒材料的优势, 大大拓展了 MMOFs 的应用范围.

1.3.3 MOF-血红素复合材料

据相关报道, 一种具有生物学功能的含铁卟啉衍生物血红素 (hemin), 因其优异的类过氧化物酶特性, 已被广泛用于自然界的各种应用, 但它在水性介质中形成的非催化活性二聚体及自毁型介质易导致催化寿命有限, 阻碍血红素直接用于催化剂的发展^[75-76]. 为获得高度稳定和催化性提高的仿生催化剂, 需要寻找合适的载体材料修饰血红素以制备成新型血红素复合物. MOFs 因孔道结构有序和比表面积大的特点, 也被用作稳定和分散催化剂的模板和基质, 所以 MOFs 与 hemin 形成的复合材料不仅可以防止 hemin 的自聚失活, 还可以提高复合材料的类酶活性和稳定性.

Luo 等^[75] 将 hemin 封装在 HKUST-1 (含铜 MOF 材料) 中, 其中功能化 MOFs 不仅保持了 hemin 的优异催化活性, 而且在中性条件下可模拟过氧化物酶, 该 hemin@HKUST-1 复合材料已用于 H_2O_2 和葡萄糖的检测. 但由于 HKUST-1 需在高温高压下长时间反应, 故而易导致复合材料的结构破坏

和hemin活性降低,因此Li等^[76]选用水热稳定性强的沸石咪唑酸酯骨架材料(zeolitic imidazolate framework-8, ZIF-8)作为载体,通过hemin分子与ZIF-8分子之间的化学键作用,采用一锅法反应制备hemin/ZIF-8复合材料,hemin能够均匀分布在ZIF-8骨架中,ZIF-8分子筛也提供有利于提高催化活性、改善在水溶液中分散性的微环境。

与此同时,Cheng等^[77]也选择高表面积-体积比、生物相容性和结晶性良好的ZIF-8作为纳米级MOFs主体,自适应地共组装两个级联催化剂(分子催化剂hemin和天然酶GOx),拟构建级联反应催化速度快的INAzyme,其催化活性显著提高了600%以上,成功实现活鼠脑内葡萄糖的实时监测.它们所参与的方式是连续性进行的,即前一种反应的产物作为后一种反应的底物。

Zhang等^[78]通过金生物矿化途径重塑hemin分子以形成血红素-金芯,再进一步制备高稳定性的hemin-Au@MOFs复合材料(图4c).通过AuNPs催化的银染和血红素催化的显色反应这两种放大信号的方法,具有双重催化性能(金催化和过氧化物酶活性)的复合材料可检测血液中的甲胎蛋白(AFP)水平.纳米级的血红素@MOFs也可应用于检测TB的夹心型电化学适配体传感器中.Xie等^[79]先将hemin封装到含氨基的Fe-MIL-88中,再把拥有Au-N键的AuNPs组装在hemin@MOF表面上,以提高hemin@MOF的电导率,并在最后一步中固定葡萄糖氧化酶GOx和凝血酶结合适体TBA II. AuNPs修饰后的hemin@MOF不仅可以作为一个理想的生物分子负载平台,也可作为氧化-还原介质和固体催化剂.hemin@MO复合材料的存在使得催化活性和负载能力远高于单独的hemin分子,通过与GOx的偶联反应以及TBA II偶联,可以实现葡萄糖和凝血酶的检测,这是一种结合了催化剂、氧化-还原介质和负载平台3种不同功能的多功能复合材料,检测范围为0.0001~30 nmol/L,检出限为0.068 pmol/L。

如果将一种或多种酶(天然过氧化物酶和G-四连体/血红素(GQH)DNAzyme)作为生物催化剂一同负载到晶态多孔杂化纳米材料的MOF上,就可通过多酶信号放大提高传感器的灵敏度.本课题组^[80]设计了一种由核酸适体修饰的金电极和多功能杂化纳米探针两部分组成的夹心型细胞传感器,其中纳米探针结合了特异性识别靶细胞的高亲和力适配体以及通过催化H₂O₂氧化对苯二酚(HQ)而

有效放大信号的PCN-224-Pt纳米电催化剂,GQH和HRP.基于以上的优点,电化学细胞传感器为癌细胞分析提供了一种重要的诊断技术.MOFs带来的优势,使得电化学适配体传感器在心肌肌钙蛋白I(cTnI)的临床检测中也显示了优异的性能.我们选用前文所述的MMOFs作为纳米载体^[81],将适配体功能化的双金属纳米结构(Au@PtNPs)均匀修饰在Fe₃O₄@UiO-66上,形成一种具有类过氧化物酶活性的双金属纳米结构Fe₃O₄@UiO-66/Au@PtNPs,其中电化学信号放大的纳米探针同样需要GQH DNAzyme、HRP和两种靶向cTnI的适配体修饰.该多功能杂化纳米探针可以通过适配体与cTnI高亲和力结合。

1.3.4 其他MOFs基复合材料

PB晶体虽然是一种具有类过氧化物酶活性的混合价态化合物,但极少直接用于比色传感器的构建,其主要原因是目标信号容易受PB本身呈现出的蓝色所干扰,而且PB在水溶液中会由于H₂O₂在催化反应过程产生的羟基而出现稳定性差、分散性有限等问题^[82].如果将其封装入MOFs中,有望设计出稳定的人工纳米酶系统.Cui等^[37]在MIL-101(Fe)的金属部位修饰PB,制备出均匀八面体结构的纳米多孔材料PB/MIL-101(Fe).该材料外表面能够锚定生物相容性分子并使其保持较高活性,扩大吸附物储存空间的MIL-101(Fe)有助于PB加快该复合材料的催化剂与底物之间的电子转移,并成功用于H₂O₂的比色测定.本课题组^[83]用聚二烯丙基二甲基氯化铵合成PBNPs的同时也改变其表面电荷,PBNPs便能通过静电吸附将AuNPs连接到自身,所形成的Au@PB NPs使得HRP成为信号适配体,最后所构建的电化学适配体传感器(Au@PB-HRP aptasensor)能够对结核病进行可靠的早期检测.通过金属部位修饰以及PB表面电荷的改变,能够克服PB本身存在的一些缺点,提高PB在药物筛选和疾病诊断的可能性。

酶是由蛋白质构成的催化剂,其化学性质很不稳定.因此,酶与作为载体的MOFs结合能在其中起到稳定和保护作用.Yin等^[84]以牛血红蛋白(bovine hemoglobin, BHb)和ZIF-8作为模型反应系统,在生长的ZIF-8溶液中加入BHb,利用BHb上的基团与ZIF-8材料上的基团连接,或者用连接剂(高分子表面活性剂)进行连接,得到一种具有类过氧化物酶活性的血红蛋白-金属有机框架杂化复合物(HMOF),与游离BHb相比,该杂化复合

材料的催化活性提高了423%,并在电化学应用及比色传感平台的构建中能够表现出令人满意的催化效果.

封装天然酶的MOFs,可以形成稳定性良好和催化活性增强的多酶反应体系^[85-86],如Liu等^[87]将GOx和尿酸酶(uricase)分别固定在具有类过氧化物酶活性和孔隙率可调的分级多孔结构MOFs.所形成的两种比色传感器GOx@HP-PCN-224(Fe)和Uricase@HP-PCN-224(Fe),能够快速检测葡萄糖和尿酸(uric acid),其中HP-PCN-224(Fe)不仅可以作为固定化酶的基质,还可以作为一种有效的模拟酶,它与天然酶协同参与催化级联反应;Wang等^[88]则通过共沉淀法,将NiPd空心纳米颗粒和GOx同时固定在ZIF-8上,形成的GOx@ZIF-8(NiPd)纳米花不仅拥有类似过氧化物酶活性的NiPd空心纳米粒子,而且保持了GOx的酶活性.该修饰电极对氧化-还原反应具有高电催化活性,可用于构建比色传感和电化学葡萄糖生物传感.

对于二维MOFs而言,其建立的串联式催化体系既可作为催化氧化反应的模拟酶也可成为固定化酶的平台.Ling等^[89]将金属节点Co和连接剂FeTCPP构建了一种类似过氧化物酶活性的二维MOFs(Co/Fe-MOF),它能够充当GOx固定化的载体,以进一步制备成用于级联驱动反应并允许L-精氨酸氧化原位生成NO的GOx@Co-FeMOF复合物.同样的,电荷快速转移特性的二维片状MOFs,有利于构建用于环境净化的可见光光催化剂.Liang等^[90]通过Ni-O和Co-O键将金属中心和有机配体连接构建超薄二维MOF纳米片(ultrathin metal-organic framework nanosheets, UMOFNs),将其包覆于Ag₃PO₄NPs可以得到Ag₃PO₄@UMOFNs核壳型光催化剂.由于它们之间的协同作用,所获得的光催化剂活性增加,即有机配体的 π - π 键、核壳结构之间的弱相互作用加速了电荷转移.为了提高二维UMOFNs的导电性,让二维UMOFNs复合材料在未来的电化学和其他领域得到应用,Wang等^[91]制备了二维Cu-TCPP/MWCNT复合膜,其构建主要在于多壁碳纳米管(MWCNTs)在乙醇中通过超声波与二维Cu-TCPP纳米片的简单混合.与单纯的二维UMOFNs相比,MWCNTs的引入可提高复合薄膜的电导率和灵敏度,并且表现出较好的选择性和线性范围,适用于血清、啤酒等实际样品中H₂O₂浓度的测定

(图4d).

随着科研人员对模拟酶的深入研究,发现层状双氢氧化物(layered double hydroxides, LDH)和层状双氧化物(layered double oxides, LDO)也具有人工酶的性质,它们具有良好的阴离子交换性和组成灵活性,是一种二维的层状结构纳米材料.如果与MOFs材料组合,将表现良好的催化性能.例如,在没有添加任何额外锌源的情况下,Hu等^[92]采用原位生长法制备了ZIF-8/Zn-Al型LDO,LDO表面生长的ZIF-8分子筛,具有层次化的多孔结构.该复合材料对废水的亚甲基蓝表现出较高的吸附能力和光催化降解活性.而Khoobi等^[93]发现Zn-Al型LDH在分离科学中显示出良好的ZIF原位生长表面,制备的纳米孔Zn-Al LDH/ZIF-8复合材料在实际样品(抗生素类化合物)的痕量分析具有应用价值.

1.4 MOFs衍生物

结构多样性的MOFs是各种类型纳米碳/碳复合材料的替代前体,所衍生的各种纳米复合材料,包括碳基材料、金属氧化物/碳复合物、金属/碳复合物等.此类MOFs衍生的多孔材料和均匀的杂原子掺杂不仅继承了前体MOFs的优良性质,而且煅烧后的元素价态和结构的变化也为催化活性的提高带来了新的优势^[94-95].

在N₂气氛下,Tan等^[96]将Cu-MOF作为前驱体热解至400°C,所制备成的Cu NPs@C纳米复合材料不仅具备类过氧化物酶活性,而且能高效催化H₂O₂氧化TMB.由于AA对TMB氧化有抑制作用,该复合材料可用于检测AA的比色法.Dong等^[97]通过原位还原法将金属钴纳米粒子(CoNPs)封装到MOFs(NH₂-MIL-88(Fe))衍生的磁性碳(MC)材料中,构建一种CoNPs/MC纳米酶.CoNPs在MC上的良好分散性,大大减少了CoNPs的团聚,为催化反应提供了更稳定的活性中心.与此同时,在介于中孔和微孔的MC,均有利于负载大量Co,增加CoNPs/MC纳米复合材料的活性位点.TMB被H₂O₂催化氧化时,这些功能都使得活性位点易于暴露和传质,而且原位形成的CoNPs已被限制在MC的中孔中,防止了活性CoNPs被空气进一步氧化.简而言之,CoNPs/MC的良好稳定性和高活性得益于NH₂-MIL-88 MOFs衍生碳和CoNPs的协同作用(图5a).Li等^[98]以ZIF-67(既是牺牲模板又是富氮碳源)为原料,通过直接热解法制备高度类氧化酶的Co和N共掺杂的多孔碳杂化体

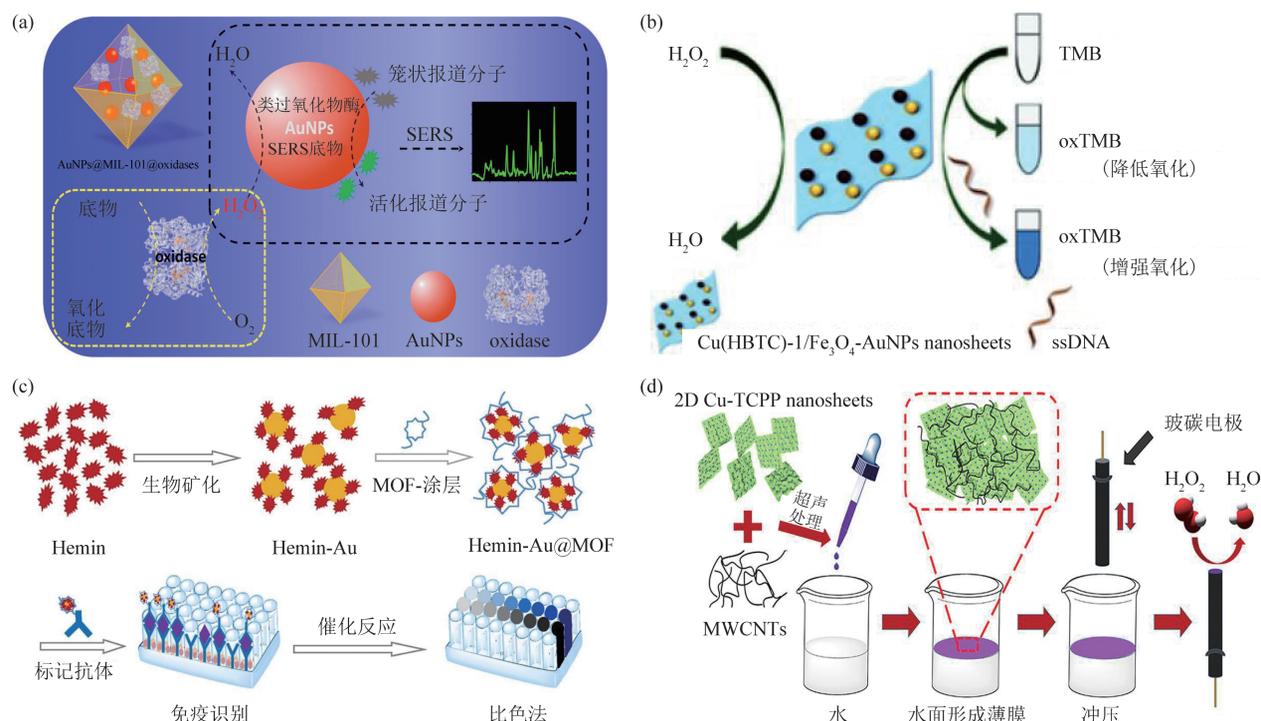


Fig. 4 Construction of nanozymes based on MOFs composites

图4 MOFs复合材料的纳米酶的构建方法

(a) 高效酶促级联反应的AuNPs@MIL-101@oxidases的示意图^[65]; (b) Cu(HBTC)-1/Fe₃O₄-AuNPs纳米片通过ssDNA的变化调节催化过程的示意图^[74]; (c) 用于标记甲胎蛋白抗体(Ab)的hemin-Au@MOF的制备过程以及利用96孔板和比色法检测AFP^[78]; (d) 二维Cu-TCPP/MWCNT复合膜的组装以及H₂O₂的电化学检测^[91].

(Co, N-HPC). 均匀分布的CoNPs、丰富的氮掺杂和高度石墨化的碳,使Co、N-HPC成为一种高效的氧化-还原催化剂,在不需要H₂O₂存在的情况下,即可有效地催化氧化TMB发生显色反应.基于GSH对该体系有选择性抑制作用,该纳米酶可构建用于快速检测生物样品中GSH的传感平台.为了提高MOFs材料的电催化性能,本课题组同样采用煅烧的方法^[99],将简单MOFs(MIL-68-NH₂)在500°C下加热至3h以形成cMIL-68.为了提高材料的导电性及催化活性,将cMIL-68滴加到MoS₂纳米片状修饰的玻碳电极(MoS₂/GCE),最后在此基础上电沉积Pt NPs,制备出新型的MOFs衍生物纳米酶(Pt/cMIL-68/MoS₂).这种无酶复合材料已被用于实时监测癌性细胞对药物刺激的氧化代谢过程.

Wu等^[100]将FeCo-ZIF作为前驱体,在800°C氮气中通过一步碳化制备出FeCo双金属掺杂的碳复合材料(FeCo@C).FeCo@C具有很高的稳定性和较强的磁性,其优异的一类氧化酶和类过氧化物酶活性(双酶模拟活性)可通过pH值的变化和催

化反应时间来调节,避免了双酶之间的催化干扰,进而实现HQ和H₂O₂的多用途检测.同时,MOFs衍生物纳米酶的多功能应用在比色传感器和环境分析中将展现出广阔的应用前景,特别是与非贵金属FeCo相结合的MOFs衍生物(图5b).该课题组^[101]还发现,FeCo NPs包裹于ZIF-8中,通过进一步的碳化处理,可以合成一种新型的FeCo NPs/多孔纳米笼状催化剂(FeCo NPs@PNC).与单独的FeCo NPs和PNC相比,FeCo NPs@PNC不仅比FeCo NPs和PNC展现出更强的类氧化酶活性,而且解决了FeCo NPs在空气中易氧化的缺点.在无H₂O₂的情况下,FeCo NPs@PNC可以催化TMB氧化成蓝色的oxTMB.然而,AA能诱导oxTMB还原,引起明显的蓝色褪色,并且ALP能催化L-抗坏血酸2-磷酸水解成AA.在此基础上,他们构建一种具有良好的稳定性和重现性的比色平台来定量检测AA和ALP.该类复合材料取代了昂贵的天然酶和贵金属基纳米酶,而且为MOFs基的光学平台在临床诊断和药物释放方面的应用开辟了新的窗口.

除直接热分解外,杂原子掺杂也是另一种制备

MOF 衍生物的方法, 即杂原子预先掺杂到配体或在煅烧过程中把含杂原子的化学物质混合进去. Xiong 等^[102] 简单地湿处理前驱体 HKUST-1 (铜基 MOFs), 成功构建了高比表面积硫化铜颗粒 (PCuS). 因为高度特异性的 S^{2-} 结合位点和 Hg^{2+} 具有强相互作用, 合成的 CuS 颗粒是去除水性介质 Hg^{2+} 的优良吸附剂, 其类过氧化物酶的催化活性也因 Hg^{2+} 的存在而产生抑制作用, 通过这一现象可以进一步构建检测 Hg^{2+} 的比色传感平台. Yang 等^[103] 将 PB 纳米立方体作为铁基 MOF 前体, 在 N_2 气流与 NaH_2PO_2 的存在下, 以 $450^\circ C$ 、2 h 的磷酸化反应构建类过氧化物酶活性的多孔 FeP 纳米立方体 (图 5c).

为了开发对析氢和析氧反应具有高催化活性和

可持续性的非贵金属材料/碳复合材料, 二维 MOFs 纳米片是电催化材料中最具前途的模板. Zhai 等^[104] 构建一种电催化活性显著的过渡金属磷化物-碳纳米片复合材料 (Co-P@NC-800). 它是二维钴卟啉 MOF 纳米片为牺牲模板, 通过碳化和磷化将超细的 CoP 和 Co_2P 纳米粒子均匀分散到氮掺杂的石墨碳基体中. Rong 等^[105] 以 Cu_2O 立方体为 Cu^{2+} 源, 采用简单高效的自下而上方法构建二维含铜 MOFs (Cu-BDC 纳米片). 随之, 硫化后的 Cu-BDC 纳米片, 形成了层状 $CuS@C$. 由于碳基体的保护, 制得的催化剂在酸性、碱性和中性介质中均能表现出较好的稳定性和较高的电催化活性 (图 5d).

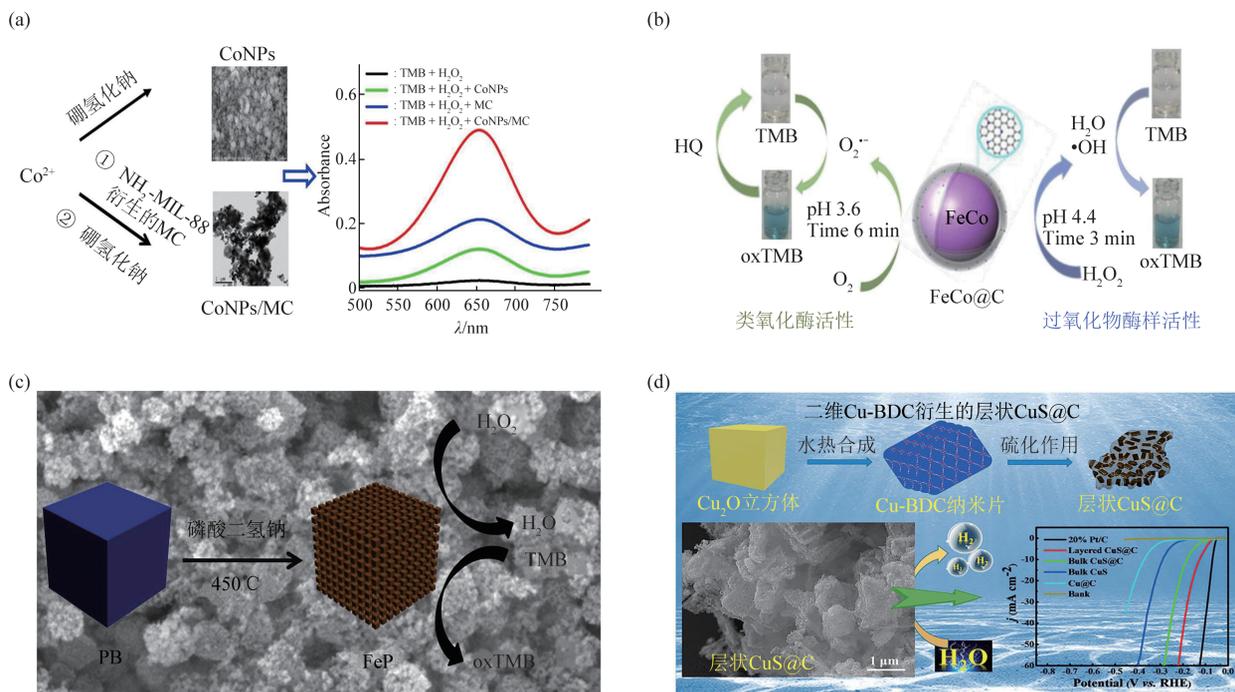


Fig. 5 Construction of nanozymes based on MOF derivatives

图5 MOFs衍生物的纳米酶的构建方法

(a) CoNPs封装到 NH_2 -MIL-88(Fe)MOFs衍生的磁性碳(MC)的类过氧化物酶样活性^[97]; (b) FeCo@C的双酶模拟活性示意图以及HQ和 H_2O_2 的检测过程^[100]; (c) 具有类过氧化物酶的多孔FeP纳米立方体的制备过程^[103]; (d) 层状 $CuS@C$ 纳米催化剂制备示意图^[105].

2 总结与展望

综上所述, 基于MOFs材料的纳米酶是纳米技术领域中新兴的分支之一. 在这篇综述中, 我们对其构建类型进行了详细阐述, 介绍了利用金属离子和有机连接物间配位作用赋予良好催化活性的简单MOF, 通过配位不饱和金属中心位点的掺杂修饰

或合成后修饰的方法而构建成的功能化MOF, 客体物种(如纳米颗粒、金属配合物、活性物质、功能化分子)被封装在MOFs的孔空间中, 以在催化过程中达到协同效应的客体@MOFs, MOF衍生的具有高催化活性的多孔碳材料, 如金属(氧化物)/碳复合材料和其他含金属的化合物(例如金属碳化物、金属氮化物和其他材料)(表1).

Table 1 Construction and analytical applications of MOF-based nanozymes

表1 MOF基纳米酶的构建类型和生物分析应用

构建类型	纳米酶	应用/检测指标	特点	参考文献
原始MOFs (有机连接体; 常规有机配体、金属配体; 金属节点; 主族元素、铜系金属、过渡元素)	PCN-222 (Fe)	Glucose, H ₂ O ₂	PCN系列: 多级介孔结构, 密度小, 孔隙率大	[25]
	二维Zn-TCPP (Fe)	Heparin		[30]
	UiO-66 (Ce)	Hg ²⁺	UiO-66系列的Ce MOFs存可逆的氧化还原	[33]
	Fe-MIL-88A	Thrombin	原位点Ce ³⁺ /Ce ⁴⁺	[39]
	二维Ni-MOF 纳米片	H ₂ O ₂	MIL系列: 具有催化活性、生物相容性的特点	[40]
	Cu-MOF	ALP		[42]
	PSMOF	GSH	二维MOFs具有良好的溶液分散性能、易于设计、超薄的厚度、高扩散速率	[43]
	Cu/ GMP MOF	Epinephrine		[44]
化学修饰MOFs (配位不饱和和金属位点/或有机配体; 合成后修饰)	MOF-235/β-CD	H ₂ O ₂	外来物的引入不改变MOF的形貌及晶型, 但会降低MOF表面的正电荷密度, 以增加显色底物的亲和力, 提高其在酸碱条件下的稳定性	[45]
	TMBDA-MIL-100 (Fe)	H ₂ O ₂		[46]
	Cu ²⁺ -NMOFs	Dopamine		[47]
	Glycine-MIL-53 (Fe)	H ₂ O ₂		[49]
MOFs基复合材料 (金属纳米颗粒; 金属氧化物; 血红素; 普鲁士蓝; 活性物质; 功能化分子等)	Pt@PCN-222-Mn	IBD disease	贵金属 (Au、Ag、Pt) 等, 具有密度高、熔点大等特点, MOF能够限制其发生聚集作用, 调节金属的生长	[54]
	Pt NP@UiO-66-NH ₂	Hg ²⁺		[56]
	二维PtNPs/Cu-TCPP (Fe)	H ₂ O ₂		[18]
	二维 Ag/H-ZIF-67	H ₂ O ₂		[62]
	AuNPs@MIL-101	Lactate, Glucose		[65]
	AuNFs/ Fe ₃ O ₄ @ZIF-8	Cardiac cells	Fe ₃ O ₄ MNPs耐腐蚀, 易于磁性分离, 易达到重复利用	[72]
	Cu (HBTC) / Fe ₃ O ₄ -AuNPs纳米片	H ₂ O ₂		[74]
	GOx/hemin@ZIF-8	Glucose	负载MOFs的血红素, 可以增加反应的稳定性, 提高催化活性, 防止血红素自聚失活	[77]
	AuNPs-hemin@MOF	Glucose, Thrombin		[79]
	Fe ₃ O ₄ @UiO-66/Au@PtNPs	cTnI		[81]
	PB/ MIL-101 (Fe)	H ₂ O ₂	包裹后的普鲁士蓝催化效果好, 分散性、稳定性好	[37]
	BHb@ZIF-8	H ₂ O ₂		[84]
	HP-PCN-224 (Fe)	Uric Acid, Glucose	封装之后的酶等生物活性分子仍有较好的催化活性、可循环性	[87]
	二维 Cu-TCPP/MWCNT	H ₂ O ₂	碳纳米管比表面积大, 缺陷的结构可作为活性位点	[91]
二维 ZIF-8/ Zn-Al LDH	Antibiotic		[93]	
MOFs衍生物 (直接热解; 杂原子掺杂)	Cu NPs@C	AA	MOFs衍生多孔碳中的介孔结构有利于固载大量的高活性金属基团, 提高了纳米复合物中活性位点的密度; 不同成分之间的协同作用比单一对应物增强催化性能	[96]
	Pt / cMIL-68	H ₂ O ₂		[99]
	FeCo@C	HQ, H ₂ O ₂		[100]
	FeCo NPs@PNC	AA, ALP		[101]
	PCuS	Hg ²⁺		[102]
	FeP 纳米立方体	H ₂ O ₂		[103]
二维CuS@C 纳米片	Hydrogen evolution reaction		[105]	

尽管MOFs基纳米酶的研究领域取得了可实现的成果, 所构建的催化剂整体上已部分克服了活性不足和选择性差的局限性, 但其仍然面临着众多挑战. 高性能纳米酶的构建需要考虑到活性功能客体分子的封装是否能够提升其活性以及解决稳定性问

题. 对MOFs本身的物理和化学性质进行深入探究, 才能更好地利用MOFs及其复合物作为基质材料以负载高活性纳米材料, 不仅可以提升纳米材料的反应活性, 更能拓展其应用范围, 解决一些关键问题.

a. 三维结构的 MOF 基纳米酶, 其体积比限制了生物识别的结合位点, 特别是铁基 MOF, 水溶性稳定性低, 将进一步阻碍它们在生物诊断方面的应用. 虽然二维 MOF 纳米片可用作生物测定方法, 以提高 MOF 纳米酶的催化和生物识别性能, 但结合识别基序以进行体内生物诊断的方法仍然具有挑战性.

b. 多酶共固定化已逐渐成为催化领域的研究热点, 整合不同催化活性的天然酶、纳米酶或者金属纳米颗粒可以制备出可促级联反应的多功能催化剂, 这将减少人工酶的扩散障碍, 最大程度地提高酶促反应的催化效率, 但是一些 MOFs 复合物的颗粒较大、生长不均匀以及催化位点利用率较低等问题, 仍有待进一步研究.

c. 虽然含单金属的 MOFs 具有类酶活性, 但复合金属 (如双金属) 的 MOFs 更能表现出较好的类酶活性. 因此, 解决如何通过调控复合金属的组成比例, 以改变形貌结构、微观结构、催化活性等问题, 才能探索出最优效用的催化体系.

d. 将磁性纳米材料掺入 MOF 或 MOF-酶复合物中, 可显著促进外部磁场下的分离过程, 提高 MOF-酶复合材料的催化性能, 有利于催化剂的循环利用, 然而目前对具有核壳结构 MMOF 的研究仍然很少, 磁性纳米材料如何在 MOFs 晶体上可控生长仍是一个挑战.

e. MOFs 衍生物的结构有利于扩展关于纳米酶催化活性的研究, 特别是通过控制不同煅烧条件 (前驱体、气体环境、温度等) 以得到催化活性位点的密度增加、分散性及稳定性良好的材料是值得努力的方向.

f. 鉴于许多类型 MOFs 基纳米酶的独特理化性质, 揭示其催化活性及性能的具体机理机制, 进一步在临床血液样本中进行实验探究, 拓宽实验的细胞种类并在实验样本细胞表现更强大的应用潜力, 才能为其真正投入临床应用提供参考依据.

尽管 MOF 基纳米酶的研究目前还存在许多困难, 随着对其研究的深入, 相信这些困难在不久的将来一定会被攻克, 展示 MOF 基纳米酶在生物传感、纳米治疗和药物筛选等领域的巨大发展和应用潜力.

参 考 文 献

- [1] Huang Y Y, Ren J S, Qu X G. Nanozymes: classification, catalytic mechanisms, activity regulation, and applications. *Chemical Reviews*, 2019, **119**(6): 4357-4412
- [2] Wei H, Wang E K. Nanomaterials with enzyme-like characteristics (nanozymes): next-generation artificial enzymes. *Chemical Society Reviews*, 2013, **42**(14): 6060-6093
- [3] Liang M M, Yan X Y. Nanozymes: from new concepts, mechanisms, and standards to applications. *Accounts of Chemical Research*, 2019, **52**(8): 2190-2200
- [4] Jiang D W, Ni D L, Rosenkrans Z T, *et al.* Nanozyme: new horizons for responsive biomedical applications. *Chemical Society Reviews*, 2019, **48**(14): 3683-3704
- [5] Jiao L, Yan H Y, Wu Y, *et al.* When nanozymes meet single-atom catalysis. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2020, **59**(7): 2565-2576
- [6] Wu J J X, Wang X Y, Wang Q, *et al.* Nanomaterials with enzyme-like characteristics (nanozymes): next-generation artificial enzymes (II). *Chemical Society Reviews*, 2019, **48**(4): 1004-1076
- [7] Li B, Wen H M, Cui Y J, *et al.* Emerging multifunctional metal-organic framework materials. *Advanced Materials*, 2016, **28**(40): 8819-8860
- [8] Ma X J, Chai Y T, Li P, *et al.* Metal-organic framework films and their potential applications in environmental pollution control. *Accounts of Chemical Research*, 2019, **52**(5): 1461-1470
- [9] Li B, Wen H M, Zhou W, *et al.* Porous metal-organic frameworks for gas storage and separation: what, how, and why?. *Journal of Physical Chemistry Letters*, 2014, **5**(20): 3468-3479
- [10] Lai X Y, Wang Z Y, Zheng Y T, *et al.* Nanoscale metal organic frameworks for drug delivery. *Progress in Chemistry*, 2019, **31**(6): 783-790
- [11] Zhao Y Q, Li Y X, Pang H, *et al.* Controlled synthesis of metal-organic frameworks coated with noble metal nanoparticles and conducting polymer for enhanced catalysis. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2019, **537**: 262-268
- [12] Liang S, Wu X L, Xiong J, *et al.* Metal-organic frameworks as novel matrices for efficient enzyme immobilization: an update review. *Coordination Chemistry Reviews*, 2020, **406**: 213149
- [13] Jiao L, Wang Y, Jiang H L, *et al.* Metal-organic frameworks as platforms for catalytic applications. *Advanced Materials*, 2018, **30**(37): 1703663
- [14] Rogge S M J, Bavykina A, Hajek J, *et al.* Metal-organic and covalent organic frameworks as single-site catalysts. *Chemical Society Reviews*, 2017, **46**(11): 3134-3184
- [15] Nath I, Chakraborty J, Verpoort F. Metal organic frameworks mimicking natural enzymes: a structural and functional analogy. *Chemical Society Reviews*, 2016, **45**(15): 4127-4170
- [16] Li S Q, Liu X D, Chai H X, *et al.* Recent advances in the construction and analytical applications of metal-organic frameworks-based nanozymes. *Trac-Trends Anal Chem*, 2018, **105**: 391-403
- [17] Li W, Bin C, Zhang H X, *et al.* BSA-stabilized Pt nanozyme for peroxidase mimetics and its application on colorimetric detection of mercury(II) ions. *Biosensors & Bioelectronics*, 2015, **66**: 251-258

- [18] Chen H Y, Qiu Q M, Sharif S, *et al.* Solution-phase synthesis of platinum nanoparticle-decorated metal-organic framework hybrid nanomaterials as biomimetic nanoenzymes for biosensing applications. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 2018, **10**(28): 24108-24115
- [19] Liu J Y, Yu H J, Wang L, *et al.* Two-dimensional metal-organic frameworks nanosheets: synthesis strategies and applications. *Inorganica Chimica Acta*, 2018, **483**: 550-564
- [20] Qiu Q M, Chen H Y, You Z H, *et al.* Shear exfoliated metal-organic framework nanosheet-enabled flexible sensor for real-time monitoring of superoxide anion. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 2020, **12**(5): 5429-5436
- [21] Zhang Y, Yan B. A point-of-care diagnostics logic detector based on glucose oxidase immobilized lanthanide functionalized metal-organic frameworks. *Nanoscale*, 2019, **11**(47): 22946-22953
- [22] Liang Z B, Qu C, Guo W H, *et al.* Pristine metal-organic frameworks and their composites for energy storage and conversion. *Advanced Materials*, 2018, **30**(37): 1702891
- [23] Xiang W L, Zhang Y P, Lin H F, *et al.* Nanoparticle/metal-organic framework composites for catalytic applications: current status and perspective. *Molecules*, 2017, **22**(12): 2103
- [24] Feng D W, Gu Z Y, Li J R, *et al.* Zirconium-metalloporphyrin PCN-222: mesoporous metal-organic frameworks with ultrahigh stability as biomimetic catalysts. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2012, **51**(41): 10307-10310
- [25] Yu G X, Song X, Zheng S J, *et al.* A facile and sensitive tetrabromobisphenol-A sensor based on biomimetic catalysis of a metal-organic framework: PCN-222(Fe). *Analytical Methods*, 2018, **10**(35): 4275-4281
- [26] Aghayan M, Mahmoudi A, Nazari K, *et al.* Fe(III) porphyrin metal-organic framework as an artificial enzyme mimics and its application in biosensing of glucose and H₂O₂. *Journal of Porous Materials*, 2019, **26**(5): 1507-1521
- [27] Zhao W W, Peng J L, Wang W K, *et al.* Ultrathin two-dimensional metal-organic framework nanosheets for functional electronic devices. *Coordination Chemistry Reviews*, 2018, **377**: 44-63
- [28] Zhao M T, Wang Y X, Ma Q L, *et al.* Ultrathin 2D metal-organic framework nanosheets. *Advanced Materials*, 2015, **27**(45): 7372-7378
- [29] Qin L, Wang X Y, Liu Y F, *et al.* 2D-metal-organic-framework-nanozyme sensor arrays for probing phosphates and their enzymatic hydrolysis. *Analytical Chemistry*, 2018, **90**(16): 9983-9989
- [30] Cheng H J, Liu Y F, Hu Y H, *et al.* Monitoring of heparin activity in live rats using metal-organic framework nanosheets as peroxidase mimics. *Analytical Chemistry*, 2017, **89**(21): 11552-11559
- [31] Wang X Y, Jiang X Q, Wei H. Phosphate-responsive 2D-metal-organic-framework-nanozymes for colorimetric detection of alkaline phosphatase. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, **8**(31): 6905-6911
- [32] Dalapati R, Sakthivel B, Ghosalya M K, *et al.* A cerium-based metal-organic framework having inherent oxidase-like activity applicable for colorimetric sensing of biothiols and aerobic oxidation of thiols. *Crystengcomm*, 2017, **19**(39): 5915-5925
- [33] Zhang Y J, Zeng X L, Jiang X F, *et al.* Ce-based UiO-66 metal-organic frameworks as a new redox catalyst for atomic spectrometric determination of Se(VI) and colorimetric sensing of Hg(II). *Microchemical Journal*, 2019, **149**: 103967
- [34] Lu J Y, Xiong Y H, Liao C J, *et al.* Colorimetric detection of uric acid in human urine and serum based on peroxidase mimetic activity of MIL-53(Fe). *Analytical Methods*, 2015, **7**(23): 9894-9899
- [35] Zhang J W, Zhang H T, Du Z Y, *et al.* Water-stable metal-organic frameworks with intrinsic peroxidase-like catalytic activity as a colorimetric biosensing platform. *Chemical Communications*, 2014, **50**(9): 1092-1094
- [36] Dong W F, Chen G, Hu X, *et al.* Molybdenum disulfides nanoflowers anchoring iron-based metal organic framework: a synergetic catalyst with superior peroxidase-mimicking activity for biosensing. *Sensors and Actuators B-Chemical*, 2020, **305**: 127530
- [37] Cui F J, Deng Q F, Sun L. Prussian blue modified metal-organic framework MIL-101(Fe) with intrinsic peroxidase-like catalytic activity as a colorimetric biosensing platform. *Rsc Advances*, 2015, **5**(119): 98215-98221
- [38] Zhang Y M, Song J, Pan Q L, *et al.* An Au@NH₂-MIL-125(Ti)-based multifunctional platform for colorimetric detections of biomolecules and Hg²⁺. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, **8**(1): 114-124
- [39] Wang Y, Zhu Y J, Binyam A, *et al.* Discovering the enzyme mimetic activity of metal-organic framework (MOF) for label-free and colorimetric sensing of biomolecules. *Biosensors & Bioelectronics*, 2016, **86**: 432-438
- [40] Chen J Y, Shu Y, Li H L, *et al.* Nickel metal-organic framework 2D nanosheets with enhanced peroxidase nanozyme activity for colorimetric detection of H₂O₂. *Talanta*, 2018, **189**: 254-261
- [41] Shi M Y, Xu M, Gu Z Y. Copper-based two-dimensional metal-organic framework nanosheets as horseradish peroxidase mimics for glucose fluorescence sensing. *Analytica Chimica Acta*, 2019, **1079**: 164-170
- [42] Wang C H, Gao J, Cao Y L, *et al.* Colorimetric logic gate for alkaline phosphatase based on copper (II) -based metal-organic frameworks with peroxidase-like activity. *Analytica Chimica Acta*, 2018, **1004**: 74-81
- [43] Liu Y F, Zhou M, Cao W, *et al.* Light-responsive metal-organic framework as an oxidase mimic for cellular glutathione detection. *Analytical Chemistry*, 2019, **91**(13): 8170-8175
- [44] Liang H, Lin F F, Zhang Z J, *et al.* Multicopper laccase mimicking nanozymes with nucleotides as ligands. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 2017, **9**(2): 1352-1360
- [45] Mao X X, Lu Y W, Zhang X D, *et al.* beta-Cyclodextrin functionalization of metal-organic framework MOF-235 with excellent chemiluminescence activity for sensitive glucose biosensing. *Talanta*, 2018, **188**: 161-167

- [46] Valekar A H, Batule B S, Kim M I, *et al.* Novel amine-functionalized iron trimesates with enhanced peroxidase-like activity and their applications for the fluorescent assay of choline and acetylcholine. *Biosensors & Bioelectronics*, 2018, **100**: 161-168
- [47] Chen W H, Vazquez-Gonzalez M, Kozell A, *et al.* Cu²⁺-modified metal-organic framework nanoparticles: a peroxidase-mimicking nanoenzyme. *Small*, 2018, **14**(5). doi:10.1002/sml.201703149
- [48] Zhou W Q, Li H F, Xia B, *et al.* Selenium-functionalized metal-organic frameworks as enzyme mimics. *Nano Research*, 2018, **11**(10): 5761-5768
- [49] Dong W F, Yang L Y, Huang Y M. Glycine post-synthetic modification of MIL-53(Fe) metal-organic framework with enhanced and stable peroxidase-like activity for sensitive glucose biosensing. *Talanta*, 2017, **167**: 359-366
- [50] Hu S S, Yan J J, Huang X M, *et al.* A sensing platform for hypoxanthine detection based on amino-functionalized metal organic framework nanosheet with peroxidase mimic and fluorescence properties. *Sensors and Actuators B-Chemical*, 2018, **267**: 312-319
- [51] Yang Q H, Xu Q, Jiang H L. Metal-organic frameworks meet metal nanoparticles: synergistic effect for enhanced catalysis. *Chemical Society Reviews*, 2017, **46**(15): 4774-4808
- [52] Zhang Y P, Zhou Y, Zhao Y, *et al.* Recent progresses in the size and structure control of MOF supported noble metal catalysts. *Catalysis Today*, 2016, **263**: 61-68
- [53] Zhang Y, Wang F M, Liu C Q, *et al.* Nanozyme decorated metal-organic frameworks for enhanced photodynamic therapy. *Acs Nano*, 2018, **12**(1): 651-661
- [54] Liu Y F, Cheng Y, Zhang H, *et al.* Integrated cascade nanozyme catalyzes *in vivo* ROS scavenging for anti-inflammatory therapy. *Science Advances*, 2020, **6**(29): eabb2695
- [55] Deng M, Bo X J, Guo L P. Encapsulation of platinum nanoparticles into a series of zirconium-based metal-organic frameworks: effect of the carrier structures on electrocatalytic performances of composites. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2018, **815**: 198-209
- [56] Li H P, Liu H F, Zhang J D, *et al.* Platinum nanoparticle encapsulated metal-organic frameworks for colorimetric measurement and facile removal of mercury(II). *Acs Applied Materials & Interfaces*, 2017, **9**(46): 40716-40725
- [57] Yang Y, Yang Z H, Lv J J, *et al.* Thrombin aptasensor enabled by Pt nanoparticles-functionalized Co-based metal organic frameworks assisted electrochemical signal amplification. *Talanta*, 2017, **169**: 44-49
- [58] Shen W J, Zhuo Y, Chai Y Q, *et al.* Ce-based metal-organic frameworks and DNAzyme-assisted recycling as dual signal amplifiers for sensitive electrochemical detection of lipopolysaccharide. *Biosensors & Bioelectronics*, 2016, **83**: 287-292
- [59] Huang Y, Zhao M T, Han S K, *et al.* Growth of Au nanoparticles on 2D metalloporphyrinic metal-organic framework nanosheets used as biomimetic catalysts for cascade reactions. *Advanced Materials*, 2017, **29**(32): 1700102
- [60] Chen J Y, Xu Q, Shu Y, *et al.* Synthesis of a novel Au nanoparticles decorated Ni-MOF/Ni/NiO nanocomposite and electrocatalytic performance for the detection of glucose in human serum. *Talanta*, 2018, **184**: 136-142
- [61] Yan R, Zhao Y, Yang H, *et al.* Ultrasmall Au nanoparticles embedded in 2D mixed-ligand metal-organic framework nanosheets exhibiting highly efficient and size-selective catalysis. *Advanced Functional Materials*, 2018, **28**(34): 1802021
- [62] Sun D, Yang D, Wei P, *et al.* One-step electrodeposition of silver nanostructures on 2D/3D metal-organic framework ZIF-67: comparison and application in electrochemical detection of hydrogen peroxide. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 2020, **12**(37): 41960-41968
- [63] Sun Z J, Jiang Z W, Li Y F. Poly(dopamine) assisted *in situ* fabrication of silver nanoparticles/metal-organic framework hybrids as SERS substrates for folic acid detection. *Rsc Advances*, 2016, **6**(83): 79805-79810
- [64] Jiang Z W, Gao P F, Yang L, *et al.* Facile *in situ* synthesis of silver nanoparticles on the surface of metal-organic framework for ultrasensitive surface-enhanced raman scattering detection of dopamine. *Analytical Chemistry*, 2015, **87**(24): 12177-12182
- [65] Hu Y H, Cheng H J, Zhao X Z, *et al.* Surface-enhanced raman scattering active gold nanoparticles with enzyme-mimicking activities for measuring glucose and lactate in living tissues. *Acs Nano*, 2017, **11**(6): 5558-5566
- [66] Gao L Z, Zhuang J, Nie L, *et al.* Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles. *Nature Nanotechnology*, 2007, **2**(9): 577-583
- [67] Fu S Y, Wang S, Zhang X D, *et al.* Structural effect of Fe₃O₄ nanoparticles on peroxidase-like activity for cancer therapy. *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*, 2017, **154**: 239-245
- [68] Tang X Q, Zhang Y D, Jiang Z W, *et al.* Fe₃O₄ and metal organic framework MIL-101(Fe) composites catalyze luminol chemiluminescence for sensitively sensing hydrogen peroxide and glucose. *Talanta*, 2018, **179**: 43-50
- [69] Zhao C C, Dong P, Liu Z M, *et al.* Facile synthesis of Fe₃O₄/MIL-101 nanocomposite as an efficient heterogeneous catalyst for degradation of pollutants in Fenton-like system. *Rsc Advances*, 2017, **7**(39): 24453-24461
- [70] Lai H S, Shang W J, Yun Y Y, *et al.* Uniform arrangement of gold nanoparticles on magnetic core particles with a metal-organic framework shell as a substrate for sensitive and reproducible SERS based assays: application to the quantitation of malachite green and thiram. *Microchimica Acta*, 2019, **186**(3): 144
- [71] Ma X W, Wen S S, Xue X X, *et al.* Controllable synthesis of SERS-active magnetic metal-organic framework-based nanocatalysts and their application in photoinduced enhanced catalytic oxidation. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 2018, **10**(30): 25726-25736
- [72] Lu J, Hu Y H, Wang P X, *et al.* Electrochemical biosensor based on

- gold nanoflowers-encapsulated magnetic metal-organic framework nanozymes for drug evaluation with *in-situ* monitoring of H₂O₂ released from H9C2 cardiac cells. *Sensors and Actuators B-Chemical*, 2020, **311**: 127909
- [73] Cui Y X, Rimoldi M, Platero-Prats A E, *et al.* Stabilizing a vanadium oxide catalyst by supporting on a metal-organic framework. *Chemcatchem*, 2018, **10**(8): 1772-1777
- [74] Tan B, Zhao H M, Wu W H, *et al.* Fe₃O₄-AuNPs anchored 2D metal-organic framework nanosheets with DNA regulated switchable peroxidase-like activity. *Nanoscale*, 2017, **9**(47): 18699-18710
- [75] Luo F Q, Lin Y L, Zheng L Y, *et al.* Encapsulation of hemin in metal organic frameworks for catalyzing the chemiluminescence reaction of the H₂O₂-luminol system and detecting glucose in the neutral condition. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2015, **7**(21): 11322-11329
- [76] Li D L, Wu S H, Wang F F, *et al.* A facile one-pot synthesis of hemin/ZIF-8 composite as mimetic peroxidase. *Materials Letters*, 2016, **178**: 48-51
- [77] Cheng H J, Zhang L, He J, *et al.* Integrated nanozymes with nanoscale proximity for *in vivo* neurochemical monitoring in living brains. *Analytical Chemistry*, 2016, **88**(10): 5489-5497
- [78] Zhang L Y, Fan C, Liu M, *et al.* Biomimerized gold-Hemin@MOF composites with peroxidase-like and gold catalysis activities: a high-throughput colorimetric immunoassay for alpha-fetoprotein in blood by ELISA and gold-catalytic silver staining. *Sensors and Actuators B-Chemical*, 2018, **266**: 543-552
- [79] Xie S B, Ye J W, Yuan Y L, *et al.* A multifunctional hemin@metal-organic framework and its application to construct an electrochemical aptasensor for thrombin detection. *Nanoscale*, 2015, **7**(43): 18232-18238
- [80] Ou D, Sun D P, Liang Z X, *et al.* A novel cytosensor for capture, detection and release of breast cancer cells based on metal organic framework PCN-224 and DNA tetrahedron linked dual-aptamer. *Sensors and Actuators B-Chemical*, 2019, **285**: 398-404
- [81] Luo Z B, Sun D P, Tong Y L, *et al.* DNA nanotetrahedron linked dual-aptamer based voltammetric aptasensor for cardiac troponin I using a magnetic metal-organic framework as a label. *Microchimica Acta*, 2019, **186**(6): 374
- [82] Michopoulos A, Kouloumpis A, Gournis D, *et al.* Performance of layer-by-layer deposited low dimensional building blocks of graphene-prussian blue onto graphite screen-printed electrodes as sensors for hydrogen peroxide. *Electrochimica Acta*, 2014, **146**: 477-484
- [83] Li N N, Huang X, Sun D P, *et al.* A sensitive and rapid electrochemical aptasensor based on Au@PB for selective detection of mycobacterium tuberculosis antigen MPT64. *Journal of the Electrochemical Society*, 2019, **166**(8): B604-B609
- [84] Yin Y Q, Gao C L, Xiao Q, *et al.* Protein-metal organic framework hybrid composites with intrinsic peroxidase-like activity as a colorimetric biosensing platform. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2016, **8**(42): 29052-29061
- [85] Hou C, Wang Y, Ding Q H, *et al.* Facile synthesis of enzyme-embedded magnetic metal-organic frameworks as a reusable mimic multi-enzyme system: mimetic peroxidase properties and colorimetric sensor. *Nanoscale*, 2015, **7**(44): 18770-18779
- [86] Zhao Z H, Pang J H, Liu W R, *et al.* A bifunctional metal organic framework of type Fe(III)-BTC for cascade (enzymatic and enzyme-mimicking) colorimetric determination of glucose. *Microchimica Acta*, 2019, **186**(5): 295
- [87] Liu X, Qi W, Wang Y F, *et al.* Rational design of mimic multi-enzyme systems in hierarchically porous biomimetic metal-organic frameworks. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, **10**(39): 33407-33415
- [88] Wang Q Q, Zhang X P, Huang L, *et al.* GOx@ZIF-8(NiPd) nanoflower: an artificial enzyme system for tandem catalysis. *Angewandte Chemie-International Edition*, 2017, **56**(50): 16082-16085
- [89] Ling P H, Qian C H, Gao F, *et al.* Enzyme-immobilized metal-organic framework nanosheets as tandem catalysts for the generation of nitric oxide. *Chemical Communications*, 2018, **54**(79): 11176-11179
- [90] Liang Y H, Shang R, Lu J R, *et al.* Ag₃PO₄@UMOFNs core-shell structure: two-dimensional MOFs promoted photoinduced charge separation and photocatalysis. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, **10**(10): 8758-8769
- [91] Wang C Y, Huang S M, Luo L Z, *et al.* Ultrathin two-dimension metal-organic framework nanosheets/multi-walled carbon nanotube composite films for the electrochemical detection of H₂O₂. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2019, **835**: 178-185
- [92] Hu M Q, Lou H, Yan X L, *et al.* *In-situ* fabrication of ZIF-8 decorated layered double oxides for adsorption and photocatalytic degradation of methylene blue. *Microporous and Mesoporous Materials*, 2018, **271**: 68-72
- [93] Khoobi A, Salavati-Niasari M, Ghani M, *et al.* Multivariate optimization methods for *in-situ* growth of LDH/ZIF-8 nanocrystals on anodized aluminium substrate as a nanosorbent for stir bar sorptive extraction in biological and food samples. *Food Chemistry*, 2019, **288**: 39-46
- [94] Wu Y Q, Qiu X C, Liang F, *et al.* A metal-organic framework-derived bifunctional catalyst for hybrid sodium-air batteries. *Applied Catalysis B-Environmental*, 2019, **241**: 407-414
- [95] Chen Y-Z, Zhang R, Jiao L, *et al.* Metal-organic framework-derived porous materials for catalysis. *Coordination Chemistry Reviews*, 2018, **362**: 1-23
- [96] Tan H L, Ma C J, Gao L, *et al.* Metal-organic framework-derived copper nanoparticle@carbon nanocomposites as peroxidase mimics for colorimetric sensing of ascorbic acid. *Chemistry-a European Journal*, 2014, **20**(49): 16377-16383
- [97] Dong W F, Zhuang Y X, Li S Q, *et al.* High peroxidase-like activity of metallic cobalt nanoparticles encapsulated in metal-organic frameworks derived carbon for biosensing. *Sensors and Actuators B-Chemical*, 2018, **255**: 2050-2057
- [98] Li S Q, Wang L T, Zhang X D, *et al.* A Co, N co-doped

- hierarchically porous carbon hybrid as a highly efficient oxidase mimetic for glutathione detection. *Sensors and Actuators B-Chemical*, 2018, **264**: 312-319
- [99] Wei P, Sun D P, Niu Y Y, *et al.* Enzyme-free electrochemical sensor for the determination of hydrogen peroxide secreted from MCF-7 breast cancer cells using calcined indium metal-organic frameworks as efficient catalysts. *Electrochimica Acta*, 2020, **359**: 136962
- [100] Wu T T, Ma Z Y, Li P P, *et al.* Bifunctional colorimetric biosensors *via* regulation of the dual nanoenzyme activity of carbonized FeCo-ZIF. *Sensors and Actuators B-Chemical*, 2019, **290**: 357-363
- [101] Wu T T, Ma Z Y, Li P P, *et al.* Colorimetric detection of ascorbic acid and alkaline phosphatase activity based on the novel oxidase mimetic of Fe-Co bimetallic alloy encapsulated porous carbon nanocages. *Talanta*, 2019, **202**: 354-361
- [102] Xiong Y H, Su L J, Yang H G, *et al.* Fabrication of copper sulfide using a Cu-based metal organic framework for the colorimetric determination and the efficient removal of Hg²⁺ in aqueous solutions. *New Journal of Chemistry*, 2015, **39**(12): 9221-9227
- [103] Yang W, Hao J, Zhang Z, *et al.* Metal-organic frameworks-derived synthesis of porous FeP nanocubes: an effective peroxidase mimetic. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2015, **460**: 55-60
- [104] Zhai M K, Wang F, Du H B. Transition-metal phosphide carbon nanosheet composites derived from two-dimensional metal-organic frameworks for highly efficient electrocatalytic water-splitting. *Acs Applied Materials & Interfaces*, 2017, **9**(46): 40171-40179
- [105] Rong J, Xu J C, Qiu F X, *et al.* 2D metal-organic frameworks-derived preparation of layered CuS@C as an efficient and stable electrocatalyst for hydrogen evolution reaction. *Electrochimica Acta*, 2019, **323**: 134856

Recent Advances in Metal–organic Frameworks–based Nanozymes*

CHEN Si-Yi^{1,3}, CHEN Ken², YOU Tian-Hui¹, SUN Duan-Ping³**)

¹*School of Nursing, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510310, China;*

²*School of Integrative Pharmacy, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China;*

³*Center for Drug Research and Development, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)*

Abstract A kind of nanomaterials with enzyme-mimicking catalytic activity, named as nanozymes, have attracted the attention of researchers. Compared with natural enzymes, nanozymes exhibit the advantages of simple production, low cost and good stability. As a new class of porous coordination polymers, metal-organic frameworks (MOFs) possess many attractive properties, such as structural diversity, pore size tailorability, high specific surface area, and controllable porosity. MOFs-based nanozymes are attracting growing attention because of protection of the ordered framework and the adjustable structure. In this review, we summarize the construction of different types of MOFs-based nanozymes, including pristine MOFs, MOFs with modification, MOF-based composites, and MOF derivatives. Then, the typical applications of MOF-based nanozymes in the detection of various analytes are reviewed. We also summarized and compared the characteristic of MOFs-based nanozymes in different construction types. Finally, the current challenges and future developments of MOFs-based nanozyme are also discussed.

Key words metal-organic frameworks, nanozymes, composite material, biochemical analysis

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0282

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (82003710).

** Corresponding author.

Tel: 86-20-39352540, E-mail: sundp@gdpu.edu.cn; sunduanping@126.com

Received: August 4, 2020 Accepted: November 20, 2020