PIBB 生物化学与生物物理进展
Progress in Biochemistry and Biophysics
XXXX, XX(XX): 1~20
www.pibb.ac.cn

金属有机框架在生物医学领域的应用*

耿福康[1,2)**] 方小翠[2,4)**] 雷圣宾[1,3)***] 王 琛[2,4)***]

([1)] 兰州交通大学化学化工学院，兰州 730070；[2)] 国家纳米科学中心，北京 100190；
[3)] 天津大学理学院，天津 300072；[4)] 中国科学院大学，北京 101408）

摘要 金属有机框架（metal-organic frameworks，MOFs）作为一类由金属离子或簇与有机配体自组装形成的多孔晶体材料，因其高比表面积、精准可调控的孔隙结构、可设计的框架组成以及良好的生物相容性，在生物医学领域展现出广阔的应用潜力。本文系统综述了MOFs的合成和表征方法，并重点围绕其在生物医学领域中的3个应用方向展开深入探讨：一是在癌症诊疗一体化中运用多种治疗模式及联合策略；二是作为药物载体实现生物大分子负载和精准递送；三是在体外诊断中发展多种生物标志物检测方法。同时，本文深入分析了MOFs在临床转化中仍面临的关键挑战，包括规模化制备、长期稳定性以及生物安全性评估，并对未来发展方向和应用前景进行了展望。

关键词 金属有机框架，生物医学，药物递送，生物标志物，抗肿瘤治疗
中图分类号 O627，Q814.2，R318.08，R730.5 **DOI**：10.3724/j.pibb.2025.0515 **CSTR**：32369.14.pibb.20250515

PIBB Online First

金属有机框架（metal-organic frameworks，MOFs）是由金属离子/簇与有机配体通过配位键连接形成的多孔晶体材料，内部具有规则排列的纳米至微米级孔隙[1]，拥有丰富多样的拓扑结构，兼具无机材料的刚性与有机材料的柔性[2]。MOFs材料独特的结构与合成调控方法赋予了其一系列优异的特性：a. 具有超大的比表面积[3]，部分MOFs材料比表面积可达数千平方米/克，能够为吸附质提供充足的吸附位点；b. 孔径可在较宽范围内精确调控，从微孔、介孔到大孔，满足不同尺寸分子的需求[4]；c. 不饱和金属活性位点可功能化修饰[5]；d. 生物相容性良好[6-7]，这些优势使得MOFs能通过多种构建与合成策略，构筑适用于分离、催化、传感、能源、环境、生物医药等领域的功能材料[8]。近年来，MOFs在生物医药领域的应用引起越来越多的关注。MOFs既能高效负载药物分子，实现可控释放与靶向递送[9]，又能在提高治疗效果的同时，降低药物对正常细胞的毒副作用，从而在生物医学领域展现出重要的应用潜力[10]。

MOFs相较于传统纳米材料（如碳纳米管、过渡金属氧化物、介孔二氧化硅等）在生物医学领域展现出独特的应用潜力[11]。在药物递送领域，MOFs能同时负载多种化疗药物，同时在肿瘤微环境或外部刺激下解体释放药物[12]，改善了传统材料药物负载率低、易泄露的问题；在癌症诊断与治疗一体化的过程中，其金属节点（如Gd^{3+}、Bi^{3+}）可作为磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）或计算机断层扫描术（computer tomography，CT）造影剂[13]，有机配体可通过修饰荧光染料，实现“成像-治疗”一体化，同时作为药物载体，实现良好的肿瘤杀伤效果，降低了重金属毒性风险与生物环境导致的造影对比度干扰；在生物传感与检测领域，MOFs在检测灵敏度、多靶标集成、实时原位监测等方面优势显著，尤其在癌症早筛、传染病快速诊断等场景中展现出巨大应用潜力，降低了环境干扰，简化了检测流程[14-15]。

本文对MOFs在生物医学领域的应用进行综述，主要从MOFs概念的提出与发展、合成与表征

* 国家重点研发计划（2024YFA1209400）和国家自然科学基金重大研究计划（9235330008）资助项目。
** 并列第一作者。
*** 通讯联系人。
雷圣宾 Tel：022-27406140，E-mail：shengbin.lei@tju.edu.cn
王琛 Tel：010-82545561，E-mail：wangch@nanctr.cn
收稿日期：2025-11-20，接受日期：2025-12-15

手段、在生物医学领域的研究以及MOFs在癌症诊疗一体化、药物递送、体外诊断等领域的应用探索等进行论述；并对MOFs的应用特点进行了归纳和比较；最后对MOFs在生物医学领域的发展机遇和挑战进行了分析和展望，期望为解决该领域的关键问题提供新的思路。

1　金属有机框架（metal-organic framework，MOFs）

1.1　MOFs概念的提出与发展

通过金属离子/簇与有机配体的自组装反应，可形成一类纳米多孔材料，即MOFs。1989年，Robson教授团队[16]合成了一种类金刚石结构，内部空旷的晶体材料。首次证明了在分子尺度上构建具有可控孔隙的三维框架的可能性，通过金属节点与有机配体的几何匹配，可设计出具有特定拓扑结构的多孔材料，为后续MOFs的“理性设计”奠定了理论基础。他是MOFs概念的奠基者，开辟了金属有机框架材料的新篇章。1995年，Yaghi教授团队[17]发现了一种用于选择性结合芳香客体分子的MOFs。以对称有机分子作为构建块，与金属离子结合形成金属有机化合物层，可以选择性结合客体芳香分子，去除所包含的客体分子后，也可以选择性地重新吸附内含物。同年，他们又报道了一种展现出沸石特性的MOFs材料[18]，通过氢键相互作用、金属-配体配位和金属簇共聚反应来连接骨架结构，通过水热合成的方法得到了较大孔道的MOFs材料。1997年，Kitagawa教授团队[19]合成了首个去除填充溶剂后仍能保持结构稳定的材料，它能吸附与释放气体，且在吸附过程中保持自身结构稳定。他还发现部分MOFs在吸附特定分子时，框架会发生可逆的结构变形（如孔径收缩或膨胀），如同“分子呼吸”，为气体的分离存储带来了新的可能[20]。1999年Yaghi教授团队[21]合成了第一种开放式三维有机金属框架材料MOF-5，MOF-5由锌离子和对苯二甲酸构成，具有多孔结构与巨大的内部比表面积，且在300℃保持稳定，展现出了工业领域应用的巨大潜力。他首次提出了MOFs的命名和“网格化学”（reticular chemistry）的概念，让MOFs的设计进入了系统工程的阶段，研究人员能够按照自己的目的和用途合成出功能各异的MOFs材料，极大的加速了整个领域的发展。从Robson教授的开创性设想，到Kitagawa教授实现材料的稳定与柔性，再到Yaghi教授的“网格化学”让按需设计成为可能，他们共同打造的MOFs材料蓬勃发展至今（表1）。自MOF-5材料问世后的20余年里，各种MOFs材料被开发出来，并在多个领域展现了良好的应用价值，因在MOFs发现和开发方面的突出贡献，Susumu Kitagawa、Richard Robson和Omar M. Yaghi三位教授荣获2025年的诺贝尔化学奖。MOFs主要有下列几种典型结构：沸石咪唑框架材料（zeolitic imidazolate framework，ZIF）[22]、网状金属有机框架材料（isoreticular MOF，IRMOF）[23]、莱瓦希尔有机框架材料（materials of institute Lavoisier，MIL）[24]、多孔配位聚合物（porous coordination polymer，PCP）[25]、通道式框架材料（porous coordination network，PCN）[26]。根据MOFs的组装方式，理论上可以将不同的金属节点与不同的有机配体相互组合，从而获得具有各种结构、刚柔性、孔径和表面亲和力的MOFs[27-28]；由于理化性质独特，MOFs具有合成难度低、孔径大小可控、结构可变、比表面积大、生物相容性和生物可降解性良好等特性[29]，目前其已被广泛用于食品安全、环境治理、工业生产、化学传感器及生物医药等领域[30]。

Table 1　Outstanding contributors to the development of MOFs

表1　MOFs发展过程中的突出贡献者

贡献者	时间	工作突破	总结	参考文献
Richard Robson	1989	首次证明了在分子尺度上构建具有可控孔隙的三维框架的可能性	提出的配位自组装策略和拓扑结构设计理念	[16]
Omar Yaghi	1995	首次合成稳定的二维网状配位聚合物	首次提出了MOFs的概念，让MOFs的设计进入了系统工程的阶段	[17]
Susumu Kitagawa	1997	首次证实MOFs的气体吸附性能	实现基础研究向产业应用的跨度	[19]

PBB Online First

1.2　MOFs的合成与表征方法

MOFs的理化性质和结构形貌受合成工艺与反应条件的影响，为满足不同的功能应用，MOFs的合成手段由最初的热驱动转向了更为安全的绿色合成方法[31]。溶剂热/水热合成法通过在密闭反应釜中，以有机溶剂（如DMF、乙醇）或水为介质，通过高温高压促进金属离子与有机配体的配位组装，制备大尺寸单晶[32]。反应条件温和，但耗时较长（通常12~72 h），且溶剂用量大；常温搅拌法通过室温下将金属盐与配体在溶剂中搅拌混合，调节pH或添加调节剂（如三乙胺）促进结晶[33]。该方法操作简单、能耗低，但产物结晶度较低、易含杂质，需后续纯化处理。微波与超声技术的突破带来了新的高效节能方法：微波辅助合成法利用微波的体相加热特性，使反应体系快速升温，加速配体溶解与金属-配体配位反应[34]；超声辅助合成法通过超声波的空化效应产生局部高温高压，促进金属离子与配体的快速扩散和碰撞，加速成核与晶体生长[35]。适用于难溶性配体体系，可缩短反应时间至1~3 h，且产物形貌易调控。当MOFs需要转向工业化应用时，对绿色规模化合成的需求产生了新的合成方法：绿色溶剂体系的水热合成法以去离子水替代有机溶剂，通过水热反应合成MOFs，减少挥发性有机污染物排放[36]；离子热合成法以离子液体为溶剂兼模板剂，在常压下通过加热促进MOFs结晶，离子液体可回收利用，并通过高粘度抑制晶体过快生长，获得小尺寸纳米晶[37]；电化学合成方法以金属电极（如Cu箔、Zn板）为阳极，通过电解溶解提供金属离子，在含配体的电解液中直接在电极表面生长MOFs薄膜[38]。

MOFs的合成技术已从传统的“热驱动”向“精准调控”与“绿色高效”演进，溶剂热/水热法奠定了基础，微波辅助、电化学合成等技术实现了高效与节能。这些技术的创新不仅加速了MOFs从实验室到产业化的转化，也为新型MOFs材料的设计提供了更多可能性[39]。MOFs的表征是验证其结构、评估性能及指导应用的核心环节，需结合多种技术从晶体结构、形貌、孔隙性能到化学组成进行系统分析（表2）。这些方法的联用不仅为MOFs的合成优化提供依据，也为其在气体分离、催化、传感等领域的应用奠定基础[40]。

Table 2　Common characterization methods of MOFs

表2　MOFs表征方法

表征目的	表征方法	表征结果
晶体结构与相纯度表征	X射线衍射（XRD）技术	判断MOF的结晶度与相纯度
形貌与元素组成分析	核磁共振（NMR）光谱	检测配体纯度及混合配体MOF中的配体比例
	扫描电子显微镜（SEM）	观察MOF晶体的尺寸、形貌及分散性
	能量色散X射线光谱（EDS）	分析元素分布
	透射电子显微镜（TEM）	直观反映合成条件对微观结构的影响
	电感耦合等离子体发射光谱（ICP-OES）	精确测定MOF中的金属元素含量
	X射线光电子能谱（XPS）	分析表面元素价态
孔隙性能与比表面积表征	氮气（N_2）吸附-脱附等温线	计算比表面积，分析孔径分布
	热重分析（TGA）	测定MOF的热稳定性，通过失重曲线估算孔体积
化学官能团与光学性能表征	红外光谱	验证配体与金属离子的配位情况
	拉曼光谱	研究MOF在催化反应中的结构变化
	荧光光谱	评估MOF的光学性能
稳定性与特殊性能评估	水稳定性测试	验证结构是否崩塌
	电化学表征	研究MOF的电催化活性
	原位XRD/红外光谱	实时监测MOF在气体吸附、催化反应中的结构变化

1.3　MOFs在生物医药领域的应用优势

纳米材料可通过对其形貌以及尺寸的调节实现性能调节[41-42]。其稳定的多孔结构和可调的孔微环境决定了其具有分子海绵样的独特特征[43]，这种特征使得纳米材料能够高效地截留和储存各种小分子物质[44]，在载药方面具有巨大的应用前景。在药物递送系统应用中，载药纳米颗粒的尺寸对其血液循环时间和体内分布具有重要影响，尺寸小于

PIBB Online First

6 nm容易被肾脏快速清除[45]，大于150 nm则会有被脾脏、肝脏窦状隙捕获的风险[46]，因此调控纳米颗粒的尺寸可影响其靶组织积累效率[47]。纳米材料可通过增强渗透或滞留效应被动靶向肿瘤部位[48]，也可通过增加表面配体（如抗体、多肽、核酸等）主动靶向肿瘤细胞，实现更有效的抗癌治疗，减少抗癌药物毒副作用[49]。纳米材料的尺寸远小于生物体的细胞及生物组织，可以在组织间隙中自由活动，具有通过血脑屏障的可能性[50-51]。相较于常规微米尺度的MOFs材料，纳米级别的MOFs具有更显著的结构优势[52]。表面金属节点的高密度暴露增多反应活性位点[53]，扩散路径与厚度的减小降低传质阻力[54-55]。现阶段，纳米MOFs在尺寸调控[56]及材料制备[57]方面已经有了十足的进展。

MOFs最核心的优势在于其结构的高度可预测和可设计性，这主要归功于“网格化学”的理念。MOFs可以选择具有特定几何形状（如线性、三角形、四面体等）的有机连接体和具有特定配位模式的金属节点，设计并构建出具有特定拓扑结构的晶体骨架实现模块化合成。基于拓扑学原理的理性设计[58]，通过连接体的长度和角度变化精确调控孔径大小、孔隙体积和维度（一维、二维、三维），从而实现材料性能的精细控制。强配位键和高连接度的节点可以改善MOFs的热稳定性与化学稳定性，形成高稳定的结构；MOFs的功能可修饰性是其应用多样性的关键，它能在保持骨架完整性的前提下，对材料的化学性质进行调整。后合成修饰（post-synthetic modification，PSM）是MOFs功能化的重要手段[59]。在MOFs骨架形成后，通过化学反应（如酯化、酰胺化、点击化学等）将新的功能基团引入到连接体或孔道表面，这种功能化过程温和，且能保护功能基团免遭破坏。连接体工程（ligand engineering）在合成MOFs之前，通过在有机连接体上引入功能性基团（如胺基、羟基、卤素等）赋予MOFs特定的功能[60]。开放金属位点（open metal sites，OMS）将MOFs金属节点上未饱和的配位位点作为路易斯酸位点，直接吸附小分子或作为催化反应的活性中心，增强MOFs的催化和吸附性能[61]。客体分子引入（guest molecule incorporation）通过将功能性客体分子（如酶、染料、药物分子、纳米颗粒等）封装到MOFs孔道内，实现酶稳定性提高或药物缓释等复合功能；形貌可控制性是MOFs实际应用的关键，通过MOFs材料的尺寸调控、形状控制和结构组装进行精确调控[62]。纳米化（nanoscale MOFs，NMOFs）技术通过调节反应物浓度、溶剂体系、添加剂或采用微乳液、微流控等方法，合成粒径在几十到几百纳米的MOFs，在药物递送方面展现出独特的潜能。在MOFs单晶生长的过程中通过晶体的生长动力学调控，可以获得具有立方体、八面体、棒状或片状结构等特定结构的MOFs，实现形貌控制[63]。通过特定的晶面暴露改善吸附或酶催化性能，满足载药或检测需求；通过引入模板剂或采用特定的合成策略构建同时包含微孔、介孔和大孔的MOFs材料，实现组装结构调控。在提高传质效率的基础上，满足负载或吸附不同粒径纳米颗粒的需求[64]。MOFs材料的结构可设计性奠定了其“平台地基”的基础；功能可修饰性赋予了其广泛的应用潜力；而形貌可控制性则为MOFs从实验室研究转向临床应用提供了必要的桥梁。这三者相互关联、相互促进，使得MOFs在癌症诊疗一体化、药物递送、生物标志物检测等领域展现出巨大的应用潜能[65]。

2 MOFs在生物医药领域的应用

2.1 癌症诊疗一体化

MOFs凭借可设计的多孔结构、高比表面积及功能化修饰能力，在生物医学成像领域展现出独特优势，可作为磁共振、荧光、光声等多模态造影剂，实现对疾病的精准诊断与可视化治疗。MOFs通过引入磁性离子或修饰造影基团，可作为高效MRI造影剂，显著提升成像对比度。Zhou等[66]使用MOFs捕获^{129}Xe实现了超灵敏MRI；Liu等[67]合成H-MOF，负载罗丹明B（rhodamine B，RhB）避免体内自发荧光干扰的同时实现荧光成像。MOFs作为造影剂的核心优势在于结构可设计性与功能集成能力，通过调控孔径、负载活性离子或染料，可实现MRI、荧光、光声等多模态成像，并与药物递送、癌症治疗等功能结合，推动“诊断-治疗-监测”一体化医学体系的发展[68]。

2.1.1 癌症治疗应用现状

癌症目前主要的治疗手段是化学治疗（chemotherapy，CT）、放射治疗以及外科手术治疗[69]，但这些方法在临床应用中存在药物靶向性差、浓度依赖性强、毒副作用大等问题[70]，使得治疗效果难以达到预期。目前，基于增强渗透和滞留效应，研究人员开发了多种药物纳米载体以提升药物在肿瘤部位的蓄积效果[71-73]，这些纳米载体包

PIBB Online First

括聚合物囊泡[74]、胶束[75]、聚合物纳米颗粒[76]、无机纳米颗粒[77]等。纳米尺度的MOFs能通过浸润法将小分子药物包裹于孔隙之中[78]，实现高效运载而备受关注。其框架结构设计具有可变性与表面可调性，有望成为生物大分子药物[79]，尤其是蛋白质类药物的良好载体，其应用场景广泛覆盖癌症治疗领域，包括化疗、放射治疗、光动力治疗（photodynamic therapy，PDT）、光热治疗（photothermal therapy，PTT）、化学动力学治疗（chemodynamic therapy，CDT）、饥饿治疗及免疫治疗等[80]。癌症的出现和转移是一个复杂的过程，因为个体间存在功能与耐药性的差异，单一的治疗手段无法达到最佳的治疗效果，针对单一疗法的不足，开发了疗效更高的协同治疗方法[81-82]。常见的基于MOFs纳米载体的协同治疗组合有：化疗/PTT、化疗/PDT、PTT/PDT、化疗/PDT/PTT等[83-85]。

2.1.2　化学治疗方面的应用

化学治疗是通过细胞毒性药物杀灭癌细胞或抑制其增殖的全身性癌症治疗手段，药物经血液循环可作用于全身，既能针对原发肿瘤，也能清除转移癌细胞[86]。它主要通过干扰癌细胞分裂生长（如破坏DNA、阻止复制等）起效，根据癌症类型和分期，可实现根治、辅助清除残留癌细胞、术前缩小肿瘤或晚期姑息缓解症状等目的，给药方式以静脉注射为主，也包括口服、肌肉注射等[87]。Yan等[88]基于镧系元素的卟啉MOFs纳米片（NSs）在载药和肿瘤组织渗透方面的优异性能设计合成了具有超高载药量（>1 500%），可生物降解的PPF-Gd NSs（图1a）。与传统的阿霉素（DOX）化疗相比，PPF-Gd/DOX药物递送系统对肿瘤生长产生明显抑制，且副作用可以忽略不计。这一研究证明了镧系MOFs纳米材料作为生物可降解系统的潜力与可生物降解2D纳米材料在增强肿瘤成像和化疗方面的广阔前景。Zhang等[89]通过微波辅助合成制备了MIL-100，并将DOX装入后表面修饰了透明质酸（HA），得到了DMH NPs。提高DOX负载率的同时，在过氧化氢存在下通过类Fenton反应产生羟基自由基（·OH）用于化学动力学治疗，MIL-100表面修饰HA提高分散性并增强靶向肿瘤组织的能力。MOFs改善了化疗药物的递送难题，其高载药量、可控释、多功能协同的特性，为实现高效、低毒、精准的化疗提供了支撑；药物共递送策略与协同治疗手段在克服多药耐药与多功能集成方面展现出广阔的应用前景。

2.1.3　放射治疗方面的应用

放射治疗是利用电离辐射治疗恶性肿瘤及部分良性疾病的医学手段，其核心原理是通过辐射直接破坏病变细胞DNA，或间接与人体水分子作用产生细胞毒性自由基来损伤DNA，从而抑制或杀死病变细胞[90]；该治疗以局部作用为主，常与手术、化疗等疗法协同使用，且对技术依赖性强，需借助专业设备精准控制辐射剂量与范围，以在杀伤肿瘤细胞的同时保护周围正常组织[91-92]。在放射治疗过程中，钆基、铋基等含高原子序数元素的MOFs[93-94]能够高效削弱X射线能量并将其聚集在肿瘤区域，进而增强放疗效果。Sarparanta等[95]研究开发的^{177}Lu（lutetium-177）标记的CNC NPs负载维莫非尼（［^{177}Lu］Lu-CNC-VNPs）（lutetium-177 labeled carbon-based nanoparticles（CNC）loaded with vemurafenib nanoparticles）的纳米系统CNC NPs，将放疗和化疗功能整合在同一纳米颗粒上（图1b）。CNC NPs作为载体，不仅可以将^{177}Lu和维莫非尼输送到肿瘤部位，还能通过其自身特性影响药物和放射性核素的分布与释放。体内生物分布显示，［177Lu］Lu-CnC-V纳米粒在肺、肝和脾中显著滞留。与对照组相比，使用［177Lu］LuCnC-V治疗后，动物的中位存活时间增加了一倍。在肺转移性黑色素瘤动物模型中，［177Lu］Lu-CnC-V的治疗效果增强，为静脉给药后基于纳米颗粒的药物传递系统的临床转化潜力提供了有力的证据。未来若能阐明纳米颗粒在肺内的瞬时捕获机制，便可以通过纳米颗粒工程修饰来调节该行为，增强对肺组织瘤和肺转移瘤的治疗效果。Lin等[96]设计的MOFs：Hf-TP-SN材料具有X射线可触发的7-乙基-10-羟基喜树碱（SN38）前药，用于协同放疗和化疗。经X射线照射后，电子致密的Hf_{12}二级结构单元作为放射增敏剂促进HF-TP-SN产生·OH，增加SN38的释放，从HF-TP-SN释放SN38的量是其分子对应物的5倍。Hf-TP-SN不仅提高放射治疗效果，还通过触发释放SN38达到化疗效果。这种放化疗协同策略有效地减少了肿瘤消退所需的辐射剂量，并通过癌细胞内SN38的突然释放将放化疗的副作用降至最低，从而显著增强细胞毒性，有效抑制结肠癌和乳腺癌小鼠模型中的肿瘤生长，展现出MOFs通过按需触发的治疗剂释放在多模式癌症治疗中的潜力。MOFs在放疗中的主要应用不是作为放射源，而是作为高效的放

PIBB Online First

疗增敏剂和多功能协同治疗平台。MOFs将高原子序数的元素作为金属节点或掺杂到骨架中，实现放射增敏；缓解肿瘤缺氧环境，显著提高肿瘤细胞对射线的敏感性；消耗抗氧化物质削弱肿瘤的自我修复能力，使辐射损伤效应更持久，这有望从根本上克服放疗的固有缺陷，显著提高治疗效果。

2.1.4 光动力治疗方面的应用

光动力治疗是特定波长的光触发肿瘤内富集的光敏剂发生光化学反应的过程[97]：基态光敏剂吸收光子后跃迁至激发单线态，再经系间窜越转化为激发三线态，随后通过能量传递或电子转移与氧气作用，生成单线态氧、超氧阴离子自由基等活性氧物种，这些强氧化性物质会氧化损伤癌细胞内的蛋白质、脂质和核酸等生物大分子，最终致使癌细胞死亡[98]。Dong等[99]通过将上转换纳米粒子（upconversion Nanoparticles，UCNPS）、卟啉-MOF（TCPP-MOF）和TiO_2光催化材料相结合，构建了一种具有深度穿透和PDT性能的纳米体系。将二氧化钛纳米颗粒覆盖在金属有机骨架组成的杂二聚体上，通过光动力疗法实现了多模光催化转换。上转换纳米粒子受到近红外光的照射，产生紫外光和可见光，不仅可以激发二氧化钛和卟啉的不同光化学反应，产生高细胞毒性的活性氧类（reactive oxygen species，ROS）还可以实现深度穿透式光动力学治疗，实验表明这种近红外敏感剂具有良好的生物相容性和良好的肿瘤杀伤性能。这种具有深度穿透和PDT性能的纳米体系通过负载不同功能的金属氧化物来满足未来光动力学治疗的多种需求。Zhang等[100]制备了TMPyP4-G4-适配子-NMOF并成功地用于靶向PDT（图1c），构建了一种灵巧的肿瘤特异性成像和光动力学治疗系统。TMPyP4-G4-SGC8-NMOF纳米系统保持TMPyP4高载药率的情况下，实现了TMPyP4的靶向递送。通过NMOF高度的稳定性、良好的生物相容性以及保护核酸免受核酸酶消化的能力，在体外和体内实验都表现出显著提高的治疗效果。这种智能的TMPyP4-G4-SGC8-NMOFS纳米系统可以作为早期诊断和靶向治疗的多功能治疗工具进行进一步探索。MOFs的刚性孔道可以将光敏剂分子固定，有效防止其因π-π堆积而发生聚集诱导淬灭，大幅提升单线态氧量子产率，或通过将光敏剂作为有机连接体（如TCPP、TPP），在骨架中实现极高密度的活性位点排列，提升单位体积产生ROS的能力，从根本上提升了光敏剂的活性和稳定性。

2.1.5 光热治疗方面的应用

光热治疗是利用具有优异光热转换性能的材料（如金纳米颗粒、碳基材料等），在特定波长光源（常为近红外光）照射下吸收光能并高效转化为热能，通过局部温度升高（通常至42~48℃）破坏肿瘤细胞内蛋白质、核酸等生物大分子结构[101]，或诱导肿瘤组织微环境改变（如血管损伤、缺氧加剧），最终实现肿瘤细胞凋亡或坏死的治疗方式[102]。Garg等[103]设计合成了FA-BSA/CuS@ZIF-8-QT等一系列纳米级MOFs。以分子筛咪唑骨架-8（ZIF-8）作为抗癌药物槲皮素（quercetin，QT）与PTT药物CuS纳米粒子的共同载体，协同结合化疗和光热治疗，克服了QT生物利用度低、水溶性差的缺点。利用叶酸-牛血清白蛋白（FA-BSA）结合物稳定了CuS@-ZIF-8-QT，提高了其生物相容性，实现了主动靶向给药。近红外荧光成像显示，通过FA受体介导的内吞作用，FA−BSA/CuS@ZIF-8-QT在肿瘤中的药物积聚显著增加。体外细胞实验中，负载了QT的CuS@ZIF-8-QT在近红外光照射下对B16F10细胞（小鼠黑色素瘤细胞）的抑制率明显高于游离的QT。体内外抗癌实验结果表明，CuS@ZIF-8在近红外光照射下实现PTT与化疗联合时效果更佳，显著提高抗癌效果，有力证明了PTT在肿瘤治疗中的有效性以及联合治疗的协同增效作用。MOFs可以通过金属节点或掺杂纳米颗粒实现近红外光响应，得到较高的光热转换效率，或通过结构的调节实现化疗药物与光敏剂的共同负载，实现了性能增强与功能集成的效果。

2.1.6 化学动力学治疗方面的应用

化学动力学治疗是利用肿瘤微环境的独特化学性质（如弱酸性、高H_2O_2浓度、高还原态等），触发肿瘤内特定功能材料发生化学反应，生成如·OH等具有强氧化性的活性氧物种[104]，这些活性氧物种无需依赖外源光、热等能量输入，即可通过氧化损伤癌细胞内的生物大分子（如DNA、蛋白质、脂质），破坏其结构与功能，最终诱导癌细胞凋亡[105-106]。Liu等[107]以纳米金属有机框架材料Cu-BTC为载体，通过配位相互作用负载二乙基二硫代氨基甲酸盐（DDTC），制备出具有高抗肿瘤活性的纳米药物Cu-BTC@DDTC。Cu-BTC@DDTC纳米药物通过释放铜离子，在肿瘤微酸性环境中，铜离子被还原为Cu（I）后，能够催化过氧化氢（H_2O_2）产生·OH，进而引发一系列氧化应激反应，诱导肿瘤细胞死亡。在作用于

PIBB Online First

B16F10（小鼠黑色素瘤细胞系）细胞后，细胞内铁含量增多，ROS生成以及脂质过氧化水平显著提升，脂质过氧化代谢产物丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平升高，同时细胞内抗氧化物质谷胱甘肽（GSH）水平降低，关键抗氧化蛋白GPX4（flutathione peroxidase 4）和SLC7A11（solute carrier family 7 member 11）表达下调，这些变化表明Cu-BTC@DDTC通过抑制SLC7A11/GPX4信号通路诱导了肿瘤细胞的铁死亡。MOFs通过其可设计的结构和组成，系统性地优化了CDT性能。MOFs骨架上几乎每个金属原子都暴露为潜在的催化活性位点，避免了纳米颗粒中常见的内部原子浪费，极大提高了催化效率；通过改变有机配体的给电子/吸电子能力，可以精细调控金属中心的电子云密度和价态，从而优化其氧化还原电位，使其更适应肿瘤微环境，从而提升催化动力学。

2.1.7　饥饿治疗方面的应用

癌症饥饿治疗是通过化学手段调控肿瘤微环境中的物质代谢过程，如利用特定化学试剂（如血管生成抑制剂、葡萄糖转运体抑制剂等）阻断肿瘤细胞对葡萄糖、氨基酸、氧气等关键营养物质的获取，或干扰其代谢通路（如抑制糖酵解、三羧酸循环相关酶活性），从化学层面切断肿瘤细胞的“能量供给”与“物质原料”，最终因营养匮乏导致肿瘤细胞代谢紊乱、增殖停滞甚至死亡的治疗方式[108-109]。Chen等[110]构建MnO_2@MOF@GOx用于协同反应（图1d）。壳体材料MOFs充当纳米载体的同时，释放铁离子进行Fenton反应，导致铁凋亡。葡萄糖氧化酶（glucose oxidase，GOx）消耗葡萄糖进行饥饿治疗，促进细胞内酸度和H_2O_2供应，有利于Fenton反应。葡萄糖耗竭过程中产生的H_2O_2允许MOFs降解以促进MnO_2的释放，然后MnO_2与H_2O_2反应并产生更多的氧气，为GOx提供更多动力进行饥饿治疗。MOFs的多孔结构可高效负载葡萄糖氧化酶（GOx）、缺氧激活前药或抗血管生成剂，实现肿瘤内酶催化反应，同时消耗局部葡萄糖并加剧酸化；通过pH、ROS或光响应设计，实现药物在肿瘤微环境控制释放，展现高设计性与协同潜力，其应用前景值得持续关注。

2.1.8　免疫治疗方面的应用

免疫治疗是通过化学制剂（如免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗中的化学佐剂、CAR-T细胞制备中的化学修饰剂等）调控机体免疫系统的化学信号通路[111]，例如阻断PD-1/PD-L1等抑制性信号分子的化学相互作用、激活T细胞表面共刺激分子的化学信号，或通过化学修饰增强免疫细胞对肿瘤抗原的识别与结合能力，进而打破肿瘤免疫抑制微环境，重启或强化机体自身的免疫应答，以化学调控的免疫反应杀伤癌细胞的治疗方式[112]。Zhao等[113]选用沸石咪唑骨架ZIF-8作为药物载体，通过一锅法合成CA4@ZIF-8纳米材料（风车子抑素A4，（combretastatin A4，CA4）），利用静电吸附法将聚肌胞苷酸-聚胞苷酸（polyinosinic-polycytidylic acid，PIC）负载到CA4@ZIF-8中，可延长药物滞留时间，增强抗血管生成免疫激活效果，PIC/CA4@ZIF制剂能够在肿瘤组织中长期滞留，持续释放药物，增强药物对肿瘤细胞的作用效果。通过促进M1巨噬细胞浸润，增强免疫细胞对肿瘤的攻击能力，同时抑制肿瘤血管生长，切断肿瘤的营养供应，从多个方面实现对黑色素瘤的有效治疗。Lin等[114]通过铁氧簇和卟啉配体构建Fe-TBP，将光动力疗法与ICB结合起来，以诱导系统抗肿瘤免疫。通过光动力学治疗提高了α-PD-L1的疗效，并在结直肠癌小鼠模型中引发远隔效应，肿瘤消退>90%。MOFs可以作为免疫佐剂，提高疫苗或免疫治疗药物的效力，还能通过协同治疗策略（如光热治疗、化疗、免疫治疗等）增强免疫治疗效果。其在提高治疗效果、增强免疫应答和减少副作用方面具有显著优势。

2.2　在药物递送领域的应用

MOFs材料具有孔隙度可调节、比表面积大、结构灵活可控、生物相容性好等优点，是优秀的药物传递载体[115]。MOFs可以通过化学键、物理吸附装载药物或通过自组装及后修饰使药物与MOFs骨架形成共价或非共价连接。负载药物后通过EPR效应在肿瘤蓄积[116]，并以可控的方式释放药物。MOFs还可以通过影像跟踪、监测等方法进一步提高治疗效果[117-118]。

2.2.1　pH响应性载体

肿瘤微环境呈弱酸性[119]，MOFs的配位键对于pH很敏感，因此pH响应性MOFs是抗肿瘤治疗中应用最广泛的一种。MOFs在中性环境下结构较酸性环境稳定，MOFs载药后可以通过ERP效应聚集到肿瘤部位，因酸性环境结构崩解而释放药物[120]。Wang等[121]以La/Tm-MOF@d-SiO_2作为药物载体，盐酸DOX作为药物模型，发现酸性条件下DOX的释放达到最佳水平，表明La/Tm-

PIBB Online First

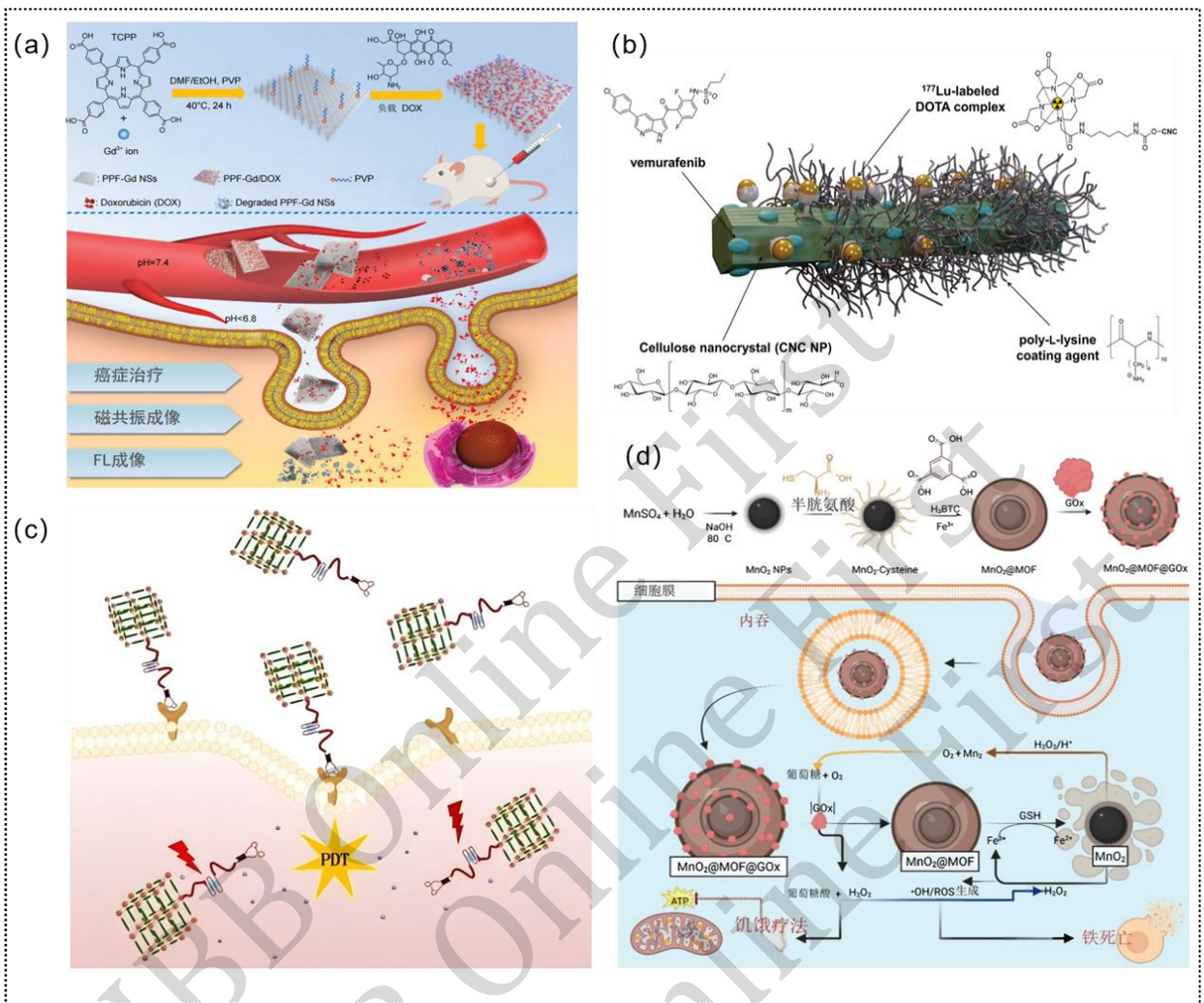

Fig. 1　Applications of MOFs in cancer treatment

图1　MOFs在癌症治疗中的应用

注：（a）高效癌症治疗和生物成像的药物递送系统[88]；（b）负载维罗非尼的^{177}Lu标记的碳纳米颗粒（[^{177}Lu]Lu- CNC - V NPs）的示意图[95]；（c）适体靶向递送TMPyP4-G4-适体-NMOFs纳米系统用于PDT的示意图[100]；（d）MnO_2@MOF@Gox的合成及其在癌细胞中的生物活性示意图[110]。

MOF@d-SiO_2具有pH响应性（图2a）。通过荧光强度的变化实时监测药物的释放，为癌症治疗提供了新的思路。Lu等[122]构建了一种双发射荧光金属有机骨架纳米复合探针（称为RB-PCN），用于pH值大范围检测。通过RBITC感应酸性溶液中pH的变化，Zr-MOF感应碱性溶液中pH值变化并产生荧光响应。这种纳米探针可以通过激光共聚焦成像观测到细胞内pH变化，也可以通过荧光光谱测量实际样品中更大范围的pH变化。这是基于MOFs的双发射荧光纳米探针首次用于大范围的pH检测，通过pH的异常变化对生理/病理过程的检测与疾病机制的研究提供了新的思路。MOFs的pH响应机制源于酸性条件下金属-配体键水解，在肿瘤微环境中释药效果较中性环境有明显提升；通过调节配体类型或金属节点，可构建单级或双级pH响应系统，针对复杂pH变化实现多阶段给药，解决传统载体无法适应动态微环境的问题；释放药物的同时，可通过药物分子的荧光信号实时监测释放过程。

2.2.2　GSH响应性载体

癌组织中GSH含量明显高于正常组织，铁代谢、脂质过氧化与抗氧化系统的动态失衡，铁凋亡

PIBB Online First

通过积累脂质过氧化物（LPO）杀死肿瘤细胞，抑制肿瘤生长[123]。Wang等[124]合成BSO&OXA@MOF-LR用于增强体内癌症化疗与铁凋亡联合治疗（图2b）。负载小分子丁硫氨酸亚砜胺（BSO）阻断GSH合成，负载奥沙利铂（OXA）增强化疗效果。在4T1荷瘤小鼠模型中表现出强大的肿瘤抑制作用，显著提高小鼠存活率。Wang等[125]在Zr-MOF的基础上使用乙醛修饰的胱氨酸（AMC）进行功能化，形成功能性药物载体Zr-MOF/AMC（图2c），通过测定GSH的浓度产生荧光进行癌症的早期诊断，癌细胞中的高GSH和低pH促进甲氨蝶呤（MTX）的释放，形成pH/GSH双重响应，有助于更精准的药物递送。MOFs作为GSH响应性载体，凭借肿瘤微环境靶向性和协同治疗潜力，在精准递药领域展现出重要价值。肿瘤细胞内GSH浓度（2~10 mmol/L）显著高于正常细胞（0.02~0.1 mmol/L），MOFs可通过二硫键（–S–S–）、金属硫簇等GSH敏感基团实现药物选择性释放，减少对正常组织的毒副作用；多孔结构可通过物理吸附或配位键负载亲水性/疏水性药物，GSH响应性键合（如金属-硫配位）能增强药物稳定性，避免循环过程中提前泄漏；通过释放药物消耗GSH，削弱肿瘤细胞的抗氧化防御系统，增强化疗药物的DNA损伤效应或GSH响应降解产生的金属离子通过Fenton反应生成ROS，实现化学动力学治疗，形成GSH消耗-ROS增强的协同效应。

2.2.3　光响应载体

来自患者内部环境的刺激，如pH等可以促进载药体系的药物释放，但个体差异无法确保刺激的精确性。外部环境（光、超声波、磁场等）可随需求改变的刺激更适合临床环境[126-127]。Morris等[128]制备（MOF）UiO-AZB-F，该框架对化疗药物（5-FU）高效负载。绿光照射后分解成低毒性的小分子，释放负载的化疗药物，并根据照射的时间实现药物精准释放。体外实验证明光诱导的药物释放对结直肠癌细胞系HCT-116的细胞毒性。这项研究展现出MOFs通过外部刺激可以实现精确可控释药。Qian等[129]合成新型光动力MOF：Lu@CoTCPP（Pd）。在H_2O_2丰富的区域，例如黑色素瘤，结肠直肠癌和卵巢肿瘤，通过内部化学发光共振能量转移（CRET）诱导产生单线态氧来增强PDT的治疗范围。通过将内部光源植入纳米载体，构建了一个集成的癌症治疗系统。因为在肿瘤中的治疗不需要外部光，所以对于治疗深度没有限制。该系统对过氧化氢含量丰富区域的选择性生效，为治疗深层肿瘤和癌性病变提供了新的思路。光响应MOFs通过引入光敏分子或光活性金属节点，可在特定波长照射下发生结构异构化或配位键断裂，实现药物按需释放；近红外光（NIR，700~1 000 nm）可穿透5~10 cm生物组织，结合光响应MOFs可以实现深部肿瘤治疗；光敏配体的荧光成像功能可以实时监测药物释放，金属节点可作为MRI造影剂，提供解剖学定位。

2.2.4　生物大分子载体

MOFs的介孔/大孔结构，通过扩散作用将生物大分子吸附于孔道内，依赖氢键、范德华力或静电作用稳定结合。酶是一种高效的催化剂，但存在化学稳定性和热稳定性差，重复利用率低的问题，MOFs可以将酶固定化从而解决酶脆弱性的问题[130]。Zhao等[131]设计enzyme@MIL-88A，实现酶稳定和控释。增强了一系列酶（植酸酶、木聚糖酶、淀粉酶、甘露聚糖酶和葡聚糖酶）的热稳定性，将其耐久阈值提高到95°C。保持酶活性的前提下实现目标位点的按需释放（图2d）。MOFs在生物大分子载体领域的核心价值在于高负载能力、结构保护功能及可控释放特性。其多孔结构能通过物理吸附、配位作用或原位包封等方式高效负载蛋白质、核酸等生物大分子。规则的孔道可避免大分子聚集，实现显著优于传统纳米载体的高效负载；MOFs的刚性框架可为生物大分子提供物理屏障，减少酶解、pH变化或温度波动对其活性的破坏。针对易失活的蛋白质药物，MOFs的孔道结构可实现原位包封，减少制备过程中对生物活性的破坏；MOFs表面的正电荷可通过静电作用结合负电性的DNA/RNA，保护其免受核酸酶降解，并通过内吞作用进入细胞，在基因编辑中调控核酸释放动力学。

2.3　**生物标志物检测**

现有的癌症检测方法大多灵敏度和选择性较差、耗时长、成本高。多孔MOFs凭借自身的高选择性识别能力与信号放大效应通过光学荧光强度和电化学信号的变化对癌症标志物进行检测来反映癌症进展阶段[132]，这有助于癌症的早期筛查与分期诊断。目前，基于酶联免疫吸附测定（ELISA）的方法已被用于临床诊断与检测癌症生物标志物[133]；基于电化学的方法通过氧化还原中的电位变化或反应活性位点传递的电化学信号用于检测癌症生物标志物[134]；光学方法的高灵敏度和裸眼可

PIBB Online First

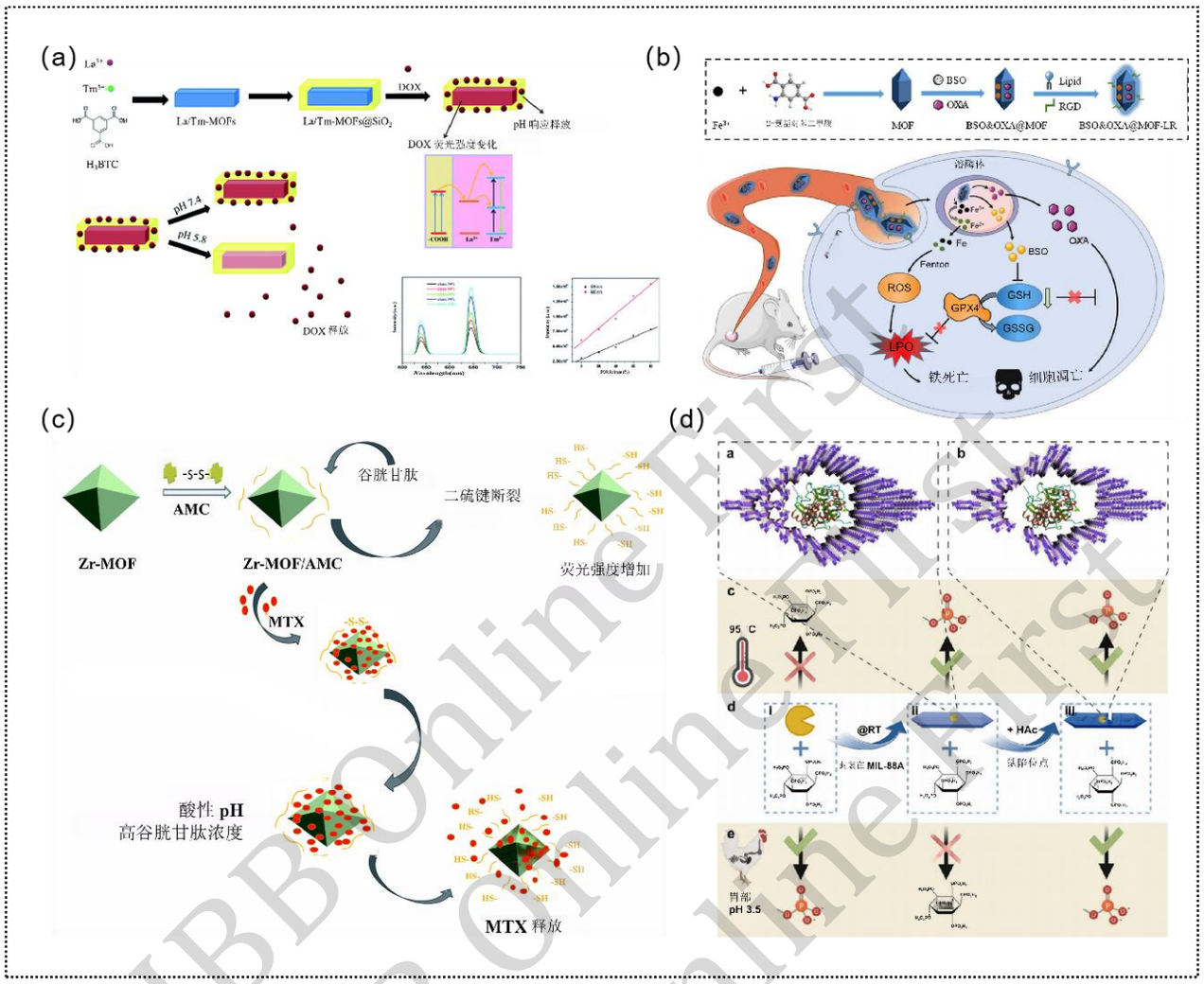

Fig. 2　Applications of MOFs in the field of drug delivery

图2　MOFs在药物递送领域的应用

注：（a）La/Tm - MOF@ d - SiO_2的合成及pH响应治疗机制[121]；（b）用于铁凋亡/细胞凋亡的癌症治疗的BSO&OXA@MOF-LR的示意图[124]；（c）Zr - MOF/AMC/MTX合成过程及作为谷胱甘肽（GSH）探针和双响应药物载体的作用机制[125]；（d）MIL - 88A颗粒在室温下包封酶的示意图[131]。

检测的普适性在检测癌症生物标志物方面也发挥了重要作用[135]。多种方法联合应用为患者个性化检测和新癌症检测设备的开发开辟了道路[136]。

2.3.1　酶联免疫吸附测定方法

ELISA是定量检测蛋白质生物标记物的主流方法，但也有因环境变化（如温度和pH）导致抗体降解、灵敏度降低和检测限（LOD）受限等局限性。Warkiani等[137]设计的ZIF-8/PDA-PEI检测试剂盒检测PD-L1的酶联免疫吸附试验，相较于传统试剂盒的检测限和灵敏度分别提高了225倍和15.12倍（图3a）。该检测试剂盒不仅能抵抗高温和pH升高，还能对目标蛋白进行灵敏的检测。抗体@ZIF-8/PDA−PEI在55℃，pH范围为5~10间保持稳定。基于MOFs的酶联免疫吸附试验在临床和诊断研究中具有重要的潜力，未来开发针对各种疾病生物标志物和分析物高度敏感的体外诊断试剂盒具有光明的前景。Zeng等[138]使用一锅法将SA-HRP掺入MAF-7的微粒内部与表面检测CD147，该方法与标准免疫分析和常用的光度信号检测相兼容，检测下限为2.8 pg/L，其检测限相较于传统试剂盒

PIBB Online First

提高了10^5倍。这项技术的高灵敏度特别适合于诊断乳腺癌，为临床早期筛查提供了一种有前途的工具。Li等[139]使用二维金属有机骨架（2D-MOF）纳米材料作为酶的模拟物来分析蛋白质，经特定适配体修饰后对癌胚抗原检测线性范围1 ng/L~1 000 μg/L，检测下限为0.742 ng/L，可以成功区分结直肠癌患者和健康人血清，具有很大的临床应用潜力。该传感器的信号输出依赖于颜色的变化，肉眼可实时观测，不需要复杂的仪器设备。此外，MOFs纳米材料的大规模生产、低成本以及易运输的特点使该传感器适合于偏远或资源匮乏的地区，在护理点测试（POCT）中显示出巨大的应用潜力。MOFs通过高效负载、酶保护及信号放大等特性，为ELISA提供了灵敏度提升和功能拓展的新途径，尤其在微量生物标志物检测中具有重要应用前景。大孔径MOFs通过孔隙渗透法在温和条件下结合酶分子，避免生物分子结构破坏，酶负载量较传统聚苯乙烯微孔板提升3-5倍，直接增强信号响应强度；MOFs的刚性框架可为酶提供微环境保护，减少温度、pH或有机溶剂对酶结构的破坏，实现酶活性的保护与稳定性的增强；MOFs可作为纳米酶载体或直接作为类酶活性物质，通过级联催化反应放大检测信号并通过电化学、荧光等多模式信号输出，提升检测灵活性。

2.3.2　电化学方法

MOFs作为电化学生物传感器的电活性探针时，其导电性、荧光性和催化性能可协同提升检测灵敏度与特异性。Li等[140]构建了MOF PCN-222（Fe）的自组装体系，能定量检测circ-HER2，检测下限为0.1fM，可以区分HER2阳性乳腺癌和三阴性乳腺癌（TNBC）。这种用于检测circ-HER2的电化学生物传感器在乳腺癌分型和HER2靶向治疗监测中具有很大的潜力。Wang等[141]通过构建生物功能化的MB@DNA/MOFs通过链置换反应释放MB导致信号降低进行检测。对CEA的检测线性范围从50 pg/L到10 μg/L，检测极限为16 pg/L。基于DNA门控MOFs电化学平台合理利用了级联扩增技术，显示了三维生物传感轨迹，为肿瘤生物标记物的检测提供了一种有效的方法。Yao等[142]设计了一种Au@Cu-MOF纳米胶囊用于检测GSH（图3b）。通过将CuCl转化为Cu-GSH，导致CuCl的峰值电流其急剧下降进行检测。该电化学传感器的线性范围为0.01~40 nmol/L和40 nmol/L~10 μmol/L，检出限为2.5 pmol/L（*S*/*N*=3），可用于血清样品中GSH的测定。具有天然骨架的铜-MOF可以防止金纳米粒子的团聚和Cu（I）的氧化，以确保传感器的长期稳定性。这种超灵敏和信号放大的电分析传感器在检测各种生物介质具有良好的灵敏度，为临床癌症的早期诊断带来曙光。部分MOFs通过金属节点与有机配体的电子共轭结构实现电荷快速转移，可直接作为电极修饰材料，降低电子传递阻抗，提升电信号响应效率；含稀土离子或共轭配体的MOFs具有特征荧光发射，可通过荧光淬灭/增强效应实现对目标检测物的光学-电化学双模检测，降低假阳性；MOFs的高比表面积和金属活性位点可催化氧化还原反应，放大电流信号，检测限可达nmol/L甚至pmol/L级别。

2.3.3　光学方法

MOFs在生物标志物光学测定中以高灵敏度、低检测限和多功能集成的优势，成为下一代生物传感技术的核心材料。其随金属种类而变化的发射光谱整体涵盖了深红色至近红外光谱区域（约614~1 350 nm），这有利于体内生物成像。Li等[143]通过一锅水热合成法制备了Tb/Zr-UiO-66，是2-硫代噻唑烷-4-羧酸（TTCA）的光学生物传感器，能在水性环境中识别TTCA。检测范围在0~110 μmol/L，检测限低至0.14 μmol/L。同时，该传感器在尿液中多种共存成分（Na、K、NH、SO、Cl、肌酸、肌酐、葡萄糖、尿素等）中对TTCA表现出良好的选择性和抗干扰能力，传感机制归因于TCAA和Tb/Zr-UiO-66之间的竞争吸收效应（图3c）。该生物传感器具有合成简单、结构稳定、灵敏度和选择性高、响应速度快等特点，有望成为诊断CS_2相关疾病的有力工具。Fang等[144]通过在铁基金属有机框架（Fe-MOF）表面设计DNA配体，开发了一种快速、低成本的外泌体检测方法。通过外泌体与CD63适配体的特异性结合导致Fe-MOF催化活性的变化，从而产生明显的颜色变化。该方法对于人源乳腺癌细胞外泌体的检测范围是1.1×10^5~2.2×10^7个/μl，检测下限为5.2×10^4个/μl。此外，该方法还成功地应用于血清样品中外泌体的鉴定，为临床快速、方便、经济地检测外泌体提供了一种高效分析工具。Damirin等[145]使用Fe-MIL-53-NH_2封装药物并用作磁共振造影剂。通过多功能表面改性，获得了新型的药物递送体系Fe-MIL-53-NH_2-FA-5-FAM/5-FU，展现出出色的荧光成像和磁共振成像能力并证明了肿瘤靶向和可编程化疗给药。这一智能系统为荧光/磁共振双模成像和靶向药物输送提

PIBB Online First

供了独特的MOFs平台。Zaworotko等[146]通过4个连接的镧系元素分子结构单元和联吡啶-二羧酸盐配体的自组装，构建了两种具有Rho拓扑结构的镧系元素沸石类金属有机骨架（Ln-ZMOF）：Tb-ZMOF和Eu-ZMOF（图3d）。在合成过程中改变Tb^{3+}和Eu^{3+}的比例，得到了3种不同MZMOF。荧光研究表明，其中一种混合晶体MZMOF-3的甲醇悬浮液对溶血磷脂酸（LPA，卵巢癌和其他妇科癌症的生物标志物）具有选择性检测。通过荧光强度与LPA浓度之间的线性关系，使LPA能够在生理相关范围内（1.4~43.3 μmol/L）进行定量分析。MZMOF-3不仅对LPA具有很高的灵敏度和选择性，而且具有自参照性和自校准性。这些结果提出了一种新的通用路线实现疾病早期检测或适用于其他生化传感应用。MOFs的多孔结构和大比表面积可实现对生物标志物的富集，结合荧光信号放大机制可实现超高灵敏度与低检测限；通过功能化修饰MOFs可构建高特异性“关-开”型荧光传感器。结合荧光共振能量转移、比型荧光等机制，可实现多靶标同步检测（如核酸、蛋白质、小分子代谢物等）。

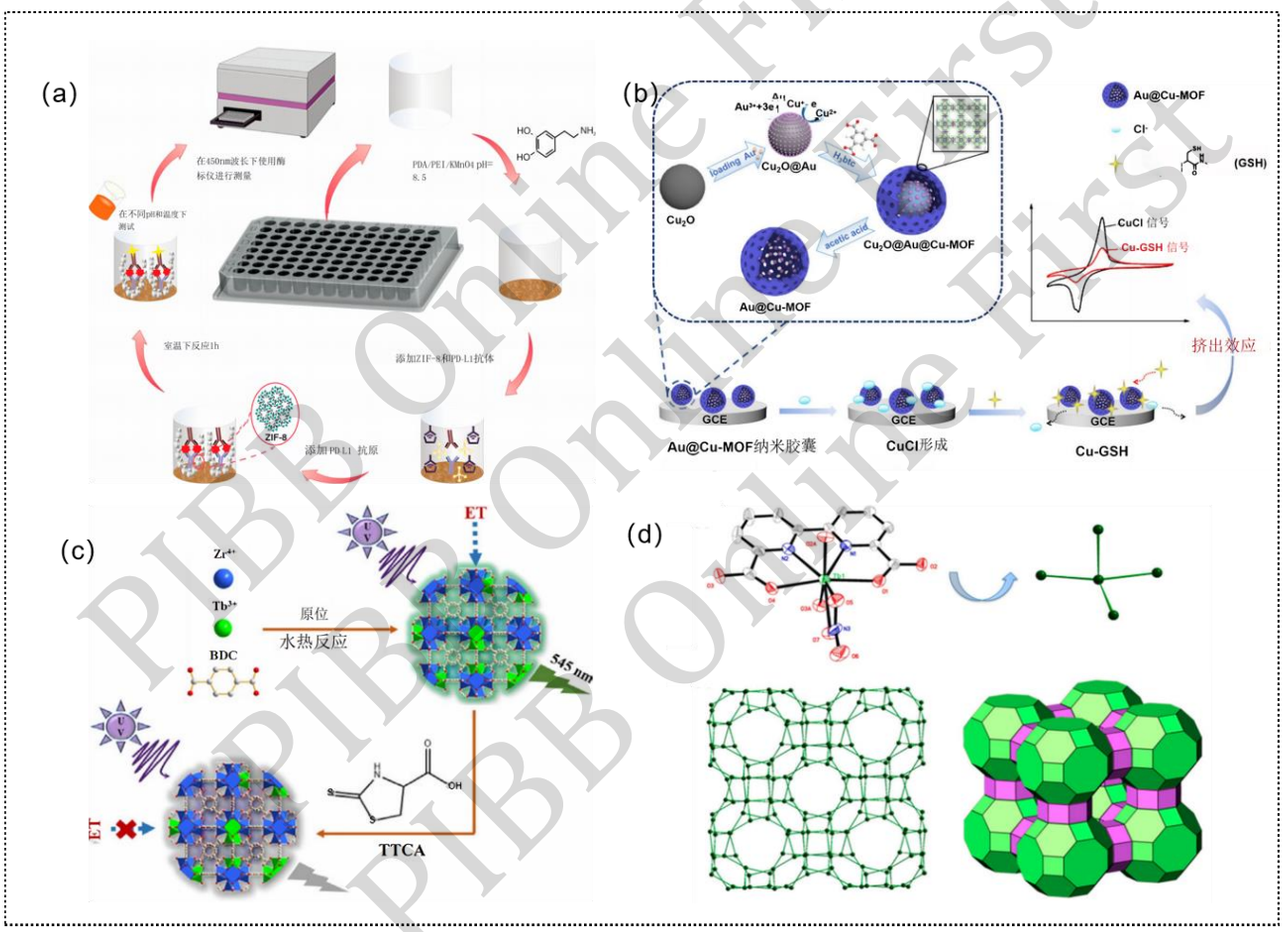

Fig. 3　Applications of MOF in biomarker detection

图3　MOF在生物标志物检测中的应用

注：（a）使用PDA-PEI和ZIF-8构建的免疫分析表面修饰工作流程[137]；（b）Au@Cu-MOF纳米胶囊的制备和Au@Cu-MOF纳米胶囊修饰电极的分步过程示意图[142]；（c）Tb/Zr-UiO-66对TTCA的检测示意图[143]；（d）Tb-ZMOF的晶体结构示意图[146]。

PIBB Online First

3　总结与展望

综上所述，MOFs在生物医学领域的研究展现出巨大前景。在这篇综述中，我们对其常见的应用方面进行了详细阐述，介绍了MOFs通过多种治疗方式与协同作用在癌症治疗领域的应用（表3），构建多种刺激响应性载体在药物递送领域的应用（表4）以及构建多种传感器在生物标志物检测领域的应用（表5）。

表3　MOFs参与癌症治疗的手段与特点

Table 3　Means and characteristics of MOFs participation in cancer treatment

癌症治疗手段	纳米材料	药物/治疗原因	特点	参考文献
化学治疗	PPF-Gd NSs	DOX	超高载药量（>1 500%）	［88］
	DMH	DOX	化疗与化学动力学联合应用，有肿瘤靶向性	［89］
放射治疗	［^{177}Lu］Lu-CNC-VNPs	维莫非尼	放疗，化疗联合应用，改善转移性黑色素瘤的治疗效果	［95］
	Hf-TP-SN	SN38	放疗，化疗联合应用，有效抑制小鼠结肠癌和乳腺癌模型的肿瘤生长	［96］
光动力治疗	UMOF-TiO_2	激发产生ROS	满足不同情况下光动力学的需求	［99］
	TMPyP4-G4-适配子-NMOF	TMPyP4	靶向PDT	［100］
光热治疗	FA-BSA/CuS@ZIF-8-QT	槲皮素	化疗与光热治疗联合应用	［103］
化学动力学治疗	Cu-BTC@DDTC	产生ROS	化学动力学与铁凋亡联合应用	［107］
饥饿治疗	MnO_2@MOF@GOx	铁离子的Fenton反应	消耗葡萄糖进行饥饿治疗	［110］
免疫治疗	PIC/CA4@ZIF	PIC/CA4	在肿瘤组织长期滞留，持续释药	［113］
	Fe-TBP	光敏剂，α-PD-L1	光动力学引发癌症免疫疗法	［114］

Table 4　Types and characteristics of MOFs as carriers for drug delivery

表4　MOFs作为药物递送载体的类型与特点

载体类型	纳米材料	检测指标	特点	参考文献
pH响应载体	La/Tm-MOF@d-SiO_2	DOX荧光强度	酸性条件下释放最佳	［121］
	PB-PCN	pH值的变化	观测到细胞内的pH变化	［122］
GSH响应载体	BSO&OXA@MOF-LR	荷瘤小鼠种瘤消退情况	铁凋亡与化疗作用的联合应用	［124］
	Zr-MOF/AMC	荧光强度	pH/GSH双重响应释放	［125］
光响应载体	（MOF） UiO-AZB-F	5-FU释放量	实现化疗药物的可控释放	［128］
	Lu @ CoTCPP（Pd）	$^1O_2$磷光	H_2O_2丰富的区域增强PDT	［129］
生物大分子载体	enzyme@MIL-88A	酶释放量	酶释放量从10 %提高到 99.7 %	［131］

相较于传统的多孔材料，MOFs优异的生物安全性与生物可降解性以及可设计性让它在生物医药领域展现出巨大的潜力，但在实际临床应用中仍有很多问题有待解决。MOFs自身结构的多样性与生物体内环境的复杂多样性成为阻碍临床应用的核心难题。生物复杂环境下的药物能否可控释放？生物复杂环境下标志物检测的精度和准确度是否能保持？这些均是MOFs在临床应用中所面临的挑战，唯有从MOF自身结构的可设计性入手，结合其物理化学特性调控能力，才能在生物医学领域实现广泛的应用。

a. MOFs的生产规模是限制其广泛应用的重要原因。复杂配体成本较高，制备工序相对复杂，生物配体的加入对其存储的条件有了更高的要求。找寻新的合成方法降低前期投入和下游加工成本是MOFs商品化应用的首要难题。实验室常用的水热/溶剂热法存在反应周期长、有机溶剂消耗大、产物批次差异大等问题，限制了工业转化。高纯度医用MOFs的制备成本约为传统纳米材料的3~5倍，推广电化学合成、微波辅助合成等高效方法，设计标准化制备工艺是一项艰巨的挑战。

b. MOFs的生物安全性有待考量。部分含重金属离子的MOFs材料在体内降解时可能释放有毒金属离子，引发炎症反应或器官损伤。尽管铁基、锆基MOFs已展现出较好生物相容性，但长期代谢机制仍不明确，且可降解MOFs的结构稳定性与药物

PIBB Online First

Table 5　Methods and characteristics of MOFs involved in biomarker detection

表5　MOFs参与生物标志物检测的方法与特点

检测方法	纳米材料	检测指标	特点	参考文献
ELISA方法	ZIF-8/PDA-PEI	PD-L1	检测限和灵敏度分别提高了225倍和15.12倍	［137］
	SA-HRP/ MAF-7	CD147	检测限相较于传统试剂盒提高了105倍	［138］
	2D-MOF	癌胚抗原（CEA）	可以成功区分结直肠癌患者和健康人血清	［139］
电化学方法	MOF/PCN-222（Fe）	CIRC-HER2	可以区分HER2阳性乳腺癌和TNBC	［140］
	MB@DNA/MOF	CEA	对CEA的检测线性范围从50 pg/L到10 μg/L，检测极限为16 pg/L	［141］
	Au@Cu-MOF	GSH	可用于蔬菜和血清样品中GSH测定	［142］
光学方法	Tb/Zr-UiO-66	TTCA	检测范围在0~110 μmol/L，检测限低至0.14 μmol/L，多种成分共存的条件下表现出良好的选择性	［143］
	Fe-MOF	外泌体	产生肉眼可见的颜色变化。人源乳腺癌细胞外泌体的检测范围是1.1×10^5~2.2×10^7个/μl，检测下限为5.2×10^4个/μl	［144］
	DDS-Fe-MIL-53-NH_2-FA-5-FAM / 5-FU	光学成像	荧光成像和磁共振成像	［145］
	MZMOF-3	LPA	生理范围内定量检测	［146］

控释效率难以平衡。MOFs药物载体在病变部位（如肿瘤和感染伤口）的可控释放和正常组织处的微量或不释放对MOFs的动态管理与靶向聚集提出了极高的要求。天然生物分子（如氨基酸、多肽）替代传统有机配体提高生物安全性是未来研究的热点。

c. MOFs的结构稳定性是临床转化的瓶颈难题。MOFs在血液、肿瘤微环境（酸性、高还原物质）中易发生结构崩解，导致药物突释或成像信号衰减。例如，pH敏感型MOFs在胃部强酸性环境中可能提前释放药物，降低靶向治疗效果。通过选取高稳定性金属与刚性配体、表面修饰生物相容性涂层保护或构建复合结构等方法能增强抗降解能力，提升其在复杂生理环境中的稳定性。通过AI辅助材料设计与筛选推动MOFs从实验室研究走向临床应用是值得努力的方向。

尽管MOFs在生物医学领域的发展需突破安全性、成本与稳定性三大瓶颈，但相信随着化学合成手段的进步，生物学机制的探明，AI技术赋能及绿色合成工艺革新，这些难题在未来终将攻克，MOFs有望在肿瘤精准诊疗领域实现临床转化，成为下一代生物医用材料的核心力量。在生物医学领域实现新突破的同时也将影响带入催化，存储等领域，为人类的健康和生活带来更多的福祉。

参 考 文 献

[1] Wiśniewska P, Haponiuk J, Saeb M R, *et al*. Mitigating metal-organic framework (MOF) toxicity for biomedical applications. Chem Eng J, 2023, **471**: 144400

[2] Zhang J P, Zhou H L, Zhou D D, *et al*. Controlling flexibility of metal‐organic frameworks. Natl Sci Rev, 2018, **5**(6): 907-919

[3] Xu Y, Li Q, Xue H, *et al*. Metal-organic frameworks for direct electrochemical applications. Coord Chem Rev, 2018, 376: 292-318

[4] Nicks J, Mudure C, James J, *et al*. Particle size effects on vapour uptake and release dynamics in metal-organic frameworks. Chem Commun (Camb), 2025, **61**(41): 7490-7493

[5] Ali Akbar Razavi S, Morsali A. Linker functionalized metal-organic frameworks. Coord Chem Rev, 2019, **399**: 213023

[6] Hidalgo T, Alonso-Nocelo M, Bouzo B L, *et al*. Biocompatible iron (iii) carboxylate metal-organic frameworks as promising RNA nanocarriers. Nanoscale, 2020, **12**(8): 4839-4845

[7] Menon D, Fairen-Jimenez D. Guiding the rational design of biocompatible metal-organic frameworks for drug delivery. Matter, 2025, **8**(3): 101958

[8] Wang W, Yu Y, Jin Y, *et al*. Two-dimensional metal-organic frameworks: from synthesis to bioapplications. J Nanobiotechnol, 2022, **20**(1): 207

[9] Wang Y, Yan J, Wen N, *et al*. Metal-organic frameworks for stimuli-responsive drug delivery. Biomaterials, 2020, **230**: 119619

[10] Younis S A, Bhardwaj N, Bhardwaj S K, *et al*. Rare earth metal‐organic frameworks (RE-MOFs): Synthesis, properties, and biomedical applications. Coord Chem Rev, 2021, **429**: 213620

[11] Hu T, Mei X, Wang Y, *et al*. Two-dimensional nanomaterials: fascinating materials in biomedical field. Sci Bull, 2019, **64**(22): 1707-1727

[12] Ding J D, Dong J, Pei Z, *et al*. Pyrene based two-dimensional metal-organic framework nanosheets for targeted chemo-chemodynamic therapy. Mater Today Commun, 2023, **35**: 105710

PIBB Online First

[13] Muldoon P F, Collet G, Eliseeva S V, *et al*. Ship-in-a-bottle preparation of long wavelength molecular antennae in lanthanide metal-organic frameworks for biological imaging. J Am Chem Soc, 2020, **142**(19): 8776-8781

[14] Huang W, Huang S, Chen G, *et al*. Biocatalytic metal-organic frameworks: promising materials for biosensing. Chembiochem, 2022, **23**(10): e202100567

[15] Liao X, Fu H, Yan T, *et al*. Electroactive metal-organic framework composites: Design and biosensing application. Biosens Bioelectron, 2019, **146**: 111743

[16] Hoskins B F, Robson R. Infinite polymeric frameworks consisting of three dimensionally linked rod-like segments. J Am Chem Soc, 1989, **111**(15): 5962-5964

[17] Yaghi O M, Li G, Li H. Selective binding and removal of guests in a microporous metal – organic framework. Nature, 1995, **378** (6558): 703-706

[18] Yaghi O M, Li H. Hydrothermal synthesis of a metal-organic framework containing large rectangular channels. J Am Chem Soc, 1995, **117**(41): 10401-10402

[19] Kondo M, Yoshitomi T, Matsuzaka H, *et al*. Three-dimensional framework with channeling cavities for small molecules: $\{[M_2(4,4'\text{-bpy})_3(NO_3)_4]\cdot xH_2O\}_n$ (M= Co, Ni, Zn). Angew Chem Int Ed, 1997, **36**(16): 1725-1727

[20] Kitagawa S, Uemura K. Dynamic porous properties of coordination polymers inspired by hydrogen bonds. Chem Soc Rev, 2005, **34**(2): 109-119

[21] Li H, Eddaoudi M, O'Keeffe M, *et al*. Design and synthesis of an exceptionally stable and highly porous metal-organic framework. Nature, 1999, **402**(6759): 276-279

[22] Ma X, Kumar P, Mittal N, *et al*. Zeolitic imidazolate framework membranes made by ligand-induced permselectivation. Science, 2018, **361**(6406): 1008-1011

[23] Barsukova M, Sapianik A, Guillerm V, *et al*. Face-directed assembly of tailored isoreticular MOFs using centring structure-directing agents. Nat Synth, 2024, **3**(1): 33-46

[24] Zhang H, Hu X, Li T, *et al*. MIL series of metal organic frameworks (MOFs) as novel adsorbents for heavy metals in water: a review. J Hazard Mater, 2022, **429**: 128271

[25] Chang K C, Lee L W, Lin H M, *et al*. Hetero-interpenetrating porous coordination polymers. Dalton Trans, 2022, **51**(18): 7025-7034

[26] Wang D, Yao H, Ye J, *et al*. Metal-organic frameworks (MOFs): classification, synthesis, modification, and biomedical applications. Small, 2024, **20**(47): e2404350

[27] Bennett T D, Cheetham A K, Fuchs A H, *et al*. Interplay between defects, disorder and flexibility in metal-organic frameworks. Nat Chem, 2016, **9**(1): 11-16

[28] Shen K, Zhang L, Chen X, *et al*. Ordered macro-microporous metal-organic framework single crystals. Science, 2018, **359** (6372): 206-210

[29] Liu Y, Zhao Y, Chen X. Bioengineering of metal-organic frameworks for nanomedicine. Theranostics, 2019, **9**(11): 3122-3133

[30] Li B, Wen H M, Cui Y, *et al*. Emerging multifunctional metal-organic framework materials. Adv Mater, 2016, **28**(40): 8819-8860

[31] Ma D, Huang X, Zhang Y, *et al*. Metal-organic frameworks: Synthetic methods for industrial production. Nano Res, 2023, **16** (5): 7906-7925

[32] Lin C G, Zhou W, Xiong X T, *et al*. Digital control of multistep hydrothermal synthesis by using 3D printed reactionware for the synthesis of metal-organic frameworks. Angew Chem Int Ed, 2018, **57**(51): 16716-16720

[33] Park K H, Kim M H, Im S H, *et al*. Electrically bistable Ag nanocrystal-embedded metal – organic framework microneedles. RSC Adv, 2016, **6**(69): 64885-64889

[34] Jacobsen J, Wegner L, Reinsch H, *et al*. Ce-MIL-140: expanding the synthesis routes for cerium(iv) metal – organic frameworks. Dalton Trans, 2020, **49**(32): 11396-11402

[35] Liu Y, Myers E J, Rydahl S A, *et al*. Ultrasonic-assisted synthesis, characterization, and application of a metal – organic framework: a green general chemistry laboratory project. J Chem Educ, 2019, **96**(10): 2286-2291

[36] Zheng S J, Yang M, Luo J Q, *et al*. Manganese-based immunostimulatory metal-organic framework activates the cGAS-STING pathway for cancer metalloimmunotherapy. ACS Nano, 2023, **17**(16): 15905-15917

[37] Li Y Z, Fu Z H, Xu G. Metal-organic framework nanosheets: preparation and applications. Coord Chem Rev, 2019, 388: 79-106

[38] Guo W, Zhang W, Han N, *et al*. Electrosynthesis of metal-organic framework films with well-defined facets. Chemistry, 2023, **29** (62): e202302338

[39] Raptopoulou C P. Metal-organic frameworks: synthetic methods and potential applications. Materials (Basel), 2021, **14**(2): 310

[40] Yang Q, Xu Q, Jiang H L. Metal-organic frameworks meet metal nanoparticles: synergistic effect for enhanced catalysis. Chem Soc Rev, 2017, **46**(15): 4774-4808

[41] Wu J, Zhao L, Gao X, *et al*. Multiscale structural regulation of two-dimensional materials for photocatalytic reduction of CO_2. Prog Mater Sci, 2025, **148**: 101386

[42] Bi X, Hou Y, Pan Y T, *et al*. Metal-organic frameworks meet two-dimensional materials in polymer matrices for flame retardant and sensor applications. Small Sci, 2025, **5**(6): 2400611

[43] Liu X, Glazutdinova L, Wu G, *et al*. pH-responsive DNA-functionalized liquid metal-organic frameworks (L-MOFs) as molecular sponges for ultrasensitive and label-free SERS detection of folic acid. Small, 2025, **21**(21): e2412267

[44] Tong P H, Zhu L, Zang Y, *et al*. Metal – organic frameworks (MOFs) as host materials for the enhanced delivery of biomacromolecular therapeutics. Chem Commun, 2021, **57**(91): 12098-12110

[45] Dymek K, Kurowski G, Kuterasiński Ł, *et al*. In search of effective UiO-66 metal-organic frameworks for artificial kidney application. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, **13**(38): 45149-

PIBB Online First

45160

[46] Wu C, Lu N, Peng L, *et al*. Regulation of inflammatory macrophages by oral mineralized metal-organic framework nanoparticles for the synergistic treatment of ulcerative colitis and liver injury. Chem Eng J, 2023, **468**: 143655

[47] Cherkasov V R, Mochalova E N, Babenyshev A V, *et al*. Antibody-directed metal-organic framework nanoparticles for targeted drug delivery. Acta Biomater, 2020, 103: 223-236

[48] Zhang H, Wei Z, Wang Y, *et al*. Au(3+) -functionalized metal-organic framework coordinated nanotherapeutics for substrate self-supplied parallel catalytic and calcium-overload-mediated therapy of cancer. ACS Appl Bio Mater, 2025, **8**(1): 446-456

[49] Zhou Q, Zhang L, Wu H. Nanomaterials for cancer therapies. Nanotechnol Rev, 2017, **6**(5): 473-496

[50] Zha S, Liu H, Li H, *et al*. Functionalized nanomaterials capable of crossing the blood-brain barrier. ACS Nano, 2024, **18**(3): 1820-1845

[51] Wu J R, Hernandez Y, Miyasaki K F, *et al*. Engineered nanomaterials that exploit blood-brain barrier dysfunction for delivery to the brain. Adv Drug Deliv Rev, 2023, **197**: 114820

[52] Dang S, Zhu Q L, Xu Q. Nanomaterials derived from metal – organic frameworks. Nat Rev Mater, 2018, **3**: 17075

[53] Geary J, Xiao D J. Engineering bimetallic active sites in metal – organic frameworks: challenges and opportunities. Chem Mater, 2024, **36**(10): 4916-4928

[54] Duan C, Liu X, Guo W, *et al*. The emerging applications of nanoscale hierarchically porous metal – organic frameworks. Nano Mater Sci, 2025

[55] Ji Y, Gao W, Sohail M, *et al*. Post-synthesis modification of metal – organic framework boosts solvent-free enzymatic esterifications. J Catal, 2023, 421: 88-94

[56] Zhang W, Wang L, Pei W, *et al*. Ultraefficient phosphate adsorption *via* monocarboxylic acid-regulated defective Ce-MOFs: pore size regulation, valence state modulation, and unsaturated center design. ACS Appl Mater Interfaces, 2025, **17**(25): 36751-36762

[57] Bůžek D, Demel J, Lang K. Zirconium metal – organic framework UiO-66: stability in an aqueous environment and its relevance for organophosphate degradation. Inorg Chem, 2018, **57**(22): 14290-14297

[58] Awais H M, Jamal M, Javaid M. Topological properties of metal-organic frameworks. Main Group Met Chem, 2020, **43**(1): 67-76

[59] Bumstead A M, Pakamorė I, Richards K D, *et al*. Post-synthetic modification of a metal-organic framework glass. Chem Mater, 2022, **34**(5): 2187-2196

[60] Zhou D, Ni J. Ligand engineering toward robust sodium storage in self-supported metal-organic frameworks. Chemistry, 2025, **31** (9): e202403902

[61] Kökçam-Demir Ü, Goldman A, Esrafili L, *et al*. Coordinatively unsaturated metal sites (open metal sites) in metal-organic frameworks: design and applications. Chem Soc Rev, 2020, **49**(9): 2751-2798

[62] Zou Z, Du Z, Dai L, *et al*. Crystallization mechanisms and size control of metal-organic frameworks: Insights and applications. Chem Eng J, 2024, **480**: 148260

[63] Zheng G, Chen Z, Sentosun K, *et al*. Shape control in ZIF-8 nanocrystals and metal nanoparticles@ZIF-8 heterostructures. Nanoscale, 2017, **9**(43): 16645-16651

[64] Begum S, Hassan Z, Bräse S, *et al*. Metal-organic framework-templated biomaterials: recent progress in synthesis, functionalization, and applications. Acc Chem Res, 2019, **52**(6): 1598-1610

[65] He S, Wu L, Li X, *et al*. Metal-organic frameworks for advanced drug delivery. Acta Pharm Sin B, 2021, **11**(8): 2362-2395

[66] Yang Y, Zhang Y, Wang B, *et al*. Coloring ultrasensitive MRI with tunable metal – organic frameworks. Chem Sci, 2021, **12**(12): 4300-4308

[67] Gao X, Wang Y, Ji G, *et al*. One-pot synthesis of hierarchical-pore metal – organic frameworks for drug delivery and fluorescent imaging. CrystEngComm, 2018, **20**(8): 1087-1093

[68] Demir Duman F, Forgan R S. Applications of nanoscale metal-organic frameworks as imaging agents in biology and medicine. J Mater Chem B, 2021, **9**(16): 3423-3449

[69] Cornejo C M, Jambusaria-Pahlajani A, Willenbrink T J, *et al*. Field cancerization: treatment. J Am Acad Dermatol, 2020, **83**(3): 719-730

[70] Gao Y, Shang Q, Li W, *et al*. Antibiotics for cancer treatment: a double-edged sword. J Cancer, 2020, **11**(17): 5135-5149

[71] Jiang X, Zhao Y, Sun S, *et al*. Research development of porphyrin-based metal-organic frameworks: targeting modalities and cancer therapeutic applications. J Mater Chem B, 2023, **11**(27): 6172-6200

[72] Fan Z, Liu H, Xue Y, *et al*. Reversing cold tumors to hot: an immunoadjuvant-functionalized metal-organic framework for multimodal imaging-guided synergistic photo-immunotherapy. Bioact Mater, 2021, **6**(2): 312-325

[73] Du L, He H, Xiao Z, *et al*. GSH-responsive metal-organic framework for intratumoral release of NO and IDO inhibitor to enhance antitumor immunotherapy. Small, 2022, **18**(15): e2107732

[74] Uddin M A, Yu H, Wang L, *et al*. Dynamics in controllable stimuli-responsive self-assembly of polymer vesicles with stable radical functionality. ACS Appl Mater Interfaces, 2021, **13**(51): 61693-61706

[75] Biancacci I, De Lorenzi F, Theek B, *et al*. Monitoring EPR effect dynamics during nanotaxane treatment with theranostic polymeric micelles. Adv Sci (Weinh), 2022, **9**(10): e2103745

[76] Kang H, Rho S, Stiles W R, *et al*. Size-dependent EPR effect of polymeric nanoparticles on tumor targeting. Adv Healthc Mater, 2020, **9**(1): e1901223

[77] Kim H J, Yi Y, Kim A, *et al*. Small delivery vehicles of siRNA for enhanced cancer targeting. Biomacromolecules, 2018, **19**(7): 2377-2390

[78] Xu X, Xu S, Wan J, *et al*. Disturbing cytoskeleton by engineered nanomaterials for enhanced cancer therapeutics. Bioact Mater,

PIBB Online First
PIBB Online First
PIBB Online First

2023, 29: 50-71

[79] Abánades Lázaro I, Vicent-Morales M, Mínguez Espallargas G, *et al*. Hierarchical mesoporous NanoMUV-2 for the selective delivery of macromolecular drugs. J Mater Chem B, 2023, **11**(38): 9179-9184

[80] Zhang Y, Wang X, Wang R, *et al*. Understanding the role of metal–organic frameworks in cancer treatment. New J Chem, 2023, **47**(33): 15407-15421

[81] 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. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, **10**(34): 28390-28398

[82] Hur W, Park Y, Seo E, *et al*. Multicomponent metal-organic framework nanocomposites for tumor-responsive synergistic therapy. J Colloid Interface Sci, 2023, 645: 663-675

[83] Zeng R, He T, Lu L, *et al*. Ultra-thin metal–organic framework nanosheets for chemo-photodynamic synergistic therapy. J Mater Chem B, 2021, **9**(20): 4143-4153

[84] Sun Y, Du X, Liang J, *et al*. A multifunctional metal-organic framework nanosystem disrupts redox homeostasis for synergistic therapy. J Colloid Interface Sci, 2023, 645: 607-617

[85] Bao Z, Li K, Hou P, *et al*. Nanoscale metal–organic framework composites for phototherapy and synergistic therapy of cancer. Mater Chem Front, 2021, **5**(4): 1632-1654

[86] Karimi Alavijeh R, Akhbari K. Cancer therapy by nano MIL-n series of metal-organic frameworks. Coord Chem Rev, 2024, **503**: 215643

[87] Yu H, Hao P, Si P, *et al*. A Mn-based metal-organic framework Mn-CPP for combined chemodynamic therapy and chemotherapy. J Organomet Chem, 2024, **1019**: 123305

[88] Xia J, Xue Y, Lei B, *et al*. Multimodal channel cancer chemotherapy by 2D functional gadolinium metal-organic framework. Natl Sci Rev, 2021, **8**(7): nwaa221

[89] Xue T, Xu C, Wang Y, *et al*. Doxorubicin-loaded nanoscale metal-organic framework for tumor-targeting combined chemotherapy and chemodynamic therapy. Biomater Sci, 2019, **7**(11): 4615-4623

[90] Zhou W, Liu Z, Wang N, *et al*. Hafnium-based metal-organic framework nanoparticles as a radiosensitizer to improve radiotherapy efficacy in esophageal cancer. ACS Omega, 2022, **7**(14): 12021-12029

[91] Du C, Zhou M, Jia F, *et al*. D-arginine-loaded metal-organic frameworks nanoparticles sensitize osteosarcoma to radiotherapy. Biomaterials, 2021, **269**: 120642

[92] Wang C, Li J, Jiang X, *et al*. Bifunctional metal-organic framework synergistically enhances radiotherapy and activates STING for potent cancer radio-immunotherapy. Angew Chem Int Ed, 2025, **64**(5): e202417027

[93] Yuan C, Li Y, Xu Z, *et al*. Imaging-guided synergistic photo-chemotherapy using doxorubicin-loaded gadolinium porphyrin-based metal–organic framework nanosheets. ACS Appl Nano Mater, 2022, **5**(10): 15318-15327

[94] Köppen M, Beyer O, Wuttke S, *et al*. Synthesis, functionalisation and post-synthetic modification of bismuth metal–organic frameworks. Dalton Trans, 2017, **46**(26): 8658-8663

[95] Imlimthan S, Khng Y C, Keinänen O, *et al*. A theranostic cellulose nanocrystal-based drug delivery system with enhanced retention in pulmonary metastasis of melanoma. Small, 2021, **17**(18): e2007705

[96] Xu Z, Zhen W, McCleary C, *et al*. Nanoscale metal-organic framework with an X-ray triggerable prodrug for synergistic radiotherapy and chemotherapy. J Am Chem Soc, 2023, **145**(34): 18698-18704

[97] Wang D, He I W, Liu J, *et al*. Missing-linker-assisted artesunate delivery by metal-organic frameworks for synergistic cancer treatment. Angew Chem Int Ed, 2021, **60**(50): 26254-26259

[98] Wang W, Wang L, Li Z, *et al*. BODIPY-containing nanoscale metal-organic frameworks for photodynamic therapy. Chem Commun (Camb), 2016, **52**(31): 5402-5405

[99] Shi Z, Zhang K, Zada S, *et al*. Upconversion nanoparticle-induced multimode photodynamic therapy based on a metal-organic framework/titanium dioxide nanocomposite. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, **12**(11): 12600-12608

[100] Meng H M, Hu X X, Kong G Z, *et al*. Aptamer-functionalized nanoscale metal-organic frameworks for targeted photodynamic therapy. Theranostics, 2018, **8**(16): 4332-4344

[101] Akbari Oryani M, Tarin M, Rahnama Araghi L, *et al*. Synergistic cancer treatment using porphyrin-based metal-organic Frameworks for photodynamic and photothermal therapy. J Drug Target, 2025, **33**(4): 473-491

[102] Wang K F, Mu Y P, Wang S, *et al*. NIR/PH-responsive erythrocyte membrane-camouflaged metal-organic framework for photothermal therapy of pancreatic cancer. Mater Today Commun, 2023, **34**: 105221

[103] Jiang W, Zhang H, Wu J, *et al*. CuS@MOF-based well-designed quercetin delivery system for chemo-photothermal therapy. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, **10**(40): 34513-34523

[104] Zhang J, Li W, Qi Y, *et al*. PD-L1 aptamer-functionalized metal-organic framework nanoparticles for robust photo-immunotherapy against cancer with enhanced safety. Angew Chem Int Ed, 2023, **62**(5): e202214750

[105] Luo Y, Yu X, Yao Y, *et al*. Fe-based metal–organic frameworks with ferroptosis generation ability for remodeling chemotherapy of non-small cell lung cancer. ACS Appl Nano Mater, 2023, **6**(14): 12744-12753

[106] Pan W L, Tan Y, Meng W, *et al*. Microenvironment-driven sequential ferroptosis, photodynamic therapy, and chemotherapy for targeted breast cancer therapy by a cancer-cell-membrane-coated nanoscale metal-organic framework. Biomaterials, 2022, **283**: 121449

[107] Li C, Zhou S, Chen C, *et al*. DDTC-Cu(I) based metal-organic framework (MOF) for targeted melanoma therapy by inducing SLC7A11/GPX4-mediated ferroptosis. Colloids Surf B Biointerfaces, 2023, **225**: 113253

[108] Zhang L, Wang Z, Zhang Y, *et al*. Erythrocyte membrane cloaked

PIBB Online First

metal – organic framework nanoparticle as biomimetic nanoreactor for starvation-activated colon cancer therapy. ACS Nano, 2018, **12**(10): 10201-10211

[109] Wan X, Song L, Pan W, *et al*. Tumor-targeted cascade nanoreactor based on metal-organic frameworks for synergistic ferroptosis-starvation anticancer therapy. ACS Nano, 2020, **14**(9): 11017-11028

[110] Hinolan D S, Cheng P F, Kaveevivitchai W, *et al*. Core@Shell MnO_2@MOF nanozymes with accelerated oxygen generation for synergistic chemodynamic and starvation therapy. ACS Appl Nano Mater, 2025, **8**(33): 16267-16278

[111] Chong G, Zang J, Han Y, *et al*. Bioengineering of nano metal-organic frameworks for cancer immunotherapy. Nano Res, 2021, **14**(5): 1244-1259

[112] Zhong X F, Sun X. Nanomedicines based on nanoscale metal-organic frameworks for cancer immunotherapy. Acta Pharmacol Sin, 2020, **41**(7): 928-935

[113] Xiao X, Zheng Y, Wang T, *et al*. Enhancing anti-angiogenic immunotherapy for melanoma through injectable metal-organic framework hydrogel co-delivery of combretastatin A4 and poly(I:C). Nanoscale Adv, 2024, **6**(12): 3135-3145

[114] Lan G, Ni K, Xu Z, *et al*. Nanoscale metal-organic framework overcomes hypoxia for photodynamic therapy primed cancer immunotherapy. J Am Chem Soc, 2018, **140**(17): 5670-5673

[115] Liu C, Tian C, Guo J, *et al*. Research progress of metal – organic frameworks as drug delivery systems. ACS Appl Mater Interfaces, 2024, **16**(33): 43156-43170

[116] Guo J C, Feng Q H, Yang S, *et al*. Multifunctional drug delivery nanoparticles based on Fe-containing metal – organic framework for fluorescence image-guided combined chemical/chemodynamic/photodynamic colorectal cancer treatment. ACS Appl Bio Mater, 2025, **8**(9): 8160-8171

[117] Huo Q, Meng T, Lu X, *et al*. Multiphoton excited fluorescence imaging over metal-organic frameworks. Chembiochem, 2025, **26**(3): e202400782

[118] Cheng L, Liang C, Li B, *et al*. Millimeter-scale semiconductive metal-organic framework single crystal for X-ray imaging. Cell Rep Phys Sci, 2022, **3**(8): 101004

[119] Wang Y, Wu W, Mao D, *et al*. Metal – organic framework assisted and tumor microenvironment modulated synergistic image-guided photo-chemo therapy. Adv Funct Materials, 2020, **30**(28): 2002431

[120] Wang H, Wu C, Tong X, *et al*. A biomimetic metal-organic framework nanosystem modulates immunosuppressive tumor microenvironment metabolism to amplify immunotherapy. J Control Release, 2023, 353: 727-737

[121] Tian F, Xu C, Xu M, *et al*. DOX sensitized upconversion metal-organic frameworks for the pH responsive release and real-time detection of doxorubicin hydrochloride. RSC Adv, 2020, **10**(56): 33894-33902

[122] Chen H, Wang J, Shan D, *et al*. Dual-emitting fluorescent metal – organic framework nanocomposites as a broad-range pH sensor for fluorescence imaging. Anal Chem, 2018, **90**(11): 7056-7063

[123] Yin S Y, Song G, Yang Y, *et al*. Persistent regulation of tumor microenvironment *via* circulating catalysis of $MnFe_2O_4$@Metal – organic frameworks for enhanced photodynamic therapy. Adv Funct Materials, 2019, **29**(25): 1901417

[124] Rao Z, Xia Y, Jia Q, *et al*. Iron-based metal-organic framework co-loaded with buthionine sulfoximine and oxaliplatin for enhanced cancer chemo-ferrotherapy *via* sustainable glutathione elimination. J Nanobiotechnology, 2023, **21**(1): 265

[125] Lin C, He H, Zhang Y, *et al*. Acetaldehyde-modified-cystine functionalized Zr-MOFs for pH/GSH dual-responsive drug delivery and selective visualization of GSH in living cells. RSC Adv, 2020, **10**(6): 3084-3091

[126] Wu L, Luo Y, Wei H, *et al*. Rapid light response of a novel bi-based metal – organic framework for bacterial wound infections treatment. Adv Ther, 2023, **6**(11): 2300120

[127] Guo W, Ji J, Shi Y, *et al*. Recent advances in composite materials integrating molecularly imprinted polymers for targeted drug delivery systems. Eur Polym J, 2025, **228**: 113825

[128] Cornell H D, Zhu Y, Ilic S, *et al*. Green-light-responsive metal – organic frameworks for colorectal cancer treatment. Chem Commun, 2022, **58**(34): 5225-5228

[129] Fang L, Hu Q, Jiang K, *et al*. An inner light integrated metal-organic framework photodynamic therapy system for effective elimination of deep-seated tumor cells. J Solid State Chem, 2019, 276: 205-209

[130] Drout R J, Robison L, Farha O K. Catalytic applications of enzymes encapsulated in metal – organic frameworks. Coord Chem Rev, 2019, 381: 151-160

[131] Weng Y, Yan P, Sun B, *et al*. Rapid room-temperature synthesis of biocompatible metal – organic framework for enzyme immobilization with improved stability and on-demand release. Chem Eng J, 2024, **497**: 154471

[132] Mohan B, Dhiman D, Virender, *et al*. Metal-organic frameworks (MOFs) structural properties and electrochemical detection capability for cancer biomarkers. Microchem J, 2023, **193**: 108956

[133] Clark M F, Adams A N. Characteristics of the microplate method of enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of plant viruses. J Gen Virol, 1977, **34**(3): 475-483

[134] Zhang S, Rong F, Guo C, *et al*. Metal – organic frameworks (MOFs) based electrochemical biosensors for early cancer diagnosis *in vitro*. Coord Chem Rev, 2021, **439**: 213948

[135] Cong C, Ma H. Photonic metal-organic frameworks. Adv Opt Mater, 2021, **9**(19): 2100733

[136] Mohan B, Kumar S, Xi H, *et al*. Fabricated Metal-Organic Frameworks (MOFs) as luminescent and electrochemical biosensors for cancer biomarkers detection. Biosens Bioelectron, 2022, **197**: 113738

[137] Zhand S, Razmjou A, Azadi S, *et al*. Metal-organic framework-enhanced ELISA platform for ultrasensitive detection of PD-L1. ACS Appl Bio Mater, 2020, **3**(7): 4148-4158

[138] Shi J, Barman S C, Cheng S, *et al*. Metal-organic framework-

PIBB Online First

interfaced ELISA probe enables ultrasensitive detection of extracellular vesicle biomarkers. J Mater Chem B, 2024, **12**(26): 6342-6350

[139] Zeng Y, Wang M, Sun Z, *et al*. Colorimetric immunosensor constructed using 2D metal–organic framework nanosheets as enzyme mimics for the detection of protein biomarkers. J Mater Chem B, 2022, **10**(3): 450-455

[140] Liang Q, Pan Y, Zhou Q, *et al*. An electrochemical biosensor for breast cancer diagnosis based on RCA-enhanced metal-organic framework self-assembly. Chem Commun (Camb), 2025, **61**(78): 15203-15206

[141] Bao T, Fu R, Wen W, *et al*. Target-driven cascade-amplified release of loads from DNA-gated metal-organic frameworks for electrochemical detection of cancer biomarker. ACS Appl Mater Interfaces, 2020, **12**(2): 2087-2094

[142] Xie J, Cheng D, Li P, *et al*. Au/metal–organic framework nanocapsules for electrochemical determination of glutathione. ACS Appl Nano Mater, 2021, **4**(5): 4853-4862

[143] Ge K, Hao J N, Li Y. Luminescent metal-organic framework sensor for detection of biomarker 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid. Chin J Anal Chem, 2024, **52**(5): 100393

[144] Ding Z, Lu Y, Wei Y, *et al*. DNA-Engineered iron-based metal-organic framework bio-interface for rapid visual determination of exosomes. J Colloid Interface Sci, 2022, 612: 424-433

[145] Gao X, Zhai M, Guan W, *et al*. Controllable synthesis of a smart multifunctional nanoscale metal-organic framework for magnetic resonance/optical imaging and targeted drug delivery. ACS Appl Mater Interfaces, 2017, **9**(4): 3455-3462

[146] Zhang S Y, Shi W, Cheng P, *et al*. A mixed-crystal lanthanide zeolite-like metal-organic framework as a fluorescent indicator for lysophosphatidic acid, a cancer biomarker. J Am Chem Soc, 2015, **137**(38): 12203-12206

PIBB Online First
PIBB Online First
PIBB Online First

Applications of Metal−organic Frameworks in The Field Of Biomedicine*

GENG Fu-Kang[1,2)**], FANG Xiao-Cui[2,4)**], LEI Sheng-Bin[1,3)***], WANG Chen[2,4)***]

([1)]*School of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou Jiaotong University, Lanzhou* 730070, China;

[2)]*National Center for Nanoscience and Technology, Beijing* 100190, China;

[3)]*School of Science, Tianjin University, Tianjin* 300072, China;

[4)]*University of Chinese Academy of Sciences, Beijing* 101408, China)

Abstract　Metal-organic frameworks (MOFs), a class of porous crystalline materials formed by the self-assembly of metal ions or clusters and organic ligands, have shown broad application potential in the biomedical field due to their high specific surface area, precisely tunable pore structure, designable framework composition, and good biocompatibility. This paper systematically reviews the synthesis and characterization of MOFs and their biomedical applications, with a focus on three key areas: cancer theranostics employing multimodal and combination strategies; drug carriers for the precise delivery and targeted release of biomacromolecules; platforms for *in vitro* diagnostic assays. Meanwhile, this paper analyzes the primary challenges that MOFs still face in clinical translation, such as scalable synthesis, long-term stability, and biological safety evaluation, and presents a perspective on future directions and application prospects.

Key words　metal-organic frameworks,biomedical,drug delivery,biomarker,anti-tumor treatment

DOI：10.3724/j.pibb.2025.0515　　**CSTR**：32369.14.pibb.20250515

PIBB Online First
PIBB Online First
PIBB Online First

* This work was supported by grants from the National Key Research and Development Program of China (2024YFA1209400) and The National Natural Science Foundation of China (9235330008).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

LEI Sheng-Bin. Tel：86-22-27406140，E-mail：shengbin.lei@tju.edu.cn

WANG Chen. Tel：86-10-82545561，E-mail：wangch@nanctr.cn

Received：November 20，2025　Accepted：December 15，2025