

金属有机骨架材料光热 / 光动力联合治疗的策略及进展

陈小瑄, 裴锡波, 盖 阔, 万乾炳

<https://doi.org/10.12307/2025.413>

投稿日期: 2024-03-22

采用日期: 2024-04-28

修回日期: 2024-05-15

在线日期: 2024-05-31

中图分类号:

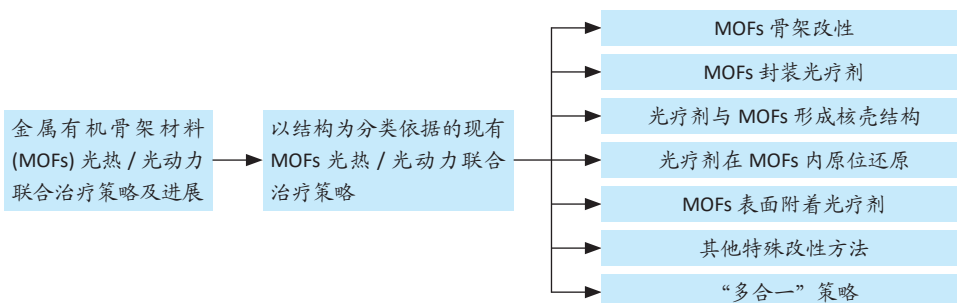
R459.9; R363; R364

文章编号:

2095-4344(2025)16-03476-10

文献标识码: A

文章快速阅读: 金属有机骨架材料光热 / 光动力联合治疗的策略



文题释义:

金属有机骨架材料: 由金属离子或金属簇和有机配体通过配位键连接组成的材料, 具有高孔隙率、比表面积大、金属节点和有机配体可设计组合、结构可功能化等特性, 被广泛应用于生物医学、气体储存和分离等领域, 在生物医学方面的应用主要有光疗、化学疗法及医学成像等。

光热/光动力联合治疗: 光热和光动力治疗同属光疗, 光热治疗指材料通过将光能转化为热能以杀死细胞/细菌, 光动力治疗指材料在光激发下产生活性氧以杀死细胞/细菌。光热/光动力联合治疗指同时利用光热、光动力效应进行抗菌及抗肿瘤等治疗, 二者可发挥协同作用, 加强光疗效果。

摘要

背景: 金属有机骨架(metal-organic frameworks, MOFs)是一种由金属节点和有机配体组成的新型多孔材料。部分MOFs自身即具备光热转化能力或光动力效应, 亦可作为载体负载光热剂或光敏剂, 在激光诱导下产生活性氧或升高温度发挥光疗作用, 被广泛应用于抗菌及抗肿瘤等生物医学领域。当MOFs同时具有这两种光疗作用时, 可发挥协同治疗的效应, 以弥补单独使用一种光疗方法的不足。

目的: 按照不同的结构总结目前提出的MOFs光热/光动力联合治疗策略, 以期为联合治疗材料MOFs的结构设计、功能负载及临床应用场景提供新的思路。

方法: 以“金属有机骨架/金属有机框架, 光动力治疗, 光热治疗”为中文检索词, “Metal-organic frameworks, photodynamic therapy, photothermal therapy, phototherapy”为英文检索词, 检索了PubMed、Web of Science、ScienceDirect、中国知网和万方数据库的文献, 最终纳入76篇进行综述分析。

结果与结论: ①光热/光动力联合治疗可发挥相互增强的协同作用。②现有光热/光动力联合治疗策略主要包括了改性MOFs骨架赋予其光热、光动力效应, 将光疗剂封装于MOFs, 光疗剂与MOFs形成核壳结构, 光疗剂在MOFs内原位还原, 将光疗剂附着于MOFs表面以及热解MOFs以形成MOFs衍生的碳材料等其他特殊改性方法。③要构建特定的光疗MOFs结构, 必须综合考虑光疗剂和MOFs的种类、尺寸、结合方式, 选择不同的合成策略。封装结构合成过程简单, 但仅适用于小粒径光疗剂; 核壳结构稳定, 但合成过程繁复; 原位还原对光疗剂尺寸无特殊限制, 但难以精确控制光疗剂在MOFs内部的生长; 表面附着结构的合成步骤简便, 但不能避免光疗剂提前聚集猝灭; 热解MOFs合成条件要求高, 且只有特定的MOFs才能实现。④现有的光热/光动力联合治疗策略主要被应用于抗菌、抗肿瘤治疗并表现出优异性能, 具体的应用领域与光疗剂和MOFs自身的性质有关, 还有部分用于类风湿性关节炎、抗凝溶栓治疗, 其潜在应用场景十分广阔。⑤光热剂和光敏剂的临床转化目前仍处于起步阶段, 其面临的关键挑战包括生物安全性评估激光照射参数的优化以及高效大规模合成方法的开发。

关键词: 金属有机骨架; 光热治疗; 光动力治疗; 联合疗法; 抗菌; 抗肿瘤; 核壳结构; 封装; 原位还原

Strategies and development of photothermal and photodynamic synergistic therapy of metal-organic frameworks

Chen Xiaoxuan, Pei Xibo, Gai Kuo, Wan Qianbing

National Key Laboratory of Oral Disease Prevention and Control, National Center for Stomatology, National Clinical Medical Research Center for Oral Diseases, Department of Prosthodontics of West China School of Stomatology of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China
Chen Xiaoxuan, National Key Laboratory of Oral Disease Prevention and Control, National Center for Stomatology, National Clinical Medical Research Center for Oral Diseases, Department of Prosthodontics of West China School of Stomatology of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

口腔疾病防治全国重点实验室, 国家口腔医学中心, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 四川大学华西口腔医学院修复科, 四川省成都市 610041
第一作者: 陈小瑄, 女, 1999年生, 2022年四川大学华西口腔医学(学)院毕业, 四川省人, 汉族, 主要从事口腔修复临床工作及材料基础科学研究。
通讯作者: 万乾炳, 博士, 教授, 口腔疾病防治全国重点实验室, 国家口腔医学中心, 国家口腔疾病临床医学研究中心, 四川大学华西口腔医学院修复科, 四川省成都市 610041

<https://orcid.org/0000-0002-5210-2661> (陈小瑄)

基金资助: 四川省科技计划项目(2023ZYD0109), 项目负责人: 裴锡波

引用本文: 陈小瑄, 裴锡波, 盖阔, 万乾炳. 金属有机骨架材料光热 / 光动力联合治疗的策略及进展 [J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(16):3476-3485.



Corresponding author: Wan Qianbing, MD, Professor, National Key Laboratory of Oral Disease Prevention and Control, National Center for Stomatology, National Clinical Medical Research Center for Oral Diseases, Department of Prosthodontics of West China School of Stomatology of Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Abstract

BACKGROUND: Metal-organic framework is an emerging porous material composed of metal nodes and organic ligands. Metal-organic frameworks can be both intrinsic photodynamic or photothermal and modified by photothermal agents or photosensitizers. Upon light irradiation, phototherapy effects are exerted through production of reactive oxygen species or rise in temperature, which is widely applied to antitumor and antibacterial treatments. When metal-organic frameworks possess both of above phototherapeutic effects, they can exert a synergistic therapeutic effect to compensate for the shortcomings of using a single phototherapy method.

OBJECTIVE: To summarize recent proposed photodynamic-thermal synergistic strategies according to different structures of metal-organic frameworks, to provide new insights into the structural design, functionalization, and clinical scenarios of combined therapy metal-organic frameworks.

METHODS: Using “metal-organic frameworks, photodynamic therapy, photothermal therapy” as Chinese search terms and “metal-organic frameworks, photodynamic therapy, photothermal therapy, phototherapy” as English search terms, articles were searched on PubMed, Web of Science, ScienceDirect, CNKI, and WanFang databases. Finally, 76 articles were included for review.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) The combination of photothermal and photodynamic therapy has been shown to exert a synergistic effect. (2) Current strategies for combined photothermal and photodynamic therapy predominantly involve the modifying of metal-organic frameworks to impart photothermal and photodynamic properties, encapsulating phototherapeutic agents within metal-organic frameworks, forming core-shell structures with phototherapeutic agents and metal-organic frameworks, in-situ reduction of phototherapeutic agents within metal-organic frameworks, adhering phototherapeutic agents to metal-organic framework surfaces, and unique modification methods like pyrolyzing metal-organic frameworks to form metal-organic frameworks-derived carbon materials. (3) To construct metal-organic framework structures for specific phototherapy, it is essential to comprehensively consider the type, size, and binding of the phototherapeutic agents and metal-organic frameworks, and select different synthesis strategies accordingly. Encapsulation is a straightforward synthesis approach but is only suitable for small-sized phototherapeutic agents. Core-shell structures are stable, but their synthesis process is relatively complex. *In situ* reduction does not impose special restrictions on the size of phototherapeutic agents, but it is challenging to precisely control the growth of the phototherapeutic agents within the metal-organic frameworks. Surface attachment offers a simple synthesis step, but it cannot prevent the early aggregation and quenching of phototherapeutic agents. Surface attachment requires stringent conditions and can only be implemented with specific metal-organic frameworks. (4) The existing photothermal and photodynamic combined therapy approaches have been primarily applied in antimicrobial and antitumor treatments, demonstrating remarkable efficacy. The specific applications are related to the properties of the phototherapeutic agents and metal-organic frameworks. A minority of applications extend to rheumatoid arthritis and anticoagulation thrombolysis treatments, indicating a broad potential application scope. (5) The clinical translation of photothermal and photosensitizing agents is currently in its nascent stage, facing key challenges that include the evaluation of biocompatibility and biosafety, optimization of laser irradiation parameters, and the development of efficient methods for large-scale synthesis.

Key words: metal-organic framework; photothermal therapy; photodynamic therapy; synergistic therapy; antimicrobial; anti-tumor; core-shell structure; encapsulation; *in situ* reduction

Funding: Sichuan Provincial Science and Technology Plan Project, No. 2023ZYD0109 (to PXB)

How to cite this article: CHEN XX, PEI XB, GAI K, WAN QB. Strategies and development of photothermal and photodynamic synergistic therapy of metal-organic frameworks. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2025;29(16):3476-3485.

0 引言 Introduction

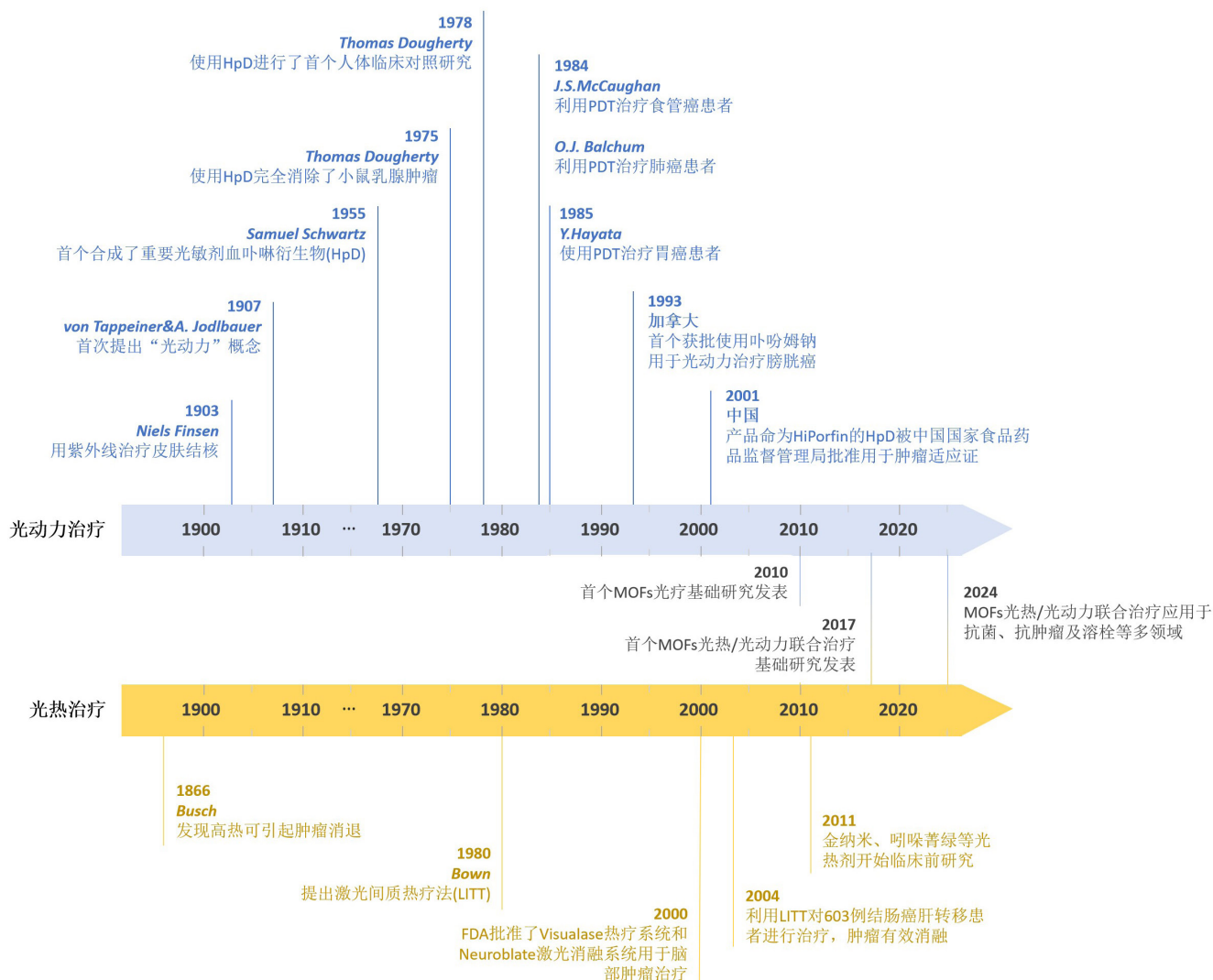
光动力治疗 (photodynamic therapy, PDT) 和光热治疗 (photothermal therapy, PTT) 是指在一定波长的光照下, 通过光敏剂和光热剂进行细胞/细菌杀伤的光疗法。前者是利用光敏剂产生单线态氧或活性氧, 氧化损伤胞内生物分子以杀死细胞/细菌及破坏组织^[1], 后者是利用光热剂将光能转换为热能, 导致细胞热应激后失活或直接凝固性坏死 (即热消融)^[2-3]。

光疗具有漫长的发展历程^[4], 见图1。早在20世纪前, 便有用“光”来治疗皮肤疾病的概念。在1903年, Niels Finsen 用紫外线治疗皮肤结核获当年的诺贝尔生理学或医学奖, 被认为是光疗的开端^[5]。在1907年, 有研究者首次提出了“光动力 (photodynamic) 的概念”^[4]。在1975年, 有研究者使用血卟啉衍生物, 在红光照射下完全消除了小鼠乳腺肿瘤, 这一研究成果标志着光疗领域的重大突破, 为后来光疗的广泛研究奠定了基础^[6]。在1993年, 加拿大被首个获批使用光敏剂叶吩姆钠用于光动力治疗膀胱癌^[7]。自2001年以来, 帕利泊芬及5-氨基酮戊酸等光敏剂陆续被美国食品药品监督管理局、欧洲药品管理局等批准用于光动力治疗。光热治疗的发展历程与光动力治疗不同, 主要体现在发光设备而不是光热剂的研究和发展。有研究者发现一位肿瘤患者在高热后, 肿瘤出现了消退, 自此引起了肿瘤热疗 (包括光热疗法) 的广泛研究^[8]。长期以来, 临床上仅使用单独的激光设备而不使用光热剂进行光热治疗, 例如激光间质热疗法可定位及微创地进

行肿瘤热消融^[9]。近年来, 新型光热剂才逐渐被开发利用。其中最经典的光热剂是吡啶菁绿和金纳米。已有吡啶菁绿用于治疗晚期乳腺癌患者的临床前研究 (2011年)^[10], 金纳米用于抗头颈肿瘤 (NCT00848042) (2014年) 和抗前列腺癌 (2019年) 的I期临床试验^[11]。

尽管光热和光动力治疗的研究都取得了较大的进展, 并已开始临床转化, 但二者均存在待攻克的难点。对于光热治疗来说, 一方面, 光热转化效率至关重要, 另一方面, 当温度高于60℃时才能彻底清除细菌生物膜, 所以光热治疗时非特异性加热或者过高的激光功率密度会对健康组织造成热损伤^[12]。因此不仅需要材料进行改性提高光热转化效率, 还需要与其他疗法发挥协同抗菌作用以减少光热发挥治疗效能所需的高温条件^[13]。对于光动力治疗来说, 缺氧是限制治疗效果的一个主要问题。光动力治疗的原理是, 在激发态的电子经过磷光发光过程回到基态的过程中, 多数光敏剂通过将能量转移给三重态氧 ($^3\text{O}_2$) 以产生单线态氧 ($^1\text{O}_2$) 发挥作用, 因此大部分光动力治疗是依赖氧气的^[14]。但肿瘤微环境以及细菌生物膜都是典型的缺氧环境^[15-16], 从而限制了光动力治疗的抗肿瘤及抗菌效能。此外, 光动力治疗的激发光波长大致位于620–750 nm, 组织穿透深度有限。

基于上述方法单独使用的不足, 研究者们提出了光热/光动力联合应用的策略, 即联合光热和光动力治疗产生协同效应。比如在肿瘤治疗中, 光热产生热量可发挥加速血液流动以改善肿瘤缺氧环境、改变细胞膜通透性



图注: HpD 为血卟啉衍生物; PDT 为光动力治疗; MOFs 为金属有机框架; LITT 为激光间质热疗法; FDA 为指美国食品药品监督管理局。
图 1 | 光疗研究的发展历程时间图

以提高光敏剂入胞率、提高光动力治疗的靶点选择性等作用^[17];然而光热单独应用于抗肿瘤时,容易诱导肿瘤细胞产生耐热性^[12],但光动力治疗可增强靶细胞对热刺激的敏感性^[18],并且进一步杀死耐热肿瘤细胞。并且光热和光动力治疗均由光激发,使得这种联合光疗相对于其他综合疗法(如光疗结合化学疗法、放射疗法及气体疗法等)更容易实施。

金属有机骨架材料(metal-organic frameworks, MOFs)是一种由金属节点和有机物配体构成的配位聚合物,在光疗、化疗和显影成像等生物医学领域显示出巨大前景^[19-24]。MOFs的结构具有高度可调性,自身即可以利用光响应材料充当配体。此外,基于其多孔性、高比表面积,MOFs也可以通过搭载光敏剂和/或光热剂赋予材料光响应性,同时MOFs载体可提高光敏剂、光热剂的稳定性和生物利用度。基于MOFs光疗的研究始于约2010年,在过去10年中呈现出显著的增长趋势。自2017年起,开始出现MOFs光热/光动力协同治疗的基础实验研究,以结合光热和光动力治疗的优势,弥补单独使用某种疗法的不足,广泛用于抗肿瘤和

抗菌等领域^[25-31]。至今已出现更多MOFs联合光疗抗糖尿病感染、治疗血栓等应用,这种联合光疗显示出巨大的临床潜力。二者的协同效应可提升总体治疗效果,有望缩短治疗周期,特定光疗剂、靶向性MOFs的组合有助于精准定位感染/肿瘤区域,减少对周围健康组织的损伤和其他不良反应。

以往关于MOFs光疗的综述多围绕某种特定的MOFs结构为主体展开论述,或聚焦于MOFs的单一疗法,文章将以MOFs结构作为分类依据,对现有MOFs光热/光动力联合治疗策略做文献梳理和总结,并初步探讨这种综合疗法的协同效应机制,以期联合光疗MOFs的设计与合成提供参考,对光热/光动力联合治疗的应用领域、临床转化上的潜力进行评估。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索人及检索时间 第一作者在2024年3月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2000年1月至2024年3月。

1.1.3 检索数据库 PubMed, Web of Science, ScienceDirect,

中国知网和万方数据库。

1.1.4 检索途径 主题词检索、关键词检索、摘要检索和全文检索。

1.1.5 检索词 英文检索词为“Metal-organic frameworks, photodynamic therapy, photothermal therapy, phototherapy”，中文检索词为“金属有机骨架，金属有机框架，光热治疗，光动力治疗”。

1.1.6 检索文献类型 研究原著和综述。

1.1.7 手工检索情况 无。

1.1.8 检索策略 以 PubMed 和中国知网数据库为例，见图 2。

PubMed 数据库	中国知网数据库
#1 Metal-organic frameworks [Mesh] #2 Metal-organic frameworks [Title/Abstract] #3 #1 OR #2 #4 photodynamic therapy [Title/Abstract] #5 photothermal therapy [Title/Abstract] #6 #4 AND #5 #7 phototherapy [Title/Abstract] #8 #6 OR #7 #9 #3 AND #8	#1 金属有机骨架 [标题 / 摘要] OR 金属有机框架 [标题 / 摘要] #2 光动力治疗 [标题 / 摘要] #3 光热治疗 [标题 / 摘要] #4 #1 AND #2 AND #3

图 2 | 中英文数据库检索策略图

1.1.9 检索文献量 初步检索得到相关文献共 336 篇，英文文献共 236 篇 (PubMed 数据库 108 篇，Web of Science 数据库 90 篇，ScienceDirect 数据库 38 篇)；中文文献 100 篇 (中国知网数据库 46 篇，万方数据库 54 篇)。

1.2 入组标准

1.2.1 纳入标准 与金属有机骨架光热 / 光动力联合治疗相关的高质量文献。

1.2.2 排除标准 重复性文献、与研究目的不相符的文献。

1.3 文献质量评估和数据提取 排除各数据库重复文献后，英文文献余 163 篇，中文文献余 73 篇，排除了英文文献中的非 SCI 文献，通过阅读摘要初筛、阅读全文进一步筛选，综合评估实验设计、研究方法和数据量等文章元素，最终纳入文献 76 篇，其中英文 74 篇 (PubMed 数据库 50 篇，Web of Science 数据库 19 篇，ScienceDirect 数据库 5 篇)，中国知网数据库 2 篇。文献筛选流程见图 3。

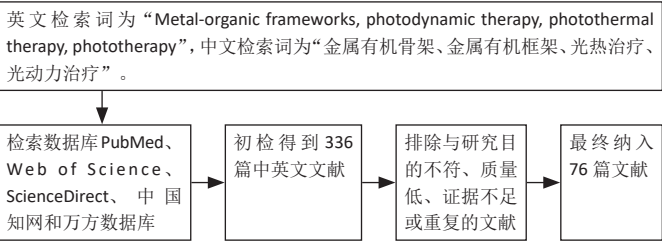


图 3 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

2.1 常见的光疗 MOFs 结构 光疗 MOFs 在结构上可以大体分为 2 种，一种是 MOFs 自身直接作为光热剂或光敏剂，即构成 MOFs 的金属节点或配体自身具有光动力或光热效应。例如普鲁士蓝基 MOFs，在近红外光照下，其结构中

的 Fe(II) 和 Fe(III) 间发生电荷转移产热^[32]。以光敏剂卟啉及其衍生物为配体的 MOFs 也是 MOFs 本体为光敏剂的典例^[33]；另一种是以没有光疗效应的 MOFs 作为载体，通过封装、形成核壳结构、原位还原及表面附着等改性方法将光敏剂或光热剂与 MOFs 结合，从而产生光疗效应。常见的载体 MOFs 包括 ZIF-8^[34]、MIL-100^[35]、UiO-66 等，文章总结了常见的光疗剂^[36-37]，见表 1。封装是在 MOFs 合成过程中或合成完毕后^[38]，通过 MOFs 配体与光疗剂特定的官能团结合或静电作用，将光疗剂封装于 MOFs 内部^[21]。核壳结构主要是 MOFs 在光疗剂表面生长形成的结构，通常以金属纳米颗粒、上转纳米粒子或碳基纳米材料等为生长核心，外层 MOFs 起稳定、保护作用。原位还原主要是将光疗剂的金属离子引入 MOFs 结构的孔隙内，再将其原位还原形成纳米颗粒的方法。表面附着主要是通过表面修饰或共价修饰将光疗剂连接到 MOFs 外部，即将靶向药物或光疗剂附着在 -NH2 等官能团修饰的 MOFs 或 MOFs 的不饱和节点及配体上^[39]。除此之外，还有一些比较特殊的改性方法，例如热解 MOFs 形成其衍生的碳材料等。以结构为立足点，可以通过不同的改性方式进行 MOFs 结构设计，赋予 MOFs 材料光热 / 光动力效应，实现联合治疗。

表 1 | 金属有机骨架 (MOFs) 及其衍生物常用的光热剂、光敏剂

分类	光敏剂	光热剂
有机光疗剂	小型有机光疗剂 贵金属配合物 聚合物基光疗剂	卟啉、酞菁、卟啉菁及 BODIPY 等 钌配合物及金配合物等 聚苋苋及聚噻吩等
无金属无机纳米材料基光疗剂	碳纳米材料基光疗剂 硅纳米材料基光疗剂 黑磷	CDs、富勒烯及 g-C ₃ N ₄ 等 CDs、碳纳米管、石墨烯及其衍生物等
金属无机纳米材料基光疗剂	纯金属基光疗剂 金属碳化物基光疗剂 金属氧化物基光疗剂 金属硫化物基光疗剂	Au, Ag, Pt Ti ₃ C ₂ 等 TiO ₂ 等 Cu ₂ -xS 等
		Au, Ag, Pt, Pd 等 Ti ₃ C ₂ 及 Ta ₄ C ₃ 等 MoS ₂

表注：BODIPY 为硼二吡咯亚甲基；CDs 为碳点；g-C₃N₄ 为石墨氮化碳；Au 为金；Ag 为银；Pt 为铂；Pd 为钯；Ti₃C₂ 为二碳化三钛；Ta₄C₃ 为三碳化四钽；TiO₂ 为二氧化钛；Cu₂-xS 为硫化铜；MoS₂ 为二硫化钼。

2.2 现有 MOFs 光热 / 光动力联合治疗策略

2.2.1 MOFs 的改性 直接利用同时具有光动力 / 光热效应的物质作为有机配体，或引入可与配体形成中心配位的金属离子，或通过替换 MOFs 的部分金属节点或有机配体，使得 MOFs 自身即具光动力 / 光热效应，这种方法可不需要再搭载额外的光疗剂。

LI 等^[40]以溶剂热法合成了一种 Cu 为金属节点、卟啉衍生物四 (4- 羧基苯基) 卟啉 (TCPP) 为有机配体的超薄二维 (2D)Cu-TCPP 纳米片，薄片结构可提供更多的光响应位点，增加了光热转换效率和光动力效应。Cu-TCPP 在体内外实验中显示出极少的 Cu²⁺ 释放，具有良好的生物相容性。该材料中 Cu(I) 和 Cu(II) 共存，光热效应来自于 Cu²⁺ 节点，光动力效应来自于 TCPP 自身在 660 nm 激光下产生的活性氧，且 Cu²⁺ 捕获电子后将减少 TCPP 电子-空穴对的复合，增强其光催化性能。此外，Cu²⁺ 节点未配对的 3d 电子赋

予其 T1 加权磁共振成像能力。体内外实验时，联合光疗组抗肿瘤效果均高于单独使用光热或光动力方法，表明光热 / 光动力联合治疗产生了协同作用^[40]。WANG 等^[41]以光热剂 Cypate 替代部分 H₂TCPP 配体，与 Zr⁴⁺ 簇通过一锅溶剂热法合成了卟啉 / Cypate 基 MOFs，从而引入光热功能，并负载肿瘤靶向配体叶酸，在 808 nm 和 660 nm 双激光激发下，二者发挥协同作用显示出对 4T1 癌细胞高抑制率。HAN 等^[42]将 Cu²⁺ 掺杂进 Zr₆ 和 TCPP 形成的 MOFs PCN-224，研究表明 Cu²⁺ 通过 N-C 键嵌入卟啉环形成中心配位，而并未显著改变 MOFs 的拓扑结构，其光疗效应机制类似 Cu-TCPP；细胞相容性评估中，Zr 几乎没有释放，Cu²⁺ 远低于毒性水平的缓释从而达到抗菌效果，结果表明该 MOFs 拥有良好的生物相容性。MOFs 体内外实验表明 10%Cu²⁺ 掺杂的 MOFs 具有强效、加速伤口愈合的功能。ZHU 等^[43]以 Fe 为金属节点，TCPP 为有机配体，首先在 660 nm 较低功率密度光照 10 min 下诱导 TCPP 产生活性氧，接着在 660 nm 较高功率密度下照射 5 min 使 TCPP 转换光能产热。抗 4T1 肿瘤细胞实验显示，二者联合治疗下的肿瘤细胞杀灭率较单独使用光热或光动力疗法提高 15%，显示出比单一疗法更好的协同抗肿瘤效应^[43]。

直接改性 MOFs 赋予 MOFs 光热、光动力效应的办法，避免了额外负载。这种 MOFs 结构简单、稳定性高，尺寸更小，但也存在金属节点、有机配体选择有限的问题。例如能与卟啉的大环结构形成中心配位、同时能提供光疗效应的金属很少，代表金属为 Cu。首先，Cu 的离子半径、电子配置合适，保证了掺入 Cu²⁺ 后 MOFs 的形貌、尺寸不会明显变化，且二者结合稳定；其次，Cu²⁺ 可以通过 d-d 能带跃迁增加近红外区吸收产热赋予 MOFs 光热效应，并捕获电子，抑制电子-空穴复合，提高 MOFs 载流能力从而增强其光动力效应^[42-45]。因此，Cu²⁺ 是作为 MOFs 改性金属节点或中心配体的良好选择。另外，由于骨架改性 MOFs 组分较少，因此可以通过调控 MOFs 形貌来加强光疗效应。例如 LI 等^[40]通过加入表面活性剂将 MOFs 制成二维薄片，通过增加光反应面积增强光疗效果。MOFs 的改性方法的经典策略总结见表 2。

通讯作者的观点评述：

直接改性 MOFs 引入光热和光动力效应的方法在简化结构的同时增强了功能，显著提升了材料的光响应性和生物相容性。然而，该方法面临的挑战包括金属节点和有机配体的选择有限性以及转化应用的难度，未来研究应致力于开发新合成策略，并扩大金属节点与配体的选择范围。此外，为特定疾病定制化 MOFs 结构，可为个性化医疗提供创新解决方案，有望推动 MOFs 在癌症治疗等领域的临床应用和突破性进展。

2.2.2 MOFs 封装光疗剂 封装常通过 MOFs 配体与具有特定官能团（如 -COOH，-SO₃H）的光疗剂结合，或二者带不同电荷相互吸引实现，可在 MOFs 合成过程中或合成后进行。后者常在分别合成 MOFs 和光疗剂后，通过浸渍或研磨将光疗剂渗透进 MOFs 的孔隙中^[46]。将光疗剂封装于 MOFs 内部可以有效防止光疗剂的聚集或自淬灭，提高材料的稳定性。另外，MOFs 避免了光敏剂与氧气的提前接触失效，提高了其治疗的特异性^[47]。YANG 等^[48]将

表 2 | 金属有机骨架 (MOFs) 改性的光热 / 光动力联合治疗经典策略

研究者	发表年份	金属节点	有机配体	形貌	尺寸	应用结果
LI 等 ^[40]	2018	Cu ⁺ , Cu ²⁺	TCPP	薄片	2D 330 nm×5.1 nm	体外：对 Saos-2 肿瘤细胞的 IC ₅₀ 为 430 μg/mL。 体内：Saos-2 裸鼠模型肿瘤完全消退
WANG 等 ^[41]	2021	Zr ⁴⁺	Cypate*, TCPP	椭圆形	153 nm	体外：联合光疗组对 4T1 肿瘤细胞抑制率最高，IC ₅₀ 最低 (45.9±0.3) μg/mL 体内：对 4T1 肿瘤小鼠肿瘤抑制率达 97.15%
HAN 等 ^[42]	2020	Zr ⁴⁺ , Cu ²⁺ *	TCPP	立方体	100 nm	体外：对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌的杀灭率分别达 99.71%，97.14% 体内：应用于小鼠感染伤口模型 14 d 后伤口几乎痊愈
ZHU 等 ^[43]	2018	Fe	TCPP	纺锤形	230 nm	体外：联合光疗对 4T1 肿瘤细胞抑制率达 95%，较单一光疗提高 15% 体内：联合光疗 14 d 后，4T1 肿瘤小鼠模型完全治愈且无复发
YIN 等 ^[45]	2022	Zr ⁴⁺	Mn-TCPP	长方体	45 nm×80 nm	改性后 MOFs 在近红外区吸收增强，展现出光热光动力协同应用于消融 MCF-7 肿瘤

表注：* 为引入的用于改性的部分，IC₅₀ 为半抑制浓度；Cu⁺，Cu²⁺ 分别为一价铜离子、二价铜离子；TCPP 为四 (4-羧基苯基) 卟啉；Zr⁴⁺ 为锆离子；Cypate 是一种有机染料；Saos-2 是人成骨肉瘤细胞；4T1 是一种小鼠乳腺癌细胞；Mn 是锰；MCF-7 是一种乳腺癌细胞。

Cypate 引入金属节点为 Fe³⁺ 的 MOFs 内部形成 Cypate@MIL-53，外层再用 PEG 和转铁蛋白包裹，最终材料命名为 CMNP，这种功能性 MOFs 构建方法属于在 MOFs 合成过程中负载光敏 / 光热剂，先让 Cypate 的羧基与 Fe³⁺ 配位形成前体，再用有机配体 1，4-苯二甲酸 (H₂BDC) 将前体中的金属节点分离出来组成 MOFs，这样 Cypate 被嵌入封装在单个 MIL-53 的内部空隙中。此法提高了 Cypate 的成药性和生物利用度，并可通过控制 Cypate 的浓度改变其装载率，从而调节 MIL-53 的粒径。在杀灭癌细胞时表现出光热光动力协同效应和核磁共振、光声成像等多种成像功能^[48]。有研究通过相似的方法将 ICG 封装于 ZIF-8 中，用于抗肿瘤治疗。先让 Zn²⁺ 与 ICG 磺酸基通过弱配位形成络合物，再加入有机配体 2-甲基咪唑进一步合成 ZIF-8，将 ICG 包裹在其内，最终合成的 MOFs 具有良好的稳定性和光疗性能^[49-50]。封装具有合成过程简便、耗时短等优势，符合未来临床转化的期盼方向。由于光疗剂被装载于 MOFs 内部，有效避免了光疗剂的提前聚集、预渗漏、提前遇氧后反应，保证了光疗剂的化学稳定性，提升了治疗的特异性。但如果采用在 MOFs 合成完毕后再渗透光疗剂的方法，则要求光疗剂的粒径与 MOFs 的孔径匹配。

2.2.3 光疗剂与 MOFs 形成核壳结构 在此核壳结构中，MOFs 既可作为“壳”，亦可作为“核”；在一些核壳结构中，“壳”与“核”均为 MOFs。但在光疗应用中，MOFs 最常作为“壳”结构，最常通过其前体在活化后的核心层表面进行自组装的方法合成^[51]。由于可以合成多层外壳，核壳结构能够将多种 MOFs 和光疗剂的功能整合在一起，进一步提高了 MOFs 的负载^[52]。CAI 等^[53]合成了一种简单的 Au@MOFs 的核壳结构，羧基修饰的金纳米棒为核充当光热剂，Fe₃O(OAc)₆(H₂O)₃⁺ 簇和 TCPP 在其表面自组装形成的 MOFs 作为壳产生活性氧，通过金属节点和 MOFs 的配位反应，可获得不同

厚度的 MOFs 外壳, 以调节光热 / 光动力治疗的协同效应, 用于抗肿瘤。有研究也用不同形貌的金纳米粒子和 MOFs 合成了核壳结构用于协同光疗抗肿瘤和抗菌^[54-55]。LUO 等^[56]合成了一种双 MOFs 异质核壳结构, 普鲁士蓝为核心提供光热效应, TCPP 在不破坏原普鲁士蓝立方体结构的情况下被引入 UiO-66 的内部空隙中。普鲁士蓝可抑制电子-空穴对复合, 核壳形成的异质界面可加快光生电子的转移速度, 以增强光动力效应。外层 UiO-66 虽一定程度降低了普鲁士蓝的光热效应, 但光热转换效率仍可达 29.9%, 避免温度过高导致的健康组织受损。在 808 nm 和 660 nm 双光照下, 材料对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌的抗菌效果分别为 99.31% 和 98.68%。

同封装类似, MOFs“壳”可以保护内部的光疗剂“核”, 形成稳定的结构, 但在合成方法上较前者繁琐。首先, 为了让“核”与“壳”形成稳定的结合, 通常需要对“核”进行官能化; 其次, 为合成某一特定厚度的“壳”, 需要循环多次、逐层包装。耗时复杂的材料合成过程, 会在一定程度上限制其应用。

2.2.4 光疗剂在 MOFs 内原位还原 原位合成需要先合成 MOFs 结构, 然后将其与金属离子接触, 使金属离子引入 MOFs 内部或表面, 最后通过化学还原及光还原等方法将金属离子还原为纳米粒^[46], 最常见的是使用金纳米粒子作为光热剂, 原位还原于具有光动力的 MOFs 结构中。ZHAO 等^[57]采用原位生长的方法合成了金纳米团簇和锆基卟啉 MOFs, 命名为 AuNCs@PCN, 并在外层包封水凝胶。不同于 CAI 等^[53]合成的金纳米棒核, 此 MOFs 中的金纳米团簇直径为 2-5 nm, 散在分布于 PCN 中。MOFs 可在近红外光照射下有效抗耐药菌, 通过划痕实验及免疫印迹验证其具有促进细胞生长、迁移和血管生成的作用, 动物模型证明该 MOFs 能促进糖尿病大鼠伤口愈合。DU 等^[46]利用硼氢化钠和甲醛分别使 Pt 和 Au 在 MOFs 表面还原生长, 额外赋予 MOFs 光热效应用于抗菌及促感染伤口愈合^[58]。原位还原中最常用的方法是化学还原法。合成难点在于, 由于氧化还原反应时间短并大量产热, 可能导致纳米粒子在 MOFs 内过度生长从而破坏 MOFs 结构或还原产物在 MOFs 内不均匀分布^[59]。因此需要冰浴等条件控制氧化还原反应进程。

通讯作者的观点评述:

在光疗领域, 将 MOFs 与光疗剂形成核壳结构的策略显示出极大潜力。通过在活化核心的表面上用前体自组装, 形成具有多种功能的 MOFs 多层外壳结构, 以提高治疗效率和特异性。尽管这种核壳结构的设计与合成过程复杂, 涉及官能化核心处理和精确控制壳层厚度, 增加了合成的时间和技术难度, 但其高度集成和功能化的优势, 预示着在未来临床应用中的巨大潜力。展望未来, 优化合成流程和增强结构设计的灵活性将成为推动该技术临床转化的关键因素。

2.2.5 MOFs 表面附着光疗剂 表面附着是指 MOFs 合成后, 用 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 等官能团修饰, 再通过共价键、配位键结合光疗剂。由于对负载物和 MOFs 官能团的要求, 光疗剂表面附着于 MOFs 的例子较少。某些有机染料自身即兼具光热 / 光动力双重特性, 例如近红外菁染料, 包括吡啶菁绿 (ICG) 及其衍生物等, 负载于 MOFs 材料上后, 可赋予其双重光疗性能。GAO 等^[60]将 ICG 在锆基 MOFs

UiO-66 表面配位, 再于外层涂覆红细胞膜以避免免疫反应, 内部存储 O_2 , 在 808 nm 近红外光激发下, ICG 通过光动力效应原位产生 1O_2 降解红细胞膜; 同时, ICG 的光热效应所产的热量导致 1O_2 爆发性释放、促进内部 O_2 通过 UiO-66 的多孔结构扩散, 迅速改善肿瘤缺氧环境。在此策略中, ICG 修饰后的 MOFs 孔径未发生明显改变, 表明 ICG 仅附着于 MOFs 表面并未进入其内部, 这为后来氧气分子进入 UiO-66 孔隙内提供了空间, 这种策略通过提高肿瘤区域氧供应, 充分放大了光热协同效应, 具有临床应用优势^[60]。

表面附着结构方法未能如上述方法一般有效保护光疗剂, 因此通常需额外覆盖其他材料以增强其稳定性。此外, 由于对官能团具有特定需求, 此方法的应用范围受到限制。

2.2.6 其他特殊改性方法 MOFs 衍生的碳材料是由 MOFs 热解制备的, 在热解过程中, 金属节点被还原, 有机配体碳化成为碳载体, 利于掺杂其他金属原子和杂原子^[61]。MOFs 衍生碳材料同传统碳材料类似, 具备光热转换能力。当有机配体含氮时, MOFs 在某些热解条件下可以形成类似于卟啉的金属中心配位的 M-N-C 结构, 使材料具备光动力能力。YANG 等^[62]将 ZIF-8 在氮气环境 900 °C 下热解, 形成 ZIF-8 衍生碳纳米粒子 (ZCN), 表面用 Mpeg-DSPE 修饰以保持材料的稳定性, 发现其具备光动力、光热双重光疗效应和光声成像能力。在 808 nm 激光下, 粒径为 200 nm 的 ZIF-8 热解成的 ZCN 的光热转换率可达 41.6%, 远高于碳纳米点及金纳米壳等材料, 其产活性氧产率甚至略高于 ICG。体内实验显示, ZCN 可以在低功率近红外激光的激发下达到 97% 的抗肿瘤有效率。有研究进一步将铂纳米酶整合到热解后的 ZIF-8 衍生碳框架表面。铂-碳纳米酶具备的类过氧化氢酶作用有利于缓解肿瘤缺氧微环境; 铂内在的光热转换能力, 增强了 MOFs 自身的光热效应^[63]。表 3 总结了以 MOFs 为载体, 通过不同合成方式搭载光疗剂的一些联合光疗的典型策略。

2.2.7 “多合一”策略 将上述的改性方法组合应用, 可以将不同功能的光疗剂和 MOFs 整合在一起, 形成多功能 MOFs 综合治疗平台。

黑磷量子点可同时产生单线态氧及进行光热转化。LIU 等^[64]采用原位生长法将黑磷量子点封装于第一层 MIL 内部, 然后将过氧化氢酶引入第一层 MIL 外部, 再用第二层 MIL 包裹, 最终形成 BQ-MIL@cat-MIL 这一双层 MOFs 核壳结构, 粒径约为 140 nm, 最后用 PEG-FA 和菁 3-标记肽修饰。外层过氧化氢酶分解肿瘤微环境中的过氧化氢产生氧气, 进入内层 MIL 为 BQ 的光动力效应提供原料, 在 660 nm 和 808 nm 双光照下, 肿瘤细胞凋亡率为 75.6%, 高于单独使用光动力 (52.1%) 或光热治疗 (28.7%), 表现出串联协同效应。YOU 等^[65]将铂 (Pt) 纳米粒子封装在 $-NH_2$ 修饰的 UiO-66 (UiO-66- NH_2) 内部, 再通过静电作用将金纳米粒连接在 $-NH_2$ 上形成多孔金纳米外壳, 形成的复合结构简称为 PtMG, 进一步修饰使 PtMG 带上 $-COOH$ 官能团, 通过共价连接负载人血清白蛋白 (HAS)- 钆 (Gd) 杂化物 (HGD); 最后用 ICG 表面附着。此 ICG-PtMGs@HGD

表 3 | 额外负载光热剂 / 光敏剂的 MOFs 光热 / 光动力联合治疗典型策略

改性策略	研究者	发表年份	金属中心	有机配体	MOFs	光热剂	光敏剂	形貌	尺寸	结合方式	特性和功能
封装	YANG 等 ^[48]	2019	Fe ³⁺	H ₂ BDC	MIL-53	Cypate		类六边形	250 nm	Fe ³⁺ 与 Cypate 的羧基形成配位键	(1) MIL-53 作为载体, 提高了 Cypate 的可药性和生物利用度; (2) MOFs 具有靶向性、多模态成像、光热 / 光动力效应; (3) 体外抗 A549 肿瘤细胞 IC ₅₀ 为 (21.2±0.3) μg/mL; (4) A549 肿瘤小鼠在接受联合光疗 14 d 后肿瘤完全消融
核壳结构	CAI 等 ^[53]	2021	Fe ₃ O(OAc) ₆ (H ₂ O) ₃ ⁺	TCPP	未描述	Au	未描述	棒状	核: 45 nm 壳厚: 2.5, 6, 9 nm	Au 经羧基修饰后, Fe ₃ O(OAc) ₆ (H ₂ O) ₃ ⁺ 与之配位, MOFs 在 Au 表面生长	(1) 通过调节 MOFs 壳的厚度可调整光疗间的协同作用; (2) Fe ₃ O(OAc) ₆ (H ₂ O) ₃ ⁺ 可催化过氧化氢产氧改善缺氧环境, 促进光动力治疗; (3) 660 nm 光照下, 小鼠 CaSki 肿瘤显示完全治愈
原位还原	ZHAO 等 ^[57]	2022	Zr ⁴⁺	TCPP	PCN-224	Au	未描述	椭球形	196 nm	Au ³⁺ 与 MOFs 配位后, 被 NaBH ₄ 还原为 Au, 加载于 MOFs 表面	(1) 808 nm 光照下, 对 MRSA 和 Ampr Ecoli. 抑菌率达 95.3% 和 90.6%; (2) 促进人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移和血管生成; (3) 联合光疗后第 21 天, 糖尿病大鼠感染伤口愈合率达 97.3%
表面附着	GAO 等 ^[60]	2018	Zr ⁴⁺	H ₂ BDC	UiO-66	未描述	ICG	球形	90 nm	ICG 通过磺酸基团与 Zr ⁴⁺ 簇配位, 附着在 UiO-66 表面	(1) 808 nm 光照下, ICG 产热促进储氧 UiO-66 释放氧气, 为 ICG 产活性氧提供原料, 提高其光动力效应; (2) 抑制缺氧实体肿瘤生长
MOFs 衍生碳材料	YANG 等 ^[62]	2018	未描述	未描述	ZCN	未描述	未描述	类正立方体	60 nm/ 110 nm/ 200 nm	ZIF-8 直接热解产生衍生碳纳米粒子	(1) ZCN 具有类卟啉结构而具有光动力效应; (2) ZCN 含有类石墨碳而具备光热效应; (3) 808 nm 光照下, A549 肿瘤小鼠显示完全治愈

表注: MOFs 为金属有机框架。Fe³⁺ 为铁离子; H₂BDC 为 2- 羟基对苯二甲酸; Cypate 是一种有机染料; MIL-53 是 Fe³⁺ 和 H₂BDC 合成的一种有机金属框架; A549 是一种人类肺癌细胞系; Fe₃O(OAc)₆(H₂O)₃⁺ 是铁离子和乙酸根的配合物; CaSki 是子宫颈癌细胞转移细胞; Zr⁴⁺ 为锆离子; TCPP 为四 (4- 羧基苯基) 卟啉; PCN-224 是 Zr⁴⁺ 和 TCPP 合成的一种有机金属框架; Au 为金元素; NaBH₄ 为硼氢化钠; MRSA 为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌; Ampr Ecoli 为耐氨苄西林大肠杆菌; ICG 为吲哚菁绿; UiO-66 为是 Zr⁴⁺ 和 H₂BDC 合成的一种有机金属框架; ZCN 衍生的碳纳米粒子; ZIF-8 为沸石咪唑骨架 -8。

平台, 综合了封装、核壳结构及表面附着 3 种改性方法, 将 ICG 的光动力效应、金纳米壳的光热效应、Pt 的类过氧化物酶活性及 HGd 的成像能力融合在一起。将 ICG-Pt-MGs@HGd 用于体内抗肿瘤时, 观察到增强的光疗效应。可有效抑制肿瘤的生长和转移。LI 等^[66] 将铝基 MOFs MIL-121 在 440 °C 热处理, 再通过氨解反应将光疗剂接枝于 MOFs 上。热解后的 MIL-121 形成的酸酐基团为光疗剂提供了反应位点, 并且具有高比表面积和大孔径, 有助于光动力产物活性氧的扩散, 产生了具有良好的抗菌效果。有研究也通过“多合一”策略, 搭建了光热、光动力联合治疗平台, 并富集了成像及化疗等多种功能^[67-70]。

通讯作者的观点评述:

“多合一”策略将多种光疗方法和材料集成于单一平台, 显著提升了治疗效果, 并拓宽了应用的广度和深度, 其主要优势是在一个治疗系统中实现多重功能, 简化了治疗过程, 有望降低成本和减轻患者负担。然而, 将此策略应用于临床仍面临挑战, 主要是需要确保材料之间的相容性及其体内应用的长期生物相容性、稳定性和安全性。随着材料科学和生物医学的发展, 这种集成化治疗策略预计将在医疗领域, 特别是在提供高效定制化的光疗解决方案方面扮演更重要的角色。

2.2.8 不同结构光疗 MOFs 的比较和选择 通过不同方法合成的 MOFs 结构, 见图 4。在结构稳定性方面, 封装和核壳结构可以有效保护光疗剂, 最大化生物可用性, 再配合靶向标志物的负载, 可以达到精准靶向。而对于封装和部分原位还原产生的 MOFs 结构, 由于光疗剂位于 MOFs 载体表面, 在应用过程中可能发生早接触氧后提前反应。但从另一方面讲, 后者因为光疗剂没有占据 MOFs 内部空间, 为活性氧或氧气等的转运提供了场所, 加强了光热 / 光动力联合治疗的协同效应。从合成方法上讲, 封装和表面附着的合成步骤最为简单, 形成核壳结构、原位还原和热解 MOFs 的反应过程和条件较复杂。光疗 MOFs 的

临床转化要求兼顾合成成本与产品稳定性, 因此需要进一步探究大规模、简便可行的合成方法。

在具体的光疗 MOFs 的设计中, 需要综合考虑多个元素。首先应从研究目的出发选择合适的光疗剂和 MOFs。如 MOFs 要用于抗菌时, 可选择能释放具有天然抗菌性的 Cu²⁺ 和 Zn²⁺ 的 MOFs/ 光疗剂以增强抗感染效果。其次, 通过二者的物理化学性质确定要形成的产物结构。比如选择 Au 为光热剂, 就难以通过改变 MOFs 骨架的方法形成改性产物, 因为 Au 难以在卟啉中形成中心配位^[45], 普鲁士蓝可以与 UiO-66 形成稳定的核壳结构, 但与 PCN-224 组装则会导致 MOFs 的结构崩解^[56]。部分光热剂和 MOFs 载体没有匹配的官能团, 就需要对其进行官能化改性。因此, 设计光疗 MOFs 时, 应综合考虑成分选择、合成方法的适用性、成本效益、以及应用领域的特定需求。这种多维度的考量将有助于开发出既有效又经济的治疗方案。

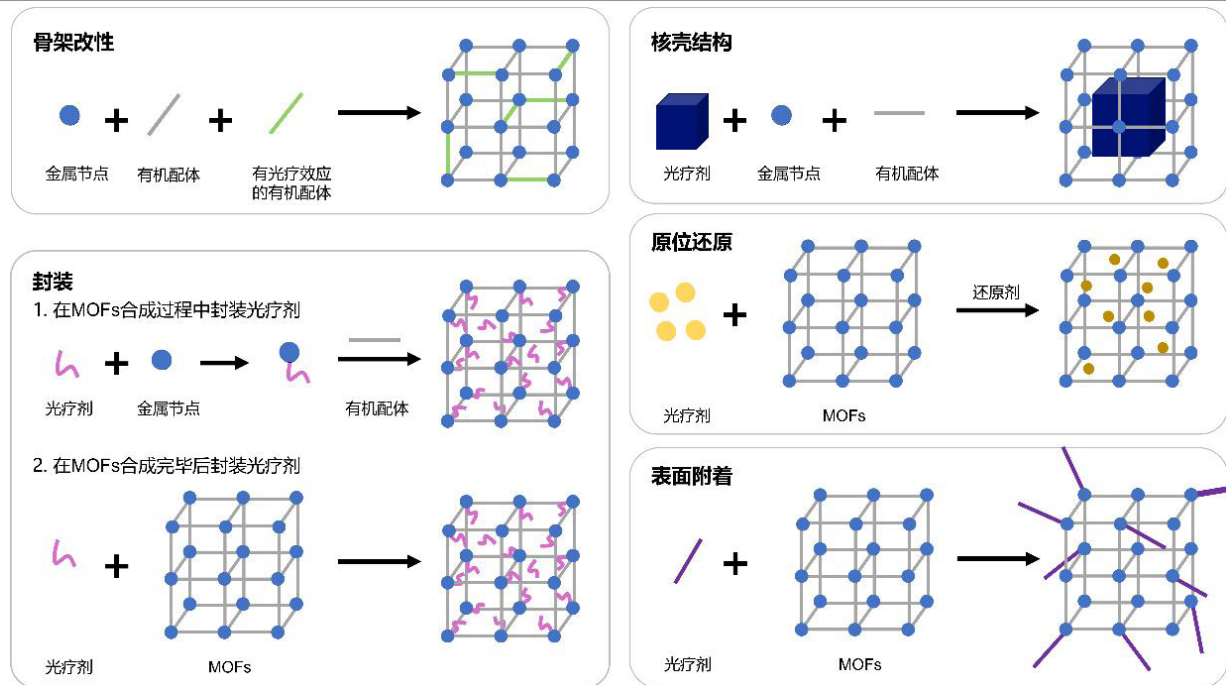
通讯作者的观点评述:

在选择和比较光疗 MOFs 的不同结构时, 关键是进行多维度综合评估, 以确保最佳的治疗效果和性价比。未来研究应专注于探索和优化光疗 MOFs 的合成技术, 旨在开发简便、低成本及高效的生产方法, 促进其临床转化。考虑到不同治疗情景对材料性能的具体需求, 选择合适的结构和成分是设计高效光疗 MOFs 的关键, 其设计的基本原则是平衡合成可行性、成本效益与特定应用需求。通过这种综合考虑, 未来研究将能够为光疗提供更多高效且经济的方案, 扩大其在多种医疗场景的应用。

3 讨论 Discussion

3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题 MOFs 光热 / 光动力的联合治疗策略展现出了协同效应及良好的治疗效果, 但同时存在着一些亟待解决的局限和挑战。

第一, 光动力和光热联合治疗的应用场景比较局限。基于二者的机制 (活性氧的细胞毒性和热损伤) 和肿瘤、细菌的微环境特点, 目前 MOFs 材料的光疗主要用于抗



图注：不同 MOFs 可通过不同的方法搭载光热剂，最终形成不同的光热 / 光动力联合治疗 MOFs 结构。图中所显示的为形成这些结构的典型方法。骨架改性为直接使用具有光热效应的金属节点或有机配体合成 MOFs；封装可以在 MOFs 合成过程中或合成完毕后进行，将光热剂封装于 MOFs 内部；核壳结构通常为 MOFs 在光热剂核上组装生长形成壳包裹光热剂；原位还原是光热剂在还原剂作用下于 MOFs 内或表面还原装载；表面附着指光热剂直接接枝于 MOFs 表面。

图 4 | 不同光热 / 光动力联合治疗金属有机骨架 (MOFs) 的典型结构及合成示意图

肿瘤和抗菌。但通过对光动力和光热作用机制的深入探究，可以从纵向和横向发散出更新颖的治疗领域。例如 ZHANG 等^[71]合成了一种 ZIF-8 热解产生的具有卟啉类金属中心的介孔碳纳米球，外层用 Arg-Gly-Asp (RGD) 修饰。RGD-PMCS 竞争性结合血小板表面促血栓形成的受体，卟啉类金属中心赋予其产活性氧效应，活性氧通过使磷脂脂质过氧化诱导损伤血小板因子 3 (一种膜表面磷脂) 发挥抗凝作用，光热产热发挥局部热疗分解纤维蛋白凝块及增强材料的组织穿透深度的作用，共同组成近红外光激发下光动力 / 光热协同靶向溶栓的策略。从纵向深度看，更加特定的感染 / 肿瘤微环境应被进一步探究，如 ZHAO 等^[57]构建的糖尿病感染伤口模型，相较于传统感染模型，其病理情况更加具体及复杂，为 MOFs 光疗应用于糖尿病患者的感染提供了针对性的研究平台。

第二，“多合一”策略的生物相容性尚待全面研究。多层核壳结构负载物较多，粒径大，在体内的降解时间较长，需要长期的生物相容性、毒性和稳定性的研究。已知小于 10 nm 的 MOFs 会被肾脏清除，大于 200 nm 的 MOFs 会激活补体系统被血液系统清除，MOFs 粒径最好位于二者之间。在这个粒径范围内，粒径越小，肿瘤的穿透率越高^[72]。现已有多种方法可以控制 MOFs 的粒径，例如调整反应物浓度、反应条件 (温度、压力、溶剂) 或引入调节剂等^[73]。对于“多合一”策略，控制 MOFs 粒径的方法还应同时考虑光热剂搭载效率、刺激响应释放的顺序和刺激因子所在环境的复杂性等因素^[74]。

第三，激光照射条件尚待优化。如果材料需双光照激发，则会使实验条件复杂并且延长光照时间，因此应尽量寻找光吸收区域匹配的光敏剂 / 光热剂，通过调整光疗

剂的吸收波长，可以实现单一波长诱导光动力和光热治疗^[75]。另外，需要进一步探究最适激光功率密度。有研究者制备了可进行光热转换和活化基态氧的 Pt/PCN-224 复合材料，并且发现通过调整激发光强度，可改变 Pt 和 MOFs 间的电子流向来调整活性氧的产生^[76]。当光强度 < 0.1 mW/cm² 时，Pt 表面富集电子，材料产活性氧能力增强，反之则抑制了光动力效应。因此并非激光强度越高，光疗效应越好。总之，一方面要寻找组合更适配的光热剂，另一方面，不能完全依赖“组装”的思路，更需要深入光响应机制，开发新的光响应材料。考虑到激光穿透深度有限，也可以转换思路，将联合光疗应用于浅表疾病，例如伤口愈合或牙周炎等口腔领域疾病。

第四，临床转化探索尚浅。①从光疗的历史发展进程看，目前获批的光敏剂种类局限，数量较少，而光热剂仅在进行临床前研究。现目前关于 MOFs 光热 / 光动力联合治疗也只处于基础研究阶段。在临床转化过程中，药物的生物相容性、稳定性、如何进行大规模合成是关键挑战点。目前的研究较为缺乏药物体内长期的安全性数据。部分研究展示了药物在目标区域的靶向富集，但基本没有吸收、代谢、排泄等药代动力学研究内容。②药物需要物理化学稳定以应对存储、体内环境变化，但多数研究并没有进行药物的长期、不同环境下的稳定性研究。③需要探索能大规模合成药物的方法。因此，为了推动光热 / 光动力联合治疗的临床应用和转化，需要进行更多材料组合、应用领域的探索，再进行详尽的临床前研究，这不仅能增强治疗的安全性和效力，还将加速其临床转化进程。

3.2 作者综述区别于他人他篇的特点 该综述文章不仅概述了光热治疗与光动力治疗结合使用时的优势，而且总结

了这两种疗法能够产生协同效应的基本原理的现有观点。此外,文章以材料结构而不是 MOFs 组分种类为分类依据,考虑到了两种材料的相互作用、结合方式对最终的材料性质的影响,这种分类方式为综合光疗 MOFs 的结构设计和合成方式提供了理论指导和新的思路。

3.3 综述的局限性 由于光热光动力协同治疗为近 5 年来新起的研究,尚未形成一套完整的理论体系,其合成方式、结构研究也比较零散。例如各研究使用的激光功率和照射时间等不尽一致,难以进行各材料间的横向比较。因此文章仅在现有研究的基础上进行了总结,对于光疗协同作用深层机制的探究还需完善。

3.4 综述的重要意义 文章回顾了光热/光动力治疗的历史,按照 MOFs 改性方法不同,总结归类了最新的提出的 MOFs 光热/光动力联合治疗策略,并提出了现存的问题和展望,目前 MOFs 材料的综合光疗和临床应用仍处于初步阶段,探索更好的材料改性方法及深拓其应用领域具有良好前景。

作者贡献: 陈小瑄和盖阔负责文献查阅、资料收集和撰写论文。裴锡波和万乾炳负责审核。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。

4 参考文献 References

- [1] NG KK, ZHENG G. Molecular interactions in organic nanoparticles for phototheranostic applications. *Chem Rev*. 2015;115(19):11012-11042.
- [2] BEIK J, ABED Z, GHOREISHI FS, et al. Nanotechnology in hyperthermia cancer therapy: from fundamental principles to advanced applications. *J Control Release*. 2016;235:205-221.
- [3] HOU YJ, YANG XX, LIU RQ, et al. Pathological mechanism of photodynamic therapy and photothermal therapy based on nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:6827-6838.
- [4] DOLMANS DE, FUKUMURA D, JAIN RK. Photodynamic therapy for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2003;3(5):380-387.
- [5] MØLLER KI, KONGSHOJ B, PHILIPSEN PA, et al. How finisen's light cured lupus vulgaris. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2005;21(3):118-124.
- [6] DOUGHERTY TJ, GRINDEY GB, FIEL R, et al. Photoradiation therapy. II. Cure of animal tumors with hematoporphyrin and light. *J Natl Cancer Inst*. 1975;55(1):115-121.
- [7] LI X, LOVELL JF, YOON J, et al. Clinical development and potential of photothermal and photodynamic therapies for cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2020;17(11):657-674.
- [8] CHEN F, CAI W. Nanomedicine for targeted photothermal cancer therapy: where are we now? *Nanomedicine (Lond)*. 2015;10(1):1-3.
- [9] VOGL TJ, STRAUB R, EICHLER K, et al. Colorectal carcinoma metastases in liver: laser-induced interstitial thermotherapy-local tumor control rate and survival data. *Radiology*. 2004;230(2):450-458.
- [10] LI X, FERREL GL, GUERRA MC, et al. Preliminary safety and efficacy results of laser immunotherapy for the treatment of metastatic breast cancer patients. *Photochem Photobiol Sci*. 2011;10(5):817-821.

- [11] RASTINEHAD AR, ANASTOS H, WAJSWOL E, et al. Gold nanoshell-localized photothermal ablation of prostate tumors in a clinical pilot device study. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(37):18590-18596.
- [12] ZHANG Z, XU W, KANG M, et al. An all-round athlete on the track of phototheranostics: subtly regulating the balance between radiative and nonradiative decays for multimodal imaging-guided synergistic therapy. *Adv Mater*. 2020;32(36):e2003210.
- [13] LI J, LIU X, TAN L, et al. Zinc-doped Prussian blue enhances photothermal clearance of *Staphylococcus aureus* and promotes tissue repair in infected wounds. *Nat Commun*. 2019;10(1):4490.
- [14] KWIATKOWSKI S, KNAP B, PRZYSTUPSKI D, et al. Photodynamic therapy-mechanisms, photosensitizers and combinations. *Biomed Pharmacother*. 2018;106:1098-1107.
- [15] LI Y, ZHAO L, LI XF. Hypoxia and the tumor microenvironment. *Technol Cancer Res Treat*. 2021;20:15330338211036304.
- [16] KOWALSKI CH, MORELLI KA, SCHULTZ D, et al. Fungal biofilm architecture produces hypoxic microenvironments that drive antifungal resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(36):22473-22483.
- [17] TAN L, LI J, LIU X, et al. Rapid biofilm eradication on bone implants using red phosphorus and near-infrared light. *Adv Mater*. 2018;30(31):e1801808.
- [18] YANG X, WANG D, SHI Y, et al. Black phosphorus nanosheets immobilizing Ce6 for imaging-guided photothermal/photodynamic cancer therapy. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2018;10(15):12431-12440.
- [19] ZHENG Q, LIU X, ZHENG Y, et al. The recent progress on metal-organic frameworks for phototherapy. *Chem Soc Rev*. 2021;50(8):5086-5125.
- [20] DUAN H, WANG F, XU W, et al. Recent advances in the nanoarchitectonics of metal-organic frameworks for light-activated tumor therapy. *Dalton Trans*. 2023;52(44):16085-16102.
- [21] WANG Y, YAN J, WEN N, et al. Metal-organic frameworks for stimuli-responsive drug delivery. *Biomaterials*. 2020;230:119619.
- [22] KARAMI A, MOHAMED O, AHMED A, et al. Recent advances in metal-organic frameworks as anticancer drug delivery systems: a review. *Anticancer Agents Med Chem*. 2021;21(18):2487-2504.
- [23] OSTERRIETH JWM, FAIREN-JIMENEZ D. Metal-organic framework composites for theragnostics and drug delivery applications. *Biotechnol J*. 2021;16(2):e2000005.
- [24] HAIDER J, SHAHZADI A, AKBAR MU, et al. A review of synthesis, fabrication, and emerging biomedical applications of metal-organic frameworks. *Biomater Adv*. 2022;140:213049.
- [25] SONG Y, WANG L, XIE Z. Metal-organic frameworks for photodynamic therapy: emerging synergistic cancer therapy. *Biotechnol J*. 2021;16(2):e1900382.
- [26] LIU J, HUANG J, ZHANG L, et al. Multifunctional metal-organic framework heterostructures for enhanced cancer therapy. *Chem Soc Rev*. 2021;50(2):1188-1218.
- [27] WANG S, CHEN W, JIANG C, et al. Nanoscaled porphyrinic metal-organic framework for photodynamic/photothermal therapy of tumor. *Electrophoresis*. 2019;40(16-17):2204-2210.
- [28] 王刚, 雷梦颖, 周艳林, 等. 基于光热治疗和光动力治疗的光学疗法用于肿瘤治疗 [J]. *化学试剂*, 2022,44(4):504-513.
- [29] 郭彩霞, 马小杰, 王博. 金属有机框架基复合材料的制备及其光热性能研究 [J]. *化学学报*, 2021,79(8):967-985.
- [30] LI R, CHEN T, PAN X. Metal-organic-framework-based materials for antimicrobial applications. *ACS Nano*. 2021;15(3):3808-3848.
- [31] SIKDER A, CHAUDHURI A, MONDAL S, et al. Recent advances on stimuli-responsive combination therapy against multidrug-resistant bacteria and biofilm. *ACS Appl Bio Mater*. 2021;4(6):4667-4683.
- [32] BUSQUETS MA, ESTELRICH J. Prussian blue nanoparticles: synthesis, surface modification, and biomedical applications. *Drug Discov Today*. 2020;25(8):1431-1443.
- [33] YU W, ZHEN W, ZHANG Q, et al. Porphyrin-based metal-organic framework compounds as promising nanomedicines in photodynamic therapy. *ChemMedChem*. 2020;15(19):1766-1775.

- [34] KANG W, TIAN Y, ZHAO Y, et al. Applications of nanocomposites based on zeolitic imidazolate framework-8 in photodynamic and synergistic anti-tumor therapy. *RSC Adv.* 2022;12(26):16927-16941.
- [35] LIN Z, LIAO D, JIANG C, et al. Current status and prospects of MIL-based MOF materials for biomedicine applications. *RSC Med Chem.* 2023;14(10):1914-1933.
- [36] LAN M, ZHAO S, LIU W, et al. Photosensitizers for Photodynamic Therapy. *Adv Healthc Mater.* 2019;8(13):e1900132.
- [37] LI C, CHENG Y, LI D, et al. Antitumor applications of photothermal agents and photothermal synergistic therapies. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7909.
- [38] HE C, LIU D, LIN W. Nanomedicine applications of hybrid nanomaterials built from metal-ligand coordination bonds: nanoscale metal-organic frameworks and nanoscale coordination polymers. *Chem Rev.* 2015;115(19):11079-11108.
- [39] WANG S, MCGUIRK CM, D'AQUINO A, et al. Metal-organic framework nanoparticles. *Adv Mater.* 2018;30(37):e1800202.
- [40] LI B, WANG X, CHEN L, et al. Ultrathin Cu-TCPP MOF nanosheets: a new theragnostic nanoplatfrom with magnetic resonance/near-infrared thermal imaging for synergistic phototherapy of cancers. *Theranostics.* 2018;8(15):4086-4096.
- [41] WANG C, XIONG C, LI Z, et al. Defect-engineered porphyrinic metal-organic framework nanoparticles for targeted multimodal cancer phototheranostics. *Chem Commun (Camb).* 2021;57(33):4035-4038.
- [42] HAN D, HAN Y, LI J, et al. Enhanced photocatalytic activity and photothermal effects of Cu-doped metal-organic frameworks for rapid treatment of bacteria-infected wounds. *Appl Catal B.* 2020;261:118248.
- [43] ZHU W, LIU Y, YANG Z, et al. Albumin/sulfonamide stabilized iron porphyrin metal organic framework nanocomposites: targeting tumor hypoxia by carbonic anhydrase IX inhibition and T(1)-T(2) dual mode MRI guided photodynamic/photothermal therapy. *J Mater Chem B.* 2018;6(2):265-276.
- [44] ZHU X, XIONG J, WANG Z, et al. Metallic copper-containing composite photocatalysts: fundamental, materials design, and photoredox applications. *Small Methods.* 2022;6(2):e2101001.
- [45] YIN XB, ZHANG H. Mixed-ligand metal-organic frameworks for all-in-one theranostics with controlled drug delivery and enhanced photodynamic therapy. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2022;23(1):14.
- [46] LELOUCHE SNK, BIGLIONE C, HORCAJADA P. Advances in plasmonic-based MOF composites, their bio-applications, and perspectives in this field. *Expert Opin Drug Deliv.* 2022;19(11):1417-1434.
- [47] YANG M, ZHANG J, SHI W, et al. Recent advances in metal-organic frameworks and their composites for the phototherapy of skin wounds. *J Mater Chem B.* 2022;10(25):4695-4713.
- [48] YANG P, MEN Y, TIAN Y, et al. Metal-organic framework nanoparticles with near-infrared dye for multimodal imaging and guided phototherapy. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2019;11(12):11209-11219.
- [49] YANG C, XU J, YANG D, et al. ICG@ ZIF-8: One-step encapsulation of indocyanine green in ZIF-8 and use as a therapeutic nanoplatfrom. *Chin Chem Lett.* 2018;29(9):1421-1424.
- [50] WANG T, LI S, ZOU Z, et al. A zeolitic imidazolate framework-8-based indocyanine green theranostic agent for infrared fluorescence imaging and photothermal therapy. *J Mater Chem B.* 2018;6(23):3914-3921.
- [51] GE X, WONG R, ANISA A, et al. Recent development of metal-organic framework nanocomposites for biomedical applications. *Biomaterials.* 2022;281:121322.
- [52] ZENG Y, XU G, KONG X, et al. Recent advances of the core-shell MOFs in tumour therapy. *Int J Pharm.* 2022;627:122228.
- [53] CAI X, ZHAO Y, WANG L, et al. Synthesis of Au@MOF core-shell hybrids for enhanced photodynamic/photothermal therapy. *J Mater Chem B.* 2021;9(33):6646-6657.
- [54] LI RT, ZHU YD, LI WY, et al. Synergistic photothermal-photodynamic-chemotherapy toward breast cancer based on a liposome-coated core-shell AuNS@NMOFs nanocomposite encapsulated with gambogic acid. *J Nanobiotechnology.* 2022;20(1):212.
- [55] ZHOU Z, ZHAO J, DI Z, et al. Core-shell gold nanorod@mesoporous-MOF heterostructures for combinational phototherapy. *Nanoscale.* 2021;13(1):131-137.
- [56] LUO Y, LI J, LIU X, et al. Dual metal-organic framework heterointerface. *ACS Cent Sci.* 2019;5(9):1591-1601.
- [57] ZHAO X, CHANG L, HU Y, et al. Preparation of photocatalytic and antibacterial MOF nanozyme used for infected diabetic wound healing. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2022;14(16):18194-18208.
- [58] DU T, XIAO Z, ZHANG G, et al. An injectable multifunctional hydrogel for eradication of bacterial biofilms and wound healing. *Acta Biomater.* 2023;161:112-133.
- [59] WANG Q, WANG Z, LI Z, et al. Controlled growth and shape-directed self-assembly of gold nanoarrows. *Sci Adv.* 2017;3(10):e1701183.
- [60] GAO S, ZHENG P, LI Z, et al. Biomimetic O(2)-Evolving metal-organic framework nanoplatfrom for highly efficient photodynamic therapy against hypoxic tumor. *Biomaterials.* 2018;178:83-94.
- [61] XIANG H, FENG W, CHEN Y. Single-atom catalysts in catalytic biomedicine. *Adv Mater.* 2020;32(8):e1905994.
- [62] YANG P, TIAN Y, MEN Y, et al. Metal-organic frameworks-derived carbon nanoparticles for photoacoustic imaging-guided photothermal/photodynamic combined therapy. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2018;10(49):42039-42049.
- [63] YANG Y, ZHU D, LIU Y, et al. Platinum-carbon-integrated nanozymes for enhanced tumor photodynamic and photothermal therapy. *Nanoscale.* 2020;12(25):13548-13557.
- [64] LIU J, LIU T, DU P, et al. Metal-organic framework (MOF) hybrid as a tandem catalyst for enhanced therapy against hypoxic tumor cells. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2019;58(23):7808-7812.
- [65] YOU Q, ZHANG K, LIU J, et al. Persistent regulation of tumor hypoxia microenvironment via a bioinspired Pt-based oxygen nanogenerator for multimodal imaging-guided synergistic phototherapy. *Adv Sci (Weinh).* 2020;7(17):1903341.
- [66] LI J, ZHANG Q, CHEN Z, et al. Postsynthetic modification of thermo-treated metal-organic framework for combined photothermal/photodynamic antibacterial therapy. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2024;16(7):8459-8473.
- [67] FENG L, CHEN M, LI R, et al. Biodegradable oxygen-producing manganese-chelated metal organic frameworks for tumor-targeted synergistic chemo/photothermal/photodynamic therapy. *Acta Biomater.* 2022;138:463-477.
- [68] FU W, LU Q, XING S, et al. Iron-doped metal-zinc-centered organic framework mesoporous carbon derivatives for single-wavelength NIR-activated photothermal/photodynamic synergistic therapy. *Langmuir.* 2023;39(18):6505-6513.
- [69] DENG X, ZHAO R, SONG Q, et al. Synthesis of dual-stimuli responsive metal organic framework-coated iridium oxide nanocomposite functionalized with tumor targeting albumin-folate for synergistic photodynamic/photothermal cancer therapy. *Drug Deliv.* 2022;29(1):3142-3154.
- [70] HU X, LU Y, DONG C, et al. A Ru(II) polypyridyl alkyne complex based metal-organic frameworks for combined photodynamic/photothermal/chemotherapy. *Chemistry.* 2020;26(7):1668-1675.
- [71] ZHANG F, LIU Y, LEI J, et al. Metal-organic-framework-derived carbon nanostructures for site-specific dual-modality photothermal/photodynamic thrombus therapy. *Adv Sci (Weinh).* 2019;6(17):1901378.
- [72] HOSHYAR N, GRAY S, HAN H, et al. The effect of nanoparticle size on in vivo pharmacokinetics and cellular interaction. *Nanomedicine (Lond).* 2016;11(6):673-692.
- [73] MARSHALL CR, STAUDHAMMER SA, BROZEK CK. Size control over metal-organic framework porous nanocrystals. *Chem Sci.* 2019;10(41):9396-9408.
- [74] LINNANE E, HADDAD S, MELLE F, et al. The uptake of metal-organic frameworks: a journey into the cell. *Chem Soc Rev.* 2022;51(14):6065-6086.
- [75] LIN J, WANG S, HUANG P, et al. Photosensitizer-loaded gold vesicles with strong plasmonic coupling effect for imaging-guided photothermal/photodynamic therapy. *ACS Nano.* 2013;7(6):5320-5329.
- [76] CHEN YZ, WANG ZU, WANG H, et al. Singlet oxygen-engaged selective photo-oxidation over Pt nanocrystals/porphyrinic MOF: the roles of photothermal effect and Pt electronic state. *J Am Chem Soc.* 2017;139(5):2035-2044.

(责任编辑: WJ, ZN, QY, LWJ)