

金属-有机骨架及其复合材料在生物医学领域中的研究进展

苏 玉

苏州大学生物医学研究院 苏州 215000

摘 要: 金属-有机骨架 (MOF) 也被称为配位聚合物, 是一种新型的有机-无机杂化晶态多孔材料, 由金属离子或者金属离子簇作为节点, 多配位点的有机配体作为连接点, 通过配位作用自组装形成高度规则的网状骨架结构。MOF 及复合材料的特殊性能促进其在生物医学领域的应用, 包括种植体表面涂层改性、药物载体、储存气体、辅助生物体内显影成像等。本文对 MOF 材料在生物医学领域以上几个方面应用的研究情况进行综述。

关键词: 金属-有机骨架; 显影成像; 改性

金属-有机骨架 (metal-organic framework, MOF) 也被称为配位聚合物, 是一种新型的有机-无机杂化晶态多孔材料, 由金属离子或者金属离子簇作为节点, 多配位点的有机配体作为连接点, 通过配位作用自组装形成高度规则的网状骨架结构 [1], 兼有无机材料的刚性和有机材料的柔性特征。

1 种植体表面涂层改性的研究

种植体在生物医学, 特别是口腔医学中应用广泛, 人工种植牙已成为牙缺失的主要修复方式之一。钛 (Ti) 金属因其高机械强度、良好的生物相容性和抗腐蚀性, 在牙列缺损、缺失的治疗中具有广泛的临床应用 [4]。但未经处理的钛金属与骨组织在结构和性质上差异显著, 不易形成良好的化学性结合, 且不具有抗菌性能, 细菌容易黏附、聚集, 造成种植体周围炎和种植义齿失败。对种植体进行表面改性从而提高其骨结合力, 赋予其抑菌、抗菌的特性, 是促使其在体内长期、稳定保留的有效方法, 可提高种植成功率。因此, 种植体的表面改性成为了该领域的研究热点和难点。目前已有的种植体表面改性方法包括化学改性、物理改性和生物化学改性 [5]。化学改性方法 (如阳极氧化法、酸碱处理法等) 操作简单, 处理后的表面均匀一致。物理改性方法 (如打磨、抛光、喷砂、羟磷灰石喷涂法等) 可增加种植体表面粗糙度, 以增强机械嵌合作用。生物化学改性方法 (如层层自组装等) 主要依靠生

物活性分子的作用, 较之物理和化学改性方法更直接、有效, 简单、易行, 制备条件温和, 在口腔材料领域的研究中逐渐受到重视。

近年来的研究表明, MOF 可通过在功能界面自组装形成界面的涂层材料, 以发挥其不同的功能。Brunetto 等 [6] 在金 (Au) 的自组装单层膜片上形成以银 (Ag) 为金属结构单元的 MOF 材料, 改性后的表面具有亲水性, 对体内外细菌生物膜的形成均有良好的抵抗作用。Chen 等 [7] 利用溶剂热法于钛种植体表面原位合成 MOF 涂层。该涂层以金属 Zn 为结构核心, 以有机物对苯二甲酸为配体, 形成高度规则的网状骨架结构。Zn 元素与药物分子的双重缓释作用, 使惰性的纯钛表面增加了多重生物活性。Zhang 等 [8] 进一步研究了沸石咪唑盐骨架 (zeolitic imidazolate framework, ZIF)-8 于种植体表面涂层改性后对成骨的影响, 结果证明优化配比的 ZIF-8 修饰热处理钛 (zeoliticimidazolate framework-8-modified heat-treated titanium, ZIF-8@AHT)-1/8 不仅改善了细胞外基质的矿化和胶原分泌, 上调了成骨基因 (Alp、Col1、Opg、Runx2) 的表达, 还促进了小鼠胚胎成骨细胞前体细胞 MC3T3-E1 中成骨相关蛋白质碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、骨保护素 (osteoprotegerin, OPG) 的分泌, 为临床改善钛种植体的骨结合提供了有利的理论依据。

2 药物载体领域的研究

近年来, 生物技术、蛋白质组学和基因组学等的发展使得多种新药物不断问世。药物作用的发挥和优化依赖于一些可改变药物代谢动力学和药物释放特性、增加组织特异性和生物相容性的药物输送系统。MOF 极高的比表面积和孔隙率有利于多种类型药物的大量负载, 其金属与配体之间的配位键也赋予了 MOF 生物降解性, 使 MOF 可以作为一种良好的药物载体, 成为药物控释研究中的热点 [9-10]。MOF 用于药物载体时, 可能造成包括钙 (Ca)、Cu、锰 (Mn)、镁 (Mg)、Zn 和 Fe 在内的 11 种生物相容性金属在体内存留。研究者 [11] 在对 Fe-MIL-88 和 Fe-MIL-101 的毒性检测中已经获得良好结果, Fe-MIL-88A 被批准作为口服补铁剂。自 Horcajada 等 [12] 证明 MIL-100 和 MIL-101 可作为药物布洛芬的载体之后, 多种 MOF (如 UMCM-1 [13]、ZIF-8 [14]、MIL-53 [15]、UIO-66 [16-18]、Cu-BTC [19] 等) 也陆续被证明具有载药潜力。近年来, 随着对 MOF 研究的不断深入, 研究者合成了一些新型的多孔材料, 使靶向药物递送成为可能。叶酸靶向 CaZol nMOF 是一种有效的抗癌药物 [20], 通过与肿瘤叶酸受体特异性结合, 靶向释放唑来膦酸盐 (zoledronate), 抑制肿瘤新生血管系统, 抑制细胞增殖和诱导细胞凋亡, 在体内可使唑来膦酸盐的直接抗肿瘤活性提高 80%~85%。Chowdhuri 等 [21] 制备的 UCNP@UIO-66 (NH₂)/FA 是抗癌药物阿霉素的优良载体, 且对乳腺癌有潜在的靶向性, 有望用于乳腺癌的治疗, 可减少药物的不良反应。Nabipour 等 [22] 合成的 Zn₂(bdc)₂(dabco) MOF 由具有轮状结构的双核簇组成, 该框架内部有

较大的三维空间, 对庆大霉素有较好的吸收和释放能力, 且具有 pH 敏感性, 在酸性介质中释放较快; 抗菌活性分析结果表明, 加入 Zn₂(bdc)₂(dabco) 后, 庆大霉素抗菌活性增强。Zn₂(bdc)₂(dabco) 有望作为抗生素靶向控释框架。因此, MOF 具有低细胞毒性、良好的生物相容性和可降解性, 有可能成为靶向药物递送的新工具。

3 结束语

MOF 材料的应用也存在一些亟待解决的问题, 如生物相容性和毒性、在生物体环境中的稳定性等, 需要进一步的探究。通过化学、材料学及生物医学等不同学科的交叉合作及不断深入研究, 有望进一步开发出 MOF 材料在生物医学领域的更多应用。

参考文献

- [1] 王建杰, 魏良, 龚渝顺, 何密, 李永勤, 陈碧华. 高级智能模拟人在生物医学传感器课程综合实验教学中的应用 [J]. 医疗卫生装备, 2019 (09): 89-92.
- [2] 熊莹, 许燕, 周建平, 张旭婧, 王恪典. 组织工程研究中的电活性生物材料 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23 (34): 5523-5530.
- [3] 蒋晓鸽, 吴家馨, 裴锡波. 金属-有机骨架及其复合材料在生物医学领域中的研究进展 [J]. 国际口腔医学杂志, 2019 (05): 552-557.
- [4] 冶金, 王美皓, 敖慧娟, 杨琨, 阿依木古丽, 乔自林, 柏家林. MDCK 贴壁细胞中 ZO-1 蛋白的表达研究 [J]. 甘肃畜牧兽医, 2019, 49 (08): 9-11+13.