



金属-有机框架材料在细菌感染治疗中的研究进展

包佳伟, 刘鉴峰, 张嘉敏*, 刘金剑*

中国医学科学院北京协和医学院, 放射医学研究所, 天津 300192

* 联系人, E-mail: zhangjiamin@irm-cams.ac.cn; liujinjian@irm-cams.ac.cn

2022-09-27 收稿, 2022-11-25 修回, 2023-01-17 接受, 2023-01-19 网络版发表

国家自然科学基金(82001963, 82172082)和天津市杰出青年基金(18JCJQJC47300)资助

摘要 细菌感染严重威胁着公共健康安全. 近年来, 随着多种多药耐药细菌的频频出现, 抗生素疗效不断下降. 设计开发可代替抗生素的新型抗菌材料, 在提高抗菌效率的同时, 降低细菌耐药发生的风险, 已成为当前细菌感染治疗领域的研究热点. 金属-有机框架(metal-organic frameworks, MOFs)作为一类新兴的多孔杂化材料, 因具有多选择性的有机配体和金属活性中心、高度可调的多孔空间结构、较大的比表面积和易于修饰等特性, 在细菌感染治疗领域展现了巨大的潜力. 本文总结了传统细菌耐药机制, 以MOFs基抗菌材料的设计策略和抗菌机制为出发点, 对近年来MOFs在细菌感染治疗方面的最新研究进展进行了综述, 并对MOFs基抗菌材料在细菌感染诊疗领域的研究前景进行展望.

关键词 金属-有机框架材料, 细菌耐药, 抗菌机制, 细菌感染治疗

细菌感染不断对全球生命健康构成威胁, 其导致的慢性难愈合脓创、败血症等疾病严重影响人类的工作和生活, 造成了巨大的社会负担^[1,2]. 自1928年青霉素被发现后, 抗生素疗法成为治疗细菌感染最有效的策略之一, 如广谱抗生素 β -内酰胺类抗生素(青霉素、头孢菌素等)能有效治疗革兰氏阳性/阴性菌感染, 氨基糖苷类抗生素(卡那霉素、庆大霉素等)对需氧革兰氏阴性杆菌如铜绿假单胞菌引起的严重感染具有良好的治疗效果^[3,4]. 然而, 近年来, 由于抗生素的过度使用甚至滥用导致耐药细菌种类不断增加, 甚至出现“超级细菌”, 抗生素的疗效逐年下降, 患者临床治疗时间延长, 严重增加了经济负担. 同时, 抗生素的大量使用虽然可以在一定程度上抑制细菌感染的发生, 但会产生一定的副作用, 造成人体免疫系统功能紊乱等. 针对耐药菌, 开发新型抗生素需要较长周期, 难以遏制耐药菌的发展^[5,6]. 因此, 设计能够代替抗生素、新型有效的抗菌

策略已成为细菌治疗领域的研究热点.

近年来, 随着纳米医学的不断发展, 纳米材料的多样性为解决细菌感染提供了新的思路. 相比于传统的抗生素, 纳米抗菌材料如金属离子、沸石、石墨烯、碳纳米管等主要通过物理作用破坏细菌膜对细菌造成杀伤, 因此, 细菌很难对纳米材料产生耐药性. 金属-有机框架(metal-organic frameworks, MOFs)是一类新兴的三维多孔杂化材料, 由金属离子或团簇和有机配体(羧酸、膦酸、含氮配体等)自组装形成, 具有结构多样、孔隙率高、比表面积大、易于表面修饰和功能化等特性, 在催化、气体吸附、生物传感和疾病诊疗等领域受到广泛关注^[7-9]. 尤其是, 近几年, MOFs在细菌感染治疗领域逐渐崭露头角, 其多孔框架结构不仅能够有效装载和控释纳米粒子(nanoparticles, NPs)、抗菌药物或酶, 还能通过自身框架结构中的金属离子与细菌作用实现抗菌. 此外, 一些MOFs还具备模拟天然酶活性

引用格式: 包佳伟, 刘鉴峰, 张嘉敏, 等. 金属-有机框架材料在细菌感染治疗中的研究进展. 科学通报, 2023, 68: 1677–1688

Bao J W, Liu J F, Zhang J M, et al. Progresses on metal-organic framework materials for bacterial infection treatment (in Chinese). Chin Sci Bull, 2023, 68: 1677–1688, doi: 10.1360/TB-2022-0974

的特点,可以发挥催化功能产生活性氧(reactive oxygen species, ROS)实现高效抗菌,有效避免大量金属离子释放造成的细胞毒性. 基于此,本文总结了传统细菌耐药的机制,结合MOFs材料的优势,重点讨论基于MOFs抗菌材料的抗菌机制及其近5年在细菌感染治疗领域的应用进展.

1 细菌耐药机制

传统抗生素主要通过抑制细菌细胞壁合成、增强细胞膜通透性、抑制核酸复制转录以及干扰蛋白质合成的方式抑制细菌增殖. 然而,随着抗生素的大量使用,细菌发生“主动进化”,提高了对环境的适应力及耐药性^[10,11],逐渐形成以下几种主要的耐药机制(图1). (1) 增加抗生素外排. 细菌质膜上存在着多种药物外排泵,与抗生素接触被激活后,可将抗菌药物排出胞内,阻止其作用于细胞内靶点,降低胞内药物浓度,从而产生耐药性. 例如,大肠杆菌(*Escherichia coli*)膜上存在高度特异性的四环素泵TetA,当与抗生素接触后大量表达,将四环素泵出,使*E. coli*对四环素产生一定的耐药性^[12,13]. (2) 修饰作用靶点,降低药物亲和力. 为阻止抗生素与细胞内或膜上的靶点结合,细菌会主动对目标位点进行修饰,达到降低药效的目的. 如青霉素结合蛋白2a的存在会降低金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*)对甲氧西林的敏感性^[14]. (3) 表达使抗生素失活的酶. 细菌可分泌改变抗生素结构的酶,使抗生素在作用于细菌细胞之前失效. 例如, β -内酰胺酶可靶向和切割青霉素,巯基转移酶可使磷霉素开环^[15,16]. (4) 改变细菌膜的通透性. 如黏质沙雷氏菌通过降低细胞膜的通透性减少碳青霉烯类抗生素的渗透^[17]. (5) 除了以上机制外,细菌生物膜的形成也是细菌产生耐药的另一个原因. 具有致密多层结构的生物膜可形成穿透屏障,限制抗生素进入细菌,达到保护细菌的目的. 此外,由于细菌在形成菌膜后会处于休眠期,代谢能力极低,而抗菌药物往往作用于生长期的细菌,这使得细菌对抗菌药物的敏感性进一步降低^[18-20].

随着对细菌耐药机制的不断探索,除了传统的抗生素外,研究人员也开发了一些抗菌材料用于对抗细菌感染,如可作用于细菌细胞膜的抗菌肽,能锁定目标细菌通过裂解引起细菌死亡的噬菌体疗法等. 虽然这些策略取得了一定的治疗效果,但也存在一定的限制,如抗菌肽容易被免疫系统识别清除^[21,22],噬菌体可能刺激机体免疫系统引起过度反应或携带一些细菌毒素

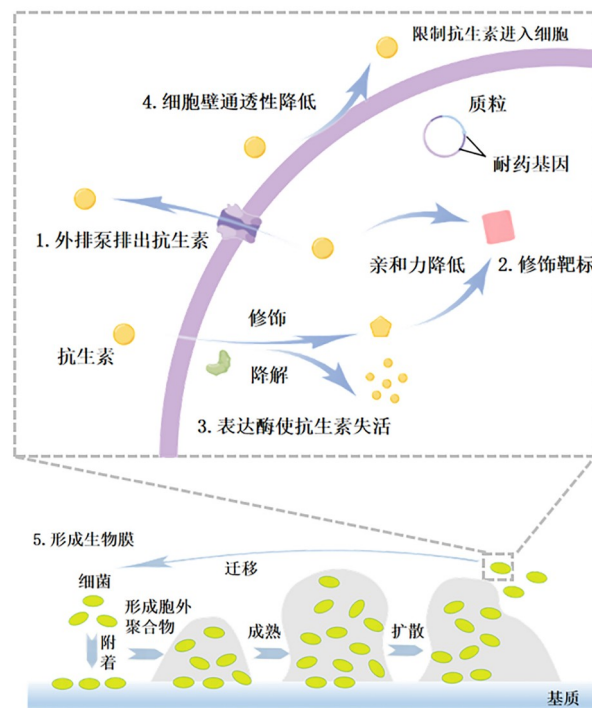


图1 (网络版彩色)细菌耐药机制图

Figure 1 (Color online) Schematic illustration of bacterial resistance mechanism

基因,给治疗带来风险^[23]. 因此,设计出稳定性高、长效、安全的新型抗菌剂对细菌感染治疗及遏制耐药菌流行是十分必要的.

2 MOFs材料及其抗菌机理

2.1 MOFs材料

MOFs是一类新兴的多孔杂化材料,具有尺寸可控、孔隙率高以及比表面积大等特性,其结构中多选择性的金属离子(如 Ag^+ 、 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 等)和有机配体赋予其多种形态和功能. 在MOFs合成过程中,有机配体和金属离子的选择对于MOFs的最终结构和性质具有决定性作用. 除此之外,控制MOFs的合成条件如压力、温度、竞争剂、pH和反应时间也是决定MOFs反应速率、产量、形貌和孔隙率等的关键因素. 目前,水热或溶剂法是MOFs常用的制备方法. 另外,还有一些新兴的MOFs合成策略如微波辅助合成法、电化学合成法以及机械化学合成法等^[24-27]. 溶剂热法主要是采用水或液态有机物为溶剂,通过将混合溶液置于密闭体系如高压釜中进行加热,使温度达到溶剂沸点以上,进而得到具有热稳定性的MOFs晶体. 但这种方法通常

需要高压反应釜等设备,且反应时间较长.微波辅助合成法主要依赖电磁波与移动电荷的相互作用实现快速结晶,反应体系温度均匀,制备所得的MOFs纯度高、粒径分布较窄、形貌易于控制.电化学合成法是以金属电极作为金属离子来源的方法,在一定的电流或电压下,电极释放金属离子,与溶液中的有机连接剂反应,克服了使用金属盐产生腐蚀性阴离子(如硝酸盐、醋酸盐、高氯酸盐阴离子等)的缺陷.这种方法除了能实现连续合成,还具备反应快、产物孔隙率好、溶剂需求量低的优势,但容易产生副产物.与溶剂热法相比,机械化学合成法能缩短反应时间,主要在没有或少量溶剂的情况下,通过研磨使分子内键断裂,随后发生化学转变,不仅环保还可以节约成本,但所得的MOFs类型有限、产量较低.此外,超声法、喷雾干燥法、连续流动合成、微乳液合成等也可用于制备MOFs.

相比于一些常用的纳米抗菌材料如壳聚糖(chitosan, CS)、纳米银等,MOFs基抗菌材料展现出了诸多优势.首先,MOFs可根据中心金属的配位数形成四面体、八面体、方形棱锥体等形状,且金属活性中心使MOFs具有与金属纳米粒子相同或相似的功能.因此,其自身结构成分就可通过多种机制对细菌杀伤^[28-30];其次,有机配体作为构建MOFs的基石,形成了必要的空间结构,为引入或增强抗菌活性提供潜在位点,使MOFs可高效负载其他功能性材料,增强抗菌活性,避免副作用的产生^[31,32].此外,MOFs能通过共价键或配位相互作用进行表面功能化修饰,进而增强自身生物相容性,甚至实现药物靶向递送.MOFs多样的抗菌机制为研究者设计多机制协同的MOFs基抗菌材料提供了依据^[33,34].

2.2 MOFs抗菌材料的抗菌机制

根据MOFs材料的不同金属中心及有机配体(图2),可将MOFs克服细菌耐药性和抗菌机制总结为以下几种途径.

(1) MOFs金属中心作为抗菌材料.MOFs结构中的金属离子在与带负电的细菌细胞壁接触后,可破坏细胞膜的完整性,从而更容易穿透脂质层进入细胞内,通过改变细胞膜电位、丧失膜完整性、抑制胞内蛋白合成等方式造成细胞功能障碍^[35,36].例如,Ag⁺可破坏细胞代谢活动,抑制细菌呼吸链中的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸,阻止氧化还原驱动的跨膜Na⁺电位生成;Cu²⁺、Co²⁺可破坏细胞内铁稳态;Zn²⁺能破坏细胞壁合成所需

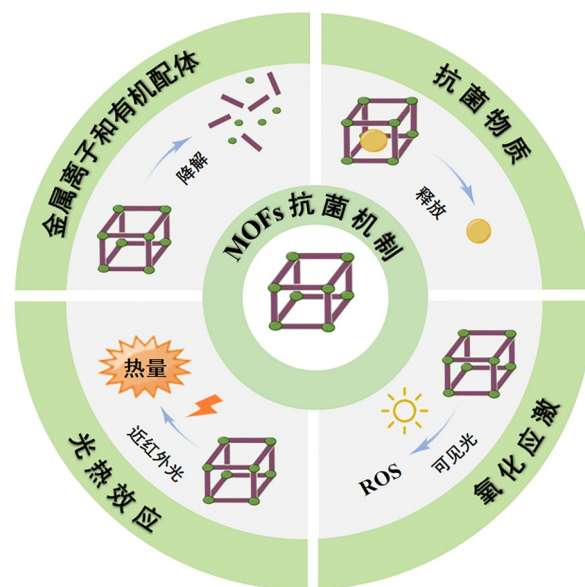


图2 (网络版彩色)MOFs抗菌机制图

Figure 2 (Color online) Schematic illustrating the antibacterial mechanisms of MOFs

的酶.此外,一些含金属离子如Cu²⁺、Fe²⁺、Cr⁴⁺等的MOFs具有类似于天然过氧化物酶(peroxidase, POD)的活性,能够通过芬顿(Fenton)反应催化过氧化氢(H₂O₂)分解为高活性的羟基自由基(•OH),进而通过氧化应激反应对细菌进行杀伤^[37-39].

(2) MOFs结构中有有机配体作为抗菌材料.一些MOFs结构中的有机配体(如羧酸类、卟啉类、苯并咪唑等)也可发挥自身的特性实现高效抗菌.例如,4-胍苯甲酸(4-hydrazinebenzoic acid, 4-hzba)可以有效抑制*S. aureus*的生长与代谢活性^[40].此外,MOFs还能通过光催化抗菌.例如,卟啉基MOFs可通过光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)产生具有细胞毒性的ROS,如•OH、单线态氧(¹O₂),使细菌细胞损伤或死亡^[41].PDT主要利用一定波长的激发光源激发光敏剂,发生能量跃迁产生ROS,进而攻击细菌细胞中的各种生物分子,引起脂质过氧化、蛋白质氧化、酶抑制、RNA和DNA破坏等^[42].此外,一些MOFs的有机配体在一定波长激发下,可将近红外(near infrared, NIR)光转化为局部热,使温度提高到40℃以上,引起蛋白质变性或破坏生物膜的完整性,实现对细菌感染的光热治疗(photothermal therapy, PTT)^[43].

(3) MOFs作为纳米粒子或抗菌药物的载体.当MOFs在刺激响应环境中发生降解时,MOFs多孔结构中的抗菌纳米粒子或药物从孔隙中释放出来,与细菌

细胞膜直接作用,提高膜通透性,进而使胞内成分(如矿物质、蛋白质、遗传物质)泄漏,达到杀菌的目的^[44,45]。另外,值得注意的是,多机制协同,如金属离子释放与PDT或PTT结合、抗菌物质辅助PDT或PTT等策略,有望成为解决细菌耐药问题的新方式。

3 MOFs抗菌材料在细菌感染治疗中的应用

基于上述抗菌机理,近年来,研究者开发了一系列MOFs及MOFs与其他功能材料形成的复合材料(如水凝胶、纤维、酶、疫苗)(表S1)来优化和改善MOFs的抗菌性能。本文分别对基于MOFs自身的抗菌材料、MOFs作为载体的抗菌材料以及MOFs复合材料在细菌感染治疗中的研究进展进行阐述。

3.1 基于MOFs自身组成的抗菌材料

MOFs结构中大量可选择性的金属离子(如 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Ag^{+} 等)能在MOFs发生降解后释放。沸石咪唑盐骨架材料(zeolitic imidazolate frameworks, ZIF)是一类由 Zn^{2+} 和2-甲基咪唑(2-methylimidazole, 2-MIM)组成的MOFs亚类,由于其具有良好的pH响应性,常用于细菌感染治疗的研究中^[46]。Yang等人^[47]制备了一种由金属锌和石墨状碳骨架组成的纳米碳(C-ZIF),后通过锌和 Ag^{+} 的置换反应将硝酸银锚定在C-ZIF中。C-Zn/Ag纳米MOF复合材料具有优异的光热转换效应,在NIR照射下,产生大量热量破坏细菌细胞膜,同时释放出的 Ag^{+} 可以协同 Zn^{2+} 对细菌的破坏作用,引起细胞内蛋白失活。抗菌实验表明,在极低剂量(0.16 mg/mL)下, C-Zn/Ag对 10^7 CFU/mL浓度的*E. coli*和*S. aureus*具有近100%的杀菌率,防止了细菌的二次繁殖。Xiao等人^[48]构建了一种具有NIR/pH双响应的MOF抗菌剂(Van@ZIF-8@PDA),首先将万古霉素(vancomycin, Van)封装到具有pH响应性的ZIF-8多孔结构中,随后在其表面修饰聚多巴胺(polydopamine, PDA)。PDA不仅能够改善ZIF-8的体内循环稳定性和分散性,还能产生光热效应,引起局部温度的升高,从而破坏细菌细胞膜,导致细菌死亡。同时,细菌感染酸性微环境促进了 Zn^{2+} 和Van的释放,进一步抑制了细菌壁的合成,增强细菌细胞膜的通透性,进而抑制细菌DNA合成。研究结果显示,在808 nm激光照射后, Van@ZIF-8@PDA对*E. coli*和对Van中度耐药的*S. aureus*(Mu50)的抗菌效果分别为97.5%和98.7%,对Mu50生物膜形成的根除率为85.6%。随后, Deng等人^[49]在多孔生物惰性聚醚醚酮(polyether-

etherketone, PEEK)植入物上装饰了负载骨诱导剂辛伐他汀(simvastatin, SIM)的ZIF-8/PDA异质结构涂层(S@Z3-sP)(图3)。该涂层可在NIR照射下产生局部高温,同时加速 Zn^{2+} 的释放,进而破坏生物膜结构,使蛋白质变性。抗菌结果表明, S@Z3-sP在808 nm NIR激光处理20 min后,对*E. coli*和*S. aureus*的抑菌率接近100%。另外, Peng等人^[50]合成了一种由掺杂铜、锌的双金属MOF和葡萄糖氧化酶(glucose oxidase, GOx)组成的多米诺微反应器(bimetal metal-organic framework domino microreactor, BMOF-DMR),通过GOx消耗葡萄糖转化为葡萄糖酸和 H_2O_2 途径阻断了细菌的营养供应,抑制细菌代谢。在酸性条件下, BMOF缓慢降解,释放出 Cu^{2+} 和 Zn^{2+} ,其中 Cu^{2+} 与微环境中的 H_2O_2 发生类Fenton反应,产生大量 $\cdot\text{OH}$,而 Zn^{2+} 与 $\cdot\text{OH}$ 进一步入侵细菌细胞,灭活细菌的酶和DNA系统,最终导致细菌死亡。体外抗菌实验表明, BMOF-DMR(40 $\mu\text{g/mL}$)对*E. coli*和*S. aureus*的抑菌效率可达到95.05%和93.03%。

此外,选择具有抗菌活性的分子(如壬二酸、4-hzba、萘啶酸、哌啶酸、苯并咪唑、卟啉类等)作为有机配体也是一种有效的抗菌方法。Quaresma等人^[51]将中性壬二酸(azelaic acid, AZE)与 K^{+} 结合制备了 $[\text{K}_2(\text{H}_2\text{AZE})(\text{AZE})]\text{MOF}$,在细菌感染酸性微环境中, H_2AZE 从结构中释放,可以降低胞内pH,从而抑制细菌DNA和蛋白质的合成。在pH 6.5条件下,表皮葡萄球菌(MRSE)对壬二酸的敏感性比*S. aureus*更高,其与 $\text{K}_2(\text{H}_2\text{AZE})(\text{AZE})$ 作用14 d后的抑菌圈面积是*S. aureus*的两倍。André课题组^[52]将萘啶酸(nalidixic acid, NA)的羰基、羧酸氧原子与 Mg^{2+} 配位合成Mg-MOF。NA作为配体能够抑制细菌的DNA解旋酶,干扰DNA合成,进而抑制细菌繁殖。抗菌结果显示, Mg-MOF对*E. coli*和*S. aureus*的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)分别为0.98和31.3 $\mu\text{g/mL}$,显著改善了NA的溶解性和抗菌活性。另外, Alves等人^[53]通过机械化学合成法将哌啶酸(pipecolic acid, PA)的羰基和羧酸部分与 Mn^{2+} 配位,合成锰基MOF $[\text{Mn}(\text{PA})_2(\text{H}_2\text{O})_2](\text{NO}_3)_2$,其中PA的哌嗪基侧链可与细菌DNA解旋酶结合,进而阻止细菌DNA复制,对*E. coli*和*S. aureus*均发挥显著抑菌作用。

除此之外,大多数光敏剂为疏水性材料(如卟啉类),将其作为有机配体引入MOFs结构中,不仅能提高卟啉的溶解度并防止聚集,还能在特定光照下产生 $^1\text{O}_2$ 发挥抗菌作用。Li等人^[54]设计了一种 Fe_2O_3 修饰的基于

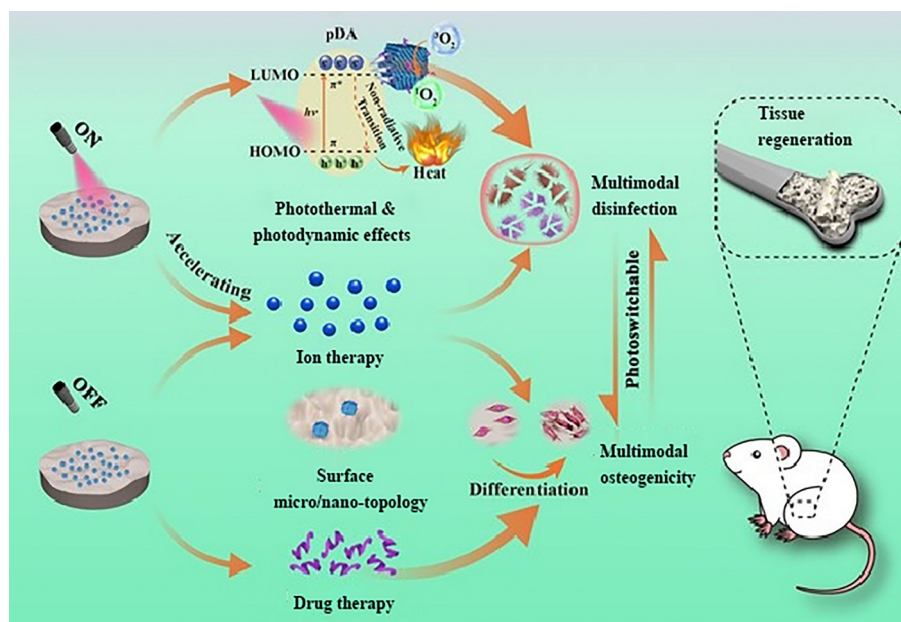


图3 (网络版彩色)光开关聚醚醚酮植入物的体内抗菌和骨整合过程. Reprinted with permission from Ref. [49], Copyright © 2022, John Wiley and Sons

Figure 3 (Color online) Antibacterial and osseointegration process of the photoswitchable PEEK implants *in vivo*. Reprinted with permission from Ref. [49], Copyright © 2022, John Wiley and Sons

卟啉的铜基MOF纳米片(CuTCPP), 后将其引入聚乙二醇基质形成光响应性材料用于牙周炎治疗. CuTCPP经光照后迅速产生 $^1\text{O}_2$ 破坏细菌细胞膜, 增加细胞膜的通透性. 同时, 释放出的 Cu^{2+} 和 Fe^{3+} 可以穿透受损细菌膜, 进入细菌细胞内引起代谢紊乱. 通过ROS和金属离子的协同作用, CuTCPP- Fe_2O_3 能杀灭近100%的牙龈卟啉单胞菌(*P. gingivalis*)、具核梭杆菌(*F. nucleatum*)和*S. aureus*, 实现了广谱抗菌. 在MOFs表面修饰靶向基团, 可实现与细菌的特异性结合. Chen等人^[55]将卟啉铜(II)和可共价结合细菌表面糖类结构中邻二羟基的硼酸基团整合到铝基MOF中, 制备了具备识别和杀菌功能的MOF(TCPPCu-BBDC). 其中, 卟啉铜(II)能发挥良好的PDT效应, 在光照下, 产生大量ROS介导细菌膜破裂. 与不含硼酸配体的TCPPCu-BDC相比, TCPPCu-BBDC增强了与细菌之间的黏附, 抗菌效率得到显著提高. 体外抗菌结果显示, 在照射30 min后, TCPPCu-BBDC治疗组有98.06%的*S. aureus*、98.96%的耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、97.38%的*E. coli*和98.12%的耐药*E. coli*(MDR *E. coli*)被清除. 体内实验表明, 用TCPPCu-BBDC处理由MRSA和MDR *E. coli*引起的感染伤口后11 d, 愈合速度比TCPPCu-BDC快近2倍. 综上所述, MOFs结构中的金属离子或有机配体可通过不同机制

在抗菌应用中发挥重要作用. 此外, 借助光响应性或多机制协同的MOFs不仅展现出了优异的抗菌效果, 还能够有效减少细菌耐药性的发生. 因此, 开发出高效的MOFs抗菌材料对细菌感染治疗具有重要的意义.

3.2 MOFs材料作为抗菌药物或金属纳米粒子的载体

大多数抗菌药物疏水、溶解性差、在体内代谢较快且无法准确到达病灶部位, 而MOFs材料具有结构稳定、负载率高的特点, 可将这些药物包裹在自身多孔框架结构中, 避免了药物被快速清除, 进而实现在感染部位蓄积以减少用量、降低耐药风险. Huang等人^[56]利用硝酸银和2-MIM构建了一种Ag基MOF材料并装载Van, 后用血小板膜(platelet membrane, PLTm)封装进行伪装(图4(a)). PLTm除了可以降低PLT@AgMOF-Van的免疫原性, 延长半衰期, 还能与MRSA的表面蛋白黏附素特异性结合, 使PLT@AgMOF-Van具备一定的靶向性, 进而增加感染部位的局部药物浓度. 机理研究表明, PLT@Ag-MOF-Van在低pH环境下释放出大量的 Ag^+ 和Van, 通过破坏细胞膜的完整性、降低ATP合酶活性干扰细菌代谢及抑制细菌壁合成实现高效杀菌, 并抑制生物膜的形成. 与游离Van相比, PLT@Ag-MOF-

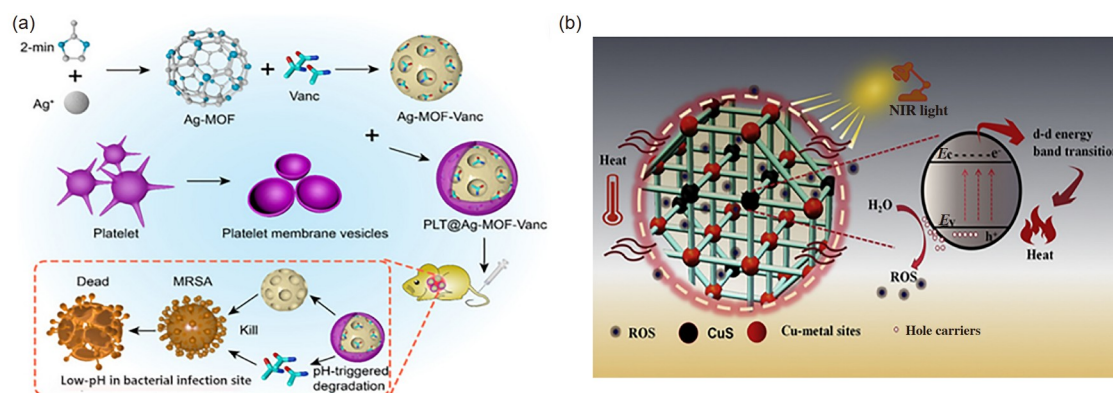


图4 (网络版彩色)MOFs作为抗菌药物或金属纳米粒子的载体用于细菌感染治疗。(a) PLT@Ag-MOF-Van治疗MRSA感染的示意图。Reprinted with permission from Ref. [56], Copyright © 2021, Springer. (b) CuS@HKUST-1的PTT和PDT联合抗菌机制图。Reprinted with permission from Ref. [57], Copyright © 2020, Elsevier

Figure 4 (Color online) MOFs as carriers of antibacterial drugs or metal nanoparticles for the treatment of bacterial infection. (a) Schematic diagram of PLT@Ag-MOF-Van in the treatment for MRSA infection. Reprinted with permission from Ref. [56], Copyright © 2021, Springer. (b) Illustration of photothermal and photodynamic performance process in CuS@HKUST-1 under NIR light. Reprinted with permission from Ref. [57], Copyright © 2020, Elsevier

Van在MRSA引起的肺炎中具有更好的抗感染效果。

一些具有抗菌活性的金属纳米粒子(如纳米银、铜纳米颗粒等)在体内存在易自聚集的问题,而MOFs材料可避免NPs的聚集且不影响金属离子的有效释放。Yu等人[57]通过原位硫化将Cu²⁺转化为硫化铜纳米粒子(CuS NPs)并嵌入铜基MOFs材料(HKUST-1)中,制备了一种CuS@HKUST-1复合材料(图4(b))。CuS NPs除了能作为光敏剂在NIR照射下产生大量ROS,短时间内氧化DNA、蛋白质和酶,也可作为光热转导剂,将光转化为热能,造成不可逆的细胞膜损伤,或通过影响蛋白质结构使细菌失活。Cu²⁺则破坏了DNA、酶和蛋白质,并使细胞内物质泄漏,实现杀死细菌的目的。基于以上机制,在NIR照射20 min后,CuS@HKUST-1对*S. aureus*和*E. coli*的抗菌效果分别高达99.70%和99.80%。此外,Luo等人[58]为了提高光催化效率,将两种半导体氧化石墨烯(graphene oxide, GO)和铂(Pt)纳米粒子与NH₂-MIL-125共掺杂,构建了一种NH₂-MIL-125-GO-Pt三元复合异质结。在光照下,GO和Pt可以有效地分离和转移NH₂-MIL-125产生的光生电子-空穴对促进ROS产生,导致细菌代谢紊乱。同时,NH₂-MIL-125-GO-Pt具有良好的光热效应,产生的热量与ROS协同破坏细菌细菌膜,使细胞膜通透性增加,蛋白质泄漏。体外抗菌实验表明,在光照20 min内,NH₂-MIL-125-GO-Pt对*S. aureus*和*E. coli*的抑菌效率分别达到99.94%和99.12%。体内实验则证实其在治疗10 d后能实现创面基本愈合。以上研究表明,以MOFs作为抗菌药物或金属纳米粒子的载体

是提高抗菌效率的可行策略。

3.3 MOFs与其他材料复合用于细菌感染

水凝胶不仅具有类似于细胞外基质的三维网络结构,还能将其他功能材料均匀分散在其内部,实现功能材料的可持续释放,防止细菌入侵,促进细胞增殖、组织重塑,进而提高创面愈合率。Deng等人[59]将封装金纳米颗粒的MOF(Au@ZIF-8)嵌入由碳酰肼修饰的甲基丙烯酸明胶(carbohydrazide-modified methacrylated gelatin, Gelma-CDH)和氧化海藻酸钠(oxidized sodium alginate, OSA)生成的水凝胶中,制备了一种可注射双网络水凝胶(Au@ZIF-8@GCOA)。其中Au NPs可以增强光吸收,释放的Zn²⁺会导致细菌细胞膜损伤,通过协同作用提高Au@ZIF-8的光催化效率。同时,Au@ZIF-8具备类似于POD的酶促功能,在可见光驱动下产生ROS以抑制细菌生长。此外,Gelma-CDH具有内在的生物交互活性,而OSA可以促进基质与细胞之间的相互作用,两者复合形成的GCOA水凝胶可以模拟皮肤组织细胞外基质,生物相容性良好并有利于细胞黏附、迁移和分化,进而促进伤口愈合。抗菌研究表明,在光照处理20 min后,*E. coli*和*S. aureus*的数量分别减少99.1%和99.6%。在孵育14 d后,Au@ZIF-8@GCOA使*S. aureus*感染创面闭合率高达97.6%。这种可注射水凝胶具有作为临床伤口敷料的转化潜力。随后,Zhang等人[60]制备了一种具有葡萄糖响应性的水凝胶,通过将Cu@ZIF/GOx封装在由瓜尔胶和细菌纤维素(bacterial cellulose, BC)

组成的水凝胶中实现抗菌和止血。BC可以增强水凝胶的机械强度,提高保水和吸收能力。所得的水凝胶敷料通过吸收血液使血小板聚集,进而激活凝血级联有效控制出血。同时,GOx的持续释放可以消耗伤口血液和渗出物中的葡萄糖,使微环境的pH逐渐降低,随后激活Cu@ZIF的POD模拟活性,产生 $\cdot\text{OH}$ 氧化细菌膜和细胞内蛋白质、脂质,或氧化损伤生物膜中的细菌和多糖以杀灭细菌。Zhao等人^[61]用金纳米团簇(gold nanoclusters, Au NCs)修饰由锆和卟啉自组装形成的MOF(PCN)并载入由聚乙烯醇(polyvinyl alcohol, PVA)和海藻酸钠交联形成的水凝胶中。在Au NCs的存在下,Au NCs@PCN具有优异的光热稳定性,能通过热疗杀死细菌。Au NCs@PCN还具备类Fenton催化活性,可以催化内源性 H_2O_2 产生 $\cdot\text{OH}$ 和 O_2 。在NIR照射下, O_2 进一步转变为 $^1\text{O}_2$ 损伤细胞膜,诱导细胞内蛋白质泄漏。此外,Au NCs@PCN还能破坏生物膜的形成,阻碍细菌的繁殖。而制得的水凝胶则通过诱导蛋白表达来促进血管生成和上皮细胞修复(图5(a))。平板涂布结果表明,Au NCs@PCN对MRSA和耐氨苄青霉素大肠杆菌(*Ampr E. coli*)的抑制率分别达到95.3%和90.6%。体内实验显示,在治疗21 d后,Au NCs@PCN水凝胶组糖尿病创感感染的愈合率高达97.3%。

MOFs水凝胶复合材料也被用来治疗幽门螺旋杆菌(*H. pylori*)引起的消化性溃疡。Zhang等人^[62]开发了一种含钯纳米颗粒(Pd NPs)的pH响应性产氢MOF体系($\text{Pd}(\text{H})@\text{ZIF}-8$),并用抗坏血酸棕榈酸盐(ascorbate palmitate, AP)水凝胶包裹。机理研究表明, $\text{Pd}(\text{H})@\text{ZIF}-8@\text{AP}$ 可以通过静电作用实现炎症部位靶向黏附,随后

被基质金属蛋白酶水解释放出 $\text{Pd}(\text{H})@\text{ZIF}-8$ 。在胃酸作用下, $\text{Pd}(\text{H})@\text{ZIF}-8$ 进一步降解生成 Zn^{2+} ,同时通过Pd NPs释放氢气。*H. pylori*可释放脲酶将尿素转化为氨使体系的pH升高以抵抗胃酸的破坏,而 Zn^{2+} 则能抑制脲酶的活性,加速胃酸对*H. pylori*的侵袭,从而有效杀灭幽门螺杆菌。产生的氢气一方面破坏了*H. pylori*细胞膜的通透性加速 Zn^{2+} 进入细胞,促进细胞内容物的泄漏并干扰细胞代谢;另一方面,通过调节炎症因子的表达减轻炎症反应、改善胃黏膜损伤。该体系为今后MOFs用于*H. pylori*感染治疗提供了良好的开端。

MOFs与酶形成纳米复合材料不仅可以保护酶免受恶劣环境的影响,还能促进底物和中间体选择性扩散到反应部位,加速级联反应。Yang等人^[63]将GOx封装到掺杂铁的ZIF-8中,再用单宁酸(tannic acid, TA)进行表面涂覆,形成分层多孔的MOF($\text{GOx}@\text{Fe}-\text{ZIF}-\text{TA}$),后将该MOF载入聚乙烯基吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone, PVP)中构成了一种具有较强渗透刚度的刺激响应性微针(microneedles, MNs)。当MNs作用于伤口部位后, $\text{GOx}@\text{Fe}-\text{ZIF}-\text{TA}$ 从PVP中释放,GOx发挥催化功能使pH降低。在局部酸性环境下,TA将 Fe^{3+} 还原为 Fe^{2+} ,进而分解产生的 H_2O_2 生成 $\cdot\text{OH}$ 。这种基于分层多孔MOF的MNs为糖尿病感染伤口治疗提供了新的设计思路。

MOF-纤维支架复合材料进一步拓展了MOFs在抗菌领域的应用。Lamei和Hasanzadeh^[64]将ZIF-8载入TA修饰的CS和PVA复合纳米纤维支架中,制备了一种新型抗菌和止血敷料(图5(b))。其中,ZIF-8的多孔结构有利于快速吸收血液并加速凝血因子和血小板的聚集,

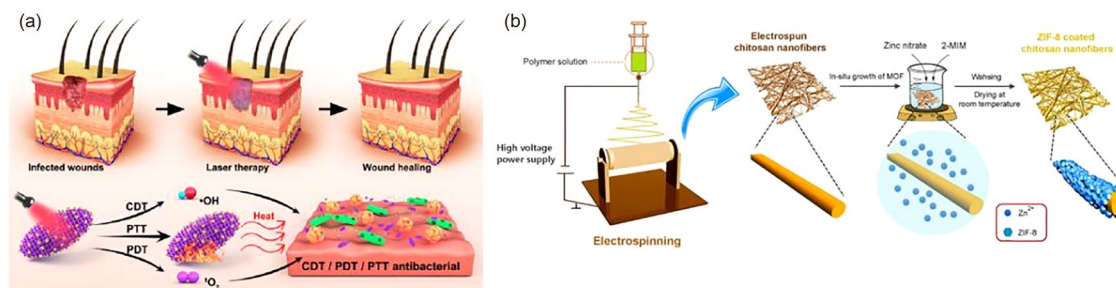


图5 (网络版彩色)MOFs与水凝胶或纤维组成的复合材料用于细菌感染治疗。(a) 在NIR辐射下,通过化学动力学疗法(chemodynamic therapy, CDT)、PDT和PTT杀灭多耐药菌。Reprinted with permission from Ref. [61], Copyright © 2022, American Chemical Society. (b) 纳米纤维支架上MOF的原位生长示意图。Reprinted with permission from Ref. [64], Copyright © 2022, Elsevier

Figure 5 (Color online) MOFs-based hydrogel/fiber composite materials for the treatment of bacterial infection. (a) Under NIR radiation, high-temperature killing multidrug resistance bacteria through CDT, PDT, and PTT. Reprinted with permission from Ref. [61], Copyright © 2022, American Chemical Society. (b) Schematic representation of *in-situ* growth of MOF on nanofibrous scaffolds. Reprinted with permission from Ref. [64], Copyright © 2022, Elsevier

降解释放出的 Zn^{2+} 配体可以与红细胞作用促进初级凝块的形成,还能破坏细菌细胞膜实现抗菌. CS作为生物黏附剂具有抗菌活性和凝血活性, TA具有抗氧化性、止血性能. 抑菌实验结果表明, ZIF-8浓度为3%(重量百分比)的纳米纤维支架对*S. aureus*和*E. coli*的抑制区直径分别为 13.024 ± 1.38 和 11.264 ± 1.05 mm. 该研究初步探索了MOFs-纤维支架复合材料在抗菌领域的应用,通过纤维支架实现MOFs在感染创面富集、缓慢持续释放,实现高效杀菌的目的.

为了使全细胞疫苗产生长期和持久的免疫反应, Luzuriaga等人^[65]通过仿生封装的方法将单个尿路致病性大肠杆菌(UPEC)载入ZIF-8中形成疫苗库(CFT@ZIF). ZIF-8不仅可以更好地避免天然折叠的细菌蛋白质发生化学改变和热变性,还能在注射部位缓释全细胞UPEC,诱导更强的体液反应. 研究结果显示,接种CFT@ZIF小鼠的血液、脾脏和肝脏中平均细菌载量降低,比目前临床上已发表的针对UPEC败血症的亚单位疫苗更有效. 总体而言,近年来,MOFs抗菌复合材料针对各种细菌感染疾病的相关治疗研究层出不穷,均展现了良好的治疗效果,为其后续临床转化研究奠定了基础.

4 总结与展望

细菌耐药性的出现威胁着人类健康,是导致感染死亡的一个重要原因. 细菌在进化过程中主要通过借助膜上的外排泵降低胞内抗生素浓度、表达酶使抗生素失活等机制形成耐药性. 为了解决细菌感染问题,探索新的抗菌策略具有重要意义. 近年来,MOFs因其优异的性能成为一种有前途的抗菌材料. 本文总结了MOFs材料的抗菌机制及其在细菌感染领域中的研究进展.

虽然基于MOFs的抗菌研究已取得很大成就,但仍面临很多挑战. 首先,细菌耐药性的出现是不断适应环

境变化的一种能力,我们并不能完全阻止其发展和传播. 针对不断进化的耐药菌,开发能够代替抗生素的MOFs抗菌材料至关重要. 围绕MOFs的抗菌活性研究不应只局限于传统菌株,还应扩展到其他微生物菌株,如酵母菌、霉菌等. 其次,MOFs多采用溶剂热法合成,高温、有机试剂的使用限制了其规模化、商业化生产,还需优化成本、减少过程中的能量消耗. 此外,MOFs的结构和种类多样,其毒性不仅与其本身有关,还与生物内部组织耐受性相关. 一些提高安全性的有效方法包括了选择具有高生物相容性的有机配体,如具有大环结构的有机配体(卟啉、环糊精),所合成的MOFs能固定具有合适尺寸的抗菌药物(如磺胺嘧啶、姜黄素等),改善了药物的溶解性,有望扩大MOFs在制药和药物递送的应用范围. 在研发过程中,我们还应考虑MOFs的生物降解性能以及聚集是否会产生毒副作用,而过早清除则会减弱MOFs的疗效. 目前,针对该问题的一种策略是对MOFs表面进行功能化修饰(如涂覆壳聚糖、血小板膜等)以提高半衰期,或用胆固醇形成保护性的疏水层以提高其稳定性,实现缓释. 另一种策略是控制MOFs的纳米尺寸. 我们可以筛选反应物浓度、溶剂种类、反应温度和pH等合成参数,或选择合适的调节剂(如苯甲酸、脂肪酸、乙酸等)与连接体竞争结合金属离子,进而调控MOFs的成核速率. 在连续流动合成时,控制加入乙醇前的停留时间可以使MOFs的粒径在40~100 nm范围内,从而使MOFs更适用于静脉给药.

综上所述,MOFs作为一种新兴的药物递送系统,在促进感染创面修复、治疗炎症感染展现出一定的治疗效果. 然而,基于MOFs作为抗菌剂的相关研究还在初级阶段,有待更深入的研究和探索. 本文旨在介绍MOFs及其近几年在抗菌领域的研究进展,希望能为研究者开发多功能MOFs基抗菌材料提供新的设计思路,也相信在不久的将来,具有多学科优势的MOFs能在生物医学领域发挥更为广阔的作用.

参考文献

- 1 Stracy M, Snitser O, Yelin I, et al. Minimizing treatment-induced emergence of antibiotic resistance in bacterial infections. *Science*, 2022, 375: 889–894
- 2 Bui B T S, Auroy T, Haupt K. Fighting antibiotic-resistant bacteria: Promising strategies orchestrated by molecularly imprinted polymers. *Angew Chem Int Edit*, 2022, 61: e202106493
- 3 Thaker M N, Wang W, Spanogiannopoulos P, et al. Identifying producers of antibacterial compounds by screening for antibiotic resistance. *Nat Biotechnol*, 2013, 31: 922–927
- 4 Tan L, Zhou Z, Liu X, et al. Overcoming multidrug-resistant MRSA using conventional aminoglycoside antibiotics. *Adv Sci*, 2020, 7: 1902070

- 5 Keller S C, Cosgrove S E. Reducing antibiotic resistance through antibiotic stewardship in the ambulatory setting. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20: 149–150
- 6 Dik D A, Fisher J F, Mobashery S. Cell-wall recycling of the gram-negative bacteria and the nexus to antibiotic resistance. *Chem Rev*, 2018, 118: 5952–5984
- 7 Yang J, Yang Y W. Metal-organic frameworks for biomedical applications. *Small*, 2020, 16: e1906846
- 8 Rojas S, Horcajada P. Metal-organic frameworks for the removal of emerging organic contaminants in water. *Chem Rev*, 2020, 120: 8378–8415
- 9 Liang W, Cheng J, Zhang J, et al. pH-responsive on-demand alkaloids release from core-shell ZnO@ZIF-8 nanosphere for synergistic control of bacterial wilt disease. *ACS Nano*, 2022, 16: 2762–2773
- 10 Martin II J K, Sheehan J P, Bratton B P, et al. A dual-mechanism antibiotic kills gram-negative bacteria and avoids drug resistance. *Cell*, 2020, 181: 1518–1532
- 11 Svetlov M S, Syroegin E A, Aleksandrova E V, et al. Structure of Erm-modified 70S ribosome reveals the mechanism of macrolide resistance. *Nat Chem Biol*, 2021, 17: 412–420
- 12 Laws M, Jin P, Rahman K M. Efflux pumps in *Mycobacterium tuberculosis* and their inhibition to tackle antimicrobial resistance. *Trends Microbiol*, 2022, 30: 57–68
- 13 Frimodt-Møller J, Løbner-Olesen A. Efflux-pump upregulation: From tolerance to high-level antibiotic resistance? *Trends Microbiol*, 2019, 27: 291–293
- 14 Bilyk B L, Panchal V V, Tinajero-Trejo M, et al. An interplay of multiple positive and negative factors governs methicillin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2022, 86: e0015921
- 15 Yu T, Jiang G, Gao R, et al. Circumventing antimicrobial-resistance and preventing its development in novel, bacterial infection-control strategies. *Expert Opin Drug Deliver*, 2020, 17: 1151–1164
- 16 Zhu Y, Huang W E, Yang Q. Clinical perspective of antimicrobial resistance in bacteria. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 735–746
- 17 Rosas N C, Lithgow T. Targeting bacterial outer-membrane remodelling to impact antimicrobial drug resistance. *Trends Microbiol*, 2022, 30: 544–552
- 18 Yan J, Bassler B L. Surviving as a community: Antibiotic tolerance and persistence in bacterial biofilms. *Cell Host Microbe*, 2019, 26: 15–21
- 19 Su Y, Mainardi V L, Wang H, et al. Dissolvable microneedles coupled with nanofiber dressings eradicate biofilms via effectively delivering a database-designed antimicrobial peptide. *ACS Nano*, 2020, 14: 11775–11786
- 20 Hall C W, Mah T F. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic resistance and tolerance in pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev*, 2017, 41: 276–301
- 21 Ma L, Xie X, Liu H, et al. Potent antibacterial activity of MSI-1 derived from the magainin 2 peptide against drug-resistant bacteria. *Theranostics*, 2020, 10: 1373–1390
- 22 Jangir P K, Ogunlana L, MacLean R C. Evolutionary constraints on the acquisition of antimicrobial peptide resistance in bacterial pathogens. *Trends Microbiol*, 2021, 29: 1058–1061
- 23 Kortright K E, Chan B K, Koff J L, et al. Phage therapy: A renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria. *Cell Host Microbe*, 2019, 25: 219–232
- 24 Cai G, Yan P, Zhang L, et al. Metal-organic framework-based hierarchically porous materials: Synthesis and applications. *Chem Rev*, 2021, 121: 12278–12326
- 25 Stock N, Biswas S. Synthesis of metal-organic frameworks (MOFs): Routes to various MOF topologies, morphologies, and composites. *Chem Rev*, 2012, 112: 933–969
- 26 Wang S Z, McGuirk C M, d'Aquino A, et al. Metal-organic framework nanoparticles. *Adv Mater*, 2018, 30: e1800202
- 27 Xiao X, Zou L, Pang H, et al. Synthesis of micro/nanoscaled metal-organic frameworks and their direct electrochemical applications. *Chem Soc Rev*, 2020, 49: 301–331
- 28 Zhao X, Zheng M, Gao X, et al. The application of MOFs-based materials for antibacterials adsorption. *Coord Chem Rev*, 2021, 440: 213970
- 29 Zhang W, Li R, Zheng H, et al. Laser-assisted printing of electrodes using metal-organic frameworks for micro-supercapacitors. *Adv Funct Mater*, 2021, 31: 2009057
- 30 Wang Q, Astruc D. State of the art and prospects in metal-organic framework (MOF)-based and MOF-derived nanocatalysis. *Chem Rev*, 2020, 120: 1438–1511
- 31 Nong W, Wu J, Ghiladi R A, et al. The structural appeal of metal-organic frameworks in antimicrobial applications. *Coord Chem Rev*, 2021, 442: 214007
- 32 Liang S, Wu X L, Xiong J, et al. Metal-organic frameworks as novel matrices for efficient enzyme immobilization: An update review. *Coord Chem Rev*, 2020, 406: 213149
- 33 Abednatanzi S, Derakhshandeh P G, Depauw H, et al. Mixed-metal metal-organic frameworks. *Chem Soc Rev*, 2019, 48: 2535–2565

- 34 Giliopoulos D, Zamboulis A, Giannakoudakis D, et al. Polymer/metal-organic framework (MOF) nanocomposites for biomedical applications. *Molecules*, 2020, 25: 185
- 35 Pettinari C, Pettinari R, Di Nicola C, et al. Antimicrobial MOFs. *Coord Chem Rev*, 2021, 446: 214121
- 36 Li R, Chen T, Pan X. Metal-organic-framework-based materials for antimicrobial applications. *ACS Nano*, 2021, 15: 3808–3848
- 37 Chen Q, Zhang X, Li S, et al. MOF-derived Co_3O_4 @Co-Fe oxide double-shelled nanocages as multi-functional specific peroxidase-like nanozyme catalysts for chemo/biosensing and dye degradation. *Chem Eng J*, 2020, 395: 125130
- 38 Ali A, Ovais M, Zhou H, et al. Tailoring metal-organic frameworks-based nanozymes for bacterial theranostics. *Biomaterials*, 2021, 275: 120951
- 39 Wang X, Sun X, Bu T, et al. Construction of a photothermal hydrogel platform with two-dimensional PEG@zirconium-ferrocene MOF nanozymes for rapid tissue repair of bacteria-infected wounds. *Acta Biomater*, 2021, 135: 342–355
- 40 Restrepo J, Serroukh Z, Santiago-Morales J, et al. An antibacterial Zn-MOF with hydrazinebenzoate linkers. *Eur J Inorg Chem*, 2017, 2017: 574–580
- 41 Chen M, Long Z, Dong R H, et al. Titanium incorporation into Zr-porphyrinic metal-organic frameworks with enhanced antibacterial activity against multidrug-resistant pathogens. *Small*, 2020, 16: e1906240
- 42 Yang R Q, Song G X, Wang L W, et al. Full solar-spectrum-driven antibacterial therapy over hierarchical Sn_3O_4 /PDINH with enhanced photocatalytic activity. *Small*, 2021, 17: e2102744
- 43 Yuan Z, Tao B, He Y, et al. Biocompatible MoS_2 /PDA-RGD coating on titanium implant with antibacterial property via intrinsic ROS-independent oxidative stress and NIR irradiation. *Biomaterials*, 2019, 217: 119290
- 44 Shakya S, He Y P, Ren X H, et al. Ultrafine silver nanoparticles embedded in cyclodextrin metal-organic frameworks with GRGDS functionalization to promote antibacterial and wound healing application. *Small*, 2019, 15: e1901065
- 45 Zhang C, Hong S, Liu M D, et al. pH-sensitive MOF integrated with glucose oxidase for glucose-responsive insulin delivery. *J Control Release*, 2020, 320: 159–167
- 46 Zou F, Jiang J, Lü F, et al. Preparation of antibacterial and osteoconductive 3D-printed PLGA/Cu(I)@ZIF-8 nanocomposite scaffolds for infected bone repair. *J Nanobiotechnol*, 2020, 18: 39
- 47 Yang Y, Wu X, He C, et al. Metal-organic framework/Ag-based hybrid nanoagents for rapid and synergistic bacterial eradication. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12: 13698–13708
- 48 Xiao Y, Xu M, Lü N, et al. Dual stimuli-responsive metal-organic framework-based nanosystem for synergistic photothermal/pharmacological antibacterial therapy. *Acta Biomater*, 2021, 122: 291–305
- 49 Deng Y, Shi J C, Chan Y K, et al. Heterostructured metal-organic frameworks/polydopamine coating endows polyetheretherketone implants with multimodal osteogenicity and photoswitchable disinfection. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11: e2200641
- 50 Peng L, Yang X, Wang S, et al. Bimetal metal-organic framework domino micro-reactor for synergistic antibacterial starvation/chemodynamic therapy and robust wound healing. *Nanoscale*, 2022, 14: 2052–2064
- 51 Quaresma S, André V, Antunes A M M, et al. Novel antibacterial azelaic acid bioMOFs. *Cryst Growth Des*, 2020, 20: 370–382
- 52 André V, da Silva A R F, Fernandes A, et al. Mg- and Mn-MOFs boost the antibiotic activity of nalidixic acid. *ACS Appl Bio Mater*, 2019, 2: 2347–2354
- 53 Alves P C, Rijo P, Bravo C, et al. Bioactivity of isostructural hydrogen bonding frameworks built from pipemidic acid metal complexes. *Molecules*, 2020, 25: 2374
- 54 Li J, Song S, Meng J, et al. 2D MOF periodontitis photodynamic ion therapy. *J Am Chem Soc*, 2021, 143: 15427–15439
- 55 Chen M, Zhang J, Qi J, et al. Boronic acid-decorated multivariate photosensitive metal-organic frameworks for combating multi-drug-resistant bacteria. *ACS Nano*, 2022, 16: 7732–7744
- 56 Huang R, Cai G Q, Li J, et al. Platelet membrane-camouflaged silver metal-organic framework drug system against infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19: 229
- 57 Yu P, Han Y, Han D, et al. *In-situ* sulfuration of Cu-based metal-organic framework for rapid near-infrared light sterilization. *J Hazard Mater*, 2020, 390: 122126
- 58 Luo Y, Li B, Liu X, et al. Simultaneously enhancing the photocatalytic and photothermal effect of NH_2 -MIL-125-GO-Pt ternary heterojunction for rapid therapy of bacteria-infected wounds. *Bioact Mater*, 2022, 18: 421–432
- 59 Deng Z, Li M, Hu Y, et al. Injectable biomimetic hydrogels encapsulating gold/metal-organic frameworks nanocomposites for enhanced antibacterial and wound healing activity under visible light actuation. *Chem Eng J*, 2021, 420: 129668
- 60 Zhang S, Ding F, Liu Y, et al. Glucose-responsive biomimetic nanoreactor in bacterial cellulose hydrogel for antibacterial and hemostatic therapies. *Carbohydr Polym*, 2022, 292: 119615
- 61 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: 18194–18208

-
- 62 Zhang W, Zhou Y N, Fan Y T, et al. Metal-organic framework-based hydrogen-release platform for multi-effective helicobacter pylori targeting therapy and intestinal flora protective capabilities. *Adv Mater*, 2022, 34: e2105738
- 63 Yang X X, Chen Y L, Feng P F, et al. Hierarchically porous MOF-based microneedles for glucose-responsive infected diabetic wound treatment. *Mater Chem Front*, 2022, 6: 680–688
- 64 Lamei E, Hasanzadeh M. Fabrication of chitosan nanofibrous scaffolds based on tannic acid and metal-organic frameworks for hemostatic wound dressing applications. *Int J Biol Macromol*, 2022, 208: 409–420
- 65 Luzuriaga M A, Herbert F C, Brohlin O R, et al. Metal-organic framework encapsulated whole-cell vaccines enhance humoral immunity against bacterial infection. *ACS Nano*, 2021, 15: 17426–17438

Summary for “金属-有机框架材料在细菌感染治疗中的研究进展”

Progresses on metal-organic framework materials for bacterial infection treatment

Jiawei Bao, Jianfeng Liu, Jiamin Zhang* & Jinjian Liu*

Institute of Radiation Medicine, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Tianjin 300192, China

* Corresponding authors, E-mail: zhangjiamin@irm-cams.ac.cn; liujinjian@irm-cams.ac.cn

Bacterial infection is a serious threat to human health worldwide with the increasing aging of population. Antibiotics have long been considered as the most effective strategy to reduce the high mortality induced by bacterial infection. However, due to the abuse or misuse of antibiotics, more and more multi-drug resistant bacteria have emerged and led to severe antibiotic resistance, posing new challenges for the traditional antibiotic-based treatment mode. Moreover, the development cycle of new antibiotics is hard to keep up with the appearance of the resistant bacterial strain. Therefore, developing alternative antibacterial agents, which could exhibit high antibacterial activity, biosafety and induce minimal drug resistance risk, is extremely urgent for the fight against bacterial infection. With the accelerating process of nanotechnology, many efforts have been explored in antibacterial nanomaterials, such as natural antimicrobial materials, metal-ion nanomaterials, and antibacterial-nanocarrier, to solve this dilemma. Recently, metal-organic frameworks (MOFs), a new class of porous hybrid material composed of metal ions and organic ligands, has emerged as a promising candidate for antibacterial material, owing to its simple methods for synthesis, adjustable porous structure and size, large specific surface area, and simplicity of modification. These features attracted much attention to explore the applications of MOF-based antibacterial materials in bacterial infection. At present, the possible roles of MOF-based antibacterial materials are generally received as follow three aspects: (1) MOFs component-releasing as antibacterial agents; (2) MOFs as the carriers of antibacterial materials (e.g., antibiotics, metal-ion nanomaterials, antibacterial nanomaterials); (3) synergistic MOF-based antibacterial materials with other functional materials (e.g., hydrogel, enzymes, nanofibers).

In this review, we present the antibacterial applications of MOF-based materials in bacterial infection treatment. First, we summarized the traditional drug resistance mechanisms of bacteria. Then, the design strategies and possible antibacterial mechanisms of MOFs were detailed reviewed. Based on recent outstanding researches, we focus on the application progresses of MOF-based materials in the treatment of bacterial infection and wound healing. Finally, the existing challenges and application potential of MOFs in the field of bacterial infection diagnosis and treatment in the future are discussed and prospected.

Although the antibacterial research based on MOFs has made significant achievements, there remain some challenges to be conquered. First, the emergence and spread of drug-resistant bacteria are due to their self-adaptive ability to the changes in the environment, which cannot be completely prevented. Therefore, developing novel and effective antibacterial agents to inhibit the evolving processes of drug-resistant bacteria is critical for the treatment of bacterial infection. Second, synthetic method is still a limitation for large-scale production of MOFs, which needs to optimize the cost and reduce the energy consumption in the process. Third, although some MOF-based antibacterial materials have been used in small animal infection models *in vivo*, the long-term toxicity should be taken into account for its further applications. Therefore, it is necessary to systematically evaluate the potential toxicity of MOFs for the promotion of clinical study progress. At present, some strategies to reduce the toxicity of MOFs have been also explored, such as selection of biocompatible organic ligands, surface modification with biocompatible materials, such as PEG, platelet membrane, and/or controlling the nano-size of MOFs. Nevertheless, we always believe and hope that MOF-based antibacterial materials are expected to play a crucial role in the clinical treatment of bacterial infection and wound healing in the future.

metal-organic framework materials, bacterial drug resistance, antibacterial mechanism, bacterial infection treatment

doi: [10.1360/TB-2022-0974](https://doi.org/10.1360/TB-2022-0974)