文章编号:1674-2869(2026)02-0149-10

pH响应性羧甲基化纤维素微球原位生长UiO-66及用于双氯芬酸钠的控释

彭晨俊男,罗晓刚*
武汉工程大学化工与制药学院,绿色化工过程教育部重点实验室(武汉工程大学),
湖北 武汉 430205

摘 要:首先通过氯乙酸钠与纤维素微球(CM)进行醚化反应制备羧甲基化纤维素微球(CMC-M),然后以CMC-M为生物聚合物骨架原位生长锆基金属有机骨架(UiO-66),成功制备了锆基金属有机框架/羧甲基化纤维素复合微球(UiO-66@CMC-M),并以双氯芬酸钠(DCF)为模型药物研究了其药物负载和控释能力。通过扫描电子显微镜、能量色散X射线光谱、傅里叶变换红外光谱、X射线衍射和热重分析等表征证实了UiO-66晶体围绕CMC-M骨架的成功复合,且CMC-M上的羧基可能与UiO-66的Zr^{4+}节点发生配位键合。药物负载实验表明DCF的负载主要受物理和化学吸附共同控制,且为单层吸附。体外释放研究证实了DCF@UiO-66@CMC-M的pH响应性控释能力。在模拟胃酸条件(pH=1.2)下,DCF在70 h累计释放约24%,而在模拟肠道条件(pH=7.4)下,70 h累计释放约80%。释放动力学拟合结果显示,药物释放遵循Korsmeyer-Peppas模型,且释放机制符合Fickian扩散。细胞毒性实验进一步证实了UiO-66@CMC-M具有良好的生物相容性和极低的细胞毒性。本研究为设计一种DCF的新型控释载体提供了理论依据。

关键词:羧甲基化纤维素微球;UiO-66;原位合成;双氯芬酸钠;控释载体
中图分类号:X703 **文献标志码**:A **DOI**:10.19843/j.cnki.CN42-1779/TQ.202601006

In situ growth of UiO-66 on pH-responsive carboxymethylated cellulose microspheres for controlled release of diclofenac sodium

PENG Chenjunnan, *LUO Xiaogang**
School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology; Key Laboratory of Green Chemical Process of Ministry of Education (Wuhan Institute of Technology), Wuhan 430205, China

Abstract: Carboxymethylated cellulose microspheres (CMC-M) were first synthesized via etherification of cellulose microspheres (CM) with sodium chloroacetate. Subsequently, zirconium-based metal-organic framework UiO-66 was grown in situ onto the CMC-M biopolymer backbone to successfully fabricate UiO-66@CMC-M composite microspheres. The drug loading and controlled release performance of the composite were then evaluated using diclofenac sodium (DCF) as a model drug. Characterization results from scanning electron microscopy, energy-dispersive X-ray spectroscopy, Fourier-transform infrared spectroscopy, X-ray diffraction, and thermogravimetric analysis confirmed the successful integration of UiO-66 crystals on the CMC-M framework, suggesting potential coordination bonding between the carboxyl groups on CMC-M and the Zr^{4+} nodes of UiO-66. Drug loading experiments indicated that DCF loading was governed by a combination of physical and chemical interactions, leading to monolayer adsorption. In vitro release studies

收稿日期:2026-01-19
基金项目:湖北省重点研发计划项目(2022BAB109,2024BEB002)
作者简介:彭晨俊男,硕士研究生。Email:2230093351@qq.com
***通信作者**:罗晓刚,博士,教授。Email:xgluo0310@hotmail.com
引文格式:彭晨俊男,罗晓刚. pH响应性羧甲基化纤维素微球原位生长UiO-66及用于双氯芬酸钠的控释[J]. 武汉工程大学学报,2026,48(2):149-158.

demonstrated pH-responsive controlled release behavior of DCF@UiO-66@CMC-M. Under simulated gastric fluid (pH = 1.2), the cumulative release of DCF was approximately 24% over 70 h, whereas it reached approximately 80% under simulated intestinal fluid (pH = 7.4). Kinetic fitting revealed that the drug release profile followed the Korsmeyer-Peppas model, with the mechanism consistent with Fickian diffusion. Cytotoxicity assays further confirmed that UiO-66@CMC-M possesses excellent biocompatibility and negligible cytotoxicity. This study provides a theoretical foundation for the design of novel controlled-release carriers for DCF.

Keywords: carboxymethyl-modified cellulose microsphere; UiO-66; in situ synthesis; diclofenac sodium; controlled release carrier

制备具有良好治疗活性的新型、高分子量生物活性材料难度较大,且商业化进程缓慢[1],因此,药物递送系统必须满足维持药物释放、控制血浆水平、降低毒性和提高效率的需求[2]。传统的药物递送系统往往导致血液中药物剂量急剧升高后迅速降低[3],而理想的系统应能向靶向部位输送适当剂量的药物[4],这使得构建高效载体成为主要挑战之一。目前,生物聚合物及其复合材料因其可调节的化学成分、低细胞毒性和良好的生物识别性,被广泛用于设计药物控释系统[5-6]。天然生物聚合物且具备多孔结构的纤维素微球(cellulose microspheres,CM),因其具有高孔隙率、良好生物相容性、较大的比表面积,以及主链上富含多羟基结构所赋予的显著改性潜力而被广泛研究[7-8]。羧甲基化纤维素微球(carboxymethylated cellulose microspheres,CMC-M)是一种亲水性阴离子纤维素微球衍生物,基于其可再生性、无毒性、pH响应性和生物降解性,被公认为优良的基质材料[9]。CMC-M基复合材料凭借环境友好和低成本的特性,在生物医学应用领域引发了显著关注[10]。

金属有机框架(metal-organic framework,MOF)作为一种具有高比表面积的多孔材料,以其有利的物理和生物学特性受到了广泛关注[11-12]。MOF由无机金属离子和有机连接体通过π-π堆叠、配位和氢键等键合力构建而成[13]。锆基金属有机框架(zirconium-based metal organic framework,UiO-66)因其稳定性、可修饰性、低毒性以及封装药物并缓慢释放的能力,被广泛探索作为药物载体[14]。然而,UiO-66在体液条件下存在稳定性不足的问题[15]。为解决UiO-66的稳定性缺陷并实现药物的延长释放,研究表明多糖与MOF的复合是一种有效方法[16]。在CMC-M的存在下,通过UiO-66的游离金属位点(Zr^{4+})与CMC-M的羧酸根基团之间的相互作用,在CMC-M骨架内构建UiO-66,可形成交联微孔结构。这种结构能极大地增强UiO-66在体液中的胶体稳定性,同时保持其结晶度、孔隙率和封装/释放能力[17]。

为此,本研究采用溶剂热法,通过UiO-66围绕CMC-M骨架的生长,成功制备了pH响应性生物聚合物微球材料UiO-66@CMC-M。研究选用广泛用作抗炎镇痛剂的双氯芬酸钠(diclofenac sodium,DCF)为模型药物,将其负载到UiO-66@CMC-M中。通过扫描电子显微镜(scanning electron microscopy,SEM)、能量色散X射线光谱(energy-dispersive spectroscopy,EDS)、傅里叶变换红外光谱(Fourier transform infrared spectroscopy,FTIR)、X射线衍射(X-ray diffraction,XRD)和热重分析法(thermo-gravimetry,TG)等技术对CM、CMC-M、UiO-66@CMC-M和DCF@UiO-66@CMC-M样品的结构和性质进行了表征,并通过体外释放行为和细胞毒性研究,确定了负载DCF的UiO-66@CMC-M可作为延长药物释放能力的安全载体。

1 实验部分

1.1 材 料

棉短绒(α-纤维素的质量分数>95%)来源于湖北化纤集团有限公司(湖北,襄阳),其粘均分子量(M_V)为12.5×10^4。氯乙酸钠、氯化锆、对苯二甲酸和*N*,*N*-二甲基甲酰胺均为分析纯,购于上海阿拉丁生化科技股份有限公司。无水乙醇、氢氧化钠、冰乙酸、尿素、氯化钠、磷酸二氢钾、十二水磷酸氢二钠均为分析纯,购于国药化学试剂有限公司(中国,上海)。DCF(质量分数>99%)购自麦克林试剂公司。

1.2 CMC-M的制备

采用反相悬浮法制备CM[18]。基于文献[19]报道的合成策略,通过对反应条件进行微调,制备CMC-M。将10 g CM(湿重,含水量90%)加入至

含有10 mL NaOH（300 g·L^{-1}）和80 mL乙醇（乙醇的作用是提高醚化试剂对纤维素上活性中心的渗透性并抑制副反应的发生）的250 mL烧瓶中，并在室温下搅拌1 h。随后加入0.7 g氯乙酸钠作为醚化反应的引发剂，并在60 ℃下反应3 h[20]。将获得的CMC-M过滤并用去离子水多次洗涤至pH为7。

将CMC-M在−60 ℃下真空冷冻干燥48 h后称取0.2 g并将其用研钵粉碎，再加入80 mL去离子水，搅拌10 min使其充分分散。用NaOH标准溶液调节溶液pH为8.0。然后用硫酸标准溶液滴定至pH为3.74，记下消耗的硫酸标准溶液的体积，取代度（D）的计算公式如下：

$$D = 0.162B/(1 - 0.08B) \quad (1)$$

$$B = 2cV_{H_2SO_4}/m_c \quad (2)$$

式中：c为硫酸标准溶液的浓度（mol·L^{-1}）；m_c为CMC-M样品的质量（g）；$V_{H_2SO_4}$为滴定消耗的硫酸标准溶液的体积（mL）；0.162为葡萄糖单元的摩尔质量（g·mmol^{-1}）；0.08为羧甲基钠基团的摩尔质量（g·mmol^{-1}）。通过计算得到所制备的CMC-M的取代度为0.28。

1.3　UiO-66@CMC-M的制备

依据UiO-66的合成步骤，在CMC-M的存在下，原位制备了UiO-66@CMC-M[21]。首先，称取1 g（干重）CMC-M微球并用一定量*N*,*N*-二甲基甲酰胺溶液洗涤以置换CMC-M微球中的水分。将0.55 g氯化锆（2.36 mmol）加入至装有50 mL *N*,*N*-二甲基甲酰胺的150 mL烧瓶中并超声溶解，随后将CMC-M加入其中并在室温下磁力搅拌2 h，最后加入0.33 g（2 mmol）对苯二甲酸和1 mL冰乙酸并在120 ℃下回流反应24 h。待反应结束并冷却至室温后，用*N*,*N*-二甲基甲酰胺、无水乙醇、去离子水各洗涤3次得到UiO-66@CMC-M。

1.4　UiO-66@CMC-M对DCF的负载

向400 mL 100 mg·L^{-1}DCF溶液中加入2.0 g（湿重）UiO-66@CMC-M，并在25 ℃于150 r/min的条件下磁力搅拌12 h，取上清液并稀释10倍后用紫外分光光度计于紫外吸收波长274 nm处测定其质量浓度[22]。将DCF负载到UiO-66@CMC-M上的材料命名为DCF@UiO-66@CMC-M。最后通过式（3）计算载药量[23]：

$$Q_e = (\rho_0 - \rho_e) \times V_{DCF}/m_u \quad (3)$$

式（3）中：Q_e（mg·g^{-1}）、ρ_0（mg·L^{-1}）、ρ_e（mg·L^{-1}）、V_{DCF}（L）、m_u（g）分别表示UiO-66@CMC-M的载药量、DCF的初始质量浓度、DCF的平衡质量浓度、DCF溶液的体积、UiO-66@CMC-M的干重质量。

1.5　测试和表征

复合微球样品在−60 ℃下真空冷冻干燥48 h后对其进行以下表征。使用SEM（Gemini SEM，ZEISS）考察了微球的微观形貌及其孔隙结构特性。元素浓度采用EDS（JSM-5510LV，日本）分析。采用FTIR（Nicolet6 700，Thermo）测定样品的官能团和化学键结构。利用Co $K\alpha$辐射（λ=30 mA），在2θ = 5°~50°、293K条件下，采用XRD（D8-Advance，Bruker）确定了CM、CMC-M、UiO-66@CMC-M和DCF@UiO-66@CMC-M的晶体结构。在氮气气氛下，采用美国TA仪器公司的高分辨率热重分析仪对30 mg样品进行热重分析（thermogravimetric analysis，TGA）和微熵热重分析（derivative thermogravimetric analysis，DTG）（系统温度设置为室温至600 ℃，升温速率为10 ℃·min^{-1}）。

1.6　药物负载研究

为了研究药物负载行为，通过静态吸附进行了一系列药物负载实验。在等温吸附实验中，将10 mg UiO-66@CMC-M加入至40 mL DCF溶液中并在25、35、45℃下以150 r/min振荡吸附。12 h后，根据式（3）计算其吸附量，指定DCF的质量浓度范围为20~120 mg·L^{-1}。

在吸附动力学研究中，将1 g（湿重）UiO-66@CMC-M加入至400 mL的100 mg·L^{-1} DCF溶液中。在不同的时间间隔t下，从悬浊液中取出1 mL溶液，根据式（3）计算UiO-66@CMC-M的负载量。

1.7　体外释放研究

在药物pH响应释放研究中，为了模拟胃肠道的pH梯度，采用透析袋技术研究了DCF@UiO-66@CMC-M在25 ℃，pH为1.2和7.4条件下的药物释放行为。首先配制两种不同pH的磷酸盐缓冲盐水（phosphate buffered saline，PBS），称取2 g（湿重）DCF@UiO-66@CMC-M并加入装有5 mL相应pH的PBS的透析袋中。随后将其转移至500 mL pH = 1.2和pH = 7.4的PBS中，在25 ℃，150 r/min的条件下进行磁力搅拌透析。定期取出1 mL溶液，每次取样后立即添加等体积的PBS。在紫外吸收波长274 nm处用分光光度法测定溶液中DCF的质量浓度。实验所需的数据测量3次并取平均值加以分析。用式（4）计算DCF@UiO-66@CMC-M中DCF的累计释放量：

$$R_c = (\rho_i V + \rho_{i-1}V_e)/m_D \times 100 \quad (4)$$

式(4)中：R_e、ρ_i(mg·L^{-1})、V_e(L)、V(L)、m_D(g)分别代表各时刻的DCF的累计释放百分数(%)、各时刻DCF的质量浓度、取样体积(1.0 mL)、系统总体积、DCF的总质量。

1.8 释放动力学研究

定义药物从水凝胶中释放曲线的数学模型有多种。为了理解DCF从UiO-66@CMC-M中的释放行为，采用零级动力学模型[24]、一级动力学模型[25]、Higuchi模型[26]和Korsmeyer-Peppas模型[27]对实验数据进行拟合。其中零级动力学模型用于描述能够匀速释放的理想制剂，一级动力学模型用于描述大多数常规制剂(如普通片剂、胶囊)的释放行为，Higuchi模型用于描述药物通过扩散作用从不溶性固体骨架中释放的过程，Korsmeyer-Peppas模型特别适用于高分子聚合物系统(如水凝胶)的药物释放行为。

零级动力学模型：

$$M_t/M_\infty = k_0 t \tag{5}$$

一级动力学模型：

$$M_t/M_\infty = 1 - e^{k_1 t} \tag{6}$$

Higuchi模型：

$$M_t/M_\infty = k_H t^{0.5} \tag{7}$$

Korsmeyer-Peppas模型：

$$M_t/M_\infty = k_{K\text{-}P} t^n \tag{8}$$

其中：M_t、M_∞、k、n分别表示DCF@UiO-66@CMC-M从起始时间到t时间的DCF累计释放量、DCF@UiO-66@CMC-M中DCF的总负载量、速率平衡常数和释放指数。其中，释放指数n与药物的释放机制有关：当n≤0.45时，表示药物的释放遵循Fickian扩散[28]；当0.45<n<0.8时，表示药物的释放是由药物扩散与外部刺激的共同作用引起；当0.8≤n<1时，表示药物的释放主要是由外部刺激引起。

1.9 细胞毒性实验

细胞毒性实验采用Cell Counting Kit-8(CCK-8)法检测UiO-66@CMC-M和DCF@UiO-66@CMC-MC对人体乳腺癌细胞MDA-MB-231的毒性。当细胞处于对数生长期时，用胰酶消化培养皿底部细胞，离心后重新悬浮制成细胞悬液。用细胞计数板对细胞进行计数，以5×10^{3}个/孔的密度将细胞铺入96孔板内，在37 ℃、CO_2体积分数为5%的培养箱内孵育24 h。之后分别加入含不同质量浓度(0、50、100、150、200 μg·mL^{-1})的UiO-66@CMC和DCF@UiO-66@CMC-M的溶液。培养24 h后取出96孔板，弃去原培养基，每孔加入100 μL含有CCK-8试剂的培养基，然后继续放入培养箱培养1 h。最后用酶标仪检测每组在450 nm处的吸光度。每种给药浓度在3个重复孔中进行，CCK-8试验进行2次，结果取平均值。

2 结果与讨论

2.1 UiO-66@CMC-M的材料设计

UiO-66@CMC-M的材料设计如图1(a)所示。CMC-M结构中固有的羧酸基团与UiO-66的Zr^{4+}形成配位键[图1(b)]，从而确保UiO-66@CMC-M的稳定组装。因此，所得微球显示出作为pH响应性、细胞相容性药物递送载体的巨大潜力。

2.2 形态与结构表征

图2为CM(a，b)、CMC-M(d，e)和UiO-66@CMC-M(g，h)的SEM图。从图2(a)中可以看

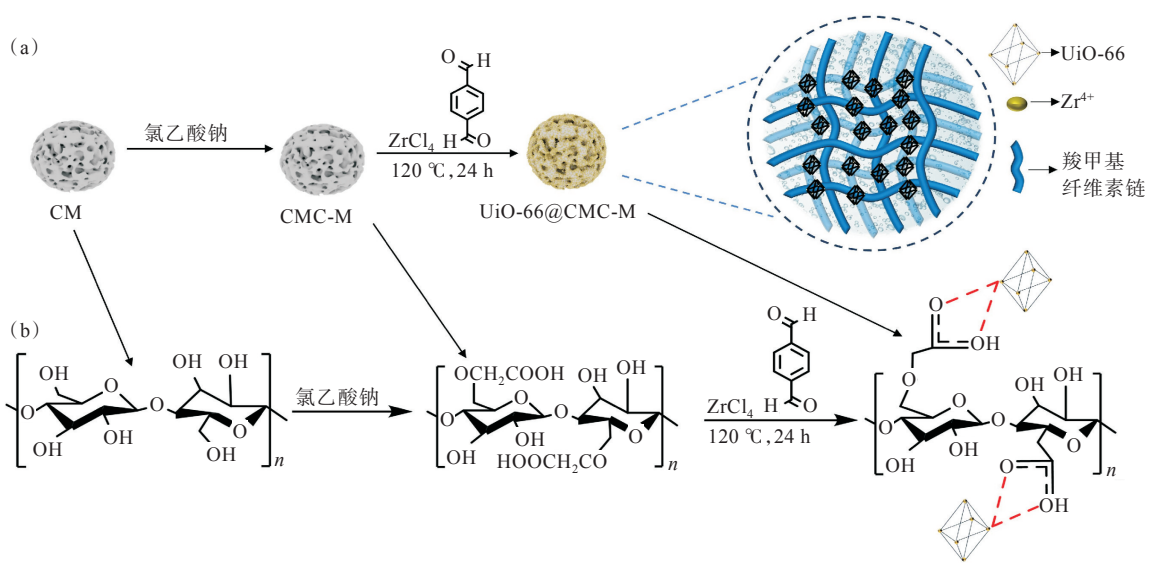

图1 UiO-66@CMC-M的材料设计

Fig. 1 Material designs of UiO-66 @ CMC-M

出，CM具有良好的球形结构，平均直径在100~200 μm。CM的表面结构如图2(b)所示，可以观察到微-纳孔结构。对比图2(a,d)和图2(b,e)，CMC-M的外观形态相较于CM无明显变化，但其孔径比CM略微变大，更有利于Zr^{4+}和药物分子的进入。CMC-M与UiO-66复合后，UiO-66@CMC-M表面覆盖了一层颗粒，且对孔隙进行放大拍摄，空隙周围的纤维链上生长了许多正八面体颗粒物[图2(h)]，即为UiO-66。

CM、CMC-M和UiO-66@CMC-M的EDS谱图如图2(c,f,i)所示。对比图2(c)和图2(f)，CMC-M出现Na元素，表明羧甲基化的改性成功。在CMC-M中引入UiO-66后，EDS图谱中出现了Zr元素[图2(i)]，表明UiO-66与CMC-M的成功复合。

图3(a)为CM、CMC-M、UiO-66@CMC-M和DCF@UiO-66@CMC-M的FTIR谱图。CM在3 200~3 500 cm^{-1}宽而强的波段表现为O—H的拉伸振动，2 896 cm^{-1}处的吸收峰归因于脂肪族C—H链的伸缩振动，1 654 cm^{-1}处的吸收峰为C—O的轴向变形[29]。这3个峰均能在CMC-M、UiO-66@CMC-M和DCF@UiO-66@CMC-M谱图中观察到。CMC-M在1 592 cm^{-1}处出现新的吸收峰，归因于C=O的伸缩振动[30]，同时在1 419 cm^{-1}处出现的吸收峰与$-CH_2$的剪切有关。UiO-66@CMC-M在1 506 cm^{-1}处出现的吸收峰对应UiO-66中苯环的骨架震荡，1 592 cm^{-1}处的C=O吸收峰变强是由于CMC-M和对苯二甲酸的羧基相互叠加导致的，500~700 cm^{-1}波段属于UiO-66的Zr—O伸缩振动[31]。这些特征峰都在DCF@UiO-66@CMC-M的FTIR图谱中观察到，且在1 311 cm^{-1}和722 cm^{-1}处出现的峰是由于DCF中C—N伸缩振动和邻苯二取代的C—H伸缩振动引起的。DCF@UiO-66@CMC-M与UiO-66@CMC-M相比，在500~700 cm^{-1}的Zr—O吸收峰强度明显降低[32]，可能是DCF的羧基和Zr^{4+}发生静电作用。FTIR光谱分析证明UiO-66和CMC-M的成功复合以及DCF的成功负载。

图3(b)为CM、CMC-M、UiO-66@CMC-M、DCF@UiO-66@CMC-M与UiO-66的XRD谱图。CM在2θ=12.1°、20.3°和21.4°处的特征峰对应纤维素II型在(110)、(100)、(200)处的晶面衍射[33]。与CM相比，CMC-M在21.4°处的峰减弱且在20.3°处出现尖峰，这是羧甲基改性成功的标志。UiO-66与CMC-M复合后，2θ=7.3°、8.4°与25.7°处的峰对应于UiO-66的(110)、(200)、(222)特征衍

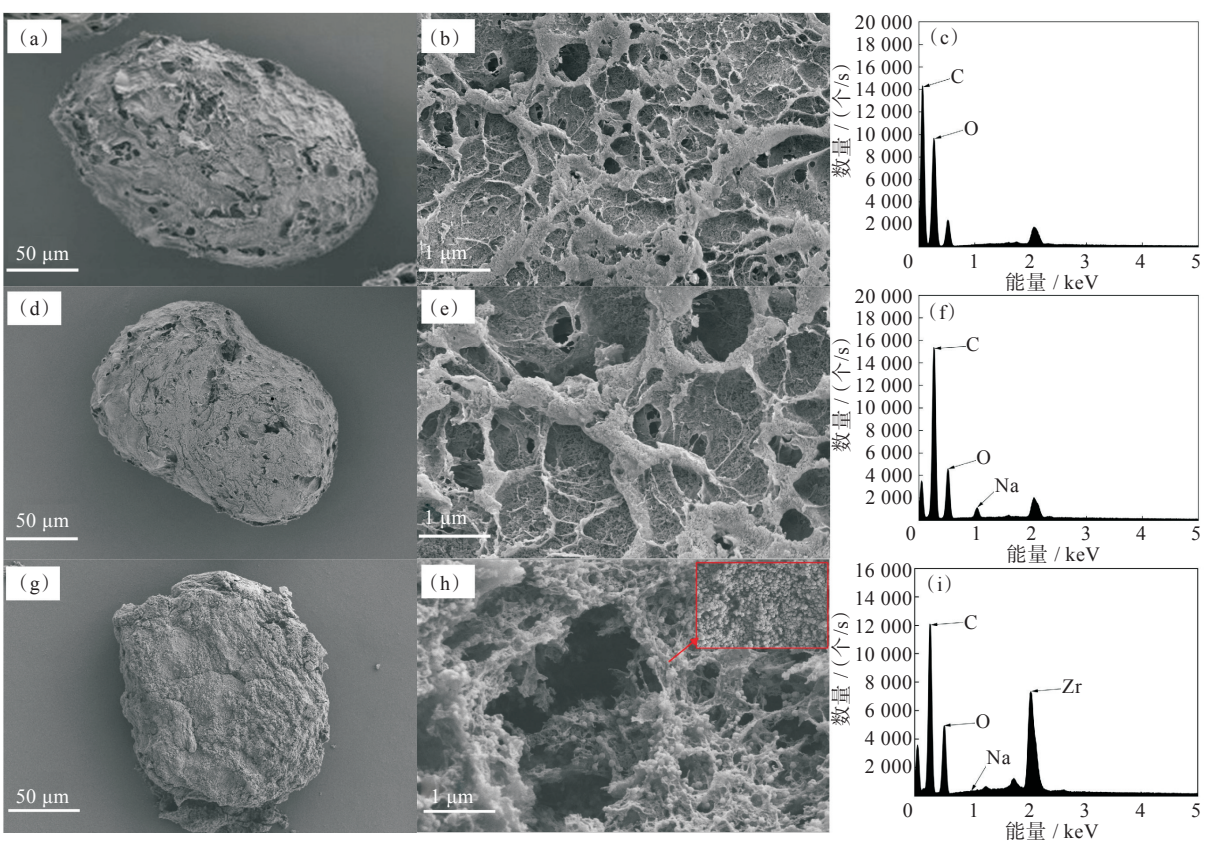

图2　CM(a,b,c)、CMC-M(d,e,f)和UiO-66@CMC-M(g,h,i)的SEM图和EDS图谱

Fig. 2　SEM images and EDS spectra of CM (a,b,c), CMC-M (d,e,f) and UiO-66@CMC-M (g,h,i)

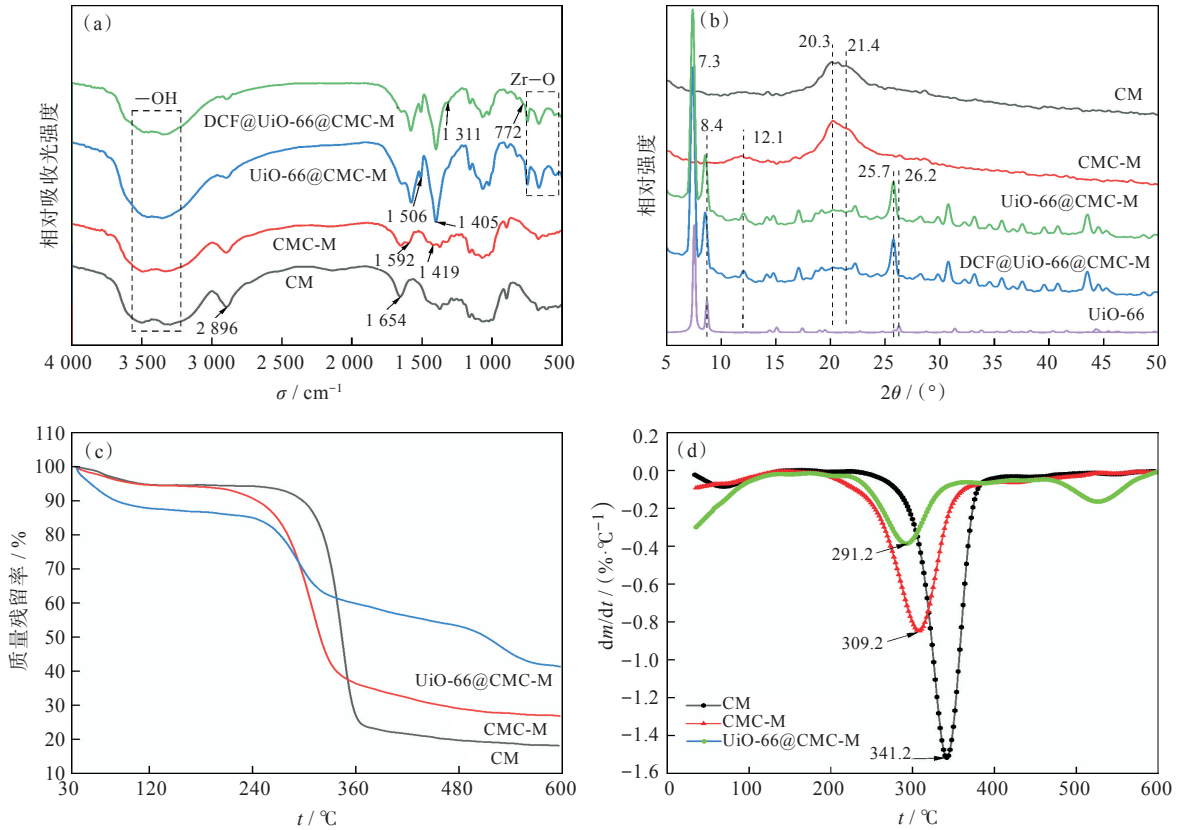

图3 CM、CMC-M、UiO-66@CMC-M和DCF@UiO-66@CMC-M的FTIR谱图(a)和XRD谱图(b)；CM、CMC-M和UiO-66@CMC-M的TG曲线(c)和DTG曲线(d)

Fig. 3 FTIR spectra (a) and XRD patterns (b) of CM, CMC-M, UiO-66@CMC-M and DCF@UiO-66@CMC-M; TG curves (c) and DTG curves (d) of CM, CMC-M and UiO-66@CMC-M

射峰[34]，表明UiO-66与CMC-M的成功复合。但与UiO-66相比，UiO-66@CMC-M向低角度发生偏移，可能是CMC-M上的羧基部分取代对苯二甲酸配体或与Zr^{4+}节点发生新的配位，导致UiO-66骨架结构发生轻微的扭曲或拉伸。负载DCF后，DCF@UiO-66@CMC-M的衍射峰与UiO-66@CMC-M保持一致，说明负载DCF后，UiO-66仍然可以保持原来的晶体结构。

CM、CMC-M和UiO-66@CMC-M的TG和DTG曲线见图3(c,d)。从TG曲线看出CM和CMC-M热分解行为大致可以分为两个阶段：第一阶段为40~250 ℃，由于样品中吸附水的蒸发，该阶段样品的质量损失在10%以内；第二阶段为250~400 ℃，此阶段，两个样品发生了最大的质量损失，这可能是由于样品中多糖链的热解。TG曲线中，CMC-M的降解温度比CM提前，这与DTG曲线中CMC-M的峰值降解温度由309.2 ℃降低为291.2 ℃相对应。造成这样的原因可能是羧甲基化改性导致CM的结晶区减少，无定形区增多，热稳定性降低。最终CMC-M的最大质量损失小于CM，归因于羧基在高温下促进炭化，导致纤维素形成焦炭，而不是完全挥发。UiO-66@CMC-M的热解分为3个阶段：前两个阶段(40~250 ℃和250~400 ℃)与CMC-M类似；第三阶段为500~600 ℃，这一阶段归因于UiO-66的骨架被破坏并分解生成了热稳定性更高的氧化锆，导致最大质量损失低于CM和CMC-M。

2.3 UiO-66@CMC-M对DCF的负载研究

(1)动力学研究

图4(a,b)描述了UiO-66@CMC-M在不同DCF质量浓度下的吸附动力学，整体呈现出快速吸附到逐渐吸附的两阶段过程。由于UiO-66@CMC-M最初具有足够的表面位置，使其能够快速吸附DCF，因此在早期阶段发生了快速吸附。当表面位置被占据时，会出现较慢的吸附，迫使DCF分子向内扩散，以防止阻力增加。对比图4(a)和图4(b)，较高的DCF浓度与UiO-66@CMC-M的吸附量升高呈正相关。这一趋势归因于吸附剂和溶液之间浓度梯度的增强，从而加强了固-液界面的传质[35]。

用式(9)和式(10)对DCF在UiO-66@CMC-M上的吸附进行分析，其中式(9)和式(10)分别基于

物理吸附为主导和化学吸附为主导的假设。

$$Q_t = Q_e(e^{k_1 t} - 1)/e^{k_1 t} \quad (9)$$

$$Q_t = Q_e^2 k_2 t/(1 + Q_e k_2 t) \quad (10)$$

式(9)和式(10)中：k_1(min^{-1})和k_2(g·mg^{-1}·min^{-1})分别代表非线性准一级动力学模型和非线性准二级动力学模型的速率平衡常数，Q_e代表平衡吸附量(mg·g^{-1})，Q_t代表t时刻的吸附量(mg·g^{-1})。图4(a,b)的两条曲线是准一阶和准二阶吸附动力学模型的拟合曲线，拟合的动力学参数列于表1中。两个模型的R^2均高于0.97，且准一阶的R^2略高于准二阶，说明吸附行为为物理吸附与化学吸附共同的影响。

(2)等温吸附

Langmuir和Freundlich等温线模型拟合的结果如图5(a,b,c)和表2所示。Langmuir模型表明负载物只能在载体表面的单层中加载，Langmuir等温方程如式(11)所示：

$$Q_e = Q_{max} K_L \rho_e/(1 + K_L \rho_e) \quad (11)$$

式(11)中，K_L(L·mg^{-1})和Q_{max}(mg·g^{-1})分别为Langmuir负载常数和载体的最大负载能力。Freundlich模型是指负载物可以多层加载到载体上，Freundlich等温方程如式(12)所示：

$$Q_e = K_F \rho_e^{1/n_F} \quad (12)$$

式(12)中，n_F和K_F[(mg·g^{-1})(L·mg^{-1})$^{1/n_F}$]为Freundlich负载常数。

在3个测试温度下，Langmuir模型产生相关系数(R^2)为0.935~0.889，而Freundlich模型显示R^2值介于0.885和0.819之间。表明与Langmuir模型的一致性更强，证实单层吸附在UiO-66@CMC-M

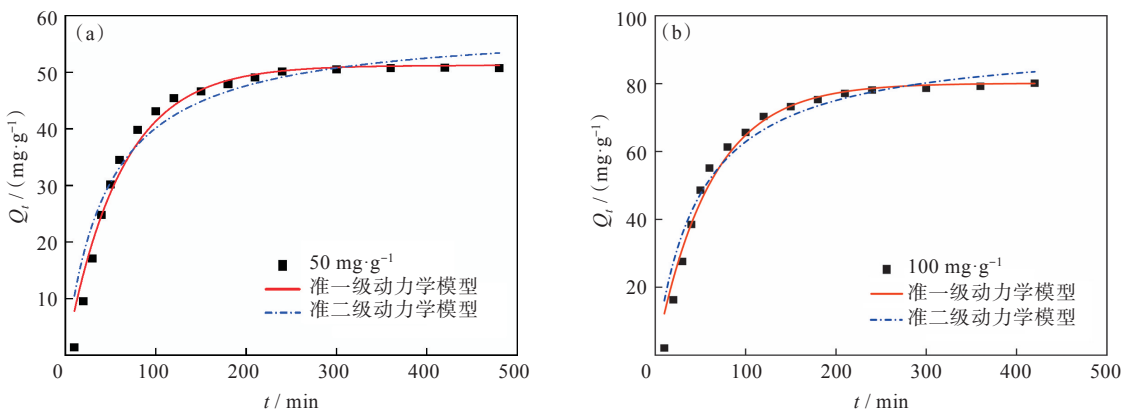

图4　UiO-66@CMC-M在DCF不同初始质量浓度下的吸附量以及准一级和准二级动力学模拟：(a)50 mg·L^{-1}，(b)100 mg·L^{-1}

Fig. 4　Adsorption quantity of UiO-66@CMC-M at different initial mass concentrations of DCF and the pseudo-first-order and pseudo-second-order kinetic simulations: (a) 50 mg·L^{-1}, (b) 100 mg·L^{-1}

表1　DCF负载到UiO-66@CMC-M的动力学参数

Table 1　Kinetic parameters for DCF loading into UiO-66@CMC-M

ρ_0 / (mg·L^{-1})	准一级动力学模型			准二级动力学模型		
	k_1 / (min^{-1})	Q_e / (mg·g^{-1})	R^2	k_2 / (g·mg^{-1}·min^{-1})	Q_e / (mg·g^{-1})	R^2
50	0.015 3	52.2	0.977 5	3.733×10^{-4}	56.3	0.971 4
100	0.016 3	81.8	0.977 4	2.238×10^{-4}	90.2	0.963 4

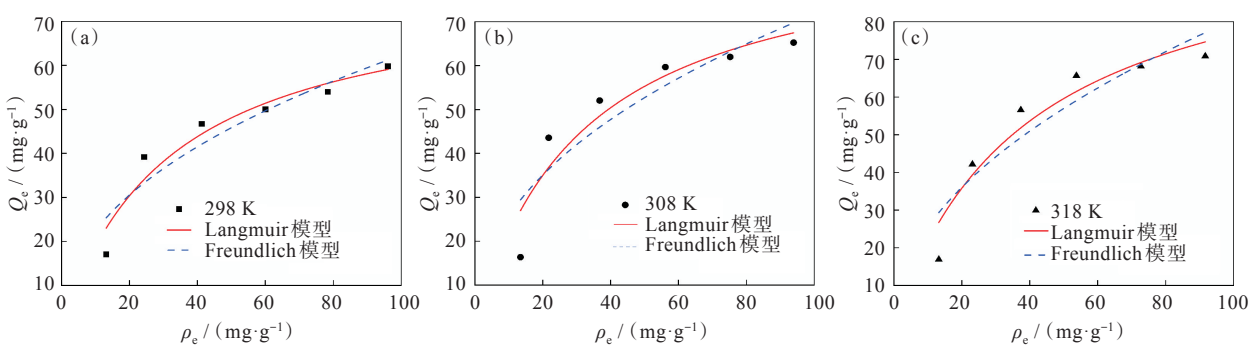

图5　298 K(a)、308 K(b)、318 K(c)时Langmuir和Freundlich模型拟合曲线

Fig. 5　Fitting curves of Langmuir and Freundlich models at 298 K (a), 308 K (b) and 318 K (c)

表2 Langmuir和Freundlich模型在298、308、318 K时的拟合参数

Table 2 Fitting parameters of Langmuir and Freundlich models at 298 K, 308 K and 318 K

T / K	Langmuir			Freundlich		
	Q_{max} / (mg·g^{-1})	K_L / (L·mg^{-1})	R^2	n_F	K_F / [(mg·g^{-1})(L·mg^{-1})$^{1/n_F}$]	R^2
298	78.6	0.031 44	0.935 8	2.272 7	8.09	0.885 5
308	90.1	0.031 71	0.889 2	2.247 2	8.03	0.819 3
318	107.1	0.034 86	0.925 4	2.040 8	7.92	0.858 5

的DCF负载中占主导地位[36]。

2.4 体外释放研究

为了验证UiO-66@CMC-M是否适合作为DCF的控释底物平台，在25 ℃条件下研究了不同pH下的累积释放曲线。如图6所示，在实验初期的12 h内，DCF@UiO-66@CMC-M在不同pH条件下均表现出明显的爆发性释放效应。随后释放速率逐渐放缓，至70 h时，其在pH = 1.2和pH = 7.4环境下的累积释放率分别达到约24%和80%。此外，在最初12 h内观察到的快速释放可能与

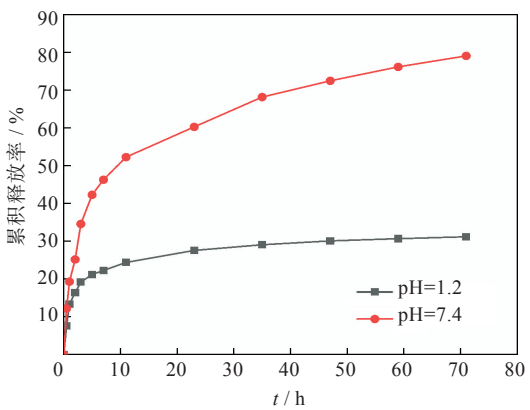

图6 DCF@UiO-66@CMC-M在不同pH下的DCF体外释放曲线

Fig. 6 In vitro DCF release curves of DCF@UiO-66@CMC-M at different pH values

UiO-66@CMC-M外表面上吸附的DCF有关，在浓度梯度的作用下通过自由扩散释放，导致DCF的释放速率增快，且DCF是一种碱性溶解药，在酸性条件下溶解度低，导致释放速率高于酸性条件。12 h后，DCF在pH = 7.4下的释放百分比高于pH = 1.2，这可能由于CMC-M的羧基在酸性环境中质子化使分子间斥力减小导致微球收缩，使包覆在微球内部的UiO-66释放DCF的速度减缓，而在碱性条件下羧基解离使分子间斥力增大导致微球溶胀，使DCF溶出到缓冲介质的速度加快[37]。因此，所制备的UiO-66@CMC-M具有控制DCF结肠递送的潜力。

2.5 DCF的体外释放动力学研究

为了更好地认识DCF@UiO-66@CMC-M的DCF释放机制，采用不同的释放模型对释放数据进行了拟合。不同释放模型的拟合参数和相关系数(R^2)呈现在表3中。体外动力学研究显示，DCF从UiO-66@CMC-M中的释放曲线与Korsmeyer-Peppas模型具有良好的拟合度，其相关系数R^2达到0.983 5。此外，基于Korsmeyer-Peppas模型拟合确定的n值小于0.45，这表明释放过程遵循Fickian扩散机制，即药物释放速率主要由药物浓度梯度驱动的分子扩散决定。

表3 不同释放模型的相关拟合参数

Table 3 Relevant fitting parameters of release models

pH值	零级释放模型	一级释放模型	Higuchi释放模型	Korsmeyer-Peppas释放模型	
	R^2	R^2	R^2	n	R^2
1.2	0.638 3	0.953 8	0.921 6	0.401 6	0.983 5
7.4	0.728 8	0.918 7	0.727 9	0.290 9	0.971 3

2.6 细胞毒性研究

为了评估药物载体的安全性，研究通过CCK-8法测定并对比了UiO-66@CMC-M及其负载药物后的DCF@UiO-66@CMC-M对细胞的毒性影响，旨在确保合成材料在生物应用中的可靠性[38]。图7结果表明，即使在UiO-66@CMC-M和DCF@UiO-66@CMC-M较高质量浓度下，人体乳腺癌细胞MDA-MB-231细胞的存活率也保持在85%以上。这一结果可归因于UiO-66与CMC-M优异的生物相容性。DCF@UiO-66@CMC-M的细胞存活率略有上升，可能是DCF填充了UiO-66的空隙，减少了金属离子的泄漏。因此，所构建的UiO-66@CMC-M可作为DCF的安全药物载体平台。

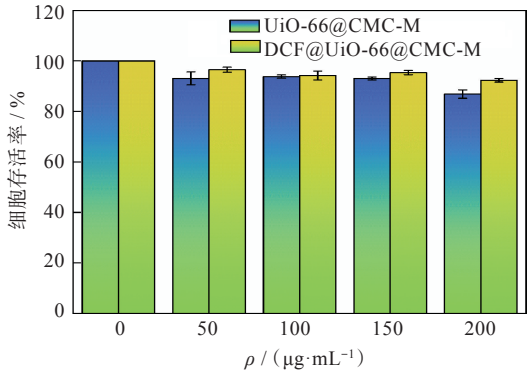

图7　不同质量浓度UiO-66@CMC-M和DCF@UiO-66@CMC-M孵育MDA-MB-231细胞24 h后的细胞存活率

Fig. 7　Cell viability of MDA-MB-231 cell lines after 24 h incubation with different mass concentrations of UiO-66@CMC-M, and DCF@UiO-66@CMC-M

3　结　论

为构建pH响应的药物控释载体，采用一锅法溶剂热技术，以CMC-M为骨架，成功原位生长UiO-66，制备了UiO-66@CMC-M复合材料。通过SEM、EDS、FTIR、XRD、TG和DTG等表征证实了UiO-66与CMC-M的成功复合以及CMC-M的羧基与Zr^{4+}发生了相互作用。吸附研究表明：DCF的负载为多重相互作用的结果，且Langmuir等温线拟合良好（R^2=0.9358）；动力学研究揭示吸附受化学和物理吸附共同控制。体外释放结果证实DCF@UiO-66@CMC-M具有优异的pH响应控释能力：在pH=1.2条件下，DCF释放被显著抑制（70 h累积释放24%），而在pH=7.4下则持续延长释放（70 h累积释放80%）。这种特性高效解决了DCF引起的胃部不良反应和生物利用度问题。DCF的释放遵循Korsmeyer-Peppas模型且机制符合Fickian扩散。此外，细胞毒性试验结果显示细胞存活率均保持在85%以上，证实UiO-66@CMC-M具备良好的细胞相容性。所构建的UiO-66@CMC-M可作为一种安全的载体，用于DCF的控制释放。

参考文献

[1] HORCAJADA P, SERRE C, MAURIN G, et al. Flexible porous metal-organic frameworks for a controlled drug delivery [J]. Journal of the American Chemical Society, 2008, 130(21): 6774-6780.

[2] DUBEY R D, SANEJA A, GUPTA P K, et al. Recent advances in drug delivery strategies for improved therapeutic efficacy of gemcitabine [J]. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2016, 93: 147-162.

[3] CHENG R M, ZOU R T, OU S J, et al. Graphene oxide complex as a pH-sensitive antitumor drug [J]. Polymer Chemistry, 2015, 6(13): 2401-2406.

[4] LANGER R. Drug delivery and targeting [J]. Nature, 1998, 392(6679 Suppl): 5-10.

[5] ABO-ELSEOUD W S, HASSAN M L, SABAA M W, et al. Chitosan nanoparticles/cellulose nanocrystals nanocomposites as a carrier system for the controlled release of repaglinide [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 111: 604-613.

[6] NAMAZI H, HEYDARI A. Synthesis of β-cyclodextrin-based dendrimer as a novel encapsulation agent [J]. Polymer International, 2014, 63(8): 1447-1455.

[7] THÜMMLER K, FISCHER S, FELDNER A, et al. Preparation and characterization of cellulose microspheres [J]. Cellulose, 2011, 18(1): 135-142.

[8] WU S M, GONG Y Q, LIU S L, et al. Functionalized phosphorylated cellulose microspheres: design, characterization and ciprofloxacin loading and releasing properties [J]. Carbohydrate Polymers, 2021, 254: 117421.

[9] YOUSSEF H, EL-NAGGAR M E, FOUDA F K, et al. Antimicrobial packaging film based on biodegradable CMC/PVA-zeolite doped with noble metal cations [J]. Food Packaging and Shelf Life, 2019, 22: 100378.

[10] JAVANBAKHT S, SHAABANI A. Carboxymethyl cellulose-based oral delivery systems [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 133: 21-29.

[11] TAYLOR-PASHOW K M, DELLA ROCCA J, XIE Z G, et al. Postsynthetic modifications of iron-carboxylate nanoscale metal-organic frameworks for imaging and drugdelivery [J]. Journal of the American Chemical Society, 2009, 131(40): 14261-14263.

[12] 郭远哲，毛思颖，罗晓刚. 原位制备ZIF-8/纤维素微球及其控制释放5-氟尿嘧啶的研究 [J]. 武汉工程大学学报，2024，46(2)：137-147.

[13] LI H L, EDDAOUDI M, O'KEEFFE M, et al. Design and synthesis of an exceptionally stable and highly porous metal-organic framework [J]. Nature, 1999, 402(6759): 276-279.

[14] JARAI B M, STILLMAN Z, ATTIA L, et al. Evaluating UiO-66 metal-organic framework nanoparticles as acid-sensitive carriers for pulmonary drug delivery applications [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2020, 12(35): 38989-39004.

[15] BŮŽEK D, DEMEL J, LANG K. Zirconium metal-organic framework UiO-66: stability in an aqueous environment and its relevance for organophosphate degradation [J]. Inorganic Chemistry, 2018, 57(22): 14290-14297.

[16] NADAR S S, VAIDYA L, MAURYA S, et al. Polysaccharide based metal organic frameworks (polysaccharide-MOF): a review [J]. Coordination Chemistry Reviews, 2019, 396: 1-21.

[17] JAVANBAKHT S, POORESMAEIL M, NAMAZI H, et al. Facile synthesis of Zn-based metal-organic framework in the presence of carboxymethyl cellulose: a safe carrier for ibuprofen [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2021, 191: 531-539.

[18] LUO X G, ZHANG L N. Creation of regenerated cellulose microspheres with diameter ranging from micron to millimeter for chromatography applications [J]. Journal of Chromatography A, 2010, 1217(38): 5922-5929.

[19] ASL S A, MOUSAVI M, LABBAFI M. Synthesis and characterization of carboxymethyl cellulose from sugarcane bagasse [J]. Journal of Food Processing &Technology, 2017, 8(8): 1000687.

[20] EL-HAG ALI A, ABD EL-REHIM H A, KAMAL H, et al. Synthesis of carboxymethyl cellulose based drug carrier hydrogel using ionizing radiation for possible use as site specific delivery system [J]. Journal of Macromolecular Science, Part A: Pure and Applied Chemistry, 2008, 45(8): 628-634.

[21] LI W W, ZHOU C C, LI C, et al. Synthesis of UiO-66 series metal-organic framework composites and the adsorption effect on gallium [J]. Chemical Engineering Journal, 2023, 455(Part 2): 140881.

[22] LÜ Y C, LIANG Z X, LI Y H, et al. Efficient adsorption of diclofenac sodium in water by a novel functionalized cellulose aerogel [J]. Environmental Research, 2021, 194: 110652.

[23] LUO X G, YUAN J, LIU Y G, et al. Improved solid-phase synthesis of phosphorylated cellulose microsphere adsorbents for highly effective Pb^{2+} removal from water: batch and fixed-bed column performance and adsorption mechanism [J]. ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 2017, 5(6): 5108-5117.

[24] RAMTEKE K H, DIGHE P A, KHARAT A R, et al. Mathematical models of drug dissolution: a review [J]. Scholars Academic Journal of Pharmacy, 2014, 3(5): 388-396.

[25] KHAN S, RANJHA N M. Effect of degree of cross-linking on swelling and on drug release of low viscous chitosan/poly(vinyl alcohol) hydrogels [J]. Polymer Bulletin, 2014, 71(8): 2133-2158.

[26] AHN J S, CHOI H K, CHUN M K, et al. Release of triamcinolone acetonide from mucoadhesive polymer composed of chitosan and poly(acrylic acid) in vitro [J]. Biomaterials, 2002, 23(6): 1411-1416.

[27] WANG Y M, WANG J, YUAN Z Y, et al. Chitosan cross-linked poly(acrylic acid) hydrogels: drug release control and mechanism [J]. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2017, 152: 252-259.

[28] WU J E, ZHANG Z X, GU J G, et al. Mechanism of a long-term controlled drug release system based on simple blended electrospun fibers [J]. Journal of Controlled Release, 2020, 320: 337-346.

[29] GONG Y Q, YUAN J, PEI Y, et al. One-step quaternization and macromolecular reconstruction to prepare micro-/nano-porous cellulose beads from homogeneous solution for low-concentration amoxicillin removal [J]. Carbohydrate Polymers, 2023, 315: 120985.

[30] SETHI V, KAUR M, THAKUR A, et al. Unravelling the role of hemp straw derived cellulose in CMC/PVA hydrogel for sustained release of fluoroquinolone antibiotic [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2022, 222(Part A): 844-855.

[31] MIGASOVÁ A, ZAUŠKA L', ZELENKA T, et al. Histidine-modified UiO-66 (Zr) nanoparticles as an effective pH-responsive carrier for 5-fluorouracil drug delivery system: a possible pathway to more effective brain cancer treatments [J]. Chemical Engineering Journal, 2025, 522: 167857.

[32] HASAN Z, KHAN N A, JHUNG S H. Adsorptive removal of diclofenac sodium from water with Zr-based metal-organic frameworks [J]. Chemical Engineering Journal, 2016, 284: 1406-1413.

[33] ZHAO P J, YANG Y, PEI Y, et al. TEMPO-oxidized cellulose beads embedded with Au-doped TiO_2 nanoparticles for photocatalytic degradation of Tylosin [J]. Cellulose, 2023, 30(2): 1133-1147.

[34] ZHENG M H, HUANG Y L, HU W W, et al. Evaluation of the antibacterial, anti-inflammatory, and bone-promoting capacity of UiO-66 loaded with thymol or carvacrol [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2024, 16(28): 36017-36029.

[35] 王宁. UiO-66基多网络气凝胶的构建及对水中双氯芬酸钠的吸附研究[D]. 西安: 长安大学, 2024.

[36] 范志杰, 王宁, 陈爱侠, 等. 原位生长UiO-66/海藻酸钠基气凝胶对双氯芬酸钠的吸附及分子模拟研究[J]. 环境科学学报, 2025, 45(4): 72-83.

[37] RASOULZADEH M, NAMAZI H. Carboxymethyl cellulose/graphene oxide bio-nanocomposite hydrogel beads as anticancer drug carrier agent [J]. Carbohydrate Polymers, 2017, 168: 320-326.

[38] JIANG K, ZHOU X S, HE T. The synthesis of bacterial cellulose-chitosan zwitterionic hydrogels with pH responsiveness for drug release mechanism of the naproxen [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2022, 209: 814-824.

本文编辑: 苗 变