ZIF-8负载原花青素纳米递药系统的构建及其抗炎抗氧化活性与安全性的研究

柳　雨[1#]，康玉强[2,3#]，薛彦博[4]，王　婷[2,3]，周涵朝[2,3]，王　珂[2,3*]，温小鹏[3*]

1.西安交通大学第一附属医院病理科，西安　710061；2.西安交通大学药学院，西安　710061；3.西安交通大学第一附属医院胸外科，西安　710061；4.西安交通大学第一附属医院心内科，西安　710061

摘要：目的　炎症反应失衡是多种重大疾病的共同病理基础，传统抗炎药物存在生物利用度低、不良反应显著等缺陷。原花青素（proanthocyanidins，PC）虽具有显著抗氧化和抗炎活性，但由于其稳定性差、口服生物利用度低及靶向性差故严重限制了其临床应用。为解决上述难题，本研究创新性地构建了基于金属有机框架材料沸石咪唑酯框架-8（zeolitic imidazolate framework-8，ZIF-8）的纳米递药系统ZIF-8@PC，旨在通过ZIF-8的高孔隙率和pH响应特性，提升PC的稳定性、生物利用度及炎症靶向递送能力。**方法**　采用一锅法同步实现ZIF-8材料合成与PC药物装载，借助X射线衍射（X-ray diffraction，XRD）、X射线光电子能谱（X-ray photoelectron spectroscopy，XPS）、傅里叶变换红外光谱（Fourier transform infrared spectrum，FT-IR）等多种表征手段，系统考察ZIF-8@PC纳米递药系统的理化性质；同时通过溶血实验和自由基清除实验，验证该递药体系的生物安全性和抗炎抗氧化活性。**结果**　材料表征结果显示，制备的ZIF-8纳米材料呈规整立方体结构，平均粒径约为267 nm；XRD与XPS测试结果证实ZIF-8材料成功合成且具有较高结晶度。载药改性后，ZIF-8@PC体系的载药量为22.1%，包封率为44.1%。FT-IR、紫外-可见吸收光谱（ultraviolet-visible spectroscopy，UV-Vis）和XRD图谱分析结果显示，PC已成功负载于ZIF-8孔道内部；比表面积测试（Brunauer-Emmett-Teller，BET）结果显示，载药后材料比表面积显著降低，进一步证实PC有效填充ZIF-8孔隙结构。抗氧化活性评价结果显示，ZIF-8@PC对2，2-二苯基-1-苦肼基（2，2-diphenyl-1-picrylhydrazyl，DPPH）自由基、2-苯基-4，4，5，5-四甲基咪唑啉-1-氧-3-氧代（2-phenyl-4，4，5，5-tetramethylimidazoline-1-oxyl-3-oxide，PTIO）自由基和羟基自由基的清除率分别可达87%、76%、60%，且抗氧化效果呈明显质量浓度依赖性，有效保留了PC的抗氧化活性。生物安全性实验结果显示，在0.5 mg·mL^{-1}质量浓度作用下，ZIF-8@PC的溶血率始终低于5%，且未出现红细胞聚集现象，证明该递药体系具备良好的血液相容性。**结论**　本研究成功构建了一种兼具高效载药、pH响应释药特性和优良抗炎抗氧化活性的ZIF-8@PC纳米递药系统，有效克服了PC的临床应用局限，为天然抗炎药物递送的改良提供了新思路。

关键词：原花青素；沸石咪唑酯框架-8（ZIF-8）；纳米递药系统；抗炎；抗氧化；生物相容性

DOI:10.3969/j.issn.1004-2407.2026.05.014

CSTR:32412.14.2026.05.014

中图分类号：R944.9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1004-2407（2026）05-0103-11

Research on the construction and anti-inflammatory activity of a novel metal-organic framework (MOF)-based nano-drug delivery system

LIU Yu[1#], KANG Yuqiang[2,3#], XUE Yanbo[4], WANG Ting[2,3], ZHOU Hanchao[2,3], WANG Ke[2,3*], WEN Xiaopeng[3*]

1. Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 2. School of Pharmacy, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 3. Department of Thoracic Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; 4. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Abstract: Objective An imbalanced inflammatory response underlies many major diseases. Conventional anti-inflammatory drugs often suffer from low bioavailability and obvious adverse reactions. Proanthocyanidins (PCs) exhibit potent antioxidant and anti-inflammatory activities; however, poor stability, low oral bioavailability, and lack of targeting specificity severely restrict their clinical application. To overcome these limitations, this study innovatively constructed a novel nano-drug delivery system, ZIF-8@PC, based on metal-organic frameworks (MOFs) material zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8). The system aims to exploit ZIF-8's high porosity and pH-responsive properties to enhance PC stability, bioavailability, and targeted delivery to inflammatory sites. **Methods** A one-pot method was adopted to realize the synthesis of ZIF-8 and drug loading of PC simultaneously.

收稿日期：2026-04-09

基金项目：国家自然科学基金面上项目（编号：32171336）；陕西省重点研发计划项目（编号：2024SF-YBXM-003）；西安交通大学新药及医用新材料研究创新团队项目（编号：xtr012025014）

*共同通信作者：王珂，教授，E-mail：perpetual1003@mail.xjtu.edu.cn；温小鹏，副主任医师，E-mail：xiaopengwen@xjtufh.edu.cn。

#康玉强为共同第一作者

Physicochemical properties were characterized using X-ray diffraction (XRD), X-ray photoelectron spectroscopy (XPS), Fourier-transform infrared spectroscopy (FT-IR), ultraviolet-visible (UV-Vis) spectroscopy, and Brunauer-Emmett-Teller (BET) surface area analysis. The biosafety and anti-inflammatory and antioxidant activities of the delivery system were verified through free radical scavenging assays and hemolysis tests. **Results** Characterization confirmed that ZIF-8 possessed a well-defined cubic morphology with an average particle size of approximately 267 nm and high crystallinity. After drug loading modification, the system achieved a drug loading capacity of 22.1% and an encapsulation efficiency of 44.1%. FT-IR, UV-Vis, and XRD data collectively verified successful incorporation of PC into the ZIF-8 pores. BET analysis showed a marked decrease in specific surface area after drug loading, indicating effective filling of ZIF-8 pore structures by PC. The ZIF-8@PC system demonstrated concentration-dependent radical scavenging activities: with scavenging rates of 87% for DPPH radicals, 76% for PTIO radicals, and 60% for hydroxyl radicals, preserving the intrinsic antioxidant potency of PC. In hemolysis assays, the hemolysis rate remained below 5% at a concentration of 0.5 mg·mL^{-1}, with no red blood cell aggregation observed, confirming excellent blood compatibility of the delivery system. **Conclusion** A ZIF-8@PC nano-drug delivery system with high-efficiency drug loading, pH-responsive drug release characteristics, and excellent anti-inflammatory and antioxidant activities was successfully constructed, which effectively overcomes the clinical application limitations of PC. This study provides a new insight for the delivery and modification of natural anti-inflammatory drugs.

Key words: proanthocyanidins; antioxidant; biocompatibility; zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8); nano-drug delivery system; anti-inflammatory activity

原花青素(procyanidins,PC)是一类广泛存在于天然植物中的多酚类化合物,主要由黄烷-3-醇单体聚合而成,占全球商业单宁总产量的90%以上[1]。PC在葡萄籽等天然食材与药用植物中含量丰富,具有优异的抗氧化、抗炎、抑菌及调节免疫等多种生物活性[2-3],在生物医药、功能性化妆品等领域具有重要的研发价值与应用潜力。但PC存在化学稳定性差、口服生物利用度极低(0.3%~4.0%)的缺陷,在体内易发生降解或与机体蛋白质结合而失活,极大地限制了其临床转化与应用[4-5]。因此,开发能够提升PC结构稳定性、改善体内生物利用度、实现病灶靶向递送的高效递送系统,已成为天然活性成分药物递送领域的研究热点[6]。目前,纳米粒子、脂质体、水凝胶等多种载体材料已逐步应用于PC的包载与可控递送研究[7-11]。

相较于传统载体材料,金属有机框架(metal-organic frameworks,MOFs)作为新型多孔晶体功能材料,为解决PC递送技术难题提供了全新研究思路。MOFs由金属离子与有机配体通过配位键自组装制备而成,具有高比表面积、可调孔径、结构多样、功能可修饰等突出优势[12]。自1995年首次成功合成以来,MOFs已衍生出沸石咪唑酯骨架(zeolitic imidazolate framework,ZIF)、拉瓦锡研究所材料(Materials of Institute Lavoisier,MIL)、奥斯陆大学系列金属有机框架(University of Oslo,UiO)等多个成熟材料体系,通过功能化修饰与复合结构构建,其应用场景已拓展至气体吸附、催化反应、传感检测和生物医学等多个领域。MOFs的主流合成方法包括水热法、微波法、电化学法等,但材料规模化生产和稳定性不足仍是当前产业化应用面对的主要挑战。未来MOFs材料将向智能化、功能集成化、绿色低成本合成方向发展,在药物精准递送、环境修复、能源存储等方面展现出广阔的应用前景[13-15]。

在各类MOFs材料中,ZIF-8因其优异的综合性能,成为药物递送领域的优选载体材料。ZIF-8由锌离子与2-甲基咪唑配位自主装配形成,具有孔隙率高、生物相容性良好、pH智能响应等特性[16]。其常见合成工艺包括浸渍法、一锅法、共价连接法和配体交换法等,其中一锅法可实现药物分子的同步合成与原位封装,操作简便、适配性强,被广泛应用于载药纳米体系的制备。ZIF-8可在炎症、肿瘤组织等酸性病灶环境中发生结构解离,实现包载药物的靶向释放,目前已成功用于化疗药物及天然活性成分的递送研究[17]。但ZIF-8在生物医学应用中仍面临药物释放不均、锌离子潜在生物毒性、规模化生产难度大等挑战,需通过表面功能修饰、仿生膜包裹等手段进一步优化改性。

慢性炎症是诱发多种重大疾病的共同病理基础[18-20],而传统抗炎药物普遍存在毒性和不良反应大、治疗成本较高等弊端[21]。PC作为天然抗炎抗氧化活性成分,具有良好的炎症干预潜力,但因自身稳定性差、体内生物利用度低的问题,故严重制约了其抗炎疗效的充分发挥。基于此,本研究构建ZIF-8@PC纳米递药系统,利用ZIF-8高载药性能、pH响应释放特性及良好生物相容性,实现PC在炎症病灶的靶向递送与可控释放,旨在突破PC临床应用瓶

颈，提升其体内抗炎抗氧化功效，为慢性炎症疾病的靶向治疗提供新型智能递药策略。

1　仪器与试药

1.1　仪器

EU-K1-40TJ型超纯水机（南京欧铠环境科技有限公司）；AL204型电子分析天平（梅特勒-托利多仪器有限公司）；DF-101S型集热式恒温加热磁力搅拌器（巩义市予华仪器有限责任公司）；TENSOR27型傅里叶红外光谱仪（德国Bruker公司）；UV-1200型紫外-可见分光光度计（济南爱斯特电气设备有限公司）；UV3 CMOS型紫外光谱仪（上海解普科技有限公司）；XRD6100型X射线衍射仪（北京众合创业科技发展有限责任公司）；S4800型场发射扫描电子显微镜（日本日立公司）；Zetasizer Pro型纳米粒度及Zeta电位仪（英国Malvern公司）；ESCALBA Xi＋型X射线光电子能谱仪（美国Thermo Fisher公司）；Autosorb-iQ3型比表面及孔隙度分析仪（美国康塔仪器公司）；CP-1560GTS型超声波清洗仪（中土和泰科技有限公司）；H1-16KR型台式冷冻离心机（湖南可成仪器设备有限公司）；DZ-2AⅡ型恒温真空干燥箱（济南爱斯特电气设备有限公司）；SYNERGY LX型全波长酶标仪（美国伯腾仪器有限公司）。

1.2　试药

2-甲基咪唑（批号gffxc681，质量分数≥99.0%，天津市光复科技发展有限公司）；六水合硝酸锌（批号Z111703，质量分数≥98.0%，国药集团化学试剂有限公司）；无水乙醇（批号Q5203768000，天津市天力化学试剂有限公司）；原花青素（批号P815549，质量分数≥98.0%，上海麦克林生化科技有限公司）；30%过氧化氢（批号522，天津市大茂化学试剂厂）；七水合硫酸亚铁（批号F-0335258，质量分数≥99.0%）、水杨酸（批号S-01171，质量分数≥99.0%）、1，1-二苯基-2-三硝基苯肼（1，1-diphenyl-2-picrylhydrazyl，DPPH，批号D861666，质量分数≥98.5%），均购自天津希恩思生化科技有限公司；盐酸（批号H399657，成都市科隆化学品有限公司）；2-苯基-4，4，5，5-四甲基咪唑啉-3-氧代-1-氧（2-phenyl-4，4，5，5-tetramethylimidazoline-3-oxide-1-oxyl，PTIO，批号P160514，质量分数≥98.0%，上海阿拉丁生化科技股份有限公司）。

2　方法

2.1　ZIF-8与ZIF-8@PC的合成

参照已有文献方法合成ZIF-8与ZIF-8@PC纳米递药系统[22-23]。取164 mg 2-甲基咪唑和59 mg六水合硝酸锌（物质的量投料比为10∶1），分别溶于3 mL无水乙醇中，经搅拌、超声处理至完全溶解，将配制好的六水合硝酸锌溶液缓慢滴加至2-甲基咪唑溶液中，温和搅拌3 h。反应结束后，于4 ℃条件下，以8 000 r·min^{-1}离心5 min，收集沉淀，采用无水乙醇洗涤沉淀2次，干燥后得到ZIF-8固体粉末。

精密称取5 mg PC，溶于3 mL无水乙醇中，搅拌并经超声处理至完全溶解、分散均匀；向上述PC溶液中加入164 mg 2-甲基咪唑，另取59 mg六水合硝酸锌溶于3 mL无水乙醇并超声溶解，将硝酸锌溶液缓慢滴加至混合溶液中，温和搅拌3 h。于4 ℃条件下，以8 000 r·min^{-1}离心5 min，收集沉淀，采用无水乙醇洗涤沉淀2次，干燥后得到ZIF-8@PC纳米递药系统。

2.2　形貌特征的观察

对PC、ZIF-8和ZIF-8@PC固体粉末进行宏观形貌对比观察。同时配制适宜质量浓度的ZIF-8、ZIF-8@PC分散液，通过场发射扫描电子显微镜观察两种纳米材料的微观形貌与结构特征。

2.3　粒径及Zeta电位的测定

取适量ZIF-8@PC固体粉末，分散于超纯水中，制备适宜质量浓度的纳米分散液，按照标准操作规程，采用纳米粒度及Zeta电位仪测定样品的粒径、多分散指数（polydispersity index，PDI）值及Zeta电位，每组实验重复测定3次，取平均值。

2.4　紫外光谱（ultraviolet-visible，UV-Vis）表征

取适量PC固体粉末，采用超纯水配制适宜质量浓度的PC溶液，转移至石英比色皿中，使用紫外光谱仪在200～800 nm波长范围内进行全波段扫描，得到PC的紫外吸收光谱。采用相同测试方法，分别测定ZIF-8、ZIF-8@PC样品的紫外吸收光谱。

2.5　傅里叶变换红外光谱（Fourier transform infrared spectrum，FT-IR）表征

取干燥的PC固体粉末适量，与干燥KBr粉末置于玛瑙研钵中充分研磨混匀、压片制样；通过傅里叶变换红外光谱仪在4 000～400 cm^{-1}波数范围内扫描测试，得到PC的红外特征光谱。采用相同制样与测试方法，获取ZIF-8、ZIF-8@PC的红外光谱图。

2.6　X射线衍射图谱（X-ray diffraction，XRD）表征

取干燥的PC固体粉末适量，均匀填充于载玻片圆孔中并压实固定，按照标准测试流程，利用X射线衍射仪在5°～80°衍射角范围内扫描，得到PC的XRD特征图谱。采用相同参数，分别测试ZIF-8、ZIF-8@PC及ZIF-8和PC物理混合物的XRD图谱。

2.7 X射线光电子能谱(X-ray photoelectron spectroscopy,XPS)表征

取制备完成的ZIF-8和ZIF-8@PC样品,按照标准操作流程通过X射线光电子能谱仪测定样品全谱和Zn元素窄谱,获取样品表面元素组成与价态信息;通过Avantage和Origin软件对测试谱图进行分峰拟合与元素含量定量分析。

2.8 载药量和包封率的测定

采用pH 7.4的磷酸盐缓冲液(phosphate buffered solution,PBS),配制质量浓度为3.125、6.250、12.500、25.000、50.000、100.000 μg·mL^{-1}的系列PC标准溶液,在PC最大吸收波长(λ_{max})处测定各质量浓度溶液吸光度,建立PC质量浓度-吸光度标准曲线。

精密称取2.0 mg干燥ZIF-8@PC样品,采用100 μL盐酸充分消解后,加入2 mL PBS缓冲液混匀,在λ_{max}处测定上清液的吸光度,结合标准曲线计算溶液中PC含量,计算ZIF-8@PC的载药量(drug loading,DL)和包封率(encapsulation efficiency,EE)。DL=(m_1/m_0)×100%,其中m_1为测得PC质量,m_0为待测ZIF-8@PC质量;EE=[($m_{ZIF\text{-}8@PC}$×DL)/m_{PC}]×100%,其中$m_{ZIF\text{-}8@PC}$为合成后得到ZIF-8@PC的总质量,m_{PC}为合成投料PC总质量。

2.9 比表面积和孔隙分析(Brunauer-Emmett-Teller,BET)

将ZIF-8、ZIF-8@PC样品研磨、干燥、筛分,保证样品颗粒粒度均匀。按照标准测试流程,采用比表面积和孔隙分析仪测定样品的比表面积、孔体积、孔径分布等孔隙结构参数。

2.10 自由基清除实验

2.10.1 DPPH自由基清除实验 采用无水乙醇配制0.1 mmol·L^{-1} DPPH溶液,同时配制1.67、0.83、0.42 mg·mL^{-1}梯度质量浓度的PC溶液。实验组:依次加入1 mL DPPH溶液和1 mL PC溶液,避光孵育30 min,在517 nm波长处测定吸光度值(A_1);空白对照组:加入1 mL DPPH溶液和1 mL无水乙醇,在517 nm波长处测定吸光度值(A_0);样品本底组:加入1 mL PC溶液和1 mL无水乙醇,在517 nm处测定吸光度值(A_2),计算清除率。采用相同方法测定ZIF-8@PC和阳性对照维生素C(vitamin C,Vc)的DPPH自由基清除能力。DPPH自由基清除率=$\{[A_0-(A_1-A_2)]/A_0\}\times 100\%$。

2.10.2 PTIO自由基清除实验 采用pH 7.4的PBS缓冲液配制0.2 mmol·L^{-1} PTIO溶液,以无水乙醇配制PC溶液,使用pH 7.4的PBS缓冲液稀释得到1.67、0.83、0.42 mg·mL^{-1}梯度质量浓度的PC溶液。实验组:加入2 mL PTIO溶液和0.5 mL梯度PC溶液,避光孵育30 min,在557 nm波长处测定吸光度值(A_1);空白对照组:加入2 mL PTIO溶液和0.5 mL PBS溶液,在557 nm波长处测定吸光度值(A_0);样品本底组:加入0.5 mL梯度PC溶液和2 mL无水乙醇,在557 nm波长处测定吸光度值(A_2),计算清除率。同法测定ZIF-8@PC和阳性对照Vc的PTIO自由基清除能力。PTIO自由基清除率=$\{[A_0-(A_1-A_2)]/A_0\}\times 100\%$。

2.10.3 羟基自由基清除实验 采用超纯水配制6 mmol·L^{-1} $FeSO_4$、6 mmol·L^{-1}水杨酸、6 mmol·L^{-1} H_2O_2以及1.67 mg·mL^{-1} PC溶液,实验组:依次加入200 μL $FeSO_4$溶液、200 μL PC溶液与400 μL H_2O_2溶液,静置反应10 min后加入200 μL水杨酸溶液,避光孵育30 min,在510 nm波长处测定吸光度值(A_1);空白对照组:以等体积超纯水替代PC溶液,同条件测定吸光度值(A_0);样品本底组:取200 μL PC溶液稀释到1 mL,测定吸光度值(A_2),计算清除率。同法检测ZIF-8@PC和阳性对照Vc羟基自由基清除能力。羟基自由基清除率=$\{[A_0-(A_1-A_2)]/A_0\}\times 100\%$。

2.11 溶血实验

取10 mL新鲜小鼠血液置于抗凝管中,加入10倍体积氯化钠注射液混匀,离心洗涤至上清液无红色析出,制成体积分数2%红细胞混悬液备用。准备5支试管(编号为1~5),其中1~3号为实验组,4号为阴性对照组,5号为阳性对照组,按表1配比依次加入试剂,混匀后置于37 ℃恒温孵育,分别在15 min、30 min、1 h、3 h时间点观察溶血及红细胞聚集现象。各试管取1 mL反应液离心,吸取100 μL上清液加入96孔板,使用酶标仪在540 nm波长处测定吸光度值,即实验组吸光度为A_1,阳性对照组为A_2,阴性对照组为A_0,计算溶血率。溶血率=[(A_1-A_0)/(A_2-A_0)]×100%。

表1 溶血实验试剂加入配比表

Tab. 1 Reagent volume ratios for hemolysis assay

试管编号	2%红细胞悬液/mL	氯化钠注射液/mL	灭菌注射用水/mL	药物溶液/mL
1	2	1.5	—	0.5
2	2	1.3	—	0.3
3	2	1.1	—	0.1
4	2	2	—	—
5	2	—	2	—

注:"—"表示不添加该试剂。

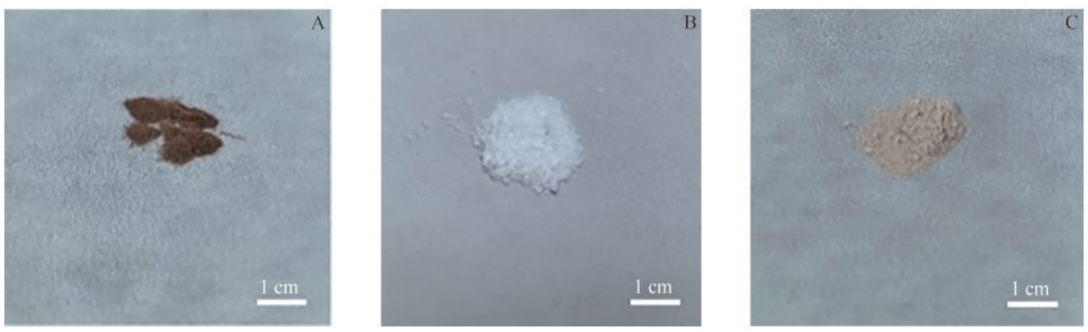
2.12　统计学方法

采用GraphPad Prism 9.5软件进行数据的分析处理。符合正态分布的计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示，2组间比较采用独立样本t检验，3组及以上组间比较采用单因素方差分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

3　结果

3.1　形貌特征的观察

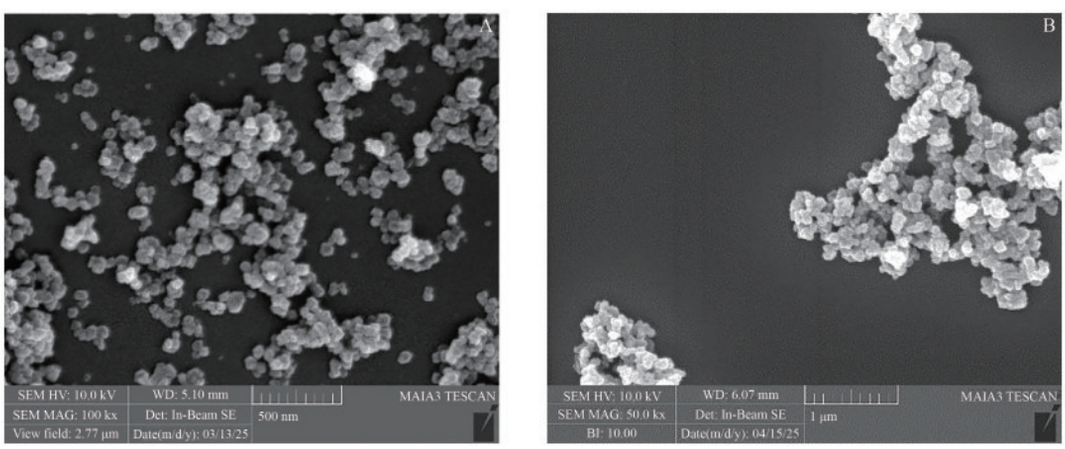
宏观形貌观察结果显示，PC、ZIF-8、ZIF-8@PC均呈固体粉末状，其中PC原料药呈红棕色，ZIF-8为白色晶体颗粒、ZIF-8@PC为棕色颗粒，粉末颜色变化初步提示药物负载成功。扫描电镜微观形貌观测结果显示，ZIF-8和ZIF-8@PC的微观结构无显著差异，二者均为棱角规整的立方体颗粒结构，部分颗粒存在轻微团簇现象，粒径集中分布在200～300 nm区间，颗粒形貌均一性良好。见图1、图2。



注：A. PC；B. ZIF-8；C. ZIF-8@PC。

图1　固体样貌图

Fig. 1 Morphology of solid samples



注：A. ZIF-8；B. ZIF-8@PC。

图2　SEM图

Fig. 2 SEM images

3.2　粒径及Zeta电位的测定

PC的平均粒径约为197 nm，ZIF-8的平均粒径约为267 nm，ZIF-8@PC的平均粒径约为197 nm。ZIF-8存在少量微米级颗粒，推测为纳米颗粒轻微团聚所致，粒径测试结果与扫描电镜观测结果基本一致。3种样品的PDI值分别为0.472、0.487、0.371，均小于0.500，表明样品粒度分布均匀，纳米体系分散性良好。三者的Zeta电位分别为－1.64、－26.9、－7.45 mV，证实制备的纳米颗粒具备良好的胶体稳定性。见图3、图4。

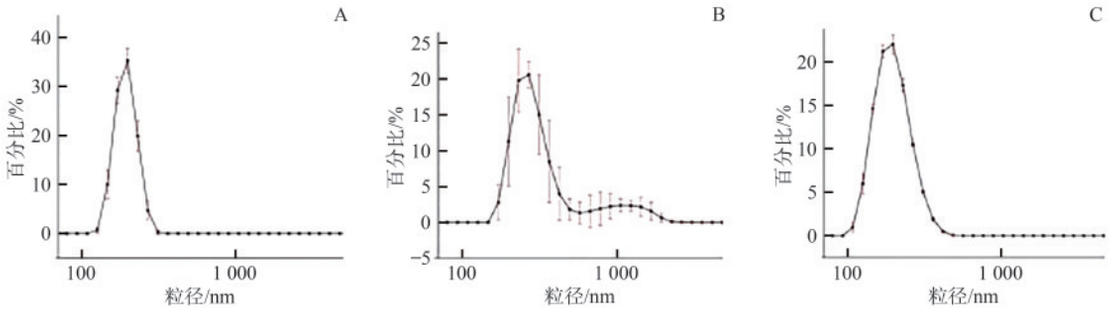
3.3　UV表征

PC、ZIF-8和ZIF-8@PC的吸收峰均集中在200～300 nm紫外区间。其中PC在210、280 nm波长处出现特征吸收峰，ZIF-8仅在200 nm末端出现特征吸收峰。药物负载后，ZIF-8@PC在210 nm波长处的特征峰发生红移，280 nm处特征峰消失但光谱斜率明显增大，表明PC的载入改变了ZIF-8的微观结构，初步证实PC成功负载于ZIF-8中[24]。见图5。

3.4　FT-IR表征

红外光谱测试结果可直观反映样品官能团组成及相互作用。PC因富含酚羟基结构，在3 500～3 000 cm^{-1}波数范围内出现强而宽的O—H伸缩振动吸收峰，同时在1 608、1 519 cm^{-1}波数处出现苯环骨

架振动特征峰。ZIF-8特征吸收峰中，3 124 cm^{-1}为咪唑环不饱和C—H伸缩振动峰，2 925 cm^{-1}为饱和C—H伸缩振动峰，1 571 cm^{-1}为C=N伸缩振动峰，1 417、1 305 cm^{-1}为咪唑环骨架伸缩振动峰，1 150～400 cm^{-1}区间吸收峰对应芳环面内弯曲振动及C—N、Zn—N键伸缩振动。载药后的ZIF-8@PC的红外图谱同时兼具PC和ZIF-8的特征官能团信号，在3 433 cm^{-1}波数处出现强而宽的O—H的伸缩振动吸收峰，1 666、1 494 cm^{-1}波数处出现苯环骨架振动峰。表明PC成功负载，ZIF-8@PC纳米体系构建成功。见图6。



注：A. PC；B. ZIF-8；C. ZIF-8@PC。

图3 粒径分布图（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Fig. 3 Particle size distribution profiles ($\bar{x}\pm s$, n=3)

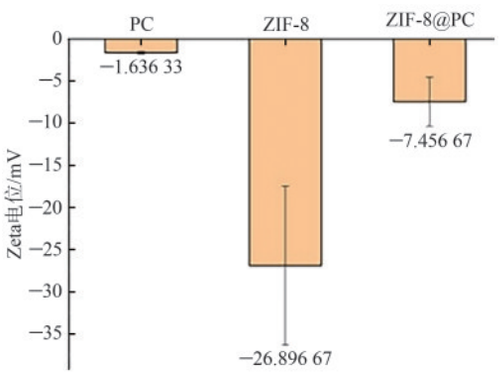


图4 PC、ZIF-8和ZIF-8@PC的Zeta电位图（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Fig. 4 Zeta potentials of PC, ZIF-8 and ZIF-8@PC ($\bar{x}\pm s$, n=3)

3.5 XRD表征

XRD图谱用于分析样品晶体的结构变化。ZIF-8在7.35°、10.3°、12.7°、14.7°、18.0°、22.1°等特征衍射角处出现尖锐特征峰，与标准卡片和文献报道[14]一致，证实合成的ZIF-8结构晶度高、晶体结构完整，仅存在轻微峰位偏移。PC衍射峰平缓，无尖锐特征峰，表明PC以无定形结构存在。载药后ZIF-8@PC在20°衍射角前保留ZIF-8的特征峰，20°后无明显衍射信号，初步提示PC成功嵌入载体孔道。

为排除物理混合干扰，同步测试ZIF-8与PC物理混合物的XRD图谱。结果显示，物理混合物可同时检测出ZIF-8特征峰与PC的宽缓衍射峰，PC的衍射信号会遮蔽部分ZIF-8特征峰，而化学合成的ZIF-8@PC无PC缓峰，表明二者并非简单物理混合，PC通过化学键合作用成功负载到于ZIF-8孔道内部。见图7。

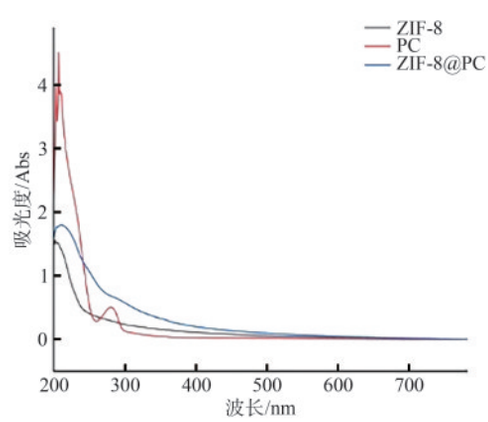


图5 原花青素、ZIF-8和ZIF-8@PC的紫外光谱图

Fig. 5 UV-Vis spectra of procyanidin, ZIF-8 and ZIF-8@PC

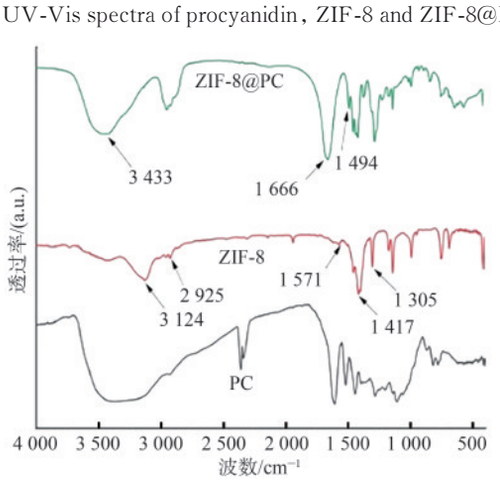


图6 原花青素、ZIF-8和ZIF-8@PC的红外光谱图

Fig. 6 FT-IR spectra of procyanidin, ZIF-8 and ZIF-8@PC

3.6 XPS分析

XPS全谱测试结果显示，ZIF-8@PC表面可检测出C、N、O、Zn 4种特征元素，元素组成与文献[14]一

致。与ZIF-8比较，ZIF-8@PC的O元素衍射峰强度显著提升，N元素衍射峰强度减弱，符合PC负载后元素结构变化特征。Zn元素窄谱结构显示，PC无Zn元素信号，ZIF-8和ZIF-8@PC均出现典型Zn元素特征衍射峰，进一步证实ZIF-8成功合成，且PC有效负载于载体体系中。见图8、图9。

3.7　载药量和包封率

以280 nm为检测波长，测定系列质量浓度PC对照品溶液的吸光度，拟合得到标准曲线回归方程为 $y=0.013\ 3x-0.013\ 9$，$R^2=0.999\ 8$，在3.125～100 μg·mL^{-1}质量浓度范围内，吸光度值与质量浓度呈现出良好的线性关系，标准曲线拟合度高，可用于定量检测。

测试结果显示，1 mg·mL^{-1} ZIF-8@PC溶液在280 nm波长处吸光度为2.921，根据标准曲线计算得到体系中PC质量浓度为220.7 μg mL^{-1}，最终计算得出ZIF-8@PC的载药率为22.1%，包封率为44.1%，载药性能良好。

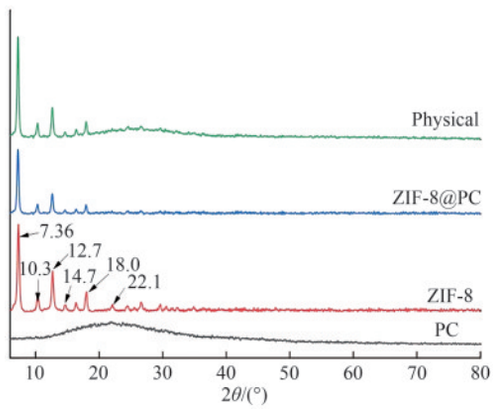
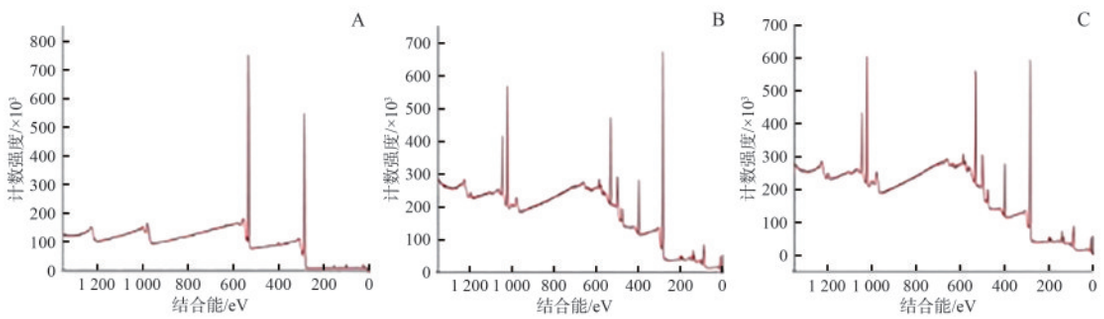


图7　PC、ZIF-8、ZIF-8@PC和ZIF-8和PC的物理混合物的XRD图谱

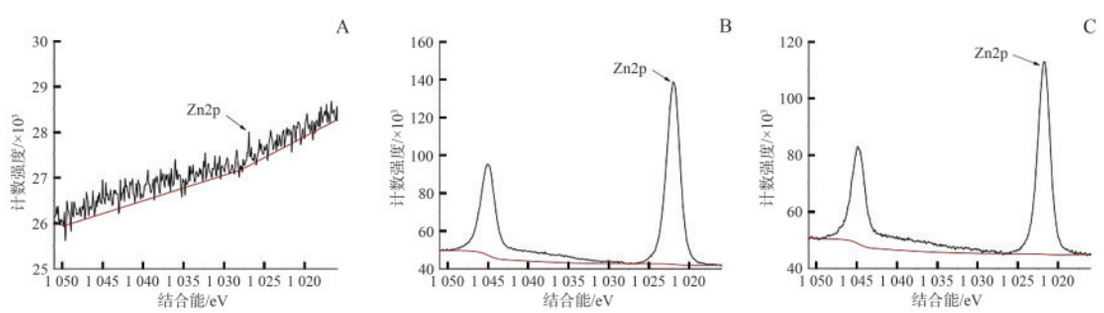
Fig. 7 XRD patterns of PC, ZIF-8, ZIF-8@PC and physical mixture of ZIF-8 and PC



注：A. PC；B. ZIF-8；C. ZIF-8@PC。

图8　XPS全谱图

Fig. 8 Survey XPS spectrum



注：A. PC；B. ZIF-8；C. ZIF-8@PC。

图9　XPS中Zn元素窄谱图

Fig. 9 High-resolution XPS spectrum of Zn element

3.8　比表面积和孔隙分析（BET）

ZIF-8具有较大的比表面积与丰富的孔隙结构，为药物负载提供了充足空间。负载PC后，ZIF-8@PC的比表面积、微孔体积、微孔面积均较ZIF-8降低，证实PC有效填充ZIF-8孔隙结构，进一步验证药物负载成功。见图10、表2。

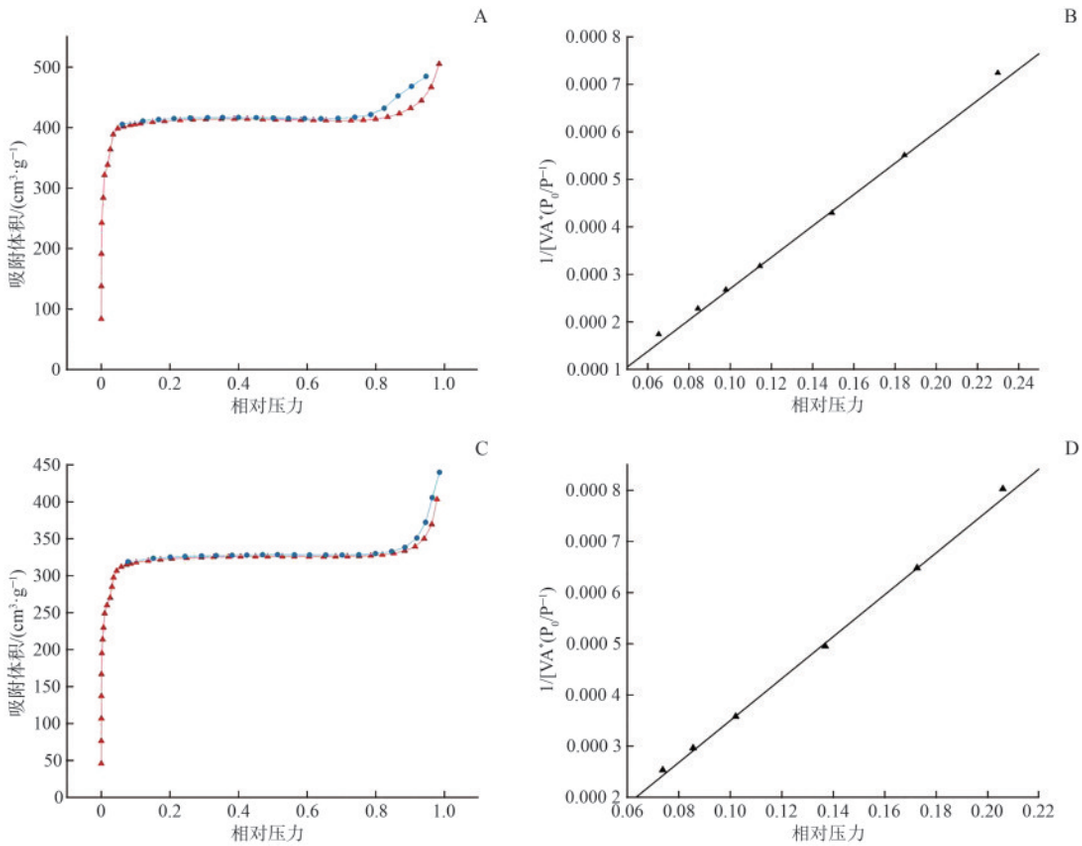
3.9　自由基清除实验

DPPH自由基清除实验结果显示，ZIF-8@PC具备优异的DPPH自由基清除能力，且抗氧化活性与质量浓度呈正相关，最高清除率可达87%，证明载药体系可有效保留PC的抗氧化活性，未因载体负载发生活性损失。

PTIO自由基稳定性强、清除难度高，可有效评价样品的抗氧化综合能力。实验结果显示，ZIF-8@PC对PTIO自由基具有良好的清除能力，且与质量浓度呈正相关，最高清除率达76%，表现出优异的

体外抗氧化活性。

羟基自由基是体内损伤性极强的活性氧自由基，其清除能力是评价抗炎抗氧化性能的重要指标。实验结果显示，ZIF-8@PC可有效清除羟基自由基，最高清除率达60%，具备良好的氧化应激干预能力。见表3。



注：A. ZIF-8等温吸附曲线；B. ZIF-8比表面积曲线；C. ZIF-8@PC等温吸附曲线；D. ZIF-8@PC比表面积曲线。

图10 ZIF-8、ZIF-8@PC的等温吸附曲线和比表面积曲线图

Fig. 10 Adsorption isotherms and specific surface area curves of ZIF-8 and ZIF-8@PC

表2 ZIF-8和ZIF-8@PC的BET表征结构

Tab. 2 BET structural parameters of ZIF-8 and ZIF-8@PC

物质	比表面积/($g\cdot m^{-2}$)	单点比表面积/($g\cdot m^{-2}$)	微孔体积/($g\cdot mL^{-1}$)	微孔面积/($g\cdot m^{-2}$)	Bjh吸附孔面积/($g\cdot m^{-2}$)	Bjh吸附孔体积/($g\cdot mL^{-1}$)	Bjh吸附平均直径/Å
ZIF-8	1 328.8	1 458.0	0.591 1	1 228.6	45.0	0.104 5	92.9
ZIF-8@PC	1 065.3	1 158.9	0.457 4	972.1	40.9	0.135 2	132.2

表3 PC、ZIF-8@PC与Vc对不同自由基的清除率

Tab. 3 Radical-scavenging capacities of PC, ZIF-8@PC and Vc

质量浓度/($mg\cdot mL^{-1}$)	DPPH自由基清除率/%			PTIO自由基清除率/%			羟基自由基清除率/%		
	PC	ZIF-8@PC	Vc	PC	ZIF-8@PC	Vc	PC	ZIF-8@PC	Vc
1.67	96.24	87.13	96.78	81.25	76.07	97.41	85.12	60.35	86.47
0.83	96.01	83.26	—	80.12	63.14	97.15	—	—	—
0.42	92.17	81.04	—	75.33	51.26	96.62	—	—	—

注："—"表示未进行该项实验。

3.10 溶血实验

溶血实验用于评价纳米递药系统的血液相容性与体内生物安全性。实验结果显示，在0.5 $mg\cdot mL^{-1}$质量浓度下，ZIF-8@PC的溶血率始终低于5%，符合生物医用材料溶血安全标准。3 h恒温孵育后，样品未出现明显的溶血现象和红细胞聚集沉淀，证实ZIF-8@PC对红细胞无明显毒性，血液相容性优良，具备体内应用的安全基础。见图11、图12。

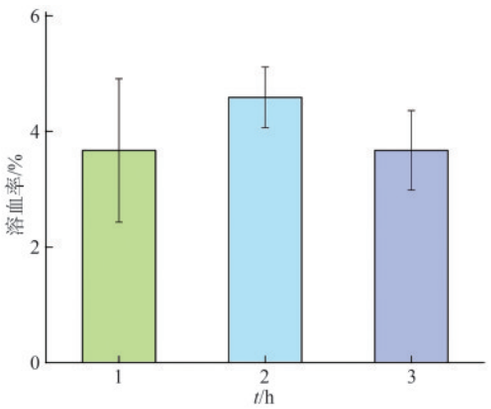
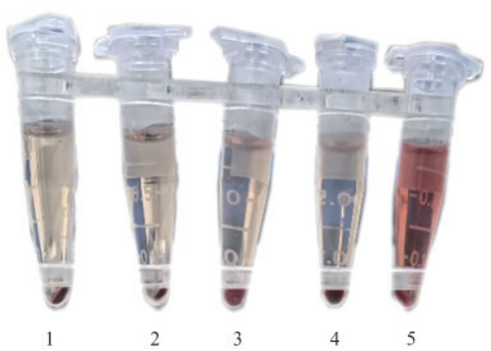


图 11　孵育 3 h 后 ZIF-8@PC 的溶血率（$\bar{x}\pm s$，n=3）

Fig. 11 Hemolysis ratio of ZIF-8@PC after 3 h incubation ($\bar{x}\pm s$, n=3)



注：1～3. 实验组；4. 阴性对照组；5. 阳性对照组。

图 12　溶血实验 3 h 离心后的样品

Fig. 12 Samples after centrifugation following 3 hours hemolysis test

4　讨论

本研究成功构建了一种基于 ZIF-8 的新型智能纳米递药系统 ZIF-8@PC，实现了天然抗氧化活性分子 PC 的高效负载，并系统完成了材料理化结构、载药性能、体外抗氧化抗炎活性及生物安全性的全方位评价。

本研究以无水乙醇为溶剂、六水合硝酸锌为锌源，通过温和合成工艺制备得到高结晶度、结构规整的 ZIF-8 纳米载体。XRD、XPS、SEM 等系列表征结果证实，合成的 ZIF-8 具有规整的立方体结构，平均粒径约为 267 nm，结晶度高、均一性良好。本研究优化的合成工艺避免了传统工艺甲醇溶剂毒性大、需添加去质子化试剂的弊端，同时解决了 $ZnCl_2$ 易潮解、在乙醇中溶解性差及 NaOH 改性导致 ZIF-8 粒径增大且分布不均的问题，有效保障了纳米载体的结构均一性与稳定性。

采用一锅法实现 PC 的原位封装负载，成功制备得到 ZIF-8@PC 纳米递药系统，其载药量达 22.1%，包封率达 44.1%，载药性能优异；FT-IR、XRD、UV、XPS 等表征结果共同证实，PC 并非简单物理吸附于载体表面，而是通过化学键合作用嵌入 ZIF-8 孔道内部，且保留了 ZIF-8 的晶体结构。BET 孔隙分析结果显示，载药后比表面积、微孔体积显著降低，直接证实 PC 有效填充载体孔隙；Zeta 电位（－7.45 mV）及粒径分布（PDI＜0.5）结果表明，ZIF-8@PC 粒径均匀、分散性良好，体系稳定性良好。

体外活性实验结果显示，ZIF-8@PC 可有效保留 PC 的天然抗氧化活性，对 DPPH、PTIO、羟基自由基的最高清除率分别可达 87%、76%、60%，且抗氧化效果呈显著质量浓度依赖性，具备良好的氧化应激抑制能力。溶血实验结果显示，安全质量浓度范围内的 ZIF-8@PC 无溶血风险、无红细胞毒性，生物相容性良好，为后续体内抗炎研究及临床转化提供了安全保障。

相较于脂质体、介孔二氧化硅、聚合物纳米粒等传统载药体系，ZIF-8 基载药系统具备显著的应用优势。其一，合成条件温和、工艺简便，可在 ZIF-8 晶体原位生长过程中同步完成 PC 封装，最大限度地保留多酚类活性成分的生物活性，规避了后负载工艺导致的活性损耗问题[25]。其二，而 ZIF-8 搭载 PC 的核心机制区别于传统载体的物理吸附、疏水插入等，PC 结构中的邻苯二酚羟基能与 ZIF-8 骨架中的 Zn^{2+} 配位反应形成金属-多酚网络，热力学结合更稳定，可有效减少药物提前泄漏[26]。其三，ZIF-8 具有优异的 pH 响应释药特性，在中性和弱碱性环境中结构稳定、药物滞留性好，在炎症病灶酸性环境中可快速发生 Zn-N 配位键断裂、结构坍塌，进而释放出封装的药物分子，响应灵敏度优于传统载体材料。其四，ZIF-8 材料可通过表面修饰叶酸后可主动靶向肿瘤细胞[27]、细胞膜包覆后延长循环时间并实现免疫逃逸[28]、嵌入水凝胶后提升稳定性等[29]多种改性手段优化递送性能，具备较强的功能拓展性。

本研究通过载体负载改性策略，有效解决了天然多酚类活性成分 PC 稳定性差、生物利用度低、靶向性不足的核心瓶颈，为慢性炎症的精准靶向治疗提供了新型递药方案。后续可进一步优化 ZIF-8@PC 纳米递药系统合成工艺，稳定批量制备参数，通过细胞实验、分子实验和动物体内实验，系统验证 ZIF-8@PC 的 pH 响应释药特性、炎症靶向能力及体内抗炎疗效，进一步提升递药体系的靶向性与治疗效果，为该纳米体系的临床转化与实际应用提供坚实的实验依据与理论支撑。

参考文献：

[1] Pan H, Shen X, Tao W, et al. Assembly of oil-based microcapsules coated with proanthocyanidins as a novel carrier for hydrophobic active compounds[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(20): 5715-5722.

[2] Rodríguez-Pérez C, García-Villanova B, Guerra-Hernández E, et al. Grape seeds proanthocyanidins: An overview of *in vivo* bioactivity in animal models[J]. Nutrients, 2019, 11(10): 2435.

[3] 杨晓君，周静，谢元，等. 原花青素复合物的降血脂作用及其含量测定[J]. 西北药学杂志，2021，36(4)：576-580.
Yang Xiaojun, Zhou Jing, Xie Yuan, et al. Hypolipidemic effect and content determination of oligomeric proantho cyanidins complex[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2021, 36(4): 576-580.

[4] Zhang L, Wang Y, Li D, et al. The absorption, distribution, metabolism and excretion of procyanidins[J]. Food Funct, 2016, 7(3): 1273-1281.

[5] Goodrich K M, Smithson A T, Ickes A K, et al. Pan-colonic pharmacokinetics of catechins and procyanidins in male Sprague-Dawley rats[J]. J Nutr Biochem, 2015, 26(10): 1007-1014.

[6] Zeng Y X, Wang S, Wei L, et al. Proanthocyanidins: Components, pharmacokinetics and biomedical properties[J]. Am J Chin Med, 2020, 48(4): 813-869.

[7] Tie S, Xiang S, Chen Y, et al. Facile synthesis of food-grade and size-controlled nanocarriers based on self-assembly of procyanidins and phycocyanin[J]. Food Funct, 2022, 13(7): 4023-4031.

[8] Tie S, Su W, Chen Y, et al. Dual targeting procyanidin nanoparticles with glutathione response for colitis treatment[J]. Chem Eng J, 2022, 441: 136095.

[9] Zhang L, McClements D J, Wei Z, et al. Delivery of synergistic polyphenol combinations using biopolymer-based systems: Advances in physicochemical properties, stability and bioavailability[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2020, 60(12): 2083-2097.

[10] Tie S, Tan M. Current advances in multifunctional nanocarriers based on marine polysaccharides for colon delivery of food polyphenols[J]. J Agric Food Chem, 2022, 70(4): 903-915.

[11] 尤镜淋，张保霖，廖天添，等. 递送系统在类风湿性关节炎治疗中的研究进展[J]. 西北药学杂志，2021，36(2)：330-335.
You Jinglin, Zhang Baolin, Liao Tiantian, et al. Research progress of delivery system in the treatment of rheumatoid arthritis[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2021, 36(2): 330-335.

[12] Afzal S, Rehman A U, Najam T, et al. Recent advances of MXene@MOF composites for catalytic water splitting and wastewater treatment approaches[J]. Chemosphere, 2024, 364: 143194.

[13] 赵怀远. 金属有机框架衍生材料的制备及应用[D]. 杭州：浙江大学，2021.

[14] Anderson S L, Stylianou K C. Biologically derived metal organic frameworks[J]. Coord Chem Rev, 2017, 349: 102-128.

[15] Rojas S, Devic T, Horcajada P. Metal organic frameworks based on bioactive components[J]. J Mater Chem B, 2017, 5(14): 2560-2573.

[16] Wang Y, Zeng M, Fan T, et al. Biomimetic ZIF-8 nanoparticles: A novel approach for biomimetic drug delivery systems[J]. IJN, 2024, 19: 5523-5544.

[17] Chen T T, Yi J T, Zhao Y Y, et al. Biomineralized metal-organic framework nanoparticles enable intracellular delivery and endo-lysosomal release of native active proteins[J]. J Am Chem Soc, 2018, 140(31): 9912-9920.

[18] Swanson K V, Deng M, Ting J P. The NLRP3 inflammasome: Molecular activation and regulation to therapeutics[J]. Nat Rev Immunol, 2019, 19(8): 477-489.

[19] Clemente J C, Manasson J, Scher J U. The role of the gut microbiome in systemic inflammatory disease[J]. BMJ, 2018, 360: j5145.

[20] Biswas S K. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox?[J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 5698931.

[21] 袁菱，童德银，沈巍，等. 抗类风湿关节炎药物相关性肺损伤研究进展[J]. 西北药学杂志，2018，33(3)：425-426，1-2.
Yuan Ling, Tong Deyin, Shen Wei, et al. Research progress in anti-rheumatoid arthritis drugs induced lung injury[J]. Northwest Pharmaceutical Journal, 2018, 33(3): 425-426, 1-2.

[22] Zheng M, Liu S, Guan X, et al. One-step synthesis of nanoscale zeolitic imidazolate frameworks with high curcumin loading for treatment of cervical cancer[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2015, 7(40): 22181-22187.

[23] Zhang Y, Jia Y, Li M, et al. Influence of the 2-methylimidazole/zinc nitrate hexahydrate molar ratio on the synthesis of zeolitic imidazolate framework-8 crystals

at room temperature[J]. Sci Rep,2018,8(1):9597.

[24] Taniguchi M, LaRocca C A, Bernat J D, et al. Digital database of absorption spectra of diverse flavonoids enables structural comparisons and quantitative evaluations[J]. J Nat Prod,2023,86(4):1087-1119.

[25] Tiwari A, Singh A, Garg N, et al. Curcumin encapsulated zeolitic imidazolate frameworks as stimuli responsive drug delivery system and their interaction with biomimetic environment[J]. Sci Rep,2017,7(1):12598.

[26] Xiao Z, Fan Z, Niu Y, et al. Construction of hollow proanthocyanidin cages as a novel delivery system using zeolitic imidazolate framework-8 sacrificial templates[J]. LWT,2021,144:111155.

[27] Oryani M A, Nosrati S, Javid H, et al. Targeted cancer treatment using folate-conjugated sponge-like ZIF-8 nanoparticles: A review[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,2024,397(3):1377-1404.

[28] Wang Y, Zhang D, Jia M, et al. ZIF-8 nanoparticles coated with macrophage-derived microvesicles for sustained, targeted delivery of dexamethasone to arthritic joints[J]. J Drug Target,2022,30(9):1006-1016.

[29] Dummert S V, Dörschmidt S, Bloehs T, et al. Design and characterisation of ZIF-8/alginate composites as drug carrier systems[J]. J Mater Chem B, 2025, 13(34): 10475-10484.