

ZrMOF-Fc 纳米粒子介导的微波热-动力治疗对口腔鳞状细胞癌 Cal-27 细胞的杀伤作用

胡雅雯^{1,2}, 付长慧³, 孟宪伟³, 张娜², 刘泓琦^{1,2}, 杨燕美², 李朋礼⁴, 顾斌²

¹解放军医学院, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心口腔科, 北京 100853; ³中国科学院理化技术研究所低温重点实验室, 纳米材料可控制备与应用实验室, 北京 100190; ⁴空军军医大学口腔医院第二医疗中心, 陕西西安 710032

摘要: **背景** 微波热-动力治疗是一种很有前景的口腔癌替代治疗方法, 但目前研究极为有限。**目的** 探讨二茂铁掺杂的锆基金属有机框架纳米粒子(ferrocene-doped zirconium-based metal-organic framework nanoparticles, ZrMOF-Fc NPs)增强微波热-动力治疗杀伤口腔鳞状细胞癌 Cal-27 细胞的能力。**方法** 采用动态光散射仪(dynamic light scattering, DLS)、扫描电子显微镜(scanning electron microscopy, SEM)、透射电子显微镜(transmission electron microscopy, TEM)、X 射线衍射仪(X-ray diffraction, XRD)、傅里叶变换红外光谱(Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR)以及 EDS 能谱面扫描进行理化表征。采用近红外热成像系统监测不同浓度 ZrMOF-Fc NPs(1、3、5 mg/mL)在微波辐射下的温度变化。采用 3、3', 5、5'-四甲基联苯胺(TMB)显色法检测有无微波辐射下及微波辐射下不同浓度 ZrMOF-Fc NPs(0、5、10、15、20 μg/mL)的羟基自由基的产生情况。采用细胞计数试剂盒 8(CCK-8)法及活/死细胞染色法检测不同浓度 ZrMOF-Fc NPs(0、25、50、100、200 μg/mL)作用下 Cal-27 和 HOK 细胞的存活情况。将 Cal-27 细胞分为对照组、微波组及微波+ZrMOF-Fc 组(25、50、100、200 μg/mL), 采用 CCK-8 法检测各组存活率; 选取 200 μg/mL 浓度进行活/死细胞染色验证, 并采用 DCFH-DA 荧光法检测细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平。**结果** ZrMOF-Fc NPs 呈近球形, 平均粒径为(269.3 ± 0.5) nm。微波辐照下其溶液温升明显, 且随浓度增加而增强。相较于无微波组, 微波可显著增强 TMB 显色反应, 且效应随材料浓度增加而增强。在 Cal-27 和 HOK 细胞中, 25 ~ 200 μg/mL 组与 0 μg/mL 组的细胞存活率差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗实验中, 200 μg/mL+微波组细胞存活率下降最显著($P < 0.001$); 在 200 μg/mL 条件下, 微波+ZrMOF-Fc 组死细胞最多、ROS 信号最强。**结论** ZrMOF-Fc NPs 具备良好的生物安全性和高效的微波热-动力转换能力, 可显著杀伤 Cal-27 细胞。

关键词: 肿瘤; 口腔鳞状细胞癌; 金属有机框架; 微波热-动力治疗; 活性氧

中图分类号: R584.2

文献标志码: A

文章编号: 2095-5227(2026)05-0447-09

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.26012605

引用本文: 胡雅雯, 付长慧, 孟宪伟, 等. ZrMOF-Fc 纳米粒子介导的微波热-动力治疗对口腔鳞状细胞癌 Cal-27 细胞的杀伤作用 [J]. 解放军医学院学报, 2026, 47 (5): 447-455.

ZrMOF-Fc nanoparticles-mediated microwave thermal-dynamic therapy kills Cal-27 oral squamous cell carcinoma cells

HU Yawen^{1,2}, FU Changhui³, MENG Xianwei³, ZHANG Na², LIU Hongqi^{1,2}, YANG Yanmei², LI Pengli⁴, GU Bin²

¹Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China; ²Department of Stomatology, the First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³Laboratory of Controllable Preparation and Application of Nanomaterials, Key Laboratory of Cryogenics, Technical Institute of Physics and Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China; ⁴The Second Medical Center of Stomatological Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi Province, China

Corresponding author: Gu Bin. Email: gubin000@sina.com

Abstract: Background Microwave thermal-dynamic therapy is a promising alternative treatment for oral cancer, but currently, research on it is extremely limited. **Objective** To investigate the role of ferrocene-doped zirconium-based metal-organic framework nanoparticles (ZrMOF-Fc NPs) in enhancing microwave thermal-dynamic therapy and elucidate their cytotoxic effects on Cal-27 oral squamous cell carcinoma cells. **Methods** Dynamic light scattering (DLS), scanning electron microscopy (SEM),

收稿日期: 2026-01-26

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(62471492)

第一作者: 胡雅雯, 在读硕士。Email: huyawen901045@163.com

通信作者: 顾斌, 博士, 主任医师, 教授。Email: gubin000@sina.com

transmission electron microscopy (TEM), X-ray diffraction (XRD), Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), and energy-dispersive X-ray spectroscopy (EDS) elemental mapping were used for physicochemical characterization. A near-infrared thermal imaging system was used to monitor temperature changes of ZrMOF-Fc NPs at different concentrations (1, 3, 5 mg/mL) under microwave irradiation. The 3, 3', 5, 5'-tetramethylbenzidine (TMB) colorimetric assay was used to evaluate hydroxyl radical generation with or without microwave irradiation and under microwave irradiation at different concentrations of ZrMOF-Fc NPs (0, 5, 10, 15, 20 µg/mL). Cell Counting Kit-8 (CCK-8) and live/dead cell staining were used to assess the viability of Cal-27 and HOK cells treated with different concentrations of ZrMOF-Fc NPs (0, 25, 50, 100, 200 µg/mL). Cal-27 cells were divided into a control group, a microwave group, and a microwave+ZrMOF-Fc group (25, 50, 100, 200 µg/mL); CCK-8 was used to determine cell viability in each group. Live/dead cell staining was performed at 200 µg/mL for validation, and DCFH-DA fluorescence was used to measure intracellular reactive oxygen species (ROS) levels. **Results** ZrMOF-Fc NPs were quasi-spherical with an average diameter of (269.3 ± 0.5) nm. Under microwave irradiation, the solution temperature increased markedly and rose with increasing concentration. Compared with the non-microwave group, microwave irradiation significantly enhanced the TMB reaction, and the enhancement increased with higher material concentrations. In Cal-27 and HOK cells, there was no significant difference in viability between the 25 - 200 µg/mL groups and the 0 µg/mL group ($P > 0.05$). In the treatment experiment, the 200 µg/mL+microwave group showed the most pronounced decrease in viability ($P < 0.001$); at 200 µg/mL, the microwave+ZrMOF-Fc group exhibited the highest number of dead cells and the strongest ROS signal. **Conclusion** ZrMOF-Fc NPs show good biosafety and efficient microwave thermal-dynamic conversion capability, and can significantly kill Cal-27 cells.

Keywords: neoplasms; oral squamous cell carcinoma; metal-organic frameworks; microwave thermal-dynamic therapy; reactive oxygen species

Cited as: Hu YW, Fu CHH, Meng XW, et al. ZrMOF-Fc nanoparticles-mediated microwave thermal-dynamic therapy kills Cal-27 oral squamous cell carcinoma cells[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2026, 47(5): 447-455.

微波热-动力治疗(microwave thermal dynamic therapy, MTDT)是一种新兴的肿瘤治疗方法,该治法借助多功能微波敏化剂将微波热疗与微波动力治疗相结合,通过高温与活性氧爆发的协同效应实现对肿瘤细胞的高效杀伤^[1-2]。目前,MTDT已在乳腺癌、结直肠癌、肝癌等多种肿瘤模型的临床前实验中展现出良好的疗效^[3-5]。在众多敏化剂材料中,金属有机框架(metal-organic frameworks, MOFs)因其特殊的理化结构而备受关注。MOFs是一种由金属离子和有机配体桥联组成的配位聚合物,在微波(microwave, MW)辐射下,其丰富的微孔结构能有效限制离子运动并引发强烈的非弹性碰撞,从而导致局部温度迅速升高^[6-8]。为了进一步提高其动力治疗效果,许多学者尝试在MOFs结构中引入具有氧化还原活性的功能单元^[1,9-10]。二茂铁(ferrocene)可在肿瘤酸性微环境中释放 Fe^{2+} ,通过芬顿反应分解内源性过氧化氢(H_2O_2)产生高毒性的羟基自由基($\cdot\text{OH}$)^[11]。然而,现有含二茂铁MOF体系的研究多局限于光激发模式^[12],利用具有更深组织穿透力的微波作为激发源的研究尚属空白。本研究尝试将二茂铁掺杂至ZrMOF中,合成ZrMOF-Fc纳米粒子,探索其在微波辐照下的热-动力转化效应及对口腔鳞状细胞癌Cal-27细胞的杀伤作用,以期MTDT的临床转化及口腔癌的治疗提供一定的实验依据和理论支持。

1 材料与方法

1.1 细胞来源

人口腔鳞状细胞癌细胞Cal-27和人正常口腔角质形成细胞HOK购自中国科学院细胞库。

1.2 主要试剂及仪器

无水氯化锆(Sigma-Aldrich, 产品号221880); 2-氨基对苯二甲酸(Sigma-Aldrich, 产品号185361); 二茂铁(Sigma-Aldrich, 产品号F408); 聚乙烯吡咯烷酮(Sigma-Aldrich, 产品号81420); N, N-二甲基甲酰胺(Sigma-Aldrich, 产品号227056); 3,3',5,5'-四甲基联苯胺(Sigma-Aldrich, 产品号860336); 二甲基亚砜(Sigma-Aldrich, 产品号D2650); 30%过氧化氢(Aladdin, 产品号H112517); α -MEM培养基(Gibco, 产品号12571063); 胎牛血清(Gibco, 产品号16000044); 口腔角质形成细胞专用培养基(中乔新舟, 产品号PCM-H-213); 胰蛋白酶(Macgene, 产品号CC017); 细胞计数试剂盒8(MedChemExpress, 产品号HY-K0301); Calcein/PI细胞活性与细胞毒性检测试剂盒(Beyotime, 产品号C2015S); 活性氧检测试剂盒(Beyotime, 产品号S0033S); 透射电子显微镜(日本电子株式会社, 产品号JEM-2100); 动态光散射粒度仪(Malvern PAnalytical, 产品号Zetasizer Nano ZS); 酶标仪(Bio-Rad; 产品号168-1000); 倒置荧光显微镜(Thermo Fisher, 产品号

EVOS M5000);微波针灸治疗仪(今世技术有限公司,产品号WZY-1)。

1.3 细胞培养

Cal-27细胞采用DMEM高糖培养基培养,培养基中补充10%胎牛血清、100 U/mL青霉素和100 $\mu\text{g/mL}$ 链霉素。HOK细胞采用口腔角质形成细胞专用培养基培养。上述细胞均在37℃、5% CO₂、95%相对湿度条件下培养。当细胞密度达到80%~90%时,使用0.25%胰蛋白酶消化并进行传代。取对数生长期细胞用于后续实验。

1.4 ZrMOF-Fc NPs的制备和表征

采用溶剂热法合成ZrMOF-Fc NPs。具体步骤如下:称取186 mg无水氯化锆(ZrCl₄)、145 mg 2-氨基对苯二甲酸(H₂BDC-NH₂)、112 mg二茂铁(Fc)和435 mg聚乙烯吡咯烷酮(PVP),加入50 mL N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、6 mL乙酸和0.5 mL去离子水中,磁力搅拌使其充分溶解。将上述混合液转移至密闭反应釜中,于120℃条件下反应12 h。反应结束后自然冷却至室温,以10 000 转/min离心5 min收集产物,用无水乙醇洗涤3次,60℃真空干燥后保存备用。

1.5 红外成像仪监测ZrMOF-Fc NPs在MW辐照下的温度变化

将ZrMOF-Fc NPs分散于0.9%氯化钠溶液中,配制1、3、5 mg/mL的溶液,以0.9%氯化钠溶液作为空白对照;各组在相同微波(1.8 W, 450 MHz)条件下接受辐照5 min,并采用近红外热成像系统实时监测并记录温度变化。

1.6 TMB显色法检测ZrMOF-Fc NPs的·OH生成能力

以水(pH为中性条件)为分散介质,设置ZrMOF-Fc与ZrMOF-Fc+MW两组,以探究微波处理对催化作用的影响;同时设置0、5、10、15、20 $\mu\text{g/mL}$ 共5个浓度梯度组(均施以微波辐照),以探究材料浓度对催化作用的影响。微波条件为1.8 W、450 MHz、5 min。体系中H₂O₂终浓度为100 $\mu\text{mol/L}$ 。TMB储备液按10 mg TMB溶于1 mL DMSO配制,向反应体系中加入20 μL 后混匀,反应15 min后,采用紫外-可见分光光度计在500~750 nm范围进行全波段扫描,记录吸收光谱,以655 nm处的特征吸收峰评估·OH的生成情况。

1.7 CCK-8法和活/死细胞染色法检测与不同浓度ZrMOF-Fc NPs共培养的Cal-27细胞和HOK细胞的存活率

1.7.1 CCK-8实验

取对数生长期的Cal-27细胞和HOK细胞,以 5×10^3 个/孔的密度接种于96孔板中,24 h后弃去原培养液,加入等体积含不同浓度(0、25、50、100、200 $\mu\text{g/mL}$)ZrMOF-Fc NPs的完全培养基,每组设置4个复孔。继续培养24 h后,弃去培养液,加入90 μL 新鲜培养基和10 μL CCK-8溶液,避光孵育1 h,采用酶标仪测定450 nm处的吸光度(A)。细胞相对存活率按以下公式计算:细胞相对存活率=(实验组A值-空白对照组A值)/(对照组A值-空白对照组A值) $\times 100\%$ 。

1.7.2 活/死细胞染色 取对数生长期的Cal-27细胞和HOK细胞,以 5×10^4 个/孔的密度接种于12孔板中,24 h后弃去原培养液,加入等体积含不同浓度(0、25、50、100、200 $\mu\text{g/mL}$)ZrMOF-Fc NPs的完全培养基。继续培养24 h后,弃去培养液,用PBS洗涤1次,加入按说明书配制的活/死细胞染色工作液,避光孵育30 min,置于倒置荧光显微镜下观察并拍照记录。

1.8 CCK-8法和活/死细胞染色法检测不同处理组Cal-27细胞的存活情况

1.8.1 CCK-8实验 取对数生长期的Cal-27细胞,以 1×10^5 个/孔接种于6孔板中培养24 h。随后分为6组:对照组、MW组及MW+ZrMOF-Fc(25、50、100、200 $\mu\text{g/mL}$)组。MW+ZrMOF-Fc组加入含相应浓度ZrMOF-Fc NPs的完全培养基,孵育4 h以确保细胞充分内吞材料;对照组与MW组加入等体积的完全培养基。随后对各组细胞进行消化,用1 mL完全培养基重悬。微波相关组微波辐照操作如下:取12孔板,预先将其中一个孔底部挖空,以透明胶带覆盖底部开口,用无水乙醇去除胶带内表面残余胶质,将细胞悬液加入该孔内,探头从下方透过胶带对悬液进行辐照。微波参数设为1.8 W、450 MHz,辐照时间5 min。辐照后将细胞转移至96孔板继续培养24 h,后续检测步骤同1.7.1。

1.8.2 活/死细胞染色 取对数生长期的Cal-27细胞,以 1×10^5 个细胞/孔接种于6孔板中培养24 h。随后分为4组:对照组、MW组、ZrMOF-Fc组和ZrMOF-Fc+MW组,材料相关组加入含200 $\mu\text{g/mL}$ ZrMOF-Fc的完全培养基孵育4 h,对照组与MW组加入等体积的完全培养基。孵育结束后对各组细胞进行消化,用1 mL完全培养基重悬。微波相关组的微波辐照方法同1.8.1。之后将细胞转移至

12孔板继续培养24 h, 后续检测步骤同1.7.2。

1.9 DCFH-DA 荧光法检测 Cal-27 细胞内活性氧生成情况

取对数生长期的 Cal-27 细胞, 以 1×10^5 个/孔接种于 6 孔板中培养 24 h。随后分为 4 组: 对照组、MW 组、ZrMOF-Fc 组、ZrMOF-Fc+MW 组, 材料相关组加入含 200 $\mu\text{g/mL}$ ZrMOF-Fc 的完全培养基孵育 4 h, 各组均加入终浓度为 100 $\mu\text{mol/L}$ 的 H_2O_2 , 孵育 2 h 后对各组细胞进行消化, 用 1 mL 完全培养基重悬。微波相关组的微波辐照方法同 1.8.1。之后加入终浓度 10 $\mu\text{mol/L}$ 的 DCFH-DA 探针, 避光孵育 30 min 后用 PBS 洗去未进入细胞内的探针后, 置于倒置荧光显微镜下并拍照记录。

1.10 统计学分析

采用 GraphPad Prism 10 统计软件进行统计分析。各组细胞存活率符合正态分布, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间样本均数比较采用单因素方差分析, 组间样本均数比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ZrMOF-Fc NPs 的理化表征

DLS 结果显示, ZrMOF-Fc NPs 的平均水合粒径为 $(269.3 \pm 0.5) \text{ nm}$, 粒径分布较为均匀(图 1A)。SEM 和 TEM 结果均显示 ZrMOF-Fc NPs 呈表面光滑、形态均一的类球形形貌(图 1B)。XRD 结果显

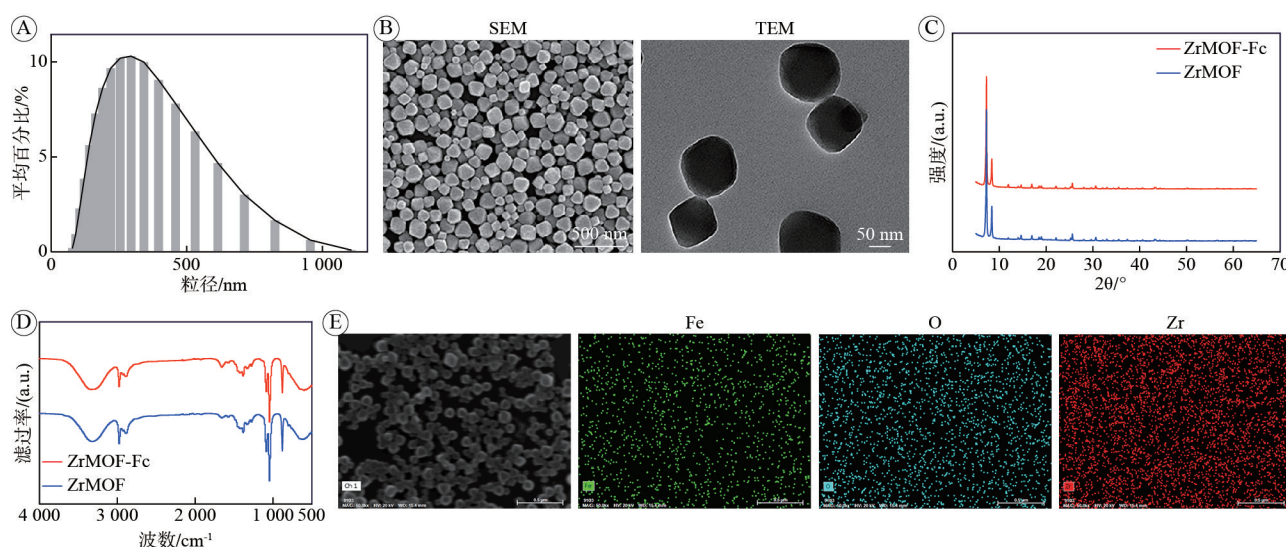
示, ZrMOF-Fc NPs 的特征衍射峰与 ZrMOF 一致, 且未出现铁氧化物的独立衍射峰, 表明 Fc 的引入未改变 ZrMOF 的晶体结构(图 1C)。FTIR 结果显示, ZrMOF-Fc NPs 与 ZrMOF 的特征官能团无显著差异, 证实 MOF 骨架的配位模式保持完整(图 1D)。EDS 元素面扫描结果显示 Fe 元素在 ZrMOF-Fc NPs 内均匀分布, 证实 Fc 成功掺入 ZrMOF 骨架内部(图 1E)。以上结果共同提示 ZrMOF-Fc NPs 成功合成。

2.2 ZrMOF-Fc NPs 的微波-热转换性能良好

红外成像仪结果显示: MW 辐照 5 min 后, 浓度为 1、3、5 mg/mL 的 ZrMOF-Fc 溶液温度分别升高了 16.7°C 、 18.7°C 、 21.2°C (终点温度分别约为 41.7°C 、 43.7°C 、 46.2°C), 相比之下, 生理盐水溶液温度仅升高了 14.3°C (终点温度约为 39.3°C)(图 2A、2B), 结果表明 ZrMOF-Fc NPs 具有良好的热转换能力, 且其升温效果随浓度增加而增强, 呈现出明显的浓度依赖性。

2.3 ZrMOF-Fc NPs 的微波-动力转化性能良好

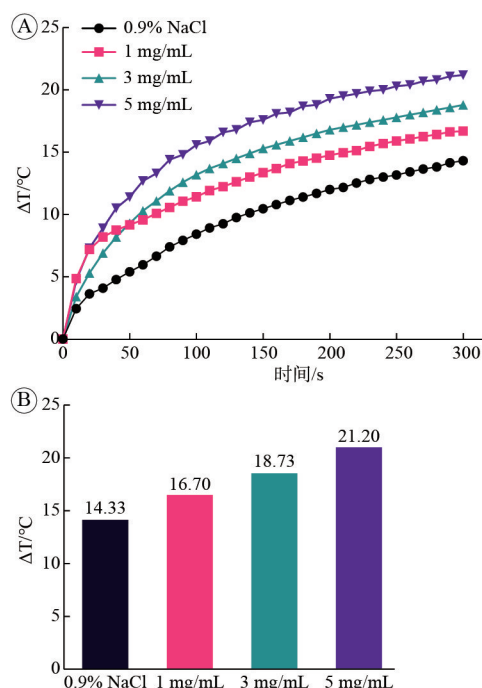
ZrMOF-Fc NPs 表现出类过氧化物酶活性, 能够高效催化 H_2O_2 分解生成 $\cdot\text{OH}$ 。通过观察 TMB 溶液在 655 nm 处的吸光度可以发现, 与无 MW 辐照条件相比, MW 辐照后 $\cdot\text{OH}$ 的生成显著增加(图 3A), 证实了 MW 对 ZrMOF-Fc NPs 催化活性的增强作用。此外, 在 MW 辐照条件下, 随着 ZrMOF-Fc NPs 浓度的升高, 655 nm 处的吸收峰强度明显增强(图 3B), 提示其催化效应随浓度增加而增强,



A: DLS 粒径分布; B: SEM 图像(放大倍数: 5.1×10^4 ; 比例尺: 500 nm)与 TEM 图像(放大倍数: 2×10^4 ; 比例尺: 50 nm); C: ZrMOF-Fc NPs 与 ZrMOF 的 XRD 图谱; D: ZrMOF-Fc NPs 与 ZrMOF 的 FTIR 光谱; E: ZrMOF-Fc NPs 的 SEM-EDS 元素面扫描(放大倍数: 5×10^4 ; 比例尺: 0.5 μm)

图 1 ZrMOF-Fc NPs 的表征

Fig. 1 Characterization of ZrMOF-Fc NPs



不同浓度 ZrMOF-Fc NPs 溶液在微波辐射下的升温曲线(A)与最终温差(B)。 ΔT 为微波辐照终点温度与初始温度(室温, 约 25°C)之差。

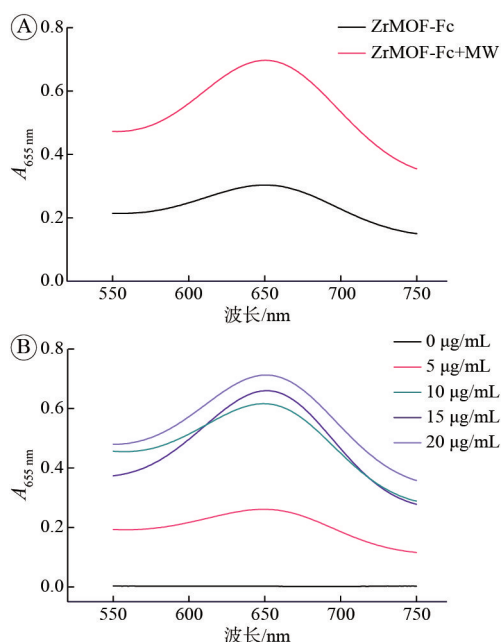
图 2 ZrMOF-Fc NPs 在微波辐照下的升温情况

Fig. 2 Temperature rise of ZrMOF-Fc NPs under microwave irradiation

表现出明显的浓度依赖性。

2.4 ZrMOF-Fc NPs 具备良好的生物安全性

采用人口腔鳞状细胞癌细胞 Cal-27 和人正常



A: ZrMOF-Fc NPs 溶液在 TMB 体系中有无微波时的紫外-吸收曲线; B: 不同浓度 ZrMOF-Fc NPs 溶液在 TMB 体系中的紫外-吸收曲线

图 3 ZrMOF-Fc NPs 的 $\cdot\text{OH}$ 生成情况

Fig. 3 $\cdot\text{OH}$ generation by ZrMOF-Fc NPs

口腔角质形成细胞 HOK 与不同浓度的 ZrMOF-Fc NPs 共培养以评估其细胞毒性。CCK-8 结果显示, 随着 ZrMOF-Fc NPs 浓度的升高, Cal-27 细胞和 HOK 细胞的存活率均无明显下降。在较高浓度 ($200 \mu\text{g/mL}$) 下, Cal-27 和 HOK 细胞的存活率分别为 $(88.87 \pm 7.67)\%$ 和 $(92.69 \pm 4.02)\%$ (图 4A)。活/死细胞染色结果显示, Cal-27 和 HOK 细胞在各浓度梯度组均以绿色荧光为主, 红色荧光信号极弱 (图 4B)。以上结果表明 ZrMOF-Fc NPs 具备良好的体外生物安全性。

2.5 ZrMOF-Fc NPs 联合微波辐射可高效杀伤 Cal-27 细胞

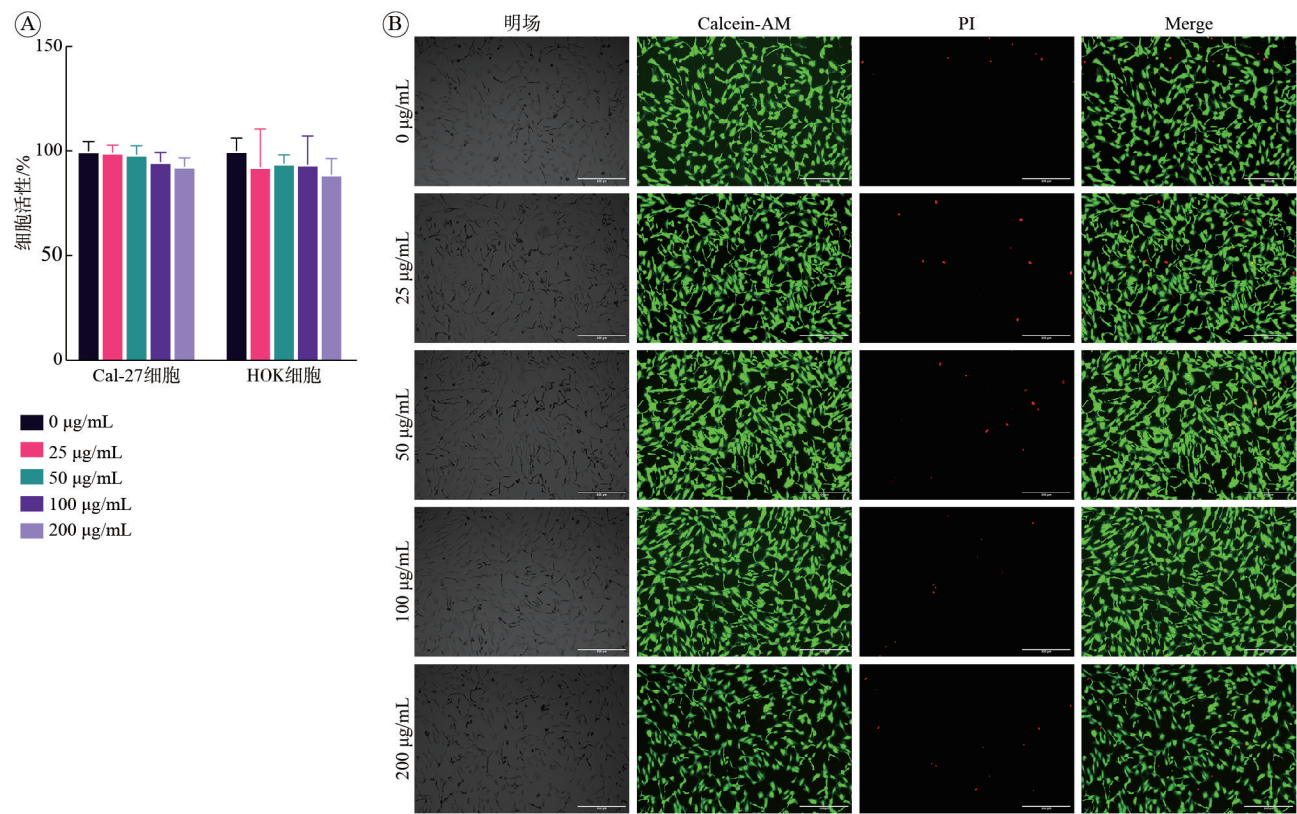
CCK-8 结果显示, 单纯 MW 组的细胞存活率为 $(57.18 \pm 4.94)\%$; 在相同 MW 功率条件下, 随着 ZrMOF-Fc NPs 浓度的增加, 细胞存活率呈现出明显的下降趋势。当 ZrMOF-Fc NPs 浓度为 $200 \mu\text{g/mL}$ 时, 细胞存活率仅为 $(24.41 \pm 1.62)\%$, 较单纯 MW 组显著降低 (图 5A)。基于上述结果, 选取 $200 \mu\text{g/mL}$ 的材料浓度用于后续细胞活/死染色实验。结果显示, ZrMOF-Fc + MW 处理组表现出最弱的绿色荧光信号和最强的红色荧光信号 (图 5B)。上述结果表明, ZrMOF-Fc NPs 联合微波处理在细胞水平上具备优异的治疗效果。

2.6 ZrMOF-Fc NPs 联合微波辐射可促进 Cal-27 细胞内 ROS 的生成

为了进一步探究 ZrMOF-Fc NPs 在细胞内产生 ROS 的能力, 采用 DCFH-DA 作为荧光探针进行检测。结果显示, 对照组几乎未观察到绿色荧光信号, 单纯 MW 组仅有微弱的绿色荧光。相比之下, 单纯 ZrMOF-Fc 组的绿色荧光显著增强, 表明 ZrMOF-Fc NPs 具备一定的内在催化活性。值得注意的是, ZrMOF-Fc + MW 组的荧光最为强烈, 表明 MW 可进一步增强 ZrMOF-Fc NPs 的类过氧化物酶活性 (图 6)。上述结果表明 ZrMOF-Fc NPs 在细胞内可有效诱导 ROS 产生, 表现出良好的动力治疗效果。

3 讨论

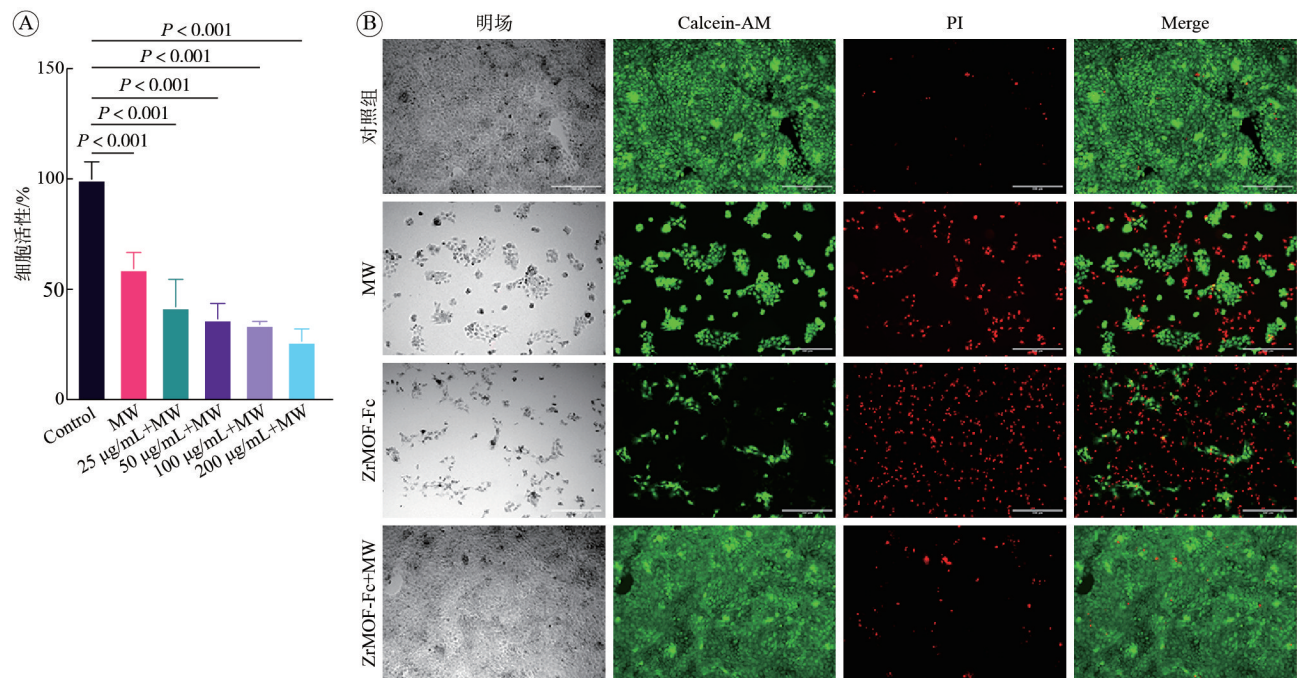
口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 是头颈部十分常见且死亡率较高的恶性肿瘤^[13-14]。目前以手术治疗为主、放化疗为辅的传统治疗方法虽然有一定疗效, 但创伤较大, 常给患者带来功能、外观和心理上的多重负担。研究显示接受下颌骨切除的患者即使是在最佳预后情况



A: Cal-27细胞、HOK细胞的CCK-8检测结果(Mean±SD, n=4); B: Cal-27细胞、HOK细胞的活/死细胞染色图像(比例尺: 300 µm)

图 4 不同浓度 ZrMOF-Fc NPs 作用下 Cal-27 细胞和 HOK 细胞的活性

Fig. 4 Cell viability of Cal-27 and HOK cells treated with ZrMOF-Fc NPs at different concentrations



不同处理下 Cal-27 细胞的 CCK-8 检测结果(A; Mean±SD, n=4)及染色图像(B; 比例尺: 300 µm)

图 5 不同处理下 Cal-27 细胞的活性

Fig. 5 Cal-27 cells viability under different treatments

下咀嚼效率也仅为健康人群的 60%^[15-16]; 至少有 12% 接受全舌切除的患者需长期依赖胃管进食^[17-18]。除此之外, 面容的改变也使部分患者出现身体意象障碍^[19-20]。在此背景下, 文献报道口腔癌

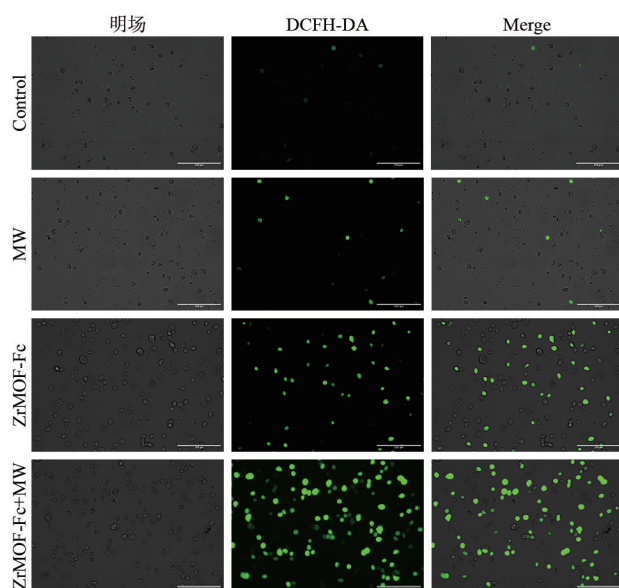


图6 不同处理下Cal-27细胞的ROS荧光染色图(比例尺: 300 μm)

Fig. 6 ROS fluorescence staining of Cal-27 cells under different treatments (scale bar: 300 μm)

患者的抑郁率在文献报道中最高可达65%，自杀死亡风险是普通人群的3倍，仅次于肺癌和胰腺癌^[21-23]。因此，为了提高患者生存质量，亟需开发一种新型的微创治疗手段。

依赖于多功能微波敏化剂的MTDT被视为一种很有前景的OSCC替代疗法。本研究将二茂铁(Fc)掺杂的锆基金属有机框架(ZrMOF)骨架中，合成了掺杂二茂铁的锆基金属有机框架纳米粒子(ZrMOF-Fc NPs)。

SEM和TEM结果显示ZrMOF-Fc NPs呈表面光滑、形态均一的类球形形貌，DLS测得其平均水合粒径为 (269.3 ± 0.5) nm，粒径分布均匀，表明所合成的纳米粒子具有良好的分散性，适合后续生物学实验的开展。本研究进一步通过XRD、FTIR和EDS能谱面扫描，对ZrMOF-Fc NPs的晶体结构和元素组成进行了系统表征。XRD结果显示ZrMOF-Fc NPs的特征衍射峰与文献报道的ZrMOF标准图谱一致，且未出现铁氧化物的独立衍射峰，表明Fc的引入未改变ZrMOF的晶体结构^[1]。FTIR结果显示掺杂前后特征官能团无显著差异，证实MOF骨架的配位模式保持完整；谱图中未观察到Fc的独立特征峰，可能是由于Fc以较低比例掺入骨架，其吸收信号被ZrMOF的强特征峰所掩盖。该结果与文献报道的类似掺杂ZrMOF体系基本一致。Fu等^[1]在Mn掺杂ZrMOF体系中、Feng等^[24]在Cu掺杂ZrMOF体系中均发现，低比例组分的引入不会导致FTIR谱图发生显著变化。

EDS元素面扫描明确检测到Fe元素且呈均匀分布，排除了表面吸附或局部聚集的可能性，证实Fc成功掺入ZrMOF骨架内部。

临床微波热疗常用的频率为433 MHz、915 MHz和2 450 MHz^[25]。微波频率越高，在生物组织中的穿透深度越浅。2 450 MHz时穿透深度约为1 cm，915 MHz时约为2 cm，而433 MHz频段可达4 cm左右^[25-26]。头颈部的完整临床靶区通常包括肿瘤本身和受累或高危的淋巴结区域，需较深的加热深度^[27]。荷兰Erasmus MC团队开发的HYPERcollar3D是目前比较具有代表性的专门针对头颈部深部热疗的相控阵系统，其模拟研究表明，12天线阵列在434 MHz时的治疗覆盖率和热点控制均优于更高频率，故434 MHz是目前头颈部热疗的首选频率^[28]。本研究中微波相关实验的微波频率选择450 MHz，该频率接近434 MHz，特性相近；同时450 MHz也是目前MTDT相关研究中较为常见的微波频率，便于数据的比较和保证实验的可重复性^[1-2,29]。

微波升温实验结果显示，ZrMOF-Fc NPs溶液在微波辐照下的温升显著高于生理盐水对照组，且随材料浓度增加而增强，呈现出明显的浓度依赖性，表明其升温效应主要来源于材料本身对微波能量的有效转化。生理盐水中存在大量 Na^+ 和 Cl^- 等自由离子，在微波场下，这些离子可进入ZrMOF-Fc NPs的微孔通道内，在纳米级受限空间中受交变电场驱动发生剧烈的非弹性碰撞，从而将微波能高效转化为热能^[1,6]。

TMB显色实验结果显示，ZrMOF-Fc NPs可催化 H_2O_2 分解生成 $\cdot\text{OH}$ ，且微波辐照可显著增强该效应。本研究以去离子水为分散介质，反应体系接近中性，而经典芬顿反应的最适pH通常为2~4，在中性条件下其催化效率会明显下降^[30]。然而，本研究中ZrMOF-Fc NPs在近中性条件下仍表现出一定的催化活性，这可能与MOF的微孔限域效应有关：孔道结构可促进 H_2O_2 等反应底物在Fe活性位点附近局部富集，提高底物与催化位点之间的接触概率，从而在一定程度上缓解中性环境对芬顿反应的不利影响^[31-32]。在微波辐照作用下， $\cdot\text{OH}$ 生成量进一步增加，提示微波可能对类芬顿反应具有促进作用。此结果与已有文献报道基本一致。Lee等^[33]报道，在微波辐照下， $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ 纳米晶介导的类芬顿反应速率常数由 0.232 min^{-1} 提高至 1.93 min^{-1} ，约提升8.3倍。Chen

等^[34]构建的铁基 MOF 体系在微波辐照下也表现出类似的芬顿催化增强效应。微波的促进作用可能来源于热效应和非热效应的协同作用,前者可加速 Fe^{3+} 向 Fe^{2+} 的还原,进而提升芬顿循环效率,后者则可能通过增强电荷迁移和电子传递进一步提升催化活性^[35]。

在体外验证 ZrMOF-Fc NPs 具有良好的微波热转化效应和动力学效应后,本研究进一步评估了其生物安全性。参考 MTDT 领域已有研究中 MOF 类敏化剂细胞毒性评估的常用浓度设置,本研究选取 0 ~ 200 $\mu\text{g/mL}$ 作为干预浓度范围^[3-5,36-37]。CCK-8 和活/死细胞染色结果显示, ZrMOF-Fc NPs 与 Cal-27 细胞和 HOK 细胞共培养 24 h 后,细胞存活率均未显著下降,提示 ZrMOF-Fc NPs 无明显细胞毒性,生物相容性良好。

在治疗实验中,单纯 MW 组的细胞存活率约为 57%,表明微波辐照本身即可对细胞产生一定的杀伤效应。在添加 ZrMOF-Fc NPs 后,细胞存活率随材料浓度的增加而进一步降低,当浓度为 200 $\mu\text{g/mL}$ 时,存活率仅为约 25%。基于此结果,选取 200 $\mu\text{g/mL}$ 浓度进行活/死细胞染色验证,结果显示 ZrMOF-Fc+MW 组死细胞最多,与 CCK-8 结果一致。以上结果表明, ZrMOF-Fc NPs 的引入可进一步显著增强微波对 Cal-27 细胞的杀伤效果。DCFH-DA 荧光实验为理解这种增强作用提供了线索:单纯 MW 组仅产生微弱的 ROS 信号,而 ZrMOF-Fc+MW 组的细胞内 ROS 水平最高,提示 ZrMOF-Fc NPs 在微波辐照下可有效促进细胞内 ROS 的生成,ROS 介导的氧化损伤可能是材料增强微波杀伤效果的重要机制。至于热效应,尽管前述微波升温实验已在材料层面证实 ZrMOF-Fc NPs 具有显著的微波热转化能力,但细胞治疗实验中所采用的材料浓度远低于升温实验,且实验过程中未进行同步温度监测,因此该浓度下材料对细胞微环境的实际升温效应及其热效应在细胞杀伤中的具体贡献尚不明确,有待后续研究进一步阐明。

综上所述,本研究合成的 ZrMOF-Fc NPs 联合微波辐照可显著增强对 Cal-27 细胞的杀伤作用。然而,目前相关结果仅停留在现象层面,其具体作用机制尚未得到充分阐明。这主要受限于以下两方面:其一,细胞治疗实验过程中未同步监测温度变化,因而无法准确评估微波辐照下细胞悬液的实际升温情况及热效应在细胞死亡中的贡献;

其二,本研究未设置同温度水浴加热对照组,且缺乏 XPS、ESR 等对材料掺杂结构及 ROS 生成过程的进一步表征,因此尚不能明确区分热效应与动力效应各自的作用及其协同关系。故 ZrMOF-Fc NPs 在微波辐照下杀伤肿瘤细胞的确切机制,仍有待后续研究深入探讨。此外,本研究未对正常细胞进行微波联合材料的治疗对照实验,MTDT 对正常细胞的影响有待进一步评估,然而,从体内应用角度推测,纳米材料可通过 EPR 效应被动靶向至肿瘤组织,使敏化剂在肿瘤区域的浓度远高于正常组织^[38];加之 ROS 半衰期极短、扩散范围有限,且正常组织中抗氧化系统可有效清除少量 ROS^[39]。基于此,预计该治疗策略对正常组织的损伤可能较为轻微。

作者贡献 胡雅雯:实验设计与实施,论文撰写,统计分析;付长慧、孟宪伟、杨燕美、顾斌:实验设计与指导,论文修订;张娜、刘泓琦、李朋礼:文献查阅,论文修订。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突。

数据共享声明 本论文相关数据可依据合理理由从作者处获取,Email: huyawen901045@163.com。

参考文献

- 1 Fu CH, Zhou HQ, Tan LF, et al. Microwave-activated Mn-doped zirconium metal-organic framework nanocubes for highly effective combination of microwave dynamic and thermal therapies against cancer [J]. ACS Nano, 2018, 12 (3): 2201-2210.
- 2 Xu XM, Wu Q, Tan LF, et al. Biomimetic metal-chalcogenide agents enable synergistic cancer therapy via microwave thermal-dynamic therapy and immune cell activation [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2023, 15 (36): 42182-42195.
- 3 Luo X, Sun HY, Lu SY, et al. Fe-doped Cu-based bimetallic metal-organic frameworks as nanoscale microwave sensitizers for enhancing microwave thermal and dynamic therapy for hepatocellular carcinoma [J]. Nanoscale, 2024, 16 (23): 11069-11080.
- 4 Wu Q, Yu YN, Yu XR, et al. Engineering liquid metal-based nanozyme for enhancing microwave dynamic therapy in breast cancer PDX model [J]. J Nanobiotechnol, 2023, 21 (1): 399.
- 5 Li SM, Chen ZZ, Tan LF, et al. MOF@COF nanocapsule for the enhanced microwave thermal-dynamic therapy and anti-angiogenesis of colorectal cancer [J]. Biomaterials, 2022, 283: 121472.
- 6 Ma ML, Bi YX, Tong ZY, et al. Recent progress of MOF-derived porous carbon materials for microwave absorption [J]. RSC Adv, 2021, 11 (27): 16572-16591.
- 7 Anwar J, Shafique U, Waheed-uz-Zaman, et al. Microwave chemistry: Effect of ions on dielectric heating in microwave ovens [J]. Arab J Chem, 2015, 8 (1): 100-104.
- 8 Zhang ZW, Cai ZH, Wang ZY, et al. A review on metal-

- organic framework-derived porous carbon-based novel microwave absorption materials [J]. *Nano Micro Lett*, 2021, 13 (1): 56.
- 9 Wang QZ, Zhu XW, Meng XW, et al. Lenvatinib delivery using a Gd/Fe bimetallic MOF: Enhancing antitumor immunity following microwave-based thermal therapy [J]. *Acta Biomater*, 2023, 172: 382-394.
- 10 Qin QY, Yang M, Shi Y, et al. Mn-doped Ti-based MOFs for magnetic resonance imaging-guided synergistic microwave thermal and microwave dynamic therapy of liver cancer [J]. *Bioact Mater*, 2023, 27: 72-81.
- 11 Dong JL, Ma K, Ding JD, et al. pH-responsive Mannose-modified ferrocene Metal-Organic frameworks with rare earth for Tumor-targeted synchronous Chemo/Chemodynamic therapy [J]. *Bioorg Med Chem*, 2022, 69: 116885.
- 12 Deng Z, Fang C, Ma X, et al. One stone two birds: Zr-fc metal-organic framework nanosheet for synergistic photothermal and chemodynamic cancer therapy [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12 (18): 20321-20330.
- 13 Zhang WQ, Chen SY, Bai ZY, et al. Photodynamic therapy for oral squamous cell carcinoma: current status, challenges, and prospects [J]. *Int J Nanomed*, 2024, 19: 10699-10710.
- 14 Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74 (3): 229-263.
- 15 Namaki S, Matsumoto M, Ohba H, et al. Masticatory efficiency before and after surgery in oral cancer patients: comparative study of glossectomy, marginal mandibulectomy and segmental mandibulectomy [J]. *J Oral Sci*, 2004, 46 (2): 113-117.
- 16 Ciocca L, Tarsitano A, Palma L, et al. Masticatory efficiency of mandibulectomy patients after oral prosthetic rehabilitation: preliminary results [J]. *J Oral Maxillofac Res*, 2025, 16 (3): e5.
- 17 Lin DT, Yarlagadda BB, Sethi RKV, et al. Long-term functional outcomes of total glossectomy with or without total laryngectomy [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 141 (9): 797.
- 18 Araki J, Mori K, Yasunaga Y, et al. Functional outcomes after subtotal/total glossectomy with microsurgical reconstruction: a multicenter prospective observational study in Japan [J]. *Ann Surg Oncol*, 2025, 32 (12): 9198-9213.
- 19 Macias D, Hand BN, Zenga J, et al. Association between observer-rated disfigurement and body image-related distress among head and neck cancer survivors [J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 148 (7): 688.
- 20 姚芡芡, 蒲树英, 白阳娟, 等. 头颈癌患者身体意象体验质性研究的系统评价 [J]. *中华护理杂志*, 2021, 56 (12): 1860-1867.
- 21 Wang GR, Wang HQ, Zhong NN, et al. Suicide among patients with oral cancer: A population-based study [J]. *Cancer Epidemiol*, 2024, 92: 102625.
- 22 Yuan LL, Pan BC, Wang WR, et al. Prevalence and predictors of anxiety and depressive symptoms among patients diagnosed with oral cancer in China: a cross-sectional study [J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20 (1): 394.
- 23 Hsiao BY, Chiang CJ, Yang YW, et al. Suicide mortality trends among cancer patients in Taiwan: suicide prevention efforts and cancer care improvements [J]. *Am J Epidemiol*, 2026, 195 (3): 807-815.
- 24 Feng YF, Chen Q, Jin C, et al. Microwave-activated Cu-doped zirconium metal-organic framework for a highly effective combination of microwave dynamic and thermal therapy [J]. *J Control Release*, 2023, 361: 102-114.
- 25 Kok HP, Cressman ENK, Ceelen W, et al. Heating technology for malignant tumors: a review [J]. *Int J Hyperther*, 2020, 37 (1): 711-741.
- 26 Ichinoseki-Sekine N, Naito H, Saga N, et al. Effects of microwave hyperthermia at two different frequencies (434 and 2450 mhz) on human muscle temperature [J]. *J Sports Sci Med*, 2008, 7 (1): 191-193.
- 27 Paulides MM, Verduijn GM, Van Holthe N. Status quo and directions in deep head and neck hyperthermia [J]. *Radiat Oncol*, 2016, 11 (1): 21.
- 28 Nakahara S, Ohguri T, Kakinouchi S, et al. Intensity-modulated radiotherapy with regional hyperthermia for high-risk localized prostate carcinoma [J]. *Cancers*, 2022, 14 (2): 400.
- 29 Li T, Wu Q, Wang W, et al. MOF-derived nano-popcorns synthesized by sonochemistry as efficient sensitizers for tumor microwave thermal therapy [J]. *Biomaterials*, 2020, 234: 119773.
- 30 Zhang MH, Dong H, Zhao L, et al. A review on Fenton process for organic wastewater treatment based on optimization perspective [J]. *Sci Total Environ*, 2019, 670: 110-121.
- 31 Meng Y, Liu YQ, Wang C, et al. Nanoconfinement steers nonradical pathway transition in single atom Fenton-like catalysis for improving oxidant utilization [J]. *Nat Commun*, 2024, 15: 5314.
- 32 Pignatello JJ, Oliveros E, MacKay A. Advanced oxidation processes for organic contaminant destruction based on the Fenton reaction and related chemistry [J]. *Crit Rev Environ Sci Technol*, 2006, 36 (1): 1-84.
- 33 Lee J, Weon S, Lee SSS, et al. Microwave-enhanced catalytic degradation of organic compounds with silica-coated iron oxide nanocrystals via Fenton-like reaction pathway [J]. *NPJ Clean Water*, 2025, 8: 25.
- 34 Chen LF, Zhao DM, Ren XL, et al. Shikonin-loaded hollow Fe-MOF nanoparticles for enhanced microwave thermal therapy [J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2023, 9 (9): 5405-5417.
- 35 Wang YJ, Zhao HY, Gao JX, et al. Rapid mineralization of azo-dye wastewater by microwave synergistic electro-Fenton oxidation process [J]. *J Phys Chem C*, 2012, 116 (13): 7457-7463.
- 36 Wang D, Wu Q, Guo W, et al. Engineering microwave-activatable nanoenergetic converters with energy cascade structures for on-demand microwave dynamic therapy [J]. *ACS Nano*, 2025, 19 (46): 40140-40158.
- 37 周弋文, 李若珍, 陈曾贞, 等. 高熵合金纳米颗粒增强微波热动力疗法用于杀伤口腔鳞癌 Cal-27 细胞的初步研究 [J]. *解放军医学院学报*, 2025, 46 (6): 590-596, 604.
- 38 Golombek SK, May JN, Theek B, et al. Tumor targeting via EPR: Strategies to enhance patient responses [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 130: 17-38.
- 39 Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH, et al. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants [J]. *Arch Toxicol*, 2024, 98 (5): 1323-1367.

(责任编辑:孟晓彤)