文章编号:1674-2869(2024)02-0137-11

# 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

郭远哲[1],毛思颖[1],罗晓刚[*1,2]

1. 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;
2. 湖北三峡实验室,湖北 宜昌 443007

**摘 要**:在纤维素微球(CM)上设计了沸石型咪唑骨架材料8/纤维素复合微球(ZIF-8@CM)作为5-氟尿嘧啶(5-FU)的载体并对5-FU进行控制释放。以CM、硝酸锌和2-甲基咪唑为原料,采用原位法制备了ZIF-8@CM。通过氢键、静电相互作用和π-π堆积作用将5-FU加载到ZIF-8@CM上。利用扫描电子显微术、能量色散X射线分析法、傅里叶变换红外光谱法、X射线衍射、X射线光电子能谱法和热重分析对样品进行表征,结果表明成功制备了ZIF-8@CM,并在ZIF-8@CM上成功加载了5-FU。ZIF-8@CM对5-FU的负载量可达74.10 mg·g$^{-1}$,远高于CM(2.84 mg·g$^{-1}$)。此外,ZIF-8@CM-5-FU可在pH=5.0的磷酸缓冲溶液(PBS)环境下持续释放5-FU 600 min,释放量达到63.4%,但在pH=7.4的PBS环境下仅释放37.6%。5-FU的释放遵循一级动力学和Fickian扩散机制。在细胞实验中已证实ZIF-8@CM具有良好的生物相容性和极低的细胞毒性,是5-FU安全释放的合适载体。本研究为设计一种5-FU的新型载体提供了思路。

**关键词**:纤维素微球;ZIF-8;5-氟尿嘧啶;控制释放

**中图分类号**:X703 **文献标识码**:A **DOI**:10.19843/j.cnki.CN42-1779/TQ.202303020

# ZIF-8/cellulose microspheres prepared in situ to control release of 5-fluorouracil

*GUO Yuanzhe*[1], *MAO Siying*[1], *LUO Xiaogang*[*1,2]

1. 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;
2. Hubei Three Gorges Laboratory, Yichang 443007, China

**Abstract**: Zeolitic imidazole framework 8/cellulose composite microsphere (ZIF-8@CM) was designed on the cellulose microsphere (CM) as the carrier of 5-fluorouracil (5-FU) to control the release of 5-FU. ZIF-8@CM was prepared by an in-situ method from CM, zinc nitrate and 2-methylimidazole. 5-FU was loaded on ZIF-8@CM by hydrogen bonding, electrostatic interaction and π-π stacking. The samples were characterized by scanning electron microscopy, energy-dispersion X-ray analysis, Fourier transform infrared spectroscopy, X-ray diffraction, X-ray photoelectron spectroscopy and thermogravimetric analysis. The results show that ZIF-8@CM is successfully prepared and 5-FU is loaded on ZIF-8@CM. The loading capacity of 5-FU can reach 74.10 mg·g$^{-1}$, much higher than that of CM (2.84 mg·g$^{-1}$). In addition, ZIF-8@CM-5-FU can release 63.4% of 5-FU over 600 min in phosphoric acid buffer solution (PBS) at pH=5.0, but only 37.6% in PBS at pH=7.4. The release of 5-FU follows first-order kinetics and Fickian diffusion mechanism. Cell experiments

**收稿日期**:2023-03-14

**基金项目**:国家自然科学基金(51773159)

**作者简介**:郭远哲,硕士研究生。Email:1056624216@qq.com

***通信作者**:罗晓刚,博士,教授。Email:xgluo0310@hotmail.com

**引文格式**: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.

prove that ZIF-8@CM have good biocompatibility and very low cytotoxicity, and ZIF-8@CM-5-FU is a suitable vector for safe release of 5-FU. This study provides an idea for designing a new type of 5-FU carrier.
**Keywords**: cellulose microspheres; ZIF-8; 5-fluorouracil; controlled release

结直肠癌是三大常见癌症之一,其死亡率仅次于肺癌。5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil,5-FU)是结直肠癌化疗中应用最广泛的抗肿瘤药物之一[1-2]。但与许多其他化疗药物一样,5-FU也存在一些缺点,其生物半衰期短、毒副作用会导致正常健康细胞死亡[3]、口服生物利用度低,限制了5-FU在癌症化疗中的有效性。在所有给药方式中,患者更喜欢口服而不是静脉注射治疗[4]。口服药物因其使用方便,已成为许多临床应用的首选药物[5]。因此,有必要在载体设计中开发有前景的5-FU药物载体,以达到更好的治疗效果和更小的副作用,并解决5-FU的高细胞毒性和生物利用度低的问题。

考虑到天然材料的优势,研究人员多年来一直在寻找一种无毒的、具有良好生物相容性的、生物可再生的天然材料来替代合成材料。天然高分子微球因其生物相容性、来源丰富、可生物降解等优点而受到人们的广泛关注[6]。在天然高分子材料中,纤维素微球(cellulose microsphere,CM)因其具有高孔隙率、粒径小、亲水性、生物相容性、多羟基、改性潜力大等优点而在生物医学材料领域被广泛研究应用[7-9]。药物可通过CM在胃肠道进行释放,并且CM可通过整个消化系统而不被消化[10]。改性后的功能化CM也曾被用作口服药物载体[11]。但天然CM的载药率较低,因此,有必要通过一些简单的反应来修饰CM,设计出一种具有更高载药量的功能化CM。

金属有机框架材料是金属与有机配体配位形成的有限二次结构单元[12-13]。在金属有机框架材料中,沸石型咪唑骨架材料8(zeolitic imidazole framework 8,ZIF-8)是一种很有前景的药物载体。ZIF-8具有生物相容性、无毒的金属有机框架材料,由锌离子和2-甲基咪唑酸盐组成。它结合了沸石和金属有机框架材料的理想特性,包括高孔隙率、优异的热稳定性和机械稳定性、对碱性水和有机溶剂的高耐受性,以及优异的化学稳定性[14-16]。结合5-FU的分子结构,CM可以通过氢键与5-FU结合在一起。与CM相比,ZIF-8与5-FU结合可以通过静电相互作用、范德华力、配位键、芳香环间π-π堆积作用等相互作用提高载药量[17]。ZIF-8在生理条件下是稳定的,但在低pH的肿瘤部位会分解[18],因此可通过pH值的变化改变ZIF-8的存在形式,进而对5-FU进行控制释放。

本研究采用原位法获得的ZIF-8/纤维素复合微球(ZIF-8@CM)作为新的载体对5-FU进行控制释放。通过扫描电子显微术(scanning electron microscopy, SEM)、能量色散X射线分析法(energy-dispersion X-ray analysis,EDX)、傅里叶变换红外光谱法(Fourier transform infrared spectroscopy, FTIR)、X射线衍射(X-ray diffraction, XRD)、X射线光电子能谱法(X-ray photoelectron spectroscopy, XPS)和热重法(thermogravimetry,TG)对ZIF-8@CM样品的理化性质进行了表征。它们在不同pH值的磷酸缓冲溶液(phosphoric acid buffer solution,PBS)中的体外释放性能以及对细胞的无毒性使ZIF-8@CM作为pH响应型5-FU的载体具有很大的潜力。本研究为设计一种5-FU的新型载体提供了思路。

## 1 实验部分

### 1.1 实验材料

棉短绒(α-纤维素的质量分数>95%,用于制备CM)来源于湖北化纤集团有限公司(湖北,襄阳),其黏均相对分子量($M_V$)为$12.5\times10^4$。2-甲基咪唑、六水合硝酸锌、甲醇(分析级,用于制备ZIF-8),氯化钠、氯化钾、磷酸二氢钾、十二水磷酸氢二钠(分析级,用于制备PBS)均购于国药化学试剂有限公司(中国,上海)。5-FU(质量分数>99%)购自Sigma Aldrich(美国)。

### 1.2 ZIF-8@CM的制备

采用溶胶-凝胶法制备了CM[19]。通过原位法制备ZIF-8@CM:在三颈烧瓶中将1.2 g六水合硝酸锌溶解于20 mL甲醇中,并向其中加入3 g CM(湿重)。然后在50 ℃下搅拌1 h,向充分分散的混合物中加入20 mL 2-甲基咪唑(2.64 g)的甲醇溶液。将混合物磁搅拌2 h,在室温下继续反应8 h,形成ZIF-8@CM复合材料。最后通过乙醇和去离子水对其清洗3次形成ZIF-8@CM。

### 1.3 ZIF-8@CM对5-FU的负载

配制质量浓度为100 mg·L$^{-1}$的5-FU溶液:称取0.025 0 mg 5-FU,溶解于少量去离子水中,并转移至250 mL的容量瓶中,定容至刻度线。通过吸附法将5-FU加载到ZIF-8@CM中:向250 mL 5-

FU溶液中加入2 g（湿重）ZIF-8@CM，在37 ℃，100 r·min$^{-1}$的条件下进行磁力搅拌，并对ZIF-8@CM中5-FU的负载形式进行研究。将5-FU加载到ZIF-8@CM后的材料命名为ZIF-8@CM-5-FU。磁力搅拌24 h后，用紫外分光光度计于265 nm下测定上清液的质量浓度，并根据式（1）计算载药量[20]：

$$Q_e = \frac{\rho_0 - \rho_e}{m} \times V \quad (1)$$

$Q_e$（mg·g$^{-1}$）、$\rho_0$（mg·L$^{-1}$）、$\rho_e$（mg·L$^{-1}$）、$V$（L）、$m$（干重，g）分别表示ZIF-8@CM的载药量、5-FU的初始质量浓度、5-FU的最终质量浓度、5-FU溶液的体积、ZIF-8@CM的质量。

### 1.4　测试和表征

微球样品在−60 ℃下真空冷冻干燥48 h后对其进行以下表征。利用SEM（JSM-5510LV，日本）对微球的形态和结构特性进行了研究。元素成分采用EDX（JSM-5510LV，日本）分析。采用FTIR（model 1600，Perkin-Elmer Co）和XPS（Kratos，U.K.）测定了样品的官能团和化学键结构。利用Co $K\alpha$辐射，在$2\theta$（5°~50°）下、293 K条件下，用XRD（D8-Advance，Bruker）确定了CM、ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU的晶体结构。采用美国TA仪器公司的高分辨率热重分析仪在氮气气氛下对30 mg样品进行TG分析（系统温度设置为室温至600 ℃，升温速率为10 ℃·min$^{-1}$）。

### 1.5　吸附实验

将CM（0.005~0.025 g，干重）和ZIF-8@CM（0.005~0.030 g，干重）分别加入含有50 mL 5-FU溶液（100 mg·L$^{-1}$）的锥形瓶中，在25 ℃下，以150 r·min$^{-1}$的转速振荡12 h，进行批量吸附实验，通过计算其吸附量和吸附率得到最佳剂量。

在等温吸附中：将相同质量的ZIF-8@CM（0.01 g，干重）分别加入至50 mL初始质量浓度为20、40、60、80、100和120 mg·L$^{-1}$的5-FU溶液中，并在25、35和45 ℃下以150 r·min$^{-1}$的转速振荡吸附12 h，并计算其吸附量。

在动力学研究中：取250 mL质量浓度为100 mg·L$^{-1}$的5-FU溶液，加入0.05 g（干重）ZIF-8@CM于25 ℃下以150 r·min$^{-1}$磁力搅拌。分别在0、5、10、15、20、25、30、40、50、60、80、100、120、150 min下取1.0 mL 5-FU溶液，用分光光度法测定其质量浓度，并计算其吸附量。

### 1.6　体外释放研究

在药物释放研究中，首先配制PBS，将7.92 g的氯化钠、0.203 6 g的氯化钾、0.242 3 g的磷酸二氢钾以及3.51 g的十二水磷酸氢二钠用800 mL去离子水溶解，并用盐酸（3 mol·L$^{-1}$）调节pH至7.4和5.0，最后定容至1 L。精确称量3 g（湿重）ZIF-8@CM-5-FU悬浮在透析袋中。透析袋分别转移到400 mL pH为5.0和pH为7.4的PBS中，在37 ℃，100 r·min$^{-1}$的条件下进行磁力搅拌透析。在指定时间提取相同体积（1.0 mL）的溶液，并加入相同体积的配制好的PBS溶液。在265 nm波长处用分光光度法测定溶液中5-FU的累计释放量。每个时间点连续取样3次，利用3次取样测定后的平均值对释放机理进行分析[21-23]。用式（2）计算ZIF-8@CM-5-FU中5-FU的累计释放率[24]：

$$\text{累计释放率} = \frac{\rho_i V + \rho_{i-1} V_t}{m} \times 100\% \quad (2)$$

$\rho_i$、$V_t$、$V$、$m$分别代表各时刻5-FU的质量浓度、样品体积（1.0 mL）、系统体积、5-FU的总质量。

基于5-FU释放数据，利用Korsmeyer-Peppas方程对ZIF-8@CM-5-FU上5-FU的释放动力学进行研究：

$$\frac{m_t}{m_\infty} = kt^n \quad (3)$$

式（3）中：$m_t$、$m_\infty$、$k$、$n$分别表示ZIF-8@CM-5-FU从起始时间到$t$时间的5-FU累计释放量、ZIF-8@CM-5-FU中5-FU的总释放量、速率常数和释放指数。释放指数$n$与药物的释放机制有关：当$n \leqslant 0.5$时，ZIF-8@CM-5-FU对5-FU的释放遵循Fickian扩散；当$0.5 < n \leqslant 0.8$时，ZIF-8@CM-5-FU对5-FU的释放由5-FU的扩散与外部的刺激共同作用引起；当$0.8 < n < 1$时，ZIF-8@CM-5-FU对5-FU的释放主要由外部的刺激引起。

### 1.7　细胞毒性测试

采用3-（4,5 -二甲基噻唑-2-基）-3,5-二苯基溴化四唑溴化物[3-（4,5-dimethylthiazol-2-yl）-3,5-diphenyltetrazolium bromide，MTT]检测ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU对A549细胞的毒性。在37 ℃，$CO_2$体积分数为6%条件下，利用细胞培养基（含有5 mL胎牛血清和45 mL细胞培养基）对A549细胞进行培养[25]。然后A549细胞以每孔$10^4$个细胞的密度在96孔板中接种24 h，将MTT溶液加入至200 μL的细胞培养基中，并在37 ℃条件下培养4 h。向培养液中加入不同质量浓度（0、50、100、150和200 μg·mL$^{-1}$）的ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU过夜，最后在570 nm波长处通过培养基读卡器测定细胞浓度。每种给药浓度接种到

3个孔中，MTT试验进行2次，结果取平均值。

## 2 结果与讨论

### 2.1 形态与结构表征

图1展示了CM、ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU的SEM图。所有样品均表现出良好的球形和立体三维结构，微球粒径在500~600 μm之间。CM、ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU均为微孔结构，这是因为在溶胶-凝胶过程中，纤维素溶液的凝胶化和再生引发了相分离导致孔隙的形成[26]。CM的多孔结构有利于化学反应和药物传递，CM内部连通的孔隙为ZIF-8的生长提供了良好的环境。

CM的孔壁均匀致密，内部孔隙结构光滑，不存在其他固体[图1(b)]。由于CM的CO—和ZIF-8的$Zn^{2+}$的螯合作用，ZIF-8晶体在CM孔壁上原位生长，均匀分散，形成ZIF-8@CM[图1(e)][27]。相较于光滑的CM孔隙，在图1(e)和图1(h)中，观察到ZIF-8@CM的孔隙表面出现了均匀的菱形颗粒。这些颗粒聚集在一起，在CM孔隙表面大量堆积，这表明ZIF-8晶体已经大量产生。

CM、ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU的EDX分析如图1(c,f,i)所示。图1(c)中只发现了碳和氧2种元素，它们的存在可以归结为纤维素。经过水热反应，将ZIF-8与CM复合在一起，在ZIF-8@CM样品的EDX中发现了2种新元素(氮和锌)。ZIF-8@CM复合微球锌元素含量较高(质量分数可达19.56%)，其锌与氮的原子个数比与ZIF-8相似。加载5-FU后，样品ZIF-8@CM-5-FU的EDX仍然含有碳、氧、氮和锌4种元素。同时，出现了1个新的元素(氟)，碳与氧元素原子个数比与ZIF-8@CM中的不同。与CM相比，图1(f,i)中的碳与氧元素含量仍然较高，这是因为三者都是以纤维素为基础的。结合SEM和EDX结果，可以得出ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU的载体材料均为纤维素，CM孔隙中的固体为ZIF-8，ZIF-8在CM上生长良好，并且5-FU在ZIF-8@CM上加载成功。

合成的CM、ZIF-8@CM、ZIF-8@CM-5-FU和ZIF-8的XRD图谱如图2所示。由于CM、ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU的主体材料均为纤维素，所以CM、ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU的总

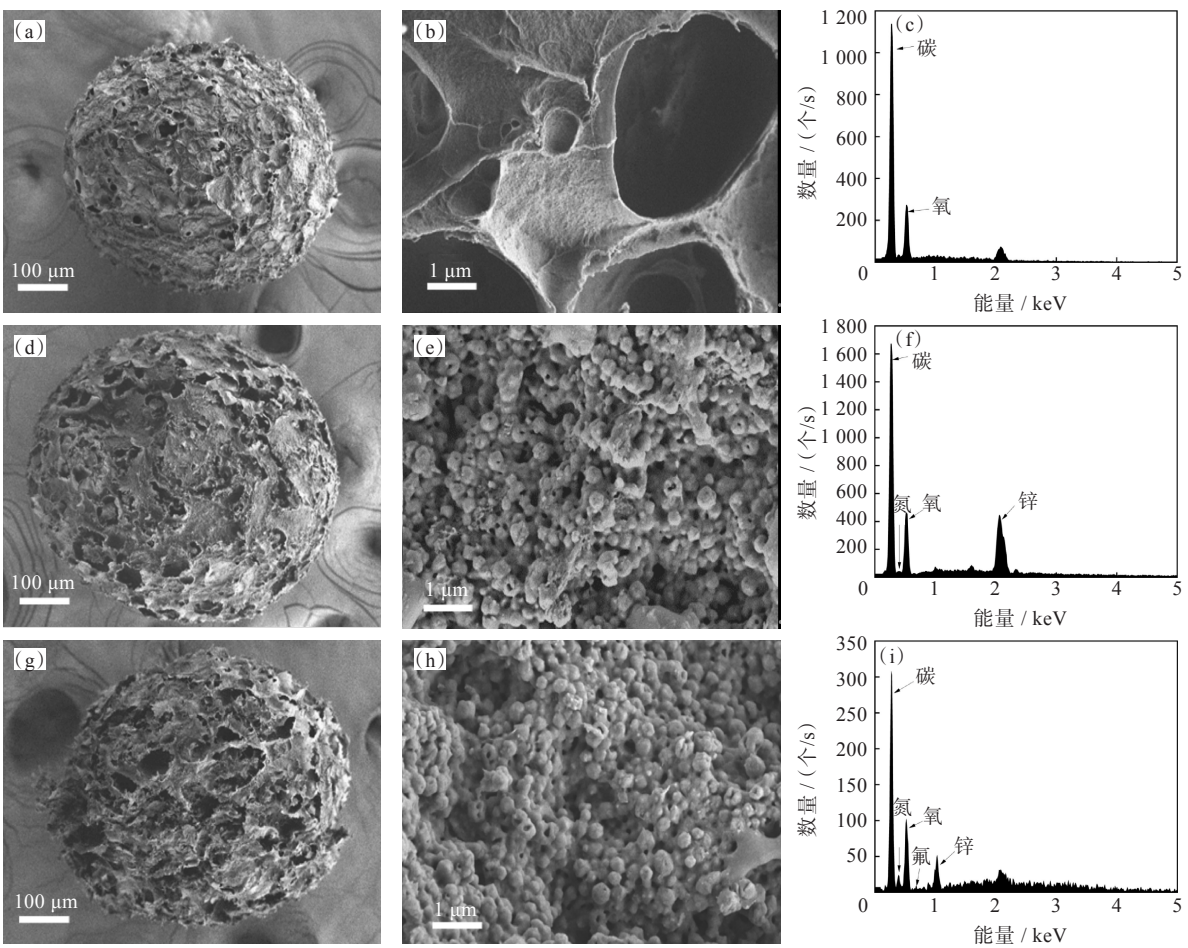


图1 CM(a, b, c)、ZIF-8@CM(d, e, f)和ZIF-8@CM-5-FU(g, h, i)的SEM图与EDX图谱

Fig. 1 SEM images and EDX spectra of CM (a, b, c), ZIF-8@CM (d, e, f) and ZIF-8@CM-5-FU (g, h, i)

体趋势一致。$2\theta$=12.03°、20.04°、21.44°的衍射峰分别对应Ⅱ型纤维素的(110)、(110)、(200)的晶面衍射(图2)[28]。与CM相比，图2中的ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU的峰数更多。其中$2\theta$=7.371°、10.402°、12.780°、14.760°、16.455°、18.005°、24.604°和26.767°的衍射峰分别对应于ZIF-8的(011)、(002)、(112)、(022)、(013)、(222)、(233)和(134)的晶面衍射，与ZIF-8的XRD图谱中的峰相对应。ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU的XRD图有典型的ZIF-8的衍射峰，结晶度高，衍射峰明显，与文献报道的纯ZIF-8一致[29]，证明ZIF-8成功负载到CM上。

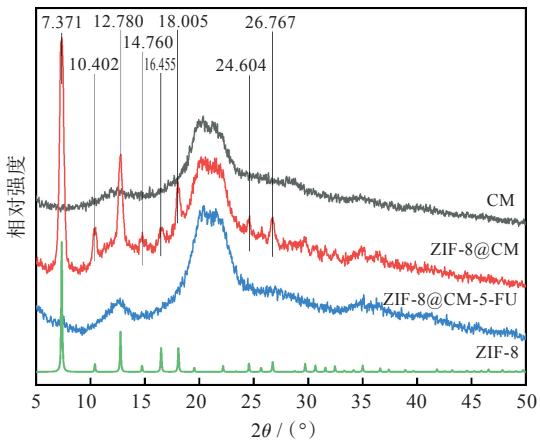


**图2　不同CMs的XRD谱图**

Fig. 2　XRD patterns of different CMs

此外，ZIF-8@CM-5-FU的XRD图谱与ZIF-8@CM的XRD图谱相似，说明即使5-FU被固定在多孔的ZIF-8@CM中，ZIF-8的晶体结构和物理化学性质也保持稳定。在$2\theta$<20°时，ZIF-8@CM的峰值强度降低是由于ZIF-8@CM-5-FU的晶孔中存在5-FU分子造成的。同时，图2中未观察到5-FU分子的衍射峰，说明ZIF-8@CM-5-FU中没有5-FU晶体。

为了进一步证明ZIF-8成功在ZIF-8@CM上的生成以及5-FU在ZIF-8@CM上的成功加载，对CM、ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU的FTIR光谱进行了研究，如图3所示。三者的主体都是纤维素，CM、ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU的FTIR光谱的整体趋势大致相同。在ZIF-8@CM的FTIR光谱中，3 200~3 550 $cm^{-1}$宽而强的波段表现为O—H与N—H的拉伸振动[30]。也正因为有N—H的存在，相较于图3中的CM，ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU在此处的峰位有些许偏移。2 886.18 $cm^{-1}$处的吸收峰可归因于脂肪族C—H链，1 644.33 $cm^{-1}$处的吸收峰为C—O的轴向变形，1 587.69 $cm^{-1}$处的吸收峰为C=N的拉伸振动，1 350~1 500 $cm^{-1}$为咪唑环的拉伸振动，1 431.74 $cm^{-1}$处的峰值为咪唑环的拉伸或弯曲振动。752.12 $cm^{-1}$和671.69 $cm^{-1}$处的吸收峰为咪唑环的面外弯曲振动，691~900 $cm^{-1}$处的吸收峰为—OH基团的面外弯曲振动。423.67 $cm^{-1}$处的吸收峰与Zn—N拉伸有关[31]。

在图3中可从ZIF-8@CM-5-FU上观察到5-FU的几个波段，在1 738.72、1 611.49、1 233.11 $cm^{-1}$的特征峰分别属于5-FU中的C=O、C=C和C—N基团的拉伸振动[32]。通过FTIR光谱进一步证实了5-FU已成功封装在ZIF-8@CM中。

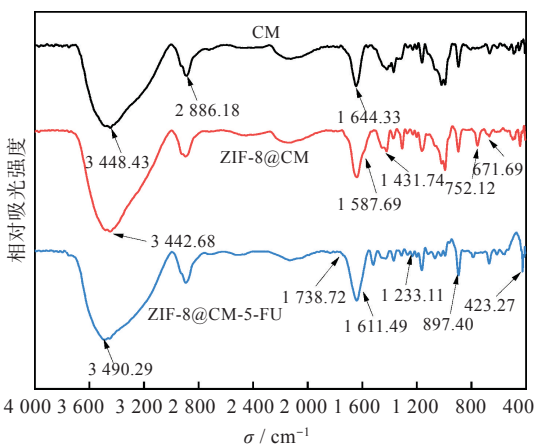


**图3　不同CMs的FTIR光谱**

Fig. 3　FTIR spectra of different CMs

图4(a)显示了CM、ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU的XPS全谱。CM中只有O 1s和C 1s两个峰，284.8 eV和286.3 eV的峰分别为C—C和C—O—C。ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU均出现了2个新峰(398 eV和1 021 eV)，分别对应于N 1s和Zn 2p[图4(d)][33]。ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU在398.2 eV时的N 1s谱峰为C—N键和C=N键[图4(c)]。与CM相比，恰巧只多了在ZIF-8@CM中ZIF-8所含有的2种元素(N和Zn)，证明了ZIF-8@CM的成功合成。由于所得的材料中只有5-FU中含有F元素，具有F的元素峰，图4(a)显示了ZIF-8@CM-5-FU在总光谱686 eV下有1个特别小的峰(F 1s)，与5-FU中的C—F相对应[图4(b)]，这也说明了5-FU在ZIF-8@CM上加载成功。

药物载体在使用前需要经过高温处理，因此需要分析CM和ZIF-8@CM的热稳定性[34]。CM、ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU的TG曲线见图5。三者在50~275 ℃的温度范围内有很长的稳定期，

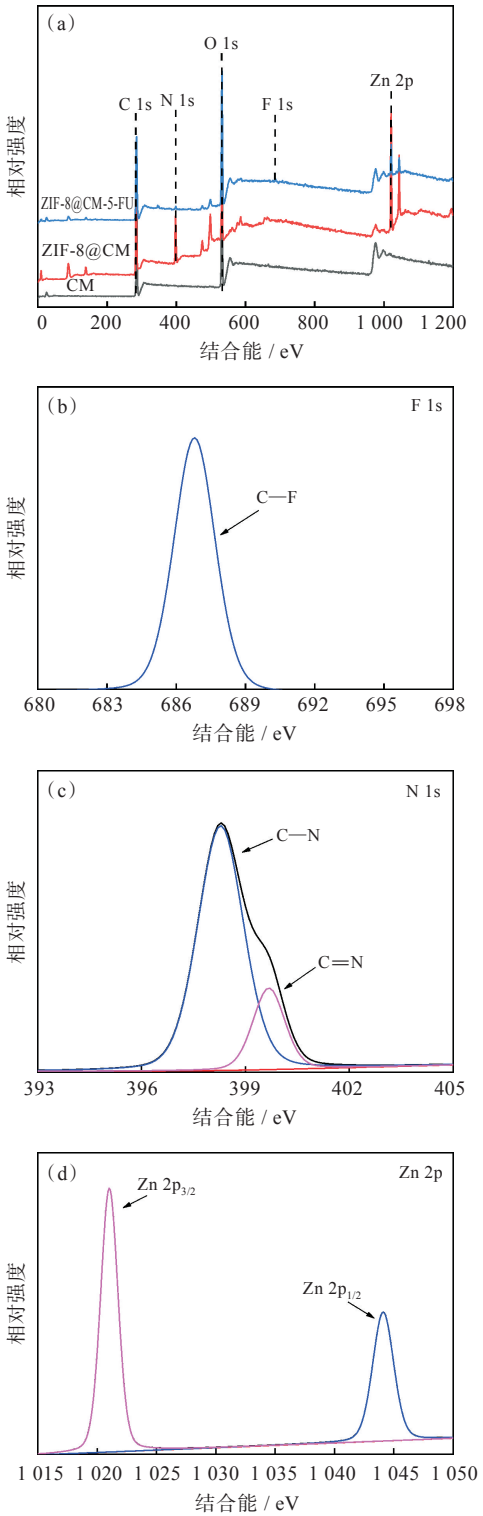


**图4** (a)CM、ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU的XPS图谱；ZIF-8@CM-5-FU的F 1s(b)，N 1s(c)，Zn 2p(d)XPS精细谱

Fig. 4 (a)XPS spectra of CM, ZIF-8@CM and ZIF-8@CM-5-FU; XPS fine spectra of F 1s(b), N 1s(c), Zn 2p(d) of ZIF-8@CM-5-FU

说明CM、ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU都具有较高的热稳定性。CM和ZIF-8@CM在315 ℃开始失重，说明CM和ZIF-8@CM在315 ℃下具有热稳定性。CM在低温范围内热分解失重较小，主要是因为自由水的蒸发[35]。而ZIF-8@CM-5-FU在275 ℃开始失重，可能是因为ZIF-8框架中的药物分子的烃链热解。当温度达到315 ℃时，三者均有明显的失重现象。所有样品的失重率均在70%以上。在300~375 ℃范围内，ZIF-8的质量损失显著，这可能与咪唑酸盐分子有机部分的降解有关。CM和ZIF-8@CM都损失了70%以上，但ZIF-8@CM的最终残留物比CM多，这可能是由于ZIF-8的无机部分热分解，直到氧化锌形成[36]。ZIF-8@CM的高热稳定性也证明了ZIF-8@CM适合作为5-FU的药物载体。

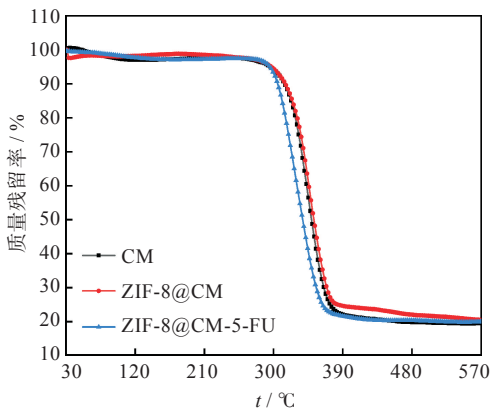


**图5** 不同CMs的TG曲线

Fig. 5 TG curves of different CMs

## 2.2 ZIF-8@CM对5-FU吸附等温线和动力学

表1为CM和ZIF-8@CM对5-FU溶液吸附效果的比较。CM对5-FU的吸附性能很弱，仅为2.84 mg·g$^{-1}$，因此有必要对其进行改性。ZIF-8@CM对5-FU的吸附性能明显优于CM。吸附量达到74.10 mg·g$^{-1}$。考虑到其良好的吸附能力和吸附效率，以0.002 5 g(干重)ZIF-8@CM和50 mL 5-FU(100 mg·L$^{-1}$)溶液为参比。

**表1** CM和ZIF-8@CM的载药量

Tab. 1 Adsorption capacity of the CM and ZIF-8@CM

| 样品 | $\rho_0$ / (mg·L$^{-1}$) | $\rho_e$ / (mg·L$^{-1}$) | $Q_e$ / (mg·g$^{-1}$) |
|---|---|---|---|
| CM | 100.00 | 98.51 | 2.84 |
| ZIF-8@CM | 100.00 | 60.96 | 74.10 |

5-FU在ZIF-8@CM上的吸附动力学如图6(a)所示。用下列方程对5-FU在ZIF-8@CM上的吸附进行分析：

$$Q_t = Q_e(e^{k_1 t - 1})/e^{k_1 t} \quad (4)$$

$$Q_t = Q_e^{\,2} k_2 t/(1 + Q_e k_2 t) \quad (5)$$

$k_1$和$k_2$分别代表非线性准一级动力学模型(min$^{-1}$)和非线性准二级动力学模型(g·mg$^{-1}$·min$^{-1}$)

的速率常数。图6(a)为准一阶和准二阶吸附动力学模型的拟合曲线。5-FU在ZIF-8@CM上的吸附速率在前30 min内较快，120 min后达到吸附平衡，平衡时最大吸附量$Q_m$为74.10 mg·g$^{-1}$。拟合的动力学参数列于表2中。准二阶模型的$R^2$高于其他模型，说明吸附行为主要受化学吸附的控制[37]。

5-FU在ZIF-8@CM上加载的吸附等温线如图6(b,c,d)所示。采用Langmuir和Freundlich等温模型研究了ZIF-8@CM在5-FU上的加载行为和机理[38]。Langmuir模型表明负载物只能在ZIF-8@CM表面进行单层负载。Freundlich模型表明负载物可以在ZIF-8@CM表面形成多层负载。Langmuir等温方程：

$$Q_e = Q_m K_L \rho_e / (1 + K_L \rho_e) \quad (6)$$

式(6)中：$K_L$(L·mg$^{-1}$)和$Q_m$(mg·g$^{-1}$)分别为Langmuir负载常数和载体的最大装载能力[20]。

Freundlich等温方程：

$$Q_e = K_F \rho_e^{1/n_F} \quad (7)$$

式(7)中：$n_F$和$K_F$(mg$^{-1}$)为Freundlich负载常数[20]。表3明确了Langmuir和Freundlich的参数和相关系数，从表3可知Langmuir等温模型的$R^2$更高，因而5-FU在ZIF-8@CM中的吸附为单层加载[39]。

### 2.3　体外释放研究

为了验证ZIF-8@CM是否适合作为5-FU的控释底物平台，在37 ℃条件下研究了不同pH下的累积释放曲线，图7为不同pH(pH=5.0，pH=7.4)下

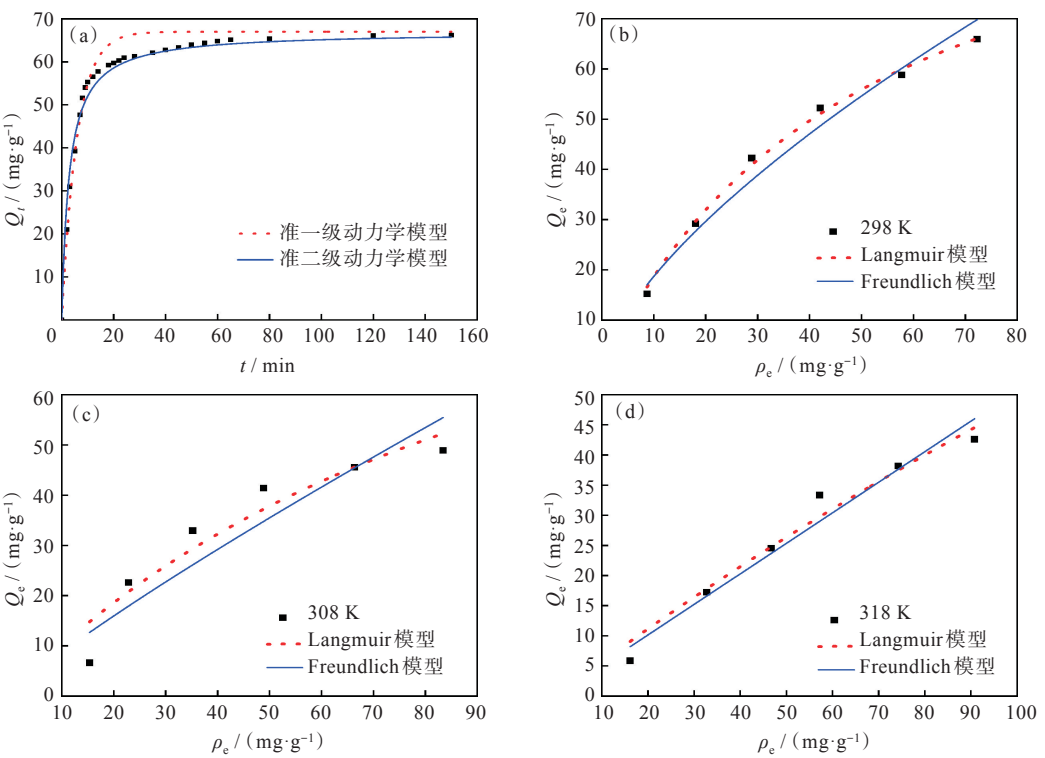


**图6　动态吸附曲线(a)和不同温度下的Langmuir和Freundlich模型(b,c,d)**

Fig. 6　Dynamic adsorption curves (a) and Langmuir and Freundlich models at different temperatures (b, c, d)

**表2　5-FU加载到ZIF-8@CM的动力学参数**

Tab. 2　Kinetic parameters for 5-FU loading on to ZIF-8@CM

| 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$^{-1}$) | $R^2$ |
| 0.170 7 | 67.000 1 | 0.960 1 | 0.005 2 | 67.000 1 | 0.981 9 |

**表3　不同温度下Langmuir和Freundlich模型的平衡参数**

Tab. 3　Equilibrium Parameters of Langmuir and Freundlich Models at different temperatures

| $T$ / K | Langmuir | | | Freundlich | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | $Q_{max}$ / (mg·g$^{-1}$) | $K_L$ / (L·mg$^{-1}$) | $R^2$ | $n_F$ | $K_F$ / mg$^{-1}$ | $R^2$ |
| 298 | 111.800 8 | 0.020 1 | 0.996 5 | 1.500 1 | 4.024 1 | 0.970 4 |
| 308 | 121.898 0 | 0.009 1 | 0.913 1 | 1.146 5 | 1.170 1 | 0.851 0 |
| 318 | 289.888 9 | 0.002 1 | 0.970 9 | 1.000 1 | 0.506 9 | 0.960 9 |

ZIF-8@CM-5-FU对5-FU的累积释放曲线。ZIF-8@CM-5-FU可以在不同pH值(pH=5.0,pH=7.4)的PBS中连续释放5-FU。ZIF-8在中性pH下是稳定的,在酸性pH下由于金属离子与配体的配位解离,其骨架在酸性pH下崩解,为药物在此酸性pH下的释放提供了机会[40]。图7中,ZIF-8@CM在pH=7.4时可以释放,累积释放量没有显著增加。健康细胞的pH值在7.4左右,在此pH范围内,药物释放的量更少,因此药物在ZIF-8的框架内保持完整,对健康细胞的影响最小。ZIF-8在酸性pH下解离,在该pH范围内药物释放应比生理pH下更明显。如图7所示,5-FU的累积释放量显著增加,且5-FU的释放速度比中性pH下的药物释放更快。在酸性PBS溶液(pH=5.0)中释放600 min后,ZIF-8@CM-5-FU释放63.4%的5-FU。而ZIF-8@CM-5-FU在中性PBS溶液(pH=7.4)中释放缓慢,600 min后仅释放37.6%的5-FU。结果表明,5-FU的释放受介质pH值的控制。其在酸性pH下易于释放,在中性pH下可保存在ZIF-8骨架中。ZIF-8@CM-5-FU的pH响应释放特性可减少药物在体内循环中的早期释放。由于肿瘤部位的酸性微环境,特异性释放药物有利于体内的肿瘤抑制。因此,ZIF-8@CM可作为治疗癌症的潜在5-FU载体,并可通过改变pH值控制5-FU的释放。表4总结了Korsmeyer-Peppas模型的计算参数,由于释放指数$n$小于0.5,5-FU的释放符合Fickian扩散。

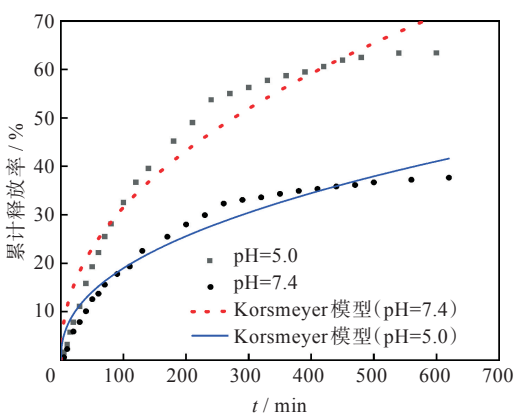


**图7 ZIF-8@CM在不同pH值下5-FU体外释放谱图**

Fig. 7 In-vitro 5-FU release profile from ZIF-8@CM at different pH values

**表4 Korsmeyer-Peppas拟合模型的平衡参数**

Tab. 4 Equilibrium parameters of Korsmeyer-Peppas fitting models

| pH | $k$ | $n$ | $R^2$ |
|---|---|---|---|
| 7.4 | 4.960 | 0.068 2 | 0.998 1 |
| 5.0 | 2.705 | 0.199 3 | 0.939 7 |

## 2.4 ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU的体外细胞毒性试验

药物载体的安全性能至关重要。考虑其安全性,有必要研究ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU的细胞毒性[41]。用MTT法检测ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU的细胞毒性。A549细胞暴露于不同质量浓度(0,50,100,150,200 μg·mL$^{-1}$)的ZIF-8@CM和ZIF-8@CM-5-FU中24 h,细胞存活率如图8所示。细胞可以在含有ZIF-8@CM的环境中良好增殖,表明ZIF-8@CM具有良好的生物相容性。制备的ZIF-8@CM-5-FU为悬浊液,且ZIF-8@CM对5-FU的负载量为74.1 mg/g,因此实际在溶液中的5-FU含量较低,所以细胞在ZIF-8@CM-5-FU环境下亦增殖良好,细胞存活率达85%以上,并无明显的细胞毒性。

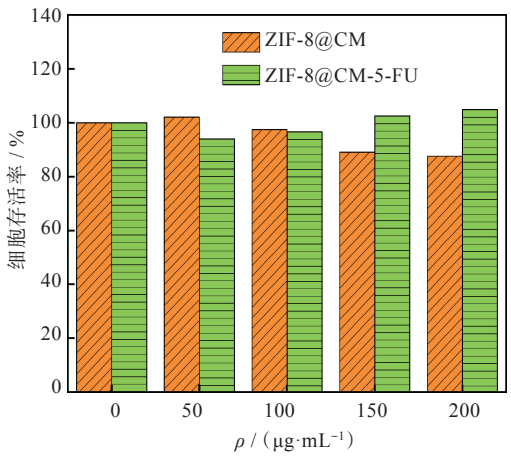


**图8 细胞毒性试验结果**

Fig. 8 Results of cytotoxicity test

## 2.5 材料设计及5-FU的加载与释放机理分析

材料设计及5-FU加载和释放机理如图9所示。首先,通过溶胶-凝胶法将初始纤维素转化为多孔微球,为药物载体的制备提供了原材料,多孔结构也为ZIF-8的生长提供了良好的环境。

ZIF-8在纤维素表面的生长可以用配位作用和静电作用两种机制解释[42-43]。溶液中的CM表面带负电荷,在CM中加入六水合硝酸锌的甲醇溶液时,$Zn^{2+}$与CM表面的—O—或—OH基团发生配位作用,被静电作用吸附在纤维素基体表面。$Zn^{2+}$经静电作用吸附在CM上,与2-甲基咪唑分子反应成核,在CM上成功生成ZIF-8晶体。纤维素表面出现了一些形核,表明ZIF-8晶体是在CM中生成的[44]。

ZIF-8@CM对5-FU的吸附机理主要包括3个方面:(1)从5-FU的结构式中可以看出,5-FU的结构中含有—NH,有助于与CM外表面的—OH基团相

互作用形成氢键，这也是CM对5-FU具有微弱吸附能力的原因；(2)ZIF-8@CM为阳离子材料，其表面带正电荷，而5-FU为阴离子类药物，其结构易失氢，因此ZIF-8@CM可通过静电相互作用对5-FU进行负载；(3)由于ZIF-8@CM的咪唑环与5-FU之间存在π-π堆积作用，ZIF-8@CM通过与5-FU之间π-π堆积作用对其完成负载。由于外部环境中pH的变化，在生理环境pH下，ZIF-8可保持结构稳定，在酸性条件下，ZIF-8晶体结构会被破坏，从而让5-FU从ZIF-8@CM-5-FU中释放出来[40]。

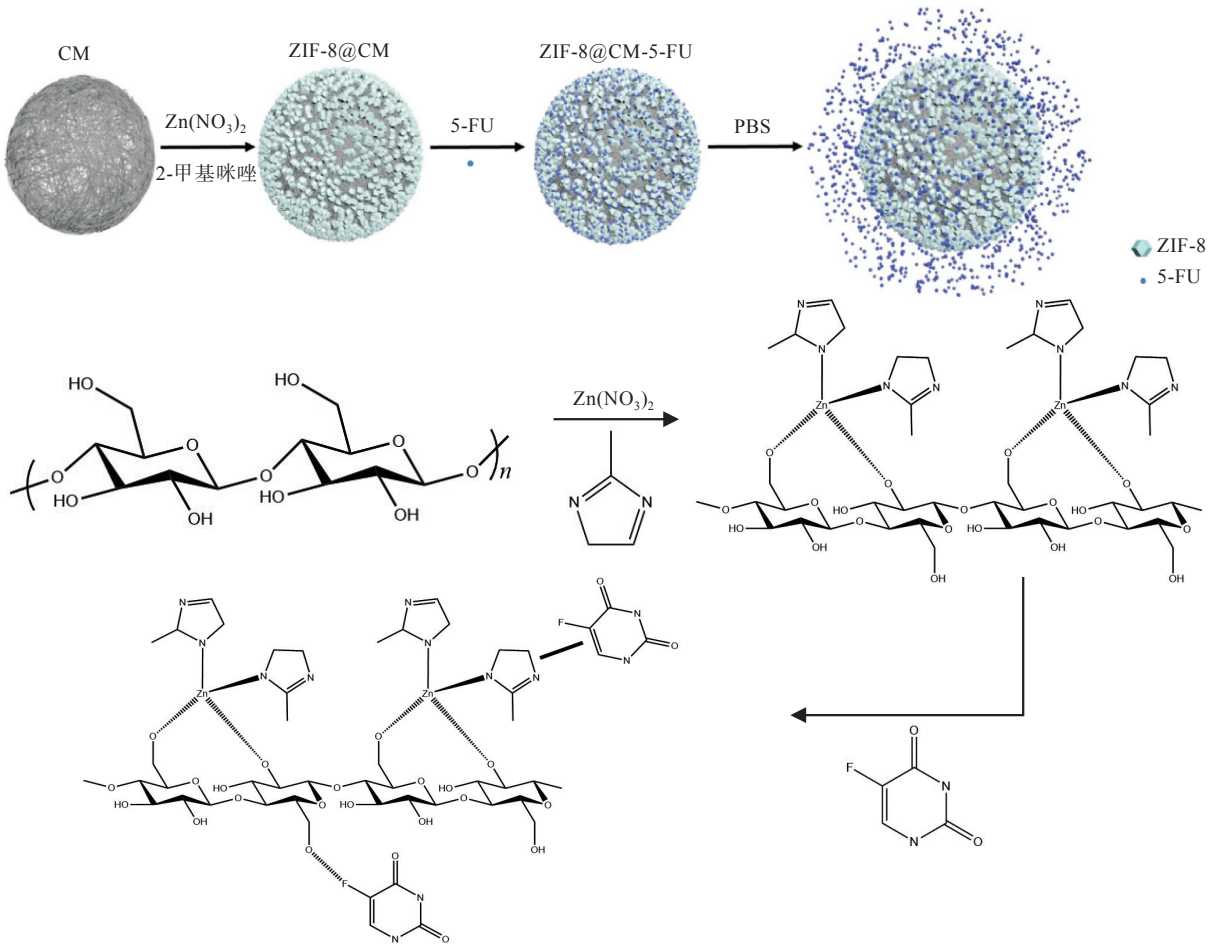


**图9　材料设计及5-FU的负载释放机理分析**

Fig. 9　Mechanism analysis of materials design and 5-FU load and release

## 3　结　论

本文提出了利用原位法将ZIF-8与CM结合得到ZIF-8@CM，并通过吸附将5-FU成功负载在ZIF-8@CM上的方法。研究表明，ZIF-8@CM-5-FU具有极好的生物相容性和较高的生理稳定性，是药物输送的理想载体。此外，通过SEM、EDX、FT-IR、XPS、XRD和TGA等测试对其进行了表征，在CM上成功原位生成了ZIF-8，并很好地保留了ZIF-8的良好特性，在ZIF-8@CM上也成功加载了5-FU。ZIF-8@CM对5-FU的负载量非常高，可达74.10 mg·g$^{-1}$，远高于CM（$Q_e$=2.84 mg·g$^{-1}$）。通过在不同pH条件下的PBS对5-FU进行的释放，研究了5-FU在ZIF-8@CM上的释放机制。5-FU可以在微酸性pH下从ZIF-8@CM-5-FU中持续释放，在微酸性pH（pH=5.0）的PBS中释放速度要比在生理pH（pH=7.4）的PBS中快得多。ZIF-8@CM-5-FU可在微酸性pH下的PBS中连续释放5-FU 600 min，释放量达到63.4%，而在生理pH下释放量仅为37.6%。5-FU的释放遵循Fickian扩散机制。这表明ZIF-8@CM可实现在一定程度上对5-FU的控制释放。在细胞毒性实验中已证实ZIF-8@CM具有良好的生物相容性和极低的细胞毒性，是5-FU安全释放的合适载体。通过将CM与金属有机框架相结合，为设计一种5-FU的新型载体提供了思路。

**参考文献**

[1] LONGLEY D B, HARKIN D P, JOHNSTON P G. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical

strategies [J]. Nature Reviews Cancer, 2003, 3(5): 330-338.

[2] SUN X X, LIU C, OMER A M, et al. pH-sensitive ZnO/carboxymethyl cellulose/chitosan bio-nanocomposite beads for colon-specific release of 5-fluorouracil [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2019, 128: 468-479.

[3] ENTEZAR-ALMAHDI E, MOHAMMADI-SAMANI S, TAYEBI L, et al. Recent advances in designing 5-fluorouracil delivery systems: a stepping stone in the safe treatment of colorectal cancer [J]. International Journal of Nanomedicine, 2020, 15: 5445-5458.

[4] LIU G, FRANSSEN E, FITCH M I, et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy [J]. Journal of Clinical Oncology, 1997, 15(1): 110-115.

[5] JIVRAJ M, MARTINI L G, THOMSON C M. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets [J]. Pharmaceutical Science & Technology Today, 2000, 3(2): 58-63.

[6] SHEIKHI A, HAYASHI J, EICHENBAUM J, et al. Recent advances in nanoengineering cellulose for cargo delivery [J]. Journal of Control Release, 2019, 294: 53-76.

[7] RAMESH BABU V, SAIRAM M, HOSAMANI K M, et al. Preparation of sodium alginate-methylcellulose blend microspheres for controlled release of nifedipine [J]. Carbohydrate Polymers, 2007, 69(2): 241-250.

[8] LUO X G, LIU L M, WANG L R, et al. Facile synthesis and low concentration tylosin adsorption performance of chitosan/cellulose nanocomposite microspheres [J]. Carbohydrate Polymers, 2019, 206: 633-640.

[9] LUO X G, LIU S L, ZHOU J P, et al. In situ synthesis of $Fe_3O_4$/cellulose microspheres with magnetic-induced protein delivery [J]. Journal of Materials Chemistry, 2009, 19(21): 3538-3545.

[10] KAMALY N, YAMEEN B, WU J, et al. Degradable controlled-release polymers and polymeric nanoparticles: mechanisms of controlling drug release [J]. Chemical Reviews, 2016, 116(4): 2602-2663.

[11] 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.

[12] LEE H, CHI W S, LEE M J, et al. Network-nanostructured ZIF-8 to enable percolation for enhanced gas transport [J]. Advanced Functional Materials, 2022, 32(47): 2207775.

[13] DORNELES de MELLO M, AHMAD M, LEE D T, et al. In situ tracking of nonthermal plasma etching of ZIF-8 films [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2022, 14(16): 19023-19030.

[14] WANG Q X, LEI Y T, CUI Y Y, et al. Thermal stability and kinetics of single $I_2$@ZIF-8 particles [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2022, 14(19): 22643-22649.

[15] LIAN H Q, BAO B, CHEN J F, at al. Controllable synthesis of ZIF-8 interlocked membranes for propylene/propane separation [J]. Separation and Purification Technology, 2022, 300: 121811.

[16] REN L P, YU Y, YANG Y, et al. Efficient removal of formaldehyde with ZIF-8 growth on $TIO_2$-coated activated carbon fiber felts prepared via atomic layer deposition [J]. Journal of Materials Science, 2020, 55(8): 3167-3180.

[17] WANG Y, YAN J H, WEN N C, et al. Metal-organic frameworks for stimuli-responsive drug delivery [J]. Biomaterials, 2020, 230: 119619.

[18] SIMAGINA A A, POLYNSKI M V, VINOGRADOV A V, et al. Towards rational design of metal-organic framework-based drug delivery systems [J]. Russian Chemical Reviews, 2018, 87(9): 831-858.

[19] CAI J, LIU Y T, ZHANG L N. Dilute solution properties of cellulose in LiOH/urea aqueous system [J]. Journal of Polymer Science: Part B: Polymer Physics, 2006, 44(21): 3093-3101.

[20] 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.

[21] EBRAHIMI R, SALAVATY M. Controlled drug delivery of ciprofloxacin from ultrasonic hydrogel [J]. e-Polymers, 2018, 18(2): 187-195.

[22] GHOSH S K, DAS A, BASU A, et al. Semi-interpenetrating hydrogels from carboxymethyl guar gum and gelatin for ciprofloxacin sustained release [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2018, 120: 1823-1833.

[23] SHARKAWY A, FERNANDES I P, BARREIRO M F, et al. Aroma-loaded microcapsules with antibacterial activity for eco-friendly textile application: synthesis, characterization, release, and green grafting [J]. Industrial & Engineering Chemistry Research, 2017, 56(19): 5516-5526.

[24] SILVA M, MARTINS I M, BARREIRO M F, et al. Functionalized textiles with PUU/limonene microcapsules: effect of finishing methods on

fragrance release [J]. The Journal of the Textile Institute, 2017, 108(3): 361-367.

[25] LI J, XIN M X, HUO Y H, et al. Synthesis of β-cyclodextrin-PEG-G molecules to delay tumor growth and application of β-cyclodextrin-PEG-G aggregates as drug carrier [J]. Carbohydrate Polymers, 2020, 229: 115478.

[26] ZHANG H, LUO X G, TANG H, et al. A novel candidate for wound dressing: transparent porous maghemite/cellulose nanocomposite membranes with controlled release of doxorubicin from a simple approach [J]. Materials Science and Engineering: C, 2017, 79: 84-92.

[27] JIAN M P, LIU B, ZHANG G S, et al. Adsorptive removal of arsenic from aqueous solution by zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) nanoparticles [J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2015, 465: 67-76.

[28] GROSS A F, SHERMAN E, VAJO J J. Aqueous room temperature synthesis of cobalt and zinc sodalite zeolitic imidizolate frameworks [J]. Dalton Transactions, 2012, 41(18): 5458-5460.

[29] JIA M M, ZHANG X F, FENG Y, et al. In-situ growing ZIF-8 on cellulose nanofibers to form gas separation membrane for $CO_2$ separation [J]. Journal of Membrane Science, 2020, 595: 117579.

[30] LIU B, JIAN M P, LIU R P, et al. Highly efficient removal of arsenic (Ⅲ) from aqueous solution by zeolitic imidazolate frameworks with different morphology [J]. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 2015, 481: 358-366.

[31] NABIPOUR H, SADR M H, BARDAJEE G R. Synthesis and characterization of nanoscale zeolitic imidazolate frameworks with ciprofloxacin and their applications as antimicrobial agents [J]. New Journal of Chemistry, 2017, 41(15): 7364-7370.

[32] JAVANBAKHT S, HEMMATI A, NAMAZI H, et al. Carboxymethylcellulose-coated 5-fluorouracil@MOF-5 nano-hybrid as a bio-nanocomposite carrier for the anticancer oral delivery [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 155: 876-882.

[33] YU L, CHEN H X, YUE J, et al. Metal-organic framework enhances aggregation-induced fluorescence of chlortetracycline and the application for detection [J]. Analytical Chemistry, 2019, 91(9): 5913-5921.

[34] GONG X Y, WANG Y X, CHEN L Y. Enhanced emulsifying properties of wood-based cellulose nanocrystals as Pickering emulsion stabilizer [J]. Carbohydrate Polymers, 2017, 169: 295-303.

[35] ZHAI X C, LIN D H, LI W W, et al. Improved characterization of nanofibers from bacterial cellulose and its potential application in fresh-cut apples [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 149: 178-186.

[36] COUDERT F X. Molecular mechanism of swing effect in zeolitic imidazolate framework ZIF-8: continuous deformation upon adsorption [J]. ChemPhysChem, 2017, 18(19): 2732-2738.

[37] 沈浩，黄茜，冯锐捷，等. Zr掺杂介孔硅对亚甲基蓝的选择性吸附性能[J]. 武汉工程大学学报，2023，45(1)：25-34.

[38] LUO X G, CAI Y X, LIU L M, et al. Cr(VI) adsorption performance and mechanism of an effective activated carbon prepared from bagasse with a one-step pyrolysis and $ZnCl_2$ activation method [J]. Cellulose, 2019, 26(8): 4921-4934.

[39] YANG C, WANG L R, YU Y Q, et al. Highly efficient removal of amoxicillin from water by Mg-Al layered double hydroxide/cellulose nanocomposite beads synthesized through in-situ coprecipitation method [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 149: 93-100.

[40] ADHIKARI C, DAS A, CHAKRABORTY A. Zeolitic imidazole framework (ZIF) nanospheres for easy encapsulation and controlled release of an anticancer drug doxorubicin under different external stimuli: a way toward smart drug delivery system [J]. Molecular Pharmaceutics, 2015, 12(9): 3158-3166.

[41] LI C, LIU X Y, ZHANG Y L, et al. Nanochaperones mediated delivery of insulin [J]. Nano Letters, 2020, 20(3): 1755-1765.

[42] AGGRAWAL S, CHAUHAN I, MOHANTY P. Immobilization of $Bi_2O_3$ nanoparticles on the cellulose fibers of paper matrices and investigation of its antibacterial activity against *E. coli* in visible light [J]. Materials Express, 2015, 5(5): 429-436.

[43] CHAUHAN I, MOHANTY P. Immobilization of titania nanoparticles on the surface of cellulose fibres by a facile single step hydrothermal method and study of their photocatalytic and antibacterial activities [J]. RSC Advances, 2014, 4(101): 57885-57890.

[44] SU Z P, ZHANG M Y, LU Z Q, et al. Functionalization of cellulose fiber by in situ growth of zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) nanocrystals for preparing a cellulose-based air filter with gas adsorption ability [J]. Cellulose, 2018, 25(3): 1997-2008.

本文编辑：苗　变