·新思路·新方法·新技术·
NEW IDEA, NEW METHOD AND NEW TECHNOLOGY



基于金属有机框架的 siRNA 递送系统研究进展

罗子江 #，赵一涵 #，丁娅 *

（中国药科大学药学院，江苏 南京 210009）

[摘要] 小干扰 RNA（siRNA）介导的 RNA 干扰（RNAi）技术已被广泛研究，但其临床应用仍面临挑战，包括药代动力学性质不佳、易发生酶降解、细胞摄取率低和非特异性基因沉默等问题。开发具有高沉默效率、良好生物相容性且易于功能化的 siRNA 递送载体，对于推动 siRNA 疗法的临床转化至关重要。综述了一种极具潜力的非病毒载体——金属有机框架（MOF）在 siRNA 递送方面的最新研究进展，旨在为高效 siRNA 递送平台的设计提供思路与参考。

[关键词] RNAi 技术；siRNA 递送；金属有机框架；肿瘤精准治疗；炎症疾病

[中图分类号] Q52 [文献标志码] A [文章编号] 1001-5094（2025）03-0198-10

DOI: 10.20053/j.issn1001-5094.20250006

Research Progress of siRNA Delivery Systems Based on Metal-organic Frameworks

LUO Zijiang, ZHAO Yihan, DING Ya

(School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

[Abstract] Small interfering RNA (siRNA)-mediated RNA interference (RNAi) technology has been extensively studied, but its clinical applications still face challenges, including poor pharmacokinetic properties, susceptibility to enzymatic degradation, low cell uptake rate, and non-specific gene silencing. Developing siRNA delivery vehicles with high silencing efficiency, good biocompatibility, and facile functionalization is crucial for advancing siRNA therapies toward clinical translation. This article reviews the latest research progress on metal-organic frameworks (MOFs) as highly promising non-viral carriers for siRNA delivery, aiming to provide insights and references for the design of efficient siRNA delivery platforms.

[Key words] RNAi technology; siRNA delivery; metal-organic framework; tumor precision therapy; inflammatory disease

1 RNA 干扰研究概况

随着基因组测序和生物信息学技术的飞速发展，2015 年精准医疗被提出，标志着医疗领域进入了一个新的时代[1-2]。通过对癌症患者基因组进行测序和分析，可以精准识别致病基因，实现个体化癌症治疗，从而最大限度地提高治疗效果，并降低毒副作用。在精准医疗领域，RNA 干扰（RNA interference，RNAi）技术已发展成为一种有效的细胞内基因敲低手段，在多种疾病的临床前研究或临床治疗中得到广泛应用，包括恶性肿瘤、乙型肝炎、肥胖及多发性神经病变等[3-6]。

1998 年的一项研究揭示了小干扰 RNA（short interfering RNA，siRNA）在降低靶基因表达水平方面的有效性。双链 RNA（double stranded RNA，dsRNA）或短发夹 RNA（short hairpin RNA，shRNA）被摄取入胞后，被核糖核酸内切酶（dicer enzyme，简称 Dicer）切割成长度为 21 至 25 个碱基对的 siRNA[7]。这些 siRNA 作为 RNAi 技术的效应

接受日期：2024-09-02
项目资助：国家自然科学基金（No. 32271453）；江苏高校省优势学科四期建设项目；江苏省科技计划专项资金项目（No. BE2023841）
* 通信作者：丁娅，教授；
研究方向：小核酸肿瘤标志物定向的靶标发现及其精准治疗；
E-mail：dingya@cpu.edu.cn
贡献等同

分子，在细胞质中与 Ago 蛋白等结合，形成 RNA 诱导沉默复合体（RNA-induced silencing complex，RISC）。在 ATP 的激活下，siRNA 发生解旋，反义链根据碱基互补配对原则，特异性地识别并切割靶基因 RNA，实现基因沉默[8]（见图 1）。通过化学修饰和特定序列设计，siRNA 疗法能够高效且特异地降解多种靶标 mRNA。这一过程依赖于 ATP 供能，通过自然的生物调节途径发挥降解作用，显著抑制特定基因的表达。因此，siRNA 疗法以其高度的特异性、高效性及安全性等优势而备受关注[9]，并有望广泛应用于多种疾病的治疗。2018 年，美国食品药品监督管理局（FDA）批准了首个 siRNA 药物 Onpattro™（patisiran），用于治疗转甲状腺素蛋白淀粉样变性的多发性神经病[10]。然而，由于 siRNA 带负电荷且相对分子质量较大（约 10 000），穿透细胞膜的能力受到严重限制。即使少量 siRNA 进入细胞质后，也难以从内涵体中逃逸并发挥作用。同时，在生理条件下，裸露的 siRNA 易被核酸酶降解，稳定性差且半衰期短（小于 15 min），难以在靶细胞中累积并发挥作用[11]。因此，siRNA 药物需要通过载体来提高其稳定性和细胞内浓度。其中，病毒载体具有较高转染效率[12]，但工艺复杂且存在潜在的生物危险性，而非病毒载体通常制备工艺简单、安全可控，得到广泛的研究与发展[13]。

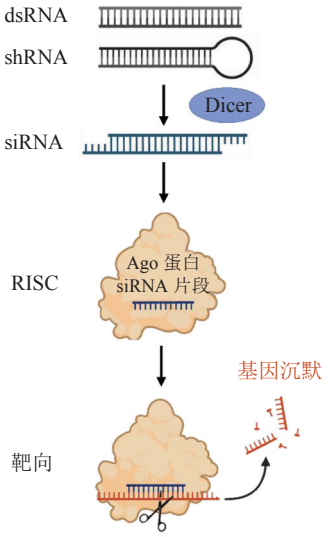


图 1 siRNA 的基因沉默作用示意图

Figure 1 Schematic diagram of the gene-silencing effect of siRNA

目前，常用的非病毒载体包括脂质体或脂质类似物、聚合物、无机纳米粒，以及功能性偶联物等[14]。目前上市的 4 种 siRNA 药物中，除 1 种以脂质体作为载体外，其余均采用 *N*-乙酰半乳糖胺载体，可以形成多糖-siRNA 单缀合物，实现向肝细胞的特异性递送。然而，无论是脂质体还是 *N*-乙酰半乳糖胺载体，在面对非肝细胞递送的需求方面仍缺乏优势。此外，由于非病毒载体仍存在靶向性差、不易降解、体内稳定性差，以及疾病治疗范围窄等缺点，无法同时克服 siRNA 体内递送所面临的多重挑战，限制了此类药物的临床转化[15]。因此，理想的 siRNA 载体应同时具备以下特征：1）在体循环中保持 siRNA 的稳定性；2）能克服血液和细胞膜屏障，精准递送 siRNA 至靶细胞；3）快速从内涵体逃逸并实现高效基因沉默；4）具有良好的生物安全性[16-17]。

2 基于金属有机框架的 siRNA 递送系统的构建策略

金属有机框架（metal-organic framework，MOF）是由有机配体和金属离子（或纳米簇）配位自组装而成的具有高比表面积的多孔材料，例如沸石咪唑酯骨架结构（zeolitic imidazolate framework，ZIF）、MIL（materials of Institute Lavoisier）系列框架、UiO（University of Oslo）系列材料、多孔配位网络（porous coordination network，PCN）等[18]。迄今，锌、铜、铁、铬、铝、锆等多种金属离子均可作为 MOF 的中心离子。具有可供配位的官能团（如芳香羧酸类和含氮杂环类等）的有机物常作为 MOF 的有机配体参与组装[19]。MOF 因其制备工艺简单、生物可降解以及生物相容性良好等优点，在药物递送方面应用广泛。

与其他非病毒纳米载体相比，MOF 在递送 siRNA 方面也表现出显著优势：1）MOF 结构可调性强，有助于装载符合 siRNA 尺寸和理化性质的颗粒，保护 siRNA 免受酶降解；2）高孔隙率和高比表面积赋予了 MOF 负载 siRNA 的潜力，且表面易于功能化，可促进核酸被细胞摄取；3）MOF 结构大多具有酸敏感性，在肿瘤微环境或溶酶体条件下实现 siRNA 的可控释放；4）基于 MOF 中含氮杂环

配体的质子海绵效应，可促进核酸从内涵体逃逸，提高转染效率；5）MOF 具备优异的生物相容性和可降解性，可实现体内用药的安全性 [20–22]。

本文总结了 MOF 在 siRNA 递送方面的最新研究进展，包括 MOF 与 siRNA 相互作用机制、MOF 对 siRNA 的包载方式，以及 MOF-siRNA 递送系统在除肿瘤外其他疾病治疗中的探索，旨在为高效 siRNA 递送平台的设计提供思路与参考。

2.1 金属有机框架与 siRNA 相互作用机制

脂质体、聚合物等非病毒载体递送 siRNA 时，通常通过静电相互作用来包封 siRNA[23–24]，稳定性受电荷影响，难以实现可控释放。MOF 除静电相互作用外，还可通过金属配位作用、主-客体相互作用、π-π 堆积等多种方式有效负载 siRNA 分子 [25]。

2.1.1 静电相互作用

由于 siRNA 带负电荷，阳离子聚合物或脂质通常通过静电吸附的方式来包封 siRNA[26–27]，从而显著提高转染效率。然而，基于静电吸附的高电荷纳米载体，容易在生理条件下与其他生物大分子形成电解质聚集体，或与血清或血浆蛋白发生非特异性相互作用 [28]，造成 RNA 泄漏。为获得稳定的递送载体，需要考虑影响复合颗粒的尺寸、分散度、稳定性，以及制备工艺参数，如 pH 值、反应浓度、载体-siRNA 比率等。MOF 具有较弱的正电性、尺寸适宜且分散均匀，同时具备生理稳定性和生物相容性，因此是 siRNA 递送的良好载体。其中，MOF 负载 siRNA 最常见的策略是通过超声等物理方式将 siRNA 包载入 MOF 多孔框架中 [29]。同时，该多孔框架对 siRNA 产生物理限制，稳定其结构的同时包封率显著增加。因此，相较于阳离子聚合物等载体，MOF 制备工艺简单，具有优异的稳定性、生物相容性和生物可降解性。

2.1.2 金属配位作用

仅依赖于静电作用的阳离子递送载体包封效率低且易导致细胞毒性，从而限制其临床应用。近年来，基于非静电相互作用的包封策略被广泛研究，如配位键作用和氢键作用。MOF 表面和内部的金属离子（Ca^{2+}、Zn^{2+}、Fe^{3+}）可与 RNA 磷酸基团发生配位作用，稳定其结构。例如，MIL 家族表面的 Fe^{3+} 可与低氧诱导因子（HIF）-2α siRNA 的磷酸基团通过氢键和多个配位键作用形成复合物，保护 HIF-2α siRNA 免受核酸酶的降解 [30]。此外，UiO 表面 Zr^{3+} 的空轨道也可以与 siRNA 骨架上的磷酸残基形成多个配位键，从而将 siRNA 成功结合至颗粒表面。MIL 和 UiO 家族在表现出较高的 siRNA 包封效率的同时，仍保持物理和化学稳定性，并在系统给药后表现出良好的生物安全性 [31]。

2.1.3 主-客体相互作用

主-客体相互作用通常发生在多孔 MOF 材料中，通过固体核磁共振（nuclear magnetic resonance，NMR）化学位移变化结果，可观察到 MOF 材料与 siRNA 客体分子之间的空间联系 [32]。当具有多重拓扑孔道结构的 MOF 与 siRNA 分子的尺寸精确匹配时，可实现更加稳定的负载 [33–34]。例如，Zr-MOF 的六角形介孔通道可通过主-客体相互作用容纳直径为 3 nm 的 siRNA 分子 [35]，通过分子模拟技术，在 Zr-MOF 孔模型中展示了 siRNA 分子能量最小化的最终构型，在热力学上进一步证明了 MOF 孔道对 siRNA 的稳定作用。

2.1.4 π-π 堆积

除了上述 3 种相互作用外，π-π 堆积也是 MOF 与 siRNA 的一种独特的相互作用机制。π-π 堆积是一种广泛存在于天然或合成材料中的非共价相互作用，特指涉及含有 π 键的芳香族基团的相互作用 [36]。根据芳香环排列的位置与相互作用方式不同，可将 π-π 堆积分为 3 类：边对面结构、偏移堆叠，以及面对面堆叠。其中前 2 种堆叠方式能量较低，具有结构稳定性，因此是 π-π 堆积的主要形式 [37]。根据不同的配体类型，可将 MOF 分为芳香羧酸类和含氮杂环类 [38]，由于 π-π 堆积在维持材料结构稳定性方面具有重要作用，因此芳香羧酸类 MOF 通常通过 π-π 堆积方式自组装并实现药物递送。另外，含氮杂环的卟啉类 MOF 也通过 π-π 堆积作用结合带负电荷的 siRNA，从而将 siRNA 包载于 MOF 中 [39]。金属配位作用、π-π 堆积方式和主-客体相互作用是 MOF 用于 siRNA 递送的独特方式，为显著提高 siRNA 的体内稳定性提供了新的作用模式。为了开发更多适用于递送 siRNA 的 MOF，未来的研究可集中于材料结构优化和制备工艺简化等方面，以提高 siRNA 递送的稳定性与高效性，达到精准靶向与可控释放的目的。

2.2 MOF 对 siRNA 的包载方法

众所周知，药物递送载体的理化特性，如组成、尺寸、电荷和形貌，在组织渗透和聚集方面起着关键作用[40]。一般情况下，小尺寸、刚性的载体具有较高的组织通透性，而大尺寸、柔性的载体则具有更好的组织蓄积和滞留能力。为解决上述不同特性之间的矛盾，同时增强组织渗透和蓄积能力，对 MOF 性能的控制不能仅局限于其尺寸、电荷和孔隙率的准确程度，还需要考虑其表面的生物亲和力和体内代谢行为的相关影响。因此，MOF 的可控合成和载药方法对于药物递送效率至关重要。目前，MOF 的可控合成和载药方法主要包括一锅法、两步法和生物矿化法。

2.2.1 一锅法 一锅法是一种简单、高效、快速的方法，被广泛应用于 MOF 合成和药物负载[41]。通过控制 MOF 的反应时间、反应体系浓度、温度及 pH 值，可以有效调控颗粒的成核大小和速率，从而调节颗粒的尺寸[42-43]。在综合考虑 MOF 尺寸、电荷、形貌及表面功能化对其性质的影响后，有研究通过简便、快速、合理的一锅法，在温和的条件下成功将 siRNA 药物包封在 2-甲基咪唑（MIM）和锌离子组成的 MOF 材料中，并包封在海藻酸钠（SA）纳米粒中，制得递送系统 SA@MOF-siRNA，用于小鼠结肠炎治疗（见图 2）[44]。该系统具有高包封率（＞ 80%）和渗透性，可以穿透肠道黏膜层，在肠道疾病治疗领域具备转化潜力。此外，活性物质作为配体直接参与 MOF 的合成，可以提高递送系统的治疗效果。例如，有学者以抗氧化剂单宁酸（tannic acid，TA）为配体，将金属离子、配体及核酸混合均匀后，通过一锅法成功将 siRNA 负载于金属 - 酚类 MOF 结构（TFSB）中[45]。

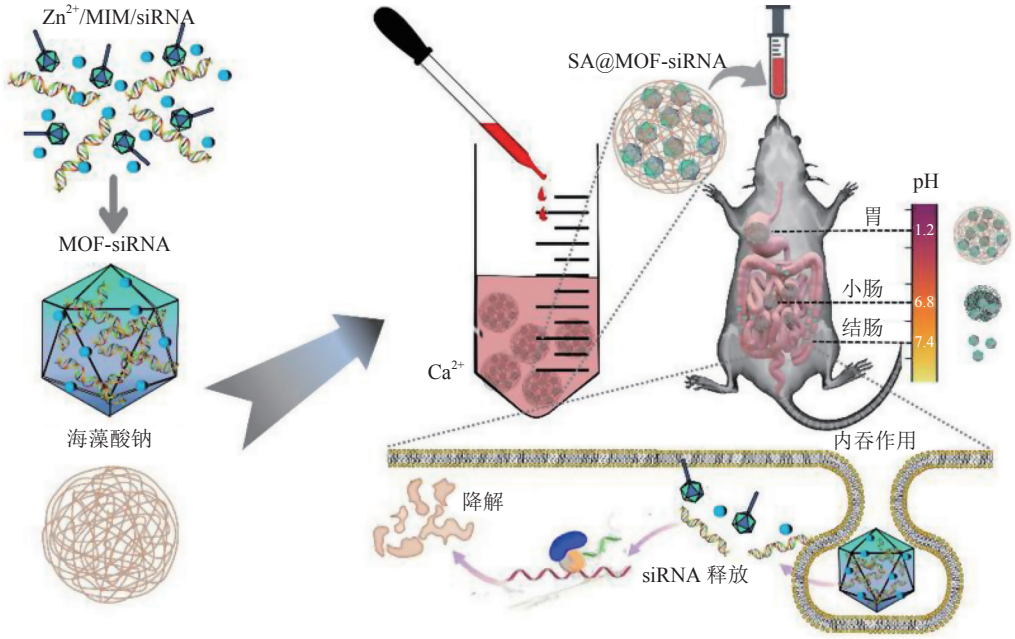


图 2 一锅法合成 SA@MOF-siRNA 及其对溃疡性结肠炎的治疗作用[44]

Figure 2 One-pot synthesis of SA@MOF-siRNA and its therapeutic effect on ulcerative colitis[44]

2.2.2 两步法 两步法是指先合成 MOF，再将 siRNA 装载其中，通常包括表面修饰和表面装载两种方式。表面修饰是指将药物直接修饰在颗粒表面从而实现负载[46]，而表面装载是指利用 MOF 的表面孔道装载药物。MIL、UiO 家族具有高孔隙率和可控的表面官能团，其大孔隙用于负载化疗药物，而表面的金属离子有利于通过配位键作用结合 siRNA。该负载方法简单快速，将游离 siRNA 与 MOF 在水溶液中简单混合，便可得到负载 siRNA 的颗粒[31]。此外，ZIF 家族还可通过 siRNA 与配体的预先孵育，然后逐渐加入含 Zn^{2+} 溶液，以实现两步法制备负载 siRNA 的 ZIF 纳米颗粒[47]。然而，基于表面金属配位键作用的两步装载方式使 siRNA 暴露在颗粒表面，在生理条件下存在着被核酸酶降解和被有机溶剂破坏的潜在风险。

2.2.3 生物矿化法 传统载药方式较难合成具有特定尺寸、形貌，以及均匀分散的 MOF-siRNA 复合颗粒，一般需要在有机溶剂中反应或者对 MOF 材料进行表面功能化，增加了合成的复杂度，同时具有潜在的安全隐患 [43]。生物矿化 [47] 是生物分子与无机离子相互作用，产生硬质生物材料的过程。基于这一自然生物矿化过程的机制，多功能的纳米载体已被开发并尝试用于各种疾病的治疗。生物矿化法合成的材料具有以下优势。1）生物相容性。在仿生矿化过程中，纳米材料通过模拟活体条件进行合成，从而避免了被人体免疫系统排斥。2）生理稳定性。仿生矿化技术的合成环境与生理环境非常相似，从而确保了生物矿化纳米颗粒的生理稳定性。3）生物降解性。生物矿化纳米材料的主要成分源自机体内存在的物质，在人体中易于代谢，并可被吸收与再利用。4）高效负载生物大分子。由于生物矿物与生物分子之间广泛的相互作用，矿化材料可以促进核酸负载至纳米粒中 [48-49]。

近年来，基于生物矿化机制开发的多功能纳米递送核酸平台被广泛应用。牛血清白蛋白（BSA）结构含有大量的侧链氨基酸，具有羧基、羟基以及巯基基团，容易与 MOF 中的金属离子发生螯合，从而形成包裹蛋白质的纳米颗粒 [50]。BSA 的生物矿化法合成简便、快速、成本低廉且易被肾脏代谢，在核酸药物负载、递送等方面具有潜力。例如，将 siRNA 原位封装于 pH 响应性的 ZIF-8 后，进一步用 BSA 生物矿化方法合成的二氧化锰涂层进行修饰 [51]，从而提高颗粒的负载率和主动靶向性，同时实现疾病治疗和磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）。虽然这种合成方法与两步法相比，可以更好地保护 siRNA 不被核酸酶降解，但其生物矿化的机制暂不清楚，如金属离子与生物分子的构象变化、结合位点等；此外，该方法制备的治疗系统在肿瘤微环境内的主动靶向效果仍有待提高。

3 基于金属有机框架的 siRNA 递送系统在疾病治疗中的研究

3.1 抗肿瘤治疗

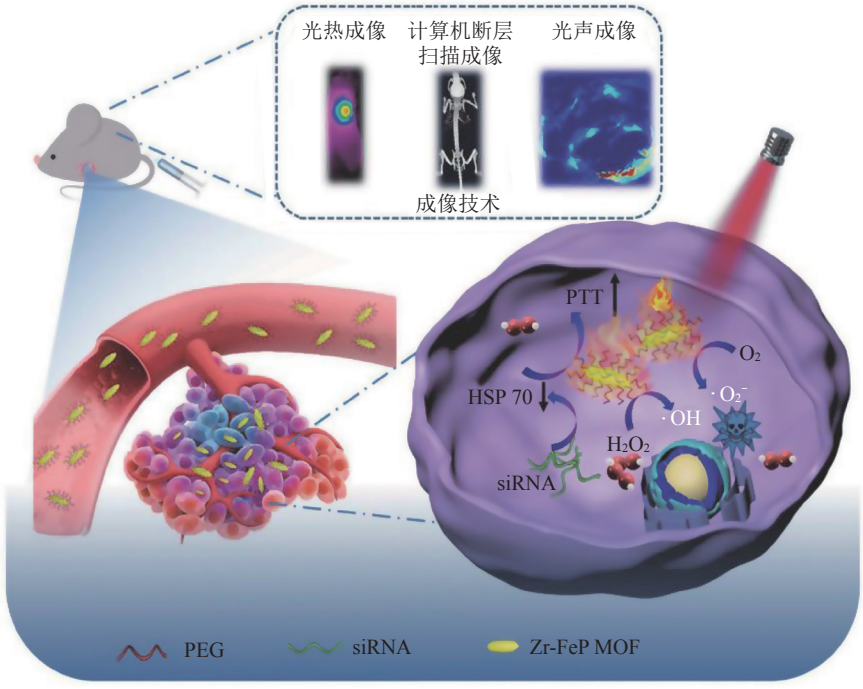
3.1.1 通过沉默癌基因实现精准抗癌 癌症易感基因如 *PLK1*、*Survivin*、*SNHG15* 等，在非小细胞肺癌、胃癌、黑色素瘤、乳腺癌、甲状腺癌等多种癌症中均过表达，但在正常分化成熟组织中低表达 [52]。通过 RNAi 疗法来精准靶向并沉默癌症易感基因，有望在癌症治疗领域带来突破性进展。研究人员通过 ZIF-8 纳米颗粒装载 *PLK1* siRNA，同时采用同型癌细胞膜包裹颗粒，进行异位荷瘤小鼠模型尾静脉给药。该递送系统被肿瘤细胞摄取后，在溶酶体酸性条件下发生解离，释放出 2-甲基咪唑，通过质子海绵效应破坏溶酶体膜，实现了 siRNA 逃逸，从而下调肿瘤中过表达的 *PLK1* 癌基因，抑制肿瘤生长。该仿生 MOF-siRNA 递送系统具有制备工艺简单、负载和靶向效率高等特点，为核酸递送提供了新平台 [53]。基于 ZIF-8 高效的核酸装载能力，有研究通过一锅法将 *Survivin* siRNA 装载到 ZIF-8 内部，同时表面覆盖血小板膜。体内实验结果显示，与未治疗组相比，递送系统组具有主动靶向性，在肿瘤治疗方面展现了卓越的效果 [29]。因此，MOF 作为一种高效的核酸递送载体，可靶向沉默癌症易感基因，实现精准治疗。同时，MOF 表面易包被细胞膜等内源性物质，赋予载体靶向性，可帮助其逃避免疫系统清除、延长体内循环时间并提高基因沉默效果。

3.1.2 降低化疗耐药性 由多种化疗药物引发的多药耐药性（multiple drug resistance，MDR），导致细胞内药物外排增加，药物水平降低，造成癌症复发和预后不良，死亡率增加 [54]。因此，亟需克服化疗耐药的新策略。顺铂是癌症治疗的广谱化疗药物之一，其引发耐药性的分子机制尚未被完全阐明，可能有以下几种机制：1）MDR 基因表达上调；2）肿瘤细胞转移和耐药信号通路异常激活；3）外排转运蛋白表达上调，导致癌细胞对顺铂摄取减少；4）癌基因突变等 [55]。

通过 RNAi 疗法可直接沉默 MDR 基因，解决顺铂的耐药问题。有研究通过 UiO 共递送顺铂和 MDR siRNA 至癌细胞中，沉默了 MDR 基因，从而克服癌细胞对顺铂的耐药性，增强了顺铂的疗效 [31]。此外，有研究发现肿瘤组织中 *OUM1*/*PTPRZ1* 信号通路异常，从而促进肿瘤细胞的增殖、迁移和耐药 [56]。

因此，研究者利用 MOF 的酸响应释放特性和表面结构易功能化的特点，通过 Mn-MOF 递送可干扰 *OUM1* 和 *PTPRZ1* 的 siRNA，来抑制 *OUM1*/*PTPRZ1* 通路，从而抑制肿瘤细胞增殖和迁移，降低其对顺铂的耐药性，增强化疗效果 [57]。同时，在肿瘤微酸性条件下，MOF 结构被破坏，响应性释放锰离子，从而诱导类芬顿反应，产生大量活性氧，实现化学动力学治疗。

3.1.3 多模式联合增强抗癌疗效 虽然 siRNA 可精准下调相关基因，但由于机体复杂的代偿平衡，siRNA 疗法在临床上的抑瘤效果仍未达到预期。为提高 siRNA 疗法的有效性，通常需要采用联合治疗方法。与单一治疗相比，联合治疗不仅可提高抗癌疗效，还可以一定程度地规避多药耐药现象，并抑制肿瘤的转移和复发 [58]。然而，多种治疗策略的联合会增加递送系统设计的复杂性、引发不良反应或面临其他未知的困难。因此，将多种治疗策略进行有机整合，兼具临床应用意义和挑战性。研究人员通过一锅法研制了一种可负载热休克蛋白 siRNA 的新型多功能锆-铁卟啉 MOF 诊疗平台（siRNA/Zr-FeP-MOF）。该平台具有光敏剂卟啉的结构，在近红外激光照射下，光敏剂卟啉催化内源性过氧化氢和氧气生成大量活性氧，从而破坏溶酶体膜，实现溶酶体逃逸；同时，siRNA 抑制热休克蛋白的表达，增强体系的光热治疗效果。该平台基于光敏剂的光动力治疗与基因治疗、光热治疗的协同作用，可显著抑制体内肿瘤生长 [39]。同时，其还具备一种三模态肿瘤成像能力，包括光学成像、计算机断层扫描成像和光声成像，可实现精准肿瘤诊断（见图 3）。



HSP 70：热休克蛋白 70；PTT：光热治疗；PEG：聚乙二醇

图 3 多模态诊疗平台 siRNA/Zr-FeP-MOF 的合成及其在光动力治疗/低温光热治疗联合疗法中的应用 [39]

Figure 3 Synthesis of multimodal theranostic platform siRNA/Zr-FeP-MOF and its application in combined photodynamic therapy/cryogenic photothermal therapy[39]

3.2 治疗炎症相关疾病

退行性骨关节炎（degenerative osteoarthritis，OA）是一种高发病率疾病，也是临床上最为常见的关节炎类型，可导致关节功能障碍和慢性残疾 [59]。然而，单一治疗药物疗效差、生物利用度低，且靶向性是目前尚未解决的问题。其中，乏氧与炎症紧

密相关[60]，OA 病变组织中的 HIF-2α 过表达导致软骨发生退化，病灶难以完全根除。研究人员设计了一种 pH 响应性 MOF，共递送抗炎药物姜黄素（CCM）和 HIF-2α siRNA，在 OA 酸性微环境中颗粒结构发生裂解，释放 CCM 和 HIF-2α siRNA，从而下调促炎细胞因子水平，沉默 HIF-2α 以缓解软骨退化，协同抑制炎症反应[30]。

类风湿性关节炎（rheumatoid arthritis，RA）是一种自身免疫性疾病，其发病机制是自身抗原与抗体结合形成免疫复合物，沉积于关节部位，诱导炎症并募集促炎 M1 型巨噬细胞，加剧炎症反应。目前，治疗 RA 的药物包括非甾体抗炎药、糖皮质激素、抗氧化剂 TA，以及抗风湿药（传统化学药物或细胞因子）[61]。然而，抗风湿药难以靶向递送至关节炎病灶处，疗效较差且具有潜在的全身毒性。TA 作为一种抗氧化剂，可对 RA 起到缓解作用，有研究首次将其作为 MOF 的配体，使颗粒自身具有抗氧化活性[45]。同时，该 MOF 装载的 siRNA 下调肿瘤坏死因子（TNF）-α，使巨噬细胞表型发生转化，从根源抑制病情。在胶原诱导的关节炎小鼠模型中，该治疗方法展现出良好的抗 RA 效果，且具备较高的生物相容性。

4 结语与展望

基因治疗作为一种生物医学手段，在癌症、病毒感染和免疫疾病等领域具有广阔的应用前景，其中 RNAi 疗法由于其对特定基因的精准下调而备受关注。尽管现已开发出多种 siRNA 递送载体，但脱靶效应、免疫原性，以及核酸装载效率低等问题，严重限制了这些载体的临床应用。与其他非病毒载体相比，MOF 具备高孔隙率、高比表面积，以及可控的结构骨架和可生物降解等特性，为解决上述问题提供了新的材料。本文总结了 MOF-siRNA 递送系统的构建策略和研究进展，为提升 siRNA 疗法的有效性和安全性提供了新的方法和思路。由于 MOF 材料在生物医药领域的应用刚刚起步，可供选择的性能优良的配体种类还比较匮乏，材料本身可能造成的免疫原性、长期毒性和体内代谢等方面的研究还不够充分，MOF-siRNA 递送系统临床转化的实现还需要较长的时间和过程。因此，进一步探索基于生物活性物质（如氨基酸、小分子药物）构建的 MOF，寻求提高药效和生物安全性的方法，深入探讨 MOF 材料作为药物载体的可行性和潜力，对推动 MOF-siRNA 药物的临床转化具有重要意义。

[参考文献]

[1] Zhang J, Chen B, Gan C, *et al*. A comprehensive review of small interfering RNAs (siRNAs): mechanism, therapeutic targets, and delivery strategies for cancer therapy[J]. *Int J Nanomedicine*, 2023, 18: 7605−7635.

[2] Yang X, Yang C, Zhang S, *et al*. Precision treatment in advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(2): 180−197.

[3] Fang J, Feng Y, Zhang Y, *et al*. Alkaline phosphatase-controllable and red light-activated RNA modification approach for precise tumor suppression[J]. *J Am Chem Soc*, 2022, 144(50): 23061−23072.

[4] Wang Z, Song L, Liu Q, *et al*. A tubular DNA nanodevice as a siRNA/chemo-drug co-delivery vehicle for combined cancer therapy[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60(5): 2594−2598.

[5] Huang Y, Zheng S, Guo Z, *et al*. Ionizable liposomal siRNA therapeutics enables potent and persistent treatment of Hepatitis B[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 38. DOI: 10.1038/s41392-021-00859-y.

[6] Shen H H, Yang C Y, Kung C W, *et al*. Raloxifene inhibits adipose tissue inflammation and adipogenesis through Wnt regulation in ovariectomized rats and 3T3-L1 cells[J]. *J Biomed Sci*, 2019, 26(1): 62. DOI: 10.1186/s12929-019-0556-3.

[7] 何淑芳 . 肝癌治疗 siRNA 脂质纳米载体的设计及其高效递送机制的研究 [D]. 上海 : 中国科学院大学 (中国科学院上海药物研究所), 2019.

[8] Weng Y, Xiao H, Zhang J, *et al*. RNAi therapeutic and its innovative biotechnological evolution[J]. *Biotechnol Adv*, 2019, 37(5): 801−825.

[9] Wang J, Chen G, Liu N, *et al*. Strategies for improving the safety and RNAi efficacy of noncovalent peptide/siRNA nanocomplexes[J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2022, 302: 102638. DOI: 10.1016/j.cis.2022.102638.

[10] Dong Y, Siegwart D J, Anderson D G. Strategies, design, and chemistry in siRNA delivery systems[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 144: 133−147.

[11] Hoogenboezem E N, Patel S S, Lo J H, *et al*. Structural optimization of siRNA conjugates for albumin binding achieves effective MCL1-directed cancer therapy[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 1581. DOI: 10.1038/s41467-024-45609-0.

[12] Jiao Y, Xia Z L, Ze L J, *et al*. Research progress of nucleic acid delivery vectors for gene therapy[J]. *Biomed Microdevices*, 2020, 22(1): 16. DOI: 10.1007/s10544-020-0469-7.

[13] Kim J, Eygeris Y, Ryals R C, *et al*. Strategies for non-viral vectors targeting organs beyond the liver[J]. *Nat Nanotechnol*, 2024, 19(4): 428–447.

[14] Li C, Zhao W, Hu Z, *et al*. Cholesterol-modified DNA nanostructures serve as effective non-viral carriers for delivering siRNA to the kidneys to prevent acute kidney injury[J]. *Small*, 2024, 20(30): e2311690. DOI: 10.1002/smll.202311690.

[15] Wang H, Qin L, Zhang X, *et al*. Mechanisms and challenges of nanocarriers as non-viral vectors of therapeutic genes for enhanced pulmonary delivery[J]. *J Control Release*, 2022, 352: 970–993.

[16] Kim H J, Kim A, Miyata K, *et al*. Recent progress in development of siRNA delivery vehicles for cancer therapy[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2016, 104: 61–77.

[17] López-Estévez A M, Lapuhs P, Pineiro-Alonso L, *et al*. Personalized cancer nanomedicine: overcoming biological barriers for intracellular delivery of biopharmaceuticals[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(14): e2309355. DOI: 10.1002/adma.202309355.

[18] Wang B, Zhang S, Shen Z T, *et al*. Core-shell reactor partitioning enzyme and prodrug by ZIF-8 for NADPH-sensitive in situ prodrug activation[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62(50): e202314025. DOI: 10.1002/anie.202314025.

[19] 王怀松 , 丁娅 . 金属有机框架在生物医药领域的研究进展 [J]. 药学学报, 2020, 55(7): 1511–1519.

[20] Li Y, Zhang K, Liu P, *et al*. Encapsulation of plasmid DNA by nanoscale metal-organic frameworks for efficient gene transportation and expression[J]. *Adv Mater*, 2019, 31(29): e1901570. DOI: 10.1002/adma.201901570.

[21] Wang Y, Shahi P K, Xie R, *et al*. A pH-responsive silica-metal-organic framework hybrid nanoparticle for the delivery of hydrophilic drugs, nucleic acids, and CRISPR-Cas9 genome-editing machineries[J]. *J Control Release*, 2020, 324: 194–203.

[22] Ni D, Lin J, Zhang N, *et al*. Combinational application of metal-organic frameworks-based nanozyme and nucleic acid delivery in cancer therapy[J]. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, 2020, 14(3): e1773. DOI: 10.1002/wnan.1773.

[23] Duan W, Zhao Z, An H, *et al*. State-of-the-art and prospects of biomolecules: incorporation in functional Metal-Organic Frameworks[J]. *Top Curr Chem (Cham)*, 2019, 377(6): 34. DOI: 10.1007/s41061-019-0258-z.

[24] Alshaer W, Zureigat H, Al Karaki A, *et al*. siRNA: Mechanism of action, challenges, and therapeutic approaches[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 905: 174178. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174178.

[25] Sang W, Xie L, Wang G, *et al*. Oxygen-enriched metal-phenolic X-Ray nanoprocessor for cancer radio-radiodynamic therapy in combination with checkpoint blockade immunotherapy[J]. *Adv Sci*, 2020, 8(4): 2003338. DOI: 10.1002/advs.202003338.

[26] Liu H M, Zhang Y F, Xie Y D, *et al*. Hypoxia-responsive ionizable liposome delivery siRNA for glioma therapy[J]. *Int J Nanomed*, 2017, 12: 1065–1083.

[27] Sarett S M, Werfel T A, Chandra I, *et al*. Hydrophobic interactions between polymeric carrier and palmitic acid-conjugated siRNA improve PEGylated polyplex stability and enhance *in vivo* pharmacokinetics and tumor gene silencing[J]. *Biomaterials*, 2016, 97: 122–132.

[28] Wang L, Xing H, Guo S, *et al*. Negatively charged phospholipids doped liposome delivery system for mRNA with high transfection efficiency and low cytotoxicity[J]. *Drug Deliv*, 2023, 30(1): 2219869. DOI: 10.1080/10717544.2023.2219869.

[29] Zhuang J, Gong H, Zhou J, *et al*. Targeted gene silencing *in vivo* by platelet membrane-coated metal-organic framework nanoparticles[J]. *Sci Adv*, 2020, 6(13): eaaz6108. DOI: 10.1126/sciadv.aaz6108.

[30] Zhang Z J, Hou Y K, Chen M W, *et al*. A pH-responsive metal-organic framework for the co-delivery of HIF-2α siRNA and curcumin for enhanced therapy of osteoarthritis[J]. *J Nanobiotechnol*, 2023, 21(1): 18. DOI: 10.1186/s12951-022-01758-2.

[31] He C, Lu K, Liu D, *et al*. Nanoscale metal-organic frameworks for the co-delivery of cisplatin and pooled siRNAs to enhance therapeutic efficacy in drug-resistant ovarian cancer cells[J]. *J Am Chem Soc*, 2014, 136(14): 5181–5184.

[32] Zhao H, Yi B, Si X, *et al*. Insights into the solid-state synthesis of defect-rich Zr-UiO-66[J]. *Inorg Chem*, 2022, 61(18): 6829–6836.

[33] Chen Y, Lu W, Schröder M, *et al*. Analysis and refinement of host-guest interactions in metal-organic frameworks[J]. *Acc Chem Res*, 2023, 56(19): 2569–2581.

[34] Fan Z, Cui X, Wei J, *et al*. Host-guest interactions promoted formation of Fe-N4 active site toward efficient oxygen reduction reaction catalysis[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, 621: 195–204.

[35] Teplensky M H, Fantham M, Poudel C, *et al*. A highly porous metal-organic framework system to deliver payloads for gene knockdown[J]. *Chem*, 2019, 5(11): 2926–2941.

[36] Wannapaiboon S, Schneemann A, Hante I, *et al*. Control of structural flexibility of layered-pillared metal-organic frameworks anchored at surfaces[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 346. DOI: 10.1038/s41467-018-08285-5.

[37] Zhuang W R, Wang Y, Cui P F, *et al*. Applications of π-π stacking interactions in the design of drug-delivery systems[J]. *J Control Release*, 2019, 294: 311–326.

[38] Cao Z, Momen R, Tao S, *et al*. Metal-organic Framework materials for electrochemical supercapacitors[J]. *Nanomicro Lett*, 2022, 14(1): 181. DOI: 10.1007/s40820-022-00910-9.

[39] Zhang K, Meng X D, Cao Y, *et al*. Metal-organic framework nanoshuttle for synergistic photodynamic and low-temperature photothermal therapy[J]. *Adv Funct Mater*, 2018, 28: 1804634. DOI: 10.1002/adfm.201804634.

[40] Linnane E, Haddad S, Melle F, *et al*. The uptake of metal-organic frameworks: a journey into the cell[J]. *Chem Soc Rev*, 2022, 51(14): 6065–6086.

[41] Zheng H, Zhang Y, Liu L, *et al*. One-pot synthesis of metal-organic frameworks with encapsulated target molecules and their applications for controlled drug delivery[J]. *J Am Chem Soc*, 2016, 138(3): 962–968.

[42] Tan H, Zhao X, Du L, *et al*. One-pot synthesis of MOF@MOF: structural incompatibility leads to core-shell structure and adaptability control makes the sequence[J]. *Small*, 2024, 20(3): e2305881. DOI: 10.1002/smll.202305881.

[43] Beg S, Rahman M, Jain A, *et al*. Nanoporous metal organic frameworks as hybrid polymer-metal composites for drug delivery and biomedical applications[J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(4): 625–637.

[44] Gao M, Yang C, Wu C, *et al*. Hydrogel-metal-organic-framework hybrids mediated efficient oral delivery of siRNA for the treatment of ulcerative colitis[J]. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 404. DOI: 10.1186/s12951-022-01603-6.

[45] Guo L, Zhong S, Liu P, *et al*. Radicals scavenging MOFs enabling targeting delivery of siRNA for rheumatoid arthritis therapy[J]. *Small*, 2022, 18(27): e2202604. DOI: 10.1002/smll.202202604.

[46] Ohsaki S, Satsuma H, Nakamura H, *et al*. Improvement of solubility of sparingly water-soluble drug triggered by metal-organic framework[J]. *J Drug Deliv Sci Tec*, 2021, 63: 102490. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102490.

[47] Qin M, Du G, Sun X. Biomimetic cell-derived nanocarriers for modulating immune responses[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8(2): 530–543.

[48] Wang W, Liu X, Zheng X, *et al*. Biomineralization: an opportunity and challenge of nanoparticle drug delivery systems for cancer therapy[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(22): e2001117. DOI: 10.1002/adhm.202001117.

[49] Zhao X, Chen Z H, Zhuo C, *et al*. Ultra-strong and transparent biomimetic nanocomposite through orientation effects and in situ biomineralization[J]. *Adv Funct Mater*, 2024, 34: 2310094. DOI: 10.1002/adfm.202310094.

[50] Homaeigohar S, Tsai T Y, Zarie E S, *et al*. Bovine Serum Albumin (BSA)/polyacrylonitrile (PAN) biohybrid nanofibers coated with a biomineralized calcium deficient hydroxyapatite (HA) shell for wound dressing[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 116: 111248. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111248.

[51] Huang S, Zhu W, Zhang F, *et al*. Silencing of pyruvate kinase M2 via a metal-organic Framework based theranostic gene nanomedicine for triple-negative breast cancer therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(48): 56972–56987.

[52] Reda M, Ngamcherdtrakul W, Nelson M A, *et al*. Development of a nanoparticle-based immunotherapy targeting PD-L1 and PLK1 for lung cancer treatment[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4261. DOI: 10.1038/s41467-022-31926-9.

[53] Zhang Y F, Yang L Y, Huang J H, *et al*. Bioinspired metal-organic frameworks mediated efficient delivery of siRNA for cancer therapy[J]. *Chem Eng J Adv*, 2021, 19: 131926. DOI: 10.1016/j.cej.2021.131926.

[54] Wang J Q, Yang Y, Cai C Y, *et al*. Multidrug resistance proteins

(MRPs): structure, function and the overcoming of cancer multidrug resistance[J]. *Drug Resist Updat*, 2021, 54: 100743. DOI: 10.1016/j.drup.2021.100743.

[55] Ferreira J A, Peixoto A, Neves M, *et al*. Mechanisms of cisplatin resistance and targeting of cancer stem cells: adding glycosylation to the equation[J]. *Drug Resist Updat*, 2016, 24: 34–54.

[56] Lun X K, Szklarczyk D, Gábor A, *et al*. Analysis of the human kinome and phosphatome by mass cytometry reveals overexpression-induced effects on cancer-related signaling[J]. *Mol Cell*, 2019, 74(5): 1086–1102.

[57] Li Y, Li F, Pan H, *et al*. Targeted OUM1/PTPRZ1 silencing and synergetic CDT/enhanced chemical therapy toward uveal melanoma based on a dual-modal imaging-guided manganese metal-organic framework nanoparticles[J]. *J Nanobiotechnol*, 2022, 20(1): 472. DOI: 10.1186/s12951-022-01643-y.

[58] Zhao X, Chen Y, Niu R, *et al*. NIR plasmonic nanozymes: synergistic enhancement mechanism and multi-modal anti-infection applications of MXene/MOFs[J]. *Adv Mater*, 2024, 36(8): e2307839. DOI: 10.1002/adma.202307839.

[59] Schnitzer T J, Easton R, Pang S, *et al*. Effect of tanezumab on joint pain, physical function, and patient global assessment of osteoarthritis among patients with osteoarthritis of the hip or knee: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(1): 37–48.

[60] Zhang X, Prasadam I, Fang W, *et al*. Chondromodulin-1 ameliorates osteoarthritis progression by inhibiting HIF-2α activity[J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016, 24(11): 1970–1980.

[61] Burmester G R, Pope J E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis[J]. *Lancet*, 2017, 389(10086): 2338–2348.



[专家介绍] 丁娅：中国药科大学教授，博士生导师，博士。2007 年于南京大学化学化工学院分析化学专业获博士学位，2008 年起在南京大学生命科学学院从事生物学博士后研究，2013 年赴美国 University of Massachusetts-Amherst 化学系做访问学者。长期从事药物分析新材料和新技术领域研究，在 *Angew Chem Inter Ed*, *Adv Drug Delivery Rev*, *Coord Chem Rev*, *Adv Funct Mater*, *Nano Today*, *ACS Nano*, *Nano Lett*, *Acta Pharm Sin B*, *Anal Chem*, *Biomaterials* 等高水平学术期刊发表 SCI 论文 70 余篇，授权专利 10 余项。获高等学校科学研究优秀成果奖·自然科学奖一等奖、江苏省科学技术奖三等奖；获评江苏省优秀博士论文指导教师。《有机光谱分析》教材编委。主持国家自然科学基金项目 4 项、江苏省重点研发计划 1 项、其他省部级基金项目 5 项。担任《中国药科大学学报》《药学学报》编委，*J Pharm Anal* 青年编委，*Chin Chem Lett* 通讯编委，中国医药生物技术协会纳米生物技术分会常务委员，中国生物材料学会影像材料和技术分会委员，中国抗癌协会纳米肿瘤学专业委员会委员，中国医药生物技术协会药物分析技术专委会委员。