

基于共价有机框架的仿生光动力学 治疗试剂的构建

叶佳琳[†], 谢 辉[†], 黎婧怡, 吕 敏, 陈 楠^{*}

(上海师范大学 化学与材料科学学院, 上海 200234)

摘 要: 共价有机框架(COF)是一类新兴的多孔有机聚合物,因其具有较大的比表面积、有序的孔道结构以及良好的生物相容性,已成为具有潜力的纳米药物载体.制备了基于COF纳米颗粒的仿生纳米复合物,负载光敏剂孟加拉玫瑰红(RB),并包裹癌细胞膜(CMV)对该复合物进行仿生修饰.结果表明:制备的COF/RB@CMV纳米复合物具有良好的生物兼容性,能够被肿瘤细胞有效摄取,并在光照激活条件下产生对细胞具有高毒性的活性氧化物(ROS),进而起到了杀伤肿瘤细胞的作用.提出了一种新的基于COF的仿生纳米平台用作光动力学治疗(PDT)试剂.

关键词: 共价有机骨架; 光动力学治疗(PDT)法; 癌细胞膜(CMV); 纳米递送

中图分类号: Q 26 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-5137(2021)06-0679-09

Construction of COF-based biomimetic photodynamic therapy reagent

YE Jialin[†], XIE Hui[†], LI Jingyi, LYU Min, CHEN Nan^{*}

(College of Chemistry and Materials Science, Shanghai Normal University, Shanghai 200234, China)

Abstract: Covalent organic frameworks (COF) are a new type of porous covalent organic structures that are potential candidates as nanocarriers due to their large specific surface area, ordered pore structure, and good biocompatibility. In the present work, a COF-based biomimetic nanocomposite was prepared. The photosensitizer Rose Bengal (RB) was loaded on the surface of COF, and cancer cell membrane (CMV) was coated to modify the nanoparticles. Our results showed that the synthesized COF/

收稿日期: 2021-05-27

基金项目: 国家自然科学基金(31771102, 21974089, 31971310)

作者简介: 叶佳琳(1996—),女,硕士研究生,主要从事生物纳米材料及其应用方面的研究. E-mail: 15819019113@163.com; 谢 辉(1999—),女,硕士研究生,主要从事纳米材料的生物效应方面的研究. E-mail: Xhui0760@163.com

† 共同第一作者: 叶佳琳完成了材料制备和细胞水平上的测试,谢辉完成了材料制备和体外表征,二者共同完成本论文,因此并列为第一作者。

*** 通信作者:** 陈 楠(1979—),女,研究员,主要从事纳米生物效应、纳米荧光探针及纳米药物载带方面的研究. E-mail: nchen@shnu.edu.cn

引用格式: 叶佳琳, 谢辉, 黎婧怡, 等. 基于共价有机框架的仿生光动力学治疗试剂的构建 [J]. 上海师范大学学报(自然科学版), 2021, 50(6): 679–687.

Citation format: YE J L, XIE H, LI J Y, et al. Construction of COF-based biomimetic photodynamic therapy reagent [J]. Journal of Shanghai Normal University (Natural Sciences), 2021, 50(6): 679–687.

RB@CMV nanocomposite has good biocompatibility, can be efficiently uptaken by tumor cells, and produce highly toxic relative oxygen species(ROS) under the light activation, which play a role in killing tumor cells. This study provides a new COF-based biomimetic nanoplatform for effective photodynamic therapy(PDT).

Key words: covalent organic frameworks(COF); photodynamic therapy(PDT); cancer cell membrane(CMV); nano-delivery

0 前言

光动力治疗(PDT)法被认为是当前癌症治疗最有前途的治疗手段之一^[1-2].PDT是通过特殊的光激活光敏剂(PS)产生对细胞有高毒性的活性氧化物(ROS)而达到杀伤肿瘤细胞的目的^[3-4].孟加拉玫瑰红(RB)是其中一种运用广泛的光敏剂小分子,在560 nm光照条件下,RB发生化学反应产生的单线态氧(1O_2)对细胞有高毒性,诱导细胞凋亡^[5-6].但是作为亲水小分子,RB的细胞摄取效果差,这极大限制了其在癌症治疗中的应用,故需借助合适的载体增强RB的细胞摄取和生物相容性.基于纳米级共价有机骨架(COF)展现了优良的纳米载体功能,本文作者试图将RB结合于COF表面,形成纳米复合物COF/RB,以实现RB的有效负载.

COF具有独特的优势,如比表面积大、可调节的多孔结构、高稳定性、低毒性和良好的生物相容性等,在药物运输及PDT等研究领域引起了极大的关注^[7-12].2018年,ZHANG等^[13]合成了水分散性聚合物COF纳米复合材料,提高了阿霉素(DOX)摄取,并实现DOX的可控释放,高效杀灭体外肿瘤细胞.2019年,LIU等^[14]将DOX成功载装到COF中并应用于活体肿瘤化学治疗.近年来,COF尤其是纳米级的COF已成为生物医学领域最具潜力的纳米载体^[15-16].但是,在癌症治疗方面,COF纳米负载系统的肿瘤细胞靶向问题仍是领域内的难题.

近年来,覆盖有活性细胞膜的仿生纳米材料(NPs)在生物医学领域备受青睐^[17-18].作为一种自上而下的方法,仿生NPs绕过了费力的表面修饰,保留了抗原和细胞膜结构,可以发挥特殊功能,如配体识别和靶向,以及长期血液循环和免疫逃逸,为药物递送、排毒和疫苗接种提供了新的药物纳米平台.癌细胞膜(CMV)拥有与膜蛋白的细胞间同源结合能力,可用于NPs表面功能化,以提供表面抗原多样性完全复制的优势.ZHOU等^[19]成功将负载DOX的纳米材料包裹CMV,实现了对同源细胞的高度特异性识别.BALASUBRAMANIAN等^[20]将CMV与纳米材料结合,设计了一种新型的仿生纳米反应器应用于细胞功能的研究.因此,CMV包被的NPs获得同源的靶向作用非常适合靶向药物递送.

基于纳米级COF的优良的载体功能和CMV的高特异性靶向识别特性,制备了一种可应用于PDT的肿瘤细胞膜包裹COF/RB纳米复合物(COF/RB@CMV).实验结果表明:该复合材料具有良好的生物相容性,包膜材料能够有效地被肿瘤细胞摄取;在560 nm光照下,COF/RB@CMV可以产生ROS,能高效杀伤肿瘤细胞.这种新型纳米复合材料为解决肿瘤治疗中药物的水分散性差、靶向性弱等问题提供了新思路和新方法.

1 材料与方法

1.1 实验材料

1,3,5-三(4-氨基苯基)苯(TAPB)和2,5-二甲氧基对苯甲醛(DMTP)购于吉林省延申科技有限公司;聚乙烯基吡咯烷酮(PVP,相对分子量(M_w)为24 000)、乙酸(质量分数为99.9%)、乙腈和苯甲醛购于

麦克林试剂公司;最低必需培养基(MEM)、胎牛血清(FBS)、单线态氧绿色荧光探针(SOSG)购于 Gibco Invitrogen; 钙黄绿素和碘化吡啶(Calcein-AM/PI)、蓝色荧光染料(Hoechst 33342)购于碧云天公司; 9, 10-蒽二甲双(亚甲基)二醛酸(ADMA)、孟加拉玫瑰红(RB)购于 Sigma-Aldrich (Shanghai) Trading Co., Ltd. 所有反应物均按原样使用, 无进一步纯化. 超纯水用 Aquapro 系统(18 MΩ·cm)制备.

1.2 仪器与设备

透射电子显微镜(TEM), JEOL 2100; 场发射扫描电子显微镜(FESEM), Hitachi S-4800; 动态光散射分析仪, Malvern Nano-ZS90; 紫外分光光度计, Shimadzu UV-1800; X 射线粉末衍射(XRD), Rigaku DMAX2000; 超速离心机, Beckman Coulter DU 730; 荧光分光光度计, F-7000; 傅里叶变换红外光谱(FT-IR)仪, Nicolet iS5; 动态光散射分析仪, Malvern Nano-ZS90; 酶标仪, Thermo Multiskan MK3; 560 nm 发光二极管(LED)灯, PL-LED100F; 激光共聚焦显微镜, Leica TCS SP8.

1.3 实验步骤

1.3.1 COF的合成

1, 3, 5-三(4-氨基苯基)苯(49.2 mg, 0.14 mmol), 2, 5-二甲氧基对甲醛(42.7 mg, 0.22 mmol), PVP (Mw 为 2.4 w, 50 mg), 冰醋酸的混合物(2.5 mL)和乙腈(50 mL)在 25 °C 下搅拌 12 h. 然后, 将苯甲醛(2 μL, 0.4 mmol)添加至反应系统以淬灭反应. 1 h 后, 通过离心分离颗粒, 并用乙腈洗涤 3 次, 得到黄色粉末状 COF. 产量: 70 mg, 所得 COF 用于后续表征和生物实验.

1.3.2 HeLa 细胞培养

HeLa 细胞在体积分数为 10 % FBS、100 units·mL⁻¹ 青霉素、100 units·mL⁻¹ 链霉素和 2 mol·L⁻¹ L-glutamine 的 MEM 中培养, 培养条件为 37 °C, 体积分数为 5% CO₂ 环境培养.

1.3.3 HeLa 细胞膜的提取

HeLa 细胞悬浮在低渗裂解液中(20 mmol·L⁻¹ Tris-HCl, 0.5 mmol·L⁻¹ MgCl₂, 75 mmol·L⁻¹ 蔗糖, 蛋白酶抑制剂混合物, pH=7.4), 冰浴超声处理. 然后, 低温(转速 20 000 r·min⁻¹, 4 °C, 10 min)离心除去完整的细胞和分裂的核; 上清液在低温(转速 100 000 r·min⁻¹, 4 °C, 1 h)下超速离心, 获得癌细胞膜沉淀物. 膜储存在 -80 °C 下备用.

1.3.4 COF/RB@CMV 的制备

将上述制备的 COF 分散在超纯水中, 制成质量浓度为 1 mg·mL⁻¹ 的 COF 悬液. 过量的 RB 与 COF 在转速为 300 r·min⁻¹ 的混匀仪上室温搅拌 2 h. 然后, 用超纯水离心洗涤 3 次得到 COF/RB 复合物. 超声处理 5 min 已经获得的细胞膜囊泡, 然后将细胞膜囊泡与 COF/RB 在 4 °C 孵育 8 h, 获得细胞膜囊泡包裹的纳米粒子, 即 COF/RB@CMV 分散体.

1.3.5 COF 及 COF/RB@CMV 的表征

用 FESEM 和 TEM 来表征 COF 和 COF/RB@CMV 的形貌及粒径; 用动态光散射分析仪来表征水分散性和 Zeta 电位; XRD 图可表征 COF 的晶体结构; 利用 FT-IR 可分析 COF 的表面功能基团.

1.3.6 体外表征¹O₂

1.3.6.1 SOSG 检测¹O₂

SOSG 用来检测 ROS 的生成. 10 μL 的 SOSG (500 μmol·L⁻¹, 二甲基亚砜(DMSO)) 添加到 990 μL 的含有 1 μg COF/RB 的工作液中, 使用 LED 灯((560±10) nm, 200 mW·cm⁻²) 照射不同时间(0, 2, 4, 6, 8 和 10 min)后, 测量该溶液在 530 nm 处的荧光.

1.3.6.2 ADMA检测 $^1\text{O}_2$

10 μL 的ADMA($500\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,DMSO)添加到990 μL 的含有1 μg COF/RB的工作液中,使用LED灯辐照($(560\pm 10)\text{ nm}$, $200\text{ mW}\cdot\text{cm}^{-2}$)不同时间(0,2,4,6,8,10,20和30 min)后,紫外分光光度计测试该溶液在259 nm下的吸光度.

1.3.7 细胞摄取

在直径为35 mm的玻璃底培养皿中接种 5×10^4 HeLa细胞,培养24 h后,加入COF/RB@CMV孵育8 h.到达时间点后用PBS漂洗3次,使用 $5\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ Hoechst染细胞核8 min,PBS漂洗3次,激光共聚焦显微镜(CLSM)观察材料的细胞摄取量.

1.3.8 细胞计数试剂(CCK-8)测试细胞毒性实验

细胞以 8×10^3 细胞每孔的密度接种到96孔板中,培养24 h;随后,将不同质量浓度的COF/RB或COF/RB@CMV($0\sim 200\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)与细胞在 $37\text{ }^\circ\text{C}$ 下共孵育24 h,在每个孔中加入CCK-8, $37\text{ }^\circ\text{C}$ 孵育30 min;然后使用酶标仪测定450 nm处吸光度值.

1.3.9 活性氧荧光探针(DCFH-DA)检测细胞内ROS

以DCFH-DA作为ROS指示剂,用CLSM成像来评估细胞内ROS产生.将HeLa细胞(3×10^4)接种在小皿中并培养24 h.然后,将细胞与 $2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的COF/RB或COF/RB@CMV孵育4 h.用PBS洗涤后,将细胞样品用LED阵列($(560\pm 10)\text{ nm}$, $200\text{ mW}\cdot\text{cm}^{-2}$)照射5 min,用冷PBS洗涤2次,接着添加DCFH-DA溶液($1\times 10^{-6}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$),并将该溶液与细胞孵育15 min.使用CLSM(488 nm)进行成像,根据荧光强弱来评估ROS的产生量.

1.3.10 Calcein-AM/PI评估材料的杀伤作用

使用Calcein-AM/PI细胞凋亡检测试剂盒分析细胞凋亡情况.将细胞接种在小皿中并孵育24 h,用相同质量浓度($2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)的COF/RB或者COF/RB@CMV处理4 h.然后,将细胞样品用LED阵列($(560\pm 10)\text{ nm}$, $200\text{ mW}\cdot\text{cm}^{-2}$)照射5 min,用冷PBS洗涤2次,向其中加入Calcein-AM/PI(其中Calcein-AM为 $2\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$,PI为 $4.5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),室温、黑暗中孵育20 min,CLSM对其进行荧光成像.

2 结果与讨论

2.1 COF的合成和表征

根据文献报道,用1,3,5-三(4-氨基苯基)苯、2,5-二甲氧基对甲醛、PVP、冰醋酸的混合物和乙腈在较为温和的条件下成功制备了一种亚酰胺类COF^[21-22].TEM和FESEM表征合成的COF,结果如图1(a)和图1(b)所示,COF呈花球状,其粒径均一,大小为200 nm左右,且分散性较好.CO F NPs的晶体学结构,图1(c)所示,XRD图表明,COF NPs具有较好的结晶度,其特征峰($2\theta=2.74^\circ$)与文献报道的高度吻合,表明COF NPs的成功制备.FT-IR对COF NPs及其制备原料(DMTP,TAPB)进行了光谱学表征.如图1(d)所示,在 $3\text{ }451$, $1\text{ }680$ 和 $3\text{ }337\text{ cm}^{-1}$ 处的峰值分别属于DMTP中-OH,C=O和C-O键的伸缩振动特征峰.在 $3\text{ }436\text{ cm}^{-1}$ 和 $3\text{ }352\text{ cm}^{-1}$ 处出现了明显的N-H键的伸缩振动峰,属于TAPB配体中所带的氨基基团.在 $1\text{ }617\text{ cm}^{-1}$ 处出现了典型的C=N键的吸收振动峰,表明COF NPs是由DMTP与TAPB中所带的醛基和氨基之间通过席夫碱反应连接而形成的.综上所述,所有表征结果表明COF NPs的成功合成.

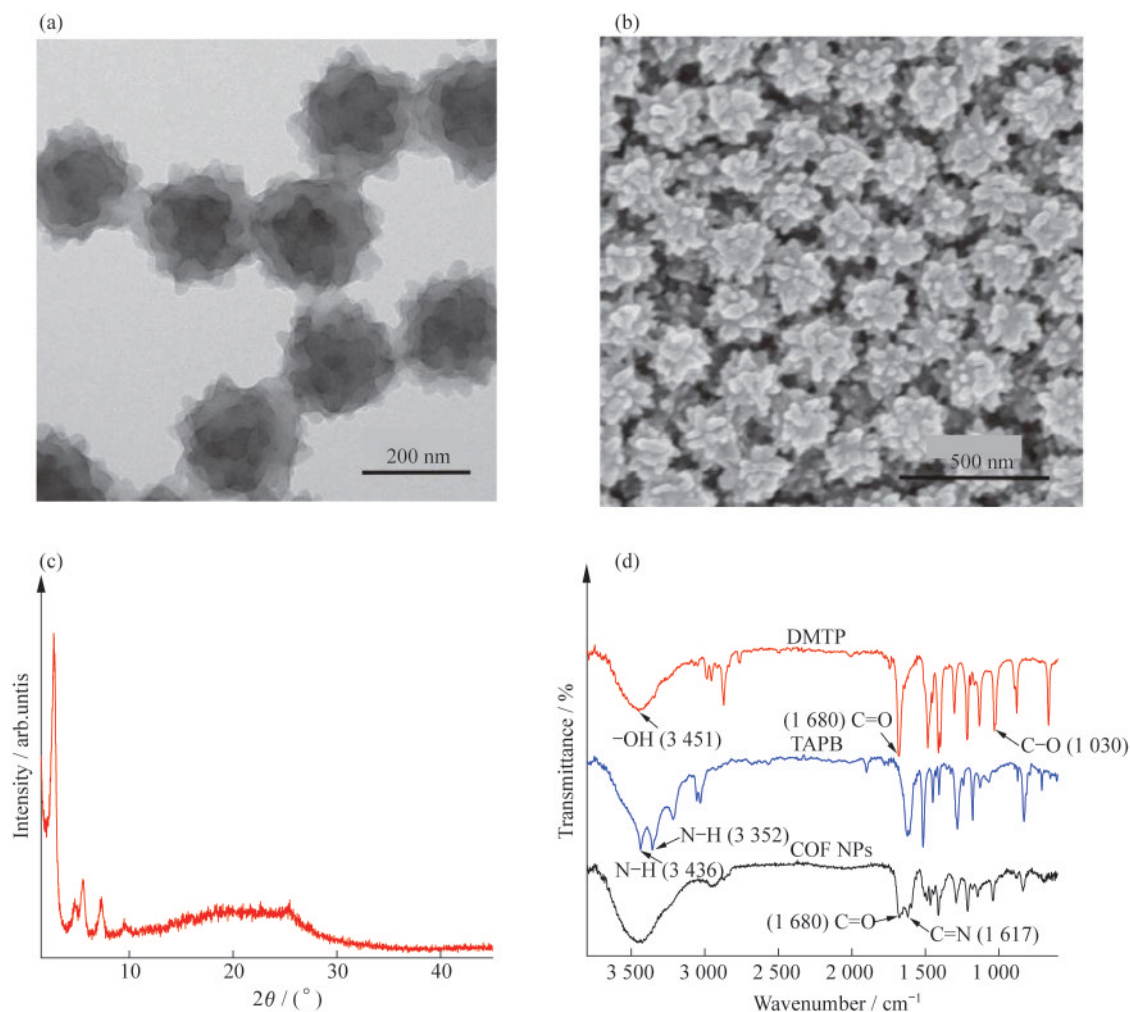


图1 COF的(a) TEM图, (b) FESEM图, (c) XRD图和(d) FT-IR图

2.2 COF/RB@CMV 的表征

通过 $\pi-\pi$ 堆积等相互作用力, 光动力学治疗(PDT)的RB被吸附在COF表面, 形成COF/RB纳米复合物, 紫外吸收光谱如图2(a)所示, 修饰过的COF/RB的紫外吸收比COF在560 nm左右处多了一个吸收峰, 证明COF上成功负载了光敏剂RB. 为了进一步证明RB的成功负载, 检测了COF, RB和COF/RB复合物的红外振动峰位置, 如图2(b)所示, COF/RB复合物明显多了光敏剂的特征振动峰位置(2900 cm^{-1}), 与之前紫外吸收光谱图相符.

图2(c)的TEM图显示, COF/RB@CMV直径在200 nm左右, 与图1(a)相比, COF/RB@CMV材料上明显有一层膜结构, 说明癌细胞膜成功包裹COF/RB. Zeta电位图证明负载带负电的RB后COF电位变得更负, 如图2(d)所示, COF/RB@CMV的电位到-40 mV, 此结果与文献报道一致. 因此判断, COF/RB@CMV成功制备.

2.3 COF/RB和COF/RB@CMV的细胞摄取

纳米粒子是否具有良好的生物相容性是其能否应用于临床医学的重要因素. 因此, 本文作者考察了纳米粒子COF/RB的生物相容性. CCK-8被用来评估材料的细胞毒性, 结果如图3(a)所示, 在没有光照的条件下, 材料孵育质量浓度增加至 $200\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 细胞存活率仍维持在100%左右. 这实验表明, COF/RB和COF/RB@CMV都有很好的生物相容性.

进一步探究材料的细胞摄取情况. 由于RB在545 nm处有吸收, 因此可通过细胞内RB的绿色荧光

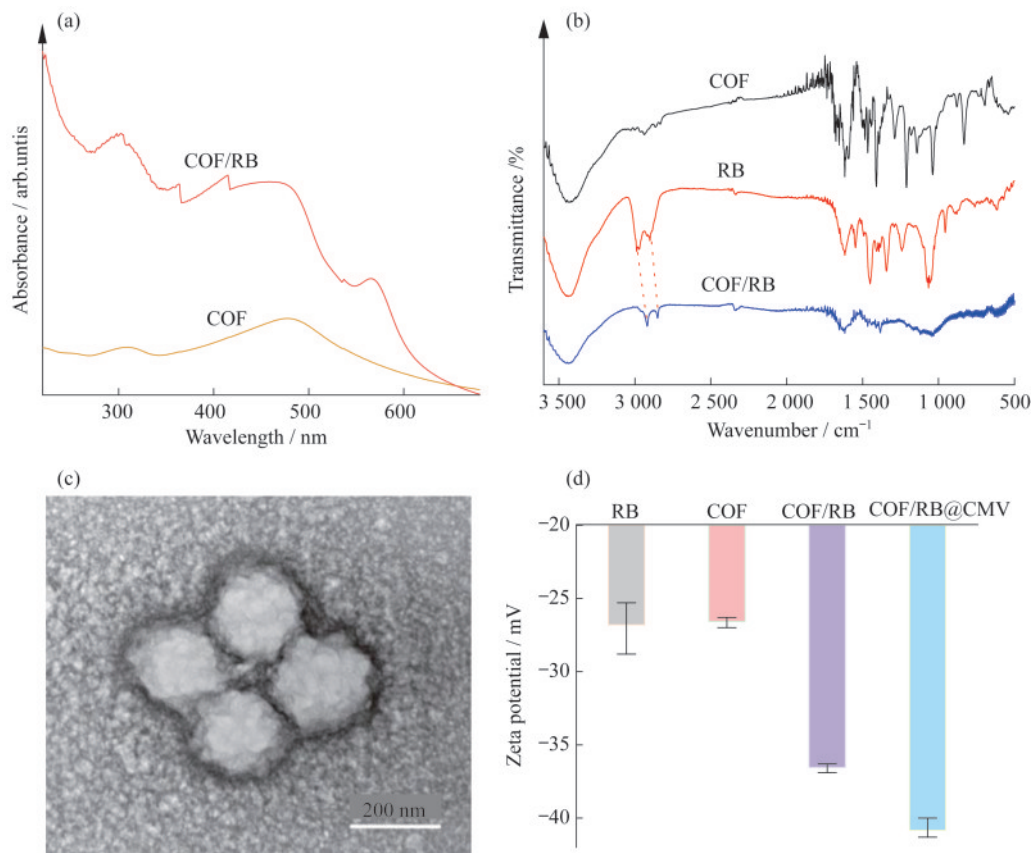


图2 COF、RB及COF/RB的表征图.

(a) 紫外吸收光谱图;(b) FT-IR图;(c) COF/RB@CMV的TEM图;(d) Zeta电位图

信号来判断COF/RB和COF/RB@CMV的细胞摄取情况. HeLa细胞与质量浓度为 $40\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ COF/RB和COF/RB@CMV分别孵育8 h后, COF/RB组只有微弱的绿色荧光信号, 而COF/RB@CMV组有很强的绿色荧光信号, 证明材料能够被HeLa细胞摄取, 同时说明癌细胞膜包裹的纳米材料能够提高细胞摄取效率, 如图3(b)所示. 这为构建用于生物医学的仿生低剂量纳米材料建立了基础.

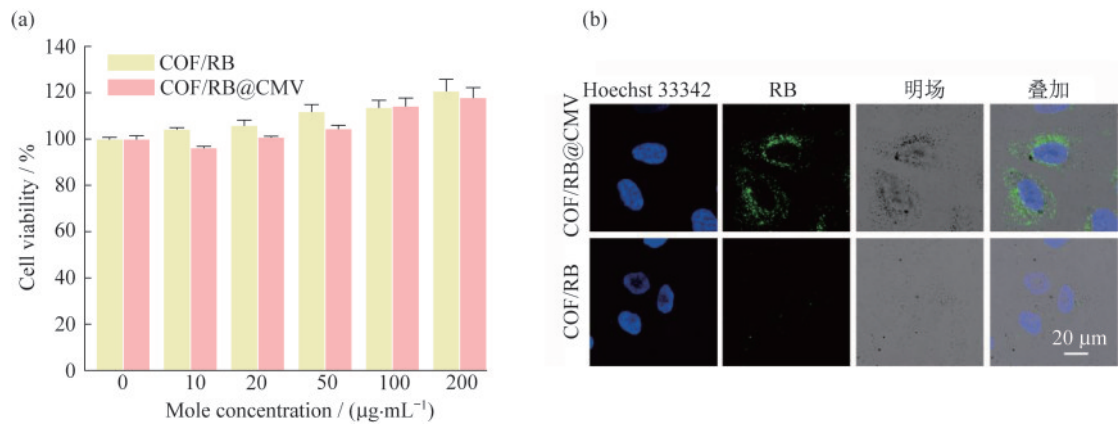


图3 COF/RB和COF/RB@CMV的生物相容性和细胞摄取.

(a) CCK-8测细胞活力;(b) HeLa细胞摄取的共聚焦显微镜成像图(标尺为 $20\text{ }\mu\text{m}$)

2.4 $^1\text{O}_2$ 的检测

前期已有研究证明RB在光照条件下可产生ROS,故接下来探究合成的COF/RB产生ROS的能力. 使用ADMA和SOSG两种单线态氧探针分别评估COF/RB产生 $^1\text{O}_2$ 的能力.

ADMA 探针本身在光照下不会发生光降解, 而 $^1\text{O}_2$ 却可以诱导 ADMA 发生光降解. 如图 4(a) 所示, 在光照条件下 ($(560 \pm 10) \text{ nm}$, $200 \text{ mW} \cdot \text{cm}^{-2}$), ADMA 探针在 259 nm 处的吸收随着光照时间的增加而降低, 表明 ADMA 探针被 $^1\text{O}_2$ 降解, 并且 ADMA 探针的吸收与光照时间呈负相关, 即 $^1\text{O}_2$ 的产生与光照时间正相关.

SOSG 对于 $^1\text{O}_2$ 具有高度选择性, 与其他荧光或者化学发光单线态氧检测试剂不同, 它对氢氧自由基 ($\cdot\text{OH}$) 和超氧离子自由基 ($\cdot\text{O}_2^-$) 无任何明显的响应. 图 4(b) 可以看出 SOSG 随着光照时间的增加, 荧光也在增强, 证实 COF/RB 产生了具有癌细胞杀伤力的单线态氧, 且 $^1\text{O}_2$ 生成与光照时间成正相关, 进一步证实 ADMA 的测试结果.

为了验证 COF 材料在癌细胞内是否依然产生 ROS 和具有 PDT 效果, 研究荧光探针 DCFH-DA 检测细胞内 ROS 产生. 当有 ROS 存在时, 无荧光的 DCFH 可被氧化成有绿色荧光的 2', 7'-二氯荧光素 (DCF). 图 4(c) 的细胞内单线态氧荧光成像图 ($\lambda = 525 \text{ nm}$) 可以看出, 与空白对照相比较, COF/RB 处理后的 HeLa 细胞内只有微弱的绿色荧光信号, 而 COF/RB@CMV 处理的细胞可以看到较强的绿色荧光信号, 这说明 HeLa 细胞对 COF/RB@CMV 的摄取增多, 有力地证明癌细胞膜的包裹增加了材料的靶向性.

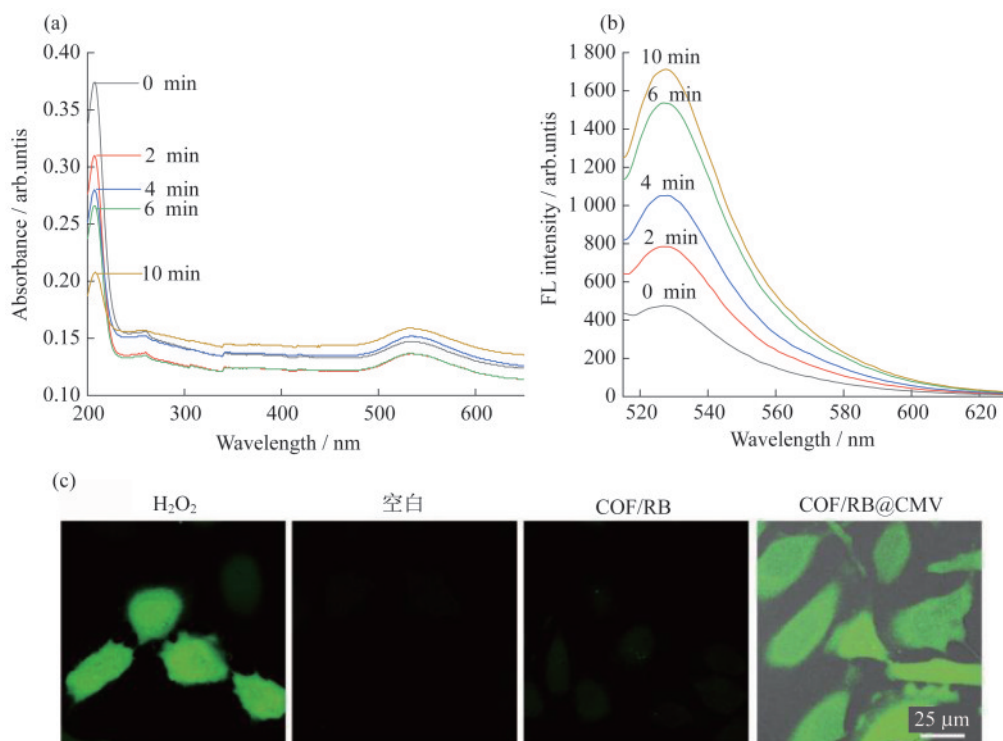


图4 $^1\text{O}_2$ 的检测.

(a) ADMA 的紫外吸收; (b) SOSG 的荧光光谱 (FL) 图; (c) DCFH-DA 检测单线态氧 (标尺为 25 μm).

2.5 COF/RB@CMV 对细胞具有明显的杀伤作用

以上实验结果表明相同浓度的 COF/RB@CMV 比 COF/RB 能够产生更多 ROS, 为了直观地展示 COF/RB@CMV 的杀伤效果, 使用 Calcein-AM 和 PI 双染检测了肿瘤细胞的死亡情况. 如图 5 所示, HeLa 细胞分别与相同质量浓度 ($20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) COF/RB@CMV 和 COF/RB 孵育 4 h, 并加以光照 30 min, COF/RB@CMV 组几乎所有的细胞都呈现红色, 而 COF/RB 孵育的细胞呈现红色的比例明显低于 COF/RB@CMV. 实验现象表明: COF/RB@CMV 在相同浓度和光照的条件下可以更好地杀伤靶细胞, 证明了仿生纳米材料在生物医学方面具有较大的应用价值和潜力.

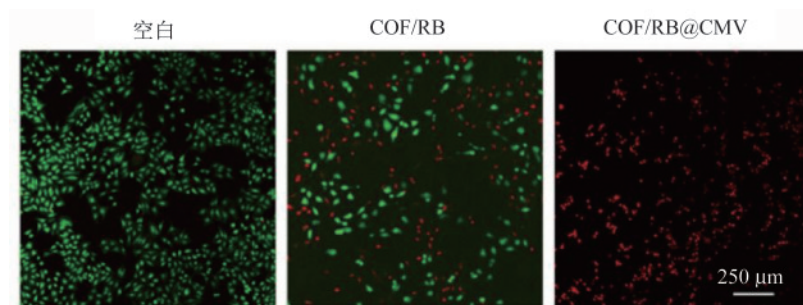


图5 Calcein-AM/PI对活(绿色)死(红色)细胞染色的共聚焦显微成像图(标尺为250 μm)。

(a) 空白;(b) COF/RB;(c) COF/RB@CMV

3 结 论

本工作采取较为温和的方法,成功制备出一种亚酰胺类的COF,并以COF为载体成功合成了可应用于PDT的肿瘤细胞膜包裹的COF/RB纳米复合材料COF/RB@CMV.该复合材料具有良好的生物相容性,能够有效地被肿瘤细胞摄取,并在细胞内产生ROS,可杀伤肿瘤细胞,实现PDT.本研究为解决基于COF纳米负载系统的靶向性问题提供了发展方向,同时为COF在生物学上的应用提供了理论指导。

参考文献:

- [1] ONISZCZUK A, WOJTUNIK-KULESZA K A, ONISZCZUK T, et al. The potential of photodynamic therapy (PDT)-experimental investigations and clinical use [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 83: 912-929.
- [2] VALKOV A, ZINIGRAD M, NISNEVITCH M. Photodynamic eradication of trichophyton rubrum and candida albicans [J]. Pathogens, 2021, 10(3): 263-275.
- [3] HAN R, TANG K, HOU Y, et al. Fabrication of core/shell/shell structure nanoparticle with anticancer drug and dual-photosensitizer co-loading for synergistic chemotherapy and photodynamic therapy [J]. Microporous and Mesoporous Materials, 2020, 297: 11049-11058.
- [4] HUO M, LIU P, ZHANG L, et al. Upconversion nanoparticles hybridized cyanobacterial cells for near-infrared mediated photosynthesis and enhanced photodynamic therapy [J]. Advanced Functional Materials, 2021, 31(6): 202010196-202010205.
- [5] ZHANG X, LI L, LIU Q, et al. Co-delivery of rose bengal and doxorubicin nanoparticles for combination photodynamic and chemo-therapy [J]. Journal of Biomedical Nanotechnology, 2019, 15(1): 184-195.
- [6] ZHAO Y, HU M, ZHANG Y, et al. Multifunctional therapeutic strategy of Ag-synergized dual-modality upconversion nanoparticles to achieve the rapid and sustained cidal of methicillin-resistant staphylococcus aureus [J]. Chemical Engineering Journal, 2020, 385: 123980-123988.
- [7] ZHANG G, LI X, LIAO Q, et al. Water-dispersible PEG-curcumin/amine-functionalized covalent organic framework nanocomposites as smart carriers for in vivo drug delivery [J]. Nature Communications, 2018, 9: 2785.
- [8] KIM Y H, JEON J, HONG S H, et al. Tumor targeting and imaging using cyclic RGD-PEGylated gold nanoparticle probes with directly conjugated iodine-125 [J]. Small, 2011, 7(4): 2052-2060.
- [9] MITRA S, SASMAL H S, KUNDU T, et al. Targeted drug delivery in covalent organic nanosheets (CONs) via sequential postsynthetic modification [J]. Journal of the American Chemical Society, 2017, 139(12): 4513-4520.

- [10] LI Y, CHEN W, XING G, et al. New synthetic strategies toward covalent organic frameworks [J]. *Chemical Society Reviews*, 2020, 49(10): 2852–2868.
- [11] GUAN Q, ZHOU L L, LI W Y, et al. Covalent organic frameworks (COF) for cancer therapeutics [J]. *Chemistry*, 2020, 26(25): 5583–5591.
- [12] GAN S, TONG X, ZHANG Y, et al. Covalent organic framework-supported molecularly dispersed near-infrared dyes boost immunogenic phototherapy against tumors [J]. *Advanced Functional Materials*, 2019, 29(46): 1902757–1902771.
- [13] ZHANG T, CHEN Y, HUANG W, et al. A novel AuNPs-doped COFs composite as electrochemical probe for chlorogenic acid detection with enhanced sensitivity and stability [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 276: 362–369.
- [14] LIU S, HU C, LIU Y, et al. One-pot synthesis of dox@covalent organic framework with enhanced chemotherapeutic efficacy [J]. *Chemistry*, 2019, 25(17): 4315–4319.
- [15] LIU S, ZHOU Y, HU C, et al. Covalent organic framework-based nanocomposite for synergetic photo-, chemodynamic-, and immunotherapies [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12(39): 43456–43465.
- [16] ZHOU Y, LIU S, HU C, et al. A covalent organic framework as a nanocarrier for synergistic phototherapy and immunotherapy [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, 8: 5451–5459.
- [17] NIE D, DAI Z, LI J, et al. Cancer-cell-membrane-coated nanoparticles with a yolk-shell structure augment cancer chemotherapy [J]. *Nano Letters*, 2020, 20(25): 936–946.
- [18] SUN H, SU J, MENG Q, et al. Cancer cell membrane-coated gold nanocages with hyperthermia-triggered drug release and homotypic target inhibit growth and metastasis of breast cancer [J]. *Advanced Functional Materials*, 2017, 27(3): 1604300–1604309.
- [19] ZHOU M, XING Y, LI X, et al. Cancer cell membrane camouflaged semi-yolk@spiky-shell nanomotor for enhanced cell adhesion and synergistic therapy [J]. *Small*, 2020, 16(39): e2003834.
- [20] BALASUBRAMANIAN V, CORREIA A, ZHANG H, et al. Biomimetic engineering using cancer cell membranes for designing compartmentalized nanoreactors with organelle-like functions [J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(11): 1605375–1605382.
- [21] GUAN Q, ZHOU L L, LI Y A, et al. Nanoscale covalent organic framework for combinatorial antitumor photodynamic and photothermal therapy [J]. *ACS Nano*, 2019, 13(11): 13304–13316.
- [22] HU C, ZHANG Z, LIU S, et al. Monodispersed CuSe sensitized covalent organic framework photosensitizer with an enhanced photodynamic and photothermal effect for cancer therapy [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(26): 23072–23082.

(责任编辑: 郁慧, 冯珍珍)