

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.06.002

## 结肠癌细胞膜仿生铜基金属有机框架对 DC 的激活和促血管新生作用

张欣怡<sup>1,2a</sup>, 张梦亚<sup>2a,2b</sup>, 张停琳<sup>2a,2b</sup>, 高洁<sup>2a,2b</sup> (1. 上海大学 转化医学研究院, 上海 200444; 2. 海军军医大学第一附属医院 a. 临床研究中心; b. 上海市航海医学与药械转化重点实验室, 上海 200433)

**[摘要]** **目的:** 探讨结肠癌细胞膜包裹的铜基金属有机框架(MOF@CCM)的 DC 激活和促进血管新生的潜力。**方法:** 首先构建 1,3,5-苯三甲酸铜(II)铜基金属有机框架(HKUST-1), 在其外层包覆结肠癌 CT26 细胞膜, 获得 MOF@CCM, 对其进行物理表征。用 CCK-8 法研究 MOF@CCM 的生物相容性, 流式细胞术分析 MOF@CCM 对 DC2.4 成熟比例的影响, 以验证 MOF@CCM 激活免疫细胞的潜力。通过血管生成实验验证 MOF@CCM 促人脐静脉内皮细胞(HUVEC)形成血管的能力。**结果:** 成功制备了 MOF@CCM, 透射电镜观察显示其形状近似圆形, 具有明显的核壳结构。MOF@CCM 的平均粒径为 (150.5±7.89) nm, 平均 Zeta 电位为 -(5.12±1.67) mV。体外实验结果显示, 与对照组相比, MOF@CCM 能够显著提高 DC2.4 成熟的比例 ( $P<0.01$ )。此外, MOF 和 MOF@CCM 均能促进 HUVEC 形成管状结构 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ), 且细胞膜修饰对 MOF 的促血管新生作用没有影响。**结论:** 制备的 MOF@CCM 在所使用的剂量下具有良好的细胞相容性, 能够显著促进 DC2.4 的成熟和促进 HUVEC 血管生成, 有望成为抗结肠癌和促进组织修复的双功能治疗平台。

**[关键词]** 结直肠癌; 细胞膜; 金属有机框架; 肿瘤疫苗; 肿瘤免疫

**[中图分类号]** R735.3+5; R73-36 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)06-0552-06

## Activation of DC and promotion of neovascularization by colon cancer membrane biomimetic copper-based metal-organic framework

ZHANG Xinyi<sup>1,2a</sup>, ZHANG Mengya<sup>2a,2b</sup>, ZHANG Tinglin<sup>2a,2b</sup>, GAO Jie<sup>2a,2b</sup> (1. Institute of Translation Medicine, Shanghai University, Shanghai 200444, China; 2. a. Clinical Research Unit; b. Key Laboratory of Marine Medicine and Drug Transformation, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the potential of colon cancer cell membrane-coated copper-based metal-organic frameworks (MOF@CCM) in anti-tumor activities and promotion of tissue healing. **Methods:** Copper (II) 1,3,5-benzenetricarboxylate copper-based metal-organic framework (HKUST-1) was constructed, and coated with colon cancer cell CT26 membrane on its outer layer to obtain MOF@CCM, which was physically characterized. The biocompatibility of MOF@CCM was determined by CCK-8 assay, and the effect of MOF@CCM on the proportion of DC2.4 maturation was analyzed by flow cytometry to verify the potential of MOF@CCM in activating immune cells. Angiogenesis experiments was used to verify the potential of MOF@CCM in promoting HUVEC to form blood vessels. **Results:** MOF@CCM was successfully synthesized. Transmission electron microscopy showed that its shape was approximately circular and had an obvious core-shell structure. The average particle size of MOF@CCM was (150.5±7.89) nm, and the average Zeta potential was -(5.12±1.67) mV. The results of *in vitro* experiments showed that compared with the control group, MOF@CCM could significantly increase the proportion of DC2.4 maturation ( $P<0.01$ ). In addition, both MOF and MOF@CCM could promote the formation of tubular structures in HUVEC cells ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), and cell membrane modification had no significant effect on the pro-neovascularization effect of MOF. **Conclusion:** The synthesized MOF@CCM has good cell compatibility at the dose used and can significantly promote the maturation of DC2.4 cells and HUVEC angiogenesis. It is expected to become a bifunctional treatment platform for anti-colon cancer treatment and tissue repair promotion.

**[Key words]** colon cancer; cell membrane; metal-organic framework (MOF); tumor vaccine; tumor immunity

[Chin J Cancer Biother, 2024, 31(6): 552-557. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.06.002]

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球第三大常见恶性肿瘤, 50% 以上的患者发展成肝转移<sup>[1]</sup>。手术治疗仍然是 CRC 首要的治疗策略<sup>[2-3]</sup>。然而, 手术治疗后仍面临两大问题。首先, 手术切除后产生的

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (No. 82072051)

**[作者简介]** 张欣怡 (1998—), 女, 硕士生, 主要从事抗癌修复仿生智能纳米材料的研究。E-mail: zhangxy\_913@shu.edu.cn

**[通信作者]** 高洁, E-mail: gaojiehighclea@smmu.edu.cn

吻合口瘘是CRC的严重并发症<sup>[4]</sup>;此外,癌细胞可能已经扩散,潜伏在血液和其他器官中,尽管看不见,但它们残留在患者体内继续生长、浸润,导致CRC术后容易出现复发转移甚至死亡<sup>[5-6]</sup>。尽管化疗和放疗也可以作为CRC的治疗或辅助治疗手段,但治疗敏感性和耐药性仍然是需要克服的问题<sup>[7-8]</sup>。因此,亟待开发一种安全有效的治疗药物促进CRC患者手术后伤口愈合以及预防肿瘤复发。近年来,基于膜涂层技术的输送平台快速发展,多种细胞来源的细胞膜都被用以修饰纳米颗粒并取得良好的治疗效果,具有广阔的发展前景<sup>[9]</sup>。这是仿生给药领域的一个重要里程碑。肿瘤细胞膜上有丰富的肿瘤抗原,因而能够引起特异性免疫反应,使用肿瘤细胞膜作为纳米颗粒外涂层可以作为一种治疗性肿瘤疫苗,预防肿瘤复发。金属有机框架(metal organic frame, MOF)是一类以金属离子为核心,与有机配体组成的具有三维多孔结构的配位化合物。由于MOF的多孔结构,多数研究利用其作为药物递送载体<sup>[10-11]</sup>。还有一些研究表明,以铜(Cu)为基础的MOF因Cu离子的存在还具有抗菌<sup>[12]</sup>、促修复等多种应用潜力<sup>[13]</sup>。在此之前,将Cu-MOF用于修复的研究还比较少,本课题组认为将其作为组织修复的生物材料可能具有巨大潜力。因此,选用Cu-MOF作为仿生纳米颗粒的核心。本研究制备了以Cu为核心的金属有机框架HKUST-1(Hong Kong University of Science and Technology-1),再将结肠癌细胞膜包覆在纳米材料表面,探究其激活免疫细胞和促组织愈合的潜力。

## 1 材料与方法

### 1.1 细胞、试剂和主要仪器

小鼠结肠癌CT26细胞、人脐静脉内皮细胞(HUVEC)和DC2.4均购自上海葵赛生物科技有限公司,小鼠胚胎成纤维细胞NIH/3T3细胞购自中科院上海细胞库。流式细胞术所用抗体CD11c-FITC(货号:E-AB-F0991C)、CD86-PC7(货号:E-AB-F0994H)和CD80-APC(货号:E-AB-F0992E)均购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,CCK-8试剂盒(货号:C0037)、苯甲磺酰氨(phenyl methane sulfonyl fluoride, PMSF)(货号:ST506)和BCA蛋白浓度测定试剂盒(货号:P0009)均购自上海碧云天生物科技有限公司,HUVEC完全培养基(货号:HUVEC-90011)购自赛业(苏州)生物科技有限公司,Matrigel基质胶(货号:356234)购自美国康宁公司,乙酸铜 $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}]$ (分析纯)、均苯三甲酸(分析纯)、二甲基甲酰胺(N,N-dimethylformamide, DMF)(分析纯)、三乙醇胺(分析纯)以及乙醇(分析

纯)均购自国药集团化学试剂有限公司,胆固醇CpG-1668购自生工生物工程(上海)股份有限公司,聚乙烯吡咯烷酮(polyvinylpyrrolidone, PVP)( $M_w=3.6 \times 10^3$ )购自Sigma-Aldrich公司,马尔文粒径仪购自英国Malvern公司,多功能酶标仪(ULX800)购自美国佛蒙特州BioTEK公司。

### 1.2 合成HKUST-1纳米载体

结合之前报道的方法<sup>[14-15]</sup>,构建HKUST-1纳米载体。首先,将1.2 g乙酸铜和2.0 g PVP溶解于60 mL的25% DMF水溶液,得到乙酸铜混合溶液;同时,将0.84 g均苯三甲酸溶解于40 mL 25% DMF乙醇溶液,得到均苯三甲酸混合溶液;然后,将乙酸铜混合溶液缓慢滴加至均苯三甲酸混合溶液中,并将1 mL三乙醇胺加至反应体系,搅拌4 h,之后将反应体系超声处理20 min,得到悬浊液,即HKUST-1悬液;之后,依次使用超纯水、DMF、二氯甲烷以及乙醇洗涤置换3次。最后通过旋转蒸发去除乙醇,获得HKUST-1纳米载体(MOF)。

### 1.3 制备MOF@CCM

首先,使用膜蛋白提取试剂盒提取CT26细胞膜蛋白,用0.25%胰蛋白酶消化培养细胞,收集后用PBS洗涤,将膜蛋白提取试剂A与PMSF(1 mmol/L)的混合溶液加入到上述收集的细胞中并在冰浴中处理15 min,随后置于细胞粉碎机中以70 Hz破碎60 s,将破碎得到的溶液在700×g下离心10 min,收集上清液,以17 968×g离心30 min,弃上清液,得到含有细胞膜蛋白的沉淀物,采用BCA蛋白提取试剂盒定量测定细胞膜蛋白浓度;插入CpG(寡聚核苷酸)时,将细胞膜提取物与胆固醇修饰的CpG(10 nmol/L)在37 °C下混合处理30 min;将上述仿生细胞膜(biomimetic cell membrane, BCM)材料与HKUST-1混合,超声处理15 min后即得MOF@CCM;最后,使用马尔文粒径仪检测MOF@CCM的粒径和电位。

### 1.4 细胞培养

CT-26细胞和DC2.4在含10%胎牛血清和1%抗生素混合物[青霉素(10 000 U/mL)/链霉素(10 mg/mL)]的RPMI 1640培养液中,HUVEC在完全培养液中,NIH-3T3细胞在含10%胎牛血清和1%抗生素混合物[青霉素(10 000 U/mL)/链霉素(10 mg/mL)]的DMEM培养液中,置于5% CO<sub>2</sub>、37°C环境的培养箱中培养。

### 1.5 MOF@CCM细胞毒性检测

将NIH/3T3细胞以每孔 $5 \times 10^3$ 个的密度接种于96孔板中培养过夜。将0、1.56、3.13、6.25、12.5、25、50、100 μg/mL的MOF@CCM处理NIH/3T3细胞24 h。每孔中加入5 μL的CCK-8溶液,继续培养2 h,用多功能酶标仪检测培养板各孔在450 nm处的光密

度(*D*)值。以*D*值代表细胞活力。

### 1.6 MOF@CCM对DC2.4的激活

将DC2.4消化后接种于24孔板( $1 \times 10^5$ 个/孔),培养过夜后将其培养液替换为含有不同成分的完全培养液(MOF: 50  $\mu\text{g/mL}$ , MOF@CCM: 50  $\mu\text{g/mL}$ ), PBS作为对照组,处理DC2.4 24 h,用荧光抗体(CD11c-FITC、CD86-PC7和CD80-APC)对其进行染色后,在流式细胞仪上进行检测,分析CD80和CD86阳性细胞比例。

### 1.7 HUVEC血管生成实验

提前将Matrigel基质胶在4  $^{\circ}\text{C}$ 下解冻过夜,第2天,将基质胶置于预冷的96孔板上,37  $^{\circ}\text{C}$ 下凝固30 min。将HUVEC以 $3 \times 10^4$ 个/孔接种于铺有基质胶的孔板上,用含有MOF、MOF@CCM(Cu离子浓度为1  $\mu\text{mol/L}$ )的培养基处理细胞6 h。最后用多聚甲醛固定细胞,光镜下拍照。用Image J软件检测图片中成血管节点数。

### 1.8 统计学处理

所有实验均独立重复3次。用GraphPad Prism 8软件处理数据与图像。单因素方差分析用于多组间的比较,进一步组间比较用One-way ANOVA分析。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

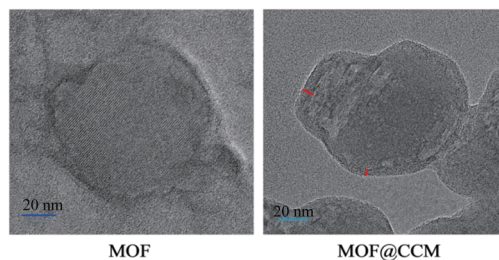
## 2 结果

### 2.1 MOF@CCM纳米载体的物理性质与生物安全性

透射电镜检测结果(图1)显示, HKUST-1纳米载体粒径约100 nm,形状呈近似圆形。仿生细胞膜包被后,能看到其明显的膜涂层。马尔文粒径仪检测结果(图2)显示, HKUST-1纳米载体的水合粒径为( $136.7 \pm 2.25$ ) nm,经BCM外层修饰后MOF@CCM粒径增加至( $150.5 \pm 7.89$ ) nm。HKUST-1和MOF@CCM的平均Zeta电位分别为 $-(1.93 \pm 0.83)$ 和 $-(5.12 \pm 1.67)$  mV,由于BCM带负电,经过BCM修饰后电位相对值增加。CCK-8法检结果(图3)显示, MOF@CCM对细胞活力的影响随着浓度的增加而增加。与对照(0  $\mu\text{g/mL}$  MOF@CCM)组相比,当MOF@CCM浓度达12.5  $\mu\text{g/mL}$ 时细胞存活率开始显著降低,然而MOF@CCM在50  $\mu\text{g/mL}$ 的质量浓度下仍有70%以上的细胞存活。因此,后续实验所用MOF@CCM不超过50  $\mu\text{g/mL}$ 。

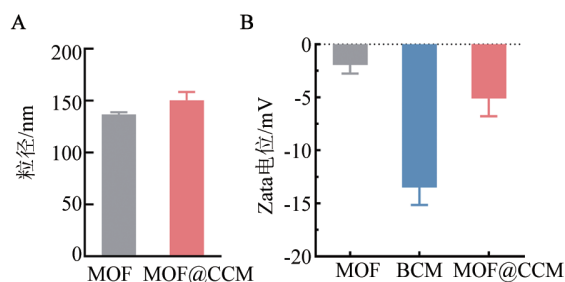
### 2.2 MOF@CCM可显著激活DC2.4

流式细胞术检测结果(图4)显示,与PBS组比较, MOF处理组CD80<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>细胞比例略有提升,但差异不具统计学意义;与PBS组、MOF组比较, MOF@CCM处理组CD80<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>细胞比例显著升高( $P < 0.01$ )。实验结果说明, MOF@CCM可明显激活DC2.4。



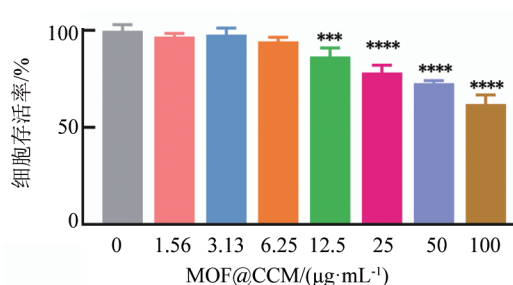
(红线指示细胞膜)

图1 HKUST-1经BCM包被前后的透射电镜图



A: MOF与MOF@CCM的粒径; B: MOF与MOF@CCM的表面电荷。

图2 BCM包被的HKUST-1(MOF@CCM)的粒径与表面电荷表征



与对照(0  $\mu\text{g/mL}$  MOF@CCM)组相比, \*\*\* $P < 0.001$ , \*\*\*\* $P < 0.0001$ 。

图3 CCK-8法检测MOF@CCM对NIH/3T3细胞活力的影响

### 2.3 血管生成

血管形成实验检测结果(图5)显示,与PBS对照组比较, MOF组成血管节点数明显增加( $P < 0.05$ );而MOF@CCM组成血管节点数同样呈现出显著的增加趋势,且统计学差异更为显著( $P < 0.01$ )。这些实验结果说明, MOF和MOF@CCM均可促进HUVEC血管生成,而两者的影响没有明显差异,这表明BCM的加入并未对MOF的血管生成促进效果产生负面影响。

## 3 讨论

近年来, MOF化合物由于其特殊的理化性质和多样的作用,已经被广泛用于生物科学领域<sup>[16-17]</sup>。以铜离子为核心的铜基MOF具有抗菌、抗肿瘤以及促

创面愈合的作用<sup>[18]</sup>,以铜离子为核心、均苯三甲酸为配体的HKUST-1是其中的一种<sup>[13]</sup>。HKUST-1的合成方法包括溶剂热合成法、常温常压合成法、超声法等<sup>[13,15,19-20]</sup>。相比其他方法,室温合成法操作简单,反应温和。纳米颗粒在体内容易受到网状内皮系统的清除,循环寿命短、内吞效率低<sup>[21-22]</sup>。细胞膜修饰纳米颗粒可以解决这一问题,不仅可提高纳米颗粒的稳定性还能延长体内循环时间<sup>[23]</sup>。目前,采用血小板包被纳米颗粒给药的肿瘤疫苗已经获得FDA的临床批准,不仅可以消除肿瘤,还可以实现长期的肿瘤免疫<sup>[24]</sup>。相比于此,肿瘤细胞膜上的肿瘤相关抗原还能

激活特异性免疫反应。基于此前的研究,本研究合成了HKUST-1,并通过简单的超声法<sup>[21]</sup>用仿生肿瘤细胞膜对HKUST-1进行包被和修饰。表征结果显示,MOF@CCM粒径均一,由于BCM的修饰,电位从 $-(1.93\pm 0.83)$  mV变为 $-(5.12\pm 1.67)$  mV。由于高浓度的铜在细胞内会诱导铜死亡,细胞毒性实验中,本研究选择NIH-3T3细胞验证了HKUST-1对细胞活力的影响。在HKUST-1浓度为 $50\ \mu\text{g}/\text{mL}$ 时能够保持对细胞的低毒性,后续实验中,在不超过安全浓度的情况下均能起到作用效果。

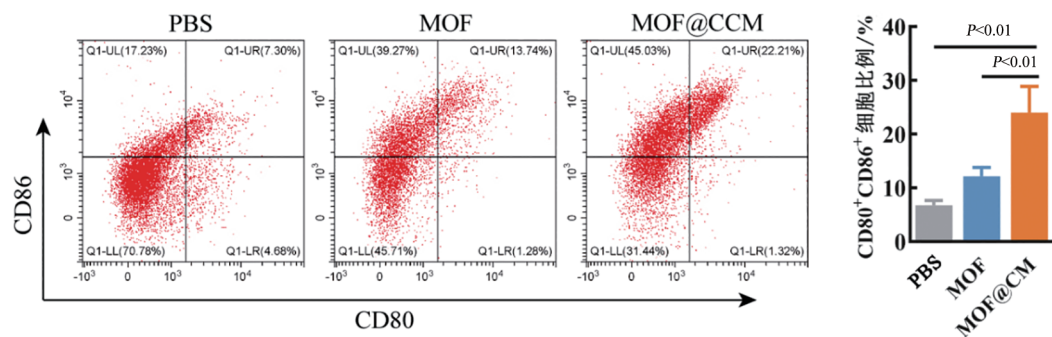


图4 流式细胞术检测PBS、MOF和MOF@CCM处理后DC2.4细胞中CD80<sup>+</sup>CD86<sup>+</sup>细胞比例的变化情况

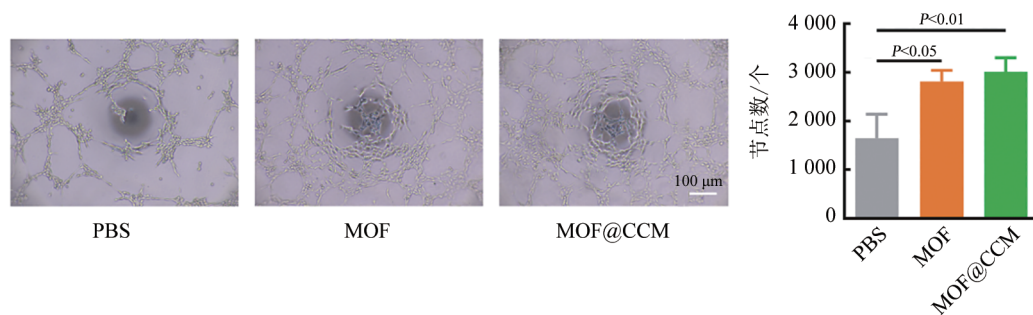


图5 MOF和MOF@CCM对HUVEC成血管能力的影响

基于CRC传统治疗方式的缺点,免疫治疗在近10年来越来越多被应用在肿瘤治疗中,包括免疫检查点阻断等,然而由于免疫耐药等情况的存在,单纯的免疫治疗用在CRC的效果不理想。作为辅助治疗方式可能是一种可行之策<sup>[25-26]</sup>。在免疫治疗中,肿瘤疫苗通过将肿瘤抗原以多种形式导入患者体内激活全身肿瘤免疫反应和肿瘤免疫记忆功能,达到预防的作用,其具有特异性强、不良反应少、预防复发作用强和预防作用持久的特点<sup>[27]</sup>。在机体内,抗原被DC摄取加工处理后递呈给各种类型的T细胞,才能有效激活特异性免疫反应,因此DC的激活至关重要<sup>[28]</sup>。在此之前,已有研究<sup>[29]</sup>将肿瘤疫苗作为辅助治疗手段用于手术切除的转移性CRC患者,说明肿瘤

疫苗作为补充治疗手段的潜力。肿瘤细胞膜上含有肿瘤相关抗原或肿瘤特异性抗原,递送效率更高。此外,BCM包被的纳米颗粒更易被细胞内吞,递送效果更好。本研究显示,构建的MOF@CCM能够显著提高成熟DC的比例,有助于后续特异性免疫反应。与PBS组相比,MOF组DC成熟比例虽然没有显著差异性,但是也有所提高,可能是由于MOF作为外源性物质对DC也有刺激作用。MOF@CCM细胞膜上插入了TLR9激动剂CpG,能够与肿瘤抗原共同递送到细胞内,有效地刺激DC成熟。

在CRC手术治疗后,可能会产生吻合口瘘,其原因为多方面的<sup>[4,30]</sup>,此外,还可能需要人为造瘘以完成正常生理活动,因此吻合口瘘的治疗以及造瘘创口

的护理是十分重要的。此前有研究<sup>[31-32]</sup>报道,铜基MOF有促进组织愈合的作用,其作用可能归因于Cu-MOF作为金属库缓慢释放的Cu离子可通过诱导血管内皮生长因子促进血管生成<sup>[33]</sup>。在伤口恢复过程中,创面部位新生血管的形成可以为成纤维细胞和上皮细胞提供氧气和营养,这对创面恢复至关重要<sup>[34]</sup>。基于之前的报道<sup>[35]</sup>,本研究中以Cu离子浓度为1 μmol/L的MOF或MOF@CCM处理血管内皮细胞,结果显示,6 h后,MOF能够促进血管内皮细胞的成管;此外,MOF@CCM组对血管内皮细胞的作用效果与MOF组没有差异,说明BCM包裹对血管生成作用没有显著影响。

综上所述,本文成功制备了结肠癌CT26细胞BCM包被的Cu-MOF(MOF@CCM),研究结果表明,MOF@CCM在体外促进了DC的成熟,具有作为肿瘤疫苗的潜力,同时能够促进血管生成,为创面修复提供助力。由于其制备工艺简单、易操作,MOF@CCM具有临床转化与应用的潜力。本研究仅对MOF@CCM做了初步验证,未来还可以深入研究Cu基MOF促进组织修复的深层作用和机制探讨。此外,MOF@CCM在体内抑制肿瘤生长的作用效果和免疫细胞的变化也值得观察。

## [参考文献]

- [1] HERNANDEZ-ALEJANDRO R, RUFFOLO L I, SASAKI K, *et al.* Recipient and donor outcomes after living-donor liver transplant for unresectable colorectal liver metastases[J]. *JAMA Surg*, 2022, 157(6): 524-530. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.0300.
- [2] VISIOLI A, GIANI F, TRIVIERI N, *et al.* Stemness underpinning all steps of human colorectal cancer defines the core of effective therapeutic strategies[J]. *EBioMedicine*, 2019, 44: 346-360. DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.04.049.
- [3] HU Z Y, LI Y, MAO W P, *et al.* Impact of nutritional indices on the survival outcomes of patients with colorectal cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 2279-2289. DOI: 10.2147/CMAR.S243172.
- [4] PHATAK U R, KAO L S, YOU Y N, *et al.* Impact of ileostomy-related complications on the multidisciplinary treatment of rectal cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2014, 21(2): 507-512. DOI: 10.1245/s10434-013-3287-9.
- [5] BERNSTEIN M B, KRISHNAN S, HODGE J W, *et al.* Immunotherapy and stereotactic ablative radiotherapy (ISABR): a curative approach?[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(8): 516-524. DOI: 10.1038/nrclinonc.2016.30.
- [6] TUNG S Y, CHANG S F, CHOU M H, *et al.* CXC chemokine ligand 12/stromal cell-derived factor-1 regulates cell adhesion in human colon cancer cells by induction of intercellular adhesion molecule-1 [J/OL]. *J Biomed Sci*, 2012, 19(1): 91[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23098564/>. DOI: 10.1186/1423-0127-19-91.
- [7] QIN H R, ZHANG H, LI H P, *et al.* Prognostic risk analysis related to radioresistance genes in colorectal cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2022, 12: 1100481[2024-02-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9890073/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.1100481.
- [8] LI Y J, HU H L, WANG Y X, *et al.* CUL4B contributes to cancer stemness by repressing tumor suppressor miR34a in colorectal cancer[J/OL]. *Oncogenesis*, 2020, 9(2): 20[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32054830/>. DOI: 10.1038/s41389-020-0206-3.
- [9] ZHANG X Y, CUI H Q, ZHANG W J, *et al.* Engineered tumor cell-derived vaccines against cancer: the art of combating poison with poison[J]. *Bioact Mater*, 2022, 22: 491-517. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.10.016.
- [10] LUO J L, WANG X, SHI Z, *et al.* Enhancement of antitumor immunotherapy using mitochondria-targeted cancer cell membrane-biomimetic MOF-mediated sonodynamic therapy and checkpoint blockade immunotherapy[J/OL]. *J Nanobiotechnology*, 2022, 20(1): 228[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35568916/>. DOI: 10.1186/s12951-022-01453-2.
- [11] LIANG J, ZHANG W W, WANG J, *et al.* Development of the Cu/ZIF-8 MOF acid-sensitive nanocatalytic platform capable of chemo/chemodynamic therapy with improved anti-tumor efficacy[J]. *ACS Omega*, 2023, 8(22): 19402-19412. DOI: 10.1021/acsomega.3c0269.
- [12] SHAMS S, AHMAD W, MEMON A H, *et al.* Cu/H3BTC MOF as a potential antibacterial therapeutic agent against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*[J]. *New J Chem*, 2020, 44(41): 17671-17678. DOI: 10.1039/D0NJ04120C.
- [13] CUN J, FAN X, PAN Q Q, *et al.* Copper-based metal-organic frameworks for biomedical applications[J/OL]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2022, 305: 102686[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35523098/>. DOI: 10.1016/j.cis.2022.102686.
- [14] LOERA-SERNA S, OLIVER-TOLENTINO M A, DE LOURDES LÓPEZ-NÚÑEZ M, *et al.* Electrochemical behavior of [Cu<sub>3</sub>(BTC)<sub>2</sub>] metal-organic framework: the effect of the method of synthesis[J]. *J Alloys Compd*, 2012, 540: 113-120. DOI: 10.1016/j.jallcom.2012.06.030.
- [15] CHUAH C Y, SAMARASINGHE S A S C, LI W, *et al.* Leveraging nanocrystal HKUST-1 in mixed-matrix membranes for ethylene/ethane separation[J/OL]. *Membranes*, 2020, 10(4): 74[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32316179/>. DOI: 10.3390/membranes10040074.
- [16] CAO J, LI X, TIAN H. Metal-organic framework (mof)-based drug delivery[J]. *Curr Med Chem*, 2020; 27(35): 5949-5969. DOI: 10.2174/0929867326666190618152518
- [17] QU Q Q, WANG Y, ZHANG L, *et al.* A nanoplatfom with precise control over release of cargo for enhanced cancer therapy[J]. *Small*, 2016, 12(10): 1378-1390. DOI: 10.1002/sml.201503292.
- [18] HORCAJADA P, SERRE C, VALLET-REGÍ M, *et al.* Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery[J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2006, 45(36): 5974-5978. DOI: 10.1002/anie.200601878.
- [19] 游佳勇, 张天永, 刘艳凤, 等. 金属有机框架化合物HKUST-1的快速合成[J]. *高校化学工程学报*, 2015, 29(5): 1126-1132. DOI: CNKI:SUN:GXHX.0.2015-05-015.
- [20] CAI X C, XIE Z X, PANG M L, *et al.* Controllable synthesis of highly uniform nanosized HKUST-1 crystals by liquid-solid-

- solution method[J]. *Cryst Growth Des*, 2019, 19(2): 556-561. DOI: 10.1021/acs.cgd.8b01695.
- [21] XUE X, LIU H, WANG S C, *et al.* Neutrophil-erythrocyte hybrid membrane-coated hollow copper sulfide nanoparticles for targeted and photothermal/anti-inflammatory therapy of osteoarthritis[J/OL]. *Compos Part B Eng*, 2022, 237: 109855[2024-02-10]. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2022.109855>. DOI: 10.1016/j.compositesb.2022.109855.
- [22] FANG R H, GAO W W, ZHANG L F. Targeting drugs to tumours using cell membrane-coated nanoparticles[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2023, 20(1): 33-48. DOI: 10.1038/s41571-022-00699-x.
- [23] ZHAO X F, YAN C. Research progress of cell membrane biomimetic nanoparticles for tumor therapy[J/OL]. *Nanoscale Res Lett*, 2022, 17(1): 36[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35316443/>. DOI: 10.1186/s11671-022-03673-9.
- [24] BOOK M. Cello therapeutics received IND clearance by FDA for its first-in-class cellular nanoparticle (CNP) based immunotherapy, ce120, to enter clinical phase. cello therapeutics[EB/OL]. (2023-11-06)[2024-02-10]. <https://cellotherapeutics.com/cello-receives-ind/>.
- [25] CAI C J, PENG Y H, SHEN E, *et al.* Identification of tumour immune infiltration-associated snoRNAs (TIIsno) for predicting prognosis and immune landscape in patients with colon cancer *via* a TIIsno score model[J/OL]. *EBioMedicine*, 2022, 76: 103866[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35144219/>. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103866.
- [26] YU G J, WU Y F, WANG W Y, *et al.* Low-dose decitabine enhances the effect of PD-1 blockade in colorectal cancer with microsatellite stability by re-modulating the tumor microenvironment[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(4): 401-409. DOI: 10.1038/s41423-018-0026-y.
- [27] LOPES A, VANDERMEULEN G, PRÉAT V. Cancer DNA vaccines: current preclinical and clinical developments and future perspectives[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 146[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30953535/>. DOI: 10.1186/s13046-019-1154-7.
- [28] QIN T, MA S, MIAO X Y, *et al.* Mucosal vaccination for influenza protection enhanced by catalytic immune-adjuvant[J/OL]. *Adv Sci*, 2020, 7(18): 2000771[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32999833/>. DOI: 10.1002/advs.202000771.
- [29] MORSE M A, NIEDZWIECKI D, MARSHALL J L, *et al.* A randomized phase II study of immunization with dendritic cells modified with poxvectors encoding CEA and MUC1 compared with the same poxvectors plus GM-CSF for resected metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Surg*, 2013, 258(6): 879-886. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318292919e.
- [30] 胥江品, 马俊, 王华. 结直肠癌术后吻合口漏的危险因素分析与预防[J]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2021, 10(1): 99-102. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2021.01.016.
- [31] KORNBLATT A P, NICOLETTI V G, TRAVAGLIA A. The neglected role of copper ions in wound healing[J]. *J Inorg Biochem*, 2016, 161: 1-8. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2016.02.012.
- [32] XIAO J S, CHEN S Y, YI J, *et al.* A cooperative copper metal-organic framework-hydrogel system improves wound healing in diabetes[J/OL]. *Adv Funct Mater*, 2017, 27(1): 1604872[2024-02-10]. DOI: 10.1002/adfm.201604872.
- [33] SANDOVAL C, RÍOS G, SEPÚLVEDA N, *et al.* Effectiveness of copper nanoparticles in wound healing process using *in vivo* and *in vitro* studies: a systematic review[J/OL]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(9): 1838[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36145586/>. DOI: 10.3390/pharmaceutics14091838.
- [34] LEE H P, GAHARWAR A K. Light-responsive inorganic biomaterials for biomedical applications[J/OL]. *Adv Sci*, 2020, 7(17): 2000863[2024-02-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32995121/>. DOI: 10.1002/advs.202000863.
- [35] XIAO J S, ZHU Y X, HUDDLESTON S, *et al.* Copper metal-organic framework nanoparticles stabilized with folic acid improve wound healing in diabetes[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(2): 1023-1032. DOI: 10.1021/acsnano.7b01850.

[收稿日期] 2024-02-15

[修回日期] 2024-04-25

[本文编辑] 向正华