

MIL-101(Fe)对伊立替康的负载： 实验和理论研究



张海文, 刘畅, 赵柔, 崔婷婷, 罗艳玲, 韩晓燕*

天津中医药大学中药学院, 天津 300193

摘要: 本文以伊立替康 (Irinotecan, ICA) 为模型药物, 金属-有机骨架材料 MIL-101(Fe) 为药物载体, 采用浸渍吸附法用 MIL-100(Fe) 对 ICA 进行负载, 制备 ICA@MIL-100(Fe) 载药复合物。建立高效液相色谱法 (HPLC) 测定 ICA 的含量, 将该方法用于 ICA@MIL-100(Fe) 中药物含量的测定, 建立的方法学经过线性关系、精密度、重复性、稳定性和加样回收率考察, 线性关系良好, 各项考察 RSD 均小于 2%。通过分子模拟进一步考察药物负载于 MIL-100(Fe) 中的结合位点及其稳定性。负载实验结果表明, ICA 浓度 1mg/mL, 药物与吸附剂质量比 $m_{ICA}:m_{MIL-101(Fe)}=1:1$, 吸附时间为 24 h, ICA 在 MIL-101(Fe) 的载药量为 $(8.88 \pm 0.03)\%$ 。分子模拟实验显示当 ICA 进入到 MIL-101(Fe) 的四面体结构时, 药物与载体之间的结合呈最稳定的优势构象, 佐证 MIL-100(Fe) 是一种适于 ICA 负载的新型药物载体。

关键词: 伊立替康; MIL-101(Fe); 药物负载; 分子对接

DOI: [10.57237/j.cse.2023.04.002](https://doi.org/10.57237/j.cse.2023.04.002)

MIL-101(Fe) as a Drug Carrier of Loading Irinotecan: Experimental and Theoretical Studies

Zhang Haiwen, Liu Chang, Zhao Rou, Cui Tingting, Luo Yanling, Han Xiaoyan*

College of Chinese Materia Medica, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

Abstract: In this study, Irinotecan (ICA) was used as a model drug, and MIL-101(Fe) was used as a drug carrier to load ICA, ICA@MIL-100(Fe) complex was prepared by impregnating adsorption method. A high performance liquid chromatography (HPLC) method was established to determine the content of ICA from ICA@MIL-100(Fe) complex. The established method had good linear relationship, precision, repeatability, stability and sample recovery, and the RSD was less than 2%. Molecular simulation was used to further investigate the site and stability of interaction. Experiment results showed that when the concentration of ICA was 1mg/mL, the mass ratio of drug to carrier was 1:1, the adsorption time was 24 h, the drug loading capacity of ICA by MIL-100(Fe) was $(8.88 \pm 0.03)\%$. Molecular simulation experiments showed that when ICA was incorporated into the tetrahedron of MIL-101(Fe), the binding between ICA and MIL-100(Fe) revealed the most stable dominant conformation, which supported the feasibility of MIL-101(Fe) used as a new drug carrier loading ICA.

Keywords: Irinotecan; MIL-101(Fe); Drug Loading; Molecular Docking

*通信作者: 韩晓燕, 15022611743@163.com

1 简介

生物碱是一种从药用植物中筛选出的具有显著的抗炎、镇痛、抗肿瘤等作用的有效成分[1-3]。目前长春碱类、紫杉醇类生物碱已被成功开发为抗癌药物[4-7]。

喜树碱是从珙桐科植物喜树果实或根中提取的萜类吲哚生物碱[8]，主要用于临床治疗消化系统恶性肿瘤，但由于其水溶性较差，因而实际应用受到限制。伊立替康(Irinotecan, ICA)是喜树碱化合物中的原子团被取代后衍生的另一种 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂，可以降低 DNA 拓扑异构酶的活性[9]。相对于喜树碱来说，ICA 的抗肿瘤活性更高，毒性更小且水溶性更好。伊立替康及其体内活性代谢物 7-乙基-10-羟基喜树碱(SN-38)可以特异性抑制细胞周期 S 期的分裂[10-12]，其作用机制为：SN-38 结合到癌细胞的拓扑异构酶 I 的活性部位，阻断肿瘤细胞断裂的 DNA 单链再连接，从而阻止肿瘤细胞的进一步细胞分裂、繁殖，促使肿瘤细胞的凋亡[13]。ICA 于 1998 年获得美国 FDA 批准，用于标准化疗方案失败后的转移性结直肠癌的一线治疗[14]。

金属-有机骨架材料(Metal-Organic Frameworks, MOFs)是指通过配位键连接，过渡金属离子和有机配体自组装形成的周期性网络结构的晶体多孔材料[15]。MIL(Materials of Institut Lavoisier)系列结构是由 Férey 课题组于 2004 年首次合成的多级孔结构[16]，因其研究所的名字拉瓦锡而命名。MIL-100(Fe)由 Fe 元素和均苯三甲酸通过配位自组装形成的多孔笼状 MOF 材料[17-19]。MIL-100(Fe)不仅有相较于其他 Cr、Cu 等金属离子组成的 MOF 材料具有良好的生物安全性、生物相容性和生物可降解性，还因为结构组成中的高极性 Fe 和低极性的有机配体，使其对亲水性、疏水性及两亲性药物均能有效负载。同时，MIL-100(Fe)具有良好的水、热稳定性和化学稳定性。更重要的是，MIL-100(Fe)骨架结构中具有两种不同尺寸大小的介孔笼，对大分子药物、小分子药物以及同时负载多种药物均能提供负载的空腔。这些优良的性能使其成为了药物递送系统极具应用前景的载体之一。

ICA@MIL-101(Fe)载药复合物的研究未见文献报道。因此，本文以 ICA 为模型药物，MIL-101(Fe)为药物载体，采用磁搅拌法制备 ICA@MIL-101(Fe)载药复合物，HPLC 测定其药物含量。进一步通过模拟研究验证实验的准确性，考察药物分子在载体上结合位点、分子结合后的构型改变、精确的测量两者的结合能并分析药物负载的可行性及其两者结合的稳定性。

2 材料与方 法

2.1 仪器与试剂

电热鼓风干燥箱、高效液相色谱仪、红外光谱仪、集热式恒温加热磁力搅拌器(RCT B S025)，电子天平(ME104E)，台式高速离心机(H1650)，高速冷冻离心机(5424R)，真空干燥箱(IVOS-30A)，超声波清洗机(XO-5200DTS)，实验室 pH 计(FE20)

伊立替康、MIL-101(Fe)、乙腈、三乙胺、甲醇色谱纯、无水磷酸二氢钾、磷酸

2.2 负载与模拟实验

2.2.1 ICA 含量测定方法学建立

(i) 色谱条件

色谱柱：C18 液相色谱柱(150 mm×4.6 mm, 5 μm)；流动相：甲醇：乙腈：磷酸缓冲溶液(称取磷酸二氢钾 6.8 g 溶于 800 mL 水中，加入三乙胺 10 mL，以磷酸调 pH 至 4.0，加水定容至 1000 mL)(55: 5: 45, V/V/V)；流速：1.0 mL/min；检测波长：363 nm；柱温：25 ℃；进样量：20 μL。

(ii) 溶液的制备

对照品溶液：在避光条件下，精密称取 ICA 对照品 5 mg，将其置于 10 mL 量瓶中，加流动相超声溶解并稀释至刻度，摇匀，即得对照品溶液。

供试品溶液：在避光条件下，将磁力搅拌 24 h 后的 ICA@MIL-101(Fe)载药复合物离心(12000 rpm, 5 min, 8 ℃)，收集沉淀并干燥，精密称取 10 mg ICA@MIL-101(Fe)载药复合物，置于 10 mL 容量瓶中，加入稀 HNO₃ 破坏 MIL-101(Fe)的骨架结构，使药物释放出来。加入流动相定容至刻度，即得供试品溶液。

空白溶液：称取 10 mg 经过 150 ℃ 活化 2 h 的 MIL-101(Fe)，加入 10 mL 的乙腈溶液，置于磁力搅拌器上在室温下搅拌 24 h，离心(12000 rpm, 5 min, 8 ℃)，收集沉淀并干燥，加入稀 HNO₃ 破坏 MIL-101(Fe)的骨架结构，加入流动相定容至刻度，即得空白溶液。

(iii) 线性关系考察

精密吸取“2.2.1 (ii)”项下的对照品储备液 0.05 mL、0.1 mL、0.3 mL、0.6 mL、0.9 mL、1.5 mL 分别至 5 mL 容量瓶中，加入 100 μL 的稀硝酸，加流动相稀释至刻度，将上述溶液经 0.45 μm 微孔滤膜过滤，进

样, 记录 ICA 的峰面积, 以峰面积 (A) 对 ICA 浓度 (c, $\mu\text{g/mL}$) 进行线性回归, 得出 ICA 标准曲线方程。

(iv) 精密度实验

吸取“2.2.1(ii)”项下 $5\ \mu\text{g/mL}$ 的 ICA 对照品溶液, 在“2.1.1”的色谱条件下连续进样 6 次, 测定峰面积, 计算相对标准偏差 (RSD)。

(v) 重复性实验

精密称取 6 份相同条件下制备所得的相同量的 ICA@MIL-101 (Fe) 载药复合物, 加入稀 HNO_3 破坏 MIL-101 (Fe) 的骨架结构, 使药物释放出来。用流动相定容至刻度, 经 $0.45\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤。在“2.2.1(ii)”的色谱条件下进样, 记录峰面积, 计算 RSD。

(vi) 稳定性实验

精密称取一定量的 ICA@MIL-101 (Fe) 载药复合物, 加入稀 HNO_3 破坏 MIL-101 (Fe) 的骨架结构, 使药物释放出来。用流动相定容至刻度, 经 $0.45\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤。在“2.2.1(ii)”的色谱条件下, 分别于 0、1、2、4、6、10 h 注入液相色谱仪进行测定, 记录峰面积并计算 RSD 值。

(vii) 加样回收率实验

在已知载药量的 ICA@MIL-101 (Fe) 载药复合物溶液中, 分别加入已知量约 80%、100%、120% 的 ICA 对照品溶液, 在“2.2.1(ii)”的色谱条件下进样, 平行 3 份, 计算 ICA 的加样回收率。

2.2.2 MIL-101 (Fe) 载体对药物的负载

(i) ICA@MIL-101 (Fe) 载药复合物载药量的测定

在避光条件下, 向 10 mg 干燥活化后的 MIL-101 (Fe) 样品中加入 10 mL ICA 的乙腈溶液 (1mg/mL), 室温下磁力搅拌 24 h, 离心 ($12000\ \text{rpm}$, 5 min, $8\ ^\circ\text{C}$), 沉淀继续用乙腈洗涤 3 次, 冷冻干燥, 收集沉淀, 平行制备 3 份。精密称定一定量的 ICA@MIL-101(Fe) 载药复合物, 加入一定量的稀 HNO_3 , 加流动相定容至刻度。经 $0.45\ \mu\text{m}$ 微孔滤膜过滤, 进样, 记录峰面积。计算 ICA@MIL-101 载药复合物的载药量 (Loading Capacity, LC)。计算公式如下:

$$\text{LC} = \frac{W_{\text{含药量}}}{W_{\text{载药复合物量}}}$$

式中为 ICA@MIL-101 (Fe) 载药复合物经酸破坏

后测定到的 ICA 的质量, 为 ICA@MIL-101 (Fe) 载药复合物的质量。

(ii) 红外光谱表征

用 KBr 压片法, 分别对 MIL-101(Fe)、ICA 和 ICA@MIL-101(Fe) 载药复合物在 $400\sim 4000\ \text{cm}^{-1}$ 频数范围内进行扫描, 即得红外光谱图。

2.2.3 理论模拟研究

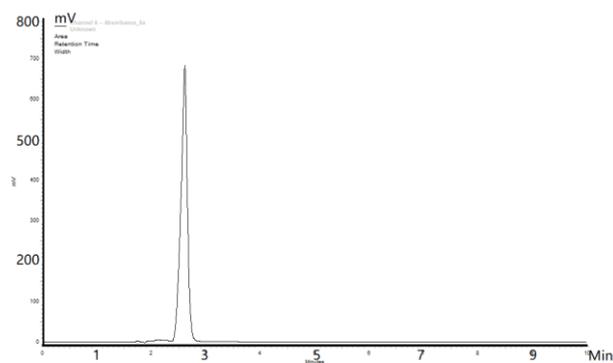
通过 AutoDock 分子对接、使用 Multiwfn 可视化分子孔洞并计算孔洞体积、以矩形盒子计算孔洞半径、通过独立梯度模型 (IGM) 考察分子内和分子间的弱相互作用、药物的两种结合构型的大小测量及单点能量计算。

3 数据分析与讨论

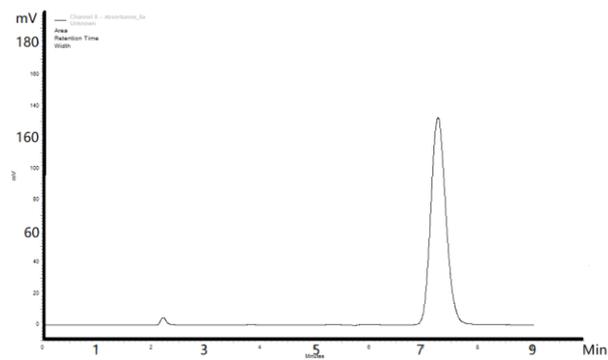
3.1 ICA 含量测定

3.1.1 专属性

图 1 为空白溶液, 对照品溶液和供试品溶液的色谱图, 空白溶液没有干扰, 且峰的分度度较好, ICA 的保留时间为 7.2 min, 专属性强。



(a)



(b)

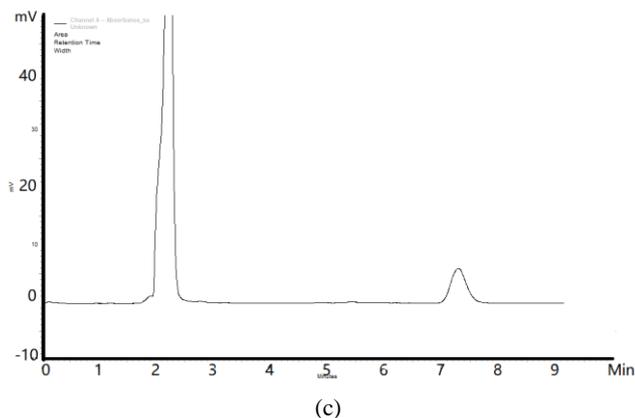


图 1 HPLC 色谱图 (a) MIL-101 (Fe) 空白、(b) ICA 对照品、(c) ICA@MIL-101 载药复合物

Figure 1 HPLC chromatogram of (a) MIL-101 blank, (b) ICA control, and (c) ICA@MIL-101 complex

3.1.2 ICA 标准曲线的绘制

在“2.2.1 (i)”的色谱条件下将 5, 10, 30, 60, 90, 150 $\mu\text{g/mL}$ 的 ICA 对照品系列浓度的溶液进样两次, 记录 ICA 的峰面积, 以峰面积(A)对 ICA 浓度(c, $\mu\text{g/mL}$) 进行线性回归, 得出 ICA 标准曲线方程为 $A=28690c - 2646.8$ ($R^2=0.9999$, $n=6$), 线性范围为 5~150 $\mu\text{g/mL}$ 。

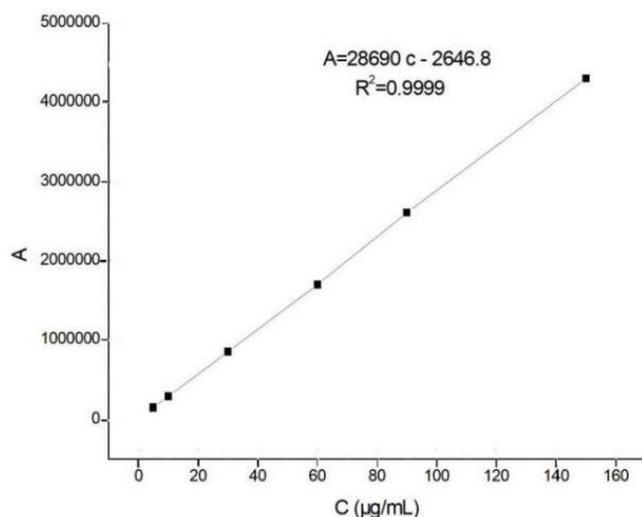


图 2 ICA 标准曲线

Figure 2 ICA standard curve

3.1.3 精密度结果

由表 1 结果可知, 以峰面积计算, $RSD < 2\%$ 。说明仪器精密度符合要求, 此方法可应用于 ICA 的含量测定。

表 1 精密度结果

序号	峰面积	Mean \pm SD (%)	RSD (%)
1	148303	148092.67 \pm 1080.63	0.73
2	148460		
3	148897		
4	145923		
5	149249		
6	147724		

3.1.4 重复性结果

如表 2 所示, 经计算得 ICA@MIL-101 复合物的重复性 $RSD < 2\%$, 说明该样品测定方法符合要求, 重复性良好。

表 2 重复性结果

序号	峰面积	Mean \pm SD (%)	RSD (%)
1	532125	535174 \pm 4507.06	0.84
2	527219		
3	538665		
4	538498		
5	540209		
6	534328		

3.1.5 稳定性结果

ICA@MIL-101 载药复合物分别于 0、1、2、3、4、5h 进样测得峰面积, 结果见表 3, 计算得样品稳定性 $RSD < 2\%$, 结果符合要求。

表 3 稳定性结果

时间 (h)	峰面积	Mean \pm SD (%)	RSD (%)
0	532125	539111.67 \pm 3613	0.67
1	541532		
2	540504		
3	543667		
4	538360		
5	538482		

3.1.6 加样回收率结果

由表 4 可知, ICA@MIL-101 载药复合物的平均回收率为 101.76 \pm 1.53%, RSD 为 1.50%, 结果符合要求。

表 4 加样回收率结果

加入量 ($\mu\text{g/mL}$)	测得量 ($\mu\text{g/mL}$)	回收率 (%)	Mean \pm SD (%)	RSD (%)
13.71	13.48	98.32	101.76 \pm 1.53	1.50
13.71	13.77	100.51		
13.71	13.88	101.24		
17.14	17.55	102.40		
17.14	17.38	101.40		
17.14	17.71	103.32		
20.56	21.04	102.35		
20.56	21.13	102.77		
20.56	21.28	103.51		

3.2 MIL-101 (Fe) 载体对药物的负载

3.2.1 ICA@MIL-101 的载药量的测定结果

在避光条件下, 在平行制备 3 份的 ICA@MIL-101 (Fe) 中加入少量稀硝酸破坏 MIL-101 (Fe) 骨架, 使药物释放出来, 流动相定容, 测定峰面积, 代入载药量公式计算载药量, 如表 5 所示, ICA@MIL-101 (Fe) 载药复合物的平均载药量为 $8.88 \pm 0.03\%$ 。

表 5 ICA@MIL-101 (Fe) 中 ICA 的载药量 (n=3)

序号	载药量 (mg/g)	Mean \pm SD (%)	RSD (%)
1	89.22	$8.88 \pm 0.03\%$	0.31
2	88.74		
3	88.56		

3.2.2 红外光谱表征

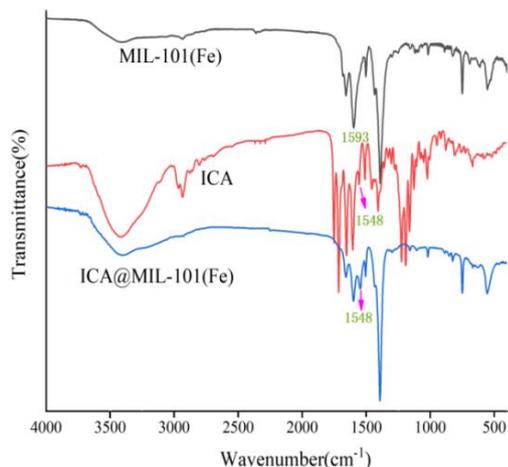


图 3 MIL-101(Fe)、ICA 和 ICA@MIL-101(Fe) 载药复合物的红外光谱图

Figure 3 IR spectra of MIL-101(Fe), ICA, and ICA@MIL-101(Fe)-loaded complex

如图 3 所示, 在 ICA@MIL-101(Fe) 载药复合物中可以看到 MIL-101(Fe) 的特征峰基本完全保留, 但在 1593 cm^{-1} 处的 O-C-O 特征峰峰强明显减弱, 这是由于 ICA 与 MIL-101(Fe) 中苯环的共轭作用使得 π 电子的离域增大, 减小了 O-C-O 的键级。同时, ICA 在 1548 cm^{-1} 处的特征峰也出现在载药复合物中。表明 ICA 被 MIL-101(Fe) 成功负载。

3.3 理论模拟研究

3.3.1 AutoDock 分子对接结果及其结合能

从图 4 可以看出, 最稳定的结合位点 R-L-01 为结

合在孔洞形状近似于正四面体上的药物, 而排名二至十的均为结合在孔洞形状近似于正五边形的药物。通过表 6 所示, 结合位点为正五边形的药物的结合能相差无几, 而结合位点为四面体孔洞的药物的结合能则显著低于其他结合位点, 稳定性上有着极大的优势。故将结合位点为四面体孔洞的药物中把这九个结合位点中结合能最低、也是最稳定的 R-L-02 选出, 作为四面体结合孔洞的代表, 与最稳定的正五面体结合位点的 R-L-01 一同进行两种结合位点的孔洞的体积、孔洞半径、独立梯度模型 (IGM) 考察分子内和分子间的弱相互作用、分子大小测量、以及单点能量计算的分析, 以分析其原因。

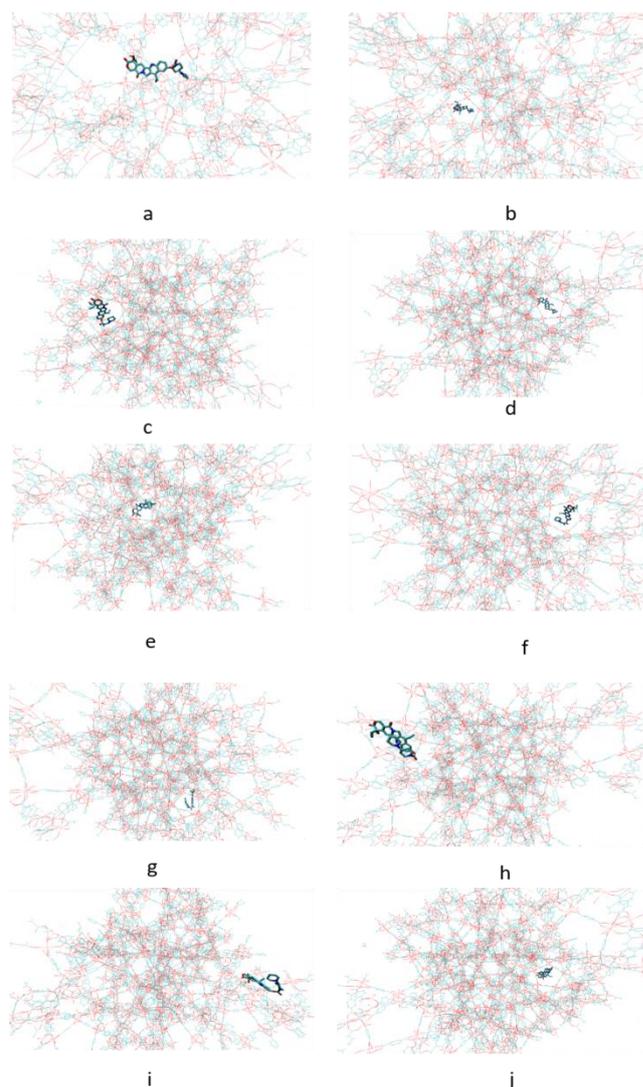


图 4 a-j 分别为结合位点 R-L-01—10 分子可视化

Figure 4 a-j shows the visualization of the binding site R-L-01 to 10 molecules, respectively

表 6 结合能大小排序

结合位点	结合能
R-L-1	-8.66
R-L-2	-6.61
R-L-3	-6.38
R-L-4	-6.26
R-L-5	-6.22
R-L-6	-6.16
R-L-7	-5.94
R-L-8	-5.82
R-L-9	-5.79
R-L-10	-5.61

3.3.2 使用 Multiwfn 计算两种结合位点的孔洞的体积及矩形盒子计算的孔洞半径

通过计算其体积及直径，用于系统地且准确地解析并描述形状。由于 R-L-02 结合的正五边形孔洞接近平面图形，故只测量其半径。R-L-01（正四面体孔洞）体积为 7816.34 立方埃。R-L-01 的原子间最远距离，加上坐标原子氢原子本身的直径，即为 R-L-01 的直径，计算可得其直径为 20.83 埃，故半径为 10.42 埃。R-L-02 选取 y 轴平面为其平面，加上坐标原子氧原子半径，可得其直径为 27.35 埃，故半径为 13.67 埃。

3.3.3 通过独立梯度模型 (IGM) 考察分子内和分子间的弱相互作用

通过 RDG 方法分析弱相互作用，程序计算格点数据后，根据体系结构可知，当前体系中弱相互作用区域肯定都在体系内部区域评估原子对和原子对片段间相互作用的贡献。有程序计算可知，R-L-01 和 R-L-02 均存在弱相互作用力氢键和范德华力，但 R-L-01 比 R-L-02 的 δg^{inter} (a.u.) 的最大值更大，相互作用力更强，配体参与相互作用的范围更广，R-L-01 比 R-L-02 的药物分子与载体的结合更为稳定。

将二者的数据导入 VMD 进行绘图，主-客体的色彩刻度下限和上限分别设为 -0.2 和 0.2。如图 5 所示。相互作用力显示为绿色，色块越厚代表相互作用力越强，主体分子中越红的地方对主-客体相互作用贡献越大。从图中可以直观的看出，R-L-01 的药物几乎所有部分都与载体分子间产生了相互作用力，而 R-L-02 只有半数与载体分子有相互作用力。综上所述 R-L-01 比 R-L-02 的药物分子参与相互作用的范围更大，产生的相互作用力更强，与载体的结合也更稳定。

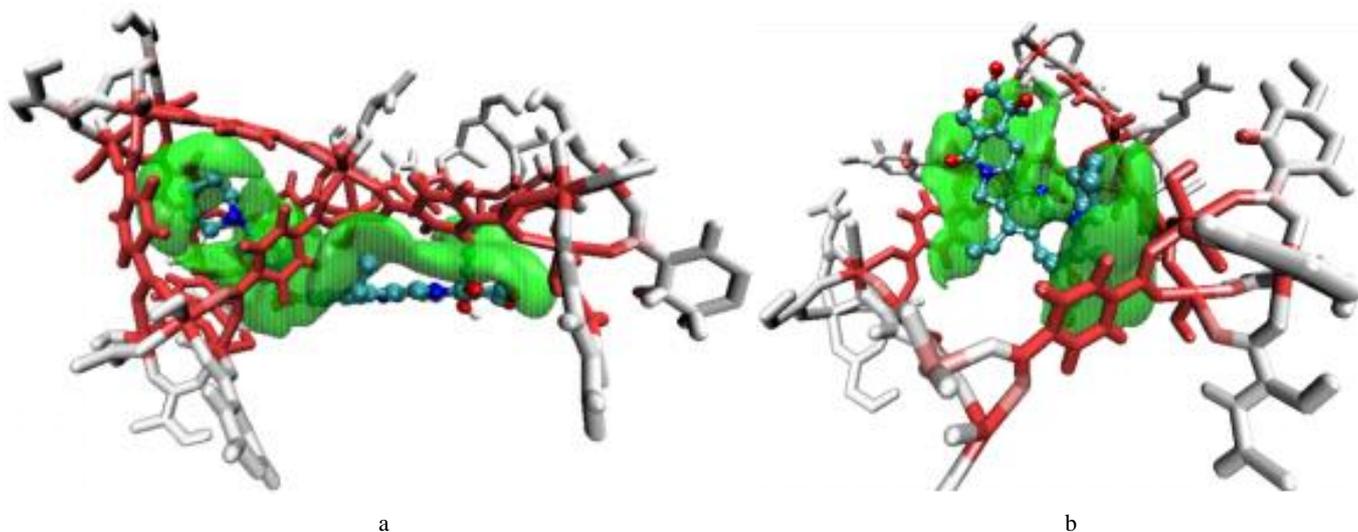


图 5 a-b 分别为 R-L-01、R-L-02 相互作用力可视化

Figure 5 a-b shows the visualization of R-L-01 and R-L-02 interaction forces, respectively

3.3.4 药物的两种结合构型的大小测量及单点能量计算

通过计算可得 R-L-01 的 ICA 的构型的矩形 x、y、z 轴长度分别为 x=23.96 埃，y=12.11 埃，z=12.90 埃；

R-L-02 的 ICA 的构型的矩形 x、y、z 轴长度分别为 x=15.28 埃，y=10.73 埃，z=15.42 埃。使用 vdm 将其立体呈现，如图 6。

使用 Gaussian 16 对 R-L-01 和 R-L-02 进行单点能量计算，得到优化后的构型 chk、fchk、in、out、time 文件以及优化后的 sp.chk、fchk、in、out、time 文件。

计算后 DFT 文件显示, R-L-01 中配体构型泛函为 B3LYP, 基组为 6-311+G**, 能量为-1951.20a.u.。R-L-02 中的配体构型泛函为 B3LYP, 基组为 6-311+G**, 能量为-1951.18a.u.。R-L-01 中的配体的构型比 R-L-02 中的配体的构型能量更低, 说明从 ICA 的构型来说, R-L-01 中的配体的构型比 R-L-02 中的配体的构型更稳定。

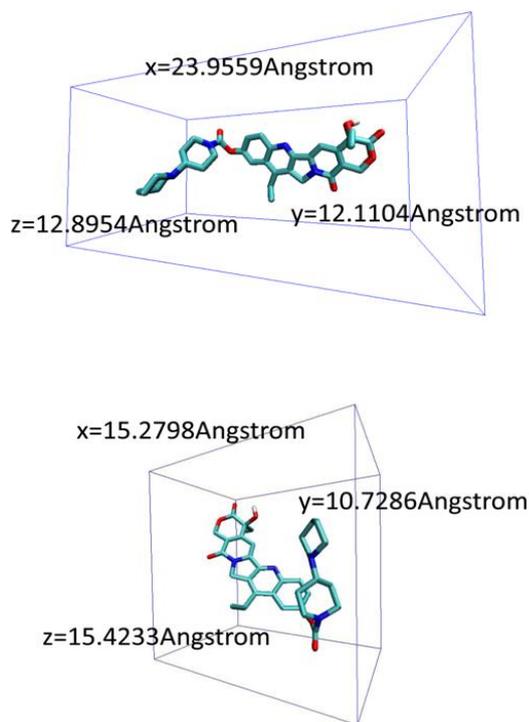


图 6 R-L-01 及 R-L-02 三维大小
Figure 6 3D size of R-L-01 and R-L-02

4 结语

本文成功制备了 ICA@MIL-101(Fe)载药复合物, 建立了 HPLC 法测定 ICA 含量的方法, 研究表明 MIL-100(Fe)对 ICA 有较高的负载能力, 其载药量为 (8.88±0.03)%。分子对接表明分子模拟实验显示 ICA 进入到 MIL-101(Fe)的四边形介孔笼中, 药物与载体之间的结合呈稳定的优势构象, 佐证了药物负载的可行性和二者结合的稳定性。

参考文献

[1] Dai P, Chen S, Wang M, et al. β -Carboline alkaloids from *Picrasma quassioides* and their 3D-QSAR study on anti-inflammation in LPS-induced RAW 264.7 cells [J]. *Fitoterapia*, 2023, 166: 105437.

[2] Farouk L, Laroubi A, Aboufatima R, et al. Evaluation of the analgesic effect of alkaloid extract of *Peganum harmala* L: possible mechanisms involved [J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2008, 115(3): 449-454.

[3] Wada K, Takaguri A, Kaneda K, et al. Rational design and structure-activity relationship studies reveal new esterified C20-diterpenoid alkaloid analogues active against MCF-7 human breast cancer cells [J]. *Journal of Natural Medicines*, 2023, 77(2): 276-283.

[4] Zhang J, Hansen L G, Gudich O, et al. A microbial supply chain for production of the anti-cancer drug vinblastine [J]. *Nature*, 2022, 609(7926): 341-347.

[5] Önal G. Investigation of the electrochemical properties of vinblastine on boron-doped diamond electrode treated with anodic pre-treatment in anionic surfactant medium [J]. *Diamond and Related Materials*, 2023, 133: 109699.

[6] Alqahtani F Y, Aleanizy F S, El Tahir E, et al. Paclitaxel [J]. *Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology*, 2019, 44: 205-238.

[7] Mai N X D, Nguyen T H T, Nguyen L H T, et al. Engineering biodegradable periodic mesoporous functionalized-organosilica nanocarriers for efficient paclitaxel delivery [J]. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2023, 656: 130405.

[8] 盛贻林, 李云霞, 俞文榜, 等. 一株喜树内生菌的分离与发酵试验 [J]. *药物生物技术*, 2016, 23(05): 390-392.

[9] Fukuda M, Shimada M, Kitazaki T, et al. Phase I study of irinotecan for previously treated lung cancer patients with the UGT1A1*28 or *6 polymorphism: Results of the Lung Oncology Group in Kyushu (LOGIK1004A). *Thorac Cancer*. 2017, 8(1): 40-45.

[10] 杨建坤, 商亚贞, 刘宏伟, 等. 盐酸伊立替康的药理特性及临床应用 [J]. *河北职工医学院学报*, 2007, 24(1): 61-62+64.

[11] 安云婷, 郑子雯. 伊立替康联合铂类治疗复发性卵巢癌临床研究 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2012, 27(01): 88-90.

[12] 雷妍玮, 宫深谋. 伊立替康联合希罗达一线治疗晚期大肠癌近期疗效观察 [J]. *中国实用医药*, 2012, 7(03): 171-172.

[13] Ambudkar S V, Kimchi-Sarfaty C, Sauna Z E, et al. P-glycoprotein: from Genomics to Mechanism [J]. *Oncogene*, 2003, 22(47): 7468-7485.

[14] 韩继永, 贾佳. HPLC 法测定盐酸伊立替康注射液的含量及有关物质 [J]. *药物分析杂志*, 2013, 33(04): 648-652.

[15] 杜昌文, 周健民. 金属有机框架 (MOF) 材料及其在新型缓控释肥料中的应用 [J]. *华中农业大学学报(自然科学版)*, 2022, 41(02): 20-29.

- [16] Serre C, Millange F, Surblés S, et al. A route to the synthesis of trivalent transition-metal porous carboxylates with trimeric secondary building units [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2004, 43(46): 6285-6289.
- [17] Bellusci M, Guglielmi P, Masi A, et al. Magnetic metal-organic framework composite by fast and facile mechanochemical process [J]. *Inorganic chemistry*, 2018, 57(4): 1806-1814.
- [18] Nehra M, Dilbaghi N, Singhal N K, et al. Metal organic frameworks MIL-100 (Fe) as an efficient adsorptive material for phosphate management [J]. *Environmental research*, 2019, 169: 229-236.
- [19] Conde-González J E, Lorenzo-Luis P, Salvadó V, et al. A new cotton functionalized with iron(III) trimer-like metal framework as an effective strategy for the adsorption of triarylmethane dye: An insight into the dye adsorption processes [J]. *Heliyon*, 2021, 7(12): e08524.