

肿瘤微环境响应型生物可降解分子印迹纳米颗粒的研究与应用进展

徐若萍, 王钰丹, 左高原, 李 婷, 李玉鹏, 魏钰卜
(昆明医科大学药学院暨云南省天然药物药理重点实验室/云南省现代
生物医药产业学院, 云南 昆明 650500)

[摘要] 肿瘤治疗是全球医学领域的核心挑战。临床常规化疗、放疗等传统手段因缺乏选择性、易产生耐药性及严重的不良反应, 限制了其治疗效果。分子印迹聚合物(molecularly imprinted polymers, MIPs)作为一种具备定制识别空穴的智能材料, 能够特异性结合肿瘤靶标, 但在体内应用中面临稳定性不佳与代谢清除困难等局限。为开发高效、精准且生物安全性高的新型递送系统, 生物可降解分子印迹聚合物(biodegradable molecularly imprinted polymer, BD-MIPs)应运而生。系统综述 BD-MIPs 的靶向递送机制及其影响因素、构建策略与设计机制, 重点阐述其智能控释机制, 详细介绍利用肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)特有的触发药物释放的内源性策略, 以及基于光、热等外部触发条件的一体化诊疗方案, 讨论 BD-MIPs 在释药动力学和生物相容性方面存在的不足, 并分析其未来发展面临的挑战与前景。不仅凸显了其作为肿瘤精准治疗创新平台的巨大潜力, 更为突破现有研究局限、推动其迈向广泛临床转化提供了策略借鉴。

[关键词] 分子印迹聚合物; 可生物降解; 纳米颗粒; 癌症治疗; 药物递送

[中图分类号] R736.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095 - 610X(2026)06 - 0152 - 10

Research and Progress in the Application of Tumor Microenvironment-responsive Biodegradable Molecularly Imprinted Nanoparticles

XU Ruoping, WANG Yudan, ZUO Gaoyuan, LI Ting, LI Yupeng, WEI Yubo
(School of Pharmaceutical Sciences & Yunnan Key Laboratory of Pharmacology for Natural Products/Yunnan College of Modern Biomedical Industry, Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

[Abstract] Tumor treatment remains a core challenge in global medical research. Conventional therapeutic modalities such as chemotherapy and radiotherapy suffer from lack of selectivity, propensity for drug resistance, and severe adverse reactions, which limit their therapeutic efficacy. Molecularly imprinted polymers (MIPs), as intelligent materials with customizable recognition cavities, can specifically bind tumor targets; however, their *in vivo* applications face limitations including poor stability and difficulties in metabolic clearance. To develop efficient, precise, and highly biocompatible novel delivery systems, biodegradable molecularly imprinted polymers (BD-MIPs) have emerged. This review systematically examines the targeted delivery mechanisms of BD-MIPs and their influencing factors, construction strategies, and design principles, with emphasis on their intelligent controlled-release mechanisms. It details endogenous strategies for drug release triggered by the unique characteristics of the tumor microenvironment (TME), as well as integrated theranostic approaches based on external triggers such as

[收稿日期] 2026 - 01 - 14

[基金项目] 国家自然科学基金(22265016); 云南省教育厅科学研究基金(2025Y0394); 昆明医科大学研究生创新基金(2025S188)

[作者简介] 徐若萍(2001~), 女, 云南曲靖人, 在读硕士研究生, 主要从事分子印迹聚合物的制备及其应用研究工作。

[通信作者] 魏钰卜, E-mail: weiyubu@kmmu.edu.cn; 李玉鹏, E-mail: liyupeng26@126.com

light and heat. Finally, it discusses the limitations of BD-MIPs in drug release kinetics and biocompatibility, analyzes challenges and prospects for future development, and highlights the tremendous potential of BD-MIPs as an innovative platform for precision cancer therapy. Furthermore, it provides strategic guidance for overcoming current research limitations and advancing their translation toward broad clinical application.

[**Key words**] Molecularly imprinted polymers; Biodegradable; Nanoparticles; Cancer therapy; Drug delivery

癌症治疗一直是全球医学领域的核心挑战之一^[1]。尽管手术、化疗和放疗等传统的治疗方式在癌症治疗中取得了一定进展,但仍面临着诸多局限。化疗药物虽然能够抑制肿瘤细胞的生长,但大多缺乏靶向选择性,易导致严重的不良反应,如免疫系统抑制、脱发和内脏损伤等。此外,耐药性的产生进一步削弱了化疗的疗效。放疗虽然能够局部控制肿瘤,但其对周围健康组织的损伤风险较高,容易引起并发症和二次癌症的发生。因此,迫切需要开发选择性强、不良反应小,可精准靶向肿瘤细胞的新型治疗方法。

分子印迹聚合物(molecularly imprinted polymers, MIPs)作为人工合成的智能材料,具有定制的结合腔,其形状、大小和功能与模板分子互补,可以特异性识别和结合模板分子,见图1^[2]。相比传统的药物递送系统,MIPs能够显著提升药物的生物利用度,减少正常组织的药物暴露,降低不良反应风险,同时可克服药物耐药问题,通过调节药物释放速率和持续时间,提高治疗效果^[3-5]。因此,作为高性能的分子识别材料,MIPs在癌症诊断、靶向药物递送及成像技术中得到了广泛应用,成为癌症治疗研究的一个重要方向。

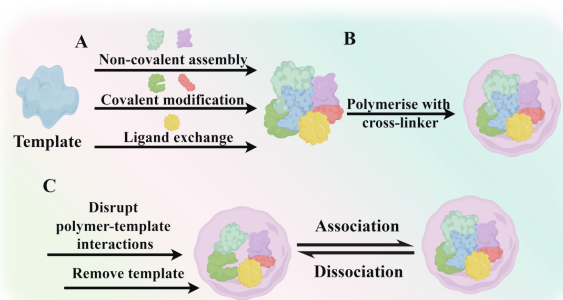


图1 分子印迹聚合物与目标分子相互作用的机理示意图
Fig.1 Schematic diagram of the interaction mechanism between molecularly imprinted polymers and target molecules

A: 模板分子通过非共价组装、共价修饰或配体交换等方式与功能单体结合; B: 加入交联剂进行聚合反应; C: 洗脱去除模板后,聚合物中留下具有特异性识别能力的定制印迹空穴,从而实现目标分子的可逆缔合与解离。

然而,传统MIPs稳定性不佳、体内难以清除等问题限制了其临床应用^[6]。例如,目前现有研究对MIPs靶向递送机制及其复杂影响因素(如肿瘤间质流体压力、细胞外基质屏障等)缺乏系统性总结;微观尺度上精准调控材料的热力学亲和力和降解动力学仍无统一的设计准则与构建策略;多数研究聚焦单一刺激响应,对复杂肿瘤微环境的多重响应协同机制认知不足;可生物降解分子印迹聚合物(biodegradable molecularly imprinted polymers, BD-MIPs)在真实体内环境下的释药动力学模型及其长期生物相容性的评估仍处于薄弱阶段,体外释放与体内表现的相关性研究存在断层。

BD-MIPs通过对MIPs中官能团与交联程度的合理选择与设计,赋予MIPs对pH、CO₂、温度及氧化还原等特定刺激响应性能^[7-10]。本文系统梳理并探讨BD-MIPs当前存在的局限性,旨在为其临床转化提供创新性策略选择。全文重点从以下三个方面展开论述:(1)深入解析BD-MIPs的主动靶向机制及其在复杂生理环境下的性能局限;(2)系统总结BD-MIPs的构建策略,涵盖聚合方法、功能单体、交联剂及模板分子选择,并重点阐述基于肿瘤微环境内源性刺激(如pH、GSH、酶)与外源触发的智能控释前沿机制;(3)探讨BD-MIPs在释药动力学和生物安全性评价上的不足,分析未来大规模制备与产业化面临的挑战,见图2。

1 BD-MIPs的靶向递送机制及其影响因素

1.1 被动靶向与理化性质限制

被动靶向高度依赖于肿瘤的高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)。研究表明,粒径在50~150 nm、表面呈微负电荷能最大化延长血液循环时间并渗入肿瘤间质^[11]。但与小鼠模型不同,人类实体瘤内部存在极高的间质流体压力(interstitial fluid pressure, IFP)和致密的细胞外基质(extracellular matrix, ECM),导致单纯依赖EPR效应的被动递送效率

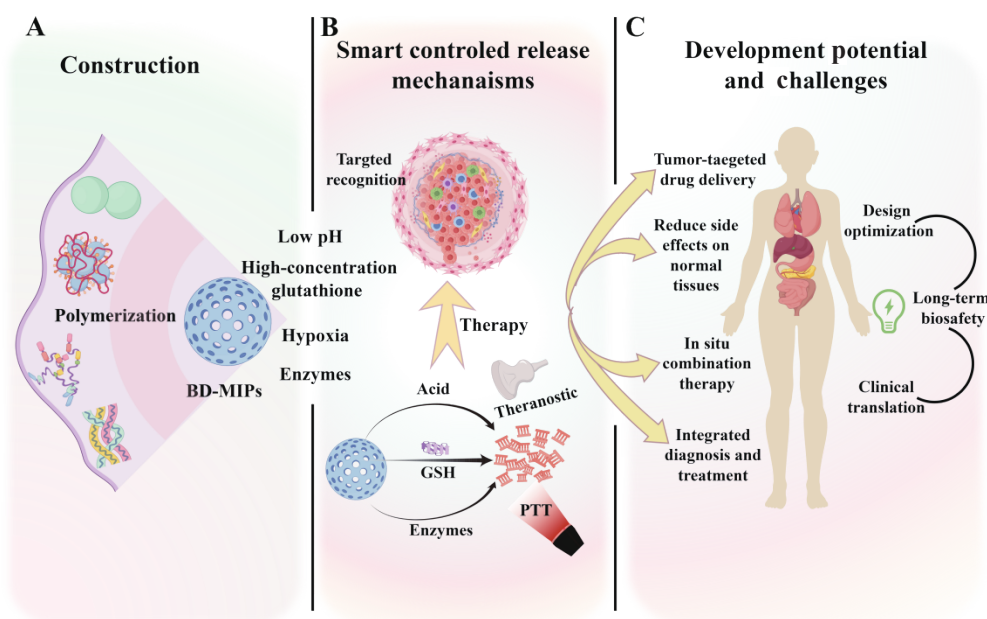


图 2 BD-MIPs 的构建、智能控释机制和应用前景与挑战示意图

Fig. 2 Schematic diagram of the construction of BD-MIPs, their intelligent controlled-release mechanism, and the prospects and challenges of their applications

A: 利用聚合物单体、交联剂与靶标分子, 通过精准的聚合反应设计与制备 BD-MIPs 纳米材料的过程; B: BD-MIPs 如何利用 TME 的特有属性(微酸性、高浓度谷胱甘肽、缺氧和特定酶的高表达)作为内源性触发器, 结合外部刺激(光热治疗 PTT), 实现靶向识别、精准释药与诊疗一体化; C: BD-MIPs 在实现肿瘤靶向递送、降低正常组织不良反应等的潜力与亟待克服的挑战。

极低(通常中位富集率不足 0.7%)^[12-14]。因此, 仅靠被动靶向已无法满足精准治疗的需求, 通过 PEG 化或透明质酸修饰改善纳米材料表面亲水性以降低蛋白冠的非特异性吸附, 只能作为靶向递送的基础配置而非核心动力, 见图 3A。

1.2 主动靶向机制与结合位点屏障

主动靶向是 BD-MIPs 的核心优势。通过表位印迹技术, BD-MIPs 表面能够构筑出与肿瘤标志物在空间拓扑结构和非共价作用(如氢键、静电、疏水相互作用)位点上呈现“锁-钥”完美契合的识别空穴, 见图 3B。凭借多价多位点协同结合机制, BD-MIPs 不仅能像人工抗体一样, 在复杂的生理环境中精准且牢固地锚定于肿瘤细胞表面过表达的受体蛋白(如 EGFR、VEGF)或异常糖基化表位(如唾液酸)上, 更能进一步特异性触发受体介导的内吞作用, 从而高效穿透肿瘤细胞膜进入胞质, 实现治疗药物的精准胞内递送。Liu 等^[15]开发了一种双特异性分子印迹纳米颗粒(bi-specific molecularly imprinted nanomissile, bsMINM), 以肿瘤血管生成中至关重要的两个靶点(VEGF 和 DLL4)的 N 端短肽为双模板, 在可降解硅纳米颗粒表面构建了具有双重识别空穴的 MIPs。bsMINM 如同人工双抗, 能够同时且特异性地物理捕获 TME 中游离的 VEGF 和 DLL4 蛋白, 从而彻底阻断 VEGF/

VEGFR 和 DLL4/Notch 两条促血管生成信号通路。与传统的单克隆抗体相比^[16-18]。bsMINM 通过双管齐下的物理隔离, 其对肿瘤血管生成的抑制率显著优于单独使用两种抗体药物的联合疗法。同时, 作为可生物降解聚合物, 其不仅制备成本低、理化稳定性极高, 还能有效避免大分子抗体易引发的免疫原性及旁路激活耐药性。

但主动靶向的效率深受靶组织异质性的影响, 不同患者甚至同一肿瘤的不同区域的靶蛋白表达丰度差异显著, 见图 3C。因此, BD-MIPs 目前的应用面临着结合位点屏障的难题。研究证实, 在实体瘤靶向递送中, 并非配体的亲和力越高越好, 亲和力过强, 纳米颗粒在穿透肿瘤血管进入外周组织时会立刻被外层肿瘤细胞紧密捕获, 导致其无法向肿瘤深部渗透, 必须联合优化纳米颗粒的物理尺寸(需要足够小, 如 17 nm)和靶向亲和力(需要适度降低), 才能实现最大化的肿瘤深部穿透^[19-20]。因此, 精确调控 BD-MIPs 的亲和力适度性, 是未来实现深层靶向亟待突破的瓶颈。

2 BD-MIPs 的构建策略与设计机制

BD-MIPs 的构建并非各种材料的简单堆砌, 而是微观尺度上调控热力学亲和力与降解动力学

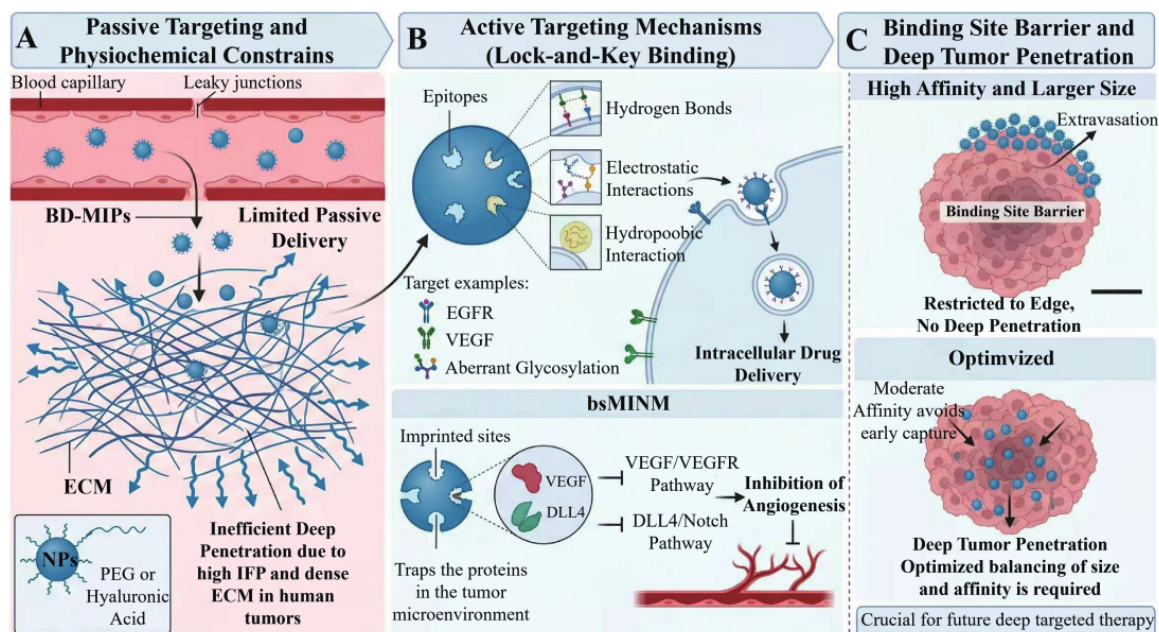


图3 BD-MIPs的靶向递送机制及深层穿透挑战示意图

Fig. 3 Schematic diagram of the targeted delivery mechanisms of BD-MIPs and the challenges of deep tumor penetration

A: 被动靶向机制与理化性质不足示意图; B: BD-MIPs 主动靶向示意图; C: BD-MIPs 实现深层靶向亟待解决瓶颈示意图。

的精准工程。为了突破传统 MIPs 难降解、传质慢的瓶颈, 其聚合方法、交联剂、功能单体与模板分子的选择必须遵循严密的物理化学机制。

2.1 聚合方法

聚合方法的选择直接决定了纳米颗粒的粒径分布(影响EPR效应)、印迹效率、表面化学(影响循环时间)以及在TME中的降解动力学。其聚合方法主要集中在沉淀聚合、乳液/微乳液聚合、表面印迹及自由基聚合(如RAFT、ATRP)等策略上。传统本体聚合粉碎法会破坏印迹位点, 而沉淀聚合通过精确调控溶剂的极性与单体的溶解度参数, 利用热力学相分离机制, 在反应体系中自发形成50~150 nm的均一纳米球, 尺寸契合肿瘤组织的EPR效应, 适用于大规模制备, 但需通过引入可降解交联剂或天然基体(如PLA、PLGA、壳聚糖、明胶)来实现体内降解^[21-24], 存在模板包埋深、洗脱困难的缺陷。表面印迹技术通过在可降解固相载体(如二氧化硅、磁性纳米颗粒)或大分子骨架表面接枝聚合, 将识别位点完全锚定在几纳米厚的超薄壳层表面。从动力学角度看, 该“核-壳”构型将目标分子的传质阻力降至最低, 实现了大分子蛋白质在血液环境中的秒级快速结合与解离, 提高结合位点可达性并便于药物释放^[23, 25-26], 从根本上解决了传统MIPs在复杂生物流体中响应迟缓的机制难题。这些方法推动了BD-MIPs从传统刚性结构向兼具选择性识别、控释和生物相容的多功能载体转型, 但在位点稳定性、残留物

去除及规模化生产方面仍面临挑战^[21, 25, 27-28]。近期, 由Piletsky团队提出并发展的固相合成法(solid-phase synthesis, SPPS), 目前已成为制备高性能nanoMIPs的黄金标准之一^[29]。用于构建BD-MIPs时, 固相合成法将模板分子通过共价键牢牢固定在固相载体(如玻璃微珠或磁性纳米颗粒)表面, 加之固相合成的过程本质上是一次亲和和层析纯化^[29-30]。在洗脱步骤中, 首先用常温或冷溶剂洗去未反应的单体、交联剂以及低亲和力的聚合物碎片; 然后通过加热或使用强洗脱剂, 单独收集那些与模板结合最紧密的高亲和力纳米颗粒, 使得BD-MIPs的结合位点高度均一, 且解离常数(K_d)甚至能达到与天然单克隆抗体相媲美的皮摩尔(pM)级别^[31]。此外, 固相合成法将模板固定在反应柱上, 保证了产物的纯净, 解决了新药临床试验申报(investigational new drug, IND)中的最大安全性障碍。

2.2 交联剂

在MIPs的设计中, 交联剂不仅决定了聚合物网络的稳定性和识别位点的保形能力, 也在很大程度上影响其体内降解特性和药物释放动力学。传统交联剂如乙二醇二甲基丙烯酸酯(ethylene glycol dimethacrylate, EGDMA)和二乙烯基苯(1, 2-divinylbenzene, DVB)常用于保持印迹位点的刚性, 但其不可降解性限制了在体内应用的安全性。为解决这一矛盾, 研究者引入基于刺激响应性断裂机制的可降解交联剂。目前以含二硫键的BAC为

研究热点, 由于纳米颗粒的骨架合成中引入了含有二硫键的交联剂, 在正常的生理血液循环系统(低 GSH 浓度, 呈轻微氧化态)中, 二硫键保持极高的化学稳定性, 聚合物的刚性骨架不仅维持了表面印迹空穴(针对唾液酸 SA)的三维构象, 保证了极高的靶向亲和力, 还彻底阻断了内部药物的物理扩散, 将水溶性的抗癌蛋白紧紧锁在聚合物基质内部(封装效率高达 64%)^[32-33]。相反, 当纳米颗粒通过靶向识别并被肿瘤细胞内吞后, 由于肿瘤细胞胞质内的 GSH 浓度是正常细胞外的 4~10 倍, 高浓度的 GSH 迅速触发了硫醇-二硫键交换反应, 使得原本被物理封锁的 RNase A 瞬间在肿瘤细胞内部爆发式释放, 从而实现了极高的细胞毒性^[34]。除此之外, 携带二硫键的 nano MIPs 在完成递送任务后, 降解产生的小分子碎片能够被机体安全清除, 从根本上消除了传统不可降解聚合物纳米载体在活体肝脾中长期蓄积的慢性毒性隐患, 为抗肿瘤药物的精准递送提供了一个极具临床转化潜力的通用平台^[34-35]。

2.3 功能单体

功能单体是指能提供特定功能基团的单体, 通过氢键、静电作用、 $\pi-\pi$ 堆积或疏水相互作用与肿瘤靶标分子预组装, 形成高度匹配的印迹空腔。因此, 在 BD-MIPs 的制备过程中, 功能单体的选择需兼顾分子识别能力与生物相容性。在水相生理环境中, 单一的氢键极易被水分子竞争破坏。因此, BD-MIPs 常选用兼具氢键供体/受体与疏水作用的单体(如甲基丙烯酸二甲氨基乙酯 DMAEMA 等)进行组合, 通过多位点协同作用大幅降低结合体系的吉布斯自由能, 确立高亲和力^[36]。对于特殊靶标(如异常糖基化的唾液酸 SA 或其他经果糖修饰的表位肽), 则引入含苯硼酸(phenylboronic acid, PBA)的单体, 利用可逆共价键机制(硼酸-二醇酯化反应), 在维持高特异性的同时具备 pH 敏感的解离特性^[37-38]。而针对不可降解丙烯酸类单体引发的长期免疫毒性, 当前最主流的策略是采用生物源性单体(如 N-丙烯酰基-L-氨基酸或多糖衍生物)^[39-40]。其机制在于, 当聚合物骨架在微环境中被酶促或化学降解后, 释放出的寡聚物碎片主要由内源性氨基酸或糖类构成。这些降解产物不仅生物相容性极高, 更能直接汇入人体正常的代谢途径(如三羧酸循环)被安全清除, 从代谢动力学层面彻底解决了材料的系统毒性隐患^[41]。

2.4 模板分子

在构建用于肿瘤治疗的生物可降解分子印迹

聚合物时, 模板分子的选择直接影响印迹位点的亲和力及其在复杂生物环境中的稳定性。为了实现主动靶向和蛋白质干扰治疗, 研究者常选择过表达的肿瘤表面抗原(如 VEGF、EGFR)或胞内信号蛋白作为模板。代表肿瘤细胞特征的模板分子, 直接决定了其主动靶向的精度。早期尝试直接使用肿瘤表面抗原(全蛋白)作为模板, 但从物理化学角度分析, 蛋白质分子量大、水动力学半径宽, 极易在高度致密的聚合物网络中产生巨大的空间位阻, 导致洗脱困难; 且蛋白质在聚合放热和有机溶剂中极易发生构象变性, 导致最终形成的印迹空穴无法识别自然状态下的靶蛋白^[42-43]。为克服空间位阻与构象变性, 人们转向以靶蛋白的暴露终端(如 N 端或 C 端 9~15 个氨基酸的短肽)作为模板。单连海团队截取了天然 CD73 全蛋白暴露的特征多肽序列(Epitope)作为印迹模板, 表位肽由于缺乏复杂的三级结构, 其构象在聚合过程中高度稳定, 且尺寸极小, 在纳米颗粒表面形成了高度致密且浅层的识别空穴, 将模板分子的洗脱变得极其容易, 彻底解决了“模板包埋”导致的空间位阻难题, 同时也使得血液循环中的靶标蛋白能够以极低的位阻秒级进入并结合位点, 赋予了纳米颗粒极高的主动靶向精度^[44]。这种“以小见大”的机制, 不仅赋予了 BD-MIPs 类似于单克隆抗体的靶向特异性, 还有效避免了非特异性蛋白质冠(protein corona, PC)的干扰, 极大提升了其在复杂血液微环境中的靶向精准度。

3 智能控释机制

药物的精准释放是实现个体化治疗的核心。传统纳米载体常存在“突释”现象, 导致血液中药物浓度过高产生毒性。BD-MIPs 控释系统的核心设计思路是将“印迹识别”与“降解触发”结合起来, 该系统在肿瘤治疗中的突出优势在于其具备“智能控释”的能力, 即依赖“TME 响应和外部触发”的组合策略, 实现药物的位点特异可控释放与最小化系统性毒性。

3.1 基于内源性 TME 刺激的控释机制比较

肿瘤微环境具备微酸性(pH = 6.5~6.9)、高谷胱甘肽(GSH=2~10 mM, 比正常细胞高百倍)及特定酶高表达等特征, 见图 4A、4B。

pH 响应型: 通过引入质子化驱动的功能单体(如含叔胺基团的功能单体甲基丙烯酸二甲氨基乙酯, DMAEMA)构建 pH 敏感的 nano MIPs 经典材

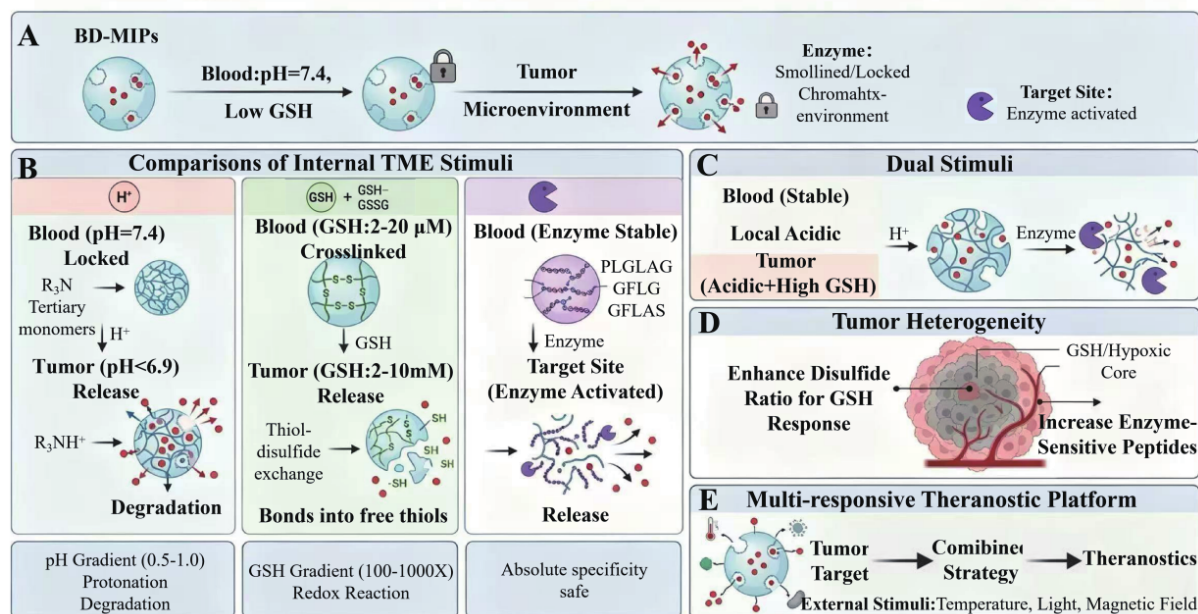


图4 生物可降解分子印迹聚合物(BD-MIPs)基于肿瘤微环境(TME)与多重刺激响应的智能控释机制及诊疗一体化平台示意图

Fig. 4 Schematic illustration of the intelligent controlled-release mechanisms and integrated theranostic platform of biodegradable molecularly imprinted polymers (BD-MIPs) based on tumor microenvironment (TME) and multi-stimuli responsiveness

A: BD-MIPs 在血液(pH 7.4, 低 GSH)中保持稳定, 在肿瘤微环境(低pH、高 GSH、特定酶)中响应性释放; B: pH 响应通过叔胺基团实现血液中锁定, 肿瘤中释放; GSH 响应通过二硫键实现血液中交联稳定, 肿瘤中通过硫醇-二硫键交换释放自由硫醇; C: 在局部酸性及酶靶点处被酶激活, 利用酶异质性增强治疗效果; D: 针对肿瘤异质性, 通过提高二硫键比例增强 GSH 响应, 并增加酶敏感肽段; E: 结合多种响应策略及外部刺激(温度、光、磁场), 实现肿瘤靶向治疗。

料。由于 DMAEMA 聚合物的 pK_a 通常在 7.0 ~ 7.5 之间。在正常血液中, 大部分叔胺基团处于去质子化的中性疏水状态, 聚合物网络由于疏水作用力而紧密收缩, 将药物牢牢封锁在印迹空穴内。当纳米颗粒进入微酸性的 TME 或被内吞进入溶酶体($pH=4.5 \sim 5.5$)时, 环境中的氢离子(H^+)浓度急剧升高。叔胺基团迅速发生质子化转变为 R_3NH^+ 。高密度的正电荷在聚合物骨架内部引发强烈的静电排斥, 同时打破了原本的疏水平衡, 导致大量水分子涌入。聚合物网络发生体积溶胀, 触发药物的加速扩散与释放^[44]。除此之外, 脘键或缩醛键在 $pH=7.4$ 的生理条件下具有较好的动力学稳定性且对 H^+ 极为敏感。因此, 在溶酶体的强酸环境($pH=5.0$)中, H^+ 作为催化剂极大地降低了水解反应的活化能, 导致随着交联网络中的脘键或缩醛键发生不可逆的断裂, 由致密纳米颗粒彻底降解为水溶性短链寡聚物^[45]。尽管 pH 响应策略普适性强, 但 TME 与正常组织的 pH 梯度差较小(仅差 0.5 ~ 1.0), 极易导致药物在血液循环中过早泄露或 TME 下降解不完全。

还原(glutathione, GSH)响应型: 在正常的细胞外液和血液循环中, GSH 的浓度极低(约为

2 ~ 20 μM), 处于轻微的氧化环境; 而一旦被肿瘤细胞内吞进入胞质, GSH 浓度急剧飙升至 2 ~ 10 mM(在某些耐药肿瘤中甚至更高), 这种高达 $10^2 \sim 10^3$ 倍的浓度梯度差, 为化学反应提供了极强的热力学驱动力。通常利用含二硫键($-S-S-$)的交联剂或载体(如介孔二氧化硅)构建印迹网络。利用硫醇-二硫键交换反应生成两个游离的巯基($-SH$), 同时将 GSH 氧化为二硫化谷胱甘肽(glutathione disulfide, GSSG)引发骨架坍塌释放药物^[46-47]。相比 pH 响应型, GSH 梯度的对比度极大, 其释放的“开关”效应更为锐利, 彻底解决了药物在血液循环中过早泄露的致命缺陷, 是目前实现细胞内精准释药较可靠的机制之一。

酶响应型: 与 GSH 消耗型反应不同, 酶作为生物催化剂, 在反应前后自身不被消耗。这意味着极微量的肿瘤特异性酶, 就能在短时间内连续催化切断大量的交联骨架。因此, 合成聚合物网络时, 一般会引入特定的多肽序列或酯基作为交联剂。例如, 针对 TME 细胞外基质中高表达的基质金属蛋白酶(如 MMP-2/9), 常引入 PLGLAG 肽段^[48]; 针对细胞内溶酶体中的组织蛋白酶 B (Cathepsin B), 则引入 GFLG 肽段。当纳米颗粒

抵达靶点时,这些特异性酶的活性中心会像“钥匙开锁”一样,精准识别并水解对应的化学键,迅速完成从交联态到解聚态的热力学相变,触发药物的脉冲式释放^[49]。相比于上述两种响应型纳米材料,酶响应具有绝对的生物特异性,几乎可以做到“不遇肿瘤绝不释放”,安全性极高。但酶分子本身是巨大的蛋白质,极难扩散进入高度交联且致密的 nano MIPs 内部。因此,纯酶响应的纳米载体往往只能发生极其缓慢的表面剥蚀。

3.2 多重响应协同与个体化治疗

鉴于单一刺激在复杂的活体环境中容易失效或被肿瘤的代偿机制克服,多重响应(如pH/GSH双响应、热/还原双响应)成为必然趋势,见图4C、4D。双重“逻辑门”设计:如在只有同时满足酸性和高GSH条件才释放药物的设计中,纳米网络通常由两种具有不同断裂阈值的交联剂交织而成(如酸敏缩酮键与还原敏二硫键)。即使在血液循环中遇到局部的微酸性环境,仅有缩酮键发生部分水解,但坚固的二硫键网络依然维持着整体的宏观刚性,将药物死死锁住^[50];又如pH/酶级联响应:先利用pH响应让网络发生初步溶胀、撑开孔道,再由大分子酶长驱直入,完成内部的彻底降解,完美解决了单一酶响应只能发生表面缓慢剥蚀的缺陷,极大地提升了控释的保真度^[51];此外,针对供血不足、极度缺氧且糖酵解旺盛的肿瘤核心区(通常伴随极高水平的GSH和乳酸),可以通过提高二硫键类交联剂的摩尔比来强化还原响应;而对于微血管丰富、代谢快速但相对不缺血的肿瘤边缘区,则可增加酶敏肽段或ROS敏感基团(缩酮)的比例^[52]。

与此同时,这种定制化、多重响应的设计,还结合温度、光照或磁场等外部刺激,将BD-MIPs构建为多重响应平台,已经被开发用于“识别-释放-治疗”一体化方案,见图4E;以在体内外实现更精准的药物释放控制和临床诊断,如在识别肿瘤靶标后通过光热或磁热增强局部释药以实现协同疗效^[34, 53-55]。因此,智能控释机制使得BD-MIPs不仅在药物递送中体现高特异性与低不良反应,同时也为诊疗一体化肿瘤治疗提供了新的思路。

4 挑战与未来展望

4.1 释药动力学模型及其在肿瘤细胞中的释放机制

BD-MIPs中药物的释放通常经历三个阶段:

初期表面的非特异性物理扩散、中期的聚合物溶胀/骨架松弛释放、后期的化学键断裂/骨架完全降解释放。当BD-MIPs刚进入血液循环时,释放主要由内外浓度梯度驱动。此时解吸附释放出的药物,多为物理附着在纳米颗粒最表层,或存在于材料大孔隙中、未被印迹空穴有效结合的游离药物。以高峰团队研究为例^[44],在常规的非分子印迹聚合物(non-imprinted polymers, NIPs)或普通介孔纳米载体中,由于缺乏特异性结合位点,初期的突释效应极为严重,前12 h内药物泄漏率往往高达50%~60%,极易引发急性全身毒性。然而,BD-MIPs展现出了极强的突释抑制能力,在模拟正常血液环境的体外释放实验中,前12 h内的累积释放量通常被严格压制在5%~10%左右,且当纳米颗粒进入模拟的TME后,释药动力学曲线发生急剧反转。在短短48 h内,药物的累积释放量迅速飙升至90%,实现了向肿瘤病灶的高效卸载。

然而,目前多数研究仍停留在体外PBS缓冲液的体外释放模拟上,缺乏在真实动物体内复杂血流动力学和组织间质压下的体内释放动力学验证。因此,实现体外-体内相关性模型的建立是该领域亟需跨越的鸿沟。

4.2 生物安全性与临床转化评价

近年的研究表明,BD-MIPs在抗癌药物递送、肿瘤标志物捕获、影像诊疗一体化平台等方面均展现出代表性应用价值。然而,其开发仍面临挑战,包括印迹位点稳定性与降解速率的平衡、大规模合成与工艺可控性不足、体内代谢产物的安全性评估不完善等问题。第一,在聚合物设计层面,过快的降解可能导致药物提前释放,而过慢则可能引发体内蓄积风险,如何在保证印迹位点高选择性和结合稳定性的同时,实现聚合物在体内的可控降解,仍然是亟待解决的问题;第二,BD-MIPs的制备方法多集中在实验室小规模条件下,其工艺复杂且批次间差异较大,缺乏适合大规模制备和临床转化的可控合成工艺;第三,关于其体内代谢产物的长期生物安全性和免疫学效应仍缺乏系统研究,这对其在临床应用中的推广构成潜在限制;第四,BD-MIPs在复杂生物环境下的特异性识别性能仍需进一步优化,以避免非特异性结合对药物递送效率的影响。

BD-MIPs的核心研究趋势主要包括以下几个方面:一是发展绿色合成与简化工艺,如光引发、微乳液及电纺等温和聚合方法,以提升制备可控性和产业化可行性;二是将智能响应单元(pH、

氧化还原、酶敏感等)与可降解骨架有机结合,实现肿瘤微环境下的精准释放与诊疗一体化;三是推动跨学科合作,借助计算机模拟、人工智能辅助设计等手段优化印迹位点构建和材料性能预测。随着这些问题的逐步解决,BD-MIPs有望在肿瘤药物递送、靶向治疗以及临床诊疗平台中实现更广泛的应用。

5 小结

BD-MIPs在靶向癌症治疗领域展现出了广阔的应用前景。通过优化制备方法、提高靶向精度、增强生物降解性等手段,有望进一步提高治疗效果,降低不良反应,为癌症治疗带来新的突破。目前,BD-MIPs因其兼具分子识别特异性与体内降解安全性,在癌症治疗领域的研究已取得一定进展,但仍面临一些挑战,如纳米颗粒的稳定性和生物分布、肿瘤组织的靶向精度、药物的负载和释放等。未来期待有更多的研究工作集中在开发新型的BD-MIPs平台,以提高治疗效果、降低不良反应,同时优化药物的输送和释放,在这一领域取得更多的新突破。此外,通过进一步研究纳米颗粒对肿瘤微环境的影响,有望为个性化治疗和精准医疗提供新的思路和策略。

【参考文献】

- [1] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47–53.
- [2] Pan J, Chen W, Ma Y, et al. Molecularly imprinted polymers as receptor mimics for selective cell recognition[J]. *Chem Soc Rev*, 2018, 47(15): 5574–5587.
- [3] Loghmani M H, Shojaie A F, Hosseini S A. Glutathione-responsive hydrogel and molecularly imprinted polymer nanospheres: New aspect on cisplatin delivery[J]. *J Ind Eng Chem*, 2021, 96: 98–108.
- [4] Saboury A, Mohammadi R, Javanbakht S, et al. Doxorubicin imprinted magnetic polymethacrylamide as a pH-sensitive anticancer nanocarrier[J]. *J Drug Deliv Sci Technol*, 2023, 79: 103998.
- [5] 朱磊, 李瑞雪, 鲍长磊, 等. MSC-exo 一种新型细胞递送工具转运靶向基因调控胰腺癌增殖效应分析[J]. *昆明医科大学学报*, 2024, 45(2): 39–48.
- [6] Minh Hoang C N, Nguyen S H, Tran M T. Nanoparticles in cancer therapy: Strategies to penetrate and modulate the tumor microenvironment – A review[J]. *Smart Mater Med*, 2025, 6(2): 270–284.
- [7] Xu S, Wang L, Liu Z. Molecularly imprinted polymer nanoparticles: An emerging versatile platform for cancer therapy[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60(8): 3858–3869.
- [8] Liu R, Poma A. Advances in molecularly imprinted polymers as drug delivery systems[J]. *Molecules*, 2021, 26(12): 3589.
- [9] Luliński P. Molecularly imprinted polymers based drug delivery devices: A way to application in modern pharmacotherapy. A review[J]. *Mater Sci Eng C*, 2017, 76: 1344–1353.
- [10] Ding F, Ma Y, Fan W, et al. Tailor-made molecular imprints for biological event intervention[J]. *Trends Biotechnol*, 2024, 42(9): 1097–1111.
- [11] Bartusik-Aebischer D, Wilk I, Aebischer D. Nanomedicine in ovarian cancer: Advances in imaging, targeted delivery, and theranostic therapeutic platforms[J]. *Cancers*, 2026, 18(1): 86.
- [12] Chen Q, Yuan L, Chou W C, et al. Meta-analysis of nanoparticle distribution in tumors and major organs in tumor-bearing mice[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(20): 19810–19831.
- [13] Zhang X, Zhang X, Yong T, et al. Boosting antitumor efficacy of nanoparticles by modulating tumor mechanical microenvironment[J]. *eBioMedicine*, 2024, 105: 105200.
- [14] Li Y, Lin W. Platinum-based combination nanomedicines for cancer therapy[J]. *Curr Opin Chem Biol*, 2023, 74: 102290.
- [15] Jin F, Guan P, Huang L, et al. DLL4/VEGF bispecific molecularly imprinted nanomissile for robust tumor therapy[J]. *Biomaterials*, 2025, 322: 123412.
- [16] Zhao M, Guan P, Xu S, et al. Molecularly imprinted nanomedicine for anti-angiogenic cancer therapy via blocking vascular endothelial growth factor signaling[J]. *Nano Lett*, 2023, 23(18): 8674–8682.
- [17] Wen M, Shi H, Wan Y, et al. A human VEGF magnetic molecularly imprinted polymer for drug-free anti-angiogenesis and photothermal therapy of tumors[J]. *Chem Commun*, 2023, 59(28): 4229–4232.
- [18] Piletsky S S, Baidyuk E, Piletska E V, et al. Modulation of EGFR activity by molecularly imprinted polymer nanoparticles targeting intracellular epitopes[J]. *Nano Lett*,

- 2023, 23(21): 9677–9682.
- [19] Curry S D, Bower B M, Saemundsson S A, et al. Binding affinity and transport studies of engineered photocrosslinkable affibody–enzyme–nanoparticle constructs[J]. *Nano-scale Adv*, 2025, 7(8): 2239–2247.
- [20] Sheng J, Yuan W, Zhang M, et al. Overcoming tumor microenvironment barriers: Transformable and bioinspired nanomedicine strategies for deep tumor penetration[J]. *J Nanobiotechnol*, 2026, 24(1): 189.
- [21] Yoosefi S, Esfandiyari–Manesh M, Ghorbani–Bidkorpheh F, et al. Novel biodegradable molecularly imprinted polymer nanoparticles for drug delivery of methotrexate anti-cancer; synthesis, characterization and cellular studies[J]. *DARU J Pharm Sci*, 2022, 30(2): 289–302.
- [22] Makadia H K, Siegel S J. Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier[J]. *Polymers*, 2011, 3(3): 1377–1397.
- [23] Qin Y T, Feng Y S, Ma Y J, et al. Tumor-sensitive biodegradable nanoparticles of molecularly imprinted polymer-stabilized fluorescent zeolitic imidazolate framework-8 for targeted imaging and drug delivery[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12(22): 24585–24598.
- [24] B ü y ü ktiryaki S. Molecularly imprinted polymer nanoparticles for pharmaceutical applications: Sample preparation, sensor-based detection, and controlled drug release[J]. *Polymers*, 2025, 17(17): 2283.
- [25] Mathieu T, Favetta P, Agrofoglio L A. Molecularly imprinted polymeric nanoparticles as drug delivery system for tenofovir, an acyclic nucleoside phosphonate antiviral[J]. *Pharmaceutics*, 2024, 16(7): 965.
- [26] Kovshova T, Malinovskaya J, Kotova J, et al. Core-shell PLGA nanoparticles: *in vitro* evaluation of system integrity[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(12): 1601.
- [27] Yilmaz E G, K ü ç ü k B N, Aslan Y, et al. Theranostic advances and the role of molecular imprinting in disease management[J]. *iScience*, 2025, 28(4): 112186.
- [28] Ma Y J, Shi L, Qin Y T, et al. Dual template molecularly imprinted polymers targeting blockade of CD47 for enhanced macrophage phagocytosis and synergistic anti-metabolic therapy[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(32): 41788–41799.
- [29] Shevchenko K G, Garkushina I S, Canfarotta F, et al. Nanomolecularly imprinted polymers (nanoMIPs) as a novel approach to targeted drug delivery in nanomedicine[J]. *RSC Adv*, 2022, 12(7): 3957–3968.
- [30] Garnier M, Sabbah M, M é nager C, et al. Hybrid molecularly imprinted polymers: The future of nanomedicine[J]. *Nanomaterials*, 2021, 11(11): 3091.
- [31] Garg S, Singla P, Kaur S, et al. Future perspectives on the automation and biocompatibility of molecularly imprinted polymers for healthcare applications[J]. *Macromolecules*, 2025, 58(3): 1157–1168.
- [32] Han S, Song Y, Liu S, et al. Dual responsive molecularly imprinted polymers based on UiO-66-DOX for selective targeting tumor cells and controlled drug release[J]. *Eur Polym J*, 2022, 171: 111219.
- [33] Kang M S, Cho E, Choi H E, et al. Molecularly imprinted polymers(MIPs) : Emerging biomaterials for cancer theragnostic applications[J]. *Biomater Res*, 2023, 27(1): 45.
- [34] Lu H, Xu S, Guo Z, et al. Redox-responsive molecularly imprinted nanoparticles for targeted intracellular delivery of protein toward cancer therapy[J]. *ACS Nano*, 2021, 15(11): 18214–18225.
- [35] Song Y, Han S, Liu S, et al. Biodegradable imprinted polymer based on ZIF-8/DOX-HA for synergistically targeting prostate cancer cells and controlled drug release with multiple responses[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2023, 15(21): 25339–25353.
- [36] Wang Y, Xie C, Huang Y, et al. Research on the mechanism of enhancing the adsorption capacity of molecularly imprinted polymers based on the molecular crowding effect[J]. *Anal Chem*, 2025, 97(43): 23973–23981.
- [37] Sun W, Zhao X, Zhao X, et al. Significantly enhanced capture efficiency of cell-imprinted material for circulating tumor cells *via* a flexible and ultra-strong double-armed phenylboronic acid design[J]. *Biomaterials*, 2025, 322: 123397.
- [38] Wang P, Cheng T, Wei Z, et al. Bioinspired surface engineering with dual covalent receptors incorporated *via* precise post-imprinting modification to enhance the specific identification of adenosine 5' -monophosphate[J]. *Engineering*, 2025, 45: 143–154.
- [39] Cowen T, Maniglio D, Bossi A M. Molecular imprinting using biopolymers as building blocks: Sustainable and biocompatible metamaterials for smart recognition and selective biointerfaces[J]. *Trac Trends Anal Chem*, 2025, 193: 118422.
- [40] Ali Z, Sajid M, Manzoor S, et al. Biodegradable magnetic molecularly imprinted anticancer drug carrier for the tar-

- geted delivery of docetaxel[J]. *ACS Omega*, 2022, 7(32): 28516–28524.
- [41] Nguyen M H, Onken A, S ü ndermann J, et al. Electrochemical degradation of molecularly imprinted polymers for future applications of inflammation sensing in cochlear implants[J]. *ACS Omega*, 2024, 9(23): 25223–25238.
- [42] Teixeira S P B, Reis R L, Peppas N A, et al. Epitope-imprinted polymers: Design principles of synthetic binding partners for natural biomacromolecules[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(44): eabi9884.
- [43] Sehiti E, Yao G, Battocchio G, et al. Computationally designed epitope-mediated imprinted polymers versus conventional epitope imprints for the detection of human adenovirus in water and human serum samples[J]. *ACS Sens*, 2024, 9(4): 1831–1841.
- [44] Shi H, Chen Q, Yang S, et al. Biomimetic epitope-imprinted nanogatekeepers on mesoporous silica for tumor-targeted drug delivery[J]. *ACS Appl Bio Mater*, 2025, 8(9): 8379–8390.
- [45] Jiang J, Jin L, Zhao Z, et al. Design and application of proton gradient-based pH-responsive nanomaterials in the tumor microenvironment[J]. *Nanoscale*, 2025, 17(47): 27042–27065.
- [46] Mercer I G, Italiano A N, Gazaryan I G, et al. Degradation kinetics of disulfide cross-linked microgels: Real-time monitoring by confocal microscopy[J]. *Gels*, 2023, 9(10): 782.
- [47] Ma W, Wang X, Zhang D, et al. Research progress of disulfide bond based tumor microenvironment targeted drug delivery system[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 7547–7566.
- [48] Zhang Q, Hu W, Guo M, et al. MMP-2 responsive peptide hydrogel-based nanoplatfor for multimodal tumor therapy[J]. *Int J Nanomed*, 2024, 19: 53–71.
- [49] Song S J, Choi J S. Enzyme-responsive amphiphilic peptide nanoparticles for biocompatible and efficient drug delivery[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(1): 143.
- [50] Liu H, Lu H H, Alp Y, et al. Structural determinants of stimuli-responsiveness in amphiphilic macromolecular nano-assemblies[J]. *Prog Polym Sci*, 2024, 148: 101765.
- [51] Palanikumar L, Jeena M T, Kim K, et al. Spatiotemporally and sequentially-controlled drug release from polymer gatekeeper - hollow silica nanoparticles[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 46540.
- [52] Cui S, Yu L, Liu H, et al. Tumor redox heterogeneity-responsive nanoparticles for enhanced antitumor efficacy through combining chemo/chemodynamic therapy[J]. *Int J Pharm X*, 2025, 10: 100455.
- [53] Zhang H, Mu Y, Han C, et al. Multi-responsive molecularly imprinted polymer nanocapsules as biological environment-adaptable drug carriers for efficient cancer therapy[J]. *Small*, 2025, 21(26): 2412303.
- [54] Wang H Y, Su Z C, He X W, et al. H₂O₂ self-supplying degradable epitope imprinted polymers for targeted fluorescence imaging and chemodynamic therapy[J]. *Nanoscale*, 2021, 13(29): 12553–12564.
- [55] Gao D, Duan L, Wu M, et al. Preparation of thermo/redox/pH-stimulative poly(N-isopropylacrylamide-co-N, N'-dimethylaminoethyl methacrylate) nanogels and their DOX release behaviors[J]. *J Biomed Mater Res A*, 2019, 107(6): 1195–1203.