

药物递送魔法师——分子印迹聚合物

骆玉霞¹, 解笑瑜², 陈方方^{1,*}

¹ 西北大学化学与材料科学学院, 化学国家级实验示范中心, 西安 710127

² 西安交通大学医学部药学院, 西安 710061

摘要: 分子印迹聚合物(MIPs)具有特异识别性和高选择性的优点, 已被证明是一种有前途的药物递送系统(DDS)候选材料。MIPs-DDS在药物递送中可提供靶向和受控的药物释放, 减少副作用, 显著改善治疗效果。本文采用生动、拟人化的语言, 介绍了MIPs的基本概念, 并深入探讨了其在药物靶向递送中的应用及医药健康领域的应用前景。

关键词: 分子印迹聚合物; 靶向递送; 医药健康

中图分类号: G64; O6

The Magician of Drug Delivery: Molecularly Imprinted Polymers

Yuxia Luo¹, Xiaoyu Xie², Fangfang Chen^{1,*}

¹ National Chemistry Experimental Teaching Demonstration Center, College of Chemistry and Materials Science, Northwest University, Xi'an 710127, China.

² School of Pharmacy, Health Science Center, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China.

Abstract: Molecularly imprinted polymers (MIPs), renowned for their specific recognition capabilities and high selectivity, have emerged as promising candidates for drug delivery systems (DDS). MIPs-based DDS enables targeted and controlled drug release, effectively minimizing side effects while significantly enhancing therapeutic outcomes. This article presents the fundamental concepts of MIPs using vivid, anthropomorphic language, followed by an in-depth exploration of their applications in targeted drug delivery and their potential in the pharmaceutical and healthcare sectors.

Key Words: Molecular imprinting polymer; Targeted drug delivery; Medicine and health

艾莉, 这位年轻的科学界翘楚, 以其在药物输送材料研究领域的卓越成就而闻名。她深知药物输送是一个既复杂又关键的过程, 而传统的药物输送系统(DDS)存在诸多限制, 如缺乏靶向性、易发生突释现象, 导致药物在体内循环中浓度过高, 不仅可能引起毒性反应, 而且药物的有效作用时间也往往短暂, 这些问题一直是艾莉研究的重点。

在不断的探索和实验中, 艾莉发现了一种新型的高分子材料——分子印迹聚合物(MIPs), 它有望成为解决传统DDS问题的钥匙。MIPs, 这种被称为“人工受体”的材料, 其制备方法最早由德国科学家Wulff及其团队在1972年提出^[1]。MIPs的独到之处在于其能够根据特定目标分子的特性进行定制, 展现出高度的特异性识别能力。它不仅具有良好的生物相容性和生物降解性, 还具有低免疫原性和刺激响应性, 这些特性使得MIPs在实现药物的高负载量、控制释放以及精准靶向方面具有巨大

潜力^[2](如图1)。艾莉的研究进一步证实了MIPs作为药物输送载体的优越性,她发现MIPs可以根据不同的给药途径和病理条件,定制出高效、精准的药物递送系统^[3]。

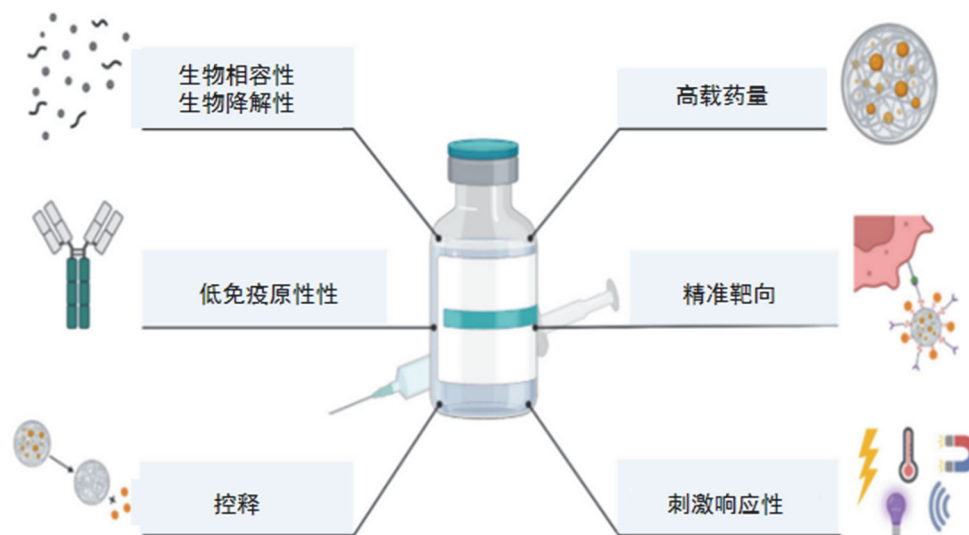


图1 MIPs-DDS的特点^[2]

MIPs究竟是什么?它如何能够改变药物输送的未来?带着这些疑问,记者小王决定拜访艾莉,探索MIP如何为药物输送领域带来新的发展。

1 揭秘分子印迹聚合物

1.1 MIPs的概念

走进实验室,小王与艾莉教授简短地问候后,便迫不及待地提出了他的问题:“艾莉教授,您能不能给我们讲讲MIPs到底是什么?”

艾莉教授微笑着说道:“当然可以。要理解MIPs,我们首先得从分子印迹技术(MIT)谈起。MIT是一种能获得在空间结构和结合位点上与某一分子(模板分子)完全匹配的聚合物的实验制备技术,也称模板印迹技术。MIPs正是通过这种技术合成的,它是一种新型的高分子聚合物材料,对模板分子及其结构类似物具有特异性的结合位点。在分子印迹的过程中,模板分子、功能单体和交联剂构成了分子印迹的三大核心要素。其中,模板分子的使用是不可或缺的,因为MIPs的选择性正是源自于模板分子的‘记忆’。至今,已经有多种类型的分子,包括有机物、生物大分子、细胞、细菌和病毒等,被用作模板分子。选定的模板和功能单体可以通过共价、半共价或非共价的方式结合,例如通过氢键、疏水作用、范德华力、离子或金属配位等,在固体聚合物内或凝胶内形成印迹配对。在交联剂的存在下进行聚合后,去除模板分子,我们就得到了MIPs^[4]。MIPs中具有与模板分子在大小、形状和功能上完全互补的特定结合位点或空腔(如图2)^[5]。”

艾莉教授继续解释:“在一个理想的MIPs体系中,功能单体和交联剂的选择也非常重要,因为它们构成了聚合物的骨架。目前合成MIPs常用到的功能单体主要有丙烯酸(AA)、甲基丙烯酸(MAA)、甲基丙烯酸甲酯(MMA)、甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)、丙烯酰胺(AM)、甲基丙烯酰胺(MAM)、4-乙烯基吡啶(4-VP)、苯乙烯(ST)、4-乙基苯乙烯(4-ES)、对乙烯基苯甲酸(4-VBA)、4-乙烯基苯硼酸(4-VPBA)(如图3a);交联剂有 N,N' -1,4-亚苯基二丙烯酰胺(N,N' -1,4-PDA)、2,6-二丙烯酰氨基吡啶(2,6-DAP)、1,3-二异丙烯基苯(1,3-DIPB)、二乙烯基苯(DVB)、1,4-二丙烯酰哌嗪(1,4-DAP)、 N,N' -亚甲基二丙烯酰胺(N,N' -MDA)、二甲基丙烯酸乙二醇酯(EGDMA)、二甲基丙烯酸四亚甲基酯(TMGMA)(如

图3b)。在设计药物载体的MIPs时，我们通常会选择MAA作为功能单体，因为它不仅具有良好的生物相容性和安全性，而且已被证明在药物输送系统中非常有效。目前已使用MAA作为功能单体成功制备几种抗癌药物的MIPs缓释材料，如5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨(CAP)、紫杉醇(PCX)、和舒尼替尼(SUT)等。至于交联剂，EGDMA是最常用的试剂之一。很多研究证明，MAA和EGDMA在其聚合形式下均具有良好的生物相容性^[6]。最近，还有研究者以吠塞米这种用于治疗肝炎心力衰竭、慢性肾衰竭和肝硬化的速效利尿药为模板分子，AM为功能单体，改性纤维素为交联剂，在水溶液中合成了一种绿色、可生物降解的纤维素MIPs，这为选择可生物降解天然聚合物作为交联剂制备药物载体提供了思路^[7]。”

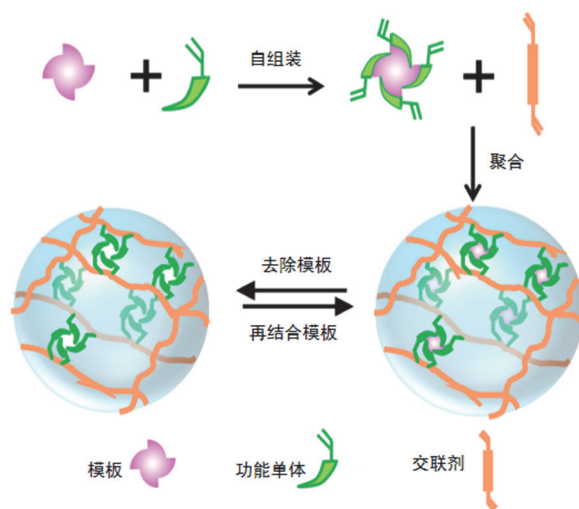


图2 MIPs的印迹制备过程^[5]

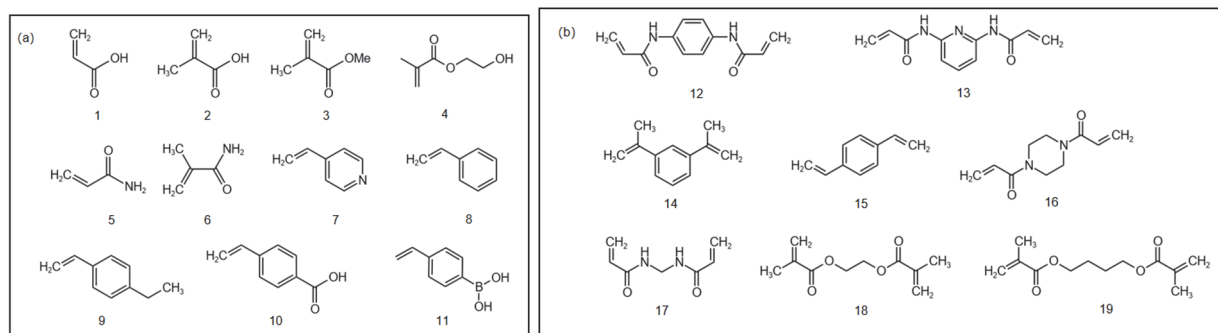


图3 (a) 分子印迹过程中常用的功能单体；(b) 分子印迹过程中常用的交联剂

从左到右：(1) AA；(2) MAA；(3) MMA；(4) HEMA；(5) AM；(6) MAM；(7) 4-VP；(8) ST；(9) 4-ES；(10) 4-VBA；(11) 4-VPBA；(12) *N,N'*-1,4-PDA；(13) 2,6-DAP；(14) 1,3-DIPB；(15) DVB；(16) 1,4-DAP；(17) *N,N'*-MDA；(18) EGDMA；(19) TMGMA

1.2 MIPs的制备

艾莉教授的解释不仅清晰而且详尽，让小王对MIPs有了初步的理解，他继续向艾莉教授提出问题：“那MIPs的制备方法有哪些？”

艾莉拍了拍小王的肩膀说道：“MIPs的制备方法有很多，每种方法都有其独特的特点和适用的领域。在选择制备方法时，我们需要考虑模板药物分子的性质、所需的聚合物形态以及目标适用领域。目前适用于DDS的MIPs载体常用的制备方法主要有本体聚合法、沉淀聚合法及表面印迹聚合法(见表1)。”

表1 MIPs的制备方法及其在DDS中的应用

序号	制备方法	模板分子	功能单体	交联剂	应用对象	给药方式	参考文献
1	本体聚合法	环丙沙星	MAA	EGDMA	抗菌	经皮给药	[8]
2	沉淀聚合法	马来酸噻吗洛尔	HEMA	EGDMA	眼内压	眼部给药	[5]
3	沉淀聚合法	甲氨蝶呤	AM	BAP	癌症	口服给药	[9]
4	表面印迹聚合法	苦参碱	MAA	DA	肝炎、抗肿瘤	静脉给药	[10]

艾莉教授热情地说道：“本体聚合法操作简单、生产成本低，是制备MIPs的典型方法之一。本体聚合需要通过化学引发剂、光、热或辐射来引发，聚合后通常需要研磨和筛分产生的MIPs以获得适当尺寸的颗粒。比如环丙沙星给药载体材料(CPX-MIPs)的合成就用到了本体聚合法，CPX是一种抗菌药物，主要用于治疗皮肤感染，要求载药材料必须具有生物相容性，且不释放有毒化合物。对此，Vanessa等人^[8]通过本体聚合法合成了CPX的缓释材料，他们将模板(CPX)与功能单体(MAA)混合，并加入EDGMA作为交联剂，通过本体聚合法制备了聚合物材料，并进行了体外释放实验和细胞毒性研究。结果表明，在pH 5.4的PBS缓冲液中，MIPs能够受控持续释放CPX，并在8 h内释放量达到90.51 mg·L⁻¹，同时在细胞培养物中未发现细胞毒性，证明了该材料的生物相容性，也再次证明了MIPs-DDS的潜力。

沉淀聚合法则是一种在溶液中进行的聚合反应，其中单体首先转化为低聚物自由基，然后进行交联以形成交联核。随着反应的进行，生长的核逐渐吞没单体和低聚物，当达到临界质量时，它们会沉淀形成聚合物珠粒。沉淀聚合一般能够制得球形颗粒，其粒径范围可以从微米级到纳米级。该法制备所得MIPs粒径均匀，适用范围广，能满足多种药物的给药需求。如研究人员通过沉淀聚合法合成了含有马来酸噻吗洛尔(TM)的MIPs纳米颗粒并用于眼部给药，与非印迹聚合物(NIPs)相比，MIPs实现了TM的长期受控释放，且表现出了高度的细胞生物相容性^[5]。再比如甲氨蝶呤(MTX)药物载体的合成，MTX是一种有效的化疗药物，但其毒副作用严重。为提高其药物输送效率、降低毒副作用，Nasiriani等人^[9]以AM为功能单体、BAP为交联剂，通过沉淀聚合法制备了具有选择性识别位点的生物基纳米载体用于MTX给药，这项工作的新颖之处在于通过简单的环氧开环反应将明胶量子点乙烯基功能化，作为MIPs结构中的生物基核心参与聚合反应，从而为DDS提供稳定的核壳结构。同时该聚合物载体具有pH响应药物释放特性，且pH是唯一影响药物释放的有效因素，在模拟肿瘤组织(pH = 5, 41 °C)条件下释放速率较快，而在模拟生理环境(pH = 7.4, 37 °C)的缓冲溶液中释放很慢，证明该MIPs有助于减少药物在正常生理条件下的释放，同时实现在肿瘤组织中的有效释放，增强对肿瘤细胞的杀伤作用，能有效降低副作用。

表面印迹聚合法在制备MIPs时应用非常广泛。通常，适当的纳米材料包括SiO₂、金属有机骨架(MOF)材料、碳纳米管等被用作基质载体，功能单体通过适当的手段(如接枝或螯合)被引入到基质载体的表面上，与单体结合形成预聚复合物，在交联剂和引发剂的作用下，将其交联在基质载体表面，形成表面印迹聚合物。该方法得到的MIPs的印迹位点大部分在表面，利于药物模板分子的负载-缓释过程。表面印迹聚合方法制备的MIPs的颗粒形态取决于所用表面的类型，如使用单壁碳纳米管可以产生尺寸范围为20至50 nm的石墨圆柱体；使用β-环糊精壳聚糖微球可以产生均匀分散的圆形颗粒，平均尺寸约为15 μm。如苦参碱(MAT)药物载体的合成，MAT是苦参的主要成分，在临床上被广泛用作肝炎、抗肿瘤药物，主要通过静脉注射和静脉滴注给药，注射虽然疗效迅速、作用持久，但注射引起的生理效应和临床事故也不容忽视。对此，Ge等人^[10]以多壁碳纳米管(MWCNs)为载体，MAA为功能单体，多巴胺(DA)为交联剂，利用表面印迹技术，将DA自聚合到MWCNs表面，制备了pH响应型MAT-DDS，并考察了MAT @MIPs在不同pH下的体外释药性能。结果表明，随着pH的降低，载药MIPs中MAT的释放量显著增加，显示了材料的pH响应性释药能力。同时该聚合物在溶血试验中表

现出良好的生物相容性,这是体内实验和进一步临床应用的重要前提。这一创新方法可作为MAT高载药DDS设计的替代方案,为MAT静脉给药提供了新的思路。”艾莉教授的详细解释为小王的报道增添了更多的深度和细节。

1.3 MIPs-DDS的药物递送机制

小王挠了挠头,带着一丝好奇和深思地问道:“基于MIPs的DDS怎样进行药物递送呢?”

艾莉教授耐心地解释道:“在DDS中使用MIT是一个新颖且有吸引力的研究领域,它具有识别目标生物分子的高特异性和引入刺激反应性的能力。MIPs含有与模板药物分子特异性结合的三维空穴,这些印迹腔中的功能基团与药物分子之间通过氢键、离子键、范德华力等相互作用,实现药物的负载和控释。药物分子与MIPs之间的特异性结合使得药物能够稳定地存在于MIPs内部,并且在一定条件下按照特定的速率释放。同时,印迹腔可以保护药物分子免受复杂的人体环境(如胃肠道内)的影响。MIPs在DDS中的应用,主要涉及三种核心的药物递送机制^[11]:

(1) 速率程序化药物递送:指药物按照某一特定的速率从体系中扩散出来。在这种机制下,MIPs作为赋形剂,可以控制药物扩散和提高系统的负载能力,实现药物缓释,从而减少副作用或不良反应,提高生物利用度。而这种对药物释放速率的控制,也是受多种因素影响的。首先,MIPs在制备过程中形成了具有特定大小和形状的孔穴,这些孔穴能够容纳特定的药物分子,药物分子从MIPs的孔隙中扩散释放,聚合物孔穴的大小和形状是影响药物释放的直接因素。其次,聚合物的交联程度是影响药物释放速率的重要因素。MIPs基质依靠高度交联来维持作为药物负载库的互补腔,但交联过程中由于聚合物链的迁移率通常会受到限制。因此,交联程度较低的MIPs更有利于药物递送应用。交联程度高的聚合物,其网络结构紧密,药物分子扩散路径复杂,扩散速率相对较慢;而交联程度低的聚合物,相对来说药物扩散速率可能较快。因此,可以根据药物释放需求,在制备聚合物材料时合理控制交联剂用量来实现对释放速率的控制。对此,Briggs等人^[12]使用聚丙烯酰胺(pAAm)水凝胶作为模型系统,通过改变交联剂 N,N' -MDA的浓度来控制聚合物交联程度,研究了交联剂浓度对癌症药物5-FU释放曲线的影响,结果表明较高浓度的交联剂会使得水凝胶系统药物释放速率降低。他们使用掺有二氧化硅纳米颗粒pAAm水凝胶进行了额外的实验,进一步证明了交联剂浓度与药物释放速率之间的负相关性。

(2) 刺激响应性药物递送:通过在特定部分引入使MIPs能够响应外部刺激而表现出适当的变化,如MIPs-DDS可以响应各种内源性刺激(活性氧、生理pH、温度变化、过表达的蛋白质和酶水平),以及外源性刺激(温度、光、磁场、电场、化学品)。MIPs对药物的控释正是基于各种刺激响应来实现,在进行药物输送时我们也可以通过合理施加外部刺激(如磁场、超声波、光、pH和温度)来触发药物释放。在常见的pH响应性MIPs中,当药物输送至酸性环境的肿瘤组织(肿瘤组织的微环境pH通常比正常组织低)时,MIPs的聚合物结构会因为pH的改变而发生变化,这种结构变化会导致原本包裹在内部的药物释放出来,这样就实现了药物的受控释放,这对于治疗窗窄的药物尤其有价值。值得注意的是,MIPs的特定组成(特别是交联剂含量)可以显著影响药物释放行为。例如,盐酸阿米替林(AT)是一种专门用于治疗抑郁症和偏头痛的药物,用量及准确性直接影响着该药物的疗效。Mohebbali等人^[13]以MAA为功能单体通过沉淀聚合法制备了用于控制释放AT的pH响应性MIPs纳米球作为AT的给药载体,在模拟肠液和模拟胃液中进行了解放实验。实验发现,在酸性介质中AT药物释放不明显,且在前4 h释放速率不显著。而在模拟肠液(pH = 7.4)中的药物释放实验发现在120 h内药物释放量可达到80%,药物与MIPs聚合物之间的特异性非共价作用能够使AT分子选择性地吸收到MIPs的特定空腔中。因此,该MIPs可以作为AT药物载体并控制AT释放,从而帮助维持血浆中的AT浓度并减少副作用。此外,还可以使用诸如多面体低聚倍半硅氧烷(POSS)等辅助材料来改性MIPs,以改善其性能,也可以考虑将磁性纳米粒子和MIT相结合来产生具有生物相容性、刺激响应性和药物稳定性的DDS,降低药物对非靶组织作用所引起的毒副作用。5-FU是一种已知的抗肿瘤药物,广泛用于治疗癌症,包括肺癌、皮肤癌、结直肠癌、乳腺癌、脑癌、肝癌等。Asadi等人^[14]通过微乳液聚合技术设计了一种基于磁性 Fe_3O_4 纳米粒子的荧光MIPs多核壳结构作为5-FU靶向给药的载体。在大鼠体内

进行了释放实验,给大鼠注射负载5-FU的MIPs磁性纳米粒子后,通过外加磁场实现药物的磁性靶向,并通过荧光成像技术跟踪药物的输送情况。结果表明该磁性 Fe_3O_4 纳米粒子和MIPs的结合一方面提供了对目标5-FU药物的选择性,还成功将5-FU输送至靶向组织或器官,降低了毒副作用。

(3) 主动靶向药物递送:将MIPs作为靶向递送药物的载体,为药物释放到身体特定部位提供空间控制。传统DDS在给药时往往会将药物输送至健康组织和病变组织,而一些药物(如抗肿瘤药物这类毒性较高的药物)可能会对健康细胞造成损害,从而引发严重的副作用。主动靶向能够在体内特定的靶位点精准释放药物,减少对健康细胞的损害,进而提升整体治疗效果。基于MIPs的独特优势,双印迹聚合物DDS在主动靶向药物递送研究中备受关注。通过双重印迹技术,MIPs可以同时实现主动靶向和药物控释的协同作用。Jia等人^[15]合成的双模板MIPs用于胰腺癌细胞BxPC-3的治疗,将人成纤维细胞生长因子诱导蛋白14(FN14)的71-80肽(FH)和博来霉素(BM)同时作为模板分子。这种设计使得MIPs一方面能够通过FH与胰腺癌细胞表面过表达的FN14特异性结合,实现主动靶向递送;另一方面,在药物控释方面,BM在MIPs上的吸附量($>4000\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$)远高于NIPs($1100\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$),且在pH 5.3(模拟肿瘤微环境)的体外释放研究中,MIPs在72 h内持续释放BM总量为 $1900\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$,而NIPs在10 h后就较快释放药物并达到平衡($750\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$)。由于MIPs系统增强了药物负载、特异性识别和缓释性能,双重印迹的MIPs能够在精准靶向肿瘤细胞的同时,实现药物的缓慢而持续的释放,提高药物在肿瘤部位的浓度,增强治疗效果,减少药物对正常细胞的副作用。”

听完艾莉教授的讲述,小王兴奋地说道:“哇!MIPs真是个神奇的材料。”

艾莉教授微笑着回应:“确实如此,MIPs为药物输送带来了新的希望和可能性。它不仅能够提高药物的疗效,还能减少副作用,为患者带来更安全、更有效的治疗体验。”

2 MIPs在DDS中的应用

小王认真地点了点头,继续提出他的问题:“那MIPs在药物靶向递送中具体有哪些应用?”

艾莉清了清嗓,说道:“MIPs是一类非常有用的材料,因其独特的分子识别能力而被开发为递送药物的良好载体,且可以通过多种途径给药(见表2),如口服、静脉注射、眼部给药、经皮给药,用于治疗癌症、心脑血管疾病、炎症、成瘾性疾病、精神病等多种疾病。接下来我将详细介绍这四种给药方式。”

表2 四种给药方式适用场景及其优缺点总结

序号	给药方式	适用场景	优点	缺点
1	口服给药	长期服药的慢性疾病(如高血压、糖尿病);胃肠道吸收好且对胃肠道刺激性较小的药物(如阿莫西林);口服给药主要针对小分子药物	用药方便,患者可自己在家中服用;相对安全	起效较慢;药物容易被胃酸、肠道酶破坏
2	静脉给药	急性病(如休克、哮喘);需要精确控制剂量的药物(如麻醉药);无法口服给药的情况(如昏迷患者);口服生物利用度低的药物(如蛋白质类药物)	起效很快;可精确控制药物剂量;适用范围广;生物利用度高	需要专业人员操作;易引起不良反应;有伤口感染的风险;不便长期使用
3	眼部给药	眼部疾病的治疗(如角膜炎,白内障)	直接作用于眼部,起效较快;易于操作,患者可自行用药	药物刺激性较强,会流泪稀释药物,影响疗效;眼睛容量小,需要频繁用药
4	经皮给药	需长期治疗的慢性病,适合大分子药物的给药	使用方便,患者依从性好;直接用于皮肤,给药稳定,可实现持续的药物释放	药物透皮速率有限,起效很慢;可能有皮肤刺激性和过敏反应;去除贴剂后药物失效较快

2.1 口服给药系统

“首先，让我们谈谈口服给药系统。口服给药一直是最常用、最方便的给药途径，但由于肠胃系统的特殊性，药物很容易被分解，影响了实际的治疗效果。此外，一些溶解度较低的药物本身口服生物利用度低、副作用大，限制了其临床应用，阻碍了有效的药物治疗。而MIPs-DDS的出现，为解决这一困境提供了新的思路。MIPs材料能实现药物的控释，提高药物稳定性和安全性，与传统口服给药系统相比，它提高了生物利用度，并减少了副作用。以MIPs为药物载体的口服给药相关的研究均取得了较好的效果，例如，左氧氟沙星(LVF)是一种用于治疗呼吸道及皮肤感染的口服药物。Zhang等人^[16]以LVF为模板药物，MAA为单体，EGDMA为交联剂，在多壁碳纳米管(MWCNT)表面采用表面印迹法制备得到MWCNT@LC-MIPs，作为LVF的口服药物递送缓释材料。体外释放研究表明，该MWCNT@LC-MIPs载体能够实现显著的零级释放，LVF释放率为 $3.8 \mu\text{g}\cdot\text{h}^{-1}$ ，持续约20 h。进一步的体内药代动力学研究显示，MWCNT@LC-MIPs的相对利用度达到578.9%，而裸MWCNT的相对生物利用度仅为58.0%。表明MIPs缓释材料可以显著提高LVF的生物利用度。再比如，Kempe等人^[17]以用于治疗呼吸道、皮肤和软组织感染的红霉素(ERY)为模板药物，通过沉淀聚合法制备了MIPs缓释材料，并在生理缓冲介质中进行了体外释放研究。结果显示，该缓释材料中ERY负载容量为 $76 \text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ ，负载效率为87%。在体外释放实验中，第一天ERY的初始释放量为25%，一周后累计释放量达到82%，表明该MIPs缓释材料具有很好的缓释特性。由此可见，MIPs不仅能够作为口服药物的给药载体，提高药物的生物利用度和治疗效果，还能减少副作用，为患者带来更安全、更有效的治疗体验。MIPs正逐渐成为药物靶向递送的有力工具，为未来的药物研发和临床治疗提供了新的方向和希望。”艾莉教授的话语中透露出对MIPs在药物递送领域应用的坚定信心和期待。

2.2 静脉给药系统

“接下来，让我们探讨静脉给药系统，”艾莉继续说道，“静脉给药主要是针对急救治疗及重症患者，尤其是癌症患者。癌症是死亡率极高的一种疾病，化疗是其主要治疗手段之一。然而，由于缺乏肿瘤选择性，化疗药物存在较大的毒副作用。为了提高化疗药物的疗效，减少化疗药物的毒副作用，研究者们一直致力于DDS的研究。MIPs具有良好的靶向性和治疗效果，对健康组织器官的毒性可忽略不计，基于MIPs的静脉给药可以很好地解决化疗中的困境。以抗癌药5-FU为例，这种抗癌药物广泛用于临床治疗，但在体内代谢很快，血清中药物水平不足会降低治疗活性并延长治疗时间，若连续给药又会引起严重的毒性作用。为了改善其治疗性能并减少毒副作用，研究者们对5-FU的给药形式进行了广泛研究。在最新的一项研究中，Gu等人^[18]提出了一种基于MIPs的智能前药递送系统，他们利用硼亲和定向可控表面印迹法，将目标前药5-脱氧-5-氟胞苷(DFCR)和癌症靶向结合分子唾液酸(SA)共印迹到纳米粒子上，形成双模板分子印迹聚合物(dt-MIPs)。当携带了DFCR的dt-MIPs到达肿瘤部位时，该纳米载体能通过与SA结合而靶向识别癌细胞，同时长时间保留在肿瘤部位。然后DFCR缓慢从载体中释放并被癌细胞摄取，经过两步酶转化(胞苷脱氨酶，胸苷磷酸化酶)，生成活性分子5-FU，诱导癌细胞死亡。最终证明了MIPs对癌细胞有很好的靶向能力，对药物有良好的控释能力，MIPs正在成为一种很有前途的肿瘤靶向综合诊断和治疗的平台。”

2.3 眼部给药系统

“眼部给药系统也非常重要，”艾莉紧接着说，“视觉负责人体与外部世界的大部分交流，而眼睛是执行这种功能的直接工具，因此眼部疾病的治疗是一个至关重要的公共卫生问题。大多数眼部疾病是通过局部给药来解决的，目前广泛使用的眼部药物是滴眼液，其最大的缺点是输送效率低。生物利用度差和药物传递失控是眼部药物递送的主要挑战。近年来，MIPs水凝胶被认为是一种新型的眼部给药系统，具有载药量大、药物滞留时间长、与眼组织生物相容性好等优点，有望克服目前存在的问题。其中，隐形眼镜是一种基于水凝胶的医疗设备，直接应用于角膜上，可以确保药物的长期或受控释放。被认为是治疗眼部疾病，特别是慢性疾病的一种极好的替代方案。Anirudhan等人^[19]研究了可重复使用并持续释放噻吗洛尔的MIPs角膜接触镜，并加入壳聚糖(CS)提高MIPs的透氧

性和生物相容性, 该接触镜表现出优异的光学性能, 平均可见光透射率为约90%。即使在多次重新加载循环之后, MIPs基接触透镜也具有比类似的非印迹基透镜更高的杨氏模量值(0.17 MPa)。在4个载药循环中载药量都大于70%, 并且在37 °C下100 h内, 基于MIPs的角膜接触镜在泪液中实现了约80%的负载噻吗洛尔的缓释。由此可见, 基于MIPs的DDS是一种很有效的眼部给药系统, MIPs基眼部给药系统具有提高载药量和控制药物释放的优点。”

2.4 经皮给药系统

“除了上述给药途径, 皮肤也被广泛用作局部或全身药物的给药途径。”艾莉继续补充道, “经皮给药中药物活性成分穿过皮肤被递送至全身, 也可作为口服药物的替代方法。因为口服药物的特点是胃肠道吸收低或药物代谢广泛, 而经皮给药能提高生物利用度、延长作用持续时间, 从而减少给药频率, 减少副作用改善治疗。MIPs在经皮给药系统中也发挥着重要作用, 引起了广大研究者的关注。尼古丁因其高脂溶性和易于皮肤渗透, 成为适合经皮给药的药物, 能够改善阿尔茨海默病患者的注意力和记忆, 且也被视为戒烟治疗的辅助手段。然而, 用于尼古丁的载药材料常表现出渗透性, 很难找到合适的材料制备安全、可控的尼古丁的缓释载体。为此, Ruela等人^[20]提出了尼古丁MIPs经皮给药系统, 他们以尼古丁为模板, HEMA作为单体, EGDMA作为交联剂, 矿物油作为载体通过沉淀聚合法制备了MIPs共聚物, 并探究了该系统经皮给药的可行性。体外实验结果表明, 基于MIPs共聚物实现了尼古丁的高负载量, 并能够长时间(48 h)持续释放药物。另外, 他们还发现从MIPs基质中渗透尼古丁的量与商业贴片相似, 结果分别为 $655 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ 和 $709 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ 。MIPs被认为是一种良好的尼古丁透皮给药缓释材料, 有助于改善药物稳定性和控制药物释放。因此, MIPs可以视为一种潜在的透皮给药材料, 同时也是一种用于提高药物稳定性和控制药物释放的功能性赋形剂。”

听完了艾莉教授的讲述, 小王受益匪浅, 点点头对艾莉教授说道: “MIPs的力量确实不容小觑, 感谢教授答疑解惑。”

3 结语

艾莉教授带我们认识了神奇的高分子聚合物材料——MIPs, MIPs因其独特的定制魔法在医药健康领域展现了很大优势, 为药物靶向递送提供了精准的导航, 展现出了对特定分子的高选择性和良好的亲和力。这种定制化的优势极大地提高了药物的靶向性, 使我们距离精准医疗和个性化治疗的理念更近了一步。基于MIPs的DDS已经取得了诸多瞩目的成就, 并且这一领域仍在不断地发展和进步。我们可以预见, 随着材料科学、纳米技术以及生物技术的交叉融合, MIPs的DDS性能将得到进一步的优化和提升。未来, 基于MIPs的DDS将能够精准识别并作用于更加复杂和微妙的生物靶点, 为精准医疗提供更加坚实的技术支撑。随着研究的深入, MIPs有望在癌症治疗、慢性疾病管理, 以及个性化医疗等多个领域发挥重要作用, 为人类的健康福祉贡献更多的智慧和力量。

参 考 文 献

- [1] Wulff, G.; Sarhan, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 341.
- [2] Bäräian, A.-I.; Jacob, B. C.; Bodoki, A. E.; Bodoki, E. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23* (22), 14071.
- [3] 潘晓瑜, 宋其芳, 朱俊访. *现代肿瘤医学*, **2023**, *31* (11), 2141.
- [4] 张军杰, 王悦, 吴秋含, 沈如泉, 刘涵, 段新华. *大学化学*, **2024**, *39* (5), 251.
- [5] He, S.; Zhang, L. P.; Bai, S. K.; Yang, H.; Cui, Z.; Zhang, X. F.; Li, Y. P. *Eur. Polym. J.* **2021**, *143* (15), 110179.
- [6] Singh, G.; Chawla, P. A.; Faruk, A.; Chawla, V.; Kaur, A. *Curr. Drug Deliv.* **2023**, *20* (1), 75.
- [7] Fareghi, A. R.; Moghadam, P. N.; Khalafy, J. *Starch* **2017**, *69*, 1700002.
- [8] Vanessa, G. R.; Fernando, G. S.; Karla, V. B.; Luz, E. A.; Fidel, M. G.; Sergio, Z. G.; Rogelio, F. R. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2024**, *195*, 114178.
- [9] Nasiriani, T.; Javanbakht, S.; Shaabani, A.; Kazeminava, F. *Int. J. Biol. Macromol.* **2024**, *278*, 134669.

- [10] Ge, Y. H.; Ding, L. Y.; Liu, Y. B.; Li, X. *e-Polymers* **2024**, *24* (1), 20230184.
- [11] Liu, R.; Poma, A. *Molecules* **2021**, *26* (12), 3589.
- [12] Briggs, F.; Browne, D.; Asuri, P. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23* (8), 4118.
- [13] Mohebbali, A.; Abdouss, M.; Kazemi, Y.; Daneshnia, S. *Polym. Adv. Technol.* **2021**, *32* (11), 4386.
- [14] Asadi, E.; Abdouss, M.; Leblanc, R. M.; Ezzati, N.; Wilson, J. N.; Azodi-Deilami, S. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 37308.
- [15] Jia, C.; Zhang, M.; Zhang, Y.; Ma, Z. B.; Xiao, N. N.; He, X. W.; Li, W. Y.; Zhang, Y. K. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* **2019**, *11* (35), 32431.
- [16] Zhang, L. P.; Tan, X. X.; Huang, Y. P.; Liu, Z. S. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2018**, *127*, 150.
- [17] Kempe, H.; Pujolras, A. P.; Kempe, M. *Pharm. Res.* **2015**, *32*, 375.
- [18] Gu, Z. K.; Dong, Y. R.; Xu, S. X.; Wang, L. S.; Liu, Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 2663.
- [19] Anirudhan, T. S.; Nair, A. S.; Parvathy, J. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2016**, *109*, 61.
- [20] Ruela, A. L. M.; Figueiredo, E. C.; Carvalhob, F. C.; Araújo, M. B.; Pereira, G. R. *Eur. Polym. J.* **2018**, *100*, 67.