

引用本文: 韩超越, 张会旗. 空心分子印迹聚合物的制备及应用研究进展 [J]. 离子交换与吸附, 2026, 42(1): 59-75.

Citation: HAN Chao-yue, ZHANG Hui-qi. Recent Progress in the Preparation and Application of Hollow Molecularly Imprinted Polymers [J]. Ion Exchange and Adsorption, 2026, 42(1): 59-75.

· 综述 ·

文章编号: 1001-5493(2026)01-0059-17

DOI: 10.16026/j.cnki.ica.2026010059

## 空心分子印迹聚合物的制备及应用研究进展

韩超越, 张会旗\*\*

(南开大学化学学院高分子化学研究所, 药物化学生物学国家重点实验室,  
功能高分子材料教育部重点实验室, 天津 300071)

**摘要:** 分子印迹聚合物 (MIPs) 是一类具有优异分子识别性能的功能高分子材料, 在与分子识别相关的众多领域展现出重要的应用价值。空心分子印迹聚合物 (HMIPs) 凭借独特的中空结构, 具有密度低、比表面积大、渗透性强等特性; 与传统实心 MIPs 相比, HMIPs 通常具有更高的吸附容量、更快的吸附动力学速率及更稳定的溶液悬浮性能, 这使其在分离纯化、化学传感及药物传输方面性能更优异。文章综述了 HMIPs 的制备方法, 及其在分离纯化、化学传感和药物控释方面的应用研究进展, 并针对当前 HMIPs 存在的问题, 展望其未来发展方向。

**关键词:** 空心分子印迹聚合物, 牺牲模板法, 分离纯化, 化学传感, 药物传输

**中图分类号:** O631 **文献标志码:** A

### 1 前言

分子印迹聚合物 (MIPs) 是一类对目标分子具有高亲和力和选择性识别性能的人工合成受体<sup>[1-4]</sup>, 不仅具有可与酶、抗体等天然生物受体相媲美的分子识别性能, 还具有生物受体无法比拟的优势, 如制备简单、成本低廉、稳定性高及易于修饰等。MIPs 的制备过程主要包括 3 个步骤: 首先, 模板分子与功能单体通过共价或非共价作用形成复合物; 其次, 将该复合物与交联剂进行共聚; 最后, 去除交联聚合物中的模板分子。经上述过程制得的 MIPs, 其内部存在与模板分子形状、体积及功能基团位置相匹配的结合位点, 因此对模板分子具有选择性识别能力<sup>[5-6]</sup>。20 世纪 70—80 年代, Wulff 等<sup>[7]</sup>与 Arshady 等<sup>[8]</sup>分别开发了共价印迹技术与非共价印迹技术, 由此开启了 MIPs 研究的新阶段。目

前, 科研人员已成功制备出大量具有不同形貌与性能的 MIPs, 这类材料在分离纯化<sup>[9-10]</sup>、免疫分析<sup>[11]</sup>、化学传感<sup>[12-13]</sup>、仿生催化<sup>[14]</sup>和生物医学<sup>[15-17]</sup>等领域展现出广阔的应用前景。

目前, MIPs 领域的一个重要研究方向是改善其吸附动力学与吸附容量, 以满足其在分离纯化、化学传感及药物传输等应用场景的实际需求。迄今为止, 科研人员已提出诸多策略以解决上述问题。其中, 具有独特空心结构的 MIPs (HMIPs) 因具有密度低、比表面积大、渗透性强等特性, 相较于传统实心 MIPs (SMIPs) 表现出更快的吸附动力学、更高的吸附容量及更稳定的溶液悬浮性能<sup>[18-21]</sup>, 因此其在分离纯化<sup>[22-24]</sup>、化学传感<sup>[25-26]</sup>、药物控释<sup>[27-28]</sup>等领域展现出巨大的应用前景, 成为当前研究热点。

本文首先介绍了目前已发展的 3 种 HMIPs 主要制备方法, 包括牺牲模板法、直接聚合法

\* 收稿日期: 2025-05-07

基金项目: 国家自然科学基金项目 (项目号 22071121)。

作者简介: 韩超越 (2001—), 硕士研究生。

\*\*通信作者: 张会旗, E-mail: zhanghuiqi@nankai.edu.cn。

和空心球表面印迹法<sup>[19-20]</sup>；其次，综述了HMIPs在分离纯化、化学传感及药物控释方面的应用；最后，对该领域的未来发展方向进行了展望。

## 2 HMIPs的制备方法

### 2.1 牺牲模板法

牺牲模板法是制备HMIPs最常用的方法，其流程如下：首先，在聚苯乙烯(PS)<sup>[29-35]</sup>、二氧化硅(SiO<sub>2</sub>)<sup>[21,36-47]</sup>、二氧化钛(TiO<sub>2</sub>)<sup>[48]</sup>、碳<sup>[49]</sup>粒子等模板载体表面包覆MIPs壳层，然后通过高温煅烧<sup>[49]</sup>、溶剂刻蚀<sup>[29,46]</sup>、有机酸<sup>[44-45,48]</sup>刻蚀等物理或化学方法去除模板载体，最终得到HMIPs。通过选择合适的模板载体与MIPs壳层接枝方法(如自由基聚合<sup>[29,48]</sup>、原子转移自由基聚合(ATRP)<sup>[21,44-45]</sup>、溶胶-凝胶法<sup>[35,49]</sup>或氧化聚合<sup>[46-47]</sup>)，可制备出粒径均匀且组成、结构与性能更多样的HMIPs。由于HMIPs的内外表面均分布有可接近的印迹位点且具有多孔结构，因

此其展现出更高的吸附容量与更快的吸附动力学速率。

Guan等<sup>[29]</sup>采用牺牲模板法制备了2,4,6-三硝基甲苯(TNT)分子印迹单孔空心微球。如图1(a)所示，该研究首先以羧基官能化的PS为模板载体，利用PS核表面羧基与功能单体间的强氢键相互作用，驱动PS表面发生预聚合与聚合反应，形成核-壳结构微球。在交联过程中，壳层结构的微相分离和体积收缩使聚合物壳层产生单孔结构，随后采用四氢呋喃溶解去除PS核得到单孔空心聚合物微球(图1(c))。在此基础上，该团队以TNT为模板分子，通过上述方法首次制备出单孔HMIPs，在其壳层内表面形成TNT印迹位点(图1(d))，显著提升了材料对TNT的结合效率。实验结果显示，单孔HMIPs对TNT的结合能力约为核-壳结构MIPs颗粒的4倍，且结合速率明显更快。该方法为其他单孔核-壳和HMIPs的合成提供了新的途径。

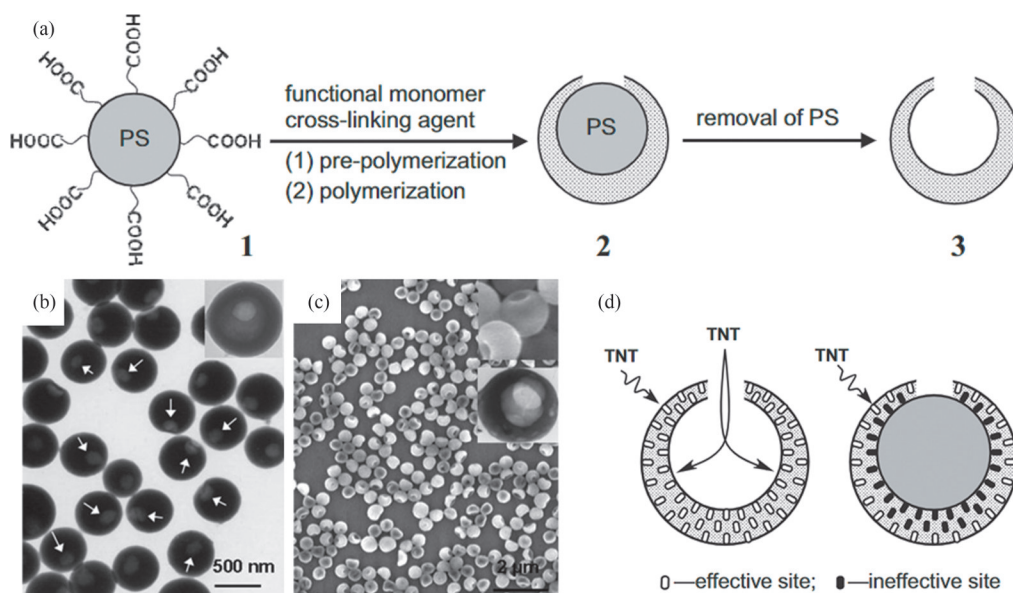


图1 (a) 单孔空心聚合物微球合成示意; (b) 单孔实心 and (c) 空心聚合物微球 SEM 图; (d) 单孔 HMIPs 和 SMIPs 的 TNT 特异性识别位点分布及 TNT 分子结合示意<sup>[29]</sup>。

Figure 1 (a) Schematic diagram of synthesis of single-pore hollow polymer microspheres; (b) SEM images of single-hole solid and (c) hollow polymer microspheres; (d) Distribution of TNT-specific recognition sites for single-hole HMIPs and SMIPs and schematic diagram of TNT molecule binding<sup>[29]</sup>.

Xu等<sup>[48]</sup>将表面印迹与牺牲模板法相结合，通过自由基聚合在TiO<sub>2</sub>表面构建二苯并噻吩(DBT)印迹壳层，再经氢氟酸(HF)溶解TiO<sub>2</sub>制备出一种新型DBT MIPs。该HMIPs的吸附容量达23.9 mg/g，而对应SMIPs的吸附容量仅为

18.5 mg/g，可见HMIPs可用于汽油样品中痕量DBT的脱硫与测定。此外，本文开发了一种具有光/热响应性的亲水性HMIPs<sup>[44]</sup>。如图2所示，通过连续的表面引发ATRP(SI-ATRP)在“活性”SiO<sub>2</sub>微球表面依次接枝两层结构：第一层为含

光响应偶氮苯 (AZO) 基团的 2,4-二氯苯氧乙酸 (2,4-D)-MIPs 壳层, 第二层为具有热响应性的亲水性嵌段聚合物刷——聚 (*N*-异丙基丙烯酰胺)-*b*-聚 (甲基丙烯酸羟乙酯), 即 PNIPAAm-*b*-PHEMA; 随后使用 HF 刻蚀去除硅核, 最终得到表面具有亲水性的 HMIPs。结果表明, 该 HMIPs 对模板的吸附量为 SMIPs 的两倍。Gholami 等<sup>[49]</sup>以碳球为模板载体, 采用溶胶-凝胶法制备出可特异性识别

和提取尿液中缬沙坦 (VAL) 和氯沙坦 (LOS) 两种血压调节药物的 SMIPs 纳米球, 通过 500 °C 高温煅烧去除碳球模板后, 得到具有多孔结构的 HMIPs。该 HMIPs 对 VAL 和 LOS 的吸附容量分别为 46.32 mg/g 与 35.48 mg/g, 均高于 SMIPs (28.2 mg/g 与 20.0 mg/g); 同时, HMIPs 对两种药物的吸附平衡时间分别为 27 min 与 24 min, 比 SMIPs (60 min 与 48 min) 缩短了 1/2~2/3 倍。

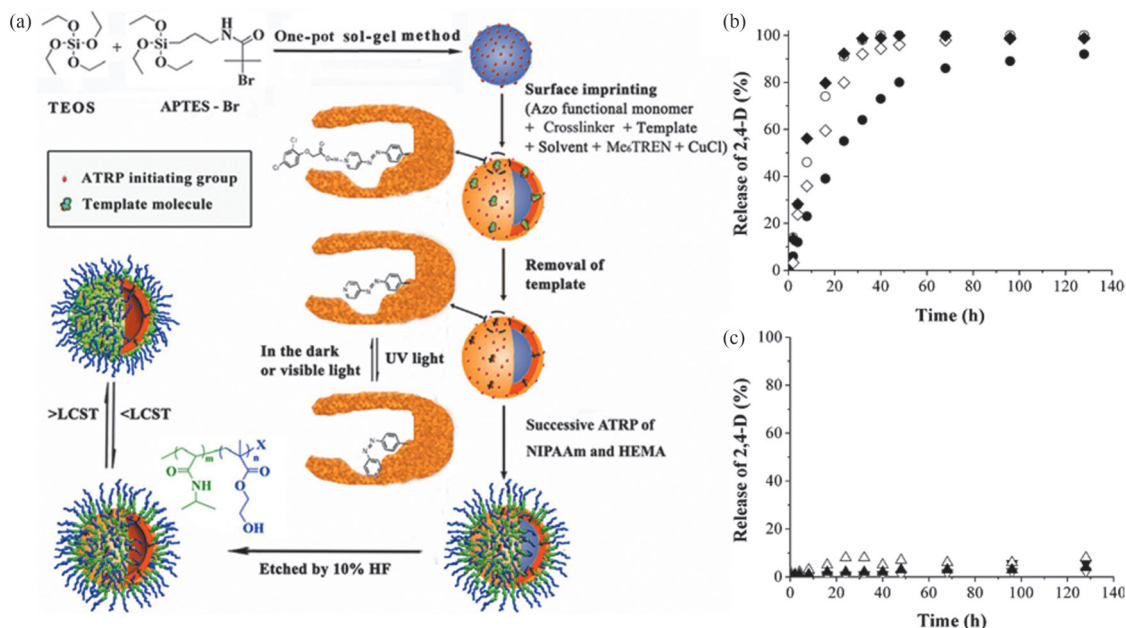


图2 (a) 制备兼具光响应和热响应的亲水性 HMIPs 示意; (b) 在紫外光照射 (菱形) 和黑暗 (圆形) 环境下, HMIPs (实心符号)/空心非印迹聚合物 (HCP, 空心符号) 颗粒在 25 °C 纯水中的 2,4-D 释放曲线; (c) 在紫外光照射 (倒三角形) 和黑暗 (三角形) 环境下, HMIP (实心符号)/HCP (空心符号) 颗粒在 37 °C 纯水中的 2,4-D 释放曲线<sup>[44]</sup>。

Figure 2 (a) Schematic diagram for preparing hydrophilic HMIPs with both photoresponse and thermal response; (b) 2,4-D release curves of HMIPs (solid symbol)/hollow non-imprinted polymer (HCP, hollow symbol) particles in pure water at 25 °C under ultraviolet light irradiation (rhombic) and dark (circular) conditions; (c) 2,4-D release curves of HMIP (solid symbol)/HCP (hollow symbol) particles in pure water at 37 °C under ultraviolet light irradiation (inverted triangle) and dark (triangle) conditions<sup>[44]</sup>.

尽管上述 HMIPs 的吸附容量和吸附动力学速率均得到提升, 但单一印迹层中的印迹位点数量有限。针对此问题, Wang 等<sup>[46]</sup>制备了一种轻质双层空心杂化磁性 MIPs (HD-MMIPs), 用于牛奶中四环素 (TC) 的分离与回收。如图 3 所示, 以 TC 为模板、多巴胺 (DA) 为功能单体, 利用 TC 中的羟基、氨基和苯基与 DA 之间的氢键作用和  $\pi$ - $\pi$  堆积效应, 在磁性四氧化三铁 ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) 纳米颗粒存在的情况下, 通过 DA 自氧化聚合在  $\text{SiO}_2$  载体表面形成磁性聚多巴胺 (PDA) 印迹壳层; 然后以相同方式在其外部构建 PDA 印迹层, 从而得到双层纳米材料 D-MMIPs。经  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  溶

液刻蚀去除  $\text{SiO}_2$  后, 最终得到具有独特结构的 HD-MMIPs。结果显示, HD-MMIPs 对 TC 的最大吸附容量为 70.23 mg/g, 远高于 D-MMIPs (22.99 mg/g); 其吸附平衡时间为 15 min, 较 D-MMIPs 缩短一半 (30 min)。这种独特的双层结构为 TC 提供了更多与内层和外层印迹位点结合的机会, 从而显著提高 MIPs 的吸附容量和吸附动力学性能。

表 1 按照不同模板载体与聚合方法列出了通过牺牲模板法制备的各类 HMIPs。对比 HMIPs 和 SMIPs 的吸附容量和吸附动力学可知, 空心结构赋予 MIPs 更快的吸附速率和更高的吸附容

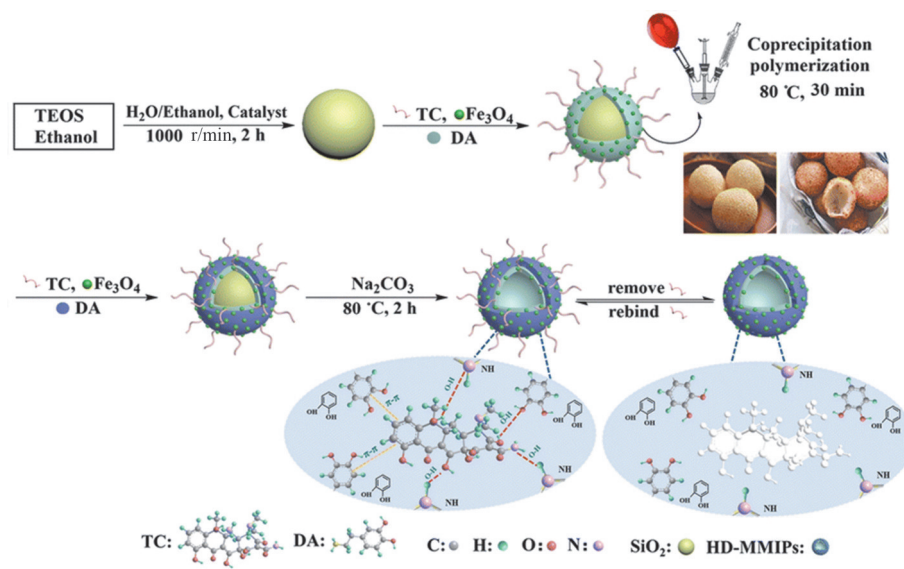


图3 HD-MMIPs合成路线<sup>[46]</sup>。

Figure 3 Synthesis route for HD-MMIPs<sup>[46]</sup>.

量,但大部分模板载体的去除依赖于HF刻蚀或500 °C高温煅烧等严苛条件,这不仅可能破坏印迹位点,还可能对具有特定化学结构的聚合物材料造成损伤。为解决这一问题,本文将蓝光/热引发的可逆加成-裂解链转移自由基(RAFT)

聚合机理引入甲基丙烯酸(MAA)/丙烯酸(AA)的沉淀聚合体系,成功制备出粒径均匀的物理交联“活性”聚合物微/纳米粒子,其表面“活性”特征以及在室温下易溶解于醇/水混合溶液的特性,为制备HMIPs奠定了基础<sup>[50-51]</sup>。

表1 牺牲模板法制备HMIPs总结。

Table 1 Summary of HMIPs prepared by the sacrificial template method.

模板载体	聚合方法	印迹模板	用途	HMIP和SMIP吸附参数对比	参考文献
PS	自由基聚合	TNT	TNT的识别与吸附	单孔HMIPs吸附容量为SMIPs的4倍	[29]
PS	自由基聚合	阿特拉津	吸附剂,土壤样品中三嗪类化合物的固相萃取	HMIPs吸附容量为SMIPs的3倍以上	[30]
PS	自由基聚合	苏丹红I	吸附剂,选择性固相萃取辣椒酱中的苏丹红I	HMIPs吸附容量为77.3 mg/g,吸附平衡时间为60 min	[31]
PS	自由基聚合	雌二醇	牛奶样品中雌二醇的检测	HMIPs吸附容量为4.82 μmol/g,吸附平衡时间为60 min	[32]
PS	自由基聚合	阿特拉津	吸附剂、玉米、大豆和小麦样品中三嗪类化合物的特异性分离与富集	HMIPs吸附容量1.69 mg/g,吸附平衡时间为1 h	[33]
PS	自由基聚合	双酚A (BPA)	自来水中BPA的分离	HMIPs吸附容量为200 μmol/g,吸附平衡时间为90 min	[34]
SiO <sub>2</sub>	自由基聚合	β-雌二醇 (E2)	不同水样中E2的固相萃取	HMIPs吸附平衡时间为15 min, SMIPs吸附平衡时间>30 min; HMIPs吸附容量为44.49 μmol/g	[36]

表 1 续表

模板载体	聚合方法	印迹模板	用途	HMIP 和 SMIP 吸附参数对比	参考文献
SiO <sub>2</sub>	自由基聚合	BPA	河水和自来水中痕量 BPA 的测定	HMIPs 吸附百分比达到 86.3%, 吸附平衡时间为 60 min	[37]
SiO <sub>2</sub>	自由基聚合	$\alpha$ -环糊精 ( $\alpha$ -CD)	复杂样品中 $\alpha$ -CD 的纯化和选择性提取	SMIPs 和 HMIPs 吸附容量分别为 10.5 mg/g 和 13.9 mg/g, 吸附平衡时间分别为 4 h 和 2 h	[38]
SiO <sub>2</sub>	自由基聚合	没食子酸 (GA)	绿茶中 GA 的提取	SMIPs 和 HMIPs 吸附平衡时间分别为 180 min 和 150 min	[39]
SiO <sub>2</sub>	自由基聚合	利巴韦林	水样中利巴韦林的选择性分离	SMIPs 和 HMIPs 吸附容量分别为 8.23 mg/g 和 12.3 mg/g, 吸附平衡时间分别为 27 min 和 18 min	[40]
SiO <sub>2</sub>	自由基聚合	$\lambda$ -氯氟氰菊酯 (LC)	荧光传感器, 河水中 LC 的检测	SMIPs 和 HMIPs 荧光动力学平衡时间分别为 12 min 和 8 min	[41]
SiO <sub>2</sub>	自由基聚合	拉米夫定 (3TC) 和齐多夫定 (AZT)	电化学传感器, 真实样品中抗人类免疫缺陷病毒 (HIV) 药物 3TC 和 AZT 的检测	Langmuir 模型模拟: HMIPs 对 3TC 和 AZT 的最大结合位点数 (2132、4132 $\mu$ A) 均大于 SMIPs (1642、2012 $\mu$ A)	[42]
SiO <sub>2</sub>	自由基聚合	6-巯基嘌呤 (6-MP)	电化学传感器, 在临床环境中对 6-MP 进行分析	—	[43]
介孔 SiO <sub>2</sub>	自由基聚合	甲氰菊酯	化学发光传感器, 食品样品中甲氰菊酯的测定	HMIPs 的发光信号在 80 s 达到平衡	[52]
TiO <sub>2</sub>	自由基聚合	DBT	汽油样品中痕量 DBT 的脱硫和测定	SMIPs 和 HMIPs 吸附容量分别为 18.5 mg/g 和 23.9 mg/g	[48]
聚(苯乙烯-co-甲基丙烯酸)	自由基聚合	毒死蜱 (CPF)	水果和蔬菜样品中痕量 CPF 的检测	SMIPs 和 HMIPs 的吸附容量分别为 8.33 mg/g 和 12.12 mg/g	[53]
介孔硅基 MCM-48 材料	自由基聚合	咖啡酸 (CA)	水果样品中 CA 的选择性提取和测定	SMIPs 和 HMIPs 的吸附容量分别为 5.52 mg/g 和 27.26 mg/g, 吸附平衡时间分别为 20 h 和 40 min	[54]
介孔硅基 MCM-41 材料	自由基聚合	大环内酯类抗生素 (MACs)	吸附剂, 蜂蜜样品中痕量 MACs 残留物的提取	SMIPs 和 HMIPs 的吸附容量分别为 25.4 $\mu$ mol/g 和 119.5 $\mu$ mol/g, 吸附平衡时间分别为 40 min 和 20 min	[55]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	自由基聚合	DBT	吸附剂, 燃料的选择性脱硫	SMIPs 和 HMIPs 的吸附容量分别为 62.06 mg/g 和 24.85 mg/g; 吸附平衡时间分别为 120 min 和 80 min	[56]
Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> @MOF	自由基聚合	虚拟模板: 1,8-二羟基蒽醌, 5,7-二甲氧基香豆素	吸附剂, 生物毒素的特定富集和灵敏测定	HMIPs 对黄曲霉毒素 B1 和柄曲毒素的吸附容量分别为 15.9 mg/g 和 12.8 mg/g, 吸附平衡时间为 10 min	[57]
SiO <sub>2</sub>	ATRP	2,4-D	药物递送	HMIPs 吸附容量为 SMIPs 的两倍	[44]

表1续表

模板载体	聚合方法	印迹模板	用途	HMIP和SMIP吸附参数对比	参考文献
SiO <sub>2</sub>	ATRP	氨苯蝶啶	光响应 HMIP, 生物样品 (人尿液和血清) 中痕量氨苯蝶啶的测定	HMIPs 在黑暗中以及 365、440 nm 光照射下对氨苯蝶啶的吸附容量分别为 84.49、60.99 和 81.22 mg/g, 均大于 SMIPs (68.89、45.58 和 64.70 mg/g), HMIPs 吸附平衡时间为 40 min	[45]
SiO <sub>2</sub>	ATRP	马尿酸 (HA)	荧光传感器, 人尿中 HA 的检测	SMIPs 和 HMIPs 荧光动力学平衡时间分别为 30 min 和 12 min	[21]
SiO <sub>2</sub>	自氧化聚合	TC	吸附剂, 牛奶中 TC 的分离和回收	SMIPs 和 HMIPs 吸附容量分别为 22.99 mg/g 和 70.23 mg/g, 吸附平衡时间分别为 30 min 和 15 min	[46]
SiO <sub>2</sub>	自氧化聚合	辣根过氧化物酶 (HRP)	人血清样品中 HRP 的富集	SMIPs 和 HMIPs 吸附速率分别为 2.18 mg/(g·min) 和 23.42 mg/(g·min), 吸附平衡时间分别为 60 min 和 25 min	[47]
PS	溶胶-凝胶法	TC	蜂蜜中 TC 的检测	SMIPs 和 HMIPs 吸附容量分别为 5.76 mg/g 和 6.93 mg/g, 吸附平衡时间分别为 90 min 和 30 min	[35]
碳球	溶胶-凝胶法	VAL、LOS	尿液中血压调节药物 VAL 和 LOS 的特异性识别和提取	HMIPs 对 VAL 和 LOS 的吸附容量 (46.32、35.48 mg/g) 均高于 SMIPs (28.2、20.0 mg/g), 吸附平衡时间如下: HMIPs 为 27、24 min; SMIPs 为 60、48 min	[49]

## 2.2 直接聚合法

直接聚合法无须去除模板载体即可直接制备 HMIPs, 有效避免去除模板时因条件苛刻可能对印迹位点造成的损害。但目前已发展的直接合成 HMIPs 的方法较少, 主要包括悬浮聚合<sup>[58]</sup>、乳液聚合<sup>[59]</sup>和皮克林乳液聚合<sup>[60-61]</sup>。

Florea 等<sup>[58]</sup>为从贯叶连翘提取物中选择性分离假金丝桃素, 采用一步悬浮聚合法制备出 MIPs 空心球。该方法无须复杂步骤即可得到空心结构, 所得材料的吸附容量达到 450 mg/g。但此类空心结构的形成机制尚未明确, 仍有待进一步研究, 以推动其在更广泛领域的应用。Fan 等<sup>[59]</sup>以热敏性 NIPAAm 为功能单体、Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 磁性纳米颗粒为磁源、烷基酚聚氧乙烯醚和司盘-80 为乳化剂, 通过油包水包油 (O/W/O) 复合乳液聚合法合成空心磁性分子印迹微球, 用于特异性识别牛血清白蛋白 (BSA)。所制备的 HMIPs 具有超顺磁性和热响应性, 对 BSA 的吸附容量为 89.9 mg/g, 且在牛全血样品中表现出

良好的 BSA 分离性能。Wang 等<sup>[60]</sup>以 SiO<sub>2</sub> 纳米颗粒为稳定剂, 采用皮克林乳液聚合法制备了分子印迹空心多核微球。如图 4(a) 所示, 微球内部空腔由界面相互作用控制的聚合诱导相分离形成, 而内部多核结构由油相中模板分子双酚 A (BPA) 与聚合诱导相分离的叠加效应形成。通过简单调节油相的组成, 可使微球内部结构从单空腔演变为多核结构。图 4(d)~(f) 为不同 BPA 添加量下 MIPs 的 SEM 图像。随着 BPA 用量的增加, 内部核尺寸逐渐减小、数量逐渐增多, 同时壳层厚度逐渐变薄, 这与更多单体转化为内部核结构密切相关。多核胶囊中的结合位点易于接近, 因此 MIPs 球体表现出快速的吸附动力学特性, 在 30 min 内即可达到吸附平衡。

随后, 该团队以 TiO<sub>2</sub> 纳米粒子为稳定剂, 通过皮克林乳液聚合法制备了 HMIPs 微球, 用于精确识别邻苯二甲酸二丁酯 (DBP)<sup>[61]</sup>。聚合诱导相分离在皮克林乳液液滴内的发生, 是空心结构形成的关键因素, 得到的 HMIPs 微球为

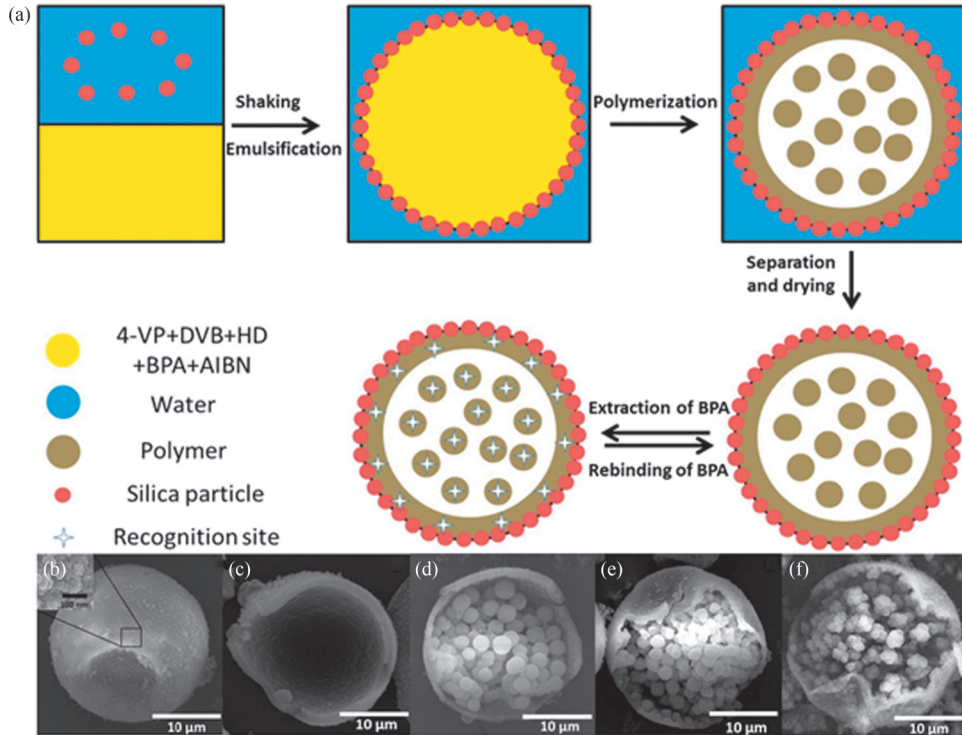


图4 (a) 通过皮克林乳液聚合合成含多核MIP球体的示意; (b) MIP球体典型形态、(c) NIP以及BPA添加量为22.8 (d)、45.6 (e) 和68.4 mg (f) 的SEM图像<sup>[60]</sup>。

Figure 4 (a) Illustration of the synthesis of multi-nuclear MIP spheres by Pickering emulsion polymerization; SEM images of (b) typical morphology of MIP spheres, (c) NIP as well as BPA added at 22.8(d), 45.6(e) and 68.4 mg(f)<sup>[60]</sup>.

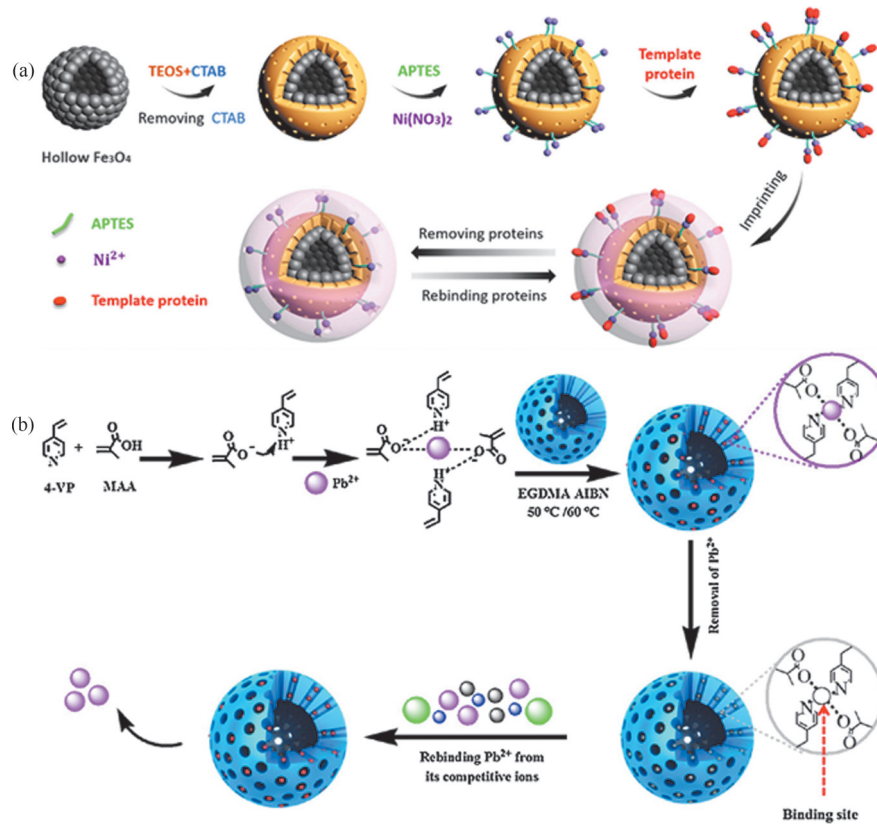


图5 (a) HMMS@Ni<sup>2+</sup>-MIPs 合成路线<sup>[62]</sup>; (b) HMIPs 合成路线<sup>[63]</sup>。

Figure 5 (a) Synthesis route for HMMS@Ni<sup>2+</sup>-MIPs<sup>[62]</sup>; (b) Synthesis route for HMIPs<sup>[63]</sup>.

表面凹陷的不规则球形,对DBP的饱和吸附时间不足30 min,吸附容量达到128  $\mu\text{mol/g}$ ,并对DBP表现出优异的选择性。

### 2.3 空心球表面印迹法

鉴于牺牲模板法刻蚀条件的严苛性,研究人员开发了一种在各类空心粒子表面引入MIPs壳层制备HMIPs的方法<sup>[20]</sup>。例如,Zhou等<sup>[62]</sup>利用镍离子( $\text{Ni}^{2+}$ )与BSA之间的定向配位作用,合成了空心磁性MIPs(HMMS@ $\text{Ni}^{2+}$ -MIPs),实现了对BSA的高效识别。如图5所示,首先通过水热法制备空心 $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 微球,然后在其表面包裹一层经氨基修饰的介孔 $\text{SiO}_2$ ,以实现与 $\text{Ni}^{2+}$ 的络合;模板BSA可通过配位作用被 $\text{Ni}^{2+}$ 充分捕获,并借助DA的自聚合作用固定于印迹空腔。该印迹微球对BSA的吸附容量达266.99 mg/g,印迹因子为5.45,吸附平衡时间为40 min。

Zhang等<sup>[63]</sup>以MAA、4-乙烯基吡啶(4-VP)为功能单体,通过自由基聚合将MIPs接枝到空心介孔 $\text{SiO}_2$ (HMS)表面,成功构建了一种新型吸附剂(图5(b)),用于从水溶液中选择性识别和吸附痕量铅离子( $\text{Pb}^{2+}$ )。所得基于HMS的MIPs(H-MIPs)展现出快速的吸附动力学特性,对 $\text{Pb}^{2+}$ 的吸附容量达到40.52 mg/g;同时,该材料对 $\text{Pb}^{2+}$ 的选择系数高达50,相对于铜离子( $\text{Cu}^{2+}$ )、锌离子( $\text{Zn}^{2+}$ )、钴离子( $\text{Co}^{2+}$ )、锰离子( $\text{Mn}^{2+}$ )和镍离子( $\text{Ni}^{2+}$ ),展现出优异的选择性。

Zhang等<sup>[64]</sup>在空心硫化铜( $\text{CuS}$ )表面制备了一种花状MIPs( $\text{CuS/MIPs}$ ),实现了中性条件下对血红蛋白(Hb)的高特异性分离。该研究首先将 $\text{Cu}^{2+}$ 接枝到PDA修饰的空心 $\text{CuS}$ 表面,然后通过 $\text{Cu}^{2+}$ 与Hb的配位作用将模板固定于材料表面;进一步以丙烯酰胺和苯乙烯磺酸钠盐为功能单体、 $\text{N,N}'$ -亚甲基双丙烯酰胺为交联剂,通过自由基聚合在表面形成印迹层,去除模板后获得了可特异性结合Hb的印迹空腔。 $\text{CuS/MIP}$ 对Hb的吸附容量达182.74 mg/g,吸附平衡时间为60 min,且能从牛血清样本中选择性捕获Hb。

表2总结了直接聚合法和空心球表面印迹法制备HMIPs的研究工作,这两种方法有效避免了牺牲模板法中模板载体刻蚀过程对HMIPs造成的损害,具有广阔的应用前景。

## 3 HMIPs的应用

### 3.1 分离与纯化应用

近年来,具有目标分子特异性识别功能吸附剂的开发受到业界的广泛关注<sup>[70]</sup>,HMIPs的中空结构赋予其更高的吸附能力,使其广泛应用于环境监测<sup>[22,30]</sup>、食品科学<sup>[46,55]</sup>和生物分析<sup>[47,49]</sup>等领域,实现了复杂介质中除草剂、生物毒素、药物、蛋白质等多种分析物的选择性分离与纯化。

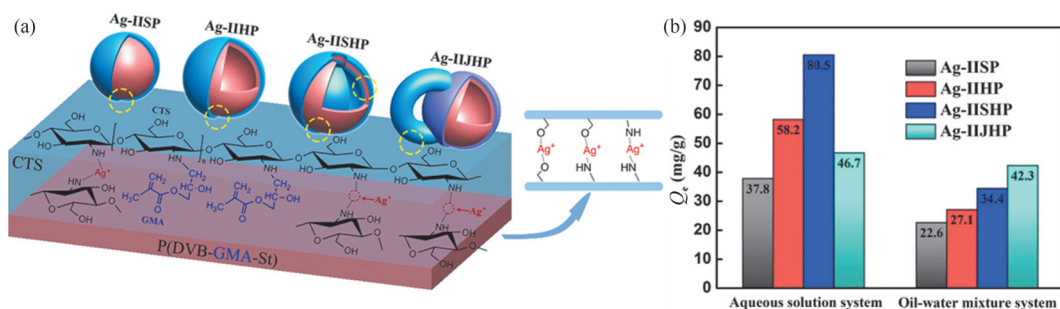
Hou等<sup>[22]</sup>采用表面离子印迹技术,成功制备了4种不同形态的 $\text{Ag}^+$ 印迹颗粒( $\text{Ag-IIP}$ ) (图6(a))。该研究首先在微型PS种子颗粒中引入甲基丙烯酸缩水甘油酯(GMA),然后通过GMA和壳聚糖(CTS)之间的化学交联作用以及 $\text{Ag}^+$ 与CTS的螯合作用,将CTS引入聚合物颗粒表面,最终制备了4种用于吸附废水中 $\text{Ag}^+$ 的印迹材料:核-壳SMIP( $\text{Ag-IISP}$ )、核-壳HMIP( $\text{Ag-IIHP}$ )、单孔HMIP( $\text{Ag-IISHP}$ )和Janus HMIP( $\text{Ag-IJHP}$ )。其中,Janus颗粒是一类非中心对称的功能材料,其表面具有两个或更多个性不同的区域。图6(b)展示了不同形态 $\text{Ag-IIP}$ 对 $\text{Ag}^+$ 的吸附容量对比结果,可见无论是在水溶液体系还是油水混合体系中,3种HMIP对 $\text{Ag}^+$ 的吸附容量均高于SMIP。在油水混合体系中, $\text{Ag-IJHP}$ 凭借特定结构的两亲性,可高效吸附水包油乳液中的 $\text{Ag}^+$ ,因此吸附容量最高。此外,在 $\text{Cu}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$ 等干扰离子存在的条件下, $\text{Ag-IIP}$ 可选择性吸收 $\text{Ag}^+$ ,其中以 $\text{Ag-IISHP}$ 的吸附性能最优异。

Xu等<sup>[30]</sup>首次将种子溶胀聚合法应用于单孔和多孔HMIPs的制备,并将所得HMIPs作为固相萃取(SPE)吸附剂,用于实际样品中三嗪类化合物的选择性预富集与特异性识别。结果表明, HMIPs对阿特拉津的吸附容量是SMIPs的3倍以上,在相同吸附时间(60 min)内, HMIPs的结合能力比SMIPs高4~5倍。在实际土壤样品分析中,以HMIPs为固相萃取材料(HMIPs-SPE)可对阿特拉津、西玛津、莠灭净、西草净和扑灭津5种化合物表现出显著的富集效果。在10  $\mu\text{g/L}$ 浓度下,除扑灭津的回收率最低(46.5%~54.5%),其余化合物的回收率达到73.5%~102%,相对标准偏差(RSD)为1.17%~4.24%。

表2 直接聚合法和空心球表面印迹法制备 HMIPs 总结。

Table 2 Summary of HMIPs preparation by direct polymerization and surface imprinting on hollow cores method.

方法	空心球基质	聚合方法	印迹模板	用途	SMIPs 和 HMIPs 吸附参数	参考文献
直接聚合法	—	悬浮聚合法 (自由基聚合)	假金丝桃素	贯叶连翘提取物中假金丝桃素的选择性分离	HMIPs 吸附容量为 450 mg/g	[58]
	—	乳液聚合法 (自由基聚合)	BSA	牛全血 BSA 的特异性识别和分离	HMIPs 吸附容量为 89.9 mg/g	[59]
	—	皮克林乳液聚合法 (自由基聚合)	BPA	BPA 的特异性及选择性识别	HMIPs 吸附平衡时间为 30 min	[60]
	—	皮克林乳液聚合法 (自由基聚合)	DBP	用于精确识别 DBP	HMIPs 吸附容量为 128 $\mu\text{mol/g}$ , 吸附平衡时间不足 30 min	[61]
	空心 $\text{Fe}_3\text{O}_4$	自氧化聚合	BSA	BSA 的高效识别	HMIPs 吸附容量为 266.99 mg/g、吸附平衡时间为 40 min	[62]
	空心介孔 $\text{SiO}_2$	自由基聚合	$\text{Pb}^{2+}$	吸附剂, 水溶液中痕量 $\text{Pb}^{2+}$ 的选择性识别和吸附	HMIPs 吸附容量为 40.52 mg/g, 对 $\text{Pb}^{2+}$ 的选择系数高达 50	[63]
	空心 CuS	自由基聚合	Hb	在中性条件下实现对 Hb 的高特异性分离	HMIPs 吸附容量为 182.74 mg/g, 吸附动力学平衡时间为 60 min	[64]
空心球表面印迹法	空心 $\text{SiO}_2$	自由基聚合	甲硫咪唑 (MMZ)	QCM 传感器, 肉类和牛奶中 MMZ 的检测	SMIPs 和 HMIPs 吸附平衡时间分别为 100 min 和 30 min	[65]
	$\text{CeO}_2$ 空心纳米球	溶胶-凝胶法	甲基对氧磷	荧光传感器, 河水和自来水中甲基对氧磷的检测	—	[66]
	ZnO 空心球	电聚合	甲基对硫磷农药	电化学传感器, 水果蔬菜中甲基对硫磷农药的检测	—	[67]
	氮硫掺杂钼聚多巴胺空心球	电聚合	多菌灵	电化学传感器, 水果和蔬菜中多菌灵的检测	—	[68]
	空心镍纳米球	电聚合	BPS	电化学传感器, 检测不同塑料样品中的 BPS	—	[69]

图6 (a) Ag-IIP 吸附  $\text{Ag}^+$  示意; (b) Ag-IIP 形态对  $\text{Ag}^+$  吸附容量的影响<sup>[22]</sup>。Figure 6 (a) Schematic for  $\text{Ag}^+$  adsorption onto the Ag-IIP; (b) Effect of Ag-IIP morphology on  $\text{Ag}^+$  adsorption capacity<sup>[22]</sup>.

因此, HMIPs-SPE 是一种高效的净化和富集方法, 可实现复杂样品中三嗪类化合物的同时分离与灵敏检测, 在环境监测分析中具有重要意义。

Wang 等<sup>[46]</sup>制备了一种轻质空心双层杂化磁

性 MIPs (HD-MMIPs), 被用作 SPE 吸附剂, 选择性吸附、分离和回收牛奶样品中的 TC。高效液相色谱 (HPLC) 分析结果显示, 该方法的线性检测范围为 1~200 ng/mL, 最低检测限 (LOD) 为 0.83 ng/mL, 回收率为 94.8%~98.5%, RSD <

4.5%，在实际样品中TC污染的监控方面展现出巨大潜力。由于HD-MMIPs在水溶液中合成，因此该项工作为开发合成绿色友好型小分子污染物吸附剂提供了新的思路。

Ji 等<sup>[55]</sup>以硅基介孔MCM-41材料为模板载体、螺旋霉素为模板分子、MAA为功能单体，通过自由基聚合法制备了空心多孔MIPs (HPMIPs)，并将其作为吸附剂，用于7种MACs的分散固相萃取(DSPE)。研究发现，实心多孔MIPs (SPMIPs)和HPMIPs的吸附平衡时间分别为40 min和20 min，吸附容量分别为25.4  $\mu\text{mol/g}$ 和119.5  $\mu\text{mol/g}$ 。基于HPMIPs开发的DSPE-HPLC-MS/MS检测方法可实现7种MACs的同时选择性分离，其线性检测范围为0.4~40  $\mu\text{g/kg}$ ，LOD为0.003~0.017  $\mu\text{g/kg}$ ，回收率为88%~117%，RSD $\leq$ 12.6%，该方法为蜂蜜样品中痕量MACs残留的分析提供了一种有效的处理技术。

Gholami 等<sup>[49]</sup>制备的HMIPs，可特异性识别与提取VAL和LOS；基于HMIPs的DSPE方法与HPLC分析相结合，用于实际尿液中两种药物的同时提取与富集。结果显示，该方法在5~2000  $\mu\text{g/L}$ 浓度内具有良好的线性响应，VAL和LOS的LOD分别为1.5  $\mu\text{g/L}$ 和1.4  $\mu\text{g/L}$ ，回收率

分别为90.0%~98.3%和88.0%~99.0%，RSD分别不超过3.8%和3.2%。这种方法在复杂生物样品的药物分析中具有巨大的应用潜力。

Chen 等<sup>[47]</sup>通过在SiO<sub>2</sub>模板载体表面进行DA的自氧化聚合，制备了以HRP为模板的核-壳结构MIP粒子；经刻蚀去除SiO<sub>2</sub>核后，得到可特异性识别HRP的HMIPs。结果显示，该HMIPs对HRP的吸附速率与吸附平衡时间分别为23.42 mg/(g·min)与25 min，远优于SMIPs的2.18 mg/(g·min)与60 min。此外，HMIPs对人血清中的HRP具有良好的吸附能力和选择性，尤其在经过4次吸附再生循环后吸附容量仍保持在150 mg/g (为初始吸附容量的87%)，表明其在蛋白质分离过程中具有优异的稳定性。

### 3.2 化学传感应用

与传统MIPs传感器相比，基于HMIPs的传感器凭借内部空腔结构与大比表面积，更有利于模板分子快速进入印迹位点，且其溶液悬浮稳定性更高，因此能实现更快的检测速度和更高的检测灵敏度<sup>[26]</sup>。

Wang 等<sup>[41]</sup>制备了一种荧光HMIPs纳米粒子，用于水样中有毒杀虫剂LC的快速、高效检测(图7(a))。该研究以SiO<sub>2</sub>为模板载体，通过自

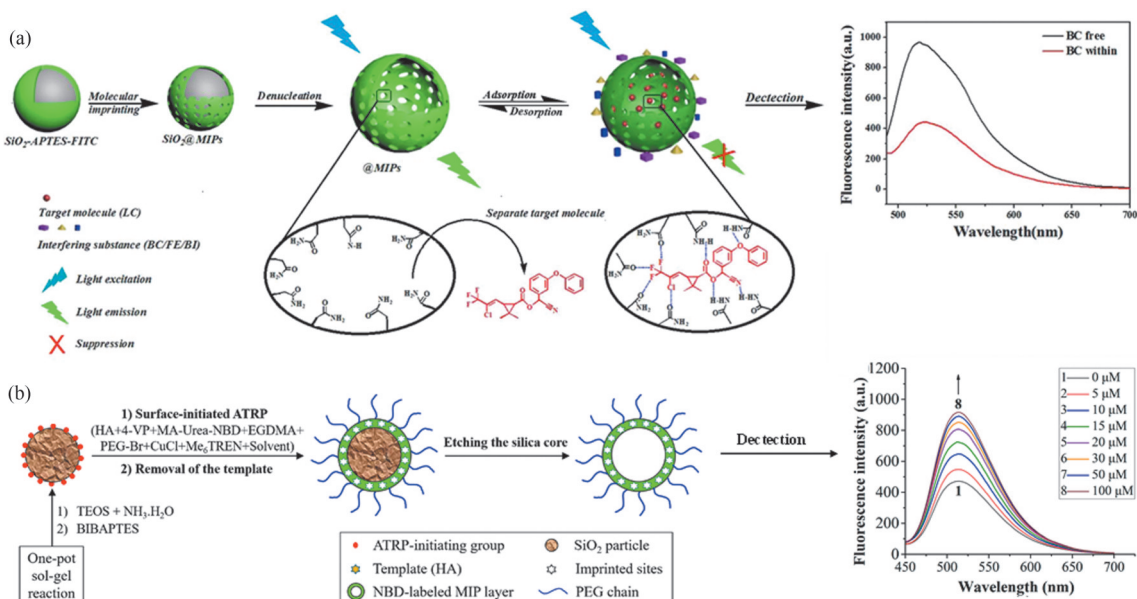


图7 (a) 结合普通自由基聚合与牺牲模板法制备具有中空结构的LC-MIP纳米粒子的制备过程示意<sup>[41]</sup>；(b) 结合可控/“活性”自由基聚合与牺牲模板法制备荧光HMIPs微粒的过程示意<sup>[21]</sup>。

Figure 7 (a) Schematic diagram of the preparation process of LC-MIP nanoparticles with hollow structure by combining conventional free radical polymerization and sacrificial template method<sup>[41]</sup>; (b) Schematic diagram of the process for preparing fluorescent hollow HMIPs particles by combining controlled/“living” radical polymerization and sacrificial template method<sup>[21]</sup>.

由基聚合在其表面接枝异硫氰酸荧光素 (FITC) 标记的 LC-MIP 壳层, 经 HF 刻蚀硅球得到荧光猝灭型 HMIPs 传感器。该荧光传感器可在 8 min 内实现对 LC 的定量检测, 其 LOD 低至 10.26 nmol/L, 对应的 SMIPs 传感器则需 12 min 才能达到吸附平衡。将该 HMIPs 传感器应用于未经处理的河水样品中 LC 的检测, 所得回收率为 78.4%~129%, RSD<8.5%。由于未经处理的河水透光性较差, 其回收率略低于处理后的河水样品 (80.7%~112.5%), 因此开发适用于未经处理或稀释的复杂水样与生物样品的 HMIPs 荧光传感器仍是具有挑战性的难题。

本文开发了一种荧光增强型 HMIPs 传感器, 可直接、选择性地识别未经稀释人尿样品中的 HA<sup>[21]</sup>。如图 7(b) 所示, 以表面具有卤代烷基的“活性” SiO<sub>2</sub> 为固化 ATRP 引发剂, 将一步法 SI-ATRP 和牺牲模板法相结合, 经 HF 刻蚀硅球核后得到表面具有亲水性聚合物刷的荧光 HMIPs。该 HMIPs 在纯水中具有优异的悬浮稳定性, 其悬浮液在自然光照射下完全透明。研究发现, SMIPs 和 HMIPs 分别在 30 min 和 12 min 达到吸附平衡, 其 LOD 分别为 0.145 μmol/L 和 0.097 μmol/L, 表明 HMIPs 传感器具有比 SMIPs 更快的检测速度和更高的检测灵敏度。由于表面亲水性刷的存在, 该 HMIPs 可直接用于未经稀释的人尿样本中 HA 的准确定量检测, 测得回收率为 96%~102%, RSD≤4.0%。

Rao 等<sup>[69]</sup>开发了一种新型分子印迹电化学传感器 (MIECS), 用于快速测定 BPS。首先将石墨烯量子点 (GQDs) 涂覆在空心镍纳米球表面作为电极修饰材料, 随后以吡咯为单体、BPS 为模板, 通过电聚合在其表面制备 MIPs 膜。该传感器可通过循环伏安法检测 BPS, 其线性检测范围为 0.1~50 μmol/L, LOD 为 0.03 μmol/L, 具有高灵敏度、高选择性、良好的重现性和稳定性。将该 MIECS 用于塑料样品中 BPS 的测定, 所得回收率为 94.4%~99.6%, RSD≤2.12%。

Zhao 等<sup>[65]</sup>提出了一种基于 HMIPs 的石英晶体微天平 (QCM) 传感器, 用于 MMZ 的检测。与 SMIPs 相比 (比表面积为 60.58 m<sup>2</sup>/g, 吸附平衡时间为 100 min), HMIPs 具有更大的比表面积 (170 m<sup>2</sup>/g) 与更快的吸附动力学 (吸附平衡时间为 30 min)。以该 HMIPs 为识别单元构建的空

心分子印迹 QCM 传感器, 可用于肉类和牛奶样品中 MMZ 的定量检测, 其 LOD 为 3 μg/L, 线性检测范围 5~70 μg/L, 回收率为 88.32%~107.96%, RSD≤5.65%。该方法快速、有效且实用, 为食品样品及其他领域中分析物的检测提供了新的途径。

表 3 总结了不同类型 HMIPs 传感器的核心参数, 包括核/空心球基质、线性检测范围、LOD 和回收率等。

### 3.3 药物控释应用

为实现 HMIPs 的高载药量与可控药物释放速率, Wang 等<sup>[77]</sup>采用层层自组装技术制备了阿霉素 (DOX) 印迹的生物相容性空心 MIPs 微胶囊 (MIMs)。如图 8 所示, 以羧甲基纤维素掺杂的碳酸钙 (CaCO<sub>3</sub>) 为核, 以 CTS 和海藻酸盐为多层壁材料, 在核表面进行层层自组装, 经溶解去除 CaCO<sub>3</sub> 核后得到空心微胶囊 (CMM); 然后以 DOX 为模板分子、O-羧甲基壳聚糖为功能单体, 在空心微胶囊表面形成印迹壳层, 最终得到 MIMs。结果显示, MIMs 对 DOX 的最大载药量高达 155.1 μmol/g, 药物释放过程可持续超过 168 h; 在较低 pH 值下, O-羧甲基壳聚糖中的羧基因质子化使 MIMs 和 DOX 之间的强静电相互作用减弱, 从而实现 DOX 的可控释放。体外抗肿瘤实验表明, 负载 DOX 的微胶囊能有效诱导 U373 恶性胶质瘤细胞凋亡, 在 144 h 内的抑制效果优于游离 DOX, 该方法有望进一步用于各类水溶性药物递送系统的制备。

Ji 等<sup>[78]</sup>制备了一种空心磁性 MIPs (HMMIPs), 并将其用作新型药物递送载体。该研究以黄酮类化合物水飞蓟宾为模板分子, 以磁性 Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 空心球为载体, 通过反向 ATRP (RATRP) 技术在其表面接枝印迹壳层。药物释放实验表明, 水飞蓟宾的释放速率随 pH 值降低而减慢; 当 pH=2.0 时, 水飞蓟宾的释放平衡时间为 36 h, 这有利于水飞蓟宾在人体胃部酸性环境下实现可控释放, 从而促进药物更多到达吸收部位。

上述研究多通过调节 pH 值实现药物释放的调控。上文提到的具有光/热响应性的亲水性 HMIPs 药物载体<sup>[44]</sup>, 其空腔表面含有光响应性 AZO 基团的 MIP 壳层, 以及具有热响应性的 PNIPAAm-*b*-PHEMA 刷。由于亲水性 PHEMA 外嵌段的存在, 该 PNIPAAm-*b*-PHEMA 刷无论在

表3 不同类型HMIPs传感器总结。

Table 3 Summary of different types of HMIPs sensors.

传感器类型	核心/空心球基质	合成方法	印迹模板	线性检测范围 ( $\mu\text{mol/L}$ )	LOD ( $\mu\text{mol/L}$ )	回收率 (%)	RSD (%)	样品基质	参考文献
荧光传感器	$\text{SiO}_2$	自由基聚合	LC	0~0.16	0.01	78.4~129	<8.5	河水	[41]
	$\text{SiO}_2$	自由基聚合	2,4,6-三氯苯酚	0.01~0.10	$2.41 \times 10^{-3}$	93.5~106.4	$\leq 14.3$	河水和自来水	[71]
	$\text{SiO}_2$	自由基聚合	腐霉利	$1 \times 10^{-3} \sim 0.04$	$5.69 \times 10^{-4}$	99.2~103.1	$\leq 3.14$	人参汁	[72]
	金属有机框架材料 (ZIF-8)	自由基聚合	苏丹红I	$4.03 \times 10^{-4} \sim 1.21$	$2.01 \times 10^{-4}$	94.91~105.36	$\leq 6.05$	食品样品	[73]
	$\text{SiO}_2$	ATRP	HA	0~20	SMIP:0.145 HMIP:0.097	96~102	$\leq 4.0$	尿液	[21]
	PS	溶胶-凝胶法	TC	0.023~0.450	$6.98 \times 10^{-3}$	93~105	$\leq 1.6$	蜂蜜	[35]
	$\text{CeO}_2$ 空心纳米球	溶胶-凝胶法	甲基对氧磷	$4.5 \times 10^{-4} \sim 0.125$	$1.5 \times 10^{-4}$	93.06~102.22	$\leq 6.57$	河水和自来水	[66]
电化学传感器	$\text{SiO}_2$	自由基聚合	3TC和AZT	3TC:0.039~0.330 AZT:0.024~0.410	3TC: 0.011 AZT: $6.64 \times 10^{-3}$	3TC:99~102 AZT:99~101	—	水、血清、药物制剂	[42]
	$\text{SiO}_2$	自由基聚合	6-MP	$5.26 \times 10^{-3} \sim 0.465$	$7.23 \times 10^{-4} \sim 1.45 \times 10^{-3}$	97.5~100.8	$\leq 0.28$	水、血浆、尿液和药物制剂	[43]
	空心镍纳米球	电聚合	BPS	0.1~50	0.03	94.4~99.6	$\leq 2.12$	塑料样品	[69]
	氮硫掺杂钼聚多巴胺空心球	电聚合	多菌灵	$1 \times 10^{-6} \sim 8 \times 10^{-3}$	$6.7 \times 10^{-7}$	95.2~100.8	—	水果和蔬菜	[68]
	ZnO 空心球	电聚合	甲基对硫磷农药	$5 \times 10^{-3} \sim 10$	$0.5 \times 10^{-3}$	90.4~118	—	水果和蔬菜	[67]
	磺化PS	电聚合	氯霉素	$1 \times 10^{-4} \sim 125$	$6.6 \times 10^{-6}$	99.2~102.8	$\leq 2.4$	滴眼液、蜂蜜、自来水和养殖废水	[74]
	ZnS-CdS 空心纳米笼	电聚合	土霉素	$1 \times 10^{-3} \sim 3$	$1 \times 10^{-4}$	96.6~108.5	$\leq 3.8$	自来水和河水	[75]
化学发光传感器	介孔 $\text{SiO}_2$	自由基聚合	甲氧菊酯	0.14~42.96	0.088	97.62~102.34	$\leq 1.76$	白菜、梨、苹果	[52]
QCM 传感器	空心 $\text{SiO}_2$	自由基聚合	MMZ	0.044~0.613	0.026	88.32~107.96	$\leq 5.65$	肉类和牛奶样品	[65]
	ZIF-67	自氧化聚合	司帕沙星	0.080~5.100	0.026	96.16~104.64	$\leq 4.64$	牛奶	[76]

低于还是高于 PNIPAAm 低临界溶解温度 (LCST) 的条件下, 均保持较高的表面亲水性。如图 2(b) 和图 2(c) 所示, 研究该载体在纯水中模板分子的释放行为发现, 在 25 °C 黑暗环境

中, HCP 在 24 h 内的模板释放率达到 90%, 而 HMIPs 需 96 h 才能达到相同效果, 这是由于模板分子和 MIPs 结合位点之间存在相互作用; 在 37 °C 条件下, 无论处于紫外光照射还是黑暗环

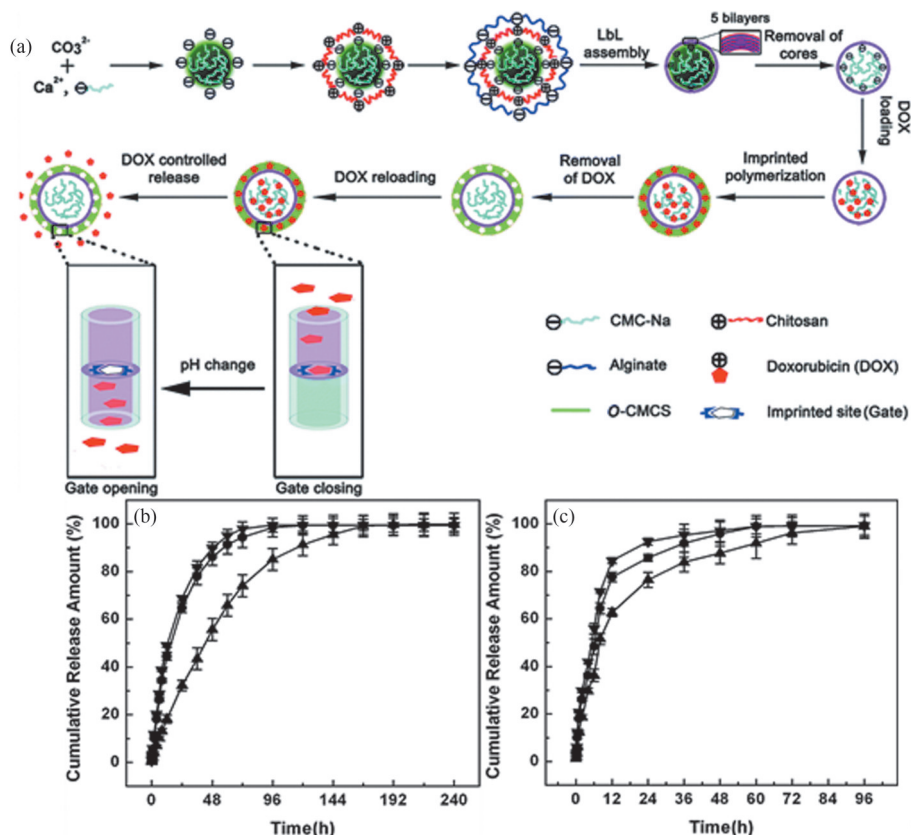


图8 (a) DOX-MIMs的制备方法及其形成机理;pH=6.5 (b) 和5.0 (c) 时负载DOX的CMM(▼)、MIMs(▲)和NIMs(●)的释放曲线<sup>[77]</sup>。

Figure 8 (a) Preparation method and formation mechanism of DOX-MIMs; Release curves of CMM (▼), MIMs (▲), and NIMs (●) loaded with DOX at pH 6.5 (b) and 5.0 (c)<sup>[77]</sup>.

境中, HMIPs与HCP的模板释放量均较低, 原因在于37 °C下PNIPAAm链发生塌陷(图2(a)), 导致HMIPs表面的孔道堵塞, 从而阻碍了药物释放。该研究为水溶液体系中刺激响应性HMIPs药物载体的研发开辟了新途径, 在可控药物递送和智能生物分析领域具有巨大的应用潜力。

#### 4 总结与展望

本文总结了HMIPs的3类主要制备方法, 包括牺牲模板法、直接聚合(涵盖皮克林乳液聚合、乳液聚合和悬浮聚合)及空心球表面印迹法, 并详细阐述了其在分离纯化、化学传感和药物控释方面的应用。虽然HMIPs与传统SMIPs相比具有更大的比表面积、更快的吸附动力学速率与更高的吸附容量, 但其制备过程

和应用中仍存在若干局限性: (1) 牺牲模板法作为制备HMIPs最常用的方法, 大部分模板载体的去除依赖于HF刻蚀或高温煅烧等严苛条件, 可能导致印迹位点或壳层结构破坏, 因此开发绿色、易通过温和条件去除核心的HMIPs具有重要意义; (2) 虽然HMIPs已应用于生物样品中目标分子的检测, 但大多数生物样品(如血清、尿液、蔬菜汁、水果汁及牛奶等)在测试前仍需经过稀释、去除蛋白等处理步骤, 因此亟需开发更多适用于未稀释生物样品的HMIPs。综上所述, 研发生态友好且适用于未稀释生物样品的高性能HMIPs, 应成为该领域未来研究的重点课题, 这对拓宽其在环境监测、食品安全、生物医用等领域的实际应用具有重要意义。

#### 参考文献

- 1 Zhang H Q. Water-compatible molecularly imprinted polymers: Promising synthetic substitutes for biological

- receptors[J]. *Polymer*, **2014**, 55(3): 699-714.
- 2 Pan J M, Chen W, Ma Y, et al. Molecularly imprinted polymers as receptor mimics for selective cell recognition [J]. *Chemical Society Reviews*, **2018**, 47(15): 5574-5587.
  - 3 BelBruno J J. Molecularly imprinted polymers[J]. *Chemical Reviews*, **2019**, 119(1): 94-119.
  - 4 Liu Y X, Wang L L, Li H T, et al. Rigorous recognition mode analysis of molecularly imprinted polymers: Rational design, challenges, and opportunities[J]. *Progress in Polymer Science*, **2024**, 150: 101790.
  - 5 Zhang H Q. Molecularly imprinted nanoparticles for biomedical applications[J]. *Advanced Materials*, **2020**, 32(3): 1806328.
  - 6 张会旗, 李晨溪. 适于水溶液体系的分子印迹聚合物研究进展[J]. *高分子通报*, **2013**(1): 13-25.
  - 7 Wulff G, Sarhan A. The use of polymers with enzyme-analogous structures for the resolution of racemates[J]. *Angewandte Chemie International Edition.*, **1972**, 11: 341-346.
  - 8 Arshady R, Mosbach K. Synthesis of substrate-selective polymers by host-guest polymerization[J]. *Die Makromolekulare Chemie*, **1981**, 182(2): 687-692.
  - 9 Whitcombe M J, Vulfson E N. Imprinted polymers[J]. *Advanced Materials*, **2001**, 13(7): 467-478.
  - 10 Arabi M, Ostovan A, Bagheri A R, et al. Strategies of molecular imprinting-based solid-phase extraction prior to chromatographic analysis[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **2020**, 128: 115923.
  - 11 Bedwell T S, Whitcombe M J. Analytical applications of MIPs in diagnostic assays: Future perspectives[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **2016**, 408(7): 1735-1751.
  - 12 Akgönüllü S, Kılıç S, Esen C, et al. Molecularly imprinted polymer-based sensors for protein detection[J]. *Polymers*, **2023**, 15(3): 629.
  - 13 Li Y X, Luo L X, Kong Y Q, et al. Recent advances in molecularly imprinted polymer-based electrochemical sensors[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, **2024**, 249: 116018.
  - 14 Zhang Z, Luo E G, Wang W J, et al. Molecularly imprinted nanozymes with substrate specificity: Current strategies and future direction[J]. *Small*, **2025**, 21(5): 2408343.
  - 15 Luliński P. Molecularly imprinted polymers based drug delivery devices: A way to application in modern pharmacotherapy. A review[J]. *Materials Science and Engineering: C*, **2017**, 76: 1344-1353.
  - 16 Li P F, Liu Z. Glycan-specific molecularly imprinted polymers towards cancer diagnostics: Merits, applications, and future perspectives[J]. *Chemical Society Reviews*, **2024**, 53(4): 1870-1891.
  - 17 Sarvutiene J, Prentice U, Ramanavicius S, et al. Molecular imprinting technology for biomedical applications[J]. *Biotechnology Advances*, **2024**, 71: 108318.
  - 18 Zhu M Y, Cheng Y K, Luo Q, et al. A review of synthetic approaches to hollow nanostructures[J]. *Materials Chemistry Frontiers*, **2021**, 5(6): 2552-2587.
  - 19 Bhogal S, Kaur K, Mohiuddin I, et al. Hollow porous molecularly imprinted polymers as emerging adsorbents[J]. *Environmental Pollution*, **2021**, 288: 117775.
  - 20 Hua Y B, Kumar V, Kim K H. Recent progress on hollow porous molecular imprinted polymers as sorbents of environmental samples[J]. *Microchemical Journal*, **2021**, 171: 106848.
  - 21 Zhang W L, Li Q, Zhang H Q. Efficient optosensing of hippuric acid in the undiluted human urine with hydrophilic “turn-on” -type fluorescent hollow molecularly imprinted polymer microparticles[J]. *Molecules*, **2023**, 28(3): 1077.
  - 22 Hou H B, Yu D M, Hu G H. Preparation and properties of ion-imprinted hollow particles for the selective adsorption of silver ions[J]. *Langmuir*, **2015**, 31(4): 1376-1384.
  - 23 Wan L B, Chen Z L, Huang C X, et al. Core-shell molecularly imprinted particles[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **2017**, 95: 110-121.
  - 24 Villa C C, Sánchez L T, Valencia G A, et al. Molecularly imprinted polymers for food applications: A review[J]. *Trends in Food Science & Technology*, **2021**, 111: 642-669.
  - 25 Yang Q, Li J H, Wang X Y, et al. Strategies of molecular imprinting-based fluorescence sensors for chemical and biological analysis[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, **2018**, 112: 54-71.
  - 26 Bhogal S, Kaur K, Malik A K, et al. Core-shell structured molecularly imprinted materials for sensing applications [J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **2020**, 133: 116043.
  - 27 Ki C D, Chang J Y. Preparation of a molecularly imprinted polymeric nanocapsule with potential use in delivery

- applications[J]. *Macromolecules*, **2006**, 39(9): 3415-3419.
- 28 Li G L, Möhwald H, Shchukin D G. Precipitation polymerization for fabrication of complex core-shell hybrid particles and hollow structures[J]. *Chemical Society Reviews*, **2013**, 42(8): 3628-3646.
- 29 Guan G, Zhang Z, Wang Z, et al. Single-hole hollow polymer microspheres toward specific high-capacity uptake of target species[J]. *Advanced Materials*, **2007**, 19(17): 2370-2374.
- 30 Xu S F, Chen L X, Li J H, et al. Preparation of hollow porous molecularly imprinted polymers and their applications to solid-phase extraction of triazines in soil samples[J]. *Journal of Materials Chemistry*, **2011**, 21(32): 12047-12053.
- 31 Zhang Z, Xu S, Li J, et al. Selective solid-phase extraction of Sudan I in chilli sauce by single-hole hollow molecularly imprinted polymers[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **2012**, 60(1): 180-187.
- 32 Wang X Y, Kang Q, Shen D Z, et al. Novel monodisperse molecularly imprinted shell for estradiol based on surface imprinted hollow vinyl-SiO<sub>2</sub> particles[J]. *Talanta*, **2014**, 124: 7-13.
- 33 Wang A X, Lu H Z, Xu S F. Preparation of magnetic hollow molecularly imprinted polymers for detection of triazines in food samples[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **2016**, 64(24): 5110-5116.
- 34 Wang Z H, Qiu T, Guo L H, et al. The building of molecularly imprinted single hole hollow particles: A miniemulsion polymerization approach[J]. *Chemical Engineering Journal*, **2019**, 357: 348-357.
- 35 Li H Y, Zhao L, Xu Y, et al. Single-hole hollow molecularly imprinted polymer embedded carbon dot for fast detection of tetracycline in honey[J]. *Talanta*, **2018**, 185: 542-549.
- 36 Chen W, Xue M, Xue F, et al. Molecularly imprinted hollow spheres for the solid phase extraction of estrogens[J]. *Talanta*, **2015**, 140: 68-72.
- 37 Gong C B, Yang Y Z, Yang Y H, et al. Photoresponsive hollow molecularly imprinted polymer for the determination of trace bisphenol A in water[J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, **2016**, 481: 236-244.
- 38 Fan H R, Wang J P, Meng Q R, et al. Monodisperse hollow-shell structured molecularly imprinted polymers for photocontrolled extraction  $\alpha$ -cyclodextrin from complex samples[J]. *Food Chemistry*, **2019**, 281: 1-7.
- 39 Li J W. Selective recognition of gallic acid using hollow magnetic molecularly imprinted polymers with double imprinting surfaces[J]. *Polymers*, **2022**, 14(1): 175.
- 40 Chen W, Zhang L R, Sun Y, et al. pH-Responsive molecularly imprinted hollow spheres for selective separation of ribavirin from water samples[J]. *Chemical Engineering Journal*, **2022**, 450: 138064.
- 41 Wang J X, Qiu H, Shen H Q, et al. Molecularly imprinted fluorescent hollow nanoparticles as sensors for rapid and efficient detection  $\lambda$ -cyhalothrin in environmental water[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, **2016**, 85: 387-394.
- 42 Prasad B B, Singh K. Molecularly imprinted polymer-based core-shells (solid vs hollow) @ pencil graphite electrode for electrochemical sensing of certain anti-HIV drugs[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, **2017**, 244: 167-174.
- 43 Kumar A, Pathak P K, Prasad B B. Electrocatalytic imprinted polymer of N-doped hollow carbon nanosphere-palladium nanocomposite for ultratrace detection of anticancer drug 6-mercaptopurine[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2019**, 11(17): 16065-16074.
- 44 Li C X, Ma Y, Niu H, et al. Hydrophilic hollow molecularly imprinted polymer microparticles with photo- and thermoresponsive template binding and release properties in aqueous media[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2015**, 7(49): 27340-27350.
- 45 Gong C B, Wei Y B, Liu L T, et al. Photoresponsive hollow molecularly imprinted polymer for trace triamterene in biological samples[J]. *Materials Science and Engineering: C*, **2017**, 76: 568-578.
- 46 Wang Y, Xu Y, Gao R X, et al. Strategic design and fabrication of lightweight sesame ball-like hollow double-layer hybrid magnetic molecularly imprinted nanomaterials for the highly specific separation and recovery of tetracycline from milk[J]. *Green Chemistry*, **2022**, 24(20): 8036-8045.
- 47 Chen W, Fu M, Zhu X X, et al. Protein recognition by polydopamine-based molecularly imprinted hollow spheres [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, **2019**, 142: 111492.
- 48 Xu W Z, Zhou W, Xu P P, et al. A molecularly imprinted polymer based on TiO<sub>2</sub> as a sacrificial support for selective recognition of dibenzothiophene[J]. *Chemical Engineering Journal*, **2011**, 172(1): 191-198.
- 49 Gholami H, Ghaedi M, Ostovan A, et al. Preparation of hollow porous molecularly imprinted and aluminum(III) doped silica nanospheres for extraction of the drugs valsartan and losartan prior to their quantitation by HPLC[J].

- Microchimica Acta*, **2019**, 186(11): 702.
- 50 Zheng C G, Zhou Y, Jiao Y P, et al. Narrow or monodisperse, physically cross-linked, and “living” spherical polymer particles by one-stage RAFT precipitation polymerization[J]. *Macromolecules*, **2019**, 52(1): 143-156.
- 51 Gao J W, Zhang W, Zhou Y L, et al. Efficient synthesis of narrow or monodisperse, physically cross-linked, and “living” spherical polymer particles via one-stage ambient temperature photoiniferter-RAFT precipitation polymerization and its particle formation mechanism[J]. *Polymer*, **2025**, 317: 127936.
- 52 Zhao P, Yu J, Liu S, et al. One novel chemiluminescence sensor for determination of fenpropathrin based on molecularly imprinted porous hollow microspheres[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, **2012**, 162(1): 166-172.
- 53 Chen M J, Yang H L, Si Y M, et al. A hollow visible-light-responsive surface molecularly imprinted polymer for the detection of chlorpyrifos in vegetables and fruits[J]. *Food Chemistry*, **2021**, 355: 129656.
- 54 Fan D X, Jia L, Xiang H Y, et al. Synthesis and characterization of hollow porous molecular imprinted polymers for the selective extraction and determination of caffeic acid in fruit samples[J]. *Food Chemistry*, **2017**, 224: 32-36.
- 55 Ji S L, Li T F, Yang W, et al. A hollow porous molecularly imprinted polymer as a sorbent for the extraction of 7 macrolide antibiotics prior to their determination by HPLC-MS/MS[J]. *Microchimica Acta*, **2018**, 185(3): 203.
- 56 Hua S J, Zhao L, Cao L Y, et al. Fabrication and evaluation of hollow surface molecularly imprinted polymer for rapid and selective adsorption of dibenzothiophene[J]. *Chemical Engineering Journal*, **2018**, 345: 414-424.
- 57 Yang L, Wang J, Li C Y, et al. Hollow-structured molecularly imprinted polymers enabled specific enrichment and highly sensitive determination of aflatoxin B1 and sterigmatocystin against complex sample matrix[J]. *Journal of Hazardous Materials*, **2023**, 451: 131127.
- 58 Florea A M, Iordache T V, Branger C, et al. One-step preparation of molecularly imprinted hollow beads for pseudohypericin separation from *Hypericum perforatum* L. extracts[J]. *European Polymer Journal*, **2018**, 100: 48-56.
- 59 Fan J P, Tian J M, Zhong H, et al. Synthesis of a porous hollow magnetic molecularly imprinted microsphere by O/W/O composite emulsion polymerization for specifically recognizing bovine serum albumin[J]. *Separation and Purification Technology*, **2024**, 329: 125197.
- 60 Wang Z H, Qiu T, Guo L H, et al. Polymerization induced shaping of Pickering emulsion droplets: From simple hollow microspheres to molecularly imprinted multicore microrattles[J]. *Chemical Engineering Journal*, **2018**, 332: 409-418.
- 61 Wang Z H, Li Z Q, Yan R Y, et al. Facile fabrication of hollow molecularly imprinted polymer microspheres via pickering emulsion polymerization stabilized with TiO<sub>2</sub> nanoparticles[J]. *Arabian Journal of Chemistry*, **2023**, 16(12): 105304.
- 62 Zhou J J, Wang Y F, Bu J, et al. Ni<sup>2+</sup>-BSA directional coordination-assisted magnetic molecularly imprinted microspheres with enhanced specific rebinding to target proteins[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **2019**, 11(29): 25682-25690.
- 63 Zhang Z L, Zhang X D, Niu D C, et al. Highly efficient and selective removal of trace lead from aqueous solutions by hollow mesoporous silica loaded with molecularly imprinted polymers[J]. *Journal of Hazardous Materials*, **2017**, 328: 160-169.
- 64 Zhang L R, Yu H, Chen W, et al. Preparation of flower-like molecularly imprinted polymers based on metal coordination for selective extraction of hemoglobin[J]. *Separation and Purification Technology*, **2024**, 335: 126282.
- 65 Zhao X L, He Y, Wang Y N, et al. Hollow molecularly imprinted polymer based quartz crystal microbalance sensor for rapid detection of methimazole in food samples[J]. *Food Chemistry*, **2020**, 309: 125787.
- 66 Zhang X, Hao N, Liu S C, et al. Direct and specific detection of methyl-paraoxon using a highly sensitive fluorescence strategy combined with phosphatase-like nanozyme and molecularly imprinted polymer[J]. *Talanta*, **2024**, 277: 126434.
- 67 Daizy M, Ali M R, Bacchu M S, et al. ZnO hollow spheres arrayed molecularly -printed-polymer based selective electrochemical sensor for methyl-parathion pesticide detection[J]. *Environmental Technology & Innovation*, **2021**, 24: 101847.
- 68 Feng S X, Li Y G, Zhang R Y, et al. A novel electrochemical sensor based on molecularly imprinted polymer modified hollow N, S-Mo<sub>2</sub>C/C spheres for highly sensitive and selective carbendazim determination[J].

- Biosensors and Bioelectronics*, **2019**, 142: 111491.
- 69 Rao H B, Zhao X, Liu X, et al. A novel molecularly imprinted electrochemical sensor based on graphene quantum dots coated on hollow nickel nanospheres with high sensitivity and selectivity for the rapid determination of bisphenol S[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, **2018**, 100: 341-347.
- 70 Torabi E, Abdar A, Lotfian N, et al. Advanced materials in sorbent-based analytical sample preparation[J]. *Coordination Chemistry Reviews*, **2024**, 506: 215680.
- 71 Hu B, Chen L, Yu Z X, et al. Hollow molecularly imprinted fluorescent sensor using europium complex as functional monomer for the detection of trace 2,4,6-trichlorophenol in real water samples[J]. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, **2021**, 246: 119051.
- 72 Huang Y, Guo N, Xu C J, et al. Development and critical evaluation of a novel fluorescent nanosensor based on a molecularly imprinted polymer for the rapid detection of procymidone in ginseng[J]. *The Analyst*, **2022**, 147(12): 2718-2730.
- 73 Zhao X L, Chen Y, Yu L, et al. A facile, fast and intelligent fluorescent sensing strategy for Sudan I detection based on perovskite quantum dots encoded hollow imprinting microspheres[J]. *Microchemical Journal*, **2025**, 209: 112800.
- 74 Cheng Q, Xue C, Abdiryim T, et al. Molecular imprinting electrochemical sensor based on hollow spherical PProDOT-2CH<sub>2</sub>OH and chitosan-derived carbon materials for highly sensitive detection of chloramphenicol[J]. *Journal of Hazardous Materials*, **2024**, 478: 135615.
- 75 Bai X Y, Zhang Y, Gao W K, et al. Hollow ZnS-CdS nanocage based photoelectrochemical sensor combined with molecularly imprinting technology for sensitive detection of oxytetracycline[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, **2020**, 168: 112522.
- 76 Liao S, Wang L L, Chen C, et al. Molecularly imprinted QCM sensor based on hollow ZIF-67@PDA for sparfloxacin detection[J]. *Electronics*, **2024**, 13(23): 4799.
- 77 Wang P, Zhang A X, Jin Y, et al. Molecularly imprinted layer-coated hollow polysaccharide microcapsules toward gate-controlled release of water-soluble drugs[J]. *RSC Advances*, **2014**, 4(50): 26063-26073.
- 78 Ji K, Luo X M, He L Q, et al. Preparation of hollow magnetic molecularly imprinted polymer and its application in silybin recognition and controlled release[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **2020**, 180: 113036.

## Review

# Recent Progress in the Preparation and Application of Hollow Molecularly Imprinted Polymers

HAN Chao-yue, ZHANG Hui-qi\*

(*Institute of Polymer Chemistry, College of Chemistry, State Key Laboratory of Medicinal Chemical Biology, Key Laboratory of Function Polymer Materials (Ministry of Education), Nankai University, Tianjin 300071*)

**Abstract** Molecularly imprinted polymers (MIPs) are a class of functional high-polymer materials with excellent molecular recognition performance, and they have shown significant application value in numerous fields related to molecular recognition. Hollow molecularly imprinted polymers (HMIPs), with their unique hollow structure, possess characteristics such as low density, large specific surface area, and strong permeability. Compared with traditional solid MIPs, HMIPs typically exhibit higher adsorption capacity, faster adsorption kinetics, and more stable suspension performance in solution, making them more outstanding in separation and purification, chemical sensing, and drug delivery. This article reviews the preparation methods of HMIPs and the research progress of their applications in separation and purification, chemical sensing, and controlled drug release. Additionally, it discusses the existing problems of HMIPs and looks forward to their future development directions.

**Keywords** Hollow molecularly imprinted polymer, Sacrificial template method, Separation and purification, Chemical sensing, Drug delivery

\* **Corresponding author:** ZHANG Hui-qi, E-mail: zhanghuiqi@nankai.edu.cn.