

• 综述 •

分子印迹聚合物在恶性肿瘤诊疗方面的应用

李世红, 金玉顺*, 温振国, 刘若凡, 伍一波

(北京石油化工学院 新材料与化工学院 特种弹性体复合材料北京市重点实验室, 北京 102617)

摘要:近年来,癌症的发病率和致死率依然处于不断上升的状态,癌症已经成为威胁全球人类健康的最主要疾病之一。癌症的诊断和治疗往往因无法特异性靶向肿瘤细胞而受到阻碍,分子印迹聚合物是一种合成受体,具有针对目标分子量身定制的识别位点,因此分子印迹聚合物可以对肿瘤细胞进行选择性的识别。目前,分子印迹聚合物被广泛应用于制备负载抗癌药物的载体材料方面,成为一种诊疗一体化的特异性靶向恶性肿瘤的工具。本文综述了分子印迹聚合物在恶性肿瘤诊断和治疗方面的应用(包括以抗癌药物为模板、以可以靶向肿瘤标志物的表位为模板、以抗癌药物和可以靶向肿瘤标志物的表位为双模板以及以蛋白质分子建模为模板制备的分子印迹聚合物)。另外,分子印迹聚合物还可以通过阻断人类表皮生长因子受体-2(HER2)的信号通路来抑制乳腺癌的生长。最后,强调了分子印迹聚合物在恶性肿瘤应用的当前挑战和未来前景。

关键词:恶性肿瘤; 分子印迹聚合物; 肿瘤标志物; 抗癌药物; 诊疗一体化

Application of Molecularly Imprinted Polymers in the Diagnosis and Treatment of Malignant Tumors

LI Shi-hong, JIN Yu-shun*, WEN Zhen-guo, LIU Ruo-fan, WU Yi-bo

(Beijing Key Laboratory of Special Elastomer Composites, School of New Materials and Chemical Engineering, Beijing Institute of Petrochemical Technology, Beijing 102617, China)

Abstract: The incidence and mortality of cancer kept rising for years. Cancer has become one of the most serious diseases threatening human health in the world. Due to the difficulty of precisely targeting the tumor cells, diagnosis and treatment of cancer is always a problem. Molecularly imprinted polymer (MIP) is a kind of synthetic receptor with tailored recognizable sites on its molecule. It provides a way to selectively recognize tumor cells. Presently, molecular imprinted polymers are widely used in the preparation of anticancer drug carrier materials. It has become a specific targeting tool for the diagnosis and treatment of cancer. The application of molecular imprinted polymer in the diagnosis and treatment of malignant tumors (including using anticancer drugs as the templates, and templates based on a protein molecule modeling) was reviewed in this paper. In addition, molecular imprinted polymers also inhibit breast cancer growth by blocking the human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) transducing pathway. The current challenges and future prospects of molecular imprinted polymer application in cancer therapy are also discussed.

Keywords: Malignant tumor; Molecularly imprinted polymer; Tumor markers; Anti-cancer drugs; Diagnosis and treatment integration

收稿:2022-07-28;修回:2022-10-27

基金项目:国家自然科学基金项目(52073033)

作者简介:李世红(1996-),女,河北张家口人,在读硕士,从事高分子材料研究

* 通讯联系人:金玉顺,副教授,主要从事高分子材料研究。E-mail:jinyushun@bipt.edu.cn

doi:10.14028/j.cnki.1003-3726.2023.05.001

近年来,恶性肿瘤即癌症已严重威胁到人类的健康,尤其是发病率及死亡率均较高的肺癌、肝癌、胃癌等。研究学者们不断探究新的抗肿瘤药物,以期望达到对癌细胞诊断的同时也可以杀死癌细胞的效果,同时也要将抗肿瘤药物对人体正常细胞的损伤程度降到最低,这使得抗肿瘤药物的市场得到发展。目前,我们所了解的癌症的治疗方法主要有放疗、化疗、生物治疗等,常用的药物有阿霉素、5-氟尿嘧啶、卡巴他赛、舒尼替尼、吉西他滨等。在癌症的治疗过程中,虽然这些药物可以杀死癌细胞,但是对于人体正常细胞也有着很大的伤害,会造成患者脱发、恶心、呕吐、食欲不振等各种不适。因此,新的抗肿瘤药物及药物载体亟待研究^[1]。

其实,癌症并不是不治之症,有三分之一的癌症如甲状腺癌、乳腺癌等,如能早期诊断并予以治疗是完全可以痊愈的。因此,癌症的早期诊断和治疗对降低其死亡率至关重要。目前,虽然在先进诊断技术的发展方面取得了很大的进展,但只有一小部分的癌症患者可以在早期阶段得到确诊^[2]。肿瘤标志物对于恶性肿瘤与否的早期诊断具有重要的临床应用价值,肿瘤标志物不仅可以反映恶性肿瘤的存在,同时在恶性肿瘤后续的治疗中也发挥着重要的作用,能够掌握恶性肿瘤的生长情况、恢复情况以及复发的可能性。例如,人甲胎蛋白(AFP)是肝癌的标志物,前列腺特异抗原(PSA)的含量可用于诊断乳腺癌、前列腺癌,癌胚抗原(CEA)是直肠癌、胰腺癌、结肠癌的重要标志物。虽然肿瘤标志物的种类很多,可以用于检测各种癌症,但是,目前检测肿瘤标志物的方法大多数是需要进行抗体实验的,抗体实验稳定性较差,成本较高,过程复杂,因此,研究出一种稳定性高、成本较低、操作简单快速、结果可靠的定量和定性检测生物组织中的肿瘤标志物的方法是非常必要的^[3,4]。分子印迹技术是一种很有前途的克服癌症靶向性不准确的方法。分子印迹聚合物(MIPs)也被称为塑料抗体或人工抗体,与抗体相比,MIPs的生产相对简单,成本效益高,并且物理和化学上是稳定的,不会被蛋白酶和核酸酶降解,MIPs已经应用于从小分子(如药物、类固醇、氨基酸、糖)到肽、蛋白质甚至细胞的广泛目标分析物^[5]。MIPs的制备过程中所需要的试剂主要有模板分子、功能单体、溶剂、交联剂。首先在适当

的介质中将功能单体与模板分子结合形成功能单体-模板分子复合物,之后加入交联剂,将功能单体在交联剂存在下相互交联起来形成聚合物,使功能单体在特定的空间取向上被固定下来,最后将模板分子脱去。MIPs的主要制备方法有本体聚合、悬浮聚合、分散聚合、沉淀聚合、表面印迹法等^[6]。目前,MIPs主要应用于传感器、模拟酶催化、临床药物分析检测等领域。最近,MIPs已经成功应用于肿瘤靶向和靶向药物递送。随着分析检测技术、合成手段、生物技术的不断更新和完善,分子印迹技术将在越来越多的领域发挥越来越大的作用。

本文综述了分子印迹聚合物在恶性肿瘤诊断和治疗方面的应用(包括以抗癌药物为模板、以可以靶向肿瘤标志物的表位为模板、以抗癌药物和可以靶向肿瘤标志物的表位为双模板以及以蛋白质分子建模为模板)制备的分子印迹聚合物。另外,分子印迹聚合物还可以阻断人类表皮生长因子受体-2(HER2)的信号通路来抑制乳腺癌的生长。最后,强调了分子印迹聚合物在恶性肿瘤应用的当前挑战和未来前景。

1 以抗癌药物为模板制备的分子印迹聚合物

目前治疗癌症的主要方法是将抗癌药物递送进入恶性肿瘤细胞,进而诱导恶性肿瘤细胞凋亡,同时减少对正常细胞组织的毒副作用。阿霉素(DOX)是一种蒽环类化疗药物,5-氟尿嘧啶是尿嘧啶的同类物,舒尼替尼是一种新型多靶向性的治疗肿瘤的口服药物,这些药物均可以广泛用于治疗各种恶性肿瘤^[7]。以阿霉素、5-氟尿嘧啶、舒尼替尼为模板制备的分子印迹聚合物可以更好地实现对肿瘤组织靶向递送药物的效果,同时可以控制药物的负载含量,但是最主要的一点就是可以有效防止药物的泄露,使抗肿瘤药物只能在恶性肿瘤微环境(高浓度谷胱甘肽、低 pH)中释放,而不在正常细胞中释放。

1.1 以 5-氟尿嘧啶(5-FU)为模板制备的分子印迹聚合物

5-氟尿嘧啶(5-FU)是大肠癌的最佳化疗药物,具有抗癌范围广、效率高的优点,但也存在代谢快、半衰期短(10~20 min)、生物利用度低、细胞毒性大、对肿瘤细胞选择性差等缺点^[8,9]。口服

制剂会引起严重的胃肠道反应和骨髓毒性等副作用。为了克服 5-FU 的上述缺点,提高大肠癌的化疗效率,许多研究团体一直致力于开发口服结肠特异性 5-FU 给药系统^[10,11],该系统可避免口服 5-FU 在胃和小肠前部释放,并可将药物转移到结肠部位释放,从而增加药物在病变部位的浓度以达到最佳的治疗效果。为了最大程度地减少药物的过早释放,保证治疗效果,Zheng 等^[12]采用自由基聚合制备了以抗癌药物 5-氟尿嘧啶(5-FU)为模板,以甲基丙烯酸甲酯为功能单体,以过硫酸铵为引发剂的壳聚糖分子表面印迹接枝共聚物(MIP-CSg-PMMA)。在酸性溶液中,共聚物中的酯基水解为羧基(—COOH),羧基的氧原子具有强电负性,5-FU 中含有两个容易质子化的酰胺基团,导致 5-FU 带有正电荷,可以与羧基形成氢键,

5-FU 分子可以嵌入交联网络中,成功制备 5-FU 分子印迹聚合物,其反应过程如图 1 所示。结果显示,MIP-CSg-PMMA 对 5-FU 具有良好的结合亲和力和较高的识别选择性。其次,5-FU 的体外释放具有高度的 pH 依赖性和时间延迟。释放行为表明,药物在模拟结肠液中具有良好的结肠特异性给药行为。

1.2 以舒尼替尼(SUT)为模板制备的分子印迹聚合物

舒尼替尼(SUT)是一种低分子量的口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂,可抑制血小板生长因子受体(PDGF-Rs)和血管内皮生长因子受体(VEGFRs),同时抑制肿瘤血管化,引起癌细胞凋亡,诱导肿瘤收缩。舒尼替尼被用于胃肠道间质瘤(GIST)、肾癌和胰腺神经内分泌肿瘤的治疗^[13]。Parisi 等^[14]

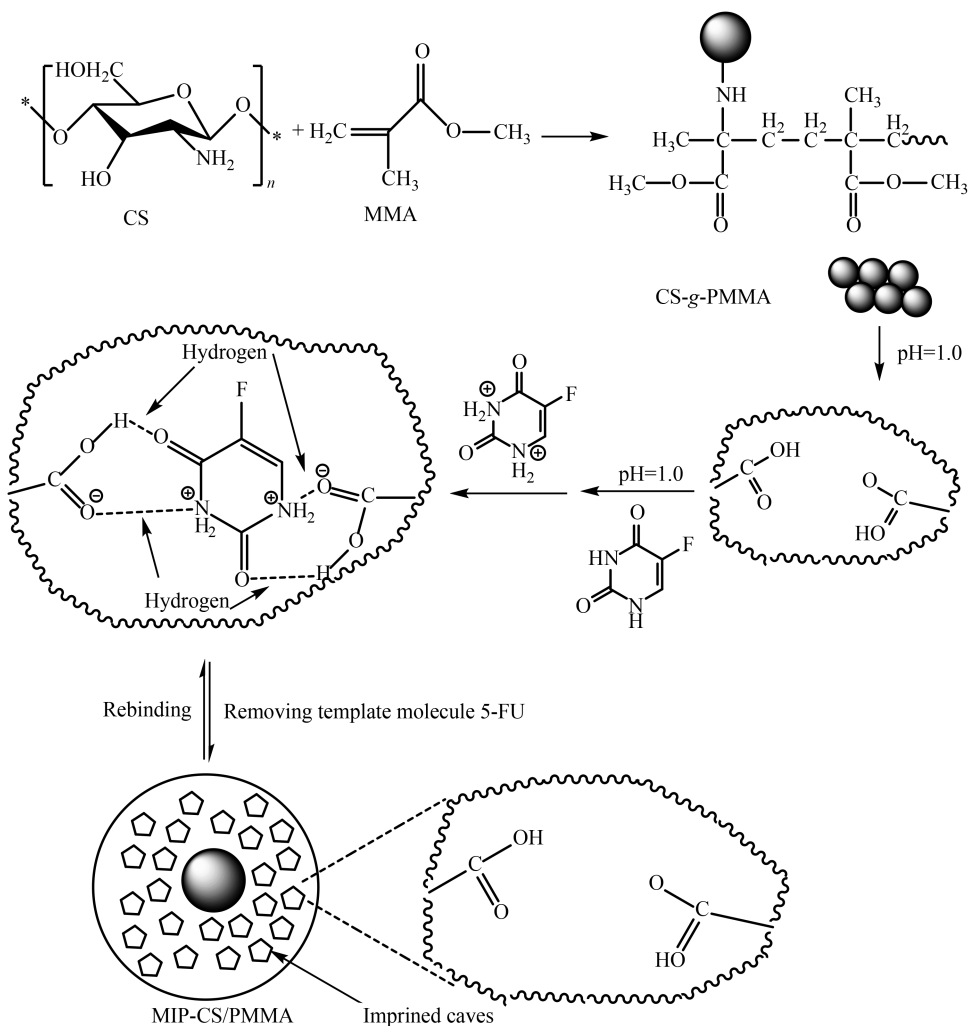


图 1 制备壳聚糖分子表面印迹接枝聚合物微球(MIP-CSg-PMMA)的化学反应过程示意图

Figure 1 Schematic diagram of chemical reaction process of preparation of chitosan molecular surface imprinted graft polymer microspheres (MIP-CSg-PMMA)

通过自由基沉淀聚合法以舒尼替尼(SUT)为模板,以甲基丙烯酸(MAA)为功能单体,偶氮二异丁腈(AIBN)为引发剂,乙二醇二甲基丙烯酸酯(EGDMA)为交联剂合成了分子印迹聚合物。然后接枝罗丹明 6G 对其进行功能化,具体反应过程

如图 2 所示。分子印迹聚合物(MIPs)对抗癌药物舒尼替尼(SUT)具有选择性,能够作为 SUT 的载体,罗丹明 6G 可以作为荧光标记物可实时监测 MIPs 的生物分布和肿瘤积累,两者结合从而可以同步对癌细胞进行诊断和指导治疗。

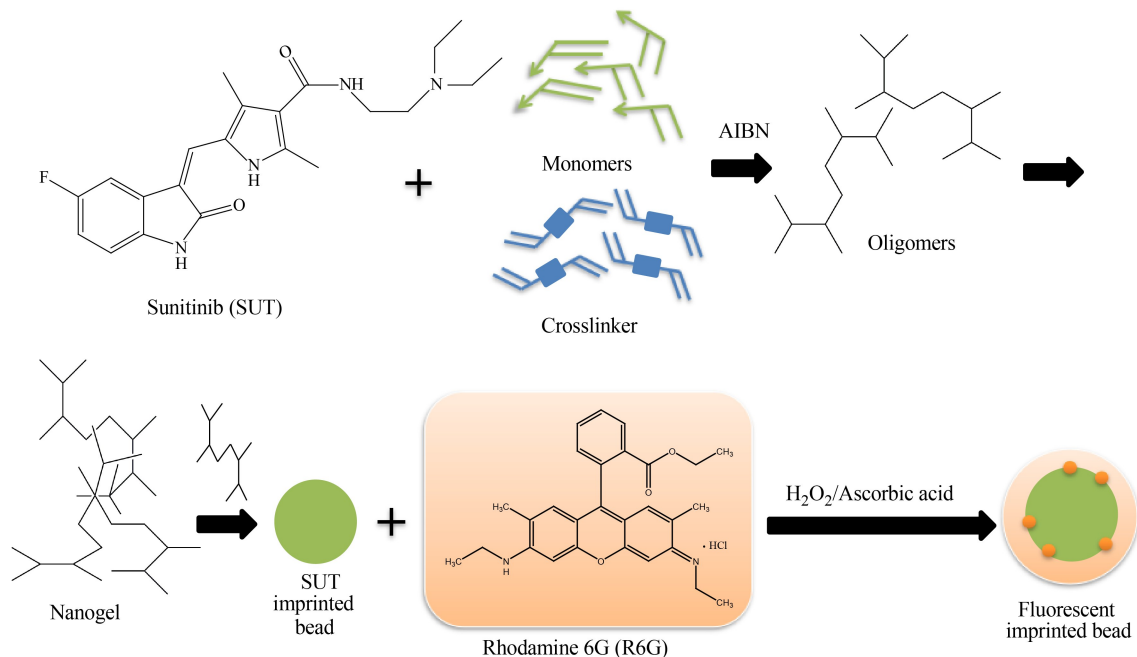


图 2 罗丹明 6G 接枝舒尼替尼(SUT)印迹珠的合成

Figure 2 Synthesis of sunitinib (SUT) imprinted beads grafted with Rhodamine 6G

1.3 以阿霉素(DOX)为模板制备的分子印迹聚合物

阿霉素(DOX)是一种有效的抗癌药物,能显著抑制癌细胞的生长。然而,由于其对正常组织的毒性以及固有的耐药效应,不能被直接使用。因此,纳米胶囊和聚合物胶束常被用作 DOX 的药物载体。Chen 等^[15]以阿霉素为模板,同时采用可进行二硫键的还原-裂解反应的超支化聚合物(ds-HP-alkyne)合成了以抗癌药物阿霉素(DOX)为模板的多孔分子印迹聚合物(MIPs)。具体反应过程如图 3 所示。多孔 MIPs (MIP-DOX-HP)的超支化聚合物具有较强的比表面积和孔隙率。与未使用超支化聚合物(ds-HP-alkyne)合成的 MIPs 相比,MIP-DOX-HP 具有更规则和开放的多孔结构,增加了 DOX 抗癌药物的负载和控释能力。

2 以可以靶向肿瘤标志物的表位为模板制备的分子印迹聚合物

分子印迹聚合物(MIPs)靶向的受体是膜蛋

白,膜蛋白代表细胞表面上的一类主要疾病标志物,如表皮生长因子受体(EGFR)(EGFR 也称为表皮生长因子受体-1 (HER1),包括其他三个成员:HER2、HER3 和 HER4)^[16,17]、人成纤维细胞生长因子诱导型 14 (Fn14)^[18]、膜蛋白 P32 受体^[19,20]、血管内皮生长因子受体(VEGF)和叶酸受体 α (FR α)^[21,22]等。一旦以可以靶向这些受体的表位为模板,所制备的分子印迹聚合物会达到其目标受体部位,抗癌药物将会在肿瘤的酸性环境中释放,而不会在正常细胞中过早地泄漏,这大大减少了抗癌药物对正常细胞的损伤。

2.1 以 CD59 细胞膜糖蛋白 N 端表位为模板制备的分子印迹聚合物

CD59 糖蛋白在人乳腺癌细胞(MCF-7)上过度表达,CD59 细胞膜糖蛋白 N 端表位,其氨基酸序列为 YNCPNPTADCK, Qin 等^[23]通过自由基聚合反应制备了以 CD59 细胞膜糖蛋白 N 端表位为模板,以 N,N'-双(丙烯酰)脲胺为交联剂,以甲基丙烯酸二甲胺乙酯为主要单体,以偶氮二异丁腈(AIBN)为引发剂的分子印迹聚合物,该分子印

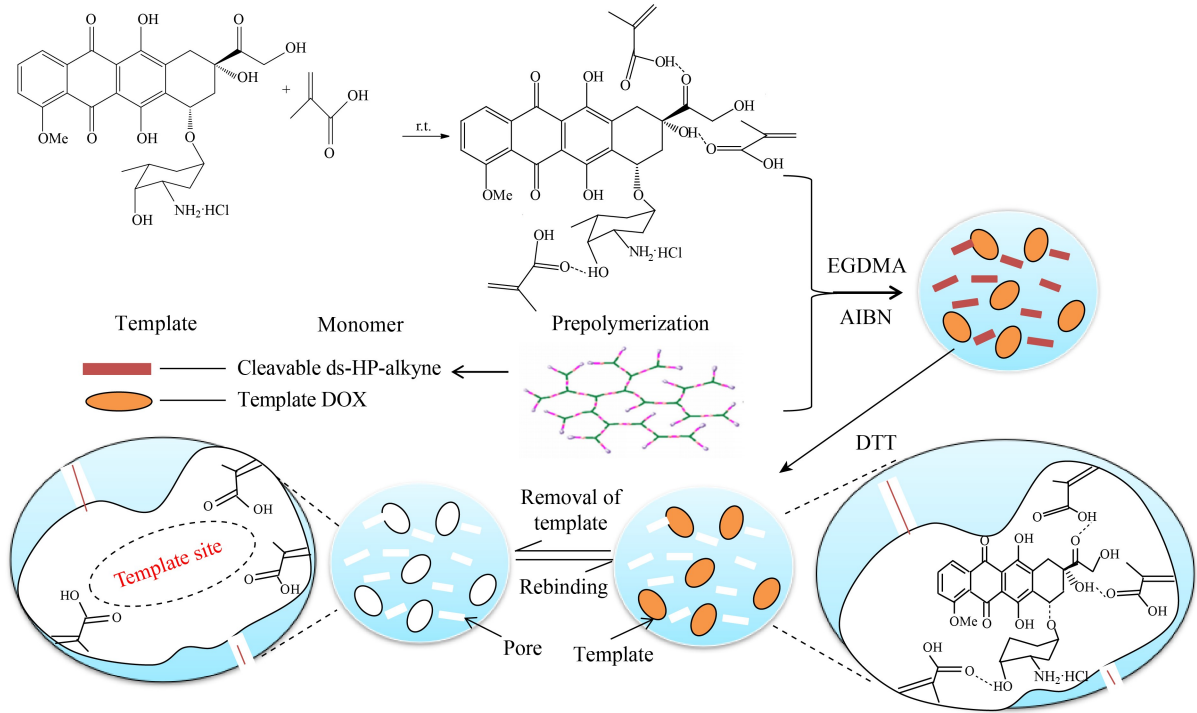


图 3 DOX 多孔分子印迹聚合物的合成示意图

Figure 3 Schematic diagram of the synthesis of porous molecularly imprinted polymers

迹聚合物可以准确地靶向识别 MCF-7 癌细胞 (CD59 呈阳性)。整体来说该分子印迹聚合物是以负载阿霉素的荧光沸石型咪唑啉骨架-8 纳米颗粒 (FZIF-8/DOX) 为核,以分子印迹聚合物层为外壳,合成了肿瘤敏感可生物降解的 FZIF-8/DOX-MIP 纳米颗粒。纳米颗粒在肿瘤微环境 (高浓度谷胱甘肽和弱酸性) 的刺激下, MIPs 的框架会被破坏,使内部 FZIF-8/DOX 暴露于微酸性环境中,通过进一步降解释放抗癌药物阿霉素,从而实现

对 MCF-7 癌细胞的诊断和治疗。其制备过程如图 4 所示。

2.2 以癌抗原 125 (CA125) 和糖类抗原 15-3 (CA15-3) 抗体为模板制备的分子印迹聚合物

由于大多数癌症都有不止一种肿瘤标志物,而且通常对特定的肿瘤没有特异性标记物,因此同时测定癌症相关的多种肿瘤标记物一直是一个特别关注的领域,它们在生物医学研究和临床诊断中具有重要作用^[24~26]。如糖类抗原 15-3 (CA15-3) 是最重要的乳腺癌相关的生物标志物,

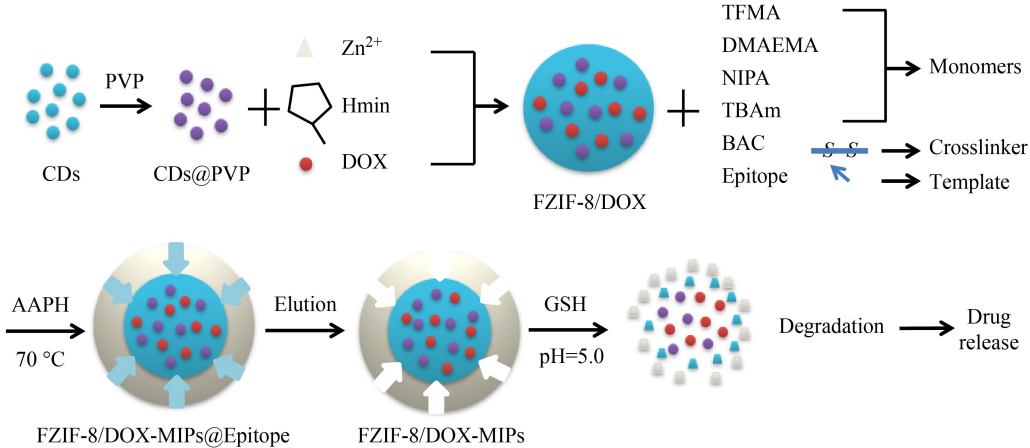


图 4 FZIF-8/DOX-MIPs 的合成及 GSH/pH 双刺激降解途径

Figure 4 Synthesis and GSH/pH dual stimulation degradation route of FZIF-8/DOX-MIPs

为乳腺癌的及时诊断提供了关键信息^[27,28]。此外,癌抗原 125 (CA125)是一种位于肿瘤细胞表面的糖蛋白,是肺癌、胃肠道癌、乳腺癌和肝癌的重要肿瘤标志物之一^[29]。因此,对 CA15-3 和 CA125 的多重分析可以用于乳腺癌早期的诊断。Bahari 等^[30]利用磁性分子印迹聚合物(MMIP)的高选择性和荧光(FL)方法的高灵敏度,制备了一种用于同时测量 CA125 和 CA15-3 肿瘤标记物的高效荧光免疫传感器。镍纳米团簇(Ni-NCs)和镉纳米团簇(Cd-NCs)作为发射体被掺入,磁性氧化石墨烯(GO-Fe₃O₄)被用作表面分子印迹聚合物的支撑材料。这种分子印迹高效荧光免疫传感器可用于靶向识别 CA125 和 CA15-3 肿瘤标志物,进而用于临床上乳腺癌的筛查,有望成为乳腺癌临床诊断的有效工具。

2.3 以表皮生长因子受体(EGFR)表位为模板制备的分子印迹聚合物

表皮生长因子受体在大多数上皮源性肿瘤中过表达,被广泛研究为肿瘤显像的靶点^[31,32]。许多研究利用纳米颗粒来靶向表皮生长因子受体(EGFR)。例如 Zeng 等^[33]以金纳米颗粒为拉曼

信号单元合成了功能化的纳米颗粒,通过修饰适配体靶向 EGFR。Ramanathan 等^[34]制备了一种设计的 DNA 序列固定化的金纳米颗粒,用于检测 EGFR 突变,进而用于肺癌的诊断。然而,这些针对特定肿瘤的单克隆抗体和适配体很难获得,且成本昂贵。此外,在化学修饰过程中,单克隆抗体也容易发生变性,这可能导致特异性的丧失。随后,Zhang 等^[35]制备了一种可以特异性识别表皮生长因子受体(EGFR)的碳点表位印迹聚合物(C-MIP)。该方法以嵌入碳点的二氧化硅纳米颗粒为载体,以丙烯酰胺为功能单体,以棕榈酸修饰的表皮生长因子受体(EGFR)N 端多肽为模板,采用微乳液聚合法制备了核壳结构的碳点表位印迹聚合物(C-MIP),其具体制备过程如图 5 所示,图 5(a)为合成碳点的制备过程,图 5(b)为嵌入碳点的二氧化硅纳米颗粒的制备过程,图 5(c)为印迹的合成过程。结果显示,该聚合物可以特异性识别肿瘤细胞上过表达的 EGFR,同时,碳点还赋予其荧光响应性,可以实现对宫颈癌细胞的靶向成像及治疗,虽然 C-MIP 已经达到了靶向肿瘤的目的,但在癌症的诊断和治疗中还需要进一步的探索。

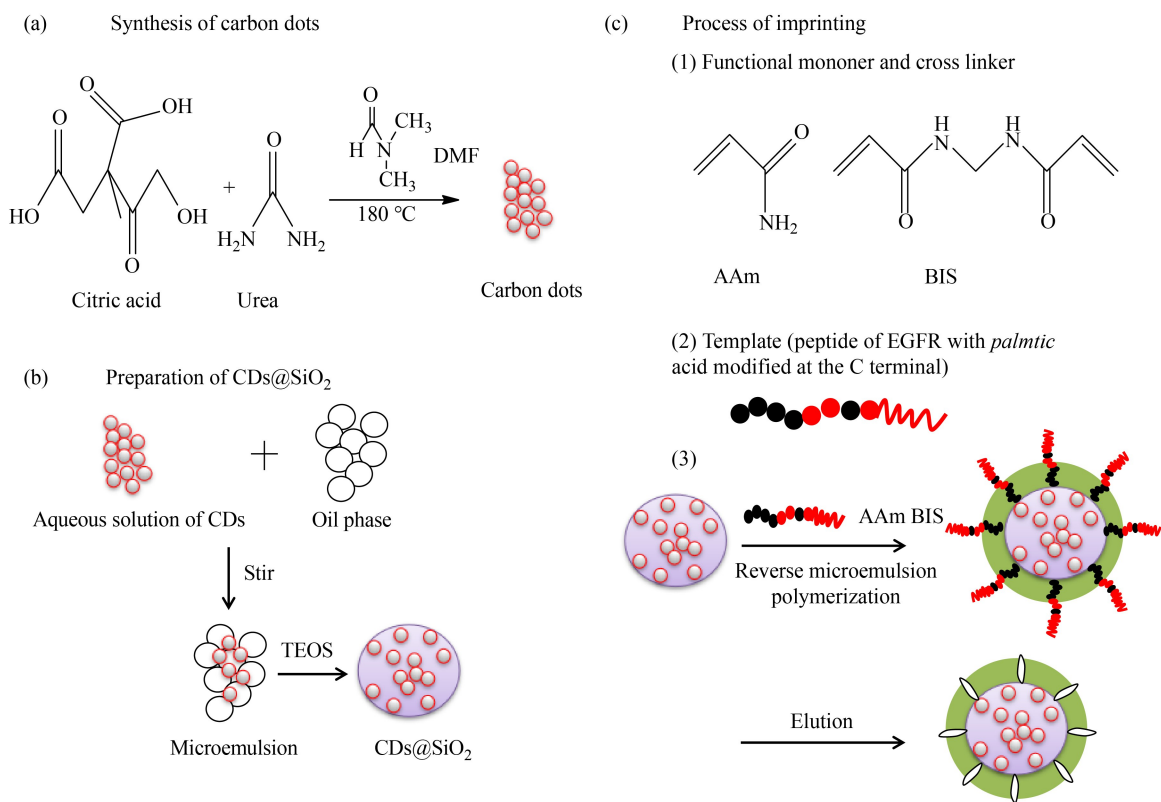


图 5 碳点表位印迹聚合物(C-MIP)的制备

Figure 5 Preparation of carbon point epitope imprinted polymer (C-MIP)

3 以靶向肿瘤标志物的表位与抗癌药物为双模板制备的分子印迹聚合物

将以抗癌药物和可以识别肿瘤标志物抗体为模板的分子印迹聚合物结合起来,可以实现在准确靶向到癌细胞的同时在肿瘤微环境中(高浓度谷胱甘肽和低 pH 条件下)将药物精准释放到癌细胞部位进行治疗,这种方法避免了诊断过程中对癌细胞治疗时间上的贻误,能够做到早发现早治疗。

3.1 以表皮生长因子受体(EGFR)表位和阿霉素(DOX)为双模板制备的分子印迹聚合物

表皮生长因子受体(EGFR)是一种酪氨酸激酶受体,在许多肿瘤中包括近一半的三阴性乳腺癌细胞中过度表达,尽管 EGFR 抗体可以作为单一疗法或与基因毒性药物联合有效地治疗这些癌症,但其在临床应用中存在着很多的缺点,如不稳定性、成本较高等。Canfarotta 等^[17]以抗肿瘤药物阿霉素(DOX)为次要模板,EGFR 受体细胞外部分的合成 C 末端线性肽序列(SLNITSLGLRSLKEISDG)为主要模板制备了双分子印迹聚合物,结果显示,负载 DOX 的分子印迹聚合物具有较小的尺寸,是一种纳米型双分子印迹聚合物,能够选择性地靶向 EGFR 阳性的癌细胞,同时将 DOX 药物有效地传递到相应的细胞靶点。另外,Wang 等^[36]同样选择了表皮生长因子(EGFR)线性肽(KDIFHKNNQ)作为主要模板,抗癌药物阿霉素(DOX)作为次要模板,以丙烯酸锌和丙烯酰胺为功能单体,丙烯酰胺和药物之间的氢键可以促进药物在酸性肿瘤微环境中的释放,采用二甲基丙烯酸乙二醇酯(EGDMA)作为交联剂,在 65 °C 的二甲基甲酰胺(DMF)中引发自由基聚合制备了可以靶向 HER2 阳性癌细胞的分子印迹聚合物。线性肽产生的印迹位点旨在靶向 HER2 阳性癌细胞,而 DOX 的印迹位点用于容纳药物。

3.2 以 p32 膜蛋白 N 端表位和 DOX 为双模板制备的分子印迹聚合物

膜蛋白 p32,也被称为 gC1qR 或 HABP1,被证明在多种肿瘤细胞表面过度表达,因此,能够介导靶向药物传递到肿瘤部位。膜蛋白 p32 的胞外结构域含有一个 N 末端的 α -螺旋,它是一个特定配体的结合位点,该配体识别 p32,甚至是表达

p32 的整个肿瘤细胞^[19,20]。Qin 等^[19]采用沉淀聚合反应制备了以 p32 膜蛋白 N 端表位为主要模板,DOX 为次要模板的双分子印迹聚合物。次要模板 DOX 印迹腔体可以稳定携带抗癌药物,p32 膜蛋白 N 端表位印迹腔体可以主动识别 p32 阳性的 4T1 癌细胞,并且携带抗癌药物 DOX 的荧光分子印迹聚合物纳米颗粒(FMIPs@DOX)静脉注射的抗肿瘤效果与瘤内注射的效果几乎相同。此外,由于表位印迹腔的高特异性和嵌入的硅纳米颗粒的稳定荧光,荧光分子印迹聚合物纳米颗粒(FMIPs)可以作为靶向荧光成像剂。结果表明,FMIPs 在主动靶向给药和成像方面的有效性。其具体反应的过程如图 6 所示。

3.3 以人成纤维细胞生长因子诱导型 14 (FN14)表位和博来霉素(BLM)为双模板制备的分子印迹聚合物

人成纤维细胞生长因子诱导型 14 (FN14)是一种分子量为 14 kDa 的小蛋白。博来霉素属碱性糖肽类抗癌抗生素。临床主要用于治疗肺癌、宫颈癌、阴道癌、食道癌、头颈部及皮肤鳞状癌。Jia 等^[18]使用葡萄糖(Glu-FH)修饰的人成纤维细胞生长因子诱导型 14 (FN14) 10 个氨基酸表位肽(Glu-PPAPFRLLWP)为主要模板、药物博来霉素(BLM)为次要模板制备了一种用于胰腺癌 BxPC-3 细胞靶向诊断和药物递送的双模板分子印迹聚合物纳米颗粒(FH-MIPNPs)。表位肽产生的印迹位点用于特异性靶向过度表达 FN14 的 BxPC-3 胰腺癌细胞,而博来霉素的印迹位点则用于装载药物。具体制备和应用过程如图 7 所示。此外,FH-MIPNPs 通过体内毒性实验表明其具有较低的生物毒性,有望使分子印迹聚合物成为肿瘤靶向成像和治疗的有效平台。

3.4 以 CD59 蛋白表位和 DOX 为双模板制备的分子印迹聚合物

Peng 等^[37]以荧光硅纳米颗粒(FSiO₂)为核心,以 CD59 蛋白表位及抗肿瘤药物阿霉素为模板制备的分子印迹聚合物为外壳,同时封装了钆掺杂硅量子点和光敏剂(Ce6),成功制备了具有核壳结构的双模板印迹聚合物纳米颗粒(MIPs)。体外和体内实验结果表明,MIPs 具有良好的靶向能力和治疗效果,所设计的 MIPs 可以促进针对生物标志物的靶向识别的发展,以及在细胞成像工具的指导下的精确治疗。

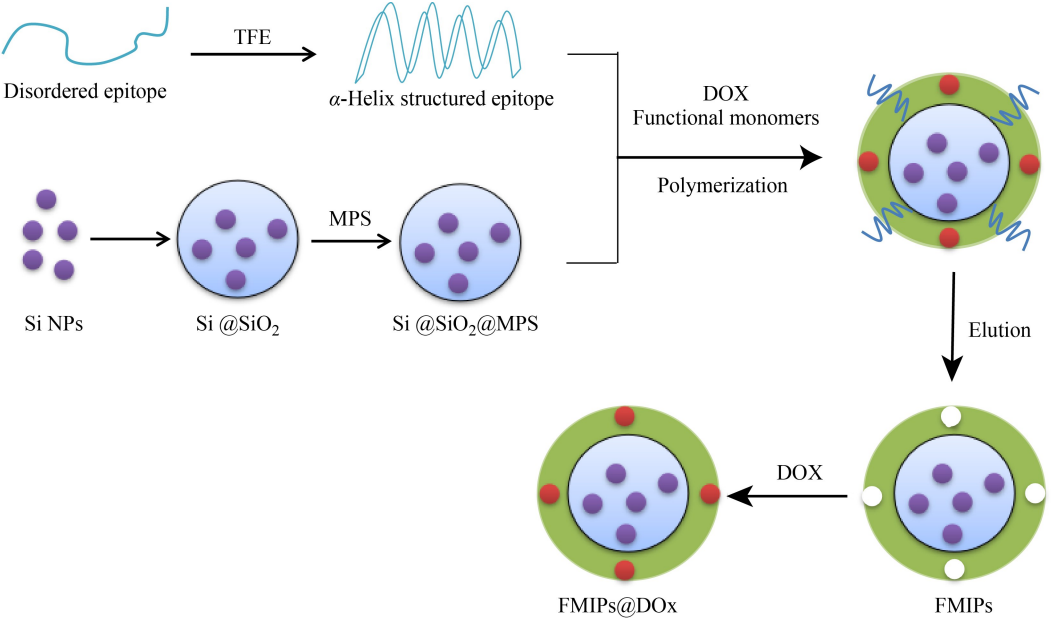


图 6 荧光分子印迹聚合物纳米颗粒(FMIPs)的合成途径

Figure 6 Synthesis pathway of fluorescent double-imprinted nanoparticles (FMIPs)

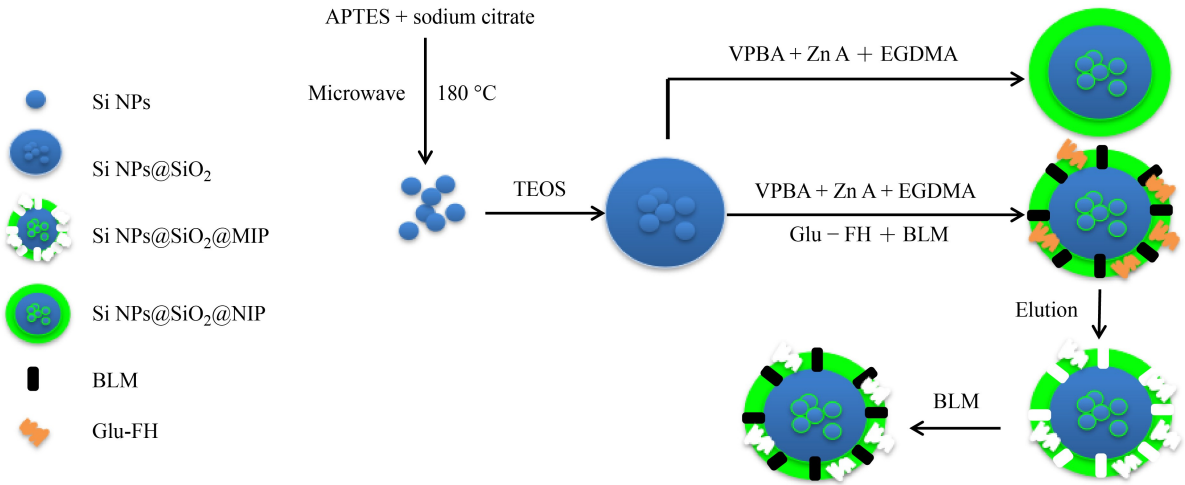


图 7 双模板分子印迹聚合物纳米颗粒(FH-MIPNPs)的制备示意图

Figure 7 Schematic diagram of preparation of double-template molecularly imprinted polymer nanoparticles (FH-MIPNPs)

4 以蛋白质分子建模为模板制备的分子印迹聚合物

以表位作为分子印迹的模板时通常选用蛋白质的 C 端或 N 端的一段多肽序列,然而这种方法不能更好地模拟整个蛋白质的空间结构,因为蛋白质通常具有 2D 或 3D 构象。为了进一步提高对肿瘤的靶向性,Zhang 等^[20]使用了一种含有 α -螺旋的二硫键连接肽作为模板,所选的 2D 肽具有一个新的整合序列(CNCKAPETADCAFFCFLS),包含 7 个与 p32 相应残基相同的残基,获得的

MIPs 对 p32 阳性肿瘤细胞具有高度的特异性和选择性。这项研究的创新之处在于设计一个二维形状的表位,能更好地模拟整个蛋白质的空间结构。随后,Xu 等^[38]利用蛋白质分子建模,成功设计了一种由二硫键形成的环状结构(CGWSNKS-SC)作为模板,能够模拟人类免疫缺陷病毒(HIV-1)包膜糖蛋白 41(gp41)中特定肽基序列SWSNKS(3S)的 2D 结构。由此产生的热响应性印迹纳米颗粒选择性地靶向和阻断 3S 肽,并防止后续的相互作用,以杀死 CD4⁺ T 细胞。

5 分子印迹聚合物可以阻断人类表皮生长因子受体-2 (HER2)的信号通路来抑制乳腺癌的生长

人类表皮生长因子受体-2 (HER2)与其他 EGFR 成员(如 HER3)的细胞外异源二聚化,诱导细胞内酪氨酸激酶结构域的磷酸化,并触发与细胞增殖、存活、迁移和凋亡、血管生成和转移相关的信号事件。因此,阻断人类表皮生长因子受体-2 (HER2)的信号通路已成为临床治疗 HER2 阳性乳腺癌的有效策略。目前主要依靠使用单克隆抗体和酪氨酸激酶抑制剂,通过结合 HER2 的一个结构域或子结构域来靶向 HER2。但是这种方法价格昂贵,HER2 是一种糖蛋白,在其胞外结构域上含有 7 个 N-糖基化位点。Dong 等^[39]将所有的 N-聚糖都经过酶消化和纯化,作为分子印迹聚合物的模板,之后使用硼酸盐亲和可控定向表面压印方法制备了纳米级分子印迹聚合物(nanoMIP)。该 nanoMIP 可以结合几乎所有 HER2 聚糖,抑制 HER2 与其他 HER 家族成员的二聚化,从而阻断下游信号通路,从而抑制 HER2 阳性乳腺癌的生长。这项工作表明采用印迹方案对于聚糖是通用的,并且该策略可以扩展到影响其他信号通路,并扩展 MIP 在癌症治疗中的应用。

6 结论与展望

本文概述了分子印迹聚合物不同的制备策略及其在恶性肿瘤诊断和治疗方面的应用进展。正如所讨论的文献证明,随着聚合物化学、纳米技术和生物学领域的许多突破,分子印迹聚合物在癌症的诊断和治疗方面取得了重大进展。分子印迹聚合物的一大优势是,它们可以为几乎任何目标量身定制,这使得它们非常适合于小的弱免疫原性肽或糖苷,而这些肽或糖苷很难获得抗体。第二个最重要的优势是,与其他纳米颗粒疗法相反,它们不需要用靶向配体修饰,因为它们已经包含靶向腔,因此避免了任何额外的连接步骤。此外,它们可以被设计成刺激反应性的,以便在肿瘤细胞的酸性或还原性环境中释放它们的药物,可以同时容纳荧光、磁性、温敏性、亲水/疏水药物等,并且其大小可以微调到所需的大小。因此,分子印迹聚合物以其优异的稳定性、低成本、稳定的

分散性、良好的生物相容性、无需严格的功能化和表面修饰,在恶性肿瘤治疗的应用中表现出了巨大的潜力^[40,41]。

纳米分子印迹聚合物在癌症治疗的药物递送、生物成像等实际应用中有广阔的前景。但是,纳米分子印迹聚合物的生物相容性和毒性问题仍然是其体内生物学应用的主要挑战^[42,43]。分子印迹水凝胶在癌症治疗方面也表现出很大的前景^[44~46],是基于聚 N-异丙基丙烯酰胺和其他聚丙烯酰胺。经美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于人类食用的食品中的聚丙烯酰胺和聚 N-异丙基丙烯酰胺被认为不具有明显毒性,然而它们各自的单体是有毒的,限制了它们的临床使用,因此分子印迹水凝胶在癌症诊断和治疗方面需要继续探索^[47,48]。除此之外,分子印迹聚合物也可以通过抑制过氧化氢酶(CAT)去诱导肿瘤细胞凋亡^[49,50],这种方法未使用分子印迹聚合物将药物携带到肿瘤部位,而是开发了分子印迹聚合物作为药物本身发挥作用,模拟单克隆抗体治疗,通过与肿瘤细胞表面的特异性蛋白结合来选择性靶向癌症,从而阻止其生长。但是,这些发展仍处于初级阶段。一些过度表达的癌蛋白正在临床试验中。综上所述,我们可以认为,分子印迹聚合物将成为恶性肿瘤体外诊断以及体内应用的有用策略。

参考文献:

- [1] 张燕. 基于导电聚合膜的抗肿瘤药物分子印迹传感器的研究. 临汾: 山西师范大学, 2017.
- [2] Fu, X. P.; Li, Y.; Gao, S.; Lv, Y. Q. Selective recognition of tumor cells by molecularly imprinted polymers. *J. Sep. Sci.*, **2021**, 44 (12), 2483-2495.
- [3] 申晓雷. 三种典型肿瘤标志物的分子印迹电化学传感器的制备及应用研究. 广州: 华南理工大学, 2017.
- [4] 刘伟婷, 张媛媛, 乾康, 高淑婷, 万喜, 尹小英. 肿瘤标志物 PHPAA 分子印迹聚合物的合成与性能研究. *中国药房*, **2018**, 29(8), 1027-1031.
- [5] Chen, L. X.; Xu, S. F.; Li, J. H. Recent advances in molecular imprinting technology: current status, challenges and highlighted applications. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40(5), 2922-2942.
- [6] 柯珍, 朱华, 钟世安, 邹登峰. 分子印迹技术及其应用研究进展. *化学研究与应用*, **2018**, 30(6),

- 865-874.
- [7] 李阳, 朱建华, 侍慧慧, 巩亚翔, 刘阳, 徐群为. 载阿霉素碳量子点纳米粒的制备及其对人肺癌细胞 A549 的体外抗肿瘤作用研究. *肿瘤药理学*, **2018**, 8(6), 851-855.
- [8] Asadi, E.; Abdouss, M.; Leblanc, R. M.; Ezza-ti, N.; Wilson, J. N.; Azodi-Deilami, S. *In vitro/in vivo* study of novel anti-cancer, biodegradable cross-linked tannic acid for fabrication of 5-fluorouracil-targeting drug delivery nano-device based on a molecular imprinted polymer. *RSC Adv.*, **2016**, 6(43), 37308-37318.
- [9] Li, L. F.; Chen, L.; Zhang, H.; Yang, Y. Z.; Liu, X. G.; Chen, Y. K. Temperature and magnetism bi-responsive molecularly imprinted polymers: preparation, adsorption mechanism and properties as drug delivery system for sustained release of 5-fluorouracil. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, **2016**, 61, 158-168.
- [10] Muzzalupo, R.; Tavano, L.; Cassano, R.; Trombino, S.; Cilea, A.; Picci, N. Colon-specific devices based on methacrylic functionalized Tween monomer networks; swelling studies and *in vitro* drug release. *Eur. Polym. J.*, **2010**, 46(2), 209-216.
- [11] Tong, Y. J.; Guan, H. M.; Wang, S. F.; Xu, J. W.; He, C. B. Syntheses of chitin-based imprinting polymers and their binding properties for cholesterol. *Carbohydr. Res.*, **2011**, 346(4), 495-500.
- [12] Zheng, X. F.; Lian, Q.; Yang, H.; Wang, X. P. Surface molecularly imprinted polymer of chitosan grafted poly(methyl methacrylate) for 5-fluorouracil and controlled release. *Sci. Rep.*, **2016**, 6, 21409.
- [13] Ferrari, S. M.; Centanni, M.; Virili, C.; Miccoli, M.; Ferrari, P.; Ruffilli, I.; Ragusa, F.; Antonelli, A.; Fallahi, P. Sunitinib in the treatment of thyroid cancer. *Curr. Med. Chem.*, **2019**, 26(6), 963-972.
- [14] Parisi, O. I.; Ruffo, M.; Malivindi, R.; Vattimo, A. F.; Pezzi, V.; Puoci, F. Molecularly imprinted polymers (MIPs) as theranostic systems for sunitinib controlled release and self-monitoring in cancer therapy. *Pharmaceutics*, **2020**, 12(1), 41.
- [15] Chen, F. F.; Chen, H.; Duan, X.; Jia, J. Q.; Kong, J. Molecularly imprinted polymers synthesized using reduction-cleavable hyperbranched polymers for doxorubicin hydrochloride with enhanced loading properties and controlled release. *J. Mater. Sci.*, **2016**, 51(20), 9367-9383.
- [16] Woitok, M.; Klose, D.; Niesen, J.; Richter, W.; Abbas, M.; Stein, C.; Fendel, R.; Bialon, M.; Puttmann, C.; Fisher, R.; Barth, S.; Kolberg, K. The efficient elimination of solid tumor cells by EGFR-specific and HER2-specific scFv-SNAP fusion proteins conjugated to benzylguanine-modified auristatin F. *Cancer Lett.*, **2016**, 381, 323-330.
- [17] Canfarotta, F.; Lezina, L.; Guerreiro, A.; Czulak, J.; Petukhov, A.; Daks, A.; Smolinska-Kempisty, K.; Poma, A.; Piletsky, S.; Barlev, N. A. Specific drug delivery to cancer cells with double-imprinted nanoparticles against epidermal growth factor receptor. *Nano Lett.*, **2018**, 18(8), 4641-4646.
- [18] Jia, C.; Zhang, M.; Zhang, Y.; Ma, Z. B.; Xiao, N. N.; He, X. W.; Li, W. Y.; Zhang, Y. K. Preparation of dual-template epitope imprinted polymers for targeted fluorescence imaging and targeted drug delivery to pancreatic cancer B_xPC-3 cells. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2019**, 11(35), 32431-32440.
- [19] Qin, Y. T.; Peng, H.; He, X. W.; Li, W. Y.; Zhang, Y. K. Highly effective drug delivery and cell imaging using fluorescent double-imprinted nanoparticles by targeting recognition of the epitope of membrane protein. *Anal. Chem.*, **2019**, 91(20), 12696-12703.
- [20] Zhang, Y.; Deng, C. Y.; Liu, S.; Wu, J.; Chen, Z. B.; Li, C.; Lu, W. Y. Active targeting of tumors through conformational epitope imprinting. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54(17), 5157-5160.
- [21] Zhu, Y. Y.; Liu, R. X.; Huang, H. J.; Zhu, Q. H. Vinblastine-loaded nanoparticles with enhanced tumor-targeting efficiency and decreasing toxicity: developed by one-step molecular imprinting process. *Mol. Pharm.*, **2019**, 16(6), 2675-2689.
- [22] Liu, S.; Bi, Q. Y.; Long, Y. Y.; Li, Z. X.; Bhattacharyya, S.; Li, C. Inducible epitope imprinting: 'generating' the required binding site in membrane receptors for targeted drug delivery. *Nanoscale*, **2017**, 9(17), 5394-5397.
- [23] Qin, Y. T.; Feng, Y. S.; Ma, Y. J.; He, X.

- W.; Li, W. Y.; Zhang, Y. K. Tumor-sensitive biodegradable nanoparticles of molecularly imprinted polymer-stabilized fluorescent zeolitic imidazolate framework-8 for targeted imaging and drug delivery. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2020**, 12 (22), 24585-24598.
- [24] Lu, W. B.; Tao, L.; Wang, Y.; Cao, X. W.; Ge, J.; Dong, J.; Qian, W. P. An electrochemical immunosensor for simultaneous multiplexed detection of two lung cancer biomarkers using Au nanoparticles coated resin microspheres composed of L-tryptophan and caffeic acid. *Ionics*, **2015**, 21 (4), 1141-1152.
- [25] Li, M.; Cushing, S. K.; Zhang, J. M.; Suri, S.; Evans, R.; Petros, W. P.; Gibson, L. F.; Ma, D. L.; Liu, Y. X.; Wu, N. Q. Three-dimensional hierarchical plasmonic nano-architecture enhanced surface-enhanced Raman scattering immunosensor for cancer biomarker detection in blood plasma. *ACS Nano*, **2013**, 7 (6), 4967-4976.
- [26] Du, D.; Zou, Z. X.; Shin, Y.; Wang, J.; Wu, H.; Engelhard, M. H.; Liu, J.; Aksay, I. A.; Lin, Y. H. Sensitive immunosensor for cancer biomarker based on dual signal amplification strategy of graphene sheets and multienzyme functionalized carbon nanospheres. *Anal. Chem.*, **2010**, 82(7), 2989-2995.
- [27] Jiang, X. Y.; Wang, H. J.; Yuan, R.; Chai, Y. Q. Sensitive electrochemiluminescence detection for CA15-3 based on immobilizing luminol on dendrimer functionalized ZnO nanorods. *Biosens. Bioelectron.*, **2015**, 63, 33-38.
- [28] Wu, S. G.; He, Z. Y.; Zhou, J.; Sun, J. Y.; Li, F. Y.; Lin, Q.; Guo, L.; Lin, H. X. Serum levels of CEA and CA15-3 in different molecular subtypes and prognostic value in Chinese breast cancer. *Breast*, **2014**, 23(1), 88-93.
- [29] Hamd-Ghadareh, S.; Salimi, A.; Parsa, S.; Fathi, F. Simultaneous biosensing of CA125 and CA15-3 tumor markers and imaging of OVCAR-3 and MCF-7 cells lines *via* bi-color FRET phenomenon using dual blue-green luminescent carbon dots with single excitation wavelength. *Int. J. Biol. Macromol.*, **2018**, 118(Pt A), 617-628.
- [30] Bahari, D.; Babamiri, B.; Salimi, A. Ultrasensitive molecularly imprinted fluorescence sensor for simultaneous determination of CA125 and CA15-3 in human serum and OVCAR-3 and MCF-7 cells lines using Cd and Ni nanoclusters as new emitters. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2021**, 413 (15), 4049-4061.
- [31] Zhang, R. B.; Fruhwirth, G. O.; Coban, O.; Barrett, J. E.; Burgoyne, T.; Lee, S. H.; Simonson, P. D.; Baday, M.; Kholodenko, B. N.; Futter, C. E.; Ng, T.; Selvin, P. R. Probing the heterogeneity of protein kinase activation in cells by super-resolution microscopy. *ACS Nano*, **2017**, 11 (1), 249-257.
- [32] Henson, E.; Chen, Y. Q.; Gibson, S. EGFR family members' regulation of autophagy is at a crossroads of cell survival and death in cancer. *Cancers*, **2017**, 9(4), 27.
- [33] Zeng, Y.; Ren, J. Q.; Shen, A. G.; Hu, J. M. Splicing nanoparticles-based "click" SERS could aid multiplex liquid biopsy and accurate cellular imaging. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140 (34), 10649-10652.
- [34] Ramanathan, S.; Gopinath, S. C. B.; Arshad, M. K. M.; Poopalan, P.; Anbu, P. A DNA based visual and colorimetric aggregation assay for the early growth factor receptor (EGFR) mutation by using unmodified gold nanoparticles. *Mikrochim. Acta*, **2019**, 186(8), 546.
- [35] Zhang, Y.; Li, S.; Ma, X. T.; He, X. W.; Li, W. Y.; Zhang, Y. K. Carbon dots-embedded epitope imprinted polymer for targeted fluorescence imaging of cervical cancer *via* recognition of epidermal growth factor receptor. *Mikrochim. Acta*, **2020**, 187(4), 228.
- [36] Wang, H. Y.; Cao, P. P.; He, Z. Y.; He, X. W.; Li, W. Y.; Li, Y. H.; Zhang, Y. K. Targeted imaging and targeted therapy of breast cancer cells *via* fluorescent double template-imprinted polymer coated silicon nanoparticles by an epitope approach. *Nanoscale*, **2019**, 11 (36), 17018-17030.
- [37] Peng, H.; Qin, Y. T.; He, X. W.; Li, W. Y.; Zhang, Y. K. Epitope molecularly imprinted polymer nanoparticles for chemo-/photodynamic synergistic cancer therapy guided by targeted fluorescence imaging. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2020**, 12(11), 13360-13370.
- [38] Xu, J.; Merlier, F.; Avasle, B.; Vieillard, V.; Debre, P.; Haupt, K.; Bui, B.; T.; S. Molecularly imprinted polymer nanoparticles as potential

- synthetic antibodies for immunoprotection against HIV. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2019**, 11 (10), 9824-9831.
- [39] Dong, Y.; Li, W.; Gu, Z.; Xing, R.; Ma, Y.; Zhang, Q.; Liu, Z. Inhibition of HER2-positive breast cancer growth by blocking the HER2 signaling pathway with HER2-glycan-imprinted nanoparticles. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58(31), 10621-10625.
- [40] Haupt, K.; Rangel, P.; Bui, B. Molecularly imprinted polymers: antibody mimics for bioimaging and therapy. *Chem. Rev.*, **2020**, 120, 9554-9582.
- [41] Zhang, H. Molecularly imprinted nanoparticles for biomedical applications. *Adv. Mater.*, **2020**, 32 (3), 1-23.
- [42] Mujahid, A.; Dickert, F. L. Molecular imprinted polymers for biomedical applications. *Supramolecular Systems in Biomedical Fields*. Cambridge: The Royal Society of Chemistry, **2013**, 419-450.
- [43] Choi, J.; R. Yong, K.; W. Choi.; J. Y.; Cowie, A. C. Progress in molecularly imprinted polymers for biomedical applications. *Comb. Chem. High Throughput Screen*, **2019**, 22, 78-88.
- [44] Çimen, D.; Akbulut, E.; Demirel, G.; Caykara, T. Molecularly imprinted hydrogels for fibrinogen recognition. *React. Funct. Polym.*, **2009**, 69(9), 655-659.
- [45] Gong, C. B.; Wong, K. L.; Lam, M. H. W. Photoresponsive molecularly imprinted hydrogels for the photoregulated release and uptake of pharmaceuticals in the aqueous media. *Chem. Mater.*, **2008**, 20(4), 1353-1358.
- [46] 阚文涛, 李欣, 罗顺忠, 胡睿. 印迹水凝胶作为氟尿嘧啶载体的药物缓释性能. *化工进展*, **2013**, 32 (3), 627-633.
- [47] Zhao, Y.; Simon, C.; Daoud Attieh, M.; Haupt, K.; Falcimaigne-Cordin, A. Reduction-responsive molecularly imprinted nanogels for drug delivery applications. *RSC Adv.*, **2020**, 10 (10), 5978-5987.
- [48] Yoshida, A.; Kitayama, Y.; Kiguchi, K.; Yamada, T.; Akasaka, H.; Sasaki, R.; Takeuchi, T. Gold nanoparticle-incorporated molecularly imprinted microgels as radiation sensitizers in pancreatic cancer. *ACS Appl. Bio Mater.*, **2019**, 2 (3), 1177-1183.
- [49] 李梦瑶. 番茄品质劣变因子检测提取技术的研究及应用. 乌鲁木齐: 新疆大学, **2020**.
- [50] 刘茂盛. 基于 $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{Au}$ 的纳米仿生酶的制备及其在 RAFT 聚合和生物传感器中的应用. 青岛: 青岛大学, **2021**.