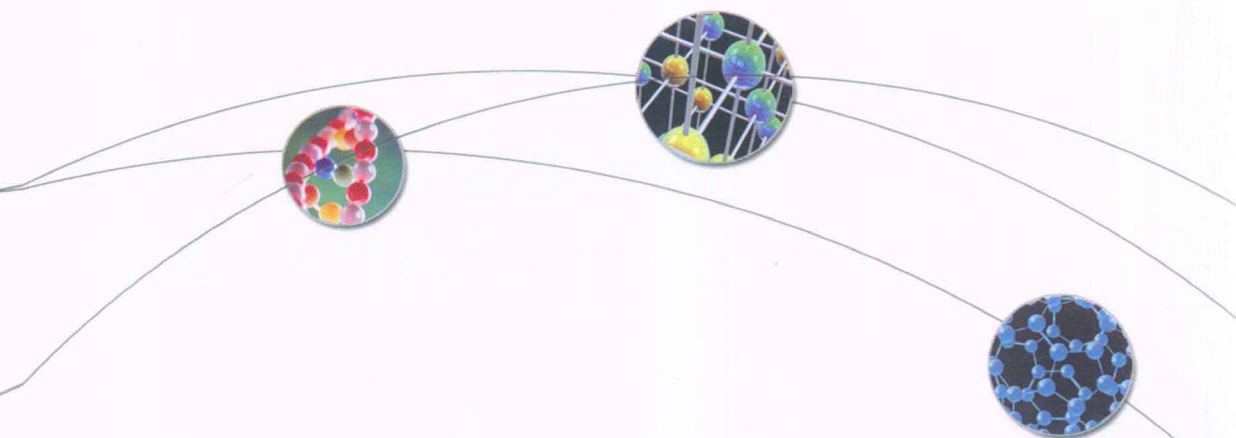




分子印迹固相萃取技术 及其在食品安全分析中的应用

Development and Application of
Molecular Imprinting Solid Phase Extraction Technology
for Food Safety Analysis

郑平 姚剑 徐业平◎著



合肥工业大学出版社
HEFEI UNIVERSITY OF TECHNOLOGY PRESS

分子印迹固相萃取技术及其在食品安全分析中的应用

郑一平 姚剑 徐业平 著

合肥工业大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

分子印迹固相萃取技术及其在食品安全分析中的应用/郑平,姚剑,徐业平著. —合肥:合肥工业大学出版社,2011. 11

ISBN 978-7-5650-0604-3

I. ①分… II. ①郑…②姚…③徐… III. ①高聚物—应用—食品分析—研究 IV. ①TS207.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2011)第 219289 号

分子印迹固相萃取技术及其在食品安全分析中的应用

郑平 姚剑 徐业平 著

责任编辑 孟宪余 张择瑞

出版 合肥工业大学出版社
地址 合肥市屯溪路 193 号
邮编 230009
电话 总编室:0551-2903038
发行部:0551-2903198
网址 www.hfutpress.com.cn
E-mail hfutpress@163.com

版次 2011 年 11 月第 1 版
印次 2011 年 11 月第 1 次印刷
开本 710 毫米×1010 毫米 1/16
印张 21.5
字数 330 千字
印刷 中国科学技术大学印刷厂
发行 全国新华书店

ISBN 978-7-5650-0604-3

定价: 68.00 元

如果有影响阅读的印装质量问题,请与出版社发行部联系调换。

序

食品是人类赖以生存和发展的物质基础,而食品安全则是人类健康的先决条件和基本保证;同时,它亦是国家安定、社会和谐和民族强盛的根本要素。伴随食品生产工业化以及食品贸易国际化,食品在体现营养价值、丰富性、多样性和美食性的同时,行业性、区域性的重大食品安全事件也频频发生。因此,食品的质量安全日益受到社会各界以及全球的关注。国际上,近年来发生的美国“花生酱沙门氏菌”、比利时“二恶英”、日本的“雪印牛奶”、英国“疯牛病”等事件曾在一段时间内造成局部恐慌。2011年4月以来,德国发生了肠出血性大肠杆菌 O104:H4 感染暴发疫情,随后波及部分欧盟国家及美、加等国。在我国,近年来食品安全事件屡发不止,如:乳制品中的“三聚氰胺”,水产品中抗生素和激素的滥用,生猪中的“瘦肉精”检出,蛋类中的苏丹红等;而我国台湾地区的“塑化剂”事件,涉及厂商品牌之多,波及范围之广、时间跨度之大、颠覆性作用之强,实为罕见、触目惊心。这些沉痛的事件清楚地表明:食品质量安全事故已构成对人类健康生存的巨大危害,已经成为引起人们恐慌、举国关注的经济问题和社会问题,以至政治问题。无论是人为的还是非人为的食品质量安全事故,均不能不全力以赴、严肃整治,而这项工作的成效也是全世界共同面临的挑战和难题。

我国历来高度重视食品安全工作。国务院三令五申,要求:各级地方政府行政管理部门负起总责,针对食品生产经营链条长、涉及面广的特点,健全食品安全工作机制;监管部门要密切协作,进一步形成食品安全工作合力;全社会要形成对食品安全问题“零容忍”的氛围,搞好舆论宣传和监督。在科学技术层面上,如何分离复杂食品样品中痕量的有害物质,降低其检测下限;如何克服检测方法滞后,提高分析方法的精确度和灵敏度,以及建立最快捷、最经济、最准确的检测技术,是确保食品质量安全环节中极为重要

的基础工作。作为技术把关和技术支持中坚力量的检验检测机构,要以“重于泰山”的职业道德和精益求精的科学素养面对挑战,切实提高检测水平和技术标准。

该书在当前食品质量安全的严峻形势和国家迫切需求下问世,这是一件十分有意义的事。该书所涉及的核心科学方法是基于分子印迹技术,也称为分子烙印技术。它从上世纪80年代兴起至今的30年中,走过了基础理论、试验方法和应用技术的历程,以其高度的选择性、优越的识别能力以及环境的强适应力和操作方法简便等特性,已在食品检测领域得到广泛的运用,并成为进一步扩大应用、持续研究的热点。

该书作者是国家食品添加剂及农兽药残留检测重点实验室的领军人物,长期以来结合工作实践和研究生教学,对分子印迹技术中的固相萃取技术进行了深入、系统的研究。该书概括并总结了作者多年来的研究成果、新的技术进展和实践经验,提取精华和融会贯通,编著了《分子印迹固相萃取技术及其在食品安全分析中的应用》一书。书中还汇聚了分子印迹固相萃取技术的最新信息、前沿成果和实用方法,内容丰富,图文并茂,实用性强。这对有志于将分子印迹固相萃取技术在食品安全领域加以应用和发展的科技人员,必将从中获得启发和教益,共同为我国的食品安全事业作出自己的贡献。

该书对分析化学专业的有关教师和研究生来说也将是一本有用的参考书。

陈洪渊

2011年8月于南京大学

目 录

第 1 章 分子印迹技术概论	(001)
1.1 引言	(001)
1.2 分子印迹的发展历史概况	(002)
1.3 分子印迹技术的原理	(003)
1.4 分子印迹技术的分类	(004)
1.5 分子印迹技术(MIT)的应用	(010)
1.6 MIT 目前存在的问题	(017)
1.7 MIT 的未来展望	(019)
参考文献	(020)
第 2 章 分子印迹聚合物的制备与表征	(030)
2.1 分子印迹聚合物制备技术	(031)
2.2 非共价分子印迹聚合体系筛选优化技术	(057)
2.3 分子印迹聚合物表征技术	(074)
2.4 分子印迹聚合物识别机理	(089)
参考文献	(092)
第 3 章 分子印迹固相萃取技术概论	(109)
3.1 固相萃取技术简介	(111)
3.2 分子印迹固相萃取技术基础	(115)
3.3 分子印迹固相萃取技术在食品安全中的应用	(135)
参考文献	(137)
第 4 章 MISPE 在除草剂残留分析中的应用	(145)
4.1 MISPE 在三嗪类除草剂残留分析中的应用	(146)

4.2	MISPE 在苯氧羧酸类除草剂残留分析中的应用	(170)
4.3	MISPE 在氯乙酰胺类除草剂残留分析中的应用	(186)
4.4	MISPE 在磺酰脲类除草剂残留分析中的应用	(195)
	参考文献	(215)
第 5 章	MISPE 在杀虫剂残留分析中的应用	(232)
5.1	MISPE 在有机磷类杀虫剂残留分析中的应用	(232)
5.2	MISPE 在氨基甲酸酯杀虫剂残留分析中的应用	(237)
5.3	MISPE 在拟菊酯类杀虫剂残留分析中的应用	(240)
5.4	MISPE 在其他农药残留分析中的应用	(243)
5.5	MISPE 在农药残留分析中的应用展望	(244)
	参考文献	(245)
第 6 章	MISPE 在抗生素残留分析中的应用	(251)
6.1	MISPE 在氯霉素类抗生素残留分析中的应用	(251)
6.2	MISPE 在四环素类抗生素残留分析中的应用	(258)
6.3	MISPE 在氟喹诺酮类抗生素残留分析中的应用	(263)
6.4	MISPE 在磺胺类抗生素残留分析中的应用	(269)
6.5	MISPE 在其他抗生素残留分析中的应用	(277)
	参考文献	(282)
第 7 章	MISPE 在激素残留分析中的应用	(293)
7.1	概述	(293)
7.2	MISPE 在类固醇类激素残留分析中的应用	(296)
7.3	MISPE 在 β -激动剂类物质残留分析中的应用	(300)
7.4	MISPE 在环境雌激素分析中的应用	(311)
	参考文献	(315)
第 8 章	MISPE 在食品安全分析中其他的应用	(326)
8.1	MISPE 在真菌毒素检测中的应用	(326)
8.2	MISPE 在食品违法添加物检测中的应用	(331)
	参考文献	(336)

第1章 分子印迹技术概论

1.1 引言

分子识别(molecular recognition)在自然界的生物化学反应中起着核心作用,是生命赖以存在和延续的前提之一,诸如酶-底物复合物、抗原-抗体免疫反应、DNA复制和细胞膜表面受体等重要生命现象都具有天然的分子识别机制。最初,有机化学家和生物化学家为了在分子水平上解释生物体系中的特异性化学问题而提出分子识别这一理论。所谓分子识别即是指主体(host)对客体(guest)选择性结合并产生某种特定功能的过程。借此,科学家开始设计和合成出一些简单的分子构造用以模拟生物体系用于识别一些特定的离子和小分子化合物,如冠醚、穴化合物、环芳烃和环糊精及其衍生物等。在这些由底物与受体结合形成的超分子体系(supramolecular system)中,维系分子间作用力的是几种弱相互作用力的协同作用,而非传统的共价化学键,但其强度不弱于共价化学键。这些称为非共价键力的弱分子间作用力,主要包括范德华力(van der waals)(包括离子-偶极、偶极-偶极和偶极-诱导偶极相互作用)、疏水相互作用(hydrophobic interaction)和氢键(hydrogen bond)等。发生在分子之间的选择性结合过程称为分子识别,发生在局部之间的选择性结合过程称为位点识别。

分子印迹学正是源于分子识别理论而迅速发展起来的一门新兴交叉学科,它以超分子化学和高分子化学为基础,涉及物理化学、量子化学、材料科学、分析化学、计算科学以及生物化学等多学科。分子印迹技术(molecular imprinting technique, MIT)是指为获得在空间构型和结合位点上与某一目

标化合物(模板分子或印迹分子)完全匹配的高分子聚合物的制备技术,它被形象地比喻为制造识别“分子钥匙”的“人工锁”技术^[1]。近 20 年来,随着相关学科和技术的深入发展,MIT 在聚合物制备方法、印迹识别机理、分子模拟理论探讨及其在医药、环境和食品科学等多个领域的应用研究都取得了长足进步,特别是在分析化学方面的应用,使它成为 21 世纪分析科学发展的先进技术。

1.2 分子印迹的发展历史概况

分子印迹这一概念的出现源于分子免疫学的发展,其历史可追溯至 20 世纪 40 年代,著名美国化学家 L. Pauling 提出的“抗体形成”学说。该学说认为以抗原为模板来合成抗体,当抗原分子进入机体后,其周围的多肽链基于分子自组装作用而被诱导折叠形成抗体分子^[2]。虽然这种学说被后来的“克隆选择”学说所推翻,但它却为分子印迹的发展提供了思路并奠定了一定的理论基础^[3]。基于 Pauling 的抗体形成理论,1949 年, F. H. Dickey 用染料分子(甲基橙及其衍生物)作为模板制备了硅胶吸附材料,并首次提出“特异性吸附”的概念^[4,5]。这被后人认为是分子印迹的理论萌芽,如同许多划时代的创新理论一样在很长一段时期人们并未给予充分关注。

1972 年,德国科学家 G. Wulff 课题组首次报道了采用共价法合成分子印迹聚合物^[6](molecularly imprinted polymers, MIPs),这标志着 MIT 的真正开始形成和初步发展。但这种印迹方法有其致命的弱点:过程复杂,反应条件苛刻,对模板分子有较大的限制,功能单体和模板分子选择范围小、响应速度慢和模板分子难于完全去除,而且所制备的聚合物在制备和识别过程中对模板分子的响应慢,因此发展较慢。其后的数十年里,瑞典科学家 K. Mosbach 领导的研究小组突破性地发展了分子印迹技术,首次提出了非共价法印迹聚合物的合成^[7,8],尤其是他们 1993 年在《Nature》上发表了有关茶碱(theophylline)和安定(diazepam)的分子印迹吸附免疫测定(molecularly imprinted sorbent assay, MISA)的研究报告^[9]展示了 MIPs 惊人的通用性和立体专一识别性,使分子印迹技术充满活力。特别是

Mosbach 及其合作研究者指出:就分子印迹而言,功能单体和模板分子之间的共价作用并非进行分子印迹所必需,而只需在功能单体和模板分子间存在一定的非共价相互作用就可以达到印迹目的^[7,9],这为 MIT 的广泛应用打开了全新的发展局面。其后又出现了将共价印迹法与非共价印迹法二者优点结合在一起的准共价印迹法(杂化印迹法)。到了 1997 年分子印迹协会(Society for Molecular Imprinting, SMI)作为国际性组织机构在瑞典 Lund 大学成立时,分子印迹技术俨然已成为 21 世纪最为瞩目、最为活跃的交叉学科研究领域之一,其在固相萃取、手性分离、色谱分析、仿生传感、药物开发和模拟酶催化等方面的应用研究方兴未艾。

1.3 分子印迹技术的原理

MIT 技术的核心和关键就是 MIPs 的制备和应用。MIPs 的常规制备方法是先将模板分子与功能单体、交联剂和引发剂等特定的分散体系中进行共聚制得交联聚合物,然后去除其中的模板分子,从而得到具有确定空间构型的空穴且功能基在空穴内精确排布的高分子材料。

如图 1-1 所示,在合适的分散介质(致孔溶剂)中,一系列功能单体与模板分子依靠可逆共价键、非共价自组装(如氢键、静电作用、范德华力、疏水效应、 $\pi-\pi$ 作用和电荷转移等)或金属离子配位等相互作用,预形成模板-功能单体复合体;然后通过交联聚合或缩聚反应等方式聚合成具有一定刚性的功能高分子材料;再用特定的物理(如强极性溶剂提取)或化学(如水解)方法来破坏功能单体和模板分子之间的作用力,以除去聚合物中的印迹分子,从而获得与模板分子在空间结构上互补匹配、并含特异性结合功能的立体孔穴。由于这种印迹孔穴含有“记忆功能”,可重新结合模板及其结构类似物^[10,11]。显然,用不同的模板制备的 MIPs 具有不同的结构和性质,因而一种 MIPs 只能优先与其印迹分子特异性结合,正如“锁与钥匙”的关系。MIPs 依靠空间构型效应和键合功能基的分布对模板分子进行识别,也类似于生物体系中酶对底物、抗体与抗原的专一性结合作用^[12]。

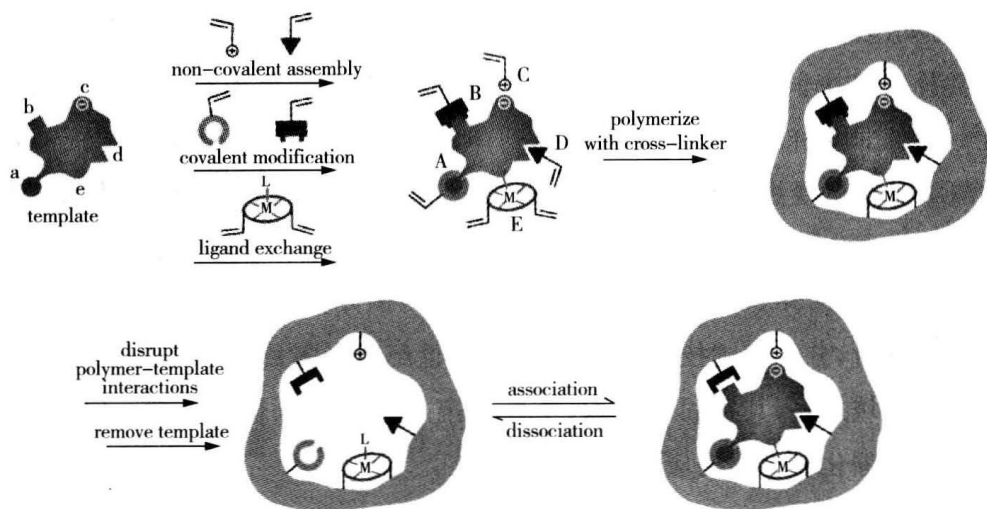


图 1-1 分子印迹过程的原理示意图^[10]

图注:各种模板分子的官能基团(a—e)与不同类型的功能单体相互作用的方式有:A. 可逆共价键;B. 准共价法(牺牲空间法);C. 静电作用(离子键);D. 氢键、范德华力或疏水作用等;E. 金属离子配位作用。

1.4 分子印迹技术的分类

分子印迹按照模板与功能单体之间作用的形式,主要可分为共价法印迹和非共价法印迹,以及衍生的准共价法印迹和金属离子印迹。

在讨论分子印迹方法时,会涉及两个基本概念:组装和自组装。组装就是一个系统的要素按照特定的指令,形成特定的结构或功能的过程;而自组装是指系统的要素按彼此的相干性、协同性或某种默契形成特定结构与功能的过程。组装和自组装的区别在于有无外界特定干预或信息来源的不同,自组装不是按系统内部或外部的指令完成的,而是根据事物运动变化的规律和特定条件完成的^[13]。分子印迹学研究的一个重要目标是研究组装过程以及组装体,并且通过分子组装构成分子印迹聚合物(MIPs)体系。

1.4.1 共价印迹法

共价印迹法又称预组装法(pre-organized approach)。共价法分子印迹的过程是利用模板-功能单体复合物,即在聚合反应前模板分子与功能单体

预先以共价键作用相互联结;然后在保持该共价复合物不变的前提下进行聚合反应;再通过分解反应(如水解作用)使共价键断裂,以除去聚合物中的模板分子,且保留结合位点处的功能基团,从而得到能重新共价联结印迹分子的 MIPs^[14]。

硼酸酯联结法是最典型的共价型印迹法。利用硼酸基和二醇基能够较快地形成稳定的硼酸酯,这一联结点呈五元环结构,其刚性有利于固定模板-功能单体偶联物的构象;而且,该联结点较易于通过水解来断裂^[15]。除了硼酸酯类外,目前常用的能进行可逆共价联结体系仅局限于席夫碱^[14]、乙缩醛/缩酮^[16],但这两个联结体的键合过程都比较缓慢,限制了其适用范围^[17];而且,由于这些单体-模板共价复合物对水敏感,不能用悬浮聚合和乳液聚合的方式进行印迹制备^[11]。因此,共价型印迹法的应用领域相对狭窄,发展较为缓慢。

1.4.2 非共价印迹法

非共价法印法又称自组装法(self-assembly approach)。其与共价印迹法相似,只是在印迹过程中,模板-功能单体复合物是由模板分子与功能单体通过氢键、金属螯合、离子键(静电作用)、疏水效应、 $\pi-\pi$ 作用、偶极-偶极作用(dipole-dipole interaction)、范德华力和电荷转移等相互作用形成的,而当客体分子重新结合到 MIPs 主体上时,依靠的也是这些非共价作用力^[18]。其中,以氢键、离子键为相互作用力的印迹报道居多^[19]。如果在印迹和后续的分离过程中只有氢键作用时,则拆分外消旋体的效果不佳;如果在印迹过程中既有氢键,又有其他的非共价键作用时,其拆分外消旋体的分离系数很高^[20]。

1.4.3 共价印迹法和非共价印迹法的比较^[15]

一般来说,非共价印迹法易于实现。同时,它还可以用于不同的模板品种。至于印迹的严格性,一般地说,共价印迹法会好些。有关两种方法其他方面的性质均列于表 1-1 中。人们可根据需要或具体的操作情况,来选择采用的方法(如按目标客体化合物的种类,对客体选择性的要求,以及其制备的成本、时间或其他原因)。

表 1-1 共价印迹法与非共价印迹法的优缺点^[15]

	共价法	非共价法
单体-模板复合物的合成	需要	不需要
聚合条件	较为自由	受限
模板分子去除	较难	容易
客体的键合和释放	慢	快
客体键合点的结构	清晰	较模糊

详细来说,共价印迹法的优缺点在于:

(1)单体-模板所形成的复合物十分稳定,且相互间存在着当量关系。因此分子印迹过程以及所制备的分子印迹聚合物内客体键合点的结构等是明确而清晰的。

(2)由于共价键联结的稳定性,因此它可在较宽的聚合物条件下,如在高温、高或低的 pH,或高极性溶剂中进行聚合。

(3)单体-模板复合物的合成常较困难,同时也不经济。

(4)可以采用的可逆共价联结体系数目有限。

(5)在某些情况下,会因模板去除过程(使共价联结断裂)而使印迹效果变差。

(6)由于涉及共价键的形成和断裂,因此客体的结合和释放速度都较慢。

非共价印迹法的优缺点在于:

(1)不必合成共价的单体-模板复合物;

(2)由于单体-模板复合物之间存在仅有微弱的非共价作用力,因此从聚合物中去除模板分子可在温和的条件下进行;

(3)客体的键合和释放都具有很快的速度;

(4)印迹过程不够清晰,由于单体-模板复合物易受到各种条件的影响而产生变化,因而无严格的计量关系;

(5)聚合过程的条件必须经过仔细选择优化,使单体-模板复合物在聚合过程中能最大程度地稳定存在;

(6)为了使自组装过程平衡向有利于单体-模板复合物生成的方向移动

并保持稳定,通常使用过量的功能单体,因而会在所合成的 MIPs 中出现非特异性结合位点,降低 MIPs 的宏观特异吸附性能。

1.4.4 准共价印迹法

准共价法印迹的原理是在进行聚合前使模板与功能单体的作用方式为共价作用形式,而最终重新进行分子识别时却依赖非共价作用形式。该方法集共价型 MIPs 识别专一性强的优点和非共价型 MIPs 结合快速的长处于一体,构成了所谓的杂化印迹法。

最简单的准共价法印迹就是将具有一定功能基团的反应性模板分子先与交联剂共聚形成聚合物,再通过水解的方式除去模板分子,留下功能基团作为识别位点。但是该法存在一些缺点:其一,有些模板的水解比较困难,需要使用 LiAlH_4 进行还原,导致羧酸基团转变为醇基;其二,当利用非共价力(如氢键)进行重新结合时,识别位点会遇到空间位阻(steric crowding effect)^[10]。

1995 年, M. J. Whitcombe 等人^[21]提出了一种新的准共价法印迹方法。先以 4-乙烯基苯基碳酸胆固醇酯作为模板-功能单体复合物,经聚合后在碱性条件下水解,使复合物的碳酸酯断裂除去模板分子胆固醇,并伴随着放出一个 CO_2 分子,如图 1-2 所示。这样 MIPs 上便产生了一个非共价型的识别位点苯酚基,它可以通过氢键与胆固醇分子重新结合。其中,碳酸酯部分的羰基实际上是一个被牺牲的间隔臂结构(sacrificial spacer group),它含有双重作用:一是在聚合物形成前联结模板与功能单体;二是发挥了间隔段的效果,使得在非共价结合过程中模板靠近识别位点时所受的空间位阻明显降低。所以,此法又称为牺牲空间法(sacrificial spacer method)。目前以羰基作牺牲间隔臂来印迹的报道居多,也有其他种类的间隔臂如水杨酸^[22]、二甲基硅醚^[23]和二甲基硅酯^[24]。

还有利用二硫键进行准共价法印迹的,如 T. Mukawa 等人利用烯丙基-苯基二硫化物来实现酚类化合物的印迹^[25]。交联聚合物生成后,用 NaBH_4 还原二硫键,留下的 $-\text{SH}$ 作为识别位点,由于 $-\text{SH}$ 与 $-\text{OH}$ 所形成的氢键强度要远远大于 $-\text{SH}$ 和 $-\text{SH}$ 间的氢键^[15],因此所得的 MIPs 能强烈结合苯酚而难于结合硫酚;再则, $-\text{SH}$ 还能进一步氧化为磺酸基,可用来键合

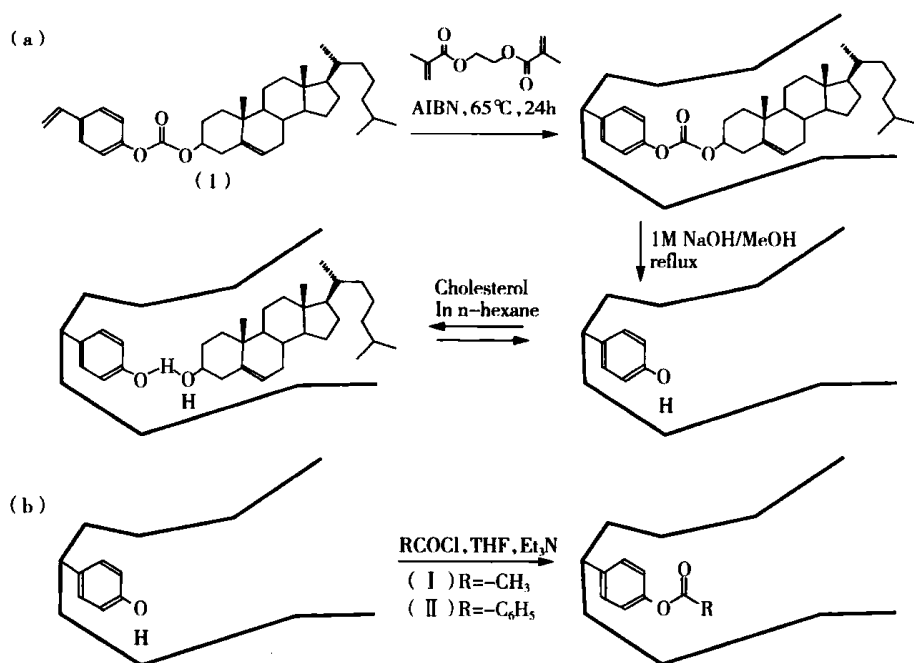


图 1-2 利用 4-乙烯基苯基碳酸胆固醇酯制备印迹聚合物^[21]

碱性化合物(如胺类和吡啶)^[26]。

尽管准共价印迹法可以提高某些模板(特别是官能性差的小分子物质)印迹聚合物的特异性结合容量^[23],并改善其色谱行为(减少色谱峰的不对称现象)^[27],但也无法避免聚合反应前所需要的较为复杂的模板-功能单体复合物的合成步骤,因此其适用范围还是有所限制。

1.4.5 金属离子印迹法

金属配位作用(metal coordination interaction),又称螯合作用或络合作用,是通过含不饱和轨道的金属(特别是过渡金属)在外部配位层接受配位体上杂原子(如 N、O、S)的孤对电子而形成的,其作用强度可通过改变条件来控制。金属配位的作用强度根据金属种类及其氧化态和配位体特性,可以从易交换的弱结合力变到类似于共价键的强结合力,因此确定金属印迹法归属于非共价型还是共价型印迹法,取决于该络合物的稳定性^[10,11]。目前利用金属配位作用制备 MIPs 的方法主要有两种:一种为直接以金属离子作为模板进行印迹;另一种为利用金属离子参与调控聚合的方法进行印迹

过程。

金属离子印迹法与常规的共价或非共价法相比存在以下几点优势^[12,28]：

(1)金属配位作用在水相和有机相中都是一个快速的动力学过程,而且以配位作用形成的复合体能够依靠中心金属离子的相互作用同时达到热力学和动力学的平衡。

(2)配位键的作用力比氢键强,且在水溶液等极性环境中受影响较小。

(3)底物和金属离子可以定量地发生相互作用,故在聚合时不需要加入过量的结合基团,从而降低了非特异性识别位点的形成。

(4)根据特定的目标基团,可选择适宜的配位金属离子。例如,对于咪唑基团,可选用 Cu^+ 和 Fe^{2+} ;对于磷酸基团,可选用 Zn^{2+} 和 Ni^{2+} 。

(5)在不同的氧化态下过渡金属具有独特的电子特性,以它们组成的配合物也具有多种结合状态和催化反应。

(6)过渡金属离子如 Cu^+ 、 Pt^{2+} 、 Fe^{3+} 等不仅可作为结合的部分,也可作为配合交换(ligand-exchange)的内在催化中心。

以金属离子作为模板的印迹聚合物主要分为以下两种合成方式：

(1)交联线性聚合物,含有能与金属离子相结合的基团。20 世纪 70 年代,日本学者 Nishide 等人首次报道了金属离子印迹的螯合树脂,通过金属离子与聚 4-乙烯吡啶相络合,并与二溴丁烷进行交联聚合得到。

(2)可聚合的配体(功能单体)先与金属离子形成络合物,再与交联剂共聚。目前以各种金属(特别是重金属)离子为模板的印迹都有研究,并在无机物的固相萃取、传感器和膜分离等分析领域得到了应用。

还有一种以金属离子调控的印迹法(metal ion-mediated imprinting),是利用金属配位作用同时联结模板分子和功能单体进行印迹聚合物的制备,该印迹的复合体一般包括:模板分子-金属离子-可聚合的配位体。自 Fujii 等人^[29]第一次报道该法用来印迹氨基酸后,利用含 $\text{Co}(\text{II})$ 、 $\text{Cu}(\text{II})$ 、 $\text{Zn}(\text{II})$ 和 $\text{Ni}(\text{II})$ ^[30-33]等过渡金属的络合物制备各种模板 MIPs 的研究越来越多。目前已有的研究表明,金属配位复合体的引入可以显著增强模板分子与功能单体之间的相互作用,从而提高了有机化合物(特别是多肽类、糖类和血清蛋白等生物分子)MIPs 的印迹效率和识别选择性^[34,35]。此外,用其他金

属离子来代替给定聚合物体系中的金属离子,可以改变 MIP 的亲力和选择性,从而满足应用的需要^[36-38]。

金属配位作用的专一性和它在各种溶剂中的适用性,及其温和的结合和断裂条件,使它成为能识别精细底物(特别是与生物体系有关的底物)的一种很有前景的作用模式。因此,金属离子 MIPs 在药物手性分离^[39]、传感器^[40]和模拟酶催化^[41]等方面的应用都呈现了巨大的发展潜力。

1.5 分子印迹技术(MIT)的应用

正是基于构效预定性(predetermination)、特异识别性(recognition)和广泛适用性(practicability)三大优势,使得分子印迹技术发展十分迅速,使得其在许多领域,诸如色谱分离技术、固相萃取技术、仿生传感器技术、模拟酶催化技术和药物分离分析等诸多领域得到了广泛的研究和应用。目前,全世界至少有包括瑞典、日本、德国、美国、中国、澳大利亚和法国在内的几十个国家、上百家学术机构和企业团体从事分子印迹技术相关领域的研究和开发工作。具有高度选择性的 MIPs 在食品、药物、生化和环境等样品分析方面的应用研究已成为一个蓬勃发展的新课题。

1.5.1 MIT 在色谱分离技术中的应用

MIT 在色谱分离技术中的应用最重要的是将 MIPs 用于色谱固定相。MIPs 可分离的化合物广泛,从小分子碳氢化合物、药物、氨基酸到大分子的糖类、蛋白质都可利用分子印迹技术进行分离。MIPs 色谱固定相既可用于类似物的分离,也可用于对映体的手性拆分。而 MIPs 用于手性药物拆分也是其在色谱分离研究中的热点。

据统计,世界上使用的 1850 种药物中,天然的及半合成的有 523 种,其中非手性只有 6 种,手性药有 517 种。在手性药物中,单一对映体有 509 种,外消旋药物有 8 种。在全合成的 1327 种药物中,非手性药有 799 种,手性药有 528 种。目前市场上销售的 528 种手性合成药物中,只有 61 种以单一对映体形式出售,其余的 467 种以外消旋体形式面市,这在某种程度上给消费