

## 知识介绍

## 分子印迹聚合物的制备及其传感器应用研究

曹丙庆, 潘 勇, 赵建军, 黄启斌\*

(防化研究院, 北京 102205)

**摘要:** 分子印迹技术于近十年内得到了飞速的发展, 已经成为当前研究的热点之一。本文主要介绍了分子印迹聚合物的原理以及一些常用制备方法。分子印迹聚合物的一个重要应用是在化学传感器中作为识别元件, 研制稳定、低成本的分子印迹传感器。分子印迹聚合物在传感器领域的应用是分子印迹技术的一个重要方面, 本文综述了分子印迹聚合物在化学传感器方面的应用研究现状, 并对分子印迹传感器的发展前景进行了评述。

**关键词:** 分子印迹聚合物; 制备; 应用; 传感器

## 引言

1949 年 Dickey<sup>[1]</sup> 首先提出了“分子印迹”这一概念, 但在很长一段时间内没有引起人们的重视, 直到 1973 年, 由 Wulff<sup>[2]</sup> 研究小组首次报道了人工合成的有机分子印迹聚合物之后, 这项技术才逐渐为人们所认识。分子印迹聚合物(MIPs)通过对印迹分子或称为模板分子的“记忆效应”达到分子识别的目的, 具有分子水平上的专一性, 物理化学性能稳定, 实用性高, 因而在色谱固定相、固相萃取、膜分离、免疫分析、抗体模拟、化学传感器、催化剂和合成酶等方面显示出广阔的发展前景<sup>[3~9]</sup>。

分子印迹技术于近十年内得到了飞速的发展, 迄今在印迹机理、制备方法以及在各个领域的应用研究都取得了很大的进展, 尤其在传感器领域中的应用更是令人瞩目。在此期间有关分子印迹技术的文章大量涌现, 其中包括综述、短文及研究论文, 仅最近 3~4 年间在各种刊物上共发表有关分子印迹方面的文章就有 700 余篇。分子印迹传感器主要研究工作主要集中在瑞典、德国、日本和美国以及中国等, 本文就分子印迹聚合物制备方法及其在传感器领域的应用作一介绍, 限于篇幅, 本文主要讨论了有机分子印迹聚合物。

## 1 分子印迹聚合物的制备

## 1.1 MIPs 的制备过程

MIPs 的制备过程包括 3 个步骤: (1) 通过共价键或非共价键使模板或印迹分子(即待测分子)与功能单体形成官能团和空间结构互补的复合物; (2) 加入交联剂, 在印迹分子功能单体复合物周围产生聚合反应, 将官能团和空间结构互补的形式固定在聚合物中; (3) 从聚合物中除去模板, 形成能特异识别、结合模板的空穴, 这个聚合物即 MIPs。

分子印迹聚合物根据模板分子与功能单体在聚合过程中相互间作用力类型的不同, 可分为共价型和非共价型<sup>[10]</sup>。共价型分子印迹技术利用模板分子与功能单体间可逆的共价作用形成复合物, 模板分子

基金项目: 国防基金资助项目;

作者简介: 曹丙庆(1973-), 男, 博士研究生, 从事声表面波(surface acoustic wave, SAW)传感器研究及有机合成研究, E-mail:

caobingqing961@sohu.com.

与功能单体间化学计量关系确定,产生的作用位点比较均匀,但共价键的能量较大,键的形成、断裂需要较高的能量,所以模板分子与其结合和离去不是一个短时间的过程,这对于许多要求快速反应的来说是不利的。受这点限制,共价型的分子印迹使用范围比较窄,一般用于催化方面;非共价方式中,模板分子与功能单体在溶液中主要以氢键、静电作用、疏水作用、 $\pi$ - $\pi$  共轭等弱作用力相互作用。非共价型方法主要适用于结构中具有氢键或碱性功能基团、可溶于有机溶剂的模板分子。例如甲基丙烯酸(MAA),因为它的结构决定了它既可以和胺类物质发生离子作用,又可以与酰胺或羧基发生氢键作用,由于其与印迹分子之间有较多的结合位点,因此由其制成的分子印迹聚合物具有高的选择性和结合能力<sup>[11]</sup>。

两种或三种单体的联用可以得到识别能力更强的分子印迹聚合物<sup>[12]</sup>,同时含有金属离子的功能单体可增强分子印迹聚合物的吸附能力<sup>[13]</sup>,为了减少非特异性吸附,也可用甲基丙烯酸甲酯或甲基丙烯酸丁酯等作为功能单体<sup>[14]</sup>。功能单体与模板分子的比例(M/T)对分子印迹聚合物识别位点形成的数量和优劣的影响很大,M/T 比过低时,由于单体的用量不足造成位点重合,不能形成优化的分子印迹聚合物,且有时聚合物的硬度不够<sup>[15]</sup>;M/T 值过高时,存在大量未聚合、随意分布的单体,产生较多无选择性的位点。M/T 比通常值为 4:1~96:1,在某些情况下,M/T 比可达 500:1,甚至 5000:1,此时制备的分子印迹聚合物与空白分子印迹聚合物相比,仍可有效地结合待测底物<sup>[16,17]</sup>。最优单体的选择对聚合物的识别特性十分关键,通过创建功能单体库,采用计算机扫描方法,考察单体与模板分子间可能的相互作用,可以快速选择合适的合成条件和单体<sup>[18]</sup>;也可合成多个不同条件的分子印迹聚合物,进行再键合试验,考察分子印迹聚合物的识别性能,优化功能单体和制备条件<sup>[19]</sup>。

功能单体的种类非常多,性质也各不相同,科学家近年来不断尝试新的功能单体和交联剂(见图 1、图 2),MIPs 的制备技术越来越多样化,由最初的制备块状聚合物,已发展出制备微球状和膜状聚合物。

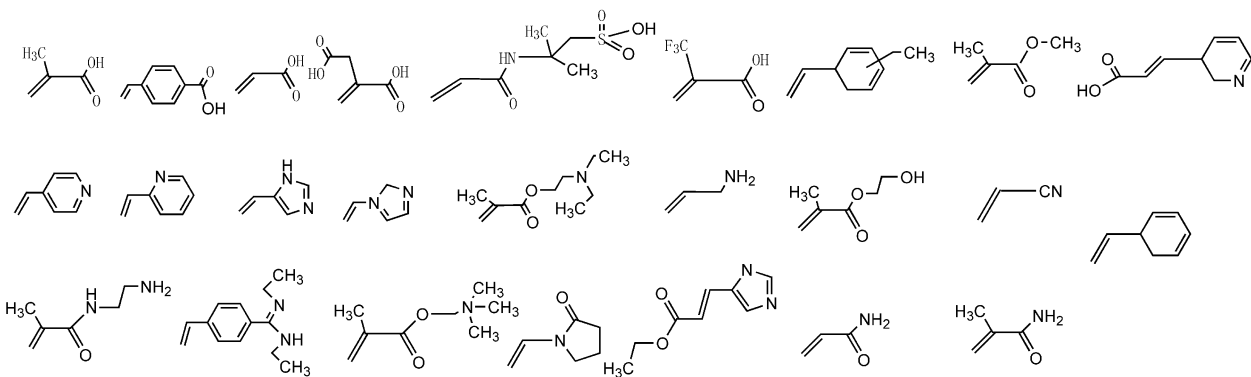


图 1 非共价聚合常用单体

Figure 1 Selection of monomers used in the non-covalent approach

## 1.2 MIPs 常用制备方法

近年来 MIPs 的制备方法有了很大发展, MIPs 已经有无定型粉末、整体柱、球形和膜等多种形态, 采用的聚合方法包括本体聚合、分散聚合、悬浮聚合、表面印迹法等技术。

1.2.1 本体聚合 本体聚合是分子印迹聚合物的早期研究几乎均采用方法,这种方法在 MIPs 化学传感器的研制中已不是首要考虑的方法。本体聚合即将印迹分子、功能单体、交联剂和引发剂按一定比例溶解在惰性溶剂(通常是氯仿或甲苯)中,然后移入一玻璃容器中,采用超声脱气,通氮气除氧,在真空下密封容器,经加热(600℃)或紫外光照射(在室温下波长通常为 366nm)引发聚合(得到块状聚合物),再经粉碎、研磨和筛分,得到适当大小的粒子,洗脱除去印迹分子,经真空干燥后即成。此方法制备的 MIPs 对印迹分子有良好的选择性和识别特性,而且合成操作条件易于控制,实验装置简单。本体聚合缺点为:(1)后处理过程繁杂,研磨过程中会不可避免地产生一些不规则粒子和相当大量的过细粒子,这些过细粒子需经过沉降除去,因而费时费力,使产量大大降低,通常小于 50%;(2)不规则粒子的柱效率较低;(3)大规模生产有困难;(4)由于交联度高,模板的去除很困难,去除率低,这对于以贵重药品为印迹分子的体系来说价格过高;(5)印迹点在合成过程中被包埋在聚合物内部,结合点利用率低,表现为低的吸附量。

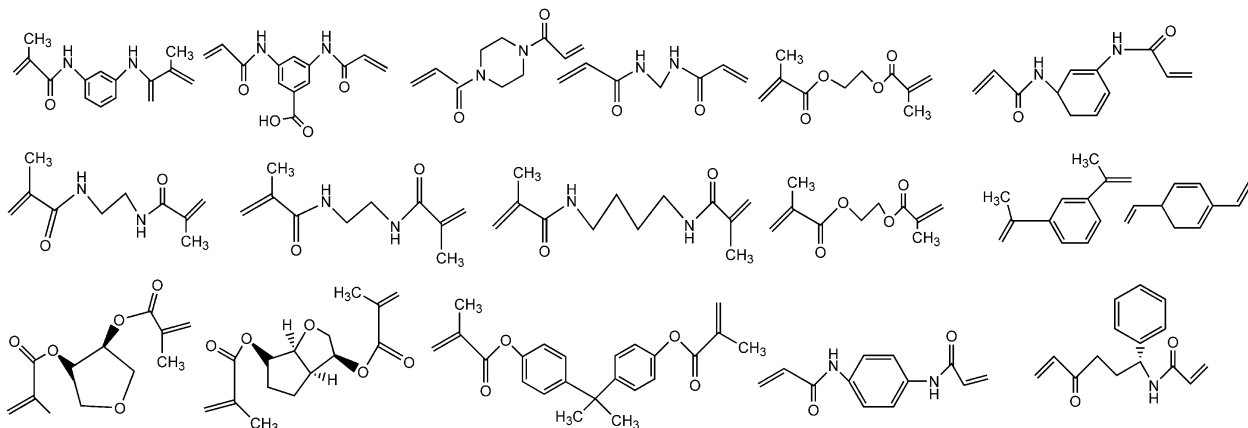


图 2 分子印迹常用交联剂

Figure 2 Selection of cross-linkers used for molecular imprinting

**1.2.2 分散聚合** 分散聚合是一种介于本体聚合和悬浮聚合之间的聚合方法。反应开始前,单体、引发剂、分散剂、交联剂等都溶于分散介质中,体系为均相,分散剂的大分子链舒展在溶剂中,引发剂分解后,产生自由基后引发聚合。当反应进行一定程度后,大分子链生长到一定长度就相互缠接在一起,在搅拌作用下逐渐形成球形的核,随着反应的进行,不断有分子链在已形成的核上生长并缠接,至最后形成完整的微球从聚合相中析出。从体系的相转变上看,开始体系为均相而后聚合物从中沉析出来,成为多相,这与用传统的方法制印迹聚合物时的相转变相似。分散聚合是上世纪 70 年代由英国 ICI 公司研究出来的一种新的聚合方法,最初的目的是为了解决涂料工业中的粒子再分散问题。分散聚合经过几十年的发展和改进,已经渐渐在聚合物微球的合成方面显示出了自己的特点:在制备聚合微球之中,传统的有乳液聚合、悬浮聚合等,但乳液聚合所得微球粒径不到一个微米,而悬浮聚合制得的是  $1\sim 1000\mu\text{m}$  的多分散颗粒,而分散聚合法和上面几种聚合法相比,工艺简单,能合理地解决散热问题,可适用于各种单体,且能制备不同粒径级别的单分散性聚合物微球。

目前,关于分散聚合稳定机理还没有统一的说法。一种是吸附理论,即认为分散剂分子被吸附到粒子表面上,形成表面水化层,使粒子不易聚合而稳定悬浮在介质中;另一种是接枝理论,即认为分散剂分子接枝到粒子中的大分子链上,分散剂的支链伸向水相,靠空间位阻使体系稳定。曹同玉等<sup>[20]</sup>用本体聚合法制备的分子印迹聚合物和分散聚合法制备的分子印迹聚合物,进行稳定性的对比实验,并用漫反射红外进行分析后,认为使聚合物稳定起主导作用的是接枝机理,而吸附机理也有一定的贡献。分散聚合经过几十年的发展,已经较为成熟,国内外许多学者发表了许多研究性的论文,详细讨论了不同体系下用分散聚合法制得的聚合物微球的影响因素如分散剂、单体、溶剂、引发剂、反应温度等<sup>[3]</sup>。

**1.2.3 悬浮聚合法** Mayes 等<sup>[21]</sup>提出了悬浮聚合法,它是目前制备聚合物微球最简便最常用的方法之一。悬浮聚合一般采用与有机溶剂皆不互溶的全氟烃类化合物为分散介质,加入特制的聚合物表面活性剂使印迹混合物形成乳液,聚合后得到粒度范围分布窄,形态规则的 MIPs 颗粒。对于分子印迹聚合物的合成而言,水或高极性的有机溶剂是不适宜的,因为高极性溶剂会极大地降低功能单体与印迹分子间相互作用的数量与强度,从而影响聚合物对印迹分子的识别能力;另一方面酸性单体在水中的溶解度过高,使单体与交联剂间的无规共聚很难进行,并且水溶性印迹分子会在水相中损失。采用全氟烃化合物作为悬浮介质,代替传统的有机溶剂+水悬浮介质,从而根除了非共价印迹中存在的不稳定的预组织合成物。

**1.2.4 表面印迹法** 表面印迹法是指先将模板分子与功能单体在有机溶剂中反应形成加合物,然后将此加合物与表面活化后的硅胶、聚三羟甲基丙烷三丙烯酸酯(TRIM)粒子和玻璃介质以及其它界面反应嫁接,最后得到表面印迹聚合物的分子印迹聚合方法。这样获得的分子印迹聚合物解决了传统方法中对模板分子包埋过深或过紧而无法洗脱下来的问题。Norrlow 和 Dhal 等分别在硅胶和聚三羟甲基丙烷三丙烯酸酯粒子表面嫁接印迹层获得成功,Wulff 等<sup>[22]</sup>也应用表面印迹法制得了分子印迹材料。通过对表面

进行修饰,制备分子印迹聚合物的表面印迹法最大的优点是可以利用表面介质机械稳定性,并可通过对界面本身性能的调节来适应化学传感器领域的需要。

选择表面印迹方法制备 MIPs,可以使底物较易接近活性点,这是表面印迹法优于其它聚合方法的另一个方面。除此之外,这种方法还可以单独改变载体的交联度或对印迹空穴结构进行调整,通过合成可以容易地得到小粒径及窄分布的分子印迹聚合物。

为了适应分析及传感器方面的应用,表面印迹法又发展了薄层和聚合物膜的制备方法。薄层聚合法能将 MIPs 涂敷于传感器换能器表面,对于 MIPs 传感器研究具有特殊的意义。Kobayashi<sup>[23]</sup>采用相转移法制得对茶碱有很高的立体选择性的丙烯腈-丙烯酸共聚 MIP 薄膜;Sheer 等<sup>[24]</sup>在硅烷化的玻璃片上制得能选择性地透过天然分子 9-ethyladenine 的 MIPs 薄膜。

薄层聚合法,主要有电聚合、原位光聚合及夹层技术等三种方法<sup>[25]</sup>。电聚合能在导电物质(如金)表面直接进行,操作简便,但是需要专门的合成配方,使用特殊的功能单体和交联剂。史瑞雪等<sup>[26]</sup>报道了一种用电聚合法制备的分子印迹聚合物膜,并用该膜结合叉指电极构成的传感器,对其模板分子进行了检测得到了良好的响应。光聚合更为可行,即使用常见的乙烯基单体或丙烯酸,也可制得薄而稳定的聚合物薄膜<sup>[27]</sup>。夹层技术(sandwich technique),是将印迹溶液置于换能器表面和另一个玻璃或石英平面之间,而后引发聚合的一种方法<sup>[28]</sup>,最后将已制备好的纳米尺寸或微米尺寸的聚合物微粒通过各种方法固定于换能器表面。

分子印迹复合膜制备方法很多,一般认为有界面缩聚、表面接枝、动态成膜等<sup>[29]</sup>。界面缩聚和表面接枝与基膜表面的官能团有直接关系,是一种化学表面改性的方法。动态成膜实际上是一种涂覆方法,都是将分子印迹聚合物涂覆于基膜表面,一般和基膜表面的反应基团没有直接关系,最多是以非共价键的方式和基膜进行结合,最后基膜和分子印迹聚合物的结合强度可以在实际中加以强化。从制膜方法的难易程度考虑,动态成膜法更容易操作和掌握。

### 1.3 分子印迹聚合物的表征

分子印迹聚合物的表征到目前还没有一个统一的理论描述,主要原因是分子印迹聚合物的应用范围很广泛,在不同的应用领域,可以有不同的表征方法。分子印迹聚合物由于它们难溶于一般溶剂、不易加工,对它们表征相当困难,只能在一定程度上对它们进行化学、形态、识别方式等方面的表征<sup>[30]</sup>。关于形态、识别方式方面的研究本文不再赘述。

化学表征方法有:质谱(MS)、元素微分析(Elemental micro-analysis)固相核磁共振波谱(Solid-state NMR)、傅立叶变换-红外光谱(FT-IR)和紫外光谱(UV)等。在色谱固定相、手性分离和固相萃取应用中,一般用分离系数、分离度  $R_s$ 、保留时间  $t_R$ 、结合常数  $K_a$ 、富集系数等来表征分子印迹聚合物的选择性的好坏。分子印迹传感器转换装置有化学修饰场效应晶体管(Chemically Modified Field Effect Transistor, CMFET)、光学积分仪(Integrated Optical)、质量敏感装置(Mass-sensitive Devices)如石英晶体微量天平(Quartz Crystal Microbalances, QCM)和声表面波换能器(Surface Acoustic Waves, SAW),因而在化学传感器应用中,则需要借用各种电化学参数如电流、电容、电导、电压以及各种光学参数和质量参数如光强度和重量等来表征。在催化应用领域中则以催化效率、反应速度、结合量等参数来描述分子印迹聚合物的催化活性。

## 2 分子印迹聚合物在化学传感器领域的应用

分子印迹聚合物在传感器领域的应用是分子印迹技术的一个重要方面,与常规和传统的传感器介质相比,基于分子识别的分子印迹聚合物的突出特点是对被分离物或分析物具有高度的选择性和专一性,因而在传感器领域得到了深入的研究。自 1987 年 Tabushi 首次用分子印迹聚合物作为敏感材料,对维生素进行检测以来,分子印迹聚合物传感器引起了人们广泛的兴趣<sup>[31]</sup>。分子印迹聚合物敏感材料与近年来研究较热的生物敏感材料相比,具有耐高温、高压、酸、碱和有机溶剂,不易被生物降解破坏,可多次重复使用,易于保存等优点,而且较生物材料易得,可用标准化学方法合成出来。因此,分子印迹聚合物有希望成为取代生物敏感材料的理想替代品。

## 2.1 MIPs 电化学传感器

将 MIPs 引入电化学检测系统中,当 MIPs 与溶液中的待测分子结合后,电极的电信号会发生改变,从而实现对待测物的检测。按照转换器的类型来分,MIPs 电化学传感器主要有电导型、电容或阻抗型、电位型、化学敏感或离子敏感场效应转换器型、安培型和伏安型等。

汪尔康研究小组研制了 MIPs 基葡萄糖传感器<sup>[32]</sup>。在 20mmol/L 葡萄糖溶液中,邻苯二胺直接在金电极表面发生电聚合,为了提高印迹聚合膜的绝缘性能,聚合后将电极浸入 10mmol/L 十二烷基硫酸钠溶液中反应过夜,以填补聚合膜中的空穴,再用蒸馏水除去模板分子,最终该印迹电极可用于葡萄糖的测定。研究表明,该传感器对葡萄糖具有选择性,抗坏血酸和果糖对其干扰很小。Panasyuk 等<sup>[33]</sup>也利用电聚合法在金电极表面合成了 MIPs 膜用于传感器研究。聚合前金电极用巯基苯酚乙醇溶液处理,在电极表面自组装形成巯基苯酚单分子层,然后通过循环伏安法在修饰电极表面合成以苯丙氨酸为模板,苯酚为聚合剂的厚约 16nm 的 MIPs 膜,此电极与 SCE 组成测定苯丙氨酸的电容性传感器,响应时间约为 15min,对苯丙氨酸有明显响应,对色氨酸、苯酚和 4-羟基苯基甘氨酸只有微弱响应。

当带负电的 MIPs 与带正电的分析物键合时,可直接产生信号,据此 Kriz 等<sup>[34]</sup>用 MIPs(带负电)来检测溶液中的模板分子,并以另一种不带电的 MIPs 作参照,从而得到了电导型传感器。结果表明前者的电导率较后者高得多,并且 MIPs 传感器与参照传感器之间的差异与分析物浓度有关。Sergeyeva 等<sup>[35]</sup>以阿特拉津为模板,甲基丙烯酸为功能单体,采用紫外光聚合法,在两块固定距离为 60~120 $\mu\text{m}$  的石英玻板之间制备 MIPs 膜,将此膜置于电化学检测池的两支铂电极之间,组成电导传感器。溶液中的待测分子被 MIPs 膜吸附后,电导率发生改变,通过观察电信号的变化测定阿特拉津的浓度。该传感器的检出限低至 5nmol/L,与阿特拉津结构相似的特拉津、西玛津和扑草净在 1~100nmol/L 对测定的干扰可以忽略,传感器的响应时间与膜的厚度有关。较薄(60 $\mu\text{m}$ )为 6min;较厚(120 $\mu\text{m}$ )为 15min。传感器保存 6 个月后,仍显示相同的识别特性。

Piletsky 等利用长链硫醇和胆固醇间的疏水作用制备了胆固醇的二维印迹膜<sup>[36]</sup>,由于胆固醇没有电活性,因此试验中采用铁氰化钾分子作为探针进行间接测定。当二维识别孔穴捕获胆固醇分子后,铁氰化钾的传质过程受到阻碍,其氧化还原电流降低,电流的降低值与胆固醇的浓度在一定范围内呈线性关系,结果表明该印迹电极可用于定量检测胆固醇。

Krisch 等<sup>[37]</sup>以 1-羟基萘(1-OHP)为模板,苯乙烯为功能单体,采用热聚合法制备直径小于 53 $\mu\text{m}$  的 MIPs 颗粒,将颗粒与碳素墨水 D14 混匀后铺展在丝印碳电极(SPCE)上,制成 MIPs-SPCE 作为工作电极,Ag/AgCl 为参考电极的电位型传感器。测定时先将 MIPs-SPCE 浸入含 1-OHP 的溶液中,使 MIPs 与 1-OHP 充分结合,然后再插入电解质溶液中,而后扫描电场,1-OHP 在一定的电位下会从电极上氧化溶出,通过观察氧化溶出峰的变化,对 1-OHP 进行测定,测定范围为 0.1~1mol/L,对 1-OHP 有良好的选择性,在相同浓度时,对 1-OHP 的吸附分别是 1-萘酚和苯酚的 5 倍和 20 倍。此前研究的类似传感器在测定时需加入与待测物无关,但能与待测物竞争结合的电活性物质<sup>[38]</sup>。因此,Krisch 的方法是一个进步,但其校准曲线的斜率是 3.11 $\mu\text{A}/\text{mol}$ ,灵敏度尚有待提高。

Delaney 等<sup>[39]</sup>采用接枝聚合技术,在巯基十六烷修饰的金电极表面直接合成 MIPs 膜。金电极先用巯基十六烷氯仿溶液处理,在金表面自组装形成疏水性单分子层,然后浸入苯酚-丙酮溶液中,取出晾干后插入含模板和功能单体等的混合液中,在紫外光照射下聚合,形成厚约 10nm 的 MIPs 膜。将此电极与饱和甘汞电极(SCE)组成电容性传感器,测定水溶液中敌草净,响应时间约为 5min,电容每变化一个单位对应待测物的浓度变化是 4.3nmol/L,敌草净的结构类似物扑灭通和阿特拉津对测定没有干扰,但赛克嗪对测定有明显干扰,尚需进一步研究以提高此传感器的灵敏度和特异性。

电化学检测方法灵敏度高、仪器成熟、应用广泛,MIT 与之结合,提高了方法的检测特异性。进一步完善电极 MIPs 敏感层的制备技术,MIPs 电化学传感器有望成为一种可以普遍推广的检测手段。

## 2.2 MIPs 光化学传感器

MIPs 光化学传感器主要是 MIPs 荧光化学传感器和 MIPs 化学发光传感器。MIPs 荧光膜当与待测物

键合时 MIPs 膜的荧光信号会发生改变,运用这一原理来设计传感器,是十分吸引人的。Turkewisch<sup>[40]</sup>报道了荧光功能单体反-[4-对-(*N,N*-二甲氨基)苯乙烯基]-*N*-乙烯苄基吡啶盐酸盐用于制备印迹膜,来测定环状单磷酸腺苷的研究,当与印迹位点键合时,待测物与膜上的荧光官能团发生反应,并使膜的荧光淬灭,从而定量检测环状单磷酸腺苷。Dickea 等将 MIPs 用于荧光化学传感器检测水中多环芳烃的含量<sup>[41]</sup>,Kriz 等也将 MIPs 用于荧光传感器检测丹酰标记的 L 型氨基酸<sup>[42]</sup>。MIPs 荧光传感器的主要缺点是背景干扰大,因为被印迹的荧光分子不能完全从膜中洗脱出来,而留在膜中,从而降低了灵敏度。

化学发光法(CL)利用反应物在氧化还原或发光反应过程中发射出一定波长的光,通过测定发射光的特性,对被测物质进行检测。CL 灵敏度高且设备简单,在很多领域得到应用,但因为选择性的原因,一般用在色谱柱后检测中。将 MIPs 与 CL 结合,提高 CL 的选择性,可望开发出能用于直接检测的 MIPs-CL 传感器。镧系元素铕(Eu)是一种发光元素,Eu<sup>3+</sup>与待测物结合后在光谱上发生改变,以此原理制作 Eu<sup>3+</sup>光谱探针。由于 Eu<sup>3+</sup>的激发光和发射光谱较窄,其本身就具有较高的灵敏度和一定范围的选择性,与 MIPs 结合进一步提高其灵敏度和选择性。

MIPs-Eu<sup>3+</sup>传感器的制作分两步:(1)将模板、Eu(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>和络合分子按一定比例溶于甲醇水混合液中,得到结晶体;(2)将晶体溶于含功能单体的混合液中,热聚合至溶液呈粘稠状,然后浸涂在光纤上,用紫外光照固化,制成 MIPs-Eu<sup>3+</sup>传感器。用 MIPs-Eu<sup>3+</sup>传感器检测有机磷农药草甘膦、氯吡硫磷、二嗪磷<sup>[43]</sup>和神经毒剂梭曼的水解产物频哪基醇甲基磷酸酯<sup>[44]</sup>,检出限均低于 9μg/L,响应时间均在 15min 内。Lin 等<sup>[45]</sup>利用金属离子络合物的催化特性设计检测邻菲咯林的 MIPs-CL 传感器。将邻菲咯林、乙酸铜和 4-乙烯吡啶溶于甲醇中,加入交联剂和引发剂,热聚合得到蓝色聚合物颗粒,将此颗粒装入石英流通池中,结合流动注射技术,构成 MIPs-CL 流通传感器。传感器中的 Cu<sup>2+</sup>邻菲咯林络合物对 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的水解具有很强的催化作用,水解过程中与 Cu<sup>2+</sup>络合的邻菲咯林被氧化,产生激发态分子,发射出最大波长在 445~450nm 的光波,通过光电倍增管测定光的强度,从而计算出邻菲咯林的浓度。

光化学传感器的信号通过光纤传输,损耗较小,容易实现远距离检测,因此, MIPs 光学传感器具有一些不同于其它传感器的优势。

### 2.3 MIPs 质量敏感型传感器

质量的增加使石英晶体微天平(QCM)的谐振频率降低,通过监测频率的变化测定 QCM 表面吸附质量。QCM 作为转换器广泛应用于传感器技术中,将 MIPs 与 QCM 结合,可构成能够检测特定分子的 MIPs 质量敏感型传感器。其它基于分子印迹膜的质量敏感型传感器还有 MIPs 椭圆偏光传感器(ellipsometry)<sup>[46]</sup>、MIPs 表面声波传感器(surface acoustic wave)<sup>[47]</sup>、MIPs 红外消失波传感器(infrared evanescent wave)<sup>[48]</sup>、MIPs 体声波传感器(bulk acoustic wave)<sup>[49]</sup>等。

Feng 等以二氧化钛为印迹基质,研制 MIPs 修饰压电传感器,用于谷氨酸的测定,检测范围为 10~200μmol/L<sup>[50]</sup>。Kobayashi 等<sup>[51]</sup>以咖啡因为模板,聚丙烯腈为聚合剂,采用相转化沉淀法制备厚约 0.1mm 的 MIPs 膜,将膜贴在石英晶体的金电极上,组成测定咖啡因的 MIPs-QCM 传感器。将传感器浸入含咖啡因的样品液中, MIPs 吸附咖啡因后, QCM 的谐振频率下降,约 30min 达到稳定,频率每下降 1Hz,对应于电极上质量增加 0.061ng。Tan 等<sup>[52]</sup>以氨基比林(AP)为模板,通过热聚合制备直径约 1μm 的 MIPs 颗粒,将颗粒悬浮于含聚氯乙烯粉末的四氢呋喃溶液中,铺展于 QCM 银电极表面,四氢呋喃挥发后在银表面形成 MIPs 膜。用此传感器测定 AP 标准溶液,约 40min 达到稳定响应,检出限为 25nmol/L。AP 的结构类似物 4-乙酰氨基比林和烟碱对测定没有干扰。

Cao 等<sup>[53]</sup>在修饰乙烯基单分子层的 QCM 金电极表面采用紫外光聚合法合成 MIPs 膜,制作对 *L*-丹酰苯丙氨酸对映体敏感的对映体选择性 MIPs-QCM 传感器,检出限为 5~500mg/L 10min 内频率响应达到稳定。左言军等<sup>[54]</sup>以沙林为模板,聚邻苯二胺(PPD)为聚合剂,用电聚合法在 QCM 金电极表面合成厚约 16nm 的印迹膜(iPPD),用于检测沙林毒气,检出限为 0.001μL/L;线性范围为 0.7~50μL/L;响应时间为 7.5min,这是目前同类传感器中灵敏度较高的新型传感器。

Dickert 等<sup>[55]</sup>以酵母细胞、病毒为模板,预先在 QCM 电极上覆盖一层功能单体和交联剂混合液,待溶

剂挥发后,采用印章技术将模板压在聚合物涂层上,紫外光照射固化,用热水洗去模板,印制作的 MIPs 传感器,对酵母细胞和病毒有较好的选择性。

有机分子在中红外(MIR)光谱区有特征性光谱,Jakusch 等<sup>[56]</sup>利用这一特性,将 MIPs、MIR 与渐消失波传感技术结合研制检测除草剂 2,4-滴的 MIPs-MIR 传感器,检出限达到微摩尔级,2,4-滴的结构类似物苯氧基乙酸对测定无明显干扰。

1998 年,Dickert 等<sup>[57]</sup>发表了一篇关于分子印迹聚合物 SAW 传感器用于邻-二甲苯(O-xylene)检测的文章,其分子印迹聚合物 SAW 传感器检测下限可达 1ppm(邻-二甲苯的毒性检测下限为 100ppm),比 10MHz 的 QCM 灵敏度提高了近 1000 倍,显示出极好的检测效果,而提高换能器的振荡频率还可进一步提高检测的灵敏度。

Fischerauer 等<sup>[58]</sup>以环糊精为模板分子,在自然环境条件下检测了苯、二甲苯,并对不同频率的 SAW 传感器进行了比较:以 433MHz 和 1GHz 的 SAW 传感器在相同条件下分别对目标化合物进行检测,发现尽管考虑到了振荡频率增加后,基线噪音也会随之变大,但 1GHz 的分子印迹 SAW 传感器仍能在小于 1ppm 的浓度下有效地检测到被测化学气体。

伍志仲等<sup>[59]</sup>以巯基修饰  $\beta$ -环糊精为敏感膜材料,用自组装方式制得对特定有机磷毒剂有特异选择性的分子印迹膜,研制出能对 GB 进行选择性的 SAW-MIP-GB 传感器,并对其多种性能进行了研究。实验结果表明:此传感器集 SAW 传感器的高灵敏度、自组装膜的稳定性和分子印迹的专一性于一体,对 GB 的检测下限可达  $0.4\text{mg/m}^3$ ,检测的线性范围为  $0.4\sim 13\text{mg/m}^3$ ,线性回归方程为  $y=0.2213x+0.8531$ ,相关系数  $R=0.9967$  ( $P<0.0001$ );最初响应时间小于 15s,在工作温度  $13.5^\circ\text{C}\sim 50^\circ\text{C}$  环境条件下对性能不造成影响;抗干扰性好,除有机胺类和高浓度有机酸类化合物外,一般有机溶剂蒸气对传感器不会产生干扰。

声表面波传感器是一门新兴的研究领域,它适用对象宽,可用于液体、气体以及液、固界面等检测,灵敏度高,可检测低至 pg~ng 级质量或 pmol/L~nmol/L 级浓度,除具有质量效应外,还具有更多的如粘度、电导率、流变特性等非质量效应<sup>[60]</sup>。声表面波传感器与 MIPs 结合的 SAW-MIP-GB 传感器将对各个领域产生的影响是难以估量的。

### 3 结论与展望

随着分子印迹技术研究的不断深入和应用领域的不断扩展,人们越来越清楚地看到分子印迹技术具有广阔的应用前景和深刻的理论意义。由于分子印迹聚合物的设计合成涉及模板分子性质、尺寸以及功能单体、交联剂、溶剂、引发剂、引发方式、聚合时间等诸多因素,分子印迹聚合物合成是一项复杂的研究工作,对其制备方法进行优化也是非常困难的。迄今为止,分子印迹聚合物的制备大多集中在小分子化合物上,对于生物大分子的研究进行的较少。生物大分子不仅结构比较庞大,而且其本身的物理化学性质也有其独特之处,这对传统的聚合方法等都提出了挑战,比较看来表面印迹方法似乎更适合于生物大分子。

在所报道的分子印迹传感器中,用于气相中识别的研究也很少,这可能是由于气体分子本身体积太小,常温时呈气体,操作中无法控制等原因所致。印迹聚合物在水相中的制备和识别是历来存在的问题,这也是分子印迹传感器与其它传感器相比存在的不足之处。许多研究人员都在致力于解决在水相中识别底物这一问题,期望在不远的将来,不仅能在水相中识别,而且可以在水相中制备高灵敏度和选择性的分子印迹聚合物。

分子印迹技术理论是 MIPs 传感器的研究基础,MIPs 传感器研究一方面应分子印迹技术理论研究的最新成果,另一方面应在制作方法上改进创新,如电聚合法就特别适合传感器的制作要求。因此,探索在转换器表面直接合成 MIPs 敏感层的稳定有效的技术,仍然是 MIPs 传感器研究的重点之一。随着研究的深入和生产实践的需要,分子印迹气体传感器,特别是 MIPs-声表面波气体传感器将会成为分子印迹技术研究的重要方向。

## 参考文献:

- [1] Dickey F H. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1949, 35, 227~234.
- [2] Wuff G, Sarchan A. *Tetrahedron Lett*, 1973, 4329~4331.
- [3] 杨座国, 许振良, 郝乃慈. *化工进展*, 2006, 25, 131~135.
- [4] Sellergren B J. *Chromatogr A*, 2001, 90, 6227~6252.
- [5] Yoshikawa Y M, Kyoichi. *Desalination*, 2002, 149, 287~292.
- [6] Brüggemann O. *Anal Chim Acta*, 2001, 435, 197~207.
- [7] Oliver H, Roland B, Claudia H, et al. *Sensors and Actuators B*, 2003, 91, 316~319.
- [8] Piletsky S A, Alcock S, Turner A P F. *Trends Biotechnol*, 2001, 19, (1)9~12.
- [9] Tatiana A S, Matuschewski H, Sergiy A, et al. *J Chromatogr A*, 2001, 90, 789~99.
- [10] Mayes A G, Whitcombe M J. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 57(2005), 1742~1778.
- [11] Ramström O, Andersson L I, Mosbach K. *J Org Chem*, 58(1993), 7562~7564.
- [12] Katagi M, Tatsuno M, Nishikawa M, et al. *J Chromatogr A*, 1999, 833, 169~179.
- [13] Kataoka M, Tsunoda N, Ohta H, et al. *J Chromatogr A*, 1998, 824, 211~221.
- [14] Kingiery A F, Allen E. *Anal Chem*, 1994, 66, 135~159.
- [15] Nassar A F, Lucas S V, Hoffland L D. *Anal Chem*, 1999, 71, 1285~1292.
- [16] Martin P, Wilson I D, Jones G R. *J Chromatogr A*, 2000, 889, 143~147.
- [17] Ferrer I, Lanza F, Tolokan A, et al. *Anal Chem*, 2000, 72, 3934~3941.
- [18] Andersson L I. *Analyst*, 2000, 125, 1515~1517.
- [19] Koeber R, Fleischer G, Lanza F, et al. *Anal Chem*, 2001, 73, 2437~2444.
- [20] 曹同玉, 戴兵, 戴俊艳, 等. *高分子材料科学与工程*, 1998, 14(1), 31~34.
- [21] Mayes A G, Mosbach K. *Anal Chem*, 1996, 68, 3769~3774.
- [22] Wulff G, Oberkobusch D, Minarik M. *React Polym*, 1985, 3, 261~275.
- [23] Kobayashi T, Wang H Y, Fujii N. *Chem Lett*, 1995, 927~928.
- [24] Krotz J M, Shea K J. *J Am Chem Soc*, 1996, 118, 8154~8155.
- [25] 姜忠义, 喻应霞, 吴洪. *膜科学与技术*, 2006, 1, 78~84.
- [26] 史瑞雪, 郭成海, 张东江, 等. *高分子材料科学与工程*, 2003, 19(6), 213~215.
- [27] 刘勤, 周永新, 孟子晖, 等. *分析化学*, 2001, 29, 387~390.
- [28] Blanco M C, Lobo M J, Miranda-Ordieres A J, et al. *Biosens Bioelectron*, 2003, 18, 353~362.
- [29] Haupt K, Noworyta K, Kutner W. *Anal Common*, 1999, 12, 391~393.
- [30] Sellergren B. *Molecularly Imprinted Polymers; Man-Made Mimics of Antibodies and Their Applications in Analytical Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, 2001.
- [31] Tabushi I, Kurihara K, Naka K, et al. *Tetrahedron Lett*, 1987, 28(37), 1299~4302.
- [32] Cheng Z L, Wang E K, Yang X R. *Biosens Bioelectronics*, 2001, 16, 179~185.
- [33] Panasyuk T L, Mirsky V M, Piletsky S A, Wolfbeis O. *Anal Chem*, 1999, 71, 4609~4613.
- [34] Kriz D, Kempe M, Mosbach K. *Sensors Actuators B*, 1996, 33, 178~181.
- [35] Sergeyeva T A, Piletsky S A, Brovko A A, Slinchenko E A. *Anal Chim Acta*, 1999, 392, 105~111.
- [36] Plesky S A, Pletshaya E V, Sergeyeva T A, et al. *Sensors Actuators B*, 1999, 60, 216~220.
- [37] Krisch N, Hart J P, Bird D J, Luxton R W. *Analyst*, 2001, 126, 1936~1941.
- [38] Kroger S, Turner A P F, Mosbach K, Haupt K. *Anal Chem*, 1999, 71, 698~702.
- [39] Delsney T P, Mirsky V M, Ulbricht M, Wolfbeis O S. *Anal Chim Acta*, 2001, 435, 157~162.
- [40] Turkewisch P, Wandelt B, Darling G D, et al. *Anal Chem*, 1998, 70, 2025~2030.
- [41] Dickert F L, Tortschanoff M. *Anal Chem*, 1999, 71(20), 4599~4563.
- [42] Kriz D, Ramstr M O, Svensson A, et al. *Anal Chem*, 1995, 67(3), 2142~2144.
- [43] Jenkins A L, Yin R, Jensen J L. *Analyst*, 2001, 126, 798~802.
- [44] Jenkins A L, Uy O M, Murray Q M. *Anal Chem*, 1999, 71, 373~378.
- [45] Lin J M, Yamada M. *Analyst*, 2001, 126, 810~815.
- [46] Percec V, Schesser C H. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39, 5437~5438.
- [47] Franz L, Dickert, Forth P, et al. *J Anal Chem*, 1998, 360, 759~762.
- [48] Jakusch M, Janotta M, Mizaikoff B, et al. *Anal Chem*, 1999, 71, 786~791.

- [49] Liang C D, Peng H, Zhou A H. *Anal Chim Acta*, 2000, 415, 135~141.
- [50] Feng L, Liu Y J, Hu J M. *Langmuir*, 2004, 20, 1786~1790.
- [51] Kobayashi T, Murawaki Y, Reddy P S, et al. *Anal Chim Acta*, 2001, 435, 141~149.
- [52] Tan Y G, Nie H, Yao S Z. *Analyst*, 2001, 126, 664~668.
- [53] Cao L, Zhou X C, Li S F Y. *Analst*, 2001, 126, 184~188.
- [54] 左言军, 余建华, 黄启斌. *分析化学*, 2003, 31(7), 769~773.
- [55] Dickeert F L, Hayden O, Lieberzeit P, Hadersoeck C. *Synthetic Metals*, 2003, 138, 65~69.
- [56] Jakusch M, Janotta M, Mizaikoff B. *Anal Chem*, 1999, 71, 4786~4791.
- [57] Dickert F L, Forth P, et al. *J Anal Chem*, 1998, 360, 759~762.
- [58] Fischerauer G. *IEEE Ultrasonics Symposium*, 1996, 120~123.
- [59] 伍志仲, 梁坚, 丁学全, 等. *防化研究*, 2006, 1, 30~32.
- [60] Delsney T P, Mirsky V M, Ulbricht M, Wolfbeis O S. *Anal Chim Acta*, 2001, 435, 157~162.

## Progress of the Applied Study on Imprinting Sensors and Preparation of Molecularly Imprinted Polymers

CAO Bing-qing, PAN Yong, ZHAO Jian-jun, HUANG Qi-bin

(*Research Institute of Chemical Defence, Beijing 102205, China*)

**Abstract**: Molecularly imprinted polymers have become one of the most attractive research fields. This review is a summary of the principal design considerations pertaining to good practice in the polymerisation aspects of molecular imprinting, and it aims at researchers to familiarize the preparation methods of molecular imprinting. The imprinted polymers are analyzed and summarized followed by the applications of imprinted polymers in the areas of sensors. Finally, the further research directions of imprinted membranes are briefly discussed.

**Key words**: Molecularly imprinted polymers; Preparation; Application; Sensor