

分子印迹聚合物微球的制备研究进展

王宗来,袁东*

(四川理工学院材料与化学工程学院,四川自贡643000)

摘要:对沉淀聚合法、种子溶胀法、悬浮聚合法、乳液聚合法和表面印迹法等制备分子印迹聚合物微球的方法进行了综述,并对分子印迹聚合物的发展方向进行了展望。

关键词:分子印迹技术;分子印迹聚合物微球;制备

中图分类号:X703

文献标志码:A

文章编号:0253-4320(2016)10-0021-04

DOI:10.16606/j.cnki.issn 0253-4320.2016.10.006

Research progress in preparation of molecularly imprinted polymers microspheres

WANG Zong-lai, YUAN Dong*

(School of Materials Science and Engineering, Sichuan University of Science & Engineering, Zigong 643000, China)

Abstract: The preparation methods of molecularly imprinted polymer microspheres, including precipitation polymerization, seed swelling polymerization, suspension polymerization, emulsion polymerization and surface imprinting, are introduced. The development directions of molecularly imprinted polymer in the future are also prospected.

Key words: molecularly imprinted technique; molecularly imprinted polymer microspheres; preparation

分子印迹技术(molecularly imprinted technique, MIT)是一种以目标分子为模板,合成具有特殊分子识别功能的分子印迹聚合物(molecularly imprinted polymers, MIPs)的技术。其原理是模拟自然界所存在的分子识别作用,如酶与底物、抗体与抗原等,被形象地比喻为一种微型的“锁-钥”关系^[1]。因其具有高选择性和高强度(耐热、耐有机溶剂、耐酸碱)的优点,近年来得到了快速的发展,目前已广泛应用于固相萃取、色谱分离、模拟酶催化、化学仿生传感器、食品安全与环境监测等领域^[2-6]。通常采用本体聚合法制备MIPs,该方法制得的MIPs呈块状,需要经过粉碎和过筛才能使用。存在后续处理费时、烦琐,研磨过筛过程中出现产品损失,产品形状不规则、分散性较差、色谱效率低等问题。因此,目前常采用沉淀聚合、种子溶胀、悬浮聚合、乳液聚合、表面印迹等方法制备MIPs,得到的MIPs为单分散性很好的微球状聚合物,相比之下具有后续处理简单、产品形状规则、色谱率高等优点。本文中就目前常用的一些分子印迹聚合物微球的制备方法及其研究进展进行了综述。

1 沉淀聚合法

沉淀聚合法是目前制备分子印迹聚合物微球应用最为广泛的方法之一,该方法具有步骤简单,微球形状及粒径易控,不需要使用对MIPs终产品产生污染的稳定剂和表面活性剂等优点^[7]。Funaya等^[8]分别以苦参碱(MT)和氧化苦参碱(OMT)为模板分子,通过沉淀聚合法制备了MIPs_{MT}和MIPs_{OMT},所得的微球粒径分布在3.3~3.9 μm。通过选择性吸附实验和斯卡查德作图分析证明,MIPs_{MT}和MIPs_{OMT}都形成了结合位点;另外,模板分子的形状和致孔剂用量对MIPs的记忆和识别作用有影响。Miura等^[9]则以绿原酸(CGA)为模板分子,甲基丙烯酸为功能单体,二乙烯基苯为交联剂,甲醇或二甲亚砜为致孔剂,通过改性的沉淀聚合法制备了MIPs_{CGA},所得到的微球单分散性好,粒径分布窄。MIPs_{CGA}的分子识别性能,利用以水和乙腈为混合流动相的亲水性色谱进行了评价,结果表明,乙腈用量的增加,会提高MIPs对CGA的选择性识别能力。Beltrana等^[10]通过沉淀聚合法,探讨了不同交联剂,即二乙烯基苯

收稿日期:2016-02-23

基金项目:绿色催化四川省高校重点实验室开放基金项目(LYJ1405);四川理工学院校级培育项目(2012PY02);四川理工学院研究生创新基金项目(Y2015008)

作者简介:王宗来(1991-),男,硕士生;袁东(1968-),女,博士,教授,主要从事环境功能材料与应用研究,通讯联系人,0813-5505679, yuandong68@126.com。

(DVB-80)、二乙烯基苯与二甲基丙烯酸乙二醇酯的混合物(DVB-80 和 EGDMA)对 MIPs 粒径及比表面积的影响,实验表明,以单独的 DVB-80 作为交联剂得到的 MIPs 粒径分布窄(9.5 ± 0.5) μm ,比表面积大,能达到 $758 \text{ m}^2/\text{g}$ 。而以 DVB-80 和 EGDMA 的混合物为交联剂,得到的 MIPs 粒径分布相对较宽(6.4 ± 1.8) μm ,比表面积较小,为 $23 \text{ m}^2/\text{g}$ 。

2 乳液聚合法

乳液聚合法是一种合成 MIPs 十分有利的方法,所得到的聚合物颗粒粒径分布较宽,在 $50 \sim 1\ 000 \text{ nm}$,形成的印迹微球表面的结合位点分布均匀,重复使用率高^[11]。在合成溶菌酶 MIPs 时,为了得到粒径分布较窄的 MIPs 颗粒,Sener 等^[12]通过阶梯步骤添加十二烷基硫酸钠(SDS)作为表面活性剂和稳定剂,以及其他的附属添加剂、交联剂和功能单体形成有机相,再将模板分子加入所得的乳液当中进行反应,这样得到的 MIPs 具有较窄的粒径分布,很高的敏感性和选择性,只是该方法步骤烦琐,在商业上的应用受到了限制。Capote 等^[13]则在实验中使用 *N*-十一碳烯酰基甘氨酸乙酯钠(SUG)作为表面活性剂,使得合成步骤得到简化。

Chen 等^[14]为了检测牛奶当中的氟洛芬,采用乳液聚合法制备了 MIPs 微球。在制备过程中采用微波加热,缩短了反应时间,得到的 MIPs 微球单分散性好,球形度高,在通过固相萃取法进行牛奶中氟洛芬的吸附试验中,MIPs 微球对氟洛芬具有很好的选择吸附性,其检测限达到了 4.1 ng/mL 。

3 种子溶胀法

种子溶胀法是先制备单分散性好的种球颗粒,然后再加入模板分子、致孔剂、交联剂、分散剂、稳定剂等实验药品,进行一定温度和搅拌速度下的聚合,反应结束后再将模板分子洗脱,从而得到 MIPs 微球^[15]。种子溶胀法按照溶胀的步骤可以分为单步溶胀法、两步溶胀法和多步溶胀法。通过种子溶胀法制得的 MIPs 微球单分散性好,印迹效果明显。Li 等^[16]以单步溶胀法制得了吸附能力很好的盐酸莱克多巴胺 MIPs,在进行吸附实验时,以浓度为 1 mmol/L 盐酸莱克多巴胺为吸附液,吸附量能达到 0.063 mmol/g 。李璐等^[17]采用两步溶胀法制备多孔聚合物微球,并进行了溶胀动力学研究,对微球的溶胀形貌和孔结构进行了表征。而 Hiratsuka 等^[18]

则以多步溶胀法将带有双酚 A 分子,经磁性改性后的均匀微粒为模板分子,合成了磁性双酚 A MIPs 微球,并进行选择识别性实验,取得了较为理想的实验效果。另外,左华敏等^[19]在进行氯霉素 MIPs 微球的制备时,还进行了单步溶胀法和两步溶胀法的对比,发现两步溶胀法制备的氯霉素 MIPs 微球的分散性、选择性识别性能最佳。

4 表面印迹法

表面印迹法是以二氧化硅、二氧化钛、氧化铝、碳纳米管、硅胶、磁性四氧化三铁^[20]等无机物为基质,在其表面枝接或包覆印迹聚合层,然后将模板分子洗脱,得到 MIPs 微球的技术。Zhang 等^[21]则首次将磁性 Fe_3O_4 微球枝接在多壁碳纳米管上,并在其表面印迹了牛血红蛋白,如图 1 所示,直径为 $50 \sim 60 \text{ nm}$ 的牛血红蛋白 MIPs/ Fe_3O_4 纳米颗粒很好地枝接到了碳纳米管上(a),微球表面也呈现出明显的印迹孔穴(b),负载的印迹层厚度在 $25 \sim 30 \text{ nm}$,这种磁性材料在外加磁场中很容易分散和回收。另外,作者在进行牛血红蛋白的吸附试验时,得到如下结果:①该材料对牛血红蛋白的最大吸附量为 52.8 mg/g ;②达到吸附平衡的时间为 40 min 。

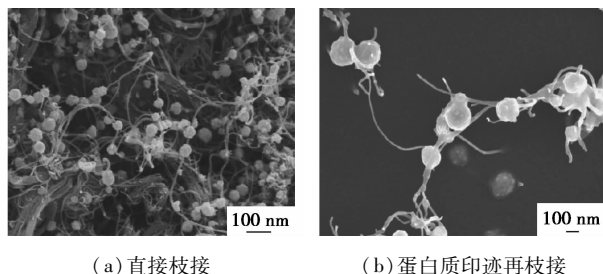


图 1 Fe_3O_4 纳米颗粒枝接在多壁碳纳米管上的扫描电镜图

表面印迹 MIPs 很多都是在二氧化硅表面进行印迹的,其研究非常广泛。Zhao 等^[22]就将糖精钠印迹到二氧化硅表面,用于水相当中的糖精钠的吸附与检测,其最高吸附能力达到了 8.965 mg/g ,在进行其他类似结构的物质的选择吸附实验时,对其他物质的吸附能力明显不如糖精钠。Wang 等^[23]则将雌二醇印迹在乙氧基二氧化硅微球上,所用的表面印迹法简单、实用,而且很容易就将模板分子印记到了乙氧基二氧化硅微球的表面上;此外,得到的印迹微球的纳米单分散性好,微球粒径均一,球壳厚度在 40 nm 左右。在进行牛奶样品中雌二醇的富集吸收时,首次使用和回收利用的吸收率分别达到了

97.0%和94.8%。

5 悬浮聚合法

悬浮聚合属于两相互不相容的异构型聚合,一相属于连续相,另一相则属于分散相。通过悬浮聚合法制备MIPs微球时,分散相包括了功能单体、引发剂、致孔剂和模板分子,和另一相水相连续相相比,前者属于典型的有机相,可以通过投加明胶、聚乙烯醇、羟乙基纤维素或是氯化钠盐来增强其稳定性。每个分散相中的液滴都发生着聚合反应,从而产生了聚合物珠,这样就能很好地控制聚合物微球的形状和粒径大小,再调节致孔剂的用量,就能有效地控制微球表面孔隙率的大小^[24]。悬浮聚合法用于MIPs微球的研究制备很多,例如,Jiang^[25]小组通过改变实验条件,获得了粒径在30~250 μm的MIPs微球。Candan等^[26]也通过该方法,制备了粒径在63~140 μm的磁性Cd²⁺离子MIPs微球。

Jiang等^[25]发现分散相中致孔剂和功能单体的比例是影响MIPs微球粒径的一个重要因素,将这一比例从2.7改变到7.1的同时再改变稳定剂(羟乙基纤维素)的用量,制备出了最优粒径的印迹微球,但是得到的印迹微球的吸附性能和选择性识别能力不是很理想。Walsh等^[27]使用非稳态的水相悬浮聚合法,分别以扑尔敏、右旋扑尔敏、溴非尼腊明和右旋溴非尼腊明为模板分子,合成了MIPs微球,进行选择识别实验时,2种化合物和它们对应的右旋异构体的MIPs微球,对相应化合物和右旋异构体的选择性识别能力明显。在合成过程中采用快速、简单的光聚合将聚合雾滴的粒径分布控制在很窄的微米级范围。此外,实验证明搅拌速度也是影响粒径分布的一个因素。作者还通过氮气吸附,进行MIPs微球比表面积的测定,发现搅拌速度对MIPs微球比表面积也具有很大的影响。

6 其他方法

除了以上几种方法,还有一些其他制备MIPs微球的方法。例如,Nematollahzadeh等^[28]利用氧化聚合法,将多巴胺印迹在了经人类血清蛋白改性后的多孔硅表面,发现覆盖层的厚度与反应时间有关,其范围在0~12 nm。Wang等^[29]则通过溶胶凝胶聚合法,以硝基苯恶二唑为荧光信号源,制备了高敏感性和高选择性的藻青蛋白分子印迹荧光比率传感器,不仅能检测藻青蛋白,还具备很强的抗干扰能

力。李志平等^[30]用牺牲硅胶骨架法,以硅胶为牺牲载体,石杉碱甲为模板合成了石杉碱甲MIPs微球,进行了静态吸附和Scathard分析实验,结果表明,该聚合物对石杉碱甲具有良好的吸附性能,形成了相应的吸附位点。

7 展望

分子印迹技术因其制备方法简单、产品成本低廉、产品性能稳定等特点,在固相萃取、色谱分离、模拟酶催化、化学仿生传感器、食品与环境监测等领域有着良好的应用前景。但就目前而言,还存在如下问题:①对分子印迹的作用机理研究不足。目前,文献大多是研究关于MIP制备和识别的,鲜有关于其作用机理研究的报道。进一步开展定量描述印迹机理很有必要。②印迹环境具有局限性。目前多数的MIP制备和应用都是在有机相中进行的,而天然分子识别系统则需要在水相当中进行,因此如何解决这一问题,将是今后广大学者面临的一大难题。③功能单体和交联剂的种类较少。已知的功能单体和交联剂的种类十分有限,而模板分子的数量却非常庞大,这就使得现有的功能单体和交联剂不能满足某些分子的识别作用,因此加大开发新的功能单体和交联剂,以及分子印迹聚合物微球的聚合制备技术成为今后的一个研究重点。

参考文献

- [1] Yazdi S F, Razavi N. Application of molecularly-imprinted polymers in solid-phase microextraction techniques[J]. Trends in Analytical Chemistry, 2015, 73: 81-90.
- [2] Li H, Li D. Preparation of a pipette tip-based molecularly imprinted solid-phase microextraction monolith by epitope approach and its application for determination of enkephalins in human cerebrospinal fluid[J]. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2015, 115: 330-338.
- [3] Roszkon M, Szymczyk K, Jedrzejczak R, et al. Simultaneous separation of chlorinated/brominated dioxins, poly-chlorinated biphenyls, polybrominated diphenyl ethers and their methoxylated derivatives from hydroxylated analogues on molecularly imprinted polymers prior to gas/liquid chromatography and mass spectrometry[J]. Talanta, 2015, 144: 171-183.
- [4] Xiao T T, Shi X Z, Jiao H F, et al. Selective and sensitive determination of cypermethrin in fish via enzyme-linked immunosorbent assay-like method based on molecularly imprinted artificial antibody-quantum dot optosensing materials[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2015, 75: 34-40.

- [5] Huynh T P, Kutner W. Molecularly imprinted polymers as recognition materials for electronic tongues [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2015, 74: 856 – 864.
- [6] Nezhadali A, Rouki Z, Nezhadali M, *et al.* Electrochemical preparation of a molecularly imprinted polypyrrole modified pencil graphite electrode for the determination of phe-nothiazine in model and real biological samples [J]. *Talanta*, 2015, 144: 456 – 465.
- [7] Pardeshi S, Dhodapkar R, Kumar A. Molecularly imprinted microspheres and nanoparticles prepared using precipitation polymerisation method for selective extraction of gallic acid from *Emblica officinalis* [J]. *Food Chemistry*, 2014, 146: 385 – 393.
- [8] Funaya N, Haginaka J. Matrine and oxymatrine-imprinted monodisperse polymers prepared by precipitation polymerization and their applications for the selective extraction of matrine-type alkaloids from *sophora flavescens aiton* [J]. *Journal of Chromatography A*, 2012, 1248: 18 – 23.
- [9] Miura C, Li H, Matsunaga H, *et al.* Molecularly imprinted polymer for chlorogenic acid by modified precipitation polymerization and its application to extraction of chlorogenic acid from *Eucommia ulmoides* leaves [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2015, 114: 139 – 144.
- [10] Beltrana A, Marcé R M, Cormack P A G. Synthesis by precipitation polymerisation of molecularly imprinted polymer microspheres for the selective extraction of carbamazepine and oxcarbazepine from human urine [J]. *Journal of Chromatography A*, 2009, 1216 (12): 2248 – 2253.
- [11] Wackerlig J, Lieberzeit P A. Molecularly imprinted polymer nanoparticles in chemical sensing synthesis, characterisation and application [J]. *Sensors and Actuators B*, 2015, 207: 144 – 157.
- [12] Sener G, Ozgur E, Yilmaz E, *et al.* Quartz crystal microbalance based nanosensor for lysozyme detection with lysozyme imprinted nanoparticles [J]. *Biosens Bioelectron*, 2011, 26 (2): 815 – 821.
- [13] Capote F P, Ye L, Shakil S, *et al.* Monoclonal behavior of molecularly imprinted polymer nanoparticles in capillary electrochromatography [J]. *Ana Chem*, 2008, 80: 2881 – 2887.
- [14] Chen H, Son S, Zhang F H, *et al.* Rapid preparation of molecularly imprinted polymers by microwave-assisted emulsion polymerization for the extraction of florfenicol in milk [J]. *Journal of Chromatography B*, 2015, 983/984: 32 – 38.
- [15] Sambe H, Hoshina K, Hosoya K, *et al.* Simultaneous determination of bisphenol A and its halogenated derivatives in river water by combination of isotope imprinting and liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *J Chromatogr A*, 2006, 1134: 16 – 23.
- [16] Li Y, Fua Q, Liu M, *et al.* Separation and enrichment of trace ractopamine in biological samples by uniformly-sized molecularly imprinted polymers [J]. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 2012, 2 (6): 395 – 402.
- [17] 李璐, 程江, 杨卓如. 种子溶胀法制备单分散多孔聚合物微球的溶胀动力学研究 [J]. *精细化工*, 2008, 25 (12): 1153 – 1158.
- [18] Hiratsuka Y, Funaya N, Matsunaga H, *et al.* Preparation of magnetic molecularly imprinted polymers for bisphenol A and its analogues and their application to the assay of bisphenol a in river water [J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2013, 75: 180 – 185.
- [19] 左华敏, 李雁, 李璐. 等. 单步种子溶胀法与二步种子溶胀法制备氯霉素分子印迹聚合物微球的比较 [J]. *化工进展*, 2011, 30 (2): 381 – 385.
- [20] Pan J M, Zou X H, Wang X. Selective recognition of 2,4-dichlorophenol from aqueous solution by uniformly sized molecularly imprinted microspheres with β -cyclodextrin/attapulgitite composites as support [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2010, 162 (2): 910 – 918.
- [21] Zhang Z H, Yang X, Chen X, *et al.* Novel magnetic bovine serum albumin imprinted polymers with a matrix of carbon nanotubes, and their application to protein separation [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2011, 401: 2855 – 2863.
- [22] Zhao S, Yang X, Zhao H. Water-compatible surface imprinting of ‘Saccharin sodium’ on silica surface for selective recognition and detection in aqueous solution [J]. *Talanta*, 2015, 144: 717 – 725.
- [23] Wang X Y, Kang Q, Shen D Z. Novel monodisperse molecularly imprinted shell for estradiol based on surface imprinted hollow vinyl-SiO₂ particles [J]. *Talanta*, 2014, 124: 7 – 13.
- [24] Branger C, Meouche W, Margailan A. Recent advances on ion-imprinted polymers [J]. *Reactive & Functional Polymers*, 2013, 73 (1): 859 – 875.
- [25] Jiang Y, Kim D. Effect of solvent/monomer feed ratio on the structure and adsorption properties of Cu²⁺-imprinted microporous polymer particles [J]. *Chemical Engineering Journal*, 2011, 166 (1): 435 – 444.
- [26] Candan N, Tuzmen N, Andac M, *et al.* Cadmium removal out of human plasma using ion-imprinted beads in a magnetic column [J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2009, 29 (1): 144 – 152.
- [27] Walsh R, Osmani Q, Hughes H, *et al.* Synthesis of imprinted beads by aqueous suspension polymerisation for chiral recognition of anti-histamines [J]. *Journal of Chromatography B*, 2011, 879 (30): 3523 – 3530.
- [28] Nematollahzadeh A, Shojaei A, Abdekhodaie M J, *et al.* Molecularly imprinted polydopamine nano-layer on the pore surface of porous particles for protein capture in HPLC column [J]. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2013, 404: 117 – 126.
- [29] Wang X Y, Yu J L, Kang Q, *et al.* Molecular imprinting ratiometric fluorescence sensor for highly selective and sensitive detection of phycocyanin [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2015, 77: 624 – 630.
- [30] 李志平, 李辉, 刘芬. 等. 石杉碱甲印迹聚合物的制备、表征及其吸附性能 [J]. *应用化学*, 2013, 30 (8): 915 – 922. ■