

分子印迹聚合物应用研究进展

Progress in the Application of MIPs

刘志航/LIU Zhi-hang¹, 浣石/HUAN Shi¹, 蒋国平/JIANG Guo-ping¹, 宦双燕/HUAN Shuang-yan², 沈国励/SHEN Guo-li², 俞汝勤/YU Ru-qin²

1. 广州大学工程抗震研究中心, 广州 510405
2. 湖南大学化学/生物传感与计量学国家重点实验室, 长沙 410082

1. Earthquake Engineering Research Test Center, Guangzhou University, Guangzhou 510405, China
2. State Key Laboratory of Chemo/Biosensing and Chemometrics, Chemistry and Chemical Engineering School, Hunan University, Changsha 410082, China

[摘要] 综述了分子印迹技术的基本原理及其在分析传感技术领域和其它应用领域的最新进展, 分析了分子印迹技术存在的问题, 并指出了该技术的产业化潜力。

[关键词] 分子印迹技术, 专一识别性, 传感技术, 应用领域 [中图分类号] Q811.2, TP212, O657.7

[文献标识码] A [文章编号] 1000-7857(2006)01-0051-04

Abstract: Molecular imprinting polymers (MIPs) are new functional polymers, with specific spacial recognition ability to some molecules. In this study, the basic principle of molecular imprinting technology (MIT) and its application progress in many fields are summarized, including remarkable advancement in sensors. Present difficulties and potentials on commerce are involved.

Key Words: molecular imprinting technology, specific recognition ability, sensing technology, application fields

CLC Numbers: Q811.2, TP212, O657.7 Document Code: A Article ID: 1000-7857(2006)01-0051-04

1 引言

分子识别在自然界的生物进化中起着特别重要的作用, 化学家们利用一些天然化合物或合成化合物模拟生物体系进行分子识别研究, 在一定意义上构成了分子印迹技术 (molecular imprinting technology, MIT) 的雏形。自 20 世纪 70 年代以来, 分子印迹技术发展十分迅猛, 特别是 1993 年瑞典 Lund 大学的 Mosbach 等人在 Nature 上

发表了有关茶碱分子印迹聚合物的报道后, 分子印迹技术开始蓬勃发展, 成为国内外研究的热点^[1]。

分子印迹技术以其构效预定性 (pre-determination)、特异识别性 (specific recognition) 和广泛实用性 (practicability), 越来越受到人们的青睐。根据分子印迹协会 (society of molecular imprinting, SMI) 的统计, 每年公开发表的有关分子印迹的学术论文数呈

直线上升趋势^[2]。迄今, 基于该技术制备的印迹聚合物具有亲和性和选择性好、抗恶劣环境能力强、稳定性好、使用寿命长和应用范围广等优点, 已广泛应用于色谱分离^[3]、模拟酶催化^[4]、临床药物分析^[5]、膜分离和固液萃取等领域^[6], 在分析传感技术领域的应用取得了长足进展^[7-9]。同时, 分子印迹技术对于研究酶结构、认识受体-抗体作用机理等方面也具有重要的理论意义和使用价值。

收稿日期: 2005-11-06

基金项目: 国家自然科学基金委员会-中国工程物理研究院联合基金资助项目 (10276015)

作者简介: 刘志航, 女, 广州大学工程抗震研究中心, 硕士生, 主要研究方向为化学/生物传感; E-mail: hd_zhl@163.com

- | | | |
|--|---|---|
| <p>citeseer.nj.nec.com.</p> <p>[20] CAMPS- VALLS G, GOMEZ- CHOVA L, CALPE - MARAVILL J, et al. Kernel methods for HyMap imagery knowledge discovery[C]. http://citeseer.nj.nec.com.</p> <p>[21] SHAH C A, WATANACHATURAPORN P, VARSHNEY P K, et al. Some Recent Results on Hyperspectral Image Classification [C]. http://citeseer.nj.nec.com.</p> <p>[22] 徐芳, 燕琴. 基于支持向量机的航空影像纹理分类研究[J]. 武汉大学学报(信息科学版), 2003, 28(5): 17- 20.</p> <p>[23] AMARI S, WU S. Improving support</p> | <p>vector machine classifier by modifying kernel function [J]. Neural Networks, 1999 (12): 783- 789.</p> <p>[24] GREGOIRE M, MARC L. Support Vector Machines for Hyperspectral Image Classification with Spectral- based kernels [J]. http://citeseer.nj.nec.com.</p> <p>[25] 刘志刚, 秦前清, 李德仁, 等. 基于混合核函数的支撑向量机及其在遥感影像土地利用中的分类 [J]. 测绘信息与工程, 2003, 28(5): 1- 3.</p> <p>[26] HUANG H - P, LIUYI - HUNG. Fuzzy Support Vector Machines for Pattern Recognition and Data Mining [J]. Interna-</p> | <p>tional Journal of Fuzzy Systems, 2002, 4 (3): 826- 835.</p> <p>[27] 万华林, MORSHED U. CHOWDHURY . 基于支持向量机的图像语义分类 [J]. 软件学报, 2003, 14(11): 1 891- 1 898.</p> <p>[28] 马永军, 方凯, 方迁健. 基于支持向量机和距离度量的纹理分类 [J]. 中国图象图形学报, 2002, 7A(11): 51- 55.</p> <p>[29] 王晋年, 张兵, 刘建贵, 等. 以地物识别和分类为目标的高光谱数据挖掘 [J]. 中国图象图形学报, 1999, 4A(11): 957- 964.</p> <p>[30] 杜培军, 高松洁. 高光谱遥感数据挖掘若干基本问题的研究 [J]. 遥感信息, 2005(3): 53- 57. (责任编辑 胡春华)</p> |
|--|---|---|

2 分子印迹技术的基本原理

分子印迹技术是在仿生科学和模拟自然界中酶-底物及受体-抗体作用的基础上发展来的一项技术。分子印迹是通过以下方法实现的: 在模板分子存在的条件下, 单体分子本身所带的官能团根据与模板分子相互作用的需要, 调整并形成特定的空间构象, 形成稳定的复合物; 将带有特殊官能团的单体与大量的基质单体进行聚合反应, 得到高度交联的聚合物; 聚合结束后通过洗脱除去聚合物上结合的模板分子, 聚合物主体上就形成了与印迹分子空间匹配的具有多重作用位点的空穴, 其大孔结构使印迹分子可以在聚合物中进行扩散。因此, 这种印迹聚合物对模板分子及其它与模板分子结构相似的客体分子具有特异性结合能力, 类似于酶-底物的关系。

在整个合成过程中, 模板分子与功能单体间结合力的大小与聚合物的识别能力密切相关。按照结合力的作用来看, 分子印迹可以分为两种基本类型。预组装法。由 Wulff 小组提出。即聚合前主要是由可逆的共价键形成聚集体, 如酯、席夫碱和金属配位化合物等, 然后再通过化学途径断裂而除去印迹分子。自组装法。由 Mosbach 小组提出。组装过程中模板分子和功能单体之间是通过非共价键作用的, 如氢键、静电、疏水、偶极、离子、范德华力等。另外还有一种技术综合了二者的优点, 即聚合时单体和印迹分子之间以共价键结合, 在识别过程中, 二者的作用以非共价键结合, 得到的分子印迹聚合物 (molecular imprinting polymers, MIPs) 既有共价印迹聚合物亲和专一性强的优点, 又具有非共价印迹操作条件温和的优点^[9]。近年来, 将上述不同类型的分子间相互作用结合起来制备 MIPs 已成为研究的热点。

3 分子印迹聚合物的应用

与常规和传统的分离或分析介质相比, 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。同时, 分子印迹聚合物具有良好的物理化学稳定性, 制备简便, 易于实现工业化生产, 因而在色谱分离、仿生催化、药物分析及分析与传感等方面展现出良好的应用前景。其中在分离、分析与传感以及催化领域的应用最具有商业前景。

3.1 在化学催化领域的应用

分子印迹聚合物的出现及其具有特定取向的功能位点启发了人们, 开始将分子印迹技术用于识别位点和用引入催化基团到聚合物内部的方法来制备模拟酶。Wulff 综述了近年来采用 MIPs 模拟酶催化的研究状况及发展前景^[4]。目前, 采用分子印迹技术设计聚合物对水解反应、合成反应、转移反应、脱 HF 反应、异构化反应和氧化-还

原等反应进行模拟酶催化已有报道。印迹所使用的模板分子主要有底物类似物、过渡态类似物和产物类似物。

Shea 等人用苯甲基丙二酸做模板, 在空腔里给可聚合胺定位, 移去模板后, 用该聚合物进行 4- 氟- 4(对一硝基苯)丁酮的脱氯化氢作用比相应的溶液中反应速率增大 8.6 倍^[10]。Rich 通过从包含底物的水溶液中冰冻丝氨酸蛋白酶, 使有机溶液中核苷甘草杆菌蛋白酶催化酰基化反应的活性和对底物的选择性大大增加^[11]。他们认为丝氨酸蛋白酶印迹过程中造成的结构改变是活性和选择性改变的原因。近来, 一种新的表面印迹技术用于制造模拟酶催化剂。Uezu 等用功能单体油酞咪唑来印迹底物相似物 N- tert- Boc- L- histidine, 将一条油酞链引入咪唑衍生物, 由此制造出模拟酶催化剂而增强界面的活性^[12]。

3.2 在分离领域的应用

3.2.1 膜分离和固相萃取

由于 MIPs 可以选择性地同混合物中的某一个或某一族结构相似的化合物相结合, 非常适合用于色谱分析前的样品富集。MIPs 对目标分子的特异性吸附和良好的机械强度使其成为固相萃取固定相的最佳选择之一, 因此近年来 MIPs 在膜分离和固相萃取中的应用也与日俱增。

1990 年, Piletsky 采用原位聚合法首次制备了 MIPs 膜, 实现了对模板分子腺苷酸的特异识别和分离。之后, 又对其它核苷和核苷酸印迹 MIPs 膜进行了研究, 目标分子选择性最高达到 3.4, 流速达到 $0.5 \text{ nmol} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$ ^[13]。Ulbricht 小组利用光接枝共聚技术制备了对扑灭通有特异识别能力的 MIPs 膜, 通量达到 $120 \text{ L} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$, 这是目前 MIPs 膜的最大通量^[14]。最近, Lehmann 等又开发出一种新型的复合膜, 把印迹纳米粒子高的比表面积和选择性膜的支撑作用结合起来, 这是一种新颖而有效的方法, 但通量还有待提高^[15]。

3.2.2 色谱分离

分子印迹色谱分离技术中主要是用分子印迹聚合物作为色谱分离的固定相, 以建立固相萃取、高效液相色谱或毛细管电泳分析法进行手性物质的分离, 也可以用于样品的预处理。在这些应用中, 分子印迹聚合物的作用类似于免疫色谱中的免疫吸附剂。Sellersgren 于 1994 年首次报道了以戊胺为模板制备的印迹聚合物用于试样的预处理^[16], 该聚合物作为吸附剂完成了对生物液体试样尿中戊胺的提取、纯化和浓缩。

手性物质分离研究中的拆分外消旋体开始于 Wulff 的开创性工作。目前, 有关分子印迹聚合物的文献 50% 以上都涉及手性物质的分离, 所研究的分离对象包括药物、氨基酸及衍生物、肽及有机酸等。MIPs 作为

色谱固定相最大的优点是选择性可预测, 通常分离因子在 1.5-5 之间, 最高达到了 17.8。但是这类固定相存在的问题是由于聚合物容量太小、键合位点分布的不均匀导致的柱效低和拖尾现象, 以及制备过程中需要纯的对映体分子, 给一些用一般方法难以拆分的消旋物的拆分工作带来了困难。到目前为止虽然已有在水相中进行了手性拆分的报道, 但也都处于刚刚开始阶段, 尚有待进一步研究。将 MIPs 用作毛细管电色谱 (CEC) 的固定相可以克服 MIPs-HPLC 柱效低的缺点, 已成为高效高选择性的分离手段, 这也是 MIT 发展中的重要进展。

3.3 在临床药物分析中的应用

3.3.1 抗体/受体模拟物

近年来, 分子印迹技术已用于天然抗体的模拟键合物和免疫测定分析物的识别元件。印迹聚合物相对于天然抗体来说有几大优点, 如无菌性、高度的稳定性、低成本、无需从动物体内提取等, 因此对生物抗体的一种补充。Andersson 等用 MIPs 来模拟抗体的结合位, 分析血液中药物的浓度。所得结果与用免疫分析得到的结果比较, 表明 MIPs 具有同抗体相似的选择性结合能力和交叉反应分布, 且性能稳定、易制备。Mosbach 等人用印迹聚合物代替抗体在放射免疫测定中检测药物中的吗啡、茶碱等^[17]。迄今为止, 分子印迹技术已先后用于扑热息痛、肾上腺素类、抗麻醉、雄烯酮类、睾酮、氯霉素、辛可宁、胰凝乳蛋白酶、雌二醇、蔡心安、蔡普生、布洛芬、胆固醇、尼古丁和腺嘌呤等药物的分析检测。总之, 分子印迹聚合物作为生物抗体/受体的理想替代品在临床药物分析方面可望得到更大的应用。

3.3.2 药物控制释放

药物缓释体系可改善药物释放的速度和靶向性, 提高药物的有效性和安全性。根据模板分子的性质和在周围环境中的浓度分布, 分子印迹聚合物能够对生物活性分子有特异的识别性能和吸附能力。尽管印迹药物缓释体系还未在临床中得到应用, 但这一技术在设计合理的药剂上存在着巨大的潜力。近来基于分子印迹聚合物在设计药物缓释体系和相关领域的装置的研究报道日益增多。

由于分子印迹聚合物具有一定的刚性和足够的韧性, 使印迹位点的形状和大小在当模板分子除去后仍保留完好, 并且使模板分子在识别孔穴中的捕获和释放得以快速地达到平衡。同时分子印迹聚合物化学稳定性高, 可抵抗酶、化学的腐蚀及机械压力, 因此可用于药物缓释和改善医药仪器的表面生物兼容性。值得一提的是, 亲水性的分子印迹聚合物无毒、安全, 改善生物兼容性的同时避免了蛋白质和微有机体的

吸附。Sreenivasan 等采用 HEMA 和 EGDMA 在氯仿中印迹氢化可的松,将印迹分子除去后,吸附适量的睾丸激素,然后通过印迹分子氢化可的松与睾丸激素在水相中的竞争结合释放睾丸激素^[18]。

3.4 在传感技术领域的应用

分子印迹聚合物用作传感器的敏感材料是分子印迹技术的一个重要方面。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^[19]。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,分子印迹聚合物有望成为取代生物敏感材料的理想替代品。

3.4.1 MIPs 电化学传感器

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^[20]。在 20 mmol/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 10 mmol/L 十二烷基硫酸醇溶液中反应过夜,以填补聚合膜中的空穴。采用蒸馏水除去模板分子后,该印迹电极可用于葡萄糖的测定,制备过程见图 1。研究表明,该传感器对葡萄糖具有选择性,抗坏血酸和果糖引起的干扰很小。Kriz 等^[21]将 MIPs 用于电导型传感器。当带负电的 MIPs 与带正电的分析物键合时,可直接产生信号。据此他们用带正电荷的模板分子印迹过的 MIPs(带负电)来检测溶液中的模板分子,并以另一种经某不带电的模板分子印迹过的 MIPs 作参照,结果表明前者的导电率较后者高得多,并且传感器与参照传感器之间的差异与分析物浓度有关。Pilesky 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^[22]。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。

3.4.2 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。Dickert 等运用类似的原理将 MIPs 用于荧光化学传感器检测水中多环芳烃的含量^[23]。Kriz 等也将 MIPs 用于荧光传感器检测丹酰标记的 L 型氨基酸^[24]。但是基于待测物产

生荧光信号的 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。运用膜本身产生荧光信号来设计识别元件-传感器,是十分吸引人的。文献[25]报道了 MIPs 与发荧光的膜相结合,当与待测物键合时膜的荧光信号会发生改变。在这种方法中,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,和经典功能单体都用于制备印迹膜测定环状单磷酸腺苷。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(见图 2)。

3.4.3 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。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 10~200 $\mu\text{mol/L}$ ^[25]。其它基于分子印迹膜的传感器还有 MIPs 椭圆偏光传感器(ellipsometry)^[27]、MIPs 表面声波传感器(Surface acoustic wave)^[28]、MIPs 中红外消失波传感器(infrared evanescent wave)^[29]、MIPs 体声波传感器(bulk acoustic wave)^[30]等。

4 现存问题与商业化潜力

分子印迹技术的特点使其有望实现单一主体分子对多元客体分子的识别分子印迹聚合物,也有望成为对各种物质进行准确检测和高效分离的介质。但由于研究历史尚短,分子印迹技术仍然存在一些亟

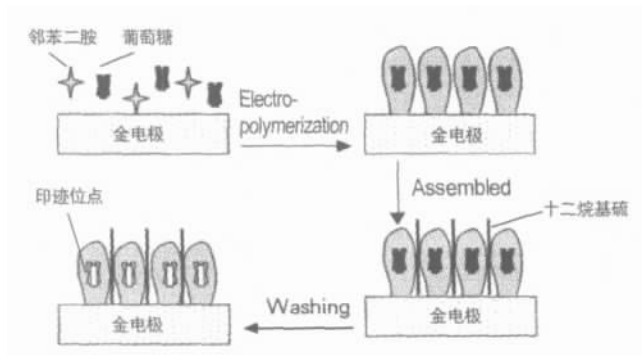


图 1 在金电极上合成 MIPs 的示意图。

Fig. 1 The process of imprinting and recognition.

(Source: CHENG Z L, WANG E K, YANG X R. Capacitive detection of glucose using molecularly imprinted polymers [J]. Biosens Bioelectronics, 2001, 16: 179-185.)

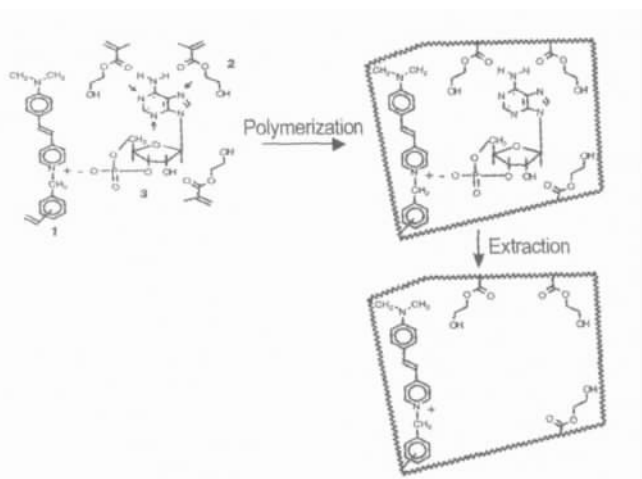


图 2 MIPs 合成过程示意图。

(1) 荧光功能单体;(2) 功能单体 HEMA;(3) 模板分子 cAMP。

Fig. 2 The process of synthesis of MIPs.

(1) Fluorescence functional monomer; (2) Functional monomer HEMA; (3) Template molecule camp. (Source: TURKEWITSCH P, WANDEL T B, DARLING G D, et al. Fluorescent functional recognition sites through molecular imprinting: A polymer-based fluorescent chemosensor for aqueous Camp[J]. Anal Chem, 1998, 70: 2 025-2 030.)

待解决的问题。目前有关分子印迹的理论报道不多,单体、交联剂和溶剂的选择和比例及其对聚合物形态的影响都处于半经验状态。模板分子从原则上说可以是所有类型的分子,从气体、药物、氨基酸等小分子到核酸、蛋白质等大分子,更大分子的体系如细胞和病毒也能够被印迹。由于目前使用的功能单体、交联剂和印迹方法的局限性,通常所选择的模板分子越大,合成印迹材料的难度也越大。目前,印迹材料交联度高,导致模板分子洗脱困难、识别位点分布不均等问题有待解决。同时在水相/极性溶液中实现印迹也是 MIT 发展的一个难点。

虽然目前的应用几乎还都局限在实验室开发和小规模的试运行阶段,但其表现出来的商业潜力,已经使不少大公司和研究者投身其中,推动着该技术的发展。MIPs 作为吸附剂已经应用于蛋白质的分离,目前对于药物分子的纯手性化已经得到了比较广泛的认同,已有几个制药公司已经小规模地将 MIT 用于药物的分离和纯化上。在军事领域,MIT 可以用于快速地检测危爆物品、生物或化学毒剂;低重力条件下 MIPs 仍然具有的良好分离能力则可用于空间技术;更加新颖的领域是应用于药物的释放甚至调节医疗器械表面的生物相容性。因此,分子印迹技术用于传感器和模拟抗体的市场前景是明显的。

5 结论

可以预言:随着生物技术、电子技术、合成手段和现代分析检测手段的迅猛发展,分子印迹聚合物的制备、表征和理论体系将日臻完善;手性分离和固相萃取氨基酸、手性药物以及仿生传感器即将步入商业化阶段;不久的将来,分子印迹技术所取得的成果将发挥其重要作用,应用的范围将更加广泛!

参考文献 (References)

- [1] VIATAKIS G, ANDERSSON L I, MULLER R, et al. Drug assay using antibody mimics made by molecular imprinting [J]. *Nature*, 1993, 361: 645- 647.
- [2] CORMACK P A G, MOSBACH K. Molecular imprinting: recent developments and the road ahead[J]. *Reactive and Functional Polymers*, 1999, 41(1- 3): 115- 124.
- [3] NILSSON J, SPEGEL P, NILSSON S. Molecularly imprinted polymer formats for capillary electrochromatography [J]. *J Chromatogr B*, 2004, 804(1): 3- 12.
- [4] WULFF G. Enzyme - like catalysis by molecularly imprinted polymers [J]. *Chem Rev*, 2002, 102(1): 1- 28.
- [5] OWENS P K, KARLSSON L, LUTZ E S M, et al. Molecular imprinting for bio - and pharmaceutical analysis [J]. *Trends Anal Chem*, 1999, 18(3): 146- 154.
- [6] MARTIN P, WILSON I D, MORGAN D E, et al. Evaluation of a molecular- imprinted polymer for use in the solid phase extraction of propranolol from biological fluids [J]. *Anal Commun*, 1997, 34(2): 45- 47.
- [7] DICKERT F L, HAYDEN O. Molecular imprinting in chemical sensing [J]. *Trends Anal Chem*, 1999, 18(3): 192- 198
- [8] DICKERT F L, LIEBERZEIT P, TORTSCHANOFF M. Molecular imprints as artificial antibodies- a new generation of chemical sensors [J]. *Sens Actuators B*, 2000, 65(1- 3): 186- 189.
- [9] PILETSKY S A, PILETSKAYA E V, YANO K, et al. Biomimetic receptor system for sialic acid based on molecular imprinting [J]. *Anal Lett*, 1996, 29(2): 157- 170.
- [10] BEACH J V, SHEA K J. Designed Catalysts. A synthetic network polymer that catalyzes the dehydrofluorination of 4- fluoro- 4- (p- nitrophenyl) butan- 2- one [J]. *J Am Chem Soc*, 1994, 116(1): 379- 380.
- [11] RICH J O, DORDICK J S. Controlling subtilisin activity and selectivity in organic media by imprinting with nucleophilic substrates[J]. *J Am Chem Soc*, 1997, 119(14): 3 245- 3 252.
- [12] UEZU K, YOSHIDA M, GOTO M. Molecular recognition using surface template polymerization [J]. *Chem Tech*, 1999, 29 (4): 12- 18.
- [13] PILETSKY S A, PANASYUK T L, PILETSKAYA E V, et al. Receptor and transport properties of imprinted polymer membranes - a review [J]. *J Membrane Science*, 1999, 157(2): 263- 278.
- [14] UIBRICH M, OECHEL A, LEHMANN C, et al. Gas phase photoinduced graft polymerization of acrylic acid onto polyacrylonitrile ultrafiltration membranes[J]. *J Applied Polymer Science*, 1995, 55(13): 1 707- 1 723.
- [15] LEHMANN M, BRMNNER H, TOVAR G E M. Molecularly imprinted nanoparticles as selective phase in composite membranes: Hydrodynamics and separation in nanoscale beds [J]. *Chemie Ingenieur Technik*, 2003, 75(1- 2): 149- 153.
- [16] HATTORI K, HIWATARI M, IYAMA C, et al. Gate effect of theophylline- imprinted polymers grafted to the cellulose by living radical polymerization [J]. *J Membrane Science*, 2004, 233(1- 2): 169- 173.
- [17] LAI E P C, FAFARA A, NOOT V A V, et al. Sensors using molecularly imprinted polymers for sorbent assay of theophylline, caffeine and xanthine [J]. *Can J Chem*, 1998, 76(3): 265- 273.
- [18] SREENIVASAN K. Application of molecularly imprinted polymer as a drug retaining matrix [J]. *Angew Makromol Chem*, 1997, 246(1): 65- 69.
- [19] TABUSHI I, KURIHARA K, NAKA K, et al. Supramolecular sensor based on SnO₂ electrode modified with octadecylsilyl monolayer having molecular binding sites[J]. *Tetrahedron Lett*, 1987, 28(37): 4 299- 4 302.
- [20] CHENG Z L, WANG E K, YANG X R. Capacitive detection of glucose using molecularly imprinted polymers[J]. *Biosens Bioelectronics*, 2001, 16: 179- 185.
- [21] KRIZ D, KEMPE M, MOSBACH K. Introduction of molecularly imprinted polymers as recognition elements in conductometric chemical sensors[J]. *Sens Actuators B*, 1996, 33: 178- 181.
- [22] PILETSKY S A, PILETSKAYA E V, SERGEYEVA T A, et al. Molecularly imprinted self- assembled films with specificity to cholesterol [J]. *Sens Actuators B*, 1999, 60: 216- 220.
- [23] DICKERT F L, TORTSCHANOFF M. Molecularly imprinted sensor layers for the detection of polycyclic aromatic hydrocarbons in water[J]. *Anal Chem*, 1999, 71(20): 4 559- 4 563.
- [24] KRIZ D, RAMSTRÖM O, SVENSSON A, et al. Introducing biomimetic sensors based on molecularly imprinted polymers as recognition elements [J]. *Anal Chem*, 1995, 67(13): 2 142- 2 144.
- [25] TURKEWITSCH P, WANDEL B, DARLING G D, et al. Fluorescent functional recognition sites through molecular imprinting: A polymer - based fluorescent chemosensor for aqueous Camp [J]. *Anal Chem*, 1998, 70: 2 025- 2 030.
- [26] FENG L, LIU Y J, HU J M. Molecularly imprinted TiO₂ thin film by liquid phase deposition for the determination of L- Glutamic acid [J]. *Langmuir*, 2004, 20: 1 786- 1 790.
- [27] PERCHYONOK V P, SCHIESSER C H. On the use of 9 - Borabicyclo [3,3,1] nonane as an initiator for low- temperature free- radical reductions[J]. *Tetrahedron Lett*, 1998, 39: 5 437- 5 438.
- [28] FRANZ L, DICKERT, FORTH P, et al. Molecular imprinting in chemical sensing detection of aromatic and halogenated hydrocarbons as well as polar solvent vapors [J]. *Fresenius J Anal Chem*, 1998, 360: 759- 762.
- [29] JAKUSCH M, JANOTTA M, MIZAIKOFF B, et al. Molecularly imprinted polymers and infrared evanescent wave spectroscopy: A chemical sensors approach [J]. *Anal Chem*, 1999, 71: 4 786- 4 791.
- [30] LIANG C D, PENG H, ZHUO A H, et al. Molecular imprinting polymer coated BAW bio- mimic sensor for direct determination of epinephrine [J]. *Anal Chim Acta*, 2000, 415: 135- 141. (责任编辑 王 芷)