

# 分子印迹技术在食品中兽药残留分析中的应用

邱思聪<sup>1</sup>, 陈孝建<sup>2</sup>, 陈鹏飞<sup>1</sup>, 王同珍<sup>1</sup>, 胡仕屏<sup>1</sup>, 范明志<sup>1</sup>, 曹维强<sup>1\*</sup>

(1. 深圳中检联检测有限公司, 深圳 518052; 2. 广东工业大学轻工化工学院, 广州 510006)

**摘要:** 分子印迹技术以其高度的专一性和选择性广泛应用于食品安全检测和分析领域。由于食品基质复杂, 传统的兽药残留检测前处理技术难度大、用时长, 将分子印迹技术应用于食品中兽药残留检测技术中, 很好地解决了上述问题。本文综述了分子印迹技术在食品中兽药残留分析中样品前处理技术、色谱分离技术、快速检测技术三方面的应用, 对不同种类的兽药残留在检测过程中利用分子印迹技术的情况进行了分类和总结, 对分子印迹技术在兽药残留分析过程中存在的问题和应用前景进行了归纳和展望。

**关键词:** 兽药; 分子印迹技术; 样品前处理; 传感器

## Application of molecular imprinting technique in residue analysis of veterinary drugs in food

QIU Si-Cong<sup>1</sup>, CHEN Xiao-Jian<sup>2</sup>, CHEN Peng-Fei<sup>1</sup>, WANG Tong-Zhen<sup>1</sup>, HU Shi-Ping<sup>1</sup>,  
FAN Ming-Zhi<sup>1</sup>, CAO Wei-Qiang<sup>1\*</sup>

(1. Shenzhen Sino Assessment Group Co., Ltd., Shenzhen 518052, China; 2. Faculty of Chemical Engineering and Light Industry, Guangdong University of Technology, Guangzhou 510006, China)

**ABSTRACT:** Molecular imprinting technique which owned the characteristic of specific selectivity were widely used in testing and analysis of veterinary drugs in food. Because of complex matrix, pretreatment and detection of veterinary drugs in food needed professional technique and a long time, which could be solved by molecular imprinting polymerization with high selectivity and accuracy characteristics. The molecular imprinting technique was used in the analysis sample pretreatment technology, chromatographic separation technology and the application technology of veterinary drug residues, which were reviewed in this paper. Moreover, the current molecular imprinting technique utilization at domestic and abroad of different veterinary drug molecules was classified and summarized. Finally, the existing problems of molecular imprinting technique were summarized and the application prospect was forecasted.

**KEY WORDS:** veterinary medicine; molecular imprinting technology; sample pretreatment; sensor

## 1 引言

分子印迹技术(molecular imprinting technique, MIT)是以生物分子识别机制为基础, 利用“记忆效应”对模板分子

的识别<sup>[1]</sup>, 具有稳定性好、适用范围广、使用周期长等优点<sup>[2]</sup>。由于其构效预定性、特异识别性和广泛实用性的特点而被广泛应用于检测分析领域<sup>[3-5]</sup>, 分子印迹技术在分析检测领域的报道逐年上升, 在样品前处理技术<sup>[6,7]</sup>, 色谱

基金项目: 广东出入境检验检疫局科技项目(2012GDK41)

**Fund:** Supported by the Scientific and Technological Project of Guangdong Entry-Exit Inspection and Quarantine Bureau (2012GDK41)

\*通讯作者: 曹维强, 博士, 高级工程师, 主要从事食品安全检测方法的研究。E-mail: caowq@sagchina.com

\*Corresponding author: CAO Wei-Qiang, Ph.D, Senior Engineer, Shenzhen Sino Assessment Group Co., Ltd., Shenzhen 518052, China. E-mail: caowq@sagchina.com

分离<sup>[8,9]</sup>和传感器技术<sup>[10]</sup>上的应用研究不断深入。

近些年, 食品安全已成为全球重要的公共安全問題, 其中兽药残留是影响动物源食品安全的重要因素之一。兽药残留不仅对人体带来致畸、致癌和致突变等多方面的危害, 而且影响着动物源食品在国际间的正常贸易。兽药残留的特点是样品中残留物含量低、样品基质复杂、干扰物质多、不易进行兽药残留物的分离、净化和提取。通过分子印迹制备技术、分子印迹传感技术与液相色谱质谱联用技术相结合等方面的研究, 不断满足兽药残留检测的需求。

## 2 分子印迹技术

### 2.1 基本原理和制备方法

MIT 是指在空间结构和结合位点上与模板分子相匹配的聚合物的合成实验制备技术, 是仿照抗体的形成机制, 在模板分子周围形成一个高度交联的刚性高分子, 去除模板分子后在聚合物的网络结构中留下与模板分子在空间结构、尺寸大小、结合位点互补的立体孔穴, 从而对模板分子表现出高度的选择识别性能<sup>[11]</sup>。分子印迹聚合物针对不同的兽药分子, 通常有针对性和选择性地采用共价法、非共价法、共价与非共价杂化法等方法来制备, 其合成方法又分为本体聚合、悬浮聚合、原位聚合、沉淀聚合、表面聚合等。

### 2.2 表征方法

因分子印迹聚合物(molecular imprinting polymer, MIP)的应用范围广泛, 在不同的应用领域有不同的表征方法。当前对 MIP 的表征尚没有统一的方法。在固相萃取应用中, 一般用分离度  $\alpha$ 、保留时间  $t_R$ 、结合常数  $K_a$ 、富集系数等来表征 MIP 选择性的好坏; 采用的仪器分析手段有高效液相色谱法(HPLC)、质谱法(MS)、核磁共振波谱法(NMR)、傅立叶变换-红外光谱法(FT-IR)和紫外光谱法(UV)等; 而在仿生传感器的应用中, 则需要借用各种电化学参数如电流、电容、电导、电压以及光学参数如光强度来表征<sup>[12]</sup>。

## 3 分子印迹技术在兽药残留检测上的应用

### 3.1 样品前处理技术

样品前处理技术是兽药残留分析中的关键环节, 所用时间通常占整个分析过程的 60%以上, 超过 30%的分析误差来源于样品前处理, 会直接影响检测的效率和准确度。传统的样品前处理方法操作步骤繁多、时间长、误差较大, 而且大量使用有机溶剂、污染环境、危害操作人员健康<sup>[13]</sup>。目前, 已被固相萃取<sup>[14]</sup>、固相微萃取、基质分散固相萃取、超临界流体萃取、加速溶剂萃取等所取代。分子印迹整体柱结合了分子印迹聚合物的立体选择性和整体柱制备简单、柱压低以及传质速率快等优点, 是一种极具应用潜力的样品前处理介质和色谱固定相。这些新技术

具有样品量少、自动化处理、减少人工操作、环境污染小和使用有机试剂量少等特点<sup>[15]</sup>。

动物源性样品成分复杂, 干扰物质较多, 对某些特定的残留兽药, 使用普通的固相萃取柱时, 内源性干扰大, 达不到对其特异性选择分离和富集。近几年, 将 MIP 与 SPE 技术相结合的应用越来越多, 将制备的分子印迹聚合物作为一种特效的固相萃取吸附材料, 较好地克服了由于样品复杂所带来的内源性干扰问题, 不仅用于富集分析物, 而且可有效除去样品基质的干扰, 净化后的样品可以直接注入气相色谱(GC)、高效液相色谱(HPLC)、气相色谱/质谱(GC/MS)、高效液相色谱/质谱(HPLC/MS)等仪器中进行分析。

#### 3.1.1 抗病毒药物

抗病毒药是一类用于预防和治疗病毒感染的药物, 在体外可抑制病毒复制酶, 在感染细胞或动物体内抑制病毒复制或繁殖。Duy 等<sup>[16]</sup>在乙腈溶剂中合成了以齐多夫定为模板分子的印迹聚合物, 用于不同媒介中(纯有机溶剂和水-有机混合物)萃取齐多夫定, 并用于血清中齐多夫定和司他夫定选择性萃取, 回收率分别为 80%和 85%, 定量限为  $5 \times 10^{-7}$  mol/L 和检测限为  $1 \times 10^{-7}$  mol/L。

#### 3.1.2 抗寄生虫药物

抗寄生虫药物是一类对寄生虫、幼虫、虫卵均有广谱、高效预防和治疗作用的药物。然而在这类药物选择和使用上, 或多或少地给人体及环境带来危害; 尤其是近年来, 诸多被科学证实具有致畸致癌的毒害作用而被禁止。

Caro 等<sup>[17]</sup>分别以四环素和土霉素为模板分子, 非共价印迹法合成了 MIPs, 并用液相色谱评价了该 MIPs 为填料的固相萃取柱的吸附性能, 随后将萃取柱用于猪肾组织中四环素和土霉素添加量的检测, 验证了此法可行。郝婷婷等<sup>[18]</sup>建立了一种基于氯霉素(CAP)能强烈抑制  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}/\text{TPA}$  体系的电化学发光(ECL)信号, 结合分子印迹固相萃取(MISPE)样品前处理技术, 兼具电化学发光法的高灵敏度和 MISPE 的高选择性以及抗干扰能力强的优点。将此法应用到市场出售的液态奶和酸奶样品进行检测, 加标平行测定 5 次, 相对标准偏差 RSD 为 4.1%~7.8%, 回收率为 93.5%~107.2%。

#### 3.1.3 吡啶类生物碱

含吡啶环且由色氨酸衍生而来的一类生物碱称为吡啶衍生物类生物碱。自 20 世纪 50 年代, 分离提取降压药-利血平和治疗白血病的高效药物长春碱与长春新碱以来, 吡啶类生物碱的研究成为天然产物化学研究的一个重要部分。史西志等<sup>[19]</sup>合成了吡啶类生物碱利血平分子印迹材料, 将其作为自制固相萃取小柱填料, 对饲料中利血平分子进行分离富集, 建立了一种基于分子印迹技术检测饲料中分离利血平分子的新方法。

#### 3.1.4 抗菌药物

抗菌药物一般是指具有杀菌或抑菌活性的药物, 包

括各种抗生素、磺胺类、咪唑类、硝基咪唑类、喹诺酮类等化学合成药物。由细菌、放线菌、真菌等微生物经培养而得到的某些产物,或用化学半合成法制造的相同或类似的物质,也可化学全合成。

#### (1) 三苯甲烷类抗菌药物

肖琴等<sup>[20]</sup>建立了鱼肉中孔雀石绿和结晶紫及其代谢产物的残留检测方法,采用分子印迹固相萃取富集净化鱼肉样品,用高效液相色谱法测定孔雀石绿和结晶紫及其代谢产物的残留量。该方法对鱼肉样品的回收率为97.06%~111.83%,RSD为1.54%~10.49%,检出限孔雀石绿为0.12 ng/mL,结晶紫0.02 ng/mL,隐色孔雀石绿0.26 ng/mL,隐色结晶紫0.25 ng/mL,相关系数为0.9943~0.9993。

#### (2) 硝基咪唑类合成抗菌药物

吐尔洪等<sup>[21]</sup>采用替代模板法,以甲硝唑酯化物(MNZ-Es)替代在MIP溶剂(氯仿、乙腈、甲苯)溶解性较差的甲硝唑为模板,合成了甲硝唑MIP,将MISPE应用于分离富集血清样品中的MNZ,平均回收率为94.5%,表明替代模板MIP可实现血清样品中MNZ的选择性分离富集,且很好地避免了模板渗漏问题。

#### (3) 喹诺酮类合成抗菌药物

夏环等<sup>[22]</sup>以诺氟沙星为模板分子,采用沉淀聚合法制备诺氟沙星MIP,并将其制成固相萃取柱,应用于蜂蜜中三种氟喹诺酮类抗生素残留检测分析,呈现良好的线性关系,相关系数均大于0.999,方法的检出限( $S/N=3$ )为9~12  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,且能够比Oasis HLB柱具有更好的净化和富集蜂蜜中痕量的氟喹诺酮。Urraca等<sup>[23]</sup>介绍了一种新型的用硅微粒作为牺牲支架来制备的分子印迹聚合物(MIP)微粒,用于鸡肉中六氟喹诺酮(FQs)类抗生素(恩诺沙星、环丙沙星、洛美沙星、达氟沙星、沙拉沙星和诺氟沙星)选择性萃取,再通过高效液相色谱法(HPLC)与荧光(FLD)或质谱(MS)方法达到检测目的。

常规的固相萃取小柱在兽药残留分析上分离能力较差,尤其是干扰成分多时难以提取。合成目标物的分子印迹聚合物将其制成分子印迹固相萃取柱,很好地解决了杂质干扰的问题,大大降低了检测低限。然而,由于合成时引入了模板分子,如何将模板分子洗脱完全以至于不影响后面的精确检测一直困扰着广大研究者,模板渗漏致使定量出现偏差,结果不够准确。研究人员开发了替代模板法能够很好地解决模板渗漏问题,但一定程度上降低了印迹聚合物萃取柱的选择性,且并不是所有的兽药都有这种结构相似的替代物,从而导致替代模板法难以真正的普及。但综合比较,分子印迹萃取柱能够很好的满足兽药检测的前处理过程,且精确度较高,费用更为低廉,但在技术方面仍需要不断改进和提高。

## 3.2 色谱分离技术

色谱分离技术是利用不同物质在由固定相和流动相构成的体系中具有不同的分配系数,当两相作相对运动时,目标物在两相间进行反复多次的分配,分配平衡次数越多,相当于塔板数越高,柱效越好,分离效果越明显。色谱技术是目前应用最广泛的分离分析技术之一,在兽药检测环节中,色谱技术扮演着不可或缺的角色。分子印迹技术联合色谱技术广泛应用于手性化合物的分离<sup>[24,25]</sup>、农药残留检测<sup>[26]</sup>、非法添加剂检测等。

孙慧等<sup>[27]</sup>以氧氟沙星作为模板分子合成了分子印迹聚合物,以丙酮-氯仿(5:3,  $V:V$ )为匀浆液、丙酮为顶替液,将制得的印迹聚合物颗粒在35 MPa的压力下装入不锈钢色谱柱管(100 mm $\times$ 4.6 mm i.d.)中,以285 nm为检测波长,室温下进行氟喹诺酮药物的液相色谱实验。该印迹聚合物对氧氟沙星能够进行有效识别,对几种氟喹诺酮类化合物有较好的选择性。印迹聚合物与氧氟沙星之间的作用包括印迹部分的离子及氢键作用和非印迹部分的疏水作用。

Liu等<sup>[28]</sup>原位聚合法合成磺胺甲恶唑(SMO)分子印迹聚合物作为HPLC的色谱固定相,该单片MIP具有594 nm的主孔径和124  $\text{m}^2/\text{g}$ 的比表面积,从而能够承受流动相流经是所带来的较低的压力;应用迎头色谱法确定了结合位点数以及解离常数,分别为122 mol/g和 $1.88\times 10^{-5}$  mol/L,说明该SMO-MIP对模板分子SMO具有较高的结合能量和强吸附能力。

## 3.3 快速检测技术

快速检测技术是食品安全的重要保障,在畜禽及鱼类养殖过程中大量投入的抗生素、磺胺类等化学药物以及饲料添加剂的不合理使用,会通过人类的食物链在体内不断蓄积,成为消费者健康的一大隐患,并引起了人们越来越多的关注。发展可靠、灵敏、快速、实用的兽药残留快速检测技术是解决目前兽药滥用现象的有效方法。

### 3.3.1 神经药物

#### (1) 中枢神经兴奋类

中枢神经药是一类能提高中枢神经系统机能活动的药物。按照作用部位主要分为以下三类:① 大脑皮层兴奋药物;② 延髓呼吸中枢兴奋药;③ 刺激主动脉和颈动脉体化学感受器而反射性的药物。

郭春晖等<sup>[29]</sup>研究 $\beta$ -兴奋剂沙丁胺醇(SAL)的分子印迹阻抗型电化学传感器,以对氨基苯硫酚(ATP)为功能单体,SAL为模板分子,在纳米金修饰的玻璃碳电极上,以电聚合法制备沙丁胺醇分子印迹聚合物膜,采用电化学阻抗法对SAL进行定量测定,SAL的阻抗值与其浓度在 $6.2\times 10^{-9}$ ~ $2.4\times 10^{-7}$  mol/L范围内呈良好的线性关系,检测限为 $3.1\times 10^{-9}$  mol/L。梁荣宁等<sup>[30]</sup>开发了一种分子印迹传感器用于检测“瘦肉精”的主要化学成分之一的克伦特罗,以盐酸克伦特罗为模板分子,以克伦特罗的分子印迹聚合物为

离子载体, 制备分子印迹聚合物膜克伦特罗离子选择性电极。万德慧等<sup>[31]</sup>制备了能特异识别莱克多巴胺(ractopamine, RCT)的 MIP, 并将与微流控化学发光法结合, 获得了高选择性的化学发光传感器; 用流动注射分析法来检测猪肝和牛肉中的莱克多巴胺, 其线性范围为 6~960 ng/mL, 检出限为 0.83 ng/mL, 标准偏差为 7.1%, 回收率可达 90.3%~99.8%。

## (2) 镇静类

镇静类药物在精神精神病学药物分类中主要包括巴比妥类、苯二氮卓类、非苯二氮卓类、抗抑郁药等。常用的为抗焦虑药是苯二氮卓类(地西洋、阿普唑仑、艾司唑仑等)、非苯二氮卓类(丁螺环酮、佐匹克隆)和抗抑郁药, 以上大部分药为第二类精神药物。

刘晓芳等<sup>[32]</sup>采用循环伏安法, 以邻苯二胺为聚合单体, 在一次性丝网印刷电极上制备地西洋分子印迹膜, 组装地西洋分子印迹膜电化学传感器, 利用 KI 为印迹电极和底液间的探针, 实现了对地西洋的快速检测。刘蓉等<sup>[33]</sup>在金电极表面电聚合制备具有特异性识别孔穴的氯丙嗪分子印迹敏感膜(MIP)。采用循环伏安法(CV)、差分脉冲伏安法(DPV)等研究印迹膜的性能、结构和分子印迹效应。氯丙嗪浓度在  $6.0 \times 10^{-7} \sim 9.0 \times 10^{-5}$  mol/L 范围内与峰电流呈线性关系, 检出限为  $2.0 \times 10^{-7}$  mol/L, 该传感器具有良好的重复性、再生性和高灵敏度。

## 3.3.2 生殖系统药物

生殖系统类药物具有提高或抑制繁殖力, 调节繁殖过程和增强抗病能力的作用, 有雌性激素类(己烯雌酚)、雄性激素类(睾酮)和孕激素类(黄体酮)等生殖系统类药物。刘瑛等<sup>[34]</sup>将电化学聚合技术与分子印迹技术结合, 应用循环伏安法在玻碳电极表面合成了性能稳定的己烯雌酚分子印迹聚合膜, 研究了此传感器的分析性能, 建立了以

$K_3Fe(CN)_6$  为电子传递媒介的间接分析法。

## 3.3.3 抗生素

抗生素(antibiotics)是由微生物(包括细菌、真菌、放线菌属)或高等动植物在生活过程中所产生的具有抗病原体或其它活性的一类次级代谢产物, 能干扰其他生物细胞发育功能的化学物质。邵义娟等<sup>[35]</sup>研究了用于定量分析蜂蜜中的氯霉素含量分子印迹电化学传感器, 以亚甲基蓝为功能单体, 氯霉素(chloramphenicol, CAP)为模板分子, 在玻碳电极表面电聚合形成分子印迹敏感膜, 并以此作为识别元件制备了电流型氯霉素分子印迹电化学传感器。

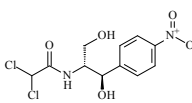
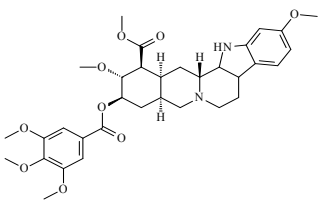
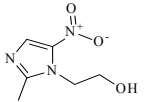
国内外应用分子印迹传感器技术在兽药残留检测的报道成逐年上升趋势, 人们对兽药非法添加的零容忍态度, 虽然说仪器界研发出诸多自动化高、精密度好的新型仪器, 但其价格高昂, 很难再普及到各个层面。将分子印迹技术的专一选择性和传感器的快速响应能力结合起来, 能够满足人们对高效快速又不失精确的检测要求, 且成本费用较低。目前, 所研究的分子印迹传感器都是在电极表面附着一层目标分子印迹膜, 当目标分子要透过印迹膜达到电极时被印迹膜吸附, 从而产生电位上的变化, 达到定量的目的。也有报道<sup>[36, 37]</sup>关于分子印迹与高速响应的传感器(如: 化学发光传感器)结合起来以充分发挥专一选择性和高速响应的优势。然而, 分子印迹电化学传感器也存在着许多兽药与溶液中的电化学响应值较低或无响应, 以至于在电极表面附着印迹膜的方法在这些药物的检测上不能使用的问题。

## 4 印迹量统计

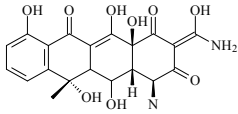
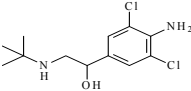
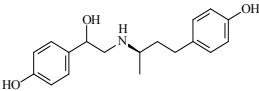
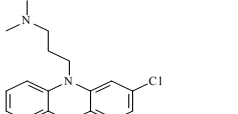
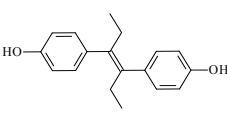
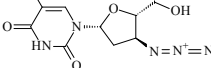
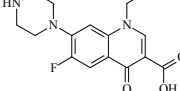
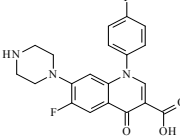
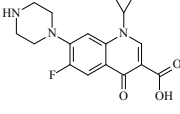
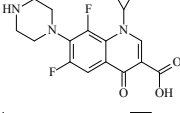
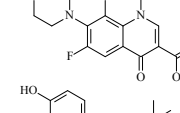
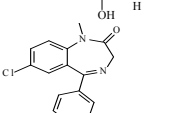
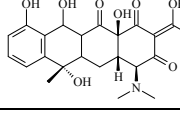

近年来, 随着人们对分子印迹技术认识的越来越深刻, 分子印迹技术在兽药的残留检测领域的应用越来越广泛。表 1 结合分子量、分子结构和平均回收率等情况总结了分子印迹技术在兽药的残留检测实际应用效果及原理。

表 1 利用分子印迹技术检测的兽药结构

Table 1 The structure of veterinary medicine by using molecular imprinting technique

名称	结构式	分子量	平均回收率	参考文献
氯霉素 $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$		323.13	96.6%	[18]
利血平 $C_{33}H_{40}N_2O_9$		608.69	80%	[19]
甲硝唑 $C_6H_9N_3O_3$		171.16	97.4%	[21]

续表 1

名称	结构式	分子量	平均回收率	参考文献
土霉素 C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>9</sub>		460.44	69%	[22]
克伦特罗 C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O		277.19	86.5%	[30]
莱克多巴胺 C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>		301.38	90.3%	[31]
氯丙嗪 C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> S		318.87	90%	[33]
己烯雌酚 C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>		268.36	80.1%	[34]
齐多夫定 C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>5</sub> O <sub>4</sub>		267.24	99.3%	[38]
诺氟沙星 C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>		319.34	84.1%	[39]
沙拉沙星 C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>		385.36	89%	[39]
达氟沙星 C <sub>20</sub> H <sub>24</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S		453.49	83.2%	[39]
洛美沙星 C <sub>17</sub> H <sub>19</sub> F <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>		313.36	86.1%	[39]
恩诺沙星 C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> FN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>		359.40	87.2%	[39]
沙丁胺醇 C <sub>13</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>		239.31	80%	[40]
地西洋 C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>2</sub> O		284.75	91.3%	[40]
四环素 C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub>		444.44	66%	[40]

由表 1, 可以清晰的看出, 模板分子的印迹结合点即裸露的 C、N、F(能够形成氢键)原子数目的多少很大程度上决定了分子印迹聚合物的吸附效果, 空间位阻越大, 分子印迹聚合物的印迹效果越差; 可以看出当分子量在 170~320 之间, C、N、F 数量相当的情况下, 吸附效果过较好; 当分子量大于 320 时, 无论 C、N、F 数量多少, 其印迹效果都有很大程度上降低; 具有-OH、-NH-和-NH<sub>2</sub> 结构的模板分子所合成的分子印迹聚合物的以及效果更强, 数量越多, 印迹效果越好。因此, 当分子量相对较小时, C、N、F 数量的多少决定了利用聚合物的印迹效果; 当分子量相对较大时, 空间位阻决定了印迹效果<sup>[41-44]</sup>。因此在开发一种新型兽药的分子印迹检测方法前, 需要通过目标分子的空间结构和元素分析评估利用该方法的可行性。

## 5 结 语

分子印迹聚合物以其亲和性和选择性高、抗恶劣环境能力强、稳定性好、使用寿命长、应用范围广等优势, 能够很好地应用到首要的残留检测项目上。近些年来, 越来越多的研究人员以不同方法开展各种各样的分子印迹聚合物, 以不同的途径用于兽药残留的检测。

但是, 分子印迹技术在兽药残留分析上还有以下问题: 首先, 目前建立的分子印迹检测方法仅适用于一种或一类兽药化合物的分离, 与当前高通量、多残留检测的发展趋势要求相距甚远; 其次, 合成相对应兽药的印迹聚合物繁琐费事、效率低下, 尤其是在色谱分离和传感器方面, 要求控制严格, 而分离的物质单一使得成本大大增加; 再次, MIPs 固相萃取柱的填料, 模板渗漏问题依旧存在。并不是所有兽药分子都能够寻找到结构相似可替代的印迹分子, 从而会造成假阳性的后果; 最后, 分子印迹技术应用于色谱固定相, 由于色谱柱的装填制作过程较为麻烦, 操作难度高, 且仅限于印迹分子及其结构相似物的分离, 大大增加了成本费用。MIPs 因其单体种类较为匮乏, 非共价键组装方式虽然解析速度快, 但印迹容量偏低, 而共价键组装方式使得解吸速度过慢。

此外, 对 MIPs 热力学、动力学和结合位点作用机制的研究还不够深入, 对于分子印迹在应用原理的解析上不尽相同, 这制约了分子印迹技术在兽药残留分析中的应用。研究人员还需寻找更为普遍的印迹方法以降低成本, 寻找到更多的替代模板以解决模板渗漏问题, 增大聚合物的比表面积以获得更高的印迹容量又不失机械强度。分子印迹技术在兽药残留分析的样品前处理和传感器的应用报道相对较多, 而在色谱固定相上的研究应用还是相对较少。性能全面、成本低廉方向是分子印迹在色谱固定相的发展趋势。随着对兽药使用的监控力度逐渐加大, 发展一种高效、快速、简便的检测方法是兽药残留检测行业的主要研究方向, 而兽药残留检测因其品种繁多、分子结构复

杂、干扰多, 以现有的检测方法很难达到快速简便的目的。分子印迹固相萃取柱、分子印迹传感器, 尤其是传感器是未来兽药残留分析的主要方向。随着分子印迹理论研究的不断深入及其在未来的兽药残留分析上的应用, 分子印迹技术将具有广阔的应用前景。

## 参考文献

- [1] Alexander C, Andersson HS, Andersson LI, *et al.* Molecular imprinting science and technology: A survey of the literature for the year up to and including 2003 [J]. *J Mol Recogn: JMR*, 2006, 19(2): 106-180.
- [2] Brüggemann O, Visnjeviski A, Patel P. Selective extraction of antioxidants with molecularly imprinted polymers [J]. *Anal Chim Acta*, 2004, 504(1): 81-88.
- [3] Haupt K. Imprinted polymers-tailor-made mimics of antibodies and receptors [J]. *Chem Commun: Camb*, 2003: 171-178.
- [4] Sellergren B, Andersson LI. Application of imprinted synthetic polymers in binding assay development [J]. *Methods*, 2000, 22: 92-106.
- [5] Haupt K, Mosbach K. Plastic antibodies: Developments and applications [J]. *Trend Biotechnol*, 1998, 16: 468-475.
- [6] 严炜, 林金明. 雌激素类内分泌干扰物的液相色谱-质谱分析样品前处理方法[J]. *分析化学*, 2010, 38(4): 598-606.  
Yan W, Lin JM. Progress in sample pretreatment for analysis of estrogens with liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2010, 38(4): 598-606.
- [7] Susan S, Moslem J. Selective solid-phase extraction using molecular imprinted polymer sorbent for the analysis of florfenicol in food samples [J]. *Food Chem*, 2013, 141: 1242-1251.
- [8] Mara SS, Eva RV, Márcio T, *et al.* Clean synthesis of molecular recognition polymeric materials with chiral sensing capability using supercritical fluid technology-application as HPLC stationary phases [J]. *Biosens Bioelectron*, 2010, 25: 1742-1747.
- [9] Deng DL, Zhang JY, Chen C, *et al.* Monolithic molecular imprinted polymer fiber for recognition and solid phase microextraction of ephedrine and pseudoephedrine in biological samples prior to capillary electrophoresis analysis [J]. *J Chromatogr A*, 2012, 1219: 195-200.
- [10] Barrios CA, Zhenhe C, Navarro-Villoslada F, *et al.* Molecularly imprinted polymer diffraction gratin gas label-free optical bio(mimetic) sensor [J]. *Biosens Bioelectron*, 2011, 26(5): 2801-2804.
- [11] 高洁, 苗虹. 兽药残留检测技术研究进展[J]. *食品安全质量检测学报*, 2013, 4(1): 11-18.  
Gao J, Miao H. Recent development of analytical methods for veterinary drug residues [J]. *J Food Saf Qual*, 2013, 4(1): 11-18.
- [12] Kim JB, Terabe S. Online sample preconcentration techniques in micellar electrokinetic chromatography [J]. *Pharm Biom Anal*, 2003, (30): 1625-1643.
- [13] 闫宏远, 杨更亮. 分子印迹固相萃取技术在动物源食品中药物残留检测中的应用进展[J]. *色谱*, 2011, 29(7): 572-579.  
Yan HY, Yang GL. Application of molecularly imprinted solid-phase extraction on drug residues in animal source food [J]. *Chin J Chromatogr*, 2011, 29(7): 572-579.
- [14] 张亮, 潘建明, 徐龙城, 等. 分子印迹技术最新研究进展[J]. *化学试剂*, 2013, 35(8): 673-678.

- Zhang L, Pan JM, Xu LC, *et al.* New research progress of molecular imprinting technology [J]. *Chem Reagents*, 2013, 35(8): 673-678.
- [15] Stephen PW, Nguena TH, Paul G, *et al.* Preparation of novel optical fibre-based cocaine sensors using a molecularly imprinted polymer approach [J]. *Sensor Actuat B-Chem*, 2014, 193: 35-41.
- [16] S. Vo Duy, Lefebvre-Tourmiera, Pichon V, *et al.* Molecularly imprinted polymer for analysis of zidovudine and stavudine in human serum by liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *J Chromatogr B*, 2009, 877(11-12): 1101-1108.
- [17] Caro E, Marce RM. Synthesis and application of an oxytetracycline imprinted polymer for the solid-phase extraction of tetracycline antibiotics [J]. *Anal Chim Acta*, 2005, 552: 81-86.
- [18] 郝婷婷, 谢文婷, 李琴芬, 等. 分子印迹固相萃取-电化学发光检测牛奶中氯霉素[J]. *分析实验室*, 2012, 31(2): 105-108.
- Hao TT, Xie WT, Li QF, *et al.* A highly sensitive electrochemiluminescence method for determination of chloramphenicol in milk combined with molecularly imprinted solid phase extraction [J]. *Chin J Anal Lab*, 2012, 31(2): 105-108.
- [19] 史西志, 武爱波, 瞿国润, 等. 利血平分子印迹聚合物在饲料检测中的应用[J]. *中国农业科技导报*, 2008, 10(5): 75-78.
- Shi XZ, Wu AB, Qu GR, *et al.* Application of molecularly imprinted polymers for determination of reserpine in feed [J]. *J Agric Sci Technol*, 2008, 10(5): 75-78.
- [20] 肖琴, 林一, 郑琳, 等. 分子印迹固相萃取-高效液相色谱法检测鱼肉中的孔雀石绿和结晶紫[J]. *粮油食品科技*, 2011, 19(6): 31-34.
- Xiao Q, Lin Y, Zheng L, *et al.* Determination of malachite green and crystal violet in fish [J]. *Sci Technol Cereals & Oil Food*, 2011, 19(6): 31-34.
- [21] 吐尔洪·买买提, 阿不都克热木·卡地尔, 哈丽丹·买买提, 等. 替代模板法制备甲硝唑分子印迹聚合物及其在血清样品固相萃取中的应用[J]. *分析化学*, 2011, 12(39): 1841-1845.
- Turghun M, Abdulkirem K, Halidan M, *et al.* Dummy-template molecularly imprinted polymer for selective solid phase extraction of metronidazole in bovine serum [J]. *Chin J Anal Chem*, 2011, 12(39): 1841-1845.
- [22] 夏环, 王妍, 荆涛, 等. 分子印迹固相萃取-高效液相色谱法测定蜂蜜中三种氟喹诺酮类抗生素残留[J]. *分析科学学报*, 2012, 28(3): 297-302.
- Xia H, Wang Y, Jing T, *et al.* Determination of three fluoroquinolones antibiotics residue in honey using molecularly imprinted solid-phase extraction coupled with high performance liquid chromatography [J]. *J Anal Sci*, 2012, 28(3): 297-302.
- [23] Urraca JL, Castellari M, Barrios CA, *et al.* Multiresidue analysis of fluoroquinolone antimicrobials in chicken meat by molecularly imprinted solid-phase extraction and high performance liquid chromatography [J]. *J Chromatogr A*, 2014, 1343: 1-9.
- [24] 李丽虹, 刘岚, 罗勇, 等. 以分子印迹聚合物为固定相手性拆分1,1'-联-2-萘酚及其衍生物[J]. *色谱*, 2006, 24(6): 574-577.
- Li LH, Liu L, Luo Y, *et al.* Resolution of racemic 1,1'-bi-2-naphthol and its derivatives by molecularly imprinted polymers [J]. *Chin J Chromatogr*, 2006, 24(6): 574-577.
- [25] Kaori H, Horiyama S. Simultaneous determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs in river water samples by liquid chromatography-tandem mass spectrometry using molecularly imprinted polymers as a pretreatment column [J]. *J Pharmaceut Biomed Anal*, 2011, 55: 916-922.
- [26] Susan S, Moslem J. Selective solid-phase extraction using molecularly imprinted polymer sorbent for the analysis of florfenicol in food samples [J]. 2013, 141: 1242-1251.
- [27] 孙慧, 董襄朝, 吕宪禹, 等. 以分子印迹聚合物为固定相分离和测定氟喹诺酮类药物[J]. *色谱*, 2003, 21(3): 233-238.
- Sun H, Dong XC, Lv XY, *et al.* Separation and determination of fluoroquinolones with a molecularly imprinted polymer [J]. *Chin J Chromatogr*, 2003, 21(3): 233-238.
- [28] Liu XJ, Ouyang C, Zhao R, *et al.* Monolithic molecularly imprinted polymer for sulfamethoxazole and molecular recognition properties in aqueous mobile phase [J]. *Anal Chim Acta*, 2006, 571: 235-241.
- [29] 郭春晖, 杨莹莹, 刘蒙, 等. 分子印迹阻抗型沙丁胺醇电化学传感器的研究[J]. *湖北大学学报*, 2013, 35(3): 327-331.
- Guo CH, Yang YY, Liu M, *et al.* Impedimetric salbutamol sensor based on molecularly imprinted film [J]. *J Hubei Univ (Nat Sci Edit)*, 2013, 35(3): 327-331.
- [30] 梁荣宁, 高奇, 秦伟. 分子印迹电位型传感器快速检测猪尿液中的克伦特罗[J]. *分析化学*, 2012, 40(3): 354-358.
- Liang RN, Gao Q, Qin W. Potentiometric sensor based on molecularly imprinted polymer for rapid determination of clenbuterol in pig urine [J]. *Chin J Anal Chem*, 2012, 40(3): 354-358.
- [31] 万德慧, 王晓朋, 吴中波, 等. 基于分子印迹聚合物的微流控化学发光传感器检测莱克多巴胺[J]. *食品质量安全检测学报*, 2014, 5(5): 1391-1397.
- Wan DH, Wang XP, Wu ZB, *et al.* A microfluidic chip-chemiluminescence sensor based on molecularly imprinted recognition for determination of ractopamine [J]. *J Food Saf Qual*, 2014, 5(5): 1391-1397.
- [32] 刘晓芳, 姚冰, 柴春彦, 等. 基于分子印迹膜修饰丝网印刷电极的地西洋电化学传感器[J]. *分析测试学报*, 2010, 29(11): 1121-1125.
- Liu XF, Yao B, Chai CY, *et al.* Electrochemical sensor for diazepam based on molecularly imprinted film modified screen printed electrode [J]. *J. Instrum. Anal*, 2010, 29(11): 1121-1125.
- [33] 刘蓉, 钟桐生, 龙立平, 等. 氯丙嗪分子印迹敏感膜传感器的制备与应用[J]. *应用化学*, 2013, 30(11): 1361-1365.
- Liu R, Zhong TS, Long LP, *et al.* Fabrication and application of chlorpromazine molecular imprinting film sensor [J]. *Chin J Appl Chem*, 2013, 30(11): 1361-1365.
- [34] 刘瑛, 管良慧, 黄新, 等. 己烯雌酚分子印迹传感器的制备及其性能研究[J]. *分析化学*, 2010, 38(4): 569-572.
- Liu Y, Guan LH, Huang X, *et al.* Preparation and properties of diethylstilbestrol molecularly imprinted polymers sensor [J]. *Chin J Anal Chem*, 2010, 38(4): 569-572.
- [35] 邵义娟, 莫方楼, 李建平, 等. 基于门控制效应的氯霉素分子印迹传感器研制[J]. *桂林理工大学学报*, 2013, 33(4): 737-742.
- Shao YJ, Mo FL, Li JP, *et al.* Determination of chloramphenicol by gate control of molecularly imprinted polymer sensor [J]. *J Guilin Univ Technol*, 2013, 33(4): 737-742.
- [36] Sadeghi S, Jahani M. Solid-phase extraction of florfenicol from meat samples by a newly synthesized surface molecularly imprinted sol-gel polymer [J]. *Food Anal Methods*, 2014, (7): 2084-2094.

- [37] 杨春艳, 熊艳, 何超, 等. 分子印迹固相萃取-化学发光测定盐酸金霉素[J]. 应用化学, 2007, 24(3): 273-277.  
Yang CY, Xiong Y, He C, *et al.* Molecularly imprinted on-line solid-phase extraction combined with flow Injection chemiluminescence for determination of chlortetracycline [J]. Chin J Appl Chem, 2007, 24(3): 273-277.
- [38] 早熟古丽·努尔, 吐尔洪·买买提, 佐拉木·买买提. 齐多夫定替代模板分子印迹聚合物的制备及其在血清样品固相萃取中的应用[J]. 分析试验室, 2013, 32(5): 6-10.  
Zohre N, Turghun M, Zroem M. Dummy-template molecularly imprinted polymer for selective solid-phase extraction of zidovudine in human serum [J]. Chin J Anal Lab, 2013, 32(5): 6-10.
- [39] 刘芃岩, 申杰, 刘磊. 复合模板印迹聚合物净化液相色谱-质谱联用法测定鱼肉中氟喹诺酮类残留[J]. 分析化学, 2012, 40(5): 693-698.  
Liu FY, Shen J, Liu L. Determination of fluoroquinolones in grass carp by high performance liquid chromatography-ion trap mass spectrometry using mixed-templates imprinted polymer extraction [J]. Chin J Anal Chem, 2012, 40(5): 693-698.
- [40] 刘晓芳, 姚冰, 刘国艳. 检测猪肉中地西洋的分子印迹仿生传感器的研制[J]. 分析化学, 2010, 38(5): 683-687.  
Liu XF, Yao B, Liu GY. Bionic sensor for detection of diazepam in meat using molecularly imprinted film [J]. Chin J Anal Chem, 2010, 38(5): 683-687.
- [41] Taher A, Leyla AF. Synthesis of  $\text{Cu}^{2+}$ -mediated nano-sized salbutamol-imprinted polymer and its use for indirect recognition of ultra-trace levels of salbutamol [J]. Anal Chim Acta, 2013(769): 100-107.
- [42] Liu MH, Li MJ, Qiu B, *et al.* Synthesis and applications of diethylstilbestrol-based molecularly imprinted polymer-coated hollow fiber tube [J]. Anal Chim Acta, 2010, (663): 33-38.
- [43] Gabriel OIM, Larissa MRS, Álvaro JSN, *et al.* A new restricted access molecularly imprinted polymer capped with albumin for direct extraction of drugs from biological matrices: the case of chlorpromazine in human plasma [J]. Anal Bioanal Chem, 2013(405): 7687-7696.
- [44] Du W, Lei CM, Zhang SR, *et al.* Determination of clenbuterol from pork samples using surface molecularly imprinted polymers as the selective sorbents for microextraction in packed syringe [J]. J Pharmaceut Biomed, 2014(91): 160-168.

(责任编辑: 李振飞)

### 作者简介



邱思聪, 助理工程师, 主要研究方向为食品安全检测。

E-mail: 962707180@qq.com



曹维强, 博士, 高级工程师, 主要研究方向为食品安全分析与检测。

E-mail: caowq@sagchina.com