基于 Pickering 乳液的分子印迹技术

江龙, 沈先涛*

华中科技大学同济医学院公共卫生学院环境医学研究所, 教育部环境与健康重点实验室, 武汉 430030

* 联系人, E-mail: xtshenlab@hust.edu.cn

2018-09-18 收稿, 2018-10-17 修回, 2018-11-13 接受, 2018-12-25 网络版发表

国家自然科学基金(21677056, 21874050)资助

摘要 分子印迹是一门制备人工抗体材料的技术, 已广泛应用于样品前处理、化学传感、污染物分离以及药物输送等领域. 分子印迹技术的发展趋势是制备多功能分子印迹聚合物材料以及拓宽分子印迹聚合物材料的应用范围. 由于在上述两方面均具有巨大的应用前景, 基于 Pickering 乳液的分子印迹技术成为近年来分子印迹领域研究的热点. 本文对近期基于 Pickering 乳液的分子印迹技术的相关工作进行了总结, 概述了其在小分子、蛋白质以及细菌印迹聚合物制备中的研究进展, 探讨了这种新型分子印迹技术的优点和局限性. 此外, 重点介绍了分子印迹颗粒稳定的 Pickering 乳液在颗粒多功能化、传感器制备、界面吸附以及界面催化等领域的应用现状和研究前景, 展望了未来基于 Pickering 乳液的分子印迹技术的发展方向.

关键词 分子印迹, Pickering 乳液, 固体颗粒, 分子识别, 分子印迹颗粒稳定剂

分子印迹技术(molecular imprinting, MI)是一种合成人工抗体的技术, 采用这种技术制备的聚合物材料被称为分子印迹聚合物(molecularly imprinted polymers, MIPs). 1972年 Wulff 和 Sarhan^[1]首次用共价法成功合成分子印迹聚合物的报道引起了人们对分子印迹技术的广泛关注, 为分子印迹理论的建立奠定了基础. 1981年 Arshady 和 Mosbach^[2]首次采用非共价法成功制备分子印迹聚合物, 推动了分子印迹技术的发展. 近年来, 随着生物化学、高分子化学、材料化学以及化学工程等学科的深度交叉, 分子印迹技术的发展与应用十分迅速. 分子印迹技术基本原理如图1所示: (1) 模板分子与功能单体通过共价或者非共价键相互作用, 形成模板分子-功能单体复合物; (2) 在交联剂存在的条件下加入引发剂, 通过光或热引发聚合将模板分子包埋于聚合物内部; (3) 通过加入竞争性酸、碱或有机溶剂破坏模板分子与聚合物之间的相互作用, 将模板分子从聚合物中洗脱出

来. 采用分子印迹技术制备的分子印迹聚合物内部具有与模板分子大小和分子排列相匹配的三维空穴, 可特异性地与模板分子重新结合, 实现目标物质的特异性识别与分离. 分子印迹聚合物亦被称为“人工抗体”. 相比自然抗体, MIP 材料制备方法简单、成本低、稳定性好^[3]. 由于这些优良特性, MIP 材料已经在色谱检测^[4]、污染物净化^[5]、传感器^[6]和手性分离^[7]等领域受到越来越多的重视.

本体聚合、沉淀聚合、悬浮聚合、乳液聚合、种子溶胀聚合、溶胶-凝胶法以及表面印迹等合成方法已广泛应用于 MIP 材料制备, 但是采用这些传统方法制备的 MIP 材料仍然存在诸多问题: (1) 大部分 MIP 材料的识别位点大部分位于高度交联的高分子聚合物内部, 表面具有很强的疏水性, 因此在水相中识别时 MIP 会有很大的非特异性吸附; (2) 传统的 MIP 材料的高度交联使得 MIP 在吸附蛋白质等大分子物质时有很大的位阻效应, 影响识别效果; (3) 采用沉淀

引用格式: 江龙, 沈先涛. 基于 Pickering 乳液的分子印迹技术. 科学通报, 2019, 64: 1380–1391

Jiang L, Shen X T. Pickering emulsion-based molecular imprinting (in Chinese). Chin Sci Bull, 2019, 64: 1380–1391, doi: 10.1360/N972018-00955

图1 (网络版彩色)分子印迹技术基本原理

Figure 1 (Color online) Schematic representation of the principle of molecular imprinting

聚合制备的MIP微球制备方法简单、识别效果好,是目前分子印迹领域唯一商品化的材料,但是如何拓宽其使用范围仍然是一大难题.因此开发新型的分子印迹技术,在实现目标大分子的有效印迹、制备在水溶液中具有高特异性分子识别性能的MIPs以及拓宽分子印迹技术的应用领域等方面均具有极其重要的研究意义.

为了解决以上问题,Shen和Ye^[8,9]提出了一种基于Pickering乳液(Pickering emulsion)的分子印迹技术,该界面分子印迹技术已成为近年来分子印迹领域研究的热点.本文结合近年来国内外分子印迹技术领域的相关研究成果,简要介绍基于Pickering乳液的分子印迹技术的基本原理,对近期Pickering乳液聚合制备不同种类分子印迹聚合物的最新研究进行评述,重点概述分子印迹颗粒稳定的Pickering乳液在不同领域的应用现状和研究前景,最后对基于Pickering乳液的分子印迹技术的研究趋势进行展望.

1 基于Pickering乳液的分子印迹技术原理

1.1 Pickering乳液

乳液是指一种液体均匀分散在另一种不相溶的液体中形成的分散系.这种分散系稳定性较差,通常需要加入表面活性剂提高其稳定性.表面活性剂通常包括亲水的头部和疏水的长链.在乳液中,它的亲

水头部伸入水相中,疏水长链伸入油相中,形成水包油(oil in water, O/W)或者油包水型(water in oil, W/O)的乳液. Pickering乳液是以胶体尺寸的固体颗粒为稳定剂的乳液,不同于表面活性剂,决定Pickering乳液是W/O还是O/W型是由固体颗粒在油-水界面上的接触角(θ_{ab})决定的.如图2所示,当固体颗粒更亲水时, $\theta_{ab} < 90^\circ$, 固体颗粒大部分进入到水相中,形成O/W型乳液;反之,固体颗粒更疏水时, $\theta_{ab} > 90^\circ$, 固体颗粒大部分伸入到油相中,形成W/O型乳液.相比表面活性剂,固体颗粒更能稳定存在于两种不相溶液体的界面上,因此Pickering乳液比一般的乳液更加稳定.理论研究发现,当颗粒的重力影响可以忽略时,将单个固体颗粒从油水界面置换到水相或油相最小自由能 ΔG 的计算公式^[10]为

$$\Delta G = -\pi r^2 \gamma (1 - |\cos \theta_{ab}|)^2,$$

式中, r 是固体颗粒的半径, γ 是油-水界面的表面张力, θ_{ab} 为通过水相测得的接触角.根据公式,在其他因素不变的条件下,当 θ_{ab} 越接近 90° 时, ΔG 越大,乳液越稳定.与表面活性剂相比,固体颗粒具有低毒性、强稳定性以及易修饰性等优点,可以赋予乳液更多功能.因此, Pickering乳液近年来已广泛应用于载药^[11]、传感器^[12]以及功能材料制备^[13,14]等领域.

1.2 Pickering乳液聚合制备分子印迹聚合物

基于Pickering乳液的分子印迹技术是在传统的

图2 (网络版彩色) 固体颗粒稳定乳液液滴示意图及接触角对乳液类型的影响。Phase a, 油相; Phase b, 水相

Figure 2 (Color online) Schematic representation of a single droplet stabilized by solid particles and influence of the contact angle on the preferred emulsion state. Phase a, phase oil; Phase b, phase water

乳液分子印迹技术上发展得到的一种新型的界面分子印迹技术。以O/W型Pickering乳液聚合制备分子印迹聚合物为例, Pickering乳液聚合体系的选取规律如下: 根据Pickering乳液技术的原理, 聚合体系应选用亲水性固体颗粒; 聚合体系的油相为分子印迹聚合物的前驱体, 应该包含油溶性模板分子、功能单体、交联剂、引发剂以及致孔剂; 聚合体系的水相为普通水溶液, 为了提高Pickering乳液的稳定性, 必要时可在水相中加入无机盐控制其离子强度、加入酸或碱调整其pH或加入与水互溶的有机溶剂改变水-油界面张力。将三相混合, 通过热或者光引发使油相聚合。最后除去固体颗粒并洗脱模板, 即可得到分子印迹聚合物微球。与传统分子印迹技术相比, 基于Pickering乳液的分子印迹技术有以下变化: (1) 将模板分子固定于固体颗粒表面(使得识别位点位于聚合物表面), 分子印迹聚合物具有更快的吸附速率; (2) 选取水相、油相均可分布的功能单体, 使得合成的分子印迹聚合物具有较好的亲水性, 可实现在水溶液中具有高特异性分子识别性能; (3) 将大分子负载于固体颗粒表面或直接采用大分子为固体颗粒稳定剂制备表面分子印迹聚合物, 可避免了传统分子印迹洗脱和吸附大分子物质时的位阻效应^[15]。总之, 基于Pickering乳液的分子印迹技术引入了毒性低、稳定性好且易于修饰的固体颗粒作为稳定剂, 其应用范围更广、可操作性更强, 可有效解决现有分子印迹领域仍然存在关键难题。

2 Pickering乳液聚合在分子印迹聚合物制备中的应用

Pickering乳液在制备具有多重结构的功能高分

子材料领域中越来越受到人们的重视^[16]。最近, 研究人员在Pickering乳液聚合制备分子印迹聚合物材料领域做了大量的理论和实践研究, 成功实现了药物分子、蛋白质、细菌等模板分子的印迹。这些材料在目标分子的分离与富集、传感器制备以及微生物识别等领域发挥了作用。本节重点综述近年来采用Pickering乳液聚合制备不同分子印迹聚合物材料的研究进展, 阐明Pickering乳液聚合在制备分子印迹聚合物材料时的优点与局限。

2.1 小分子药物的识别

2011年, 本课题组^[8]首次将Pickering乳液引入到分子印迹领域, 利用Pickering乳液聚合技术合成了能识别一类 β 阻滞剂(普萘洛尔及其结构类似物)的分子印迹聚合物。首先将 β 阻滞剂末端的功能基团修饰于SiO₂纳米颗粒表面, 利用修饰好的SiO₂纳米颗粒作为稳定剂制备O/W型Pickering乳液。乳液体系的油相中包含交联剂和引发剂。通过热引发聚合后, 采用氢氟酸除去聚合物表面的SiO₂颗粒、采用溶剂提取洗脱模板分子即可得到分子印迹聚合物微球(图3)。分子印迹微球的特异性识别实验表明, 该分子印迹微球对含有模板结构的一类 β 阻滞剂均有较好的识别作用。特别强调的是, 该聚合体系选取了水相、油相均可分布的甲基丙烯酸(MAA)作为功能单体, MAA在油水界面处的聚合使得合成的分子印迹聚合物具有良好的亲水性, 制备的分子印迹聚合物微球在水溶液中亦具有高特异性分子识别性能。但是该分子印迹微球的识别位点位于材料表面, 微球对目标分子的吸附容量有限^[17]。为了解决该问题, 本课题组^[9]直接将模板分子溶于油相, 采用类似的Pickering乳液聚合方法合成分子印迹微球。改进后的合成方法类似于传统分子印迹技术, 可保证分子印迹聚合物内部也能形成识别位点, 大大提高了分子印迹聚合物的吸附容量。将该分子印迹微球作为固定相填充制备固相微萃取(SPE)小柱并与高效液相色谱-质谱联用, 可实现自来水中的 β 阻滞剂的痕量检测^[18]。

除了 β 阻滞剂外, 其他药物小分子也可作为模板分子采用Pickering乳液聚合合成分子印迹微球。最近, Liu等人^[19]以农药分子高效氯氟氰菊酯为模板, 以具有荧光的脲修饰的SiO₂纳米粒子为乳液稳定剂, 采用Pickering乳液聚合的方法合成了对高效氯氟氰菊酯具有特异性识别能力的MIP传感器。该荧光MIP

图3 (网络版彩色)Pickering乳液聚合制备分子印迹聚合物示意图(a)及分子印迹微球扫描电子显微镜(SEM)((b), (c)). 步骤1: 聚合; 步骤2: 模板和纳米粒子的除去. SiO₂ 纳米粒子除去前(b)及除去后(c)的MIP微球SEM^[8]

Figure 3 (Color online) Schematic pattern (a) and SEM images of molecularly imprinted spheres synthesized by Pickering emulsion polymerization ((b), (c)). Step 1: Polymerization; Step 2: Removal of nanoparticles and templates. SEM images of the microspheres before (b) and after (c) the silica particles were removed^[8]. Reprinted with permission from ©2011 American Chemical Society

传感器实现了农药分子的痕量检测. 在生物样本中, 基于Pickering乳液的分子印迹技术也展现出巨大潜力. 例如, Yang等人^[20]以SiO₂纳米粒子为稳定剂, 采用Pickering乳液聚合的方法合成了双酚A分子印迹聚合物微球. 将该微球作为固相萃取的填充材料可实现双酚A分子的有效富集, 进一步将该固相萃取技术与液相色谱分析联用可实现人体尿液中双酚A及其7种结构类似物的痕量检测, 检测限可达1.2~2.2 ng/mL.

总之, Pickering乳液聚合方法的引入, 为合成水相中具有特异性识别功能的MIPs提供了新的方法. 我们相信, 固体颗粒稳定剂的易修饰性以及Pickering乳液聚合制备聚合物的多重结构将使分子印迹在许多领域更具有应用前景. 目前, 基于Pickering乳液的分子印迹技术在小分子药物分离与分析领域已逐渐成熟^[21], 我们将近年来已发表的采用Pickering乳液聚

合合成小分子药物印迹聚合物工作进行了归纳(表1). 这些工作表明基于Pickering乳液的分子印迹技术有以下两个发展趋势: (1) 向制备具有其他功能的新型分子印迹聚合物(如磁性^[22,23]、荧光^[19]、空心分子印迹^[22,29]等)方向发展; (2) 向制备能在复杂样品体系(如河水^[37,38]、血液^[39,45]、尿液^[20,39]等)中使用的分子印迹聚合物方向发展.

2.2 蛋白质识别

传统的分子印迹技术在合成蛋白质分子印迹聚合物(protein imprinted polymers, PIPs)时, 由于分子识别位点位于聚合物内部, 蛋白质模板分子很难被洗脱出来. 相反, 在蛋白质分子识别过程中, 聚合物表面高度的交联使得蛋白质分子难以进入到分子印迹聚合物内部的识别位点. 为解决该难题, 研究人员提出了两种解决方式: (1) 将模板蛋白质分子(或蛋白质分子结构中典型肽链)固定在纳米颗粒^[48]或者平板基底上^[49]进行表面分子印迹. 由于识别位点位于分子印迹材料的表面, 蛋白质分子与识别位点接触的可能性大大增加; (2) 采用低交联度的高分子材料作为分子印迹基质, 使得蛋白质分子可在高分子材料中自由迁移. Zhang等人^[50]利用低交联度的凝胶作为分子印迹基质材料也成功实现了蛋白质印迹聚合物的有效合成.

2012年, 本课题组^[51]亦将Pickering乳液聚合应用到蛋白质分子印迹微球的制备之中. 以硅烷化的疏水SiO₂纳米粒子作为稳定剂形成W/O型乳液, 其中水相包含模板分子、功能单体以及引发剂过硫酸铵. 在室温下引发聚合, 可得到低交联密度的凝胶微球. 除去SiO₂纳米粒子并洗脱模板, 即得到血红蛋白的分子印迹凝胶微球. 该分子印迹凝胶微球在水相对血红蛋白具有良好的选择性吸附特性. 虽然凝胶微球结构疏松, 易于蛋白分子快速吸附和洗脱, 但也降低了微球自身的机械强度, 限制了分子印迹凝胶微球的应用范围. Zhou等人^[52]对Pickering乳液聚合方法进行改进, 采用表面印迹的方式制备了一种交联度高的分子印迹微球. 他们利用固定了血红蛋白的SiO₂纳米粒子作为稳定剂制备O/W型乳液, 其中油相有功能单体、交联剂和引发剂. 引发油相聚合, 除去SiO₂纳米粒子并洗脱蛋白质分子, 即得到了高度交联的分子印迹微球.

上述工作均以SiO₂纳米粒子作为Pickering乳液

表1 基于Pickering乳液的小分子药物分子印迹技术概述

Table 1 Overview of molecular imprinting of drug molecules based on Pickering emulsion

模板分子	单体	交联剂	固体稳定剂	乳液类型	参考文献
普萘洛尔	MAA ^{a)}	EGDMA ^{b)}	SiO ₂	O/W	[8,9,18]
高效氯氟脞菊酯	MAA	EGDMA	SiO ₂	O/W	[19]
双酚A	4-VP ^{c)}	EGDMA	SiO ₂	O/W	[20]
高效氯氟脞菊酯	4-VP, MAA和苯乙烯	无	ATP ^{d)}	O/W	[22]
高效氯氟脞菊酯	MAA	EGDMA	埃洛石纳米管	O/W	[23]
17 β 雌二醇	MAA	EGDMA	SiO ₂	O/W	[24]
高效氯氟脞菊酯	MAA	EGDMA	木质素	O/W	[25]
高效氯氟脞菊酯	4-VP和苯乙烯	无	埃洛石纳米管	O/W	[26]
高效氯氟脞菊酯	MAA	EGDMA	酵母菌	O/W	[27]
高效氯氟脞菊酯	AM ^{e)}	DVB ^{f)}	SiO ₂	W/O	[28]
高效氯氟脞菊酯	MAA	EGDMA	木质素	W ₁ /O/W ₂ ^{g)}	[29]
2,4-二氯苯氧乙酸	4-VP	DVB	埃洛石纳米管	O/W	[30]
联苯菊酯	MAA	EGDMA	纤维素和Fe ₃ O ₄	W ₁ /O/W ₂	[31]
红霉素	MMA ^{h)}	EGDMA	壳聚糖	O/W	[32]
对羟基苯甲酸甲酯	MMA和苯乙烯	EGDMA	SiO ₂	W/O	[33]
高效氯氟脞菊酯	AM和MAA	DVB和PEGDMA ⁱ⁾	SiO ₂	W/O	[34]
红霉素	MMA	EGDMA	鸡蛋壳	O/W	[35]
双氯芬酸	4-VP	DVB	氧化石墨烯	O/W	[36]
高灭磷	MAA	EGDMA	SiO ₂	O/W	[37]
4,4-(1-苯乙基)双酚	4-VP	EGDMA	SiO ₂	O/W	[38]
L-苯丙氨酸	4-VP	EGDMA	SiO ₂	O/W	[39]
联苯菊酯	MAA	EGDMA	Fe(OH) ₃	O/W	[40]
邻苯二甲酸二异辛酯	MAA	EGDMA	SiO ₂	O/W	[41]
高效氯氟脞菊酯	AM和MAA	DVB	Fe ₃ O ₄	W/O	[42]
孔雀石绿	MAA	EGDMA	SiO ₂	O/W	[43]
双酚A	4-VP	DVB	SiO ₂	O/W	[44]
甲氧萘丙酸	4-VP	EGDMA	SiO ₂	O/W	[45]
双酚A	4-VP	EGDMA	SiO ₂	O/W	[46]
双氯芬酸	DMAEMA ^{j)}	EGDMA	SiO ₂	O/W	[47]

a) 甲基丙烯酸; b) 二甲基丙烯酸乙二醇酯; c) 4-乙烯基吡啶; d) 硅镁土; e) 丙烯酸酐; f) 二乙烯基苯; g) 水₁/油/水₂型双乳液, 先利用疏水的固体颗粒稳定剂形成水₁/油型乳液, 然后再加入亲水的固体颗粒稳定剂和水溶液形成水₁/油/水₂型双乳液; h) 甲基丙烯酸甲酯; i) 聚乙二醇二甲基丙烯酸酯; j) 甲基丙烯酸二甲氨乙酯

的稳定剂. 除了SiO₂纳米粒子, 其他纳米离子也能作为固体颗粒稳定Pickering乳液制备蛋白质印迹聚合物, Sun等人^[53-55]在此方面做了大量的工作. 首先, 他们以埃洛石纳米管为稳定剂、多巴胺为单体, 在W/O型乳液中利用多巴胺仿生聚合方式制备了具有磁性的蛋白质印迹聚合物, 该分子印迹聚合物对目标分子血红蛋白具有优良的吸附选择性^[53]. 紧接着, 他们在原有方法上改进, 将稳定剂换为羟磷灰石制备了高内相Pickering乳液. 乳液聚合后的聚多巴胺

水凝胶内部相互连接且具有等级孔结构, 对目标蛋白分子具有优异的识别性能^[54]. 最近, 为了简化实验步骤, 他们通过酸化和热变性制备了牛血红蛋白胶体颗粒. 在O/W乳液界面印迹过程中, 蛋白胶体颗粒除了作为乳液稳定剂外, 还起到了模板蛋白和致孔材料的作用. 该分子印迹聚合材料的高吸附选择性及良好的传质效率为生物分离和蛋白质组学研究开拓了新视野^[55].

在蛋白质印迹领域, 现有的工作大部分集中在

解决蛋白质分子大小严重影响分子印迹聚合物识别效果的问题上,忽略了蛋白质分子的结构复杂性和可变性也是影响分子印迹聚合物识别效果的重要因素^[56]。例如,在实际合成过程中,蛋白质分子的结构会受到合成过程中加入的有机溶剂以及引发聚合过程中紫外或者加热的影响而变性,因此蛋白质分子在印迹过程中很难完全保持其原有的三维空间结构;在模板分子洗脱过程中,洗脱剂十二烷基硫酸钠和乙酸亦会对蛋白质印迹聚合物的吸附效果产生影响^[57]。由于Pickering乳液稳定性高,不易受温度、pH、盐浓度及油相组成等因素的影响,使得蛋白质的印迹过程在油相、水相或亲水-疏水界面处选择性进行,提高蛋白质在印迹过程中的结构稳定性。对于亲水性的蛋白质分子, Pickering乳液可以利用固体颗粒稳定剂将其分散于条件温和的水相中,在水相中加入单体、交联剂进行聚合^[53,54];对于疏水性蛋白质分子,目前还没有利用Pickering乳液聚合成功合成蛋白质印迹的报道。但疏水蛋白具有在亲水-疏水界面通过自组装形成蛋白膜的重要特性,自组装的蛋白质颗粒本身能作为固体颗粒稳定剂制备界面印迹MIP材料^[55]。相比直接在均相溶液中的印迹,蛋白膜的界面印迹可稳定疏水蛋白的结构。此外,固体颗粒稳定剂的多选择性(例如吸附蛋白的纳米粒子^[52]、蛋白胶体颗粒^[55])以及易修饰性(固载多肽^[58])为蛋白质模板分子洗脱提供了其他思路。表2是近年来采用Pickering乳液聚合制备蛋白质印迹聚合物的工作小结。从表2可以看出,该领域现有的蛋白质印迹工作模板分子及功能单体选

择较为单一,基于Pickering乳液的蛋白质分子印迹技术仍有很大的研究及发展空间。

2.3 细菌识别

细菌的识别与检测在医学诊断、食品安全等领域具有重要意义^[64]。理论上,采用分子印迹技术可制备对靶细菌具有特异性识性能的细菌印迹材料。目前,关于细菌印迹的工作已经有不少报道^[65-68]。细菌具有和胶体颗粒一样的大小尺寸,也有趋向于存在油-水界面的性质^[69]。Zhu等人^[27]利用酵母菌的这种性质,以其为稳定剂,采用Pickering乳液聚合成功制备了一种农药分子的印迹聚合物。该工作为采用Pickering乳液聚合来制备细菌印迹聚合物提供了理论基础。最近,本课题组^[70]分别以杆状的大肠杆菌和球状的藤黄球菌为模板,通过静电作用在细菌表面修饰上带有丙烯基的壳聚糖,然后用修饰后的细菌作为稳定剂制备O/W型乳液。其中油相中包含引发剂和交联剂,油相聚合、洗脱模板后即可在印迹聚合物表面形成与细菌大小形状相匹配的识别空穴(图4)。由于静电相互作用和范德华力,合成后的细菌印迹聚合物能特异性地识别目标细菌。

相对于蛋白质的大小来说,细菌是超大“分子”,细菌表面有细胞壁存在且不同细菌个体之间存在明显的大小差异,因此细菌印迹聚合物的制备更难。上述研究为成功合成其他细菌印迹聚合物提供了新思路。除了细菌等微生物的特异性识别,对癌细胞等其他在疾病过程中具有重要意义的特殊细胞的识别在

表2 基于Pickering乳液的蛋白质印迹概述

Table 2 Overview of protein imprinting based on Pickering emulsion

模板	单体	交联剂	稳定剂	乳液类型	参考文献
血红蛋白	AM和HMAAM ^{a)}	MBA ^{b)}	SiO ₂	W/O	[51]
血红蛋白	AM和MAA	EGDMA	SiO ₂	O/W	[52]
血红蛋白	多巴胺	无	埃洛石纳米管	W/O	[53]
血红蛋白	多巴胺	无	羟磷灰石	O/W	[54]
血红蛋白	多巴胺	无	血红蛋白	O/W	[55]
血红蛋白	AM	MBA	Janus颗粒	W/O	[59]
血红蛋白	多巴胺	无	酪蛋白	O/W	[60]
血红蛋白	多巴胺	无	PS-PMMA ^{c)}	O/W	[61]
血红蛋白	AM和MAA	无	血红蛋白	O/W	[62]
血红蛋白	AM和MAA	EGDMA	SiO ₂	O/W	[63]

a) 羟甲基丙烯酸胺; b) 亚甲基双丙烯酸胺; c) 聚苯乙烯-聚甲基丙烯酸

图4 (网络版彩色)Pickering乳液聚合合成细菌印迹示意图^[70]

Figure 4 (Color online) Schematic illustration for bacterial imprinting in Pickering emulsion^[70]. Reprinted with permission from ©2014 John Wiley and Sons

临床诊断和靶向治疗领域也具有重要意义。

3 MIP颗粒稳定的Pickering乳液

采用沉淀聚合制备的MIP微/纳米颗粒具有制备方法简单、识别效果好的特点。目前,采用沉淀聚合制备的MIP微/纳米颗粒已成功实现商品化,但是如何拓宽其使用范围仍然是一大难题。这些MIP微/纳米颗粒能达到胶体尺寸,理论上可以用来稳定Pickering乳液。基于MIP颗粒稳定的Pickering乳液可赋予传统的MIP材料更多功能,极大地推动了分子印迹技术在色谱分离、传感器制备以及生物技术领域中广泛的应用。

2013年,本课题组^[71]利用普萘洛尔印迹纳米粒子稳定的W/O型乳液合成了具有双重识别效果的荧光微胶囊。MIP颗粒通过Click反应固载在微胶囊表面,对普萘洛尔具有特异性识别作用;微胶囊内部琼脂凝胶修饰了带有荧光的硼酸基团,能有效结合含有糖或儿茶酚类物质并产生荧光响应。微胶囊的双重识别性能可有效控制拮抗剂(异丙肾上腺素-普萘洛尔)在溶液中的浓度。这种源于MIP纳米粒子的预先设计的分子识别选择性和荧光响应性在药物分子

控释、化学传感和生物分离方面具有重要的应用前景。Janus粒子是一种两面具有不同特性的固体颗粒,应用范围特别广泛。Janus粒子制备方法通常是在颗粒两面修饰不同的基团,其中采用Pickering乳液法制备Janus粒子方法尤其简单。2014年,Huang等人^[72]采用MIP微球稳定的Pickering乳液制备了Janus分子印迹微球。他们以修饰了氨基的MIP颗粒作为稳定剂在高温下形成水包石蜡型乳液,降低温度使石蜡凝固。最后,加入 Ag^+ 和还原剂,在未被石蜡保护的微球一面沉积Ag纳米粒子。去除石蜡即可得到Janus-MIP复合材料(图5)。这种“微火箭”材料具有自动推进的特点,光照可控制其运动以及其所载药物的释放。

分子印迹聚合物已广泛作为识别元件用于构建传感器。传统的方法是直接在传感器表面制备分子印迹聚合物薄膜,难以实现传感器的商品化。最近,将采用沉淀聚合制备的MIP微/纳米颗粒固载于基底表面构建分子识别预先设计、重复性好、稳定性高的传感器越来越受到研究人员的重视^[73]。呼吸图案法是一种以水滴为模板,通过水滴有序排列得到微纳米级规整多孔薄膜的方法。该方法简单、廉价和高效,所制备的多孔薄膜在分离膜、传感器、响应性表面、

图5 分子印迹微球SEM图。(a) 普通MIP微球; (b) Janus-MIP微球^[72]
Figure 5 SEM images of different MIP particles. SEM images of normal MIP particle (a) and Janus MIP particle (b)^[72]. Reprinted with permission from ©2014 The Royal Society of Chemistry

催化剂、光电材料等研究领域引起了人们广泛关注^[74]。在孔薄膜蜂窝结构形成的过程中引入固体颗粒, 固体颗粒将自组装于油水界面上, 形成一种新型的“Pickering乳液”^[75]。2014年, Tu等人^[76]采用这种Pickering乳液法将MIP颗粒负载于薄膜表面, 用于构建高性能的传感器。他们首先采用沉淀聚合法合成了尺寸规整的MIP微球, 将其超生分散在有机溶剂中。进一步将MIP微球的分散液直接加入到聚合物基底上, 采用呼吸图法即可制备具有规则蜂窝结构的多孔薄膜。在蜂窝结构形成过程中, MIP颗粒稳定在溶剂与液滴的界面上(形成MIP稳定的Pickering乳液)。溶剂以及水滴挥发后, MIP颗粒被修饰于蜂窝结构表面。这种多孔薄膜的分子识别作用源于预先设计的MIP微球, 在构建重复性好、稳定性高的化学传感器领域具有重要意义。

除了上述的吸附作用, 利用分子印迹技术制备的人工抗体亦具有催化活性。相比天然酶催化剂, 分子印迹催化剂更具有结构预定性、专一识别性、稳定性、实用性等优点。目前, 分子印迹催化剂已经广泛地应用于水解、合成、氧化还原、脱HF、异构化等化学反应^[77]。在传统的分子印迹催化过程中, 分子印迹聚合物均直接加入溶液之中, 反应物与催化产物难以分离, 从动力学上阻碍了催化反应的继续进行。2010年, Crossley等人^[78]将疏水性单壁碳纳米管(SWCNTs)与亲水性SiO₂纳米粒子(修饰有钯纳米粒子作为催化位点)结合形成Janus纳米催化剂, 将传统油水固三相转化成Pickering乳液。结果表明, 钯修饰的纳米催化剂可与生物物质中提取的底物进行反应, Pickering乳液增大了反应界面、大幅度提高了反应效率。受此工作影响, 本课题组^[79]将分子印迹技术和Pickering乳液技术结合, 将分子印迹纳米凝胶催化

剂稳定的Pickering乳液体系用于二硫桥环肽的界面合成, 二硫桥环肽的催化产率可达到50%。该研究工作极大地促进了分子印迹催化剂的实际应用, 为其他类型环肽及具有特殊结构的药物分子的化学合成提供了新思路。

上述的研究工作集中拓宽传统的沉淀聚合制备的MIP微/纳米颗粒的使用范围。将MIP微/纳米颗粒稳定的Pickering乳液的引入分子印迹技术领域, 不仅可有效赋予传统的MIP材料更多功能, 还拓宽了传统MIP材料的应用范围(界面吸附以及界面催化)。这些工作将极大地推动分子印迹技术在有机合成、传感器制备以及化学分离等领域中的应用。

4 结语及展望

分子印迹的发展一方面要制备具有特异性识别功能的新型功能材料, 另一方面又需要将传统的分子印迹聚合物材料的应用范围进行推广。基于Pickering乳液的分子印迹技术因其在这两方面均具有巨大的应用前景而成为近年来分子印迹领域的研究热点。(1) 将Pickering乳液聚合应用于分子印迹聚合物的合成为解决分子印迹材料与其他功能材料之间相容性不足的难题提供了新的思路。通过巧妙设计Pickering乳液的三相体系, 基于Pickering乳液的分子印迹技术可制备具有特殊结构(如空心微胶囊、空心微球、核壳结构等)和性能(如靶分子响应性、光敏性、热敏性、磁响应性、pH响应型等)的多功能分子印迹聚合物材料;(2) MIP颗粒稳定的Pickering乳液因其稳定性好、颗粒易修饰、识别位点限制在表面等特点使得MIP材料的进一步功能化变得更加简单、应用范围变得更加广泛(传感器制备、界面吸附以及界面催化等)。基于Pickering乳液的分子印迹技术的发展不断成熟, 但是仍然存在以下挑战:(1) 采用Pickering乳液聚合制备的分子印迹聚合物粒径分布不均匀, 开发基于该MIP颗粒的识别-检测一体化传感器仍是一大难题;(2) 目前已经成功报道的Pickering乳液聚合制备蛋白质印迹的模板较为单一, 针对生物样品检测和目标物的不同需制备更多种类的蛋白质印迹聚合物;(3) MIP颗粒稳定的Pickering乳液用于界面催化时, 其催化效率高于传统的均相分子印迹催化效率, 但是MIP界面催化机理需要更多深入研究。虽然现有的基于Pickering乳液的分子印迹技术取得了一定的进展, 但其发展到大规模工业

化应用还有诸多障碍。今后,基于Pickering乳液的分子印迹技术可从以下方向发挥其优势:(1) 优化聚合条件、选择合适的反应器(如薄膜反应器、旋转盘反应器),制备尺寸规则的分子印迹聚合物微球;(2) 设

计稳定的Pickering乳液体系,实现其他蛋白质、病毒、人体细胞等大分子的印迹;(3) 开发新型MIP颗粒稳定的Pickering乳液,将其应用于医学临床免疫分析、生物医药、环境治理、化学催化等领域。

参考文献

- 1 Wulff G, Sarhan A. Use of polymers with enzyme-analogous structures for resolution of racemates. *Angew Chem Int Ed*, 1972, 11: 341–344
- 2 Arshady R, Mosbach K. Synthesis of substrate-selective polymers by host-guest polymerization. *Macromol Chem*, 1981, 182: 687–692
- 3 Wulff G. Molecular imprinting in cross-linked materials with the aid of molecular templates—A way towards artificial antibodies. *Angew Chem*, 1995, 34: 1812–1832
- 4 Huang X D, Zou H F, Chen X M, et al. Molecularly imprinted monolithic stationary phases for liquid chromatographic separation of enantiomers and diastereomers. *J Chromatogr A*, 2003, 984: 273–282
- 5 Meng Z H, Chen W, Mulchandani A. Removal of estrogenic pollutants from contaminated water using molecularly imprinted polymers. *Environ Sci Technol*, 2005, 39: 8958–8962
- 6 Chen W, Ma Y, Pan J M, et al. Molecularly imprinted polymers with stimuli-responsive affinity: Progress and perspectives. *Polymers*, 2015, 7: 1689–1715
- 7 Kempe M, Mosbach K. Molecular imprinting used for chiral separations. *J Chromatogr A*, 1995, 694: 3–13
- 8 Shen X T, Ye L. Interfacial molecular imprinting in nanoparticle-stabilized emulsions. *Macromolecules*, 2011, 44: 5631–5637
- 9 Shen X T, Ye L. Molecular imprinting in Pickering emulsions: A new insight into molecular recognition in water. *Chem Commun*, 2011, 47: 10359–10361
- 10 Aveyard R, Binks B P, Clint J H. Emulsions stabilised solely by colloidal particles. *Adv Colloid Interfac*, 2003, 100: 503–546
- 11 Tan A, Simovic S, Davey A K, et al. Silica-lipid hybrid (SLH) microcapsules: A novel oral delivery system for poorly soluble drugs. *J Control Release*, 2009, 134: 62–70
- 12 Ouyang L, Li D Y, Zhu L H, et al. A new plasmonic Pickering emulsion based SERS sensor for *in situ* reaction monitoring and kinetic study. *J Mater Chem C*, 2016, 4: 736–744
- 13 Suzuki D, Tsuji S, Kawaguchi H. Janus microgels prepared by surfactant-free Pickering emulsion-based modification and their self-assembly. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 8088–8089
- 14 Liu B, Wei W, Qu X Z, et al. Janus colloids formed by biphasic grafting at a Pickering emulsion interface. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 4037–4039
- 15 Ye L, Zhou T C, Shen X T. Molecular imprinting in particle-stabilized emulsions: Enlarging template size from small molecules to proteins and cells. *Mol Impr*, 2015, 2: 37–45
- 16 Li L, Zhang Q L, Liu Y Z, et al. Application of Pickering emulsion in functional polymer materials (in Chinese). *Chin J Appl Chem*, 2015, 6: 611–622 [李磊, 张巧玲, 刘有智, 等. Pickering 乳液在功能高分子材料研究中的应用. *应用化学*, 2015, 6: 611–622]
- 17 Giovannoli C, Passini C, Anfossi L, et al. Comparison of binding behavior for molecularly imprinted polymers prepared by hierarchical imprinting or Pickering emulsion polymerization. *J Sep Sci*, 2015, 38: 3661–3668
- 18 Shen X T, Xu C G, Ye L. Imprinted polymer beads enabling direct and selective molecular separation in water. *Soft Matter*, 2012, 8: 7169–7176
- 19 Liu C B, Song Z L, Pan J M, et al. Molecular imprinting in fluorescent particle stabilized Pickering emulsion for selective and sensitive optosensing of λ -cyhalothrin. *J Phys Chem C*, 2013, 117: 10445–10453
- 20 Yang J J, Li Y, Wang J C, et al. Molecularly imprinted polymer microspheres prepared by Pickering emulsion polymerization for selective solid-phase extraction of eight bisphenols from human urine samples. *Anal Chim Acta*, 2015, 872: 35–45
- 21 Pan J M, Yin Y J. Development of porous imprinted polymers synthesized via Pickering emulsion template (in Chinese). *J Jilin Normal Univ*, 2016, 37: 12–16 [潘建明, 殷毅杰. Pickering 乳液模板法制备多孔分子印迹聚合物的进展. *吉林师范大学学报*, 2016, 37: 12–16]
- 22 Pan J M, Li L Z, Hang H, et al. Fabrication and evaluation of magnetic/hollow double-shelled imprinted sorbents formed by Pickering emulsion polymerization. *Langmuir*, 2013, 29: 8170–8178
- 23 Hang H, Li C X, Pan J M, et al. Selective separation of lambda-cyhalothrin by porous/magnetic molecularly imprinted polymers prepared by Pickering emulsion polymerization. *J Sep Sci*, 2013, 36: 3285–3294
- 24 Zhou T C, Shen X T, Chaudhary S, et al. Molecularly imprinted polymer beads prepared by Pickering emulsion polymerization for steroid recognition. *J Appl Polym Sci*, 2014, 131: 39606

- 25 Gan M Y, Pan J M, Zhang Y L, et al. Molecularly imprinted polymers derived from lignin-based Pickering emulsions and their selective adsorption of lambda-cyhalothrin. *Chem Eng J*, 2014, 257: 317–327
- 26 Pan J M, Zhu W J, Dai X H, et al. Magnetic molecularly imprinted microcapsules derived from Pickering emulsion polymerization and their novel adsorption characteristics for lambda-cyhalothrin. *RSC Adv*, 2014, 4: 4435–4443
- 27 Zhu W J, Ma W, Li C X, et al. Magnetic molecularly imprinted microspheres via yeast stabilized Pickering emulsion polymerization for selective recognition of lambda-cyhalothrin. *Colloids Surf A*, 2014, 453: 27–36
- 28 Pan J M, Qu Q, Cao J, et al. Molecularly imprinted polymer foams with well-defined open-cell structure derived from Pickering HIPEs and their enhanced recognition of lambda-cyhalothrin. *Chem Eng J*, 2014, 253: 138–147
- 29 Pan J M, Yin Y J, Gan M Y, et al. Fabrication and evaluation of molecularly imprinted multi-hollow microspheres adsorbents with tunable inner pore structures derived from templating Pickering double emulsions. *Chem Eng J*, 2015, 266: 299–308
- 30 Zhou C Y, Li H, Zhou H, et al. Water-compatible halloysite-imprinted polymer by Pickering emulsion polymerization for the selective recognition of herbicides. *J Sep Sci*, 2015, 38: 1365–1371
- 31 Zhu W J, Ma W, Li C X, et al. Well-designed multihollow magnetic imprinted microspheres based on cellulose nanocrystals (CNCs) stabilized Pickering double emulsion polymerization for selective adsorption of bifenthrin. *Chem Eng J*, 2015, 276: 249–260
- 32 Ou H X, Chen Q H, Pan J M, et al. Selective removal of erythromycin by magnetic imprinted polymers synthesized from chitosan-stabilized Pickering emulsion. *J Hazard Mater*, 2015, 289: 28–37
- 33 Luo H Y, Zhang M, Si N C, et al. Molecularly imprinted open porous membranes made from Pickering W/O HIPEs for selective adsorption and separation of methyl 4-hydroxybenzoate. *Chin Chem Lett*, 2015, 26: 1036–1041
- 34 Pan J M, Yin Y J, Ma Y, et al. Hierarchical porous molecule/ion imprinted polymers with double specific binding sites: Combination of Pickering HIPEs template and pore-filled strategy. *Chem Eng J*, 2016, 301: 210–221
- 35 Zhu Y Z, Jiang D Y, Sun D S, et al. Fabrication of magnetic imprinted sorbents prepared by Pickering emulsion polymerization for adsorption of erythromycin from aqueous solution. *J Environ Chem Eng*, 2016, 4: 3570–3579
- 36 Li Y Q, Sun Y H, Chen J, et al. Graphene oxide as a sacrificial material for fabricating molecularly imprinted polymers via Pickering emulsion polymerization. *RSC Adv*, 2016, 6: 74654–74661
- 37 Luo X P, Li C Z, Duan Y Q, et al. Molecularly imprinted polymer prepared by Pickering emulsion polymerization for removal of acephate residues from contaminated waters. *J Appl Polym Sci*, 2016, 133: 43126
- 38 Sun H, Li Y, Yang J J, et al. Preparation of dummy-imprinted polymers by Pickering emulsion polymerization for the selective determination of seven bisphenols from sediment samples. *J Sep Sci*, 2016, 39: 2188–2195
- 39 Li J, Hu X L, Guan P, et al. Preparation of L-phenylalanine-imprinted solid-phase extraction sorbent by Pickering emulsion polymerization and the selective enrichment of L-phenylalanine from human urine. *J Sep Sci*, 2016, 39: 1863–1872
- 40 Mao Y L, Cui J Y, Zhao J, et al. Selective separation of bifenthrin by pH-sensitive/magnetic molecularly imprinted polymers prepared by Pickering emulsion polymerization. *Fiber Polym*, 2016, 17: 1531–1539
- 41 Fan T, Yang W M, Wang N W, et al. Molecularly imprinted polymer microspheres derived from Pickering emulsions polymerization in determination of di(2-ethylhexyl) phthalate in bottled water samples. *J Appl Polym Sci*, 2016, 133: 43484
- 42 Wu Y L, Ma Y, Pan J M, et al. Porous and magnetic molecularly imprinted polymers via Pickering high internal phase emulsions polymerization for selective adsorption of lambda-cyhalothrin. *Front Chem*, 2017, 5: 18
- 43 Liang W X, Hu H W, Guo P R, et al. Combining Pickering emulsion polymerization with molecular imprinting to prepare polymer microspheres for selective solid-phase extraction of malachite green. *Polymers*, 2017, 9: 344
- 44 Wang Z H, Qiu T, Guo L H, et al. Polymerization induced shaping of Pickering emulsion droplets: From simple hollow microspheres to molecularly imprinted multicore microrattles. *Chem Eng J*, 2018, 332: 409–418
- 45 Kujawska M, Zhou T C, Trochimczuk A W, et al. Synthesis of naproxen-imprinted polymer using Pickering emulsion polymerization. *J Mol Recognit*, 2018, 31: e2626
- 46 Xiong Y, Wang Q, Duan M, et al. Preparation of molecularly imprinted microspheres as biomimetic recognition material for *in situ* adsorption and selective chemiluminescence determination of bisphenol A. *Polymers*, 2018, 10: 780
- 47 Zhou T C, Kamra T, Ye L. Preparation of diclofenac-imprinted polymer beads for selective molecular separation in water. *J Mol Recognit*, 2018, 31: e2608
- 48 Zhou W H, Lu C H, Guo X C, et al. Mussel-inspired molecularly imprinted polymer coating superparamagnetic nanoparticles for protein recognition. *J Mater Chem*, 2010, 20: 880–883
- 49 Yilmaz E, Haupt K, Mosbach K. The use of immobilized templates—A new approach in molecular imprinting. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 39: 2115–2118
- 50 Zhang Z H, Long Y M, Nie L H, et al. Molecularly imprinted thin film self-assembled on piezoelectric quartz crystal surface by the sol-gel process for protein recognition. *Biosens Bioelectron*, 2006, 21: 1244–1251
- 51 Shen X T, Zhou T C, Ye L. Molecular imprinting of protein in Pickering emulsion. *Chem Commun*, 2012, 48: 8198–8200

- 52 Zhou T C, Zhang K, Kamra T, et al. Preparation of protein imprinted polymer beads by Pickering emulsion polymerization. *J Mater Chem B*, 2015, 3: 1254–1260
- 53 Sun Y H, Chen J, Li Y Q, et al. Bio-inspired magnetic molecularly imprinted polymers based on Pickering emulsions for selective protein recognition. *New J Chem*, 2016, 40: 8745–8752
- 54 Sun Y H, Li Y Q, Xu J F, et al. Interconnectivity of macroporous molecularly imprinted polymers fabricated by hydroxyapatite-stabilized Pickering high internal phase emulsions-hydrogels for the selective recognition of protein. *Colloids Surf B*, 2017, 155: 142–149
- 55 Sun Y H, Zhong S A. Nanoscale trifunctional bovine hemoglobin for fabricating molecularly imprinted polydopamine via Pickering emulsions-hydrogels polymerization. *Colloids Surf B*, 2017, 159: 131–138
- 56 Turner N W, Jeans C W, Brain K R, et al. From 3D to 2D: A review of the molecular imprinting of proteins. *Biotechnol Prog*, 2006, 22: 1474–1489
- 57 Verheyen E, Schillemans J P, van Wijk M, et al. Challenges for the effective molecular imprinting of proteins. *Biomaterials*, 2011, 32: 3008–3020
- 58 Zhang X Y, Hu X L, Guan P, et al. Immunostimulating peptide interfacial imprinted magnetic microspheres synthesized via Pickering emulsion polymerization. *J Mater Sci*, 2017, 52: 4713–4726
- 59 Sun Y H, Ren T, Deng Z W, et al. Molecularly imprinted polymers fabricated using Janus particle-stabilized Pickering emulsions and charged monomer polymerization. *New J Chem*, 2018, 42: 7355–7363
- 60 Sun Y H, Zhong S A. Molecularly imprinted polymers fabricated via Pickering emulsions stabilized solely by food-grade casein colloidal nanoparticles for selective protein recognition. *Anal Bioanal Chem*, 2018, 410: 3133–3143
- 61 Xu J F, Sun Y H, Chen J, et al. Novel application of amphiphilic block copolymers in Pickering emulsions and selective recognition of proteins. *New J Chem*, 2018, 42: 3028–3034
- 62 Zhou T C, Ashley J, Feng X T, et al. Detection of hemoglobin using hybrid molecularly imprinted polymers/carbon quantum dots-based nanobiosensor prepared from surfactant-free Pickering emulsion. *Talanta*, 2018, 190: 443–449
- 63 Hajizadeh S, Kettisen K, Gram M, et al. Composite imprinted macroporous hydrogels for haemoglobin purification from cell homogenate. *J Chromatogr A*, 2018, 1534: 22–31
- 64 Ivnitski D, Abdel-Hamid I, Atanasov P, et al. Biosensors for detection of pathogenic bacteria. *Biosens Bioelectron*, 1999, 14: 599–624
- 65 Ren K N, Zare R N. Chemical recognition in cell-imprinted polymers. *ACS Nano*, 2012, 6: 4314–4318
- 66 Idil N, Hedstrom M, Denizli A, et al. Whole cell based microcontact imprinted capacitive biosensor for the detection of *Escherichia coli*. *Biosens Bioelectron*, 2017, 87: 807–815
- 67 Bao H, Yang B, Zhang X W, et al. Bacteria-templated fabrication of a charge heterogeneous polymeric interface for highly specific bacterial recognition. *Chem Commun*, 2017, 53: 2319–2322
- 68 Dickert F L, Hayden O. Bioimprinting of polymers and sol-gel phases. Selective detection of yeasts with imprinted polymers. *Anal Chem*, 2002, 74: 1302–1306
- 69 Wongkongkatep P, Manopwisedjaroen K, Tipsoth P, et al. Bacteria interface Pickering emulsions stabilized by self-assembled bacteria-chitosan network. *Langmuir*, 2012, 28: 5729–5736
- 70 Shen X T, Svensson Bonde J, Kamra T, et al. Bacterial imprinting at Pickering emulsion interfaces. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 10687–10690
- 71 Shen X T, Xu C G, Uddin K M A, et al. Molecular recognition with colloidosomes enabled by imprinted polymer nanoparticles and fluorogenic boronic acid. *J Mater Chem B*, 2013, 1: 4612–4618
- 72 Huang C X, Shen X T. Janus molecularly imprinted polymer particles. *Chem Commun*, 2014, 50: 2646–2649
- 73 Kamra T, Zhou T C, Montelius L, et al. Implementation of molecularly imprinted polymer beads for surface enhanced Raman detection. *Anal Chem*, 2015, 87: 5056–5061
- 74 Zhang A J, Bai H, Li L. Breath figure: A nature-inspired preparation method for ordered porous films. *Chem Rev*, 2015, 115: 9801–9868
- 75 Sun W, Ji J, Shen J C. Rings of nanoparticle-decorated honeycomb-structured polymeric film: The combination of Pickering emulsions and capillary flow in the breath figures method. *Langmuir*, 2008, 24: 11338–11341
- 76 Tu Z K, Tang H L, Shen X T. Particle-assisted semidirect breath figure method: A facile way to endow the honeycomb-structured petri dish with molecular recognition capability. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6: 12931–12938
- 77 Wulff G. Enzyme-like catalysis by molecularly imprinted polymers. *Chem Rev*, 2002, 102: 1–28
- 78 Crossley S, Faria J, Shen M, et al. Solid nanoparticles that catalyze biofuel upgrade reactions at the water/oil interface. *Science*, 2010, 327: 68–72
- 79 Shen X T, Huang C X, Shinde S, et al. Catalytic formation of disulfide bonds in peptides by molecularly imprinted microgels at oil/water interfaces. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8: 30484–30491

Summary for “基于 Pickering 乳液的分子印迹技术”

Pickering emulsion-based molecular imprinting

Long Jiang & Xiantao Shen*

Key Laboratory of Environment & Health, Institute of Environmental Medicine, School of Public Health, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

* Corresponding author, E-mail: xtshenlab@hust.edu.cn

Due to the specific recognition ability of the target molecules, molecularly imprinted polymers (MIPs) have been widely used in many fields. So far, the research in molecular imprinting mainly focused on two aspects: (1) synthesis of MIPs with more functions; (2) expanding applications of the traditional MIPs, especially for MIPs synthesized by precipitation polymerization. To address these points, our group recently introduced a new insight in molecular imprinting based on Pickering emulsion: (1) Pickering emulsion polymerization could be used to synthesize water-compatible MIP spheres with well-controlled structures; (2) MIP nano/microparticles stabilized emulsions were introduced to molecular imprinting to endow the MIP particles with more functions, or to create new interfacial binding or catalytic systems for MIP nano/microparticles. It is noted that, although the first molecular imprinting in Pickering emulsion has been presented for only a few years, the publications in this field increased very fast.

In this review, we summarized the synthesis of MIP spheres via Pickering emulsion polymerization, and discussed the advantages and limitations of this synthesis method. Due to the unique properties of the particle stabilized emulsion, the imprinted systems offered several advantages to the resulted MIP spheres, and which could be further utilized to solve the long-term challenges in imprinting of small molecules: (1) well-designed hierarchical structures (surface nano-pores from the particle stabilizers and accessible molecular binding cavities from the templates); (2) group recognition of a series of chemicals with a similar moiety (epitope imprinting); and (3) specific recognition capability in aqueous conditions because of the hydrophilic surface of the MIPs. Moreover, for imprinting biomacromolecules and other large templates (virus particles, bacteria and animal cells), Pickering emulsion was also particularly interesting, because the templates themselves could be directly used as solid stabilizers to synthesize Pickering emulsion, and thus created accessible surface imprinted sites for the recognition.

In this review, we also demonstrated that MIP nano/microparticles stabilized emulsions were promising interfacial systems in molecular imprinting. On one hand, this emulsion could be utilized for the fabrication of functional materials with pre-designed recognition ability towards the target molecules. As examples, the Janus MIP particles, which displayed attractive abilities as self-propelled transporters for controlled drug delivery, could be prepared via a wax-water Pickering emulsion. Multifunctional colloidosomes, which showed both specific molecular recognition of the MIP nanoparticles and dose-dependent fluorescence response to fructose, could be synthesized by using W/O Pickering emulsions stabilized by clickable nanoparticles: Alkyne-coated MIP nanoparticles and azide-modified nanoparticles, followed by an interfacial click reaction. On the other hand, the introduction of Pickering emulsion expanded the application environment of the traditional MIP nano/microparticles to a oil-water interface. For example, MIP microgel stabilized Pickering emulsions with the capability to catalyze the formation of disulfide bonds in peptides at the O/W interface has been reported recently. These works system will greatly promote the application of molecular imprinting in various fields such as organic synthesis, disease diagnosis, proteomics and bio-imaging.

Moreover, we discussed the prospects of the applications of molecular imprinting in Pickering emulsion in a near future, (1) uniform MIP spheres should be fabricated by optimizing the emulsion systems and choosing suitable reactors; (2) stable Pickering emulsion systems should be developed for biomacromolecular imprinting, such as proteins, microorganisms and human cells; (3) MIP nano/microparticles prepared by Pickering emulsion should be designed for immunoassay, biomedicine, environmental governance and chemical catalysis.

As a summary, we believed that molecular imprinting in Pickering emulsion provided a facile synthetic approach for producing new functional materials, as well as an interfacial binding or catalytic environment for application of the traditional MIP nano/microparticles. All these works show great potential in clinical pathogenic screening, noninvasive detection and drug delivery.

molecular imprinting, Pickering emulsion, solid particles, molecular recognition, MIP stabilizer

doi: 10.1360/N972018-00955