

肿瘤标志物 PHPAA 分子印迹聚合物的合成与性能研究[△]

刘伟婷^{1*},张媛媛¹,乾 康¹,高淑婷¹,万 喜¹,尹小英^{2#}(1.江西中医药大学药学院,南昌 430000;2.上海工程技术大学化学化工学院,上海 201620)

中图分类号 O631.6;R917 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)08-1027-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.08.04

摘 要 目的:合成对羟基苯乙酸(PHPAA)分子印迹聚合物(MIPs),为肿瘤患者尿液中 PHPAA 的分离富集提供参考。方法:以 PHPAA 为模板分子,以偶氮二异丁腈为引发剂,分别以 4-乙烯基吡啶(4-V)、丙烯酰胺(AM)、1-乙烯基咪唑(1-V)、邻苯二胺为功能单体,以二甲基丙烯酸乙二醇酯(EGDMA)、三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯(TRIM)为交联剂,采用沉淀聚合合法合成 MIPs。采用扫描电镜、红外光谱、静态吸附试验、分子识别性能试验对其微球结构和性能进行表征。结果:MIPs1(4-V、EGDMA)微球粘连严重,MIPs2(AM、EGDMA)微球呈聚集状;MIPs3(1-V、TRIM)、MIPs4(邻苯二胺、TRIM)微球较为分散,且球形度好。MIPs 的红外光谱中未见 PHPAA 的特征吸收峰。各 MIPs 的吸附量均高于不含模板分子的空白印迹聚合物,且随着模板分子浓度的升高,其吸附量也随之增加。MIPs3 的吸附量显著高于其他 MIPs,其对 PHPAA 的静态分配系数(0.14)高于其他结构类似物[对羟基苯丙酸(PHPA)(0.06)、酪氨酸(TA)(0.01)],对 PHPAA 与 PHPA、PHPAA 与 TA 的选择性分离因子分别为 2.3、11.5。结论:以 1-V 为功能单体、TRIM 为交联剂合成的 MIPs 对 PHPAA 分子具有特异性吸附和选择性识别能力,可将其作为固相萃取剂,用以分离富集肿瘤患者尿液中低含量的 PHPAA。

关键词 对羟基苯乙酸;分子印迹聚合物;功能单体;沉淀聚合;静态吸附;分子识别性能

Study on Synthesis of Tumor Marker PHPAA Molecular Imprinted Polymers and Its Performance

LIU Weiting¹,ZHANG Yuanyuan¹,QIAN Kang¹,GAO Shuting¹,WAN Xi¹,YIN Xiaoying²(1. School of Pharmacy, Jiangxi University of TCM, Nanchang 430000, China; 2. School of Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai 201620, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To synthesize 4-hydroxyphenylacetic acid (PHPAA) molecular imprinted polymers (MIPs), and to provide reference for separation and enrichment of PHPAA in urine of cancer patients. METHODS: With PHPAA as template molecule and azobisisobutyronitrile as evocating agent, MIPs was synthesized by precipitation polymerization using 4-vinyl pyridine (4-V), acrylamide (AM), 1-vinyl imidazole (1-V) and o-diaminobenzene as functional monomers, ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA) and trimethylolpropane trimethacrylate (TRIM) as crosslinking agent. Using scanning electron microscope, infrared spectrum, static adsorption test and molecular recognition performance test used adopted to characterize the structure and performance of MIPs. RESULTS: MIPs1(4-V, EGDMA) microspheres adhered seriously, and MIPs2(AM, EGDMA) microspheres are aggregated. MIPs3(1-V, TRIM), MIPs4(o-diaminobenzene, TRIM) microspheres were dispersed and had good sphericity. Characteristic absorption peak of PHPAA was not found in infrared spectrum of MIPs. The adsorption capacity of each MIPs was higher than that of blank imprinted polymer without the template molecule, and increased as the increase of template molecular concentration. The adsorption capacity of MIPs3 was significantly higher than that of other MIPs, and its static distribution coefficient (0.14) of PHPAA was higher than that of other structural analogues [PHPA (0.06), TA (0.01)], selective separation factors of PHPAA to PHPA, PHPAA to TA were 2.3, 11.5, respectively. CONCLUSIONS: MIPs synthesized with 1-V as functional monomer and TRIM as crosslinking agent has the ability of specific adsorption and selective recognition. It can used as solid phase extractant to separate and enrich low content of PHPAA in the urine of tumor patients.

KEYWORDS 4-Hydroxyphenylacetic acid; Molecular imprinted polymer; Functional monomer; Precipitation polymerization; Static adsorption; Molecular recognition performance

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81660652)
* 硕士研究生。研究方向:中药活性成分分析。E-mail: 824006767@qq.com
通信作者:教授,博士。研究方向:中药活性成分分析。电话: 021-67791220。E-mail:ncyxoy@163.com

对羟基苯乙酸(4-Hydroxyphenylacetic acid, PHPAA)是酪氨酸代谢产物之一^[1]。经研究发现,酪氨酸及其酚类代谢产物的紊乱不仅与氨基酸代谢疾病有关,而且与恶性肿瘤也有一定关联^[2-3]。代谢研究结果表明,乳腺癌和卵巢癌患者尿液中 PHPAA 的含量低于正常人

[(5.39 ± 0.23)~(99.67 ± 1.82)mg/L],加之尿液中成分复杂,传统的萃取填料(C₈、C₁₈等)难以特异性地将其提取出来,使得肿瘤标志物的分离富集成为难题^[4-5]。近年来,分子印迹聚合物(Molecular imprinted polymers, MIPs)由于其识别能力强、性质稳定、可重复使用等优点广泛应用于仿生传感器^[6]、分离分析^[7]和人工模拟抗体^[8-9]等领域,非常适合作为固相微萃取填料,分离富集生物样本中微量的目标产物,实现特定分子的分离与分析。为此,本研究运用沉淀聚合法合成MIPs,并对其结构和吸附、分子识别性能进行表征,以期为患者尿液中低含量 PHPAA 的分离富集以及早期诊断、辅助治疗提供参考。

1 材料

1.1 仪器

UV-2550 型紫外-可见分光光度计(日本 Shimadzu 公司);5700 型红外光谱仪(美国 Nicolet 公司);Quanta 250 型扫描电子显微镜(美国 FEI 公司);CHY-2 型恒温振荡器(江苏金坛富华仪器有限公司);SK-1200H 型超声波清洗器(上海科导超声仪器有限公司);HH-2 型恒温水浴锅(常州国华电器有限公司)。

1.2 试剂

PHPAA 对照品(批号:J1409049,纯度:99%)、对羟基苯丙酸对照品(PHPA,批号:G1513061,纯度:98%)、酪氨酸对照品(TA,批号:A0274948,纯度:98%)均购自上海阿拉丁试剂有限公司;功能单体[4-乙烯基吡啶(4-V)、丙烯酰胺(AM)、1-乙烯基咪唑(1-V)、邻苯二胺]、交联剂[二甲基丙烯酸乙二醇酯(EGDMA)、三羟甲基丙烷三甲基丙烯酸酯(TRIM)]、引发剂[偶氮二异丁腈(AIBN)]、致孔剂(乙腈)等试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 合成

采用沉淀聚合法。将模板分子(PHPAA)、功能单体(4-V、AM、1-V、邻苯二胺)和交联剂(EGDMA、TRIM)溶解在装有致孔剂(乙腈)80 mL 的圆底烧瓶中,加入引发剂(AIBN)78 mg 后,通氮气 15 min,密封,放置于 60 ℃ 水浴中聚合 24 h。采用索氏提取法,使用甲醇-冰醋酸溶液(9:1, V/V)对反应后的聚合物进行洗脱,以去除模板分子(吸取洗脱液适量,在 277 nm 波长处进行紫外光谱扫描,至检测不到模板分子的吸收为止);再用甲醇洗去残留的冰醋酸,即得到 MIPs,将该聚合物于 60 ℃ 真空烘干,备用。空白印迹聚合物(Nonimprinted polymers, NIPs)除不加入模板分子外,其余步骤同上。不同 MIPs、NIPs 的组成见表 1。

2.2 扫描电镜分析

分别取“2.1”项下各 MIPs、NIPs 适量,置于试管中,加入适量甲醇,超声(功率:53 kHz)处理 10 min 使其分散,随后于 60 ℃ 真空烘干,使用扫描电子显微镜对其微球形貌进行结构分析。

表 1 不同 MIPs、NIPs 的组成

Tab 1 Composition of different MIPs and NIPs

聚合物	PHPAA,mg	功能单体(加入量)	交联剂(加入量,mL)	AIBN,mg
MIPs1	152	4-V(0.429 mL)	EGDMA(3.776)	78
NIPs1	0	4-V(0.429 mL)	EGDMA(3.776)	78
MIPs2	152	AM(284 mg)	EGDMA(3.776)	78
NIPs2	0	AM(284 mg)	EGDMA(3.776)	78
MIPs3	114	1-V(0.274 mL)	TRIM(0.638 5)	78
NIPs3	0	1-V(0.274 mL)	TRIM(0.638 5)	78
MIPs4	114	邻苯二胺(324 mg)	TRIM(0.638 5)	78
NIPs4	0	邻苯二胺(324 mg)	TRIM(0.638 5)	78

2.3 红外光谱分析

使用红外光谱仪对模板分子、MIPs、NIPs 进行比较,分析其结构变化。

2.4 静态吸附试验

2.4.1 PHPAA 标准溶液的制备 精密称取 PHPAA 对照品 0.01、0.02、0.03、0.04、0.05、0.06 g,分别置于 10 mL 量瓶中,加乙腈溶解并定容,摇匀,得相应质量浓度的 PHPAA 对照品溶液。精密吸取上述对照品溶液各 0.25 mL,分别置于 25 mL 量瓶中,加乙腈稀释并定容,摇匀,得质量浓度分别为 10、20、30、40、50、60 μg/mL 的 PHPAA 标准溶液,备用。

2.4.2 试验内容 精密称取“2.1”项下各 MIPs、NIPs 20.0 mg,置于 10 mL 量瓶中,依次加入“2.4.1”项下 PHPAA 标准溶液各 3 mL,密封,于 25 ℃ 恒温振荡吸附 12 h 后,经 0.45 μm 微孔滤膜滤过,取滤液适量,使用紫外-可见分光光度计于 277 nm 处测定其吸光度,考察模板分子的浓度变化,并以此计算模板分子在聚合物上的吸附量(Q)。Q=(c₀-c_s)V/m[式中,Q 为静态平衡吸附量(μmol/g),c₀为模板分子的起始浓度(μmol/L),c_s为吸附平衡时模板分子的浓度(μmol/L),V 为底物溶液的体积(L),m 为 MIPs/NIPs 的使用量(g)]^[10]。以 Q 为纵坐标、c₀(不同浓度单位之间需相互换算)为横坐标绘制等温吸附曲线,考察 MIPs 的静态吸附性能。

2.5 分子识别性能试验

2.5.1 PHPA、TA 标准溶液的制备 精密称取 PHPA、TA 对照品各 0.01 g,按“2.4.1”项下方法操作,制得质量浓度均为 10 mg/L 的 PHPA、TA 标准溶液,备用。

2.5.2 试验内容 选取人体内酪氨酸代谢产物 PHPAA、PHPA、TA 作为底物,考察 MIPs 的分子识别性能^[11]。精密称取“2.1”项下 MIPs 各 20 mg,分别置于 10 mL 量瓶中,依次加入质量浓度为 10 mg/L 的 PHPAA、PHPA、TA 标准溶液各 3 mL,于 25 ℃ 恒温振荡 24 h。取上述溶液适量,使用紫外-可见分光光度计分别于 277 nm(PHPAA)、278 nm(PHPA)、279 nm(TA)处测定其吸光度,考察底物的浓度变化,并以此计算各底物在聚合物上的吸附量,平行测定 3 次。MIPs 的分子识别性能以静态分配系数(K_d)和选择性分离因子(α)进行表征。其中,K_d=c_p/c_s[式中,c_p表示聚合物结合底物的浓度(μmol/g),c_s表示吸附平衡时底物在溶液中的浓度(μmol/L)];K_d体现

了MIPs对底物的吸附能力(K_d 越大,表明MIPs对底物的吸附力能力越强)。 $\alpha=K_{di}/K_{dj}$ [式中,i和j分别表示模板分子(PHPAA)和其他底物(PHPA、TA)];规定若 $j=i$, $\alpha=1$;若 $\alpha<1$,表明MIPs对其模板分子没有选择性;若 $\alpha>1$,则表明MIPs对模板分子有一定的选择性^[12]。

3 结果

3.1 扫描电镜分析结果

不同MIPs的电镜图谱见图1,不同NIPs的电镜图谱见图2。由图1可见,MIPs1粒径较小(103~243 nm),微球粘连严重(图1A);MIPs2呈聚集状,且其球形度较差(图1B);MIPs3、MIPs4的球形度较好,微球光滑均匀,且较为分散(图1C、图1D),其中MIPs3粒径为350~810 nm,分布均匀,形状饱满(图1C)。由图2可见,各NIPs与对应MIPs的形态虽较为相似,但微球球体不规则、粘连严重、粒径略小。

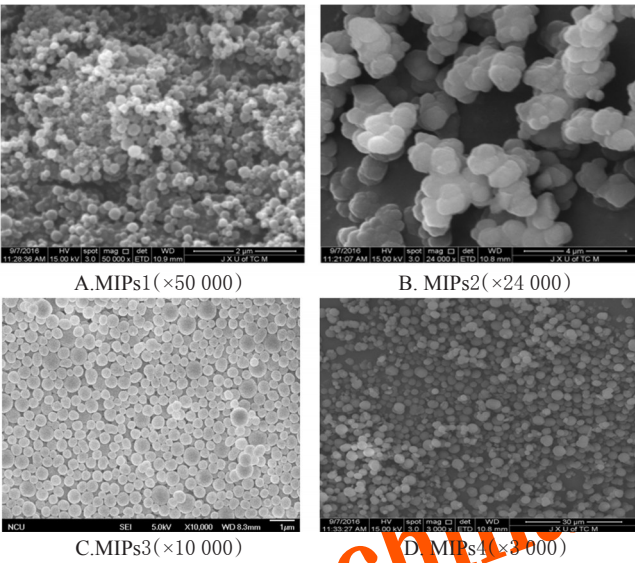


图1 不同MIPs的电镜图谱

Fig 1 Electron micrograms of different MIPs

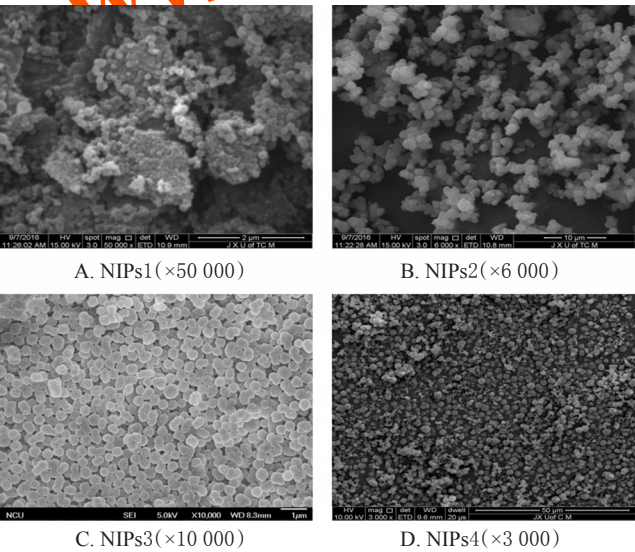


图2 不同NIPs的电镜图谱

Fig 2 Electron micrograms of different NIPs

3.2 红外光谱分析结果

由扫描电镜分析结果可见,MIPs3微球形态较好,故对模板分子、MIPs3、NIPs3进行红外光谱分析,结果见图3。由图3可见,PHPAA在3 264、1 707 cm^{-1} 处有强烈的吸收峰,分别来自PHPAA中—OH以及—COOH中C=O的特征吸收峰;在1 607、1 516 cm^{-1} 处的吸收峰则可作为其结构中苯环存在的依据。MIPs3在2 965 cm^{-1} 处的C—H伸缩振动吸收强度较大,由此可推测,模板分子与功能单体1-V发生了聚合反应;在1 737 cm^{-1} 处为TRIM中C=O的伸缩振动峰,说明交联剂已成功固定在MIPs结构中;同时其红外光谱显示,PHPAA的特征吸收峰已消失,表明PHPAA已被完全洗脱。将MIPs3与NIPs3的红外图谱进行比对,可见两者的特征吸收峰大致相同,无明显变动。

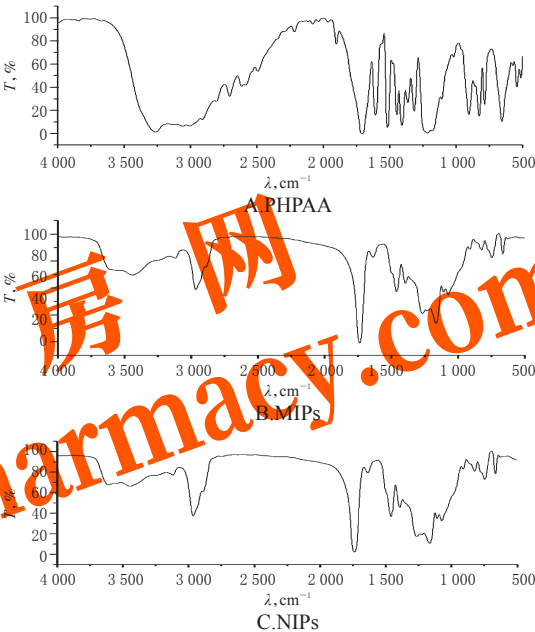


图3 PHPAA、MIPs、NIPs的红外光谱图

Fig 3 Infrared spectrograms of PHPAA, MIPs and NIPs

3.3 静态吸附试验结果

不同MIPs、NIPs的等温吸附曲线见图4。由图4可见,不同功能单体、交联剂合成的MIPs的 Q 均大于对应NIPs,且随着底物PHPAA浓度的增加,MIPs的 Q 也随之增加;同时,当底物浓度相同时,MIPs3的 Q 大于其他MIPs,表明以1-V为功能单体、TRIM为交联剂合成的MIPs3对PHPAA具有较高的特异性吸附性能。

3.4 分子识别性能试验结果

由静态吸附试验结果可知,MIPs3具有最好的吸附性能,且在底物PHPAA浓度为60 $\mu\text{g/mL}$ 时,其 Q 达到13.398 $\mu\text{mol/g}$,故本研究考察了MIPs3对各底物的分子识别性能,结果见表2。

由表2可知,MIPs3对PHPAA的 K_d 为0.14,高于其结构类似物PHPA的0.06和同为酪氨酸代谢产物TA的0.01;同时,MIPs对PHPAA与PHPA、PHPAA与TA的 α

分别高达2.3、11.5,表明MIPs对PHPAA的吸附具有选择性。

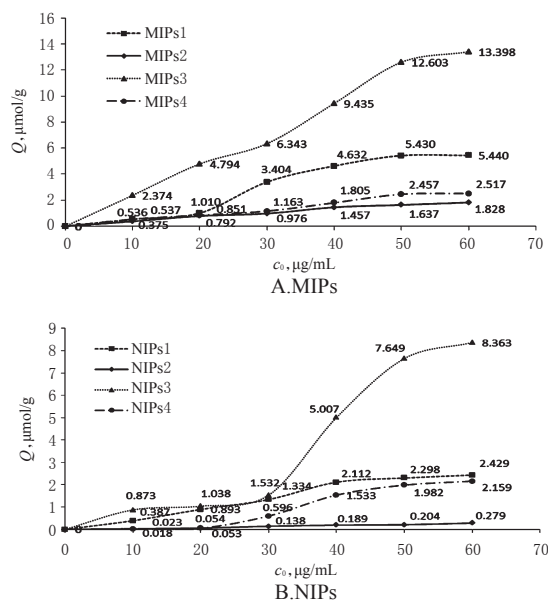


图4 不同MIPs、NIPs的等温吸附曲线
Fig 4 Isothermic adsorption curves of different MIPs and NIPs

表2 MIPs3对各底物的分子识别性能
Tab 2 Molecular recognition performance of MIPs3 to different substrates

底物	K_d	α
PHPAA	0.14	
PHPA	0.06	2.3
TA	0.01	11.5

4 讨论

本研究采用沉淀聚合法,在乙腈溶液中,以4-V、AM、1-V、邻苯二胺为功能单体,EGDMA、TRIM为交联剂,于60℃水浴中合成MIPs。在前期预试验中,本课题组对功能单体、交联剂的组合方式以及反应条件进行了探讨。结果发现,以4-V为功能单体、TRIM为交联剂时,得到的聚合物并非为沉淀,故选用EGDMA为交联剂;当以1-V、邻苯二胺为功能单体,EGDMA为交联剂时,所得聚合物为絮状物,且在洗脱过程中溶解,故将交联剂替换为TRIM。同时,合成反应需在无氧条件下进行,否则无法获得MIPs。

电镜扫描结果显示,以EGDMA为交联剂合成的MIPs(MIPs1、MIPs2)微球粘连严重或呈聚集状;而以TRIM为交联剂合成的MIPs(MIPs3、MIPs4)微球则较为分散,且球形度好;其中,以1-V为功能单体的MIPs3微球粒径适当、分布均匀、形状饱满。这可能与PHPAA分子含有1个酚羟基和1个羧基,具有一定的酸性,碱性功能单体更有利于形成稳定的模板分子-功能单体复合物有关。红外图谱印证了模板分子与功能单体的聚合反应,且作用位点是PHPAA的—OH和—COOH(MIPs、NIPs的红外图谱中,上述基团的特征峰消失)。

静态吸附性试验考察了MIPs对不同浓度底物的吸附能力。结果显示,MIPs对PHPAA的 Q 高于NIPs,提示MIPs对底物的吸附不同于NIPs的物理吸附,而是一种具有特异性识别位点的选择性吸附^[13]。除此之外,3种不同功能单体合成的MIPs对模板分子的吸附能力有显著差异, Q 由高到低排序依次为MIPs3>MIPs1>MIPs4>MIPs2,笔者分析原因可能为:(1)PHPAA与1-V之间存在氢键和 π - π 键的共同作用,因此具有较好的吸附效果;(2)相比于二元交联剂EGDMA,三元交联剂TRIM分子结构比前者多1个乙烯基,使得后者的MIPs更易保持结合位点的刚性,故吸附性能更强。

通过 K_d 和 α 对MIPs的分子识别性能进行评价,不仅反映了底物在固定相和流动相中的迁移能力,同时还印证了在干扰底物的存在下,MIPs对PHPAA的分离性能。结果显示,以1-V为功能单体合成的MIPs3对各底物的 K_d 由大到小排序依次为PHPAA>PHPA>TA,PHPAA与PHPA、PHPAA与TA的 α 均超过1,提示相比于PHPA、TA,MIPs对PHPAA的吸附具有特异性。笔者认为这种特异性识别能力可能与MIPs中留有与底物结合位点相匹配的空穴有关。

综上,以1-V为功能单体、TRIM为交联剂合成的MIPs具有特异性吸附性能,可选择性识别PHPAA分子,可将其作为固相萃取剂,用以分离富集肿瘤患者尿液中低含量的PHPAA,为其早期诊断和治疗提供参考。

参考文献

[1] 冯蕾,马雅倩,谭婷,等.超高效液相色谱-荧光检测法测定人体尿液中酪氨酸、对羟基苯基乳酸和对羟基苯基乙酸[J].分析科学学报,2015,31(3):333-338.

[2] MAK CM, LAM CW, CHIM S, et al. Biochemical and molecular diagnosis of tyrosinemia type I with two novel FAH mutations in a Hong Kong Chinese patient: recommendation for expanded newborn screening in Hong Kong [J]. Clin Biochem, 2013, 46(1/2):155-159.

[3] 张媛,程雨兰,周金培,等.以c-Met为肿瘤治疗靶点的受体酪氨酸激酶抑制剂的研究进展[J].中国药科大学学报,2015,46(1):16-27.

[4] SLUPSKY CM, STEED H, WELLS TH, et al. Urine metabolite analysis offers potential early diagnosis of ovarian and breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(23): 5835-5841.

[5] LENZ GR, NASH HM, JINDAL S, et al. Chemical ligands, genomics drug discovery[J]. Drug Discov Today, 2000, 5(4): 145-156.

[6] PAN MF, FANG GZ, LIU B, et al. Novel amperometric sensor using metolcarb-imprinted film as the recognition element on a gold electrode and its application[J]. Anal Chim Acta, 2011, 690(2): 175-181.

[7] BAKAS I, BEN OUJJI N, ISTAMBOULIÉ G, et al. Molecularly imprinted polymer cartridges coupled to high performance liquid chromatography (HPLC-UV) for simple and rapid analysis of fenthion in olive oil[J]. Talanta,

DiR-PEG-PLGA 荧光纳米囊的制备、表征及体外生物相容性评价^Δ

程欣^{1,2*}, 柯瑾¹, 陈烁³, 谢薇⁴, 邵长丽⁵, 侯安国¹, 张昆¹, 邓林¹, 陈艳五¹, 马云淑^{1,2#} (1. 云南中医药大学中药学院, 昆明 650500; 2. 云南中医药大学/云南省傣医药与彝医药重点实验室, 昆明 650500; 3. 云南省中医医院超声科, 昆明 650011; 4. 云南中医学院基础医学院, 昆明 650500; 5. 云南中医学院针灸推拿康复学院, 昆明 650500)

中图分类号 R94; R283.6; Q2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)08-1031-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.08.05

摘要 目的: 制备并表征包载荧光染料 1, 1'-二十八烷基-3, 3, 3', 3'-四甲基吖啶三碳花青碘 (DiR) 的聚乙二醇-聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (DiR-PEG-PLGA) 纳米囊, 评价其体外生物相容性。方法: 以聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA)、聚乙二醇 (PEG)-PLGA 共混物为载体, 采用改良的超声乳化法制备 DiR-PEG-PLGA 纳米囊样品。对样品的粒径、Zeta 电位、形貌、稳定性、体外荧光特性等进行检测; 采用 MTT 试验评价样品对人源性 HL7702 肝细胞的体外细胞毒性, 采用体外溶血试验考察其对健康 Wistar 大鼠血细胞的溶血作用。结果: 所制备的 DiR-PEG-PLGA 纳米囊呈圆球形, 具有明显核壳结构, 平均粒径为 $(507.53 \pm 7.87) \text{ nm}$, 粒径的多分散系数为 0.3061 ± 0.0015 , Zeta 电位为 $(-35.20 \pm 0.92) \text{ mV}$; 4℃ 条件下保存 6 个月, 稳定性较好; 体外荧光信号强度 (y) 随 DiR 质量浓度 (x) 呈线性增加, 线性方程为 $y = 0.3452x + 0.4334$ ($R^2 = 0.9973$)。所制纳米囊对 HL7702 细胞的毒性为 0~1 级 (即无细胞毒性), 对大鼠血细胞无体外溶血作用。结论: 本研究成功制备了具有荧光特性的 DiR-PEG-PLGA 纳米囊; 所制纳米囊体外生物相容性较好, 有望成为一种安全的药物光学示踪载体。

关键词 纳米囊; 超声乳化法; 荧光; 表征; 生物相容性; DiR; 聚乙二醇; 聚乳酸-羟基乙酸共聚物

Preparation, Characterization and Biocompatibility Evaluation *in vitro* of DiR-PEG-PLGA Fluorescent Nanocapsules

CHENG Xin^{1,2}, KE Jin¹, CHEN Shuo³, XIE Wei⁴, SHAO Changli⁵, HOU Anguo¹, ZHANG Kun¹, DENG Lin¹, CHEN Yanwu¹, MA Yunshu^{1,2} (1. College of TCM, Yunnan University of TCM, Kunming 650500, China; 2. Yunnan University of TCM/Yunnan Key Lab of Dai and Yi Medicines, Kunming 650500, China; 3. Ultrasound Department, Yunnan Hospital of TCM, Kunming 650011, China; 4. College of Basic Medicine, Yunnan University of TCM, Kunming 650500, China; 5. College of Acupuncture Massage and Rehabilitation, Yunnan University of TCM, Kunming 650500, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To prepare and characterize Fluorescent dye 1, 1'-octacosyl-3, 3, 3', 3'-tetramethylindocarbocyanine iodide (DiR) -loading polyethylene glycol-poly lactic-co-glycolic acid (DiR-PEG-PLGA) nanocapsules, and to evaluate its biocompatibility *in vitro*. **METHODS:** Using PLGA and PEG-PLGA as carrier, DiR-PEG-PLGA nanocapsules were prepared by

2014. DOI: 10.1016/j.talanta.2014.03.020.
- [8] 李国良, 姚伟, 孟斌, 等. 葡萄球菌肠毒素 B 分子印迹聚合物的制备及其与蛋白质的结合性能[J]. 化学研究, 2013, 24(5): 470-474.
- [9] 文永佳, 张峰, 杜幸洁, 等. 呋喃唑酮代谢物分子印迹聚合物的合成及其酶联免疫吸附检测方法的建立[J]. 应用化工, 2013, 42(7): 1347-1350.
- [10] YIN X, LIU Q, JIANG Y, et al. Development of andrographolide molecularly imprinted polymer for solid phase extraction[J]. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*, 2011, 79(1): 191-196.
- [11] 冯蕾, 马雅倩, 谭婷, 等. 高效液相色谱-串联质谱法同时测定生物样品中酪氨酸及其代谢产物[J]. 南昌大学学报: 理科版, 2014, 38(4): 363-367.
- [12] 王车礼, 赵兴丽, 方磊, 等. 对羟基苯甲酸分子印迹聚合物合成功能单体选择与分子识别性能[J]. 化工学报, 2011, 62(7): 1938-1943.
- [13] CHEN L, XU S, LI J. Recent advances in molecular imprinting technology: current status, challenges and highlighted applications[J]. *Chem Soc Rev*, 2011, 40(5): 2922-2942.

Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 81673682); 云南省科技计划项目 [No. 2015FB205(-003), 2017FF117(-017)]; 云南省重点实验室培育计划项目 (No. 2017DG006); 云南省教育厅大学生创新创业训练计划项目 (No. 2016013)

* 讲师, 博士。研究方向: 药剂学、纳米医药、药物新剂型。电话: 0871-65918232。E-mail: chengxin920@126.com

通信作者: 教授, 博士。研究方向: 药剂学、生物药剂学、药理学。电话: 0871-65918232。E-mail: yunshuma2@126.com

(收稿日期: 2017-06-05 修回日期: 2018-02-23)
(编辑: 张元媛)