中文核心期刊
中国科技核心期刊
《中国科技期刊数据库》来源期刊
《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊

《中国学术期刊(光盘版)》收录期刊
美国《化学文摘》(CA)收录期刊
全国石油和化工期刊100强
全国石油和化工精品期刊40强

ISSN 0258-3283
CN 11-2135/TQ

化学试剂

CHEMICAL REAGENTS

2023年6月 第45卷第6期

国药集团化学试剂有限公司
Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.

人人讲安全
个个会应急

广告

ISSN 0258-3283
9 770258 328232 06

中国石油和化学工业联合会 主管
中国分析测试协会
国药集团化学试剂有限公司 主办
北京国化精试咨询有限公司

化学试剂 CHEMICAL REAGENTS Vol.45 No.6 June 2023

引　言

《化学试剂》是1979年经国家科委和国家新闻出版署批准、主要报道化学试剂及相关领域的科技期刊。2004年，为切实提升期刊质量，推动期刊发展，特邀请了知名院士、高校优秀科研工作者及行业专家组成编委会，2022年10月第五届编委会成立，共聘请编委及青年编委101人。各位专家在审稿组稿、专题策划等方面发挥了积极的作用，进一步提升期刊学术质量和影响力。

当前随着各学科技术的飞速发展，化学试剂领域已进入到一个新的阶段，新技术、新产品、新工艺、新方法和新设备等加速推动了化学试剂在各领域的融合应用。为了集中报道我国科技人员在化学试剂不同领域作出的最新研究成果，本刊特别策划了编委专辑，并于2023年第6期出版发行。专辑共收录了16篇综述文章，内容涉及生化与药用试剂、功能材料、电化学和新能源、化学品与环境、分析与测试、标准物质与标准品、合成与工艺技术等诸多方面，涵盖了目前化学试剂领域的热点方向，集中展示了我国化学试剂行业不同领域的研究成果、发展趋势以及对未来的展望，也体现了我国专家学者紧跟学科发展前沿，推进科技事业繁荣发展的使命担当。

《化学试剂》创刊44年来始终及时报道化学试剂及相关领域的科研成果、先进技术和最新进展，极大地推动了我国试剂行业的发展。期刊的进步始终离不开各位专家学者的大力支持和无私奉献，编委队伍的扩大，将进一步推动《化学试剂》向一流科技期刊迈进。希望编委专家们一如既往地支持《化学试剂》的发展，共同提升期刊质量。在此，也感谢为本刊提供稿件的编委们！

《化学试剂》编辑部

2023年6月1日

1979 年 4 月创刊 · 月刊
第 45 卷 第 6 期
总第 377 期
2023 年 6 月 15 日出版

主 管 单 位　中国石油和化学工业联合会
主 办 单 位　中国分析测试协会
　　国药集团化学试剂有限公司
　　北京国化精试咨询有限公司

出 版 单 位　化学试剂编辑部
地　　址　北京市西城区太平街 8 号院
　　6 号楼 2 层 107 室
邮 政 编 码　100050
联 系 电 话　010-58321793　010-58321723
广告及发行　010-58321153
投 稿 网 址　https://hxsj.cbpt.cnki.net
E - mail　webmaster@chinareagent.com.cn
名 誉 主 编　王　夔
主　　编　何　晖

印　　刷　北京科信印刷有限公司
国 内 总 发 行　北京市报刊发行局
　　邮发代号 2-444
国 内 订 阅 处　全国各地邮电局
海 外 总 发 行　中国国际图书贸易集团
　　有限公司
　　国外代号 M591
连续出版物号　ISSN 0258-3283
　　CN 11-2135/TQ
广告发布登记　京西工商广登字
　　20170008 号
国 内 定 价　40.00 元/本　480.00 元/年

化学试剂
HUAXUE SHIJI

目　　次

· 综述与专论 ·

分子印迹材料在新污染物筛查与识别中的应用 …… 孙大妮,温宇浩,侯铭洋,张悦,宋乐慧,李金花*,刘惠涛*(1)

多环芳烃和多氯联苯全球芯样沉积记录研究及现状综述 …… 谭新来,武英欣,黄跟平*,邹红艳*(11)

浅析硫化学应用前景 …… 孟娇龙,姜雪峰*(20)

· 生化与药用试剂 ·

中药糖类上市药物研究进展 …… 王登辉,李欣怡,程国良,叶楚璇,李冰,关永霞,王义忠*,严诗楷,肖雪*(26)

RNA 切割型脱氧核酶功能化纳米材料荧光生物传感研究进展 …… 张宏艳,张瑞中*,张立兵*(35)

桫椤的化学成分及药理活性研究进展 …… 王文沛,张昊祯,Ishaq Muhammad,徐宇,吴嘉佳,罗巍,李莎莎*,肖雪,严诗楷,金慧子*(44)

· 功能材料 ·

用于生物成像的近红外小分子荧光探针的研究进展 …… 钞静静,王文新,王之卿,李春艳*(52)

纳米纤维素基水凝胶的制备及其在传感器中的应用进展 …… 丁梓译,金浩天,马晓帆,蒋少华*,段改改*(61)

· 电化学和新能源 ·

碳纳米管原生手性电化学传感器应用研究进展 …… 旷文祝,杨洋,罗红霞,朱志伟*(69)

自支撑电极电解水制氢应用研究进展 …… 田锦锐,田浩,戴佳玮,杨森森*,张国新*(78)

· 化学品与环境 ·

拟过氧化物酶活性纳米传感及其在果蔬农残快检中的应用研究进展 …… 曾雪晴,陈亨业,佘远斌,付海燕*(88)

气态汞污染防治及测量技术研究进展 …… 周枫然,张体强,王德发*(97)

· 分析与测试 ·

近红外光谱分析中的化学计量学方法进展 …… 陈瀑,戴嘉伟,李敬岩,许育鹏,刘丹,褚小立*(105)

亲水性可切换溶剂在样品前处理与检测技术中的应用研究进展 …… 王豫东,尚宇瀚,薛宏宇,马强*(113)

· 标准物质与标准品 ·

近十年定量核磁共振法应用研究进展 …… 黄挺*,王静羽,张伟,万康妮(123)

· 合成与工艺技术 ·

活性化合物泽兰素的合成研究进展 …… 陈振羽,王金强,徐文静,郭骥,邹坤,曹燕来*,黄年玉*(131)

*通讯联系人

编委专辑　引言(前插页)·

《化学试剂》期刊栏目介绍(后插页)·

2023年《化学试剂》期刊征订单(后插页)·

《化学试剂》第五届编委会

顾　问　何鸣元　林国强　赵玉芬　傅若农　李建华

主　任　王　夔

副主任　柴之芳　王　刚

副主编　(按拼音为序)
方岩雄　姜雪峰　李培武　佘远斌　许家喜　张庆合　赵丽娇　赵黎明　郑岳青　朱永法

编　委　(按拼音为序)
褚小立　董庆利　付海燕　顾小焱　何　晖　胡高飞　胡跃飞　黄跟平　黄年玉　黄　挺　纪红兵　蒋少华　金慧子　李春艳　李金花　刘　昉　马　强　牛　佳　庞　欢　彭　羽　邵学广　宋金链　孙继红　孙志鹏　汤　磊　王保金　王德发　王　旭　王昊阳　王晓晨　王玉成　王志刚　肖　雪　徐　丽　徐久振　应志耀　喻小琦　臧慕文　张　磊　张　庆　张国新　张立兵　朱志伟

(本期编辑:彭展南　孟翠苗)

中文核心期刊
中国科技核心期刊
《中国科技期刊数据库》来源期刊
《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊
《中国学术期刊(光盘版)》收录期刊
美国《化学文摘》(CA)收录期刊
全国石油和化工期刊100强
全国石油和化工精品期刊40强

《化学试剂》官方微信公众号

Vol.45, No.6 **HUAXUE SHIJI** Jun.15, 2023

(CHEMICAL REAGENTS)

CONTENTS

Applications of Molecularly Imprinted Materials for Screening and Recognition of New Pollutants ····· *SUN Da-ni, WEN Yu-hao, HOU Ming-yang, ZHANG Yue, SONG Le-hui, LI Jin-hua*, LIU Hui-tao** (1)

Current Research Status on Global Historical Records of PAHs and PCBs Based on Core Studies ····· *TAN Xin-lai, WU Ying-xin, HUANG Gen-ping*, ZOU Hong-yan** (11)

Brief Analysis on the Application Prospect of Sulfur Chemistry ····· *MENG Jiao-long, JIANG Xue-feng** (20)

Research Progress in Marketed Carbohydrate Drugs from Traditional Chinese Medicine ····· *WANG Deng-hui, LI Xin-yi, CHENG Guo-liang, YE Chu-xuan, LI Bing, GUAN Yong-xia, WANG Yi-zhong*, YAN Shi-kai, XIAO Xue** (26)

Research Progress in Fluorescence Biosensing of RNA-cleaving DNAzyme Functionalized Nanomaterials ····· *ZHANG Hong-yan, ZHANG Rui-zhong*, ZHANG Li-bing** (35)

Research Progress on Chemical Components and Pharmacological Activities of *Alsophila Spinulosa* ····· *WANG Wen-pei, ZHANG Hao-zhen, ISHAQ Muhammad, XU Yu, WU Jia-jia, LUO Wei, LI Sha-sha*, XIAO Xue, YAN Shi-kai, JIN Hui-zi** (44)

Recent Progress in Near-infrared Small-Molecule Fluorescent Probes for Bioimaging ····· *CHAO Jing-jing, WANG Wen-xin, WANG Zhi-qing, LI Chun-yan** (52)

Recent Progress of Nanocellulose Hydrogels: Preparation Strategies and Application in Sensors ····· *DING Zi-yi, JIN Hao-tian, MA Xiao-fan, JIANG Shao-hua*, DUAN Gai-gai** (61)

Research Progress in Electrochemical Sensors Application of Inherent Chirality of Carbon Nanotubes ····· *KUANG Wen-zhu, YANG Yang, LUO Hong-xia, ZHU Zhi-wei** (69)

Progress of Hydrogen Production Application by Water Electrolysis with Self-supported Electrode ····· *TIAN Jin-rui, TIAN Hao, DAI Jia-wei, YANG Miao-sen*, ZHANG Guo-xin** (78)

Research Progress of Nanomaterials with Pseudoperoxidase Activity and Applications in the Detection of Pesticides Residues ····· *ZENG Xue-qing, CHEN Heng-ye, SHE Yuan-bin, FU Hai-yan** (88)

Technique Review for the Prevention and Determination of Gaseous Mercury Pollution ····· *ZHOU Feng-ran, ZHANG Ti-qiang, WANG De-fa** (97)

Progress of Chemometric Methods in Near-Infrared Spectroscopy ····· *CHEN Pu, DAI Jia-wei, LI Jing-yan, XU Yu-peng, LIU Dan, CHU Xiao-li** (105)

Research Progress in Application of Switchable-Hydrophilicity Solvents in Sample Pretreatment and Detection Technology ····· *WANG Yu-dong, SHANG Yu-han, XUE Hong-yu, MA Qiang** (113)

Research Progress in the Application of Quantitative Nuclear Magnetic Resonance Method in Recent Decade ····· *HUANG Ting*, WANG Jing-yu, ZHANG Wei, WAN Kang-ni* (123)

Synthetic Research Progress on the Active Structure of Euparin ····· *CHEN Zhen-yu, WANG Jin-qiang, XU Wen-jing, GUO Ji, ZOU Kun, CAO Yan-lai*, HUANG Nian-yu** (131)

Sponsor: China Association for Instrumental Analysis
Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.
Beijing Guohua Jingshi Consulting Co., Ltd.
Editor and Publisher: Chemical Reagents Editorial Board
(F2, Building No.6, Yard 8, Taiping Street, Xicheng District, Beijing, China 100050)
Overseas Distributor: China International Books Trading Corporation
P.O.Box 399, Beijing, China (Code No.M591)

Honorary Editor-in-Chief: WANG Kui
Editor-in-Chief: HE Hui
Phone: (010)58321793
Website: https://hxsj.cbpt.cnki.net
Subscription: Local Post Offices
Costal Distribution Code: 2-444

综述与专论

分子印迹材料在新污染物筛查与识别中的应用

孙大妮[1,2],温宇浩[2,3],侯铭洋[1,2],张悦[2],宋乐慧[2],李金花[*1,2],刘惠涛[*1]
(1.烟台大学 化学化工学院,山东 烟台　264005;2.中国科学院烟台海岸带研究所 山东省海岸带环境工程技术研究中心 中国科学院海岸带环境过程与生态修复重点实验室 山东省海岸带环境过程重点实验室,山东 烟台　264003;3.哈尔滨工业大学(威海) 海洋科学与技术学院,山东 威海　264209)

摘要:新污染物具有隐蔽性、持久性、生物累积性等特征,其生态效应和环境健康影响远超传统污染物。新污染物的筛查与识别是研究其环境行为、健康危害及消减控制等的首要前提,而功能材料在筛查识别中发挥着重要作用。其中,具有构效预定性、特异识别性和广泛实用性的分子印迹聚合物(MIPs)备受青睐。针对持久性有机污染物(POPs)和环境内分泌干扰物(EEDs)两大类新污染物,综述了 2020 年以来 MIPs 材料在其筛查与识别中的应用研究进展。首先介绍了用于 MIPs 制备的新技术和新策略,如表面印迹技术、虚拟模板印迹策略。然后重点总结了 MIPs 在 POPs 和 EEDs 筛查与识别中的应用,包括样品前处理、光学和电化学传感分析。最后,对新污染物 MIPs 的制备和筛查识别应用进行了展望。

关键词:新污染物;筛查识别;分子印迹;样品前处理;光学传感器;电化学传感器;制备技术;应用
中图分类号:O657.1　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:0258-3283(2023)06-0001-10
DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0165

Applications of Molecularly Imprinted Materials for Screening and Recognition of New Pollutants *SUN Da-ni*[1,2],*WEN Yu-hao*[2,3],*HOU Ming-yang*[1,2],*ZHANG Yue*[2],*SONG Le-hui*[2],*LI Jin-hua*[*1,2],*LIU Hui-tao*[*1](1.College of Chemistry and Chemical Engineering,Yantai University,Yantai 264005,China;2.Shandong Key Laboratory of Coastal Environmental Processes,CAS Key Laboratory of Coastal Environmental Processes and Ecological Remediation,Shandong Research Center for Coastal Environmental Engineering and Technology,Yantai Institute of Coastal Zone Research,Chinese Academy of Sciences,Yantai 264003,China;3.School of Marine Science and Technology,Harbin Institute of Technology (Weihai),Weihai 264209,China)

Abstract:New pollutants possess the characteristics of concealment,persistence and bioaccumulation,and their ecological effects and environmental health impacts are far severer than that of traditional pollutants.Screening and recognition of new pollutants is the primary premise for their related studies of environmental behavior,health hazards and reduction control.Functional materials play an important role in the screening and recognition.Among them,molecularly imprinted polymers (MIPs) have been favored,owing to the structure predictability,specific recognition and wide practicability.Aiming at the two major categories of new pollutants,persistent organic pollutants (POPs) and environmental endocrine disruptors (EEDs),we reviewed recent advances of MIPs materials in screening and recognition of them since 2020.Firstly,several new technologies and strategies for preparing MIPs were introduced such as surface imprinting technology and dummy template imprinting strategy.Secondly,the applications of MIPs in the screening and recognition of POPs and EEDs were summarized emphatically,including sample pretreatment,optical and electrochemical sensing analysis.Finally,the preparation of MIPs and their applications to screen and recognize new pollutants were prospected.

Key words:new pollutants;screening and recognition;molecular imprinting;sample pretreatment;optical sensor;electrochemical sensor;preparation technique;application

---

收稿日期:2023-03-08;**网络首发日期**:2023-04-17
基金项目:国家自然科学基金项目(22176210);山东省自然科学基金项目(ZR2020KC032);烟台市科技创新发展计划项目(2020MSGY077)。
作者简介:孙大妮(1996-),女,河南开封人,硕士生,主要研究方向为分子印迹材料的制备及污染检测应用。
通讯作者:李金花,E-mail:jhli@yic.ac.cn;刘惠涛,E-mail:liuht-ytu@163.com。
引用本文:孙大妮,温宇浩,侯铭洋,等.分子印迹材料在新污染物筛查与识别中的应用[J].化学试剂,2023,**45**(**6**):1-10。

2021 年 10 月我国生态环境部发布的《新污染物治理行动方案(征求意见稿)》中指出,“新污染物是新近发现或被关注,对生态环境或人体健康存在风险,尚未纳入管理或者现有管理措施不足以有效防控其风险的污染物”。根据近年来文献中的描述,新污染物是指“任何人工合成或自然存在的化学品或微生物,其环境赋存可引起显著的已知或可疑的毒性作用与健康危害”[1]。现阶段国际上主要关注的新污染物包括:持久性有机污染物(POPs)、环境内分泌干扰物(EEDs)、抗生素抗性基因和微塑料四大类[1]。时巧翠等[2]对四类新污染物的定义、危害特征和分类做了详细总结。新污染物都具有生物毒性、环境持久性、生物累积性等特征,在环境中即使浓度较低,也可能具有显著的环境与健康风险,其危害具有潜在性和隐蔽性[1,2]。目前,国内外对新污染物日益关注,研究持续升温。

在我国“十四五”和中长远发展规划中做出了关于重视“新污染物治理”的工作部署。新污染物的筛查与识别是研究其环境行为、健康危害及治理等的首要前提,相关研究将为新污染物治理提供有力的理论和技术支撑。新污染物的筛查与识别主要依靠样品前处理、仪器分析及传感器技术。可以采用成组毒理学分析系统筛查新污染物,还可以采取非靶标污染物筛查技术进行新污染物的识别。高分辨质谱在未知物和非靶标筛查、鉴定与定量中扮演着重要角色。机器学习和神经网络模型等也在新污染物筛查识别中占据重要位置。杨晓溪等[3]针对发现新污染物筛查与识别难题,在国内首创了成组毒理学分析系统。功能材料在上述分析方法发展中扮演着重要角色。其中,具有构效预定性、特异识别性和广泛实用性的分子印迹聚合物(MIPs)广受欢迎。

MIPs 是人工合成的模拟生物大分子(如底物-酶或抗原-抗体)在分子识别过程的高分子材料。MIPs 中含有与模板分子空间构型相匹配的具有多重作用点的空穴,对模板分子具有选择识别特性[4,5]。在样品前处理中,MIPs 具有浓缩富集目标物和降低/消除基质效应的优异性能,且无需辅助设备[6]。MIPs 与光学/电化学等传感技术的结合使得先进传感设备的发展成为可能,MIPs 兼做识别和转导元件,提高了传感器的性能[4-8]。传统的 MIPs 在制备和使用过程中,存在模板分子洗脱困难、有效识别位点少、结合容量低、传质速率慢和水相识别差等问题。发展新技术与新策略制备 MIPs,能够有效解决传统制备方法的不足,推动新型 MIPs 的发展并拓展其应用范围[9]。基于 MIPs 的样品前处理和传感分析用于新污染物的筛查与识别的研究逐渐增多[10-26]。

本课题组已对 MIPs 在抗生素检测中的应用进行了综述[27-30]。同时,MIPs 用于微塑料筛查与识别的研究未见报道。

因此,本文针对 POPs 和 EEDs 两大类新污染物进行综述,梳理 2020 年以来 MIPs 材料在其筛查与识别中的应用新进展。POPs 大多具有雌激素效应,能干扰生物体的内分泌及生殖系统的正常功能[2],在此不作详细区分。首先介绍了 MIPs 制备的新技术和新策略,重点总结了基于 MIPs 的样品前处理和传感分析用于新污染物的筛查识别,最后展望了面临的挑战和未来发展前景。

1 MIPs 制备的新技术和新策略

随着分子印迹技术(MIT)的发展,出现了各种新的制备技术与策略,如表面印迹技术、纳米印迹技术以及分子印迹膜分离(MIMS)技术,多模板印迹策略、多功能单体印迹策略、虚拟模板印迹策略等,如图 1 所示。利用这些技术和策略已制备出多种针对新污染物的高性能 MIPs。

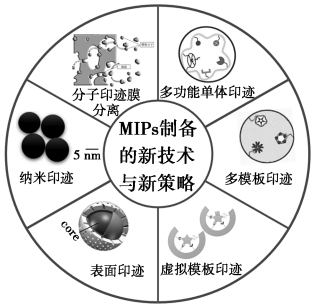


图 1 MIPs 制备的新技术和新策略[30,31]

Fig.1 Schematic diagram of the new typical technologies and strategies for MIPs preparation[30,31]

1.1 新的印迹技术

表面印迹技术是指通过控制模板定位于材料表面或附近来制备 MIPs,产生更多有效的识别位点[5],增强了印迹材料的吸附和分离效率[30,32]。Huang 等[23]利用表面印迹技术制备 MIPs,用于环境和食品中己烯雌酚、壬基酚和双酚 A(BPA)的筛查识别。Eskandari 等[32]以铽基发光金属为有机框架,利用表面印迹技术制备了 MIPs 复合材料,识别了果汁和环境中的毒死蜱(CPF)。该类研究为同

时检测实际样品中的多种酚类雌激素[23]或有机磷酸酯化合物[32]提供了行之有效的思路。

纳米印迹技术是制备纳米尺度 MIPs 的技术。纳米材料具有较大表面积使得结合位点增多,提高了 MIPs 的结合能力。目前常用的纳米 MIPs 的合成方法有沉淀聚合[21]、溶胶-凝胶[33]、核壳聚合[12,34]等。纳米印迹技术可分为零维(如纳米粒子)、一维(如纳米纤维和纳米管)和二维(如石墨烯)[35-37]。Jalilian 等[36]首次用水热法合成新纳米复合材料——巯基胺-金纳米颗粒修饰的还原氧化石墨烯。该材料和 MIPs 修饰碳离子液体电极,具有高灵敏度和高选择性,可用于塑料容器中 BPA 的快速测定。Anirudhan 等[13]制备了一种多壁碳纳米管(MWCNT)负载导电聚噻吩共聚物 MIPs,检测蔬菜中的 CPF。该 MIPs 可重复使用性良好,在监测蔬菜样品中的农药方面应用前景广阔。

MIMS 技术是采用 MIT 合成的对目标分子具有专一识别性的新型膜分离技术[6,38],成本低、污染小、分离效果好。分子印迹膜(MIM)具有高吸附选择性、吸附容量、识别性,不受酸碱等因素影响,已广泛应用于分离科学和传感器等领域[38-42]。李壮等[42]用聚甲基丙烯酸甲酯微流控芯片作为分子印迹纳米纤维膜的载体,对玉米赤霉烯酮进行简单、快速的富集,为实际样品中玉米赤霉烯酮及其代谢物的高效富集提供了新方法。

1.2　新的印迹策略

多模板印迹策略即采用两种或以上模板分子制备 MIPs,使一个 MIPs 上有多个/种识别位点,该策略可以很大程度上改善多种物质共存时的检测速度和效率,利于复杂样品中多种目标物的同时检测[19,28,33,43]。Boontongto 等[19]制备了双模板磁性 MIPs(dt-MMIPs),实现了对 8 种有机磷农药的同时、选择性提取富集。Bhogal 等[33]以 BPA 和肉桂苯酚(4-CP)为模板分子,制备了 dt-MMIPs,建立了高效、快速、同时和选择性筛查识别食品(如瓶装水、果汁、牛奶、蜂蜜和番茄酱等)中 BPA 和 4-CP 的方法。多模板 MIPs 的使用,极大满足了多残留分析的需求。

多功能单体印迹策略是利用两种或以上功能单体与模板分子相互作用,通过充分发挥多种功能单体的协同作用,显著提高了 MIPs 的印迹效率、结合能力和特异选择性,从而提高了富集能力[30]。但合理选择和组合现有的多种功能单体,设计和合成新的功能单体,以及有效利用它们的协同效应制备理想的 MIPs 还需要不断探索[23,28,41]。Gao 等[41]以 β-CD@ MA 和 MAA 为功能单体,制备了一种溶剂驱动的可控 MIM,快速、高选择性检测了水中 BPA。该研究丰富了 MIMS 在水处理中的可设计性和可选性,为开展水净化奠定了基础。

虚拟模板印迹策略是使用在形状、大小、结构上与目标化合物相似的化合物作为模板,代替目标物为模板以制备 MIPs。其适用于目标化合物不易获得、易燃易爆、制备复杂或较为贵重的情况,且可以有效避免模板泄漏造成的污染或检测结果不准确的问题[12,32]。Miao 等[12]使用 BPA 作为虚拟模板分子,在 Fe_3O_4 表面合成 MMIPs 纳米复合材料,设计的新型阻抗化学传感器用于二氯二苯三氯乙烷(DDT)的选择性分离和灵敏测定。该工作提出了一种准确、灵敏和可重现的解决方案,用于监测食品样品中的 DDT 总量,并结合其他旨在确认最终阳性结果的分析方法。

2　MIPs 在新污染物筛查与识别中的应用

使用或组合使用上述新的印迹技术和策略制备的 MIPs,在新污染物筛查与识别中的应用主要包括样品前处理[19-23,33,40,43-46]和传感分析两方面。传感分析主要包括光学[18,24,34,47](含电化学发光[18])和电化学[10-17,36,48-54](含光电化学[16,17,53,54])两大类。

2.1　基于 MIPs 的样品前处理

MIPs 用于样品前处理,主要是作为固相萃取的吸附剂或膜分离材料。几种主要的样品前处理模式,包括装柱固相萃取(SPE)[43]、磁固相萃取(MSPE)[23]、分散固相萃取(DSPE)[44,46]、固相微萃取(SPME)[45]、磁分散固相微萃取(M-DμSPE)[22]、基质固相分散(MSPD)萃取[20]、快速、简单、廉价、有效、坚固和安全(QuEChERS)萃取[21]、膜分离[39-41]等,被广泛用于新污染物测定的样品前处理。部分样品前处理模式如图 2 所示。典型例子如表 1 所示。



图 2　不同模式的样品前处理示意图[30]

Fig.2　Schematic illustration of sample preparation of the different modes[30]

表 1 基于 MIPs 的样品前处理用于 POPs 和 EEDs 的筛查和识别[注]

Tab.1 MIPs-based sample pretreatment for screening and recognition of POPs and EEDs

种类	分析物	印迹技术与策略	前处理技术	检测技术	线性范围	LOD	实际样品	参考文献
EEDs	8 种有机磷农药	表面印迹 双模板印迹	MSPE	HPLC-PDA	0.5~2 000 mg/L	0.062~0.195 mg/L	蔬菜和水果	[19]
EEDs POPs	6 种三嗪类农药	表面印迹	MSPD	UPLC-MS/MS	0.05~50 ng/g	0.005~0.02 ng/g	玉米	[20]
EEDs POPs	84 种多氯联苯和有机氯农药	—	QuEChERS	GC-MS/MS	—	0.003~2.705 μg/kg	各种贝类	[21]
EEDs	二嗪农	表面印迹	M-DμSPE	GC-FID	0.020~20 000 ng/mL	0.005 ng/mL	人尿样	[22]
EEDs	己雌酚、壬基酚和双酚 A	表面印迹 双功能单体	MSPE	HPLC	0.04~50 mg/L；0.10~50 mg/L；0.08~50 mg/L	0.1~0.3 μg/L	湖水、牛奶	[23]
EEDs	双酚 A 和肉桂苯酚	双模板印迹	MSPE	HPLC-PDA	—	0.04 和 0.05 ng/mL	瓶装水、果汁、牛奶、蜂蜜和番茄酱	[33]
EEDs	双酚 A	表面印迹	MIMS	PAD[a]	0.1~5 μg/mL	0.03 μ/mL	自来水和矿泉水	[40]
EEDs	戊唑醇、三唑酮、三唑醇、腈菌唑	双模板印迹	SPE	UHPLC-MS/MS	0.000 5~0.1 mg/L	—	烟叶	[43]
EEDs	双酚 A	表面印迹 双功能单体	DSPE	HPLC-UV	0.015~10 μmol/L	3.75 nmol/L	饮料	[46]
POPs	多环芳烃	表面印迹	DSPE	APGC-MS/MS[b]	—	1~100 pg/mL	水样	[44]
POPs	多环芳香硫化合物	表面印迹	SPME	GC-MS	0.5~40 μg/L	0.029~0.166 μg/L	海水	[45]

注：表中“—”表示无。PAD[a]：paper-based analytical device；APGC-MS/MS[b]：atmospheric pressure chemical ionization-tandem mass spectrometry。

景联鹏等[43]以戊唑醇(TBZ)和三唑酮(TDF)为模板分子，利用多模板印迹策略制备了MIPs，将其作为 SPE 填料，用于烟叶前处理，建立了同时检测烟叶中 TBZ、TDF、腈菌唑和三唑醇残留的 MISPE-UHPLC-MS/MS 方法。该方法简单、选择性高，可实现对烟叶中三唑类杀菌剂残留的准确分析。Huang 等[23]以己烯醇为模板分子、丙烯酰胺和 Fe_3O_4@SiO_2-NCO 为双功能单体，利用表面印迹技术制备 MMIP，用做 MSPE 吸附剂，结合 HPLC 同时快速检测了湖水和牛奶样品中的己烯醇、壬基酚和 BPA。该 MMIP-MSPE 样品前处理方法，不仅简单、快速，而且具有高选择富集能力。Xiong 等[46]采用沉淀聚合，以 N-异丙基丙烯酰胺和 2-(二甲氨基)甲基丙烯酸乙酯分别作为热响应单体和 pH 响应单体，合成了一种具有多重刺激响应(磁性、pH 和温度)的新型亲水 MIPs，用作 DSPE 吸附剂，结合 HPLC-UV，测定了饮料中的 BPA。该智能 MIPs 具有可切换功能，为复杂样品中新污染物的筛查识别和富集分离提供了一种方便、经济且环保的方案，应用潜力巨大。

Azizi 等[44]通过在磁性 Fe_3O_4@SiO_2 NPs 表面聚合，制备了 MMIPs 用于 DSPE，成功富集了水样中 16 种多环芳烃(PAHs)。该 MMIP-DSPE 适用于筛查富集复杂环境水样中各种浓度的 PAHs，结合仪器分析，可提供高选择、高灵敏的监管方法。Hijazi 等[45]采用玻片原位自由基聚合法制备了一种多孔 MIM，将其用作 SPME 吸附剂，建立的 MIM-SPME-GC-MS/MS 法成功测定了海水中痕量多环芳香硫化合物。该高效 MIM 材料有望构建传感器和进行其他应用。Firoozichahak 等[22]在磁性金属有机骨架(MOFs)表面覆盖 MIPs 用于 M-DμSPE，建立的 MIP-MOF@M-DμSPE-GC-FID 法实现了对尿液中有机磷杀虫剂二嗪农的选择性、快速、灵敏检测。

Yin 等[20]以在多孔碳表面制备的 MIPs 为分散剂，采用 MSPD 法，同时提取玉米中 6 种三嗪类农药(西玛津、去草净、西草净、扑草净、莠灭净和莠去津)。该方法在筛查识别复杂食品样品基质中痕量分析物方面，应用前景广阔。Li 等[21]利用沉淀聚合法制备的 MIPs 用于改进的 QuEChERS，

有效去除了基质干扰,结合动态多反应监测模式的 GC-MS/MS,发展了一种灵敏、快速的新方法,成功并同时分析了贝类样品中 84 种多氯联苯和有机氯农药。

使用 MIM 选择性识别新污染物的研究日益增加。Lu 等[39]利用分层微孔膜与不规则点阵分布的 MIPs 组合,通过印迹改性策略,开发了具有协同促进性能的 MIM 用于筛查识别 BPA。该 MIM 的选择性、重结合能力和通量均协同增强,在水处理和特异性分离领域应用潜力巨大。El-Hani 等[40]将制备的 MIPs 有效集成到膜上,制备了一种先进的纸基分析装置(MIP-PAD),用于现场比色检测 BPA。通过智能手机进一步分析 MIP-PAD 的结果,并通过 Image J 软件进行处理,以量化 BPA 浓度。基于该 MIM 的先进装置不仅选择性高,而且具有长期稳定性,适于水样分析。

2.2　基于 MIPs 的光学传感分析

分子印迹传感器(MIS)将表面化学和纳米技术引入到基于 MIT 的传感器构建中,提高了分析灵敏度,降低了检出限(LOD),已在新污染物筛查与识别领域广泛应用[10,11,13,16,18,25,26,49,54,55]。

光学传感器是测量材料的光学特性并将光或光子的变化转换为电子信号的探测器,MIS 检测到光信号的变化,然后进行转换。荧光检测由于简单、灵敏,已成为非常受欢迎的技术[7,8]。由于半导体量子点(QDs)具有窄发射和抗荧光猝灭的独特光学特性,可作为荧光传感器或探针应用。而将 MIT、QDs 和荧光检测结合使得传感器具有更大的应用潜力[7,26,54-56]。

Li 等[26]报道了一种制备“开启”型比率荧光 MIPs 的新方法,将绿色荧光标记的 2,4-二氯苯氧乙酸 MIPs 层接枝到预先形成的均匀“活的”红色 CdTe QDs 标记的 SiO_2 微球上,获得比率荧光 MIPs。这种新策略为有效开发各种复杂的生物样品兼容比例荧光 MIPs 奠定了基础,这些 MIPs 对于生物分析和诊断非常有用。Fan 等[34]利用 Mn:Zn QDs 作为荧光源,在 ZIF-8 表面制备了一种核壳结构分子印迹磷光传感器,用于高灵敏度和选择性检测 CPF,室温磷光强度对 CPF 反应迅速(小于 5 min),方法的 LOD 为 0.89 mmol/L。该方法结合了磷光发射和 MIT 的优点,为基于分子印迹磷光传感器的高灵敏度、高选择性识别和检测水中新污染物开辟了新道路。

然而,这些传统的 QDs 具有生物毒性和环境污染等缺点。碳点(CDs)因其稳定的光致发光、绿色合成、生物相容性等优良性能而备受关注。Bhogal 等[25]开发了一种基于多巴胺(DA)在荧光 CDs 上自聚合的 MIS,对 17β-雌二醇(E2)的 LOD 为 0.34 ng/mL,线性范围为 1~50 ng/mL。该传感器用于自来水、河水和牛奶样品,获得高回收率(96.4%~102.2%),为复杂基质中 E2 的简便检测提供了一条新途径。Wang 等[24]提出了一种基于磁性共价有机骨架支撑(MCOF)、CDs 嵌入 MIPs 的一锅合成策略,构建的高灵敏度、高选择性 MCOF@CDs@MIPs 传感器成功用于罐装食品和盒装饮料中 BPA 的检测,LOD 为 12 μg/L。这项研究通过设计可再生磁性 COF@MIP 复合材料来构建荧光传感平台,为筛查识别和检测食品或环境中的新污染物提供了一种简单、经济和可靠的方法。

在寻求新污染物筛查与识别的方法时,检测速度被重点考虑。发展基于 MIS 的便携、现场原位、易操作、快速、高选择性和高灵敏度的纸基传感器是解决现场快速检测的有效手段。马昕等[56]采用纤维素纸作为基底材料,结合表面印迹技术和比率荧光技术,制备了用来简便、快速、可视化地检测抑菌剂苯醚甲环唑的印迹微流控纸芯片。纤维素增加了现场检测的便携度,提供了潜在的即时医疗应用前景。Dolai 等[47]研制了一种含纸条的纳米复合材料,材料内部的分子印迹提供了对邻苯二甲酸二丁酯(DBP)的选择性捕获,氧化石墨烯通过与荧光素的竞争性结合相互作用提供了荧光“开启”检测 DBP,如图 3a 所示。该基于 MIPs 的纸条纳米复合材料实现了对污水中 DBP 的简单读出检测,可推广应用于其他环境污染物的识别与筛查。

电化学发光(ECL)检测是一种将电化学信号转换为光信号的方法,光电特性结合提高传感性能[38]。Pan 等[18]基于 MIP 钙钛矿(MIP-$CsPbBr_3$)层和 $Ru(bpy)_3^{2+}$ 的发光特性,构建了一种新型分子印迹电化学发光(MIECL)传感器,用于西玛津的检测,如图 3b 所示,将 MIP-$CsPbBr_3$ 层固定在玻碳电极(GCE)表面作为捕获和信号放大探针,$Ru(bpy)_3^{2+}$ 和共反应物三丙胺表现出较强的 ECL。在最佳条件下,MIECL 传感的 ECL 信号线性猝灭,西玛津浓度的线性范围为 0.1~500.0 μg/L,LOD 为 0.06 μg/L。MIECL 传感器的灵敏度和检测速度明显优于传统检测方法,在实际水

产品分析中表现出优异的选择性、灵敏度、再现性、准确性和精密度,应用潜力大。

2.3 基于 MIPs 的电化学传感分析

分子印迹电化学(MIEC)传感器以其高灵敏度、高选择性、低成本、易于小型化和自动化等优点在新污染物检测中得到了越来越多的关注[4]。目前,设计和开发适用于电化学传感的 MIPs 新制备技术和策略,提高 MIPs 导电性,加快电子传输速率,提高传感器灵敏度和选择性成为 MIEC 传感领域的研究热点[4,38]。

MIEC 传感器在酚类化合物筛查与识别中具有广泛的应用[11,14,48-50,52]。Kaya 等[50]在电极表面制备了用于双酚 S(BPS)选择性测定的多孔 MIEC 传感器,具有高灵敏度和优异的选择性,LOD 为 0.171 fmol/L。该传感器成功用于生物和水样中 BPS 的检测。Sarpong 等[48]采用表面印迹技术和双功能单体印迹策略,在金纳米颗粒(AuNPs)改性碳糊电极表面以甲基丙烯酸和 4-氨基苯硫酚双功能单体存在下进行四溴双酚 S(TBBPS)印迹。制备的简便型 MIEC 传感器成功测定了自来水、饮用水和湖水中 TBBPS,LOD 为 0.029 nmol/L。该传感器具有强的识别能力和稳定性、良好的选择性且成本低,有望成为富有吸引力的替代方案。Xu 等[14]研究了一种基于 BPA 合成受体功能化碳毡(CF)的柔性电化学传感器,如图 3c 所示,采用简单的原位热聚合与表面印迹技术,在 CF 电极表面修饰 MIPs。该传感器的线性范围为 0.5~8.0 nmol/L 和 10.0~300.0 nmol/L,LOD 为 0.36 nmol/L。该传感器即使在反复弯曲和拉伸后,电极的性能也不受影响,证明了将传感器安装在平面或曲面上进行现场检测的良好稳固性、适应性和可行性。该 MIEC 传感器用于牛奶中 BPA 的鉴别,结果满意。这项工作为可植入、便携和小型化传感器的设计提供了有前景的平台。目前开发的传感器聚合物膜基质大都是增塑化聚氯乙烯(PVC)膜,存在增塑剂浸出问题。因此,Liu 等[11]以合成的甲基丙烯酸甲酯和 2-乙基己基丙烯酸酯共聚物为传感膜基体,首次构建了一种无增塑剂的分子印迹电位传感器。该传感器具有良好的灵敏度和选择性,LOD 为 32 nmol/L。其有望替代传统的 PVC 膜传感器,为膜基电化学和光学分子印迹传感器的开发提供了行之有效的新方案,有望在新污染物筛查与识别领域大显身手。

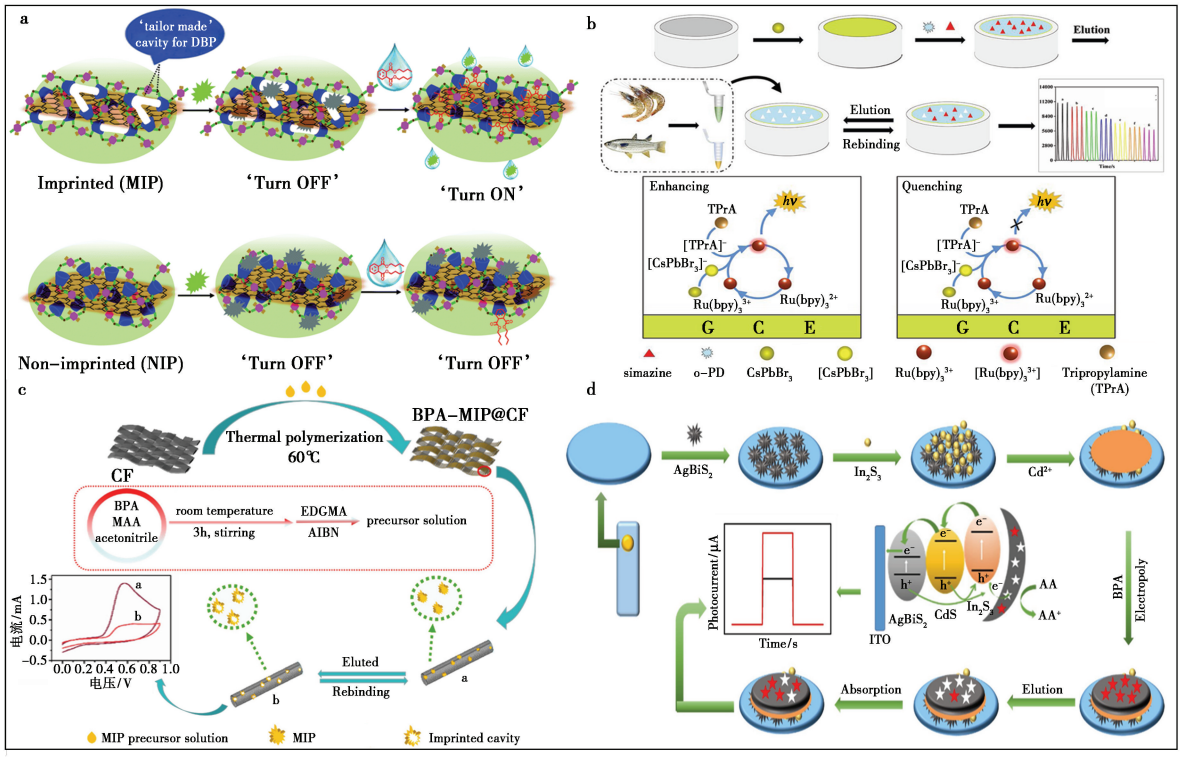
Zhang 等[49]以 CdTe QDs-MWCNTs 复合材料为载体,在其表面制备 MIPs,并在 GCE 表面构建 MIEC 传感器,成功用于饮用水、河水和湖水等环境水中 BPA 的检测。电极对 BPA 具有较高的选择性和抗干扰能力。电流响应的线性范围为 0.05~50 nmol/L,LOD 为 0.015 nmol/L。该传感器有望推动痕量新污染物检测的相关研究。

MIEC 传感器在农药和杀虫剂等 POPs 残留检测方面的应用也十分广泛[10,12,13,15]。Maria 等[10]在碳纤维纸电极表面电聚合 3,4-乙烯二氧噻吩制备了 2,4-二氯苯酚(2,4-DCP)印迹聚合物薄膜,进而构建了一种高选择性 MIEC 传感器,用于湖水、河水和自来水中 2,4-DCP 的测定。在未加标的情况下,湖水和河水均有检出。线性响应范围为 0.21~300 nmol/L,LOD 为 0.07 nmol/L。电化学测定和分子印迹技术的结合为实际水样中 2,4-DCP 的检测提供了一种简单、高选择性和低成本的传感系统。张盼等[15]在 AuNPs 表面制备 MIM,构建了一种可用于检测果蔬中氧化乐果和乐果的 MIEC 传感器。Regasa 等[51]制备了一种具有高导电性的 AgNP 为载体的 MIEC 传感器,用于选择性、灵敏检测 E2。该传感器应用于真实水样中 E2 的测定,无需任何样品预富集步骤,具有良好的重复使用性和存储稳定性。Marques 等[37]在 MWCNT 表面接枝 MIPs(MIPs-MWCNT),并在 MIPs-MWCNT 和二十六烷基磷酸氢修饰的 GCE 上构建电化学传感器,用于天然水样中 E2 的测定。该传感器制备简单、性价比高,具有良好的精度和稳定性,可成功用于天然水样中 E2 的高选择测定。

光电化学(PEC)传感器检测是基于照明过程中的光子到电的转换,并导致光诱导的电荷分离和转移即光子的吸收。分子印迹 PEC(MIPEC)传感器因其兼有光学、电化学和 MIT 三者的优点而成为十分有前景的检测方法[16,17,53]。Wang 等[16]将 TiO_2/CdS 异质结构与 MIT 相结合,构建了一种高灵敏度和选择性的 MIPEC 传感器用于 BPA 的测定。这种 PEC 传感器具有良好的检测能力,有望在新污染物筛查识别和测定中扮演重要角色。

Xu 等[17]基于 In_2S_3/Cd^{2+} 敏化的花状 $AgBiS_2$ 制备了一种 MIPs 修饰的铟锡氧化物(ITO)/$AgBiS_2/In_2S_3/Cd^{2+}$ 光敏电极,开发了一种新型 PEC 传感器。传感器构建过程如图 3d 所示,在

ITO 玻璃电极上逐层改性后成为光敏电极,并在电极表面电沉积吡咯溶液制备 MIM。该 PEC 传感器成功用于真实水样中 BPA 的检测,LOD 为 0.18 nmol/L。该研究为传感技术注入了新的模式,为提高电化学传感分析的检测灵敏度提供了更多可能。金党琴等[53]在 CPF 存在下,采用内热聚合法合成 CPF-MIM,进而构建 MIP/ITO/Gr/CH_3NH_3 PbI_3 的 PEC 传感器,用于蔬菜样品中 CPF 的检测,回收率为 96.0%~107.2%,LOD 为 0.1 nmol/L。该传感器灵敏度高、制作简便、便于携带,为蔬菜样品中 CPF 的检测提供了切实可行的方法。该团队还采用电聚合法合成 CPF-MIM,构建了基于 BiOI 纳米片双识别型 MIPEC 传感器,实现了水样中痕量 CPF 的检测。LOD 为 0.005 nmol/L[54]。该传感器对 CPF 具有良好的选择性、重现性和稳定性。



a.DBP 染料位移导致 DBP 荧光"开启"检测[47];b.MIECL 传感器的构建及检测西玛津的原理[18];c.用于 BPA 检测的 MIP@CF 传感器的制备和应用示意图[14];d.MIPs 修饰的 ITO/$AgBiS_2$/In_2S_3/Cd^{2+} 光敏电极 PEC 传感器制备过程示意图[17]

图 3　MIS 在新污染物筛查识别中的应用的示意图

Fig.3　Application of MIS in screening and recogntion of new pollutants

3　总结与展望

综上,基于 MIPs 的样品前处理和传感分析在 POPs 和 EEDs 类新污染物的筛查与识别领域的应用,取得了较大进展。随着对新污染物筛查与识别研究的日益重视,MIT 及其 MIPs 材料将会有更大的应用空间和发展前景,挑战与机遇并存。

3.1　新污染物通常赋存介质复杂,存在许多干扰(如固体颗粒、高浓度离子等),使得 MIPs 筛查与识别新污染物的过程被影响。由于 MIPs 内疏水和亲水结构的共存,MIPs 可能表现出多种吸附机制,特别是在复杂的真实基质中。颗粒核心结合位点的亲水性提供了与目标分子的选择性相互作用,同时外层可通过疏水相互作用与其他化合物相互作用,这会引起表面污染问题并导致 MIPs 选择性降低[57]。提高 MIPs 的实际样品适用性和抗干扰能力,是今后考虑的重点。

3.2　提高结合能力、识别位点利用率和亲水性及避免模板泄漏,是制备 MIPs 需要重点关注的因素。多种印迹技术和策略的协同应用、探索新的印迹技术和策略,是提高 MIPs 性能的有效途径。制备性能优异、可智能控制的 MIPs,结合样品前处理技术,降低、消除基质效应且选择性浓缩富集目标物,为解决复杂基质样品中低含量新污染物检测提供新思路。此外,应重视 MISPE 小柱和 MIM 片的规模生产和商业化应用,以推动样品前处理更好服务于新污染物的筛查与识别。

3.3 针对新污染物 MIPs 制备的方法和功能单体选择较少,目前缺少适用性强的方法来印迹特定类别的分子。因此,合成过程和功能单体通常需要通过实验确定。如何快速选择合适的功能单体是制备性能优异的 MIPs 所面临的重要问题,目前,计算方法越来越多地用于选择合适的功能单体以高效制备新型 MIPs[58]。

3.4 便携式裸眼可视化的检测方法有待进一步开发。例如,将新兴的 MIT、光学检测和便携/智能设备协同作用,有望建立用于工业应用的模块化传感器,可快速筛查和识别检测复杂基质中的新污染物。

3.5 某些微纳米材料属于新污染物,在制备 MIPs 时应该尽量避免产生不可降解的微纳材料。所以,在新污染物筛查识别中,要加强绿色微纳 MIPs 材料[59]的制备和深入开展绿色化印迹[60]研究。

参考文献:

[1]江桂斌,郑明辉,冯玉杰,等.《环境化学前沿(第三辑)》[M].北京:科学出版社,2022.

[2]时巧翠,傅佳宇,陈金媛,等.环境新污染物风险防范与化学品环境管理[J].化学试剂,2022,**44**(**9**):1 342-1 349.

[3]杨晓溪,李姿慷,郭云鹤,等.成组毒理学分析仪在污染物识别与毒性测试中的应用[J].分析测试学报,2022,**41**(**9**):1 279-1 285.

[4]HERRERA-CHACON A,CETO X,DEL VALLE M.Molecularly imprinted polymers-towards electrochemical sensors and electronic tongues[J].*Anal. Bioanal. Chem.*,2021,**413**(**24**):6 117-6 140.

[5]CHEN L X,WANG X Y,LU W H,et al.Molecular imprinting:Perspectives and applications[J].*Chem. Soc. Rev.*,2016,**45**(**8**):2 137-2 211.

[6]张毅,黄强,肖炎坤.分子印迹技术的制备及在样品前处理中的应用[J].材料化学前沿,2021,**9**(**1**):1-8.

[7]LI J H,SUN D N.Molecularly imprinted ratiometric fluorescence nanosensors[J].*Langmuir*,2022,**38**(**44**):13 305-13 312.

[8]温宇浩,孙大妮,于佳洛,等.分子印迹比率荧光传感器研究进展[J].中国科学:化学,2023,**53**(**2**):196-206.

[9]王晓艳,李金花,陈令新.分子印迹材料的先进制备技术与策略[J].科学通报,2019,**64**(**13**):1 352-1 367.

[10]MARIA C G A,AKSHAYA B A,RISON S,et al.Molecularly imprinted PEDOT on carbon fiber paper electrode for the electrochemical determination of 2,4-dichlorophenol[J].*Synth.Met.*,2020,**261**:116 309.

[11]LIU K K,SONG Y H,SONG D A,et al.Plasticizer-free polymer membrane potentiometric sensors based on molecularly imprinted polymers for determination of neutral phenols[J].*Anal.Chim.Acta*,2020,**1 121**:50-56.

[12]MIAO J N,LIU A R,WU L N,et al.Magnetic ferroferric oxide and polydopamine molecularly imprinted polymer nanocomposites based electrochemical impedance sensor for the selective separation and sensitive determination of dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT)[J].*Anal. Chim.Acta*,2020,**1 095**:82-92.

[13]ANIRUDHAN T S,ATHIRA V S,NAIR S S.Detection of chlorpyrifos based on molecular imprinting with a conducting polythiophene copolymer loaded on multi-walled carbon nanotubes[J].*Food Chem.*,2022,**381**:132 010.

[14]XU C Y,NING K P,WANG Z,et al.Flexible electrochemical platform coupled with in situ prepared synthetic receptors for sensitive detection of bisphenol A[J].*Biosensors* (*Basel*),2022,**12**(**12**):1 076.

[15]张盼,曾冬冬,贾冬玲,等.基于纳米金的分子印迹传感器检测果蔬中的氧化乐果和乐果[J].分析实验室,2021,**40**(**2**):169-173.

[16]WANG L,ZHANG H,SHI H,et al.In-site synthesis of an inorganic-framework molecular imprinted TiO_2/CdS heterostructure for the photoelectrochemical sensing of bisphenol A[J].*Anal. Methods*,2021,**13**(**25**):2 857-2 864.

[17]XU R,DU Y,LIU L,et al.Molecular imprinted photoelectrochemical sensor for bisphenol A supported by flower-like $AgBiS_2/In_2S_3$ matrix[J].*Sens. Actuators B*,2021,**330**:129 387.

[18]PAN Q F,JIAO H F,LIU H,et al.Highly selective molecularly imprinted-electrochemiluminescence sensor based on perovskite/$Ru(bpy)_3^{2+}$ for simazine detection in aquatic products[J].*Sci. Total Environ.*,2022,**843**:156 925.

[19]BOONTONGTO T,BURAKHAM R.Eco-friendly fabrication of a magnetic dual-template molecularly imprinted polymer for the selective enrichment of organophosphorus pesticides for fruits and vegetables[J].*Anal. Chim. Acta*,2021,**1 186**:339 128.

[20]YIN R,GAO L,QIN D L,et al.Preparation of porous carbon-based molecularly imprinted polymers for separation of triazine herbicides in corn[J].*Mikrochim. Acta*,2022,**189**(**1**):23.

[21]LI W,ZHANG Z M,ZHANG R R,et al.Effective removal matrix interferences by a modified QuEChERS based on the molecularly imprinted polymers for determination of 84 polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides in shellfish samples[J].*J. Hazard. Mater.*,2020,**384**:121 241.

[22]FIROOZICHAHAK A,RAHMANI A,MEHREGAN F,et al.Sensitive and selective magnetic dispersive microextraction of diazinon from urine samples by molecularly imprinted polymer based on core-shell metal-organic frameworks[J].*J. Chromatogr. B*,2022,**1 207**:123 364.

[23]HUANG X C,MA J K.WEI S L.Preparation and application of a novel magnetic molecularly imprinted polymer for simultaneous and rapid determination of three trace endocrine disrupting chemicals in lake water and milk samples[J].*Anal. Bioanal. Chem.*,2020,**412**(**8**):1 835-1 846.

[24]WANG H Y,JIANG S S,XU Z X,et al.A novel fluorescent sensor based on a magnetic covalent organic framework-supported, carbon dot-embedded molecularly imprinted composite for the specific optosensing of bisphenol A in foods[J].*Sens. Actuators B Chem.*,2022,**361**:131 729.

[25]BHOGAL S,MOHIUDDIN I,KUMAR S,et al.Self-polymerized polydopamine-imprinted layer-coated carbon dots as a fluorescent sensor for selective and sensitive detection of 17β-oestradiol[J].*Sci. Total Environ.*,2022,**847**:157 356.

[26]LI Q,ZHANG W L,LIU X R,et al.Preparation of complex biological sample-compatible "turn-on"-type ratiometric fluorescent molecularly imprinted polymer microspheres via one-pot surface-initiated ATRP[J].*Microchim. Acta*,2022,**189**(**12**):464.

[27]王艺晓,孙宏宵,王莉燕,等.虚拟模板分子印迹材料固相萃取磺胺类抗生素[J].化学试剂,2022,**44**(**9**):1 314-1 324.

[28]ZHAO G L,ZHANG Y,SUN D N,et al.Recent advances in molecularly imprinted polymers for antibiotic analysis[J].*Molecules*,2023,**28**:335.

[29]温宇浩,孙大妮,张悦,等.喹诺酮类抗生素的分子印迹电化学传感检测[J].化学试剂,2022,**44**(**9**):1 334-1 341.

[30]SUN D N,SONG Z H,ZHANG Y,et al.Recent advances in molecular-imprinting-based solid-phase extraction of antibiotics residues coupled with chromatographic analysis[J].*Front. Environ. Chem.*,2021,**2**:703 961.

[31]邓燕芳,刘桉如,罗明辉,等.分子印迹膜分离技术进展[J].化工进展,2020,**39**(**6**):1 266-1 276.

[32]ESKANDARI H,AMIRZEHNI M,HASSANZADEH J,et al.Mesoporous MIP-capped luminescent MOF as specific and sensitive analytical probe:Application for chlorpyrifos[J].*Mikrochim. Acta*,2020,**187**(**12**):673.

[33]BHOGAL S,MOHIUDDIN I,KAUR K,et al.Dual-template magnetic molecularly imprinted polymer-based sorbent for simultaneous and selective detection of phenolic endocrine disrupting compounds in foodstuffs[J].*Environ. Pollut.*,2021,**275**:116 613.

[34]FAN M X,GAN T T,YIN G F,et al.Molecularly imprinted polymer coated Mn-doped ZnS quantum dots embedded in a metal-organic framework as a probe for selective room temperature phosphorescence detection of chlorpyrifos[J].*RSC Adv.*,2021,**11**(**45**):27 845-27 854.

[35]李会萍,王江涛.分子印迹纳米材料研究进展[J].中国粉体技术,2020,**26**(**1**):22-28.

[36]JALILIAN R,EZZATZADEH E,TAHERI A.A novel self-assembled gold nanoparticles-molecularly imprinted modified carbon ionic liquid electrode with high sensitivity and selectivity for the rapid determination of bisphenol A leached from plastic containers[J].*J. Environ. Chem. Eng.*,2021,**9**(**4**):105 513

[37]MARQUES G L,ROCHA L R,PRETE M C,et al.Development of electrochemical platform based on molecularly imprinted poly(methacrylic acid) grafted on iniferter-modified carbon nanotubes for 17β-estradiol determination in water samples[J].*Electroanalysis*,2020,**33**(**3**):568-578.

[38]杨红,刘晓艳,白卫东,等.分子印迹技术在食品安全检测中的应用进展[J].食品科学,2022,**43**(**1**):362-371.

[39]LU J,QIN Y Y,LI C,et al.Irregular dot array nanocomposite molecularly imprinted membranes with enhanced antibacterial property:Synergistic promotion of selectivity,rebinding capacity and flux[J].*Chem. Eng. J.*,2021,**405**:126 716.

[40]ELHANI O,KARRAT A,DIGUA K,et al.Advanced molecularly imprinted polymer-based paper analytical device for selective and sensitive detection of Bisphenol-A in water samples[J].*Microchem. J.*,2023,**184**:108 157.

[41]GAO J,YAN L,YAN Y,et al.Solvent-driven controllable molecularly imprinted membrane with switched selectivity and fast regenerability enabled by customized bifunctional monomers[J].*Chem. Eng. J.*,2022,**446**:136 991.

[42]李壮,马俊,杨艺玥,等.微流控分子印迹纳米纤维膜富集玉米赤霉烯酮的研究[J].食品安全质量检测学

报,2022,**13**(**23**):7 546-7 553.

[43]景联鹏,顾丽莉,师君丽,等.戊唑醇-三唑酮双模板分子印迹聚合物在烟叶农残检测中的应用[J].化工进展,2022,**41**(**11**):6 029-6 037.

[44]AZIZI A, SHAHHOSEINI F, BOTTARO C S. Magnetic molecularly imprinted polymers prepared by reversible addition fragmentation chain transfer polymerization for dispersive solid phase extraction of polycyclic aromatic hydrocarbons in water [J]. *J. Chromatogr. A*, 2020, **1 610**:460 534.

[45]HIJAZI H Y, BOTTARO C S. Molecularly imprinted polymer thin-film as a micro-extraction adsorbent for selective determination of trace concentrations of polycyclic aromatic sulfur heterocycles in seawater[J]. *J. Chromatogr. A*, 2020, **1 617**:460 824.

[46]XIONG H, GUO L, MAO X, et al. A magnetic hydrophilic molecularly imprinted material with multiple stimuli-response properties for efficient recognition of bisphenol A in beverages[J]. *Food Chem.*, 2020, **331**:127 311.

[47]DOLAI J, ALI H, JANA N R. Selective capturing and fluorescence "turn on" detection of dibutyl phthalate using a molecular imprinted nanocomposite[J]. *New J. Chem.*, 2021, **45**(**40**):19 088-19 096.

[48]SARPONG K A, ZHANG K, LUAN Y, et al. Development and application of a novel electrochemical sensor based on AuNPs and difunctional monomer-MIPs for the selective determination of Tetrabromobisphenol-S in water samples[J]. *Microchem. J.*, 2020, **154**:104 526.

[49]ZHANG Y Y, ZHANG W W, ZHANG L M, et al. A molecularly imprinted electrochemical BPA sensor based on multi-walled carbon nanotubes modified by CdTe quantum dots for the detection of bisphenol A[J]. *Microchem. J.*, 2021, **170**:106 737.

[50]KAYA S I, CORMAN M E, UZUN L, et al. A porous molecularly imprinted electrochemical sensor for specific determination of bisphenol S from human serum and bottled water samples in femtomolar level[J]. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2022, **414**(**8**):2 775-2 785.

[51]REGASA M B, NYOKONG T. Design and fabrication of electrochemical sensor based on molecularly imprinted polymer loaded onto silver nanoparticles for the detection of 17-β-estradiol[J]. *J. Mol. Recognit.*, 2022, **35**:e2 978.

[52]WEI J H, WU C Y, WU X C, et al. A sensitive electrochemical bisphenol A sensor based on molecularly imprinted polydopamine-coated Fe_3O_4 microspheres[J]. *Anal. Sci.*, 2022, **38**(**2**):339-346.

[53]金党琴,龚爱琴,王元有,等.毒死蜱分子印迹光电化学传感器的制备及应用[J].分析试验室,2021,**40**(**6**):703-707.

[54]金党琴,龚爱琴,王元有,等.基于 BiOI 纳米片双识别型毒死蜱光电化学传感器的构建及应用研究[J].分析测试学报,2021,**40**(**7**):1 031-1 036.

[55]ZEB S, VILLA J E L, WONG A, et al. Combining fluorescent quantum dots with molecularly imprinted polymers for the screening of both emerging and classical environmental pollutants: A review[J]. *J. Braz. Chem. Soc.*, 2023. DOI:10.21577/20103-25053.20230015.

[56]马昕,郝帼英,张忠,等.环境友好型比率荧光微流控纸芯片快速检测苯醚甲环唑[J].中国科学:化学,2020,**50**(**3**):393-405.

[57]PARLAPIANO M, AKYOL Ç, FOGLIA A, et al. Selective removal of contaminants of emerging concern (CECs) from urban water cycle via Molecularly Imprinted Polymers (MIPs): Potential of upscaling and enabling reclaimed water reuse[J]. *J. Environ. Chem. Eng.*, 2021, **9**(**1**):105 051.

[58]NICHOLLS I A, GOLKER K, OLSSON G D, et al. The use of computational methods for the development of molecularly imprinted polymers[J]. *Polymers (Basel)*, 2021, **13**(**17**):2 841.

[59]LOPEZ A S, RAMOS M P, HERRERO R, et al. Synthesis of magnetic green nanoparticle-molecular imprinted polymers with emerging contaminants templates[J]. *J. Environ. Chem. Eng.*, 2020, **8**(**4**):103 889.

[60]ARABI M, OSTOVAN A, LI J, et al. Molecular imprinting: green perspectives and strategies[J]. *Adv. Mater.*, 2021, **33**(**30**):2 100 543.

多环芳烃和多氯联苯全球芯样沉积记录研究及现状综述

谭新来[1],武英欣[1],黄跟平[*2],邹红艳[*1]
(1.天津师范大学 天津市水资源与水环境重点实验室,天津　300387;
2.天津大学 理学院 化学系,天津　300072)

摘要:存储地质年代信息的芯样如岩芯、冰芯等是重建有机污染物沉积历史的重要工具之一,已被广泛用于研究全球有机污染物的污染历史趋势以及污染来源。与浓度相比,沉积通量能更好地反映有机污染物的沉积历史和排放情况。因此收集了全球基于芯样研究有机污染物沉积通量的相关数据,总结和分析了有机污染物在世界各地的沉积情况,全面阐述了全球有机污染物的沉积记录、空间分布以及使用芯样时应注意的问题。结果表明,多环芳烃(PAHs)在全球的沉积通量总体符合其在研究区域内的生产、排放历史;多氯联苯(PCBs)的沉积通量出现"双峰"现象;在全球气候变暖的趋势下,冰川融化可能会导致所存储的有机污染物重新释放到环境中。同时,在进行不同国家或地区沉积记录的横向比较时,应注意不同研究所测定的污染物种类、数量以及芯样覆盖年份可能会有所不同。通过总结世界各芯样的沉积记录,以期为有机污染物控制和管理提供一定的科学依据。

关键词:多环芳烃;多氯联苯;岩芯;冰芯;沉积通量;历史记录
中图分类号:O657.7　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:0258-3283(2023)06-0011-09
DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0109

Current Research Status on Global Historical Records of PAHs and PCBs Based on Core Studies *TAN Xin-lai*[1],*WU Ying-xin*[1],*HUANG Gen-ping*[*2],*ZOU Hong-yan*[*1](1.Key Laboratory of Water Resources and Environment,Tianjin Normal University,Tianjin 300387,China;2.Department of Chemistry,School of Science,Tianjin University,Tianjin 300072,China)

Abstract:Core samples such as sediment core and ice/firn core that restore geochronological information have been widely used to retrospect the historical records of organic pollutants.Compared with concentrations,deposition flux may better represent the deposition history and emission of organic pollutants.Therein,this paper collected all relevant data of global deposition flux of organic pollutants based on core samples,and comprehensively discussed the deposition records,spatial distribution patterns and issues that should be concerned when using core samples.The results show that the deposition flux of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) is generally consistent with their production and emission history in the study area,while for the deposition flux of polychlorinated biphenyls (PCBs),the time trend shows a "bimodal" phenomenon.Under the influence of global warming,melting glaciers may lead to the re-release of stored organic pollutants back into the environment.At the same time,when making a horizontal comparison among different countries or regions,it should be noted that the analyzed congener type,numbers and the time period dated in core samples may differ in different studies.This review summarized the deposition history by means of various core samples in the world,which could provide some scientific basis for the control and management of organic pollutants in the future.

Key words:polycyclic aromatic hydrocarbons;polychlorinated biphenyls;sediment core;ice/firn core;deposition flux;historical records

有机污染物特别是持久性有机污染物在不同环境介质中的赋存及其对人类和生态系统的不利影响已受到广泛关注。有机污染物被排放后可能通过一系列迁移转化过程进入到环境中,并通过大气运动或者河流、海洋洋流传播到远离排放源的偏远地区[1]。在传播过程中,污染物可能随所负载的颗粒物沉降并积聚到土壤、水体沉积物和冰川中,这为重建有机污染物的沉积历史提供了宝贵的天然档案[2-5]。他们不仅可以反映出有机污染物的空间分布特征,还可以用于追溯有机污染物的排放历史及生产使用情况,评估环境立法

收稿日期:2023-02-20;**网络首发日期**:2023-04-06
基金项目:国家自然科学基金资助项目(21906118)。
作者简介:谭新来(2000-),男,湖北武汉人,硕士生,主要研究方向为有机污染物的迁移转化。
通讯作者:邹红艳,E-mail:hongyan.zou@tjnu.edu.cn;黄跟平,E-mail:gphuang@tju.edu.cn。
引用本文:谭新来,武英欣,黄跟平,等.多环芳烃和多氯联苯全球芯样沉积记录研究及现状综述[J].化学试剂,2023,**45**(**6**):11-19。

对减轻环境污染的有效性[6-12]。

目前,土壤、沉积物岩芯和冰芯样品已成为揭示有机污染物沉积历史记录的重要工具之一。例如,Yang 等[8]以沉积物岩芯为自然档案,研究了青藏高原多环芳烃(PAHs)与经济发展阶段和能源结构差异相关的时间趋势。Bao 等[13]认为,自 20 世纪 50 年代以来,中国东北部的多环芳烃主要来源已从生物质燃烧逐渐转向化石燃料,这与中国东北部的经济发展阶段相符。Cao 等[14]通过分析包括多环芳烃等持久性有机污染物在巢湖附近的地理分布格局来预估潜在的污染风险地区。Naffrechoux 等[15]通过分析法国阿尔卑斯山周围湖泊的沉积物岩芯,探讨了多氯联苯(PCBs)含量和沉积通量的地层变化,重建和比较了不同湖泊的历史污染时空分布特征。Wu 等[16]分析了中国东部沿海沉积物岩芯中 PCBs 沉积通量的时间趋势,指出沉积物中所埋藏 PCBs 的指数级增长与我国工业热处理和电子废物相关来源的 PCBs 排放量快速增长密切相关。

沉积物、土壤及冰川等作为众多有机污染物的重要环境归宿,其芯样能有效记录有机污染物的沉积历史,结合样品定年技术,可用来研究有机污染物在环境中的污染特征和演变规律,重建其历史排放档案。在以往发表的关于基于芯样的全球有机污染物沉积记录综述中(如 Bigus 等[17]),仅关注了浓度,但浓度并不能代表有机污染物真实的沉积情况。鉴于芯样对于回顾有机污染物历史排放等的重要性,我们收集并整理了全球基于芯样研究持久性有机污染物 PAHs 和 PCBs 沉积通量的相关文献,探讨了 PAHs 和 PCBs 的历史沉积数据,包括沉积通量、峰值年份、所测单体的种类和数量,并进一步讨论了过去芯样研究中存在的问题,对今后使用芯样来分析有机物污染物的历史沉积记录提出了一些建议。

1 研究方法

搜集的文献主要来源于 Web of Science、中国知网、万方等数据库,搜索关键词为:‘Deposition flux of PAHs (PCBs) in sediment core’、‘Deposition flux of PAHs (PCBs) in soil core’、‘Deposition flux of PAHs (PCBs) in ice core’、‘Deposition flux of PAHs (PCBs) in peat core’。由于浓度可能会受到碎屑物质和水分稀释的强烈影响,因此通量被认为是评估污染物输入的一种比浓度更有意义的方法[18,19]。沉积通量可以更准确的反映历史时期中水体等的污染信息。本研究仅讨论应用芯样测定沉积通量的数据。

数据发表时间涵盖 1981—2022 年,数据涵盖范围主要包括欧洲、北美洲、亚洲,其中选取了部分研究数据列入表 1、2。

沉积通量和浓度。如果文献中只采集了一个芯样,则统计污染物在该芯样相应剖面的最小值到最大值范围。但是,如果文献中取多个芯样样品,则统计所有芯样对应剖面中的最小值到最大值范围。污染物的沉积通量不仅与其在样品中的浓度有关,还与水体等环境的埋藏速率或者沉积速率(burial rate)有关。

沉积通量(Flux)的计算公式如下:

$$Flux = C \times MSR$$

其中,Flux 为沉积通量,μg/(m^2·yr);C 为污染物在沉积物岩芯等芯样中基于干重的浓度,ng/g dw;MSR 为质量沉积速率,g/(cm^2·yr)[8]。

沉积速率。沉积物等的沉积速率单位为 g/(cm^2·yr)或 mg/(cm^2·yr)或 cm/yr。并非所有的文献都直接提供沉积速率,在这种情况下,通过将芯样的深度除以相应的时间段计算平均沉积速率。此外,一些文献只提供了一处采样点的沉积速率,例如 Yamashita 等[20]在埃及的尼罗河和曼扎拉湖采集了沉积物岩芯,但仅提供了尼罗河附近曼扎拉湖的沉积速率。对于这种情况,我们假设相邻位置的沉积速率一致,并进一步估算沉积通量。

峰值年份和时间段。除了沉积通量之外,本研究还分别给出了基于浓度和基于沉积通量对应的峰值年份。

2 多环芳烃和多氯联苯的全球沉积历史记录

2.1 多环芳烃(PAHs)

多环芳烃(PAHs)是由两个或多个苯环组成的碳氢化合物,是广泛分布在环境中的持久性有机污染物。多环芳烃的环境赋存可能既有自然来源,例如火山爆发和森林火灾,也有人为来源,例如化石燃料的不完全燃烧、漏油、交通排放和生物质燃烧[21]。截至目前,已发现 200 多种多环芳烃,其中 16 种多环芳烃被美国环境保护署(USEPA)和联合国环境规划署(UNEP)列为重点污染物和持久性有毒化学品污染[22]。

国内外学者通过芯样对多环芳烃的沉积通量

进行了大量研究,共有 60 余篇相关文献,其中亚洲最多(>30 篇),其次是北美洲和欧洲,并且大部分是关于沉积物岩芯的数据,关于泥炭芯样和冰芯的研究不多。从全球范围来看,关于多环芳烃的芯样研究主要集中在中国东部和南部沿海地区、美洲五大湖和北欧。表 1 汇总了部分文献中不同地区多环芳烃的沉积通量数据,还给出了沉积速率、时间尺度、峰值和所测得单体的数量。

由表 1 可见,目前不同研究中所测的多环芳烃单体的种类和数量不同,以及所采芯样覆盖的时间尺度的差异,从而无法对多环芳烃进行直接的横向比较。美国环保局(US EPA)将其中 16 种 PAHs($\sum_{16}$PAHs)列为优先控制污染物,因此这里针对这 16 种 PAHs 进行具体讨论。

在亚洲,多环芳烃岩芯沉积记录的时间序列涵盖 1780—2019 年,各地区的沉积通量范围为 0.1~36 000 ng/(cm^2·yr)。对于$\sum_{16}$PAHs,中国珠江口的最大沉积通量为 9 200 ng/(cm^2·yr)(1940—1998 年)。作为中国改革开放的优先领域,广州经济快速发展的同时也带来了多环芳烃的积累。集中的高峰期是 1984—1987 年,这可能是由于当时中国处于工业发展的早期阶段,煤炭和石油等化石燃料的使用量增加[31]。$\sum_{16}$PAHs 的浓度在 1990 年后逐渐下降,而沉积通量高峰出现在 1997 年,表明浓度被来自陆生(外来)颗粒的"干净"沉积物稀释,由此看出,基于浓度趋势重建过去的污染历史存在一定的偏差。

在美洲,多环芳烃在岩芯中沉积通量的范围为 0.1~48 000 ng/(cm^2·yr)(1700—2014),且对北美洲的研究多于南美洲。美国密歇根州卡斯湖$\sum_{16}$PAHs 的沉积通量最大,为 979 ng/(cm^2·yr),其表层沉积物中总浓度高于地下,表明当时 PAHs 输入量有所增加,而 PAHs 浓度和通量与盆地的人口密度有关,高沉积通量是由汽车运输和煤炭燃烧的排放引起的[6]。南美洲的研究相对较少,其中智利的加勒图湖的通量最大。加勒图湖是位于智利中部和南部安第斯山脉的一个偏远湖泊,人类活动对该偏远湖泊中多环芳烃的影响很小,PAHs 主要来源于长距离迁移。

在欧洲,多环芳烃通量范围为 0.05~39 000 ng/(cm^2·yr),覆盖的时间到 2014 年。$\sum_{16}$PAHs 沉积通量在瑞士图恩湖的岩芯中最高(20~3 700 ng/(cm^2·yr))。通量的高峰期是上世纪四五十年代,可能是由于局部有机物燃烧的增加,包括木材和木材焦炭燃烧,同时,煤炭和化石燃料也会增加多环芳烃的排放。在经历了 20 世纪中叶的急剧下降之后,多环芳烃的沉积通量保持不变或仅略有下降。

总的来说,欧洲和北美等发达国家和地区多环芳烃的沉积通量在上世纪 20 至 80 年代相继达到峰值[6,19,23,26,28,35]。然而,亚洲多环芳烃浓度和沉积物通量的峰值出现较晚,其中大多数在 20 世纪末至 21 世纪初。发达国家多环芳烃开始减少的时期(60 至 80 年代)是发展中国家多环芳烃排放量开始迅速增加的时期,这与发达国家和发展中国家经济发展阶段和能源结构的差异有关。工业化国家早期工业革命以来,随着经济的发展,煤炭、石油等化石燃料不断增加,导致多环芳烃的积累。20 世纪末,随着能源结构的调整,多环芳烃逐渐下降。然而,发展中国家的经济起步较晚,工业化和城市化进程相对较晚,多环芳烃沉积通量在 80 年代后迅速增加[8,30,36,37]。

表 1　世界各地沉积物岩芯中多环芳烃(PAHs)的沉积通量汇总[注]

Tab.1　Summary of deposition fluxes of PAHs in sediment cores around the globe

地区	沉积通量/(ng·cm^{-2}·yr^{-1})	沉积速率/(g·cm^{-2}·yr^{-1})	年份	峰值年份	所测单体数量	参考文献
北美洲						
美国密歇根大特拉弗斯湾	2.5~48e	0.10~0.11	1860—2000	1942±6.5b,c	$\sum_{33}$PAHs	[23]
美国密歇根州卡斯湖	979a,e	0.35	1971—1999	1999b	$\sum_{16}$PAHs	[6]
南美洲						
智利加勒图湖	nd~83	0.03	1939—2002	1939,1987c	$\sum_{15}$PAHs	[24]
瓜拉图巴湾,巴西	3.6~15.1	0.36±0.02f	1921—2010	1977—1983b,2004—2010c	$\sum_{33}$PAHs	[25]
欧洲						
西班牙勒多湖	nd~9.5	0.01~0.02	1830—1995	1960s,1980sb,c	$\sum_{20}$PAHs	[26]
	12.3	0.01~0.02	1823—1993	1916—1917b,1967—1968b	$\sum_{23}$PAHs	[27]
意大利北亚得里亚海	90~228		1929—2014	1976b,c	$\sum_{16}$PAHs	[28]

续表

地区	沉积通量/($ng\cdot cm^{-2}\cdot yr^{-1}$)	沉积速率/($g\cdot cm^{-2}\cdot yr^{-1}$)	年份	峰值年份	所测单体数量	参考文献
瑞士图恩湖	20~3 700	0.19~0.42	1862—2005	1940—1950sc	Σ_{16}PAHs	[19]
波河,意大利	121~183	0.52	1940—2010	1950s	Σ_{16}PAHs	[28]
巴里峡谷,意大利	2.3~4.1	0.11	1940—1980	1950s	Σ_{16}PAHs	[28]
亚洲						
中国海州湾的滩涂	102.4~861.0	1.50f	1965—2010	1990s,2010b,c	Σ_{16}PAHs	[29]
中国西南部云南滇池	328.8~3 128	0.28f	1940—2000	1994b,c	Σ_{16}PAHs	[30]
	11.71~1 231.5	0.28f	1873—2019	2013	Σ_{16}PAHs	[12]
中国青藏高原上的科鲁克湖	12.5~175		1940—2006	2006c	Σ_{16}PAHs	[8]
中国青藏高原上的 Nam Co 湖	5~35		1920—2006	2006b,c	Σ_{16}PAHs	[8]
中国珠江口	100~9 200	0.48	1940—1997	mid 1980sb	Σ_{16}PAHs	[31]
中国阳宗海湖	34.2~203.5	0.32f	1950—2010	1990sb,c	Σ_{14}PAHs	[32]
中国东北部松嫩平原湖泊	16.9~179	0.24		1950s	Σ_{16}PAHs	[13]
中国西南部抚仙湖	65~253		1950—2014 1850—2017	1960s	Σ_{16}PAHs	[33]
北冰洋						
巴伦支海西部	0.2~3.7	0.03~0.06	1600—2000	1980sc	Σ_{13}PAHs	[34]

注:a 为表层沉积通量;b 为基于浓度的峰值年份;c 为基于沉积通量的峰值年份;d 为均值;e 为 focus-corrected;f 为单位是 cm/yr;nd 为 not detected。

在以往研究中所测单体的种类和数量方面,多环芳烃的芯样研究主要集中在美国环保局所列优先控制的 16 种 PAHs,但仍有相当一部分测定了不同种类的 PAH 单体。本文对各文献所测 PAHs 单体的种类和数量进行了统计(图 1a)。美国环保局所列优先控制的 16 种 PAHs 中萘、苊烯和苊相比其他 13 种单体测定较少,有的研究所测定的 PAHs 包含二三十种,但是并未给出具体单体以及 Σ_{16}PAHs 的浓度及通量情况。由此可以看出以往研究中存在所测 PAHs 单体种类和数量不一致导致横向比较偏差的问题,同时时间跨度也是横向比较的另一要素,只有通过比较邻近年份、相同 PAHs 单体或混合物在不同地区芯样中的沉积情况,才能更好地反映全球有机污染物浓度和沉积通量以及历史排放的分布特征。

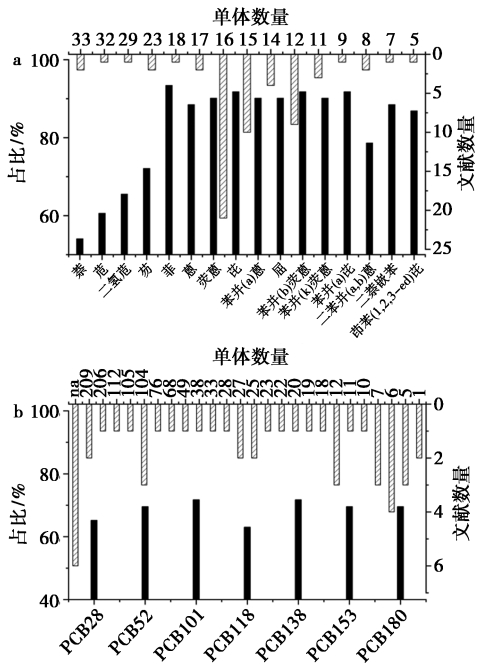


图 1 美国环保局列出的 16 种优先控制 PAHs(a)和指示性 PCBs(b)在各文献中的占比及各文献所测定的单体数量情况

Fig.1 Distribution of literatures measuring those 16 prioritized PAHs (a) and indicator PCBs (b) by US EPA and the numbers of congeners measured in the literatures

2.2 多氯联苯(PCBs)

多氯联苯(PCBs)是合成有机化合物,包括 209 种不同的单体同系物[38]。它们是被列入《斯德哥尔摩公约》关于持久性有机污染物受控清单中最初列出的 12 种持久性有机污染物之一。多氯联苯于 1876 年首次合成,并因其稳定的物理和化学性质而广泛用于工业领域。上世纪 30 至 70 年代全世界共生产了 132.6 万 t 多氯联苯,其中 81.3%在美国、西德、苏联(俄罗斯)和法国,占世界总量的 50%[39]。由于其危害特性,多氯联苯在 70 年代、80 年代被逐步淘汰,并于 2004 年被《关于持久性有机污染物的斯德哥尔摩公约》禁止。尽管大多数国家已停止生产和使用,但其在环境中的高持久性、积累性和长距离迁移使其对人类

健康造成长期威胁。

用于分析多氯联苯沉积通量所采芯样的全球范围内北美五大湖和加拿大沿海地区、欧洲波罗的海和中国沿海地区采样频率最高。和 PAHs 情况类似,关于 PCBs 在沉积物岩芯的研究最多,其他 3 种研究较少。表 2 提供了关于全球不同地区多氯联苯沉积通量的部分数据。

根据中国以及国际上的环保标准,指示性多氯联苯($\sum_7$PCBs)被用作 PCBs 污染状况的替代性监测,包括 PCB28、PCB52、PCB101、PCB118、PCB138、PCB153、PCB180。共面多氯联苯(二噁英类多氯联苯)是指非邻位或单邻位取代的多氯联苯,其毒性与二噁英相似,它们包括 12 种化合物($\sum_{12}$ PCBs),即 PCB77、PCB81、PCB105、PCB114、PCB118、PCB123、PCB126、PCB156、PCB157、PCB167、PCB169、PCB189。同时,在全球关于芯样多氯联苯的研究中,约 62%的文献研究测定了 7 种指示性多氯联苯(图 1b),有的文章专门研究了 12 种共面多氯联苯。虽然不同研究中多氯联苯同系物的种类和数量不同,但基本上它们都含有指示性多氯联苯和类二噁英多氯联苯。以下将对这两种类型 PCBs 进行具体分析。

$\sum_{12}$PCBs(共面多氯联苯)在朝鲜海峡大陆架的沉积通量最大,范围为 50~1 400 pg/(cm^2·yr)(1890—2010)。随着韩国多氯联苯使用量的增加,$\sum_{12}$PCBs 的浓度和通量增加。沉积物中多氯联苯的浓度和通量呈双峰趋势,在 1970 年达到第一个峰值,这主要是由于多氯联苯首次进口到朝鲜海峡大陆,当时是世界和韩国多氯联苯消费量最大的时期。第二个高峰是 2003 年,可能是由于区域来源的持续二次排放。在全球禁止使用多氯联苯和韩国于 1989 年和 2000 年底批准限制其排放之后,多氯联苯的浓度和通量并没有下降,这可能反映了钢铁制造过程中导致区域 PCBs 的二次输入[9]。

瑞士格里芬湖的$\sum_{18}$PCBs(指示性 PCB 和共面多氯联苯)具有最高的沉积通量,为 350~13 000 pg/(cm^2·yr)(1848—1999)。自上世纪 30 年代工业生产和多氯联苯的使用开始,导致 1940 年后多氯联苯浓度增加,并在 60 年代初达到顶峰。从 60 年代到 70 年代中期,浓度急剧下降,这与当地污水处理设施的发展以及自 70 年代初以来对多氯联苯使用的普遍限制有关[40]。

法国阿尔卑斯山布尔歇湖$\sum_7$PCBs(指示性 PCBs)的沉积通量最高,为 5 000~290 000 pg/(cm^2·yr)(1870—2010),峰值时间为 1971—1973 年。法国布尔歇湖位于 PCBs 的工业生产区,流域内多氯联苯的当地城市工业源成为多氯联苯污染的主要来源。布尔歇湖的高污染率可以用悬浮颗粒的迁移来解释,水中悬浮固体颗粒受到工业点源的污染。从 1990 年初到 2010 年,多氯联苯浓度和通量下降并趋于稳定[15]。

在全球范围内,欧洲、北美洲和其他发达国家的多氯联苯浓度和通量从 1940 年到 1950 年开始快速增长,并在 1960 至 1980 年达到顶峰,而亚洲则在 1980—2000 年达到顶峰,这可能与 PCB 生产和使用的区域差异有关[19,41]。发达国家在 1930—1950 年左右开始生产多氯联苯,而发展中国家在 1960 年之后才开始生产[11],因此一些发展中国家在 1960 年之后有快速的多氯联苯增长期。

总之,尽管各地区的多氯联苯通量与其生产历史相符合,但是根据渤海、黄海和韩国济州岛采集的岩芯得到的多氯联苯通量结果来看,在于 20 世纪 70 年代中期停止生产多氯联苯达到初始峰值之后,沉积通量在下降之后再次上升。自 20 世纪 80 年代中期以来,多氯联苯的沉积通量并没有任何下降趋势,这可能是来源于电子垃圾和冶金工业所产生的多氯联苯副产品有关[42]。Takahashi 等[43]提到在一些沉积物岩芯中多氯联苯显示的峰值年份相比于排放历史纪录或者理论上的峰值年份要滞后几年,这可能是由于多氯联苯从排放源到沉积物层的运输和沉积过程或者是生物扰动的影响。在青藏高原 Yamdrok 湖的沉积物岩芯中,PCBs 沉积通量呈现出同样的趋势,这可能是由于多氯联苯仍然有一次或者二次排放。在气候变暖下,持久性有机污染物的二次排放和大气运输效果可能加强,因此偏远地区被认为是受持久性有机污染物影响最大的区域[44]。

3　讨论

在假设有机污染物在环境传输和转化的沉积过程中保持一致的情况下,从沉积物芯样中重建污染物的排放历史的方法十分有效。但是污染物从污染源到被埋藏过程中环境条件的变异性往往被忽视,甚至有可能导致排放历史的错误建立[42]。不仅如此,物理和生物扰动过程以及广泛的人为活动都可能影响芯样的原始结构[43]。生物扰动不仅会影响芯样中有机污染物沉积后的分

表 2 世界各地沉积物岩芯中多氯联苯(PCBs)的沉积通量汇总[注]

Tab.2 Summary of deposition fluxes of PCBs in sediment cores around the globe

地区	沉积通量/($pg\cdot cm^{-2}\cdot yr^{-1}$)	沉积速率/($g\cdot cm^{-2}\cdot yr^{-1}$)	年份	峰值年份	所测单体数量	参考文献
北美洲						
安大略湖东部罗切斯特盆地	nd~42 000	0.04~0.08	pre 1940—1980	1966—1969c	∑PCBs	[45]
美国密歇根大特拉弗斯湾	900a	0.10~0.11	1860—2000	1972±4b,c	$\sum_{105}$PCBs	[46]
美国印第安纳港船运河	1.9×108a	2.10	1900—2000	1975—1980b	$\sum_{209}$PCBs	[47]
美国落基山国家公园的米尔斯湖	0.6~21.3	0.02	1875—2000	2000c	$\sum_{5}$PCBs	[48]
墨西哥圣埃琳娜湖	500~6 000	0.09~0.36	1911—2011	2011b,c	$\sum_{206}$PCBs	[49]
欧洲						
法国阿尔卑斯山布尔歇湖	5 000~290 000	0.07~0.24	1870—2010	1971—1973b,c	$\sum_{7}$PCBs	[15]
法国罗恩湖	130~1 200		1970—2010	1977,1987	$\sum_{206}$PCBs	[50]
法国塞纳湖	35~830		1950—1998	1977	$\sum_{206}$PCBs	[50]
卢瓦尔湖,法国	200~820		1956—2003	1980	$\sum_{206}$PCBs	[50]
亚洲						
中国渤海	160~1 070		1950—2010	mid 1970sc	$\sum_{27}$PCBs	[16]
中国黄海	110~780		1950—2010	mid 1970sc	$\sum_{27}$PCBs	[16]
中国青藏高原 Yamdrok 湖	0.251~3.17	0.12		1960s	$\sum_{19}$PCBs	[44]
日本西南部别府湾	370~17 000	>0.2 g	1954—2011	1970b,c	∑PCBs	[43]
日本琵琶湖	1 700~75 500	0.50	1905—1995	early 1980sb,c	Na	[20]
朝鲜海峡大陆架	50~1 400	1.30±0.30	1890—2010	2003b,c,1960,1970sb,c	$\sum_{12}$PCBs	[9]
朝鲜济州岛	40~150			Mid1970s	$\sum_{27}$PCBs	[42]
北冰洋						
巴伦支海西部	23.5~180.6	0.03~0.06	1800—2000	1962—1963,1994c	$\sum_{7}$PCBs	[34]

注:a 为基于表层沉积通量;b 为基于浓度的峰值年份;c 为基于沉积通量的峰值年份;d 为均值;e 为 focus-corrected;f 为单位是 cm/yr。

布,还会影响放射性核素的分布,从而对芯样剖面和年限测定的准确性产生不利影响。在未来的研究中应充分考虑芯样样品的可靠性,消除生物混合、融化等各种混杂因素。同时,有机污染物尤其是疏水性较弱的有机污染物在沉积物中受地下水运动影响可能会发生纵向迁移[1]。在冰川中,融化会加速污染物的向下运动(吸附或溶解状态),并在更深的冰层中重新冻结。

其次,有机污染物的浓度大小并不能准确体现其污染和排放情况,浓度受碎屑物质和水稀释的影响较大。浓度的测定不仅受污染源和采样时间的影响,还受沉积物中有机碳和黑碳含量的影响,比如某些地区有机污染物的沉积通量和浓度出现峰值的时间不同,表明浓度不仅会被水稀释,还会被外来颗粒的“干净”沉积物稀释,这些都对不同地区或不同国家之间污染物的污染历史的横向比较带来挑战。Yang 等[44]通过检测青藏高原上湖泊沉积物岩芯中的污染物沉积通量来评估国际斯德哥尔摩公约对持久性有机污染物的影响。为了更好评估环境立法对减少污染的有效性,使用沉积通量能更好地反映污染物的污染和排放情况。目前在有机污染物 PAHs 和 PCBs 仪器分析方法中最常用的高灵敏度方法是气相色谱-质谱法(GC-MS),近年来也出现气相色谱-飞行时间质谱法(GC-TOF-MS),该方法是当前复杂混合物的最强分离分析技术之一。王传咪等[51]通过结合分散液液微萃取(DLLME)以及 GC-MS 建立了测量 PAHs 的新方法。另外,全二维气象-飞行时间质谱(GC×GC-TOF-MS)方法被应用于土壤中 PCBs 的检测,相比 GC-TOF-MS,该方法有着更高的灵敏度和分辨率[52]。随着检测技术的发展,有机污染物的测量灵敏度更高,沉积通量也能更准确反映污染物的污染情况。

更重要的是,许多研究所测定的单体种类和数量不一致导致横向比较不同地区或不同国家之间污染物的污染历史难度加剧。为了更好地反映世界范围内污染物浓度和沉积通量的变化,需要对不同地区芯样中相同检测对象的沉积状况进行比较,对其溯源时不仅仅需要考虑浓度,也需要考虑通量。不同的芯样样品所覆盖的时间段不同,

因此在进行横向比较时应注意时间问题。除此之外,储存在山脉和冰川以及沉积物中的有机污染物,可能由于气候变暖再次释放到环境中,成为近年来关注的一个重要问题。

4　结论与展望

本文搜集了关于持久性有机污染物 PAHs 和 PCBs 在沉积物岩芯、冰川等芯样中沉积通量的相关研究,汇总了其在世界各地的历史沉积记录数据,包括沉积通量、峰值年份、测定单体的数量。主要研究结果为:一是多环芳烃在世界各地沉积通量的时间趋势总体符合该污染物在研究区域的生产和排放历史,近几年的研究集中在重建多环芳烃在研究区域的污染历史、空间格局、污染来源以及风险评估;二是多氯联苯在世界各地沉积通量的时间趋势虽然总体符合区域的生产历史,但出现“双峰”现象,即在初始峰值之后仍呈现出第二峰值,这可能是由于电子垃圾、冶金工业或者油漆、颜料挥发等导致的二次排放。在气候变暖的趋势下,偏远地区如青藏高原可能是受该现象影响最严重的区域;同时发现以往的芯样研究中所测定的 PAHs 或 PCBs 的种类和数量有所不同,不利于进行国家和地区间的横向比较。

本文旨在为后续芯样样品的研究提出一些建议,并为控制持久性有机污染物提供科学依据。在使用芯样样品时,需要提高芯样样品的可靠性,注意生物扰动、融化、污染物自身纵向迁移等混杂因素。使用污染物浓度的同时,结合沉积通量来更准确地反映污染物的污染情况以及污染来源。并且在进行世界各地的横向比较时需要注意所研究污染物对象的种类、数量及芯样样品时间跨度是否一致。

参考文献:

[1] ZOU H, CUI W, WANG Z L, et al. The hitchhiker's guide to core samples: Key issues and lessons learned[J]. *Sci. Total Environ.*, 2019, **685**: 867-885.

[2] THUENS S, BLODAU C, RADKE M. How suitable are peat cores to study historical deposition of PAHs? [J]. *Sci. Total Environ.*, 2013, **450/451**: 271-279.

[3] PAVLOVA P A, SCHMID P, BOGDAL C, et al. Polychlorinated biphenyls in glaciers. 1. Deposition history from an Alpine ice core[J]. *Environ. Sci. Technol.*, 2014, **48**(**14**): 7 842-7 848.

[4] LU H, LIU W. Vertical distributions of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in an agricultural soil core from the Guanzhong Basin, China[J]. *Environ. Monit. Assess.*, 2015, **187**(**1**): 4 159.

[5] ZHAN C, WAN D, HAN Y, et al. Historical variation of black carbon and PAHs over the last ~200 years in central North China: Evidence from lake sediment records [J]. *Sci. Total Environ.*, 2019, **690**: 891-899.

[6] KANNAN K, JOHNSON-RESTREPO B, YOHN S S, et al. Spatial and temporal distribution of polycyclic aromatic hydrocarbons in sediments from Michigan inland lakes [J]. *Environ. Sci. Technol.*, 2005, **39**(**13**): 4 700-4 706.

[7] LI P, XUE R, WANG Y, et al. Influence of anthropogenic activities on PAHs in sediments in a significant gulf of low-latitude developing regions, the Beibu Gulf, South China Sea: Distribution, sources, inventory and probability risk[J]. *Mar. Pollut. Bull.*, 2015, **90**(**1/2**): 218-226.

[8] YANG R, XIE T, LI A, et al. Sedimentary records of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in remote lakes across the Tibetan Plateau [J]. *Environ. Pollut.*, 2016, **214**: 1-7.

[9] GUERRA R, PASTERIS A, RIGHI S, et al. Historical record of polychlorinated biphenyls (PCBs) in the continental shelf of the Korea Strait[J]. *Chemosphere*, 2019, **237**: 124 438.

[10] DONG M, CHEN W, CHEN X, et al. Geochemical markers of the Anthropocene: Perspectives from temporal trends in pollutants[J]. *Sci. Total Environ.*, 2020, **763**: 142 987.

[11] GALUSZKA A, MIGASZEWSKI Z M, ROSE N L. A consideration of polychlorinated biphenyls as a chemostratigraphic marker of the Anthropocene [J]. *Anthropocene Rev.*, 2020, **7**(**2**): 138-158.

[12] CHEN Y, WANG Y, YU K, et al. Occurrence characteristics and source appointment of polycyclic aromatic hydrocarbons and *n*-alkanes over the past 100 years in southwest China [J]. *Sci. Total Environ.*, 2022, **808**: 151 905.

[13] BAO K, ZACCONE C, TAO Y, et al. Source apportionment of priority PAHs in 11 lake sediment cores from Songnen Plain, Northeast China[J]. *Water Res.*, 2020, **168**: 115 158.

[14] CAO X, HUO S, ZHANG H, et al. Source emissions and climate change impacts on the multimedia transport and fate of persistent organic pollutants, Chaohu watershed, eastern China[J]. *J. Environ. Sci. (China)*, 2021, **109**: 15-25.

[15] NAFFRECHOUX E, COTTIN N, PIGNOL C, et al. Historical profiles of PCB in dated sediment cores suggest

recent lake contamination through the "halo effect"[J]. *Environ.Sci.Technol.*,2015,**49**(**3**):1 303-1 310.

[16]WU Z,LIN T,LI A,et al.Sedimentary records of polychlorinated biphenyls in the East China Marginal Seas and Great Lakes:Significance of recent rise of emissions in China and environmental implications[J]. *Environ. Pollut.*,2019,**254**(**A**):112 972.

[17]BIGUS P,TOBISZEWSKI M,NAMIESNIK J.Historical records of organic pollutants in sediment cores[J].*Mar. Pollut.Bull.*,2014,**78**(**1/2**):26-42.

[18]ELMQUIST M,ZENCAK Z,GUSTAFSSON O.A 700 year sediment record of black carbon and polycyclic aromatic hydrocarbons near the EMEP air monitoring station in Aspvreten,Sweden[J]. *Environ. Sci. Technol.*, 2007,**41**(**20**):6 926-6 932.

[19]BOGDAL C,BUCHELI T D,AGARWAL T,et al.Contrasting temporal trends and relationships of total organic carbon,black carbon,and polycyclic aromatic hydrocarbons in rural low-altitude and remote high-altitude lakes[J].*J.Environ.Monit.*,2011,**13**(**5**):1 316-1 326.

[20]YAMASHITA N,KANNAN K,IMAGAWA T,et al.Vertical profile of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, naphthalenes, biphenyls, polycyclic aromatic hydrocarbons,and alkylphenols in a sediment core from Tokyo Bay,Japan[J].*Environ.Sci.Technol.*,2000, **34**:3 560-3 567.

[21]ABDEL-SHAFY H I,MANSOUR M S M.A review on polycyclic aromatic hydrocarbons:Source,environmental impact,effect on human health and remediation[J]. *Egypt.J.Pet.*,2016,**25**(**1**):107-123.

[22]ZHANG H,HUO S,YEAGER K M,et al.Apparent relationships between anthropogenic factors and climate change indicators and POPs deposition in a lacustrine system[J].*J.Environ.Sci.*(*China*),2019,**83**:174-182.

[23]SCHNEIDER A R,STAPLETON H,CORNWELL J,et al.Recent declines in PAH,PCB,and toxaphene levels in the northern great lakes as determined from high resolution sediment cores[J]. *Environ. Sci. Technol.*,2001, **35**:3 809-3 815.

[24]BARRA R,POPP P,QUIROZ R,et al.Polycyclic aromatic hydrocarbons fluxes during the past 50 years observed in dated sediment cores from Andean mountain lakes in central south Chile[J].*Ecotoxicol.Environ.Saf.*, 2006,**63**(**1**):52-60.

[25]SUTILLI M,COMBI T,GARCIA M R D,et al.One century of historical deposition and flux of hydrocarbons in a sediment core from a South Atlantic RAMSAR subtropical estuary[J]. *Sci. Total. Environ.*, 2020, **706**: 136 017.

[26]FERNANDEZ P,VILANOVA R M,MARTINEZ C,et al.The historical record of atmospheric pyrolytic pollution over europe registered in the sedimentary pah from remote mountain lakes[J].*Environ. Sci. Technol.*,2000, **34**:1 906-1 913.

[27]FERNANDEZ P,ROSE N L,VILANOVA R M,et al. Spatial and temporal comparison of polycyclic hydrocarbons and spheroidal carbonaceous particales in remote european lakes[J].*Water Air Soil Pollut.*,2002,**2**:261-274.

[28]COMBI T,PINTADO-HERRERA M G,LARA-MARTIN P A,et al.Historical sedimentary deposition and flux of PAHs,PCBs and DDTs in sediment cores from the western Adriatic Sea[J].*Chemosphere*,2020,**241**:125 029.

[29]ZHANG R,ZHANG F,ZHANG T C.Sedimentary records of PAHs in a sediment core from tidal flat of Haizhou Bay,China[J].*Sci.Total.Environ.*,2013,**450/451**:280-288.

[30]GUO J Y,WU F C,LIAO H Q,et al.Sedimentary record of polycyclic aromatic hydrocarbons and DDTs in Dianchi Lake,an urban lake in Southwest China[J].*Environ. Sci.Pollut.Res.Int.*,2013,**20**(**8**):5 471-5 480.

[31]MAI B,FU J,ZHANG G,et al.Polycyclic aromatic hydrocarbons in sediments from the Pearl river and estuary,China spatial and temporal distribution and sources[J].*Appl.Geochem.*,2001,**16**:1 429-1 445.

[32]YUAN H,LIU E,ZHANG E,et al.Historical records and sources of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and organochlorine pesticides (OCPs) in sediment from a representative plateau lake,China[J]. *Chemosphere*, 2017,**173**:78-88.

[33]HUANG C,LU L,LI Y,et al.Anthropogenic-driven alterations in black carbon sequestration and the structure in a deep plateau lake[J].*Environ.Sci.Technol.*,2021, **55**(**9**):6 467-6 475.

[34]ZABORSKA A,CARROLL J,PAZDRO K,et al.Spatiotemporal patterns of PAHs,PCBs and HCB in sediments of the western Barents Sea[J]. *Oceanologia*, 2011, **53**(**4**):1 005-1 026.

[35]ARP H P,VILLERS F,LEPLAND A,et al.Influence of historical industrial epochs on pore water and partitioning profiles of polycyclic aromatic hydrocarbons and polychlorinated biphenyls in Oslo Harbor,Norway,sediment cores[J]. *Environ. Toxicol. Chem.*, 2011, **30**(**4**): 843-851.

[36]GUO Z,LIN T,ZHANG G,et al.High-resolution depositional records of polycyclic aromatic hydrocarbons in the

central continental shelf mud of the East China Sea[J]. *Environ.Sci.Technol.*,2006,**40**:5 304-5 311.

[37]LEI P,ZHANG H,SHAN B.Vertical records of sedimentary PAHs and their freely dissolved fractions in porewater profiles from the northern bays of Taihu Lake,Eastern China[J].*RSC Adv.*,2016,**6**(**101**):98 835-98 844.

[38]WANG X,XU H,ZHOU Y,et al.Spatial distribution and sources of polychlorinated biphenyls in surface sediments from the Zhoushan Archipelago and Xiangshan Harbor,East China Sea[J]. *Mar. Pollut. Bull.*, 2016, **105**(**1**):385-392.

[39]DAI Q,MIN X,WENG M.A review of polychlorinated biphenyls (PCBs) pollution in indoor air environment [J]. *J. Air Waste Manag. Assoc.*, 2016, **66**(**10**): 941-950.

[40]ZENNEGG M,KOHLER M,HARTMANN P C,et al.The historical record of PCB and PCDD/F deposition at Greifensee,a lake of the Swiss plateau,between 1848 and 1999[J].*Chemosphere*,2007,**67**(**9**):1 754-1 761.

[41]BREIVIK K,SWEETMAN A,PACYNA J M,et al.Towards a global historical emission inventory for selected PCB congeners—A mass balance approach 2.Emissions [J].*Sci.Total Environ.*,2002,**290**:199-224.

[42]LIN T,HAN Y,WU Z,et al.Deposition records of persistent organic pollutants and black carbon in dated sediment cores from China marginal seas:Implications for terrestrial sources and transport processes[J].*Mar.Pollut.Bull.*,2022,**181**:113 874.

[43]TAKAHASHI S,HOANG Q A,WATANABE I,et al. Characterization of mono- to deca-chlorinated biphenyls in a well-preserved sediment core from Beppu Bay, Southwestern Japan: Historical profiles, emission sources,and inventory[J].*Sci. Total Environ.*,2020,**2**: 743.

[44]YANG R,XIE T,WANG P,et al.Historical trends of PCBs and PBDEs as reconstructed in a lake sediment from southern Tibetan Plateau[J].*J.Environ.Sci.(China)*,2020,**98**:31-38.

[45]ELSENREICH S J,CAPEL P D,ROBBINS J A,et al. Accumulation and diagenesis of chlorinated hydrocarbons in lacustrine sediments[J].*Environ.Sci.Technol.*, 1989,**23**:1 116-1 126.

[46]SCHNEIDER A R,STAPLETON H,CORNWELL J,et al.Recent declines in PAH,PCB,and toxaphene levels in the northern great lakes as determined from high resolution sediment cores[J].*Environ. Sci. Technol.*,2001, **35**:3 809-3 815.

[47]HU D,MARTINEZ A,HORNBUCKLE K C.Sedimentary records of non-aroclor and aroclor PCB mixtures in the great lakes[J].*J. Great Lakes Res.*,2011,**37**(**2**):359-364.

[48]USENKO S,LANDERS D H,APPLEBY P G,et al.Current and historical deposition of pbdes, pesticides, PCBs,and PAHs to rocky mountain national park[J]. *Environ.Sci.Technol.*,2007,**41**:7 235-7 241.

[49]RUIZ-FERNANDEZ A C,ONTIVEROS-CUADRAS J F, SERICANO J L,et al.Long-range atmospheric transport of persistent organic pollutants to remote lacustrine environments[J].*Sci.Total Environ.*,2014,**493**:505-520.

[50]DENDIEVEL A M,MOURIER B,COYNEL A,et al. Spatio-temporal assessment of the polychlorinated biphenyl (PCB) sediment contamination in four major French river corridors (1945—2018)[J].*Earth. Syst. Sci.Data*,2020,**12**(**2**):1 153-1 170.

[51]王传咪,谭华东,武春媛,等.QuEChERS-分散液液微萃取结合 GC-MS 测定土壤中的多环芳烃残留[J].化学试剂,2022,**44**(**5**):755-761.

[52]王荟,章勇,王林,等.土壤中痕量指示性多氯联苯三种质谱检测技术的分析比较[J].土壤,2015,**47**(**1**): 87-93.

浅析硫化学应用前景

孟娇龙,姜雪峰*
(华东师范大学 化学与分子工程学院 上海市绿色化学与化工过程绿色化重点实验室,上海 200062)

摘要:硫元素,是近代化学工业和现代化学工业紧密相关的最重要元素之一。生命体内,硫元素主要以含硫巯基的氨基酸和多肽的形式存在,是蛋白质和其他生物分子的重要组成部分,因此广泛应用于医药、食品和精细化工等领域;化工生产中,硫元素广泛用于橡胶、纸浆、玻璃、石油加工和金属提取等领域,含硫化合物在石油、煤炭等化石燃料的加工过程中具有重要作用;能源领域,硫参与了生物质能源、光催化水分解等研究,如硫掺杂碳材料被广泛用于锂离子电池、超级电容器、传感器等领域。硫元素和含硫化合物在人类社会的发展中具有广泛应用性,对社会经济产生了深远的影响。

关键词:硫;医药中间体;精细化学品;含硫材料;锂硫电池
中图分类号:O62 **文献标识码**:A **文章编号**:0258-3283(2023)06-0020-06
DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0277

Brief Analysis on the Application Prospect of Sulfur Chemistry *MENG Jiao-long*, *JIANG Xue-feng** (Shanghai Key Laboratory of Green Chemistry and Chemical Progress, School of Chemistry and Molecular Engineering, East China Normal University, Shanghai 200062, China)

Abstract: Sulfur is among the most vital elements closely associated with the modern chemical industry. Within living organisms, sulfur mainly exists in the form of amino acids and peptides containing thiol groups, serving as integral constituents of proteins and other biomolecules. Therefore, they have far-reaching applications in fields such as pharmaceuticals, food science, and fine chemicals. Sulfur is widely used in chemical production in areas such as rubber, pulp and paper, glass, petroleum refining, and metal extraction. Sulfur-containing compounds also play a significant role in the processing of fossil fuels such as petroleum and coal. In the field of energy, sulfur is involved in research regarding biomass energy and photocatalytic water splitting, with sulfur-doped carbon materials widely employed in applications ranging from lithium-ion batteries to supercapacitors and sensors. Sulfur and its compounds have found extensive applications in various aspects of human society, exerting significant and far-reaching influences on the economy and social development.

Key words: sulfur; pharmaceutical intermediates; fine chemicals; sulfur-containing materials; lithium-sulfur battery

硫(Sulfur),一种非金属元素,化学符号 S,原子序数 16,是氧族元素(ⅥA 族)之一,在元素周期表中位于第三周期。硫单质在远古时代被人们所知晓,约 4 000 年前,古埃及人已经通过单质硫燃烧生成的二氧化硫来漂白布匹。我国“四大发明”之一的黑火药,是由硝酸钾、硫磺和木炭三者组成,火药的制造促进了硫磺的提取和精制技术的发展。随着现代工业硫酸制法的发明,硫化学进入近代化学时代,并迅速成为与近现代化学工业密切相关的最重要元素之一[1,2]。

随着人们生活质量的提高,对医药、材料等性能要求也随之提升。含硫化合物应用于各个领域,其应用前景十分广阔。首先,在农业领域,硫化学可应用于农药和肥料的生产,不仅能够提高农作物的产量,而且可以提高农产品的质量。其次,在制药领域,有机硫化合物作为药物合成中的重要中间体,应用广泛。例如,青霉素、头孢菌素等广谱抗生素都含有硫元素。此外,在材料领域,含硫化合物不仅可以用于金属的防腐蚀处理,还可以用于纳米材料、电池材料等领域。总之,在各个领域中硫化学的应用将进一步推动科技进步,提高人类生活质量。本文将从生命体含硫化合物、含硫精细化工及医药农药中间体,以及含硫新材料三方面简要分析硫化学的应用前景。

收稿日期:2023-04-12;**网络首发日期**:2023-04-14
基金项目:上海市基础研究领域项目(22JC1401000)。
作者简介:孟娇龙(1988-),男,湖北钟祥人,博士生,主要研究方向为光催化塑料降解。
通讯作者:姜雪峰,E-mail:xfjiang@ chem.ecnu.edu.cn。
引用本文:孟娇龙,姜雪峰.浅析硫化学应用前景[J].化学试剂,2023,**45**(**6**):20-25。

1　生命体内含硫化合物

硫元素在人体中含量较少,主要以硫化氢(H_2S)、半胱氨酸(Cysteine, Cys)、高半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)、谷胱甘肽(Glutathione, GSH)、二甲基砜(Methyl sulfone, MSM)等形式存在[3-5]。

硫化氢(H_2S)是一种易燃的酸性气体,无色,低浓度下具有臭鸡蛋气味,剧毒气体。但是内源性硫化氢(H_2S)、一氧化碳(CO)与一氧化氮(NO)被认为是人体内三种最重要的信号传导小分子。人体内的硫化氢主要来源于 L-半胱氨酸,在胱硫醚 γ-裂解酶(Cystathionine γ-lyase, CSE)、胱硫醚 β-合成酶(Cystathionine β-synthase, CBS)和 3-巯基丙酮酸转硫酶(3-Mercaptopyruvate sulfurtransferase) 3 种生物酶的催化下生成[3]。作为气体信号传导分子,硫化氢与血管舒张、细胞保护、胰岛素分泌以及神经传导等生理过程紧密相关,对生命体的正常运转具有重要作用。半胱氨酸、高半胱氨酸是含有巯基的氨基酸,而谷胱甘肽是由谷氨酸、半胱氨酸和甘氨酸形成的含有巯基的三肽。这 3 种分子都含有活性硫巯基,能清除自由基,起到抗氧化的作用。此外,在机体内还能清除重金属离子,在抵御机体老化、防治心脏疾病等方面具有重要作用。不仅如此,诸多微观生理过程也与半胱氨酸息息相关,如半胱氨酸中巯基氧化形成硫-硫键(S—S)在蛋白质 β-折叠过程中至关重要[6],人类基因中约 3%的基因组编码蛋白质通过锌-硫键(Zn—S,S 来源于 Cys)作用实现[7]。

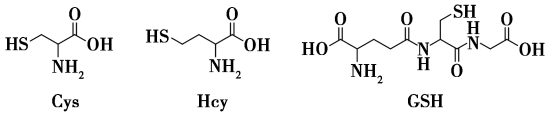


图 1　Cys、Hcy、GSH 的化学结构

Fig.1　Chemical structure of Cys, Hcy, and GSH

2　精细化工及医药农药中间体

有机硫化物广义上指含有碳硫键的有机化合物,是重要的精细化学品和医药农药中间体,在医药、农药、香精香料等领域具有重要应用[8-11]。医药领域,目前为止,FDA 批准的药物中以硫作为杂原子的药物有 362 种,其中最经典的含硫药物为磺胺类、盘尼西林等消炎药物。此外,常见治疗胃病的药物奥美拉唑也是重要的含硫药物分子,该药物分子的核心骨架是亚砜,一经服用进入人体后,在胃酸作用下发生 Smile 重排得到次磺酸类活性化合物。农药领域,甲拌磷、乙拌磷、异丙磷、内吸磷和甲基内吸磷等有机磷农药中间体以及烯草酮农药都含有硫元素,常以乙硫醇为起始合成原料。香精香料领域,含有亚砜的香料蒜氨酸和大蒜素,具有较强的抗菌活性和清除自由基的能力,可用作食品添加剂。蒜氨酸,是大蒜的主要活性化合物之一,但非常不稳定,通常在蒜氨酸酶的作用下快速分解成具有独特气味的大蒜素。大蒜素,在全球范围内的需求也日益增长,2021 年仅美国销售额就超过 21 亿元,2023 年预估市场规模约 280 亿元。快速构建含硫分子的高效合成方法,是开发新型含硫精细化学品及医药农药的有效途径。

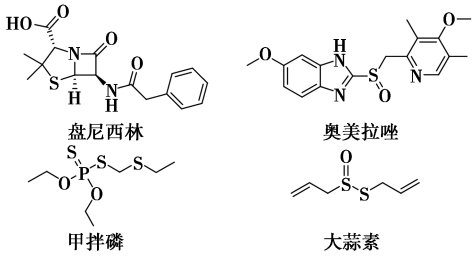


图 2　代表性有机硫化物的化学结构

Fig.2　Chemical structure of representative sulfur-containing compounds

尽管有机硫化物的合成与构建存在诸多挑战,该领域的学者发展利用取代、酯化、金属催化、光催化、电催化以及有机小分子催化等方法,建立了不同构建机制和引硫策略,合成了结构丰富多样的有机硫化物。在相关方法开发过程中,多种经济高效的硫化试剂(如单质硫、硫氢化钠、硫脲、焦亚硫酸钠、乙硫醇等)作为硫源,在硫化转化反应中获得了广泛应用,使反应更加高效便捷。

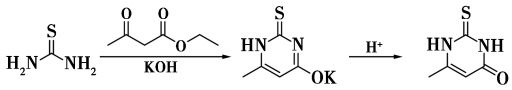


图 3　硫脲到甲基硫氧嘧啶合成中的转化

Fig.3　Transformation of thiourea in the synthesis of methylthiouracil

硫脲基团作为一类重要的硫源试剂,含有氮和硫两种杂原子,具备多个反应位点,可通过多种反应途径引入硫原子:通过与乙酰乙酸乙酯环合反应合成甲基硫氧嘧啶(心血管药物潘生丁的中间体);也可以利用硫的亲核性与卤代烃反应形

成异硫脲盐,经碱解、调酸合成相应硫醇(如常用的羰基保护试剂乙二硫醇等)。

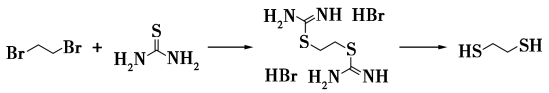


图 4 硫脲在乙二硫醇合成中的转化

Fig.4 Transformation of thiourea in the synthesis of 1,2-ethanedithiol

同时,硫脲类化合物是合成磺胺噻唑和肥猪片等药物的主要原料。巯基乙醇,分子结构中有羟基、巯基两种官能团,可被用于多种反应实现化合物中硫原子的引入:使用对硝基卤苯和巯基乙醇作为起始原料制备活性染料中间体——对位酯、使用硝基安息香酸与巯基乙醇制备重要染料中间体;农药行业中巯基乙醇也是除草剂和杀虫剂如硫代氨基甲酸酯、二硫代氨基甲酸酯、硫代氰酸酯等的引硫原料。

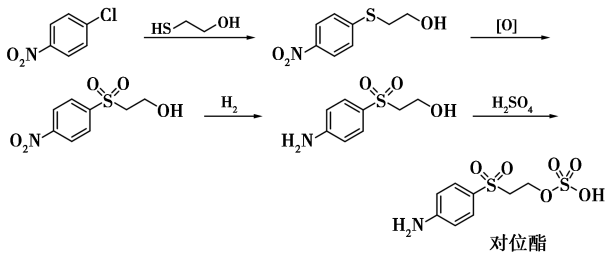


图 5 巯基乙醇在对位酯合成中的转化

Fig.5 Transformation of 2-mercaptoethanol in the synthesis of 4-(ethylsulfurate sulfonyl) aniline

同时,近几年国内外化工企业在含硫化学品领域取得了较大进展,如美国雪佛兰菲利普斯、法国阿科玛、韩国梨树化学、日本三井化学、三菱化学等,国内企业扬帆新材、久日新材、益丰新材料、阳谷华泰等为下游含硫精细化学品(如聚合体系里的分子量调节剂、前沿化学里的光引发剂、材料化学里的橡胶硫化促进剂等)和含硫医药、农药中间体生产厂家提供了稳定可靠的硫化试剂。

3 含硫新材料

3.1 金属硫化物

金属硫化物,以二硫化钼(MoS_2)、硫化镉(CdS)等为代表,具有特殊的能带结构以及优异的机械性能,在纳米电子器件和光电催化等诸多领域产生了广阔的应用前景,是近年来低维功能材料领域研究的热点[12,13]。

二硫化钼,是一种从辉钼矿中提取得到的矿物质,具有金属光泽,典型的二维材料,二硫化钼的层状结构决定了它具有较大的比表面积和优异的表面反应活性,在催化、传感、电化学等领域具有广泛应用前景。层状二硫化钼可以通过微机械剥离、液相超声、锂离子插层和电化学锂离子插层等方式剥离制备单层或少层二硫化钼,单片层二硫化钼的结构是由中间一层钼原子,两边各一层硫原子形成的夹心式板层。1 个钼原子与 6 个硫原子相连。二硫化钼片层与片层间距为 0.65 nm,片层之间仅存在微弱的范德华力,容易发生层间滑动,因此二硫化钼具有优异的润滑性能,被誉为“润滑剂之王”。能带结构方面,与石墨烯等二维层状材料不同,二硫化钼具有间接带隙,禁带宽度为 1.29 eV,且禁带宽度会随着二硫化钼层数的减少而增加。单片层的二硫化钼禁带宽度为 1.89 eV,能带结构变为直接带隙,且载流子传输速度快,光生载流子在材料中更易扩散和传输。因此,单片层二硫化钼及相关复合材料在光电解水领域具有广阔应用前景。

相比于二硫化钼,硫化镉量子点三维尺寸均在 100 nm 以下,是一种准零维纳米材料。硫化镉量子点粒径均一,禁带宽度 2.41 eV,吸收光域宽,发射光谱窄且对称,荧光强度高而稳定,在染料敏化太阳能电池、发光器件、生物荧光标记与光催化等领域都有广泛应用。

3.2 锂硫电池、钠硫电池

锂硫电池,是一种颇具前景的储能体系[14]。与现在商用的锂离子电池相比,锂硫电池具有更高的能量密度,而这两种电池之间的主要区别在于它们的能量储存机制:锂离子电池的基本工作原理是利用锂离子在正极和负极之间来回移动来储存和释放电能,然而锂离子只能跳入到某些特定的点位中,因此理论能量密度通常限制在约 420 Wh/kg 以下;锂硫电池正极材料是硫,负极材料是锂,它们之间通过电解质进行离子传递,这种反应的非拓扑性质赋予了锂负极和硫正极分别为 3 860 mA·h/g 和1 673 mA·h/g 的高理论比容量。同时,硫在地球的表层储量十分丰富且廉价,使得锂硫电池成为极具吸引力且成本更低的储能技术[15]。

钠硫电池,是一种由液态钠(Na)和硫(S)构成的熔盐电池,该类电池具有能量密度高(能量密度是铅酸电池的 5 倍),充放电效率高,循环寿命长(>1 000 次),原材料廉价且无毒等优点[16]。

但由于钠硫电池工作温度高(300~350 ℃)、多硫化钠腐蚀性强,且金属钠与空气(湿气)接触会自燃,必须保证系统免受水和氧化性气氛的影响,因此其应用还主要集中于固定式储能领域。2011 年 9 月 21 日清晨,安装在日本三菱材料公司筑波工厂用于储存电力的 2 000 千瓦钠硫电池系统起火,事件发生后公司暂时停止了钠硫电池的生产,世界范围内钠硫电池的研发和应用均大幅减缓。

3.3　聚苯硫醚(PPS)

聚苯硫醚,全称为聚亚苯基硫醚,英文名称为 Polyphenylene sulfide,简称 PPS。聚苯硫醚的分子结构比较简单,分子主链由苯环和硫原子交替排列,大量的苯环赋予聚苯硫醚刚性,大量的硫醚键又提供柔性,因此 PPS 结构对称,易于结晶,无极性,电性能好,不吸水。但 PPS 很少单独使用,通常与其他材料混合使用,以改善其性能或实现特定的功能,如玻璃纤维增强 PPS、碳纤维级 PPS、高流动性 PPS 等。上述复合材料在光伏元件、气体传感器、超级电容器等领域有广泛应用[17,18]。

近几十年来,PPS 的生产一直以美国、日本、德国等少数发达国家为主。目前,美国菲利普斯石油公司、日本东丽-菲利普斯公司、日本吴羽化学工业公司是全球最主要的 PPS 生产商。国内主要生产商为帝斯曼新和成工程塑料(浙江)有限公司,该公司由帝斯曼(DSM)与浙江新和成特种材料有限公司(新和成)于 2016 年联合成立。

3.4　基于聚硫醇的热固/光固材料

聚硫醇,是包含巯基官能团(—SH)的一类非芳香化合物,巯基具有很高的反应活性,可以与烯烃发生“点击”反应,也可以与环氧、异氰酸酯类化合物发生加成反应。因此,硫醇作为不饱和树脂、异氰酸酯以及环氧树脂的光/热固化剂、固化助剂被广泛应用,如各种油墨、涂料、涂层材料、粘接剂、光伏切割胶等。此外,硫醇与丙烯酸树脂的光固化体系还可用于 3D 打印,尤其是光固化 3D 生物打印,已在组织工程、3D 细胞封装和药物递送等众多领域得到广泛研究和应用[19]。

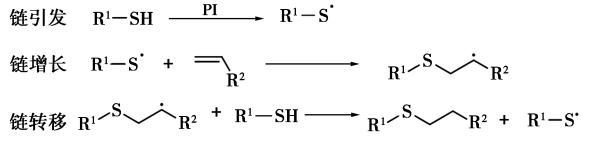


图 6　硫醇与烯烃光固机理(PI 代表光引发剂)

Fig.6　Photocureable mechanism of mercaptan and olefin (PI=photoinitiator)

随着市场需求的日益增长,国内外关于聚硫醇研发和生产的企业也日益增多。目前,国外的聚硫醇生产企业主要有日本东丽和美国亨斯迈,产品有 QE-340 M、Capcure 3-800、GMP 800 等;国内企业有益丰新材料等,主要集中聚硫醇 309、聚硫醇 405 等。

3.5　含硫自修复材料

自修复材料(Self-healing materials)是指受到破坏后,一定条件下可以自我修复恢复部分或全部性能的材料。与传统的聚合物材料相比,自修复材料的使用寿命更长,且更易回收,因此自修复材料受到越来越多的关注。目前已有基于氢键、配位键等超分子作用,二硫键、硼酸酯键等动态共价键的自修复材料,在电子封装、柔性器件、智能涂层等领域有较广阔的应用前景[20]。

动态共价键和超分子作用相结合在第四代自修复弹性体研究中被广泛应用,可以使材料获得良好的力学性能和高效的修复效率。Cheng 等[21]基于顺式 1,4-聚异戊二烯主链双键的硫化和环氧开环反应在主链上引入了多个硫原子,同时开环反应还产生了多个可以形成氢键的羟基,此外添加了芳香族二硫化物,构建了基于氢键/二硫键体系的自修复材料,材料在 120 ℃下的修复效率高达 98%,材料的抗张强度为 9.30 MPa。

3.6　含硫新型光学材料

随着先进制造、电子信息行业的飞速发展,传统光学塑料的性能远不能满足人们对光学元件高性能、高精密度的要求,新型光学材料已经涌现并取得较大的发展。

无机玻璃在热膨胀系数、耐温性方面有明显优势,但其抗冲击性、染色性无法与树脂材料相比。传统光学树脂材料在折射率、阿贝数方面无法达到平衡(阿贝数越高,表示透镜能够更好地消除色差),这是因为在不含硫元素的情况下,提高折射率只能依靠苯环,这同时会降低阿贝数。通过引入大量硫元素,折射率为 1.60、1.67、1.71、1.74 的光学材料的折射率、阿贝数得到了有效平衡,在保证阿贝数大于 30 的情况下,最高折射率可以达到 1.74 以上。目前国外日本三井、韩国 KOC 等公司在该行业处于领先地位,近几年我国以益丰新材料为代表的部分国内企业在该领域也取得了较大进展。

3.7 含硫催化剂

氧、氮、磷、硫等杂原子具有孤对电子,与金属离子之间存在强配位作用,通过强配位作用可稳定金属离子,同时影响金属中心的外层电子,进而对金属的催化性能(活性、选择性、寿命等)进行调控[22]。由于硫与金属的相互作用过强,对金属的催化活性有明显抑制作用,所以相对于氮、氧、磷杂原子,硫原子的金属催化剂应用并不多[23]。

Choi 等[24]以分子筛为模板,用化学气相沉积制备了硫掺杂的石墨烯纳米带作为催化剂载体,然后用浸渍-还原法在上面负载 5 wt%原子级分散铂(Pt),催化剂中存在丰富的 Pt-S_4 位点。使用这种方法制备的单原子铂催化剂,在氧化还原反应中的起始电位是 0.71 V(相对于可逆氢电极),这个值与生成双氧水的热力学电势(0.69 V,相对于标准氢电极)非常接近。因此,以该种铂催化剂电催化合成双氧水选择性高达 96%。清华大学环境学院 Li 等[25]利用硫脲、均苯四甲酸酐和氯化铁在高温下反应制备了硫、氮共掺杂的氮原子铁(Fe)催化剂,其中铁(Fe)以 FeN_4S_2 微观结构存在。这种高度分散的活性位点,可以提高铁的利用率,同时可以更高效地通过电化学还原法去除硝酸盐,获得 78.4%的产氨法拉第效率(即电化学反应所需电荷数与实际电化学反应中的电荷数之比,越高则代表效率越高)。此外,在氯离子存在条件下,仍然能将硝酸盐完全转化为氮气,表明该方法并不受氯离子的影响。

4 结论

含硫化合物及材料在科研领域和工业生产中都占据重要地位,关乎民生,应用广泛。其中,生命体内含硫化合物与机体的各种生理过程紧密相关,对生命体的正常运转具有重要作用。此外,从含硫基础原料高效引硫,合成至精细化工品以及医药农药中间体,进而被应用于医药、农药、香精香料等领域。不仅如此,含硫新材料从“润滑剂之王”的二硫化钼,高性能聚合物聚苯硫醚到含硫电池的开发应用等,提升了人们的生活质量。总之,推动关于硫化学的科学研究和工业应用对推进现代生命科学、材料科学、储能科学的发展,推动社会经济发展、改善人类生活都具有重要意义,亟需更多的研究机构及相关企业参与其中。

参考文献:

[1] LIM J, PYUN J, CHAR K. Recent approaches for the direct use of elemental sulfur in the synthesis and processing of advanced materials [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**: 3 249-3 258.

[2] JALILEHVAND F. Sulfur: Not a “silent” element any more[J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2006, **35**: 1 256-1 268.

[3] HUGHES M N, CENTELLES M N, MOORE K P. Making and working with hydrogen sulfide: The chemistry and generation of hydrogen sulfide in vitro and its measurement in vivo: A review[J]. *Free Radical Bio. Med.*, 2009, **47**: 1 346-1 353.

[4] NIU L, GUAN Y, CHEN Y, et al. BODIPY-based ratiometric fluorescent sensor for highly selective detection of glutathione over cysteine and homocysteine [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**(**46**): 18 928-18 931.

[5] BELD J, WOYCECHOWSKY K J, HILVERT D. Small-molecule diselenides catalyze oxidative protein folding in vivo[J]. *ACS Chem. Biol.*, 2010, **5**: 177-182.

[6] REHDER D S, BORGES C R. Cysteine sulfenic acid as an intermediate in disulfide bond formation and nonenzymatic protein folding [J]. *Biochemistry*, 2010, **49**: 7 748-7 755.

[7] MARET W. Zinc and sulfur: A critical biological partnership[J]. *Biochemistry*, 2004, **43**: 3 301-3 309.

[8] CHENG R, WU L, LAI R, et al. Single-step replacement of an unreactive C—H bond by a C—S bond using polysulfide as the direct sulfur source in the anaerobic ergothioneine biosynthesis [J]. *ACS Catal.*, 2020, **10**(**16**): 8 981-8 994.

[9] FENG M, TANG B, LIANG H, et al. Sulfur containing scaffolds in drugs: Synthesis and application in medicinal chemistry[J]. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2016, **16**: 1 200-1 216.

[10] YU J, JIANG X. Synthesis and perspective of organosulfur chemicals in agrochemicals [J]. *Adv. Agrochem.*, 2022. DOI: 10.1016/j.aac.2022.12.003.

[11] LIU K, MENG J, JIANG X. Gram-scale synthesis of sulfoxides via oxygen enabled by $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$[J]. *Org. Process Res. Dev.*, 2023. DOI: 10. 1021/acs. oprd. 2c00390.

[12] GU P, ZHANG K, FENG Y, et al. Recent progress of two-dimensional layered molybdenum disulfide[J]. *Acta Phys. Sin.*, 2016, **65**: 018 102.

[13] CHENG L, XIANG Q, LIAO Y, et al. CdS-Based photocatalysts [J]. *Energy Environ. Sci.*, 2018, **11**: 1 362-1 391.

[14] SEH Z, SUN Y, ZHANG Q, et al. Designing high-energy

lithium-sulfur batteries[J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2016, **45**: 5 605-5 634.

[15] BOYD D A. Sulfur and its role in modern materials science[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**: 15 486-15 502.

[16] LIN L, ZHANG C, HUANG Y, et al. Challenge and strategies in room temperature sodium-sulfur batteries: A comparison with lithium-sulfur batteries [J]. *Small*, 2022, **18**: 2 107 368.

[17] RAHATE A S, NEMADE K R, WAGHULEY S A. Polyphenylene sulfide (PPS): State of the art and applications[J]. *Rev. Chem. Eng.*, 2013, **29**: 471-489.

[18] CHOI M, LEE J, RYU S, et al. Fabrication and applications of polyphenylene sulfide (pps) composites: A short review[J]. *Compos. Res.*, 2020, **33**: 91-100.

[19] ZHENG Z, EGLIN D, ALINI M, et al. Visible light-induced 3D bioprinting technologies and corresponding bioink materials for tissue engineering[J]. *Engineering*, 2021, **7**: 966-978.

[20] MUTLU H, CEPER E, LI X, et al. Sulfur chemistry in polymer and materials science [J]. *Macromol. Rapid Commun.*, 2019, **40**: 1 800 650.

[21] CHENG B, LU X, ZHOU J, et al. Dual cross-linked self-healing and recyclable epoxidized natural rubber based on multiple reversible effects[J]. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 2019, **7**: 4 443-4 455.

[22] LI S, CHEN B, WANG Y, et al. Oxygen-evolving catalytic atoms on metal carbides[J]. *Nature Mater.*, 2021, **20**: 1 240-1 247.

[23] QIN R, LIU P, FU G, et al. Strategies for stabilizing atomically dispersed metal catalysts[J]. *Small Methods*, 2017, **2**: 1 700 286.

[24] CHOI C H, KIM M, KWON H C, et al. Tuning selectivity of electrochemical reactions by atomically dispersed platinum catalyst[J]. *Nat. Commun.*, 2016, **7**: 10 922.

[25] LI J, LI M, AN N, et al. Atomically dispersed Fe atoms anchored on S and N-codoped carbon for efficient electrochemical denitrification [J]. *PNAS*, 2021, **118**(**33**): e2 105 628 118.

生化与药用试剂

中药糖类上市药物研究进展

王登辉[1],李欣怡[1],程国良[2],叶楚璇[1],李冰[2,3],关永霞[2],王义忠[*2],严诗楷[3],肖雪[*1]
(1.广东药科大学 中医药研究院,广东 广州 510006;2.鲁南制药集团股份有限公司,山东 临沂 276000;
3.上海交通大学 药学院,上海 200240)

摘要:中药糖类上市药物常用于恶性肿瘤、神经系统、泌尿系统、免疫系统等疾病的治疗或辅助治疗。研究表明中药糖类上市药物主要通过调节细胞因子、免疫系统、肠道菌群等途径达到抗肿瘤、抗病毒、抗炎、调节血糖、增强免疫等作用。现阶段糖类药物的研究越来越多,通过归纳梳理中药糖类上市药物在临床应用、基础研究及质量控制等方面的研究现状,为中药糖类上市药物的研究与开发利用提供了参考。

关键词:糖类;中药;临床应用;基础研究;质量控制
中图分类号:R932 **文献标识码**:A **文章编号**:0258-3283(2023)06-0026-09
DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0081

Research Progress in Marketed Carbohydrate Drugs from Traditional Chinese Medicine *WANG Deng-hui*[1], *LI Xin-yi*[1], *CHENG Guo-liang*[2], *YE Chu-xuan*[1], *LI Bing*[2,3], *GUAN Yong-xia*[2], *WANG Yi-zhong*[*2], *YAN Shi-kai*[3], *XIAO Xue*[*1] (1. Institute of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2. Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd., Linyi 276000, China; 3. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

Abstract: Carbohydrate drugs from traditional Chinese medicine (TCM carbohydrate drugs) are often used in the treatment or adjuvant treatment of malignant tumors, nervous, urinary, and immune system related diseases. Studies have shown that TCM carbohydrate drugs can achieve anti-tumor, anti-virus, anti-inflammatory, blood sugar regulation and immune enhancement through regulating cytokines, immune system, intestinal flora and other pathways. At present, there are increasing interests in carbohydrate drugs research. In this review, the research status of TCM carbohydrate marketed drugs in clinical application basic research and quality control was summarized, providing a reference for the research, development and utilization of carbohydrate drugs.

Key words: carbohydrate; traditional Chinese medicine; clinical application; basic research; quality control

糖类是一系列多羰基醛或酮及其衍生物、聚合物的总称,在动植物及微生物中广泛存在。随着对中药有效部位研究的深入,糖类尤其是多糖的药理研究逐渐受到人们关注。中药糖类上市药物具有抗肿瘤、抗病毒、抗炎、调节血糖等多种生物活性[1],开发上市的糖类药物在临床上疗效显著,应用前景广阔。但糖类药物结构复杂,存在临床适应症不明确、基础研究薄弱、质量分析与标准研究不完善等问题。

本文以来源于单味中药材的糖类上市药物为对象,概述其在临床、基础及质量等方面的研究进展,以期为中药糖类上市药物的深入研究及其开发、利用等提供参考。

1 源自单味中药材的糖类上市药物

通过国家药品监督管理局官网(数据查询栏)、药智网数据库(https://db.yaozh.com/)检索,据不完全统计,截止 2022 年 12 月 31 日,收集到 18 个上市药物(表 1),如巴戟天寡糖胶囊、注射用黄芪多糖、人参糖肽注射液等。汇总药物的功能主治及适应病症,发现中药糖类上市药物多为肿瘤患者的辅助用药,用于改善免疫功能低下

收稿日期:2023-02-12;**网络首发日期**:2023-03-13
基金项目:山东省重大科技创新工程项目(2021CXGC010508);广州市科技计划项目珠江科技新星专项项目(201610010113);国家药品监督管理局快速检验技术重点实验室开放课题项目(KF2022002,KF2022006)。
作者简介:王登辉(1998-),男,河南平顶山人,硕士生,主要研究方向为中药分析与质量评价。
通讯作者:肖雪,E-mail:erxiaohappy@163.com;王义忠,E-mail:Lnww1978@163.com。
引用本文:王登辉,李欣怡,程国良,等.中药糖类上市药物研究进展[J].化学试剂,2023,**45**(**6**):26-34。

导致的白细胞减少、骨髓抑制等症状;另外对乙型肝炎、肾功能不全、糖尿病等多种疾病也有一定的治疗或调节作用。

表 1　源自单味药材的糖类上市药物汇总

Tab.1　Summary of marketed carbohydrate drugs from single herbs

药物名称	功能主治及适应病症
巴戟天寡糖胶囊	舒郁安神,补肾益智,用于抑郁症(肾虚型)。
茯苓多糖口服液	健脾益气,用于肿瘤患者放化疗脾胃气虚证者。
海昆肾喜胶囊	化浊排毒,用于慢性肾功能衰竭(代偿期、失代偿期和尿毒症早期)湿浊证。
灰树花胶囊	益气健脾,用于脾虚引起的体倦乏力,神疲懒言,饮食减少,食后腹胀等症及肿瘤患者。
人参多糖注射液	增强机体免疫功能,用于减轻肿瘤放、化疗引起的副作用及肿瘤治疗的辅助用药。
香菇多糖片	益气健脾,补虚扶正,用于慢性乙型迁延性肝炎及消化道肿瘤的放、化疗辅助药。
香菇多糖胶囊	益气健脾,补虚扶正,用于慢性乙型迁延性肝炎及消化道肿瘤的放、化疗辅助药。
香菇多糖注射液	益气健脾,补虚扶正,用于恶性肿瘤的辅助治疗。
益肾康胶囊	清利湿热,用于慢性肾小球肾炎属下焦湿热证者。
银耳孢糖胶囊	益气和血,滋阴生津,扶正固本,用于白细胞减少症及放射损伤的辅助治疗。
银耳孢糖肠溶胶囊	用于白细胞减少症及慢性迁延性肝炎和慢性活动性肝炎的辅助治疗。
注射用黄芪多糖	益气补虚,用于白细胞减少,免疫功能低下的肿瘤患者。
紫芝多糖片	滋补强壮,养心安神,用于神经衰弱,白细胞和血小板减少症,造血损伤。
猪苓多糖胶囊	清热利湿,用于湿热内蕴型慢性乙型肝炎。
猪苓多糖注射液	调节机体免疫功能,用于慢性肝炎、肿瘤病。
人参糖肽注射液	补气、生津、止渴,用于消渴病。
云芝糖肽胶囊	补益精气,健脾养心,用于食管癌、胃癌及原发性肺癌患者。
云芝糖肽颗粒	补益精气,健脾养心,用于食管癌、胃癌及原发性肺癌患者。

2　临床应用

2.1　恶性肿瘤

中医理论认为,肿瘤的病机主要是正气虚弱、外邪入侵。中药用药在辨证论治基础上以健脾补气为核心,药物作用温和,辅助治疗癌症的同时维持机体的免疫功能。刘跃华等[2]采用注射用黄芪多糖联合化疗治疗中晚期胃癌患者,肿瘤病灶变化评分结果显示,观察组患者总有效率明显提高(31.3%→57.5%);卡氏评分结果显示,观察组患者生活质量提升,免疫功能指标如 CD_3^+、CD_4^+、CD_8^+ 和 NK 细胞水平均较治疗前无明显变化,提示注射用黄芪多糖对患者骨髓造血功能及免疫功能具有保护作用。

黄芪多糖可以减少或减轻化疗肿瘤患者不良反应的发生。戎煜明等[3]发现采用化疗(标准 FOLFOX6 方案)联合注射用黄芪多糖方式治疗高危Ⅱ期结肠癌患者,可以明显降低患者胃肠道化疗反应发生率,减轻不良反应程度。

2.2　抑郁症及其相关疾病

抑郁症是以情绪低下为主的精神类疾病,临床表现为心情低落、沉默少语、反应迟钝等,严重影响身心健康。临床研究表明巴戟天寡糖胶囊对轻中度抑郁症患者具有良好疗效[4]。与阿戈美拉汀联合治疗,可以改善老年患者的抑郁症状,提高生存质量[5]。

神经胃肠病学揭示精神心理因素可能通过脑肠轴影响胃肠道功能。功能性消化不良(Functional Dyspepsia,FD)、肠易激综合征(Irritable Bowel Syndrome,IBS)是临床常见的胃肠功能性疾病,发病机制尚不明确,频繁就诊加重患者心理障碍。临床可选用抗抑郁药进行治疗。朱其琴等[6]对比了巴戟天寡糖胶囊治疗轻中度抑郁伴有 FD 患者的临床疗效,结果显示试验组治疗抑郁的效果与一线治疗药物艾司西酞普兰相当,患者的胃肠道症状也有明显改善。蔡志诚等[7]观察了巴戟天寡糖胶囊治疗 IBS 的临床疗效,治疗 8 周患者的 IBS 症状改善、生活质量及 HAMD 评分下降程度均优于对照组,提示巴戟天寡糖胶囊在优化患者生活状态方面作用显著。

2.3　泌尿系统疾病

海昆肾喜胶囊具有化浊排毒、利水消肿功效,通过增加肾脏血流量、调节免疫、抑制氧化等方式修复肾小球系膜,治疗肾小球滤过率低下导致的相关疾病疗效显著。完颜晓东等[8]采用海昆肾喜胶囊对慢性肾功能不全 3 期患者连续治疗 2 个月后,患者 BUN、Scr、ET、PAI-1 水平及 SF-36 评分均优于常规治疗(低盐低钠低蛋白饮食等)患者。陈燕等[9]的研究表明,海昆肾喜胶囊治疗组糖尿病肾病患者的总有效率显著升高(65.30%→85.71%),且中医证候积分及尿蛋白、CRP、TG、Scr 水平均显著降低。

尿毒症是慢性肾炎逐渐发展的结果,也是肾脏疾病中死亡率最高的阶段,目前仍缺少有效治疗手段。李军等[10]的研究显示,治疗组患者的尿

蛋白水平、肾功能指标及炎症水平明显优于常规治疗(血液透析)患者,表明益肾康胶囊能够通过改善尿毒症患者的肾功能及尿蛋白的代谢,优化对尿毒症的治疗效果。

2.4 感染性疾病

慢性乙型肝炎(Chronic Hepatitis B,CHB)是由乙肝病毒(Hepatitis B virus,HBV)引起的肝脏炎性病变,可诱发肝硬化甚至肝癌,威胁生命安全。病毒的持续复制及肝损伤是 CHB 的主要作用特点,因此临床治疗应同时关注这两方面。

有临床研究采用拉米夫定加香菇多糖片连续 12 个月治疗 CHB 患者,疗效显示观察组的 HBV DNA 转阴率和 ALT 复常率均降低,而 CD_4^+、CD_4^+/CD_8^+ 水平升高,提示病毒复制得到抑制,肝功及免疫水平提高[11]。另一项临床研究结果显示患者治疗前存在的乏力、纳差、恶心、腹胀、肝痛等症状基本消失[12];猪苓多糖胶囊对 HBsAg、HBeAg、HBV-DNA 的阴转率分别为 10.7%、64.7% 和 63.2%,Anti-HBe 阳转率为 52.9%,表现出对乙肝病毒的复制抑制作用;同时血清转氨酶指标显著下降,提示肝脏损伤得到缓解,肝功水平提高。云芝糖肽胶囊和云芝糖肽颗粒,除具有肿瘤辅助治疗作用外,还具有抑制病毒、保肝护肝等作用[13]。

2.5 免疫低下疾病

白细胞减少是化疗引起的常见疾病,可引起病原微生物的感染,严重者可危及生命。大肠癌患者化疗前应用黄芪多糖注射液,化疗 4 个周期后,观察组白细胞减少发生率为 28.21%,Ⅱ度骨髓抑制发生率为 7.69%,均明显低于对照组(分别为 57.5% 和 25%),黄芪多糖对外周血白细胞和骨髓的保护作用明显[14]。临床上采用注射用黄芪多糖联合紫杉醇同步放疗方法治疗 110 例宫颈癌化疗患者,治疗组效率明显提高(38.18%→61.81%),且患者的白细胞、红细胞和血小板计数的下降不明显,提示注射用黄芪多糖能够有效减轻骨髓有核细胞损害,促进骨髓造血功能恢复[15]。

2.6 其他

部分中药糖类上市药物对高血糖及肝损患者有一定疗效。人参糖肽能降低肝糖原分解速度及含量,加快消耗葡萄糖,降低血糖。经人参糖肽注射液治疗的 T2DM 患者 FBG、餐后 2 h 血糖及糖化血红蛋白水平均较治疗前明显降低,且均未出现低血糖反应[16]。灰树花胶囊可明显提高治疗组患者的干预有效率,改善血糖水平[17]。

银耳孢糖肠溶胶囊对血液肿瘤患者化疗后的急慢性肝损伤具有防治作用。对血液科肿瘤患者采用化疗合用银耳孢糖肠溶胶囊,2 周后预防组 ALT、TBIL 异常发生显著降低,而对照组患者的转氨酶水平明显升高,表明对照组患者肝功出现明显受损,而预防组患者在一定程度上防治了肝损伤[18]。

3 基础研究

3.1 抗肿瘤作用

3.1.1 诱导肿瘤细胞凋亡

TNFR1 能够间接作用于 Caspase-3 引起细胞凋亡[19]。人参多糖可抑制人肝癌细胞 BEL-7402、HepG2 的增殖,且作用 48 h 可促使其凋亡,其中 TNFR1 蛋白的相对表达量升高明显[20]。研究发现人参多糖注射液处理后的胃癌细胞 SGC-7901 出现凋亡,同时检测到 Bax 表达增加、Bcl-2 表达减少[21]。而 Bax 过表达可促进细胞凋亡,Bcl-2 过表达则显著抑制细胞凋亡[22],推测人参多糖抑癌作用可能与诱导癌细胞凋亡有关。

3.1.2 抑制肿瘤细胞增殖、侵袭与转移

Beclin-1 是诱导细胞发生自噬的重要因子,过表达表现出抑制肿瘤生长作用[23]。黄芪多糖能促进 Beclin-1 蛋白表达[24],对人鼻咽癌细胞株 CNE-2 具有增殖抑制作用。

香菇多糖能够抑制肝癌细胞 HepG2 的增殖,发挥癌症辅助治疗的作用,并降低 Sema4C 和 GLT1 的表达[25]。而 Sema4C 在恶性肿瘤如乳腺癌中普遍表达,且与乳腺癌细胞的转移有关;GLT1 为 GLT 家族的一员,参与肿瘤组织的转移[26],均与抑制癌细胞转移有关。

3.1.3 增强免疫细胞功能

研究表明,香菇多糖不仅抑制乳腺癌细胞的增殖,还可降低乳腺癌 4T1 细胞移植瘤小鼠外周血、肿瘤及脾脏组织中 IL-35 的表达水平[27],而后者具有抑制 CD_4^+ 与 CD_8^+ 细胞增殖的作用,间接抑制细胞免疫[28]。

茯苓多糖可通过激活 P38 激酶,诱导 NF-κB/Rel 信号通路,上调 iNOS 的表达,激活巨噬细胞的免疫功能[29],并诱导 T 淋巴细胞产生 IL-2、IL-6、TNF 等细胞因子,增强巨噬细胞识别功能,提高吞噬指数,提高机体免疫能力[30]。

3.2　抗抑郁作用

抑郁症发病机制尚不明确,存在诸多假说,如单胺类神经递质缺乏假说、炎症假说、神经营养因子障碍假说、肠道菌群假说等,多糖药物的抗抑郁作用也可能与上述假说密切相关。

3.2.1　激发 5-HT 神经系统,改善功能障碍

5-羟色胺(5-HT)学说认为,抑郁症是中枢神经系统中突触间隙 5-HT 释放减少,含量下降引起的。蔡兵等[31]通过大小鼠模型三级组合测试评价,得出巴戟天提取物主要通过作用于 5-HT 神经系统发挥抗抑郁作用,部分提取物对多巴胺神经系统也有作用。张中启等[32]观察到巴戟天寡糖选择性地亲和 5-HT_{1A}受体,翻转利血平诱导的小鼠脑内 5-HT 递质的降低,推测抗抑郁作用可能与提高中枢 5-HT 递质活性有关。

3.2.2　调节细胞因子,抑制炎症反应

炎症假说认为,体内炎症导致神经内分泌及免疫系统发生紊乱,5-HT 系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴的正常生理功能发生异常,导致抑郁症。抑郁症状常常伴随着体内细胞因子的升高,其中 IL-6 和 TNF-α 是启动炎症反应的关键性细胞因子。Hannestad 等[33]在探索抗抑郁治疗对患者细胞因子水平变化的影响时发现,抗抑郁药可以降低外周血 IL-6 水平;Lanquillon 等[34]的研究显示,治疗前抑郁症患者的外周血 TNF-α 水平升高,治疗后仅治疗有效患者的 TNF-α 水平下降。

3.2.3　促进神经营养因子表达

神经营养因子假说认为,脑源性神经营养因子(BDNF)是突触形态重塑、神经元再生、发育、分化的调节因子,其含量降低能够引起抑郁。高浓度皮质酮可引起病理性海马神经元损伤,诱发抑郁样行为[35]。Li 等[36]发现巴戟天寡糖对皮质酮损伤的 PC12 细胞具有保护作用,且能升高大鼠前脑皮层与海马中 BDNF mRNA 表达量;徐德峰等[37]同样发现巴戟天寡糖能够提高抑郁大鼠海马组织中 BDNF、*p*-GSK-3β 的含量,推测巴戟天寡糖的抗抑郁作用与神经营养信号转导通路的蛋白表达有关。

3.2.4　调节菌群丰度

研究表明,抑郁症患者的粪便菌群种类与丰度和健康人群存在较大差异[38]。付文晶[39]的研究报告显示,抑郁小鼠经巴戟天寡糖治疗后,益生菌 Bifidobacterium 含量升高;而临床抑郁患者中该益生菌计数较低[40],服用该益生菌可以有效缓解患者的抑郁情绪,改善生活质量[41]。

3.3　调节血糖

3.3.1　改善胰岛素抵抗

人参糖肽具有降血糖作用,可能与促进胰岛素分泌,改善胰岛素抵抗有关[42]。2 型糖尿病(T2DM)患者往往伴有胰岛素抵抗与高水平游离脂肪酸(FFA),TNF-α 是胰岛素抵抗的诱导因子,可加重胰岛素抵抗[43];高水平 FFA 可抑制胰岛素分泌,破坏胰岛 β 细胞;而人参糖肽可以明显降低糖尿病气阴两虚大鼠 TNF-α、FFA 水平,表明人参糖肽具有调节胰岛素水平、抑制胰岛素抵抗的作用[44]。

3.3.2　调节肠道菌群

肠道菌群是机体最大的微生态系统,在调节代谢、免疫等方面发挥重要作用。多糖类药物在降血糖领域应用广泛,对 T2DM 患者的治疗作用多与肠道菌群有关。陈玉青[45]的研究表明灰树花多糖具有修复胰岛损伤、改善血糖作用,其机制与调节肠菌 Firmicutes 和 Bacteroidetes 丰度有关。谢渟等[46]认为灰树花多糖可以通过改变肠菌丰度及结构等途径发挥降糖作用。

3.4　抗病毒作用

3.4.1　阻断 DNA 复制

乙肝病毒一般通过 DNA 复制在机体内进行繁殖,因此阻断 HBV-DNA 的复制过程是抗 HBV 的关键。任敏等[47]研究表明猪苓多糖能够抑制乙肝病毒的免疫耐受状态与复制过程。张玲等[48]采用穴位注射猪苓多糖注射液配合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎患者,24 周后患者体内 ALT 水平明显降低,HBV-DNA 明显减少,护肝作用显著。

3.4.2　调节免疫系统

具有免疫激活作用的中药多糖可以通过作用于免疫细胞,如巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等,激活并调节免疫系统,发挥抗病毒作用[49]。IL-2、IL-11 是干扰免疫反应的活跃炎症因子,宿主细胞被微生物感染后,TNF-α、IL-2、IL-11 表达升高[50,51],而香菇多糖可以激活免疫系统,并抑制上述表达,维持免疫功能[52]。

3.5　抗炎作用

3.5.1　抑制促炎因子表达

炎症因子水平是评价体内炎症系统的重要指标,研究表明胃癌晚期患者恶性腹腔积液的形成与 IL-6、TNF-α 等因子水平提高有关[53];杨冬野

等[54]采用猪苓多糖注射液联合顺铂腹腔给药治疗胃癌腹腔积液患者,临床疗效显示治疗组的 TNF-α、IL-6 水平降低,组织炎症得到抑制,均表现出对炎症因子表达的抑制作用。

3.5.2 活化 T 细胞,增强巨噬细胞吞噬能力

免疫细胞在机体抗炎过程中具有重要作用。不同剂量的茯苓多糖对二甲苯所致小鼠耳肿的作用程度不同,大剂量能增强小鼠耳肿胀,小剂量则能抑制小鼠耳肿,推测该抗炎作用与活化 T 细胞,增强巨噬细胞的吞噬能力有关[55]。

3.6 抗辐射作用

3.6.1 保护 DNA 与造血系统

放射疗法是临床肿瘤患者的常见疗法,但此法同时会对患者的造血与免疫系统造成破坏,对机体造成不可逆的损伤。有学者比较了不同剂量(100、200、300 mg/kg)的灰树花多糖对受辐射小鼠骨髓 DNA 含量的影响,结果显示 200、300 mg/kg 的灰树花多糖能够明显提高受辐射小鼠的体质量与骨髓 DNA 含量,延长存活时间[56]。

紫芝多糖适用于电离辐射或职业性的造血损伤以及放化疗引起的白细胞降低,但临床报道较少。刘志芳等[57]报道显示紫芝多糖可以明显延长受辐射大鼠的存活时间,增加受辐射小鼠骨髓有核细胞数及脾脏重量,促进生成骨髓粒系造血干细胞,推测与促进造血损伤恢复、降低机体的辐射敏感性有关。

3.6.2 保护免疫系统

免疫系统是辐射损伤的敏感系统,辐射损伤的具体表现为免疫活性细胞数量减少,细胞因子调节紊乱。Han 等[58]发现人参提取物不仅能够促进正常小鼠脾细胞 Th1 和 Th2 细胞因子的 mRNA 表达,还能促进辐射损伤脾细胞 IFN-γ 和 Th1 的表达,恢复 T 细胞免疫功能。白崇智等[59]实验结果显示黄芪水提物能够明显增加胸腺和脾的质量,提升 CD_4^+ T 淋巴细胞水平,说明黄芪水提物对免疫器官具有保护作用,进而促进免疫功能恢复。

3.7 抗氧化作用

自由基是正常新陈代谢的副产物,自由基过多会损伤体内正常组织与细胞,引起如糖尿病、衰老、动脉粥样硬化等疾病。中药多糖具有增强机体抗氧化酶活性,体外实验表明茯苓多糖[60]、黄芪多糖[61]等均对 DPPH·、ABTS·有一定的清除能力。中药糖类上市药物可通过清除自由基实现抗氧化作用,SOD、CAT、GSH 是体内自生的抗氧化酶,机体清除氧自由基的过程依赖于三者之间的协同作用。陈文学等[44]实验结果显示糖尿病给药大鼠的血清 MOD 降低、SOD 升高,GSH 活性增强,表明机体抗氧化能力提高。

4 质量标准与评价

4.1 中药糖类上市药物质量标准

中药糖类上市药物的质量标准主要集中在鉴别、检查及含量测定等 3 个方面,其中鉴别项主要依据糖类结构官能团的理化反应(如碱性酒石酸试剂反应、Molish 反应等)和薄层色谱(TLC)法进行鉴别,检查项主要包括水分及相关制剂项下有关规定等;含量测定项以经典多糖检测方法为主,包括苯酚-硫酸法、蒽酮-硫酸法、Dische 比色法、间接碘量法、DNS 测定法等。

4.2 质量研究现状

4.2.1 分光光度法

目前多数学者仍采用经典方法如 TLC 法、分光光度法等对多糖进行鉴别与含量测定。廖慧君等[62]在湿度 40%~55%、温度 20~32 ℃条件下二次展开,成功建立了巴戟天寡糖的高效薄层色谱指纹图谱,可用于含巴戟天药材制剂的质量评价与控制。

在含量测定方面,田双双等[63]基于《中国药典》2020 年版茯苓质量标准,采用苯酚-硫酸法测得 15 批茯苓药材的多糖含量为 0.83%~1.82%,15 批茯苓饮片的多糖含量为 0.77%~2.55%。张华[64]采用蒽酮-硫酸法,以葡萄糖作对照,测得 3 批灰树花多糖咀嚼片的平均含量为 73%。传统多糖含量检测方法简单易行,适用范围广泛。

4.2.2 色谱法

多糖活性与组成单糖的种类、比例、数量、分子量大小等关系密切,综合现代分析技术如柱前衍生化或高效凝胶渗透色谱(HPGPC)法等,建立多糖的结构探索方法是未来质控的趋势。陈英红等[65]采用 HPLC 柱前衍生化法建立的银耳多糖特定图谱,能够有效控制银耳多糖的内在质量,也可为酸性杂多糖糖组成的测定提供方法参考。刘芹等[66]则采用 HPGPC 法测定了银耳多糖的相对分子质量、分布和多糖的量,所采用的方法准确快速、重现性好,对银耳多糖的质量控制具有参考意义。

获得高纯度多糖对照品或开发新方法避开多

糖对照品的使用,是多糖定性定量研究瓶颈的突破口。Guan 等[67] 建立的糖谱法,在多糖定性分析与定量检测方面应用广泛;杜宝香等[68] 采用亲水作用色谱-色谱质谱联用(HILIC-LC-MS)技术,获取杂多糖的组成、连接方式等结构信息;同时结合标准二糖的 MS 和 MS/MS 分析,建立了依靠质谱分析快速明确糖苷键类型的方法。基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(MALDI-TOF-MS)适用于混合物及蛋白质等生物大分子的测定,能直接分析未衍生化糖类。程安媛等[69] 以 DHB 为基质,采用 MALDI-TOF-MS 准确测得白芨多糖的单糖组成、比例、相对分子质量及分布等,为天然高分子聚合物相对分子质量的测定提供了参考。

4.3　质量控制研究方面存在的不足

多糖的残基类型决定了所采用的含量测定方法。苯酚-硫酸法与蒽酮-硫酸法常用于中性多糖的含量测定,前者操作便捷,但多糖水解产物不稳定,重现性差,且结果准确度常受待检多糖组成、单糖种类及比例的影响;而后者使用的试剂不稳定,需现配现用,测定结果受操作因素影响较大。用于糠醛酸含量测定的 Dische 比色法及改良咔唑法均是利用水解单糖与咔唑液反应生成的糖醛酸颜色深浅程度与单糖含量成线性关系,从而检测多糖含量。与前者相比,改良咔唑法能够排除中性多糖的影响,并极大缩短显色时间,检测效率更高。

但无论上述何种方法,均以多糖水解后的单糖为指标反映多糖含量,实际测定的是总糖含量,缺乏准确性。另外糖类鉴别方法的专属性不强,如利用碱性酒石酸试剂鉴别多糖的方法易产生假阳性,阳性鉴别结果表明样本可能含有糖类,而一般含有羰基的化合物即能产生颜色反应,干扰鉴定结果等。

5　讨论与建议

目前,中药糖类上市药物在临床中对恶性肿瘤、神经系统疾病、泌尿系统疾病、免疫系统疾病等均有较好效果,老药新用也有较好疗效,但仍存在一定的不足,比如:(1)临床研究存在较大不足,缺少更多更大规模、系统规范的临床应用研究;新的临床适应症尚需探讨与研究等;临床应用的安全性研究亟需开展等。(2)基础研究相对薄弱,中药糖类上市药物的作用机制仍不明确;(3)药物分析与质量评价及控制体系不完善,与临床疗效有关的质控指标及检测方法有待补充。综合中药糖类上市药物在临床应用、基础研究及质控方面的研究现状,建议可从以下几个方面优先开展研究。

5.1　进一步明确中药糖类上市药物适应症与临床特色

中药糖类上市药物多具有临床多效性,因此明确其优势临床适应症及特色优势,是中药糖类上市药物临床研究的首要任务。多数中药糖类上市药物,临床上并不仅局限于说明书上的那些疾病,同时部分品种的临床适应症采用中医类语言表达,使其应用范围较广。如灰树花胶囊“用于脾虚引起的体倦乏力,神疲懒言,饮食减少,食后腹胀等症及肿瘤患者”,但临床亦可见其用于糖耐量低减患者[17],表明该产品临床定位与实际应用可能存在不一致的情况。因此,建议现有上市的中药糖类上市药物,优选一至数个临床适应症,开展规范的临床试验,明确其临床疗效,明晰其临床特色,发现其临床优势。另一方面,建议开展中药糖类上市药物的真实世界研究。通过对收集的各种与患者诊疗与健康状况相关的数据进行分析与总结,形成真实世界证据,为反映中药糖类上市药物的临床疗效及新应用等提供客观依据。

同样,中药糖类上市药物的安全性研究也是亟需关注的重要问题,特别是注射剂品种。相较于传统中药,中药糖类上市药物注射剂随着组方配伍配比、给药方式等变化可能出现新的药理作用或不良反应。因此应加强中药注射剂安全性质量控制,减少不良反应,消除安全性质疑,发挥中药注射剂在某些疑难重症、危急重病治疗中起效迅速、疗效显著的独特优势。

5.2　加强中药糖类上市药物的基础研究

中药糖类上市药物基础研究较为薄弱,多数药物仅开展了少量临床或药效研究,针对作用机制的研究相对较少。建议系统开展多层次、多维度的药效与作用机制研究。一方面,以临床功效为导向,构建符合中医药特色的经典疾病模型病证结合模型,包括动物模型、细胞模型等;开展基于类器官、器官芯片等新技术的模型构建与评价研究,用于中药糖类上市药物的基础研究中。

另一方面,在中医药理论的指导下,采用系统生物学、生物信息学、网络药理学、多组学、分子生物学、细胞生物学、大数据技术、人工智能技术等现代科学技术手段,既从整体宏观上表征中药糖

类上市药物的效应形式，又从微观上精细雕刻其作用机制，争取进一步明确中药糖类上市药物的临床应用优势与特点。不容忽视的一点是经口服的中药糖类成分可能通过胃、肠道微生物等起效，而非直接入血起效。

在基础研究中，还要重视对生物样本的采集与处理研究，建议针对某一明确临床适应症，积极开展动物（或细胞）实验，收集其血液、组织、粪便、尿液等多种类型样本，构建不同样本预处理方法与分析方法。结合现代多组学研究方法，力争发现中药糖类上市药物在治疗疾病过程中的生物标志物及其含量变化趋势。同时针对中药糖类上市药物的剂型、给药方式、作用特点、毒性和/或有效成分的吸收、分布、代谢、排泄等进行系统性研究，评价药物的安全性。

5.3 完善中药糖类上市药物的质量分析、评价与控制体系建设

本文列举的中药糖类上市药物，多存在成分相对复杂、标准相对较低、研究相对薄弱的现状，这可能与原料、生产工艺及质量标准等均有一定关联。建议进一步完善中药糖类上市药物与生产、质量相关的研究，以保障临床使用的疗效稳定与用药安全。

目前，中药糖类上市药物的物质基础研究相对薄弱。建议开展中药糖类上市药物的成分分析，鉴定其化学结构，特别是中药多糖类药物，明确其分子量及分布，明晰其组成及比例关系。同时阐明其可能存在的其他成分和/或杂质，进一步保障用药安全。

现行的质量标准，有待于进一步提升。如依据理化反应鉴别糖类药物，但中药含有的蛋白质等均可能会对结果产生干扰；含量测定多以多糖总量（葡萄糖）来计，无法反映其结构等信息。建议构建符合中医药特色理论的中药糖类上市药物质量标准控制体系，首先提高糖类成分鉴别与含量测定方法的专属性；增加质控指标（如纯度检查、相对分子质量、指纹图谱/特征图谱等），同时建立严格的糖类药物质量标准，明确各项质量指标要求，完善药物检验方法和技术规范，实现质量持续改进，确保药物安全稳定。

同时，中药糖类上市药物的生产工艺也是值得重要关注的一个关键环节。建议针对提取、纯化、制剂等多个环节，采用“质量源于设计”等先进理念和过程分析技术等先进技术加强对生产工艺的质量分析与控制，严格控制生产过程的关键质量属性，实现生产过程的稳定性与可靠性，保障最终产品的质量稳定。

6 展望

中药糖类上市药物研究起步较晚，亟需开展系统研究。本文所述的这些产品既有口服制剂，也有注射液等多种剂型；既有寡糖、多糖，也有糖肽等；既有植物提取分离获得，也有经深层发酵分离而得，工艺存在多样性等，使得本类药物的全面研究和深入研究均存在一定的难度。在开展研究时，建议优先做好顶层设计，征求专家建议和意见，制定合适的研究策略和实施方案。

中药糖类上市药物作为一类具有特色的中药上市药品，临床应用于多种疾病的防治或辅助治疗，取得了不错的应用效果。同时，其他已经上市的中药制剂（如传统工艺制备的产品）也包含大量的糖类成分，其作用与价值日益受到重视。近期研究表明中药糖类成分在老年健康、情绪调节、肿瘤防治等领域具有潜在应用价值。提示在中医药大健康领域，中药糖类成分具有良好的应用前景，值得重视与开发。

参考文献：

[1]隋玉荣.多糖类药物的研究进展[J].天津药学，2013，**25**(**2**)：41-43.

[2]刘跃华，黄静，王雍，等.注射用黄芪多糖联合化疗治疗中晚期胃癌的疗效[J].实用医学杂志，2011，**27**(**3**)：516-518.

[3]戎煜明，张蓓，吴慧瑜，等.注射用黄芪多糖减轻Ⅱ期结肠癌化疗副反应临床观察[J].中药材，2011，**34**(**4**)：657-659.

[4]李小钧，许珂，石莹莹，等.巴戟天寡糖胶囊治疗抑郁症的临床研究[J].中国临床药理学杂志，2017，**33**(**3**)：216-221.

[5]马敬，岳凌峰，仲照希，等.巴戟天寡糖胶囊联合阿戈美拉汀应用于老年抑郁症的治疗效果及对血清 NSE 和 MBP 水平的影响[J].中华中医药学刊，2022，**40**(**2**)：108-111.

[6]朱其琴，古赛.巴戟天治疗功能性消化不良伴抑郁患者的研究[J].现代医药卫生，2017，**33**(**7**)：1 010-1 012.

[7]蔡志诚，欧阳赣粤，罗敬福，等.巴戟天寡糖胶囊和氟西汀治疗肠易激综合征的疗效对比研究[J].临床医药实践，2016，**25**(**3**)：174-186.

[8]完颜晓东，邵叶青.海昆肾喜胶囊治疗老年慢性肾功能不全的疗效分析[J].实用中西医结合临床，2022，

22(**10**):47-50.
[9]陈燕,张耀全,胡宏.海昆肾喜胶囊治疗糖尿病肾病 98 例的临床疗效[J].中国新药杂志,2015,**24**(**14**):1 628-1 630.
[10]李军,张老追.研究益肾康胶囊对慢性肾炎尿毒症患者尿蛋白的影响[J].中国社区医师,2018,**34**(**35**):90-92.
[11]梁剑.拉米夫定联合香菇多糖治疗慢性乙型肝炎的效果[J].吉林医学,2022,**43**(**2**):427-428.
[12]陈卓鹏,罗群超.猪苓多糖胶囊治疗慢性乙肝 28 例近期疗效观察[J].临床荟萃,2001,**16**(**7**):313-314.
[13]宋子贤,梁世文,伍学泉,等.云芝糖肽胶囊治疗慢性乙型肝炎临床观察[J].广西医学,2000,**22**(**6**):1 424-1 425.
[14]吕伽林,孙建业,余南荣,等.大肠癌化疗前应用注射用黄芪多糖预防白细胞减少的研究[J].中药材,2009,**32**(**1**):166-168.
[15]李明尧,朱土福,张春宁.注射用黄芪多糖对宫颈癌化疗患者骨髓抑制的效果分析[J].广州医药,2016,**47**(**5**):36-38.
[16]葛焕琦,蔡寒青,王涛,等.人参糖肽注射液治疗 2 型糖尿病 30 例[J].吉林大学学报(医学版),2003,**29**(**2**):206-207.
[17]任慧雅.灰树花胶囊干预治疗糖耐量低减的临床观察[A]//吕仁和.中医治疗糖尿病及其并发症的临床经验、方案与研究进展——第三届糖尿病(消渴病)国际学术会议论文集[C].北京:国际文化出版公司,2002:139-141.
[18]郭智,谭晓华.银耳孢糖肠溶胶囊在防治血液肿瘤化疗后引起急慢性肝损伤的疗效[J].传染病信息,2005,**18**(**S1**):71.
[19]ZHANG C M,WANG C C,TANG S S,et al.TNFR1/TNF-α and mitochondria interrelated signaling pathway mediates quinocetone-induced apoptosis in HepG2 cells[J].*Food Chem.Toxicol.*,2013,**62**(**C**):825-838.
[20]高恒宇,郭林娜,刘丹.人参多糖注射液对肝细胞癌的增殖抑制作用及机制探讨[J].中国实验方剂学杂志,2016,**22**(**16**):134-138.
[21]黄靓,李国庆,毛振江,等.人参多糖注射液对胃癌细胞 SGC-7901 凋亡的诱导作用及机制[J].世界华人消化杂志,2014,**22**(**33**):5 114-5 117.
[22]董雅洁,高维娟.Bcl-2、bax、caspase-3 在细胞凋亡中的作用及其关系[J].中国老年学杂志,2012,**32**(**21**):4 828-4 830.
[23]付俊,尚海旭,贾弘禔,等.Beclin1 与自噬及肿瘤的关系[J].生理科学进展,2012,**42**(**2**):155-158.
[24]石丰榕,郑青平,罗展雄,等.注射用黄芪多糖体外诱导人鼻咽癌 CNE-2 细胞自噬及其机制[J].实用医学杂志,2017,**33**(**8**):1 199-1 201.
[25]李永格.香菇多糖抑制肝癌细胞 HepG2 增殖的作用及其可能机制[J].光明中医,2021,**36**(**9**):1 431-1 432.
[26]HUA K T,TAN C T,JOHANSSON G,et al.N-α-acetyltransferase 10 protein suppresses cancer cell metastasis by binding PIX proteins and inhibiting Cdc42/Rac1 activity[J].*Cancer Cell*,2011,**19**(**2**):218-231.
[27]徐文琴,吴艳红,余方流,等.香菇多糖抑制乳腺癌 4T1 细胞小鼠移植瘤增殖机制研究[J].中华肿瘤防治杂志,2021,**28**(**2**):111-116.
[28]HAO S N,CHEN X,WANG F,et al.Breast cancer cell-derived IL-35 promotes tumor progression via induction of IL-35-producing induced regulatory T cells[J].*Carcinogenesis*,2018,**39**(**12**):1 488-1 496.
[29]LEE K Y,YOU H J,JEONG H G,et al.Polysaccharide isolated from Poria cocos sclerotium induces NF-kappaB/Rel activation and iNOS expression through the activation of p38 kinase in murine macrophages[J].*Int. Immunopharmacol.*,2004,**4**(**8**):1 029-1 038.
[30]翟伟宇.茯苓多糖的药效学研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2005,**26**(**8**):935-937.
[31]蔡兵,崔承彬,陈玉华,等.中药巴戟天抗抑郁作用的大小鼠模型三级组合测试评价[J].解放军药学学报,2005,**21**(**5**):321-325.
[32]张中启,黄世杰,袁莉,等.巴戟天寡糖对鼠强迫性游泳和获得性无助抑郁模型的影响[J].中国药理学与毒理学杂志,2001,**15**(**4**):262-265.
[33]HANNESTAD J,DELLAGIOIA N,BLOCH M.The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines:A meta-analysis[J].*Neuropsychopharmacology*,2011,**36**(**12**):2 452-2 459.
[34]LANQUILLON S,KRIEG J C,BENING-ABU-SHACH U,et al.Cytokine production and treatment response in major depressive disorder[J].*Neuropsychopharmacology*,2000,**22**(**4**):370-379.
[35]JIN W,MA R,ZHAI L,et al.Ginsenoside Rd attenuates ACTH-induced corticosterone secretion by blocking the MC2R-cAMP/PKA/CREB pathway in Y1 mouse adrenocortical cells[J].*Life Sci.*,2020,**245**:337-346.
[36]LI Y F,LIU Y Q,YANG M,et al.The cytoprotective effect of inulin-type hexasaccharide extracted from Morinda officinalis on PC12 cells against the lesion induced by corticosterone[J].*Life Sci.*,2004,**75**(**13**):1 531-1 538.
[37]徐德峰,宓为峰,张素贞,等.巴戟天寡糖抗抑郁作用机制研究[J].中国临床药理学杂志,2015,**31**(**15**):1 539-1 542.
[38]PLANCHEZ B,SURGET A,BELZUNG C.Animal models of major depression:Drawbacks and challenges[J].*J. Neural. Transm.*(*Vienna*).,2019,**126**(**11**):1 383-1 408.

[39]付文晶.中药巴戟天提取物通过调节肠道菌群影响 KP 途径进而改善小鼠抑郁状态[D].沈阳:中国医科大学,2021.
[40]AIZAWA E,TSUJI H,ASAHARA T,et al.Possible association of Bifidobacterium and Lactobacillus in the gut microbiota of patients with major depressive disorder[J].*J.Affect Disord.*,2016,**202**:254-257.
[41]PINTO-SANCHEZ M I,HALL G B,GHAJAR K,et al.Probiotic bifidobacterium longum NCC3001 reduces depression scores and alters brain activity:A pilot study in patients with irritable bowel syndrome[J].*Gastroenterology*,2017,**153**(**2**):448-459.
[42]刘雪梅,陈文学,杨铭,等.人参糖肽结合耐力运动对糖尿病大鼠降血糖作用及其机制研究[J].中国体育科技,2014,**50**(**6**):134-140.
[43]TANIGUCHI A,NAKAI Y,FUKUSHIMA M.Ultrasonographically assessed carotid atherosclerosis in Japanese type 2 diabetic patients:Role of nonesterified fatty acids[J].*Metabolism*,2002,**51**(**5**):539-543.
[44]陈文学,杨铭,于德伟,等.人参糖肽对糖尿病气阴两虚证大鼠降血糖作用及其机制研究[J].中国药学杂志,2014,**49**(**21**):1 903-1 907.
[45]陈玉青.新型灰树花多糖结构鉴定及其基于 IRS/PI3K 信号通路的降糖分子机制研究[D].福州:福建农林大学,2018.
[46]谢渟,肖春,王涓,等.灰树花活性多糖构效关系研究进展[J].微生物学通报,2022,**49**(**8**):3 401-3 419.
[47]任敏,黄涛.猪苓多糖合并乙肝疫苗对乙肝病毒疗效观察[J].黑龙江医学,2002,**26**(**8**):622.
[48]张玲,王丽娟.猪苓多糖穴位注射配合恩替卡韦治疗慢性乙型肝炎 23 例疗效观察[J].内蒙古中医药,2016,**35**(**8**):103.
[49]ALTAN-BONNET G,MUKHERJEE R.Cytokine-mediated communication:A quantitative appraisal of immune complexity[J].*Nat. Rev. Immunol.*,2019,**19**(**4**):205-217.
[50]DIAZ-ROSALES P,BIRD S,WANG T H,et al.Rainbow trout interleukin-2:Cloning,expression and bioactivity analysis[J].*Fish Shellfish Immunol.*,2009,**27**(**3**):414-422.
[51]PODOK P,XU L J,XU D,et al.Different expression profiles of Interleukin 11 (IL-11),Intelectin (ITLN) and Purine nucleoside phosphorylase 5a (PNP 5a) in crucian carp (Carassius auratus gibelio) in response to Cyprinid herpesvirus 2 and Aeromonas hydrophila[J].*Fish Shellfish Immunol.*,2014,**38**(**1**):65-73.
[52]REN G M,XU L M,LU T Y,et al.Structural characterization and antiviral activity of lentinan from Lentinus edodes mycelia against infectious hematopoietic necrosis virus[J].*Int.J.Biol.Macromol.*,2018,**115**:1 202-1 210.
[53]常帅,车向明,陈锐,等.炎症细胞因子在胃癌进展中的作用[J].中国现代普通外科进展,2012,**15**(**12**):968-972.
[54]杨冬野,焦洋,杜志坚,等.猪苓多糖注射液联合顺铂腹腔给药治疗胃癌腹腔积液患者的疗效观察[J].河北医药,2018,**40**(**5**):725-731.
[55]侯安继,彭施萍,项荣.茯苓多糖抗炎作用研究[J].中药药理与临床,2003,**19**(**3**):15-16.
[56]汪维云.灰树花多糖的抗辐射作用研究[J].安徽农业大学学报,2003,**30**(**2**):210-212.
[57]刘志芳,陈顺乐,杨淑蓉,等.紫芝多糖抗辐射及升白细胞作用的研究[J].江西科学,1985,**3**(**1**):1-8.
[58]HAN S K,SONG J Y,YUN Y S,et al.Ginsan improved Th1 immune response inhibited by gamma radiation[J].*Arch.Pharm.Res.*,2005,**28**(**3**):343-350.
[59]白崇智,仲启明,武玉鹏,等.黄芪等 5 种中药对小鼠辐射损伤防护作用的实验研究[J].细胞与分子免疫学杂志,2013,**29**(**10**):1 052-1 054.
[60]孙明杰,张越,姚亮,等.茯苓多糖的分离纯化、组成及其抗氧化活性研究[J].安徽中医药大学学报,2022,**41**(**1**):86-91.
[61]梁万年,李海池,钟超,等.黄芪多糖高压破碎提取工艺优化及体外抗氧化活性研究[J].中国药业,2022,**31**(**11**):28-32.
[62]廖慧君,赖正权,仰铁锤,等.巴戟天寡糖的高效薄层色谱指纹图谱研究[J].中国药学杂志,2011,**46**(**18**):1 385-1 388.
[63]田双双,赵晓梅,刘勇,等.茯苓药材和饮片质量标准研究[J].中国中药杂志,2020,**45**(**8**):1 734-1 744.
[64]张华.灰树花多糖咀嚼片中多糖含量测定[J].北方药学,2014,**11**(**2**):19.
[65]陈英红,姜瑞芝,罗浩铭,等.高效液相色谱法建立银耳多糖特定图谱的研究[J].药物分析杂志,2012,**32**(**1**):136-139.
[66]刘芹,宁嘉玲,丁侃.基于高效凝胶渗透色谱法的银耳多糖质量控制研究[J].中草药,2011,**42**(**9**):1 732-1 735.
[67]GUAN J,LI S P.Discrimination of polysaccharides from traditional Chinese medicines using saccharide mapping—enzymatic digestion followed by chromatographic analysis[J].*J.Pharm.Biomed.Anal.*,2010,**51**(**3**):590-598.
[68]杜宝香,相美容,付业佩,等.基于部分酸水解-亲水作用-LC-MS 的北沙参多糖结构表征[J].中国中药杂志,2017,**42**(**24**):4 814-4 818.
[69]程安媛,朱照静,徐丹.MALDI-TOF-MS 测定天然白芨多糖相对分子质量的研究[J].中草药,2008,**39**(**6**):817-819.

RNA 切割型脱氧核酶功能化纳米材料荧光生物传感研究进展

张宏艳,张瑞中*,张立兵*
(天津大学 理学院 化学系,天津　300072)

摘要:脱氧核酶是通过体外筛选得到的一种具有酶活性的功能核酸。其中,具有 RNA 切割功能的脱氧核酶由于具有特异性强、可编程性高及易于合成修饰的特性,已在生物传感领域得到了广泛的发展,但易受核酸酶降解、胞内传输效率低等问题限制了其在体内的应用。纳米材料尺寸小、比表面积大及生物相容性好,在生物领域展现出了出色的应用前景,RNA 切割型脱氧核酶与纳米材料的结合为解决上述问题提供了新思路。综述了基于 RNA 切割型脱氧核酶功能化纳米材料的荧光生物传感的研究进展,首先介绍了 RNA 切割型脱氧核酶功能化纳米材料的常见功能化策略,随后详细讨论了基于 RNA 切割型脱氧核酶功能化纳米材料的荧光传感器在体内和体外检测重要生物分子的最新应用,最后就此类传感器的开发所面临的挑战和未来发展方向进行了展望。

关键词:RNA 切割型脱氧核酶;纳米材料;脱氧核糖核酸;生物传感;荧光传感
中图分类号:O657.3　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:0258-3283(2023)06-0035-09
DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0108

Research Progress in Fluorescence Biosensing of RNA-cleaving DNAzyme Functionalized Nanomaterials *ZHANG Hong-yan*, *ZHANG Rui-zhong**, *ZHANG Li-bing** (Department of Chemistry, School of Science, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: DNAzymes are a type of functional nucleic acid that exhibit enzyme activity and are obtained through in vitro screening technology. Among these, RNA-cleaving DNAzymes have gained widespread use in the field of biosensing due to their strong specificity, high programmability, and ease of synthesis and modification. However, the easy degradation by nuclease and low intracellular transmission efficiency limit its application in vivo. Nanomaterials have exhibited excellent application prospects in the biological field due to their small size, large surface-to-volume ratio, and good biocompatibility. The integration of RNA-cleaving DNAzyme and nanomaterials provides a novel way to solve the above problems. In this review, the recent advances in fluorescence biosensing using RNA-cleaving DNAzyme functionalized nanomaterials were summarized. Initially, we discussed the common strategies for functionalizing RNA-cleaving DNAzyme nanomaterials. Next, we explored the latest applications of fluorescence sensors based on RNA-cleaving DNAzyme nanomaterials for the detection of crucial biomolecules in vitro and in vivo, highlighting key findings and breakthroughs in this field. Finally, we concluded with an overview of the challenges and potential future development directions of such sensors.

Key words: RNA-cleaving DNAzyme; nanomaterials; deoxyribonucleic acid; biosensing; fluorescence sensing

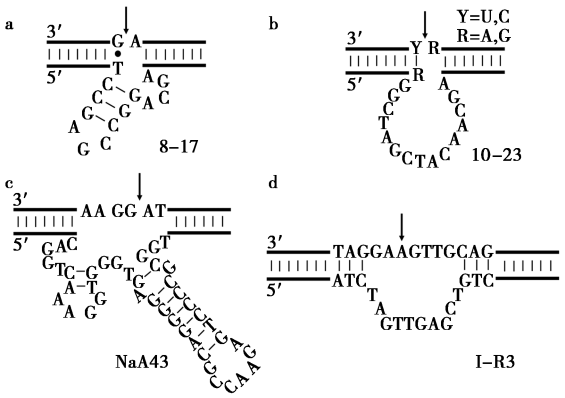
生物催化过程主要由酶(Enzyme)和核酶(Ribozyme)参与完成,目前还未发现天然的具有催化功能的脱氧核酶[1]。1994 年,Joyce 等[2]首次利用指数富集的配体系统进化技术(SELEX)在体外筛选得到了具有催化 RNA 裂解能力的单链脱氧核酶(DNAzyme),并命名为 GR-5。脱氧核酶的发现丰富了人类对酶的认识,打开了 DNA 催化的大门。

自此,越来越多的脱氧核酶通过体外筛选技术得到。目前已筛选得到了具有多种催化性能的脱氧核酶,如 DNA/RNA 切割[1,3,4]、DNA/RNA 连接[5]、卟啉金属化[6]以及 DNA 磷酸化[7]等。DNAzyme 具有稳定性高、易于编程、生物相容性好以及成本低等优势,具有生物医学应用的潜力。

作为一种功能核酸,RNA 切割型脱氧核酶(RNA-cleaving DNAzyme,RCD)可催化 RNA 磷酸

收稿日期:2023-02-20;**网络首发日期**:2023-03-28
基金项目:国家自然科学基金项目(21904095,22004089)。
作者简介:张宏艳(2000-),女,山东德州人,硕士生,主要研究方向为新型荧光传感器的构建用于生物标志物的分析检测。
通讯作者:张瑞中,E-mail:zhangrz2019@tju.edu.cn;张立兵,E-mail:libing.zhang@tju.edu.cn。
引用本文:张宏艳,张瑞中,张立兵.RNA 切割型脱氧核酶功能化纳米材料荧光生物传感研究进展[J].化学试剂,2023,**45**(**6**):35-43。

二酯键上的酯交换反应,分子中主要包含 3 个功能区:催化核心域、结合域及切割位点,图 1 是常见的 RCD 的二级结构和序列[8]。催化核心域发挥作用需要辅助因子的协助,经 SELEX 筛选得到的催化核心序列不同的 RCD 所需的辅助因子也不同。最初发现的 GR-5 对 Pb^{2+} 特异性响应,近来也已筛选到对其他金属离子(Mg^{2+}、Zn^{2+}、Mn^{2+}、Na^{+}、Co^{2+}、Hg^{2+}、UO_2^{2+} 等)[9-11]、氨基酸(L-组氨酸等)[12]以及致病菌(大肠杆菌、鳗弧菌等)[13]等特异性响应的 RCD。结合域位于催化核心域两侧,其序列与底物序列互补,以确保 DNA 的有效配对。RCD 具有良好的生物相容性和水溶性,其对目标分子具有高特异性和选择性,其经 SELEX 筛选成功后即可大量合成,从而具有较高的成本效益。同时,除具有较高的催化效率外,相较于传统的蛋白酶,其对温度等环境因素敏感性低,稳定性更高。同时,RCD 上易于修饰多种功能分子,如荧光染料(FAM、Cy5 等)、电化学信号分子(亚甲基蓝等)、官能团(—S—S—、$—NH_2$ 等)。得益于这些特点及优势,RCD 在金属离子、核酸分子、蛋白质、食品污染物及其他小分子物质等的检测及成像、疾病诊断及基因治疗等领域得到了广泛应用。但由于受到易被核酸酶降解及 DNA 分子本身负电性的限制,其在胞内的传递效率受到影响。同时,RCD 发挥作用往往需要辅助因子的参与,而内源性辅助因子供应不足,也限制了其活性的发挥,这些问题使得其在体内的应用受到了一定挑战。



箭头所指为切割位点,切割位点所在链为底物链,其互补链为酶链,包括结合域和催化核心域

a.8-17 脱氧核酶,以 Pb^{2+} 为辅助因子;b.10-23 脱氧核酶,以 Mg^{2+} 为辅助因子;c.NaA43 脱氧核酶,以 Na^{+} 为辅助因子;d.I-R3 脱氧核酶,以 Zn^{2+} 为辅助因子

图 1 代表性的 RNA 切割型脱氧核酶的序列[8]

Fig.1 Sequence of representative RNA-cleaving DNAzyme[8]

纳米技术的发展给物理、化学、生物医药等领域的发展带来了新的机遇,纳米材料作为材料科学与纳米技术的桥梁,应用前景广阔,引起了研究者的广泛关注。纳米材料的特征尺寸在 1~100 nm 之间,具有量子尺寸效应、比表面积大、易于修饰等优异的物理化学性质。RCD 与纳米材料的集成提供了一种新的传感策略,也为解决 RCD 在体内的应用问题起到了促进作用。具体来说,纳米材料作为 RCD 的运输载体,可有效促进细胞对其主动摄取。同时,纳米材料可有效保护 RCD 免受体内核酸酶的降解。此外,一类可被生物降解的纳米材料,如 ZIF-8[11]、二氧化锰(MnO_2)[14]等,经细胞摄取后,胞内的肿瘤微环境(微酸性、氧化还原失衡等)可使材料降解,并释放出 RCD 的辅助因子(Zn^{2+}、Mn^{2+}),弥补了内源性辅助因子的不足,从而提高了酶的催化活性[15]。除此之外,纳米材料的大比表面积可提高 RCD 的装载效率从而增强传感信号。多种 DNA 与纳米材料之间共价、非共价的功能化策略的开发,也为构建基于 RCD 功能化纳米材料的生物传感器提供了支撑。基于此,金(金纳米颗粒、金纳米棒等)、碳材料(氧化石墨烯、碳纳米管等)、磁性纳米材料(Fe_3O_4)、金属有机骨架(UiO-66、ZIF-8 等)、二氧化锰、量子点(CdTe、ZnS 等)等多种纳米材料被广泛用于与 RCD 集成,结合多种放大策略,如催化发夹组装(CHA)、杂交链反应(HCR)、DNA 行走器(DNA walker)等构建了多种荧光生物传感器用于高选择、灵敏地检测多种生物分子。本文对 RNA 切割型脱氧核酶与纳米材料集成过程的功能化策略及各自的优缺点进行了总结,并综述



图 2 RNA 切割型脱氧核酶功能化纳米材料荧光生物传感研究进展

Fig.2 Progress in fluorescence biosensing of RNA-cleaving DNAzyme functionalized nanomaterials

了近年来基于 RCD 功能化纳米材料的常见生物传感应用。最后,又对基于 RCD 功能化纳米材料的荧光传感器的不足和未来的发展方向进行了讨论(图 2)。

1　RCD 功能化纳米材料的功能化策略

为构建基于 RCD 功能化纳米材料的荧光传感器,已发展了多种组装策略,包括共价和非共价的功能化策略。

1.1　共价功能化策略

1.1.1　金-硫键

金-硫键是 RCD 功能化金纳米材料的主要功能化策略。该功能化策略亲和力高、操作简单,主要通过在 RCD 末端修饰巯基(—SH),在特定条件下,巯基与金纳米颗粒作用形成稳定的 Au—S 键。尽管在金表面吸附含巯基的小分子是一个自发过程,但与大块的金不同,在 AuNPs 与巯基偶联过程,保持 AuNPs 的胶体稳定性仍具有一定的挑战[16]。目前应用广泛的偶联方法主要有盐老化法[17]、冷冻法[18]、pH 辅助法[19]以及丁醇萃取法[20]等。通过柠檬酸钠还原法得到的带负电荷的 AuNPs 会与 DNA 分子发生静电排斥,不利于 DNA 靠近 AuNPs 表面。Mirkin 等[17]通过逐步加入盐来屏蔽静电,并延长盐老化的时间,最大程度地提高 DNA 的负载量。但这种盐老化法通常需要 1~2 d,不利于批量化合成。pH 辅助法利用低 pH 的柠檬酸缓冲液,可将巯基 DNA 瞬时(<3 min)偶联到 AuNPs 表面,大大缩短了合成时间。这是因为当 pH 降至 3 时,腺嘌呤(A)和胞嘧啶(C)带正电,减弱了 AuNPs 和 DNA 之间静电排斥,从而促进了二者的偶联[19]。Liu 等[18]报道的冷冻法是将 AuNPs 和巯基 DNA 混合并置于 -20 ℃下冷冻 2 h,之后在室温下解冻,得到偶联物。此方法不需要额外添加盐、酸或表面活性剂,所得到的偶联物 DNA 装载密度高、胶体稳定性高。作者发现冷冻时冰的形成是 DNA 成功装载到 AuNPs 的重要环节,若将 DNA/AuNPs 混合物在干冰中浸泡以加快冻结,较短时间内(~2 min)即可实现 DNA 与 AuNPs 偶联。总之,借助金-硫键的功能化策略共价结合稳定、技术成熟且易于操作,但巯基修饰的 RCD 提高了传感器构建的成本,同时,难以精准控制表面所连接的寡核苷酸的构象和取向是此种固定化策略所面临的挑战。基于此,Pei 等[21]提出了一种无修饰的、二嵌段寡核苷酸的 AuNPs 空间可控功能化策略,发现聚腺嘌呤(polyA)可作为与 AuNPs 表面结合的有效锚定块,具有高亲和力,通过改变 polyA 的长度,可控制表面寡核苷酸功能化的密度,这也成为在纳米金表面功能化 RCD 的策略之一[22]。

1.1.2　酰胺键

酰胺键也是最通用的 RCD 的功能化纳米材料策略之一。该策略适用于末端修饰氨基(—NH_2)或羧基(—COOH)的 RCD 与表面具有或可通过表面改性带有羧基或氨基的纳米材料(如二氧化硅、金属有机框架等)之间的组装[23-25]。集成过程中一般需要 N-羟基丁二酰亚胺(NHS)和 1-乙基-(3-二甲基氨基丙基)碳酰二亚胺(EDC)的参与,NHS 与羧基反应,由此合成的 NHS 酯可以与氨基共价结合,形成酰胺键。Li 等[25]将羧基修饰的 DNAzyme 链与 Au NBP@SiO_2-NH_2 混合,加入 NHS 和 EDC,在 37 ℃下反应过夜后,离心重悬,由此设计了一个等离子体增强荧光-DNAzyme 平台,实现了对 c-MYC 的检测和成像,证明了该策略的适用性。该策略的优点是适用范围广、稳定性高,但需额外引入其他策略不必要的交联剂。

1.2　非共价功能化策略

1.2.1　生物素-链霉亲和素作用

生物素(Biotin)主要提取于含量较高的卵黄和肝组织,其分子中有两个环状结构,为咪唑酮环和噻吩环。其中,咪唑酮环是与亲和素结合的主要部位,噻吩的环戊酸侧链上的羧基则结合抗体和大分子物质。链霉亲和素是由链霉菌分泌的蛋白质,分子中含 4 条相同的肽链,每条肽链都可结合一个生物素,二者结合稳定性高、非特异性吸附少。生物素与链霉亲和素的强相互作用被广泛应用于功能化生物分子,这种功能化策略的温和性质也使它成为固定在脆弱基质上的理想选择。

应用该策略时,通常在 RCD 末端修饰生物素,在纳米材料(如 Au、磁珠等)表面修饰链霉亲和素。修饰链霉亲和素的纳米粒子与修饰有生物素的核酸分子的组装过程操作简单、条件温和。张娟等[26]将修饰氨基的磁珠悬浊液与链霉亲和素溶液混合,室温振荡 24 h 后,加入戊二醛培养 2 h,经洗涤得到链霉亲和素修饰的核壳型纳米磁性微球。总之,基于生物素-链霉亲和素的 RCD

功能化策略稳定性高、高效且易于实现,是一种较为通用的功能化策略。但同样地,该策略往往需要额外的修饰,使得成本大大提高,同时,链霉亲和素作为一种蛋白质,其结构、性质在可使蛋白质变性条件下会受到较大影响。

1.2.2 静电作用

作为一种核酸分子,RCD 分子带负电。因此,依赖于电荷和疏水性的静电相互作用也被用于功能化。基于 RCD 与金属有机框架、金属氧化物及金属硫化物等之间的静电吸附、π-π 堆积力等,已开发了多种生物传感器[14]。传感器的构建策略主要有两类,一类是基于单链对纳米材料的亲和力强于双链、Y 形 DNA 等二级结构,实现 RCD 作用前后信号的变化[27,28]。一类是基于纳米材料的变形或降解,释放出 RCD,发生后续反应,从而达到传感的目的[11,15,29,30]。基于静电作用的功能化策略不需要额外修饰,成本效益高,但结合力较弱,稳定性较差。

除上述策略外,也有研究人员应用包封策略将 RCD 与纳米材料集成[31],此种策略往往要求纳米材料合成方法简单、条件温和、可降解,应用范围较小。

2 RCD 功能化纳米材料的荧光生物传感应用

2.1 金属离子

鉴于 RCD 对金属离子的依赖性,金属离子的检测成为基于 RCD 的生物传感的重要部分。同时,环境污染以及食品污染等问题日益严峻、金属离子的表达水平与疾病发生关系尚不明确等问题也迫切需要开发高效、灵敏的传感平台以实现对金属离子的检测。基于此,近年来基于 RCD 的荧光传感器被广泛开发用于金属离子的检测[32-34]。

铀酰离子(UO_2^{2+})是放射性元素铀(U)在自然界中最稳定的存在形式,具有化学毒性和放射性,不恰当的接触和摄入严重威胁人类健康。Sun 等[35]提出了一种基于 MoS_2 纳米片和 UO_2^{2+}-DNAzyme 的新型生物传感器,实现了超灵敏和高特异性地检测 UO_2^{2+}。同时检测多种金属离子具有重要意义,Pavadai 等[28]开发了一种荧光标记的 DNAzyme/3D MOF-MoS_2NBs 的传感平台,其合理设计标记了 3 种荧光团的 Hg^{2+}、Ni^{2+}和 Ag^+响应的酶切序列(EA)和底物序列(SA),使其杂交形成 Y 型 DNAzyme 序列,当 3 种离子分别存在时,触发 DNAzyme 切割标记荧光团的 SA,释放的单链通过 π-π 堆积力和范德华力将其吸附在 MOF-MoS_2NBs 上,此时荧光猝灭,从而实现对污染水样中 Hg^{2+}、Ni^{2+}和 Ag^+的同时检测。

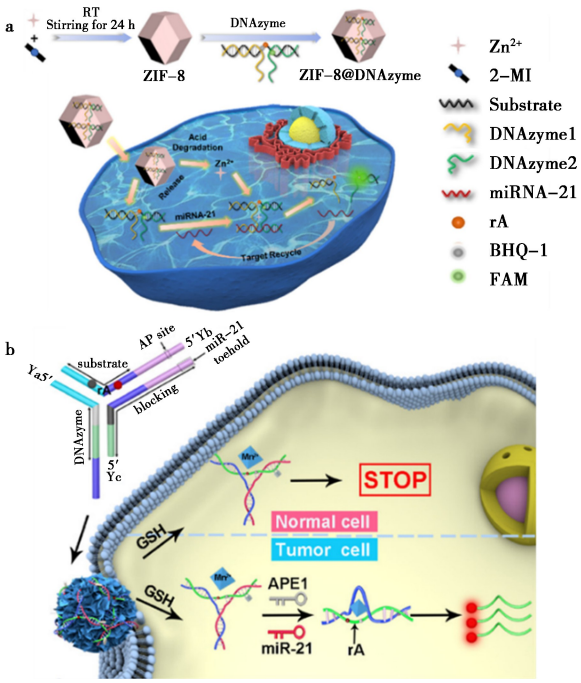
生物富集使得重金属离子通过食物链进入人体,并产生不可逆的损伤[36,37]。基于 RCD,已经发展了多种传感器用于胞内金属离子成像[9,38,39]。由于与 Ca^{2+}存在竞争,Pb^{2+}可通过血-脑屏障对中枢神经系统产生损伤。同时,Pb^{2+}也影响多种细胞活动,如细胞内和细胞间的信号传导和神经递质的释放等[40]。因此,实现对胞内 Pb^{2+}的分布和浓度监测具有重要意义。Yu 等[27]报道了一种用于检测 Hela 细胞中 Pb^{2+}的核壳纳米蠕虫-DNAzyme 探针,标记了 Cy5 的发夹 DNAzyme(H DNAzyme)通过 π-π 堆积力和金属配位作用功能化在 Au@ PDA NWs 上,此时荧光猝灭。当该探针递送进入细胞后,在 Pb^{2+}存在时,H DNAzyme 的活性序列催化底物链裂解,由于热力学不稳定,裂解产生的短链从 H DNAzyme 上释放,Cy5 的荧光恢复,实现了活细胞中 Pb^{2+}成像。

2.2 核酸分子

核酸分子在遗传信息的储存、蛋白质表达等过程中发挥重要作用。特别是 miRNA 及 mRNA 等的表达失调与多种疾病相关,如癌症、神经退行性疾病等[25]。因此,精准、高效地监测此类标志物的表达水平及分布对疾病的早期诊断及预后具有重要意义。Zhang 等[24]通过酰胺键将 DNAzyme 底物链功能化在 IrO_2 表面,报道了一种 IrO_2@ DNAzyme-DOX 探针。该探针在体外对 miRNA-21 具有较高的灵敏度和特异性,并可成功应用于体内荧光成像。同时,借助于 IrO_2 良好的光热治疗特性与 DOX 的化学治疗效果,将该探针应用于癌细胞的化学/光热协同治疗中。但癌细胞中过表达的 miRNA、mRNA 等也存在正常细胞中,由于此类探针处于“始终开启”状态,因此在传递过程中会不可避免地产生非特异性的错误信号,刺激响应性的生物传感器的出现,为解决此类问题提供了一个有效策略。

刺激响应性传感器通过引入对光[25]或肿瘤微环境(弱酸性、氧化还原失调及酶的过表达等)响应的 DNA 纳米开关(I motifs、DNA 镊子等)或纳米材料(ZIF-8、氧化锌等)[41],以实现对核酸分

子的时空精准可控成像。Cui 等[42]通过简单地改变 I motifs 中 CGC 含量,开发了一个可对 pH 4.5~9.5 窗口响应 DNA 纳米开关,并利用该纳米开关的 pH 响应特性,有效地避免了探针在传递过程被非特异性的分子激活,实现了对胞内 miRNA 的精准传感和逻辑计算。Su 等[11]开发了一个由 ZIF-8 和 Zn^{2+}-DNAzyme 组成的 pH 响应的纳米系统,以实现对胞内 miRNA 的成像。负载 DNAzyme 的 ZIF-8 进入细胞后,被胞内的弱酸性微环境降解,释放出 DNAzyme 及充足的 Zn^{2+},后者作为辅酶因子催化 Zn^{2+}-DNAzyme 裂解底物链,使 FAM 和 BHQ1 彼此远离,释放出荧光信号(图 3a)。但由于 PO_4^{3-} 对 ZIF-8 有类似的裂解作用,有可能会使得 DNAzyme 提前释放。基于此,Huang 等[14]开发了一种由双锁定的 DNAzyme 和谷胱甘肽(GSH)响应的 MnO_2 纳米载体构成的纳米平台,癌细胞中过表达的 GSH 和脱嘌呤嘧啶核酸内切酶(APE1)的存在可激活探针,提高了传感器的准确性(图 3b)。Sheng 等[43]报道了一种



a.RCD 功能化 ZIF-8(ZIF-8@ DNAzyme)用于 miRNA-21 的检测和成像;b.RCD 功能化 MnO_2(D-Locked@ hMNS)用于 miRNA-21 的检测和成像

图 3　RCD 功能化纳米材料用于核酸分子的检测和成像[11,14]

Fig.3　RNA-cleaving DNAzyme functionalized nanomaterials for detection and imaging of nucleic acid molecules[11,14]

APE1 触发的分子信标探针,用于活细胞和活体内炎症相关的 IL-6 mRNA 的扩增成像。该分子信标通过静电作用吸附在阳离子聚合物表面,被细胞摄取后,释放出分子信标。由于发生炎症时,APE1 会从细胞核转移至细胞质,切割分子信标,后者与目标物结合释放出荧光信号。因此,炎症细胞的荧光信号会远高于正常细胞,显著提高了成像的灵敏度和准确度。

2.3　蛋白质

蛋白质作为细胞的重要组成部分,参与细胞内多种生物过程,维持有机体的正常活动。多种蛋白质的异常表达已被证明与多种疾病相关,如甲胎蛋白(AFP)、肌钙蛋白(Tn)以及核仁素(NCL)等,这表明它们具有作为诊断及预后标志物和治疗靶点的应用潜力。基于不同的亲和配体,如抗体抗原、核酸适配体及小分子等,已开发出多种传感器用于活细胞中蛋白质的特异性检测和成像。由于合成简单、易于修饰以及成本低等特点,基于核酸适配体的传感器得到了广泛的发展[44]。Xu 等[29]基于 NCL 与适配体的特异性结合,结合 Zn^{2+}-DNAzyme 与 ZnO@ 聚多巴胺纳米棒,开发了一种自降解、自供能的纳米探针,可实现对 NCL 的精准检测和成像,检出限为 1.8 pmol/L,具有生物相容性高、响应快、特异性强的优点。将 DNAzyme 与核酸适配体结合用于活细胞内蛋白质成像的研究还较少,这可能是受到蛋白质与适配体之间亲和力的限制。

此外,对凝血酶、脱嘌呤嘧啶核酸内切酶(APE1)、尿嘧啶 DNA 糖基化酶(UDG)以及端粒酶(TE)等蛋白酶的表达失调已被证明与多种疾病相关。因此,对此类蛋白质的表达水平及分布进行监测也具有重要的研究及临床意义。TE 是一种可以延伸人类染色体端粒序列的核糖核酸酶,正常细胞中 TE 的活性受到抑制,而在约 85% 的癌细胞中,TE 表达上调,这种差异使 TE 成为一种很有前途的癌症标志物。Zhao 等[45]将金纳米颗粒(AuNPs)与 Mn^{2+}-DNAzyme 整合,设计了一种用于监测活细胞中 TE 活性的自供能的纳米机器,该纳米机器合成简单、生物相容性好,不仅能实现对活细胞中 TE 的灵敏检测和成像,还能区分癌细胞与正常细胞(图 4)。UDG 参与细胞的碱基切除修复(BER)过程,催化尿嘧啶(U)从糖-磷酸骨架中切除。异常的 UDG 活性与肿瘤的

发生和肿瘤细胞的异质性密切相关,且 UDG 表达水平的升高则与多种肿瘤密切相关。因此,UDG 可作为疾病诊断和靶向治疗的有用生物标志物,UDG 活性的有效检测得到越来越多的关注[46]。Zhang 等[47]开发了熵驱动哑铃型 RCD 组装(EDC-DNAzyme)电路,用于活细胞中的 UDG 的成像。该体系设计简单、信号放大能力强,具有良好的体外检测性能和体内成像能力。

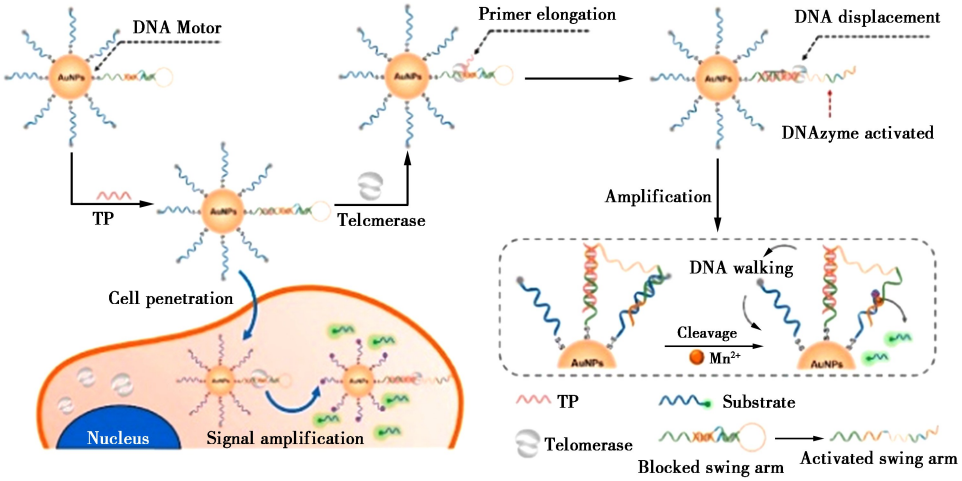


图 4 RCD 功能化金纳米颗粒用于端粒酶的检测和成像[45]

Fig.4 RNA-cleaving DNAzyme functionalized gold nanoparticles for detection and imaging of telomerase[45]

2.4 食品污染物

食源性疾病严重影响人类健康,威胁公共安全。致病菌污染对食品安全、水质等构成严重威胁,其不仅造成严重的疾病和死亡,而且产生了巨大的经济负担。因此,迫切需要开发灵敏、快速、简单的方法来检测致病菌。为解决上述挑战,基于 RCD 的传感器的发展引起了研究者的注意。大肠杆菌是最常见的食源性致病菌之一,这使其成为研究的焦点。Zheng 等[13]提出了一种新的基于 DNA-AgNCs 的细菌荧光分析法,结合依赖大肠杆菌的 RCD,实现了对大肠杆菌无标记放大检测。在大肠杆菌存在时,活性链催化切割底物链,利用磁性分离出切割的底物链,底物链标记的乙酰胆碱酯酶可将碘化乙酰硫代胆碱水解为碘化硫代胆碱,后者可显著增强 DNA-AgNCs 的荧光。该方法分离简单、特异性高。

抗生素、霉菌毒素以及激素等对食品的污染也严重影响食品安全,威胁人类健康,开发简单、有效的方法来检测这些化学物质是至关重要的。双酚 A(BPA)是一种合成的人造激素单体,BPA 在人体中的积累与心血管疾病、心脏病和糖尿病的风险增加有关。Ma 等[48]设计了一种 AuNPs-DNAzyme 纳米机器触发的超灵敏双色 DNA 镊子,用于 BPA 的荧光检测。双色信号策略可有效降低荧光策略的假阳性率。黄曲霉毒素 B1(AFB1)是最具危害性和毒性的真菌霉素,是一种致癌物质,主要污染农产品如大米、花生以及牛奶等。食品中 AFB1 的最大污染水平为 20 μg/kg,因此开发新的 AFB1 灵敏检测的分析方法势在必行。Zou 等[49]基于 HCR 和 Zn^{2+}依赖的 RCD 的级联扩增策略,开发了一种新型的荧光适配体传感器以检测 AFB1。这是首次采用三链 DNA 结构作为枢轴的级联扩增策略,具有灵敏度高、抗干扰能力强的优点,但在实际应用中的操作稍显繁琐。同时检测多种小分子污染物具有重要意义,Sang 等[50]报道了一种基于 8-17 DNAzyme 辅助的荧光免疫分析方法实现对抗生素、霉菌毒素和激素的同时检测。该方法检测通量高、特异性强、灵敏度高,同时检测氯霉素(CAP)、17β-雌二醇(17β-E2)和黄曲霉毒素 M_1(AFM_1)的检出限分别为 0.3、3、0.003 ng/mL,仅通过替代目标物即可推广至环境监测和临床诊断等领域。

2.5 其他小分子物质

三磷酸腺苷(ATP)作为能量的直接来源,参与多种生物过程。研究证明,由于葡萄糖代谢的增加,肿瘤细胞中 ATP 的表达水平高于正常细胞,因此 ATP 已成为一种潜在的癌症标志物[4]。目前,已开发出了多种基于 RCD 的荧光传感器,

用于监测肿瘤细胞内 ATP 的表达水平及分布。ATP 在细胞内分布广泛,因此构建传感器时应注意提高 ATP 检测和成像的时空特异性。Zhou 等[3]在蜂窝状二氧化锰($hMnO_2$)表面吸附了一个基于分裂适配体-RCD 的 DNA 探针,开发了一种用于肿瘤处 ATP 特异性成像的荧光传感器(图 5)。肿瘤细胞中过表达的 GSH 裂解 $hMnO_2$ 后,生成大量的 Mn^{2+}并释放出探针。ATP 与分裂的适配体部分结合,使 RCD 靠近,激活催化反应,从而实现 ATP 的肿瘤细胞选择性成像。

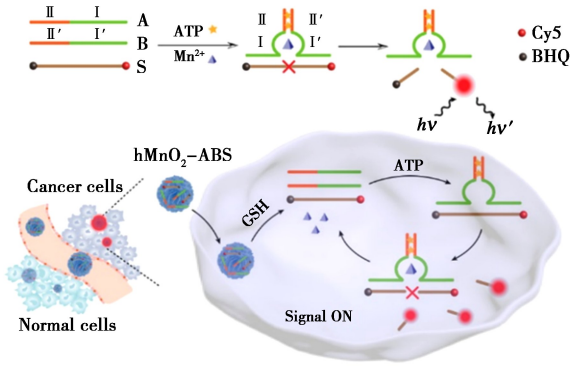


图 5　RCD 功能化二氧化锰用于 ATP 的检测和成像[3]

Fig.5　RNA-cleaving DNAzyme functionalized MnO_2 for detection and imaging of ATP[3]

L-组氨酸(L-His)在组织的生长和修复以及控制生物碱中金属元素的传递中具有重要作用。Kong 等[51]借助 L-His-DNAzyme 构建了一种荧光级联催化系统用于 L-His 的高灵敏检测,该体系将分子识别元件与报告元件分离,避免了对 RCD 的复杂修饰,也为其他目标物的检测提供了通用平台。

3　结论与展望

本文综述了 RNA 切割型脱氧核酶功能化纳米材料的常用功能化策略及其荧光生物传感应用,重点介绍了其在金属离子、核酸分子、蛋白质、食品污染物及一些小分子物质的检测和成像方面的最新进展。鉴于 RCD 的优异性能,基于 RCD 功能化纳米材料的荧光传感器仍是未来重要的开发方向。但纳米材料的生物毒性、RCD 内源性辅助因子不足等问题依旧是急需考虑和解决问题,除此之外,考虑到目标物分布范围的广泛性,未来应开发更多内/外源性刺激响应的荧光传感器,用于高效、精准的生物传感。

参考文献:

[1]BORGGRAFE J, VICTOR J, ROSENBACH H, et al. Time-resolved structural analysis of an RNA-cleaving DNA catalyst[J]. *Nature*, 2022, **601**(**7 891**): 144-149.

[2]BREAKER R R, JOYCE G F. A DNA enzyme that cleaves RNA[J]. *Chem. Biol.*, 1994, **1**(**4**): 223-229.

[3]ZHOU Y, ZOU L, LI G, et al. A cooperatively activatable DNA nanoprobe for cancer cell-selective imaging of ATP[J]. *Anal. Chem.*, 2021, **93**(**41**): 13 960-13 966.

[4]ZOU Z, PAN M, MO F, et al. High-fidelity ATP imaging via an isothermal cascade catalytic amplifier[J]. *Chem. Sci.*, 2022, **13**(**41**): 12 198-12 207.

[5]CUENOUD B, SZOSTAK J W. A DNA metalloenzyme with DNA ligase activity[J]. *Nature*, 1995, **375**(**6 532**): 611-614.

[6]LI Y, SEN D. A catalytic DNA for porphyrin metallation[J]. *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 1996, **3**(**9**): 743-747.

[7]LI Y, BREAKER R R. Phosphorylating DNA with DNA[J]. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, **96**(**6**): 2 746-2 751.

[8]ZHOU W, SARAN R, LIU J. Metal sensing by DNA[J]. *Chem. Rev.*, 2017, **117**(**12**): 8 272-8 325.

[9]WU Y, LI Z, SHI M, et al. Programmable DNAzyme computing for specific in vivo imaging: Intracellular stimulus-unlocked target sensing and signal amplification[J]. *Anal. Chem.*, 2021, **93**(**36**): 12 456-12 463.

[10]XING C, LIN Q, GAO X, et al. Intracellular miRNA imaging based on a self-powered and self-feedback entropy-driven catalyst-DNAzyme circuit[J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2022, **14**(**35**): 39 866-39 872.

[11]SU J, DU J, GE R, et al. Metal-organic framework-loaded engineering DNAzyme for the self-powered amplified detection of microRNA[J]. *Anal. Chem.*, 2022, **94**(**38**): 13 108-13 116.

[12]TAN K, ZHANG Q, WANG Q, et al. Functional zeolitic imidazolate framework for robust L-deoxyribozyme-based therapy[J]. *Small*, 2022, **18**(**47**): 2 204 858.

[13]ZHENG L, QI P, ZHANG D. DNA-templated fluorescent silver nanoclusters for sensitive detection of pathogenic bacteria based on MNP-DNAzyme-AchE complex[J]. *Sens. Actuat. B Chem.*, 2018, **276**: 42-47.

[14]HUANG X, ZHANG Y, CHEN J, et al. Dual-locked DNAzyme platform for in vitro and in vivo discrimination of cancer cells[J]. *Anal. Chem.*, 2022, **94**(**35**): 12 221-12 230.

[15]HU J, ZOU Z, MO F, et al. Triggered amplification of

gene theranostics with high accuracy and efficacy using metallo-nanoassemblies[J]. *Chem. Eng. J.*, 2023, **452**: 139 323.

[16] LIU B, LIU J. Methods for preparing DNA-functionalized gold nanoparticles, a key reagent of bioanalytical chemistry[J]. *Anal. Methods*, 2017, **9**(**18**): 2 633-2 643.

[17] HURST S J, LYTTON A K R, MIRKIN C A. Maximizing DNA loading on a range of gold nanoparticle sizes[J]. *Anal. Chem.*, 2006, **78**(**24**): 8 313-8 318.

[18] LIU B, LIU J. Freezing directed construction of bio/nano interfaces: Reagentless conjugation, denser spherical nucleic acids, and better nanoflares[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**(**28**): 9 471-9 474.

[19] ZHANG X, SERVOS M R, LIU J. Instantaneous and quantitative functionalization of gold nanoparticles with thiolated DNA using a pH-assisted and surfactant-free route[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**(**17**): 7 266-7 269.

[20] HAO Y, LI Y, SONG L, et al. Flash synthesis of spherical nucleic acids with record DNA density[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**(**8**): 3 065-3 069.

[21] PEI H, LI F, WAN Y, et al. Designed diblock oligonucleotide for the synthesis of spatially isolated and highly hybridizable functionalization of DNA-gold nanoparticle nanoconjugates[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**(**29**): 11 876-11 879.

[22] YANG K, WANG H, MA N, et al. Programmable target-initiated DNAzyme walker walking along a spatially isolated and highly hybridizable substrate track on a nanoparticle surface[J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2018, **10**(**51**): 44 546-44 553.

[23] JAIN S, DILBAGHI N, KUMAR S N, et al. Carbon quantum dots@ metal-organic framework based catalytic nucleic acid fluorescent system for highly sensitive and selective detection of Pb^{2+} in aqueous solutions[J]. *Chem. Eng. J.*, 2023, **457**: 141 375.

[24] ZHANG H, ZHANG L, ZHONG H, et al. Iridium oxide nanoparticles-based theranostic probe for in vivo tumor imaging and synergistic chem/photothermal treatments of cancer cells[J]. *Chem. Eng. J.*, 2022, **430**: 132 675.

[25] LI D, ZHAO T, CHEN J, et al. Spatiotemporally controlled ultrasensitive molecular imaging using a DNA computation-mediated DNAzyme platform[J]. *Anal. Chem.*, 2022, **94**(**41**): 14 467-14 474.

[26] 张娟, 刘芳, 谌蓉, 等. 链霉亲和素磁珠的合成及其用于 AMP 适配子传感器的研究[J]. 生命科学研究, 2010, **14**(**6**): 507-515.

[27] YU Y, QING M, MA Y, et al. Polydopamine assembled stable core-shell nanoworms-DNAzyme probe for selective detection of Pb^{2+} and in living cells imaging[J]. *Talanta*, 2023, **253**: 123 984.

[28] PAVADAI R, AMALRAJ A, SUBRAMANIAN S, et al. High catalytic activity of fluorophore-labeled Y-shaped DNAzyme/3D MOF-MoS_2NBs as a versatile biosensing platform for the simultaneous detection of Hg^{2+}, Ni^{2+}, and Ag^{+} ions[J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2021, **13**(**27**): 31 710-31 724.

[29] XU J, YAO L, ZHONG X, et al. A biodegradable and cofactor self-sufficient aptazyme nanoprobe for amplified imaging of low-abundance protein in living cells[J]. *Talanta*, 2023, **253**: 123 983.

[30] YI J T, CHEN T T, HUO J, et al. Nanoscale zeolitic imidazolate framework-8 for ratiometric fluorescence imaging of microrna in living cells[J]. *Anal. Chem.*, 2017, **89**(**22**): 12 351-12 359.

[31] WU W, FAN Y, TAN B, et al. Environmental and intercellular Pb^{2+} ions determination based on encapsulated DNAzyme in nanoscale metal-organic frameworks[J]. *Mikrochim. Acta*, 2020, **187**(**11**): 608.

[32] CHU L T, KWONG H K, HARTANTO H, et al. Detection of intracellular sodium ions based on phenotype-specific activation of NaA43 DNAzyme[J]. *Biosens. Bioelectron.*, 2022, **218**: 114 753.

[33] XU J, LIU M, ZHAO W, et al. DNAzyme-based cascade signal amplification strategy for highly sensitive detection of lead ions in the environment[J]. *J. Hazard. Mater.*, 2022, **429**: 128 347.

[34] ZHANG X, XU J, PENG Y, et al. Dual-palindrome chained assembly regulates the formation of palindromic DNAzyme wire transducers empowering sensitized and one-step copper ion-dependent assay[J]. *Sens. Actuat. B Chem.*, 2022, **370**: 132 471.

[35] SUN L, CHEN L, ZHU B, et al. An ultra-sensitive strategy for fluorescent detection of uranyl ions based on MoS_2 nanosheet and entropy-driven amplification[J]. *Microchem. J.*, 2022, **183**: 108 050.

[36] WANG G, LI J, WU S, et al. A fully integrated, ready-to-use distance-based chemosensor for visual quantification of multiple heavy metal ions[J]. *Anal. Chem.*, 2022, **94**(**46**): 15 925-15 929.

[37] 杨美盼, 李靖, 陈依春, 等. Hg^{2+}探针的合成、光谱性能及生物应用研究[J]. 化学试剂, 2021, **43**(**10**): 1 413-1 418.

[38] CUI M R, LI X L, XU J J, et al. Acid-switchable

DNAzyme nanodevice for imaging multiple metal ions in living cells[J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2020, **12**(**11**): 13 005-13 012.

[39] SI H, SHENG R, LI Q, et al. Highly sensitive fluorescence imaging of Zn^{2+} and Cu^{2+} in living cells with signal amplification based on functional DNA self-assembly [J]. *Anal. Chem.*, 2018, **90**(**15**): 8 785-8 792.

[40] LIDSKY T I, SCHNEIDER J S. Lead neurotoxicity in children: Basic mechanisms and clinical correlates[J]. *Brain*, 2003, **126**(**1**): 5-19.

[41] 赵宇,梁旭阳,刘超,等.pH 敏感型二氧化硅纳米载体的制备研究[J]. 化学试剂, 2022, **44**(**10**): 1 439-1 444.

[42] CUI M R, CHEN Y, ZHU D, et al. Intelligent programmable DNA nanomachines for the spatially controllable imaging of intracellular microRNA [J]. *Anal. Chem.*, 2022, **94**(**30**): 10 874-10 884.

[43] SHENG C, ZHAO J, DI Z, et al. Spatially resolved in vivo imaging of inflammation-associated mrna via enzymatic fluorescence amplification in a molecular beacon[J]. *Nat. Biomed. Eng.*, 2022, **6**(**9**): 1 074-1 084.

[44] XU J, CHEN W, SHI M, et al. An aptamer-based four-color fluorometic method for simultaneous determination and imaging of alpha-fetoprotein, vascular endothelial growth factor-165, carcinoembryonic antigen and human epidermal growth factor receptor 2 in living cells[J]. *Microchimica Acta*, 2019, **186**(**3**): 204.

[45] ZHAO Y J, LIAO Y, FU J H, et al. Telomerase-initiated three-dimensional DNAzyme motor for monitoring of telomerase activity in living cells[J]. *Biosens. Bioelectron.*, 2023, **219**: 114 757.

[46] YANG Y, ZHANG L, JIANG D, et al. Dnazyme-powered cascade DNA walkers for sensitive detection of uracil DNA glycosylase activity [J]. *Analyst*, 2022, **147**(**22**): 5 223-5 230.

[47] ZHANG Q, ZHAO R, LI C C, et al. Construction of an entropy-driven dumbbell-type DNAzyme assembly circuit for lighting up uracil-DNA glycosylase in living cells[J]. *Anal. Chem.*, 2022, **94**(**40**): 13 978-13 986.

[48] MA Q, YANG Y, YANG W, et al. AuNPs-DNAzyme motor triggered two colors DNA tweezer for fluorescent amplified detection of bisphenol A[J]. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2023, **290**: 122 261.

[49] ZOU L, ZHANG M, LI M, et al. Hybridization chain reaction and DNAzyme-based dual signal amplification strategy for sensitive fluorescent sensing of aflatoxin b1 by using the pivot of triplex DNA[J]. *Food Res. Int.*, 2022, **158**: 111 538.

[50] SANG P, LU G, YU D, et al. Simultaneous determination of antibiotics, mycotoxins, and hormones in milk by an 8-17 DNAzyme-based enzyme-linked immunosorbent assay [J]. *J. Agric. Food Chem.*, 2022, **70**(**39**): 12 681-12 688.

[51] KONG R M, ZHANG X B, CHEN Z, et al. Unimolecular catalytic DNA biosensor for amplified detection of L-histidine-via an enzymatic recycling cleavage strategy[J]. *Anal. Chem.*, 2011, **83**(**20**): 7 603-7 607.

桫椤的化学成分及药理活性研究进展

王文沛[1],张昊祯[1],Ishaq Muhammad[1,3],徐宇[1,4],吴嘉佳[1],罗巍[1],李莎莎*[2,3],
肖雪[3,4],严诗楷[1,4],金慧子*[1]
(1.上海交通大学 药学院,上海 200240;2.国家药品监督管理局 药品快速检验技术重点实验室(广东省药品检验所),广东 广州 510663;3.广州中医药大学第二附属医院,广东 广州 510006;4.广东药科大学 中医药研究院,广东 广州 510006)

摘要:桫椤(*Alsophila spinulosa*)是一种木本蕨类植物,是我国重要的药食同源品种。其主要成分有黄酮、甾体、三萜类化合物、苯丙素类、芳香族、有机酸、脑苷脂类、脂肪烃等。通过对桫椤提取物及其活性成分的药理作用进行总结,发现其具有抗菌、镇痛、抗氧化、祛痰止咳、免疫调节、抗肿瘤以及抗阿尔兹海默等生物活性。基于近年来公开发表的文献,对桫椤的化学成分、主要药理作用进行综合分析,并对临床应用现状进行整理和总结,旨在为桫椤的深入研究和开发利用提供参考。

关键词:桫椤;化学成分;抗菌;镇痛;抗氧化;祛痰止咳;抗肿瘤;免疫调节
中图分类号:TB34 **文献标识码**:A **文章编号**:0258-3283(2023)06-0044-08
DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0006

Research Progress on Chemical Components and Pharmacological Activities of *Alsophila Spinulosa*

WANG Wen-pei[1], *ZHANG Hao-zhen*[1], *ISHAQ Muhammad*[1,3], *XU Yu*[1,4], *WU Jia-jia*[1], *LUO Wei*[1], *LI Sha-sha*[*2,3], *XIAO Xue*[3,4], *YAN Shi-kai*[1,4], *JIN Hui-zi*[*1]
(1.School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China; 2.NMPA Key Laboratory for Rapid Testing Technology of Drugs, Guangdong Institute for Drug Control, Guangzhou 510663, China; 3.The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China; 4.Institute of Chinese Medicinal Sciences, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China)

Abstract: *Alsophila spinulosa* is a kind of woody fern.It is an important medicinal and edible homologous species in China.Its main components are flavonoids, steroids, triterpenoids, phenylpropanoids, aromatic, organic acids, cerebral glycosides, aliphatic hydrocarbons and so on.By summarizing the pharmacological effects of *Alsophila spinulosa* extract and its active components, it was found that it has biological activities such as antibacterial, analgesic, antioxidation, expectorant and cough relieving, immune regulation, anti-tumor and anti-Alzheimer.Based on the published literatures in recent years, the chemical components and main pharmacological effects of *Alsophila spinulosa* were comprehensively analyzed, and the current situation of clinical application was sorted out and summarized, aiming to provide reference for the in-depth research, development and utilization of *Alsophila spinulosa*.

Key words: *Alsophila spinulosa*; chemical components; antibacterial; analgesia; antioxidant; expectorant and cough relief; antitumor; immune regulation

桫椤(*Alsophila spinulosa*(Wall.ex Hook.)R.M.Tryon 或 Cyathea spinulosa)是一种木本蕨类植物,植物分类学上归属于桫椤科桫椤属[1]。桫椤素有“活化石”之称,是国家二级保护植物[2]。该植物分布于我国的四川、云南、贵州、福建、广西、广东、台湾等省份,以及日本、印度、尼泊尔、东南亚等地区,生于海拔 260~1 600 m 的山地、溪边[1]。桫椤在民间有食用和药用的历史[3]。早在晋朝的《岭南采药录》中就记载了桫椤的茎可作药用[4,5]。其削去外皮的干燥茎,被称为龙骨风或飞天蟮螃,是壮族、侗族、瑶族、苗族等少数民族的常用药物[6-8]。《中华本草》中记载龙骨风属祛风湿药,具有祛风除湿、止咳平喘、清热解毒等功效,用于治疗风湿关节痛、跌打损伤、咳嗽等疾病[9]。同时,其茎杆髓部含淀粉约 27.44%,可提取淀粉代食品,具有清热解毒等功效。

收稿日期:2023-01-04;**网络首发日期**:2023-03-09
基金项目:国家药品监督管理局快速检验技术重点实验室开放课题项目(KF2022002,KF2022006)。
作者简介:王文沛(2000-),女,安徽宣城人,硕士生,主要研究方向为天然药物化学。
通讯作者:李莎莎,E-mail:happylishasha@163.com;金慧子,E-mail:kimhz@sjtu.edu.cn。
引用本文:王文沛,张昊祯,Ishaq Muhammad,等.桫椤的化学成分及药理活性研究进展[J].化学试剂,2023,**45**(**6**):44-51。

文献计量学考察表明,目前桫椤的研究以生物相关方面为主,种群分布、繁殖技术与生物学特征是其研究热点,而桫椤的药学研究相对较少[10]。为了研究并开发其药用价值,本文对桫椤化学成分及药理活性的研究进展进行综述。

1　化学成分研究

有研究者利用经典的显色反应和沉淀反应,推测出桫椤的茎干、叶和茎皮中可能含有多肽、酚类、多糖、甾体及三萜类、黄酮类、强心甙、蒽醌等成分[11]。进一步统计了桫椤成分分离的研究成果,发现研究人员已经从中分离得到约 99 个有机化合物,其中多数为桫椤茎中分离得到,主要的化合物类型为黄酮类、甾体和三萜类化合物、苯丙素类等[12,13]。

1.1　黄酮类

黄酮类化合物是植物次生代谢产物,广泛地存在于自然植物中,以游离态或与糖结合为苷的形式存在,根据此前的报道,推测黄酮类化合物是桫椤中的主要成分之一。截至 2022 年 3 月,文献中共报道了 21 个从桫椤中分离得到的黄酮类成分,分别为紫云英苷(Astragalin,1)、芦丁(Rutin,2)、异槲皮苷(Isoquercitrin,3)、牡荆苷(Vitexin,4)、芹菜素(Apigenin,5)、异荭草苷(Isoorientin,6)、柚皮素(Naringenin,7)、木犀草素(Luteolin,8)、芒柄花素(Formononetin,9)、(+)-儿茶素((+)-Catechin)、Catechin-(4β→8)-epicatechin、(+)-Catechin-7-O-β-D-glucopyranoside、(+)-没食子儿茶素((+)-Gallocatechin)、(−)-表儿茶素((−)-Epicatechin)、(−)-Epicatechin-7-O-β-D-glucopyranoside、Catechin-(4α→8)-epicatechin、柚皮苷(Naringin)、山奈酚(Kaempferol)、荭草苷(Orientin)、汉黄酮 A(Hegoflavone A)、汉黄酮 B(Hegoflavone B)。其中有 15 个来源于桫椤茎、8 个来源于桫椤叶,二者共有的黄酮类成分有 2 个。除常见的单黄酮(黄烷)外,Hiroshi 等[14]从桫椤叶中分离得到了 2 个双黄酮化合物 hegoflavone A 和 hegoflavone B,此外,张强[15]从桫椤茎中分离得到了 2 个黄烷二聚体 Catechin-(4β→8)-epicatechin 和 catechin-(4α→8)-epicatechin。桫椤中的黄酮类化合物的结构如图 1 所示[12-21]。

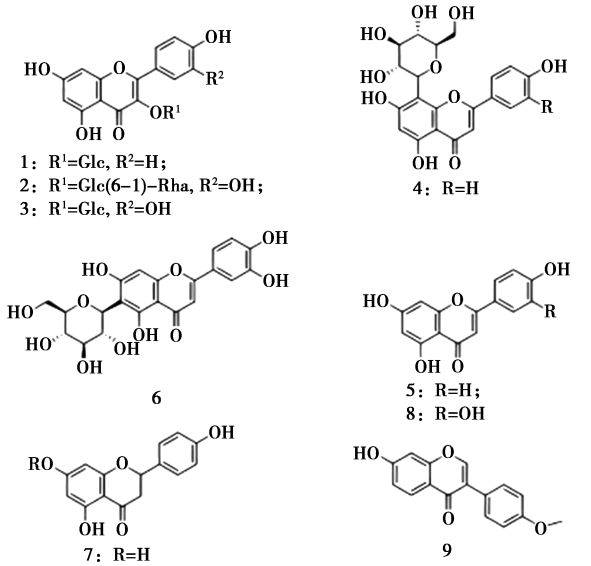


图 1　桫椤中的黄酮类化合物

Fig.1　Flavonoids from *A.spinulosa*

1.2　甾体类

甾体类成分广泛分布于植物中,主要存在于百合科、薯蓣科、菝葜科、玄参科、龙舌兰科等植物中。此前研究者从桫椤茎、叶中共分离得到了 9 个甾体类化合物,分别为 β-谷甾醇(β-Sitosterol,1)、2 豆甾醇(Stigmasterol,2)、6β-Hydroxy-24-ethyl-cholest-4-en-3-one(3)、24-Ethyl-5α-cholestane-3β,5α,6β-triol(4)、豆甾烷-3,6-二酮(Stigmastane-3,6-dione,5)、豆甾醇(Daucosterol,6)、Stigmast-4-

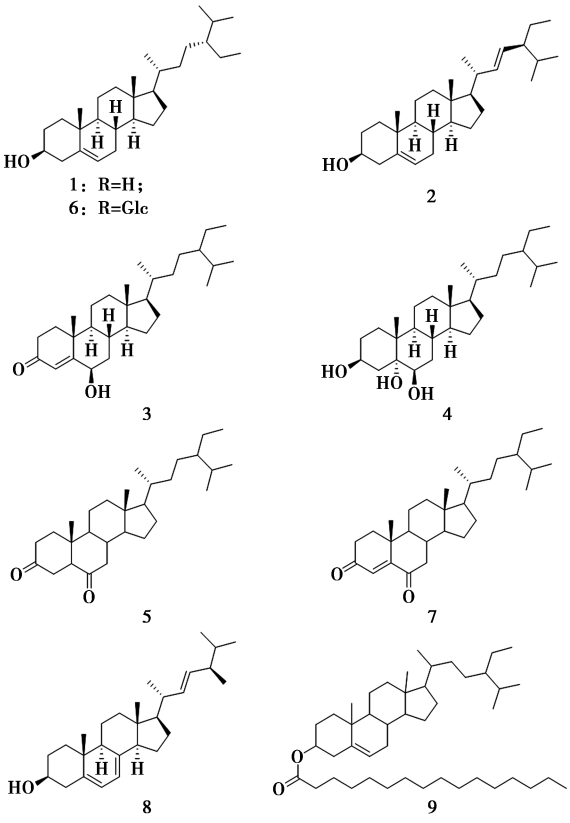


图 2　桫椤中的甾体类化合物

Fig.2　Steroids from *A.spinulosa*

ene-3,6-dione(7)、麦角甾醇(Ergosterol,8)、β-谷甾醇棕榈酸(β-Sitosterol palmitate,9)。这 9 个化合物均存在于桫椤茎中,仅 β-Sitosterol 和 Daucosterol 被报道存在于桫椤叶中。桫椤中的甾体类化合物的结构如图 2 所示[16-18,22,23]。

1.3 萜类

萜类化合物是一类主要来自植物的天然化合物[24],一般由异戊二烯(C_5)单元组成,根据其数量可分为半萜类化合物(C_5)、单萜类化合物(C_5)、倍半萜类化合物(C_{15})、二萜类化合物(C_{20})以及三萜类化合物(C_{30})[25-27],目前从桫椤中共分离得到了 18 个萜类化合物,分别为绵马三萜(Diploptene,1)、羽扇豆醇(Lupeol,2)、30-O-β-D-Xylopyranosyl-dryocrassol (3)、里白醇(Diplopterol,4)、Hopan-29,17α-olide(5)、Hopan-17α,29-epoxide(6)、3α-Hydroxyfilic-4(23)-ene(7)、2-Oxyfilic-3-ene(8)、3-雁齿烯(Filic-3-ene,9)、7-羊齿烯(Fern-7-ene)、9(11)羊齿烯(Fern-9(11)-ene)、四羟萘酚(Tetrahymanol)、干粗桂醇(Dryocrassol)、Hop-22(29)-ene、海松酸(Pimaric acid)、环葡萄膜棕榈酸(Cyclolaudenyl palmitate)、9α-羟基-1β-甲氧基石竹烷醇(9α-Hydroxy-1β-methoxycaryolanol)、氯凡二醇(Clovandiol)。主要的结构类型为五环三萜类。其中有 13 个成分来源于桫椤叶,包括 Arai 等[28]分离得到的 11 个五环三萜和 1 个四环三萜类化合物,以及 Chiang 等[17]分离得到的 1 个五环三萜类化合物,推测三萜类成分可能是桫椤叶的主要成分之一。桫椤中分离得到的萜类化合物的结构如图 3 所示[16-29]。

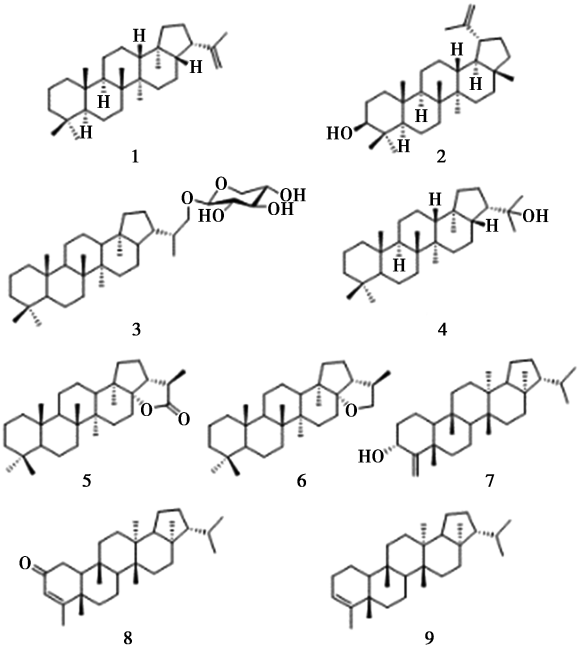


图 3 桫椤中的萜类化合物

Fig.3 Terpenoids from *A.spinulosa*

1.4 苯丙素类

苯丙素类化合物主要包括简单苯丙素、香豆素和木脂素,文献报道,此前研究人员从桫椤中共分离得到了 20 个简单苯丙素类化合物和 1 个木脂素类化合物,分别为咖啡酸(Caffeic acid,1)、对羟基桂皮酸(*p*-Hydroxycinnamic acid,2)、香豆酸-4-葡萄糖苷(4-O-β-D-Glucopyranosyl-*p*-coumaric acid,3)、E-4-O-β-D-葡萄糖酰咖啡酸((E)-4-O-β-D-Glucopyranosyl caffeic acid,4)、3-Acetyl-4-O-β-D-glucopyranoside caffeic acid(5)、阿魏酸(Ferulic acid,6)、6′-O-(E-*p*-Coumaroyl)-α-glucopyranose(7)、6′-O-(E-*p*-Coumaroyl)-β-glucopyranose(8)、6′-O-(E-*p*-Caffeoyl)-α-glucopyranose(9)、6′-O-(E-*p*-Caffeoyl)-β-glucopyranose(10)、1-O-咖啡酰-B-D-葡萄糖(1-O-Feruloyl-β-D-glucose)、紫萁酮(Osmundacetone)、对羟基苄叉丙酮(*p*-Hydroxybenzylideneacetone)、紫丁香苷 Syringin、(*Z*)-8-β-d-吡喃葡萄糖氧基桂皮酸((*Z*)-8-β-D-Glucopyranosyloxycinnamic acid)、氰苷 A(Cyatoside A)、氰苷 B(Cyatoside B)、5-咖啡酰基奎宁酸(5-Caffeoylquinic acid)、5-O-咖啡酰基莽草酸(5-O-Caffeoylshikimic acid)、3-O-咖啡酰基莽草酸(3-O-Caffeoylshikimic acid)、7*R*,7′*R*,8*S*,8′*S*-(+)-Neo-olivil-4-O-β-D-glucopyranoside。其中有 5 个简单苯丙素类成分来源于桫椤叶,其余化合物为桫椤茎中分离得到。桫椤中分离得到的苯丙素类化合物的结构如图 4 所示[14,16,17]。

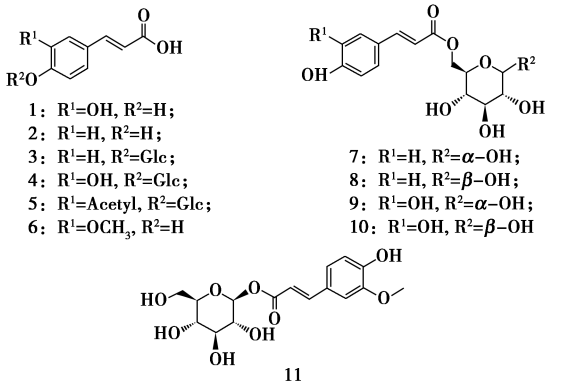


图 4 桫椤中的苯丙素类化合物

Fig.4 Phenylpropanoids from *A.spinulosa*

1.5 芳香族类

芳香族类化合物是指分子中至少含有 1 个带

离域键的苯环结构的化合物,文献中报道了 12 个从柊椤中分离得到的芳香族类化合物,分别为大黄素(Emodin,1)、原儿茶酸(Protocatechuic acid,2)、Inoseavin A(3)、丹参苷Ⅱ(Salviniside Ⅱ,4)、3,4-二羟基苯甲醛(3,4-Dihydroxybenzaldehyde,5)、邻苯二甲酸二异丁酯(Diisobutyl phthalate,6)、香草酸(Vanillic acid,7)、Hydroxybenzoic acid-4-O-β-apiosyl-(1-6)-O-β-D-glucopyranoside(8)、云杉醇(Piceatannol,9)、原儿茶酸-3-O-β-d-吡喃葡萄糖苷(Protocatechuic acid-3-O-β-D-glucopyranoside,10)、1-(2,4-二羟基苯基)-3-羟基-3-(4′-羟基苯基-4′-O-β-d-吡喃葡萄糖苷)-1-丙烷(1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3-hydroxy-3-(4′-hydroxyphenyl-4′-O-β-D-glucopyranoside)-1-propanone)、青霉苷A(Cyathenosin A)。其结构类型有蒽醌类、芳香酯类、多酚类等。所有已报道的芳香族类化合物均来源于柊椤茎。其结构如图 5 所示[18,30-32]。

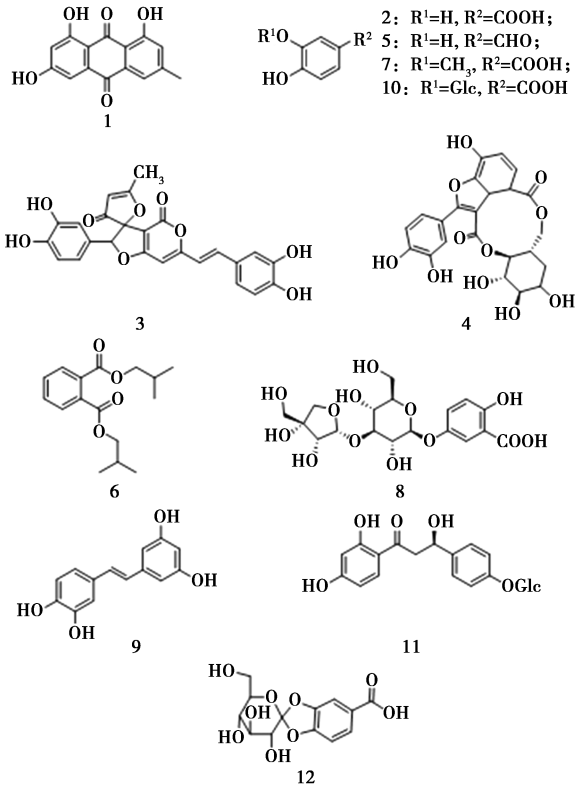


图 5　柊椤中的芳香族类化合物

Fig.5　Aromatic compounds from *A.spinulosa*

1.6　其他

此外,文献报道了柊椤中分离得到的 18 个其他类的化合物,主要包括有机酸类、脑苷脂类、脂肪烃类等。以上化合物均来源于柊椤茎。其结构如图 6 所示[17,23,33-35]。

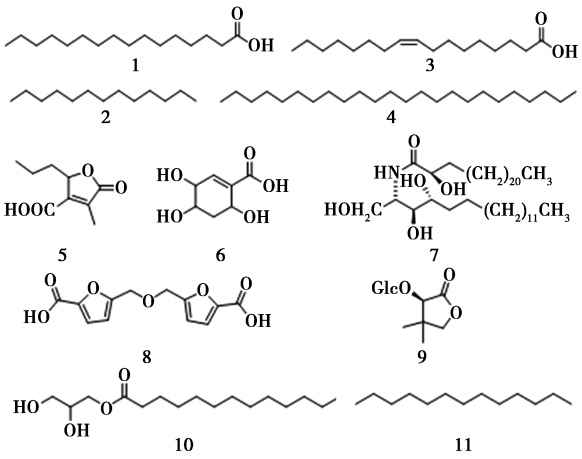


图 6　柊椤中的其他类化合物

Fig.6　Other compounds from *A.spinulosa*

2　药理活性研究

柊椤的干燥茎,称为龙骨风、飞天蟒螃,是壮族、侗族、瑶族等少数民族的传统药物,在诸多本草著作中有记载。例如,晋朝的《岭南采药录》记载飞天蟒螃可治“哮喘咳嗽、内伤吐血、胃痛腹痛、风火牙痛、小肠气痛”[4];《中华本草》将龙骨风归为祛风除湿药物[9];《广西实用中药草新选》记载柊椤茎的新鲜汁液可用于治疗癣症[9]。此外,我国的台湾地区也有使用柊椤治疗疾病的记载,该植物在民间被用于治疗风湿、痛风、肝炎和肿瘤等疾病[15]。

通过查阅文献发现目前柊椤的药理学研究较少,仅有少数文献报道了柊椤的提取物或单体成分具有抗菌、镇痛、免疫调节、祛痰止咳等活性。以下对柊椤药理学研究的情况进行总结。

2.1　抗菌活性

弓加文等[36]报道了柊椤茎、叶的甲醇提取物的抗菌活性,以金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、枯草芽孢杆菌为供试菌种,研究了柊椤茎叶和茎干甲醇提取物对它们的抑菌作用,并与黄连提取物的抑菌效果进行比较。其研究显示柊椤叶的提取物对大肠杆菌具有较好的抑制效果,而柊椤茎干的提取物对枯草芽孢杆菌具有较好的抑制效果。李书华等[37]以大肠杆菌、枯草芽孢杆菌为供试菌种,采用滤纸片法和试管内药液 2 倍稀释法测定牡荆素的抑菌圈直径和最低抑菌浓度。研究表明柊椤茎中的牡荆素(Vitexin)具有较好的抑菌作用,体外实验中该成分可抑制枯草芽孢杆菌、大肠杆菌等。元炼等[38]选取柊椤等 16 味中药,采用

回流法提取其活性物质,利用 96 孔细菌培养法分析其提取物对金黄色葡萄球菌 NCTC8325 的抑制效果,并且利用结晶紫法研究在其亚抑制浓度下对金黄色葡萄球菌 NCTC8325 生物膜的影响。研究表明柵椤的水提取物及醇提取物对金黄色葡萄球菌 NCTC8325 具有抑制作用。因此,利用柵椤叶作为未来治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌成为一种可能。

2.2 镇痛活性

柵椤茎在民间被用于治疗风湿关节痛、胃痛腹痛、小肠气痛等疾病[9]。文献调研发现,此前的药理研究极少涉及柵椤的镇痛活性。袁绍车[39]在整理 15 本瑶医药著作基础上,收集符合纳入标准的瑶医治疗痹病验方,将标准化的方剂用药录入中医传承辅助平台(V2.5),结合 Microsoft Excel 数据表,统计方剂资料、药物频次、药物类别、药物气味、组方规律、新方分析等数据。结果表明龙骨风等药物是治疗痹病的经典老班用药,能苦温燥湿、辛温化湿、甘缓止痛。王顺祥等[40]利用小鼠热板法和扭体法实验对其进行了初步的镇痛活性考察,结果显示龙骨风水煎液具有很好的镇痛效果。综上,柵椤茎作为一种祛风湿药物,常用于治疗风湿性关节炎,但其镇痛作用以及活性成分尚无深入研究。

2.3 祛痰止咳活性

柵椤茎传统上可用于治疗咳嗽、哮喘等[9]。戚玉如[41]制备了一种龙骨风酒,由如下原料制备而成:龙骨风、杜仲、牛膝、白酒。具有活血通络,止咳平喘,清热解毒的功效,主治风火牙痛。梁琼平等[42]制备了一种止咳化痰的瑶药外贴膏,其特征在于,由如下重量的原料制成:白芥子 2~4 g、胆南星 4~8 g、附子 4~8 g、金耳环 2~4 g、龙骨风 8~12 g、扁担藤 8~12 g 和生姜汁 4~6 g。组成合理,配伍得当,各组分的有效成分得以充分释出,具有止咳化痰、疏散风热、生津燥湿之功效,适用于各种原因引起的感冒,气管炎、肺炎引起的发热、咳嗽、气喘等病症。同时,张鑫等[43]考察了柵椤茎的止咳祛痰作用,结果显示,其 60%乙醇提取物在高、中剂量(3.34、1.67 g/kg)下可延长氨水诱导小鼠咳嗽的潜伏期、减少咳嗽次数,此外高、中、低剂量(0.84 g/kg)均能增加小鼠气管的酚红排泌量,由此说明柵椤茎的 60%乙醇提取物具有止咳祛痰作用。

2.4 抗痛风活性

柵椤在台湾民间被用于治疗痛风等疾病,在此基础上,有台湾学者研究了柵椤的治疗痛风的药效物质基础,对柵椤进行成分分析和表征,结果显示从柵椤叶中分离得到的 6′-O-(E-*p*-Coumaroyl)-α-glucopyranose 和 6′-O-(E-*p*-Coumaroyl)-β-glucopyranose 混合物、6′-O-(E-*p*-caffeoyl)-α-glucopyranose 和 6′-O-(E-*p*-caffeoyl)-β-glucopyranose 混合物、咖啡酸、紫云英苷等可剂量依赖性抑制黄嘌呤氧化酶活性,其中咖啡酸的抑制活性最佳,黄嘌呤氧化酶催化许多嘌呤底物的羟基化,并将次黄嘌呤转化为黄嘌呤,然后转化为尿酸,因此柵椤具有一定的抗痛风潜力[15]。

2.5 免疫调节活性

1994 年,Kao 等[44]采用动物模型,在体外研究了柵椤茎水提物Ⅶ(AS-Ⅶ)的免疫调节作用。结果表明,AS-Ⅶ可刺激 BALB/c 和 C3H/HeJ 小鼠脾细胞增殖。通过细胞分离分析,结果表明 AS-Ⅶ的有丝分裂作用主要作用于 B 细胞群。AS-Ⅶ还增强了 BALB/c 和 C3H/HeJ 小鼠的抗体反应。在混合淋巴细胞反应培养中,AS-Ⅶ引起细胞张力 T 细胞活性的增加。这些数据表明,AS-Ⅶ具有增强体液和细胞免疫反应的能力。其体外实验表明,AS-Ⅶ可以促进 BALB/c 和 C3H/HeJ 小鼠的脾细胞增值,提高细胞毒性 T 细胞的活性,同时,体内实验显示 AS-Ⅶ增强了 BALB/c 和 C3H/HeJ 小鼠的抗原抗体反应,以上结果提示柵椤茎的水提取物具有调节细胞和体液免疫的潜力。

2.6 抗肿瘤活性

据世界卫生组织(WHO)报告,全球癌症的死亡率仅次于心血管疾病,在治疗癌症的方式中,药物治疗应用最为广泛[45]。然而,已经发现或合成的许多不同类型的化疗药物存在明显的局限性,如毒副作用或耐药性等[46],因此开发活性高、毒性低的新型抗癌药物非常急迫。黄酮醇结构复杂多样,在自然界中广泛存在,能够提高人体免疫力,具有抗氧化、抗癌等多种作用[47-49],其中抗肿瘤作用较为显著[50]。唐栩[51]从柵椤中分离得到了黄酮类成分 D01,研究显示,该化合物在体外可诱导黑色素瘤 B16 细胞的凋亡,体内实验中 D01 对肉瘤 S180、艾氏实体瘤 EAC 有明显抑制活性,且该成分与化疗药(阿霉素+甲氨蝶呤+5-氟尿嘧啶)联用时有显著的增效减毒作用,说明柵椤中

的黄酮类成分 D01 具有抗肿瘤潜力。

2.7　抗氧化活性

衰老是生命中一个自然而复杂的过程,可由内在的分子变化引起。大量证据表明,在衰老过程中,活性氧(ROS)水平显著升高,过量的 ROS 会通过氧化和过氧化作用(伴随丙二醛(malondialdehyde,MDA)的副产物)攻击脂质、核酸、蛋白质等生物大分子,进而导致细胞膜损伤甚至细胞死亡。生物在应对氧化损伤时产生了许多抗氧化酶和抗氧化相关通路,其中包括 DAF-16 介导的信号通路。通过使用合成抗氧化剂可清除过多的 ROS 来延缓衰老过程。然而,这些合成药物在长期使用后,通常表现出各种毒副作用。因此,目前抗衰老药物的开发重点是天然抗氧化剂。天然资源多糖具有良好的疗效和无毒副作用,越来越受到人们的重视。蕨类植物多糖具有抗菌、抗氧化、抗肿瘤等良好的生物活性[52,53]。但关于蕨类多糖的抗衰老活性的相关报道较少。Pei 等[54]研究了桫椤多糖(ALP)的理化性质,并对其在秀丽隐杆线虫模型中的抗衰老活性进行了评价。结果表明,ALP 表现出了良好的抗氧化和抗衰老活性,包括体外清除 DPPH 和 ABTS 自由基的能力;延长秀丽隐杆线虫寿命,提高抗氧化酶(SOD 和 CAT)活性,降低 ROS、MDA 水平。因此,桫椤多糖具有良好的抗氧化活性。

2.8　其他

近期,有文献报道了桫椤叶多酚的抗氧化和改善阿尔兹海默症的作用。张慧芳[55]以桫椤叶为研究对象,主要探究桫椤叶多酚提取分离纯化工艺及评价其体外抗氧化活性,通过秀丽隐杆线虫模型探究桫椤叶多酚对阿尔茨海默症(AD)的改善及作用机制,为桫椤叶的利用及开发提供依据。研究表明,纯化后的桫椤叶多酚(ASP)具有较好的体外抗氧化活性,其 DPPH 自由基的 IC_{50} 值为 0.06 mg/mL,羟基自由基 IC_{50} 值 0.69 mg/mL,ABTS 自由基 IC_{50} 值 0.05 mg/mL,抗脂质氧化 IC_{50} 值为 1.99 mg/mL。同时,桫椤叶多酚(ASP)在秀丽隐杆线虫体内能够提高其抗热应激及抗氧化应激能力,降低温度诱导的瘫痪率;并能通过提高体内的 SOD、CAT 酶活力及降低体内膜脂过氧化的发生来减轻阿尔茨海默症症状。桫椤叶多酚(ASP)通过上调 skn-1 基因表达量激活抗氧化防御系统,同时下调 pdk-1、akt-1 基因表达量激活 PI3K/AKT 信号通路缓解阿尔茨海默症。因此桫椤具有改善阿尔兹海默症的潜力,其机制可能与 PI3K/AKT 信号通路有关[55,56]。

Hardik 等[57]以高脂饮食诱发 Wistar 白化大鼠高脂血症为研究对象,研究了桫椤粉(540 mg/kg)的降血脂活性。结果表明,在对雌性大鼠进行急性毒性实验时,2 000 mg/kg 剂量的桫椤粉未引起死亡和毒性反应。试验药物对高脂饮食喂养的大鼠的甘油三酯和极低密度脂蛋白(VLDL)胆固醇产生极显著($P<0.001$)逆转,而对胆固醇水平无显著降低。此外,与胆固醇对照组相比,菜豆血清尿素、血清谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、胆红素降低不显著,组织病理学研究表明,高血脂饮食可逆转心脏、肝脏和肾脏的不良变化。因此,该药在 2 000 mg/kg 剂量下对大鼠是安全的。在大鼠实验中显示出高脂降血脂活性,表明其在高血脂相关疾病中的潜在作用。

3　结论及展望

桫椤是一种木本蕨类植物,素有“活化石”之称,为国家二级保护植物[2]。在民间有食用和药用的历史,其削去外皮的干燥茎,被称为龙骨风或飞天蟒螃,具有祛风除湿、止咳平喘、清热解毒等功效,用于治疗风湿关节痛、跌打损伤、咳嗽等疾病。桫椤茎中主要的化合物类型为黄酮类、甾体和三萜类化合物、苯丙素类等,其提取物或单体成分具有抗菌、镇痛、抗氧化、免疫调节、祛痰止咳等活性。研究显示桫椤叶的提取物对大肠杆菌具有较好的抑制效果,而桫椤茎干的提取物对枯草芽孢杆菌具有较好的抑制效果。蕨类植物多糖具有抗菌、抗氧化、抗肿瘤等良好的生物活性,但关于蕨类多糖的抗衰老活性的相关报道较少。研究表明蕨类多糖具有良好的抗氧化和抗衰老活性,包括体外清除 DPPH 和 ABTS 自由基的能力,能提高抗氧化酶(SOD 和 CAT)活性,降低 ROS、MDA 水平。

桫椤茎常用于治疗风湿性关节炎、治疗咳嗽、哮喘,而从桫椤叶中分离得到的 6′-O-(E-*p*-Coumaroyl)-α-glucopyranose 和 6′-O-(E-*p*-Coumaroyl)-β-glucopyranose 混合物、6′-O-(E-*p*-caffeoyl)-α-glucopyranose 和 6′-O-(E-*p*-caffeoyl)-β-glucopyranose 混合物、咖啡酸、紫云英苷等可剂量依赖性抑制黄嘌呤氧化酶活性,其中咖啡酸的抑制活性最佳,具有一定的抗痛风潜力。此外,从桫椤中分离得到的黄酮类成分 D01 在体外可诱导

黑色素瘤 B16 细胞的凋亡,体内对肉瘤 S180、艾氏实体瘤 EAC 有明显抑制活性,具有抗肿瘤潜力[34]。然而,目前关于桫椤的药理作用与化学成分的研究还不够系统全面,因此,加强对桫椤的成分研究,明确其成分与药理活性之间的作用机制,对于桫椤下一阶段的研究具有重要临床价值。

参考文献:

[1]中国科学院中国植物志编委委员会.中国植物志[M].北京:科学出版社,2004:258.

[2]国家林业和草原局、农村农业部公告.国家重点保护野生植物名录(2021 年第 15 号)[OB/EL].(2022-03-27)[2021-09-08].

[3]戴锡玲,李新国,吴世福.中国食用蕨类植物名录[J].中国林副特产,2003,**4**:5-6.

[4]萧步丹.岭南采药录[M].广州:广东科技出版社,2009:54.

[5]周劲松.岭南采药录考释[M].武汉:湖北科学技术出版社,2017:77.

[6]戴斌.中国现代瑶药[M].南宁:广西科学技术出版社,2009:173.

[7]曹敦军,林治业.侗药龙骨风回逆汤治疗中风 30 例临床观察[J].中国民族医药杂志,2011,**17**(**10**):12-13.

[8]贾敏如,李星炜.中国民族药志要[M].北京:中国医药科技出版社,2005:32.

[9]国家中医药管理局中华本草编辑委员会.中华本草(第二册)[M].上海:上海科学技术出版社,1999:104-105.

[10]汪晓丽,罗伟聪.基于文献计量学分析的我国桫椤研究现状[J].江苏林业科技,2016,**43**(**5**):41-45.

[11]陈封政,李书华,向清祥.濒危植物桫椤不同部位化学组分的比较研究[J].安徽农业科学,2006,**15**:3 710-3 711.

[12]LUO W,YAN S K,XIAO X,et al.Chemical constituents from the leaves of *Alsophila spinulosa*[J].*Chem. Nat. Compd.*,2022,**58**(**6**):67-69.

[13]曹纬国,刘志勤,邵云,等.黄酮类化合物药理作用的研究进展[J].西北植物学报,2003,**12**:2 241-2 247.

[14]HIROSHI W,TOSHIKO S,TAKAO M,et al.Chemische und chemotaxonomische untersuchungen der Pterophyten.LIX.chemische untersuchungen der inhaltsstoffe von *Alsophila spinulosa* TRYON[J].*Chem.Pharm Bull*,1985,**33**(**10**):4 182-4 187.

[15]张强.半边旗、龙骨风化学成分的研究及紫草酸体内代谢产物的研究[D].上海:中国科学院上海生命科学研究所,2007.

[16]刘星,余江丽,刘敏,等.近 10 年甾体皂苷的生物活性研究进展[J].中国中药杂志,2015,**40**(**13**):2 518-2 523.

[17]CHIANG H C,LO Y J,LU F J.Xanthine oxidase inhibitors from the leaves of *Alsophila spinulosa*(Hook) Tryon[J].*J.Enzyme Inhib.*,1994,**8**(**1**):61-71.

[18]卢汝梅,黎云清,王肖,等.民族药龙骨风化学成分研究[J].广西师范大学学报(自然科学版),2020,**38**(**5**):78-85.

[19]陈封政,向清祥,李书华.孑遗植物桫椤叶化学成分的研究[J].西北植物学报,2008,**6**:1 246-1 249.

[20]尹伟.桫椤的化学成分研究[D].北京:北京师范大学,2008.

[21]成英,陈封政,何兴金.桫椤茎杆中化合物成分研究[J].安徽农业科学,2011,**39**(**30**):18 672-18 674.

[22]林世炜.壮药龙骨风抗肿瘤作用及其化学成分研究[D].南宁:广西中医药大学,2013.

[23]姜建双,詹志来,冯子明,等.桫椤化学成分研究[J].中药材,2012,**35**(**4**):568-570.

[24]MAIMONE T J,BARAN P S.Modern synthetic efforts toward biologically active terpenes[J].*Nat.Chem.Biol.*,2007,**3**:396-407.

[25]MA Y R,WANG K F,WANG W J,et al.Advances in the metabolic engineering of yarrowia lipolytica for the production of terpenoids[J].*Bioresour.Technol.*,2019,**281**:449-456.

[26]TU Y H,SUN L N,GUO M L,et al.The medicinal uses of *Callicarpa L.* in traditional Chinesemedicine:An ethnopharmacological,phytochemical and pharmacological review[J].*J.Ethnopharmacol.*,2013,**146**(**2**):465-481.

[27]卢汝梅,曹敏,廖彭莹,等.壮药龙骨风化学成分研究[J].中草药,2013,**44**(**16**):2 195-2 199.

[28]ARAI Y,KOIDE N,OHKI F,et al.Fern constituents:Triterpenoids isolated from leaflets of *Cyathea spinulosa*[J].*Chem.Pharm.Bull*,1994,**42**(**2**):228-232.

[29]AGETA H,ARAI Y.Fern constituents:Pentacyclic triterpenoids isolated from *Polypodium niponicum* and *P. formosanum*[J].*Phytochemistry*,1983,**22**(**8**):1 801-1 803.

[30]袁海梅,邱露,宋雨.花椒属植物苯丙素类成分及其药理活性研究进展[J].中国中药杂志,2021,**46**(**22**):5 760-5 772.

[31]ZHU Y,ZHAO Y,HUANG G D,et al.Four new compounds from *Sinacalia tangutica*[J].*Helv.Chim.Acta*,2008,**91**(**10**):1 894-1 901.

[32]WU S L,LI S H,LIU F.A new organic acid derived from the stem of *Alsophila spinulosa*(Hook.) Tryo[J].*Asian J.Chem.*,2013,**25**(**4**):2 317-2 318.

[33]刘红丽.龙利叶和桫椤的化学成分及桫椤指纹图谱的研究[D].广州:暨南大学,2012.

[34]LI S Y, WANG P, DENG G R, et al. Cytotoxic compounds from invasive giant salvinia (*Salvinia molesta*) against human tumor cells[J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2013, **23**(**24**):6 682-6 687.

[35]曹敏.壮药龙骨风化学成分的研究[D].南宁:广西中医药大学,2010.

[36]弓加文,陈封政,李书华.桫椤叶和茎干抑菌活性初探[J].安徽农业科学,2007,**33**:10 566-10 568.

[37]李书华,赵琦,成英,等.桫椤茎中牡荆素的抑菌活性[J].食品研究与开发,2013,**34**(**14**):4-6.

[38]元炼,张姣,刘兰妹,等.中药提取物对金黄色葡萄球菌生物膜作用的研究[J].天然产物研究与开发,2022,**34**(**8**):1 273-1 280.

[39]袁绍车.瑶医治疗痹病用药规律研究[D].南宁:广西中医药大学,2022.

[40]王顺祥,魏经建,王奕鹏.9 种中草药镇痛作用的筛选实验[J].河南中医,2006,**1**:37-39.

[41]戚玉如.一种龙骨风酒及其制备方法:CN105 147 761A[P].2015-12-16.

[42]梁琼平,罗秋香,黄金官,等.一种止咳化痰的瑶药外贴膏及其制备方法:CN110 680 896A[P].2020-01-14.

[43]张鑫,孙继燕,杨全,等.桫椤茎干止咳祛痰作用研究[J].辽宁中医杂志,2018,**45**(**7**):1 514-1 515.

[44]KAO S, KUO H L, LEE Y C, et al. Immunostimulation by *Alsophila spinulosa* extract fraction Ⅶ of both humoral and cellular immune responses[J]. *Anticancer Res.*, 1994, **14**(**6B**):2 439-2 443.

[45]RCDDY D S, KONGOT M, NCTALKAR S P, et al. Synthesis and evaluation of novel coumarin-oxime ethers as potential anti-tubercular agents; thcir DNA cleavage ability and BSA interaction study[J]. *Eur. J. Mcd. Chcm.*, 2018, **150**:864.

[46]CHEN J J, SUN M, ZHOU M, et al. Associations between I/D polymorphism in the ACE gene and lung cancer: An updated systematic review and a meta analysis[J]. *BMC Cancer*, 2021, **21**(**1**):158.

[47]WITAICCNIS A, SCITO I N, DA SILVCIRA C A, et al. Antioxidant and intestinal anti-inflammatory effects of plant-derivedcoumarin derivatives[J]. *Phytomcdicine*, 2014, **21**(**3**):240.

[48]PCRCIRAJM, FRANCO D P, VITORIO F, et al. Coumarin compounds in medicinal chemistry; some important examples from the last years[J]. *Curr. Top Med. Chcm.*, 2018, **18**(**2**):124.

[49]梅青刚,袁伟成,王淳.黄酮醇类化合物的合成研究进展[J].有机化学,2015,**35**(**1**):70.

[50]孙莉莉,赵永梅,罗稳.7-羟基黄酮的合成及活性[J].精细化工,2016,**33**(**2**):172.

[51]唐栩.黄酮类化合物 DO1 抗肿瘤的药理作用研究[D].广州:中山大学,2003.

[52]LI C L, GHAO Y W, YANG D, et al. Inhibitory effects of kaempferol on the invasion of human breast carcinoma cells by down regulating the expression and activity of matrix mctalloprotcinasc-9[J]. *Biochem. Cell Biol.*, 2015, **93**(**1**):16.

[53]BASKARAN X R, VIGILA A V G, ZHANG S Z, et al. A review of the use of *Pteridophytes* for treating human ailments[J]. *Zhejiang Univ. Sci.*, 2018, **19**:85-119.

[54]PEI Y H, YAN N N, ZHANG H F, et al. Physicochemical characterization of a fern polysaccharide from *Alsophila spinulosa* leaf and its anti-aging activity in *Caenorhabditis elegans*[J]. *Chem. Biodivers*, 2022, **19**(**10**):178-181.

[55]张慧芳.桫椤叶多酚提取及其对阿尔茨海默症缓解作用初探[D].雅安:四川农业大学,2020.

[56]CHEN Z C, ZHONG C J. Oxidative stress in Alzheimer's disease[J]. *Neurosci. Bull.*, 2014, **30**(**2**):271-281.

[57]HARDIK M, NISHTESWAR K, PATEL B R, et al. Acute toxicity and antihyperlipidemic activity of rhizome of *Tectaria coadunata* (Kukkutnakhi): A folklore herb[J]. *Ayu*, 2016, **37**(**3**):238-243.

功能材料

用于生物成像的近红外小分子荧光探针的研究进展

钞静静,王文新,王之卿,李春艳*
(湘潭大学 化学学院,湖南 湘潭 411105)

摘要:小分子荧光探针具有灵敏度高、生物相容性好、样品损伤小等优点,在疾病相关的生物分子检测领域显示出巨大潜力。但是,大部分的荧光探针发射波长短、斯托克斯位移较小,限制了其在生物成像中的应用。近年来,越来越多具有较长波长的近红外荧光探针被开发出来,用于疾病相关的生物分子的成像检测。对不同结构的荧光探针进行分类讨论,系统介绍了以花菁、半花菁、氧杂蒽和氟硼吡咯染料为荧光团的近红外探针的研究进展,简要概述近红外小分子荧光探针在对生物分子识别过程中的作用原理和生物成像领域的应用,这对荧光探针的性能提升和未来发展提出新的研究思路。

关键词:小分子探针;近红外荧光成像;花菁;半花菁;氧杂蒽;氟硼吡咯;生物成像
中图分类号:Q657 **文献标识码**:A **文章编号**:0258-3283(2023)06-0052-09
DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0893

Recent Progress in Near-infrared Small-Molecule Fluorescent Probes for Bioimaging *CHAO Jing-jing*, *WANG Wen-xin*, *WANG Zhi-qing*, *LI Chun-yan** (College of Chemistry, Xiangtan University, Xiangtan 411105, China)

Abstract: Small-molecule fluorescent probes show great potential in the detection of disease-related biomolecules as a result of its excellent sensitivity, good biocompatibility, and noninvasive nature. However, most of them have short emission wavelengths and small Stokes shift, which limit their application in biological imaging. Many near-infrared fluorescent probes with long emission wavelengths have been rapidly developed in recent years, and they are applied to image disease-related biomolecules. In this paper, fluorescence probes with different structures were discussed, and near-infrared probes were classified into four types: cyanine, hemicyanine, xanthene and fluoroboron pyrrole. The reaction mechanisms and applications in the field of bioimaging were introduced in detail, and this review would be helpful in designing and developing ideal fluorescent probes for the detection of disease-related biomolecules.

Key words: small-molecule probe; near-infrared fluorescence imaging; cyanine; hemicyanine; xanthene; fluoroboron pyrrole; bioimaging

疾病相关的生物分子包括活性氧[1]、活性氮[2]、生物硫醇[3]、生物酶[4]和其他分子[5],在生理和病理过程中扮演着至关重要的“角色”。实时有效的监测这些生物分子在细胞和组织中的浓度变化对于深入了解其生理功能和参与的生命过程具有重要意义[6]。此外,生物体内这些分子浓度的异常通常伴随着各种疾病的发生。分析与疾病相关的生物分子是对疾病评估的关键,在疾病诊断、术中指导和药物评估等方面发挥重要的作用。

荧光探针作为光学检测的手段之一[7,8],与传统的检测方法(核磁共振成像技术、计算机断层扫描技术、超声成像技术等)相比,具有操作简单、灵敏度高、分辨率高、电离辐射少等优势[9,10]。荧光探针通常由荧光团、连接团和识别团组成(图 1)。荧光团:能在检测物质前后改变输出的荧光信号;连接团:起连接和信号传导作用;识别团:能特异性识别与疾病相关的生物分子,从而对其产生特异性响应。

近些年,开发的荧光探针大多在紫外-可见光范围内,这些探针因其激发和发射波长较短,自身

收稿日期:2022-12-12;**网络首发日期**:2023-02-01
基金项目:国家自然科学基金资助项目(22174122);湖南省自然科学基金资助项目(2021JJ30654)。
作者简介:钞静静(1997-),女,安徽蚌埠人,硕士生,主要研究方向为小分子荧光探针的设计合成与生物医学应用。
通讯作者:李春艳,E-mail:lichunyan79@ sina.com。
引用本文:钞静静,王文新,王之卿,等.用于生物成像的近红外小分子荧光探针的研究进展[J].化学试剂,2023,**45**(**6**):52-60。

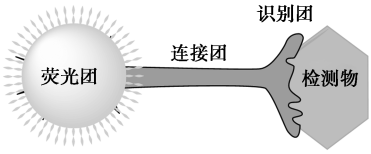


图 1　荧光探针的结构

Fig.1　Structure of fluorescent probe

背景荧光较强,穿透能力弱,在生物体中的成像分辨率低,应用受限。近红外荧光探针(650~1 200 nm),能提供高分辨的组织和器官图像,生物毒性小,自发荧光低,有利于最大限度地减少背景干扰[11,12]。因此,具有近红外发射的荧光探针在生物成像方面引起了极大的关注。

本文总结了目前较为常见的近红外荧光探针,其荧光团采用花菁、半花菁、氧杂蒽和氟硼吡咯等染料(图 2)。探讨了近红外小分子荧光探针的结构设计、应用潜力以及发展趋势,为以后的荧光探针的性能提升和实际应用提供指导(图 3)。

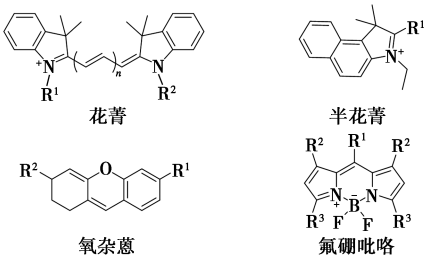


图 2　常见荧光团的结构

Fig.2　Structure of common fluorophores

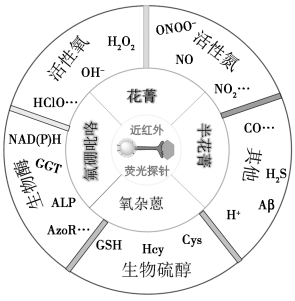


图 3　近红外荧光探针的概述图

Fig.3　Overview of near-infrared fluorescent probes

1　基于花菁染料的近红外荧光探针

花菁染料[13]是由两个氮原子为杂环核组成的一种多甲川染料的衍生物,因其独特的共轭骨架而处于近红外发射窗口[14]。同时,花菁染料还具有结构易于修饰、荧光量子产率较高、摩尔消光系数大等优势[15,16],因此被广泛应用于荧光探针中。

还原性辅酶(NAD(P)H)是能量代谢的重要产物[17],与癌症的发生和发展密切相关[18,19]。如图 4 所示,Tian 等[20]合成了一种多功能荧光探针(Cy-N)。探针选用花菁染料作为荧光团,本身在近红外区是无荧光的。与还原性辅酶反应后,由于共轭结构移动,在近红外区有较强的荧光。此外,该探针具有良好的光声信号和光热性能,通过双模态成像技术,监测荷瘤小鼠能量代谢过程中的还原性辅酶的含量变化。同时本工作研究了一种通过注射葡萄糖增强荷瘤小鼠光热治疗(PTT)的策略,并且取得了显著的治疗效果。

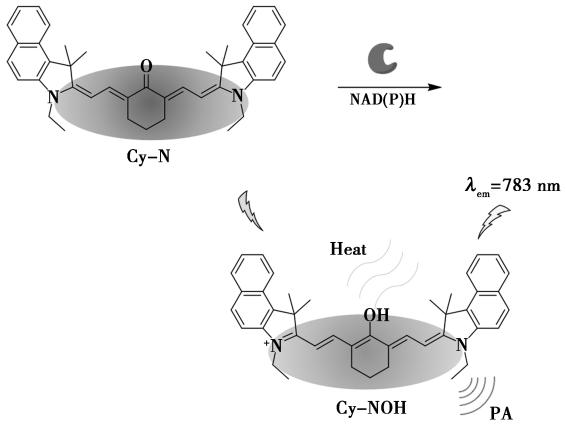


图 4　探针 Cy-N 的结构和响应机理

Fig.4　Structure and reaction mechanism of Cy-N

γ 谷氨酰转肽酶(GGT)在人类癌症中过表达,而在正常微环境中保持低表达,因此被认为是一种重要的癌症生物标志物[21,22]。如图 5 所示,Ouyang 等[23]报道了一种比率型近红外荧光探针

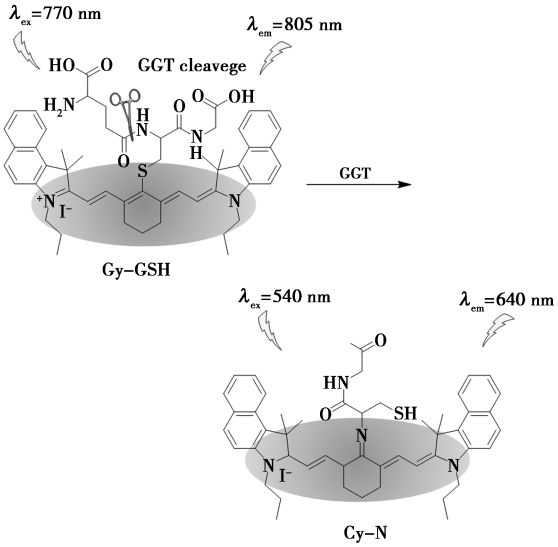


图 5　探针 Cy-GSH 的结构和响应机理

Fig.5　Structure and reaction mechanism of Cy-GSH

Cy-GSH,用于检测 γ 谷氨酰转肽酶。探针通过对花菁染料共轭电子体系的调节,实现了大发射位移(165 nm),从而获得了较高的灵敏度和较低的检测限。此外,癌症微环境(如细胞和肿瘤)中过表达的 GGT 可激活该探针,从而可以有效的区分癌症微环境与正常微环境。这些结果表明,探针 Cy-GSH 具有在癌症诊断和外科手术过程中的临床应用的潜力。

半胱氨酸(Cys)是一种重要的生物硫醇,细胞内半胱氨酸水平的剧烈变化会导致多种疾病的发生,特别是肿瘤组织中半胱氨酸的表达水平明显高于邻近组织[24,25]。此外,与中性条件下的正常组织相比,恶性肿瘤的细胞内 pH 值较低[26]。因此,半胱氨酸和 pH 被认为是重要的癌症标志物[27,28]。She 等[29]合成了一种能连续检测半胱氨酸和 H^+的近红外荧光探针(CyAc),如图 6 所示。CyAc 对半胱氨酸具有高灵敏度,不仅能很好地区分正常细胞和癌细胞,还能区分正常小鼠和肿瘤小鼠。同时在复杂的生物环境中,CyAc 可以通过连续检测两种癌症标志物,有效地消除“假阳性”信号,这对癌症的早期准确诊断具有重要的意义。

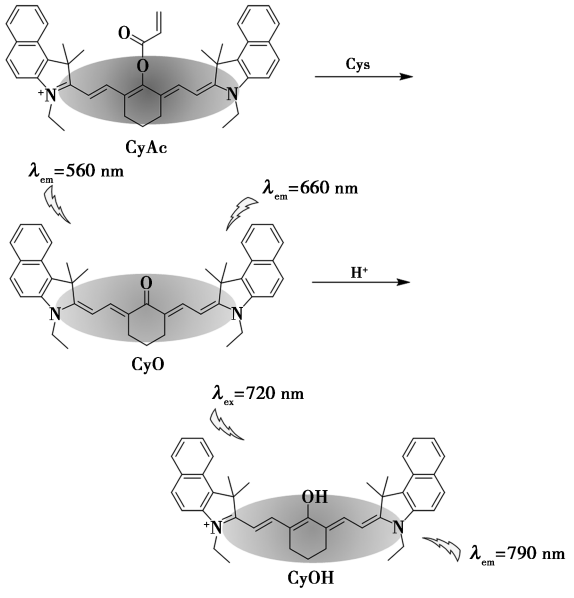


图 6 探针 CyAc 的结构和响应机理

Fig.6 Structure and reaction mechanism of CyAc

细胞内 pH 值在许多细胞活动中起着关键作用,被认为是一个重要的癌症标志物[30,31]。如图 7 所示,She 等[32]设计并合成了一种基于花菁染料的近红外(NIR)荧光探针 CyO,用于癌症诊断。在酸性环境下,探针 CyO 质子化形成 CyOH,导致近红外 780 nm 处的荧光增强。当 pH 在 7.4~5.0 范围内变化时,近红外荧光强度增强 20 倍,荧光强度与 pH 值呈良好的线性关系。此外,近红外荧光探针 CyO 通过检测细胞、组织和活体等生物样品的 pH 值,来区分正常和癌症环境,这为癌症的早期诊断提供帮助。

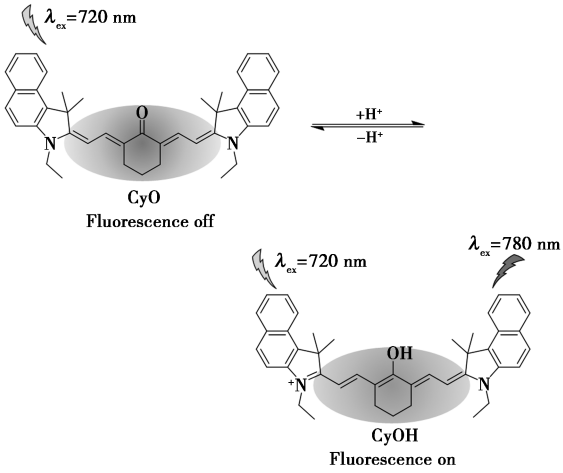


图 7 探针 CyO 的结构和响应机理

Fig.7 Structure and reaction mechanism of CyO

2 基于半花菁染料的近红外荧光探针

半花菁通常由氮杂环阳离子(电子受体),含有末端羟基、烷氧基或氨基取代的苯环(电子供体)以及共轭双键组成,由此形成 D-π-A 共轭结构。由于分子内供体和受体之间存在电荷转移(ICT),它还具有摩尔吸光系数大、荧光量子产率较高等优点[33]。目前,基于半花菁染料的荧光探针广泛应用于复杂生物体系中疾病相关的生物分

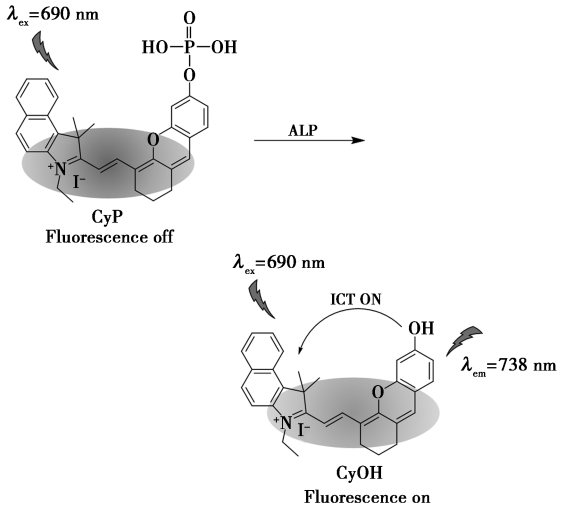


图 8 探针 CyP 对碱性磷酸酶(ALP)的响应机理

Fig.8 Reaction mechanism of CyP toward ALP

子的识别[34]。

碱性磷酸酶(ALP)是一种人体必需酶,广泛分布于各种组织中[35,36]。如图 8 所示,Li 等[37]报道了一种基于半花菁染料的近红外荧光探针 CyP,用于检测内源性碱性磷酸酶(ALP)的活性。该探针具有结构简单、灵敏度高,且易于制备等特点。反应机理是碱性磷酸酶催化裂解 CyP 中的磷酸基团,诱导 CyP 转化为 CyOH,并由高效液相色谱(HPLC)、^{31}PNMR、质谱(MS)和高斯计算验证。特别是该探针还可用于检测和成像活细胞、组织和小鼠中内源性碱性磷酸酶。

缺氧被认为是溃疡性结肠炎和肝纤维化等许多疾病的典型特征[38,39]。Tian 等[40]报道了一种新型的对缺氧敏感的近红外荧光探针(Cy-AP),用于验证“肠-肝轴”的存在。如图 9 所示,在正常微环境中,探针是非荧光的。而在缺氧微环境下,Cy-AP 的偶氮基团被还原,在 725 nm 处释放出近红外发射的强荧光。该探针通过荧光成像,流式细胞术和 3D 成像,已经成功地监控 4 种细胞(HepG2 细胞、HCT116 细胞、HeLa 细胞和 MCF-7 细胞)的缺氧程度。特别是该探针可以成功地监测炎症性肠病小鼠模型的缺氧程度,并考察了肠病的存在对肝病的影响,即“肠-肝轴”的存在。这将为研究肝纤维化的发病机制提供有用的工具,从而推动未来肝脏疾病的诊断和治疗。

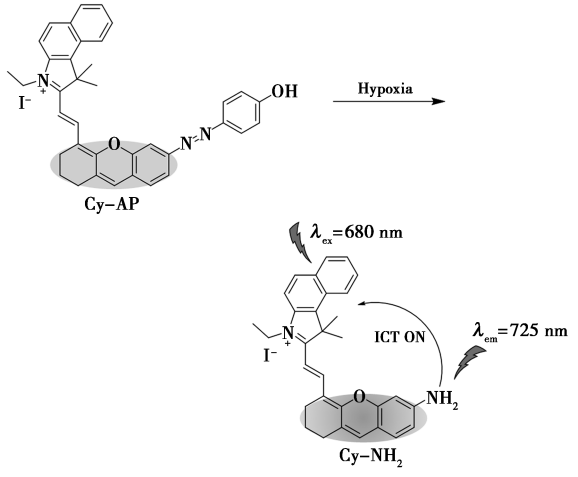


图 9　探针 Cy-AP 的结构和响应机理

Fig.9　Structure and reaction mechanism of Cy-AP

偶氮还原酶(AzoR)是一种重要的还原酶,与溃疡性结肠炎(UC)等肠道疾病密切相关[41-43]。如图 10 所示,Tian 等[44]设计并合成了一种基于半花菁的近红外荧光探针 Cy-Azo,用于检测偶氮还原酶的活性。该探针对检测偶氮还原酶具有较高的灵敏性和优异的选择性。并且,探针具有较低的细胞毒性,已经成功地应用于检测 2 种细胞(HCT116 细胞和 HepG2 细胞)和 3 种细菌(大肠杆菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌)中 AzoR 的活性。特别是该探针可以成功地监测急性和慢性 IBD 模型小鼠中 AzoR 的活性。这有望为溃疡性结肠炎的诊断和治疗提供重要信息。

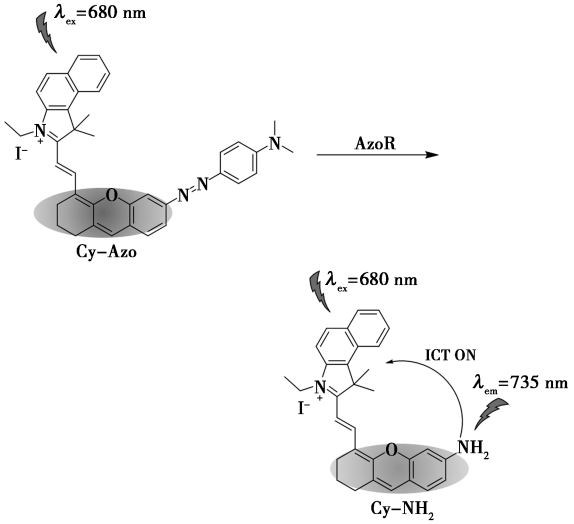


图 10　探针 Cy-Azo 的结构和响应机理

Fig.10　Structure and reaction mechanism of Cy-Azo

3　基于氧杂蒽染料的近红外荧光探针

氧杂蒽类荧光染料[45],包括罗丹明和荧光素,通常具有荧光量子产率高、光稳定性好、易于修饰等优点[46,47],然而其发射波长在紫外/可见光范围内,难以直接用于活体成像。近年来,对氧杂蒽染料进行结构修饰,从而得到具有长发射波长和较大斯托克斯位移的荧光探针,广泛应用到疾病相关的生物分子的荧光检测。

溃疡性结肠炎(UC)是主要的炎症性肠道疾病,被世界卫生组织(WHO)视为最难治的疾病之一[48,49]。过氧化氢(H_2O_2)是一种活性氧(ROS),与溃疡性结肠炎的发展密切相关。

如图 11 所示,Wang 等[50]首次报道了一种用于检测溃疡性结肠炎小鼠模型中 H_2O_2 的近红外荧光探针(DCX-B)。荧光探针本身没有荧光,加入 H_2O_2 后,在近红外区出现强烈荧光,Stokes 位移较大,为 158 nm。并且,该荧光探针对 H_2O_2 表现出很高的选择性,不受其他活性氧、活性氮、活性硫以及生物硫醇的干扰。由于探针的低毒性,已经成功地监控 HCT116 细胞和 HepG2 细胞中

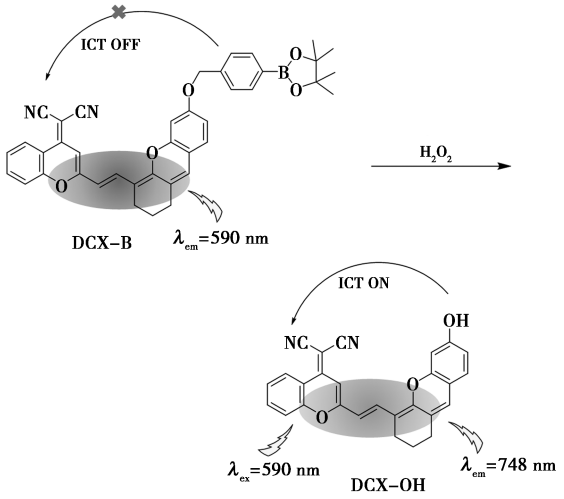


图 11 探针 DCX-B 的结构和响应机理

Fig.11 Structure and reaction mechanism of DCX-B

H_2O_2 的含量。特别是利用探针的近红外发射和大 stokes 位移特性,该荧光探针被应用于 UC 疾病模型小鼠中 H_2O_2 含量的监控,这将为 UC 疾病的临床诊断和治疗提供有力的监测工具。

化学物质引起的中毒性肝炎严重威胁人类健康。越来越多的研究表明,过氧亚硝酸盐($ONOO^-$)与中毒性肝炎的发展有关[51,52]。如图 12 所示,Tian 等[53]报道了一系列具有长发射波长和大斯托克斯位移的新型近红外荧光染料(DDM-R)。在染料 DDM-OH 的基础上,合成了一种新型荧光探针 DDM-$ONOO^-$,并用于检测 $ONOO^-$。该探针对 $ONOO^-$ 的测定表现出良好的灵敏度和选择性。此外,探针 DDM-$ONOO^-$ 可用于活细胞中外源性和内源性 $ONOO^-$ 的成像检测。同时探针成功地监测了 CCl_4 诱导的中毒性肝炎,也探究了 3 种保肝药物(N-乙酰半胱氨酸、水飞蓟素、联苯双酯)的疗效,为中毒性肝炎的临床诊断和药效评价提供了有用工具。

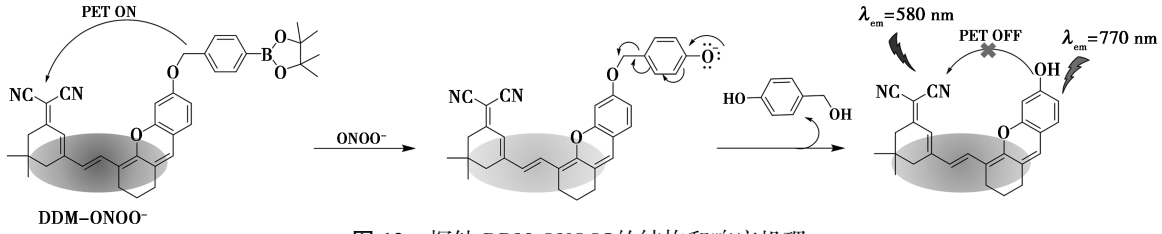


图 12 探针 DDM-$ONOO^-$ 的结构和响应机理

Fig.12 Structure and reaction mechanism of DDM-$ONOO^-$

碱性磷酸酶(ALP)是一种能促进生物分子去磷酸化的水解酶。研究表明,碱性磷酸酶可能参与了糖尿病的病理过程[36,54]。如图 13 所示,Wang 等[55]报道了一种基于喹啉-氧杂蒽染料的水溶性近红外荧光探针(QX-P)用于检测碱性磷酸酶活性。与经典的半花菁染料相比,喹啉-氧杂蒽荧光团不仅吸收和发射波长更长,而且合成步骤简单,水溶性较好。同时,该探针对 ALP 表现出高的灵敏性和选择性,已被用于不同癌细胞中 ALP 活性的检测。特别是该探针通过检测 ALP,已证明糖尿病小鼠体内的 ALP 水平明显高于正常小鼠,可实现对糖尿病的早期诊断。当用降糖药物(二甲双胍)治疗后,观察到糖尿病小鼠中 ALP 的水平明显降低,以此来监控药物对糖尿病的治疗效果。该检测方法的建立,对深入了解 ALP 在糖尿病诊断和治疗过程中的作用具有重要的意义,并有望在临床上实现对糖尿病的早期诊断和实时监控。

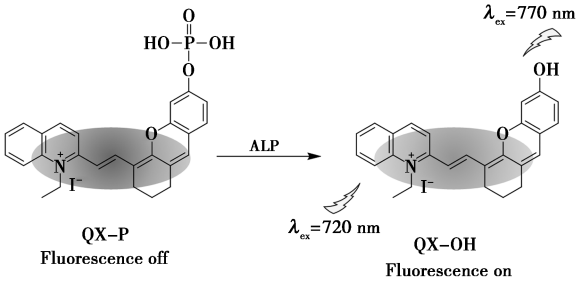


图 13 探针 QX-P 的结构和响应机理

Fig.13 Structure and reaction mechanism of QX-P

谷胱甘肽(GSH)是最丰富的细胞内硫醇,它的水平异常与许多疾病有关,由于其生物学和临床意义,检测生物样品中的谷胱甘肽至关重要[56,57]。Xie 等[58]通过引入具有刚性共轭结构的分子(如罗丹明),设计并合成了具有高量子产率的化合物,同时通过引入识别基团构建近红外荧光探针(CyR),如图 14 所示。该近红外探针具有以下特性:CyR 对 GSH 的检测表现出较高的量子产率(Φ = 0.43)和较高的灵敏度,加入 GSH 后,荧光强度可以增加 75 倍;CyR 具有较高的选择性,其他小分子生物硫醇(Cys、Hcy)和 19 种氨基酸对 GSH 的检测没有干扰;CyR 与 GSH 作用机理已经通过 ^{1}HNMR、^{13}CNMR 和 MS 验证;该近

红外探针能够实现在生物样品(如活细胞和组织)中高选择性的检测 GSH。

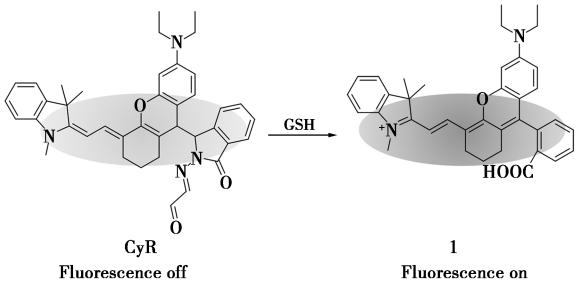


图 14　探针 CyR 的结构和响应机理

Fig.14　Structure and reaction mechanism of CyR

基于有机染料的 NIR-Ⅱ荧光探针,由于其高信噪比和更深的穿透力,在体内的成像优势显著。然而,设计可激活的 NIR-Ⅱ荧光探针仍然是一个挑战。Ren 等[59]设计了一类以氧杂蒽为骨架的新型多胺染料(NIRⅡ-RTs),它们具有明亮、稳定和抗溶剂猝灭的 NIR-Ⅱ发射,以及大的斯托克斯位移。其中,含有羧酸基团的新型 NIRⅡ染料 NIRⅡ-RT4 可以作为设计高对比度的可激活生物成像探针的母体,合成一系列用于 pH、三磷酸腺苷(ATP)和金属离子检测的可激活的 NIRⅡ-RT 探针(NIRⅡ-RT-pH、NIRⅡ-RT-ATP 和 NIRⅡ-RT-Hg)。通过应用 NIRⅡ-RT 探针,实现药物引起的肝损伤的实时监测。

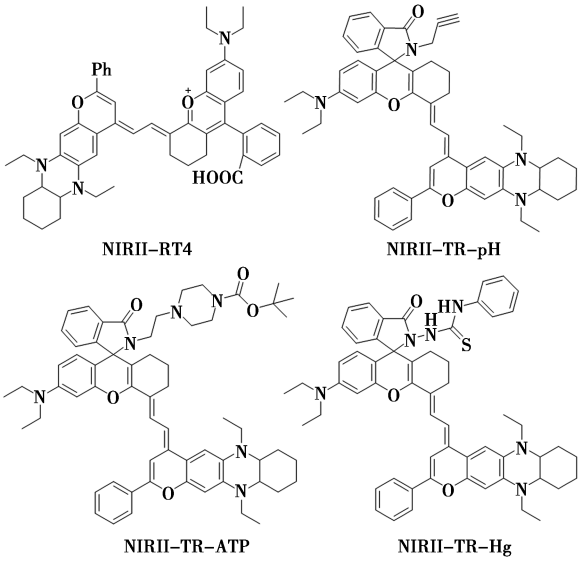


图 15　NIR-Ⅱ探针的结构

Fig.15　Structure of NIR-Ⅱ probe

4　基于氟硼吡咯染料的近红外荧光探针

氟硼吡咯(BODIPY)荧光染料是由硼氮六元杂环和两侧吡咯环组成[60]。其通常具有较高的荧光量子产率和光稳定性,对 pH 和溶剂不敏感等优点[61,62]。基于氟硼吡咯的荧光探针的光学性质能随修饰基团的改变而发生变化,是一类具有应用前景的荧光探针。

半胱氨酸(Cys)参与细胞生长,它的含量异常与许多疾病有关[63,64]。如图 16 所示,Li 等[65]设计并合成了一种用于检测半胱氨酸的近红外荧光探针 NIR-BODIPY-Ac。与半胱氨酸反应后,探针显示出较高的荧光量子产率(Φ = 0.51),对半胱氨酸的检测表现出良好的灵敏度。由于吲哚的引入,探针的发射波长延长至近红外区域。此外,由于探针与半胱氨酸之间的反应速度比同型半胱氨酸更快,因此探针对半胱氨酸具有良好的选择性。同时该近红外荧光探针已成功应用于检测细胞、组织和小鼠等生物样品中外源性和内源性的半胱氨酸。

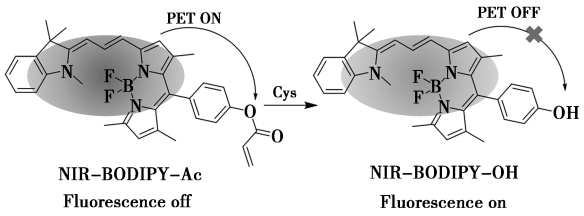


图 16　探针 NIR-BODIPY-Ac 的结构和响应机理

Fig.16　Structure and reaction mechanism of NIR-BODIPY-Ac

阿尔茨海默病(AD)是最常见的一种痴呆症,β-淀粉样蛋白(Aβ)荧光成像是阿尔茨海默病最有前途的诊断方法之一[66,67]。如图 17 所示,Ren 等[68]设计和合成了一种 PIET 淬灭机理的近红外探针 QAD-1 来检测 β-淀粉样蛋白。该探针以氟硼吡咯为荧光团,四氢喹啉为猝灭基团。探针在与可溶性和不溶性的 β-淀粉样蛋白结合后表现出显著的荧光开启,它可以在体外对 β-淀粉样蛋

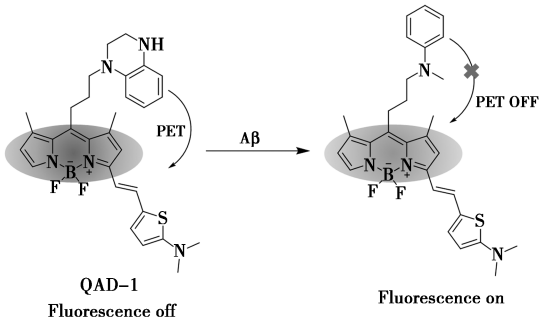


图 17　探针的结构和响应机理

Fig.17　Structure and reaction mechanism of probe

白斑块进行染色。此外,QAD-1 在 6 个月龄的小鼠中检测到转基因阿尔兹海默病小鼠体内过量产生的β-淀粉样蛋白。同时探针具有快速穿透血脑屏障的能力,在给药后 5 min 内表现出显著的荧光差异,这表明 QAD-1 是阿尔兹海默病早期监测β-淀粉样蛋白的潜在探针。

具有近红外二区(NIR-Ⅱ,900~1 700 nm)发射的有机染料,在水溶液中具有高摩尔消光系数和量子产率,对生物成像和生物传感至关重要。在此,Zhang 等[69]开发了基于双 BODIPY 的聚集诱导发射(AIE)荧光探针 THPP,以满足这一目标。THPP 表现出高摩尔消光系数,在 J 聚集状态下吸收和发射增强,并且最大吸收/发射波长扩展到 970/1 010 nm。探针 THPP 可以在高达 6 mm 的"有效穿透深度"下进行高帧率(每秒 34 帧)成像,并实现了血管和深部组织的同步和动态成像。此外,还成功地监测了急性肺损伤小鼠的呼吸速率,并以高帧率清晰地监控侧支循环过程。

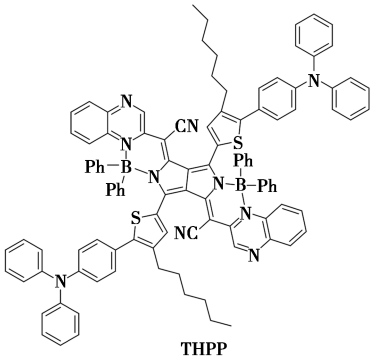


图 18 探针 THPP 的结构

Fig.18 Structure of probe THPP

5 总结与展望

本文总结了基于花菁、半花菁、氧杂蒽和氟硼吡咯染料的近红外荧光探针。它们都具有近红外的吸收和发射,良好的灵敏度和生物相容性,并成功应用于细胞和生物体中各种与疾病相关的生物分子的检测。尽管现有的荧光探针已被应用在细胞和体内成像,但是,发射在 650~900 nm 之间的探针(近红外一区)对复杂组织的成像能力仍不够理想,在信噪比、分辨率和组织穿透深度等方面都有待于进一步提升。发射大于 900 nm 的近红外荧光探针(近红外二区)极大地克服了传统近红外荧光探针的缺陷,它的长发射波长能减弱生物组织对光的吸收、显著提升成像深度和成像清晰度,为临床诊断提供重要的检测方法。此外,仅对一种物质有响应的荧光探针在疾病相关的生物分子的检测中存在误差较大的问题。为了提高检测的准确度,对两个或多个物质有响应的近红外荧光探针有待开发。因此,为了实现与疾病相关的生物分子的高效检测,提高灵敏度、穿透深度、成像清晰度以及准确度,设计发射波长更长,能检测多种物质的小分子荧光探针仍然是目前的研究重点,在疾病诊断方面具有重要的科学意义和应用前景。

参考文献:

[1]TAUFFENBERGER A,MAGISTRETTI P J.Reactive oxygen species:Beyond their reactive behavior[J].*Neurochem.Res.*,2021,**46**(**1**):77-87.

[2]DEDONCKER R,DJEMIA P,RADNOCZI G,et al.Reactive sputter deposition of CoCrCuFeNi in nitrogen/argon mixtures[J].*J.Alloy.Compd.*,2018,**769**:881-888.

[3]CHEN X G,MEI Y,SONG Q H.A coumarin-based fluorescent probe with 4-phenylselenium as the active site for multi-channel discrimination of biothiols[J].*J. Mater. Chem.B.*,2022,**10**(**8**):1272-1280.

[4]SONG Y,WU F,WU J.Targeting histone methylation for cancer therapy:Enzymes,inhibitors,biological activity and perspectives[J].*J.Hematol.Oncol.*,2016,**9**(**1**):49.

[5]李生玲,常西亮,孔祥鹏,等.可连续识别 Cu^{2+} 和 PPi 的荧光探针的合成及性能研究[J].化学试剂,2022,**44**(**3**):427-435.

[6]殷博.一些重要生物分子的定量及疾病诊断新方法研究[D].兰州:兰州大学,2020.

[7]FU Y H,FINNEY N S.Small-molecule fluorescent probes and their design[J].*RSC Adv.*,2018,**8**(**51**):29 051-29 061.

[8]CHEN Z,LUKINAVIČIUS G.Fluorescent probes for live cell imaging[J].*Chemosensors*,2018,**6**(**3**):41.

[9]LI Y,CHEN Q,PAN X,et al.Development and challenge of fluorescent probes for bioimaging applications:From visualization to diagnosis[J].*Top. Curr. Chem.*,2022,**380**(**4**):22.

[10]MA Y X,CHEN Q H,PAN X Y,et al.Insight into fluorescence imaging and bioorthogonal reactions in biological analysis[J].*Top.Curr.Chem.*,2021,**379**(**2**):1-21.

[11]STARK E,LUCHTER K,MARGOSHES M.Near-infrared analysis (NIRA):A technology for quantitative and qualitative analysis[J].*Appl. Spectrosc. Rev.*,1986,**22**(**4**):335-399.

[12]FRANGIONI J V.In vivo near-infrared fluorescence imaging[J].*Curr.Opin.Chem.Biol.*,2003,**7**(**5**):626-634.

[13]SHINDY H A.Fundamentals in the chemistry of cyanine dyes:A review[J].*Dyes Pigm.*,2017,**145**:505-513.

[14]胡志威.新型花菁类荧光探针的构建与应用研究[D].遵义:遵义医科大学,2022.

[15]TIMTCHEVA I,MAXIMOVA V,DELIGEORGIEV T,et al.Homodimeric monomethine cyanine dyes as fluorescent probes of biopolymers[J].*J. Photochem.*,2000,**58**(**2**/**3**):130-135.

[16]赵鹏宇,冯书晓,曹泽林,等.新型花菁近红外荧光探针 CySeN 的合成及其识别性能[J].化学试剂,2022,**44**(**1**):59-64.

[17]ALESHIN V A,ARTIUKHOV A V,OPPERMANN H,et al.Mitochondrial impairment may increase cellular NAD(P)H:Resazurin oxidoreductase activity,perturbing the NAD(P)H-based viability assays[J].*Cells*,2015,**4**(**3**):427-451.

[18]ZHAO Y,HU Q,CHENG F,et al.SoNar,a highly responsive NAD^+/NADH sensor,allows high-throughput metabolic screening of anti-tumor agents[J].*Cell. Metab.*,2015,**21**(**5**):777-789.

[19]ZHANG Q,WANG S Y,NOTTKE A C,et al.Redox sensor CtBP mediates hypoxia-induced tumor cell migration[J].*Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.*,2006,**103**(**24**):9 029-9 033.

[20]TIAN Y,JIANG W L,WANG W X,et al.NAD(P)H-triggered probe for dual-modal imaging during energy metabolism and novel strategy of enhanced photothermal therapy in tumor[J].*Biomaterials*,2021,**271**:120 736.

[21]STRASAK A M,RAPP K,BRANT L J,et al.Association of γ-glutamyltransferase and risk of cancer incidence in men:A prospective study[J].*Cancer Res.*,2017,**68**:3 970-3 977.

[22]UEO H,SHINDEN Y,TOBO T,et al.Rapid intraoperative visualization of breast lesions with gamma-glutamyl hydroxymethyl rhodamine green[J].*Sci. Rep.*,2015,**5**(**1**):12 080.

[23]OUYANG J,LI Y,JIANG W L,et al.Fluorescence-guided cancer diagnosis and surgery by a zero cross-talk ratiometric near-infrared gamma-glutamyltranspeptidase fluorescent probe[J].*Anal.Chem.*,2019,**91**(**1**):1 056-1 063.

[24]ZHANG S,ONG C N,SHEN H M.Critical roles of intracellular thiols and calcium in parthenolide-induced apoptosis in human colorectal cancer cells[J].*Cancer Lett.*,2004,**208**(**2**):143-153.

[25]EVANS S M,LEW R,KOCHMAN M L,et al.Human esophageal cancer is distinguished from adjacent esophageal tissue by tissue cysteine concentrations[J].*Dig.Dis. Sci.*,2002,**47**:2 743-2 750.

[26]SCHORNACK P A,GILLIES R J.Contributions of cell metabolism and H^+ diffusion to the acidic pH of tumors[J].*Neoplasia*,2003,**5**(**2**):135-145.

[27]ZHANG X,HE N,HUANG Y,et al.Mitochondria-targeting near-infrared ratiometric fluorescent probe for selective imaging of cysteine in orthotopic lung cancer mice[J].*Sens.Actuat.B Chem.*,2019,**282**:69-77.

[28]STUBBS M,MCSHEEHY P M,GRIFFITHS J R,et al.Causes and consequences of tumour acidity and implications for treatment[J].*Mol.Med.Today*,2000,**6**(**1**):15-19.

[29]SHE Z P,WANG W X,MAO G J,et al.A near-infrared fluorescent probe for accurately diagnosing cancer by sequential detection of cysteine and H^+[J].*Chem. Commun.*,2021,**57**(**39**):4 811-4 814.

[30]DAVIES T A,FINE R E,JOHNSON R J,et al.Non-age related differences in thrombin responses by platelets from male patients with advanced Alzheimer′s disease[J].*Biochem. Biophys. Res. Commun.*,1993,**193**:537-543.

[31]VAN SLUIS R,BHUJWALLA Z M,RAGHUNAND N,et al.In vivo imaging of extracellular pH using ^{1}H MRSI[J].*Magn.Reson.Med.*,1999,**41**:743-750.

[32]SHE Z P,TIAN Y,XIA Y S,et al.A facile pH near-infrared fluorescence probe for the diagnosis of cancer in vivo[J].*Dyes Pigm.*,2020,**179**:108 402.

[33]李季.基于半花菁染料荧光探针的构建及应用研究[D].天津:天津理工大学,2021.

[34]LUO P,WANG M,LIU W,et al.Activity-based fluorescent probes based on hemicyanine for biomedical sensing[J].*Molecules*,2022,**27**(**22**):7 750-7 775.

[35]COLEMAN J E.Structure and mechanism of alkaline phosphatase[J].*Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*,1992,**21**:441-483.

[36]MILLAN J L.Alkaline phosphatases:Structure,substrate specificity and functional relatedness to other members of a large superfamily of enzymes[J].*Purinergic Signal.*,2006,**2**(**2**):335-341.

[37]LI S J,LI C Y,LI Y F,et al.Facile and sensitive near-infrared fluorescence probe for the detection of endogenous alkaline phosphatase activity in vivo[J].*Anal. Chem.*,2017,**89**(**12**):6 854-6 860.

[38]HARRIS A L.Hypoxia——A key regulatory factor in tumor growth[J].*Nat.Rev.Cancer*,2002,**2**(**1**):38-47.

[39]ELTZSCHIG H K,BRATTON D L,COLGAN S P.Targeting hypoxia signalling for the treatment of ischaemic and inflammatory diseases[J].*Nat. Rev. Drug. Discov.*,2014,**13**(**11**):852-869.

[40]TIAN Y,LI Y,WANG W X,et al.Novel strategy for validating the existence and mechanism of the “gut-liver axis” in vivo by a hypoxia-sensitive NIR fluorescent probe

[J].*Anal.Chem.*,2020,**92**(**6**):4 244-4 250.

[41]NAKANISHI M,YATOME C,ISHIDA N,et al.Putative ACP phosphodiesterase gene (acpD) encodes an azoreductase[J]. *J. Biol. Chem.*, 2001, **276**(**49**): 46 394-46 399.

[42]JOOSEN A M,KUHNLE G G,ASPINALL S M,et al. Effect of processed and red meat on endogenous nitrosation and DNA damage[J].*Carcinogenesis*,2009,**30**(**8**): 1 402-1 407.

[43]COSNES J,GOWER-ROUSSEAU C,SEKSIK P,et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2011, **140**(**6**): 1 785-1 794.

[44]TIAN Y,LI Y,JIANG W L,et al. In-situ imaging of azoreductase activity in the acute and chronic ulcerative colitis mice by a near-infrared fluorescent probe[J]. *Anal.Chem.*,2019,**91**(**16**):10 901-10 907.

[45]任明皓.近红外氧杂蒽类荧光染料的构建和生物影像应用[D].太原:山西大学,2020.

[46]石爱平.近红外氧杂蒽类荧光探针的设计、合成与生物成像应用研究[D].江西:赣南师范大学,2019.

[47]曾红.基于氧杂蒽类荧光染料的设计、合成及其荧光成像研究[D].赣州:赣南师范大学,2019.

[48]UNGARO R,MEHANDRU S,ALLEN P B,et al.Ulcerative colitis[J]. *Lancet*, 2017, **389**(**10 080**): 1 756-1 770.

[49]FEUERSTEIN J D,MOSS A C,FARRAYE F A.Ulcerative colitis[J]. *Mayo. Clin. Proc.*, 2019, **94**(**7**): 1 357-1 373.

[50]WANG W X,JIANG W L,LIU Y,et al. Near-infrared fluorescence probe with a large stokes shift for visualizing hydrogen peroxide in ulcerative colitis mice[J]. *Sens.Actuat.B Chem.*,2020,**320**:128 296.

[51]MCGILL D B,MOTTO J D. An industrial outbreak of toxic hepatitis due to methylenedianiline[J]. *N. Engl. J. Med.*,1974,**291**(**6**):278-282.

[52]BAILEY S M.A review of the role of reactive oxygen and nitrogen species in alcohol-induced mitochondrial dysfunction[J].*Free Radic.Res.*,2003,**37**(**6**):585-596.

[53]TIAN Y,ZHOU D Y,JIANG W L,et al.Novel near-infrared fluorescence probe with large Stokes shift for monitoring CCl(4)-induced toxic hepatitis[J]. *Talanta*, 2021,**223**(**Pt 1**):121 720.

[54]STEBBING J,LIT L C,ZHANG H,et al.The regulatory roles of phosphatases in cancer[J]. *Oncogene*, 2014, **33**(**8**):939-953.

[55]WANG W X,JIANG W L,GUO H,et al.Real-time imaging of alkaline phosphatase activity of diabetes in mice via a near-infrared fluorescent probe[J]. *Chem. Commun.*,2021,**57**(**4**):480-483.

[56]COLES B,KETTERER B. The role of glutathione and glutathione transferases in chemical cardnogenesi[J]. *Crit.Rev.Biochem.Mol.Biol.*,1990,**25**(**1**):47-70.

[57]ESTRELA J M,ORTEGA A,OBRADOR E.Glutathione in cancer biology and therapy[J]. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*,2006,**43**(**2**):143-181.

[58]XIE J Y,LI C Y,LI Y F,et al.Near-infrared fluorescent probe with high quantum yield and its application in the selective detection of glutathione in living cells and tissues[J].*Anal.Chem.*,2016,**88**(**19**):9 746-9 752.

[59]REN T B,WANG Z Y,XIANG Z,et al.A general strategy for development of activatable NIR-Ⅱ fluorescent probes for in vivo high-contrast bioimaging[J].*Angew. Chem.Int.Ed.*,2021,**60**(**2**):800-805.

[60]吴华峰.氟硼吡咯及其衍生物的传感性能研究[D].上海:上海师范大学,2019.

[61]肖福艳.高选择、高灵敏、高生物相容性氟硼吡咯的设计合成及可视化分析[D].镇江:江苏大学,2021.

[62]RYBCZYNSKI P,SMOLARKIEWICZ-WYCZACHOWSKI A,PISKORZ J,et al. Photochemical properties and stability of BODIPY dyes[J]. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, **22**(**13**):6 735-6 757.

[63]DROGE W,ECK H P,MIHM S.HIV-induced cysteine deficiency and T-cell dysfunction——A rationale for treatment with N-acetylcysteine[J]. *Immunol. Today*, 1992,**13**(**6**):211-214.

[64]PERRICONE C,DE CAROLIS C,PERRICONE R.Glutathione:A key player in autoimmunity[J].*Autoimmun. Rev.*,2009,**8**(**8**):697-701.

[65]LI S J,FU Y J,LI C Y,et al.A near-infrared fluorescent probe based on BODIPY derivative with high quantum yield for selective detection of exogenous and endogenous cysteine in biological samples[J].*Anal.Chim.Acta*, 2017,**994**:73-81.

[66]JACK JR C R,KNOPMAN D S,JAGUST W J,et al.Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer′s pathological cascade[J]. *Lancet Neurol.*, 2010, **9**(**1**):119-128.

[67]STADERINI M,MARTIN M A,BOLOGNESI M L,et al. Imaging of beta-amyloid plaques by near infrared fluorescent tracers:A new frontier for chemical neuroscience [J].*Chem.Soc.Rev.*,2015,**44**(**7**):1 807-1 819.

[68]REN W,ZHANG J,PENG C,et al.Fluorescent imaging of beta-amyloid using BODIPY based near-infrared off-on fluorescent probe[J]. *Bioconjug. Chem.*, 2018, **29**(**10**):3 459-3 466.

[69]ZHANG Q,YU P,FAN Y,et al.Bright and stable NIR-Ⅱ J-aggregated AIE dibodipy-based fluorescent probe for dynamic in vivo bioimaging[J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*,2021,**60**(**8**):3 967-3 973.

纳米纤维素基水凝胶的制备及其在传感器中的应用进展

丁梓译,金浩天,马晓帆,蒋少华*,段改改*
(南京林业大学 材料科学与工程学院,南京　210037)

摘要:随着国家“双碳”战略的提出,可持续、可再生的原材料正在受到广泛的关注。作为地球上分布广泛的天然资源,纳米纤维素具有可再生、可生物降解、较好的热稳定性等特性。纳米纤维素表面富含的羟基使其成为制备水凝胶的理想材料。重点介绍了几种热门的纳米纤维素基水凝胶的制备方法,及其在传感器中的应用。研究表明,目前纳米纤维素基水凝胶的制备已存在相对环境友好的生产方法,纳米纤维素基水凝胶的传感性能在力学性能、灵敏度、稳定性、回收率等方面表现出优于通过常规传统材料制备的传感器,在解决成本问题后具有广阔的使用前景。

关键词:纳米纤维素;水凝胶;交联;传感;制备
中图分类号:TB34　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:0258-3283(2023)06-0061-08
DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0058

Recent Progress of Nanocellulose Hydrogels: Preparation Strategies and Application in Sensors *DING Zi-yi, JIN Hao-tian, MA Xiao-fan, JIANG Shao-hua*, *DUAN Gai-gai*(College of Materials Science and Engineering, Nanjing Forest University, Nanjing 210037, China)

Abstract: With the development of the national “dual carbon” strategy, sustainable and renewable raw materials are receiving widespread attention. As a naturally and widely distributed resource on the earth, nanocellulose has the advantages of renewability, biodegradability, and good thermal stability. The rich hydroxyl groups on the surface of nanocellulose make it an ideal material for preparing hydrogels. In this review, the preparation strategies of several popular nanocellulose-based hydrogels and applications in sensors was focused. Present investigations indicated that nanocellulose-based hydrogels can be prepared with a relatively environmentally friendly way, and have better sensing properties in terms of mechanical properties, sensitivity, stability, and recovery than those traditional materials-based sensors. After solving the cost issues, the nanocellulose-based sensors will possess broad application prospects in the future.

Key words: nanocellulose; hydrogel; crosslinking; sensor; preparation

从天然纤维素中提取出来的纳米纤维素是一种天然、可再生的纳米尺度的一维或多维材料[1]。纳米纤维素来源十分广泛,可从地球上很多可再生的聚合物中分离出来,是一种环境友好的材料。纳米纤维素根据其长度可被分为纳米纤维素晶(CNCs)与纳米纤维素纤丝(CNFs)。常见的纳米纤维素制备方式有化学法、机械法、化学预处理-机械法、酶预处理-机械法等[2-4]。根据所需纤维素的性状,利用不同的处理方式可对纳米纤维素纤丝或纳米纤维素晶进行修饰,从而使其获得理想的性能[5,6]。

水凝胶是一种具有三维网络结构亲水聚合物,其拥有着高吸水性、良好的生物相容性,常被用于医学、传感检测、可穿戴设备等领域[7-10]。随着医学的进步和时代的发展,人类的平均寿命的延长,人口爆炸式增长,对资源的消耗也显著的增加。因此基于可再生、环境友好的资源制备的水凝胶的探索逐渐受到了社会的关注。天然纤维素经过不同的处理方式,可得到理想性能的纳米纤维素[11]。纳米纤维素本身拥有着可再生、可生物降解、良好的力学性能、较好的生物相容性、低的热延展性和低密度等特性[12],是用于合成水凝胶的理想材料。纳米纤维素尽管价格较为昂贵,但是在三维细胞培养、药物传输、组织工程、传感检测中有着一定的优势(图 1)[7,13]。

收稿日期:2023-02-05;**网络首发日期**:2023-04-06
基金项目:江苏省自然科学基金项目(BK201903123)。
作者简介:丁梓译(2002-),男,江苏泰州人,本科生,主要研究方向为木材科学与工程。
通讯作者:段改改,E-mail:duangaigai@ njfu.edu.cn;蒋少华,E-mail:shaohua.jiang@ njfu.edu.cn。
引用本文:丁梓译,金浩天,马晓帆,等.纳米纤维素基水凝胶的制备及其在传感器中的应用进展[J].化学试剂,2023,**45**(**6**):61-68。



图 1 纳米纤维素基水凝胶的优势

Fig.1 Advantages of nanocellulose-based hydrogels

目前纳米纤维素基水凝胶的制备方式从机理上可大致分为物理交联与化学交联两大类[14-16]。物理交联是通过如范德华力等可逆的物理相互作用而形成的,其力学性能与阻隔性能相比强化前有所提高,对环境友好。化学交联是通过引入共价键等强相互作用力组成聚合物水凝胶网络,其性能相比物理交联法更强,成本更加低廉,并且可进一步实现自修复的能力。在实际生物医学应用中,两种交联法都展现出了巨大的潜力。

基于纳米纤维素基水凝胶的传感器在压力与应变检测、pH 检测、湿度检测等领域有着远优于同类产品的优势。Hu 等[9]研究发现,纳米纤维素基水凝胶的传感器作为压力与应变传感器,在低温下依然能够表现出快速、可靠、可逆、无滞后现象的稳定性和耐用性。同时,Siripongpreda 等[17]研究发现,作为 pH 与葡萄糖传感器,水凝胶表现出较高的可靠性、高回收率的特性,展示了其应用于在可穿戴设备上的可能性。此外,Fu 等[18]研究发现,作为湿度传感器,经水凝胶覆盖的 SMF 表现出远优于竞品的高灵敏度以及高重复性。

1 纳米纤维素基水凝胶的制备策略

1.1 物理交联

1.1.1 低温聚合交联法

低温聚合交联法是指通过低温处理,使得纳米纤维素在极低的温度中进行聚合(如液氮)。在每个冷冻-融化的循环中,纳米纤维素都经历了冷冻、储存、解冻三个阶段。Butylina 等[19]已经证明这三个阶段中的任何一个阶段,纳米纤维素间都可以形成氢键(表 1)。因此冻融循环次数与水凝胶的机械强度、热稳定性呈正相关(表 1)。由于其没有有机溶剂与化学交联剂的加入,因此这种方法所制备的纳米纤维素基水凝胶在原料的选择是绿色可靠的。然而,此法由于需要经历多次解冻的阶段,因此也需要消耗大量能源。

表 1 PVA 和 PVA/CNC1 的再水合水凝胶在 50%压缩应变水平下的机械性能[19]

Tab.1 Mechanical properties of rehydrated hydrogels of PVA and PVA/CNC1 at 50% compressive strain level[19]

组分	冻融循环次数	$E_{50\%}$/kPa		$\sigma_{50\%}$/kPa	
		预制态	再水合	预制态	再水合
PVA5	3	11.0 (0.4)	53.3 (6.4)	2.1 (0.2)	6.9 (0.8)
PVA5/CNC1	3	16.0 (1.5)	73.0 (12.3)	2.2 (0.2)	14.9 (1.4)
PVA5	5	12.0 (1.9)	85.5 (6.8)	2.2 (0.4)	15.2 (0.7)
PVA5/CNC1	5	13.9 (3.2)	89.0 (16.8)	2.1 (0.4)	15.8 (1.2)

1.1.2 粒子辐照法

利用高能粒子(如β粒子、γ射线或者 X 射线等)的电离辐射完成的交联方式被称作辐照交联法(图 2)[20]。这种方法通过高能粒子轰击分子中活泼的基团产生自由基,从而实现自由基聚合[21]。与传统的物理交联法相比,辐照交联法更加快速、反应条件更加温和,其化学交联的特性展现出远优于传统物理交联法的溶胀能力。其与传统的化学交联法相比,无需额外的交联剂[22],因此更加环保,由于其本身是通过物理方法进行交联,因此在一定条件下可以解交联。此法很好的平衡了化学交联法和物理交联法的优劣势。Chen 等[23]使用电子束将氧化石墨烯接枝到细菌纤维素/聚丙烯酸,在提高纳米纤维素机械性能的

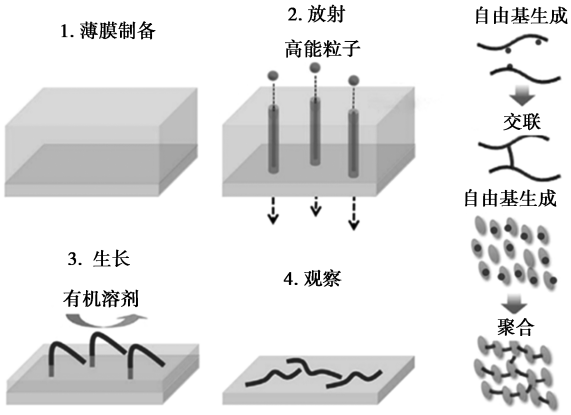


图 2 高能粒子辐照交联示意图[20]

Fig.2 Schematic representation of high-energy particle irradiation cross-linking method[20]

同时,保留了一定的溶胀能力,提高了生物相容性。辐照交联法往往在分子末端展现出晶格缺陷,这些晶格缺陷增强了水凝胶通过氢键连接与吸收水分的能力[24]。

1.1.3　相转换法

相转换法通过相位转换,将聚合物在没有化学交联剂的情况下从液态转化为固态[25]。此法已被广泛应用于含有无机盐的有机溶剂或离子试剂中制备非木质生物的纤维素水凝胶。在制备过程中,将纤维素溶液浇铸在支撑层上,然后浸入含有反溶剂或非溶剂(例如乙醇、水和异丙醇)的凝固浴中(图 3)。由于纤维素的沉淀是通过溶剂和非溶剂的交换而发生的,因此聚合物的类型、浓度、浇注溶剂、添加剂、蒸发时间、温度、湿度、膜的厚度、凝固浴的成分和温度以及后处理等参数都可以显著影响水凝胶的性能和形态[26,27]。

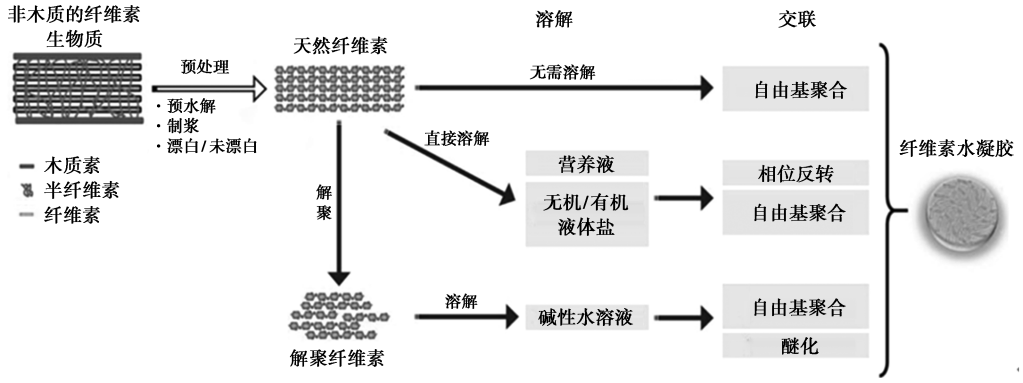


图 3　制备非木质纤维素基水凝胶的一般步骤[25]

Fig.3　Common steps for hydrogel development in non-wood biomass[25]

1.2　化学交联

1.2.1　水溶液聚合法

因为其简便、低成本、可用反应温度控制等优势,水溶液聚合法已经被广泛的用于聚合纳米纤维素纤丝和纳米纤维素晶[28,29]。基于不同的机理,链增长聚合可以分为三类,即自由基聚合、受控自由基与活性自由基聚合、阴阳离子聚合[22]。自由基聚合是从基团被物理或化学方法等活化后产生自由基开始的,随后进行单体与自由基的交联(图 4)[28]。受控与活性自由基聚合可以延长几秒甚至几小时传播自由基的时间,这使得其可制备出符合预期结构、组成、功能的生物聚合物[30-32]。阴阳离子聚合因为其对水相敏感的特性,使其不经常应用于水溶液聚合[22]。

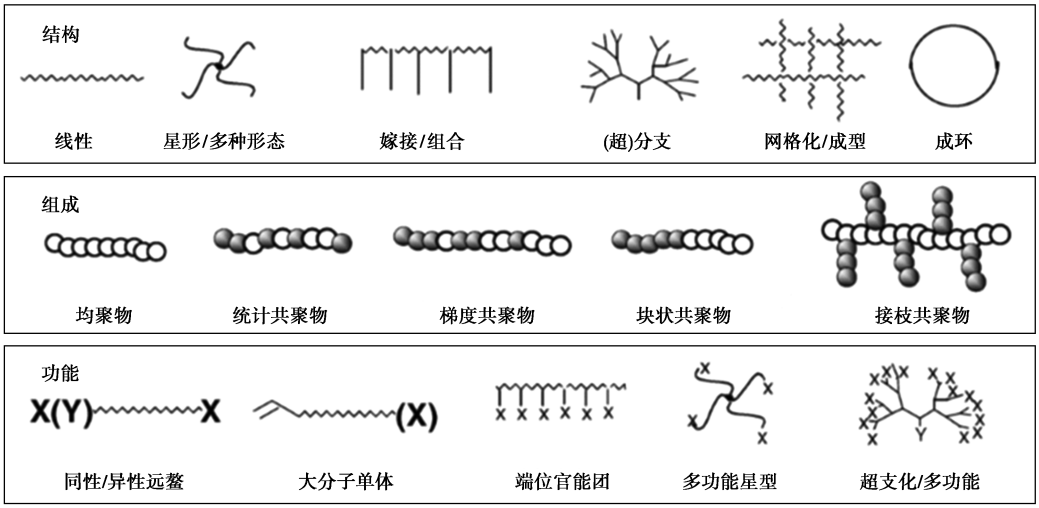


图 4　聚合物的预期结构、组成、功能示意图[28]

Fig.4　Schematic diagram of the expected structure, composition, and function of the polymer[28]

1.2.2　反向悬浮聚合法

几乎所有亲水性单体都可以利用反向悬浮聚合法进行聚合[29]。此法在聚合过程中会形成水相和有机相。水相含有聚合单体和交联剂,会被

均匀的分散在有机相中,形成所需直径的球形颗粒,与有机相充分接触从而交联。此法在缓释体系中十分受推崇,利用此法生产出的产品的形状和大小与缓释体系是否易被凝胶堵塞有很强的关联(图 5)[33]。Basu 等[34,35]使用 Ca^{2+} 与通过 TEMPO 氧化制备了高度负电荷的纳米纤维素交联,表明了其在生物缓释体系中应用的可能性。然而,此法生产过程中使用的有机溶剂通常不易被去除。因此与前者相比,反向悬浮聚合法更加复杂,成本更高。

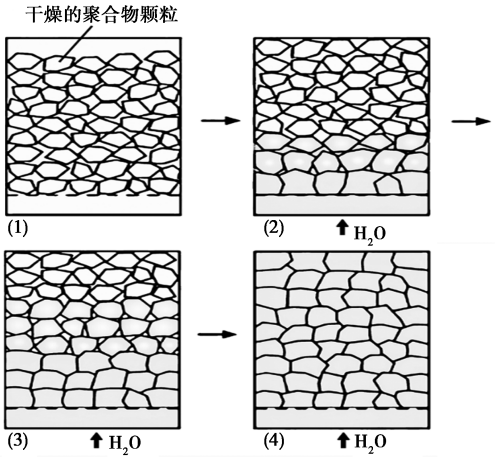


图 5 缓释体系被凝胶堵塞的示意[33]

Fig.5 Schematic diagram of slow release system blocked by gel[33]

1.3 其他新兴交联法

利用化学方法进行轻度的表面预处理,利用物理方式进行交联,可极大地降低在生产过程中物理交联所需要的能耗,提高物理交联的效率,甚至可制备出有更好机械性能的双交联超强水凝胶[36]。王颖等[37]利用胶束、离子双物理交联法制备导电水凝胶,表现出有良好的力学性能、抗疲劳性能与导电性。利用生物技术,可对传统的物理或者化学交联进行优化,使得纳米纤维素基水凝胶在生产和使用的过程中表达出对生物的选择性[38-41]。利用新兴的表面改性技术、交联剂或溶剂,可生产改良理化性质的水凝胶,在生物降解的同时,也大幅降低了成本[42]。因为较低的能耗与较少环境污染,此类方法在生产纳米水凝胶方面是非常有使用前景的。各种不同交联方法制备纳米纤维素水凝胶的特点总结如表 2 所示。

表 2 不同交联方法制备纳米纤维素水凝胶的特点[43-45]

Tab.2 Characteristics of nanocellulose hydrogels prepared by different crosslinking methods[43-45]

交联机理	交联类型	交联剂种类	成本工艺	可能的优缺点	凝胶性能
物理交联	低温聚合	—	成本高 工艺复杂	可调节水凝胶性能 能耗较高	性能较差
	辐照交联法		成本较高 工艺较复杂	可控制交联程度 设备价格较高,工业化生产存在阻碍	性能较好
	相转换法		成本较高 工艺简单	可灵活调节水凝胶性能	性能较差
化学交联	水溶液聚合法	环氧氯丙烷、戊二醛、二乙烯砜、(聚)乙二醇缩水甘油醚等	成本低 工艺简单	可以根据预期的需求更改化合物基团 交联剂一般会产生环境污染	性能好
	反相悬浮聚合法	双丙烯酰胺、二甲基丙烯酸乙二醇酯、邻苯二甲酸二丙烯酯等	成本较低 工艺较简单	适合缓释体系 有机溶剂不易去除	性能好
其他交联法	—	—	成本高 工艺复杂	避免当前交联方式的缺点 研究较少、技术不成熟	—

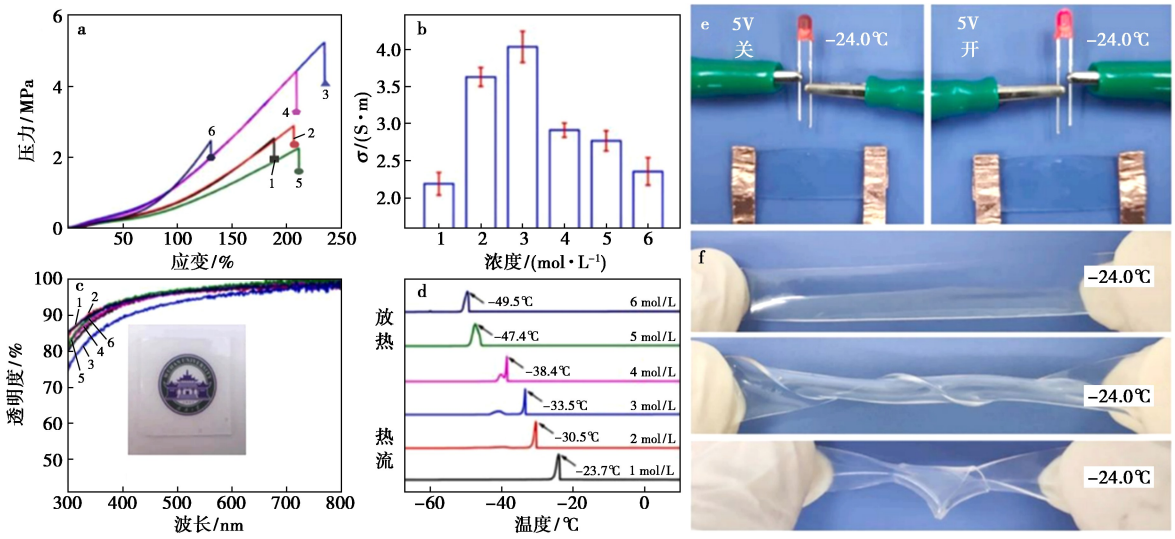
2 纳米纤维素基水凝胶在传感器中的应用

2.1 压力应变传感器

利用纳米纤维素基易变形、可恢复的特性可将其制作为压力传感器[9]。如图 6 所示,NaCl 浓度为 3.0 mol/L 时制备的高导电率纤维素/NaCl 水凝胶(CNH-3)使其在柔性和导电装置中具有巨大的应用前景。CNH-3 在低温下拥有极高的机械稳定性,抗拉强度为 5.2 MPa,断裂伸长率为 235%,电导率为 4.03 S/m,在 550 nm 的厚度下超过 94%的透光率,温度下限为-33.5 ℃(图 6)。研究表明,CNH-3 作为压力与应变传感器在低温下依然能够表现出快速、可靠、可逆、无滞后现象的稳定性和耐用性。

2.2 pH 与葡萄糖传感器

利用细菌纤维素(BC)/羧甲基纤维素(CMC)制作的水凝胶拥有高度的生物相容性,其所得的 BC/CMC 水凝胶的结晶度、热降解、抗拉强度、生物相容性与 BC 十分相似,因此加入溴化十六烷基三甲基铵(CTAB)指示剂后,可用于人体体液的 pH 检测(图 7、8)[17]。BC/CMC 在用于



曲线 1~6 的 NaCl 浓度分别为 1.0、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0 mol/L

图 6　(a)具有不同 NaCl 浓度的 CNH 的拉伸应力-应变曲线;(b)室温下具有不同 NaCl 浓度的 CNH 的离子电导率;(c)具有不同 NaCl 浓度的 CNH 的透光率,插图显示了室温下的 CNH-3;(d)具有不同 NaCl 浓度的 CNH 的 DSC 曲线;(e)CNH-3 在-24 ℃下有(左)和无(右)电压的导电性能;(f)CNH-3 在-24 ℃的照片[9]

Fig.6　(a) Tensile stress-strain curves of CNHs with various NaCl concentrations, (b) Ionic conductivity of CNHs with various NaCl concentrations at room temperature, (c) Light transmittance of CNHs with various NaCl concentrations. The inset photograph shows CNH-3 at room temperature, (d) DSC curve of CNHs with various NaCl concentrations, (e) Conductive performance of CNH-3 at −24 ℃ with (left) and without (right) voltage, (f) Photograph of CNH-3 at −24 ℃[9]

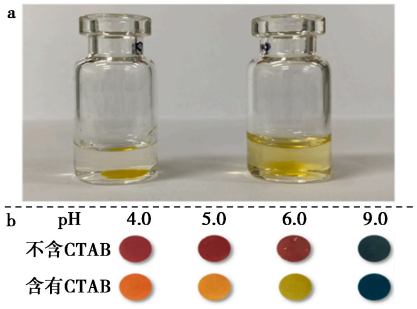


图 7　(a)用 BC/CMC 基 pH 传感器有(左)无(右)CTAB 人工汗液浸泡后的外观和(b)BC/CMC 基 pH 传感器在有无 CTAB 的情况下制备后的颜色变化使用不同的 pH 缓冲液[17]

Fig.7　(a) Appearance of artificial sweat after soaking with a BC/CMC based pH sensor prepared (Left) with and (Right) without CTAB, and (b) color changes of BC/CMC-based pH sensor prepared without and with CTAB after being tested with different pH buffers[17]

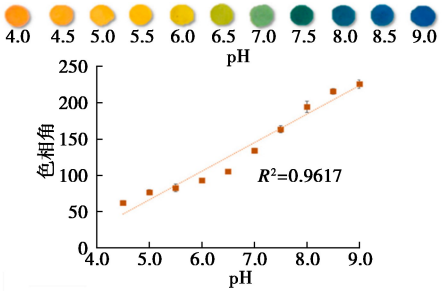


图 8　基于 BC/CMC 的 pH 传感器在 4.0~9.0 的 pH 范围内的标准色图和校准图[17]

Fig.8　Standard color chart and a calibration plot of the BC/CMC-based pH sensor over a pH range of 4.0~9.0[17]

检测 pH 与葡萄糖时,色彩角度在一定区间内呈线性关系。在检测 pH 上,BC/CMC 所需的样品量极少,且能在 pH 4.0~9.0 的条件下变色,其宽广的变色范围使得其能够检测汗水、尿液、眼泪、唾液等体液。在检测加标葡萄糖的人造汗液样品时,BC/CMC 水凝胶表现出的较高的可靠性、高回收率的特性,展示了其应用于在可穿戴设备上的可能性。

2.3　湿度传感器

在单模光纤(SMF)表面覆盖水凝胶,可制造光纤相对湿度传感器(FORHS)以检测环境湿度(图 9)[18]。数据表明,覆盖厚度约 60 μm 的水凝胶,在相对湿度为 45%~80%的环境中,FORHS 表现出远优于 PVA 薄膜和氧化石墨烯的高灵敏度(4.7 dB)以及高重复性(置信因子 $R=0.98$)。

所生产出的 FORHS 还具有可远程在线测量、抗电磁干扰等特点。

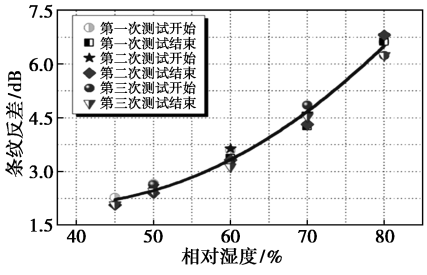
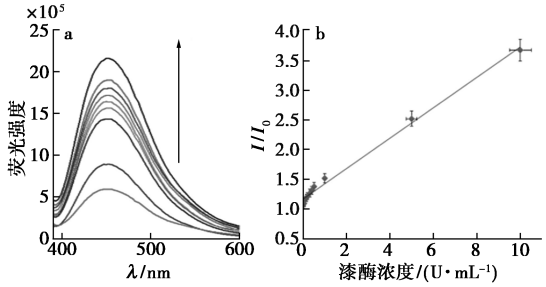


图 9 三项加湿除湿试验过程中条纹反差与相对湿度的关系[18]

Fig.9 Relationships between fringe contrast and relative humidity in the processes of humidification and dehumidification for three tests[18]

2.4 生物酶传感器

Ruiz-palomero 等[46]提出使用含有石墨烯量子点(GQD)的纳米纤维素基(NC)水凝胶用于检测漆酶。该方法的原理是检测荧光信号,与传统的检测漆酶活性的方法相比,可以避免环境参数对检测结果的影响。同时,凝胶基质提高了石墨烯量子点的稳定性,表明其应用于储存和回收酶的可能性。该荧光传感器对检测漆酶有较低的检出限(0.048 U/mL),同时具有高回收率(86.2%~94.1%)。



a 中曲线由下到上依次为 10、5、1、0.5、0.4、0.3、0.2、0.15 U/mL 和 S,N-GQDs@NC;b 中校准后的函数为 $y=0.250\ 6x+1.207\ 9$($R^2=0.997$)

图 10 (a)GQDs/NC 水凝胶在不同浓度酶的情况下的荧光光谱和(b)开发的检测漆酶浓度的校准图[46]

Fig.10 (a) Fluorescence spectra of the GQDs/NC hydrogels in absence and presence of different concentrations of the enzyme, and (b) the calibration graph of the developed sensing methodology[46]

3 结论与展望

本文总结了纳米纤维素基水凝胶几种目前可行的制备方式及其在传感领域的应用。通过对水凝胶的生产原理进行分析,从产品性能、绿色生产、成本工艺等角度比较了不同生产方式之间的优劣。通过将纳米纤维素基水凝胶传感器与其他传感器进行对比,显示出纳米纤维素基水凝胶传感器在压力与应变检测、pH 检测、湿度检测等领域的优势。

作为一种新型绿色材料,纳米纤维素基水凝胶近些年来受到了广泛的关注。随着越来越多研究与资金的投入,纳米纤维素基水凝胶正被开发出更多的功能,如:利用纳米纤维素易于表面改性的特性,对材料表面进行修饰,可开发出理想功能的材料;利用纳米纤维素分子量不同的特性,分子链较短、力学性能强的 CNC 适合用于加强水凝胶的力学性质,以增加韧性;分子链较长、有一定塑性的 CNF 可用于制备柔性凝胶,提升水凝胶的形变能力,以应用于可穿戴设备。

然而,由于天然纤维素自然生长的特性,其在批量生产时必然会存在批次间的差异。这个问题限制了纳米纤维素的规模化生产,导致了过于高昂的加工成本,进一步限制了其应用的范围。针对不同批次的木材或其他植物原料加工前进行不同程度的预处理,使得整体的原料在质量可控的范围,可减少规模化生产的阻力。因此可见,努力缩小甚至消除不同批次间的差异是提高工业化生产效率、降低生产成本的一种可行的解决方案。而这需要对木材甚至植物科学进行更加深入的研究,对天然纤维素原料生长到成品的全过程拥有更加深刻的理解。

参考文献:

[1] BRINCHI L, COTANA F, FORTUNATI E, et al. Production of nanocrystalline cellulose from lignocellulosic biomass: Technology and applications [J]. *Carbohydr. Polym.*, 2013, **94**(**1**): 154-169.

[2] 陈礼辉,曹石林,黄六莲,等.竹纤维素的制备及其功能化材料研究进展[J].林业工程学报,2021,**6**(**4**):1-13.

[3] 王雷,楼雨寒,童志函,等.水合金属盐低共熔溶剂室温溶解纤维素的分子动力学机制[J].林业工程学报,2022,**7**(**4**):64-71.

[4] 余燕燕,李以琳,楼雨寒,等.低共熔溶剂解离木纤维时木质素缩合对纤维素酶解的影响[J].林业工程学报,2021,**6**(**6**):101-108.

[5] SANO K, ISHIDA Y, AIDA T. Synthesis of anisotropic hydrogels and their applications[J]. *Angew. Chem. Int. Edit.*,

2018,**57**(**10**):2 532-2 543.

[6]KEPLINGER T,CABANE E,BERG J K,et al.Smart hierarchical bio-based materials by formation of stimuli-responsive hydrogels inside the microporous structure of wood[J].*Adv.Mater.Inter.*,2016,**3**(**16**):1 600 233.

[7]HOFFMAN A S.Hydrogels for biomedical applications[J].*Adv.Drug Deliver.Rev.*,2002,**54**(**1**):3-12.

[8]WANG Q,PAN X,GUO J,et al.Lignin and cellulose derivatives-induced hydrogel with asymmetrical adhesion,strength,and electriferous properties for wearable bioelectrodes and self-powered sensors[J].*Chem.Eng.J.*,2021,**414**:128 903.

[9]HU Y,ZHANG M,QIN C,et al.Transparent,conductive cellulose hydrogel for flexible sensor and triboelectric nanogenerator at subzero temperature[J].*Carbohydr.Polym.*,2021,**265**:118 078.

[10]ZHAO L,REN Z,LIU X,et al.A multifunctional,self-healing,self-adhesive,and conductive sodium alginate/poly(vinyl alcohol) composite hydrogel as a flexible strain sensor[J].*ACS Appl.Mater.Inter.*,2021,**13**(**9**):11 344-11 355.

[11]李佩燚,雷镐哲,简博星,等.DES/TEMPO 法制备纳米纤维素及其性能研究[J].陕西科技大学学报,2022,**40**(**1**):25-30;64.

[12]KLEMM D,HEUBLEIN B,FINK H P,et al.Cellulose:Fascinating biopolymer and sustainable raw material[J].*Angew.Chem.Int.Edit.*,2005,**44**(**22**):3 358-3 393.

[13]YANG X,AN C,LIU S,et al.Soft artificial bladder detrusor[J].*Adv.Healthc.Mater.*,2018,**7**(**6**):e1 701 014.

[14]ZAINAL S H,MOHD N H,SUHAILI N,et al.Preparation of cellulose-based hydrogel:A review[J].*J.Mater.Res.Technol.*,2021,**10**:935-952.

[15]陈敏智,董玥,周晓燕.各向异性纳米纤维素基水凝胶的制备及应用进展[J].林业工程学报,2022,**7**(**3**):20-30.

[16]黄彪,林凤采,唐丽荣,等.功能性纤维素基水凝胶材料及其应用研究进展[J].林业工程学报,2022,**7**(**2**):1-13.

[17]SIRIPONGPREDA T,SOMCHOB B,RODTHONGKUM N,et al.Bacterial cellulose-based re-swellable hydrogel:Facile preparation and its potential application as colorimetric sensor of sweat pH and glucose[J].*Carbohydr.Polym.*,2021,**256**:117 506.

[18]FU X,JI H,LIU X,et al.Lignin-containing fibers extraction and hydrogel preparation for fiber-optic relative humidity sensor fabrication[J].*Ind.Crops Prod.*,2021,**173**:114 112.

[19]BUTYLINA S,GENG S,OKSMAN K.Properties of as-prepared and freeze-dried hydrogels made from poly(vinyl alcohol) and cellulose nanocrystals using freeze-thaw technique[J].*Eur.Polym.J.*,2016,**81**:386-396.

[20]HORIO A,SAKURAI T,KAYAMA K,et al.Remarkable effect of halogenation of aromatic compounds on efficiency of nanowire formation through polymerization/crosslinking by high-energy single particle irradiation[J].*Radiat.Phys.Chem.*,2018,**142**:100-106.

[21]NI J,TENG N,CHEN H,et al.Hydrolysis behavior of regenerated celluloses with different degree of polymerization under microwave radiation[J].*Bioresour.Technol.*,2015,**191**:229-233.

[22]MAITRA J,SHUKLA V K.Cross-linking in hydrogels—A review[J].*Am.J.Polym.Sci*,2014,**4**(**2**):25-31.

[23]CHEN X Y,LOW H R,LOI X Y,et al.Fabrication and evaluation of bacterial nanocellulose/poly(acrylic acid)/graphene oxide composite hydrogel:Characterizations and biocompatibility studies for wound dressing[J].*J.Biomed.Mater.Res.B*,2019,**107**(**6**):2 140-2 151.

[24]THOMAS S P,ALGHAMDI M N.Chitosan composites with nanohydroxyapatite prepared by wet chemical reaction along with microwave irradiation:Permeability and swelling aspects[J].*Polym.Composite.*,2018,**39**(**3**):718-729.

[25]WONG L C,LEH C P,GOH C F.Designing cellulose hydrogels from non-woody biomass[J].*Carbohydr.Polym.*,2021,**264**:118 036.

[26]HOLDA A K,VANKELECOM I F J.Understanding and guiding the phase inversion process for synthesis of solvent resistant nanofiltration membranes[J].*J.Appl.Polym.Sci.*,2015,**132**(**27**):42 130.

[27]ASTRINI N,ANAH L,HARYONO A.Crosslinking parameter on the preparation of cellulose based hydrogel with divynilsulfone[J].*Procedia Chem.*,2012,**4**:275-281.

[28]ZHOU C,WU Q,ZHANG Q.Dynamic rheology studies of in situ polymerization process of polyacrylamide-cellulose nanocrystal composite hydrogels[J].*Colloid.Polym.Sci.*,2011,**289**(**3**):247-255.

[29]MASCHERONI E,RAMPAZZO R,ORTENZI M A,et al.Comparison of cellulose nanocrystals obtained by sulfuric acid hydrolysis and ammonium persulfate,to be used as coating on flexible food-packaging materials[J].*Cellulose*,2016,**23**(**1**):779-793.

[30]BRAUNECKER W A,MATYJASZEWSKI K.Controlled/living radical polymerization:Features,developments,and perspectives[J].*Prog.Polym.Sci.*,2007,**32**(**1**):93-146.

[31]PYUN J, MATYJASZEWSKI K. Synthesis of nanocomposite organic/inorganic hybrid materials using controlled/"living" radical polymerization[J]. *Chem. Mater.*, 2001, **13**(**10**): 3 436-3 448.

[32]况培培,张一静,陈莹,等.木质素复合氧化石墨烯导电水凝胶制备及性能[J].林业工程学报, 2022, **7**(**4**):93-99.

[33]WACK H, ULBRICHT M. Method and model for the analysis of gel-blocking effects during the swelling of polymeric hydrogels[J]. *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2007, **46**(**1**):359-364.

[34]BASU A, LINDH J, ÅLANDER E, et al. On the use of ion-crosslinked nanocellulose hydrogels for wound healing solutions: Physicochemical properties and application-oriented biocompatibility studies[J]. *Carbohydr. Polym.*, 2017, **174**:299-308.

[35]BASU A, STRØMME M, FERRAZ N. Towards tunable protein-carrier wound dressings based on nanocellulose hydrogels crosslinked with calcium ions[J]. *Nanomaterials*, 2018, **8**(**7**):550.

[36]ZHAO D, HUANG J, ZHONG Y, et al. High-strength and high-toughness double-cross-linked cellulose hydrogels: A new strategy using sequential chemical and physical cross-linking[J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2016, **26**(**34**): 6 279-6 287.

[37]王颖,刘璨,吴江渝.胶束、离子双物理交联导电水凝胶的性能研究[J].特种橡胶制品, 2022, **43**(**3**):69-73.

[38]SPERINDE J J, GRIFFITH L G. Control and prediction of gelation kinetics in enzymatically cross-linked poly (ethylene glycol) hydrogels[J]. *Macromolecules*, 2000, **33**(**15**):5 476-5 480.

[39]SPERINDE J J, GRIFFITH L G. Synthesis and characterization of enzymatically-cross-linked poly (ethylene glycol) hydrogels[J]. *Macromolecules*, 1997, **30**(**18**): 5 255-5 264.

[40]MIYATA T. Preparation of an antigen-sensitive hydrogel using antigen-antibody bindings[J]. *Macromolecules*, 1999, **32**(**6**):2 082-2 084.

[41]MIYATA T, ASAMI N, URAGAMI T. A reversibly antigen-responsive hydrogel[J]. *Nature*, 1999, **399**(**6 738**): 766-769.

[42]LI S, CHEN G. Agricultural waste-derived superabsorbent hydrogels: Preparation, performance, and socioeconomic impacts[J]. *J. Cleaner Prod.*, 2020, **251**:119 669.

[43]MOHANA R K, PADMANABHA R M. Synthesis of novel superabsorbing copolymers for agricultural and horticultural applications[J]. *Polym. Int.*, 2001, **50**(**8**):946-951.

[44]CHA G D, LEE W H, LIM C, et al. Materials engineering, processing, and device application of hydrogel nanocomposites[J]. *Nanoscale*, 2020, **12**(**19**): 10 456-10 473.

[45]AHMED E M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review[J]. *J. Adv. Res.*, 2015, **6**(**2**): 105-121.

[46]RUIZ-PALOMERO C, BENÍTEZ-MARTÍNEZ S, SORIANO M L, et al. Fluorescent nanocellulosic hydrogels based on graphene quantum dots for sensing laccase[J]. *Anal. Chim. Acta*, 2017, **974**:93-99.

电化学和新能源

碳纳米管原生手性电化学传感器应用研究进展

旷文祝[1],杨洋[2],罗红霞[1],朱志伟*[2]
(1.中国人民大学 理学院 化学系,北京　100872;2.北京大学 化学与分子工程学院,北京　100871)

摘要:手性是自然界中广泛存在的现象。通常情况下,对映异构体在生物体内有着不尽相同、甚至完全相反的代谢、毒理及药理学特性。因此,研究简单高效、快速灵敏的手性识别方法,在分析化学、生物医学、药学等领域都有着非常重要的意义。然而,对映异构体有着几乎完全相同的理化性质,这导致它们的选择性识别异常困难。近年来,由于碳纳米管(CNTs)独特的原生手性,使其在对映异构体的识别中展现出卓越性质,为手性电化学传感器的研究开拓了新路径。目前利用 CNTs 原生手性作为识别材料的电化学传感器的综述未见报道。详细总结了近十年来 CNTs 原生手性电化学传感器的研究进展,包括其构建方法、识别机理以及相关应用。最后,讨论了该领域现存的挑战,展望了其未来的发展前景。

关键词:手性;手性识别;电化学传感;碳纳米管;原生手性
中图分类号:O657.1　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:0258-3283(2023)06-0069-09
DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0068

Research Progress in Electrochemical Sensors Application of Inherent Chirality of Carbon Nanotubes

KUANG Wen-zhu[1], *YANG Yang*[2], *LUO Hong-xia*[1], *ZHU Zhi-wei**[2] (1.Department of Chemistry, School of Science, Renmin University of China, Beijing 100872, China; 2.College of Chemistry and Molecular Engineering, Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract: Chirality is a widespread phenomenon in nature. Enantiomers basically exhibit different or even entirely opposite metabolic, toxicological and pharmacological properties in organisms, and therefore the development of simple, rapid and effective methods for chirality recognition is significant in the fields of analytical chemistry, biomedicines, pharmaceutics, and so on. However, enantiomers have almost identical physical and chemical properties, which make their selective discrimination extremely difficult. Owing to the unique "inherent chirality" of carbon nanotubes, they have been shown excellent properties in enantiomers discrimination, paving a new way for the research of chiral electrochemical sensors. However, there are no reviews focused on this point. In this review, the research progress on inherent chirality of CNTs-based electrochemical sensors in the past ten years was summarized in detail, including their construction methods, recognition mechanism and related applications. Finally, the challenges and prospects in this field were as well discussed.

Key words: chirality; chiral recognition; electrochemical sensing; carbon nanotubes; inherent chirality

手性是指对映异构体互为镜像但不能完全重合的现象,其广泛存在于自然界中[1]。生命体内许多生化反应都具有特定的立体选择性,DNA、蛋白质、氨基酸乃至细胞表面的受体,都呈现出不同的手性构型。许多药物分子也呈现出手性,不同手性构型的药物分子具有不同的代谢、毒理和药理学特性,会对生物体产生不同的生理作用。科学界对手性药物进行了大量研究,推动单一构型手性药物的发展。另外,异构体的识别对食品安全等问题也十分重要。

开发高效灵敏的异构体识别方法,对生分子、药物、食品等的检测尤为关键。然而,异构体的一对手性分子具有几乎完全相同的物理、化学性质[2],这导致它们在识别区分上存在着巨大挑战。目前,较为成熟的识别方法有波谱法和色谱法等[3-6],但这些方法通常需要昂贵的仪器、较为

收稿日期:2023-02-08;**网络首发日期**:2023-03-18
基金项目:国家自然科学基金资助项目(21775007)。
作者简介:旷文祝(1997-),女,重庆人,硕士生,主要研究方向为手性电化学传感。
通讯作者:朱志伟,E-mail:zwzhu@pku.edu.cn。
引用本文:旷文祝,杨洋,罗红霞,等.碳纳米管原生手性电化学传感器应用研究进展[J].化学试剂,2023,**45**(**6**):69-77。

复杂的前处理步骤以及较长的检测时间。近年来,越来越多的科学家探索出了价格低廉、便捷高效的对映体识别方法。其中,简单高效、快速灵敏的电化学传感器法受到了前所未有的广泛关注,成为手性识别领域的重要发展方向[7-10]。

1 手性识别机理

手性识别过程中两种对映体分别与手性选择剂的分子间作用力会产生微小差别。该作用力主要包括库仑力、氢键、π-π 堆叠以及范德华力等,且常常为几种作用力共同驱使,其中最强的一种占有主导地位[11]。由此形成的两种瞬态非对映异构体复合物有着不同的立体构型、结合能或溶解平衡常数。手性识别可将这种微小的差别转化为放大的信号差异,从而实现区分。

分子间复杂的相互作用力,致使手性识别的机理十分复杂。其中较为知名的模型包括:三点作用、锁钥理论和包合作用等[12,13]。三点作用模型中,手性选择剂与对映体相互作用时,一种对映体可通过三点作用与选择剂充分结合,达到相对稳定的状态;而另一种构型最多只能结合两个位点,形成相对不稳定的状态(图 1)[13]。锁钥理论模型中,手性选择剂具有稳定的立体构型,犹如一把锁选择性、专一性地结合对映体中的一种。两者严格匹配、高度互补,形成稳定的立体结构。目前大部分由分子印迹材料所构建的手性识别方法[14-17]均采用此模型。包合作用模型则主要用于含有手性空穴的化合物,如环糊精、冠醚及杯芳烃等[18-20]。此类手性选择剂内部的空腔只允许一定大小、形状及特性的目标异构体包合于其中,由此实现手性识别。

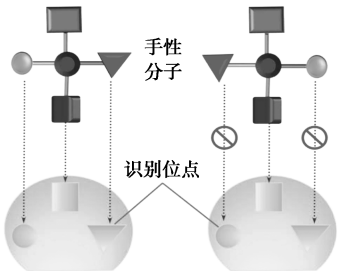


图 1 三点作用模型[13]

Fig.1 Three-point interaction model[13]

2 电化学传感器

相较传统的手性识别方法(波谱法、色谱法等)[3-6],电化学传感器法操作简单、灵敏度高、价格低廉。但电化学传感器识别界面理论塔板数较低(相对色谱分离而言)。为克服这一难题,科学家们尝试各种方法提高塔板效率,已取得明显成果[7-10]。

2.1 CNTs 原生手性电化学传感器

2.1.1 原生手性电化学传感器

手性电化学传感器的关键在于识别界面的构建[21]。不同材料用于搭建此界面,如环糊精[19]、糖类[22]、蛋白质[23]等,提供手性结合位点。此类材料电子传导能力较差,阻碍电化学信号的传导,需要外加导电性、催化性良好的材料进行辅助传感,如 CNTs、石墨烯及导电聚合物[7]等。因此在传统识别传感器中,提供手性和导电性的部分通常是由两种或多种物质复合而成作为识别界面。手性源并不是整个手性选择剂本身所固有的,而是局部或外部的。复合物电化学传感器不利于传感器的稳定性和重现性,不利于人们对识别机理的分析以及对普适性传感器的探究。因此,亟需开发新兴高效的识别界面。

原生手性材料兼具立体手性和其他优良性能,近几年才被用于搭建电化学传感器界面,已取得初步进展[9,24-26]。CNTs 自 1991 年被发现以来就备受关注,因其优良的电催化性能及良好的生物相容性,在电分析化学领域中得到广泛应用[27-30]。近年来,科学家们利用 CNTs 的原生手性,也构建了 CNTs“原生手性”电化学传感器,有创新性的应用前景。

2.1.2 CNTs 原生手性结构

CNTs 的结构可看成由单层或多层石墨烯围绕同一中心轴、按一定螺旋角卷曲而成。按 Hamada 命名法[31],可用手性指数(n,m)来定义其结构(图 2),分为扶手椅型、锯齿型和螺旋型[32]。扶手椅型($n=m$)和锯齿型($m=0$)无手性;螺旋型($n\neq m\neq 0$)有手性,结构中的扭结位点提供了光学活性条件。

目前大多数合成的手性单壁碳纳米管(SWCNTs)都含有一对对映体,为左右手性 SWCNTs(M/P-SWCNTs)混合物。外消旋 SWCNTs 不具有光学活性,无法为手性识别界面提供必要的手性中心。可通过许多方法分离富集获得单一的、具有旋光活性的手性 SWCNTs。包括分子识别法[33-35]、密度梯度离心法[36-38]及凝胶柱层析法[39-42]等。分子识别法需要合成结构复杂的“手性纳米镊子”作为选择剂,实验条件严苛、实验步

骤繁杂。密度梯度离心法由分子生物学发展而来,Hersam 等[36]通过该法实现了 M/P-SWCNTs 的分离富集,但所用的离心介质价格昂贵,无法实现批量分离。多柱凝胶层析法则克服了以上缺陷,其原理简单、操作方便。Kataura 等[40]用表面活性剂将 M/P-(6,5)-SWCNTs 通过凝胶色谱柱进行了分离。利用 SWCNTs 与手性烯丙葡聚糖基凝胶结合位点相互作用力不同(图 3),产生选择性分离结果。

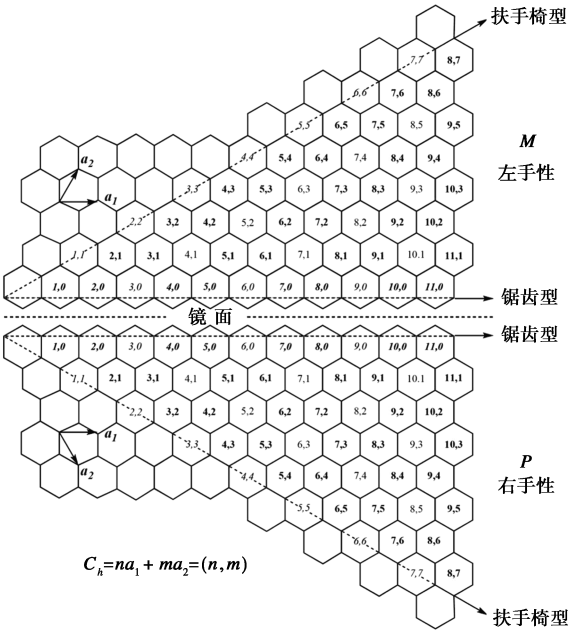


图 2　SWCNTs 的手性指数[31]

Fig.2　Roll-up vector of SWCNTs[31]

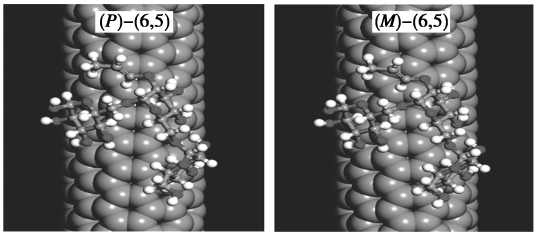


图 3　M/P-SWCNTs 与手性凝胶的相互作用[40]

Fig.3　Interaction of the M/P-SWCNTs with the chiral gel[40]

3　CNTs 原生手性电化学传感器原理

3.1　CNTs 原生手性电化学传感器理论基础

关于 CNTs 的手性拆分能力,科学家先从理论角度进行了分析。Pham 等[43]将 CNTs 涂在铜片上形成共振装置,探究其和 NH_3 分子的相互作用。Girardet 等[44-47]在此基础上,通过模拟计算证明了 CNTs 用于手性氨基酸识别的可行性(图 4)。

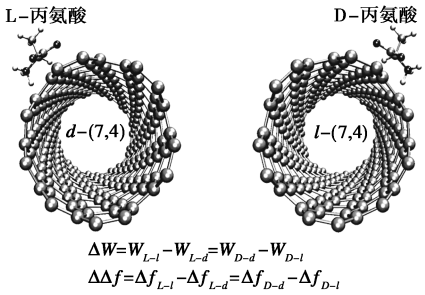


图 4　SWCNTs 识别丙氨酸对映体[47]

Fig.4　SWCNTs for the recognition of alanne enantiomers[47]

Dasgupta 等[48]则描述了 SWCNTs 与色氨酸分子结合后,对其手性形态进行区分的作用。借助拓扑手性的纽结理论,通过“连接数”和从其导出的不变量来确定拓扑手性分子与几何手性分子间的结合性质。他们还将锯齿型 SWCNTs 与卵磷脂进行自组装形成纳米复合物[49]。由于范德华力的作用,脂质的疏水尾部进入 SWCNTs 的疏水中心,使原本没有圆二色性的 SWCNTs 显示出强烈信号,诱导手性的产生也为功能化 CNTs 带来了启发。其后,Kuznetsov[50,51]通过密度泛函理论模拟也证明了手性 CNTs 具有识别对映体分子的能力。

3.2　CNTs 原生手性电化学传感器实验基础

除理论研究外,科学家还从实验角度探索了 CNTs 用于手性电化学传感器的可行性。2001 年,Li 等[52]将羧化 SWCNTs 修饰于玻碳电极上,证明了其作为修饰材料的稳定性,并对多种生物分子的电化学氧化进行了检测分析。Maehashi 等[53]开发了电化学沉积 SWCNTs 阵列微芯片,对氨基酸分子进行了检测,为 CNTs 电化学传感器的发展奠定了坚实的实验基础。

4　CNTs 原生手性电化学传感器研究进展

近十年来,CNTs 原生手性电化学传感器的研究取得了一些进展(表 1),其相关报道如下所述。

表 1　不同 CNTs 原生手性电化学传感器比较[注]

Tab.1　Comparison of different “Inherent Chirality”-based electrochemical sensors

年份	手性识别界面	电极修饰方法	检测方法	识别分子	参考文献
2013	MWCNTs/ILs/GCE	滴涂法	CV	PRO	[54]
2014	65SWCNTs/SWV/GCE	滴涂法	SWV	DOPA	[55]
2017	65SWCNTs/GNPs/GCE	滴涂法	SWV	DOPA	[56]

续表

年份	手性识别界面	电极修饰方法	检测方法	识别分子	参考文献
2017	65SWCNTs/EDA/GCE	CV	SWV	DOPA	[57]
2019	M/P-65SWCNTs/GCE	CV	DPV	DOPA	[58]
2019	L/D-DHCNT@ PPy@ AuNPs@ L/D-Cys/GCE	滴涂法	DPV	Tyr/Trp/Glu	[59]
2020	76SWCNTs/碳基粉末	碳糊电极	DP/DPV	MA（苹果酸）	[60]
2021	65SWCNTs/*p*-L-Cys/SPE	滴涂法	CV	MA（扁桃酸）	[61]
2021	65SWCNTs/EDA/（GCE/SPE）/MPUT	CV	SWV	DOPA	[62]

注：MWCNTs：多壁碳纳米管；SWCNTs：单壁碳纳米管；DHCNT：手性双螺旋碳纳米管；ILs：离子液体；GNPs/AuNPs：金纳米颗粒；EDA：乙二胺；*p*-L-Cys：聚 L-半胱氨酸；PPy：聚吡咯；MPUT：网格式压电超声换能器；GCE：玻碳电极；SPE：丝网印刷电极；CV：循环伏安法；SWV：方波伏安法；DPV：差分脉冲伏安法；DP：直接电位法；Cys：半胱氨酸；PRO：普萘洛尔；DOPA：多巴；Tyr：酪氨酸；Trp：色氨酸；Glu：谷氨酸；MA：扁桃酸/苹果酸。

4.1 MWCNTs 电化学传感器

2013 年，Zhu 等[54]受 Bucky gel 交联凝胶启发，初次报道了 CNTs 原生手性电化学传感器。他们将准手性 MWCNTs 与离子液体（ILs，[Omim]PF_6）超声混合，获得了纳米复合物 MWCNTs/ILs 电化学传感器。MWCNTs 间强烈的 π-π 堆积作用，很容易彼此缠绕。当 MWCNTs 与高介电常数 ILs 混合后，堆积缠绕减弱，有利于手性中心的暴露，进而实现了对普萘洛尔（PRO）对映体的识别（图 5）。

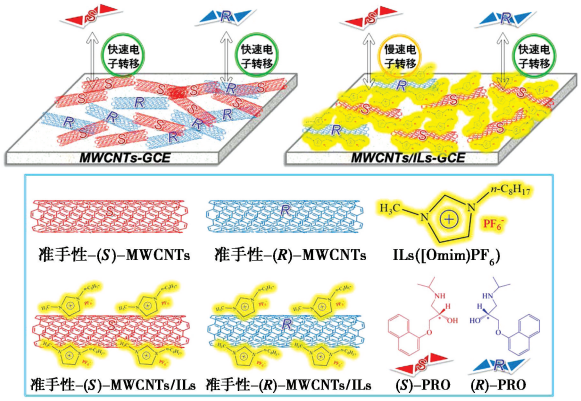


图 5 MWCNTs/ILs 手性电化学传感器[54]

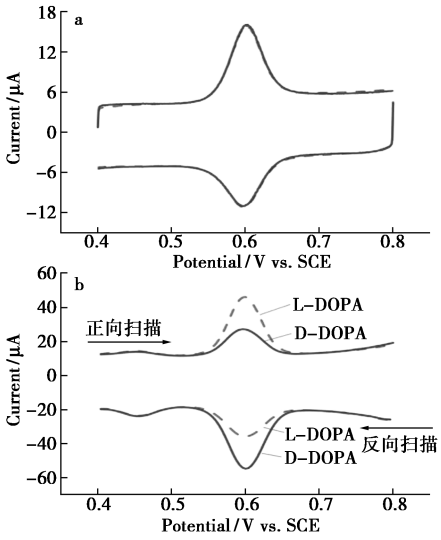
Fig.5 MWCNTs/ILs chiral electrochemical sensor[54]

MWCNTs 复杂的结构，不利于探索手性识别的机理。科学家们进而选择结构相对简单的 SWCNTs，进行了一系列的深入研究。

4.2 SWCNTs 电化学传感器

4.2.1 方波伏安技术与 CNTs 电化学传感器

Chen 等[55]以（6，5）-SWCNTs 为手性识别中心，对多巴（DOPA）异构体进行识别。他们发现，应用常规 CV 技术，DOPA 对映体峰电流几乎一样，若换用方波伏安技术（SWV），峰电流有明显差别（图 6）。该传感器中，SWV 在每个阶梯上叠加对称双脉冲信号，延长了界面上 SWCNTs 和对映体的作用时间。（6，5）-SWCNTs/H_2SO_4/SWV 三者协同，构成了简单高效的手性电化学传感器。这说明选择合适的电化学检测手段也可提高识别能力。该发现引起了一些学者的兴趣并应用 SWV 获得了更好的识别效果[63,64]。



a.循环伏安；b.方波伏安

图 6 协同机制传感器[55]

Fig.6 Synergistic sensor[55]

4.2.2 金纳米颗粒与 CNTs 电化学传感器

利用 CNTs 与金纳米颗粒（AuNPs），Chen 等[56]构建了 AuNPs/（6，5）-SWCNTs 修饰电极。引入非手性 AuNPs 后，DOPA 对映体峰电流比从 1.4 增大到了 2.1。通过合适尺寸、合适含量的非手性 AuNPs 与 SWCNTs 的相互耦合，手性环境能更好地展现出来，识别能力得以放大。

4.2.3 垂直阵列 CNTs 电化学传感器

大多数 CNTs 电化学传感器中，CNTs 均以物理吸附的方式被修饰在电极表面，极易聚集。虽然 ILs 等的引入可以部分解决 CNTs 的分散性问题，但其在电极表面依然是无序的。Zhu 等[57]提出了基于垂直阵列 SWCNTs 的新策略（图 7），即利用乙二胺（EDA）作为交联剂，通过 CV 可控地在电极表面制备有序排列的单层（6，5）-SWCNTs

阵列。此电极 CNTs 利用率高,对 DOPA 对映体有优良的识别能力,对映体峰电流比可达 2.6。SWCNTs 的高度有序性排列增强了原生手性作用,有助于识别效率的提高。

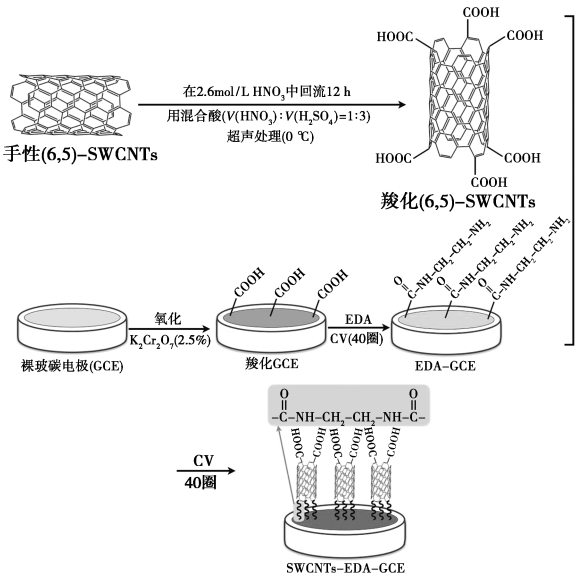
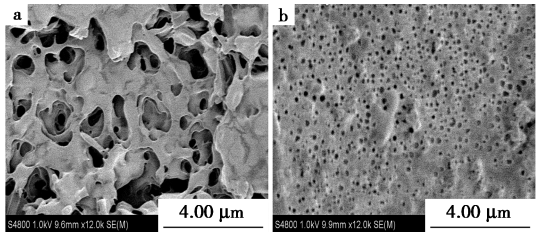


图 7　连续电合成 CNTs 阵列[57]

Fig.7　Sequential electrosynthesis of CNTs array[57]

4.2.4　多孔凝胶 CNTs 电化学传感器

电化学传感器有限的手性识别次数,导致其识别能力大大减弱。Zhu 等[61]利用导电凝胶,构建了三维电化学传感器,实现了类似于色谱法中的多塔板、多次识别。他们基于聚 L-半胱氨酸(*p*-L-Cys)加热制备了多孔手性 CNTs 凝胶丝网印刷电极。该体系中,L-Cys 作为交联剂,其巯基和氨基与羧化 SWCNTs 的羧基相连,羧基与其他 L-Cys 的氨基相连,形成网络交联凝胶(图 8)。该传感器对扁桃酸对映体峰电流有明显差异,且峰电位也相差近 100 mV(图 9)。使用丝网印刷电极,不仅解决了电极表面污染、再生等问题,也为构建实用性传感平台提供了参考。



a.*p*-L-Cys;b.*p*-L-Cys-65CNTs

图 8　聚 L-Cys 和聚 L-Cys-65CNTs 的扫描电镜图[61]

Fig.8　SEM images of *p*-L-Cys and *p*-L-Cys-65CNTs[61]

4.2.5　高频振荡与 CNTs 电化学传感器

用常规 CV 进行手性识别时,对映体氧化还

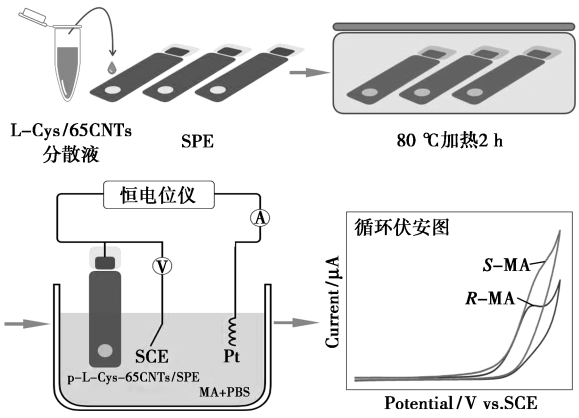


图 9　CNTs 丝网印刷电极识别 MA 对映体[61]

Fig.9　CNTs/SPE for the discrimination of MA[61]

原峰电流几乎一样,若换用 SWV 技术,峰电流则有明显差别[55]。杨洋[62]推测,SWV 能实现手性差异的放大,是因为一种类似于“振动筛”的作用。他们搭建了机械高频震荡设备,通过检测液与工作电极杆双重传导来增强识别能力(图 10)。非震荡条件下,对映体电化学响应差异较小;开启震荡后,-0.22 V 的氧化峰电流比跃升至 2.5,对另一个峰电流(0.18 V)的影响可忽略不计。网格式压电超声换能器(MPUT)对 DOPA 两组氧化反应影响程度不同,引起的不是全域信号扰动。通过互相印证,可实现对映体识别。他们还将 MPUT 直接用作微型电解池,每次所需检测液仅 300 μL,缩减了检测液损耗。MPUT 开启前后,-0.25 V 的氧化峰电流比增加了近 4 倍(图 11)。

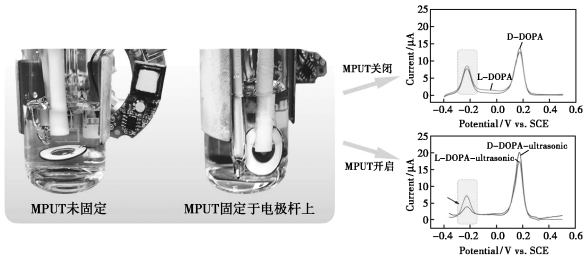


图 10　高频震荡增强手性识别[62]

Fig.10　MPUT for the enhancement of chiral recognition[62]

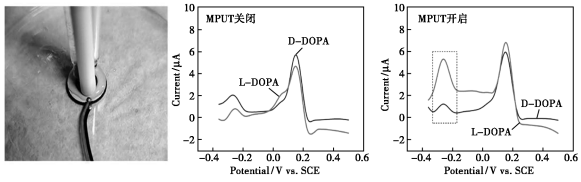


图 11　高频震荡微型电解池增强手性识别[62]

Fig.11　MPUT mini-cell for the enhancement of chiral recognition[62]

此系列工作采用结构简单、体积小、成本低的微型高频震荡设备 MPUT 和 CNTs 修饰电极，利用“高频震动筛”提高了 CNTs 原生手性电化学识别能力，证实了高频震荡对其识别能力的增强作用。

4.2.6 纯化 SWCNTs 电化学传感器

2019 年，Pu 等[58]将(6,5)-SWCNTs 进行分离富集，获得了 M/P-SWCNTs。他们发现，M/P-SWCNTs 的纯度影响着识别效果，纯化后的 CNTs 手性选择性能明显提升，M/P-SWCNTs 对 D/L-DOPA 分别有较高的识别灵敏度(图 12)。但在其构建的两种传感器中，DOPA 对映体峰电流比并不高，分别为 1.90 和 2.05。识别效果更加优良的传感器有待进一步开发，以获得更具差异性和代表性的结果。

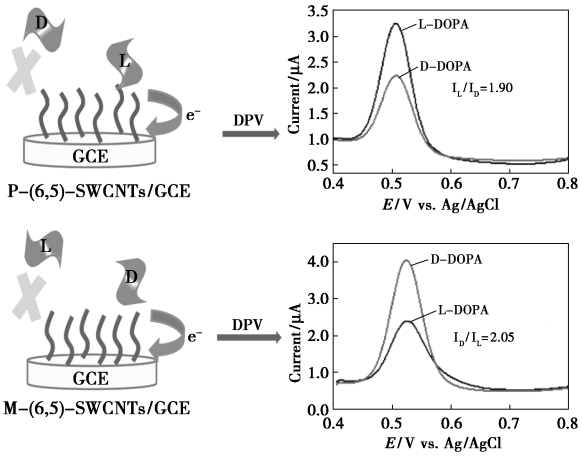


图 12 M/P-SWCNTs/GCE 的电化学检测[58]

Fig.12 M/P-SWCNTs modified GCE for electrochemical recognition[58]

4.3 非常规 CNTs 电化学传感器

4.3.1 手性双螺旋 CNTs 电化学传感器

Zhang 等[59]采用手性双螺旋 CNTs(L/D-DHCNT)、L/D-半胱氨酸(L/D-Cys)与聚吡咯-金纳米颗粒复合物(PPy@ AuNPs)，构建了 L/D-DHCNT@ PPy@ AuNPs@ L/D-Cys 自组装传感器，用于氨基酸异构体检测。L/D-Cys 与 L/D-DHCNT 相互配合，促进了体系的手性识别能力。PPy 作为结合基底，使 AuNPs 高度分散，共同助力导电能力。Tyr、Trp 和 Glu 在该电极上均存在明显的电位和电流比差异(图 13)，据此构建了一种高效率、高电导率、高灵敏度的电化学手性生物传感系统。

4.3.2 SWCNTs 碳糊电化学传感器

Stefan 等[60]将(7,6)-SWCNTs 固定在不同碳

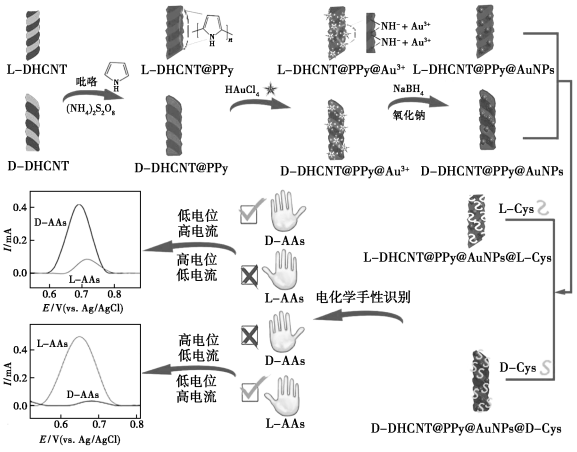


图 13 基于 L/D-DHCNT@ PPy@ AuNPs@ L/D-Cys 的手性识别[59]

Fig.13 Chiral recognition based on L/D-DHCNT@ PPy@ AuNPs@ L/D-Cys[59]

基粉末中(包括碳纳米粉末(CNT-C)、石墨烯粉末(CNT 石墨烯)和石墨粉末(CNT 石墨)中，形成多基质手性碳糊电极。采用直接电位模式(DP)和 DPV 模式对 L/D-苹果酸(L/D-MA)进行检测，不同电极均存在可用于识别的差异性信号。

该(7,6)-SWCNTs 碳糊电化学传感器采用混合糊状碳基材料，保持了 SWCNTs 原有手性结构和原始状态。相比其他修饰方法，直接混合识别界面材料，结构简单、条件温和，充分发挥了 CNTs 原生手性优势，有良好的对体映选择性。

5 结论及展望

本文综述了 CNTs 原生手性在电化学传感器中应用的最新进展，详细比较了各类传感器的搭建方式及识别机理，旨在推动 CNTs 原生手性电化学传感器的发展。同时发现，由于 CNTs 优良的电化学性能、较大的比表面积、较好的生物相容性以及其独特的原生手性，将其用于手性电化学传感器的构建，能使识别过程简单高效、灵敏快速，为对映体识别机理的研究和普适性电化学传感器的开发提供了新思路。

尽管原生手性 CNTs 电化学传感器取得了一些进展，但开发此类传感器仍存在以下挑战：(1)分离手段复杂。目前，分离 M/P-SWCNTs 的方法复杂、耗时且效率低，开发简单高效的方法非常重要，如多柱凝胶色谱法等；(2)识别机理不明确。目前对区分对映体的机理进行了广泛研究，但仍需进一步探索更加精确的分子间相互作用模型，如利用理论模拟等方法进行辅助验证；(3)实

际应用较少,期待基于原生手性 CNTs 材料的便携式电化学传感器更广泛地应用于实际生物、药物和环境分析化学领域。总之,原生手性 CNTs 在电化学传感器中的应用充满挑战,有待人们更加系统而深入的研究。

参考文献:

[1]CINTAS P.Tracing the origins and evolution of chirality and handedness in chemical language[J].*Angew. Chem. Int.Edit.*,2007,**46**(**22**):4 016-4 024.

[2]MAIER N M,FRANCO P,LINDNER W.Separation of enantiomers:Needs,challenges,perspectives[J].*J. Chromatogr.A*,2001,**906**:3-33.

[3]LABUTA J,HILL J P,ISHIHARA S,et al.Chiral sensing by nonchiral tetrapyrroles[J].*Acc. Chem. Res.*,2015,**48**(**3**):521-529.

[4]SHANG X,SONG I,JUNG G Y,et al.Chiral self-sorted multifunctional supramolecular biocoordination polymers and their applications in sensors[J].*Nat. Commun.*,2018,**9**(**1**):3 933.

[5]ABENDROTH J M,STEMER D M,BLOOM B P,et al.Spin selectivity in photoinduced charge-transfer mediated by chiral molecules[J].*ACS Nano*,2019,**13**(**5**):4 928-4 946.

[6]ZHU Y Y,WU X D,GU S X,et al.Free amino acid recognition:A bisbinaphthyl-based fluorescent probe with high enantioselectivity[J].*J. Am. Chem. Soc.*,2019,**141**(**1**):175-181.

[7]ZHU G,YI Y,CHEN J.Recent advances for cyclodextrin-based materials in electrochemical sensing[J].*TrAC-Trend Anal.Chem.*,2016,**80**:232-241.

[8]WANG S Y,LI L,XIAO Y,et al.Recent advances in cyclodextrins-based chiral-recognizing platforms[J].*TrAC-Trend Anal.Chem.*,2019,**121**:115 691.

[9]ZOR E,BINGOL H,ERSOZ M.Chiral sensors[J].*TrAC-Trend Anal.Chem.*,2019,**121**:115 662.

[10]NIU X,YANG X,LI H,et al.Application of chiral materials in electrochemical sensors[J].*Mikrochim Acta*,2020,**187**(**12**):676.

[11]BERTHOD A.Chiral recognition mechanisms[J].*Anal. Chem.*,2006,**78**(**7**):2 093-2 099.

[12]OGSTON A G.Interpretation of experiments on metabolic process,using isotopic tracer elements[J].*Nature*,1948,**4 129**:963.

[13]LIU J,ZHOU H,YANG W,et al.Soft nanoarchitectonics for enantioselective biosensing[J].*Acc. Chem. Res.*,2020,**53**(**3**):644-653.

[14]QU L J,OUYANG R.Enantioseparation and amperometric detection of chiral compounds by in situ molecular imprinting on the microchannel wall[J].*Anal. Chem.*,2009,**81**(**23**):9 651-9 656.

[15]PANDEY I,KANT R.Electrochemical impedance based chiral analysis of anti-ascorbutic drug:L-Ascorbic acid and d-ascorbic acid using C-dots decorated conductive polymer nano-composite electrode[J].*Biosens. Bioelectron.*,2016,**77**:715-724.

[16]LI Z,XU H,WU D,et al.Electrochemical chiral recognition of tryptophan isomers based on nonionic surfactant-assisted molecular imprinting sol-gel silica[J].*ACS Appl.Mater.Inter.*,2019,**11**(**3**):2 840-2 848.

[17]JAISWAL S,SINGH R,SINGH K,et al.Enantioselective analysis of D- and L-Serine on a layer-by-layer imprinted electrochemical sensor[J].*Biosens. Bioelectron.*,2019,**124/125**:176-183.

[18]ZHAO G,ZHOU X,RAN X,et al.Layer-by-layer assembly of anionic-/cationic-pillar[5]arenes multilayer films as chiral interface for electrochemical recognition of tryptophan isomers[J].*Electrochim.Acta*,2018,**277**:1-8.

[19]YI Y,ZHANG D,MA Y,et al.Dual-signal electrochemical enantiospecific recognition system via competitive supramolecular host-guest interactions:The case of phenylalanine[J].*Anal. Chem.*,2019,**91**(**4**):2 908-2 915.

[20]LEI P,ZHOU Y,ZHANG G,et al.A highly efficient chiral sensing platform for tryptophan isomers based on a coordination self-assembly[J].*Talanta*,2019,**195**:306-312.

[21]杨洋,朱志伟.电化学手性识别材料的研究与应用[J].化学试剂,2021,**43**(**1**):1-15.

[22]GU X,TAO Y,PAN Y,et al.DNA-inspired electrochemical recognition of tryptophan isomers by electrodeposited chitosan and sulfonated chitosan[J].*Anal. Chem.*,2015,**87**(**18**):9 481-9 486.

[23]GUO Y,NIU A,JIAN F,et al.Metal-organic complex-functionalized protein nanopore sensor for aromatic amino acids chiral recognition[J].*Analyst*,2017,**142**(**7**):1 048-1 053.

[24]ARNABOLDI S,BENINCORI T,CIRILLI R,et al.Inherently chiral electrodes:The tool for chiral voltammetry[J].*Chem.Sci.*,2015,**6**(**3**):1 706-1 711.

[25]RIZZO S,ARNABOLDI S,MIHALI V,et al."Inherently chiral" ionic-liquid media:Effective chiral electroanalysis on achiral electrodes[J].*Angew. Chem. Int. Edit.*,2017,**56**(**8**):2 079-2 082.

[26]ARNABOLDI S,MAGNI M,MUSSINI P R.Enantioselective selectors for chiral electrochemistry and electroa-

nalysis: Stereogenic elements and enantioselection performance[J]. *Curr. Opin. Electrochem.*, 2018, **8**: 60-72.

[27] ZHU G, ZHANG X, GAI P, et al. β-Cyclodextrin non-covalently functionalized single-walled carbon nanotubes bridged by 3, 4, 9, 10-perylene tetracarboxylic acid for ultrasensitive electrochemical sensing of 9-anthracenecarboxylic acid [J]. *Nanoscale*, 2012, **4**(**18**): 5 703-5 709.

[28] RAN X, YANG L, ZHANG J, et al. Highly sensitive electrochemical sensor based on beta-cyclodextrin-gold@ 3, 4, 9, 10-perylene tetracarboxylic acid functionalized single-walled carbon nanohorns for simultaneous determination of myricetin and rutin[J]. *Anal. Chim. Acta*, 2015, **892**: 85-94.

[29] SONG J, YANG C, MA J, et al. Voltammetric chiral discrimination of tryptophan using a multilayer nanocomposite with implemented amino-modified beta-cyclodextrin as recognition element[J]. *Mikrochim. Acta*, 2018, **185**(**4**): 230.

[30] NIU X, YANG X, MO Z, et al. Voltammetric enantiomeric differentiation of tryptophan by using multiwalled carbon nanotubes functionalized with ferrocene and β-cyclodextrin[J]. *Electrochim. Acta*, 2019, **297**: 650-659.

[31] HIRSCH A. Functionalization of single-walled carbon nanotubes[J]. *Angew. Chem. Int. Edit.*, 2002, **41**(**11**): 1 853-1 859.

[32] TILMACIU C M, MORRIS M C. Carbon nanotube biosensors[J]. *Front. Chem.*, 2015, **3**: 59.

[33] WANG F M K, RAHMAN A F M M. Simultaneous discrimination of handedness and diameter of single-walled carbon nanotubes (SWNTs) with chiral diporphyrin nanotweezers leading to enrichment of a single enantiomer of (6, 5)-SWNTs[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**(**31**): 10 876-10 881.

[34] AKAZAKI K, TOSHIMITSU F, OZAWA H, et al. Recognition and one-pot extraction of right- and left-handed semiconducting single-walled carbon nanotube enantiomers using fluorene-binaphthol chiral copolymers[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**(**30**): 12 700-12 707.

[35] XU L, VALASEK M, HENNRICH F, et al. Enantiomeric separation of semiconducting single-walled carbon nanotubes by acid cleavable chiral polyfluorene [J]. *ACS Nano*, 2021, **15**(**3**): 4 699-4 709.

[36] GREEN A A, DUCH M C, HERSAM M C. Isolation of single-walled carbon nanotube enantiomers by density differentiation[J]. *Nano Res.*, 2010, **2**(**1**): 69-77.

[37] GHOSH S, BACHILO S M, WEISMAN R B. Advanced sorting of single-walled carbon nanotubes by nonlinear density-gradient ultracentrifugation[J]. *Nat. Nanotechnol.*, 2010, **5**(**6**): 443-450.

[38] KOMATSU N, WANG F. A comprehensive review on separation methods and techniques for single-walled carbon nanotubes[J]. *Materials*, 2010, **3**(**7**): 3 818-3 844.

[39] LIU H, NISHIDE D, TANAKA T, et al. Large-scale single-chirality separation of single-wall carbon nanotubes by simple gel chromatography[J]. *Nat. Commun.*, 2011, **2**: 309.

[40] LIU H, TANAKA T, KATAURA H. Optical isomer separation of single-chirality carbon nanotubes using gel column chromatography [J]. *Nano. Lett.*, 2014, **14**(**11**): 6 237-6 243.

[41] WEI X, TANAKA T, YOMOGIDA Y, et al. Experimental determination of excitonic band structures of single-walled carbon nanotubes using circular dichroism spectra[J]. *Nat. Commun.*, 2016, **7**: 12 899.

[42] WEI X, TANAKA T, HIRAKAWA T, et al. High-yield and high-throughput single-chirality enantiomer separation of single-wall carbon nanotubes[J]. *Carbon*, 2018, **132**: 1-7.

[43] CHOPRA S, PHAM A, GAILLARD J, et al. Carbon-nanotube-based resonant-circuit sensor for ammonia[J]. *Appl. Phys. Lett.*, 2002, **80**(**24**): 6 432.

[44] VARDANEGA D, PICAUD F, GIRARDET C. Chiral response of single walled carbon nanotube based sensors to adsorption of amino acids: A theoretical model[J]. *J. Chem. Phys.*, 2007, **127**(**19**): 194 702.

[45] GIRARDET C, VARDANEGA D, PICAUD F. Selective detection of chiral molecules by chiral single walled nanotubes[J]. *Chem. Phy. Lett.*, 2007, **443**(**1/3**): 113-117.

[46] VARDANEGA D, PICAUD F, GIRARDET C. Chiral interaction in double-wall carbon nanotubes: Simple rules deduced from a large sampling of tubes[J]. *J. Chem. Phys.*, 2010, **132**(**12**): 124 704.

[47] VARDANEGA D, PICAUD F, GIRARDET C. Towards selective detection of chiral molecules using SWNT sensors[J]. *Surface Sci.*, 2007, **601**(**18**): 3 818-3 822.

[48] BHATTACHARYYA T, ROY S, DASGUPTA A K. Chirality sensitive binding of tryptophan enantiomers with pristine single wall carbon nanotubes [J]. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2014, **16**(**28**): 14 651-14 655.

[49] BHATTACHARYYA T, ROY S, RAY P, et al. Induced chirality in single walled carbon nanotube based self-assembly[J]. *J. Mater. Chem. A*, 2014, **2**(**16**): 5 759-5 765.

[50] KUZNETSOV V V. Recognition of the *R*- and *S*-isomers

of 1-fluoroethanol by a chiral nanotube[J]. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2016, **85**(**12**): 2 813-2 815.

[51] KUZNETSOV V V. Recognition of *R*- and *S*-isomers of α-alanine by chiral nanotubes[J]. *Russ. J. Gen. Chem.*, 2018, **88**(**5**): 930-934.

[52] LUO H X, SHI Z J, LI N Q, et al. Investigation of the electrochemical and electrocatalytic behavior of single-wall carbon nanotube film on a glassy carbon electrode [J]. *Anal. Chem.*, 2001, **73**(**5**): 915-920.

[53] OKUNO J, MAEHASHI K, MATSUMOTO K, et al. Single-walled carbon nanotube-arrayed microelectrode chip for electrochemical analysis[J]. *Electrochem. Commun.*, 2007, **9**(**1**): 13-18.

[54] CHEN L, LI K, ZHU H, et al. A chiral electrochemical sensor for propranolol based on multi-walled carbon nanotubes/ionic liquids nanocomposite [J]. *Talanta*, 2013, **105**: 250-254.

[55] CHEN L, CHANG F, MENG L, et al. A novel electrochemical chiral sensor for 3, 4-dihydroxyphenylalanine based on the combination of single-walled carbon nanotubes, sulfuric acid and square wave voltammetry[J]. *Analyst*, 2014, **139**(**9**): 2 243-2 248.

[56] CHEN L, LIU S, CHANG F, et al. A gold nanoparticles-enhanced carbon nanotubes electrochemical chiral sensor[J]. *Electroanalysis*, 2017, **29**(**4**): 955-959.

[57] ZHU H, CHANG F, ZHU Z. The fabrication of carbon nanotubes array-based electrochemical chiral sensor by electrosynthesis[J]. *Talanta*, 2017, **166**: 70-74.

[58] PU C, XU Y, LIU Q, et al. Enantiomers of single chirality nanotube as chiral recognition interface for enhanced electrochemical chiral analysis[J]. *Anal. Chem.*, 2019, **91**(**4**): 3 015-3 020.

[59] ZHANG Q, FU M, LU H, et al. Novel potential and current type chiral amino acids biosensor based on L/D-handed double helix carbon nanotubes@ polypyrrole@ Au nanoparticles@ L/D-cysteine [J]. *Sens. Actuat. B: Chem.*, 2019, **296**: 126 667.

[60] STEFAN R I, COMNEA I R. Chiral single-walled carbon nanotubes as chiral selectors in multimode enantioselective sensors[J]. *Chirality*, 2021, **33**(**1**): 51-58.

[61] YANG Y, LI M, ZHU Z. A disposable dual-signal enantioselective electrochemical sensor based on stereogenic porous chiral carbon nanotubes hydrogel[J]. *Talanta*, 2021, **232**: 122 445.

[62] 杨洋.碳纳米管原生手性电化学传感器研究及应用[D].北京:北京大学,2021.

[63] LIU B, ZHANG X, DING Y, et al. Enantioselective discrimination of L-/D-phenylalanine by bovine serum albumin and gold nanoparticles modified glassy carbon electrode[J]. *Anal. Methods*, 2015, **7**(**7**): 3 022-3 027.

[64] GUO D, RAN P, CHEN C, et al. Study on chiral nanocomposite for recognition of DOPA enantiomers via square wave voltammetry[J]. *J. Electrochem. Soc.*, 2015, **162**(**14**): B354-B359.

自支撑电极电解水制氢应用研究进展

田锦锐[1],田浩[1],戴佳玮[3],杨淼森*[1],张国新*[2]
(1.东北电力大学 化学工程学院,吉林 吉林 132012;2.山东科技大学 储能技术学院,山东 青岛 266590;
3.东北电力大学 电气工程学院,吉林 吉林 132012)

摘要:氢能是一种清洁、环保的可再生资源,以其具有较高的燃烧热值和燃烧产物为水等特点而成为取代传统化石燃料的最佳选择,采用绿色清洁的电解水制取氢气成为科研人员关注热点。传统碱性电解水技术中催化剂层多以催化剂浆液滴涂并与粘合剂粘连在电极表面,对三相界面的扩散造成一定的影响,然而,自支撑导电基底可以避免上述问题,活性层与导电基底无缝接触实现了快速的电荷转移,从而提供了高活性电解水催化剂的集成式合成策略。从工业级大电流水电解三相反应界面构筑角度出发,归纳了近年来制备自支撑纳米催化材料的研究进展,并探讨了自支撑纳米催化剂在电解水领域的应用,并对未来制备自支撑电解水催化剂的集成化与工业化进行了展望。

关键词:自支撑电极;水分解;三相反应界面构筑;纳米材料;电催化剂
中图分类号:TB34 **文献标识码**:A **文章编号**:0258-3283(2023)06-0078-10
DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0097

Progress of Hydrogen Production Application by Water Electrolysis with Self-supported Electrode *TIAN Jin-rui*[1], *TIAN Hao*[1], *DAI Jia-wei*[3], *YANG Miao-sen**[1], *ZHANG Guo-xin**[2] (1.College of Chemical Engineering, Northeast Electric Power University, Jilin 132012, China; 2.College of Energy Storage Technology, Shandong University of Science and Technology, Qingdao 266590, China; 3.College of Electrical Engineering, Northeast Electric Power University, Jilin 132012, China)

Abstract: Hydrogen energy is a clean, environmentally friendly renewable resource, which is the best choice to replace traditional fossil fuels because of its high calorific value of combustion and combustion products as water, etc. The use of green and clean water electrolysis to produce hydrogen has become a hot topic of interest for researchers. In conventional alkaline water electrolysis technology, the catalyst layer is mostly coated with catalyst ink and adhered to the electrode surface with adhesive, which has certain impact on the diffusion at the three-phase interface. However, the self-supported conductive substrate can avoid the above problems, and the active layer is in seamless contact with the conductive substrate to achieve rapid charge transfer, thus providing an integrated synthesis strategy for highly active water electrolysis catalysts. The research progress of preparing self-supported nanocatalytic materials in recent years from the perspective of three-phase reaction interface construction for industrial-grade high-current water electrolysis was summarized, and the application of self-supported nanocatalysts in the field of water electrolysis was discussed, and a prospect on the integration and industrialization of preparing self-supported water electrolysis catalysts in the future was provided.

Key words: self-supported electrode; water splitting; three-phase reaction interface construction; nanomaterials; electrocatalysts

目前,工业条件下的电解水需在大电流密度下进行(High Current Density, HCD,一般来说>200 mA/cm^2),例如欧盟燃料电池与氢能企业联盟(FCH JU)提出质子交换膜反应器的目标电流密度将在 2030 年达到 2 500 mA/cm^2 以上[1]。因此设计、获得在大电流密度下性能优异的电催化剂对电解水制氢技术的推广具有重要意义,这也是电解制氢领域的重要难题。当前,碱性电解水工业中人们致力于制备具有适当电子结构、能够极大程度地提高反应本征动力学的材料,使其能在相对较低的过电势驱动下获得高活性的反应性能。然而,在工业生产中即使使用高活性催化剂,仍存在若干严重问题。例如实际电解水工业生产中,自支撑电极应用较为广泛,以镍网作为析氢阴极、以不锈钢作为析氧阳极,然而在实际反应过程中,存在反应过电势较大等缺点;同时,由于反应电流大,短时间内在电极表面上会产生大量气泡。在这种情况下,如果电极表面气泡粘附力很大,则大量气泡将聚集在电极表面使得电极表面催化剂脱落并阻碍电解质的扩散,增大扩散阻力。自支

收稿日期:2023-02-16;**网络首发日期**:2023-03-31
基金项目:国家自然科学基金项目(22071137)。
作者简介:田锦锐(1998-),男,山西晋城人,硕士生,主要研究方向为功能纳米材料合成与催化。
通讯作者:杨森森,E-mail:ymiaosen@163.com;张国新,E-mail:zhanggx@sdust.edu.cn。
引用本文:田锦锐,田浩,戴佳玮,等.自支撑电极电解水制氢应用研究进展[J].化学试剂,2023,**45**(**6**):78-87。

撑电极避免了涂覆过程中粘合剂和导电剂的添加,可直接作为电极使用,这种方法制备过程简易并且使成本降低。其次,导电基底可以使催化剂的负载更加均匀,紧密的结合可防止催化剂脱落,并且具有较高的比表面积,可以暴露更多的活性位点[2]。

本文基于自支撑电极在水分解制氢催化材料中的优越性,总结了在碱性电解水催化材料的机理与影响因素,对近年来制备自支撑催化剂在全水解催化和有机、无机合成领域的应用进行了评述,通过设计具有高强度、电极表面催化剂材料阵列化、较大三相反应界面的自支撑电极,制备结构复杂、性能优异的纳米催化材料,并对材料的合成和未来工业化和集成一体化方向的发展进行了展望。

1　水电解制氢背景及基础理论

1.1　水电解制氢背景

能源作为人类生存和经济快速发展的基础,但是,随着世界经济持续、稳定、高效的发展,能源枯竭、环境恶化、生态环境遭到破坏等问题逐渐加深,能源供给与需求的矛盾日益显著[3]。能源损耗及环境问题正在吸引全球的注意力,科研人员正在寻求替代化石燃料的能源载体,在这种情况下,可再生能源替代化石能源已是不可避免的未来发展趋势[4,5]。氢作为一种可再生、高效的能源,具有能量密度高、无碳能源载体的特点,被认为是一种潜在的能源载体和传统化石燃料的替代品,有望在未来的可持续能源中发挥关键作用[6,7]。

目前工业上化石能源制氢[8]、电解水制氢[9]、工业副产氢[10]、可再生能源制氢[11]技术相对较为成熟,由于化石燃料的消耗和温室效应,与可再生能源相关的技术所占的比例将会增加,而在较长的一段时间内,人们认为所需的氢需求是通过可再生能源来提供的。而可再生能源电解水制氢是指在通入直流电的情况下,将水进行电解使其分离,从而产生 H_2 和 O_2 的一项技术,该技术通常使用可再生能源电力作为动力,不会排放 CO_2、SO_2 和其他有毒有害并对环境产生破坏的物质,从而获得“绿氢”。电解水制氢技术主要分为碱性电解水[12,13]、质子交换膜电解水[14,15]、高温固体氧化物电解水[16]以及其他电解水技术,各种制氢技术比较如表 1 所示。

表 1　电解水制氢技术比较

Tab.1　Comparison of water electrolysis to produce hydrogen technologies

指标	ALK	PEM	SOEC
工作运行温度/℃	60~80	50~80	800~1 000
电解质/隔膜	30% KOH/石棉膜	纯水/质子交换膜	固体氧化物/YSZ
电流密度/($A\cdot cm^{-2}$)	0.2~0.4	0.6~2	0.3~1
氢气纯度/%	99.8	>99.99	>99.99
产业化程度	成熟	较成熟	未产业化
特点	技术成熟,成本低	良好的可再生能源适应性	转化效率较高

其中,固体氧化物电解水通常需要在 800 ℃以上的环境进行,这种高温反应的进行需要热源得以维持,并且材料的使用寿命仍然需要科研人员进行逐一探索,因此,该技术目前仍处于实验室研究阶段。而碱性电解水和质子交换膜电解水技术的实际操作温度相对较低,但质子交换膜电解水技术采用的膜成本较高,需要贵金属催化剂,因而其电解水制氢成本较高[17],而碱性电解水制氢技术通常使用非贵金属催化剂从而达到降低制氢成本的效果。综上所述,碱性电解水制氢的基本操作条件易实现,具有投资费用低、耐受性高、维护成本低等特点,所以,这也成为目前工业化应用最多的一项技术。

1.2　碱性电解水基础理论

1.2.1　碱性电解水原理

碱性电解水的主要装置由电解液、阴极和阳极三部分构成[18]。双功能催化剂具有良好的析氢和析氧反应活性,可以分别应用于电解池的阴极和阳极促进全分解水(Overall Water Splitting, OWS)反应的进行。当两电极被施加外加电压,阴极和阳极上会分别发生析氢反应和析氧反应。不同的电解液会导致不同的水分解反应机理,具体方程式如下:

$$H_2O \longrightarrow H_2 + 1/2O_2$$

酸性条件:

阴极:　$H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2$　(1)

阳极:　$H_2O \longrightarrow 2H^+ + 1/2O_2 + 2e^-$　(2)

碱性条件:

阴极:　$2H_2O + 2e^- \longrightarrow H_2 + 2OH^-$　(3)

阳极:　$2OH^- \longrightarrow H_2O + 1/2O_2 + 2e^-$　(4)

在电解水过程中,由于阳极发生的是 4 电子的析氧反应过程,其动力学较慢,与阴极发生的两电子析氢反应相比更难进行,因此析氧反应所需要的电势比析氢反应大。在碱性电解液中直接利用溶液中的 OH^-,从而更有利于析氧反应的进

行,促进电催化全解水反应的进行[19]。

电催化全解水的热力学理论电压为 1.23 V(25 ℃,101 325 Pa),而目前商用电解水所需外加电压通常为 1.8~2.0 V,此现象的主要原因是需要施加额外的电压,以此来克服电催化全解水过程产生的过电势。电解池中外加的全部电压的方程式如下所示:

$$E_{op} = 1.23V + \eta_a + |\eta_c| + \eta_\Omega \quad (5)$$

其中:η_Ω 代表了用于补偿系统内部溶液电阻和接触电阻的外加电压;η_a 和 η_c 是用来克服阴极和阳极本身的活性能垒的过电势;可以通过提高催化材料的固有活性来克服材料本身的固有活性能垒。

1.2.2 析氢反应原理

析氢反应是包含了多个电化学反应步骤,并通过氢中间体的形成和传输来进行的,反应的机理一般认为是以下三个基本步骤中的两个步骤的组合,简称 Volmer-Heyrovsky 过程或者 Volmer-Tafel 过程,根据反应环境的 pH 变化导致了反应过程的差异,两个半反应的表示方式也不同,具体如下[20]:

Volmer reaction:

酸性: $M + H_3O^+ + e^- \longrightarrow M + H_{ad} + H_2O$ (6)

碱性: $H_2O + M + e^- \longrightarrow M + H_{ad} + OH^-$ (7)

Heyrovsky reaction:

酸性: $M + H_{ad} + H^+ + e^- \longrightarrow M + H_2$ (8)

碱性: $M + H_{ad} + H_2O + e^- \longrightarrow M + OH^- + H_2$ (9)

Tafel reaction:

酸性: $M + H_{ad} + H_{ad} \longrightarrow M + H_2$ (10)

碱性: $M + H_{ad} + H_{ad} \longrightarrow M + H_2$ (11)

其中:H_{ad}为在电极表面的吸附氢原子;M 为电极表面,e^-为反应体系中参与反应传输的电子。

由以上反应方程式可以看出,H 原子在电极表面发生两种反应,包括化学吸附和化学脱附,并且两者间是对立关系。根据催化原理,表现优异的析氢反应催化剂评价要点是对 H^* 要有一定强度的吸附能力,有利于过程中质子及电子转移,但同时应该确保成键易断裂利于 H_2 产物的释放[21]。

1.2.3 析氧反应原理

析氧反应是一种涉及 OH^*、O^* 和 OOH^* 中间体的 4 电子转移反应,其中涉及酸性和碱性电解质中的一系列连续基本步骤。在电催化析氧反应中所涉及到的具体反应步骤如下:

吸附质演化机制(Adsorbate Evolution Mechanism,AEM)

酸性条件:

$$M + H_2O \longrightarrow M—OH + H^+ + e^- \quad (12)$$

$$M - OH + OH^- \longrightarrow M—O + H_2O + e^- \quad (13)$$

$$2M—O \longrightarrow 2M + O_2 \quad (14)$$

$$M - O + H_2O \longrightarrow M—OOH + H^+ + e^- \quad (15)$$

$$M—OOH + H_2O \longrightarrow M + O_2 + H^+ + e^- \quad (16)$$

中性/碱性条件:

$$M + OH^- \longrightarrow M—OH \quad (17)$$

$$M - OH + OH^- \longrightarrow M—O + H_2O \quad (18)$$

$$2M—O \longrightarrow 2M + O_2 \quad (19)$$

$$M—O + OH^- \longrightarrow M—OOH + e^- \quad (20)$$

$$M—OOH + OH^- \longrightarrow M + O_2 + H_2O \quad (21)$$

其中:M 为电极表面;e^-为反应体系中参与反应传输的电子。

在酸性溶液中和碱性溶液中,其反应机制的相同点在于:反应过程中都会有 M—OH、M—O 和 M—OOH 的中间物质的产生,不同点主要是氧气形成的反应:通过 M—O 这种中间物质形成氧气会有两种不同的路径[22]:一种是通过两个 M—O 的直接结合产生氧气,另一种则是通过中间物质 M—OOH 的分解产生氧气。

晶格氧介导机制(Lattice-oxygen-mediated Mechanism,LOM)

$$M + H_2O \longrightarrow M—OH + H^+ + e^- \quad (22)$$

$$M—OH \longrightarrow M—O + H^+ + e^- \quad (23)$$

$$M—O + O_L \longrightarrow O_V + O_2 \quad (24)$$

$$O_V + H_2O \longrightarrow M—H + H^+ + e^- \quad (25)$$

$$M—H \longrightarrow M + H^+ + e^- \quad (26)$$

其中:M 为电极表面;e^-为反应体系中参与反应传输的电子;O_L 为晶格氧;O_V 为氧空位。

与传统的吸附质演化机制(Adsorbate Evolution Mechanism,AEM)相比,LOM 机制假定氧分子的生成是从晶格氧开始的,其关键步骤是通过晶格氧和 M—O 之间偶联直接形成 O—O,避免了高能垒 M—OOH 的生成。

1.3 自支撑电极工业电解水三相反应界面的构筑

亲水性在材料表面能被水分所润湿的这一性质被称作界面现象,而润湿过程的实质则是在物质界面发生能量和性质的变化。人们通常将疏水表面定义为具有较大的液体接触角(LCA,>90°)和较小的液体黏附力的表面,而亲水表面是具有较低的液体接触角(<90°)和较高液体黏附力的表面。

在理想条件下,通过分析三相接触线处的力(假设固体表面是理想的平滑表面),人们提出杨氏方程以描述材料表面的亲水性和疏水性。

$$\gamma_{SV} = \gamma_{SL} + \gamma_{LV}\cos\theta \quad (27)$$

其中:γ_{SV}、γ_{SL}和 γ_{LV}分别为固体-气体、固体-液体和液体-气体的界面张力;θ 为材料的固有接触角。

为改善工业电解水三相界面构筑中亲疏水性和接触角的可行有两种方法:配体修饰和催化剂

材料阵列化。

1.3.1　配体修饰改善催化剂表面亲水特性

通过配体修饰,可以将催化剂表面由亲气性调整为亲水性,生成的气泡容易在催化剂的亲水表面脱附,从而使催化剂的活性位点暴露于液相中的反应物,改变材料三相界面的润湿性。Manfredi 等[23]报道了将葡萄糖衍生物染料修饰在 TiO_2 纳米颗粒表面,与其他对照样品相比,表现出更好的亲水性,从而提高了光催化制氢效率。

1.3.2　电极表面纳米催化剂材料阵列化

催化剂表面的粗糙度能有效改变三相界面的润湿性,在提升三相反应界面方面发挥着重要作用,多种纳米结构已被应用于催化界面的构建,如纳米线阵列、生物树枝状结构和荷叶状结构,与原始光滑表面相比,催化活性显著提升。

由于水下释放的气泡直径与固-液-气接触线处物质间的相互作用相关,在气体析出反应中,可以通过增大气泡接触角,减小脱离时气泡的尺寸来加快气泡释放。

如果电极表面是理想的平坦表面,则固-液-气接触线处应该是连续的圆(图 1,左侧)[24,25],并且圆上的每个点均产生粘附力。三相接触线所受的力是均一的。而对于纳米阵列所组成的电极材料表面来说,其三相接触线会被粗糙且不规则的表面切割为不连续的三相接触点,每个接触点受到的粘附力是相同的,则对于破裂的三相连续线,致使气泡整体所表现出的粘附力变小(图 1,右侧)[26,27]。因此,纳米结构上的气泡薄膜表现出较小的气泡粘附力和脱离体积,也就是说,纳米结构电极具有改善电解水气体析出反应的电催化性能的能力。此外,在导电基底上直接生长纳米结构具有孔隙率较高、电子传输速率快等优点,既可以保证催化剂导电性良好,又可以满足良好的电解液浸润,从而能够达到提高催化活性的目的。Lu 等[28]通过设计构建高粗糙度 MoS_2 纳米片阵列以增大三相反应界面,与相对光滑的 MoS_2 薄膜作为比较,证明了电极表面纳米材料阵列化的确能够减小气泡脱附的尺寸,使得能够在最大程度上减小气泡粘附所产生的负面影响。

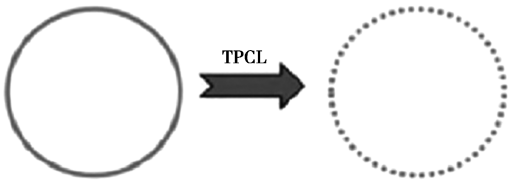


图 1　光滑和纳米结构薄膜的连续和不连续三相接触线

Fig.1　Continuous and unlinked three-phase contact lines for smooth and nanostructured films

1.3.3　三相反应界面促进大电流水分解催化剂的活性表述

1.3.3.1　转换频率与转换数

一般来说,“转换频率(Turnover Frequency,TOF)是指在给定的温度、压力、反应物比率以及一定的反应程度下,单位时间内、单位活性位上发生反应的次数”[29],TOF 数值的大小能够反映催化剂的本征活性。

实际上,可以归纳出电催化中涉及的 TOF 计算通式:

$$TOF = I/(\alpha NF)$$

其中:I 为催化电流的数值,A;α 为生成一分子目标产物或消耗一分子目标反应物的半反应所对应的转移电子数目;N 为催化活性位点的数目,mol;F 为法拉第常数,C/mol。

1.3.3.2　塔菲尔斜率(Tafel Slope)

塔菲尔斜率是关键的动力学参数,通常被用来研究电化学过程的速率控制步骤,其数学表达式为:

$$\eta = a + b\lg i$$

其中:η 为过电势,$\eta = U - U_0$;i 为电流密度;a 为常数;b 被称为塔菲尔斜率,$b = 2.303RT/(\alpha F)$;R 为气体常数;T 为温度;α 为电子转移系数;F 为法拉第常数。

塔菲尔斜率值的大小体现反应过程中的机理,其值越小表明催化剂有更好的催化动力学,催化活性更高,催化能力更强,通常来说,这是一个拥有三相反应界面大电流密度的电催化剂的标志。

1.3.3.3　过电位

根据极化曲线,η 是达到特定电流密度的电位与 OER/HER 的平衡热力学电位之间的电位差。η 可作为评价催化性能的参数。工业碱性电解槽中高电流密度下的 η 不仅与固有活性有关,而且还与所测试的工作电极和催化剂的表面性质有关。

1.3.3.4　比活性、质量活性

比活性和质量活性是评价催化活性的另外两个定量活性参数。比活性是指催化剂单位实际表面积的电流密度,比活性消除了活性位点数量的影响,可以反映每个活性位点的内在活性。

由负载质量对电流进行归一化,即为质量活性。质量活性的比较通常是在相似的材料体系上

进行的,比表面积大的催化剂通常具有较高的质量活性。

2 自支撑电极

2.1 自支撑电极及其电化学催化优势

自支撑电极材料是指将活性组分以共价键或吸附的形式,使其能够结合在导电基底或集流体上的电极材料,既能传递电子又能活化底物。传统粉末催化剂涂覆在导电基底的表面,一方面不可避免地增加了界面之间的电阻,影响电催化性能;另一方面,由于催化剂与基底之间的粘合力低,活性位点十分有限,粘合剂也会因为诸多因素而降解,导致产生不可控的副反应[30]。而自支撑电催化剂使得以上粉末纳米催化剂的弊端被成功解决。

2.2 理论计算和原位表征

自支撑催化剂的合理设计依赖于对反应机理的深入认识。单纯依赖实验技术的“合成一测试”这一传统催化剂筛选模式不仅效率低,而且成本高。密度泛函理论(Density Functional Theory,DFT)计算对于理解催化活性中心和反应机理具有重要作用。反应过程中催化剂活性中心电子密度的变化可以解释催化剂具有优异活性的原因。此外,原位(In-situ)表征技术相较于传统的非原位(Ex-situ)表征技术来说,可以对化学反应的过程、物质结构以及形态等进行实时观察,得到诸如反应中间体等信息,实现对物质反应过程变化的分析的技术,具有动态、实时以及直观等特点。

例如 Wang 等[31]使用 CO_2 为原料通过一步电沉积碳化方法在熔融碳酸盐中的 Mo 片上制备出自支撑 MoC-Mo_2C 异质结催化电极,通过 DFT 计算表明,碳化物异质结电极的优异 HER 性能归因于:在酸性条件下 MoC(001)-Mo_2C(101)异质结具有-0.13 eV 的 ΔG_{H^*},以及在碱性溶液中水解离的能垒为 1.15 eV。此外,该 3D 多孔结构具有亲水性,可以抑制生成 H_2 气泡时的屏蔽效应。Zhang 等[32]通过原位拉曼等一系列研究手段证明 Zn 掺杂 NiOOH-FeOOH(Zn-$Fe_xNi_{(1-x)}$OOH)可以通过电化学氧化诱导泡沫镍自支撑的预电催化剂(Zn-(Ni/FeOOH)@NF)发生重构得到。动态重构过程涉及 Fe 的溶解-返沉积以及 Zn-FeOOH 薄膜与镍基成分原位生成的 NiOOH 的共价结合。重构后的电极仅需要 330 mV 的过电位即可达到 1 000 mA/cm^2 的高电流密度,且可在 1 000 h 后保持 97%的初始活性。

综上所述,其原理为在导电金属基底上直接构建 3D 结构,由于其高度粗糙的结构减弱了气体与固体表面之间的相互作用,促进气泡快速扩散,催化组分以共价键或吸附的形式与导电基底相结合,基底材料可以使催化剂锚定和分散,从而提供了丰富的催化部位。活性组分和导电基底的无缝接触可确保快速电荷转移,这些优点有助于提高用于大电流密度电解的自支撑电极的催化活性和长期稳定性。

2.3 自支撑电极分类

2.3.1 模板导向法

所谓的模板合成法是指将具有纳米阵列结构、形状易受控制、价格低廉的物质作为材料模板,通过物理合成或化学合成的方式,将相关电催化材料原位沉积到模板的孔洞中或表面上,随后除去模板,进而获取具有与模板相似形貌与尺寸的纳米催化材料的过程。在电催化分解水领域中,自支撑纳米阵列催化剂的模板大多都是基于 1D 纳米材料,特别是利用已完善的、具有导向性的模板来合成多维结构的纳米阵列催化剂是更为行之有效的方法,此处所主要涉及的合成材料主要为过渡金属硫化物、MOF 及其衍生物。

近些年来,由于过渡金属硫化物材料如二硫化钼、二硒化钼等具有半导体或超导性质,从而引起了广大研究人员的兴趣[33]。同时,MOF 和基于 MOF 的材料还被证明在清洁能源的电催化方面很有前途。电催化(强酸性/碱性溶液)中所要求的条件极端,大多数 MOF 易于分解,只有少数

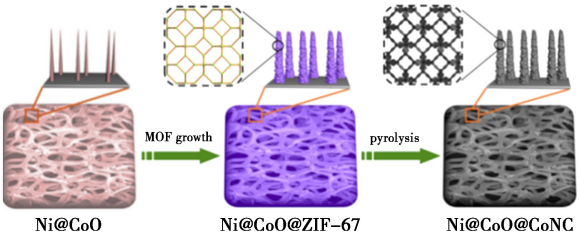


图 2 在基于金属氧化物作为 MOF(ZIF-67 为代表)前驱体的三维导电基体上制备金属氧化物@MOF 混合阵列及其衍生的金属氧化物@MOFC 阵列的示意图[40]

Fig.2 Schematic illustration showing the fabrication of metal oxide@MOF hybrid arrays and their derived metal oxide@MOFC arrays on the 3D conductive matrix based on metal oxide as the MOF (ZIF-67 as a representative) precursor[40]

MOF 可直接用作电催化剂。为了满足实际的催化应用,功能化的 MOF 可以赋予 MOF 更高的性能[34-36]。另一方面,MOF 可用作合成具有暴露活性位点和高稳定性的纳米结构材料的前驱体/模板[37-39],是具有潜力的整体水分解催化剂。

因此,在不同导电基底上合成的 1D/2D 金属氧化物或者金属氢氧化物被用做自牺牲模板在很多文献中已被报道。例如 Cai 等[40]采用溶剂热法在导电泡沫镍基底上合成的 1D 纳米 CoO 阵列被用作牺牲模板以提供 Co^{2+},并且在适当配体存在的情况下,将相应的 CoO 阵列原位转化为 MOF 阵列,如图 2 所示。

表 2　模板导向法制备自支撑电极

Tab.2　Preparation of self-supported electrodes by template orientation method

催化剂材料	催化剂类别	基底	电解质/反应	稳定性	参考文献
金属氧化物@ MOFC 阵列	MOF 及其衍生物	NF、铜网等	1 mol/L KOH/HER,OER	3 000 cycles	[40]
MoO_x/Ni_3S_2/NF	过渡金属硫族化合物	NF	1 mol/L KOH/OWS	10 mA/cm^2@ 100 h	[41]
NiCoZnP/NC 纳米片阵列	MOF 及其衍生物	CC	1 mol/L KOH/OWS	10 mA/cm^2@ 45 h	[42]
CoS_2-MoS_2 纳米片阵列	MOF 及其衍生物	钛箔	1 mol/L KOH/OWS	10 mA/cm^2@ 24 h	[43]

2.3.2　溶剂热/水热法

与涉及复杂操作的模板导向法不同,溶剂热/水热法是化学材料合成技术中一种简单的合成方法,需要在特定材料制成的密闭反应容器(高温高压反应釜)里,利用水溶液或其他有机溶剂作为反应介质,采取加热反应容器的方法,从而使得反应环境能够达到高温(100~1 000 ℃)、高压(1~100 MPa)的条件,使得通常难溶或不溶的物质溶解并重结晶,在基底上原位生长自支撑纳米阵列。

此处涉及的合成材料主要为过渡金属硫化物、合金和 MOF 及其衍生物。二维超薄金属纳米材料(Ultrathin 2D Metals)具有超高的比表面积、优异的电子迁移率和导电性,同时由于其特殊的表面不饱和原子和独特的电子态,使其在电催化领域具有极高的应用价值。然而,现有合成方法只能制备出具有表面活性剂包覆的贵金属纳米片状结构,但贵金属材料成本较高,同时,表面活性剂的包覆使得其表面催化活性位点被覆盖,从而限制了其导电性与电催化活性。Kuang 等[44]首次使用液相合成的方法,制备出 Ni 纳米片阵列,其厚度仅为 10 个原子层,如图 3 所示,大量暴露(111)晶面。起始过电位仅为 34 mV,该电极在经过连续恒压电解 10 h 测试后,电流密度依旧能够保持在 94.9%以上。

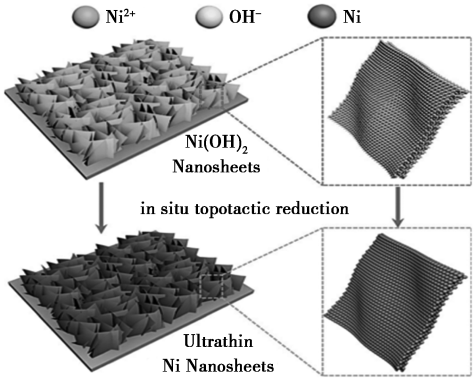


图 3　原子层状 Ni 纳米片阵列的原位拓扑还原制备方法[44]

Fig.3　In situ topotactic reduction method for fabrication of the atomically layered Ni nanosheet array[44]

在溶剂热条件下,一些金属基底不仅可以充当纳米阵列生长的载体,而且可以提供金属源以获得所需的纳米材料。

例如 Tian 等[45]提出了一种溶解-沉淀机理来解释 $Ni(OH)_2$ 纳米片阵列的原位水热生长过程。Xu 等[46]首次通过简单的溶剂热法成功制备出三维针状 MoS_2/NiS/NF 异质结构电催化剂,如图 4 所示,调整优化后的 MoS_2/NiS/NF 催化材料在碱性电解液中表现出优异的电解水催化性能以及循环稳定性。

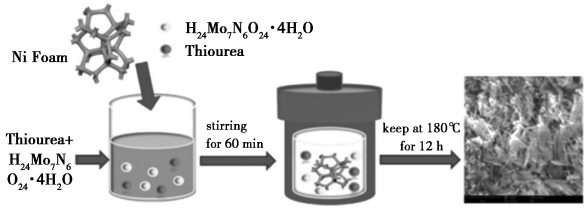


图 4　MoS_2/NiS/NF 异质结构合成示意图

Fig.4　Schematic illustration of MoS_2/NiS/NF hybrid

2.3.3　电化学沉积法

电化学沉积法本质上是利用电场对电解质溶液中的前驱离子进行扩散,从而使其在导电基底上发生氧化还原反应,用于在不同基底上生长自支撑纳米阵列,被广泛应用到析氢、析氧电催化剂的制备中,包括氧化物、磷酸盐化合物、磷化物、硫族化合物以及合金。

表 3 溶剂热法制备自支撑电极

Tab.3 Preparation of self-supported electrodes by solvent heat method

催化剂材料	催化剂类别	基底	电解质/反应	稳定性	参考文献
Ni/NiO-NSAs	过渡金属合金	NF	0.1 mol/L KOH/HER	100 mA/cm^2@10 h	[44]
MoS_2/NiS/NF	过渡金属硫化物	NF	1 mol/L KOH/OWS	10 mA/cm^2@40 h	[46]
WS_2/oCF 纳米片阵列	过渡金属硫化物	氧化碳纤维	0.5 mol/L H_2SO_4/HER	10 mA/cm^2@10 h	[47]
MoS_2/rGO	过渡金属硫化物	rGO	0.5 mol/L H_2SO_4/HER	3 000 cycles	[48]

例如 Li 等[49]在泡沫镍上首先通过水热法制备花状 $CoFe_2O_4$ 纳米片,然后再利用电沉积法在前驱体纳米片上制得二级花状纳米球 CoNi 合金。Zhu 等[50]通过一步电化学沉积法在泡沫镍上制备出 CoP 中孔纳米棒阵列,这一过程避免了二次磷化处理的过程。Lu 等[51]通过电沉积法在泡沫镍基底上电沉积了无定型的介孔 NiFe 纳米片,该催化材料在碱性环境中表现出优异的析氧活性,特别是它在强碱性 KOH 溶液中、500 mA/cm^2 的大电流密度下仍能保持良好的稳定性。

表 4 电化学沉积法制备自支撑电极

Tab.4 Preparation of self-supported electrodes by electrochemical deposition method

催化剂材料	催化剂类别	基底	电解质/反应	稳定性	参考文献
CoNi/$CoFe_2O_4$/NF	过渡金属合金	NF	1 mol/L KOH/OWS	10 mA/cm^2@48 h	[49]
CoP-MNA	过渡金属磷化物	NF	1 mol/L KOH/OWS	10 mA/cm^2@32 h	[50]
NiFe/NF	过渡金属氢氧化物/羟基氧化物	NF	10 mol/L KOH/OER	500 mA/cm^2@7 000 s	[51]

2.3.4 化学气相沉积法

除了上述提到的合成方法外,化学气相沉积(CVD)法也被广泛应用于制备自支撑过渡金属基催化材料。化学气相沉积(CVD)是指气相材料在一定条件下,相互之间发生化学反应浓缩为新的固相材料,然后沉积到基底表面上的过程。

实际上,一些化学合成材料的方法,例如氮化、磷化和硒化等都被视为是 CVD 的方法。例如 Chen 等[52]通过两步连续 CVD 方法在不同的基底(Si/SiO_2 和碳布)上成功制备出核壳 MoO_2/$MoSe_2$ 纳米片阵列,其排列方式为垂直排列。Akbar 等[53]将 WS_2 NPs 沉积在垂直生长的石墨烯纳米基底上构建了一个复合材料(VGNH-WS_2)。

表 5 化学气相沉积法制备自支撑电极

Tab.5 Preparation of self-supported electrodes by chemical vapour deposition method

催化剂材料	催化剂类别	基底	电解质/反应	稳定性	参考文献
MoO_2/$MoSe_2$	过渡金属氧化物/硒化物	Si/SiO_2 和碳布	0.5 mol/L H_2SO_4/HER	2 000 cycles	[52]
VGNH-WS_2	过渡金属硫化物	石墨烯	0.5 mol/L H_2SO_4/HER	过电位 200 mV@20 h	[53]

2.3.5 其他合成方法

除以上所总结方法外,部分其他用于构建工业级电解水三相反应界面的方法如下文所述。

2.3.5.1 旋涂工艺

旋转涂抹法简称旋涂,是在有机发光二极管中常用制备材料的方法,主要设备是匀胶机。旋涂法包括以下三步骤:配料、高速旋转、挥发成膜。采用调控匀胶的时间、转速、滴液量以及所用溶液的浓度、粘度等因素来控制最终成膜的厚度。与 MoS_2 类似,WS_2 同样具有层状结构,暴露的边缘位点是 HER 的活性中心。同样,对 WS_2 的研究也主要集中在合成具有更多边缘位点的纳米结构

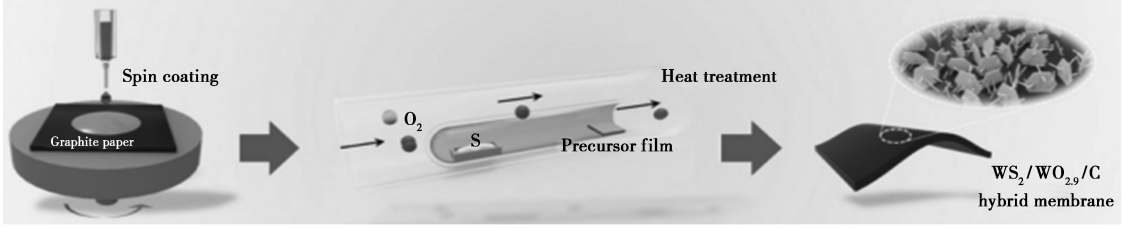


图 5 柔性 WS_2/$WO_{2.9}$/C 杂化膜合成示意图[54]

Fig.5 Schematic illustration of the flexible WS_2/$WO_{2.9}$/C hybrid membrane synthesis[54]

WS_2。Wang 等[54]结合缺陷调控设计制备出一种具有自支撑结构的“$WS_2/WO_{2.9}/C$”复合薄膜用作高性能的电催化析氢电极,采用简单的旋涂和热处理工艺,在石墨纸上制备了这种薄膜材料,如图 5 所示。

2.3.5.2　合金化/脱合金化

通过加入部分元素,在一定条件下使金属转化为具备预期性能、性质的合金。例如为使得钢的各种物理、化学性能得以保持,加入部分合金添加剂,将钢的成分调整到规定范围,这种方法称为合金化。脱合金又称为去合金化,脱合金现象是以一种腐蚀现象,在特定腐蚀介质中发生脱合金最终发生 SCC 应力腐蚀开裂。

Shi 等[55]制备了自支撑的、一体化的双模式纳米多孔 Cu/Cu_5Zr 复合电极材料。互连的纳米多孔铜骨架有利于电子输运,满足电催化析氢反应的必要条件。

2.3.5.3　常温常压合成 LDHs

层状双金属氢氧化物(Layered Double Hydroxides,LDHs)是一类由两种或两种以上金属元素组成的金属氢氧化物,LDHs 在电催化、超级电容器及电化学储能等领域中未来的应用前景十分广阔。然而 LDHs 较差的导电性限制了其催化性能,为了简化合成和提高催化剂稳定性,通常将 LDHs 原位生长在导电衬底上,形成自支撑电极。

Li 等[56]报道了一种在常温常压下在泡沫镍上直接生长 NiFe 层状双金属氢氧化物(NiFe-LDH)纳米片的省时和节能方法,其析氧活性在过电位为 190 mV 时,可以达到 100 mA/cm^2 的电流密度,在大电流密度下表现出良好的催化活性。

3　结论及展望

目前,工业中开发廉价、高效、性能优异的 HER/OER 催化剂是电催化水分解技术的重要组成部分。与传统的粉末电极相比,原位生长活性材料自支撑电极简化了实际工业生产中电极制备过程,降低了界面电阻,暴露了丰富的活性位点,提高了电极的稳定性,在工业化电解水中具有广阔的应用前景。

本文从工业化电解水角度出发,分析了目前工业电解水中存在的部分问题,提出设计较大三相反应界面的自支撑电极,从工业电解水三相反应界面的构筑的角度出发,综述主要从以下两个方面提出改进策略:1)进行配体修饰改善催化剂表面亲水特性;2)设计电极表面纳米催化剂材料阵列化从而提高催化剂表面的粗糙度。在纳微尺度下,构建高强度、电极表面催化剂材料阵列化、较大三相反应界面的自支撑电极,从而得到催化性能优异的工业水分解催化剂,为科研人员从多尺度上深入理解工业电催化水分解反应提供了更多的思路。

虽然科研人员在电催化纳米材料设计/合成和性能研究领域取得了重大进展,但工业级电流密度下自支撑电极的未来应用开发仍面临巨大挑战。处于实验室研发阶段的非贵金属催化剂,其催化活性和稳定性依旧不能满足实际工业生产中电解槽的要求,这种催化剂在较低电流密度(<100 mA/cm^2)下通常能工作数十小时,而实际生产过程中使用的电极,被要求应在数千小时内能承受远高于 500 mA/cm^2 的大电流密度,实际工业化生产中仍存在成本较高、反应过电势较大、集流体强度较低等局限性。因此,未来随着纳米科技领域的进一步发展,需要更多的研究工作来寻求自支撑电极催化领域的提升,以期望摆脱目前工业上化石能源制氢的主导地位,从而真正实现电解水的可再生循环,对建成可持续发展国家具有重要的意义,为下一代清洁能源技术带来新的发展机遇。

参考文献:

[1] LUO Y T, ZHANG Z Y, CHHOWALLA M, et al. Recent advances in design of electrocatalysts for high-current-density water splitting[J]. *Adv. Mater.*, 2022, **34**(**16**): 2 108 133.

[2] YAN Z H, SUN H M, CHEN X, et al. Anion insertion enhanced electrodeposition of robust metal hydroxide/oxide electrodes for oxygen evolution[J]. *Nat. Commun.*, 2018, **9**(**1**): 2 373.

[3] CHENG C Y, MA X L, YU W J, et al. Status and prospect of new energy: A review[C]. 2012 Third International Conference on Digital Manufacturing & Automation. IEEE, 2012: 796-800.

[4] 安慧昱. 我国可再生能源替代化石能源的发展现状及问题研究[J]. 北方经济, 2019, **2 019**(**4**): 52-54.

[5] 邹才能, 张福东, 郑德温, 等. 人工制氢及氢工业在我国“能源自主”中的战略地位[J]. *Natural Gas Industry*, 2019, **39**(**1**): 1-10.

[6] FABER M S, DZIEDZIC R, LUKOWSKI M A, et al. High-performance electrocatalysis using metallic cobalt pyrite (CoS_2) micro-and nanostructures[J]. *J. Am. Chem. Soc.*,

2014,**136**(**28**):10 053-10 061.

[7]GONG M,ZHOU W,TSAI M C,et al.Nanoscale nickel oxide/nickel heterostructures for active hydrogen evolution electrocatalysis[J].*Nat. Commun.*,2014,**5**(**1**):4 695.

[8]汤金华.几种工业制氢方案的比选[J].有色冶金设计与研究,2014,**35**(**5**):43-45.

[9]朱俏俏,程纪华.氢能制备技术研究进展[J].石油石化节能,2015,**5**(**12**):51-54.

[10]赵运林,曹田田,张成晓,等.集中式制氢技术进展及成本分析[J].石油炼制与化工,2022,**53**(**10**):122.

[11]颜祥洲.可再生能源电解制氢技术及催化剂的研究进展[J].化工管理,2022,**37**(**23**):77-79.

[12]BRAUNS J,TUREK T.Alkaline water electrolysis powered by renewable energy:A review[J].*Processes*,2020,**8**(**2**):248.

[13]ZENG K,ZHANG D K.Recent progress in alkaline water electrolysis for hydrogen production and applications[J].*Prog. Energy Combust. Sci.*,2010,**36**(**3**):307-326.

[14]马晓锋,张舒涵,何勇,等.PEM 电解水制氢技术的研究现状与应用展望[J].太阳能学报,2022,**43**(**6**):420.

[15]ABBASI R,SETZLER B P,LIN S S,et al.A roadmap to low-cost hydrogen with hydroxide exchange membrane electrolyzers[J].*Adv.Mater.*,2019,**31**(**31**):1 805 876.

[16]ANWAR S,KHAN F,ZHANG Y H,et al.Recent development in electrocatalysts for hydrogen production through water electrolysis[J].*Int. J. Hydrog. Energy*,2021,**46**(**63**):32 284-32 317.

[17]CARMO M,FRITZ D L,MERGEL J,et al.A comprehensive review on PEM water electrolysis[J].*Int. J. Hydrog.Energy*,2013,**38**(**12**):4 901-4 934.

[18]ZOU X X,ZHANG Y.Noble metal-free hydrogen evolution catalysts for water splitting[J].*Chem. Soc. Rev.*,2015,**44**(**15**):5 148-5 180.

[19]WANG Z L,XU D,XU J J,et al.Oxygen electrocatalysts in metal-air batteries:From aqueous to nonaqueous electrolytes[J].*Chem.Soc.Rev.*,2014,**43**(**22**):7 746-7 786.

[20]DANILOVIC N,SUBBARAMAN R,STRMCNIK D,et al.Electrocatalysis of the HER in acid and alkaline media[J].*J. Serbian Chem. Soc.*,2013,**78**(**12**):2 007-2 015.

[21]ZHENG Y,JIAO Y,JARONIEC M,et al.Advancing the electrochemistry of the hydrogen-evolution reaction through combining experiment and theory[J].*Angew. Chem.Int.Ed.*,2015,**54**(**1**):52-65.

[22]SUEN N T,HUNG S F,QUAN Q,et al.Electrocatalysis for the oxygen evolution reaction:Recent development and future perspectives[J].*Chem. Soc. Rev.*,2017,**46**(**2**):337-365.

[23]MANFREDI N,CECCONI B,CALABRESE V,et al.Dye-sensitized photocatalytic hydrogen production:Distinct activity in a glucose derivative of a phenothiazine dye[J].*Chem.Commun.*,2016,**52**(**43**):6 977-6 980.

[24]AMIRFAZLI A,NEUMANN A W.Status of the three-phase line tension:A review[J].*Adv. Colloid Interface Sci.*,2004,**110**(**3**):121-141.

[25]POMPE T,HERMINGHAUS S.Three-phase contact line energetics from nanoscale liquid surface topographies[J].*Phys.Rev.Lett.*,2000,**85**(**9**):1 930.

[26]KUNCICKY D M,NAIK R R,VELEV O D.Rapid deposition and long-range alignment of nanocoatings and arrays of electrically conductive wires from tobacco mosaic virus[J].*Small*,2006,**2**(**12**):1 462-1 466.

[27]MURADE C U,ENDE D,MUGELE F.High speed adaptive liquid microlens array[J].*Opt. Express*,2012,**20**(**16**):18 180-18 187.

[28]LU Z Y,ZHU W,YU X Y,et al.Ultrahigh hydrogen evolution performance of under-water "superaerophobic" MoS_2 nanostructured electrodes[J].*Adv. Mater.*,2014,**26**(**17**):2 683-2 687.

[29]季生福,张谦温,赵彬侠.催化剂基础及应用[M].北京:化学工业出版社,2011.

[30]SUN H M,XU X B,YAN Z H,et al.Superhydrophilic amorphous Co-B-P nanosheet electrocatalysts with Pt-like activity and durability for the hydrogen evolution reaction[J].*J.Mater.Chem.A*,2018,**6**(**44**):22 062-22 069.

[31]LIU W,WANG X T,WANG F,et al.A durable and pH-universal self-standing MoC-Mo_2C heterojunction electrode for efficient hydrogen evolution reaction[J].*Nat. Commun.*,2021,**12**(**1**):6 776.

[32]ZHANG X,YI H,JIN M T,et al.In situ reconstructed Zn doped $Fe_xNi_{(1-x)}$ OOH catalyst for efficient and ultrastable oxygen evolution reaction at high current densities[J].*Small*,2022,**18**(**37**):2 203 710.

[33]HUANG J W,DONG Z P,LI Y R,et al.MoS_2 nanosheet functionalized with Cu nanoparticles and its application for glucose detection[J].*Mater. Res. Bull.*,2013,**48**(**11**):4 544-4 547.

[34]FARRUSSENG D,AGUADO S,PINEL C.Metal-organic frameworks:Opportunities for catalysis[J].*Angew.Chem. Int.Ed.*,2009,**48**(**41**):7 502-7 513.

[35]CHUGHTAI A H,AHMAD N,YOUNUS H A,et al.Metal-organic frameworks:Versatile heterogeneous catalysts for efficient catalytic organic transformations[J].*Chem.*

Soc.Rev.,2015,**44**(**19**):6 804-6 849.

[36]HUANG Y B,LIANG J,WANG X S,et al.Multifunctional metal-organic framework catalysts:Synergistic catalysis and tandem reactions[J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2017, **46**(**1**):126-157.

[37]SUN J K,XU Q.Functional materials derived from open framework templates/precursors:Synthesis and applications[J].*Energy Environ.Sci.*,2014,**7**(**7**):2 071-2 100.

[38]DANG S,ZHU Q L,XU Q.Nanomaterials derived from metal-organic frameworks[J]. *Nat. Rev. Mater.*, 2017, **3**(**1**):1-14.

[39]LIU B, SHIOYAMA H, AKITA T, et al. Metal-organic framework as a template for porous carbon synthesis[J]. *J.Am.Chem.Soc.*,2008,**130**(**16**):5 390-5 391.

[40]CAI G R,ZHANG W,JIAO L,et al.Template-directed growth of well-aligned MOF arrays and derived self-supporting electrodes for water splitting[J]. *Chem*, 2017, **2**(**6**):791-802.

[41]WU Y Y,LI G D,LIU Y P,et al.Overall water splitting catalyzed efficiently by an ultrathin nanosheet-built,hollow Ni_3S_2-based electrocatalyst[J]. *Adv. Funct. Mater.*, 2016,**26**(**27**):4 839-4 847.

[42]CHEN B, KIM D, ZHANG Z, et al. MOF-derived NiCoZnP nanoclusters anchored on hierarchical N-doped carbon nanosheets array as bifunctional electrocatalysts for overall water splitting[J]. *Chem. Eng. J.*, 2021, **422**: 130 533.

[43]LI Y J,WANG W Y,HUANG B J,et al.Abundant heterointerfaces in MOF-derived hollow CoS_2-MoS_2 nanosheet array electrocatalysts for overall water splitting[J].*J.Energy Chem.*,2021,**57**:99-108.

[44]KUANG Y,FENG G,LI P S,et al.Single-crystalline ultrathin nickel nanosheets array from in situ topotactic reduction for active and stable electrocatalysis[J].*Angew. Chem.Int.Ed.*,2016,**128**(**2**):703-707.

[45]TIAN J Q,XING Z C,CHU Q X,et al.PH-driven dissolution-precipitation:A novel route toward ultrathin Ni$(OH)_2$ nanosheets array on nickel foam as binder-free anode for Li-ion batteries with ultrahigh capacity[J]. *CrystEngComm*,2013,**15**(**41**):8 300-8 305.

[46]XU X B,ZHONG W,ZHANG L,et al.MoS_2/NiS heterostructure grown on nickel foam as highly efficient bifunctional electrocatalyst for overall water splitting[J]. *Int.J.Hydrog.Energy*,2020,**45**(**35**):17 329-17 338.

[47]SHANG X,YAN K L,LIU Z Z,et al.Oxidized carbon fiber supported vertical WS_2 nanosheets arrays as efficient 3D nanostructure electrocatalyts for hydrogen evolution reaction[J].*Appl.Surf.Sci.*,2017,**402**:120-128.

[48]SUN Y G,ALIMOHAMMADI F,ZHANG D T,et al.Enabling colloidal synthesis of edge-oriented MoS_2 with expanded interlayer spacing for enhanced HER catalysis[J].*Nano Lett.*,2017,**17**(**3**):1 963-1 969.

[49]LI S S,SIRISOMBOONCHAI S,YOSHIDA A,et al.Bifunctional CoNi/$CoFe_2O_4$/Ni foam electrodes for efficient overall water splitting at a high current density[J]. *J.Mater.Chem.A*,2018,**6**(**39**):19 221-19 230.

[50]ZHU Y P,LIU Y P,REN T Z,et al.Self-supported cobalt phosphide mesoporous nanorod arrays:A flexible and bifunctional electrode for highly active electrocatalytic water reduction and oxidation[J]. *Adv. Funct. Mater.*,2015,**25**(**47**):7 337-7 347.

[51]LU X Y, ZHAO C. Electrodeposition of hierarchically structured three-dimensional nickel-iron electrodes for efficient oxygen evolution at high current densities[J]. *Nat.Commun.*,2015,**6**(**1**):1-7.

[52]CHEN X S, LIU G B, ZHENG W, et al. Vertical 2D MoO_2/$MoSe_2$ core-shell nanosheet arrays as high-performance electrocatalysts for hydrogen evolution reaction[J].*Adv.Funct.Mater.*,2016,**26**(**46**):8 537-8 544.

[53]AKBAR K,HUSSAIN S,TRUONG L,et al.Induced superaerophobicity onto a non-superaerophobic catalytic surface for enhanced hydrogen evolution reaction[J]. *ACS Appl.Mater.Interfaces*,2017,**9**(**50**):43 674-43 680.

[54]WANG X Y,GAN X,HU T,et al.Noble-metal-free hybrid membranes for highly efficient hydrogen evolution[J].*Adv.Mater.*,2017,**29**(**4**):1 603 617.

[55]SHI H,ZHOU Y T,YAO R Q,et al.Intermetallic Cu_5Zr clusters anchored on hierarchical nanoporous copper as efficient catalysts for hydrogen evolution reaction[J].*Research*,2020,**2 020**(**1**):1-12.

[56]LI X G,LIU C,FANG Z T,et al.Ultrafast room-temperature synthesis of self-supported nife-layered double hydroxide as large-current-density oxygen evolution electrocatalyst[J].*Small*,2022,**18**(**2**):2 104 354.

化学品与环境

拟过氧化物酶活性纳米传感及其在果蔬农残快检中的应用研究进展

曾雪晴[1],陈亨业[1],佘远斌[2],付海燕*[1]
(1.中南民族大学 药学院,湖北 武汉 430074;2.浙江工业大学 化学工程学院,浙江 杭州 310014)

摘要:农药是广泛用于果蔬病虫害防治及生长调节的化学药剂,但过量或不规范的使用会导致农药残留和环境污染,因此开发灵敏、高效、准确的农残快检方法意义重大。而具有拟过氧化物酶(Pseudoperoxidase,POD)活性的纳米材料因其优异的信号放大效果,已被广泛用于食品安全快速检测,也是目前果蔬农残免仪器快速检测的主要研究方向之一。综述了近年来报道的几种 POD-NPs 的特点和应用;讨论并总结了上述纳米材料的农药检测机制、实际应用策略和未来的发展,旨在为 POD-NPs 及其在农残快检中的研究提供参考。

关键词:拟过氧化物酶活性;纳米效应;农残快检;比色传感分析;食品安全
中图分类号:TB34 **文献标识码**:A **文章编号**:0258-3283(2023)06-0088-09
DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0093

Research Progress of Nanomaterials with Pseudoperoxidase Activity and Applications in the Detection of Pesticides Residues *ZENG Xue-qing*[1],*CHEN Heng-ye*[1],*SHE Yuan-bin*[2],*FU Hai-yan**[1](1.School of Pharmaceutical Sciences,South-central MinZu University,Wuhan 430074,China;2.College of Chemical Engineering,Zhejiang University of Technology,Hangzhou 310014,China)

Abstract:Pesticides are widely used in fruit and vegetable pest control and growth regulation,while excessive or non-standard use will lead to pesticide residues and environmental pollution.Therefore,it is of great significance to develop sensitive,efficient and accurate detection methods for pesticide residues.Nanomaterials with pseudoperoxidase (POD) activity have been extensively used in the rapid detection of food safety due to their excellent signal amplification effect,which,at present,is one of the main research directions for the rapid detection of agricultural residues in fruits and vegetables.The characteristics and applications of POD active nanomaterials reported in recent years was summarized,and the detection mechanism of pesticide,practical application strategy and future development of these nanomaterials was discussed in order to provide reference for POD active nanomaterials and their research in pesticide residue detection.

Key words:pseudoperoxidase activity;nano effect;detection of pesticide residues;colorimetric sensor;food safety

农药是广泛用于果蔬病虫害防治及生长调节的化学药剂,在保障果蔬产量和质量方面起着至关重要的作用,而过度滥用农药或忽视农药安全间隔期引起的果蔬农药残留不仅会引起人体的急性/慢性中毒以及“三致”危害(致突变、致癌变、致畸效应),也会对环境造成污染[1]。目前中国是农药生产和使用的大国之一,果蔬中农药残留超标的问题屡见不鲜,故研究开发快速、准确、高效检测农药残留的方法对保证果蔬品质和维护公共卫生安全问题具有重大意义。

长期以来,众多研究者提出了色谱法、光谱法、快速检测法等一系列检测果蔬中农药残留的方法。色谱法通常包含气相色谱、液相色谱以及气质/液质联用等方法,其优势主要在于准确度高、重复性好、检测限低、能满足批量样品自动进样检测的需求,但在实际操作过程中仍存在样品预处理复杂、检测时间长、操作复杂、分析成本高

收稿日期:2023-02-16;**网络首发日期**:2023-04-07
基金项目:国家自然科学基金资助项目(31972164,32122068,32001789);中南民族大学引进人才项目(YZY22001)。
作者简介:曾雪晴(1998-),女,土家族,湖北宜昌人,硕士生,主要从事拟酶活性纳米材料检测农残的研究。
通讯作者:付海燕,E-mail:fuhaiyan@ mail.scuec.edu.cn。
引用本文:曾雪晴,陈亨业,佘远斌,等.拟过氧化物酶活性纳米传感及其在果蔬农残快检中的应用研究进展[J].化学试剂,2023,**45**(**6**):88-96。

等不足[2];光谱法如荧光光谱、紫外-可见光谱、红外光谱和表面增拉曼光谱等方法,相比于色谱法,具有检测时间短、样品预处理简单等优点,但同时也存在抗干扰能力弱、无法实现自动化批量进样检测等缺点[3];快速检测法主要为酶抑制法、酶联免疫法和生物/电化学/比色传感检测法,这些方法更为简便快速,并能实现现场免仪器检测,具有较好的应用前景。但由于酶易受温度、pH 和检测基质的干扰,易出现假阳/阴性等不足,另外其在最低检测限、检测范围和检测量上存在较大的局限性[4]。近年来,为了提高快检方法的灵敏度和抗干扰能力,具有信号放大和高化学稳定性的纳米拟酶如具有拟氧化酶、拟过氧化酶、拟过氧化氢酶和拟超氧化物歧化酶等活性的纳米材料被大量报道,其中具有拟过氧化酶(Pseudoperoxidase,POD)活性的材料因其合成简单、信号放大体系较为成熟等原因被广泛研究和应用,如贵金属纳米材料、金属氧化物纳米材料、纳米卟啉复合材料等纳米拟酶材料。它们可通过优异的信号放大效果,结合比色、荧光、电化学等传感方法进行信号输出,是改善以往农药检测快检方法灵敏度低、稳定性差等弊端的研究新方向[5,6]。与天然酶相比,拟过氧化酶活性纳米材料(POD-NPs)可根据农药的结构特征和理化性质进行定向设计,提高其检测的特异性和灵敏度,并为将来多领域应用提供了更多的可能性。此外,POD-NPs 也显示出更好的检测稳定性和抗干扰能力,能够改善辣根过氧化物酶(HRP)、木质素过氧化物酶(LiP)和乳过氧化物酶(LP)等天然过氧化酶存在的热稳定性差、受 pH 等外界环境影响大、纯化成本高、资源稀少等问题[7]。目前,POD-NPs 不仅被广泛用于葡萄糖、过氧化氢、氨基酸、抗坏血酸等生物体内源性物质的检测;其在食品安全领域也被广泛用于重金属离子、真菌毒素、农药等的快速检测[8],是目前果蔬农残免仪器快速检测的主要研究方向之一。

POD-NPs 主要通过其过氧化催化活性和能与农药发生特异性作用的分子结构来提高其检测灵敏度和特异性,首先其可通过催化 H_2O_2 产生羟基自由基(·OH)、氧自由基(·O)等活性中间体,进一步氧化 3,3′,5,5′-四甲基联苯胺(TMB)、2,2′-联氮-双-3-乙基苯并噻唑啉—6-磺酸(ABTS)、邻苯二胺(OPD)等显色底物,产生清晰的比色信号,显著提高检测灵敏度。进一步,农药分子根据自身独特的化学结构和理化性质通过官能团反应、酶抑制活性等对纳米材料的 POD 活性产生抑制作用,来提高上述显色反应的特异性,从而实现针对农药的高灵敏度和强特异性识别效果。故以此为理论基础,研究制备具有 POD 活性的纳米拟酶材料作为农药可视化快速检测的新策略具有可观的研究前景。因此,本文综述了近年来报道的 POD-NPs 如贵金属纳米材料、金属氧化物纳米材料、纳米卟啉复合材料的特点及其在食品、生物、环境等领域的应用现状;对上述纳米拟酶材料识别几种不同农药如有机磷农药、乐果、啶虫脒等的检测机制和实际应用策略进行了归纳整理,并对其检测技术在未来针对范围更广的农药种类的识别和发展进行了展望,旨在为 POD-NPs 和其在农残检测中的研究提供参考。

1　POD-NPs 的种类、特点及应用

随着纳米技术的不断发展,纳米拟酶材料的研究不断取得新的成果,并在生物催化领域具有活性可控、成本较低、受客观影响小等的优势。POD-NPs 种类繁多,目前研究较为广泛的主要为贵金属基、金属氧化物基和纳米卟啉复合材料等,它们所具备的 POD 活性可用于生物传感、化学检测、生物医疗等多个领域。表 1 总结了近几年 POD-NPs 检测农药残留的应用实例。

1.1　贵金属纳米材料

贵金属纳米材料是由惰性金属制成,运用纳米技术合成的,尺寸在 100 nm 以下(或含有相应尺寸纳米相)的材料,其理化性质和结构组成稳定,一般都具有独特的催化活性、良好的稳定性、大的比表面积和优异的催化性能[26]。根据已有的报道显示,金(Au)、银(Ag)、铂(Pt)、钯(Pd)等贵金属纳米材料或它们经过结构修饰优化、以及由它们组成的双金属或多金属纳米材料均具有 POD 活性。

1.1.1　金纳米材料及其结构修饰物

金纳米材料(Au-NPs)具有制备简单、催化效率高、抗氧化性高和生物相容性好等特点。通常情况下,尺寸更小、比表面积更大的 Au-NPs POD 活性更强;其结构修饰物,如牛血清白蛋白(BSA)、DNA 适配体修饰的 Au-NPs 也表现出更强的 POD 活性,并且与天然的过氧化物酶相比,具有更宽的 pH、温度适用范围和更高的稳定性[12]。进一步研究根据氨基修饰和柠檬酸盐包

表 1 POD-NPs 在果蔬农残快检中的应用[注]

Tab.1 Application of POD active nanomaterials in pesticide residue detection of fruits and vegetables

类别	纳米材料	检测对象	检测机制	检测方法	显色底物	检测限/(μg·mL^{-1})	检测范围/(μg·mL^{-1})	时间	参考文献
贵金属纳米材料	Au-NRs	马拉硫磷	磺酰基团抑制 POD 活性	比色法	TMB	1.78	—	2016	[9]
	cc-Au-NPs	乐果	巯基与 Au+螯合使 POD 失活	比色法	OPD	4.7	—	2019	[10]
	UsAuNCs-2D MOF	敌百虫	抑制 AChE 干扰 POD 活性	比色法	TMB	1.7	1.7~42.4	2022	[11]
	DNA-AuNCs	啶虫脒	干扰电荷分布影响 POD 活性	比色法	ABTS	—	—	2017	[12]
	Au-NPs/MOGs	有机磷农药	抑制 AChE 干扰 POD 活性	光强度	—	0.001	—	2018	[13]
	PB@ Fe-COF@ Au-NPs	毒死蜱	抑制 AChE 干扰 POD 活性	比色法	—	6.1×10^{-4}	0.01~0.8	2023	[14]
	Au@ Pt-NPs	甲拌磷/氧乐果/乐果	Pt-S 结合遮蔽 POD 活性位点	比色法	TMB	$1.9/2.4/1.3\times10^{-2}$	—	2021	[15]
	Pt-NPs	杜德班/乐果/3-酮羧呋喃/草甘膦/马拉硫磷	农药直接抑制 POD 活性	比色法	TMB	—	—	2022	[16]
金属氧化物纳米材料	MnO_2-NPs	有机磷农药	抑制 AChE 干扰 POD 活性	荧光法	ABTS	5×10^{-4}	1.56×10^{-3}~0.2	2021	[17]
	MnO_2-NSs	百菌清	干扰 GAPDH 抑制 POD 活性	比色法	TMB	2.4×10^{-5}	—	2020	[18]
	MnO_2-NSs	有机磷农药	抑制 AChE 干扰 POD 活性	比色法	SPL/AR	1.6×10^{-6}	5×10^{-6}~5×10^{-1}	2019	[19]
	MnO_2-NPs	有机磷农药	抑制 ACP 干扰 POD 活性	比色法	ABTS	—	—	2020	[20]
	Fe_3O_4@ C7/PB	草甘膦	草甘膦占据 POD 活性位点	比色法	ABTS	0.1	—	2022	[21]
	Fe_3O_4-NPs	乙酰甲胺磷/甲基对氧磷	抑制 AChE 干扰 POD 活性	比色法	TMB	—	—	2013	[22]
纳米卟啉复合材料	Nano ZnTPyP	敌敌畏/甲拌磷/敌百虫	官能团结合抑制 POD 活性	比色法	TMB	$2.5/6.6/10\times10^{-4}$	—	2018	[23]
	ZnTPyP-DTAB	西维因(甲萘威)	空间位阻效应干扰 POD 活性	比色法	纳米金	0.05	—	2022	[24]
	ZnTPyP-DTAB	敌百虫/敌敌畏/噻虫胺	静电作用抑制 POD 活性	比色法	TMB	$2.5/10.2/6.6\times10^{2}$	0.1~3.5/0.5~4.5/0.1~4×10^{4}	2022	[25]

注:AChE:乙酰胆碱酯酶;GAPDH:甘油醛-3-磷酸脱氢酶;SPL:东崑荇素;AR:荧光红染料;ACP:酸性磷酸酶;AA:抗坏血酸;TMB:3,3′,5,5′-四甲基联苯胺;ABTS:2,2′-联氮-双-3-乙基苯并噻唑啉—6-磺酸;OPD:邻苯二胺。

封的 Au-NPs 对 TMB 催化性能的差别推断出纳米材料和底物的电荷特性在催化氧化反应中也是不可忽略的影响因素之一[27]。研究表明,具有 POD 活性的 Au-NPs 凭借其独特的尺寸效应和良好的生物相容性经过结构修饰和尺寸改进对多种农药表现出优异的检测性能,例如 Biswas 等[9]研究证实马拉硫磷的磺酰基团对金纳米棒(Au-NRs)具有 POD 活性抑制作用,可以实现对马拉硫磷的高特异识别,检测限为 1.78 μg/mL。但针对范围更广、作用机制更复杂的农药检测对象,Au-NPs 往往需要进行更为复杂、精确和细致的结构修饰和优化。

1.1.2 铂纳米材料及其结构修饰物

铂纳米材料(Pt-NPs)是金属纳米材料中催化活性最高的材料之一,在催化、电化学、化学检测领域具有广泛的研究和应用。Pt-NPs 具有强的清除氧自由基的能力,在化妆品抗氧抗衰领域应用广泛。通过对其进行包封、表面稳定剂修饰、改变支架合成类型等方式可以实现对目标物检测物的特异性识别[28-30]。Li 等[16]利用 Pt-NPs POD 活性对 TMB 的直接氧化作用,成功设计了识别 5 种不同农药的多通道比色阵列传感器。Pt-NPs 具有良好的化学、物理特性及高稳定性等优点,应用前景十分广泛。同时,在制备过程中,载体材料的性能十分关键,它对于 Pt 纳米颗粒的形成过程、粒径大小及稳定性有着很大影响。选取合适的载体材料对 Pt-NPs 表面进行催化反应至关重要。

1.1.3 银纳米材料及其结构修饰物

银纳米材料(Ag-NPs)保留有纳米材料的固

有特性,除此之外还具有良好的导电性、高度可塑性、抗菌作用以及 POD 活性,在化学催化、环境监测、生物传感、光电等领域用用广泛[31,32]。近期有报道,合成的一种花状纳米银颗粒能有效增加 Ag-NPs 的 POD 活性结合位点[33];另外,金属氧化物如四氧化三铁(Fe_3O_4)与 Ag-NPs 复合能显著增强其 POD 活性,例如 Wang 等[34]合成了 Ag-Fe_3O_4 纳米材料,其 POD 活性可根据 Fe_3O_4 的比例不同而变化。Poline 等[35]研究发现一种银纳米线(Ag-NWs)的 POD 活性随 pH 呈线性改变,并在氯霉素的免疫分析中显示出良好的性能,检测限低至 0.36 μmol/L。Ag-NPs 能被环境中氧气氧化,生成的 Ag^+ 能与细菌的巯基结合阻断其呼吸起到抗菌作用[36]。由此理论推断在 H_2O_2 存在下纳米材料表面的 Ag 原子仍可以发生此类反应,进一步与农药中的巯基结合从而影响纳米材料的 POD 活性,不过在具体的实践过程中可能需要 Ag-NPs 进行特异性的结构修饰,可以作为农药检测研究的新思路。

1.1.4　钯纳米材料及其结构修饰物

作为 Pt 的同族元素,Pb 与 Pt 具有相同的晶格结构、相似的原子半径,价格也低于 Pt,在实际应用中常用作 Pt 的替代品。钯纳米材料(Pb-NPs)的 POD 活性可用于蔬果汁中抗氧化剂和总多酚、过氧化氢、葡萄糖等的检测,清除氧自由基的作用在制备抗菌药物方面也应用广泛;除此之外,Pb-NPs 还具有较强的储氢功能[37-40]。同时,Pb-NPs POD 活性的增强往往是由其结构修饰物决定的,包括控制尺寸、调整形态、筛选组成、表面改性等。Zhang 等[41]设计合成了组氨酸介导的 Pb-NPs,使得 POD 活性提高,TMB 显色反应增强。Pb-NPs 的 POD 活性很大程度上受到其大小、形状、结晶度、表面状态的影响,相比于 Au、Ag、Pt 纳米材料,它存在易团聚、稳定性较差等缺点,目前作为农药的识别探针报道较少,这也是在研究应用过程中亟待解决的问题。

1.2　金属氧化物纳米材料

金属氧化物纳米材料如 Fe_3O_4(四氧化三铁)、CeO_2(氧化铈)、MnO_2(二氧化锰)、ZnO(氧化锌)、CuO(氧化铜)、V_2O_5(五氧化二钒)、Co_3O_4(氧化钴)等通常具备棒状、线状、管状和片状等独特的纳米结构,改变形貌特征的同时可以拓宽其应用范围,且资源丰富、成本低、比表面积大、比容量高、导电性强,并具有氧吸附催化能力,目前在工业废水废气处理、染料降解、农药残留检测、食品添加剂检测和真菌毒素检测等领域应用广泛[42-45]。其中 Fe_3O_4 是第一个被提出的具有 POD 活性的纳米材料,但直接使用时发现其与底物亲和力较低,经过表面修饰、掺杂等方法能够明显提高与底物的亲和力和显著增强催化活性,组氨酸、氧化石墨烯、壳聚糖等结构单元是常用的修饰元件。CeO_2 的形态、原子价态、表面氧原子形式及比例均能影响其催化活性。Zhang 等[46]制备了球形、竹形、正八面体和六面体 4 种不同 CeO_2 纳米颗粒,它们不同的形状、表面氧含量、比表面积能够显著影响其 POD 活性。MnO_2 纳米材料具有水溶性好、易于制备修饰等特点。周学敏等[20]研究发现有机磷农药能通过抑制 ACP 干扰 MnO_2 纳米片的 POD 活性,实现了比色检测 ACP 和有机磷农药的目的。V_2O_5 纳米线具有催化 ABTS 和 TMB 的优异性能,它与 HRP 动力学特征相似,但对过氧化物酶底物的亲和力更高。更多文献报道[47-49],CuO、Co_3O_4、ZnO 等金属氧化物纳米材料及其结构修饰物的 POD 催化功能成功应用于葡萄糖、谷胱甘肽、肌氨酸、呋喃丹和西维因农药的检测。金属氧化物纳米材料不易团聚,表面活性中心多,并且能够增加表面活性位点,但也存在容易被氧化而影响 POD 活性的缺点。

1.3　纳米卟啉复合材料

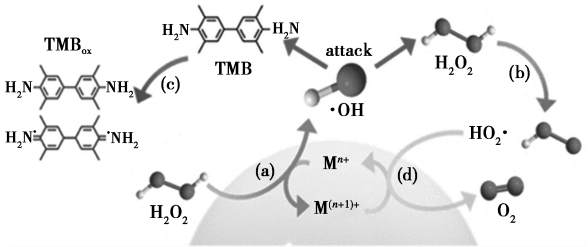
卟啉是由 4 个吡咯环经由 4 个次甲基相连构成,其经过纳米化形成纳米卟啉化合物及复合物,在纳米尺度上稳定性和催化活性显著提高,响应效果更加灵敏。纳米卟啉复合材料种类繁多,常见的有卟啉铁修饰介孔二氧化硅复合材料、金属卟啉-氧化锌复合材料、石墨烯-金属卟啉复合材料、有机金属骨架/卟啉荧光复合材料等,以高效的催化活性、生物相容性好、成本低等优势在光电催化、食品安全检测等领域应用广泛[50-52]。卟啉分子与其他功能单元的结合能增加纳米酶的催化位点,产生更多的羟基自由基、超氧自由基和空穴,使得催化氧化性能增强,反应更加快速和灵敏。He 等[53]制备了卟啉-$NiCo_2S_4$ 核壳纳米球,能在 10 s 内高效催化 H_2O_2 和 TMB 的反应体系产生颜色变化。时琼[23]筛选出具有强的 POD 活性的纳米锌卟啉,成功构建了敌敌畏、甲拌磷和敌百虫 3 种农药的比色传感检测。这些研究充分利用了纳米卟啉的信号放大作用,以高选择性和高

灵敏度的检测为今后简单快速的农药检测研究提供了新的理论指导。

2 POD-NPs 的催化机制、活性调节策略和制备方法

2.1 POD 活性催化机制

探究类酶活性材料的催化机制,首先要明确催化剂与底物、活性中间体、活性位点之间的反应过程,以及考虑它们之间的电子转移效应。最早在 2007 年,Fe_3O_4 纳米材料(Fe_3O_4-NPs)被提出具有拟过氧化物酶催化活性[54]。进一步研究表明 Fe_3O_4-NPs 催化反应遵循乒乓反应机制,即 Fe_3O_4 可与第一底物 H_2O_2 结合生成中间体·OH,生成的·OH 会从氢供体(TMB/ABTS/OPD)中捕获一个 H^+,完成催化氧化过程并产生颜色变化。随后通过电子自旋共振(ESR)测量与自由基抑制实验相结合,监测到反应中间体·OH 的产生,验证了 Fe_3O_4-NPs 的催化机制(图 1)[55]。以 Fe_3O_4-NPs 为研究对象的 POD 催化机制证实大部分金属氧化物基、碳基、纳米卟啉基和金属基复合 POD-NPs 均明确遵循乒乓机制的反应机理,以·OH 为活性中间体;部分纳米卟啉的 POD 活性也可源于·O_2^- 的生成;另外针对部分金属基 POD-NPs,H_2O_2 存在酸性和碱性两种分解途径,分别以产生·O 和 O_2 而具备 POD 活性,从而进一步催化氧化显色底物。



Step (a) is the generation of ·OH; step (b) is the generation of H_2O·; step (c) is the oxidation of pigments; step (d) is the regenertaion of the active site.

图 1 POD-NPs 催化机制[55]

Fig.1 Catalytic mechanism of POD-NPs[55]

另一方面,从电子转移效应角度也能够对 POD-NPs 的催化机理进行解释。通常情况下,H_2O_2 的最低占据轨道(LUMO)应该从 TMB 的非成键轨道(NBO)上获得电子以完成对 TMB 的类过氧化物酶催化氧化反应。然而,H_2O_2 的 LUMO 能量较高,阻碍了 TMB 的 NBO 电子的转移。在 POD 存在的情况下,TMB 可以在其表面被吸收,在氨基上提供单对电子;催化剂的电子密度增加,促进电子从 TMB 转移到 H_2O_2 的 LUMO 上。特别是对于具有独特界面的杂化纳米酶,TMB 的 NBO 电子可以重新分布,有利于激活杂化纳米酶的电子从富集区域向 H_2O_2 的 LUMO 转移从而实现对 TMB 的氧化[56]。

对于大多数金属基、金属氧化物基和金属卟啉基 POD-NPs 而言,金属离子通常作为活性中心发挥作用。而针对部分不含金属 POD-NPs 而言,则可以通过特征官能团表现出 POD 活性。以石墨烯量子点为例,羰基和羧基可以作为催化活性位点与底物结合,且研究证实羧基化碳纳米材料同样沿用·OH 机制。

2.2 POD 活性调节

保证 POD-NPs 的催化强度是突破天然酶应用的重点。为了提高拟酶材料的催化活性,研究者们开发了通过调控纳米酶形态、大小和暴露面、配体修饰、杂原子掺杂和制备具有界面效应的杂化材料等方法[8]。纳米拟酶材料的形态和大小与其比表面积息息相关,因此,核壳、片状和多孔结构以及小尺寸的材料往往具有更高的 POD 活性。针对典型的拟酶催化反应,由于表面反应性与晶体表面悬空键数量密切相关,因此通过调节活性晶体面的密度来提高拟酶材料的催化效率至关重要。另外配体修饰也是增强 POD 活性的重要途经之一,合适的配体能够增加拟酶材料与底物之间的亲和力,例如半胱胺修饰的 Au-NPs 比柠檬酸盐修饰的 Au-NPs 具有更高的 POD 活性。杂原子掺杂是调控晶体结构、增加催化活性位点和提高反应亲和力的有效手段,金属原子 Fe 是常用的掺杂原子;掺杂原子与基础拟酶材料的比率也是调控其活性的重要因素;另外有研究表明 N 原子的掺杂能提高 POD 活性的特异性。

另一方面,POD-NPs 所处的外部环境也会对其活性产生不可忽视的影响,如 pH、温度、光照等条件的变化均能改变它们的活性强度。另外,部分离子和分子如 Hg^{2+}、Pd^{2+}、Bi^{3+} 和 ATP 作为辅助剂或促进剂等也能对 POD-NPs 产生激活或抑制催化活性的作用。

2.3 POD-NPs 的制备方法

POD-NPs 从大类上而言仍然属于纳米材料,因此常见的纳米制备方法对于拟酶材料的合成仍然适用,例如采用分子印迹技术、水热合成法、热

分解法、溶剂热法[57]等多种方法都能成功合成具有 POD 活性的拟酶材料。化学法制备纳米材料过程中,通常会利用修饰剂或稳定剂如硫醇、胺类、膦、表面活性剂、聚合物和天然大分子(壳聚糖、蛋白质、DNA 等)等产生配位键、离子键以及空间效应来调控纳米材料的大小和形貌、稳定性以及理化性质(图 2)。

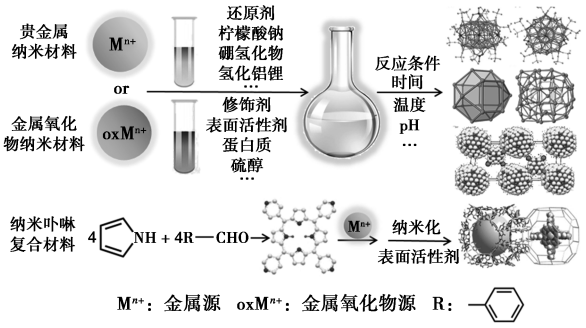


图 2　POD-NPs 的分类、制备方法及结构特点

Fig.2　Classification, preparation methods and structural characteristics of POD-NPs

根据上述 POD-NPs 的催化机制和活性调控策略的归纳,在设计制备纳米拟酶材料用于检测农药时,将目标农药分子的空间结构、官能团特征及理化性质与 POD-NPs 的形态结构、活性中心、掺杂原子种类和修饰配体等特征结构同时考虑,进行分子对接模拟是开发新方法的重要研究内容;另外以过渡金属为活性中心的拟酶材料由于具有 *d* 空轨道或 *f* 空轨道,可以与检测底物形成配位键,形成能垒更低的过渡态,从而降低反应的活化能,使反应更易进行。这些策略为制备特异性更强、催化效率更高和稳定性更好的新型 POD-NPs 提供了新思路。

3　POD-NPs 的农药检测机制

POD-NPs 种类繁多,而农药结构性质各异,因此其发挥催化活性用于检测农药的机制也不尽相同(图 3)。由 POD-NPs 的催化机制可知,H_2O_2 在拟酶作用下产生·OH 等活性中间体,进一步氧化 TMB/ABTS/OPD 等显色底物产生比色信号是多数纳米拟酶检测农药的必要环节。在检测过程中,农药可以从体系中 H_2O_2/POD-NPs 两个切入点来干扰反应的进行,从而影响体系颜色的变化。因此,农药在体系中通过阻断纳米拟酶的 POD 活性和抑制底物 H_2O_2 的生成干扰反应前后的显色效果是实现其比色快检的重要一步。结合之前提到的 POD-NPs 的活性调节策略以及对农药性质的考虑,总结归纳出农药与 POD-NPs 之间的阻断效应可以分为直接抑制作用(静电相互作用、空间位阻等)和官能团反应。而抑制底物 H_2O_2 的生成则是典型的有机磷农药抑制 AChE 所导致的必然结果,另外部分农药通过多级酶联反应也具有抑制 H_2O_2 生成的性质。这种基于酶抑制反应的检测机制能够简化 POD-NPs 的修饰调控过程。表 2 对目前已知的 POD-NPs 识别农药的检测机制进行了简单的归纳汇总。

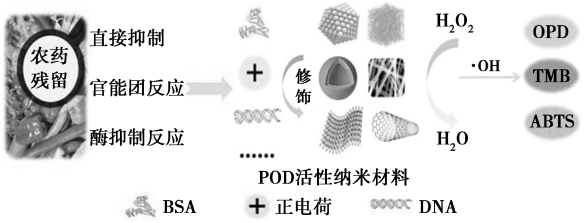


图 3　POD-NPs 识别农药的机制

Fig.3　Mechanism of recognition of pesticides by POD-NPs

表 2　POD-NPs 识别农药的机制汇总

Tab.2　Summary of mechanisms of POD-NPs to identify pesticides

POD 活性抑制机制		响应过程	检测农药种类	参考文献
阻断 POD 活性	直接抑制	影响纳米材料内表面电荷属性或分布、产生空间位阻效应等	分子尺寸较大、产生静电相互作用的农药如马拉硫磷、乐果等	[15,16,21,23-25]
	官能团反应	磺酰基团、巯基、S 等与 POD-NPs 或其结构修饰物结合	甲拌磷、氧乐果、敌敌畏、啶虫脒等具有特征官能团的农药	[9,10,12]
抑制底物 H_2O_2 生成	酶抑制反应	抑制或影响 AChE、ACP 活性等	有机磷类、氨基甲酸酯类等具有酶抑制作用的农药	[11,13,14,17-20,22]

3.1　阻断 POD 活性

3.1.1　农药自身结构单元直接抑制纳米材料的 POD 活性

部分农药能够利用自身结构单元的官能团特性直接干扰纳米材料的 POD 活性。Biswas 等[9]发现经过 CTAB 纳米化的 Au-NRs 表面带有正电荷而具有 POD 活性;马拉硫磷通过分子中的磺酰基团可以干扰 Au-NRs 表面的正电荷,抑制其 POD 活性,阻止 H_2O_2 产生·OH;而与马拉硫磷同类别的有机磷农药如对硫磷和毒死蜱由于结构中

缺乏磺酰基团而没有抑制作用,马拉硫磷对 Au-NRs 的直接抑制作用实现了特异性的精准比色检测。通过磺酰基团和酰胺基团干扰纳米材料表面正电荷的检测机理,可以针对其他含有相似基团的农药如磺草磷、砜嘧黄隆、氟吡黄隆等展开进一步的研究。

3.1.2 农药分子与纳米材料的结构修饰物结合间接抑制其 POD 活性

农药分子可以通过与 POD-NPs 的表面修饰物结合间接抑制其活性。Yang 等[12]的研究中对 Au-NCs 进行适配体修饰使其表面负电荷增加,掩盖了 POD 活性;而啶虫脒通过结合适配体使得 AuNCs 表面负电荷减少,POD 活性催化位点暴露,进而催化氧化 ABTS 转化为绿色产物,成功检测了啶虫脒。根据待测农药的官能团性质对纳米拟酶材料进行结构修饰从而干扰纳米拟酶材料的电荷分布影响其 POD 活性为更多农药的检测提供了新思路。

3.2 抑制底物 H_2O_2 的生成

有机磷农药能通过抑制 AChE 影响 H_2O_2 的转化进而干扰纳米材料的催化反应。Sun 等[11]制备的 UsAuNCs-2D MOF 结合 POD 活性、AChE 和胆碱氧化酶(ChO*x*)形成三级酶联反应,由于有机磷农药能够抑制 AChE 的活性减少 H_2O_2 的产生,从而降低 POD 活性,实现了对敌百虫的比色检测。这对更多有机磷农药如硫环磷、多菌磷等以及其他有酶抑制作用的农药如氨基甲酸酯类农药的检测提供了新的策略。

4 总结与展望

综上所述,目前常用的具有 POD 活性的纳米材料主要以贵金属纳米材料、金属氧化物纳米材料和纳米卟啉复合材料为主,其种类多样、结构多变、形式丰富、应用广泛,除了纳米材料本身固有的尺寸优势,还具有易于修饰和制备、生物相容性好、稳定性好等优点,使其被广泛应用于果蔬农残的快速灵敏检测。POD-NPs 主要通过以下两种机制对果蔬中的农药残留进行检测:1)阻断 POD 活性(直接抑制、官能团反应);2)抑制底物 H_2O_2 的产生(酶抑制反应)。POD-NPs 在农药检测中作为一种灵敏快速的比色传感器,具有颜色反应清晰、过程简便快速、检测机制明确等优势。但目前报道的针对农药的检测仍存在检测种类少、难以实现多种农药同时检测、纳米拟酶材料合成重复性差等局限性。面对当前的研究困境,研究者应该对相关农药分子的结构特性进行深入剖析,开发能与多种农药特征官能团发生特异性作用的纳米拟酶材料;同时,针对待测农药的结构特征和性质对拟酶材料进行特异性的结构优化来增大检测特异性并提高材料合成重复性也是今后的主要的研究方向。

参考文献:

[1]王洪雪,李光植.有机农药对人类和环境的危害[J].中外企业家,2019,**635**(**9**):132-133.

[2]李畅.植物性食品中农药残留检测技术研究进展[J].安徽农学通报,2013,**19**(**8**):127-129.

[3]王川,刘勇,潘可亮,等.光谱法检测农药残留量的研究进展[J].四川化工,2010,**13**(**6**):13-16.

[4]陈亨业,邓高琼,付海燕,等.农产品中内吸性农药残留检测技术与研究进展[J].化学试剂,2020,**42**(**10**):1 139-1 147.

[5]陈达,刘美含,张伟,等.具有类过氧化物酶活性的纳米材料在比色分析中的研究进展[J].材料导报,2022,**36**(**13**):40-53.

[6]徐阳,辛嘉英,王雨,等.过氧化物酶及其模拟物在食品分析中的应用研究进展[J].食品安全质量检测学报,2021,**12**(**21**):8 494-8 500.

[7]MUHANNAD B, NIDA K, MUBEEN A, et al. Enzyme mimic nanomaterials as nanozymes with catalytic attributes[J]. *Colloid. Surface. B*, 2023, **221**: 112 950.

[8]SONG W, ZHAO B, WANG C, et al. Functional nanomaterials with unique enzyme-like characteristics for sensing applications[J]. *J. Mater. Chem. B*, 2019, **7**(**6**): 850-875.

[9]BISWAS S, TRIPATHI P, KUMAR N, et al. Gold nanorods as peroxidase mimetics and its application for colorimetric biosensing of malathion [J]. *Sensor. Actuat. B Chem.*, 2016, **231**: 584-592.

[10]HU Y, WANG J L, WU Y G. A simple and rapid chemosensor for colorimetric detection of dimethoate pesticide based on the peroxidase-mimicking catalytic activity of gold nanoparticles [J]. *Anal. Methods-UK*, 2019, **11**(**41**): 5 337-5 347.

[11]YANG H Y, SUN Z P, QIN X G, et al. Ultrasmall Au nanoparticles modified 2D metalloporphyrinic metal-organic framework nanosheets with high peroxidase-like activity for colorimetric detection of organophosphorus pesticides[J]. *Food Chem.*, 2022, **376**: 131 906.

[12]YANG W P, WU Y G, HAN T, et al. Ultrasensitive and selective colorimetric detection of acetamiprid pesticide

based on the enhanced peroxidase-like activity of gold nanoparticles [J]. *Anal. Methods-UK*, 2017, **9**(**37**): 5 484-5 493.

[13] HE L, JIANG Z W, LI W, et al. In situ synthesis of gold nanoparticles/metal-organic gels hybrids with excellent peroxidase-like activity for sensitive chemiluminescence detection of organophosphorus pesticides[J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2018, **10**(**34**): 28 868-28 876.

[14] LI J W, GAO M C, XY X, et al. Spherical hydrogel sensor based on PB@ Fe-COF@ Au nanoparticles with triplet peroxidase-like activity and multiple capture sites for effective detection of organophosphorus pesticides[J]. *ACS Appl. Mater. Inter.*, 2023, **15**(**5**): 6 473-6 485.

[15] 钱志娟,曾诚,施美荣,等.基于金核铂壳纳米酶比色检测白菜中有机磷农药新方法研究[J].食品安全质量检测学报,2022,**13**(**17**):5 631-5 637.

[16] LI F, JIANG J M, PENG H, et al. Platinum nanozyme catalyzed multichannel colorimetric sensor array for identification and detection of pesticides[J]. *Sensor. Actuat. B Chem.*, 2022, **369**: 132 334.

[17] 罗林,邓楚瑶,贾宝珠,等.基于 MnO_2 纳米片类氧化酶特性的有机磷农药荧光分析方法建立[J].食品科学,2021,**42**(**2**):306-311.

[18] SHENG E Z, LU Y X, TAN Y T, et al. Oxidase-mimicking activity of ultrathin MnO_2 nanosheets in a colorimetric assay of chlorothalonil in food samples[J]. *Food Chem.*, 2020, **331**: 127 090.

[19] YAO T T, LIU A R, LIU Y, et al. Ratiometric fluorescence sensor for organophosphorus pesticide detection based on opposite responses of two fluorescence reagents to MnO_2 nanosheets[J]. *Biosens. Bioelectron.*, 2019, **145**: 111 705.

[20] 周学敏,王晶,李晏之,等.一种基于二氧化锰仿生物模拟氧化酶活性对于酸性磷酸酶或有机磷农药的比色检测方法:CN111 334 556A[P].2020-06-26.

[21] 陈丹,杨德志,王春琼,等.具有仿生酶活性的纳米材料的制备方法及该纳米材料在草甘膦检测中的应用:CN115 266 702A[P].2022-11-01.

[22] LIANG M M, FAN K L, ZHOU M, et al. Fe_3O_4 magnetic nanoparticle peroxidase mimetic-based colorimetric assay for the rapid detection of organophosphorus pesticide and nerve agent [J]. *Anal. Chem.*, 2013, **85**(**1**): 308-312.

[23] 时琼.纳米卟啉拟过氧化物酶传感器的构建及对抗氧化物质和农药的精准检测[D].武汉:中南民族大学,2020.

[24] DENG G Q, WANG S, CHEN H Y, et al. Digital image colorimetry in combination with chemometrics for the detection of carbaryl based on the peroxidase-like activity of nanoporphyrins and the etching process of gold nanoparticles[J]. *Food Chem.*, 2022, **394**: 133 495.

[25] DENG G Q, CHEN H Y, SHI Q, et al. Colorimetric assay based on peroxidase-like activity of dodecyl trimethylammonium bromide-tetramethyl zinc (4-pyridinyl) porphyrin for detection of organophosphorus pesticides[J]. *Microchim. Acta*, 2022, **189**(**10**): 375.

[26] ATTAR F, SHAHPARR M G, RASTI B, et al. Nanozymes with intrinsic peroxidase-like activities[J]. *J. Mol. Liq.*, 2019, **278**: 130-144.

[27] JV Y, LI B, CAO R. Positively-charged gold nanoparticles as peroxidiase mimic and their application in hydrogen peroxide and glucose detection[J]. *Chem. Commun.*, 2010, **46**(**42**): 8 017-8 019.

[28] FAN L Y, JI X B, LIN G Q, et al. Green synthesis of stable platinum nanoclusters with enhanced peroxidase-like activity for sensitive detection of glucose and glutathione [J]. *Microchem. J.*, 2021, **166**: 106 202.

[29] GONG L, CHEN Y, BAI X P, et al. Peroxidase-mimicking Pt nanodots supported on polymerized ionic liquid wrapped multi-walled carbon nanotubes for colorimetric detection of hydrogen peroxide and glucose[J]. *Microchem. J.*, 2021, **163**: 105 872.

[30] ZHENG J, ZHU M, KONG J, et al. Microfluidic paper-based analytical device by using Pt nanoparticles as highly active peroxidase mimic for simultaneous detection of glucose and uric acid with use of a smartphone [J]. *Talanta*, 2021, **237**: 122 954.

[31] MELISEW T A, KUGA F K. Peroxidase-like activity of silver nanoparticles loaded filter paper and its potential application for sensing[J]. *J. Cluster Sci.*, 2023, **34**(**1**): 613-621.

[32] HU P W, XIA C K, LIU B X, et al. In situ controllable growth of Ag particles on paper for smartphone optical sensing of Hg^{2+} based on nanozyme activity stimulation [J]. *Talanta*, 2023, **253**: 124 055.

[33] 张丽娟,韩延东,张小丽,等.一种具有过氧化物酶活性的花状银纳米酶的制备方法:CN109 822 109A[P].2019-05-31.

[34] WANG Y, DING Y, TAN Y Y, et al. Ag-Fe_3O_4 nanozyme with peroxidase-like activity for colorimetric detection of sulfide ions and dye degradation [J]. *J. Environ. Chem. Eng.*, 2023, **11**(**1**): 109 150.

[35] POLINA A K, ANNA M I, MAXIM P N, et al. Peroxidase-like activity of silver nanowires and its application for colorimetric detection of the antibiotic chloramphenicol[J]. *Talanta Open*, 2022, **6**: 100 164.

[36]ZHANG L,ZHANG M,ARUN S M,et al.Potential nano bacteriostatic agents to be used in meat-based foods processing and storage:A critical review[J].*Trends Food Sci.Tech.*,2023,**131**:77-90.

[37]李柏枫,胡珍,马念,等.钯纳米材料的制备及应用[J].材料导报,2014,**28**(**17**):24-29.

[38]LIANG Y,LI H C,FAN L Y,et al.Zwitterionic daptomycin stabilized palladium nanoparticles with enhanced peroxidase-like properties for glucose detection[J].*Colloid.Surface.A*,2022,**633**(**1**):127 797.

[39]ARENT M A,YELAMAGGAD C V,SIDDAPPA A P,et al.Palladium nanoparticles decorated on functionalized graphitic carbon nitride as an efficient and retrievable nanocatalyst for organic dye degradation and hydrogen peroxide sensing[J].*Mater.Chem.Phys.*,2023,**297**:127 370.

[40]NIRANGKUSH B,CHANDAN T.Ultrasensitive Pd nano catalyst as peroxidase mimetics for colorimetric sensing and evaluation of antioxidants and total polyphenols in beverages and fruit juices[J].*Talanta*,2022,**238**(**1**):123 000.

[41]ZHANG W C,NIU X H,MENG S C,et al.Histidine-mediated tunable peroxidase-like activity of nanosized Pd for photometric sensing of Ag^+[J].*Sensor. Actuat. B Chem.*,2018,**273**:400-407.

[42]LIU X L,WANG X H,QI C,et al.Sensitive colorimetric detection of ascorbic acid using Pt/CeO_2 nanocomposites as peroxidase mimics[J].*Appl. Surf. Sci.*, 2019, **479**(**15**):532-539.

[43]LV Q,CHEN L S,LIU H X,et al.Peony-like 3D-MoS_2/graphene nanostructures with enhanced mimic peroxidase performance for colorimetric determination of dopamine[J].*Talanta-Inter. J. Pure Appl. Anal. Chem.*,2022, **247**:123 553.

[44]LI H L,GAO H M,FANG H Y,et al.Synthesis and characterization of novel coral-like hollow CeO_2 nanostructures and their potential as peroxidase mimics[J].*Solid State Sci.*,2019,**97**:106 011.

[45]WANG D H,DANG X M,TAN B,et al.3D V_2O_5-MoS_2/rGO nanocomposites with enhanced peroxidase mimicking activity for sensitive colorimetric determination of H_2O_2 and glucose[J].*Spectrochim. Acta A*,2022,**269**:120 750.

[46]ZHANG B L,YU H Y,WANG J Q,et al.Synthesis of CeO_2 nanoparticles with different morphologies and their properties as peroxidase mimic[J].*J. Am. Ceram. Soc.*, 2019,**4**:102.

[47]KONG X,YANG R F,LI Y G,et al.Co_3O_4-binuclear phthalocyanine nanocomposites with enhanced peroxidase-like activity for sensitive detection of glutathione[J].*Colloid.Surface.A*,2021,**615**:126 261.

[48]石成,吕中.氧化铜/蛋白质复合物的过氧化物酶及抗菌活性[J].武汉工程大学学报,2022,**44**(**4**):422-427.

[49]张锋.纳米 ZnO 固载辣根过氧化物酶及其降解酚类化合物研究[J].宝鸡文理学院学报(自然科学版),2010,**30**(**2**):28-32.

[50]GUAN B B,XUE Z L,CHEN Q S,et al.Preparation of zinc porphyrin nanoparticles and application in monitoring the ethanol content during the solid-state fermentation of Zhenjiang Aromatic vinegar[J].*Microchem. J.*, 2020,**153**:104 353.

[51]YEDUKONDALU M, RAVIKANTH M. Core-modified porphyrin based assemblies[J].*Coordin. Chem. Rev.*, 2011,**255**(**5/6**):547-573.

[52]YANG Y,JIANG J H,SHEN G L,et al.An optical sensor for mercury ion based on the fluorescence quenching of tetra (*p*-dimethylaminophenyl) porphyrin[J].*Anal. Chim.Acta*,2009,**36**(**1**):83-88.

[53]HE Y,LI N,LI W,et al.5,10,15,20-tetrakis (4-carboxylphenyl) porphyrin functionalized $NiCo_2S_4$ yolk-shell nanospheres:Excellent peroxidase-like activity, catalytic mechanism and fast cascade colorimetric biosensor for cholesterol[J].*Sensor.Actuat.B Chem.*,2021, **326**:128 850.

[54]GAO L,ZHUANG J,NIE L,et al.Intrinsic peroxidase-like activity of ferromagnetic nanoparticles[J].*Nature Nanotechnology*,2007,**2**(**9**):577-583.

[55]YUAN B,CHOU H L,PENG Y K.Disclosing the origin of transition metal oxides as peroxidase (and catalase) mimetics[J].*ACS Appl. Mater. Inter.*, 2021, **14**(**20**): 22 728-22 736.

[56]HUANG Y, REN J, QU X. Nanozymes:Classification, catalytic mechanisms, activity regulation, and applications[J].*Chem.Rev.*,2019,**119**(**6**):4 357-4 412.

[57]李哲.新型纳米酶的制备及其在生物分析中的应用[D].济南:济南大学,2022.

气态汞污染防治及测量技术研究进展

周枫然[1],张体强[1,2],王德发*[1,2]
(1.中国计量科学研究院,北京　100029;2.国家气体产品质量检验检测中心,北京　100029)

摘要:自《关于汞的水俣公约》实施以来,我国积极推出汞限排减排政策,汞污染治理工作已经取得一定进展,但仍面临较大压力。介绍了大气汞污染的危害以及我国大气汞污染的主要来源及污染现状,针对大气汞的主要污染来源燃煤电厂、有色金属冶炼及水泥生产的防治减排措施进行了调研,并总结了几种气态汞检测技术的原理及研究现状,同时指出测量标准及量值溯源对汞污染防治减排工作的重要性,希望能为我国大气汞污染治理工作提供参考。

关键词:气态汞;污染;防治;测量;标准
中图分类号:O65　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:0258-3283(2023)06-0097-08
DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2022.0712

Technique Review for the Prevention and Determination of Gaseous Mercury Pollution *ZHOU Feng-ran*[1], *ZHANG Ti-qiang*[1,2], *WANG De-fa**[1,2](1. National Institute of Metrology, Beijing 100029, China; 2. National Quality Inspection and Testing Center for Gas Products, Beijing 100029, China)

Abstract: Since the implementation of the *Minamata Convention on Mercury*, several policies to reduce the emissions of mercury had been carried out actively in China. While progress on mercury pollution control is evident, pressure on this issue is still existent. In this paper, the current status of atmospheric mercury pollution was introduced with its main sources and negative effects. Then, based on three main sources of atmospheric mercury pollution (i.e. coal-fired power plants, non-ferrous metal smelting and cement production), the investigation was made for actions which were used for mercury emission reduction. Furtherly, several technologies for gaseous mercury dection were summarized with their principles and research progress, the importance of measurement standards and traceability to support mercury pollution prevention and emission reduction were also listed. It is hoped that these contents will serve as a reference for the further control of atmospheric mercury emissions.

Key words: gaseous mercury; pollution; prevention; measurement; standard

汞为剧毒金属元素,火山喷发、燃煤发电和金属冶炼等自然及人为活动向大气排放大量的汞,其通过气体循环和沉降造成了严重的空气、土壤和水体汞污染,其污染具有持久性、隐蔽性、易于迁移等特点[1,2]。汞主要有单质态、无机态和有机态 3 种形态,形态不同毒性相差很大,其中有机态的甲基汞毒性最强,而部分无机汞在转化过程中也会形成甲基汞[3-5]。汞极易在植物和生物体内积累通过食物链进入人体,对神经系统产生毒害作用,因此汞污染业已成为全球日益关注的一个问题[6]。为减少汞污染对环境的负面影响,联合国环境规划署于 2013 年通过了《关于汞的水俣公约》(简称《水俣公约》),就具体限排范围作出详细规定。同年我国政府签署了该公约,2016 年成为第三十个批约国,承担履约责任。

我国汞污染具有排放量大、排放区域广等特点,且以有色金属冶炼等为代表含汞工业发展迅速,然而汞污染控制技术却滞后于发展需求[7]。在当前履约背景下,提升汞污染治理技术、有效控制汞污染物排放也是面对国际压力的客观需求。而环境中气态汞监测数据质量直接关系到对我国履约效果的评价[8],因此建立完善汞测量标准及溯源体系,完善气态汞检测技术及提升气体汞浓度数据质量,对我国履约工作获得国际认可亦具有重要意义。

1　大气汞污染

我国最主要的气态汞污染主要来自燃煤电厂、有色金属冶炼和水泥生产等行业。进入 21 世

收稿日期:2022-09-20;**网络首发日期**:2023-01-31
基金项目:中央级公益性科研院所基本科研业务费项目(AKY1620)。
作者简介:周枫然(1997-),女,河南郑州人,硕士生,主要研究方向为仪器分析。
通讯作者:王德发,E-mail:wangdf@nim.ac.cn。
引用本文:周枫然,张体强,王德发.气态汞污染防治及测量技术研究进展[J].化学试剂,2023,**45**(**6**):97-104。

纪后中国发电量激增,受限于资源结构,所用燃料主要为煤炭[9],因此我国成为世界上最大的煤炭消费国。虽然节能环保型燃煤发电机组比例持续增长,但因我国煤炭平均汞含量(0.20 mg/kg)高于世界均值(0.10 mg/kg)[10],造成煤炭燃烧过程中汞的释放率过高,每年通过人为活动向大气中排放汞的量占全球人为汞排放的 30%~40%[11]。有色金属冶炼行业作为我国大气汞的主要排放源之一,2012 年 10 种有色金属产量已达到 3 696 万 t。受市场推动,我国十年来有色金属产量持续增长,2021 年增长至 6 454.3 万 t[12]。吴清茹等[13]采用物质流分析的方法得出 2012 年仅锌、铅和铜 3 种金属生产过程的大气汞排放量已高达 100.4 t,由此推测有色金属冶炼造成的汞排放在未来较长一段时间还将以较高速率持续增长。水泥工业的汞排放仅次于燃煤和金属冶炼,根据国家统计局数据显示,2019 年我国在生产水泥的过程中汞排放约为 152.22 t[14]。此外垃圾焚烧、氯碱工业以及含汞化工产品也是汞的主要排放源,其排放的汞污染物在我国总汞排放中占有相当大的比例[15]。

总体上看,大气汞的污染原因主要有以下几个方面:一是目前工业生产端使用的原料、燃料含汞量高,且原料、燃料消耗基数大,导致汞的总体排放量大;二是生产过程中含有涉汞工艺也增加了汞的排放;三是在汞的处理技术方面尚需改善以促进减排;四是我国汞污染治理起步较晚,虽然已经颁布较多的行业法令来控制汞污染物的排放,但在各行业实际执行时的力度有所差异,治理成效有所折扣。因此,鉴于我国含汞工业的发展现状及当下资源结构,我国在很长一段时间仍将较大量排放汞污染物,汞污染防治依然是一项长期且艰巨的工作。

2 大气汞污染治理

《水俣公约》于 2017 年 8 月正式生效,为了响应该公约,我国政府近年来相继发布了《国务院办公厅转发环境保护部等部门关于加强重金属污染防治工作指导意见的通知》、《重点区域大气污染防治“十二五”规划》等文件积极推进汞减排工作。2019 年发布的《产业结构调整指导目录》对有色金属冶炼、燃煤电厂等行业进行调整:鼓励用高新技术提高金属利用率、限制金属矿的开采冶炼规模、淘汰落后粗放的冶炼技术。同年 11 月,北京召开汞污染防治技术产业创新联盟工作交流会对未来几年的汞污染防治工作进行规划[16]。汞污染治理已逐步得到国家重视并成为评价环境治理成效的一项重要指标,在国际履约背景下我国仍面临较大压力,因此仍需相关行业全力配合汞污染减排工作。本文针对主要的污染行业燃煤电厂、金属冶炼、水泥生产的主要减排措施做了总结(表 1),并调研了主要污染源的减排技术的研究现状,对比不同减排措施的成效提出发展建议。

表 1 主要汞污染行业的减排措施

Tab.1 Main pollution sources of mercury and emission reduction measures

污染源	主要减排技术措施
燃煤电厂	进行原煤洗涤改质等预处理,流化床燃烧技术、低氮氧化物燃烧技术、循环流化床锅炉法等 Hg^0 氧化技术,吸附剂吸附法。
金属冶炼	冷凝法,活性炭、金属氧化物、硫改性矿、改性飞灰、碳过滤器、多硫化钠法和硒过滤器等吸附法,催化氧化法,液相吸收法。
水泥生产	原料选洗预处理,催化氧化 Hg^0 生成稳定态、吸附过滤、生料磨协同脱汞。

2.1 燃煤电厂

控制燃煤电厂大气汞及其化合物污染物排放一直是环境保护工作的重点,如何有效控制燃煤中的汞排放仍然面临较大的压力。《火电厂大气污染物排放标准(GB 13223—2011)》规定了燃煤电厂排放的汞及其化合物限值为 0.03 mg/m^3[17],燃烧锅炉于 2015 年 1 月 1 日起执行,为了达到标准,燃煤电厂基本配置了脱硝、除尘、脱硫等烟气净化施,促进汞的减排。

燃煤电厂主要可从燃煤前、燃煤中和燃煤后 3 个过程着手脱除汞。根据煤的性质的异同,燃煤前降低煤中汞含量,减少汞生成的措施包含燃煤洗涤、混煤、煤炭改质或使用煤添加剂等方式[18]。燃煤中采取的措施有添加吸附剂和石灰石或采用流化床燃烧技术、低氮氧化物燃烧技术、循环流化床锅炉法等,使烟气中的元素汞(Hg^0)转化为 Hg^{2+}或其他形态的汞进一步脱除。而燃煤后脱除烟气中汞的目前常用方法有吸附剂吸附法、化学氧化法和利用现有废气处理设施脱汞[19]。

适当的前处理有助于去除燃煤中的汞,郝强等[20]以焦作市演马洗煤厂进料原煤及洗选产品为样品,研究洗选过程对脱汞的影响,发现选洗过

程最高可将总汞的脱除率提至 24.68%,并指出总汞的脱除率受灰分影响较大。Ji 等[21]以澳大利亚铁矿石为氧载体,在固定床反应器中研究了不同因素对生成汞价态的影响,研究表明生成的汞主要为 Hg^0,提高燃料反应器中的温度会使总汞释放量增加。高正阳等[22]采用高温管式电加热炉,在煤中加入 1%、2%、3%的溴化钙与醋酸钙进行燃烧试验,结果表明,溴化钙的添加使 Hg^0 和 Hg^{2+}更容易被飞灰吸附除去。柳帅等[23]利用固定床汞吸附实验探究了烟气组分、未燃碳(UBC)含量、溴改性对汞吸附和氧化的影响,发现 NO 可有效提高 Hg^0 的氧化效果,溴改性可增强对 Hg^0 的吸附能力,而 UBC 可促进溴的改性进而提高吸附效果。Wang 等[24]研究发现合成的 $CuMn_2O_4$ 吸附剂在模拟合成气下对 Hg^0 的去除效率在 200 ℃高达 95.6%,加入 H_2S 有助于提高 Hg^0 的去除率。Pei 等[25]开发了一种电荷分布调节策略来产生所需的硒化物配体,实现了一步将 Hg^0 转化为环境中稳定存在的硒化汞(HgSe)。MnO_x/TiO_2 低温 SCR 催化剂能有效去除燃煤烟气中的 Hg^0,考虑到其对硫的敏感性,Zhang 等[26]首次全面研究了 SO_3 对 MnO_x/TiO_2 脱除 Hg^0 化效率的影响,发现在 150 ℃时添加微量的 SO_3,MnO_x/TiO_2 对 Hg^0 催化去除率升高,这项工作将有助于 MnO_x/TiO_2 协同去除 Hg^0 的研究。Feng[27]利用 H_2S 对煤灰粉分离出的磁性材料进行改性,制备出能高效吸附 Hg^0 的吸附剂(S-MS),这一研究结果有望实现将 S-MS 注入湿式电除尘器系统管道除汞。任岩军等[28]结合模糊综合评价法与层次分析法对我国燃煤电厂非常规污染物大气汞控制技术进行评估,建立了环境、经济和技术为一级指标的 22 种指标体系。结果表明超低排放协同脱除法和活性炭吸附法结合的技术效果最佳并且能够达到国际排放标准,但成本较高。

结合我国多煤少气的资源结构可知,煤炭资源在未来较长时间内仍会是我国最主要的一次能源,解决汞减排问题仍会面临较大压力,开发性价比高的燃煤烟气汞污染控制技术具有重要意义[29]。研究表明研究燃煤过程中汞污染物的排放规律有助于选择控制温度、添加气体组分以及对催化剂进行改性等合适的措施来去除汞。从近年的研究可知,从源头对原料进行选洗可有效降低燃煤的汞含量,催化氧化 Hg^0 转化为更易去除的 Hg^{2+}/Hg^{x+}的或多形式协同法的汞污染物的脱除率虽然更高,但仍处于实验室研究阶段,应用于工业生产仍需进一步研究降低成本。

2.2　有色金属冶炼

在闪锌矿、方铅矿和黄铁矿等矿物中,汞多以硫锑汞($HgSb_4S_8$)、朱砂(HgS)或氯硫汞矿($Hg_3S_2Cl_2$)等形式存在,导致有色金属冶炼中汞的排放量远高于其他矿物和化石燃料。有色冶炼行业中汞排放主要集中在铜、铅、锌重金属冶炼领域,对此我国已经出台了相关的行业标准,在《铜、镍、钴工业污染物排放标准》(GB 25467—2010)中明确指出烟气中汞的排放标准为 0.03 mg/m^3[30],在《铅、锌工业污染物排放标准》(GB 25466—2010)中规定烟气中汞的排放标准为 0.05 mg/m^3[31]。

在有色金属冶炼行业中常用的减排方法有冷凝法、吸附法、催化氧化法和液相吸收法等。冷凝法原理为 Hg^0 的饱和蒸气压受温度影响较大,通过降低温度使汞蒸气冷凝除汞,工业上多采用冷凝水的方式来使烟气冷凝。吸附剂法是目前应用最广泛脱汞技术之一,常用的烟气汞吸附剂主要有活性炭、金属氧化物、硫改性矿、改性飞灰等,工业实际应用中的吸附法主要有碳过滤器吸附法、多硫化钠法和硒过滤器吸附法。催化氧化法则是利用氧化态的汞比 Hg^0 更容易通过净化系统除去的特性,常用的催化剂有贵金属催化剂、选择性催化氧化剂(SCR)和过渡金属氧化物催化剂。常用的液相吸收法有波利顿脱汞法、碘配合吸收法以及高锰酸钾吸收法等。

冯宇轩等[32]利用 Ansys Fluent 平台及其二次开发程序建立静电除尘器(ESP)内除尘及活性炭汞吸附的数值模型,研究了活性炭颗粒的大小对静电除尘器内喷射活性炭汞吸附的影响,结果表明活性炭粒径越小,除汞效率越高,当活性炭粒径为 5 μm 时,ESP 脱汞效率可达 89.6%。陈浩等[33]通过沉淀法对凹凸棒土(Atp)进行磁改性,并在固定床实验台上对改性后的磁性凹凸棒土(MAtp)进行模拟烟气脱汞性能测试,结果表明 MAtp 的脱除汞能力明显提高,并且随着铁氧化物含量升高脱汞能力逐渐增强。方蓓蓓[34]在固定床实验台上研究了商业 SCR 催化剂对 Hg^0 的氧化性能,发现 HCl 在 O_2 存在的条件下可增强 SCR 催化剂对 Hg^0 的氧化性能,氧化效率最高可

达 39%。此外还可利用气湿法净化技术从有色金属冶炼烟回收汞洗涤液。Ma 等[35]研究了 Ag-SiO_2 和 Fe_3O_4 复合磁性材料去除有色金属冶炼烟气中 Hg^0 的能力,发现 $AgSiO_2$ 和 Fe_3O_4 磁性复合材料在低温下具有良好的 Hg^0 去除能力,150 ℃时 Hg^0 的去除效率达到最高约为 92%,且该磁性材料处理实际烟气时,极易与飞灰分离通过热脱附方法实现废料再生。Li 等[36]首次利用 CaC_2 与 6 种多卤化前驱体 CCl_4、C_2Cl_6、C_2Cl_4、C_6Cl_6、C_6Br_6 和 $C_{14}H_4Br_{10}$ 制备了一系列炔基碳材料用于汞的吸附脱除,并发现汞在炔基碳材料上的吸附性与烃前体、吸附剂的比表面积和炔基含量密切相关。Yang 等[37]提供了一种电化学法从洗涤溶液中去除和回收汞的新策略,在最佳条件下的汞的回收率在 92.4%以上,汞的电化学还原和随后的回收利用的结果为回收汞资源和减少汞污染提供了一种实用且易于采用的替代方案。

在金属冶炼汞污染物的治理中吸附法为应用最广泛成本最低的汞脱除方式,冷凝法和液相吸收法应用较少。而脱汞潜力最高的催化氧化法同样存在成本高不适用于大规模工业生产的问题。通过电化学方法回收再利用汞为治理汞污染提供了新思路,将汞污染物变废为宝不但降低了汞的排放,在一定程度上还为节省能源做出贡献。

2.3 水泥工业

水泥工业是我国继燃煤、金属冶炼后的第三大汞排放源。根据国家统计局数据显示,2019 年我国水泥生产过程中的汞排量已超 150 t[38]。相较于欧美国家,我国对水泥生产行业的汞污染治理起步比较晚,2013 年底我国颁布了《水泥工业大气污染物排放标准》(GB 4915—2013)和《水泥窑协同处置固体废物污染控制标准》(GB 30485—2013)将汞及其化合物列为水泥行业限制排放的污染物之一,限排最高浓度为 50 $\mu g/m^3$[39]。

研究水泥行业生产过程中大气汞排放特征及各种减排措施的潜力,对制定水泥行业大气汞污染控制策略,解决水泥行业大气汞污染问题具有重大意义。水泥生产行业的汞污染治理策略与燃煤行业的汞治理有相似之处,也要对原料进行脱汞预处理,在生产过程中用活性炭等吸附汞气体,将生产废气中的 Hg^x 转化为易除去的 Hg^0 等。同时,由于不同原料的汞含量差别较大,因此在开采石灰石过程中对其汞含量需进行定期监测。杨海[40]对中国 3 个典型水泥厂的窑炉烟气中的汞进行采样,并对固体样品进行分析发现在颗粒物回收、原材料预热的过程中汞排放较多,其中超过 90%的汞进入大气中,其余汞在水泥中进行积累。另外研究发现水泥厂排放到大气中的主要物质是氧化汞,占烟气中汞总量的 61%~91%。王小龙[41]对 11 条不同规模的典型水泥生产线进行了现场测试,研究其大气汞排放因子和烟气汞的形态分布,重点研究了生料磨协同脱汞效果。结果表明,零价汞、二价汞、颗粒汞所占比例分别是 60%、22.5%和 15.5%。生料磨协同脱汞效率均值是 84%,且受其形式影响,立式生料磨的协同脱汞效果较好,脱汞效率最高可达 72%。何峰等[42]研究了将协同控制效应应用于水泥行业污染物减排的可行性,系统筛选中国水泥行业全系列节能减排措施,进行分类分析后认为降低需求和调整工业结构的协同控制效果显著,减排潜力较大。

在治理水泥行业的汞污染同样可以从选择原料、研究除汞技术以及协同脱汞策略。选择低汞含量的石灰石原料可从源头上降低汞排放量,研究水泥生产过程中汞的排放规律可针对性选择相应的技术提高汞的去除率。目前立式生料磨的协同脱汞潜力最大但现有设备仍难满足我国未来的减排需求。因此,在水泥生产行业除汞设备及除汞工艺的研究依然有进一步提升的空间。

我国针对汞污染行业已经出台相对完善的排放标准,但仍需加强监督立法,有效监督相关行业执行减排标准。在燃煤电厂、金属冶炼、水泥生产的汞污染治理中吸附剂法仍为成本最低应用最广泛的方法,仍需大量研究降低脱汞效率较高的催化氧化脱汞及协同脱汞。

3 气态汞检测技术

选择合适的测量方法是准确测量大气中汞排放浓度的重要前提,以固定污染源为例,其烟气汞排放连续监测系统实现了对汞的处理及对气态 Hg^0 的监测[43]。通常是将其他价态的汞转化为 Hg^0 进行测量,因此 Hg^0 的测量技术在汞监测技术中十分重要。常用的测量 Hg^0 的方法有冷原子吸收光谱法、塞曼调制原子吸收光谱法、原子发射光谱法、冷原子荧光光谱法、紫外差分吸收光谱法等[44],后文介绍了几种测量技术的原理及应用现状。

冷原子吸收光谱法利用原子吸收光谱技术对

汞蒸气的含量进行定量分析[45],Hg^0 在室温条件下,挥发成汞蒸气,并对波长 253.7 nm 紫外线具有强烈的吸收作用,在一定范围内,汞的浓度和吸收值成正比,符合朗伯比尔定律。常用的测汞仪便是利用此原理,用还原剂将高价汞还原成汞蒸气,测定其对特征谱线的吸光度。根据朗伯比尔定律,进行定量分析。卢仁杰等[46]利用金汞齐富集-便携式测汞仪对环境空气中的气态汞进行直接测定,通过对实验条件进行筛选及优化,得到最佳测试条件。在此条件下测出汞含量在 0~9.20 ng/m^3 之间,在此区间内浓度与对应的强度有良好的线性关系,方法检出限低至 1 ng/m^3。该方法简便、快捷、成本低、受环境影响较小,适用于环境中气态汞的现场测定。

塞曼调制原子吸收光谱法利用原子光谱线在外磁场中发生塞曼分裂,利用偏振调制技术对具有偏振特性的原子光谱谱线的塞曼成分进行识别检测。原子吸收光谱技术利用偏振光高频调制器和塞曼效应扣除背景,可实时快速检测环境中的汞[47]。背景校正对冷原子吸收法检测痕量汞的检测下限有较大的影响,李传新等[48]对普通汞灯光源的横向塞曼效应背景进行校正研究,校正后的吸光度拟合曲线 R 值达到 0.99,准确性较高,可以应用于大气环境中痕量汞的检测。

原子发射光谱法的原理为利用激发光源将试样转变为气态原子,并使其外层电子从基态激发至高能级[49]。当从较高能级跃迁回基态或其他较低能级时,原子发射出特征谱线,经分光装置分离成线光谱,得到相应的光谱图,根据各种元素具有的特征光谱及谱线强度定性与定量分析,具有分析速度快、选择性好、检出限低、准确度较高等优点。邹雯雯等[50]利用微波消解-电感耦合等离子体原子发射光谱法(ICP-AES)测定铜精矿中汞等几种金属元素的含量,以 194.227 nm 为汞的分析谱线,采用 ICP-AES 测定其中含量。结果表明,汞等几种金属元素的质量浓度在一定范围内与其对应的发射强度呈线性关系,且准确性较高。因此利用活性炭等合适的吸附剂吸附汞气体,利用 ICP-AES 检测气态汞同样具有可行性。

冷原子荧光光谱法是在原子吸收法的基础上发展起来的,是一种发射光谱法[51]。汞灯发射光束经过含汞元素转化的汞蒸汽时,汞原子吸收特定共振波的能量,使其由基态激发到高能态,而当被激发的原子回到基态时,将发出荧光,通过测定荧光强度的大小,即可测出汞的含量。杨正标等[52]采用高锰酸钾-硫酸液体吸收和原子荧光光谱法测定了气态总汞,探讨并优化了气态总汞测定的条件。当采样体积为 15 L 时,方法检出限为 0.018 μg/m^3。实际样品测量结果的相对标准偏差为 1.9%(n=11),样品加标回收率为 88.5%~104.0%。陈丽琼等[53]采用原子荧光光谱法对固定污染源废气中气态总汞进行了测定,在光电倍增管负高压为 230 V、灯电流为 15 mA、KBH_4 浓度为 0.5%、载流浓度为 5%时,汞的质量浓度在 1.00~20.0 μg/L 范围内与荧光强度值呈较好的线性关系,相关系数为 0.999 8,结果较好。

紫外差分吸收光谱法是利用紫外宽带光源通过含有气态 Hg^0 的样品池时,会在其特征波长(253.7 nm)处产生强烈吸收,在吸收率较低波长处的光强也同时被检测的特点,通过不同波长的吸收差异反演得到气态 Hg^0 的浓度的技术[54],目前已在大气痕量气体监测领域广泛应用。郑海明等[55]利用连续光源并基于差分吸收光谱技术对气态 Hg^0 气体进行了实验研究,发现在检测气态 Hg^0 时利用特征波长处最大值法的反演精度从整体上稍高于峰面积法。郑海明等[56]建立了一种利用高温替代催化剂的 Hg^{2+} 转化为 Hg^0 测量烟气中总汞浓度的方法。通过配比不同浓度的 Hg^0 和 Hg^{2+} 混合气体进行实验,将差分吸收光谱法反演出的汞浓度与未加高温装置的测量结果进行对比,证明此方法的适用性。此外在实验基础上提出积分面积法的误差偏低,整体波动较小,为反演低浓度排放的烟气汞测量的最优算法。

Rong 等[57]采用混合气体模拟实际烟气建立激光诱导击穿测量混合气体中 Hg 的光谱系统(LIBS),发现在一定范围内气体压力越低信号越强,Hg 信号强度和信噪比与 Hg 浓度成正比,而 Hg 信号强度和信噪比与延迟时间成反比,并证明内标法可以提高使用 LIBS 定量分析烟气中 Hg 浓度的准确度。徐连杰[58]建立了可调谐的紫外激光光源气体汞监测系统,该系统使用多模激光器二极管激光器,通过改变电流和温度对激光器的波长进行调控。在最佳温度、中心电流的条件下采用关联光谱技术提高监测准确度,得到的系统灵敏度为 40 ng/m^2。电感耦合等离子体质谱法(ICP-MS)作为元素测量的通用方法,灵敏度高,通用性好,可将气态汞转移至液体样品中。但此方法复杂,技术难度高,投入及运行成本高,需

要结合复杂的样品预处理技术,不利于在线使用。

4 气态汞测量标准

实时在线测量是当前污染物监测的一个重要研究方向,选择合适的测量标准对测量数据质量将产生重要影响[59]。以烟气中汞的实时监测为例,虽然多种烟气汞测量技术发展已较为成熟,但是汞的连续在线实时准确测量依然是难题[60]。国内多家电厂已安装使用固定污染源烟气汞连续监测系统(Hg-CEMS),但还普遍存在数据传输信号不稳定、数据偏差大、采样管易堵塞、多部门检测数值差异较大等问题[61]。同时,为了使汞的监测具有一致性从而在一定程度上提高可信度,需配备可靠的汞测量标准。考虑到汞的特性,可在监测系统中配置独立的汞标准气体发生装置,进而对整个测量装置提供校准,确保得到的监测数据准确、可靠、可比。

在气态汞的溯源体系中,美国做的较为完善。在《清洁空气汞法案》中规定了 Hg-CEMS 中的用于校准的 Hg^0 发生器必须定期溯源,以保证其发生的 Hg^0 气体浓度的准确性,同时要求 Hg^0 发生器可直接溯源至美国国家标准与技术研究院(NIST)。NIST 现行的 Hg^0 溯源协议(IEMCTP)对 Hg^0 发生器的运行条件、测试认证方法、不确定度以及质控措施等进行明确规定,并建立了完备的汞校准发生器溯源传递系统[62]。在 NIST 保存有汞的最高溯源标准,即运用同位素稀释冷蒸汽电感耦合等离子体质谱法(ID-CV-ICP-MS)对捕获的样品气体进行检测,通过汞溶液标准物质进行溯源[63]。

基于 Dumarey 或 Huber 方程的数据也常用于校准气态汞浓度测量仪器,然而用方程校准的数据在 20 ℃时的差异已经超过 7%,测量不确定度范围为 5%~21%。但方程得到的空气中汞蒸气浓度测量校准数据与国际单位制(SI)的关系尚不清楚,并且 Dumarey 数据与仅存在液态汞的情况下根据汞蒸气压力测量结果计算的数据之间存在显著差异,给统一国际汞污染物排放标准带来了困难。为解决这些问题,荷兰科研工作者 Christophe 等[64]建立了一种新的测量方法,用于测量空气样品中饱和气态汞浓度,结果可追溯至 SI。此方法基于同位素稀释法原理,得到的样品用电感耦合等离子体质谱法进行检测。试验装置中的泵、阀门以及注射器的操作由电脑程序控制,并将 11.5 μmol $KMnO_4$ 溶于 2%的 HNO_3 对液相中的气态汞进行定量捕集。结果显示,室温条件下 5 次测量的饱和质量浓度显著高于 Dumarey 方程得到的数据。此方法的相对扩展的组合不确定度范围为 2.2%~2.8%(k=2)。

而国内尚未建立完整的溯源体系,汞标准气体发生装置作为一种气态汞测量数据的定值依据,无论作为量值基准还是作为各级测量标准均在汞的量值溯源体系中占据重要作用。上述的冷原子吸收光谱法、塞曼调制原子吸收光谱法、冷原子荧光光谱法等均属于相对测量方法,需要依据测量标准进行赋值。因此还需进一步研究建立一种可靠的汞标准气体发生方法,为气态汞的准确测量提供技术支撑,建立完善国内气态汞的量值溯源体系。

5 结论

在当前汞限排紧迫的国际环境下,我国积极参与汞减排工作,推出一系列政策控制汞的排放。同时多次组织相关的会议对汞污染防治工作进行总结,吸收经验教训,为推进后期汞污染防治工作制定更加科学合理的政策提供依据。随着国家对大气汞污染防治工作的重视,许多省份加大环境管理力度,通过技术改造、转变等方法逐渐淘汰汞的生产使用,我国汞污染减排工作已经取得一些成效,但仍面临较大的履约压力。因此针对燃煤电厂、有色金属冶炼以及水泥生产等主要汞污染排放源的防治技术研究对汞减排工作中具有重要意义,而准确可靠的监测技术可为我国的大气汞污染防治工作获得国际认可提供技术支撑。同时完善国内气态汞的测量标准及量值溯源体系将使测量数据更加可靠可比,对获得国际认可同样重要。

参考文献:

[1]高晓霞,刘玉香,袁进,等.汞污染土壤修复技术的研究进展[J].现代化工,2021,**41**(**8**):63-67.

[2]赵彬,侯德义,张昊,等.汞污染地块风险全生命周期管控技术体系研究[J].中国环境科学,2022,**42**(**5**):2 423-2 432.

[3]GUZZI G P,PORTA C A L.Molecular mechanisms triggered by mercury[J].*Toxicology*,2008,**244**(**1**):1-12.

[4]冯新斌,曹晓斌,付学吾,等.环境地球化学研究近十年若干新进展[J].矿物岩石地球化学通报,2021,**40**(**2**):253-289.

[5]陈福荤.汞的环境地球化学研究进展[J].化工设计通讯,2017,**43**(**7**):198.

[6]OCONNOR D,HOU D Y,OK Y S,et al.Mercury speciation,transformation,and transportation in soils,atmospheric flux,and implications for risk management:A critical review[J].*Environ.Int.*,2019,**126**:747-761.

[7]张璇,钱建平,汪梦溪.我国陆地水环境汞污染现状及研究进展[J].资源节约与环保,2021,**10**:93-96.

[8]张敏.大气污染防治审计研究[J].市场论坛,2020,**3**:51-53.

[9]陈春根,罗国勋.我国电力需求趋势预测及发展对策[J].数量经济技术经济研究,2003,**6**:64-67.

[10]杨爱勇,严智操,惠润堂,等.中国煤中汞的含量、分布与赋存状态研究[J].科学技术与工程,2015,**15**(**32**):93-100.

[11]田祎,王硕,徐克,等.中国大气汞排放现状与履约对策研究[J].环境科学与管理,2021,**46**(**10**):5-9.

[12]新华社.2021 年我国十种常用有色金属产量 6 454.3 万吨[J].铸造工程,2022,**46**(**2**):70-71.

[13]吴清茹,王书肖,王玉晶.中国有色金属冶炼行业大气汞排放趋势预测[J].中国环境科学,2017,**37**(**7**):2 401-2 413.

[14]余云祥,刘作焕.中国水泥工业汞的排放管理及防治建议[J].水泥工程,2020,**5**:75-77,85.

[15]苏海涛.我国生活垃圾焚烧行业大气汞排放特征研究[D].青岛:青岛科技大学,2016.

[16]全国第五届汞污染治理及监测技术研讨会顺利召开[J].环境工程学报,2019,**13**(**8**):1 767.

[17]环境保护部.火电厂大气污染物排放标准:GB 13223—2011[S].北京:中国电力出版社,2011-07-29.

[18]纵宇浩.燃煤电厂烟气脱汞技术研究进展[J].节能,2021,**40**(**8**):78-80.

[19]谭月,杨超英,王益.燃煤电厂烟气脱汞技术与应用前景分析[J].中国环保产业,2021,**2**:43-46.

[20]郝强,刘清伟,宋明星,等.甲基汞与总汞在低硫煤洗选过程中的脱除行为[J].环境化学,2021,**40**(**12**):3 936-3 946.

[21]JI L,WANG Q,ZHANG Z Y,et al.Release characteristics of mercury in chemical looping combustion of bituminous coal[J].*J.Environ.Sci.*,2020,**94**(**8**):197-203.

[22]高正阳,殷立宝,周黎明,等.不同煤燃烧过程颗粒汞生成特性的实验研究[J].燃料化学学报,2012,**40**(**9**):1 135-1 141.

[23]柳帅,段钰锋,陈明明,等.烟气及飞灰组分对溴改性飞灰脱汞特性的影响[J].化工进展,2018,**37**(**4**):1 599-1 607.

[24]WANG Z,LIU J,YANG Y J,et al.Experimental and DFT studies of the role of H_2S in Hg^0 removal from syngas over $CuMn_2O_4$ sorbent[J].*Chem.Eng.J.*,2020,**400**:123 038.

[25]PEI H N,LI X K,SONG Y B,et al.$LaFeO_3$ perovskite nanoparticles for efficient capture of elemental mercury from coal-fired flue gas[J].*Fuel*,2022,**309**:122 134.

[26]ZHANG S B,ZHANG Q Z,DIAZ S M,et al.Influence of SO_3 on the MnO_x/TiO_2 SCR catalyst for elemental mercury removal and the function of Fe modification[J].*J.Hazard.Mater.*,2022,**433**:128 737.

[27]FENG X.Surface sulfidation modification of magnetospheres from fly ash for elemental mercury removal from coal combustion flue gas[J].*Chem.Eng.J.*,2022,**436**:135 212.

[28]任岩军,张铮,何京东,等.我国燃煤电厂大气汞控制技术综合评估与对策探讨[J].环境科学研究,2020,**33**(**4**):841-848.

[29]谢和平,吴立新,郑德志.2025 年中国能源消费及煤炭需求预测[J].煤炭学报,2019,**44**(**7**):1 949-1 960.

[30]环境保护部.铜、镍、钴工业污染物排放标准:GB 25467—2010[S].北京:中国环境科学出版社,2010-10-27.

[31]金珂,李飒,李时蓓,等.《铅、锌工业污染物排放标准》达标情况评估与改善建议[J].环境与发展,2021,**33**(**1**):1-6;14.

[32]冯宇轩,罗坤,樊建人.静电除尘器中的活性炭喷射脱汞数值研究[J].中国科学院大学学报,2021,**38**(**2**):189-197.

[33]陈浩,黄亚继,董璐,等.磁性凹凸棒土制备及其脱汞性能研究[J].燃料化学学报,2018,**46**(**11**):1 392-1 400.

[34]方蓓蓓.选择性催化氧化 Hg^0 的实验和机理研究[D].济南:山东大学,2021.

[35]MA Y P,MU B L,ZHANG X J,et al.Hierarchical Ag-SiO_2@Fe_3O_4 magnetic composites for elemental mercury removal from non-ferrous metal smelting flue gas[J].*J.Environ.Sci.*,2019,**79**(**5**):111-120.

[36]LI Y J,LI W F,LIU Q N,et al.Alkynyl carbon materials as novel and efficient sorbents for the adsorption of mercury(Ⅱ) from wastewater[J].*J.Environ.Sci.*,2018,**68**(**6**):169-176.

[37]YANG S,LI Z L,YAN K,et al.Removing and recycling mercury from scrubbing solution produced in wet nonferrous metal smelting flue gas purification process[J].*J.Environ.Sci.*,2021,**103**(**5**):59-68.

[38]中国水泥协会信息研究中心.2019 年中国水泥行业经济运行报告[J].广东建材,2020,**36**(**1**):76-78.

[39]王钰,刘京丽.水泥窑协同处置政策和标准与技术简述[J].混凝土世界,2017,**5**:70-72.

[40]杨海.中国水泥行业大气汞排放特征及控制策略研究[D].北京:清华大学,2014.
[41]王小龙.水泥生产过程中汞的排放特征及减排潜力研究[D].杭州:浙江大学,2017.
[42]何峰,刘峥延,邢有凯,等.中国水泥行业节能减排措施的协同控制效应评估研究[J].气候变化研究进展,2021,**17**(**4**):400-409.
[43]付川.固定污染源烟气汞排放连续监测系统最新进展[J].中国计量,2018,**5**:94-96.
[44]胡刚,赵文峰,张云刚.烟气中汞监测方法研究[J].价值工程,2012,**31**(**10**):288-289.
[45]卢业玉,张新明,陈之隽,等.冷蒸汽原子吸收光谱法测定四种中成药中汞含量[J].广东微量元素科学,1999,**5**:61-63.
[46]卢仁杰,张晓婕,吴福全,等.金汞齐富集-便携式测汞仪直接测定环境空气中的气态汞[J].环境监控与预警,2019,**11**(**6**):32-35.
[47]魏建山,窦智,邓艳龙,等.XG-7Z 塞曼测汞仪介绍及痕量汞的分析方法[J].物探与化探,2014,**38**(**2**):385-392.
[48]李传新,司福祺,周海金,等.基于普通汞灯光源的横向塞曼效应背景校正大气汞检测方法研究[J].物理学报,2014,**63**(**7**):123-128.
[49]陈祝海.电感耦合等离子体原子发射光谱法测定金矿石中铅锌砷铋镉汞[J].黄金,2020,**41**(**4**):79-82.
[50]邹雯雯,管嵩,孙博,等.微波消解-电感耦合等离子体原子发射光谱法测定铜精矿中银、铅、镉、汞和砷的含量[J].理化检验(化学分册),2021,**57**(**12**):1 099-1 103.
[51]王学欣.基于冷原子荧光光谱法的烟气中汞浓度在线检测仪研究[D].保定:华北电力大学,2019.
[52]杨正标,杜青,任兰,等.氢化物发生-原子荧光光谱法测定气态总汞[J].化学分析计量,2010,**19**(**3**):29-31.
[53]陈丽琼,杨晓红,张榆霞,等.原子荧光法测定固定污染源废气中气态总汞[J].环境科学导刊,2017,**36**(**6**):97-100.
[54]黄俊榕.基于紫外差分吸收光谱的烟气排放监测仪的设计[D].武汉:武汉工程大学,2017.
[55]郑海明,董振良,解东水.基于紫外差分吸收光谱法同时监测烟气汞和二氧化硫浓度的实验研究[J].中国电机工程学报,2013,**35**:44-49.
[56]郑海明,李长朝.基于高温还原及差分吸收光谱监测烟气汞的实验研究[J].计量学报,2017,**38**(**6**):780-785.
[57]RONG K, WANG Z Z, HU R M, et al. Experimental study on mercury content in flue gas of coal-fired units based on laser-induced breakdown spectroscopy [J]. *Plasma Sci.Technol.*,2020,**22**(**7**):88-95.
[58]徐连杰.基于波长调制光谱的汞气监测技术研究[D].哈尔滨:哈尔滨工业大学,2018.
[59]李红亮,崔厚欣,韩占恒,等.固定污染源烟气汞排放在线连续监测中的若干难点及系统设计[J].分析仪器,2015,**6**:61-67.
[60]郑海明.固定污染源烟气中汞排放连续监测系统[J].环境监测管理与技术,2009,**21**(**1**):8-12.
[61]解东水.烟气汞在线监测校准系统的技术研究[D].保定:华北电力大学,2014.
[62]王强,周刚,钟琪,等.美国 NIST 元素汞发生器的基准溯源传递方法[J].环境监测管理与技术,2014,**26**(**2**):7-11.
[63]王强,周刚,钟琪,等.Hg-CEMS 系统中元素汞发生器的溯源和质控方法研究[J].中国环境监测,2013,**29**(**6**):163-169.
[64]CHRISTOPHE R Q, MARIAVITTORIA Z, RICHARD J C B, et al.International system of Units traceable results of Hg mass concentration at saturation in air from a newly developed measurement procedure[J]. *Anal. Chem.*, 2014,**86**(**15**):7 819-7 827.

分析与测试

近红外光谱分析中的化学计量学方法进展

陈瀑,戴嘉伟,李敬岩,许育鹏,刘丹,褚小立*
(中石化石油化工科学研究院有限公司,北京　100083)

摘要:近些年,现代光谱分析技术得到快速发展,化学计量学方法是这项技术的一个关键特征,它能从光谱中获得尽可能多的有用信息,从而提高分析结果的稳健性和准确性。随着人工智能(机器学习和深度学习)、大数据和云计算等新兴科技的飞速发展,为化学计量学注入了新思路、新途径和新方法。综述了近 10 年用于近红外光谱分析的各种化学计量学方法新进展,包括光谱预处理方法、波长选择方法、多元定量和定性校正方法、多数据融合方法、以及模型维护和模型传递方法等,并对这些方法的未来发展方向进行展望。从发展趋势可以看出,深度学习、多数据融合和免建模方法是未来一段时间内化学计量学研究的重要方向。

关键词:近红外光谱;化学计量学;深度学习;多光谱融合;模型传递
中图分类号:O657.3　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:0258-3283(2023)06-0105-08
DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0048

Progress of Chemometric Methods in Near-Infrared Spectroscopy *CHEN Pu, DAI Jia-wei, LI Jing-yan, XU Yu-peng, LIU Dan, CHU Xiao-li** (Sinopec Research Institute of Petroleum Processing Co., Ltd., Beijing 100083, China)

Abstract: In recent years, modern spectral analysis technology has been developed rapidly. A key feature of this technology is to use chemometric methods to process spectral data, so as to obtain as much useful information as possible for significantly improving the robustness and accuracy of the analysis results. With the rapid development of emerging technologies such as artificial intelligence (machine learning and deep learning), big data and cloud computing, new ideas, new ways and new methods have been injected into chemometrics. In this paper, the new progress of various chemometrics methods used in near-infrared spectroscopy analysis, including spectral preprocessing, variable selection, quantitative calibration, qualitative calibration (pattern recognition), multispectral fusion and calibration transfer methods in the past decade was reviewed, and the future development of these methods was prospected as well. It can be seen that deep learning, multi-data fusion and model-free methods are the important research directions of chemometrics in the near infrared spectroscopy analysis in the future.

Key words: near infrared spectroscopy; chemometrics; deep learning; multispectral fusion; calibration transfer

近红外光(700~2 500 nm)介于紫外-可见光与中红外光之间,这段光可通过石英光纤进行传输,利用光纤及其测量附件,可很方便地实现近红外光谱仪器的微小型化和工业在线实时分析。近红外可以与物质进行透射、漫反射和漫透射等相互作用,因此,不经过样品预处理,基于高效的测量附件,可以方便直接地获取各种复杂混合物例如固体(如小麦、烟草、聚合物等)、液体(如汽油、酒、牛奶等)和粘稠样品(如蜂蜜、沥青、奶酪等)的近红外光谱[1]。尽管近红外光谱包含丰富的含氢官能团的化学信息,但由于是分子振动的倍频和组合频跃迁,谱带较宽且重叠严重,尤其是对于复杂的混合物(如谷物、石油、烟草等),很难通过传统的朗伯-比尔定律建立标准曲线进行定量分析,大都需要采用化学计量学方法建立多元校正模型实现多物化参数的同时定量分析和多种类物质的定性判别分析。

近些年,随着人工智能(机器学习和深度学习)、大数据和云计算等新兴科技的飞速发展,为化学计量学注入了新思路、新途径和新方法,用于近红外光谱分析的新型化学计量学方法如雨后春

收稿日期:2023-02-01;**网络首发日期**:2023-03-09
作者简介:陈瀑(1982-),男,湖北云梦人,博士,高级工程师,主要研究方向为分子光谱分析技术在油品分析中的应用。
通讯作者:褚小立,E-mail:cxlyuli@sina.com。
引用本文:陈瀑,戴嘉伟,李敬岩,等.近红外光谱分析中的化学计量学方法进展[J].化学试剂,2023,**45**(**6**):105-112。

笋般涌现出来[2,3]。作者曾在 2008 年评述近红外光谱分析中的化学计量学方法进展[4],本文是该论文的续篇,主要介绍近 10 年用于近红外光谱分析的各种化学计量学方法新进展,包括光谱预处理方法、波长选择方法、多元定量和定性校正方法、多数据融合方法、以及模型维护和模型传递方法等。

1 光谱预处理方法

光谱预处理的目的是从光谱信号中去除不必要的变化或影响,常用的光谱预处理方法有去噪、傅里叶变换、小波变换、求导、标准正态变量变换(SNV)、乘性散射校正(MSC)、正交信号校正(OSC)和净分析信号等,以及上述这些方法的改进算法[5]。例如,为了提高 SNV 方法的校正效果,Bi 等[6]将光谱进行分段后,对每个区间分别进行局部 SNV 处理,优于全谱进行 SNV 的效果。Grisanti 等[7]提出了动态局部 SNV 方法(DL-SNV),可以更灵活地选择不同大小的窗口对光谱进行移动 SNV 处理。Rabatel 等[8]基于颗粒大小等物理因素对光谱影响权重大的思想,提出了加权的正态变量变换方法(VSN),在进行 SNV 前对不同的波长变量赋予不同的权重。除此之外,还有概率商正态变换方法(PQN)和稳健的正态变量变换方法(RNV)等[9]。

求导是近红外光谱常用的一种光谱预处理方法,它可提高光谱的分辨率和灵敏度,但同时会引入噪声,求导阶数越高噪音越显著。因此,在计算高阶导数光谱(如三阶或四阶),为提高信噪比,多采用小波变换求导[10]。此外,还可采用 Li 等[11]提出的基于奇异摄动和泰勒级数的求导方法。与整数阶导数相比,分数阶导数能够更准确地揭示光谱细节信息随求导阶数变化的变化,还可平衡光谱分辨率和信号强度之间的矛盾。分数阶导数有多种经典算法,Zheng 等[12]基于 Savitzky-Golay 滤波器提出了用于光谱求导的分数阶 Savitzky-Golay 导数法(FOSGD)。

外部参数正交化(EPO)是建立在主成分分析基础上的光谱预处理方法[13]。它假设光谱中外部干扰变量和浓度变量是独立的,目的是把光谱投影到与干扰变量(如样品温度和样品中水含量等)正交的空间中达到滤除干扰的作用。类似于 EPO,广义最小二乘加权方法(GGLSW)主要是通过构造滤波器消除外界干扰(如温度和水分)对光谱的影响[14]。

将预处理方法与多元校正步骤融合形成新的校正方法,是一个重要的发展趋势。例如,借鉴多光谱融合算法序贯正交偏最小二乘(SO-PLS)的思想,Roger 等[15]提出了基于正交运算的序贯预处理方法(SPORT)。Mishra 等[16]通过并行正交偏最小二乘方法(PO-PLS),提出了基于正交运算的并行预处理方法(PORTO),以及在此基础上提出的响应导向的顺序交替校正预处理集成方法(PROSAC)[17]。

2 变量选择方法

在近红外光谱分析中,波长特征变量的选择对建立预测能力强、稳健性好的分析模型尤为重要。2012 年,Mehmood 等[18]综述了基于偏最小二乘算法的波长选择算法。2019 年,Yun 等[19]系统综述了用于近红外光谱多元分析的变量选取方法,并对现存方法的优缺点及算法进展进行了评述。

近些年,以竞争性自适应重加权采样方法(CARS)为代表的,基于模型集群分析(MPA)的变量选择方法得到了广泛应用。这类变量选取方法还有迭代保留信息变量算法(IRIV)、迭代变量子集优化(IVSO)、变量组合集群分析(VCPA)、Fisher 最优子空间收缩(FOSS)、自举柔性收缩(BOSS)、变量空间迭代收缩(VISSA)、自加权变量组合集群分析(AWVCPA)等方法。

随着变量选择方法的不断发展,各式各样的不同变量选择算法的联合和融合使用也逐渐受到重视。Fu 等[20]归纳了基于联合策略开发的变量选择方法,联合方法的目的是应用两种或多种变量选择算法,利用它们各自的优势,更有效地选择特征波长。例如,Shen 等[21]将多种光谱选择方法得到的变量进行交集融合,采用 VIP 方法、Boruta 算法、GA-RF 算法和 GA-SVM 算法分别选取特征波长,然后再通过 Venn 图获得交集的波长变量。

若将光谱预处理方法与波长变量选取方法组合使用,需要考虑的是两类方法的执行顺序,以及它们相互组合带来的协同效应[22,23]。例如,Brunel 等[24]采用遗传算法对预处理方法、波长选取方法和回归方法的组合进行优化选取,获得了较好的效果。Rato 等[25]采用穷举配对统计比较的方法来选择最优的光谱预处理方法及其组合。Yang 等[26]提出了一种基于遗传算法的分段预处

理策略,它为每个波长区间设置了预处理方法,通过遗传算法在每个区间上找到合适的方法。

3　数据降维方法

光谱数据降维可以在减小数据冗余的基础上,降低算法的复杂度和运行时间,其实现方式主要包括上节介绍的变量或特征选择(Feature Selection)和特征提取或特征变换(Feature Extraction)两类方法。特征提取(特征变换)是指通过将原始特征空间进行变换,重新生成一个维数更低,各维之间相互独立的特征空间。特征提取分为线性和非线性方法,线性方法有主成分分析法(PCA)、独立成分分析法(ICA)、多维尺度变换(MDS)和多级同时成分分析(MSCA)等;非线性方法有等距映射法(ISOMAP)、局部线性嵌入法(LLE)和 *t*-分布式随机邻域嵌入算法(*t*-SNE)等。

目前的这些非线性方法大都基于流形学习策略提出的,在非线性流形降维方法中,除了常用的 LLE、Isomap、*t*-SNE 等方法外,还有拉普拉斯特征映射方法(LE)、局部保持投影(LPP)、扩散映射方法(DM)、海森局部线性嵌入方法(HLLE)、线性局部切空间排列(LLTSA)、以及统一流形逼近与投影(UMAP)等[27,28]。

近些年,基于深度学习的特征提取方法越来越多地用于光谱分析,例如自编码神经网络(AE)。它属于非监督学习领域中的一种,是一种以重构输入信号为目标的神经网络,它可以自动从无标注的数据中学习相应的特征,重构出比原始光谱数据更好的特征用于后续的回归运算和识别分类[29,30]。Duan 等[31]基于自动编码器模型,提出了一种新策略用于编码近红外光谱特征,可以通过提取不同仪器的共同光谱特征实现多台仪器同时建模而无需模型转移。

4　多元定量和定性校正方法

光谱多元定量校正方法包括线性和非线性两类,其中最常用的线性校正算法是偏最小二乘方法[32]。近些年,最小绝对收缩和选择算法(Lasso)、最小角回归(LARS)和弹性网络等方法也越来越多地用于线性校正模型的建立以及特征变量的选择。最常用的非线性校正算法是 BP 神经网络和支持向量机,另外,相关向量机(RVM)、极限学习机(ELM)和高斯过程回归(GPR)也成为建立光谱非线性定量校正模型的常用方法[33,34]。在土壤的近红外光谱分析中,也常用到 Cubist 和多元自适应样条回归(MARS)等方法[35,36]。

集成(或共识)的建模策略可提高模型的预测稳定性和准确性,成员模型样本的选择对集成建模非常重要,Bagging 与 Boosting 是常用的两种方法。除了基于校正集样本选取的集成建模策略外,还有基于波长范围选取、数据预处理(图 1)、校正算法以及与浓度分类相结合的集成建模方式[37]。

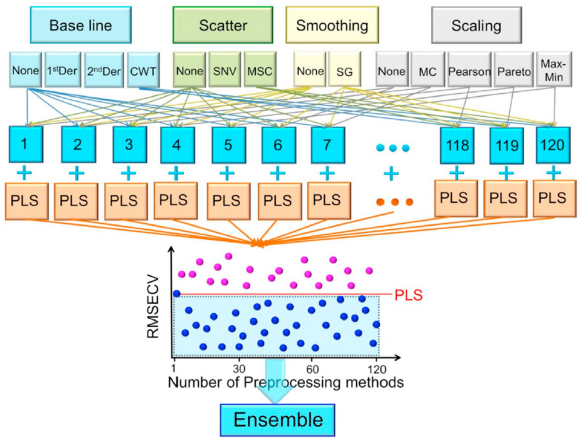


图 1　基于数据预处理方法的集成建模策略

Fig.1　Integrated modeling strategy based on data preprocessing method

多目标回归(MTR)是一种同时预测多个相互关联的连续型目标变量的回归分析方法,它通过挖掘、利用多个目标变量之间的关联关系,以提高预测的准确性。在光谱定量分析中,多目标回归策略利用目标(浓度或物性 *Y*)变量之间的相关性提高模型的预测能力,其中最常用的方法是单目标堆栈(SST),也称多目标回归堆栈(MTRS)[38]。

模式识别方法依据学习过程(或称训练过程)可分为有监督和无监督两类。在光谱分析中,常见的无监督方法有系统聚类分析法、K-均值聚类法、高斯混合模型法、模糊聚类法和自组织神经网络等。常见的有监督方法包括 Bayes 线性判别法、Fisher 线性判别法、线性学习机、K-最邻近法、势函数判别方法、SIMCA 方法、PLS-DA、随机森林(RF)和支持向量机(SVM)算法等。

对于单类(即正常样本和非正常样本)的判别分析(One-class Classification),例如中药材的原产地、食品掺假、药物真伪鉴别等,常采用数据驱动 SIMCA 方法(DD-SIMCA)单类偏最小二乘

(OCPLS)、单类支持向量机(OCSVM)以及单类随机森林(OCRF)等[39]。如图 2 所示,该方法通过概率统计分析可给出正常样本的卡方接受区域,也能给出极端样本和非正常样本的分布区域[40]。

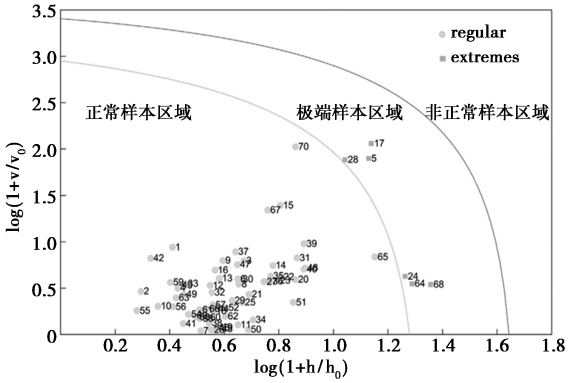


图 2 DD-SIMCA 方法得到的卡方接受区域示意图

Fig.2 Diagram of chip acceptance areas obtained by DD-SIMCA method

与光谱定量校正类似,在模式识别领域也采用集成建模的策略,即多分类系统,通过对基分类器的组合使用,获得更好的分类性能。常见的集成建模策略包括自适应提升(Adaboost)、梯度提升决策树(GBDT)、极限梯度提升(XGBoost)以及轻型梯度提升机算法(LightGBM)等。堆栈泛化则是一种串行结构的多层集成学习系统,它通过基分类器(Base-Classifier)对原始特征进行训练,获取新的二级特征;然后,使用元分类器(Meta-Classifier)重新训练二级特征,形成最终的判别分类器[21]。

光谱检索方法是传统的光谱模式识别方法,包括欧氏距离、夹角余弦、相关系数和光谱信息散度等。为提高光谱检索方法的准确性,常常采用分级检索的策略[41]。此外,将谱图检索算法直接用于定量分析也取得了较大进展。例如,Li 等[42]将移动相关系数与蒙特卡罗方法结合直接用谱图检索算法预测汽油的辛烷值和化学组成。Biy 等[43]也提出类似的思路,将谱图检索算法用于烟草品质的评价、烟叶替代以及卷烟配方维护。

近几年,深度学习方法尤其是卷积神经网络(CNN)被越来越多地用于光谱的定量和定性分析[44,45]。与传统神经网络相比,CNN 通过多个卷积层和池化层逐步提取隐藏在光谱中的微观和宏观特征,往往能降低对光谱预处理和变量选取的建模工作量。例如,Acquarelli 等[46]针对分子光谱分类问题,设计了一种卷积神经网络框架,基于十个不同振动光谱数据库,比较了该卷积神经网络与 PLS-DA、Logistic 回归和 KNN 方法的分类效果,结果表明,在分类前无论是否采用光谱预处理方法,该卷积数据网络的结果都是最好的。Padarian 等[47]利用上万个土壤可见-近红外光谱样本建立了同时预测土壤 6 个物化性质的卷积神经网络,其输入是通过对原始光谱进行短时傅里叶变换得到的频谱图,将 4 200 个波长点的光谱一维向量转换成 51×83 的二维矩阵,卷积神经网络的预测结果优于 PLS 和 Cubist 回归树模型。该研究的结果还表明,与小数据集相比,利用卷积神经网络处理大数据集样本更具优势。此外,对于深度学习复杂算法的超参数也出现了不少自动优化选择策略[48,49]。

多维校正方法可在未知干扰物存在的情况下,同时获得多个性质相似分析物的响应信号,直接对待测组分进行定量分析。常见的多维校正方法有平行因子分析方法(PARAFAC)、Tucker3 方法、多维偏最小二乘(N-PLS)、交替三线性分解(ALTD)和多元分辨交替最小二乘算法(MCR-ALS)等。Wu 等[50]引用 283 篇文献,对多维光谱数据的校正算法进展和相关问题进行了系统综述;Yu 等[51]综述了多维校正算法与近红外光谱结合在食品工业中的应用进展,认为多维算法与光谱数据的结合可以将食品加工数据信息转化为操作知识,能进一步提高对食品加工过程的理解。

5 多光谱融合方法

多光谱数据融合技术将不同类型的光谱数据进行优化、整合,通过综合多种来源的信息发挥光谱之间的互补性和协同性,实现提高模型预测准确性和稳定性的目的。根据多光谱数据融合结构的不同,可将融合策略分为 3 大类,低层融合、中层融合和高层融合[52]。

除了常规的化学计量学方法外,用有一些针对多光谱融合的专用算法,例如采用并联校正模式的多块偏最小二乘方法(Multiblock PLS),采用串校正方式的联序贯正交偏最小二乘(SO-PLS)[9]。多块偏最小二乘和序贯正交偏最小二乘与多光谱融合技术相结合,可用于生产过程的管控中,对工艺系统内各单元的关键品质进行预测分析,以深入理解过程系统中各因素间的因果关系,辨识关键质控位点,稳定并提升产品质量。

在多光谱融合技术中还有通用成分特有权重

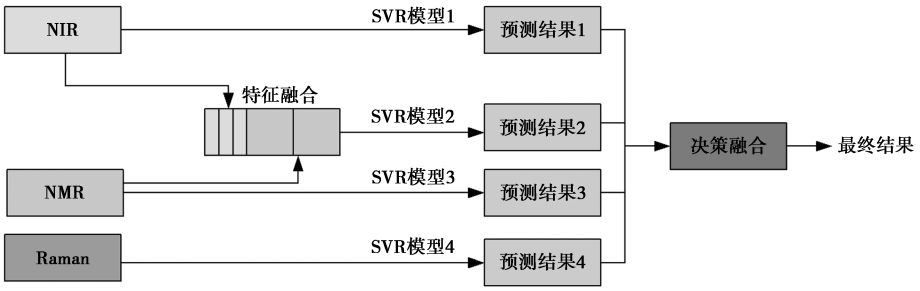


图 3　高层决策级融合的框架示意图

Fig.3　Schematic diagram for high-level fusion

分析方法(CCSWA 或 ComDim)[53],并行正交偏最小二乘(PO-PLS),以及响应导向的顺序交替(ROSA)方法等[54]。

6　模型维护和模型传递方法

校正模型的维护更新是光谱结合化学计量学分析技术的主要工作内容之一,不论采用的仪器和软件有多先进、模型库有多大,其所建立的校正模型都不是一劳永逸的。对于在线光谱分析技术,越来越多地采用将即时学习(JITL)、移动窗以及递推方法相结合的方式对模型进行更新[55]。例如,Tulsyan 等[56]借助 JITL 建模思想和高斯过程回归方法,提出了模型自动实时校正策略,实现了模型维护的“智能化”。近些年,机器学习中的主动学习(AL)思想被用于光谱校正模型的维护,它通过特定算法检索出最有用的未标记样本,并交专家进行标记,然后用检索到的样本重新训练模型,以提高模型的适用范围和精确度[57]。

模型传递是解决模型在不同仪器(或不同光谱测量条件)上通用性问题的总称,模型传递算法通常是指光谱之间的变换方法,分为有标传递算法和无标传递算法,其中有标传递算法最成熟也最常用。常见的有标传递算法包括 Shenk′s 算法、直接校正算法(DS)、分段直接校正算法(PDS)、典型相关分析法(CCA)、光谱空间转换方法(SST)和交替三线性分解法(ATLD)等[58,59]。

模型维护与模型传递密不可分,尤其是随着消费端便携式和袖珍式光谱仪器的不断普及,如何将实验室主机上的模型传递到消费端的仪器上,以及如何利用消费端仪器上大量无标准参考数据(或无标签)的光谱数据对模型进行维护,新型模型维护和模型传递方法将变得越来越重要,尤其是无标样的模型传递方法将发挥极其重要的作用。近些年,一些半监督(不需要同时在主机和从机上得到一组标样的光谱,只需要在从机上获得一组样品的光谱及其参考数据)的模型传递方法得到验证和应用,例如动态正交投影算法(DOP)和半监督无参数校正增强方法(SS-PFCE),甚至出现了一些性能良好的无监督(只需要在从机上获得一组样品的光谱)的模型传递方法,例如域不变偏最小二乘(di-PLS)、迁移成分分析(TCA)和无监督无参数校正增强方法(NS-PFCE)等[60-62]。

7　结束语

近红外光谱分析技术已得到了较为广泛的实际应用,尤其是在现场快速和工业在线等方面发挥着越来越重要的作用。随着化学计量学学科逐渐走入大学生的课堂,这项分析技术必将会越来越普及,成为化学分析和过程分析工作者的一种常用手段。尽管目前存在的化学计量学方法已能解决大部分的技术问题,但这一方向的研究热潮始终未减。其中虽有部分研究仅为论文发表,但“实际应用驱动”仍是其发展的强大推动力。多元校正方法建立定量定性分析模型的步骤较为繁琐,并需要较为专业的人员进行维护,在很大程度上限制了其应用广度。因此,开发新型的算法,以从根本上解决建模及其维护的工作量问题,应是一个重点的研究方向。例如,基于光谱拟合计算等策略的免多元校正模型方法也正在得到关注和应用,这类方法避免了传统复杂的建模和维护过程,在油品和药品等领域有一定优势。

深度学习算法在很大程度上可以解决复杂的建模任务,但其在光谱分析中的应用研究刚刚起步,网络规模、超参数优化、模型可解释性、过拟合等问题仍需要深入研究。深度学习中的域适配、迁移学习和多任务学习等策略有望为模型传递提供新的解决方案,在一定程度上解决分析模型在

不同仪器上的通用性问题。另外,主动学习、深度学习中的生成对抗网络和大量无标签的光谱资源相结合,有望能在很大程度上解决建模样本的增广问题[63]。

多光谱融合技术是另一个研究热点,不仅体现在光谱仪硬件的组合集成上,也体现在多数据融合算法和策略的研究上,LIBS 原子光谱、拉曼或近红外分子光谱、以及物理图像之间的融合,可获取更多、更丰富、更全面的物质信息,与先进的多数据融合方法相结合,能显著提高预测结果的稳定性和准确性。

同时,在近红外光谱分析中,针对特定应用对象提出的新化学计量学方法的建模规范需要进一步完善,与之配套的用户友好界面的商品化软件也需要开发和升级,目前基于 Matlab、Python 和 R 语言的研究用的化学计量学工具箱远远不能满足普通用户的需求。

参考文献:

[1]褚小立,陈瀑,李敬岩,等.近红外光谱分析技术的最新进展与展望[J].分析测试学报,2020,**39**(**10**):1 181-1 188.

[2]ANDERSON N T,WALSH K B.Review:The evolution of chemometrics coupled with near infrared spectroscopy for fruit quality evaluation[J].*J. Near. Infrared. Spec.*,2022,**30**(**1**):3-17.

[3]WANG H P,CHEN P,DAI J W,et al.Recent advances of chemometric calibration methods in modern spectroscopy:Algorithms,strategy,and related issues[J].*Trac-trend. Anal. Chem.*,2022,**153**:116 648.

[4]褚小立,许育鹏,陆婉珍.用于近红外光谱分析的化学计量学方法研究与应用进展[J].分析化学,2008,**36**(**5**):702-709.

[5]褚小立,袁洪福,陆婉珍.近红外分析中光谱预处理及波长选择方法进展与应用[J].化学进展,2004,**16**(**4**):528-542.

[6]BI Y M,YUAN K L,XIAO W Q,et al.A local pre-processing method for near-infrared spectra,combined with spectral segmentation and standard normal variate transformation[J].*Anal. Chim. Acta*,2016,**909**:30-40.

[7]GRISANTI E,TOTSKA M,HUBER S,et al.Dynamic localized SNV,peak SNV,and partial peak SNV:Novel standardization methods for preprocessing of spectroscopic data used in predictive modeling[J].*J. Spectrosc.*,2018,**2 018**:5 037 572.

[8]RABATEL G,MARINI F,WALCZAK B,et al.VSN:Variable sorting for normalization[J].*J. Chemometr.*,2020,**34**(**2**):e3 164.

[9]MISHRA P,ROGER J M,RUTLEDGE D N,et al.MBA-GUI:A chemometric graphical user interface for multi-block data visualisation,regression,classification,variable selection and automated pre-processing[J].*Chemometr. Intell. Lab.*,2020,**205**:104 139.

[10]SHAO X G,CUI X Y,WANG M,et al.High order derivative to investigate the complexity of the near infrared spectra of aqueous solutions[J].*Spectrochim. Acta A*,2019,**213**:83-89.

[11]LI Z G,WANG Q Y,LV J T,et al.Improved quantitative analysis of spectra using a new method of obtaining derivative spectra based on a singular perturbation technique[J].*Appl. Spectrosc.*,2015,**10**(**6**):39-41.

[12]ZHENG K Y,ZHANG X,TONG P J,et al.Pretreating near infrared spectra with fractional order Savitzky-Golay differentiation (FOSGD)[J].*Chinese Chem. Lett.*,2015,**26**:293-296.

[13]AMIRVARESI A,PARASTAR H.External parameter orthogonalization-support vector machine for processing of attenuated total reflectance-mid-infrared spectra:A solution for saffron authenticity problem[J].*Anal. Chim. Acta.*,2021,**1 154**:338 308.

[14]ROZENSTEIN O,PAZ-KAGAN T,SALBACH C,et al.Comparing the effect of preprocessing transformations on methods of land-use classification derived from spectral soil measurements[J].*Ieee. J-stars.*,2015,**8**(**6**):2 393-2 404.

[15]ROGER J M,BIANCOLILLO A,MARINI F.Sequential preprocessing through orthogonalization (SPORT) and its application to near infrared spectroscopy[J].*Chemometr. Intell. Lab.*,2020,**199**:103 975.

[16]MISHRA P,ROGER J M,MARINI F,et al.Parallel preprocessing through orthogonalization (PORTO) and its application to near-infrared spectroscopy[J].*Chemometr. Intell. Lab.*,2021,**212**:104 190.

[17]MISHRA P,ROGER J M,MARINI F,et al.Pre-processing ensembles with response oriented sequential alternation calibration (PROSAC):A step towards ending the pre-processing search and optimization quest for near-infrared spectral modelling[J].*Chemometr. Intell. Lab.*,2022,**222**:104 497.

[18]MEHMOOD T,LILAND K H,SNIPEN L,et al.A review of variable selection methods in partial least squares regression[J].*Chemometr. Intell. Lab.*,2012,**118**:62-69.

[19]YUN Y H,LI H D,DENG B C,et al.An overview of variable selection methods in multivariate analysis of near-

infrared spectra[J]. *Trac-trend. Anal. Chem.*, 2019, **113**: 102-115.

[20] FU J, YU H D, CHEN Z, et al. A review on hybrid strategy-based wavelength selection methods in analysis of near-infrared spectral data [J]. *Infrared. Phys. Techn.*, 2022, **125**: 104 231.

[21] SHEN T, YU H, WANG Y Z. Discrimination of gentiana and its related species using ir spectroscopy combined with feature selection and stacked generalization [J]. *Molecules*, 2020, **25**(**6**): 1 442.

[22] TORNIAINEN J, AFARA I O, PRAKASH M, et al. Open-source python module for automated preprocessing of near infrared spectroscopic data[J]. *Anal. Chim. Acta*, 2020, **1 108**: 1-9.

[23] STEFANSSON P, LILAND K H, THIIS T, et al. Fast method for GA - PLS with simultaneous feature selection and identification of optimal preprocessing technique for datasets with many observations [J]. *J. Chemometr.*, 2020, **34**(**3**): e3 195.

[24] BRUNEL B, ALSAMAD F, PIOT O. Toward automated machine learning in vibrational spectroscopy: Use and settings of genetic algorithms for pre-processing and regression optimization [J]. *Chemometr. Intell. Lab.*, 2021, **219**: 104 444.

[25] RATO T J, REIS M S. SS-DAC: A systematic framework for selecting the best modeling approach and pre-processing for spectroscopic data [J]. *Comput. Chem. Eng.*, 2019, **128**: 437-449.

[26] YANG W, XIONG Y, XU Z, et al. Piecewise preprocessing of near-infrared spectra for improving prediction ability of a PLS model [J]. *Infrared Phys. Tech.*, 2022, **126**: 104 359.

[27] LIU P, ZHU X, HU X, et al. Local tangent space alignment and relevance vector machine as nonlinear methods for estimating sensory quality of tea using NIR spectroscopy[J]. *Vib. Spectrosc.*, 2019, **103**: 102 923.

[28] SILVA N A, CAPELA D, FERREIRA M, et al. Towards robust calibration models for laser-induced breakdown spectroscopy using unsupervised clustered regression techniques[J]. *Rio*, 2022, **9**: 100 245.

[29] SOHNG J S, LEE W H, CHUNG H. Evaluation of an autoencoder as a feature extraction tool for near-infrared spectroscopic discriminant analysis [J]. *Food. Chem.*, 2020, **331**: 127 332.

[30] TSIMPOURIS E, TSAKIRIDIS N L, THEOCHARIS J B. Using autoencoders to compress soil VNIR-SWIR spectra for more robust prediction of soil properties[J]. *Geoderma*, 2021, **393**: 114 967.

[31] DUAN C, LIU X, CAI W, et al. Spectral encoder to extract the features of near-infrared spectra for multivariate calibration [J]. *J. Chem. Inf. Model.*, 2022, **62**(**16**): 3 695-3 703.

[32] BARRA I, HAEFELE S M, SAKRABANI R, et al. Soil spectroscopy with the use of chemometrics, machine learning and pre-processing techniques in soil diagnosis: Recent advances—A review [J]. *Trac-trend. Anal. Chem.*, 2021, **135**: 116 166.

[33] WANG N, NØRGAARD L, MØRUP M. Non-linear calibration models for near infrared spectroscopy[J]. *Anal. Chim. Acta*, 2014, **813**: 1-14.

[34] ALLEGRINI F, OLIVIERI A C. Linear or non-linear multivariate calibration models? That is the question [J]. *Anal. Chim. Acta*, 2022, **1 226**: 340 248.

[35] BINEY J K M, VAŠÁT R, BLÖCHER J R, et al. Using an ensemble model coupled with portable X-ray fluorescence and visible near-infrared spectroscopy to explore the viability of mapping and estimating arsenic in an agricultural soil [J]. *Sci. Total. Environ.*, 2022, **818**: 151 805.

[36] WANG X, YANG C, ZHOU M. Partial least squares improved multivariate adaptive regression splines for visible and near-infrared-based soil organic matter estimation considering spatial heterogeneity [J]. *Appl. Sci.*, 2021, **11**(**2**): 566.

[37] BIANX H, WANGK Y, TANE X, et al. A selective ensemble preprocessing strategy for near-infrared spectral quantitative analysis of complex samples[J]. *Chemometr. Intell. Lab.*, 2020, **197**: 103 916.

[38] SPYROMITROS-XIOUFIS E, TSOUMAKAS G, GROVES W, et al. Multi-target regression via input space expansion: Treating targets as inputs [J]. *Mach. Learn.*, 2016, **104**(**1**): 55-98.

[39] 唐逸芸, 刘芮, 王潞, 等. 单类分类方法结合光谱分析在食品真实性鉴别中的应用[J]. 光谱学与光谱分析, 2022, **42**(**11**): 3 336-3 344.

[40] MAZIVILA S J, PASCOA R N M J, CASTRO R C, et al. Detection of melamine and sucrose as adulterants in milk powder using near-infrared spectroscopy with DD-SIMCA as one-class classifier and MCR-ALS as a means to provide pure profiles of milk and of both adulterants with forensic evidence: A short communication [J]. *Talanta*, 2020, **216**: 120 937.

[41] 褚小立, 李敬岩, 陈瀑, 等. 分子光谱自动检索算法、策略与应用进展[J]. 分析化学, 2014, **42**(**9**): 1 379-1 386.

[42] LI J Y, CHU X L. Rapid determination of physical and

chemical parameters of reformed gasoline by near-infrared (NIR) spectroscopy combined with the monte carlo virtual spectrum identification method[J]. *Energ. Fuel.*, 2018, **32**(**12**): 12 013-12 020.

[43] BIY M, LIS T, ZHANGL L, et al. Quality evaluation of flue-cured tobacco by near infrared spectroscopy and spectral similarity method [J]. *Spectrochim. Acta A.*, 2019, **215**: 398-404.

[44] YANG J, XU J F, ZHANG X L, et al. Deep learning for vibrational spectral analysis: Recent progress and a practical guide[J]. *Anal. Chim. Acta*, 2019, **1 081**: 6-17.

[45] AWOTUNDE O, ROSEBOOM N, CAI J, et al. Discrimination of substandard and falsified formulations from genuine pharmaceuticals using NIR spectra and machine learning[J]. *Anal. Chem.*, 2022, **94**(**37**): 12 586-12 594.

[46] ACQUARELLI J, LAARHOVEN T V, GERRETZEN J, et al. Convolutional neural networks for vibrational spectroscopic data analysis[J]. *Anal. Chim. Acta*, 2017, **954**: 22-31.

[47] PADARIAN J, MINASNY B, MCBRATNEY A B. Using deep learning to predict soil properties from regional spectral data[J]. *Geoderma. Reg.*, 2019, **16**: e00 198.

[48] DIRKS M, POOLE D. Automatic neural network hyperparameter optimization for extrapolation: Lessons learned from visible and near-infrared spectroscopy of mango fruit[J]. *Chemometr. Intell. Lab.*, 2022, **231**: 104 685.

[49] PASSOS D, MISHRA P. A tutorial on automatic hyperparameter tuning of deep spectral modelling for regression and classification tasks [J]. *Chemometr. Intell. Lab.*, 2022, **223**: 104 520.

[50] WU H L, WANG T, YU R Q. Recent advances in chemical multi-way calibration with second-order or higher-order advantages: Multilinear models, algorithms, related issues and applications [J]. *Trac-trend. Anal. Chem.*, 2020, **130**: 115 954.

[51] YU H, GUO L, KHARBACH M, et al. Multi-way analysis coupled with near-infrared spectroscopy in food industry: Models and applications[J]. *Foods*, 2021, **10**(**4**): 802.

[52] 戴嘉伟, 王海朋, 陈瀑, 等. 多光谱数据融合分析技术的研究和应用进展[J]. 分析化学, 2022, **50**(**6**): 839-849.

[53] REY-BAYLE M, BENDOULA R, CAILLOL N, et al. Multiangle near infrared spectroscopy associated with common components and specific weights analysis for in line monitoring[J]. *J. Near. Infrared. Spec.*, 2019, **27**(**2**): 134-146.

[54] STRANI L, VITALE R, TANZILLI D, et al. A multiblock approach to fuse process and near-infrared sensors for on-line prediction of polymer properties [J]. *Sensors*, 2022, **22**(**4**): 1 436.

[55] HE K X, ZHONG M Y, DU W L. Weighted incremental minimax probability machine-based method for quality prediction in gasoline blending process[J]. *Chemometr. Intell. Lab.*, 2020, **196**: 103 909.

[56] TULSYAN A, WANG T, SCHORNER G, et al. Automatic real-time calibration, assessment, and maintenance of generic raman models for online monitoring of cell culture processes[J]. *Biotechnol. Bioeng.*, 2019, **117**(**2**): 406-416.

[57] XIE L, YANG Z, TAO D, et al. The model updating based on near infrared spectroscopy for the sex identification of silkworm pupae from different varieties by a semi-supervised learning with pre-labeling method[J]. *Spectrosc. Lett.*, 2019, **52**(**10**): 642-652.

[58] 史云颖, 李敬岩, 褚小立. 多元校正模型传递方法的进展与应用[J]. 分析化学, 2019, **47**(**4**): 479-487.

[59] 张进, 胡芸, 周罗雄, 等. 近红外光谱分析中的化学计量学算法研究新进展[J]. 分析测试学报, 2020, **39**(**10**): 1 196-1 203.

[60] NIKZAD-LANGERODI R, ZELLINGER W, LUGHOFER E, et al. Domain-invariant partial-least-squares regression[J]. *Anal. Chem.*, 2018, **90**(**11**): 6 693-6 701.

[61] ZHANG J, LI B Y, HU Y, et al. A parameter-free framework for calibration enhancement of near-infrared spectroscopy based on correlation constraint[J]. *Anal. Chim. Acta*, 2020, **1 142**: 169-178.

[62] MISHRA P, NIKZAD-LANGERODI R, MARINI F, et al. Are standard sample measurements still needed to transfer multivariate calibration models between near-infrared spectrometers? The answer is not always[J]. *Trac-trend. Anal. Chem.*, 2021, **143**: 116 331.

[63] SAID M, WAHBA A, KHALIL D. Semi-supervised deep learning framework for milk analysis using NIR spectrometers [J]. *Chemometr. Intell. Lab.*, 2022, **228**: 104 619.

亲水性可切换溶剂在样品前处理与检测技术中的应用研究进展

王豫东[1,2],尚宇瀚[1],薛宏宇[2],马强*[1]
(1.中国检验检疫科学研究院,北京　100176;2.大连理工大学 生命科学与药学学院,辽宁 盘锦　124221)

摘要:随着绿色化学理念的普及与发展,人们对化学过程产生的环境污染愈发重视。因此,新型绿色溶剂的开发和应用成为当前的研究热点。亲水性可切换溶剂作为一类新型绿色溶剂,由于其相行为独特、制备简单、环境友好,近年来被广泛应用于样品前处理和分析检测技术。介绍了亲水性可切换溶剂的化学组成、理化性质与调控方法,综述了其在样品前处理与检测技术中的应用研究进展,旨在为亲水性可切换溶剂在绿色分析化学领域的进一步开发利用提供理论指导和技术支持。

关键词:亲水性可切换溶剂;绿色分析化学;微萃取;样品前处理;检测技术
中图分类号:O65　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:0258-3283(2023)06-0113-10
DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0027

Research Progress in Application of Switchable-Hydrophilicity Solvents in Sample Pretreatment and Detection Technology

WANG Yu-dong[1,2],*SHANG Yu-han*[1],*XUE Hong-yu*[2],*MA Qiang*[*1](1.Chinese Academy of Inspection and Quarantine,Beijing 100176,China;2.School of Life and Pharmaceutical Sciences,Dalian University of Technology,Panjin 124221,China)

Abstract:With the popularization and development of green chemistry concept,people pay more attention to the environmental pollution generated by chemical processes.Therefore,the development and application of new green solvents have become a current research hotspot.As a new class of green solvents,switchable-hydrophilicity solvents (SHS) have been widely used in sample pretreatment and analytical detection techniques in recent years due to their unique phase behavior,simple preparation and environmental friendliness.In this review,the chemical composition,physicochemical properties and control methods of SHS were introduced,and the progress of their application in sample pretreatment and detection techniques were then summarized,all which aiming to provide a theoretical guidance and technical support for the further development and utilization of SHS in the field of green analytical chemistry.

Key words: switchable-hydrophilicity solvent; green analytical chemistry; microextraction; sample pretreatment; detection technology

近年来,随着绿色化学理念不断普及与深化,开发安全、环保的化学分析方法成为新的研究热点。样品前处理是化学分析的重要组成部分。传统前处理方法往往使用有毒有害试剂并产生大量废弃物,难以满足绿色分析化学要求。因此,研究开发绿色前处理技术,减少有机溶剂和其他辅助试剂的使用,对于现代分析化学的发展具有重要意义。

目前,低共熔溶剂(Deep eutectic solvents)[1,2]、超分子溶剂(Supramolecular solvents)[3,4]以及亲水性可切换溶剂(Switchable-hydrophilicity solvents,SHS)[5,6]等新型溶剂因具有原材料可持续、成本低廉、使用便捷、环境友好等特点,被归类为绿色溶剂。在部分应用场景中,这些绿色溶剂已展现出替代传统有机溶剂的潜力[7-11]。其中,SHS 是一类能够通过施加切换条件(如二氧化碳或氮气吹扫、改变 pH、加热等)在疏水和两亲形态间发生可逆转化的溶剂[12]。这类溶剂在两亲状态下与水相的接触面积近似于无限大,在疏水状态下则可以自发相分离,降低了前处理过程的复杂性以及对离心、蒸馏等辅助设备的依赖,在绿色样品前处理中展现出独特优势,并得到越来越多的关注。

本文对近年来亲水性可切换溶剂在样品前处理和检测技术中的应用情况进行综述,并对其发

收稿日期:2023-01-16;**网络首发日期**:2023-03-09
基金项目:中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目(2022JK17)。
作者简介:王豫东(1998-),女,辽宁抚顺人,硕士生,主要研究方向为中药活性成分及药理学研究。
通讯作者:马强,E-mail:maqiang@ caiq.org.cn。
引用本文:王豫东,尚宇瀚,薛宏宇,等.亲水性可切换溶剂在样品前处理与检测技术中的应用研究进展[J].化学试剂,2023,**45**(**6**):113-122。

展前景进行展望,以期为相关领域深入研究提供参考。

1 亲水性可切换溶剂

自 2005 年 Jessop 等[13]首次报道以 CO_2 作为开关调控 1,8-二氮杂双环-[5.4.0]-十一烷-7-烯(DBU)与 1-己醇混合溶液(n(DBU):n(1-己醇)=1:1)的极性以来,对 SHS 化学组成、性质等研究不断深入,其应用场景也随之持续拓展。

目前,常用 SHS 大多基于胺、脒、胍等含氮有机物设计[14]。研究表明,当所选有机碱 log$P$ 值介于 1.2~2.5 之间时,通常可以获得理想的 SHS[15]。对于这类 SHS,其常用调控开关为二氧化碳,通过可逆形成碳酸氢盐实现亲水性切换。此外,也有基于脂肪酸及其盐类设计的 SHS[16,17]。这类 SHS 常用调控开关为酸或碱溶液,通过调节 pH 改变脂肪酸存在形式实现亲水性切换。部分常用 SHS 的理化性质如表 1 所示。

表 1 部分常用 SHS 的物理化学性质[注]

Tab.1 Physicochemical properties of some commonly used SHS

亲水性可切换溶剂	分子量/(g·mol^{-1})	log$P$[1)]	pKa[2)]
仲胺			
二丙胺	101.2	1.64	11.05
N-丙基-仲丁胺	115.2	2.03	11.05
二仲丁胺	129.2	2.43	11.02
叔胺			
三乙胺	101.2	1.47	10.70
N,N-二甲基丁胺	101.2	1.60	10.00
N,N-二甲基苄胺	135.2	1.86	9.03
N-甲基二丙胺	115.2	1.96	10.40
N,N-二甲基环己胺	127.2	2.04	10.50
N,N-二甲基苯乙胺	149.2	2.18	9.51
N,N-二异丙基乙胺	129.2	2.28	11.00
N,N-二乙基丁胺	129.2	2.37	10.50
N,N-二甲基己胺	129.2	2.51	10.20
三丙胺	143.3	2.83	10.70
N,N-二乙基环己胺	155.3	2.90	10.70
含氮杂环			
N-乙基哌啶	113.2	1.75	10.50
正丁基吡咯烷	127.2	2.15	10.40
胍、脒			
N,N,N′-三丙基丁脒	212.4	4.20	12.00
N,N,N′-三丁基戊脒	268.5	5.99	12.00
其他含氮有机物			
二异丙氨基乙醇	145.2	1.16	10.14
4,4-二乙氧基-N,N-二甲基丁胺	189.3	1.48	9.83
1-二甲氨基-2-戊炔	111.2	1.60	7.98
4-(二乙氨基)丁酸乙酯	187.3	1.82	10.15
5-(二丙氨基)戊-2-酮	185.3	2.15	10.15
二丁氨基乙醇	173.3	2.20	9.67
中链脂肪酸			
己酸	116.2	1.92	4.85
庚酸	130.2	2.54	4.89
辛酸	144.2	3.05	4.89
壬酸	158.2	3.40	4.96
癸酸	172.3	4.10	4.79

注:1) log$P$:物质的辛醇-水分配系数,用于衡量物质的亲水/亲油性;2) pKa:物质的酸度系数,用于衡量物质解离氢离子的能力。

通常而言,当处于非离子态时,SHS 可以溶解于有机相,或分散在水相中形成均相胶束;而当处于离子态(如碳酸氢盐或脂肪酸盐)时,SHS 的水溶性提高,一定程度上体现出两亲性,有利于促进水与不互溶的有机溶剂形成均相,或迫使与水互溶的有机溶剂离开水相。此外,由于 SHS 分子结构中往往带有电负性基团(如氨基、亚胺基、羧基等),可与金属离子形成配位键,这使其具备了直接萃取金属离子的能力,进一步扩展了其应用范围[18,19]。

2 基于亲水性可切换溶剂的样品前处理技术

2015 年,Lasarte-Argonés 等[20]首次将 SHS 应用于微萃取以来,这类新型溶剂受到越来越多的

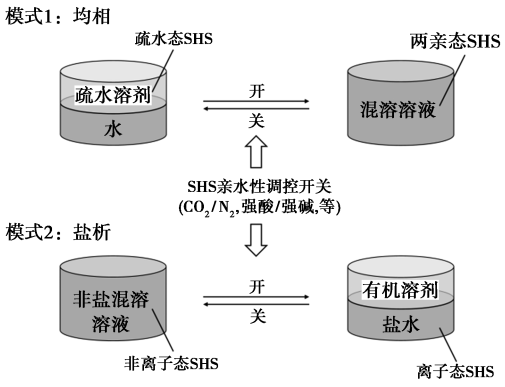


图 1 SHS 的两种主要萃取模式

Fig.1 Two main extraction modes of SHS

关注,相关工作的发表也逐年增多。由于相行为可调控,SHS 有助于在传质过程中显著增大萃取溶剂与样品溶液之间的接触面积,以及在分离过程中充分分相,与微萃取技术具有良好的兼容性。目前,亲水性可切换溶剂主要应用于液-液微萃取,常见的萃取模式如图 1 所示。

2.1　基于亲水性可切换溶剂的均相液-液微萃取

液相微萃取(Liquid-phase microextraction)是 Jeannot 和 Cantwell 于 1996 年在传统液相萃取的基础上开发的一类集萃取、富集、浓缩于一体的新型样品前处理技术[21]。近年来,随着绿色分析化学理念的普及,相关研究不断深入,液相微萃取也从最初的单滴微萃取(Single drop microextraction)逐步演化为包含液膜微萃取(Membrane-based liquid-phase microextraction,M-LPME)、分散液-液微萃取(Dispersive liquid-liquid microextraction,DLLME)等在内的庞大家族。

当将 SHS 与 LPME 结合,便产生了基于亲水性可切换溶剂的液-液微萃取技术(SHS-based liquid- liquid microextraction, SHS-LLME)。SHS-LLME 类似于 DLLME,可视为均相液-液微萃取(Homogeneous liquid-liquid microextraction)的一个子集。然而,与 DLLME 相比,SHS-LLME 在保留了萃取效率高、耗时少等特点的同时,还具有无需使用有机分散溶剂、无需离心分离、更加环境友好等优势,在金属离子和有机待测物分析中应用前景广阔。在 SHS-LLME 中,基于含氮有机物的 SHS 比较常见。例如,Zhang 等[22]以质子化三乙胺碳酸氢盐(P-TEA-C)同时萃取环境水、茶叶、人头发等样品中的 Pb(Ⅱ)和 Cd(Ⅱ),Shahvandi 等[23]使用二丙胺提取人尿液样品中甲基苯丙胺。这类 SHS 通过酸/碱调节溶液 pH 实现溶解性切换,显著提高了萃取效率与分析速度。此外,也有基于中链脂肪酸盐类 SHS 的应用报道。例如,Pochivalov 等[24]使用己酸钠 SHS 萃取三文鱼肉、调味料等样品中苏丹红Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ,Wang 等[25]使用辛酸钠 SHS 萃取尿液样品中多环芳烃单羟基化代谢产物。在这些报道中,脂肪酸盐通过与酸反应原位形成有机液滴,也可以取得令人满意的结果。

2.2　辅助技术与 SHS-LLME 联用

近年来,SHS-LLME 与空气[26]、涡流[27-29]、超声[30]等辅助混合技术结合,衍生了一系列新型前处理方法。然而,考虑到在 SHS-LLME 中,萃取溶剂与样品溶液之间接触面积在均相状态几乎为无限大,大部分衍生方法的必要性较为有限。除此之外,也有将分散微固相萃取[31]、固相净化[32]等辅助净化技术与 SHS-LLME 结合的尝试见于报道。实践表明,引入辅助净化技术会使前处理过程复杂化,但可以提高分析方法的灵敏度与重复性,具有一定的现实意义。

在这些衍生方法中,比较特殊的是泡腾辅助 SHS-LLME(Effervescence SHS-LLME)。在泡腾辅助 SHS-LLME 中,用于调控 SHS 相行为的二氧化碳通过原位化学反应产生,而非经由添加干冰或二氧化碳吹扫引入。例如,Shishov 等[33]报道了使用含有碳酸氢钠/壬酸钠与草酸的泡腾片提取环境水样品中的类固醇激素,整个过程仅需 3 min。Khan 等[34]以 N,N-二甲基环己胺作为 SHS,在碳酸氢钠/柠檬酸泡腾片的辅助下萃取食品或软饮料中罗丹明 B。结果表明,该方法检出限低至 0.2 μg/L,明显优于传统前处理方法。Moghadam 等[35]则使用己酸钠/碳酸钠配合 1-苯基-1,2-丙二酮-2-肟缩氨基脲配体,同时萃取食品、维生素 B_{12} 片中 Ag(Ⅰ)和 Co(Ⅱ),所得萃取液可直接供使用原子吸收光谱(Atomic absorption spectroscopy,AAS)法检测,灵敏度与重复性满足常规检测要求。

2.3　基于亲水性可切换溶剂的盐析液-液微萃取

通过调控亲水性达成相分离的另一种方式是借助盐析效应(Salting-out effect)实现的,对应的前处理技术是基于亲水性可切换溶剂的盐析液-液微萃取(Salting-out assisted SHS-LLME),其实现方式主要有以下两种:一是以 SHS 作为盐析试剂,通过将其转化为离子态以提高水相离子强度,迫使与水混溶的有机溶剂从水相中析出。Mercer 等[36]评估了 5 种含氮有机物从水中可逆分离四氢呋喃的能力。结果表明,在 5 种物质中,N,N,N′,N′-四甲基-1,4-丁二胺作为 SHS 效果最佳。当其质量分数为混合溶液的 9%时,通过二氧化碳吹扫可迫使 87%的四氢呋喃离开水相,同时保留 99.6%的 SHS 于水相中。二是将 SHS 作为萃取溶剂,以类似悬浮固化 DLLME[37]的方式富集待测物。例如,Kakavandi 等[38]使用 P-TEA-C 的 SHS 萃取尿液样品中伊马替尼和 N-去甲伊马替尼,相关方法对两种待测物检出限分别为 0.03 和

0.06 μg/L,前处理时间不超过 9 min。Hosseinejad 等[39]将癸酸钠 SHS 应用于自来水样品中 16 种多环芳烃的提取与检测。萃取过程中,原位生成的癸酸胶束经过盐析,可进一步通过冰水浴转变为固态,便于分离与后续分析。

结果表明,SA-SHS-LLME 不仅可提供优于或等效于其他相关方法的检出限与富集因子,还具有更理想的环保性和安全性。

2.4 基于亲水性可切换溶剂的液膜微萃取

不同于传统的两相 LPME,M-LPME 通过引入第二个水相作为受体相,获得了更洁净的提取物与更好的仪器兼容性。作为典型的三相萃取体系,M-LPME 通过引入不溶于水的支撑液膜(Supported liquid membrane)分隔受体相与供体相,其萃取原理类似于具有反萃功能的液-液萃取[40]。由于支撑液膜的存在,M-LPME 中供体相和受体相可以保持不同的 pH 值,而基质中的大分子干扰物会被膜孔径筛分,故该方法常用于萃取具有弱酸/碱性的有机小分子待测物。自问世以来,M-LPME 已发展出中空纤维膜液相微萃取(Hollow fiber-based LPME)、搅拌膜液相微萃取(Stir membrane-based LPME)等多种衍生技术[41]。

近年来,随着绿色分析化学概念的普及,SHS 也逐渐应用于 M-LPME 中,以替代传统有机溶剂,使萃取过程更加环境友好。例如,Pochivalov 等[42]报道了使用聚偏二氟乙烯膜与壬酸钠 SHS 萃取虾肉中氧氟沙星、诺氟沙星、洛美沙星和氟罗沙星。该方法操作简单,对 4 种沙星类抗生素的检出限为 1~5 μg/L,样品用量仅为 0.25 g。Lebedinets 等[43]将搅拌膜液相微萃取己酸钠与 SHS 结合,用于提取体液中四环素、土霉素和金霉素。该方法对 3 种四环素类抗生素的检出限为 30 μg/L,与其他四环素检测方法相比优势明显。

基于 M-LPME,Pederson-Bjergaard 等[44]开发了电膜萃取(Electromembrane extraction,EME),通过引入外加电场驱动离子型待测物的跨膜传质,进一步提高了萃取效率。Behpour 等[45]将凝胶电膜萃取(gel-EME)与 SHS-LLME 结合,用于提取体液样品与废水样品中的地昔帕明、氯氮平和西酞普兰。该方法使用二丙胺作为 SHS 萃取 EME 受体相中待测物,通过盐酸/氢氧化钠调控 SHS 亲水性。经优化,该方法对 3 种待测物富集因子达到 178.7~194.8,满足定量分析要求。

3 亲水性可切换溶剂在检测技术中的应用

作为一种亲水性可调控的溶剂,SHS 对较宽极性范围内的目标待测物展现出良好的萃取性能,并在去除基质干扰方面表现出色。近年来,SHS 在不同类型样品检测中得到广泛应用,其中典型代表性应用列于表 2。

表 2 SHS 在不同类型样品检测中的应用

Tab.2 Applications of SHS in the detection of different samples

样品基质	待测物	亲水性可切换溶剂	切换条件(开/关)	萃取时间/min	参考文献
生物样品					
人尿液	6 种抗抑郁药物	N,N-二甲基环己胺	HCl/NaOH	3.0	[46]
人尿液、唾液、乳汁	4 种非甾体抗炎药	N,N-二甲基环己胺	—	5.5	[47]
人尿液	百草枯	三乙胺	干冰/NaOH	2.0	[48]
人尿液、血浆,等	百草枯	三乙胺	干冰/NaOH	3.0	[49]
人血浆	甲硫氨酸	N,N-二甲基苄胺	干冰/NaOH	2.0	[50]
人尿液	美沙酮、曲马多	二丙胺	干冰/NaOH	2.5	[51]
人血浆	19 种氨基酸	DBU/CH_3OH(1∶1)	干冰/NaOH	9.0	[52]
人尿液	2 种磺胺类抗生素	双(2-乙基己基)磷酸	NaOH/H_2SO_4	0.5	[53]
人头发	铁(Ⅲ)离子	N,N-二甲基苄胺	干冰/NaOH	4.0	[54]
人血液	铝(Ⅲ)离子	DBU/正癸醇(1∶1)	CO_2 吹扫/N_2 鼓泡加热	5.0	[55]
环境样品					
废水	4-正壬基苯酚	N,N-二甲基苄胺	干冰/NaOH	2.3	[56]
环境水	氟西汀、雌酮、杀虫剂、内分泌干扰物	N,N-二甲基苄胺	干冰/NaOH	3.0	[57]
废水	普鲁克米酮、氯氟烯醇	N,N-二甲基苄胺	干冰/NaOH	3.0	[58]

续表

样品基质	待测物	亲水性可切换溶剂	切换条件(开/关)	萃取时间/min	参考文献
环境水	拟除虫菊酯	癸酸钠	—/H_2SO_4	5.0	[59]
自来水、井水、湖水、医疗废水,等	激素、有机氯农药	N,N-二甲基苄胺	干冰/NaOH	2.5	[60]
废水	激素、杀虫剂、内分泌干扰物	N,N-二甲基苄胺	干冰/NaOH	2.0	[61]
电镀废液	钯(Ⅱ)离子	N,N-二甲基苄胺	干冰/NaOH	2.5	[62]
路边灰尘、海水、河水,等	钯(Ⅱ)离子	N,N-二甲基环己胺	干冰/NaOH	7.0	[63]
食品、饮料等样品					
糖果、棉花糖	酸性橙 7	三乙胺	干冰/NaOH	2.0	[64]
番茄,水	喹螨醚	N,N-二甲基苄胺	干冰/NaOH	3.0	[65]
牛奶、果汁、饮料	双酚	N,N-二甲基环己胺	CO_2 吹扫/NaOH	5.0	[66]
大米、土豆等	乙嘧硫磷	N,N-二甲基苄胺	干冰/NaOH	1.0	[67]
黄连	4 种原小檗碱类生物碱	三乙胺	干冰/NaOH	10.0	[68]
婴幼儿食品	镉(Ⅱ)离子	三乙胺	干冰/NaOH	8.0	[69]
牛乳、乳制品	铅(Ⅱ)离子	N,N-二甲基丁胺/水(1∶1)	CO_2 吹扫/NaOH	3.0	[70]

3.1　在生物样品检测中的应用

生物样品中通常包含大量从有机小分子到蛋白质大分子的干扰物。对这类样品,通过前处理降低基质干扰是很有必要的。近年来,将 SHS-LLME 应用于生物样品的相关研究时常见于报道[46,47,54,55]。

例如,Lamei 等[48]、Kakavandi 等[49]选取 P-TEA-C 作为 SHS,通过超声辅助 SHS-LLME 萃取人尿液、血浆等样品中百草枯。结果表明,该 SHS 对百草枯的硼氢化钠衍生化产物[48]和百草枯与十二烷基硫酸钠(SDS)形成的离子对复合物[49]均表现出较好的富集效果,对应富集因子分别为 150 和 74。所得提取物可直接供 GC-MS 或 HPLC-UV 检测,简化了前处理流程。Erarpat 等[50]建立了一种快速测定人血浆中 L-甲硫氨酸的绿色分析方法。待测物经氯甲酸乙酯衍生化后由 SHS-LLME 萃取,所用 SHS 为 N,N-二甲基苄胺。提取液供 GC-MS 分析,检出限和定量限分别为 3.30、11.0 ng/g,与其他方法相比灵敏度提高了 76.7 倍。Ahmar 等[51]建立了尿样中美沙酮和曲马多含量测定方法。该方法采用二丙胺作为 SHS,通过加入或去除二氧化碳切换亲水性。结果表明,该方法对实际样品中的两种待测物富集因子为 118 和 122,检出限和定量限分别为 2.4、8 μg/L。Zare 等[52]将可切换极性溶剂-液相微萃取用于血液样品中 19 种氨基酸的测定。待测物首先由邻苯二甲醛/3-巯基丙酸衍生化,再以 DBU 和甲醇的混合体系作为 SHS 进行萃取。经过优化,该方法对 19 种待测物都取得了较好的富集效果,回收率为 81.3%~102.1%。所得提取物供 HPLC-FLD 检测,检出限为 0.01~0.6 μmol/L。

Pochivalov 等[53]则首次提出了一种全自动注射器内 SHS-LLME 方法,用于复杂基质样品的快速、简便前处理。该方法选用双(2-乙基己基)磷酸作为 SHS,通过酸化切换其亲水性,原位形成有机相并实现相分离,具体流程如图 2 所示。同时,该方法在前处理过程中使用了由 8 位选择阀和注

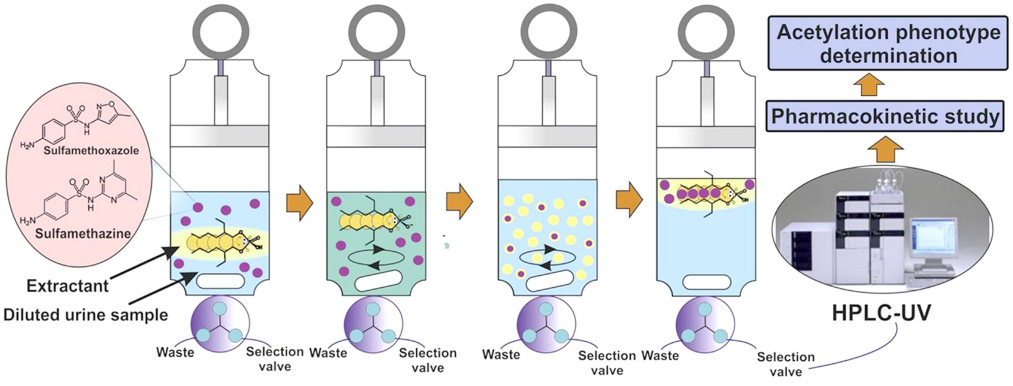


图 2　一种自动化注射器内 SHS-LLME 方法[53]

Fig.2　An automated in-syringe switchable-hydrophilicity solvent-based microextraction[53]

射泵组成的自动流动系统与基于三通电磁阀的溶液分选系统,整个流程高度自动化,每小时可分析 12 个样品,并展现出直接连接 HPLC 的潜力。作为验证,该方法被应用于人尿样品中磺胺甲噁唑和磺胺二甲嘧啶的检测,对应检出限分别为 0.02、0.04 mg/L,证明了其可靠性。

3.2 在环境样品检测中的应用

环境样品的基质干扰随样品类型变化区别明显,但待测物浓度通常较低。对这类样品,在降低基质效应的同时,还需高效富集待测物。由于 SHS 能够通过调控与样品溶液形成均相或分相,其对微量待测物的萃取能力优于部分常用有机溶剂,在环境样品前处理中得到大量应用[56-58]。

Hu 等[59]使用 SHS-LLME 对水样中的拟除虫菊酯残留物进行预浓缩。首先,将癸酸钠与样品溶液在注射器中混合;随后,通过向混合溶液中加入硫酸,原位生成癸酸 SHS 并形成乳液;最后,将注射器放入冰浴,通过悬浮固化分离 SHS 与溶液相。含有菊酯残留物的固态癸酸经乙腈溶解后,供 HPLC-UV 分析。使用这种环境友好型技术,成功地获得了较高的富集因子(121~136)与提取回收率(84.7%~95.3%)。Durak 等[60]通过 GC-MS 测定自来水、井水、湖水、医疗废水等样品中的痕量有机氯农药与激素。在经 Box-Behnken 法优化的 SHS-LPME 条件下,待测物检测灵敏度与其他方法相比提高了约 33~115 倍,优势明显。Chormey 等[61]以 N,N-二甲基苄胺作为 SHS 预浓缩待测物,借助 GC-MS 进行痕量测定。将优化后的萃取条件应用于混合标准溶液,得到的检出限和定量限分别在 0.20~13 ng/mL 和 0.90~46 ng/mL 之间。通过加标回收率实验,在自来水和两种不同的废水样品中验证了所开发方法的准确性和适用性,分析物的回收率为 91%~110%,相对标准偏差均小于 10%。

此外,SHS 也可用于富集环境样品中的金属离子。例如,Firat 等[62]合成席夫碱配体(CAS:15729-56-3)用于配合电镀废液中 Pd(Ⅱ),使用 N,N-二甲基苄胺作为 SHS 进行萃取。萃取液使用开槽石英管火焰原子吸收光谱仪(SQT-FAAS)检测,Pd(Ⅱ)定量限为 50 μg/L,较传统 AAS 方法灵敏度提高 34 倍。Reclo 等[63]则以合成配体 5-Br-PADAP 配合尘土、环境水等样品中的 Pd(Ⅱ),以 N,N′-二甲基环己胺作为 SHS 萃取,并使用 AAS 检测。该方法对固体和液体样品中 Pd(Ⅱ)的检出限分别为 4.28、0.54 μg/g,回收率为 95.3%~104.7%,相对标准偏差不高于 8.0%。

3.3 在食品、饮料等样品检测中的应用

随着经济社会发展,食品、饮料种类不断推陈出新,食药同源物质等新品类也逐渐进入大众视野。对于这类数量浩繁的样品,缩短分析时间与提高分析灵敏度、准确性成为重中之重。SHS-LLME 以其萃取效率较高,分离耗时少等特点,被应用于食品检测中,并取得了较好的效果[64-66]。

Firat 等[67]将 SHS-LLME 用于提取大米、土豆等样品中的乙嘧硫磷供 GC-MS 进行定量分析。该方法通过涡旋促进混相,使用干冰/NaOH 切换二甲基苄胺 SHS 的亲水性,以高效萃取农药残留物。经过优化,该方法检出限为 1.3 ng/mL,与直接 GC-MS 相比提高了约 54 倍,所得回收率为 92%~107%,重复性较好。Hu 等[68]开发了一种 SDS 敏化的 SHS-LLME 方法,用于富集黄连中表小檗碱、黄连碱、巴马汀和小檗碱。当向酸性样品溶液中同时加入 SDS 和 P-TEA-C 时,生物碱阳离子与 SDS 形成离子型复合物,并被原位生成的 TEA 萃取。经过优化,4 种生物碱富集因子达到 101.8~152.0,检出限为 0.16~0.32 ng/mL,准确度令人满意。Vessally 等[69]使用新铜灵(2,9-二甲基-1,10-菲咯啉)配合婴幼儿食品中 Cd(Ⅱ),并以 P-TEA-C 作为 SHS 进行萃取,使用 AAS 法检测。结果表明,该方法 Cd(Ⅱ)检出限为 0.02 μg/L,萃取用时少于 8 min,与此前报道的方法相比更加灵敏、快速。Wang 等[70]则将 SHS 与水相固化相结合,形成了用于富集牛奶和奶制品中吡咯烷二硫代氨基甲酸铅铵的新型微萃取方法。该方法克服了 SHS 相界面模糊、采集困难等问题,使 Pb(Ⅱ)萃取回收率进一步提高了 8%~11%。所得提取物经 AAS 法检测,检出限为 0.02 μg/kg,是传统方法的 40~50 倍。

4 总结与展望

由于 SHS 具有制备简单、结构可设计、相行为可调控等特点,在液-液微萃取、液膜萃取等绿色前处理技术中应用效果良好,适用于环境样品、生物样品、食品样品等复杂基质中有机小分子待测物的高效萃取。实践表明,通过调控 SHS 形成均相或分相,可以增大供体相与受体相接触面积,促进待测物在两相间传质;而通过选择合适的 SHS,可以高效富集待测物,同时减少有机溶剂使

用量。这些均体现出 SHS 作为新型绿色溶剂的潜力。

为进一步拓展 SHS 的实际应用范围,发挥其独特性质,后续相关研究可着重于以下方面:一是持续发掘可用的 SHS 化合物或体系,深入研究其理化性质,以提高其对不同极性待测物的兼容性;二是进一步研究 SHS-LLME 过程的自动化,以实现高通量自动分析;三是为切换极性所用的强酸、强碱寻找替代物,以避免部分待测物在萃取过程中发生改变;四是将 SHS-LLME 与更多分析技术结合,以实现高准确性、高灵敏度的快速检测。

参考文献:

[1] ABBOTT A P, CAPPER G, DAVIES D L, et al. Novel solvent properties of choline chloride/urea mixtures [J]. *Chem. Commun.*, 2003, **1**: 70-71.

[2] ZHANG Q H, VIGIER K D O, ROYER S, et al. Deep eutectic solvents: Syntheses, properties and applications [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**(**21**): 7 108-7 146.

[3] BALLESTEROS-GOMEZ A, SICILIA M D, RUBIO S. Supramolecular solvents in the extraction of organic compounds. A review [J]. *Anal. Chem. Acta*, 2010, **677**(**2**): 108-130.

[4] 陈萌,刘艺静,郭兴洲,等.超分子溶剂在样品前处理与检测技术中的应用研究进展[J].分析测试学报, 2022, **41**(**1**): 22-31.

[5] SHARMA A, CHAKRABORTY P, SUNNY, et al. Multifaceted perspectives and advancements of CO_2 capturing switchable polarity solvents and supercritical solvents [J]. *Microchem. J.*, 2022, **180**: 107 626.

[6] BODUR S, ERARPAT S, GUNKARA O T, et al. Development of an easy and rapid analytical method for the extraction and preconcentration of chloroquine phosphate from human biofluids prior to GC-MS analysis [J]. *J. Pharmacol. Toxicol. Mehods*, 2021, **108**: 106 949.

[7] JESSOP P G, PHAN L, CARRIER A, et al. A solvent having switchable hydrophilicity [J]. *Green Chem.*, 2010, **12**(**5**): 809-814.

[8] 王英磊,李文欢,宋晓静,等.低共熔溶剂中 2-氨基-7-羟基-3-氰基-4-芳基-4H-色烯的绿色合成[J].化学试剂, 2021, **43**(**6**): 852-856.

[9] 仝争,王渝,何晓希,等.低共熔溶剂在生物催化中的应用研究进展[J].化学试剂, 2022, **44**(**12**): 1 723-1 730.

[10] CAO J, SHANG Y H, QI B, et al. Synthesis of pillar[n]arenes (n=5 and 6) with deep eutectic solvent choline chloride 2$FeCl_3$ [J]. *RSC Adv.*, 2015, **13**(**5**): 9 993-9 996.

[11] CABALLO C, SICILIA M D, RUBIO S. Chapter 5-Supramolecular solvents for green chemistry: The application of green solvents in separation processes [M]. 1st Edition. Amsterdam: Elsevier, 2017: 111-137.

[12] CARASEK E, BERNARDI G, MORELLI D, et al. Sustainable green solvents for microextraction techniques: Recent developments and applications [J]. *J. Chromatogr. A*, 2021, **1 640**: 461 944.

[13] JESSOP P G, HELDEBRANT D, LI X W, et al. Green chemistry: Reversible nonpolar-to-polar solvent [J]. *Nature*, 2005, **436**(**7 054**): 1 102.

[14] VANDERVEEN J R, DURELLE J, JESSOP P G. Design and evaluation of switchable-hydrophilicity solvents [J]. *Green Chem.*, 2014, **16**(**3**): 1 187-1 197.

[15] JESSOP P G, KOZYCZ L, RAHAMI Z G, et al. Tertiary aminesolvents having switchable hydrophilicity [J]. *Green Chem.*, 2010, **13**(**3**): 619-623.

[16] SHIH H K, SHU T Y, PONNUSAMY V K, et al. A novel fatty-acid-based in-tube dispersive liquid-liquid microextraction technique for the rapid determination of nonylphenol and 4-tert-octylphenol in aqueous samples using high-performance liquid chromatography-ultraviolet detection [J]. *Anal. Chim. Acta*, 2014, **854**: 70-77.

[17] VAKH C, POCHIVALOV A, ANDRUCH V, et al. A fully automated effervescence-assisted switchable solvent-based liquid phase microextraction procedure: Liquid chromatographic determination of ofloxacin in human urine samples [J]. *Anal. Chim. Acta*, 2016, **907**: 54-59.

[18] RELCO M, YILMAZ E, SOYLAK M, et al. Ligandless switchable solvent based liquid phase microextraction of nickel from food and cigarette samples prior to its microsampling flame atomic absorption spectrometric determination [J]. *J. Mol. Liq.*, 2017, **237**: 236-241.

[19] HASSAN M, ERBAS Z, ALSHANA U, et al. Ligandless reversed-phase switchable-hydrophilicity solvent liquid-liquid microextraction combined with flame-atomic absorption spectrometry for the determination of copper in oil samples [J]. *Microchem. J.*, 2020, **156**: 104 868.

[20] LASARTE-ARGONÉS G, LUCENA R, CARDENAS S, et al. Use of switchable solvents in the microextraction context [J]. *Talanta*, 2015, **131**: 645-649.

[21] JEANNOT M A, CANTWELL F F. Solvent microextraction into a single drop [J]. *Anal. Chem.*, 1996, **68**(**13**): 2 236-2 240.

[22] ZHANG S, CHEN B B, HE M, et al. Switchable solvent based liquid phase microextraction of trace lead and cadmium from environmental and biological samples pri-

or to graphite furnace atomic absorption spectrometry detection[J]. *Microchem. J.*, 2018, **139**: 380-385.

[23] SHAHVANDI S K, BANITABA M H, AHMAR H. Development of a new pH assisted homogeneous liquid-liquid microextraction by a solvent with switchable hydrophilicity: Application for GC-MS determination of methamphetamine[J]. *Talanta*, 2018, **184**: 103-108.

[24] POCHIVALOV A, DAVLETBAEVA P, CHEKASHINA K, et al. Surfactant-mediated microextraction approach using switchable hydrophilicity solvent: HPLC-UV determination of Sudan dyes in solid food samples[J]. *J. Mol. Liq.*, 2018, **271**: 807-814.

[25] WANG X, SUN Z W, LUO X Z, et al. A novel switchable solvent liquid-phase microextraction technique based on the solidification of floating organic droplets: HPLC-FLD analysis of polycyclic aromatic hydrocarbon monohydroxy metabolites in urine samples[J]. *New J. Chem.*, 2020, **44**(**7**): 3 038-3 044.

[26] EZODDIN M, ABDI K, LAMEI N. Development of air assisted liquid phase microextraction based on switchable-hydrophilicity solvent for the determination of palladium in environmental samples[J]. *Talanta*, 2016, **153**: 247-252.

[27] TEKIN Z, ERARPAT S, SAHIN A, et al. Determination of Vitamin B12 and cobalt in egg yolk using vortex assisted switchable solvent based liquid phase microextraction prior to slotted quartz tube flame atomic absorption spectrometry[J]. *Food Chem.*, 2019, **286**: 500-505.

[28] ELIK A, ALTUNAY N. Optimization of vortex-assisted switchable hydrophilicity solvent liquid phase microextraction for the selective extraction of vanillin in different matrices prior to spectrophotometric analysis[J]. *Food Chem.*, 2023, **399**: 133 929.

[29] FIRAT M, BODUR S, TISLI B, et al. Vortex-assisted switchable liquid-liquid microextraction for the preconcentration of cadmium in environmental samples prior to its determination with flame atomic absorption spectrometry[J]. *Environ. Monit. Assess.*, 2018, **190**(**7**): 393.

[30] HABIBIYAN A, EZODDIN M, LAMEI N, et al. Ultrasonic assisted switchable solvent based on liquid phase microextraction combined with micro sample injection flame atomic absorption spectrometry for determination of some heavy metals in water, urine and tea infusion samples[J]. *J. Mol. Liq.*, 2017, **242**: 492-496.

[31] DI X, ZHAO X J, GUO X L. Dispersive micro-solid phase extraction combined with switchable hydrophilicity solvent-based homogeneous liquid-liquid microextraction for enrichment of non-steroidal anti-inflammatory drugs in environmental water samples[J]. *J. Chromatogr. A*, 2020, **1 634**: 461 677.

[32] DI X, WANG X, LIU Y P, et al. Microwave assisted extraction in combination with solid phase purification and switchable hydrophilicity solvent-based homogeneous liquid-liquid microextraction for the determination of sulfonamides in chicken meat[J]. *J. Chromatogr. B*, 2019, **1 118/1 119**: 109-115.

[33] SHISHOV A, SVIRIDOV I, TIMOFEEVA I, et al. An effervescence tablet-assisted switchable solvent-based microextraction: On-site preconcentration of steroid hormones in water samples followed by HPLC-UV determination[J]. *J. Mol. Liq.*, 2017, **247**: 246-253.

[34] KHAN N, TUZEN M. A new green in situ effervescent CO_2-table induce switchable hydrophilicity solvent extraction method of rhodamine B in food and soft drink samples[J]. *J. Aoac Int.*, 2021, **104**(**2**): 384-388.

[35] MOGHADAM A G, RAJABI M, HEMMATI M, et al. Development of effervescence-assisted liquid phase microextraction based on fatty acid for determination of silver and cobalt ions using micro-sampling flame atomic absorption spectrometry[J]. *J. Mol. Liq.*, 2017, **242**: 1 176-1 183.

[36] MERCER S M, JESSOP P G. "Switchable water": Aqueous solutions of switchable ionic strength[J]. *ChemSusChem*, 2010, **3**(**4**): 467-470.

[37] LEONG M I, HUANG S D. Dispersive liquid-liquid microextraction method based on solidification of floating organic drop combined with gas chromatography with electron-capture or mass spectrometry detection[J]. *J. Chromatogr. A*, 2008, **1 211**(**1/2**): 8-12.

[38] KAKAVANDI N R, ASADI T, JANNAT B, et al. Method development for determination of imatinib and its major metabolite, N-desmethyl imatinib, in biological and environmental samples by SA-SHS-LPME and HPLC[J]. *Biomed. Chromatogr.*, 2021, **35**(**7**): e5 088.

[39] HOSSEININEJAD M S, FARAJI H, JAMSHIDI A. A green dispersive liquid phase microextraction technique based on the solidification of switchable hydrophilic fatty acid for determination of polynuclear aromatic hydrocarbons in aqueous samples[J]. *Water Sci. Technol.*, 2019, **79**(**1**): 93-103.

[40] SCHULLER M, TRAN K T T, OIESTAD E L, et al. Membrane-based liquid-phase microextraction of basic pharmaceuticals—A study on the optimal extraction window[J]. *J. Chromatogr. A*, 2022, **1 664**: 462 769.

[41] CHIMUKA L, CUKROWSKA E, MICHEL M, et al. Advances in sample preparation using membrane-based liq-

uid-phase microextraction techniques[J]. *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2011, **30**(**11**): 1 781-1 792.

[42] POCHIVALOV A, TIMOFEEVA I, VAKH C, et al. Switchable hydrophilicity solvent membrane-based microextraction: HPLC-FLD determination of fluoroquinolones in shrimps[J]. *Anal. Chim. Acta*, 2017, **976**: 35-44.

[43] LEBEDINETS S, VAKH C, CHERKASHINA K, et al. Stir membrane liquid phase microextraction of tetracyclines using switchable hydrophilicity solvents followed by high-performance liquid chromatography[J]. *J. Chromatogr. A*, 2020, **1 615**: 460 743.

[44] PEDERSON-BJERGAARD S, RASMUSSEN K E. Electrokinetic migration across artificial liquid membranes: New concept for rapid sample preparation of biological fluids[J]. *J. Chromatogr. A*, 2006, **1 109**: 183-190.

[45] BEHPOUR M, NOJAVAN S, ASADI S, et al. Combination of gel-electromembrane extraction with switchable hydrophilicity solvent-based homogeneous liquid-liquid microextraction followed by gas chromatography for the extraction and determination of antidepressants in human serum, breast milk and wastewater[J]. *J. Chromatogr. A*, 2020, **1 621**: 461 041.

[46] OENNING A L, BRIK L, ELLER S, et al. A green and low-cost method employing switchable hydrophilicity solvent for the simultaneous determination of antidepressants in human urine by gas chromatography-mass spectrometry detection[J]. *J. Chromatogr. B*, 2020, **1 143**: 122 069.

[47] HASSAN M, ALSHANA U. Switchable-hydrophilicity solvent liquid-liquid microextraction of non-steroidal anti-inflammatory drugs from biological fluids prior to HPLC-DAD determination[J]. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2019, **174**: 509-517.

[48] LAMEI N, EZODDIN M, KAKAVANDI N R, et al. Ultrasound-assisted switchable solvent in determination of quaternary ammonium herbicide paraquat in biological, environmental water, and apple juice samples using chemical reduction process coupled to GC-MS detection[J]. *Chromatographia*, 2018, **81**: 923-930.

[49] KAKAVANDI N R, EZODDIN M, ABDI K, et al. Ion-pair switchable-hydrophilicity solvent-based homogeneous liquid-liquid microextraction for the determination of paraquat in environmental and biological samples before high-performance liquid chromatography[J]. *J. Sep. Sci.*, 2017, **40**(**18**): 3 703-3 709.

[50] ERARPAT S, BODUR S, ER E O, et al. Combination of ultrasound-assisted ethyl chloroformate derivatization and switchable solvent liquid-phase microextraction for the sensitive determination of l-methionine in human plasma by GC-MS[J]. *J. Sep. Sci.*, 2019, **43**(**6**): 1 100-1 106.

[51] AHMAR H, NEJATI-YAZDINEJAD M, NAJAFI M, et al. Switchable hydrophilicity solvent-based homogenous liquid-liquid microextraction (SHS-HLLME) combined with GC-FID for the quantification of methadone and tramadol[J]. *Chromatographia*, 2018, **81**: 1 063-1 070.

[52] ZARE F, GHAEDI M, JANNESAR R, et al. Switchable polarity solvents for preconcentration and simultaneous determination of amino acids in human plasma samples[J]. *New J. Chem.*, 2018, **42**(**12**): 10 007-10 015.

[53] POCHIVALOV A, VAKH C, GARMONOV S, et al. An automated in-syringe switchable hydrophilicity solvent-based microextraction[J]. *Talanta*, 2020, **209**: 120 587.

[54] ATSEVER N, BORAHAN T, BAKIRDERE E G, et al. Determination of iron in hair samples by slotted quartz tube-flame atomic absorption spectrometry after switchable solvent liquid phase extraction[J]. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2020, **186**: 113 274.

[55] ARAIN M S, KAZI T G, AFRIDI H I, et al. A innovative switchable polarity solvent, based on 1, 8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-ene and decanol was prepared for enrichment of aluminum in biological sample prior to analysis by flame atomic absorption spectrometry[J]. *App. Org. Chem.*, 2017, **32**(**3**): e4 157.

[56] ERARPAT S, BODUR S, CHORMEY D S, et al. Switchable solvent liquid-phase microextraction-gas chromatography-quadrupole isotope dilution mass spectrometry for the determination of 4-n-nonylphenol in municipal wastewater[J]. *Microchem. J.*, 2019, **144**: 1-5.

[57] ERARPAT S, CAGLAK A, BODUR S, et al. Simultaneous determination of fluoxetine, estrone, pesticides, and endocrine disruptors in wastewater by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) following switchable solvent-liquid phase microextraction (SS-LPME)[J]. *Anal. Lett.*, 2019, **52**(**5**): 869-878.

[58] KAPUKIRAN F, FIRAT M, CHORMEY D S, et al. Accurate and sensitive determination method for procymidone and chlorflurenol in municipal wastewater, medical wastewater and irrigation canal water by GC-MS after vortex assisted switchable solvent liquid phase microextraction[J]. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 2019, **102**: 848-853.

[59] HU L, WANG H Z, QIAN H, et al. Centrifuge-less dispersive liquid-liquid microextraction base on the solidification of switchable solvent for rapid on-site extraction of four pyrethroid insecticides in water samples[J]. *J.*

Chtomatogr. A, 2016, **1 472**: 1-9.

[60] DURAK B Y, CHROMEY D S, FIRAT M, et al. Validation of ultrasonic-assisted switchable solvent liquid phase microextraction for trace determination of hormones and organochlorine pesticides by GC-MS and combination with QuEChERS [J]. *Food Chem.*, 2020, **305**: 125 487.

[61] CHORMEY D S, BODUR S, BASKIN D, et al. Accurate and sensitive determination of selected hormones, endocrine disruptors, and pesticides by gas chromatography-mass spectrometry after the multivariate optimization of switchable solvent liquid-phase microextraction [J]. *J. Sep. Sci.*, 2018, **41**(**14**): 2 895-2 902.

[62] FIRAT M, BAKIRDERE E G. An accurate and sensitive analytical strategy for the determination of palladium in aqueous samples: Slotted quartz tube flame atomic absorption spectrometry with switchable liquid-liquid microextraction after preconcentration using a Schiff base ligand [J]. *Environ. Monit. Assess.*, 2019, **191**(**3**): 129.

[63] RECLO M, YILMAZ E, BAZEL Y, et al. Switchable solvent based liquid phase microextraction of palladium coupled with determination by flame atomic absorption spectrometry [J]. *Int. J. Environ. Anal. Chem.*, 2017, **97**: 1 315-1 327.

[64] HAMID Y, FATHI M R. A novel cationic surfactant-assisted switchable solvent-based dispersive liquid-liquid microextraction for determination for Orange Ⅱ in food samples [J]. *Food Anal. Methods*, 2018, **11**: 2 131-2 140.

[65] TURAN N B, MALTEPE E, CHORMEY D S, et al. Determination of fenazaquin in water and tomato matrices by GC-MS after a combined QuEChERS and switchable solvent liquid phase microextraction [J]. *Environ. Monit. Assess.*, 2020, **192**(**2**): 72.

[66] WANG X R, GAO M, ZHANG Z E, et al. Development of CO_2-mediated switchable hydrophilicity solvent-based microextraction combined with HPLC-UV for the determination of bisphenols in foods and drinks [J]. *Food Anal. Methods*, 2018, **11**: 2 093-2 104.

[67] FIRAT M, CHORMEY D S, BAKIRDERE S, et al. Experimental design of switchable solvent-based liquid phase microextraction for the accurate determination of etrimfos from water and food samples at trace levels by GC-MS [J]. *Environ. Monit. Assess.*, 2019, **191**(**10**): 619.

[68] HU S, XUE J, YANG X, et al. Sodium dodecyl sulfate sensitized switchable solvent liquid-phase microextraction for the preconcentration of protoberberine alkaloids in *Rhizoma coptidis* [J]. *J. Sep. Sci.*, 2018, **41**(**18**): 3 614-3 621.

[69] VESSALLY E, GHORBANI-KALHOR E, HOSSEINZADEH-KHANMIR I, et al. Application of switchable solvent-based liquid phase microextraction for preconcentration and trace detection of cadmium ions in baby food samples [J]. *J. Iran. Chem. Soc.*, 2018, **15**: 491-498.

[70] WANG H L, XIA M, LING Y H, et al. Switchable hydrophilicity solvent based and solidification-assisted liquid-phase microextraction combined with GFAAS for quantification of trace soluble lead in raw bovine and derivative milk products [J]. *Food Addit. Contam.*, 2019, **36**(**11**): 1 654-1 666.

标准物质与标准品

近十年定量核磁共振法应用研究进展

黄挺*[1]，王静羽[2]，张伟[1]，万康妮[2]
（1.中国计量科学研究院 化学计量与分析科学研究所，北京　100029；2.北京化工大学 化学学院，北京　100029）

摘要：介绍了近十年国内外各类定量核磁共振法在各领域的研究进展。定量核磁共振法（qNMR）作为一种选择性强、准确快捷的定量分析方法，广泛应用于有机化合物的纯度定值。核磁共振法主要分为一维谱（^{1}H、^{13}C、^{19}F、^{31}P-NMR）、二维谱、液相色谱-核磁共振联用法（LC-NMR）、固体 NMR 等类型。其中，^{1}H 谱是最常用的定量核磁共振方法，广泛应用于各领域；其他一维谱中的分析物信号通常较少或没有杂质干扰，近年也常用于食品、药学等领域。二维谱和 LC-NMR 联用技术则可以对复杂样品进行定量分析。固体 qNMR 针对固体样品前处理简便，但相较于液体 qNMR 研究较少。

关键词：核磁共振法；定量分析；纯度定值；含量测定；液相色谱-核磁共振法
中图分类号：O482.53　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：0258-3283（2023）06-0123-08
DOI：10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0090

Research Progress in the Application of Quantitative Nuclear Magnetic Resonance Method in Recent Decade *HUANG Ting**[1]，*WANG Jing-yu*[2]，*ZHANG Wei*[1]，*WAN Kang-ni*[2]（1.Division of Chemical Metrology and Analytical Science，National Institute of Metrology，Beijing 100029，China；2.College of Chemistry，Beijing University of Chemical Technology，Beijing 100029，China）

Abstract：The research progress of various types of quantitative nuclear magnetic resonance（qNMR）methods in various fields in recent decade all over the world was presented.qNMR method as a highly specific，accurate and rapid quantitative analysis method，is widely used for purity determination of organic compounds.NMR methods are mainly classified into one-dimensional spectra（^{1}H，^{13}C，^{19}F，^{31}P-NMR），two-dimensional spectra，liquid chromatography-nuclear magnetic resonance（LC-NMR）coupled techniques，solid-state NMR and other types.Among them，^{1}H spectra are the most common qNMR methods in various fields.Due to their usually less or without impurity interference for the analyte signals，other one-dimensional spectra are also extensively used in food and pharmacology field except for ^{1}H spectra in recent years.Two-dimensional spectra and LC-NMR coupled techniques，on the other hand，can be used for quantitative analysis of complex samples.Solid qNMR is easy for solid sample pre-treatment，but less studied compared to liquid qNMR.

Key words：nuclear magnetic resonance；quantitative analysis；purity assignment；content determination；liquid chromatography-nuclear magnetic resonance

核磁共振技术（NMR）于 20 世纪被提出，以强而有效的化学结构鉴定分析方法而著称。20 世纪 70 年代后，不断发展和引入的超导技术以及脉冲傅里叶变换等先进技术使得 NMR 定量分析方法的灵敏度大大提高，分析时间大大缩短，因而逐渐被广泛应用。定量核磁共振法（qNMR）测量原理是信号强度与引起特定共振的核数成正比，因此它通常需要通过使用有证标准物质作为内标来实现定量及量值溯源。

与其他定量分析方法相比，qNMR 具有以下优点[1-3]：（1）qNMR 基于原子核的积分面积与质子数成正比，因而定量只与原子数有关，无需引进任何校正因子。（2）只要满足内标物信号峰与待测物信号峰不干扰，一种内标物可以分析多种物质或多组分物质。（3）对待测物的纯度要求不高，qNMR 可同时完成待测物及其相关杂质或者异构体和对映体的定性、定量分析，减少样品和杂质分离所消耗的时间。（4）定量分析无需与待测物一一对应的标准品，尤其适合于标准品价格昂贵或较难获得标准品的物质的含量测定，可大大节约成本。（5）不破坏样品，可对样品进行回

收稿日期：2023-02-15；**网络首发日期**：2023-03-09
基金项目：中国计量科学研究院项目（AKYZZ2120-21）。
作者简介：黄挺（1979-），男，广东中山人，博士，研究员，主要研究方向为化学计量、分析化学，E-mail：huangting@nim.ac.cn。
引用本文：黄挺，王静羽，张伟，等.近十年定量核磁共振法应用研究进展[J].化学试剂，2023，**45**（**6**）：123-130。

收。(6)仪器操作简单,无需预处理时间,待测样品配制过程简单,分析速度快,有效地缩短了分析时间。

目前,核磁共振法主要分为一维谱(^{1}H、^{13}C、^{19}F、^{31}P-NMR)、二维谱、液相色谱-核磁共振联用法(LC-NMR)、固体 NMR 等类型。目前 ^{1}H谱是最常用的定量核磁共振方法,已被一些药典指南和官方标准采纳;其他一维谱中分析物信号通常较少或没有杂质干扰,近年也常用于食品、药学等领域。二维谱和 LC-NMR 联用技术则可以对复杂样品进行定量分析。固体 qNMR 针对固体样品前处理简便,但相较于液体 qNMR 研究较少。本文主要针对以上 NMR 类型,介绍近十年定量核磁共振法的研究进展。

1 一维定量核磁共振法

1.1 ^{1}H-定量核磁共振法

1.1.1 方法学研究

1.1.1.1 内标法

内标法是将一个已知纯度的内标物质加入样品溶液中进行测定的方法。选择合适的内标物对于实验的顺利进行是非常重要的。合适的内标物一般符合以下几点要求[4]:(1)至少具有一个不与待测物信号峰重叠的峰;(2)可溶于所用的溶剂;(3)不与待测物发生反应;(4)不易吸水或挥发,易于称量;(5)具有高纯度,最好是具有计量溯源性的有证标准物质。Westwood 等[5]总结和验证了 7 种内标物的 ^{1}H-qNMR 测量通用参数,在最佳情况下,这些内标物的相对标准不确定度约为 0.1%。近年来,一些研究也将氘代溶剂中的溶剂残留物作为内标物。Muhamadejev 等[6]提出了一种通过使用 $CDCl_3$ 的残留溶剂信号作为内标快速测定样品纯度的 qNMR 方法,这种方法大大简化了样品制备的过程,并可以通过简单地蒸发氘代溶剂来直接回收分析物。

1.1.1.2 外标法

由于样品与标准溶液不需要混合,外标法在标准物质选择方面具有极大的灵活性,不会受信号重叠的影响。在外标法中,单个标准溶液可用于多个样品溶液的测定。然而,与内标法相比,外标法需要考虑更多的影响因素。Nishizaki 等[7]对影响外标法准确度和精密度的因素进行了研究。采用自动 90 度脉冲宽度校准,通过自动与手动调谐的外标法测量误差可以控制在 1%以内,并发现等待足够的时间让样品与探头的温度充分平衡是很重要的。Brooks 等[8]通过使用外标法测定了 3 株真菌分离株中灰黄霉素和去氯灰黄霉素的产量。

1.1.1.3 仪器参数

影响 qNMR 准确性的因素有弛豫时间、采集时间、采样次数、脉冲宽度、接收增益、匀场等。

为确保每个峰的积分面积与质子数成正比,必须保证有足够长的弛豫时间,使所有激发核都能完全弛豫。一般仪器的弛豫延迟时间(d_1)至少为待测核的纵向弛豫时间(T_1)的 5 倍。根据理论计算,对于 30 度脉冲宽度,当 d_1 是 T_1 的 5、7.5、10 倍时,分别得到 99.910%、99.993%、99.999%的弛豫。对于 90 度脉冲宽度,当 d_1 是 T_1 的 5、7.5、10 倍时,分别得到 99.326%、99.945%、99.995%的弛豫。应该根据目标不确定度水平以及所有定量峰的最大 T_1 值,设定合适的 d_1。Ran 等[9]开发了一种快速估计 T_1 的方法,该方法比传统的反演恢复技术估计 T_1 的速度快 10 倍。

采集时间与谱图的分辨率密切相关。如果采集时间过短,自由感应衰减(FID)信号将被截尾,使谱图发生畸变。如果采集时间过长,则会采集到更多的噪音而降低谱图的分辨率,同时也延长了实验时间。采集时间选择范围一般为 2~4 s。采样次数的增加可以提高信噪比,使谱线更加平滑,但是随着采样时间的增加测定时间同样也会延长。

通常 qNMR 实验一般采用 90 度脉冲或 30 度脉冲。接收增益可以明显提高信号的强度,适当增大增益,可以获得较大强度的信号。匀场好坏也会直接影响谱图的质量。

1.1.1.4 数据处理

适当的 NMR 信号处理和峰积分对于准确定量很重要。对于存在宽峰或严重峰重叠的谱图,积分存在很大难度,因此,开发了反卷积方法[10]。Schoenberger 等[11]开发了一种信号积分的“混合”方法,该方法涉及整个峰区域的常规积分,并从中减去使用谱反卷积程序导出的杂质峰积分。这种方法提供了信号面积的准确估计,去除了可能由不相关峰值产生的分量。Huang 等[12]采用洛伦兹/高斯反卷积方法,通过分离定量质子积分区域中的杂质和噪声来提高信号精度。

1.1.2 ^{1}H-qNMR 的应用

天然产物:^{1}H-qNMR 广泛用于定量分析天然

产物,包括醇类[13]、生物碱[14]、黄酮苷[15]、杂环化合物[16]、萜类化合物[17]等小分子量化合物,以及木质素[18]等高分子量天然物质。

中医药:^{1}H-qNMR 在中医药研究中的应用包括主要活性成分的标准物质纯度定值,以及中药提取物中主要活性成分含量的测定[19]。Chen 等[20]对丹酚酸盐冻干注射剂中药制剂质量的定量控制进行研究。该制剂由多种结构高度相似的丹酚酸组成,难以通过传统高效液相色谱(HPLC)进行定量分析。

药物:为了确保药物质量,^{1}H-qNMR 通常用于原料药的含量测定。Liang 等[21]提出了一种用于可靠测定克林霉素磷酸酯片剂含量的 qNMR 方法,该片剂含有约 45% 的原料药。为了证明 qNMR 对药物低含量测定的能力,Hou 等[22]开发了一种 ^{1}H-qNMR 方法,用于农药阿维菌素 B_1a 片剂的定量,其含量低于 5%。除片剂外,^{1}H-qNMR 也用于注射剂[23]、栓剂[24]、兽药[25]等的定量分析。

代谢组学:Crook 等[26]综述了当前代谢物定量技术的进步和局限性,以及 qNMR 在生物医学代谢组学中的应用。虽然 qNMR 受到灵敏度和动态范围的限制,但简单的方法开发、最少的样品衍生化以及同时的定性和定量信息为生物医学代谢组学提供了独特的前景,这是其他技术所不具备的。

食品:^{1}H-qNMR 被用于确定各种用于质量控制的食品基质中的化学成分,如猪肉[27]、能量饮料[28]、苹果果汁[29]、蜂蜜[30]和啤酒[31]。它也用于评估食品加工,例如,监测牛奶发酵过程中的乳酸产量[32]。此外,食品添加剂[33]和包装材料[34]也可以通过 ^{1}H-qNMR 进行评估。

挥发性有机物:Saito 等[35]通过便携式低温冰箱严格控制采样温度测定氯乙烯。Wan 等[36]使用 ^{1}H-qNMR 成功对挥发性有机物乙基苯进行定量,在优化后的实验条件下进行样品制备,并使用与被分析物沸点相近的内标以减少挥发性引入的测量误差。

1.2　其他一维定量核磁共振法

1.2.1　^{2}H-定量核磁共振法

由于^{2}H 同位素的天然含量比 ^{1}H 低 4 个数量级,因此^{2}H-NMR 法的灵敏度比 ^{1}H-NMR 低约 100 倍。随着使用具有高灵敏度和长期稳定性的核磁共振设备消除了这个问题。Ivlev 等[37]提出了一种基于 ^{1}H-qNMR 和^{2}H-qNMR 快速筛选葡萄酒掺假的方法,测量误差小于 2%。Xie 等[38]建立了 ^{1}H-qNMR 和^{2}H-qNMR 相结合测定氘代试剂同位素丰度的方法,结果表明用该方法计算部分标记化合物和完全标记化合物的同位素丰度比用 ^{1}H-qNMR 和质谱方法计算的结果更准确。Monakhova 等[39]以异丙醇-d_6 的^{2}H 积分信号为标准成功应用于不同氘代溶剂中氘代水平的测定,减少了样品制备步骤和降低了不确定性。该方法有许多其他的实际应用,例如使用 D_2O 作为参考对芦荟材料质量控制[40]和肝素制剂的整体控制[41]。针对外标法中核磁共振管质量和生产商的不同而导致的体积变化问题,Ewanicki 等[42]提出了一种利用^{2}H 溶剂信号对 qNMR 外标法中体积变化进行校正的方法,并研究了影响测定准确度的因素。

1.2.2　^{13}C-定量核磁共振法

与 ^{1}H-NMR 光谱相比,^{13}C-NMR 谱图中的信号分离度较好。但由于 ^{13}C-NMR 的低天然丰度和低灵敏度,同时信号强度由于受增益效应及弛豫时间的影响较大而与产生信号的碳原子数目不成正比关系,因此通常使用的宽带去耦 ^{13}C-NMR 谱并不能用于定量分析。因此,利用 ^{13}C-NMR 谱进行定量分析时,通常采用的反门控去耦技术。然而反门控去耦技术需要花费很长的测量时间,陈雷等[43]提出了使用绝热脉冲的定量重聚 INEPT 方法,提高了 ^{13}C-qNMR 检测的精准度以及方法的普适性。Wang 等[44]开发以短时间和高精度测定热解生物油中的不同官能团的 ^{13}C-qNMR 定量方法,为了解决实验时间长的问题,添加了弛豫剂,结果表明这是缩短 ^{13}C-qNMR 实验时间的有效方法。王丹等[45]发现加入 Cu^{2+} 与乙二胺四乙酸形成的 EDTA-Cu,不仅不会对醇类、磺酸、羧酸类、叔胺、仲胺样品的谱图效果产生负面影响,而且能在保证缩短实验时间的基础上,提高定量分析的准确性。

Otte 等[46]使用 ^{13}C-qNMR 对非对映异构体、位置异构体、结构异构体等进行了比率分析,与 ^{1}H-qNMR 及色谱法结果的相对偏差小于 3.4%。肖坤等[47]使用 ^{13}C-qNMR 技术测定食用油中不饱和脂肪酸含量,无需复杂的样品前处理过程,即可区分不饱和脂肪酸的不同位置分布。马琳鸽等[48]建立了测定甘氨酸钾-二氧化碳吸收体系的二氧化碳负载量的 ^{13}C-qNMR 方法。方法用于多个样品的分析,与传统滴定方法进行对比,该方法

具有准确度高、环境友好、可以根据化学位移识别物种的变化等优点。

1.2.3 ^{19}F-定量核磁共振法

^{19}F 原子核类似于 ^{1}H 原子核,是自旋 1/2 核,具有 100%的自然丰度,这为氟化物的定量检测提供了新方法。此外,^{19}F 原子具有比 ^{1}H 原子更大的化学位移范围,因此具有更好的峰分离度。与 ^{1}H 相比,^{19}F 的纵向弛豫时间相对更短,从而节省了实验时间。Mattes 等[49]对影响 ^{19}F-qNMR 的实验参数进行了研究,包括纵向弛豫时间、激发带宽和采样次数。Yamazaki 等[50]使用激发脉冲位移设置在分析物和内标物信号的中间,并在优化条件下测定了氟磺酰胺和双氟脲的纯度,结果与参考值的相对偏差不大于 1%。Liu 等[51]使用相同的内标物通过 ^{19}F 和 ^{1}H-qNMR 对阿托伐他汀钙的进行了定量。通过比较两种方法的线性度、精密度和结果,证明 ^{19}F-qNMR 具有与 ^{1}H-qNMR 相似的精度和灵敏度。Vlasiou 等[52]通过合适的氟试剂对化合物的-OH 化学基团进行荧光标记,使用 ^{19}F-qNMR 对食用油中的 OH 实现了定量测定。此外,^{19}F-qNMR 还广泛应用于制药、聚合物等行业[53]。

1.2.4 ^{31}P-定量核磁共振法

^{31}P 原子核天然丰度为 100%,是自旋 1/2 核,具有高旋磁比和较宽的化学位移范围。这些特征有利于 ^{31}P-NMR 定量分析。Weber 等[54]开发了两种经认证的标准物质:磷酰基乙酸和磷酸三苯酯,它们分别溶于水和有机溶剂。磷酸二氢铵和邻苯二甲酸氢钾分别作为内标物,通过 ^{31}P-qNMR 和 ^{1}H-qNMR 证明了磷酰基乙酸的纯度。两个纯度值在扩展的不确定性范围内一致。由于 ^{31}P-NMR 的灵敏度低于 ^{1}H-NMR,因此前者的不确定度更大。磷酸三苯酯的纯度使用 ^{1}H-qNMR 进行验证,苯甲酸为内标物,由于信号重叠无法直接定量,因此采用对苯二甲酸二甲酯作为二级标准。通过使用开发的两个独立内标物测定了磷酸三(2-氯乙基)的纯度。Bettjeman 等[55]使用 ^{31}P-qNMR 测定了 5 种海洋组织中磷脂的绝对浓度。Kato 等[56]实现了磷脂类的单独定量和伴随定量。使用 ^{31}P-qNMR 测量的合成磷脂酰胆碱的量与通过 ^{1}H-qNMR 测量的量一致。

2 二维定量核磁共振法

对于天然产物或代谢物的复杂混合物,一维 qNMR 中几乎总是存在非常严重的信号重叠。因此,通过一维 qNMR 进行的定量分析仅限于具有最小峰重叠的相对简单的混合物。多维核磁共振是解决一维 qNMR 中峰重叠问题的一个解决方案,通过向一维核磁共振添加正交维度来区分重叠的峰。然而,与一维 qNMR 相比,二维 qNMR 的实验时间通常要长得多,这阻碍了其用于高通量定量应用。Giraudeau 综述了二维 qNMR 的进展,包括了可以缩短实验时间的超快(Ultrafast)二维 NMR 等技术[57]。

扩散排序核磁共振波谱(DOSY)是解决一维 qNMR 信号重叠问题的另一种方法,该方法是通过不同化合物各自的自扩散系数分离不同化合物的光谱。Dufour 等[58]利用 ^{1}H-^{1}H COSY 对生物样品进行了定量分析。在没有任何样品制备过程的情况下测量血浆中存在的环糊精。虽然在一维 NMR 光谱中环糊精和大量蛋白质和脂质之间存在信号重叠,但通过仔细选择 COSY 光谱的交叉峰相互作用可以进行定量分析,并进行了方法验证。

异核单量子相关(HSQC)也是常用的二维 qNMR 方法。Kim 等[59]利用 HSQC qNMR 对从肉鸡和 4 个土鸡菌株的胸肉提取物中获得的代谢物进行了多变量分析,通过具有良好线性的维度扩展分离峰重叠来准确识别比一维 qNMR 更多的代谢物。Fardus-Reid 等[60]对 HSQC qNMR 的测量参数的偏差和不确定性贡献进行了研究。Martineau 等[61]采用快速定量 ^{1}H-^{13}C HSQC 测定布洛芬。Bojstrup 等[62]采用优化的 ^{1}H-^{13}C HSQC 用于测定了啤酒中的线性和支链淀粉片段,并获得了 10 μg/mL 量级的检测限,实验时间约为 15 min。Nikolantonaki 等[63]使用二维定量 ^{1}H-^{1}H COSY 和 ^{1}H-^{13}C HSQC 对葡萄酒中游离以及与亚硫酸盐结合的羰基化合物进行了直接分析。

3 液相色谱-核磁共振联用法

液相色谱-定量核磁联用法,可以将液相色谱法强大的分离能力与定量核磁法不需与目标分析物相同的标准物质的优势结合起来,但是若使用氘代溶剂作为液相色谱-定量核磁流动相的高昂成本意味着该技术尚未得到广泛应用。

Huang 等[64]使用两种非氘代溶剂(CH_3CN 和 H_2O)作为 HPLC 流动相,使用具有双信号抑制脉冲程序的 qNMR 抑制了两种非氘代溶剂中的氢原子信号,准确测定了阿维菌素 B_1a 的纯度,排除

了 7 个与主成分结构类似的杂质的干扰。该方法具有排除杂质干扰、成本低、分析时间短、准确度高等优点。但是如何减少由于抑制技术引起的偏差是本方法的主要挑战。Zhang 等[65]通过以普通溶剂为流动相的液相色谱分离目标分析物和其他杂质,采用回收率校正因子来评估制备过程中的损失,建立了一种内标回收校正-液相色谱-定量核磁联用法(ISRC-HPLC-qNMR)。在这种方法中,分析物和内标物被一起收集起来,这也导致收集到了大量的洗脱液。这意味着需要大量的时间来干燥洗脱液。Sun 等[66]在上述方法的基础上改进建立了内标校正-HPLC-qNMR 法(ISC-HPLC-qNMR)。首先使用非氘代溶剂作为流动相对样品溶液进行 HPLC 分离,将含有待测物的洗脱液收集、冻干后加入内标物,以氘代溶剂重新溶解,然后通过 qNMR 进行测定。另外配制处理前的样品与内标物混合溶液,根据处理过程前后待测物和内标物之间的 HPLC 面积比,获得回收率校正系数,并计算纯度值。本方法不仅与上述 ISRC-HPLC-qNMR 具有相同的优点和应用范围,而且处理时间更短,操作更简便。

此外,还存在用于确定响应因子以确定纯度的其他液相色谱-定量核磁联用方法。Kitamaki 等[67]根据相对摩尔灵敏度和样品溶液中添加的标准物质的量确定了有机溶液中分析物的浓度。该方法的重点是确定分析物相对于参比的相对摩尔灵敏度值。

关于采用 HPLC 联用或二维等技术去除定量核磁共振法中杂质干扰的研究进展,可以见相关综述[68]。

4　固体定量核磁共振法

相比于液体定量核磁法,固体定量核磁共振存在分辨率和灵敏度较低等问题,在技术上面临很多挑战。对于某些无法被溶解或溶解后会发生结构变化的待测物,固体定量核磁法则是一个更好的选择。因此,固体定量核磁技术仍然具有广阔的应用前景。Duan 等[69]通过改进脉冲序列提高固体定量核磁的可靠性。该方法应用到纤维素[70]、固体药物[71]、土壤[72]等样品的定量分析中。

5　结论及展望

定量核磁共振法不需要待测物的标准品即可完成对未知物的定量分析,前处理简单、准确度高,集定性与定量于一身,使其在定量分析的应用日趋广泛。与十年前[1]相比较,^{1}H-qNMR 越来越广泛应用于天然产物、医药、食品等领域的定量分析,并开发了对于众多复杂样品的分析方法。同时,由于其他一维定量核磁共振谱的分离度良好,也逐渐应用广泛。二维 qNMR 中的 HSQC 法得到较多关注与研究。HPLC-NMR 联用技术得到了较大提高,克服了高成本问题,实用性得到大大提升。可以展望未来 qNMR 方法技术将继续得到广泛关注与提升。

参考文献:

[1]黄挺,张伟,全灿,等.定量核磁共振法研究进展[J].化学试剂,2012,**34**(**4**):327-332;341.

[2]PAULI G F,GODECKE T,JAKI B U,et al.Quantitative ^{1}HNMR.Development and potential of an analytical method:An update[J].*J.Nat.Prod.*,2012,**75**(**4**):834-851.

[3]SIMMLER C,NAPOLITANO J G,MCALPINE J B,et al.Universal quantitative NMR analysis of complex natural samples[J].*Curr.Opin.Biotechnol.*,2014,**25**(**1**):51-59.

[4]CHOI K,MYOUNG S,SEO Y,et al.Quantitative NMR as a versatile tool for the reference material preparation[J].*Magnetochemistry*,2021,**7**(**1**):15.

[5]WESTWOOD S,YAMAZAKI T,HUANG T,et al.Development and validation of a suite of standards for the purity assignment of organic compounds by quantitative NMR spectroscopy[J].*Metrologia*,2019,**56**(**6**):064 001.

[6]MUHAMADEJEV R,MELNGAILE R,PAEGLE P,et al.Residual solvent signal of $CDCl_3$ as a qNMR internal standard for application in organic chemistry laboratory[J].*J.Org.Chem.*,2021,**86**(**5**):3 890-3 896.

[7]NISHIZAKI Y,LANKIN D C,CHEN S N,et al.Accurate and precise external calibration enhances the versatility of quantitative NMR (qNMR)[J].*Anal. Chem.*, 2021, **93**(**5**):2 733-2 741.

[8]BROOKS W C,PAGUIGAN N D,RAJA H A,et al.qNMR for profiling the production of fungal secondary metabolites[J].*Magn.Reson.Chem.*,2017,**55**(**7**):670-676.

[9]RAN W,DICKSON C L,DUAN U,et al.Rapid estimation of T_1 for quantitative NMR[J].*J. Org. Chem.*, 2021, **86**(**13**):9 023-9 029.

[10]BERNSTEIN M A,SYKORA S,PENG C,et al.Optimization and automation of quantitative NMR data extraction[J].*Anal.Chem.*,2013,**85**(**12**):5 778-5 786.

[11]SCHOENBERGER T,MENGES S,BENRNSTEIN M A,et al.Improving the performance of high-precision qNMR

measurements by a double integration procedure in practical cases[J]. *Anal. Chem.*, 2016, **88**(7): 3 836-3 843.

[12] HUANG B M, XIAO S Y, CHEN T B, et al. Purity assessment of ginsenoside Rg1 using quantitative ^{1}H nuclear magnetic resonance[J]. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2017, **139**: 193-204.

[13] SHARMA N, VERMA M K, GUPTA D K, et al. Isolation and quantification of pinitol in argyrolobium roseum plant, by ^{1}HNMR[J]. *J. Saudi Chem. Soc.*, 2016, **20**(1): 81-87.

[14] WU Y, HE Y, HE W, et al. Application of quantitative ^{1}HNMR for the calibration of protoberberine alkaloid reference standards[J]. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2014, **90**: 92-97.

[15] CHEILARI A, STURM S, INTELMANN D, et al. Head-to-head comparison of ultra-high-performance liquid chromatography with diode array detection versus quantitative nuclear magnetic resonance for the quantitative analysis of the silymarin complex in Silybum marianum fruit extracts[J]. *J. Agric. Food Chem.*, 2016, **64**(7): 1 618-1 626.

[16] HERMKENS N K J, ESHUIS N, VAN WEERDENBURG B J A, et al. NMR-based chemosensing via p-H_2 hyperpolarization: Application to natural extracts[J]. *Anal. Chem.*, 2016, **88**(6): 3 406-3 412.

[17] CERCEAU C I, BARBOSA L C A, FILOMENO C A, et al. An optimized and validated ^{1}HNMR method for the quantification of α-pinene in essentials oils[J]. *Talanta*, 2016, **150**: 97-103.

[18] WEN J L, XUE B L, SUN S L, et al. Quantitative structural characterization and thermal properties of birch lignins after auto-catalyzed organosolv pretreatment and enzymatic hydrolysis[J]. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 2013, **88**(9): 1 663-1 671.

[19] 马晓丽, 邹萍萍, 雷伟, 等. 定量核磁技术参数的优化及其在中草药定量分析领域的应用[J]. 药学学报, 2014, **49**(9): 1 248-1 257.

[20] CHEN X, GUO Y, HU Y, et al. Quantitative analysis of highly similar salvianolic acids with ^{1}H qNMR for quality control of traditional Chinese medicinal preparation salvianolate lyophilized injection[J]. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2016, **124**: 281-287.

[21] LIANG X, DU L, SU F, et al. The application of quantitative NMR for the facile, rapid and reliable determination of clindamycin phosphate in a conventional tablet formulation[J]. *Magn. Reson. Chem.*, 2014, **52**(4): 178-182.

[22] HOU Z, LIANG X, DU L, et al. Quantitative determination and validation of avermectin B_1a in commercial products using quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. *Magn. Reson. Chem.*, 2014, **52**(9): 480-485.

[23] BORIONI A, GOSTOLI G, BOSSU E, et al. Quantitative analysis of iobitridol in an injectable preparation by ^{1}HNMR spectroscopy[J]. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2014, **94**: 19-22.

[24] KALABIN G A, GORYAINOV S V, IVLEV V A, et al. Identification and quantitative determination of active pharmaceutical ingredients in suppositories by a combination of ^{1}HNMR spectroscopy and desorption mass spectrometry[J]. *Russ. Chem. Bull.*, 2014, **63**: 1 848-1 855.

[25] 孙余娟, 孙永跃, 李蔚, 等. 磺胺甲基嘧啶纯度定值研究[J]. 化学试剂, 2021, **43**(4): 499-504.

[26] CROOK A A, POWERS R. Quantitative NMR-based biomedical metabolomics: Current status and applications[J]. *Molecules*, 2020, **25**(21): 5 128.

[27] SICILIANO C, BELSITO E, DE MARCO R, et al. Quantitative determination of fatty acid chain composition in pork meat products by high resolution ^{1}HNMR spectroscopy[J]. *Food Chem.*, 2013, **136**(2): 546-554.

[28] HOHMANN M, FELBINGER C, CHRISTOPH N, et al. Quantification of taurine in energy drinks using ^{1}HNMR[J]. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 2014, **93**: 156-160.

[29] MONAKHOVA Y B, SCHUTZ B, SCHAFER H, et al. Validation studies for multicomponent quantitative NMR analysis: The example of apple fruit juice[J]. *Accredit. Qual. Assur.*, 2014, **19**: 17-29.

[30] DEL CAMPO G, ZURIARRAIN J, ZURIARRAIN A, et al. Quantitative determination of carboxylic acids, amino acids, carbohydrates, ethanol and hydroxymethylfurfural in honey by ^{1}HNMR[J]. *Food Chem.*, 2016, **196**: 1 031-1 039.

[31] MANOUKIAN P, MELLIOU E, LIOUNI M, et al. Identification and quantitation of benzoxazinoids in wheat malt beer by qNMR and GC-MS[J]. *LWT Food Sci. Technol.*, 2016, **65**: 1 133-1 137.

[32] BOUTEILLE R, GAUDET M, LECANU B, et al. Monitoring lactic acid production during milk fermentation by in situ quantitative proton nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. *J. Dairy Sci.*, 2013, **96**(4): 2 071-2 080.

[33] OHTSUKI T, SATO K, ABE Y, et al. Quantification of acesulfame potassium in processed foods by quantitative ^{1}HNMR[J]. *Talanta*, 2015, **131**: 712-718.

[34] GRATIA A, MERLET D, DUCRUET V, et al. A comprehensive NMR methodology to assess the composition of

biobased and biodegradable polymers in contact with food[J].*Anal.Chim.Acta*,2015,**853**:477-485.

[35]SAITO N,KITAMAKI Y,IHARA T.Accurate determination of highly volatile chloroethylene by quantitative ^{1}HNMR[J].*Environ.Chem.Lett.*,2021,**19**(**2**):1 893-1 901.

[36]WAN K,LI M,HUANG T,et al.SI-traceable purity assignment of volatile material ethylbenzene by quantitative nuclear magnetic resonance spectroscopy[J].*Anal.Bioanal.Chem.*,2022,**414**(**7**):2 461-2 469.

[37]IVLEV V,VASIL′EV V,KALABIN G,et al.New approach for wine authenticity screening by a cumulative ^{1}H and ^{2}H qNMR[C]//BIO Web of Conferences.EDP Sciences,2019,**15**:02 022.

[38]XIE L,ZHAO Y,SHENG L,et al.Determination of isotope abundance for deuterium-labeled compounds by quantitative ^{1}HNMR + ^{2}HNMR[J].*J.Labelled Compd.Radiopharm.*,2022,**65**(**9**):234-243.

[39]MONAKHOVA Y B,DIEHL B W K.Novel approach of qNMR workflow by standardization using ^{2}H integral:Application to any intrinsic calibration standard[J].*Talanta*,2021,**222**:121 504.

[40]MONAKHOVA Y B,DIEHL B W K.Simplification of NMR workflows by standardization using 2H integral of deuterated solvent as applied to aloe vera preparations[J].*Appl.Magn.Reson.*,2021,**52**(**11**):1 591-1 600.

[41]MONAKHOVA Y B,DIEHL B W K.Multinuclear NMR screening of pharmaceuticals using standardization by ^{2}H integral of a deuterated solvent[J].*J.Pharm.Biomed.Anal.*,2022,**209**:114 530.

[42]EWANICKI J,KIM W,WANG W.^{2}H SOLCOR:A novel tool for reducing volume variation as a source of error in external standard quantitative NMR[J].*Magn.Reson.Chem.*,2020,**58**(**8**):733-744.

[43]陈雷,刘红兵,刘惠丽.重聚 INEPT 和绝热脉冲结合的 ^{13}C 定量核磁共振[C].中国物理学会波谱专业委员会.2018 第二十届全国波谱学学术年会会议论文摘要集,2018:2.

[44]WANG R,LUO Y,JIA H,et al.Development of quantitative ^{13}CNMR characterization and simulation of C,H,and O content for pyrolysis oils based on ^{13}CNMR analysis[J].*RSC Adv.*,2020,**10**(**43**):25 918-25 928.

[45]王丹,杨洗,陈杰,等.水溶性弛豫试剂在醇、酸、胺体系中的定量研究[J].化学试剂,2021,**43**(**1**):105-108.

[46]OTTE D A L,BORCHMANN D E,LIN C,et al.^{13}CNMR spectroscopy for the quantitative determination of compound ratios and polymer end groups[J].*Org.Lett.*,2014,**16**(**6**):1 566-1 569.

[47]肖坤,龚灿,郭强胜,等.定量核磁共振碳谱同时测定食用油中甘油三酯的 sn-1,3 和 sn-2 脂肪酸含量[J].分析化学,2020,**48**(**6**):802-812.

[48]马琳鸽,段雪蕾,李亦易,等.定量核磁共振碳谱测定甘氨酸钾-二氧化碳吸收体系的二氧化碳负载量[J].理化检验(化学分册),2020,**56**(**12**):1 289-1 293.

[49]MATTES A O,RUSSELL D,TISHCHENKO E,et al.Application of ^{19}F quantitative NMR to pharmaceutical analysis[J].*Concepts Magn.Reson.Part A*,2018,**45**(**5**):e21 422.

[50]YAMAZAKI T,SAITO T,IHARA T.A new approach for accurate quantitative determination using fluorine nuclear magnetic resonance spectroscopy[J].*J.Chem.Metrol.*,2017,**11**(**1**):16-22.

[51]LIU Y,LIU Z,YANG H,et al.Direct comparison of ^{19}F qNMR and ^{1}H qNMR by characterizing atorvastatin calcium content[J].*J.Anal.Methods Chem.*,2016,**2 016**(**22**):1-5.

[52]VLASIOU M,DROUZA C.^{19}FNMR for the speciation and quantification of the OH-molecules in complex matrices[J].*Anal.Methods*,2015,**7**(**9**):3 680-3 684.

[53]YU J X,HALLAC R R,CHIGURU S,et al.New frontiers and developing applications in ^{19}FNMR[J].*Prog.Nucl.Magn.Reson.Spectrosc.*,2013,**70**:25.

[54]WEBER M,HELLRIEGEL C,RUECK A,et al.Method development in quantitative NMR towards metrologically traceable organic certified reference materials used as ^{31}P qNMR standards[J].*Anal.Bioanal.Chem.*,2015,**407**(**11**):3 115-3 123.

[55]BETTJEMAN B I,HOFMAN K A,BURGESS E J,et al.Seafood phospholipids:Extraction efficiency and phosphorous nuclear magnetic resonance spectroscopy (^{31}PNMR) profiles[J].*J.Am.Oil Chem.Soc.*,2018,**95**(**7**):779-786.

[56]KATO T,NISHIMIYA M,KAWATA A,et al.Quantitative ^{31}PNMR method for individual and concomitant determination of phospholipid classes in polar lipid samples[J].*J.Oleo Sci.*,2018,**67**(**10**):1 279-1 289.

[57]GIRAUDEAU P.Quantitative 2D liquid-state NMR[J].*Magn.Reson.Chem.*,2014,**52**(**6**):259-272.

[58]DUFOUR G,EVRARD B,TULLIO P D.2D-Cosy NMR spectroscopy as a quantitative tool in biological matrix:Application to cyclodextrins[J].*AAPS Pharm.Sci.*,2015,**17**(**6**):1 501-1 510.

[59]KIM H C,KO Y J,JO C.Potential of 2D qNMR spectroscopy for distinguishing chicken breeds based on the metabolic differences[J].*Food Chem.*,2021,**342**:

128 316.

[60] FARDUS-REID F, WARREN J, GRESLEY A. Validating heteronuclear 2D quantitative NMR[J]. *Anal. Methods*, 2016, **8**(**9**): 2 013-2 019.

[61] MARTINEAU E, SERGE A, RENAUD B, et al. Fast quantitative ^{1}H-^{13}C two-dimensional NMR with very high precision[J]. *Anal. Chem.*, 2013, **85**(**9**): 4 777-4 783.

[62] BOJSTRUP M, PETERSEN B O, BEEREN S R, et al. Fast and accurate quantitation of glucans in complex mixtures by optimized heteronuclear NMR spectroscopy [J]. *Anal. Chem.*, 2013, **85**(**18**): 8 802-8 808.

[63] NIKOLANTONAKI M, MAGIATIS P, WATERHOUSE A L, et al. Direct analysis of free and sulfite-bound carbonyl compounds in wine by two-dimensional quantitative proton and carbon nuclear magnetic resonance spectroscopy[J]. *Anal. Chem.*, 2015, **87**(**21**): 10 799-10 806.

[64] HUANG T, ZHANG W, DAI X, et al. High performance liquid chromatography quantitative nuclear magnetic resonance (HPLC-qNMR) with a two-signal suppression method for purity assessment of avermectin B_1a[J]. *Anal. Methods*, 2016, **8**: 4 482-4 486.

[65] ZHANG W, HUANG T, LI H, et al. Determination of avermectins by the internal standard recovery correction-high performance liquid chromatography-quantitative nuclear magnetic resonance method[J]. *Talanta*, 2017, **172**: 78-85.

[66] SUN X, ZHANG W, HUANG T, et al. Purity determination of pyributicarb by internal standardcorrection-high-performance liquid chromatography-quantitativenuclear magnetic resonance[J]. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2020, **412**(**25**): 6 983-6 993.

[67] KITAMAKI Y, SAITO N, YAMAZAKI T, et al. Determination of PAHs in solution with a single reference standard by a combination of ^{1}H quantitative NMR spectroscopy and chromatography [J]. *Anal. Chem.*, 2017, **89**(**13**): 6 963-6 968.

[68] 黄挺, 王静羽, 万康妮. 去除杂质干扰的定量核磁共振法进展综述[J]. 计量科学与技术, 2022, **66**(**6**): 26-30.

[69] DUAN P, SCHMIDT-ROHR K. Composite-pulse and partially dipolar dephased multiCP for improved quantitative solid-state ^{13}CNMR[J]. *J. Magn. Reson.*, 2017, **285**: 68-78.

[70] BERNARDINELLI O D, LIMA M A, REZENDE C A, et al. Quantitative ^{13}C multiCP solid-state NMR as a tool for evaluation of cellulose crystallinity index measured directly inside sugarcane biomass[J]. *Biotechnol. Biofuels*, 2015, **8**(**1**): 1-11.

[71] SAIDI F, TAULELLE F, MARTINEAU C. Quantitative ^{13}C solid-state NMR spectra by multiple-contact cross-polarization for drug delivery: From active principles to excipients and drug carriers[J]. *J. Pharm. Sci.*, 2016, **105**(**8**): 2 397-2 401.

[72] ZHANG Y L, LI L J, YAO S H, et al. Distinct changes in composition of soil organic matter with length of cropping time in subsoils of a Phaeozem and Chernozem[J]. *Eur. J. Soil Sci.*, 2018, **69**(**5**): 868-878.

合成与工艺技术

活性化合物泽兰素的合成研究进展

陈振羽[1],王金强[1],徐文静[1],郭骥[1],邹坤[1],曹燕来[*2],黄年玉[*1]
(1.三峡大学 生物与制药学院 天然产物研究与利用湖北省重点实验室 中国轻工业功能酵母重点实验室,湖北 宜昌　443002;2.湖北广辰药业有限公司,湖北 宜昌　443000)

摘要:泽兰素是来源于泽兰属植物的苯并呋喃活性成分,具有抗肿瘤、抗炎、杀菌、降糖、抗抑郁和抗氧化等多种生物活性,具有进一步开发利用的前景。由于泽兰素的获取主要从泽兰属植物中提取分离,为快速获取泽兰素,目前文献中主要有酰基苯并呋喃衍生化法、水杨醛环化法、烯炔偶联环化法和炔醇偶联环化法等 4 种方法可用于泽兰素的全合成;在泽兰素的结构衍生方面,主要有泽兰素类似物和多聚体两类活性成分报道。系统综述了近 50 年来关于泽兰素的生物活性、合成方法和结构修饰的文献研究进展,以期为泽兰素的进一步开发利用提供参考。

关键词:泽兰素;全合成;结构修饰;生物活性;研究进展
中图分类号:O626.3　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:0258-3283(2023)06-0131-08
DOI:10.13822/j.cnki.hxsj.2023.0015

Synthetic Research Progress on the Active Structure of Euparin *CHEN Zhen-yu*[1], *WANG Jin-qiang*[1], *XU Wen-jing*[1], *GUO Ji*[1], *ZOU Kun*[1], *CAO Yan-lai*[*2], *HUANG Nian-yu*[*1](1.Key Laboratory of Functional Yeast (China National Light Industry), Key Laboratory of Natural Products Research and Development, College of Biological and Pharmaceutical Sciences, China Three Gorges University, Yichang 443002; 2.Hubei Guangchen Pharmaceutical Co., Ltd., Yichang 443000, China)

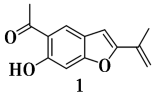
Abstract: Euparin is an active benzofuran component from *Eupatorium chinense*. Literature research shows that euparin has a variety of biological activities including anti-tumor, anti-inflammatory, bactericidal, hypoglycemic, antidepressant and antioxidant effects, which has a prospect of further development and utilization. Currently the acquisition of euparin is mainly extracted from *Eupatorium* plants. In order to quickly obtain abundant euparin for further activity evaluation, there are four methods of total synthesis of euparin, including the derivation reaction of acyl benzofuran, cyclization of salicylaldehyde, coupling cyclization enyne and aryl halide, and coupling cyclization of alkynol. Two kinds of active euparin derivatives (euparin analogues and polymers) were also reported. In this paper, the research progress of biological activity, synthetic methods and structure modification of euparin in the past 50 years was reviewed systematically, in order to provide reference for further development and utilization of euparin.

Key words: euparin; total synthesis; structural modification; biological activity; research progress

华泽兰(*Eupatorium Chinense* L.)系菊科(Compositae)泽兰属(*Eupatorium* L.)植物的全草,为林缘、山谷、灌木丛或草地中的多年生草本或半灌木,是我国土家族和苗族等少数民族的一味传统中药,具有清热解毒、凉血利咽、疏肝活血之功效,主要用于咽喉炎、感冒发热、麻疹、肺炎、支气管炎,疮痈肿毒、毒蛇咬伤,胸胁胀痛和脘满腹胀等疾病的治疗,素有喉科圣药之称,具有极高的研究价值及开发潜能[1-3]。华泽兰的化学成分主要包括黄酮类、萜类、苯并呋喃类、酚类及有机酸、香豆素和生物碱等化学成分,其活性的报道主要集中在抗炎[4,5]、抗肿瘤[6]、抗菌[7-11]、降糖[12]、抗病毒[13]、杀虫、镇痛、抗抑郁[14]等方面。华泽兰根部的生物活性极好,其中的苯并呋喃及其多聚体类活性物质,具有抗糖尿病、抗炎、镇痛,抗病毒等活性;泽兰素(1)是华泽兰中苯并呋喃类化

收稿日期:2023-01-09;**网络首发日期**:2023-02-13
基金项目:国家自然科学基金项目(22207063);高等学校学科创新引智计划项目(111 计划,D20015);湖北省自然科学基金项目(2022CFB838);湖北省教育厅项目(D20221204,Q20221212)。
作者简介:陈振羽(1999-),女,湖北襄阳人,硕士生,主要从事天然产物化学方面的研究。
通讯作者:黄年玉,E-mail:huangny@ ctgu.edu.cn;曹燕来,E-mail:cyl4408_cn@ hbgcyy.cn。
引用本文:陈振羽,王金强,徐文静,等.活性化合物泽兰素的合成研究进展[J].化学试剂,2023,**45**(**6**):131-138。

合物的代表,其化学结构如图 1 所示。近年来泽兰素及其衍生物在临床应用、新药研发等方面获得广泛关注,但目前泽兰素的获取多来源于泽兰属植物的化学提取,提取率不高。本文旨在对泽兰素的化学合成方法及其生物活性进行调研总结,以期为药用植物华泽兰活性成分泽兰素的进一步开发利用提供参考。



1

图 1 泽兰素的化学结构

Fig.1 Chemical structure of euparin

1 泽兰素的生物活性研究进展

1.1 细胞毒活性

Khaleghi 等[6]将 *Petasites hybridus* 的根切成小块,经甲醇和四氢呋喃混合液浸提 5 h,浓缩结晶后得到黄色的泽兰素,采用磺酰罗丹明 B(SRB)法测定了泽兰素对人乳腺癌细胞 MCF-7 的细胞毒性,发现泽兰素对 MCF-7 细胞的增殖抑制作用具有浓度和时间的依赖性,且随着泽兰素的浓度增加,活力降低(48 μmol/L 时为 50%,80 μmol/L 时为 18%,100 μmol/L 时为 15%)。通过 SRB 检测,泽兰素在 96 h 时对细胞的半数抑制浓度(IC_{50})为 48 μmol/L,此抗增殖作用可能与细胞凋亡和细胞周期阻滞有关,有待进一步研究。

Yán 等[15]从对 *Ligularia stenocephala* 根部位分离得到泽兰素。采用 SRB 方法检测了泽兰素对人卵巢癌(HO-8910)细胞系的细胞毒活性,其半抑制浓度值 IC_{50}为(10.2±3.8) μg/mL,有显著抑制作用,与阳性对照硫酸长春新碱相当。甘礼社等[16]从华泽兰根中,经水/醇溶剂系统提取一系列苯并呋喃化合物,发现泽兰素能促进人肌肉细胞 C2C12 对葡萄糖的转运作用。

1.2 抗炎活性

炎症是由致炎因子引起的机体组织损伤,目前基于炎症介质的化学结构和生物功能的了解,抗炎药物的设计研发已获得了进步。李德港等[4]采用 MTT 法检测了从华泽兰根茎中石油醚部位分的化合物对脂多糖(LPS)诱导的 RAW264.7 细胞体外抗炎活性。结果表明,华泽兰根茎中石油醚部位化学成分具有较好的抗炎作用,其中以泽兰素的作用效果最为显著,且其作用机制与抑制 NLRP3 激活及炎症因子生成有关。

1.3 抗病毒活性

Visintini 等[17]和张清清等[18]将 *Eupatorium buniifolium* 经由甲醇和二氯甲烷混合液浸泡提取分离后得到泽兰素,采用 Vero 细胞斑块减少试验泽兰素对 3 种脊髓灰质炎病毒的抗病毒活性,实验数据结果显示,EC_{50}值分别为 0.47、0.12 和 0.15 μg/mL,选择性指数分别高达 284.9、1 068.0 和 854.7。这是关于 *Eupatorium buniifolium* 中泽兰素的存在及其抗病毒活性的首次报道。

Wang 等[13]从毛竹根中分离到 11 种苯并呋喃二聚体和三聚体 trieupachinin A、(+)-dieupachinins A-E、(−)-dieupachinins A-E、dieupachinin F,以及 7 种已知化合物。采用细胞病变效应(CPE)还原试验对 RSV LONG 和 A2 菌株的免疫活性,结果表明,其主要成分化合物泽兰素对 RSV LONG 和 A2 具有抗病毒作用,其 IC_{50}分别为 2.3、2.8 μmol/L。

1.4 抗菌活性

泽兰素是华泽兰根主要抑菌活性成分之一。刘梦元等[7]用硅胶、Sephadex LH-20、HPLC 等各种色谱分离技术,从华泽兰根的 90%乙醇提取物中分离得到泽兰素,采用牛津杯法评价病原菌的抑菌活性并用肉汤稀释法测定 MIC 值,发现泽兰素对肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌均有较强抑菌活性,MIC 值分别为 0.98、7.81 μg/mL。同时 Plaza-Cazon 等[19]也证明了泽兰素可抑制 *A.ferrooxidans* 氧化亚铁硫杆菌的生长,具有抗菌活性。Zarrinzadeh 等[20]通过对白色念珠菌标准菌种 ATCC10231 的抗真菌活性物质的筛选,发现泽兰素的效果最佳,MIC 为 7.81 mg/mL,MFC 为 15.62 mg/mL,比市售抗真菌药物氟康唑更有效。Elso 等[21]从 *Urolepis hecatantha* 的二氯甲烷提取物分离得到泽兰素,体外活性试验发现泽兰素对上鞭毛体(epimastigotes)具有中等的活性,半抑制浓度值为约 25 μmol/L。对婴儿乳杆菌 *L.infantum* 最有效,半抑制浓度值为(18±4) μmol/L。Nascimento 等[22]报道了泽兰素对白色念珠菌的抗真菌作用,与酮康唑作的抗真菌药物相当。根据所获得的结果,泽兰素亦可作为一种有前途的抗真菌活性分子进一步开发。

1.5 抗抑郁活性

目前,抑郁症是自杀的重要危险因素,但抑郁症的发病机制尚未完全清楚,并且发病率和致残率很高,一些传统的抗抑郁药不完全令人满意。

近年研究发现苯并呋喃具有抗氧化和抗单胺氧化酶的特性,而这都与抑郁有关。2018 年,赵正杭[23]公开了泽兰素在制备治疗抑郁症药物中的应用,发现泽兰素在体内能增加抑郁小鼠旷场实验时的平行移动格数和直立次数,增加抑郁小鼠的享乐行为指数,具有明显的抗抑郁症作用。

前额皮质和海马是抑郁的重要靶器官。Han 等[14]的研究主要是利用额叶皮层和海马来研究泽兰素的抗抑郁作用及其机制。结果表明,CUMS 小鼠模型额叶皮质、海马皮质和海马中 SAT1、NMDAR2B 和 BDNF mRNA 和蛋白的表达显著降低,而泽兰素逆转了这种作用,其作用强度与抗抑郁药物氟西汀相当。泽兰素的抗抑郁作用可能与其调节 SAT1/NMDAR2B/BDNF 信号通路中 MAO-ROS 有关。此外,大剂量泽兰素在增加 5-羟色胺、多巴胺含量和降低单胺氧化酶活性方面优于氟西汀,其他作用与氟西汀基本相当。上述研究也将泽兰素作为抗抑郁药物开发提供了理论参考。

1.6　抗氧化活性

Mohammadi 等[24]水蒸馏法提取 *Petasites albus* 的精油,经乙醇重结晶后得到泽兰素,用 DPPH 溶液测定泽兰素的清除活性,评价其对自由基的清除活性,结果显示其具有中等的抗氧化活性。

2　泽兰素的化学合成及结构修饰研究进展

2.1　泽兰素的化学合成研究

泽兰素是基于苯并呋喃结构的活性化合物,于 1875 年被命名[25],1890 年首次定其结构[26],1963 年被首次合成[27],因其抗肿瘤、抗抑郁、抗炎和抗病毒等多样的活性而备受关注。但由于其在天然产物中的含量低,其全合成方法成为相关研究的重点,近年来国内外主要有酰基苯并呋喃衍生化法、水杨醛环化法、烯炔偶联环化法和炔醇偶联环化法等 4 种合成路线。

2.1.1　酰基苯并呋喃衍生化法合成泽兰素

Ramachandran 等[27]以 5-乙酰-6-羟基苯并呋喃酸甲酯(2)为原料,经酚羟基酯化、羰基保护、与甲基碘化镁的格氏加成得到叔醇支链(5),经缩酮水解和羟基消除得到泽兰素(1),反应路线如图 2 所示。该方法路线不长,总产率可达到 32%,但原料结构较为复杂,需要多步反应方可获取。

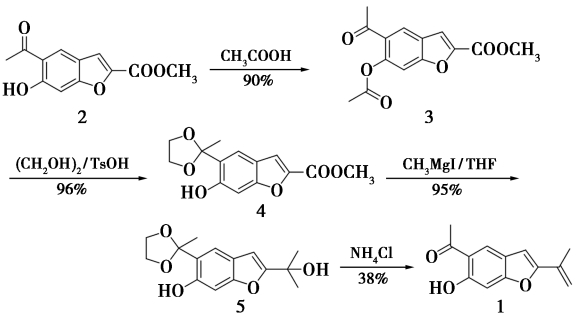


图 2　5-乙酰基苯并呋喃衍生化法合成泽兰素

Fig.2　Synthesis of euparin by derivatization of 5-acetyl benzofuran reaction

Epstein 等[28]以 2-乙酰基-6-苄氧基苯并呋喃(6)为原料,通过格氏试剂的亲核加成、羟基去保护和乙酰化、傅克酰基化反应引入乙酰基、羟基去保护和消去反应等 7 步合成化合物 1,反应路线如图 3 所示。同图 2 的方法比较,该方法的原料结构同样较为复杂,合成路线较长,总产率 34%,合成步骤繁琐,泽兰素的合成总体效率不高。

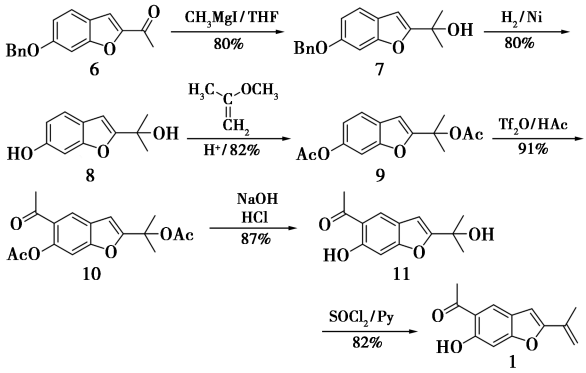


图 3　2-乙酰基苯并呋喃衍生化法合成泽兰素

Fig.3　Synthesis of euparin by derivatization of 2-acetyl benzofuran reaction

2.1.2　水杨醛环化法合成泽兰素

1971 年,Elix 等[29]以 2-羟基-4-甲氧基苯甲醛(12)为原料,首先与氯丙酮在碱性条件下环化得到 2-乙酰基-6-甲氧基苯并呋喃(13),再与乙酰氯和三氯化铝的酰化反应得到关键中间体二乙酰

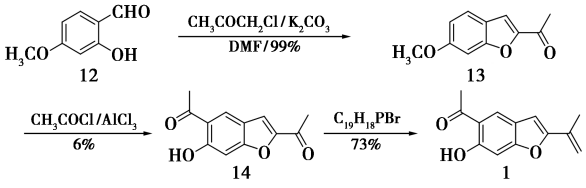


图 4　水杨醛环化法合成泽兰素

Fig.4　Synthesis of euparin by the cyclization of salicylaldehyde

苯并呋喃(14),最后在过量碱存在下,与甲基三苯基磷的 Wittig 反应合成泽兰素。该法原料简单,路线短,3 步产率分别是 99%、6%和 73%,第二步主产物为 7 号位乙酰化的异构体,总产率低至 4.4%,反应路线如图 4 所示。

2.1.3 烯炔偶联环化法合成泽兰素

Schreiber 等[30]以 2,4-二羟基苯乙酮(15)为原料,经羟基保护、溴代、羟基去保护、与异丙烯基乙炔亚铜偶联环化等 5 步反应合成泽兰素,反应路线如图 5 所示。该法原料简单易得,但合成条件较为苛刻,最后一步得到泽兰素的步骤是瓶颈反应(产率仅 37%),总产率较低,仅 6.6%。

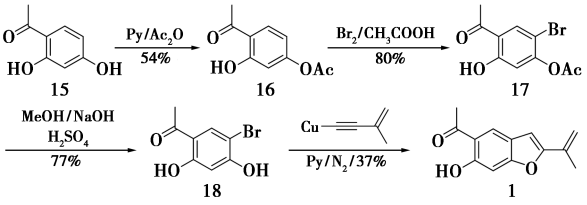


图 5 溴代芳烃和烯炔偶联环化法合成泽兰素

Fig.5 Synthesis of euparin by the coupling cyclization of enyne and aryl bromide

Scannell 等[31]以 2,4-二羟基苯乙酮(15)为原料,设计出 3 步合成泽兰素的方法(二碘代、还原脱碘、烯炔偶联环化),产率分别为 93%、40%和 32%,反应路线如图 6 所示。该方法路线较短,原料简单易得,操作简单,但 3 步的总产率仍较低(11.9%),最后一步关键反应仍然是瓶颈,泽兰素的合成效率较文献[30]的方法提升不大。

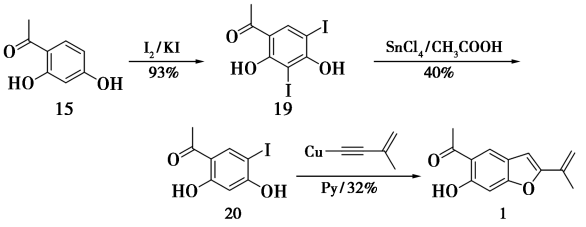


图 6 碘代芳烃和烯炔偶联环化法合成泽兰素

Fig.6 Synthesis of euparin by the coupling cyclization enyne and aryl iodide

2.1.4 炔醇偶联环化法合成泽兰素

Sogawa 等[32]以 2,4-二苄氧基苯乙酮(21)为原料,经碘代、羟基的保护和去保护、Sonogashia 偶联、环化和消去反应,得到了一种较高收率制备泽兰素的合成路线,总产率高达 51.4%,反应路线如图 7 所示。该方法的总体路线长达 6 步,部分步骤的反应条件较为苛刻和复杂,但可为泽兰素的高效合成路线设计提供参考。

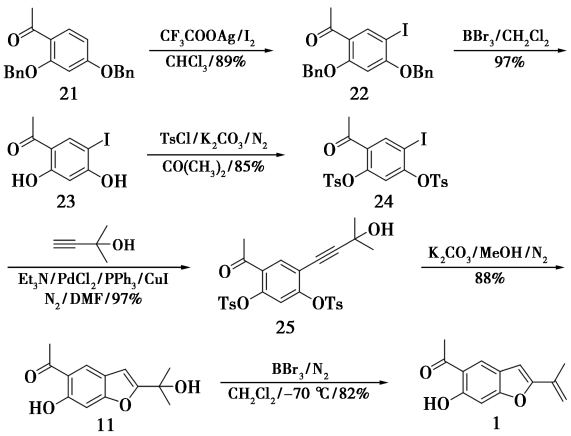


图 7 炔醇偶联环化法合成泽兰素

Fig.7 Synthesis of euparin by coupling cyclization of alkynol

2.2 泽兰素的结构修饰及其生物活性研究

泽兰素是具有多个位点的天然产物,具有多种生物活性,如细胞毒活性、抗炎、抗菌和降糖活性、抗抑郁等,有很高的药用价值和开发潜能,是国内外天然药物开发利用研究的重点之一。目前泽兰素主要来源于泽兰属植物的化学提取,来源较为有限,并且结构的多样性不够广泛,限制了该活性成分的进一步开发与利用。因此,需要利用多学科交叉的优势,从自然界中不断寻求新结构类型或探索新作用机制的先导化合物,加强其构效关系的研究。以泽兰素为先导化合物进行结构改造和优化,使其具有高效性和针对性,成为了开发出新药物的途径,并且可加快和提高创新药物的研发速度和质量[33]。通过文献查阅[34-43],在泽兰素母核结构的基础上,已有添加取代基、开链、环合多聚等泽兰素衍生物的活性物质报道,主要包括泽兰素的结构类似物和泽兰素多聚体两类。

2.2.1 泽兰素的不同位点结构修饰

Ke 等[34]和 Xu 等[35]从华泽兰根中,经水/醇溶剂系统提取一系列苯并呋喃化合物。其中化合物 14 既能促进人肌肉细胞 C2C12 对葡萄糖的转运作用,也可在 RAW264.7 细胞模型上具有抑制 LPS 诱导的 NO 生成作用。此化合物文献[29]经两步由 2-羟基-4-甲氧基苯甲醛可合成,如图 4 所示;同时分得新化合物 26,如图 8 所示,具有促进人肌肉细胞 C2C12 对葡萄糖的转运作用。化合物 14 和 26 均是在泽兰素本体上进行简单的官能团转化。

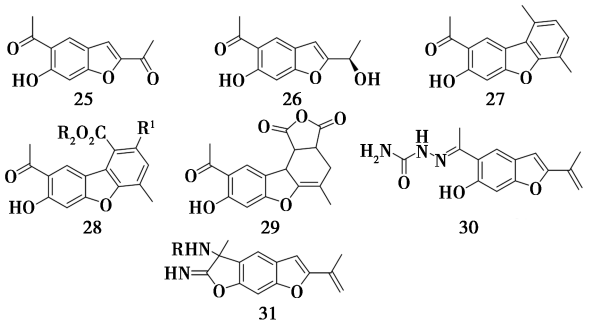


图 8　泽兰素取代基修饰的化合物

Fig.8　Compounds modified by euparin substituents

刘梦元等[7]从华泽兰根的 90%乙醇提取物中分离得到 ruscodibenzofuran(27),如图 8 所示,采用牛津杯法评价其对病原菌的抑菌活性并用肉汤稀释法测定 MIC 值。结果表明,化合物 27 对肺炎克雷伯菌有较强抑菌活性,MIC 值为 0.49 μg/mL,是华泽兰根主要抑菌活性成分之一。Dastoorani 等[36]在三苯基膦的催化条件下,将泽兰素与活化炔二酯发生 Diels-Alder 反应,可以高效合成此类新型二苯并呋喃衍生物(28),如图 9 所示,产率高,操作简单。

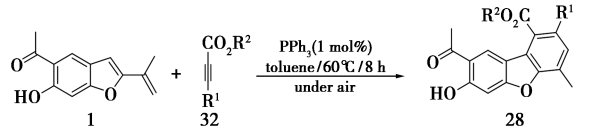


图 9　化合物 28 的合成

Fig.9　Synthesis of compound 28

天然产物的结构修饰对于设计和开发具有多种生物、药理活性的新药至关重要。半合成衍生物作为高效的生物活性化合物,有机化学家和生物界更详细地将探索半合成衍生物应用视为重要任务[37,38]。据报道,含有马来酸酐的天然产物显示出独特的生物学特性,如抗真菌和抗癌活性[39]。同样,氨基脲基团与天然产物结合时,可以增强其生物活性[40]。

Zarrinzadeh 等[20]分别将泽兰素与马来酸酐和氨基脲化合物反应,得到化合物 29 和 30,如图 10 所示。将化合物 1、29 和 30 分别对革兰氏阳性(金黄色葡萄球菌和枯草芽孢杆菌)和革兰氏阴性(大肠杆菌和铜绿假单胞菌)细菌的体外抗菌活性进行评价,发现化合物 29 对革兰氏阳性菌具有温和的抑菌活性,对金黄色葡萄球菌生长抑制区为(9.5±0.7) mm;对枯草芽孢杆菌生长抑制区为(10±1.4) mm;泽兰素的氨基脲衍生物 30 仅对枯草芽孢杆菌表现出选择性活性(抑菌圈直径为(13.5±0.7) mm)。

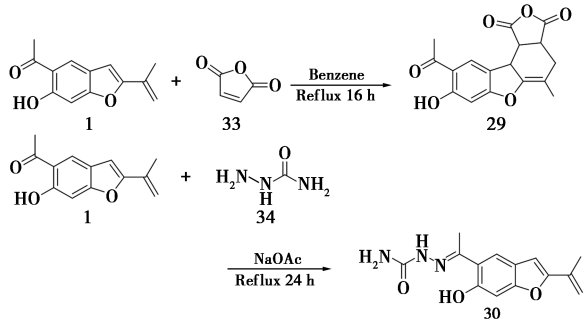


图 10　化合物 29 和 30 的合成

Fig.10　Synthesis of compounds 29 and 30

近年研究发现,新型抗氧化剂可作为治疗如心血管、炎症性肠综合征、癌症、衰老、动脉粥样硬化和阿尔茨海默病等疾病的药物。合成的各种苯并呋喃衍生物均具有抗氧化活性。Ezzatzadeh 等[41]在室温下通过采用一锅法将泽兰素、伯胺和三甲基硅基氰化物(TMSCN)在催化量下的哌啶和 ZnO 纳米棒作用下合成苯并呋喃衍生物 31,如图 11 所示。该方法合成简单,条件温和、催化剂负载量低且产率高、反应时间短等优点。此外,利用 2,2-二苯基-1-吡基肼(DPPH)自由基清除和铁离子还原电位试验检测了化合物的抗氧化活性[42],并与合成抗氧化剂羟基甲苯(BHT)和叔丁基对苯二酚(TBHQ)进行比较,发现这些化合物均具有良好的清除 DPPH 自由基的能力,比标准物(BHT、TBHQ 和 TBHQ)更好。

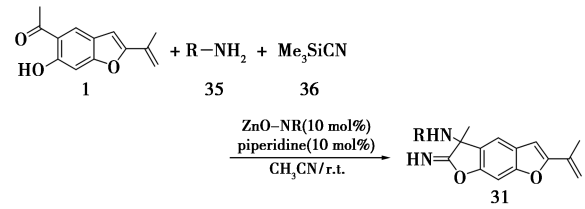


图 11　化合物 31 的合成

Fig.11　Synthesis of compound 31

2.2.2　泽兰素多聚体的研究

Ke 等[34]和 Xu 等[35]从中国紫茎泽兰分离得到的一系列泽兰素苯并呋喃及其二聚体(37~39),如图 12 所示,通过脂多糖处理的 RAW264.7 巨噬细胞进行一氧化氮(NO)抑制作用检测,发现此系列化合物对 NO 的产生有显著的抑制作用,半抑制浓度值 IC_{50}分别为(6.29±1.94)、(16.03±2.07)、(6.42±1.85) μmol/L。Simon 等[43]也报道从 *Laetiporus sulphureus*.中分离得到的泽兰素四聚体 Laetirobin(40),如图 12 所示。化合物 38~

40 能促进 RAW264.7 细胞的葡萄糖摄入,增强 C2C12 肌管中胰岛素刺激的葡萄糖摄取。其促进效果显著优于阳性对照药物 5-氨基咪唑-4-甲酰胺 1-β-D-呋喃核糖苷(AICAR),并且无明显细胞毒性,可以作为糖尿病治疗的潜在先导化合物[11]。

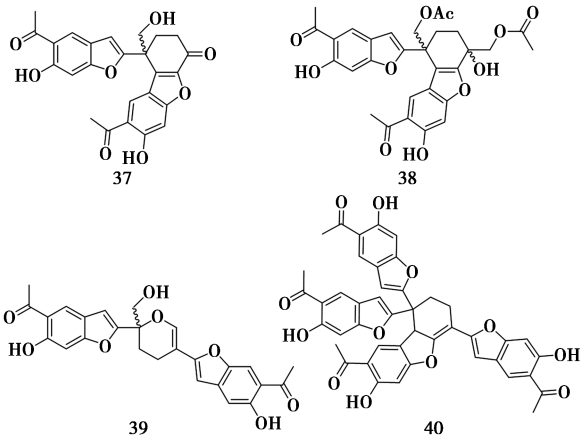


图 12 泽兰素多聚体

Fig.12 Polymers of euparin

泽兰素四聚体 Laetirobin 还能有效抑制 HCT116、Neuro-2a 和 HeLa 肿瘤细胞系的细胞分裂,IC_{50}为(0.54±0.09)、(0.092±0.031)、(0.12±0.05) nmol/L,具有非常大的潜在抗肿瘤活性前景;Laetirobin 也是一种新型抗有丝分裂药物,具有中等的细胞毒性(GI_{50}=(0.16±0.03) μmol/L),可引起程序性细胞死亡(凋亡)。

Simon 等[43]通过 Diels-Alder [4+2]环加成反应合成得到化合物 40,总产率为 48%,反应路线如图 13 所示。该合成方法为后续化合物 40 以及泽兰素环合多聚体的开发利用提供了研究路线。

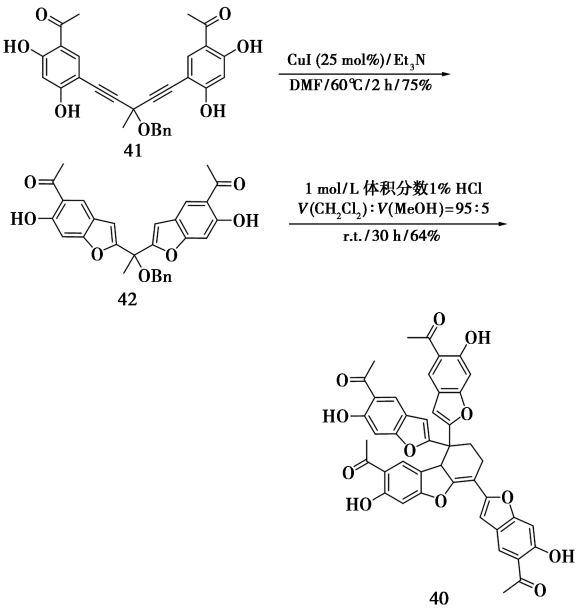


图 13 化合物 40 的合成路线

Fig.13 Synthetic route of compound 40

3 结论

泽兰素作为泽兰属植物苯并呋喃类化合物的代表,近年来在新药研发等方面获得了广泛关注。文献调研表明,泽兰素表现出多种生物活性,如抗肿瘤、抗炎、杀菌、降糖和抗抑郁等;另外,泽兰素的多聚体比单体化合物具有更好的生物活性。因此,泽兰素及其多聚体具有很高的药用价值和极大的开发潜力。

鉴于目前泽兰素及其多聚体大多来源于泽兰属植物的天然提取,且由于含量和提取率等问题导致效率不高,限制了该活性结构的进一步开发与利用。为快速获取泽兰素用于进一步的药效评价,本文总结了目前用于制备泽兰素的合成方法,主要是酰基苯并呋喃衍生化法、水杨醛环化法、烯炔偶联环化法和炔醇偶联环化法 4 种方法。但上述方法的泽兰素合成效率均不高。苯并呋喃衍生化法合成泽兰素的合成步骤较为繁琐,通常是 4~7 步反应,产率在 32%~34%之间;水杨醛环化法合成泽兰素原料简单,路线短,但总产率低至 4.4%;烯炔偶联环化法合成泽兰素原料简单易得,通常三四步,但合成条件较为苛刻,总产率较低,仅 6.6%~11.9%;炔醇偶联环化法合成泽兰素虽然总体路线较为繁琐且部分步骤的反应条件较为苛刻复杂,但总产率高达 51.4%,可为泽兰素的高效合成路线设计提供参考。后续研究可借鉴已有路线的优势,产物泽兰素可由化合物 11 通过高产率的消去反应得到,原料可聚焦于卤代 2,4-二羟基苯乙酮,具体实验路线需后续继续探索。

为了泽兰素的进一步探索,本文也罗列一些具有生物活性的以泽兰素为先导化合物进行结构修饰的化合物,主要包括泽兰素结构类似物和泽兰素多聚体两类。目前泽兰素结构类似物和泽兰素多聚体首次大都来源于天然产物。泽兰素结构类似物 14、26、27 从华泽兰根的水/醇溶剂中提取得到。其中化合物 14、26 均可促进人肌肉细胞 C2C12 对葡萄糖的转运作用。化合物 27 对肺炎克雷伯菌有较强抑菌活性,是华泽兰根主要抑菌活性成分之一。后续实验,可分析不同疾病治疗药结构的共同点,以泽兰素为先导化合物,通过合

成手段添加药效基团,可针对性开发药物。像化合物 29 引入含有抗生素、抗真菌和抗癌活性的马来酸酐,化合物 30 添加具有抗惊厥活性的氨基脲基团。添加新的药效基团后可增强其自身。化合物 29 对革兰氏阳性菌具有温和的抑菌活性,化合物 30 仅对枯草芽孢杆菌表现出选择性活性,而泽兰素对这些细菌都没有明显的活性。

泽兰素的二聚体化合物 37~39 从中国紫茎泽兰分离得到,对 NO 具有明显的抑制作用以及良好的降糖作用。从 *Laetiporus sulphureus*.中分离得到的泽兰素多聚体也具有明显的抗肿瘤活性;多聚体 37~40 可经由环加成反应获得。为拓展泽兰素多聚体的多样性,后期可通过苯并呋喃衍生物合成开链、环状的多聚体,丰富泽兰素多聚体的种类,为以后的药物研发奠定基础。目前已有的泽兰素合成方法普遍存在产率低的问题,后期可借鉴已有方法思路,设计出合成路线短、产率高的合成路线。另外,目前文献报道的泽兰素衍生物的生物活性普遍不高,种类也偏少,尚无泽兰素构效关系的文献报道。因此,在后期关于泽兰素的结构优化可以针对不同疾病受体或靶点添加合适的药效团,通过适当的结构改造获得高活性的先导化合物,为后续新药研发奠定基础。

参考文献:

[1]石孟琼,何毓敏,刘呈雄,等.华泽兰质量标准的研究[J].中成药,2019,**41**(**12**):2 997-3 000.

[2]梅全喜,吴惠妃.广东土牛膝的药用历史及现代研究概况[J].中医药学刊,2005,**23**(**11**):69-71.

[3]YANG S P,HUO J,WANG Y,et al.Cytotoxic sesquiterpenoids from Eupatorium chinense[J]. *J. Nat. Prod.*, 2004,**67**(**4**):638-643.

[4]李德港,柯银铅,邹坤,等.华泽兰根茎石油醚部位化学成分的抗炎活性研究[J].中药药理与临床,2022,**38**(**3**):106-110.

[5]蒋毅萍.清热药物的清热、解毒、抗炎作用的研究[D].广州:南方医科大学,2012.

[6]KHALEGHI F,DIN L B,CHARAT I F R,et al.A new bioactive compound from the roots of Petasites Hybridus[J].*Phytochem.Lett.*,2011,**4**(**3**):254-258.

[7]刘梦元,虞丽娟,李燕慈,等.华泽兰根的化学成分及其体外抑菌活性研究[J].天然产物研究与开发,2015,**27**(**11**):1 905-1 909;1 949.

[8]虞丽娟.华泽兰根化学成分及抑菌活性研究[D].武汉:湖北大学,2015.

[9]陈禹,孙志滢,杨宇纯,等.华泽兰花部位化学成分及其抑菌活性研究[J].天然产物研究与开发,2020,**32**(**1**):57-62.

[10]张建芬,林璟,徐好仪,等.华泽兰内生真菌的分离及其抑菌、抗肿瘤活性[J].中成药,2020,**42**(**1**):133-138.

[11]陈子昂.菊科植物华泽兰的化学成分研究[D].上海:中国科学院大学(中国科学院上海药物研究所),2022.

[12]张丽莎.郁金和华泽兰的抗糖尿病化学成分研究[D].杭州:浙江大学,2018.

[13]WANG W J,WANG L,LIU Z,et al.Antiviral benzofurans from *Eupatorium Chinese*[J]. *Phytochemisty*, 2016,**122**:238-245.

[14]HAN X M,HUANG F,JIAO M L,et al.Antidepressant activity of euparin:Involvement of monoaminergic neurotransmitters and SAT1/NMDAR2B/BDNF signal pathway[J].*Biol.Pharm.Bull.*,2020,**43**:1 490-1 500.

[15]YAN F L,WANG A X,JIA Z J.Three new polymeric isopropenyl benzofurans from *Ligularia stenocephala*[J]. *Pharmazie*,2005,**60**(**2**):155-159.

[16]周长新,甘礼社,张丽莎,等.一种华泽兰中苯并呋喃类化合物的制备方法及用途:CN109232491A[P].2019-01-18.

[17]VISINTINI J M,CAMPOS R H,MARTINO V,et al.Antipoliovirus activity of the organic extract of Eupatorium buniifolium:Isolation of euparin as an active compound[J]. *Evid. Based Complement Alternat. Med.*, 2013, **2 013**(**1**):402 364.

[18]张清清,陈静文,马一婷,等.华泽兰根部化学成分研究[J].中草药,2018,**49**(**20**):4 798-4 802.

[19]PLAZA-CAZON J, GONZALEZ E, DONATI E R. Parastrephia quadrangularis:A possible alternative to inhibit the microbial effect on the generation of acid mine drainage[J]. *Mine. Water. Environ.*, 2021, **40**(**4**):994-1 002.

[20]ZARRINZADEH G,TAIBAKHSH M,HOSSEINZADEH R,et al. Biological evaluation and molecular docking study of euparin and its maleic anhydride and semicarbazide derivatives[J]. *Polycycl. Aromat. Comp.*, 2021, **43**(**1**):1-12.

[21]ELSO O G,CLAVIN M,HERNANDEZ N,et al.Antiprotozoal compounds from urolepis hecatantha (Asteraceae)[J]. *Evid. Based Complement Alternat. Med.*, 2021, **2 021**:1-7.

[22]NASCIMENTO A M,SALVADOR M J,CANDIDO R C, et al. Antimicrobial activity of extracts and some compounds from Calea platylepis[J]. *Fitoterapia*, 2004, **75**(**5**):514-519.

[23]赵正杭.泽兰素在制备治疗抑郁症药物中的应用[D].西安:西安交通大学,2018.

[24]MOHAMMADI M,YOUSEFI M,HABIBI Z,et al.Chemical composition and antioxidant activity of the essential oil of aerial parts of Petasites albus from Iran:A good natural source of euparin[J]. *Nat. Prod. Res.*, 2012, **26**(**4**):291-297.

[25]KAMTHONG B, ROBERTSON A. 196. Furanocompounds.Part Ⅲ.Euparin[J].*J. Chem. Soc.*, 1939, **1**:925-930.

[26]TRIMBLE H.Eupatorium purpureum[J].*Am. J. Pharm.*, 1890, **1**:73.

[27]RAMACHANDRAN P K,CHENG T,HORTON W J,et al.The synthesis of euparin and dehydrotremetone[J].*J. Org. Chem.*,1963,**28**(**10**):2 744-2 746.

[28]EPSTEIN W W,GERIKE P,HORTON W J,et al.The synthesis of racemic hydroxytremetone[J].*Tetrahedron. Lett.*,1965,**6**(**45**):3 991-3 994.

[29]ELIX J A.Selective wittig synthesis of euparin and dehydremetone[J].*Aust. J. Chem.*,1971,**24**(**1**):93-97.

[30]SCHREIBER F G,STEVENSON R.Synthesis of naturally occurring 5-acetyl-2-isopropenylbenzofurans[J]. *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans.1*,1977,**1**:90-92.

[31]SCANNELL R T,STEVENSON R.Syntheses of the natural dibenzofuran, ruscodibenzofuran[J]. *J. Chem. Soc.*, *Perkin Trans.1*,1983,**1**:2 927-2 931.

[32]SOGAWA A, TSUKAYAMA M, NOZAKI H, et al. A short synthetic route to benzofurans syntheses of naturally occurring euparin and related compounds[J].*Heterocycles*,1996,**43**(**1**):101-111.

[33]刘瑞.三种天然黄酮结构修饰及其生物活性研究[D].咸阳:西北农林科技大学,2013.

[34]KE J H, ZHANG L S, CHEN S X, et al. Benzofurans from eupatorium chinense enhance insulin-stimulated glucose uptake in C2C12 myotubes and suppress inflammatory response in RAW264.7 macrophages[J].*Fitoterapia*,2019,**134**:346-354.

[35]XU F,ZHANG L,ZHOU C,et al. Alkyl-benzofuran dimers from eupatorium chinense with insulin-sensitizing and anti-inflammatory activities[J]. *Bioorg. Chem.*, 2021,**113**:105 030.

[36]DASTOORANI P,MAGHSOODLOU M T,KHALILZADEH M A,et al.Synthesis of new dibenzofuran derivatives via Diels-Alder reaction of euparin with activated acetylenic esters[J]. *Tetrahedron. Lett.*, 2016, **57**(**3**): 314-316.

[37]MAJHI S, DAS D. Chemical derivatization of natural products:Semisynthesis and pharmacological aspects-A decade update[J].*Tetrahedron*,2021,**78**:131 801.

[38]段丛雪,王彬,王珊珊,等.抗菌肽的结构修饰及活性研究进展[J].化学试剂,2022,**44**(**10**):1 411-1 420.

[39]CHEN X,ZHENG Y,SHEN Y.Natural products with maleic anhydride structure: Nonadrides, tautomycin, chaetomellic anhydride,and other compounds[J].*Chem. Rev.*,2007,**107**(**5**):1 777-1 830.

[40]RAIAK H,THAKUR B S,SINGH A,et al.Novel limonene and citral based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles:A natural product coupled approach to semicarbazones for antiepileptic activity[J].*Bioorg. Med. Chem. Lett.*,2013,**23**(**3**):864-868.

[41]EZZATZADEH E,HOSSAINI Z.A novel one-pot three-component synthesis of benzofuran derivatives via Strecker reaction:Study of antioxidant activity[J].*Nat. Prod. Res.*,2020,**34**(**7**):923-929.

[42]林莉,石庆楠,周敏,等.脱脂油茶籽粕多糖的提取及抗氧化活性研究[J].化学试剂,2022,**44**(**9**):1 299-1 305.

[43]SIMON O,REUX B,LA C J,et al.Total synthesis confirms laetirobin as a formal Diels-Alder adduct[J]. *Chem-Asian. J.*,2010,**5**(**2**):342-351.

《化学试剂》期刊栏目介绍

《化学试剂》创刊于 1979 年，是有关化学试剂及相关领域的专业性刊物。主要报道国内外化学试剂、精细化学品、专用化学品及相关领域的创新成果、先进技术和发展水平等。

本刊设立了特约专题、综述与专论、生化与药用试剂、功能材料、分离提取技术、电化学和新能源、化学品与环境、分析与测试、标准物质与标准品、合成与工艺技术、电子化学品等栏目。

1　特约专题

主要针对当前研究热点和某一领域突出创新成果进行组稿，要求稿件质量好，研究价值大。

2　综述与专论

主要报道化学试剂、精细化学品、专用化学品、绿色化学品等应用领域的研究成果整理、分析与前景预测。

3　生化与药用试剂

主要报道生物材料、抗癌药物、诊断试剂、生化试剂等新方向的研究进展和成果展示。

4　功能材料

主要报道光催化材料、荧光探针、晶体配合物、吸附材料、纳米材料等方向的研究进展。

5　分离提取技术

主要报道与天然产物、精细化学品、化学试剂等成分分析相关的分离提取技术。

6　电化学和新能源

主要报道电极材料、电化学传感、生物质能等领域的创新成果。

7　化学品与环境

主要报道与环境相关的化学品应用研究，包括空气、土壤、水、食品等方面的化学物质检测。

8　分析与测试

主要报道分析方法、仪器检测、成分分析等方面的新技术、新工艺、新设备。

9　标准物质与标准品

主要报道标准物质与标准品的制备过程及发展现状、标准物质的纯度分析及评价。

10　合成与工艺技术

主要报道与化学试剂、精细化学品、专用化学品生产和研制有关的新成果和创新成果。

11　电子化学品

主要报道电子工业中常用的专用化学品，包括高纯试剂、特种气体、电镀化学品、PCB 化学品等。

2023 年《化学试剂》期刊征订单

《化学试剂》于 1979 年创刊,是主要报道化学试剂及相关领域的科技期刊,国内外公开发行。

《化学试剂》是中文核心期刊、中国科技核心期刊(中国科技论文统计源期刊),是《中国科技期刊数据库》《中国学术期刊综合评价数据库》《中国学术期刊(光盘版)》收录期刊、中国石油和化工行业优秀期刊;是美国化学文摘(CA)主要摘录的千种期刊之一。

《化学试剂》快速报道和介绍化学试剂、精细化学品、专用化学品及相关领域的研究动态、理论知识、科研成果、技术经验、新产品的合成、分离、提纯以及各种测试技术等,及时反映国内外相关领域的发展水平。热情欢迎各界人士订阅本刊。

刊　　号:CN 11—2135/TQ,ISSN 0258—3283　　**邮发代号**:2-444

国内订阅处:全国各地邮局

国外总发行:中国国际图书贸易总公司　　**国外代号**:M59l

定　　价:40 元/期　　480 元/年

欢迎读者直接与编辑部联系订阅,并请将订刊回执回传至编辑部,如需样刊也请与编辑部联系。

编辑部地址:北京市西城区太平街 8 号院 6 号楼 107 室　　邮编:100050

电话:(010)58321153,(010)58321793　网址:https://hxsj.cbpt.cnki.net　E-mail:webmaster@ chinareagent.com.cn

订 刊 回 执

单　　位		收 刊 人	
邮寄地址		邮　　编	
联 系 人		电　　话	
订刊时间	202 ____年____期~202 ____年____期	订阅份数	
电子邮件		寄款金额	

银行汇款方式如下,见款后寄发票

银行汇款:

户　名:北京国化精试咨询有限公司

帐　号:11171401040002050

开户行:中国农业银行股份有限公司北京朱雀门支行

广告

广 告 目 次

国药集团化学试剂有限公司	封面(彩色)	南京化学试剂股份有限公司	QC6(彩色)
国药集团化学试剂有限公司	封二(彩色)	天津市科密欧化学试剂有限公司	QC7(彩色)
天津市永大化学试剂有限公司	QC1(彩色)	广东光华科技股份有限公司	QC8(彩色)
上海阿拉丁生化科技股份有限公司	QC2(彩色)	上海实验室规划建设与管理大会	HC1(彩色)
江苏强盛功能化学股份有限公司	QC3(彩色)	深入开展 2023 年全国“安全生产月”活动	HC2(彩色)
上海馨晟试化工科技有限公司	QC4(彩色)	北化试剂	封三(彩色)
天津市康科德科技有限公司	QC5(彩色)	西陇科学股份有限公司	封底(彩色)

QC:前部彩色广告插页　**QD**:前部单色广告插页　**HC**:后部彩色广告插页　**HD**:后部单色广告插页