

## 计算机模拟和光谱分析在丹参酮 II<sub>A</sub> 印记聚合物制备中的应用

高艳坤, 顾小丽, 何宏亮, 陈立娜\*

南京医科大学药学院, 江苏 南京 210029

**摘要:** 目的 具有高亲和力和高选择性丹参酮 II<sub>A</sub> (TSII<sub>A</sub>) 分子印记聚合物 (MIPs) 的制备及其机制研究。方法 以丹参酮 II<sub>A</sub> 为模板分子, 通过对硅胶表面进行接枝共聚, 合成了基于硅胶表面修饰的 MIPs。通过量子化学的方法对模板分子与功能单体的结合构象进行了计算机模拟, 紫外吸收光谱法研究印记机制。结果 模板分子与功能单体间理论最佳物质的量比为 1 : 3, 甲基丙烯酸 (MAA) 比丙烯酰胺 (AAM) 更适合合成 MIPs。结论 该 MIPs 可用于 TSII<sub>A</sub> 的提取分离。

**关键词:** 丹参酮 II<sub>A</sub>; 分子印记聚合物; 光谱分析; 量子化学; 计算机模拟; 紫外吸收光谱法; 甲基丙烯酸

**中图分类号:** R283.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)05-0665-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.05.009

## Application of computational simulation and spectral analysis in preparation of Tanshinone II<sub>A</sub> imprinted polymer

GAO Yan-kun, GU Xiao-li, HE Hong-liang, CHEN Li-na

School of Pharmacy, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

**Abstract: Objective** To prepare Tanshinone II<sub>A</sub> (TSII<sub>A</sub>) molecularly imprinted polymers (MIPs) with affinity and high selectivity to TSII<sub>A</sub> and study its mechanism. **Methods** Taking TSII<sub>A</sub> as the template molecular, synthesizing the MIPs at the surface of silica nanoparticles by grafting copolymerization in the toluene solution. A molecular modeling approach was used to elucidate template-monomer interaction. The interaction between template molecule and functional monomer was studied by UV spectrometry. **Results** The theoretical molar ratio of template-monomer was 1 : 3 and methyl acrylic acid (MAA) was a better functional monomer than acrylamide (AAM) for MIPs synthesis. **Conclusion** The MIPs can be used for the extraction and separation of TSII<sub>A</sub>.

**Key words:** tanshinone II<sub>A</sub>; molecularly imprinted polymers; spectral analysis; quantum chemistry; computational simulation; ultraviolet absorption spectrometry; methyl acrylic acid

分子印记技术 (molecularly imprinted technique, MIT) 是以目标分子为模板分子, 将结构上与模板分子互补的聚合物单体通过共价或非共价键与模板分子结合, 再加入交联剂进行聚合反应, 反应结束后采用物理或化学方法将模板分子除去, 形成一种具有固定空穴大小、形状并有确定排列功能团的对模板分子具有特殊吸附选择性的交联高聚物, 即分子印记聚合物 (molecularly imprinted polymers, MIPs)<sup>[1-2]</sup>。由于 MIPs 具有预定性、识别性和实用性三大特性<sup>[3]</sup>, 并且具有抗恶劣环境能力强、稳定性高和使用寿命长等优点, 目前已被广泛应用于色谱分离<sup>[4]</sup>、固相萃取<sup>[5]</sup>、生物传感器<sup>[6]</sup>、膜分离<sup>[7]</sup>、模拟酶催化<sup>[8]</sup>等方面, 尤其在中药成分分离检测中

的应用令人瞩目。

丹参为唇形科鼠尾草属植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bunge 的干燥根及根茎<sup>[9]</sup>, 具有显著的扩张冠脉、改善微循环、保护心脏等作用<sup>[10-13]</sup>, 是临床常用的活血化瘀中药之一, 并开发出滴丸、注射剂等新剂型<sup>[14]</sup>。现有的很多研究表明丹参酮 II<sub>A</sub> (tanshinone II<sub>A</sub>, TSII<sub>A</sub>) 是丹参中主要活性成分之一。许多研究报道表明 TSII<sub>A</sub> 具有抗氧化、抗动脉粥样硬化、抗炎等多方面的作用<sup>[13]</sup>。因此, TSII<sub>A</sub> 的分离纯化和提取浓缩已受到国内外的广泛关注。本研究将以 TSII<sub>A</sub> 为模板分子合成 MIPs, 并采用光谱和计算机模拟技术对分子印记的过程和机制进行研究, 以期利用 MIPs 对模板分子的高亲和力和高

收稿日期: 2014-11-05

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30801558, 81373895, 81173538)

作者简介: 高艳坤 (1979—), 女, 满族, 辽宁锦州人, 实验师, 硕士, 主要从事药物新型给药系统研究。

Tel: (025)86868461 E-mail: gyk@njmu.edu.cn

\*通信作者 陈立娜, 女, 博士, 硕士生导师, 研究方向为现代药物分析。Tel: 13913982505 E-mail: chenlina@njmu.edu.cn

选择性吸附性能, 实现对目标分析物的高效富集, 为药材和生物样品中丹参酮 II<sub>A</sub> 的分离和检测提供高灵敏度、专一的新方法。

## 1 仪器与材料

LC-10ATvp 高效液相色谱仪、UV 2450 紫外分光光度计, 日本岛津公司; Vortex genius 3 旋涡混匀器, 德国 IKA 公司; ZHLY-180 型振荡培养箱, 上海知楚仪器有限公司; KQ5200 超声波清洗器, 昆山市超声仪器有限公司; Gaussian98, Inc. Carnegic Office Park, Bldg.6 Pittsburgh, PA 15106 美国。

TSII<sub>A</sub> 对照品, 质量分数 98%, 批号 20080624, 江苏朗泽生物科技有限公司; 正硅酸四乙酯 (TEOS), 国药集团化学试剂有限公司; 3-(异丁烯酰氧) 丙基三甲氧基硅烷 (MPS), 质量分数 97%, 阿拉丁试剂公司; 甲基丙烯酸 (MAA)、丙烯酰胺 (AAM), 国药集团化学试剂有限公司; 乙二醇二甲基丙烯酸酯 (EGDMA), 美国 Sigma 公司; 偶氮二异丁腈 (AIBN), Aladdin 公司, 并于使用前进行重结晶纯化; 甲醇, 西陇化工股份有限公司; 冰醋酸, 南京化学试剂有限公司; 甲苯, 上海凌峰化学试剂有限公司; 氨水, 西陇化工股份有限公司。

## 2 方法与结果

### 2.1 计算机模拟优选功能单体

选择合适的功能单体, 使模板分子 TSII<sub>A</sub> 和功能单体之间有较强的相互作用, 以便在聚合物中形成对模板分子具有选择性识别位点的结构。因此, 在量子化学计算机模拟研究中, 所选择的功能单体, 其结构上均须具有可形成弱相互作用力或氢键的基团, 因此本实验选择非共价分子印记研究中最常用的 2 种功能单体 MAA 和 AAM 为研究对象。

计算机模拟分为 2 步: 第 1 步, 根据所选功能单体的特点, 首先在 Gaussian view 软件中建立分子结构模型, 然后利用计算软件 Gaussian 98 对所构建的分子结构进行优化, 并对模板分子和各功能单体分子进行 Mulliken 电荷分析, 经 HF/6-31G (d, p) 软件优化的 TSII<sub>A</sub>、MAA 及 AAM 结构见图 1, 相应的 Mulliken 电荷 (eV) 计算结果如下: TSII<sub>A</sub> (C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>) C<sub>1</sub>: -0.238 065、C<sub>2</sub>: -0.202 698、C<sub>3</sub>: -0.091 783、C<sub>4</sub>: 0.002 090、C<sub>5</sub>: -0.001 485、C<sub>6</sub>: -0.187 765、C<sub>7</sub>: -0.130 195、C<sub>8</sub>: -0.133 572、C<sub>9</sub>: -0.039 571、C<sub>10</sub>: -0.143 428、C<sub>11</sub>: 0.385 039、C<sub>12</sub>: -0.182 473、O<sub>13</sub>: -0.611 668、C<sub>14</sub>: 0.123 624、C<sub>15</sub>: -0.012 285、C<sub>16</sub>: 0.462 055、O<sub>17</sub>: -0.492 987、C<sub>18</sub>:

0.506 093、O<sub>19</sub>: -0.516 109、C<sub>20</sub>: -0.304 212、C<sub>21</sub>: -0.294 429、C<sub>22</sub>: -0.314 574、H<sub>23</sub>: 0.126 230、H<sub>24</sub>: 0.115 703、H<sub>25</sub>: 0.118 114、H<sub>26</sub>: 0.117 454、H<sub>27</sub>: 0.151 089、H<sub>28</sub>: 0.151 953、H<sub>29</sub>: 0.161 492、H<sub>30</sub>: 0.189 358、H<sub>31</sub>: 0.180 282、H<sub>32</sub>: 0.116 151、H<sub>33</sub>: 0.122 878、H<sub>34</sub>: 0.106 233、H<sub>35</sub>: 0.113 665、H<sub>36</sub>: 0.119 802、H<sub>37</sub>: 0.110 236、H<sub>38</sub>: 0.118 640、H<sub>39</sub>: 0.151 071、H<sub>40</sub>: 0.148 048; MAA (C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>) C<sub>1</sub>: -0.093 059、C<sub>2</sub>: -0.253 369、O<sub>3</sub>: -0.609 585、C<sub>4</sub>: 0.776 932、O<sub>5</sub>: -0.574 983、C<sub>6</sub>: -0.325 567、H<sub>7</sub>: 0.140 276、H<sub>8</sub>: 0.178 187、H<sub>9</sub>: 0.362 460、H<sub>10</sub>: 0.121 055、H<sub>11</sub>: 0.138 827、H<sub>12</sub>: 0.138 827; AAM (C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>NO) C<sub>1</sub>: -0.223 009、C<sub>2</sub>: -0.229 883、N<sub>3</sub>: -0.766 930、C<sub>4</sub>: 0.746 217、O<sub>5</sub>: -0.616 463、H<sub>6</sub>: 0.137 229、H<sub>7</sub>: 0.141 671、H<sub>8</sub>: 0.180 848、H<sub>9</sub>: 0.320 845、H<sub>10</sub>: 0.309 476。

第 2 步, 使用 pm3 量子化学计算方法计算各构象的能量, 模板与单体的相互作用能利用下式表示:

$$\Delta E = E_{\text{模板与单体复合物}} - E_{\text{模板}} - E_{\text{单体}} \quad (1)$$

单体与模板的结合能越大, 它们之间越容易形成氢键, 而且形成的氢键越牢固, 形成的聚合物结合力越强, 从而达到选择合适的功能单体的目的。同时, 计算机模拟还可以推测模板与单体结合时的结合位点、空间构象以及反应物质的量比, 从而协助对分子印记的机制和规律进行研究。

由 TSII<sub>A</sub> 的化学结构特点可知, 理论上 TSII<sub>A</sub> 分子结构中存在 3 个可以形成氢键的结合位点, 并且 Mulliken 电荷分析同样证实 TSII<sub>A</sub> 的羰基氧原子 (O<sub>17</sub>: -0.492 987 eV、O<sub>19</sub>: -0.516 109 eV)、咪喃环氧原子 (O<sub>13</sub>: -0.611 668 eV) 可形成氢键, 且均为质子接受体, 因此选用了 MAA、AAM 等含质子给予体、非共价分子印记常用功能单体, 可形成 O...H-O、O...H-N 型氢键。

在进行模板分子-功能单体相互作用的量子化学计算机模拟时, 分别选择模板分子 (TSII<sub>A</sub>) 与功能单体 (MAA、AAM) 比例为 1:1、1:2 和 1:3 3 种计算模型来进行研究。经 HF/6-31G (d, p) 软件优化的模板分子-功能单体 1:1、1:2 及 1:3 比例结构 (图 2), 相应的模板、单体、复合物的能量 (E) 及结合能 (ΔE) 计算结果见表 1。

根据能量越低体系越稳定的基本原理, 从表 1 中可以看出, 不同比例模板分子-功能单体复合物同 AAM 相比, TSII<sub>A</sub> 与 MAA 均具有较强的相互作用,

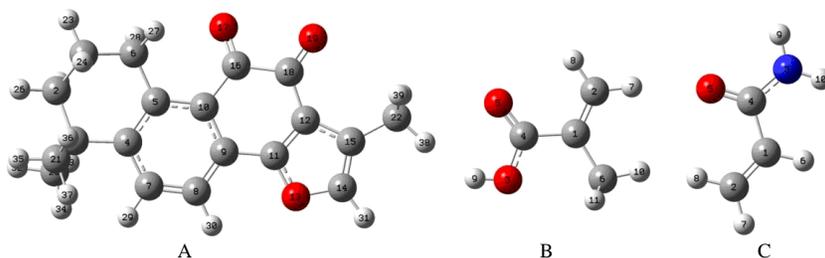


图 1 经 HF/6-31G (d, p) 软件优化后的 TSII<sub>A</sub> (A)、MAA (B)、AAM (C) 结构  
 Fig. 1 Structure of optimized TSII<sub>A</sub> (A), MAA (B), and AAM (C) at HF/6-31G (d, p) level

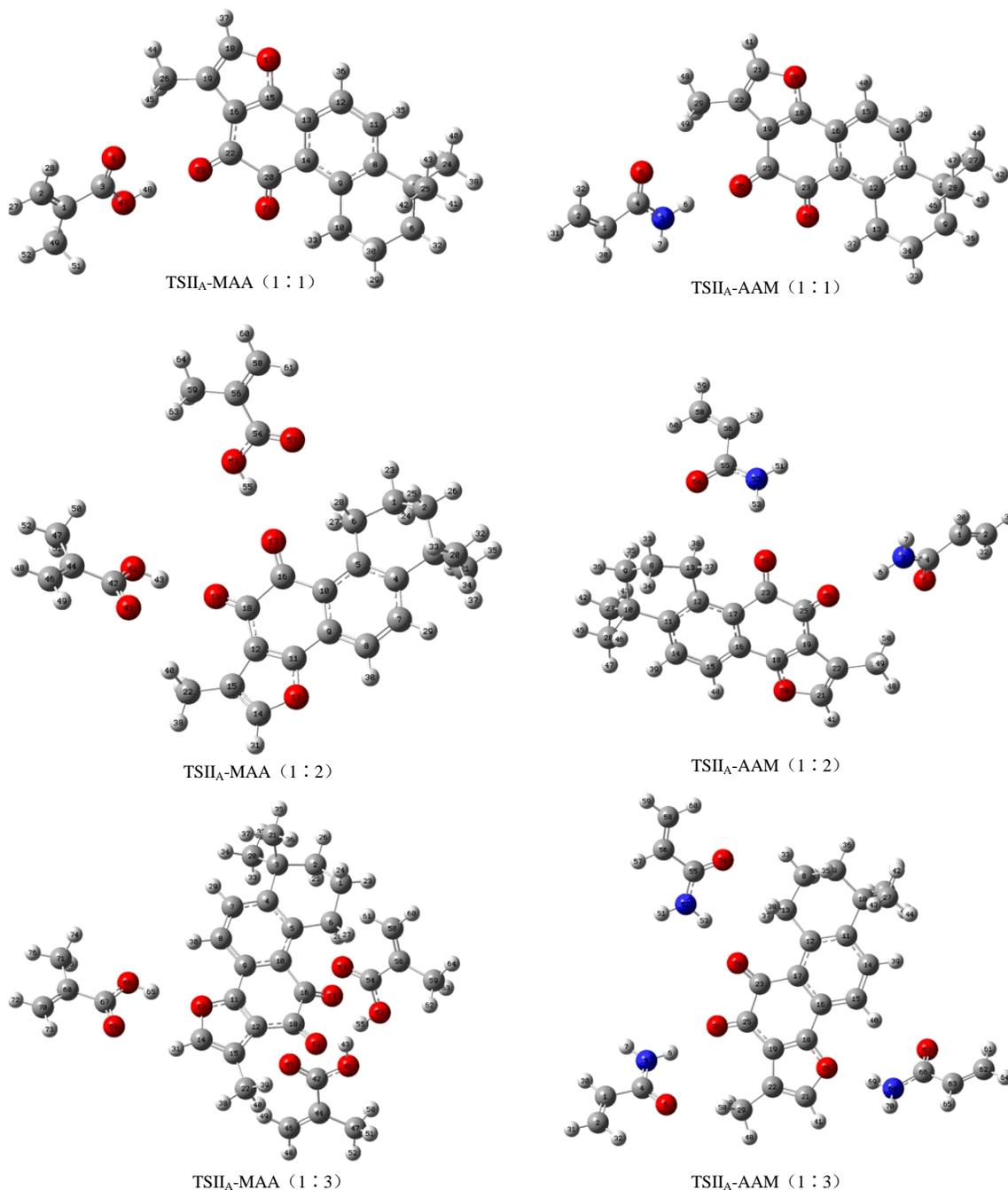


图 2 经 HF/6-31G (d, p) 软件优化的模板分子-功能单体不同比例结构图  
 Fig. 2 Structure of optimized template-functional monomer with different molar ratios at HF/6-31G (d, p) level

表 1 pm3 计算的模板分子、功能单体及相应不同比例复合物的结合能

Table 1 Binding energy of template molecule, functional monomer, and different molar ratios of template-functional monomer calculated by pm3

| 模板、单体及复合物                    | E/(a.u.)          | ΔE/(kJ·mol <sup>-1</sup> ) |
|------------------------------|-------------------|----------------------------|
| TSII <sub>A</sub>            | -954.598 452 00   | —                          |
| MAA                          | -304.707 054 641  | —                          |
| AAM                          | -245.833 527 29   | —                          |
| TSII <sub>A</sub> -MAA (1:1) | -1 446.283 792 77 | -29.948 236 77             |
| TSII <sub>A</sub> -AAM (1:1) | -1 200.441 728 73 | -25.597 155 62             |
| TSII <sub>A</sub> -MAA (1:2) | -1 564.033 876 12 | -55.962 109 14             |
| TSII <sub>A</sub> -AAM (1:2) | -1 446.283 792 77 | -48.010 217 10             |
| TSII <sub>A</sub> -MAA (1:3) | -1 868.755 155 47 | -93.308 741 03             |
| TSII <sub>A</sub> -AAM (1:3) | -1 692.123 611 21 | -64.527 571 31             |

1 a.u.=2 625.499 748 kJ/mol

且随着 MAA 分子数目的增加, ΔE 不断降低, 相互作用逐渐增强, 因此计算结果表明 MAA 较 AAM 更适合作为合成 TSII<sub>A</sub> MIPs 的功能单体。

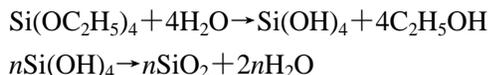
### 2.2 计算机模拟反应物质的量比

计算机模拟还可以推测模板与单体结合时的物质的量比, 模板 TSII<sub>A</sub> 与不同个数 (1、2、3、4) MAA 形成复合物的结合能分别为 -29.864 8、

-55.787 4、-93.877 0、-105.654 0 kJ/mol。可以看出随着 MAA 的加入, 复合物的结合能也增加, 但是当第 4 个 MAA 分子加入时, 复合物结合能却没有明显的增加, 这表明分子印记过程中 1 个 TSII<sub>A</sub> 分子是和 3 个 MAA 分子结合的, 第 4 个 MAA 不参与体系氢键。实验中 TSII<sub>A</sub> 与 MAA 按 1:4 的比例加入反应体系, 是为了使 MAA 过量, 加速反应进程。

### 2.3 TSII<sub>A</sub> MIPs 的制备

**2.3.1 单分散纳米二氧化硅的制备** 实验采用改进的 Stober-Fink-Bohn 法, 以 TEOS 为前体, 氨水为催化剂, 乙醇为溶剂, 采用溶胶-凝胶法 (sol-gel process) 制备纳米二氧化硅 (silica nanoparticles, nanoSiO<sub>2</sub>)。室温下将 2.8 mL 浓氨水、3.1 mL TEOS 和 1.3 mL 蒸馏水快速加入高速磁力搅拌的 100 mL 无水乙醇溶液中, 转速为 500 r/min, 磁力搅拌 24 h; 用无水乙醇反复超声洗涤至中性、离心, 40 °C 下真空干燥至恒定质量, 制得约 2.0 g 单分散 nanoSiO<sub>2</sub> 颗粒<sup>[15]</sup>。溶胶-凝胶法制备 nanoSiO<sub>2</sub> 反应过程如下:



**2.3.2 纳米二氧化硅表面修饰 MPS** 如图 3, 称取制得的 SiO<sub>2</sub> 颗粒 0.5 g 超声分散于 50 mL 甲苯中, 加入 7.5 mL MPS, 磁力搅拌下通 N<sub>2</sub> 除氧, 转速 500

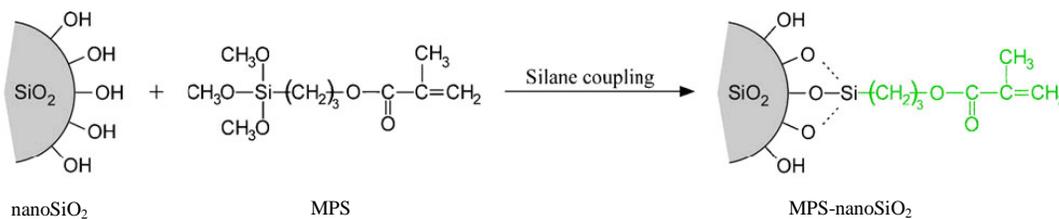


图 3 纳米二氧化硅表面修饰 MPS

Fig. 3 Modification of MPS at surface of nanoSiO<sub>2</sub>

r/min。55 °C 下搅拌回流 24 h, 然后用甲苯、甲醇超声洗涤, 离心, 除去未反应的 MPS, 在 40 °C 下真空干燥 12 h, 备用, 制得约 0.5 g nanoSiO<sub>2</sub>-MPS<sup>[16]</sup>。

**2.3.3 纳米二氧化硅表面修饰物的红外表征** 由图 4 可见, b 曲线同 a、c 曲线相比, 可以看到 1 721 cm<sup>-1</sup> 为 MPS 的酯羰基吸收峰, 2 899 cm<sup>-1</sup> 为 MPS 的甲基 C-H 伸缩振动吸收峰, 结果表明 MPS 成功接枝到 nanoSiO<sub>2</sub> 表面, 为芯壳纳米 MIPs 合成奠定了基础。

**2.3.4 TSII<sub>A</sub> 硅胶表面印记聚合物的制备** 称取 2 份 nanoSiO<sub>2</sub>-MPS 0.100 g, 分别溶于 25 mL 甲苯溶剂, 超声 30 min, 转移至 100 mL 三颈瓶中, 加入模板分子 TSII<sub>A</sub> 109.0 mg, 引发剂 AIBN 66.0 mg,

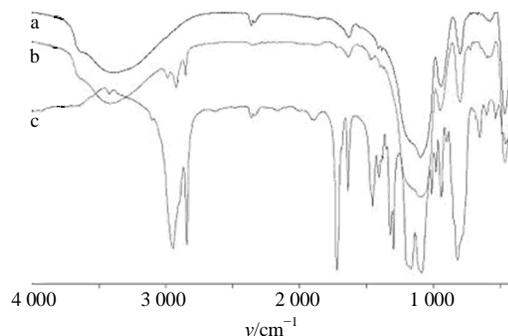


图 4 NanoSiO<sub>2</sub> (a)、nanoSiO<sub>2</sub>-MPS (b) 和 MPS (c) 的 FT-IR 图谱

Fig. 4 FT-IR spectra of nanoSiO<sub>2</sub> (a), nanoSiO<sub>2</sub>-MPS (b), and MPS (c)

交联剂 EGDMA 1.104 g, 甲苯 25 mL, 再分别加入功能单体 MAA 95.0 μL (模板分子和功能单体的物质的量比为 1 : 4)、功能单体 AAM 0.114 mg, 常温下搅拌 30 min, 转速 750 r/min, N<sub>2</sub> 保护下在密闭环境中 50 °C 反应 6 h, 升温 60 °C 反应 24 h, 再升温至 85 °C 反应 6 h。将产物离心, 除去上清液, 加甲苯超声离心洗脱 3 次, 甲醇洗脱 1 次, 加甲醇-冰醋酸 (9 : 1) 超声 30 min, 摇床 2 h 后离心洗脱 9 次, 再使用甲醇洗脱 3 次, 直至上清液紫外检测不到模板分子为止。然后 40 °C 真空干燥至恒定质量, 得到芯-壳结构、有机无机杂化的 MIPs 微球。

非印记聚合物 (NIPs) 的制备过程, 除在合成过程中不添加模板分子 TSII<sub>A</sub> 以外, 其余步骤和 MIPs 相同。

## 2.4 分子印记机制的紫外光谱研究

**2.4.1 紫外光谱研究过程** 在 10 mL 浓度为 0.05 mmol/L 的 TSII<sub>A</sub> 乙腈溶液中, 渐增 MAA 的浓度 (0~1.5 mmol/L), 混合溶液静置 4 h, 以相应的 MAA 溶液作空白, 测定混合溶液的紫外吸收光谱, 并绘制差示紫外吸收光谱。

**2.4.2 分子印记机制探讨** 模板分子-功能单体之间的相互作用研究主要通过差示紫外吸收光谱的测定, 求得主客体复合物的结合比。采用物质的量比法, 即固定 1 个组分的浓度不变, 改变另 1 组分的浓度, 根据 Lambert-Beer 定律, 求得模板分子 TSII<sub>A</sub> 和功能单体 MAA 之间的结合比。由图 5 可见, 随着 MAA 浓度的增加 ( $C_{MAA}/C_{TSII_A} = 1 \sim 5$ ), TSII<sub>A</sub> 吸收光谱中特征吸收峰 (270 nm 处) 吸光度逐渐增强, 这表明 MAA 羧基中的羟基与 TSII<sub>A</sub> 上的羰基或咪喃环氧原子通过氢键作用力发生了自组装, 形成了较稳定的复合物, 所以其光谱性质发生了显著的变化。理论上讲, 模板分子 TSII<sub>A</sub> 同功能单体 MAA 形成复合物的过程可以用下式表示:



T 为模板分子, M 为功能单体, K 为结合常数, n 为个数 ( $n = 1, 2, 3 \dots$ )。

当 MAA 的浓度 ( $b_0$ ) 远大于 TSII<sub>A</sub> 的浓度 ( $a_0$ ), 复合物的浓度 (c) 可以通过下式计算:

$$c = a_0 b_0^n K / (1 + b_0^n K) \quad (3)$$

(3) 式中 K 为下述平衡的结合常数。



选择功能单体 M 无吸收的波长测定吸光度 (A) 值, 则 T 的 A 值可用下式计算:

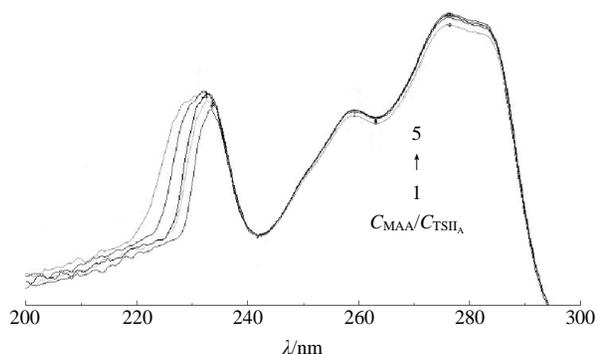


图 5 TSII<sub>A</sub> 与不同浓度 MAA 混合物的紫外光谱  
Fig. 5 UV spectra of mixture of TSII<sub>A</sub> and MAA at different concentration

$$A = [(a_0 - c)\epsilon_A + c\epsilon_C]l \quad (5)$$

l 为紫外光在样本溶液中经过的距离,  $\epsilon_A$  和  $\epsilon_C$  分别为 A、C 的物质的量吸光系数。当  $b_0 = 0$  时 (即不加入功能单体), 上式变为:

$$A_0 = a_0 \epsilon_A l \quad (6)$$

则吸光度差值 ( $\Delta A$ ) 可以由下式计算:

$$\Delta A = A - A_0 = c \Delta \epsilon l \quad (7)$$

其中,  $\Delta \epsilon = \epsilon_C - \epsilon_A$ , 将式 (7) 代入式 (3) 可得式 (8):

$$\Delta A / b_0^n = -K \Delta A + K \Delta \epsilon c a_0 l \quad (8)$$

其中, n 代表了复合物的组成 (结合的数量), 可取简单正整数,  $n = 1, 2, 3 \dots$ ; 以  $\Delta A / b_0^n$  对  $\Delta A$  作图, 结果发现  $n = 3$  时为一良好直线 (图 6), 其回归方程为  $y = -22.02x + 1.206$ ,  $R^2 = 0.9955$ , 说明 TSII<sub>A</sub> 和 MAA 之间理论上主要形成 1 : 3 型氢键配合物, 这和计算机模拟的结果一致。从紫外光谱和计算机模拟的结果中发现分子印记过程中 TSII<sub>A</sub> 和 MAA 主要以 1 : 3 的比例形成复合物, 在本实验中 TSII<sub>A</sub> 和 MAA 按 1 : 4 比例加入反应体系是为了使 MAA 过量, 加速反应进程。

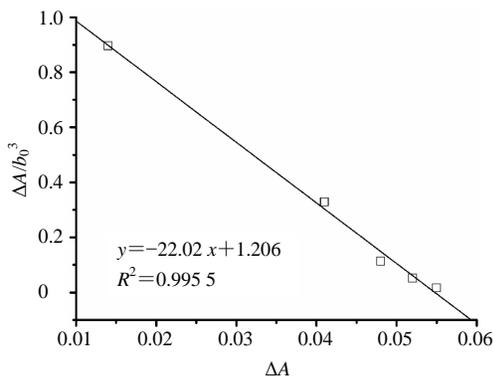


图 6  $\Delta A / b_0^3$  对  $\Delta A$  作图  
Fig. 6 Relationship between  $\Delta A / b_0^3$  and  $\Delta A$

### 3 讨论

本实验把纳米技术、表面分子印记, 计算机模拟和光谱技术结合起来, 通过分子组装设计、纳米功能化等手段, 以 TSII<sub>A</sub> 为模板分子, 分别以 MAA 和 AAM 为功能单体合成了对 TSII<sub>A</sub> 具有高选择性和高分离效率的芯-壳结构复合纳米印记聚合物。首先该复合印记聚合物集合了有机物和无机物的优点, 不仅有一定的刚性, 而且模板分子的去除和目标分子的再结合也变得容易; 其次芯-壳结构使得识别位点建立在聚合物微球表面, 减少了识别位点被“包埋”的现象; 然后, 纳米结构赋予材料极大的比表面积, 提高聚合物的吸附量。因此, 合成的 MIPs 将对印记分子具有高度的亲和力和选择性, 适合作为药物分离的原材料<sup>[1-2]</sup>。

近年来, 随着计算机和量子化学理论的发展, 计算机模拟的方法已经应用到 MIPs 体系, 用以指导印记聚合物合成时单体的选择。本实验通过量子化学计算机模拟研究模板分子-功能单体间相互作用, 表明 MAA 比 AAM 更适合合成印记聚合物, 且模板分子-功能单体间理论最佳物质的量比为 1 : 3, 从而协助对分子印记的机制和规律进行研究。

本实验利用紫外吸收差光谱研究了模板分子-功能单体之间的相互作用, 发现 1 个 TSII<sub>A</sub> 分子和 3 个 MAA 分子以氢键形式结合, 形成稳定的复合物, 与量子化学计算机模拟结果相一致。综上所述, 成功合成的丹参酮 II<sub>A</sub> 分子印记聚合物具有良好的选择性和亲和力, 可能为从复杂样品中高效分离 TSII<sub>A</sub> 提供一种新材料<sup>[15,17]</sup>。

#### 参考文献

- [1] 姚杰, 乔华, 吕俊杰, 等. 高良姜素分子印记聚合物分子识别性研究 [J]. 中草药, 2014, 45(18): 2614-2618.
- [2] 蒋旭红, 吴嫦秋, 刘展眉. 茶碱分子印记聚合物微球的合成及其性能研究 [J]. 中草药, 2013, 44(15): 2055-2058.
- [3] Kang Y F, Duan W P, Li Y, *et al.* Molecularly imprinted polymers of allyl- $\beta$ -cyclodextrin and methacrylic acid for the solid-phase extraction of phthalate [J]. *Carbohydr Polym*, 2012, 88(2): 459-464.
- [4] Birlik E, Ersoz A, Acikkalp E, *et al.* Cr (III)-imprinted polymeric beads: sorption and pre-concentration studies [J]. *J Hazard Mater*, 2007, 140(1/2): 110-116.
- [5] Schirmer C, Meisel H. Chromatographic evaluation of polymers imprinted with analogs of chloramphenicol and application to selective solid-phase extraction [J]. *Anal*

*Bioanal Chem*, 2009, 394(8): 2249-2255.

- [6] Bi X Y, Yang K L. On-line monitoring imidacloprid and thiacloprid in celery juice using quartz crystal microbalance [J]. *Anal Chem*, 2009, 81(2): 527-532.
- [7] Urraca J L, Moreno-Bondi M C, Orelana G, *et al.* Molecularly imprinted polymers as an-tibody mimics in automated on-line fluorescent competitive assays [J]. *Anal Chem*, 2007, 79(13): 4915-4923.
- [8] 娄忠良, 孟子晖, 王鹏, 等. 分子印迹技术用于模拟酶及分子反应器的研究进展 [J]. 有机化学, 2009, 29(11): 1744-1749.
- [9] Han J Y, Fan J Y, Horiec Y, *et al.* Ameliorating effects of compounds derived from *Salvia miltiorrhiza* root extract on microcirculatory disturbance and target organ injury by ischemia and reperfusion [J]. *Pharmacol Therapeut*, 2008, 117(2): 280-295.
- [10] Yu X Y, Lin S G, Zhou Z W, *et al.* Tanshinone IIB, a primary active constituent from *Salvia miltiorrhiza*, exhibits neuro-protective activity in experimentally stroked rats [J]. *Neurosci Lett*, 2007, 417(3): 261-265.
- [11] Fang Z Y, Lin R, Yuan B X, *et al.* Tanshinone IIA downregulates the CD40 expression and decreases MMP-2 activity on atherosclerosis induced by high fatty diet in rabbit [J]. *J Ethnopharmacol*, 2008, 115(2): 217-222.
- [12] Tang F T, Wu X Q, Wang T Q, *et al.* Tanshinone IIA attenuates atherosclerotic calcification in rat model by inhibition of oxidative stress [J]. *Vasc Pharmacol*, 2007, 46(6): 427-438.
- [13] Fang Z Y, Lin R, Yuan B X, *et al.* Tanshinone IIA inhibits atherosclerotic plaque formation by down-regulating MMP-2 and MMP-9 expression in rabbits fed a high-fat diet [J]. *Life Sci*, 2007, 81(17): 1339-1345.
- [14] 叶娜, 万丽, 杨秋楠, 等. 丹参注射液对人肝微粒体酶 CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 体外抑制作用的研究 [J]. 药物评价研究, 2014, 37(6): 502-506.
- [15] Jia X J, Li H, Luo J, *et al.* Rational design of core-shell molecularly imprinted polymer based on computational simulation and Doehlert experimental optimization: application to the separation of tanshinone IIA from *Salvia miltiorrhiza* Bunge [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2012, 403(9): 2691-2703.
- [16] Lu Q, Chen X M, Nie L, *et al.* Tuning of the vinyl groups' spacing at surface of modified silica in preparation of high density imprinted layer-coated silica nanoparticles: A dispersive solid-phase extraction materials for chlorpyrifos [J]. *Talanta*, 2010, 81(3): 959-966.
- [17] He H L, Li H, Gao Y K, *et al.* A novel molecularly imprinted polymer for the solid-phase extraction of *Tanshinones* from serum [J]. *Anal Lett*, 2015, 48(1): 47-60.