

综 述

分子印迹固相萃取及其应用

蔡亚岐, 牟世芬

(中国科学院生态环境研究中心 环境化学与生态毒理学国家重点实验室, 北京 100085)

摘 要: 系统地介绍了分子印迹固相萃取的原理、特点、发展现状及其发展趋势, 并重点对分子印迹固相萃取技术在环境和生物样品前处理中的应用作了较详细的综述。共引用文献 100 篇。

关键词: 分子印迹固相萃取; 环境样品; 生物样品; 样品前处理; 综述

中图分类号: O658.2 文献标识码: A 文章编号: 1004- 4957(2005)05- 0116- 06

Advances in Molecularly Imprinted Solid Phase Extraction

CAI Ya_qi, MOU Shi_fen

(State Key Laboratory of Environmental Chemistry and Ecotoxicology, Research Center for Eco-Environmental Sciences, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100085, China)

Abstract: The concept, characteristics, current state and development trend of molecularly imprinted solid phase extraction were reviewed with 100 references. It is emphasized that molecularly imprinted solid phase extraction is used in the pretreatment for the analysis of biological and environmental samples.

Key words: Molecularly imprinted solid phase extraction; Environmental samples; Biological samples; Sample pretreatment; Review

固相萃取由于具有回收率和富集倍数高、有机溶剂用量少、对环境友好、无相分离操作、易于收集级分、能处理小体积试样、操作简单和易于实现自动化等优点, 目前已成为最常用的样品前处理方法之一, 已有许多固相萃取方法被颁布为标准方法^[1-4]。但是传统固相萃取也存在一些严重不足, 如目前使用最多的吸附剂 C₁₈ 键合硅胶、PS-DVB 以及石墨化碳黑等均为非选择性萃取吸附剂, 其作用机理大多为疏水性作用, 少数为离子交换, 这些特点决定了这些萃取剂的选择性很差。因此目前人们在使用传统固相萃取技术时, 对得到的萃取液常常还要进行净化处理。作者等^[5,6]最近发现多壁碳纳米管对壬基酚、辛基酚、酞酸酯和双酚 A 等物质具有良好的萃取能力。Li 等人^[7]报道碳纳米管可有效萃取空气和水样中的挥发性化合物。但这类萃取剂仍然不能满足复杂基体中微量物质的萃取的要求。免疫吸附萃取剂的出现在一定程度上克服了上述缺点^[8,9]。但免疫吸附萃取剂存在制备困难、制备周期长、费用高昂以及不耐酸碱和有机溶剂等不足。虽然由于种种原因免疫萃取未获广泛应用, 但是免疫萃取中的有关思想却极为宝贵, 它促进了分子印迹固相萃取的出现和应用。

1 分子印迹固相萃取概念

“分子印迹”的概念最早可追溯到 Pauling 提出的以抗原为模板合成抗体的设想^[10]。但现代意义上的分子印迹概念则出现在 20 世纪 70 年代, 其标志是 Wulff 和 Mosbach 等分别在共价和非共价型分子印迹聚合物研究方面的开拓性工作^[11,12]。分子印迹聚合物是人工合成的聚合物, 其对特定分子具有特异的特异性。不难推断以分子印迹聚合物作为固相萃取吸附剂必可提高萃取选择性。该聚合物具有制备容易、成本低廉、对加热、有机溶剂及强酸强碱等稳定等优点。分子印迹固相萃取已成为固相萃取研究的热点之一, 相关文章对此进行了综述^[13-18]。本文将就其合成方法、萃取的一般程序及应用等作简单介绍。

收稿日期: 2004- 09- 19; 修回日期: 2004- 11- 01

基金项目: 国家重点基础研究计划(973 项目)(2003 CB415001); 国家自然科学基金资助课题(20475060)

作者简介: 蔡亚岐(1964-), 男, 陕西岐山人, 研究员, 博士; 牟世芬, 联系人, Tel: 010- 62849182,

E-mail: shifenm@mail.cees.ac.cn

2 合成用于固相萃取的分子印迹聚合物的一般考虑

2.1 聚合物合成方法的选择

分子印迹聚合物的合成方法主要有3种。一种是共价印迹方法,这种方法也称为预组装合成法^[19, 20]。其在合成前首先让模板分子与功能单体发生反应生成模板复合功能单体,再在合适的条件下反应生成聚合物,研磨聚合物为粉末,用适当溶剂除去模板分子,这样就制得所需要的分子印迹聚合物。由于该制备方法中模板分子与功能单体之间是靠结合力强的共价键结合的,其形成的复合物具有化学性质和立体结构稳定的优点,其萃取的特异性要高于其他制备方法。但其缺点更加突出,首先是该方法要进行繁琐的模板复合功能单体的制备,而对众多的模板分子并不是总能找到合适的方法来制得该模板复合功能单体。该方法中模板分子与其印迹聚合物之间的结合力强,因此其模板流失问题更难解决。另外这种分子印迹聚合物萃取时达到平衡较为困难。因此目前其在固相萃取中很少使用。

分子印迹聚合物的第二种制备方法是自组装方法,也称为非共价印迹法^[21-23]。该方法先让适量的模板分子、功能单体、交联剂和引发剂按照一定比例混合,模板分子通过静电作用、疏水性作用、 $\pi-\pi$ 作用和氢键等非共价作用力与功能单体和交联剂等生成分子自组装体,再在合适的引发条件下反应生成聚合物,研磨聚合物为粉末,用适当溶剂萃取除去模板分子。该方法灵活方便,制备过程简单,仅仅将各成分混合后就可直接聚合,适用范围广泛;该方法模板分子的除去方便,使用合适的单一或混合有机溶剂就可将模板分子洗去。该方法也存在一定的缺点,例如由于在聚合前,模板分子与功能单体及交联剂可形成不止一种分子络合物,故该方法制备的分子印迹聚合物的结合位点就存在一定程度的不均一性。由于非共价的分子间作用力较弱,在聚合反应时常常需要加入过量的功能单体,这会在萃取时造成较严重的非特异性吸附,从而降低萃取选择性^[24-26]。

用溶剂处理聚合反应生成的聚合物颗粒时,很难将聚合物颗粒中的模板分子完全清洗干净,当用该分子模板聚合物萃取 $\text{pg} \sim \text{ng/mL}$ 范围的样品时,必然会造成严重误差,这种现象就是所谓“模板渗漏”^[27-29]。解决此问题的一个有效方法是采用替代模板聚合法,其原理是利用分子印迹聚合物对其模板分子识别时的“交叉反应性”,用分析物的类似物代替分析物作为模板来制备分子印迹聚合物,由于“交叉反应性”的存在,该分子印迹聚合物也对分析物具有萃取能力,即使在萃取过程中发生“模板渗漏”问题,由于渗漏出的物质是分析物的类似物,只要能用色谱法将分析物和它的类似物分开,就可避免“模板渗漏”产生的干扰^[30-38]。例如 Andersson 等^[30]在使用气相色谱测定人血浆样品中的镇痛药物沙美利定前,使用以药物沙美利定为模板合成的分子印迹聚合物进行固相萃取,他们发现当样品中分析物浓度极低时(nmol),“模板渗漏”会严重干扰药物沙美利定的测定,作为对该方法的改进,他们在合成分子印迹聚合物时用药物沙美利定的结构类似物代替沙美利定,再用这样合成的分子印迹聚合物来进行血浆样品的前处理,可满意解决“模板渗漏”问题。Mullett 等^[34]以2-氨基吡啶代替4-氨基吡啶合成分子印迹聚合物,由于印迹交叉性的存在,合成的这种聚合物对4-氨基吡啶具有很好的吸附萃取性能。Matsui 等^[35]也利用印迹聚合物对模板类似物的交叉反应性,用二丁基蜜胺和三烷基蜜胺为三嗪类除草剂的替代模板,合成了对三嗪类除草剂具有良好选择性的分子印迹聚合物。Theodoridis 等^[31]使用莨菪碱为替代模板合成了针对东莨菪碱的分子印迹聚合物。Jodlbauer 等^[36]以替代模板法合成了针对细胞毒素赭曲霉毒素A的分子印迹聚合物。Moller 等^[37]以二苯基磷酸酯的结构类似物二甲苯基磷酸酯为替代模板合成了针对二苯基磷酸酯的分子印迹聚合物,该聚合物有可能在有机磷酸酯类阻燃剂的水解产物的固相萃取中得到应用。最近 Chassaing 等^[38]使用替代模板技术合成了3种不同配方的分子印迹聚合物,并对辉瑞公司开发中的一种药物进行了萃取。替代模板法还克服高毒性模板对人的危害以及有的模板物质价格高昂及其不易得到等问题。

制备分子印迹聚合物的第三种方法是半共价法^[24, 25, 39, 40]。这种方法首先让模板分子与单体以共价键结合,加入交联剂和引发剂进行聚合反应,然后破坏共价键洗脱待测物分子,而在使用该分子印迹聚合物对待测物进行萃取时,分子印迹聚合物与待测物之间则仅仅依靠非共价相互作用结合。该法的优点是,由于在聚合物生成时模板分子与单体共价键结合,因此该法生成的聚合物结构更加完整,结合位点的均一性更完美,故半共价法制备的分子印迹聚合物对模板分子的亲合萃取能力更强,萃取容量更

大;同时这种方法制备的聚合物在破坏共价键洗脱模板分子时,即使有少量的模板残留在聚合物中,由于其与聚合物之间的结合是很强的共价键,在后面用该聚合物萃取待测物时,一般有机溶剂极难将残留的模板分子洗下来,因此就可从根本上解决“模板渗漏”对待测物萃取测定的影响。

2.2 聚合物种类和合成条件的选择

大多数分子印迹聚合物采用的单体是甲基丙烯酸,交联剂是二甲基丙烯酸乙二醇酯。也有一些研究者根据需要采用了其他的单体如 N,N-二甲基胺乙基甲基丙烯酸酯^[41]、三氟甲基丙烯酸^[42]、4-乙烯基吡啶^[43,44]等。不同聚合物具有不同的萃取性能,分析者需要根据被萃取分析物的具体情况选择合适的功能单体、交联剂和合成条件等。Kugimiya 等^[41]分别以甲基丙烯酸和二甲基丙烯酸为单体合成了 3-羧酸吡啶的分子印迹聚合物,并进行了萃取性能评价,结果发现使用二甲基丙烯酸制备的分子印迹聚合物对 3-羧酸吡啶具有更好的萃取性能和选择性,该研究还发现两种分子印迹聚合物萃取 3-羧酸吡啶时的作用力种类有一定差异,用甲基丙烯酸为单体合成的聚合物对模板分子的作用力主要是氢键,而以二甲基丙烯酸为单体合成的分子印迹聚合物对模板分子的作用力主要为离子键。Baggiani 等^[44]研究比较了使用甲基丙烯酸和 4-乙烯基吡啶为功能单体合成的分子印迹聚合物对苯达松除草剂的萃取性能,结果表明要取得好的萃取性能,需要在聚合时同时加入这两种功能单体。Venn 等^[43]和 Lanza 等^[45]也进行了这方面的研究。

目前为止使用最多的分子印迹聚合物的合成方法是以自组装作用为基础的非共价法,这种合成方法中,合成溶剂对分子印迹聚合物与模板分子之间的非共价作用力的强弱以及聚合物的形态有很大的影响。一般的规律是,合成时选择的溶剂极性越大,则基于非共价作用的分子识别能力越弱。现在最常用的几种合成溶剂有乙腈、氯仿、甲苯、二氯甲烷等。Ferrer 等^[46]在制备氯代三嗪类除草剂分子印迹聚合物时发现使用甲苯作溶剂合成的分子印迹聚合物萃取选择性更好。交联剂^[42,47]和合成原料的比例^[48]也可影响分子印迹聚合物的萃取性能。

在进行固相萃取时,分子印迹聚合物可根据需求制备成不同的物理形态。现在一般将分子印迹聚合物先制备成整体的棒状结构,然后再将其研磨成粉末并过筛,再选择一定粒径的聚合物用于固相萃取。也有研究者^[49,50]采用了不同的合成策略,他们在悬浮液中进行聚合直接合成了特定粒度的分子印迹球形颗粒。另外,分子印迹聚合物还可以制备成膜状形态并应用在有关物质的吸附萃取中^[51-56]。

3 分子印迹固相萃取的操作形式及其应用

3.1 分子印迹聚合物直接从有机溶剂中萃取分析物

第一种操作方式是应用分子印迹聚合物从非极性的有机溶剂中萃取分析物。分子印迹聚合物的分子识别能力与发生吸附萃取时的溶剂有很大的关系,当固相萃取时的上样溶剂与制备该聚合物时的溶剂一致时,萃取时分子识别的选择性最好。大部分的样品是水基样品,直接使用这种方法的应用范围非常有限。因此人们多采用如下方法进行水样萃取:首先用非极性的有机溶剂如二氯甲烷、氯仿和甲苯等从水样中萃取分析物,在该步萃取中发生的是基于疏水性作用的萃取,除分析物外还有好多种其他干扰物也进入到了这些有机溶剂,为了提高测定的选择性,可将此有机萃取液通过分子印迹聚合物柱,由于在非极性有机溶剂中分子印迹聚合物分子识别的能力最强,故此时该聚合物即将分析物高选择性地萃取到柱上,然后再用其他有机溶剂将干扰物和分析物分别洗脱下来测定。

这种操作方式目前已有不少文献报道^[27,57-61]。例如 Muldoon 等^[27]首先将 10 g 牛肝组织样品用 30 mL 氯仿振荡萃取 1 h,离心分离出氯仿萃取液,将此萃取液上样于阿特拉津的分子印迹萃取柱,用氯仿洗涤柱上的杂质,最后用乙腈-水(体积比 90:10)混合液洗脱柱上的阿特拉津。Turjel 等^[57]合成了几种氯代三嗪和甲基硫代三嗪除草剂的分子印迹聚合物;他们首先将 500 mL 水样过 PS-DVB 固相萃取盘,吸附于盘上的分析物用乙腈洗脱,将此乙腈洗脱液蒸发至干后溶解在甲苯中,再将该甲苯萃取液上样通过分子印迹聚合物柱,则这些目标分子可吸附萃取于分子印迹聚合物之上,萃取于柱子上的目标分子可以用乙腈洗脱下来,将洗脱液蒸发至干,再溶解在 pH 7.0 的缓冲溶液中进行胶束电动色谱测定。Castro 等^[58]以二苯并噻吩为模板合成了一些含硫化合物的分子印迹聚合物,这些聚合物可望在燃料脱硫中发

挥作用。Chapuis 等^[59]用非共价法合成了几种三嗪类除草剂的分子印迹聚合物,并研究了这些聚合物应用于果汁和土壤样品萃取的分析性能。Pap 等^[60]将 C₁₈ 固相萃取盘与分子印迹聚合物柱结合,萃取测定了水溶液中的几种三嗪类除草剂。Bjarnason 等^[61]将 C₁₈ 固相萃取柱、分子印迹固相萃取柱和 C₁₈ 分析柱液相色谱在线联用,建立了尿样、苹果中三嗪类除草剂的分析方法。Pap 等^[62]则仔细研究了分子印迹聚合物对乙腈溶液中苯妥因萃取的选择性问题。这种方法也已被应用于饲料、尿液和肝脏中的克喘素^[63]、血清中的烷基磷酸酯降解产物^[64]和藏药中的抗外皮生长因子受体阻滞剂(E)-piceatannol^[65]等物质的萃取。

3.2 分子印迹聚合物直接从水溶液中萃取分析物

分子印迹固相萃取中采用的第二种操作方式是直接用分子印迹聚合物萃取水样,此时分析物和其它干扰物质均发生了吸附萃取。在该步萃取中,萃取的主要作用力是疏水性作用,因此该步萃取没有选择性。为了提高选择性,关键是要在第一步的非选择性萃取后,用合适溶剂对分子印迹聚合物柱进行洗脱,洗脱目的是除去由疏水性作用引起的干扰,在洗脱中,目标分析物由于与分子印迹聚合物之间的特异性亲和力而保留在聚合物柱上,最后再用合适溶剂将分析物洗脱下来。例如,Ferrer 等^[46]以 Terbutylazine 为模板合成了氯代三嗪类除草剂的分子印迹聚合物,并将其应用于地表水和底泥样品中这类除草剂的萃取,他们采取的步骤是首先将 50~100 mL 地表水样或底泥提取液的稀释液直接上样于分子印迹萃取柱,然后用 2 mL 二氯甲烷洗涤由于非印迹作用吸附的杂质,最后用甲醇将吸附于分子印迹聚合物柱上的氯代三嗪类除草剂洗脱下来进行液相色谱的测定。Zhu 等^[68]合成了针对 5 种磺酰胺除草剂的分子印迹聚合物,并用该聚合物以直接萃取法对自来水、河水和土壤提取液中的除草剂含量进行了萃取测定。

这种方法对于体积较大环境水样的萃取测定尤其适合^[46,66],已经应用于环境水样中氯代三嗪类除草剂^[46]、4-氯苯酚和 4-硝基苯酚^[48,66]、氯代苯氧乙酸^[67]、磺酰胺类除草剂^[68]等,自来水中微藻素^[69],血浆和饮料中的咖啡因^[70],血浆中的 β -阻滞剂^[71]、苯妥因^[72]、丁呱卡因^[73]、5 种草药提取成分^[74],牛尿样中的克喘素^[75,76]、8 种 β -拮抗剂^[77],人和牛尿样和血清样中的东莨菪碱^[31],红酒样品中的黄酮类物质^[78],尿液、饮料和咖啡中的咖啡因^[79],水溶液中 2,6-吡啶二羧酸^[80],自来水、河水、泉水和海水中的杀虫剂抗蚜威^[81],苹果汁中几种抗氧化剂^[82],海水样品中 UO_2^{2+} ^[83]、 Ni^{2+} ^[84],水溶液中的 Dy^{3+} ^[85]等物质的萃取测定。

分子印迹固相萃取大部分与液相色谱联用,但也有极少数是与其它检测方法结合的^[79,81],如 Mean 等制备合成了杀虫剂抗蚜威^[81]的分子印迹聚合物,并用其萃取了自来水、河水、泉水和海水中的抗蚜威,该体系使用极谱检测。文献[83~85]等则报道了针对 UO_2^{2+} 、 Ni^{2+} 和 Dy^{3+} 等金属离子的分子印迹固相萃取剂。

3.3 分子印迹固相萃取脉冲洗脱分析物

在线脉冲洗脱方式是指进行这种萃取操作时,首先选择合适的流动相上样过柱,在该条件下,分析物模板分子被特别强地保留在萃取柱中,然后再注射几个微升的质子极性溶剂,这样可以产生一个快速的脉冲式洗脱,从而将分析物洗脱下来。而在在线微分脉冲洗脱方式中,当分析物被特别强地保留在萃取柱上后,首先采用非质子性的极性溶剂以脉冲方式将非选择性吸附的干扰物质洗脱干净,再利用一个质子性的极性溶剂以脉冲方式将分析物洗脱下来进行检测。目前这种操作方式已被应用到血清中的茶碱^[86~88]、4-氨基吡啶^[34]、抗高血糖药物双胍^[89]以及烟草中的尼古丁^[90]以及乙腈溶液中的二甲双胍降糖片^[91]等物质的萃取。

4 分子印迹固相萃取发展展望

分子印迹聚合物极大地提高了固相萃取的选择性,简化了样品前处理。但该技术仍然不很完善。如其容量还不够大,富集倍数不够高;识别能力受上样溶剂的影响较大,在水溶液中选择性较差;结合位点的非均一性和低的传质效率阻碍萃取效率和选择性的提高;分子印迹萃取剂的种类有限;好多体系研究的是标准溶液。我们认为分子印迹固相萃取技术应该在以下几方面完善发展。

新型分子印迹固相萃取剂的研究。如 Haginaka 等^[92~94]用多步膨胀法和热聚合法制得了限进介

质- 分子印迹固相萃取聚合物, 该固相萃取结合了限进介质固定相对大分子物质基体的去除性能和分子印迹聚合物对分析物的特异萃取性能。而 Koeber 等^[95] 则将分子印迹- 限进介质固相萃取与液相色谱联用, 可将非特异性吸附减少到 1% 以下。Boos 等^[96] 则用类似的方法建立了血清样品中曲马多的在线萃取和色谱测定方法。Pawliszyn^[97] 提出了限进介质- 分子印迹多维固相萃取概念。

将针对结构相似的 1 组分析物的分子印迹聚合物和针对 1 个分析物的分子印迹聚合物结合, 可以更容易地实现对分析物的萃取测定^[98]。

加强与其它样品前处理技术的融合渗透。Pawliszyn 等^[99, 100] 研究制备了针对克喘素, β 受体阻滞剂心得安及其类似物的分子印迹固相微萃取纤维和萃取毛细管, 并将其应用于尿液和血清的萃取测定。加强对蛋白质、核酸以及活体生物单元如单细胞、病毒等印迹聚合物的研究。

将分子印迹固相萃取与其它分离检测方法如毛细管电泳、免疫分析、微型化学和生物传感器等结合。

参考文献:

- [1] LISKA I [J]. J Chromatogr, A, 2000, 885: 3- 16.
- [2] SIMPSON N J K. Solid Phase Extraction: Principles, Techniques, and Applications[M]. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc. 2000.
- [3] THURMAN E M, MILLS M S. Solid Phase Extraction: Principles and Practice[M]. New York: Wiley- VCH, 1999.
- [4] FRITZ J S. Analytical Solid-phase Extraction[M]. New York: Wiley- VCH, 1999.
- [5] CAI Y Q, JIANG G B, LIU J F, *et al.* [J]. Anal Chem, 2003, 75(10): 2517- 2521.
- [6] CAI Y Q, JIANG G B, LIU J F, *et al.* [J]. Anal Chim Acta, 2003, 494: 149- 156.
- [7] LI Q L, YUAN D X, LIN Q M. [J]. J Chromatogr, A, 2004, 1026: 283- 288.
- [8] PICHON V, BOUZIGE M, MIEGE C, *et al.* [J]. Trends Anal Chem, 2000, 18: 219- 235.
- [9] PEREZ S, FERRER I, HENNION M- C, *et al.* [J]. Anal Chem, 1998, 70: 4996- 5001.
- [10] PAULING L. [J]. J Am Chem Soc, 1940, 62: 2643.
- [11] WULF G, SARHAM A. [J]. Angew Chem, 1972, 84: 364.
- [12] MOSBACH K. [J]. Trends Polym Sci, 1994, 19: 166.
- [13] STEVENSON D. [J]. Trends Anal Chem, 1999, 18(3): 154- 158.
- [14] MASQUE N, MARCE R M, BORRULL F. [J]. Trends Anal Chem, 2001, 20(9): 477- 485.
- [15] FERRER I, BARCELO D. [J]. Trends Anal Chem, 1999, 18(3): 180- 192.
- [16] RAMSTROM O, SKUDAR K, HAINES J, *et al.* [J]. J Agric Food Chem, 2001, 49: 2105- 2114.
- [17] HAUPT K. [J]. Analyst, 2001, 126: 747- 756.
- [18] WHITCOMBE M J, VULFSON E. [J]. J Am Chem Soc, 1995, 117: 7105- 7107.
- [19] WULF G, SCHAUBOFF S. [J]. J Org Chem, 1991, 56: 395- 400.
- [20] WULF G, HAARER J. [J]. Makromol Chem, 1991, 192: 1329- 1333.
- [21] ANDERSSON L I, MOSBACH K. [J]. J Chromatogr, 1991, 516: 313- 322.
- [22] SELLERGREEN B, EKBERG B, MOSBACH K. [J]. J Chromatogr, 1985, 347: 1- 10.
- [23] KEMPE M, MOSBACH K. [J]. J Chromatogr, A, 1994, 664: 276- 279.
- [24] ENSING K, BERGGREN C, MAJORS R E. [J]. LCGC, 2001, 19: 942- 954.
- [25] JOSHI V P, KARODE S K, KULKARNI M G, *et al.* [J]. Chem Eng Sci, 1998, 53: 2271- 2275.
- [26] TAKEUCHI T, HAGINAKA J. [J]. J Chromatogr, B, 1999, 728: 1- 6.
- [27] MULDOON M T, STANKER L H. [J]. Anal Chem, 1997, 69: 803- 808.
- [28] RASHID B A, BRIGGS R J, HAY J N, *et al.* [J]. Anal Commun, 1997, 34: 303- 307.
- [29] VENN R F, GOODY R J. [J]. Chromatographia, 1999, 50: 407- 411.
- [30] ANDERSSON L I, PAPRICA A, ARVIDSSON T. [J]. Chromatographia, 1997, 46: 57- 62.
- [31] THEODORIDIS G, KANTIFES A, MANESIOTIS P, *et al.* [J]. J Chromatogr, A, 2003, 987: 103- 109.
- [32] BAGGIANI C, GIRAUDI G, VANNI A. [J]. Bioseparation, 2002, 10: 389- 396.
- [33] MATSUI J, FUJIWARA K, UGATA S, *et al.* [J]. J Chromatogr, A, 2000, 889: 103- 108.
- [34] MULLETT W M, DIRIE M F, LAI E P C, *et al.* [J]. Anal Chim Acta, 2000, 414: 123- 131.
- [35] MATSUI J, FUJIWARA K, TAKEUCHI T. [J]. Anal Chem, 2000, 72: 1810- 1816.
- [36] JODLBAUER J, MAIER N M, LINDNER W. [J]. J Chromatogr, A, 2002, 945: 45- 63.
- [37] MOLLER K, NILSSON U, CRESCENZI C. [J]. J Chromatogr, A, 2001, 938: 121- 130.
- [38] CHASSAING C, STOKES J, VENN R F, *et al.* [J]. J Chromatogr, B, 2004, 804: 71- 81.
- [39] ANDERSSON L I. [J]. Bioseparation, 2002, 10: 353- 358.
- [40] CARO E, MASQUE N, MARCE R M, *et al.* [J]. J Chromatogr, A, 2002, 963: 169- 178.
- [41] KUGIMIYA A, TAKEUCHI T. [J]. Anal Chim Acta, 1999, 395: 251- 257.
- [42] ZANDER A, FINDLAY P, RENNER Th, *et al.* [J]. Anal Chem, 1998, 70: 3304- 3308.

- [43] MASQUE N, MARCE R M, BORRULL F, *et al.* [J]. *Anal Chem*, 2000, 72: 4122– 4126.
- [44] BAGGIANI C, TROTTA F, GIRAUDI G, *et al.* [J]. *Anal Commun*, 1999, 36: 263– 268.
- [45] LANZA F, SELLERGRÉN B. [J]. *Anal Chem*, 1999, 71: 2092– 2096.
- [46] FERRER I, LANZA F, TOLOKAN A, *et al.* [J]. *Anal Chem*, 2000, 72: 3934– 3941.
- [47] OLSEN J, MARTIN P, WILSON I D, *et al.* [J]. *Analyst*, 1999, 124: 467– 471.
- [48] DAVIES M P, BIASI V D, PERRETT D. [J]. *Anal Chim Acta*, 2004, 504: 7– 14.
- [49] MATSUI J, FUJIWARA K, UGATA S, *et al.* [J]. *J Chromatogr, A*, 2000, 889: 25– 31.
- [50] MATSUI J, OKADA M, TSURUOKA M, *et al.* [J]. *Anal Commun*, 1997, 34: 85– 90.
- [51] KOBAYASHI T, REDDY P S, OHTA M, *et al.* [J]. *Chem Mater*, 2000, 14: 2499– 2505.
- [52] PILETSKY S A, MATUSCHEWSKI H, SCHEDLER U, *et al.* [J]. *Macromolecules*, 2000, 33: 3092– 3098.
- [53] KOCHKODAN V, WEIGEL W, ULBRICHT M. [J]. *Analyst*, 2001, 126: 803– 809.
- [54] HILAL N, KOCHKODAN V. [J]. *J Membrane Sci*, 2003, 213: 97– 113.
- [55] KOCHKODAN V, WEIGEL W, ULBRICHT M. [J]. *Desalination*, 2002, 149: 323– 328.
- [56] MALAISAMY R, ULBRICHT M. [J]. *Sep and Puri Tech*, 2004.
- [57] TURIEL E, MARTÍN- ESTEBAN A, FERNÁNDEZ P, *et al.* [J]. *Anal Chem*, 2001, 73: 5133– 5141.
- [58] CASTRO B, WHITCOMBE M J, VULFSON E N, *et al.* [J]. *Anal Chim Acta*, 2001, 435: 83– 89.
- [59] CHAPUIS F, PICHON V, LANZA F, *et al.* [J]. *J Chromatogr, B*, 2004, 804: 93– 101.
- [60] PAP T, HORVATH V, TOLOKAN A, *et al.* [J]. *J Chromatogr, A*, 2002, 973: 1– 12.
- [61] BJARNASON B, CHIMUKA L, RAMSTROM O. [J]. *Anal Chem*, 1999, 71: 2152– 2156.
- [62] PAP T, HORVAI G. [J]. *J Chromatogr, A*, 2004, 1034: 99– 107.
- [63] BRAMBILLA G, FIORI M, RIZZO B, *et al.* [J]. *J Chromatogr, B*, 2001, 759: 27– 32.
- [64] MENG Z H, LIU Q. [J]. *Anal Chim Acta*, 2001, 435: 121– 127.
- [65] ZHU L, CHEN L, XU X. [J]. *Anal Chem*, 2003, 75: 6381– 6387.
- [66] CARO E, MARCE R M, CORMACK P A G, *et al.* [J]. *J Chromatogr, A*, 2003, 995: 233– 238.
- [67] BAGGIANI C, GIOVANNOLI C, ANFOSSIL, *et al.* [J]. *J Chromatogr, A*, 2001, 938: 35– 44.
- [68] ZHU Q- Z, DEGELMANN P, NIESSNER R, *et al.* [J]. *Environ Sci Technol*, 2002, 36: 5411– 5420.
- [69] CHIANELLA I, PILETSKY S A, TOTHILL I E, *et al.* [J]. *Biosen Bioelectr*, 2003, 18: 119– 127.
- [70] THEODORIDIS G, MANESIOTIS P. [J]. *J Chromatogr, A*, 2002, 948: 163– 169.
- [71] MARTIN P D, JONES G R, STRINGER F, WILSON I D. [J]. *Analyst*, 2003, 128: 345– 350.
- [72] BEREZKI A, TOLOKAN A, HORVAI G, *et al.* [J]. *J Chromatogr, A*, 2001, 930: 31– 38.
- [73] ANDERSSON L I. [J]. *Analyst*, 2000, 125: 1515– 1517.
- [74] XIE J, CHEN L, LI C, *et al.* [J]. *J Chromatogr, B*, 2003, 788: 233– 242.
- [75] BERGGREN C, BAYOUDH S, SHERRINGTON D, *et al.* [J]. *J Chromatogr, A*, 2000, 889: 105– 110.
- [76] BLOMGREN A, BERGGREN C, HOLMBERG A, *et al.* [J]. *J Chromatogr, A*, 2002, 975: 157– 164.
- [77] WIDSTRAND C, LARSSON F, FIORI M, *et al.* [J]. *J Chromatogr, B*, 2004, 804: 85– 91.
- [78] MOLINELLI A, WEISS R, MIZAIKOFF B. [J]. *J Agric Food Chem*, 2002, 50: 1804– 1808.
- [79] THEODORIDIS G, ZACHARIS C K, TZANAVARAS P D, *et al.* [J]. *J Chromatogr, A*, 2004, 1030: 69– 76.
- [80] MORING S E, WONG O S, STOBACH J F. [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2002, 27: 719– 728.
- [81] MEAN M L, MARTINEZ- RUIZ P, REVIEJO A J, *et al.* [J]. *Anal Chim Acta*, 2002, 451: 297– 304.
- [82] BRUGGEMANN O, VISNJEVSKI A, BURCH R, *et al.* [J]. *Anal Chim Acta*, 2004, 504: 81– 88.
- [83] BAE S Y, SOUTHARD G L, MURRAY G M. [J]. *Anal Chim Acta*, 1999, 397: 173– 181.
- [84] ERSOZ A, SAY R, DENZLI A. [J]. *Anal Chim Acta*, 2004, 502: 91– 97.
- [85] BIJU V M, GLADIS J M, RAO T P. [J]. *Anal Chim Acta*, 2003, 478: 43– 45.
- [86] MULLETT W M, LAI E P C. [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 1999, 21: 835– 843.
- [87] MULLETT W M, LAI E P C. [J]. *Anal Chem*, 1998, 70: 3636– 3640.
- [88] MULLETT W M, LAI E P C. [J]. *Microchem J*, 1999, 61: 143– 148.
- [89] FENG S Y, LAI E P C, DABEK- ZLOTORZYNSKA E, *et al.* [J]. *J Chromatogr, A*, 2004, 1027: 155– 160.
- [90] MULLETT W M, LAI E P C, SELLERGRÉN B. [J]. *Anal Commun*, 1999, 36: 217– 222.
- [91] LAI E P C, FENG S Y. [J]. *Microchem J*, 2003, 75: 159– 168.
- [92] HAGINAKA J, SANBE H. [J]. *Anal Chem*, 2000, 72: 5206– 5210.
- [93] HAGINAKA J, TAKEHIRA H, HOSOYA K, *et al.* [J]. *J Chromatogr, A*, 1999, 849: 331– 339.
- [94] SANBE H, HAGINAKA J. [J]. *Analyst*, 2003, 128: 593– 597.
- [95] KOEBER R, FLEISCHER C, LANZA F, *et al.* [J]. *Anal Chem*, 2001, 73: 2437– 2444.
- [96] BOOS K- S, FLEISCHER C T. [J]. *Fresenius J Anal Chem*, 2001, 371: 16– 20.
- [97] MULLETT W M, WALLEA M, LEVSEN K, *et al.* [J]. *J Chromatogr, B*, 2004, 801: 297– 306.
- [98] HAGINAKA J. [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2004, 379: 332– 334.
- [99] KOSTER E H M, CRESCENZI C, den KOEDT W, *et al.* [J]. *Anal Chem*, 2001, 73: 3140– 3145.
- [100] MULLETT W M, MARTIN P, PAWLISZYN J. [J]. *Anal Chem*, 2001, 73: 2383– 2389.