

DOI:10.13602/j.cnki.jcls.2020.10.12

生物传感器识别元件的种类及其在临床检验中的研究进展*

张泽, 张颖聪, 于洪伟, 荣胜忠, 高宏民, 常东 (复旦大学附属浦东医院检验科, 上海 201399)

摘要: 识别元件是生物传感器的重要组成部分, 参与特异性识别和捕获目标分析物, 与传感器的选择性能密切相关。经典的识别元件主要是从生物体内分离出的酶、抗体等, 或生物体本身如细胞、组织等作为识别元素, 而新型识别元件多是在实验室合成的适配体、分子印迹聚合物(MIP)、亲合体等人工识别元素。根据不同识别元件的特性, 已经研制出多种适用于临床检验的生物传感器。该文综述了识别元件的种类及其在临床检验中的应用研究进展。

关键词: 传感器; 生物传感器; 识别元件; 临床检验

中图分类号: R446

文献标志码: A

近年来, 生物传感器广泛应用于食品安全、环境监测、疾病筛查等方面^[1-2], 构建性能优异的生物传感器是目前研究人员一直追寻的目标。生物传感器由识别元件和信号转换器组成, 能够将特定样品中待测组分特异性识别并转换为可读取的信号进行输出。识别元件又称为目标受体, 是生物传感器的重要组成部分, 其性能优良程度直接关系到传感器的选择性能。经典的识别元件多为从生物体内分离出的酶或抗体等, 研究时间较早且研究范围也较为广泛。然而考虑到快速诊断、提高稳定性和成本效益等方面的需要, 研究人员逐步研发新的识别元件来提高传感器的识别性能, 如噬菌体、适配体等, 这不仅综合提高了传感器的分析性能, 而且还

拓展了生物传感器的应用范围, 促进了生物传感器向实际产品检测的进一步转化。目前, 生物传感器已经广泛应用于生物医学的研究中, 如体内生物小分子检测、病原微生物检测^[3]、药物检测^[4]和疾病标志物检测^[5]。本文将对生物传感器识别元件的种类及其临床应用研究进展进行介绍。

生物传感器中的识别元件要对目标物具有稳定且特异的识别能力。如表 1 所示, 目前识别元件可分为经典识别元件, 如酶、抗体、DNA、细胞和组织, 以及新型识别元件, 如核酸适配体, 分子印迹聚合物 (molecularly imprinted polymer, MIP)、噬菌体、亲合体和脱氧核酶^[6]。

表 1 生物传感器中识别元件的特点

识别元件	传感器类别	识别原理	制备工艺	优点	局限性
酶	酶生物传感器	酶的催化作用	简便	特异性好	成本较高, 稳定性欠佳, 酶的种类有限
抗体	免疫传感器	抗原抗体特异性结合	简便	特异性好	成本高, 稳定性欠佳, 种类有限
脱氧核苷酸	DNA 生物传感器	碱基互补配对	适中	特异性好	稳定性欠佳, 碱基错配
细胞	细胞传感器	细胞的电学响应等	简便	成本低	再生性和稳定性欠佳, 应用范围有限
组织切片	组织传感器	酶的催化作用	复杂	成本低, 稳定性好, 活性高	灵敏度欠佳, 响应时间长
微生物(细菌)	微生物传感器	呼吸作用, 酶的催化作用	简便	成本低, 寿命长	菌体易泄露损失, 稳定性和灵敏度较差, 响应时间长
核酸适配体	适配体传感器	与相应配体特异性结合	适中	热稳定性好、成本低、应用范围广泛、适用于低免疫原性抗原	结构刚性不足, 易被降解、亲和力不稳定
MIP	MIP 传感器	与模板分子特异性结合	复杂	成本低, 耐热性和耐化学性好	制备复杂, 模板分子洗脱受限, 耗时较长
噬菌体	噬菌体传感器	与细菌表面受体特异性结合	复杂	特异性和稳定性好, 韧性强	应用范围有限
亲合体	亲合体传感器	与靶物质特异性结合	适中	生物亲和性好, 人工合成	合成筛选
脱氧核酶	脱氧核酶传感器	特异性识别和催化	复杂	特异性好, 人工合成	合成筛选

1 经典识别元件

自 1962 年第 1 个葡萄糖生物传感器^[7]问世以来, 以酶作为识别元件的生物传感器不断发展。随着研究的进一步深入, 基于抗原抗体特异性识别、核苷酸碱基互补配对原理

发展了多种类别的生物传感器。依据识别元件的类别可将生物传感器分为酶传感器、免疫传感器和 DNA 传感器等, 这些传感器所涉及到的经典识别元件主要有以下几种:

1.1 酶 在酶生物传感器的构建中, 主要有 2 个应用方面,

* 基金项目: 国家自然科学基金(81773480、82073600); 上海市浦东新区卫生系统领先人才培养计划(PWR12016-04); 复旦大学附属浦东医院院级课题(PX201604)。

作者简介: 张泽, 1989 年生, 女, 医师, 硕士, 研究方向为生物传感器的构建。

通信作者: 常东, E-mail: dongchang1969@163.com。

一种是利用酶对分析物进行催化代谢,除了早期葡萄糖氧化酶被用作敏感的识别元件外,一些检测生物小分子的酶也逐渐被应用于固化酶膜的构建,例如葡萄糖脱氢酶、尿酸酶等;另一种是利用某些化合物能够抑制酶的活性所构建的传感器,典型的代表是对农药含量的检测,Zhang 等^[8]利用乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)、复合纳米材料和聚合物构建安培型生物传感器检测三氯磷酸酯和马拉硫磷这 2 种有机磷农药。

酶作为识别元件其操作简便,特异性好。缺点在于酶的纯化成本较高且费时,稳定性欠佳。目前该领域的进展方向是合成纳米酶,由于纳米酶价格便宜且稳定性好适合构建纳米酶传感器阵列,以获得较高的检测通量。

1.2 抗体 抗体是生物传感器中应用范围最广的识别元件,根据其制备方法和原理,可分为多克隆抗体、单克隆抗体和基因工程抗体。目前,对于免疫传感器的研究非常广泛,如蛋白质、毒素和生物标志物等方面的检测^[9]。随着免疫传感器的不断发展,更多信号放大策略被应用其中。研究人员在构建基于免疫复合物检测的生物传感器中引入“法拉第笼概念”^[10],与传统的三明治式免疫分析相比,其灵敏度显著提升。

但抗体作为识别元件其检测目标有限、成本高、稳定性欠佳。目前,利用生物、化学、基因等方法已经实现合成双官能团抗体,这类抗体具有 2 个不同的抗原结合区,能同时识别 2 种抗原,未来有望应用于新型免疫生物传感器。

1.3 DNA DNA 传感器也是研究较为广泛的一种,DNA 作为识别元件特异性较强。通常依靠碱基互补配对形成稳定的双链 DNA 结构,通过换能器将信号输出,实现对目标核酸特异性识别检测^[11-12]。DNA 传感器又称为基因传感器,针对疾病相关基因的准确检测具有重要意义。随着研究的不断深入,核酸传感器构建策略更加复杂。Zeng 等^[13]构建了一种 DNA 四面体纳米结构,其检测灵敏度到降低至 1 fm,未来有望利用这种 DNA 四面体探头对疾病相关 DNA、miRNA 和蛋白质进行即时定量检测。

然而,DNA 识别元件在检测过程中存在杂交假象,碱基错配等现象。这些都会对 DNA 传感器的灵敏度、重现性等性能产生影响,需要进一步提高。

1.4 细胞 细胞作为生物体基本的结构和功能单位,当受到外界刺激后,产生的电信号经过放大处理可对待测物质进行检测。虽然细胞作为识别元件从监测细胞生理性能、重金属离子动态监测到药物筛选等方面被广泛研究,但是仍有一些因素限制了细胞传感器的进一步发展,如再生性和可供选择的细胞种类有限等,仍有许多问题有待解决。

1.5 组织 组织传感器通常是以动植物组织薄片作为传感器的识别元件,在电极表面形成生物敏感膜,利用组织中的酶对底物特异性催化,其工作原理与酶传感器相似,但组织中的酶活性更高,固定化程度更好,对于一些催化反应不明确以及生物催化途径不清楚的反应无法直接用酶电极,只能应用组织电极。然而,组织的敏感度不够理想、反应时间较长、构建电极过程复杂。

1.6 微生物 1975 年 Divies 研制了第一支微生物传感器,开辟了生物传感器的又一新领域,早期的微生物传感器多利用细菌菌体作为识别元件,通过细胞固定化技术将活体微生

物固定在电极上形成微生物膜,利用微生物的呼吸作用或菌体内酶的催化作用,对反应体系中消耗的溶解氧含量或产生电活性物质来间接实现待测物质的定量检测,通常分为呼吸活性型和代谢活性型两种微生物传感器,微生物作为识别元件成本低,寿命长,但是由于菌体内含有多种酶,使传感器的选择性和灵敏度受到限制,且底物需要通过细胞壁扩散,响应时间较长。目前有研究通过加入特定的抑制剂能够克服微生物的选择性问题,同时开发新技术提高固化效率,育种高效耐毒的微生物是该领域的另一个研究方向。

2 新型识别元件

近年来,出于对高选择性、稳定性、成本效益等方面的考虑,人们开始探索新型识别元素用于传感器的构建,力求在灵敏度、选择性、检测限和信噪比等方面提高生物传感器的综合分析能力。目前研究较多的新型识别元件有以下几种。

2.1 核酸适配体 核酸适配体是一种经体外合成和筛选的寡核苷酸序列,自身经过卷曲和折叠形成具有一定功能的特定三级结构,能够与相应的蛋白质、离子或小分子物质通过键络合形成配合物。其目标物有病毒颗粒、病原菌、细胞黏附分子等^[14],应用范围广泛,在功能上类似于抗体,有化学抗体之称,但适配体热稳定性好、批间差异小、成本低、适合低免疫原性抗原。适配体的研发为生物传感器的制备提供了一个新的检测平台。

由于核酸适配体在人为环境中合成,与生理环境不同,存在一些缺点,如结构刚性不如抗体,易被核酸酶降解、亲和力不稳定等缺点。但作为一种新型识别元件,核酸适配体具有巨大的应用前景,未来有许多研究工作等待我们去探索。

2.2 MIP MIP 是一种在结合位点和化学空间结构与模板分子或印迹分子相匹配的高分子聚合物,制备这种聚合物的方法称为分子印迹技术。分子印迹的理论来源于免疫学,1972 年 Wulff 小组首次报道制备出 MIP^[15]。经过几十年的研究,该技术趋于成熟。MIP 具有高耐热性、高耐化学和机械性,可以重复使用,且成本较低等优点,近些年来也逐渐应用于传感器的构建中。

这种新型高分子仿生材料的特异性功能类似于抗原-抗体相互作用,因此在替代生物抗体方面具有巨大潜力,被称为人工抗体。但是 MIP 也存在一些局限性,如制作工艺较为复杂、耗时较长、模板分子渗漏等不足,因此未来在免疫分析、模拟酶和纳米生物传感器等方面也会面临巨大挑战。

2.3 噬菌体 噬菌体(phages)是一类能够感染多种微生物的病毒的总称,通过受体结合蛋白能够对细菌表面的特异性受体进行识别,每种噬菌体的靶宿主是一组特异的细菌,其作为识别元件可以在传感器上构建捕获感应层,噬菌体的扩增和细菌内容物的释放可用作分析信号。噬菌体作为识别元件具有特异性高、韧性强和储存时间长等优点,其应用范围逐渐扩展。Chai 等^[16]利用无线磁弹性(ME)生物传感器直接检测新鲜农产品中的鼠伤寒沙门氏菌。Tolba 等^[17]利用含有噬菌体的电化学生物传感器(内溶酶菌 CBD500 噬菌体)检测牛奶中的李斯特菌。

2.4 亲合体 亲合体(affibodies)是一种介于氨基酸和蛋白质之间的一类多种氨基酸组成的多肽,具有体积较小、结构稳定、可人工合成等特点,其结合位点与抗体相似,但不易在

体内诱发免疫应答反应。在生物样本检测中,亲合体也可以作为受体,与生物传感器相结合^[18],这将是一个很有潜力的研究领域。目前亲合体广泛应用于成像、诊断和治疗等领域,但其作为生物传感器识别元件的作用才刚刚起步,未来亲合体凭借对目标分析物较高的特异性亲和能力,将会展现出巨大潜力。

2.5 脱氧核酶 脱氧核酶(DNAzymes)是一种利用指数富集的配基系统进化技术(SELEX)合成的具有催化功能的单链DNA片段。因为其具有高效的结构识别能力和催化活性,近年来被逐渐开发用作传感器的识别元件。Huang等^[19]研制了一种基于DNAzyme扩增的无标签比色检测凝血酶的传感器。Zhao等^[20]开发了一种基于DNAzyme识别元件的多功能扩增生物传感平台,用于检测核酸、蛋白质和酶活性。

3 生物传感器在临床检验中的应用进展

由于生物传感技术灵敏度较高并且仪器设备易小型化,

目前被越来越多地用于复杂体系的线性分析和检测中,特别是针对临床检验中标本干扰物较多,以及床旁检测的快速发展需要,生物传感器具有良好的发展前景。基于其检测信号转换原理,生物传感器通常被分为电化学、光学和压电生物传感器。其中,电化学生物传感器是基于电位、电流或电阻转换的原理检测电活性物质的产生或消耗,从而间接反映待测物浓度的大小。光学传感器是利用分析物与换能器在吸收、发光、荧光、反射率和表面等离子体共振(SPR)等光学特性方面相互作用来实现定量或定性的检测。压电传感器采用在外加交流电场作用下产生的共振,利用电气元件和其他设备将待测压力转换成电量,从而进行相关检测工作。目前已经研发了一些针对临床检验的生物传感器,其中一些想法的提出能够有效提高检测的灵敏度和传感平台的稳定性,近年来生物传感器在临床检验方面研究的最新情况如下(表2)。

表2 生物传感器应用于临床检验方面研究的相关参数

类别	分析物(基质)	识别元件	检测方法	检测范围	检测下限	回收率(%)	参考文献
生化免疫指标	cTnI(血清)	抗体	荧光	0.05~25 ng/mL	0.05 ng/mL		[21]
	CK-MB(血清)	抗体	荧光	0.2~100 ng/mL			[21]
	肌红蛋白(血清)	抗体	荧光	2.0~1 000 ng/mL			[21]
	尿酸(血清)	酶	DPV	1~800 μmol/L	0.3 μmol/L		[22]
	组蛋白乙酰转移酶(MCF-7 癌细胞裂解液)	DNA	ECL	5~100 nmol/L	0.49 nmol/L	86~107	[23]
病原体	雌二醇(血清、尿液)	抗体	安培电流	1~250 pg/mL	0.77 pg/mL	96~102(血清) 95~100(尿液)	[24]
	肺炎克雷伯菌	DNA	DPV	$1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^{-10}$ mol	3×10^{-11} mol		[25]
	鼠伤寒沙门氏菌	适配体	Colorimetric method	$10^2 \sim 10^9$ cfu/mL	16 cfu/mL	92.3~97.2	[10]
	大肠杆菌(尿液)	DNA	LSV	$48 \sim 4.8 \times 10^5$ cfu/mL	24 cfu/mL		[26]
肿瘤标志物	HIV(血清)	分子印迹	ECL	0.3 fmol~3.0 fmol	0.3 fmol	95.0~101.2	[27]
	PSA(血清)	适配体	ECL	0.5 pg/mL~5.0 ng/mL	0.17 pg/mL	81.4~116.0	[28]
	AFP(血清)	分子印迹	ECL	0.001~1 000 ng/mL	0.000 4 ng/mL	98.0~104.0	[29]
	CA125(血清)	抗体	ECL	1 μU/mL~1 U/mL	0.1 μU/mL	96.07~97.72	[30]
	CA15-3(血清)	抗体	ECL	0.1 μU/mL~100 U/mL	10 μU/mL	96.72~102.94	[30]
	miRNA-21(血清)	DNA	CV,ECL	0.02~150 pmol	6.3 fmol	95.3~102.1	[31]
	miRNA-141(血清)	DNA	CV,ECL	0.03~150 pmol	8.6 fmol	94.3~103.2	[31]

注:DPV,差分脉冲伏安法;ECL,电致化学发光法;Colorimetric method,比色测定法;LSV,线性扫描电压检测法;CV,循环伏安法。

3.1 生化免疫指标检测 通过对人体内生化免疫指标进行检测,对疾病的筛查、诊断以及治疗具有重要的临床应用价值,最早研制的生物传感器就是针对血液中葡萄糖进行的检测,目前商品化的便携式血糖仪已经广泛引用于临床血糖筛查,且家用式血糖生物传感器占据全球巨大市场,其基本原理就是利用试纸条中固定的酶与待测血液中的葡萄糖反应所产生的电流进行测定,主要的方法有葡萄糖氧化酶电极测量法和葡萄糖脱氢酶电极测量法等。此外,在世界范围内心脑血管疾病是导致残疾和死亡的重要原因之一,对特定生化指标检测有助于识别高危风险患者,目前已经有多种方法应用于临床检验,生物传感器也被考虑用于心肌标志物等的快速检测。Cho等^[21]构建了一种荧光免疫生物传感器可同时检测cTnI、CK-MB和肌红蛋白,重复性良好,抗干扰性强且没有样品基质造成的伪影。另外,其他的一些生化指标也逐

渐被检测,Yu等^[22]将尿酸氧化酶(UOx)固定于石墨量子点(GQDs)修饰的玻碳电极上,该新型酶生物传感检测平台能够灵敏地检测尿酸。Zou等^[23]将银团簇的特性和杂化链反应(HCR)相结合,构建信号放大策略,利用ECL方法对组蛋白乙酰转移酶(HATs)活性分析和抑制剂评价。Ojeda等^[24]提出构建一次性电化学免疫传感器,利用竞争免疫分析法来检测血清和尿液样本中的雌二醇。截止目前,越来越多的生化指标可以逐步应用生物传感器来进行快速检测。

3.2 病原体检测 当人体免疫力降低时,如果遭受到病原体的侵袭会引发各种疾病,尽早对致病性的病原体进行检测,能够有效查出病因并指导临床合理用药。研究人员探索利用生物传感器对病原菌进行检测,Zhang等^[25]将单链DNA探针固定于杂化膜上,构建无标记DNA电化学生物传感器检测肺炎克雷伯菌。Yi等^[10]利用针对鼠伤寒沙门氏菌

(*S. typh*) 的适配体构成具有识别功能的复合分子识别元件, 来实现检测 *S. typh* 的目的。Safavieh 等^[26] 研制了定量检测大肠杆菌检测的微流体电化学生物传感器。Babamiri 等^[27] 构建 MIP 灵敏检测人体免疫缺陷病毒(HIV), 利用 HIV 适配体作为模板, 寡核苷酸链作为探针, 未来该方法可推广用于检测其他 DNA 生物标志物。

3.3 肿瘤标志物检测 肿瘤标志物是一类由肿瘤细胞基因表达所产生或是人体对肿瘤细胞反应所产生的物质, 主要可分为胚胎抗原、组织特异性抗原、糖蛋白、miRNA 等。确定血液或组织中肿瘤标志物的水平对癌症筛查至关重要。对肿瘤标志物的快速准确检测对疾病的诊疗、监测具有重要意义。目前, 已经研发了多种可以检测不同种类标志物的生物传感器。Cao 等^[28] 构建了竞争型检测前列腺特异性抗原(PSA)的适配体传感器, 借助葡萄糖氧化酶(GOD)催化葡萄糖原位生成 H_2O_2 , 实现多重放大效应提高该适配体传感器的灵敏度和选择性。Mo 等^[29] 利用 4-巯基苯基硼酸(MPBA) 亲和三明治电化学生发光(ECL)传感器来检测甲胎蛋白(AFP), 是一种新颖、简单、普遍适用的糖蛋白印迹方法。肿瘤标志物的联合检测能够提高检测的准确率, Babamiri 等^[30] 将针对 CA125 和 CA15-3 两种肿瘤标志物的 Ab1 固定于 $Fe_3O_4@SiO_2$ /聚合物复合物构建的放大平台上, 成功构建多元超敏 ECL 免疫传感器检测。近些年来对于 miRNA 与肿瘤之间相关性的研究成为热点, 对其准确检测将会对癌症的诊断和靶基因的治疗具有重要临床应用价值, Feng 等^[31] 利用丝网印刷碳电极多通路比率分析检测 miRNA-21 和 miRNA-141。未来生物传感器发展方向是在同一检测平台固定多种针对不同肿瘤标志物的识别元件, 实现高通量肿瘤标志物的联合检测。除此之外还有多种生物传感器被研究应用于临床检验诊断, 如急性白血病临床免疫分型的免疫传感阵列, 早期检测设备植入后的细胞因子; 药物敏感性及药物浓度生物传感器的研制等。

4 总结

本文介绍了生物传感器中两大类识别元件及其在临床检验中的研究进展, 对不同识别元件的结构、应用范围、优势和劣势进行了系统介绍。尽管经典的识别元件早期已经广泛引领了生物传感器的构建, 但现在仍有较大的发展活力。随着人们对生物传感器这一科学领域兴趣的不断提升, 为了开发更加快速、有效、微型化的生物传感检测平台, 逐渐通过人工合成、体外筛选出能够特异性识别目标物的新型识别元件。目前, 新型生物传感识别元件仍然在发展中, 利用基因工程技术合成特异性蛋白以及核糖体 RNA 探针的应用是另外具有发展前景的研究方向, 未来针对该领域的工作重点主要是在检测复杂基质中如何提高生物传感器识别元件对目标物的特异性捕获能力。同时, 还要增强识别元件对抗外界干扰的能力, 增加识别元件的耐受性能, 延长传感器的使用寿命。还要利用纳米材料为生物传感器的构建提供新的机遇, 不断探索识别元件与纳米材料相结合的新性能, 制造更加适用于临床的生物传感器。目前, 许多生物传感器的原型还没有达到商业化阶段, 成果转化需要进一步推进。希望未来在临床诊断、食品分析、过程控制和环境监测等方面将会具有更为广阔的应用前景。

5 参考文献

- [1] Jin X, Chen J, Zeng X, *et al.* A signal-on magnetic electrochemical immunosensor for ultra-sensitive detection of saxitoxin using palladium-doped graphitic carbon nitride-based non-competitive strategy [J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, 128: 45-51.
- [2] Pullano SA, Critello CD, Mahbub I, *et al.* EGFET-based sensors for bioanalytical applications: a review [J]. *Sensors (Basel)*, 2018, 18 (11): 4042.
- [3] Guo Z, Jia Y, Song X, *et al.* Giant gold nanowire vesicle-based colorimetric and SERS dual-mode immunosensor for ultrasensitive detection of vibrio parahaemolyticus [J]. *Anal Chem*, 2018, 90 (10): 6124-6130.
- [4] Hosseini M, Pur MRK, Norouzi P, *et al.* An enhanced electrochemiluminescence sensor modified with a $Ru(bpy)_3^{2+}/Yb_2O_3$ nanoparticle/naftion composite for the analysis of methadone samples [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2017, 76: 483-489.
- [5] Feng T, Chen X, Qiao X, *et al.* Graphene oxide supported rhombic dodecahedral Cu_2O nanocrystals for the detection of carcinoembryonic antigen [J]. *Anal Biochem*, 2016, 494: 101-107.
- [6] Justino CIL, Freitas AC, Pereira R, *et al.* Recent developments in recognition elements for chemical sensors and biosensors [J]. *TrAC Trends Anal Chem*, 2015, 68: 2-17.
- [7] Clark LC Jr, Lyons C. Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1962, 102: 29-45.
- [8] Zhang P, Sun T, Rong S, *et al.* A sensitive amperometric AChE-biosensor for organophosphate pesticides detection based on conjugated polymer and Ag-rGO-NH₂ nanocomposite [J]. *Bioelectrochemistry*, 2019, 127: 163-170.
- [9] Li Y, Liu W, Jin G, *et al.* Label-free sandwich imaging ellipsometry immunosensor for serological detection of procalcitonin [J]. *Anal Chem*, 2018, 90(13): 8002-8010.
- [10] Yi J, Wu P, Li G, *et al.* A composite prepared from carboxymethyl chitosan and aptamer-modified gold nanoparticles for the colorimetric determination of *Salmonella typhimurium* [J]. *Microchimica Acta*, 2019, 186(11): 711.
- [11] Liu S, Yang Z, Chang Y, *et al.* An enzyme-free electrochemical biosensor combining target recycling with $Fe_3O_4/CeO_2@Au$ nanocatalysts for microRNA-21 detection [J]. *Biosens Bioelectron*, 2018, 119: 170-175.
- [12] Zhang C, Chen Y, Liang X, *et al.* Detection of hepatitis B virus M204I mutation by quantum dot-labeled DNA probe [J]. *Sensors (Basel)*, 2017, 17(5): 961.
- [13] Zeng D, Zhang H, Zhu D, *et al.* A novel ultrasensitive electrochemical DNA sensor based on double tetrahedral nanostructures [J]. *Biosens Bioelectron*, 2015, 71: 434-438.
- [14] Sun F, Wang Z, Feng Y, *et al.* Electrochemiluminescent resonance energy transfer of polymer dots for aptasensing [J]. *Biosens Bioelectron*, 2018, 100: 28-34.
- [15] Wulff G, Sarhan A, Zabrocki K. Enzyme-analogue built polymers and their use for the resolution of racemates [J]. *Tetrahedron Lett*, 1973, 14: 4329-4332.
- [16] Chai Y, Horikawa S, Simonian A, *et al.* Wireless magnetoelastic biosensors for the detection of *Salmonella* on fresh produce [J]. *IEEE*, 2013: 174-177.
- [17] Tolba M, Ahmed MU, Tlili C, *et al.* A bacteriophage endolysin-based electrochemical impedance biosensor for the rapid detection of

Listeria cells[J]. Analyst, 2012, 137(24): 5749-5756.

[18] Justino CIL, Duarte AC, Rocha-Santos TAP. Analytical applications of affibodies[J]. Trends Anal Chem, 2015, 65: 73-82.

[19] Huang Y, Chen J, Zhao S, et al. Label-free colorimetric aptasensor based on nicking enzyme assisted signal amplification and DNAzyme amplification for highly sensitive detection of protein[J]. Anal Chem, 2013, 85(9): 4423-4430.

[20] Zhao XH, Gong L, Zhang XB, et al. Versatile DNAzyme-based amplified biosensing platforms for nucleic acid, protein, and enzyme activity detection[J]. Anal Chem, 2013, 85(7): 3614-3620.

[21] Cho JH, Kim MH, Mok RS, et al. Two-dimensional paper chromatography-based fluorescent immunosensor for detecting acute myocardial infarction markers[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2014, 967: 139-146.

[22] Yu H, Zhang Z, Shen T, et al. Sensitive determination of uric acid by using graphene quantum dots as a new substrate for immobilisation of uric oxidase[J]. IET Nanobiotechnology, 2017, 12: 191-195.

[23] Zou Y, Zhang H, Wang Z, et al. A novel ECL method for histone acetyltransferases (HATs) activity analysis by integrating HCR signal amplification and ECL silver clusters[J]. Talanta, 2019, 198: 39-44.

[24] Ojeda I, Lopez-Montero J, Moreno-Guzman M, et al. Electrochemical immunosensor for rapid and sensitive determination of estradiol[J]. Anal Chim Acta, 2012, 743: 117-124.

[25] Zhang Z, Yu HW, Wan GC, et al. A label-free electrochemical biosensor based on a reduced graphene oxide and indole-5-carboxylic acid nanocomposite for the detection of Klebsiella pneumoniae[J]. J AOAC Int, 2017, 100(2): 548-552.

[26] Safaviieh M, Ahmed MU, Tolba M, et al. Microfluidic electrochemical assay for rapid detection and quantification of Escherichia coli[J]. Biosens Bioelectron, 2012, 31(1): 523-528.

[27] Babamiri B, Salimi A, Hallaj R. A molecularly imprinted electrochemiluminescence sensor for ultrasensitive HIV-1 gene detection using EuS nanocrystals as luminophore[J]. Biosens Bioelectron, 2018, 117: 332-339.

[28] Cao JT, Yang JJ, Zhao LZ, et al. Graphene oxide@gold nanorods-based multiple-assisted electrochemiluminescence signal amplification strategy for sensitive detection of prostate specific antigen[J]. Biosens Bioelectron, 2018, 99: 92-98.

[29] Mo G, He X, Zhou C, et al. A novel ECL sensor based on a boronate affinity molecular imprinting technique and functionalized SiO₂@CQDs/AuNPs/MPBA nanocomposites for sensitive determination of alpha-fetoprotein[J]. Biosens Bioelectron, 2019, 126: 558-564.

[30] Babamiri B, Hallaj R, Salimi A. Ultrasensitive electrochemiluminescence immunoassay for simultaneous determination of CA125 and CA15-3 tumor markers based on PAMAM-sulfanilic acid-Ru(bpy)₃²⁺ and PAMAM-CdTe@CdS nanocomposite[J]. Biosens Bioelectron, 2018, 99: 353-360.

[31] Feng X, Gan N, Zhang H, et al. Ratiometric biosensor array for multiplexed detection of microRNAs based on electrochemiluminescence coupled with cyclic voltammetry[J]. Biosens Bioelectron, 2016, 75: 308-314.

(收稿日期:2020-03-25)

(本文编辑:王海燕)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《临床检验杂志》可直接使用缩略形式的常用词汇

对于以下医学检验工作者比较熟悉的常用词汇,本刊允许在论文撰写中直接使用其缩略语,可以不标注中文。

磷酸盐缓冲液(PBS)	白细胞介素(IL)	乙型肝炎表面抗原(HBsAg)
核糖核酸(RNA)	肿瘤坏死因子(TNF)	乙型肝炎 e 抗原(HBeAg)
脱氧核糖核酸(DNA)	干扰素(IFN)	抗 HBsAg 抗体(抗 HBs)
聚合酶链反应(PCR)	人类白细胞抗原(HLA)	抗 HBeAg 抗体(抗 HBe)
酶联免疫吸附试验(ELISA)	系统性红斑狼疮(SLE)	抗 HBeAg 抗体(抗 HBe)
免疫球蛋白 G(IgG)	类风湿关节炎(RA)	严重急性呼吸综合征(SARS)
免疫球蛋白 A(IgA)	人类免疫缺陷病毒(HIV)	红细胞(RBC)
免疫球蛋白 M(IgM)	甲型肝炎病毒(HAV)	白细胞(WBC)
免疫球蛋白 D(IgD)	乙型肝炎病毒(HBV)	血红蛋白(Hb)
免疫球蛋白 E(IgE)	丙型肝炎病毒(HCV)	