

# 生物传感器 发展与应用前景

蔡德聪

众所周知,21 世纪席卷全球的现代科技革命是以生物技术与信息技术为主要特征的。正如生物研究中酶与底物的关系一样,生物学科不断将信息学科的最新科研成果作为促进自身发展的催化剂,而信息科学则将生命科学中的神经网络和视觉原理等生物模型引入以解决复杂的非线性控制问题与机器人视觉问题。与此同时,两种高新技术的相互融合,派生出一个全新的、异常活跃的研究领域——生物信息技术体系,生物传感器则是其中最典型的代表。

## 一、生物传感器的发展过程

20 世纪 60 年代以前生物对象相关参数的测量通常都是在实验室中完成的。这些传统方法虽然可以得到很高的测量精确度,但也存在着实验费用昂贵、实验周期长和要求实验人员必须受过很高的专业训练与较长时间的经验积累等局限性。

**摘要:** 本文概要地分析了近年来世界范围内生物传感器的发展历程与应用状况;对于生物传感器未来的应用前景,根据当前生物与信息技术研究难点的实际情况,给出了客观的估计。

**关键词:** 生物传感器、酶、信息、电化学

**文章编号:** 1006-883X(2001)10-0011-04

在传感器的庞大家族中生物传感器当属晚辈。它是依据生物活性物质对某种物质具有特定的选择性亲和力,由此亲和力的大小与参与实验物质的属性即可判断某种物质是否存在及浓度多少这样一个基本事实发展起来的。1962 年英国学者

Clark 率先在传统的离子选择性电极上固定具有生物功能选择性的酶而构成了所谓的“酶电极”,使之兼有酶法分析与电极法信号转换的传感功能,他的这一创新被看作生物传感器的雏形。图 1 显示了这种传感器的工作原理,不同的物质与不同的酶

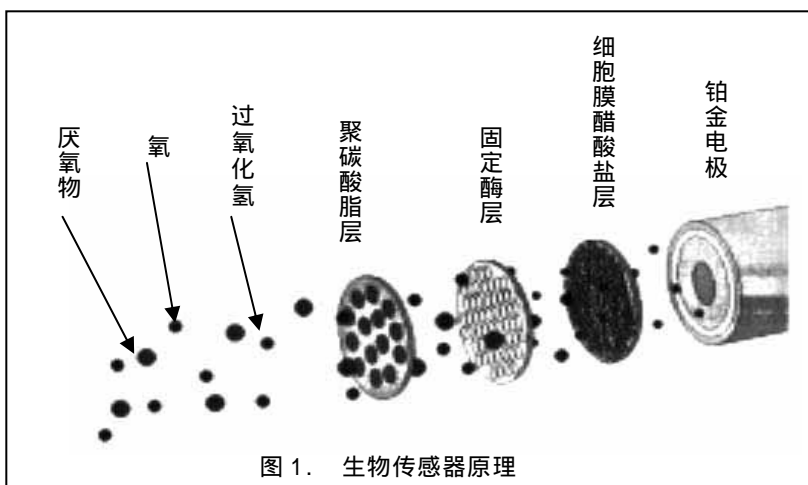


图 1. 生物传感器原理

<http://sensorworld.com.cn>

层发生反应。按照 Clark 的创新思想, 5 年之后另一个学者 Updike 成功地将葡萄糖氧化酶涂覆在氧电极上, 使其可用来重复测量血糖。一花引得百花开, 能够测量乙醇、胆固醇、尿素和青霉素的各种专用生物传感器从此应运而生。生物传感器比物理传感器要复杂的多, 它有着其它传感器不可替代的特点。由于生物传感器所用的敏感材料是蛋白质, 而蛋白质只能同特定的物质起化学反应。

当用生物肌体内某部分做敏感材料时, 其灵敏度是无与伦比的。以犬为例, 它的嗅觉组织可以从多达 16 种混合气味中准确地分辨出特定的气味来。20 世纪 80 年代随着微电子技术与生物电子学突飞猛进的发展, 生物传感器的设计思想已不仅仅局限于微生物反应引起电化学效应的机理, 而是利用生物反应可能产生的各种信息来实现新型生物传感器的设计。例如, 上世纪 90 年代初美国海军实验室研制出的生物功能材料与光效应结合而形成的光纤生物传感器既可测量血液中的细菌浓度, 也可测量大气中的有毒物质。它的灵敏度非常高, 达到  $10^{-10}$  数量级, 测量时间小于 1 分钟, 尤其适宜于难以接近的有毒物质的现场测量。与此同时, 日本研制成功一种可同时测量三种不同生理物质的单片生物传感器, 该传感器在酶遇到血液或其它被测物时, 其酶膜内的氢离子将会

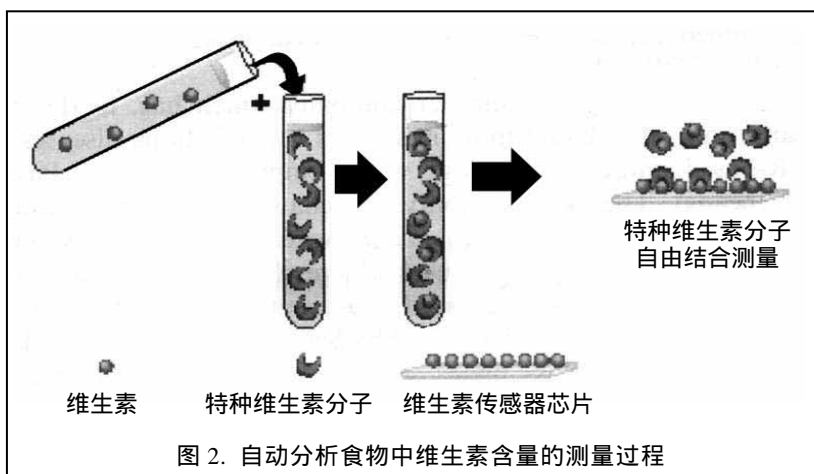


图 2. 自动分析食物中维生素含量的测量过程

发生显著变化, 20s 内可测出血液中的钾含量, 30s 内可测出尿素含量, 2min 内可测出葡萄糖含量。如今, 利用复合酶体系同时测定多种成分的多功能生物传感器以及生物热敏传感器等, 已在医学诊断、生物化工、发酵与食品工业生产过程和生态环境的监测与控制等方面得到了相对成熟的应用。

图 2 是瑞士一家公司研制的利用表面等离子体反应技术的传感器芯片, 用于自动分析食物中维生素含量的测量过程。

## 二、生物传感器的分类方法

既然无论何种形式的生物传感器都是利用酶反应、免疫反应等生物学现象以及微生物活组织及细胞的种种功能为基础, 那么从本质上看它的内部结构必然是由两大部分所组成, 即生物受体与信息变换。

生物受体其主要功能是识别被测物质, 它是将酶、抗体、原核生物细胞、真核生物细胞、核酸、酶免疫分析以及细胞脂肪

等通过特殊加工技术涂敷固定在一种基膜上, 从而形成一种可以识别被测物质的功能膜。例如酶膜可用来识别酶类, 全细胞膜可用来测量细菌、真菌与动植物的细胞, 而免疫功能膜的识别对象则为抗体、抗原等。

识别功能膜可以将识别结果借助于离子变化、质子变化、气体压强变化或热、光、色等物理效应反映出来, 而生物传感器信息变换部分负责将这些识别输出信息转换成易于处理的电信号。

由于生物受体识别部分是生物传感器的关键, 所以早期的生物传感器通常按照分子识别元件的不同而分类<sup>[1]</sup>, 即酶传感器、微生物传感器、免疫传感器、组织传感器、细胞传感器、亲和型生物传感器。然而这种方法难以反映生物传感器的物理与电特征, 尤其是从事生物工程应用性研究的工程师们更倾向根据生物传感器的变换特征进行分类, 这样又出现了生物电极、半导体生物传感器、压电生物传感

器、嗅觉生物传感器（又称电子鼻，它是应用传感器阵列技术模拟人工感知系统实现的）和光（热、电）生物传感器等称谓。

近年来随着生物学、信息科学和材料科学（尤其是纳米技术、光纤薄膜与平面波导薄膜材料等）发展成果的推动，生物传感器向着多功能、智能化和微型化方向发展，基因传感器与生物芯片已成为本世纪最为看好的研究领域之一。

生物传感器的研制过程有诸多难点，其一是如何高效地筛分出活酶与死酶。为了使传感器具有令人满意的灵敏度，关键是保证有足够量活酶尽可能牢固地固定在半导体片上。同理，为了加快传感器的响应时间及延长寿命，在工艺上将基膜做的尽可能的薄则成为了一个难点。生物传感器研制的另一个难点是如何改进传感器对应用条件的适应性与稳定性。

这种“先天不足”既反映了生物对象是生命载体的客观实际，也成为了制约生物传感器发展与应用的瓶颈。为了从根本上解决这些难题，上世纪 90 年代以来广泛采用了可溶解正离子复合膜、人工生物材料与分子生物材料等新技术。近年来被学术界公认为最成功的、最具有实用价值的生物传感器应用典范有<sup>[2]、[3]、[4]</sup>：

- （1）血糖生物传感器；
- （2）基于氧化还原原理的用于大气质量检测的生物传感

器；

（3）快速分析葡萄糖、谷氨酸、乳酸盐、乳糖、半乳糖等成分的多功能生物传感器；

（4）形形色色的测量大气中乙醇、硫、胺、二氧化碳、二氧化氮和其他化学成分含量的电子鼻，它在食品与饮料制造业中已大量用于监测有害微生物的污染程度以及各种食品的保鲜程度；

（5）通过生物传感器测量生物肌体内三磷酸腺苷（ATP）的变化而实现了鱼肉新鲜度快速测量；

（6）借助于一种先进的光学生物传感器（Iasys）已可用于测定及实时分析生物分子内部间的相互作用；

（7）医学研究中脱氧核糖核酸（DNA）生物传感器广泛用于传染性疾病的基因变异的检测。

### 三、生物传感器应用前景

在未来 5 年内极具市场化应用前景的生物传感器及测试系统有<sup>[5]</sup>：

（1）基于表面等离子体技术的光学传感器有望用于直接测量表层溶质分界面的抗体与抗原间的相互作用程度；

（2）借助于模式识别（PRM）、主成分分析（PCA）或分辨功能分析（DFA）等现代数学工具，电子鼻的识别性能将会出现极大改进；

（3）聚合酶反应链（PCR）

可用于大大改进 DNA 生物传感器的性能已成为不争的事实，在不久的生物传感器市场上将会出现响应速度快、操作简便、价格便宜的新产品；

（4）装有新型生物传感器的快速、简单、廉价的土壤肥力智能化综合测试系统已见端倪；

（5）高集成度的带有多种生物传感器的复杂系统，例如美国科学家已初步研制成功一种平板式的集成组件，它由 DNA 传感器阵列、特定的基因序列和生物电信号处理芯片三部分构成，可完成信号采集、数据分析与管理复杂基因信息；

（6）芯片实验室（Lab-on-a-chip），它将使传统的、庞大的常规实验室离线分析系统变成握在手中的便携式在线仪器。

生物芯片的微型化、高集成化与多功能化是当前发展的一个重要特点，它将随着信息技术与生物技术的发展而加快步伐。

另一方面，免疫型生物传感器应用于农业、食品成分分析与环境质量检测等领域出现商品化成果还面临许多挑战；同样，免疫型压电生物传感器用于测量抗体—抗原间相互作用键的设想尽管很有魅力，但是目前的实验结果表明传感器的灵敏度离应用要求有相当距离。然而随着各种与生物信息技术相关学科的不断进步，生物传感器性能的实用化肯定会有瓜熟蒂落的一天。

### 参考文献

- [1] 金篆芷、王明时, 《现代传感技术》, 电子工业出版社, 北京, 1995, pp 276~301
- [2] Andle, J.C., Weaver, J.T., Vetelino, J.F., McAllister, D.J., Selective acoustic plate mode DNA sensor. *Sensors & Actuators B* 24, 1995, pp129~133
- [3] Nklam.E., Lipp.M., Radovic.B., Chiavaro, E., Palla,G., Characterization of Italian vinegar by pyrolysis-mass spectrometry and a sensor device (Electronic nose), *Food Chem.* 61, 1998, pp243~248
- [4] Baumner.A.J., Schmid.R.D., Development of a new immunosensor for pesticide detection.: a disposable system with liposome -enhancement and amperometric detection. *Biosensors & Bioelectronics* 13 (1), 1998, pp519~529
- [5] Tisam E. Tothill, Biosensors developments and potential application in the agricultural diagnosis sector, *Computer and Electronics in Agriculture* 30, 2001, pp205~218

### Development and Application of Biosensor on Worldwide

**Abstract:** As a general over-review specially for the development and application of biosensor on worldwide has been presented in this paper. As for its potential use in near further, author gives an objective preview based on current situation of both biological and information technology.

**Keywords:** Biosensor, Enzymes, Information, Electrochemical

### 作者简介:

蔡德聪: 中共中央党校成教学院教师, 北京市大有庄 100 号(100091), 电话: 62806252

E-mail: zydxcai@sina.com

读者服务卡编号 002