

摘要：纳米生物传感器是纳米科技与生物传感器的融合，其研究涉及到生物技术、信息技术、纳米科学、界面科学等多个重要领域，并综合应用光声电色等各种先进检测技术，可能对临床检测、遗传分析、环境检测、生物反恐和国家安全防御等多个领域产生革命性的影响，因而成为国际上的研究前沿和热点。近年来，随着纳米科学与界面科学的蓬勃发展，纳米生物传感器引起了世人前所未有的极大关注，其开发迅猛，应用广阔。本文从纳米生物传感器的研究现状、应用和展望三方面对纳米生物传感器进行了综述，为了解纳米生物传感器的研究与应用提供帮助。

关键词：纳米生物传感器；研究现状；应用；展望

中图分类号：TP212.3 文献标识码：A 文章编号：1006-883X(2013)05-0007-06

收稿日期：2013-02-15

纳米生物传感器的研究进展

张文毓

中国船舶重工集团公司第七二五研究所，河南洛阳 471023

一、前言

生物传感器是对生物物质敏感并将其浓度转换为电信号进行检测的仪器，是由固定化的生物敏感材料作识别元件(包括酶、抗体、抗原、微生物、细胞、组织、核酸等生物活性物质)与适当的理化换能器(如氧电极、光敏管、场效应管、压电晶体等等)及信号放大装置构成的分析工具或系统。

纳米技术是用单个原子、分子制造物质的科学技术，将纳米技术引入生物传感器领域后，提高了生物传感器的检测性能，并促发了新型的生物传感器。

二、纳米生物传感器的研究现状

生物传感器的研究全面展开是在20世纪80年代，20多年来发展迅速，在食品工业、环境监测、发酵工业、医学等方面得到了高度重视和广泛应用。目前，生物传感器正进入全面深入研究开发时期，各种微型化、集成化、智能化、实用化的生物传感器与系统越来越多。相信在不久的将来，纳米生物传感器的面貌会焕然一新。

生物传感器研究经历了三个阶段，第一代传感器

以酶的天然介质——氧来作为酶与电极之间的电子通道，直接检测酶反应底物的减少或产物的生成。70年代以后，人们开始用小分子的电子媒介体来代替氧沟通酶活性中心与电极之间的电子通道，通过检测媒介体的电流变化来反映底物浓度的变化，这种传感器被称为第二代生物传感器。利用自身与电极间的直接电子转移来完成信号转换的生物传感器被称为第三代生物传感器。

目前，基于纳米材料的第三代生物传感器已成为一个研究亮点。纳米材料量子尺寸效应和表面效应，可把传感器的性能提高到新水平，使其不仅体积小，而且速度快、精度高、可靠性好，还能实现多功能化和选择性检测。^[1]

按照生物传感器的分子识别元件，可以把生物传感器分为：组织传感器、DNA生物传感器、免疫传感器、微生物传感器和酶生物传感器等。按照生物传感器所用的换能器，可以把生物传感器分为电化学生物传感器、热敏型生物传感器、场效应管生物传感器和测光型生物传感器等。

纳米生物传感器的制备方法很多，根据生物材料

修饰到电极上的方法不同,可分为吸附法、分子自组装法、溶胶-凝胶法、静电层层组装法、包埋法、共价键合法等。

(1) 纳米管生物传感器

碳纳米管有着优异的表面化学性能和良好的电学性能,是制作生物传感器的理想材料。美国宇航局艾姆斯研究中心利用碳纳米管技术开发出一种新型生物传感器,可以探测水和食物中极其微量的特殊细菌、病毒、寄生虫等病原体。这种新型生物传感器利用超灵敏的碳纳米管制成,可以探测到含量极低的病原体。

日本三美电机与北海道大学共同研究开发碳纳米管场效应晶体管(CNT-FET)生物传感器,除了与现行的酶联免疫法(ELISA)相比能以高出3~4位数的灵敏度检测出病毒外,还可用作“现场检测”的便携检测工具。

以色列特拉维夫大学的研究人员利用自组装的缩氨酸纳米管制出电化学生物传感器,研究发现这种纳米微管可使现有传感设备灵敏度提高许多倍。

国家纳米科学中心石墨烯纳米生物传感器研究取得突破,该中心方英课题组和美国哈佛大学Lieber课题组合作首次成功制备了石墨烯与动物心肌细胞的人造突触。研究人员首先通过纳米加工技术得到高信噪比的石墨烯场效应晶体管集成芯片,进而在芯片表面培养鸡胚胎心脏细胞。研究发现,石墨烯和单个心肌细胞之间形成稳定接触,实现了对细胞电生理信号的高灵敏度、非侵入式检测。^[2]

(2) 基于金属纳米材料的生物传感器

金属纳米粒子由于种类丰富,制备相对容易以及独特的物理和化学特性,近几年来在生命科学等领域得到了广泛的研究和应用。在众多金属纳米粒子中,纳米金粒子是最常用到的。由于纳米金较大的比表面积、较高的催化活性以及较好的表面控制性,使得基于纳米金粒子构建的生物传感器具有非同寻常的特性。纳米金粒子的引入能显著增加基因分析的灵敏度以及序列特异性。

(3) 半导体纳米材料生物传感器

半导体纳米材料由于其特殊的光学、电化学和光电催化性能等,在传感器研制方面显示了广阔的应用

前景。近来,量子点用于生物传感器的研究备受关注。美国耶鲁大学的研究人员,利用常规制备方法制造出基于硅的纳米生物传感器,灵敏度好,该项技术将可以使制造纳米生物传感器和普通电子传感器一样容易,在理论上使纳米传感器可以进行大量生产。

日本广岛大学作为以构筑半导体与生物融合技术为目的的研究教育机构,2008年5月创立了“纳米元件与生物融合科学研究所”,推进的“半导体与生物融合集成技术项目”,力争开发“可吞服生物传感器”,2015年之前实现“可吞服生物传感器”技术。

纳米尺度的ZnO具有较好的电子传导能力,具有高等电点(IEP=9.5),与蛋白质或者生物细胞等生物材料有极好的兼容性,安全无毒,很适合用来吸附低等电点的蛋白质,这些优点是其他纳米材料所无法比拟的,完全符合构建生物传感器对载体材料的特殊要求。因此纳米结构ZnO的优良特性与传感器制备技术的结合,不仅拓宽了纳米半导体材料的应用领域,也促进了生物传感器技术的发展。

(4) 光纤纳米生物传感器

光纤纳米生物传感器主要有光纤纳米荧光生物传感器、光纤纳米免疫传感器等,具有体积小、灵敏度高、不受电磁场干扰、不需要参比器件等优点,使对单细胞内结构、物质的在体测量成为可能,还有望直接监测发生细胞核内的分子事件。

美国杰克逊州立大学的研究人员制备出基于金纳米粒子的、小型化的、超灵敏的、激光诱导荧光光纤生物传感器,用来检测DNA分子,荧光信号的出现表明目标DNA已检测到,并且几个病原体也可同时检测到。这种便携式传感器在所有重要类别的DNA检测中——灵敏度、选择性、成本、易用性和速度,均可得到较好的结果。

免疫传感器是指用于检测抗原抗体反应的传感器,根据标记与否,可分为直接免疫传感器和间接免疫传感器。

(5) DNA 纳米生物传感器

英国朴次茅斯大学的Keith Firman博士等研究人员共同研制开发出一种基于DNA的转换器,名为DNA制动器或分子发电机。

近来，将寡核苷酸配体作为“生物识别元件”用于生物传感器受到强烈关注。寡核苷酸配体生物传感器已被成功用于多种检测技术中，如“石英晶体微平衡”(QCM)与“表面等离子共振”(SPR)就是两种被广泛应用的传导和测定非标记寡核苷酸配体的技术。

比利时鲁汶大学研究人员利用纳米交叉阵列制备出一种新型蛋白质传感器，该传感器能够检测到浓度低于 $1\text{mg} / \text{ml}$ 的典型抗体免疫抑制剂蛋白质，且具有较高的选择性，检测重现性好。该传感器检测限也可以通过优化纳米交叉阵列栅 MOSFET 的几何参数改善，且这种纳米生物传感器可以很容易地用于其他蛋白质、DNA、病毒和肿瘤标志物的检测。^[3]

据报道，美国耶鲁大学的研究人员采用传统方法研制出一种简易而敏感的硅材料纳米生物传感器，这在理论上使纳米传感器可以大量生产。该研究成果发表在近期的《自然》杂志上。^[4]

在国家自然科学基金委、中国科学院和上海市科委纳米专项等的相关项目支持下，中科院上海应用物理所近日研制出一种新型的电化学 DNA 纳米生物传感器，这一 CDS 生物传感器具有高灵敏度和高特异性。^[5]

随着纳米技术和生物传感器交叉融合的发展，涌现出越来越多的新型纳米生物传感器，如量子点、DNA、寡核苷酸配体等纳米生物传感器。纳米生物传感器未来可广泛满足各种医疗诊断、药物发现、病原体检测、食品检测、环境检测、生物反恐和国家安全防御方面的需要，未来完全有可能替代当前的一些分析方法，并很可能成为生命科学分析的标准方法。

三、纳米生物传感器的应用

1、纳米颗粒生物传感器

用来制备纳米颗粒最常见的原材料是金、硅和半导体等，而随着纳米科技的进一步发展，越来越多的材料将被用于制备纳米颗粒。纳米颗粒很有希望成为生物测定上的一种万能标签，如作为生物传感系统中的活性部件。目前为止，蛋白质和核酸官能化修饰的二氧化硅纳米颗粒已经用作一种生物识别的放大性转导标签。最近几年，关于官能化修饰的二氧化硅纳米颗粒在生物传感器方面的应用已经得到了发展。

(1) 纳米金粒子

纳米金粒子因其对生物大分子有很强的吸附能力，能高效地固定生物大分子，近几年来得到了广泛的应用。纳米金粒子最初应用于电子显微镜中标记生物分子。后研究发现，多种酶可以牢固地吸附在纳米金粒子表面，并且保留其催化活性，因此，纳米金粒子逐渐被广泛用于固定化酶制备生物传感器。^[6]

纳米金能广泛地应用于 DNA、抗体和抗原等生物物质的标记，使得纳米金与生物活性分子结合形成的探针可用于生物体系的检测中。用纳米金不仅可以作为光学标记，同时还可以作为很好的电学标记。用纳米金作为信号分子能显著提高电化学传感器的检测灵敏度，而且这种方法仪器简单、无污染、检测稳定可靠、灵敏度高。纳米金的优异性能使得其在生物医学、分子生物学等生物标记分析领域中具有广泛而重要的应用。

日本北陆先端科学技术大学院日前宣布，该校研究人员研制出金银纳米粒子，它可用于制作高灵敏度生物传感器，以帮助医生检查患者的血液、尿液或者基因诊断等。如果使用这种纳米粒子，生物传感器的性能将实现飞跃性提高，成本也将大幅降低。^[7]

(2) 纳米量子点

在量子点应用到生物传感器的研究中，Liu 等利用碳纳米管和碲化镉量子点的协同效应研制了检测葡萄糖氧化酶的电化学生物传感器，相较于单独的碲化镉量子点或碳纳米管修饰电极，它在灵敏度及稳定性方面均有显著提高。^[8]

(3) 其他纳米颗粒

磁性纳米 Fe_3O_4 颗粒是近年来人们关注比较多的材料，它除了一般纳米材料的小尺寸效应、表面积效应、催化活性之外，还具有较高的导电性、生物相容性和无毒副作用等特点。目前，已有包括 TiO_2 、Au、Ag、Pt、Pd 以及 SiO_2 等多种纳米颗粒材料用于生物传感器的制备，大大丰富了生物传感器的研究内容。

纳米结构氧化锌在制备方法、结构、形貌、性质等方面具有独特的优点，多种工艺条件的合成方法为生物传感器构建工艺提供了更广阔的选择性；极其丰富的形貌为其在生物传感器应用方面提供了更大的灵

活性；极性的结构为生物分子在纳米结构氧化锌表面的组装提供了方便可靠的途径；典型且易于探测的光谱学性质为纳米结构氧化锌作为生物分子标记物提供了方便易得的检测方法。因此，纳米氧化锌电化学生物传感器将是极有前途的生物传感器。

益于快速、简便、可在线分析的优点，石英晶体微天平生物传感器在生物、医学、食品安全分析、环境和军事等领域都有着重要的应用价值，但灵敏度和再生能力等性能的不足仍限制其走出实验室获得实际应用，纳米颗粒的引入有望解决这一难题。纳米颗粒表面活性位点多，生物兼容性好，非常适宜于生物化学分析检测。在石英晶体微天平生物传感器中，纳米颗粒可作为载体固定敏感分子；作为标记物放大检测信号；还可在磁场的辅助下提高传感器的再生能力和缩短检测时间。^[9]

2、碳纳米管生物传感器

碳纳米管具有极好的抗拉强度、极高的化学稳定性、优良的导电性、极高的纵横比以及极好的表面催化活性，对碳纳米管修饰材料的研究已成为目前生物传感器领域备受关注的课题之一。研究初期，人们首先将碳纳米管制成电极并用于对神经递质多巴胺的电催化氧化，开辟了碳纳米管应用的新领域。蔡称心等在生物传感器中引入碳纳米管显著提高了 GC 电极的响应电流值，极大地增强了传感器的电流响应灵敏度，有效实现了辣根过氧化物酶在电极上的直接电催化。^[10]

两大潜在方向在碳纳米管生物传感器的改进研究中会不断取得突破，从而推动碳纳米管生物传感器在生物学研究、医学检测、环境监测等领域中的广泛应用：一是碳纳米管复合材料的改进，例如 MWNT—Nafion、CNT—CHIT 等；二是通过与纳米粒子（如 ZrO₂）等结合使纳米生物传感器在核酸杂交检测、基因检测等领域上的应用成为现实。

3、纳米线、纳米棒生物传感器

纳米线、纳米棒材料在生物传感器中的应用广泛，Yi 等利用硼掺杂硅纳米线，制作了一种基于电流测量的小型、快速、灵敏度高的实时检测生物和化学样品的传感器，用于检测 pH 值等。Zhang 等用气相沉积法

制备了氧化锌纳米棒，并在其上直接固定尿酸氧化酶，构成新型无电子媒介体的传感器。

磁性纳米线在生物传感器方面的应用就是其中的重要应用领域之一。苏州纳米所硅纳米线场效应管生物传感器研究取得新进展。

4、纳米纤维生物传感器

纳米光纤探针的技术已逐步成熟，Dinh 等成功研制出一种用于检测 BPT 的光纤纳米免疫传感器，传感器头部的生物探针上结合了特异性单克隆抗体，通过抗原抗体特异性结合，能够检测单个细胞内的生物化学物质。^[11]

纳米光纤 DNA 生物传感器因其独特的光学特性和纳米级的敏感元件等优越性能，能在生物体组织、细胞内物质的检测和基因诊断及碱基突变检测等方面受到了广泛的应用。

5、DNA 纳米生物传感器

一种用于 microRNA 肿瘤靶标的超灵敏检测的基于 DNA 纳米结构修饰界面的电化学生物传感器。

纳米生物传感器的信号传导方式主要包括光学、电学、力学、声学等。传统上光学检测是生物传感器的主流，然而近年来随着界面科学（如分子自组装技术）与纳米科学（如扫描探针显微镜）的发展，电化学纳米生物传感器获得了前所未有的发展机遇并引起了极大的关注。

近年来纳米材料在电化学生物传感器方面的最新发展和应用：基于零维纳米材料——纳米微粒的电化学生物传感器、基于一维纳米材料——纳米管、纳米线和纳米棒的电化学生物传感器、基于二维纳米材料——纳米超薄膜的电化学生物传感器。

石墨烯在电化学传感器上的应用有以下优点：①体积小，表面积大；②灵敏度高；③响应时间快；④电子传递快；⑤易于固定蛋白质并保持其活性；⑥减少表面污染的影响。

压电石英晶体生物传感器是一种生物传感设备，能快速、简单、无需进行任何标记，并且有选择性地对一些生物分子进行实时检测。已在临床检验、疾病诊断、生物医学、环境监测、污染控制、军事、食品安全以及工业等方面得到了广泛的应用。

纳米生物传感器应用举例：^[12]

(1) 美国航空航天局 (NASA) 完成的电化学基因芯片。他们将 DNA 探针固定在碳纳米管阵列上，在探针捕获靶基因之后可以利用电化学方法探测鸟嘌呤碱基的电化学活性，实现对多种基因的快速检测。在这种传感器当中，碳纳米管阵列既可以作为一种良好的纳米载体又因为其卓越的导电能力可以极大提高检测性能。

(2) 美国科学家完成的“纳米孔”生物传感器，他们采用了一种毒素膜通道蛋白，这种蛋白质内有一个纳米尺度的空腔，单链的 DNA 探针分子可以自由地通过这个通道；而当 DNA 探针捕获到靶基因或靶蛋白之后体积就会变大，从而堵塞在空腔内。因此通过探测膜通道的离子电流就可以实现单个分子的探测。

(3) 由于核酸适配体的出现，纳米生物传感器除了进行基因检测外，已经可以扩展到检测细菌、病毒、蛋白质（抗原、抗体、酶等）、有机小分子（农药残留物、毒品等）、重金属离子等，其探测范围涵盖了我们生活的方方面面。

(4) 帮助临床医生快速地检测癌细胞和多种肿瘤标记物，从而实现癌症的早期诊断；在传染病防治方面可以实现快速反应，把具有传染性的 SARS、禽流感、肝炎病毒等限制在最小范围；

近年来，生物传感器与纳米技术、流动注射和微流控等新技术的结合，获得了蓬勃而迅速的发展。亲和型生物传感器是基于生物分子之间的特异的亲和性，即生物活性物质对底物的亲和与键合而建立起来的一种新型传感装置。它具有特异性好、灵敏度高、成本低、能在复杂的体系中进行在线连续监测等优点，进而在生物医学领域，对生物医学标记物、核酸、蛋白质、病毒、细菌及毒素的检测、药物作用机理的研究、临床用药筛选等方面有着广泛的应用。^[13]

四、纳米生物传感器的展望

各种各样的纳米结构决定了它们在生物传感中的应用特性，这些材料包括纳米管、纳米纤维、纳米棒、纳米颗粒和薄膜等。纳米粒子在声学生物传感器、光学生物传感器、磁学生物传感器、电化学生物传感器

以及生物芯片等诸多方面均存在广泛的应用。从发展态势看，未来几年内这一领域的研究还将出现井喷式的增长，从而使纳米生物检测及其应用成为重要的研发领域。

目前电化学生物传感器的研究绝大多数还处于基础研究阶段，纳米科技与电化学技术的结合和相互渗透，为电化学生物传感器获得更大发展提供了重大的创新机遇和应用前景。将各种具有优良性能的纳米材料应用于电化学生物传感器构建中，可以大大提升生物传感器的性能，拓宽了生物传感器的适用范围，为其在临床检测、食品安全、环境监测、医疗卫生等领域的应用开辟了新的道路，而电化学生物传感器也将随着纳米技术、电化学技术、分子识别技术、表面固定技术等关键性技术的不断发展展示出更为广阔的应用前景。^[14]

纳米材料与生物技术相结合是国际生物技术领域的前沿和热点问题，因此，纳米材料在生物传感器领域有着广泛的应用和明确的产业化前景。在生物电分析化学研究和电化学生物传感器的研制中，生物分子的固定化将会是一个研究重点。未来的研究方向将在生物医学诊断与治疗、纳米材料的生物安全性、生物芯片技术纳米智能机器人等方面。纳米材料与生物传感器相结合必将两者的发展产生新的突破，为人类的医疗技术带来美好的前景。

五、结束语

生物传感器是多学科交叉融合的高科技领域，随着纳米技术的介入为生物传感器的发展新添了活力，纳米材料，特别是纳米材料与其他材料或纳米材料之间的联用，将使生物传感器的灵敏度、检测范围、重复性得到明显增强，拓宽生物传感器的应用领域。相信新型纳米材料的出现及现有纳米材料结构与性能的不断完善，将为生物传感器的发展开创更广阔的前景。

参考文献

- [1] 吕法煜, 李德有. 构建生物传感器的新材料—纳米氧化锌[J]. 河南化工, 2011, 28(6):17-23.
- [2] 化信. 国家纳米科学中心石墨烯纳米生物传感器研究取得

- 新进展 [J], 化工新型材料, 2010, (4):125.
- [3] 冯瑞华. 国外纳米生物传感器研究新进展 [J], 新材料产业, 2010, (5):64-67.
- [4] 谌立新. 美研制出简易面敏感的硅材料纳米生物传感器 [J]. 功能材料, 2007, 4(1):59.
- [5] 编辑部. 上海应用物理所研制出新型电化学 DNA 纳米生物传感器 [J], 生物医学工程研究, 2010, 29(3):218.
- [6] 王权. 纳米生物传感器的研究进展 [J], 中国科技博览, 2009, (32):164.
- [7] 物联中国. 日本研制出金银纳米粒子用于制作高灵敏度生物传感器 [EB/OL]. <http://www.50cnet.com/index.php?m=content&c=index&a=show&catid=170&id=16347>, 2011-08-25.
- [8] Liu Q, Lu X B, Li J, et.al. Direct electrochemistry of glucose oxidase and electrochemical biosensing of glucose on quantum dots/carbon nanotubes electrodes [J]. Biosens Bioelectron, 2007, 22(12):3203-3209.
- [9] 冯阳阳, 李杜娟, 叶尊忠. 纳米颗粒在石英晶体微天平生物传感器中的应用与研究进展 [J], 中国生物医学工程学报, 2011, 30(2):299-311.
- [10] 蔡称心, 陈静. 碳纳米管电极上辣根过氧化物酶的直接电化学 [J], 化学学报, 2004, 62(3):335-340.
- [11] Dinh T V, Marie J P, Cullum B M, et.al. Antibody Based nano-robe for Measurement of a Fluorescent Analyte in a Single Cell [J]. Nat Biotechnol, 2000, 18: 764-767.
- [12] 维库电子通. 纳米生物传感器 [EB/OL], <http://wiki.dzsc.com/info/6974.html>
- [13] 刘传银, 胡继明. 亲和型生物传感器在生物医学上的应用进展 [J], 应用化学, 2011, 28(6):611~629.
- [14] 颜妍, 王正武, 赵波. 纳米材料构建的电化学生物传感器及其应用研究进展 [J], 南京晓庄学院学报, 2011, (3):41-47.

Research progress of Nano biosensors

ZHANG Wen-yu

(Luoyang Ship Material Research Institute, Luoyang 471023, China)

Abstract: Nano-biosensor technology is fusion of nano and biosensor technologies, which researches multiple important sciences such as biology, information, nano science, and interface science, makes use of a variety of advanced technologies in the fields of light, sound, electric, color, and has great impact on many areas, for instance, clinical detection, genetic analysis, environment detection, biological counter-terrorism, national security defense and so on. Thus it becomes one of the research frontiers and hotspots in the world. In recent years, with the rapid

developments of nanoscience and surface science, nano-biosensors cause unprecedented attentions of the world, and get rapid developments and wide application. An overview of nano-biosensors is presented in this paper on three aspects of research progresses, applications and prospects in order to give people an understanding of the research and application status of nano-biosensors.

Keywords: nano-biosensor; research present situation; application; prospect

作者简介

张文毓: 中国船舶重工集团公司第七二五研究所, 高级工程师, 主要从事情报研究工作。

通信地址: 河南省洛阳市洛龙区滨河南路 169 号 725 所

信箱: 河南省洛阳市 023 信箱 5 分箱

邮编: 471023

邮箱: ZWY68218@163.com