文章编号:1007 - 4252(2023)03 - 0003 - 187 DOI:10.20027/j.gncq.2023.0029

基于智能手机的 DNA 生物传感器在疾病诊断中的应用进展

史玮玮[1,2,5],李 明[2,3,5],程菲[4],张友航[2,4],张 甜*[1,2,3,4,5]

(1. 武汉理工大学材料科学与工程学院,湖北武汉 430070;2. 武汉理工大学三亚科教创新园,海南三亚 57202;3. 武汉理工大学资源与环境工程学院,湖北武汉 430070;4. 武汉理工大学化学化工与生命科学学院,湖北武汉 430070;5. 绍兴市上虞区武汉理工大学高等研究院,浙江绍兴 312000)

摘要:电化学传感技术高灵敏度和易集成化的特点,在检测成分复杂的生物样品中被广泛应用,有望替代价格昂贵、体积大的仪器。该技术被设想用于构建 DNA 生物传感器开发便携式设备,以提高检测装置的便携性和灵敏度。而智能手机的普及,使集成智能和低成本的 DNA 生物传感测试平台成为可能,开发具有快速、实时和准确检测的 DNA 生物传感器检测系统至关重要。本文综述了基于智能手机的 DNA 生物传感器在疾病诊断中的应用,讨论了现有研究成果的问题、技术挑战和未来发展方向。

关键词:便携式;智能手机;DNA 生物传感器;疾病诊断

中图分类号:R730.8 **文献标识码**:A

Progress in the Application of Portable DNA Biosensors for Disease Diagnosis

SHI Wei-wei[1,2,5], LI Ming[2,3,5], CHENG Fei[4], ZHANG You-hang[2,4], ZHANG Tian[1,2,3,4,5,*]

(1. School of Materials Science and Engineering, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China; 2. Sanya Science and Education Innovation Park, Wuhan University of Technology, Sanya 572024, China; 3. School of Resources and Environmental Engineering, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China; 4. School of Chemistry, Chemical Engineering and Life Sciences, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China; 5. Shaoxing Institute for Advanced Research, Wuhan University of Technology, Shaoxing312000, China)

Abstract: Electrochemical sensing technology has the characteristics of high sensitivity and easy integration, which is widely used in the detection of biological samples with complex composition, and expected to replace expensive and large instruments. This technology is envisaged for the construction of DNA bio-

收稿日期:2023-05-09; **修订日期**:2023-06-13

基金项目:国家中组部"千人计划"青年项目(No. 40127002);三亚崖州湾科技城海南专项博士研究生科学研究基金项目(No. HSPHDSRF-2022-03-024).

作者简介:史玮玮(1998-),男,硕士,主要研究方向为电化学与生物传感技术(Email:1181442593@qq.com).

通信作者:张 甜(1979-),女,博士,教授,主要研究方向为材料与新型生物电化学技术的开发与应用研究(Email:tzhang@whut.edu.cn).

sensors, which is used to improve the portability and sensitivity of detection devices. While the proliferation of smartphones has made it possible to integrate smart and low-cost DNA biosensing test platforms, it is essential to develop DNA biosensor detection systems with rapid, real-time and accurate detection. This article reviews the application of smartphone-based DNA biosensors in disease diagnosis and discusses the problems, technical challenges and future development directions of existing research results.

Key words: Portable; Smartphones; DNA biosensor; Disease diagnosis

0 引言

传统的电化学分析仪器体积庞大、价格昂贵且不易操作,例如,电化学反应的分析仪器—商用电化学工作站和生物医学诊断技术的标准检测仪器—超微弱光学检测仪[1],极大地限制了其在生物医学诊断中的应用。因此,可便携且价格合理的生物医学分析和传感仪器在提供快速检测方面的具有巨大需求[2]。

DNA 生物传感器是一种将生物识别元件、换能器和电子通信相结合并进行分析和检测的设备。生物样品中检测样本成分复杂、背景信号干扰强度高且目标物检测含量极低,检测设备体型庞大且检测过程复杂繁琐,无法达到及现场检测的要求。而 DNA 生物传感作为一种拥有良好前景的定量检测技术,具有反馈及时、可靠性高、操作简便、检出限低、成本低以及易于小型化和集成化等优点[3],可以解决在生物样品中的检测难题。智能手机的高普及度、高速数据处理和高分辨率图像捕获,DNA 生物传感器与便携式设备结合使用,已经开发出用于控制、记录和显示的智能 DNA 生物传感平台[4],在电化学检测和光学检测中发挥了关键作用[5-7]。除了单一的电化学传感检测外,电化学—光学组合技术即电化学发光(Electrochemiluminescence, ECL)因其相互增强的互补性、高准确性和易操作性构成的电化学发光生物传感器,更易简化检测设备[8]。研究表明,智能手机可以将手机中的成像系统与 DNA 生物传感器系统相结合,实现光学检测[9]。因此,ECL 技术也成为设计便携式 DNA 生物传感系统的潜在选择,大大增强了便携性。

本综述简要总结了以电化学原理为基础的 DNA 生物传感器和电化学发光生物传感器,展示了电化学技术在疾病诊断中的应用潜力。首先根据电化学信号触发类型的不同,介绍了电流型、电位型和阻抗型传感,并对相应具体实现技术在便携式产品中的应用进行了介绍。其次,阐述了电化学发光的原理及生物医学领域的传感技术,最后,对电化学生物传感技术的未来发展方向进行了总结与讨论。

1 基于智能手机的电化学生物传感器

1.1 电化学生物传感原理

电化学生物传感技术是将分子生物学、化学材料和电子检测技术相结合,以固体电极为工作电极,将具有生物活性的分子探针修饰在电极表面,通过催化与结合特异性,在修饰后的电极表面捕获目标分子,经电化学反应将目标分子的浓度信号转换成电势、电流、电阻或电容等可测量的电信号作为响应信号,使用电激励信号刺激电极体系,通过氧化还原反应时产生的电子迁移测定电信号,由测量结果的峰电位、峰高或峰面积来得出被测物的浓度信息,实现对生物样品中的目标分析物的定量或定性分析[10]。自 1962 年 Clark 等[11]将氧电极作为传感器用于检测酶促反应,从此便开启了电化学生物传感技术的新纪元。经过 60 多年来的研究,基于生物元件与电极结合实现电化学检测的这一思想得到了广泛的研究和发展。Wongkaew 等[12]总结了电化学生物传感器在功能纳米材料中的开发改进及其相关集成检测模块的芯片系统,展现了电化学生物传感技术在便携式自动化系统中进行疾病监测和治疗[13]、环境监测[14]、食品安全问题[15]、药物开发和生物医学研究[16]等方面的巨大潜力。

1.2 基于智能手机的电化学生物传感系统

电化学生物传感系统指的是通过电化学检测装置和计算机控制软件将电化学检测技术强大的分析能力和电化学传感前端中敏感生物元件的特异性相结合,实现目标分析物在传感前端将生物信号转换为电信号,通过采集和处理电信号分析出生物传感器上目标分析物的浓度及其他相关电化学参数[16]。其系统包括了目标物、生物标志物、换能器、信号放

大器和检测仪,如图 1 所示。

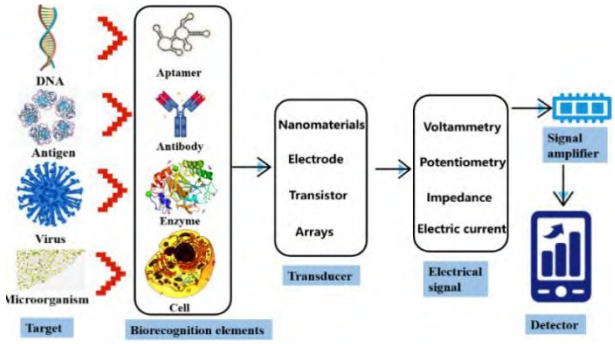

图 1　电化学生物传感器基本组件的图解

Fig. 1 Illustration of the basic components of an electrochemical biosensor

2　基于智能手机的电化学生物传感器在疾病诊断中的应用

电化学传感技术是电化学生物传感器中的重要检测方法,具有可靠性高、操作简便、灵敏度高等优点[17]。该技术的实现依托智能手机的操作系统、微处理器、各种传感器、便携式电源、简洁的用户界面和无线通信技术,发挥了电化学传感器灵敏度高、易操作、便携性好的优势,又满足了检测范围宽、检测限低的生物传感要求,为快速检测提供了便利[18]。下面总结了电流型、电位型和阻抗型的几种电化学生物传感的常用检测方法。

2.1　电流型

电流型电化学传感器是基于电活性物质在电化学氧化或还原时产生的电流实现的技术,主要研究电化学反应中产生的电流信号,其实现过程为:恒电位仪向三电极系统的电极之间施加一定扫速、间隔和范围的恒定电位,在特定条件下目标物在电极表面产生氧化还原反应,通过反应过程中电子迁移速率和方向的不同产生不同的电化学电流,测量电流信号整个电化学反应,得出目标物的浓度[19]。因此,将差分脉冲伏安法(DPV)、计时安培法(i-t)和循环伏安法(CV),与智能手机相结合,用于不同的目标物检测[20]。

便携式电流型电化学传感器进一步与智能手机相结合,用于生物传感。智能手机作为接收、分析和显示数据的集成平台,在便携式设备中发挥着不可替代的作用,被认为是生物传感器领域的热点测试设备[21]。Lillehoj 等人[22]研究了一种用计时安培法快速定量检测恶性疟原虫富含组氨酸蛋白(PfHRP2)的电化学系统,在人血清中检出限为 16 ng/mL,15 min 便可得到结果。该系统通过基底结合标志物前后产生差距较大的电流信号,成功完成生物标志物的定量识别。在此之后的研究,加快了电流型检测系统与智能手机相结合应用于电化学生物传感的脚步。近场通信(NFC)是一种新兴的无线技术,用于智能手机和电子标签之间的短距离通信,是可穿戴设备通信的第一选择。Teengam 等[23]开发了一种,用于实时监测乙型肝炎病毒(HBV)的 NFC 操作的电化学系统,针对检测乙型肝炎表面抗原(HBsAg),如图 2A 所示。仅采用银行卡大小的电化学 NFC 传感器进行定量测试,电流检测过程可通过智能手机上的应用程序自定义测定参数,可实时快速地得到样本的诊断结果。此外,采用 i-t 法测定在 10~200 μg/mL 之间的样品具有良好的线性关系,检测限为 0.17 μg/mL。该系统与传统的电化学系统不同,通过 NFC 和智能手机即可完成,而无需任何其他仪器,更具有便携性的优势。

循环伏安法(CV)是研究电活性物质最通用的电分析技术,它的多功能性和易测量性使 CV 在电化学、无机化学、有机化学和生物化学领域得到了广泛的应用。由于 CV 可以在宽电势范围内快速到观察氧化还原反应,所以通常是对化合物、生物材料或电极表面进行电化学研究的第一个实验[24]。Su 等[25]设计了一种用于直接测量血清中的外泌体的循环伏安电化学生物传感系统。该系统在 5 μL 血清中即可完成检测,在清液中检出限低至 7.23 ng/mL。该技术可推广至检测其他疾病的外泌体上的特定生物标志物,为识别新型生物标志物以及筛查抗癌药物提供了强大助力。随着电化学检测技术的发展,越来越多的生物标志物检测通过 CV 完成,可同时检测多种标志物的技术被开发出来。Liu 等[26]提出了同时检测多种阿尔茨海默症生物标志物的电化学微阵列工作站。可通过脑脊液中 β 淀粉样蛋白肽(Aβ40、Aβ42)、T-tau 和 P-tau181 进行阿尔茨海默症临床诊断,该系统由集成的电化学微阵列、微型工作站和智能手机组成,如图 2B 所示,将三电极系统的电化学单元集成在一起,形成一个高通量的电化学微阵列平台。微型工作站与手机无线通信,

对 Aβ40、Aβ42、T-tau 和 P-tau181 的每个传感单元进行检测时的检测限分别为 0.142 pg/mL、0.125 pg/mL、0.089 pg/mL 和 0.176 pg/mL。采用微阵列的方式消除了信号干扰和交叉污染,分析性能强,检测限较低,线性范围宽。但电化学微阵列对设计生产要求高,电路较为复杂,不易批量保证精度。

差分脉冲伏安法(DPV),不同于 i-t 或 CV 能够快速进行电化学检测。该方法在施加脉冲之前和每个脉冲结束时,测量电极中的电流,并计算电流之间的差异有效地降低了由于直流斜坡引起的背景电流。DPV 用于区分具有相似氧化电位的分析物,用于定量测定。Shin 等[27]开发了一种精度可以达到商用电化学工作站,用于检测唾液中循环 microRNA-21 的便携式 DPV 检测系统,如图 2C 所示。在 $1\times10^{-4}\sim10^{-12}$M 的浓度范围内与电化学工作站相同,可高灵敏度和特异性地检测 miRNA-21 生物标志物。该技术对于肺癌的早期诊断具有重要意义,为快速无创检测提供了新的方向。T. Buduk 等人[28]设计了一种用于检测 COVID-19 的便携式电化学生物传感系统,成功应用于血清样本检测,检出限低至 2.9ng/mL,如图 2D 所示。该系统被集成到智能手机应用程序操作的手持式检测系统中,数据管理易于操作、可访问性和系统化。该系统检测时间短、效率高,为 COVID-19 提供了一个用户友好的诊断平台,也为下一代便携式检测的应用提供了有前途的可替代的解决方案。

随着智能手机与电化学传感系统的开发,在同一设备上集成多种传感技术,满足检测不同目标物的需求,研发功能强大的电化学传感系统成为研究趋势。Dai 等人[29]将 DPV 与 CV 集成至一个电化学生物传感系统中,开发了一种用于检测抗坏血酸、多巴胺和尿酸等多种物质的集成伏安系统。该系统对抗坏血酸、多巴胺和尿酸的检测线性范围分别为 20-375 μmol/L、1-160 μmol/L 和 25-200 μmol/L,检测限分别低至 1.04 μmol/L、0.29 μmol/L 和 5.4 μmol/L。智能手机可以在保证精度的前提下提供两种检测模式,可用于生化物质、药物的实时监测、早期诊断、慢性病管理和疾病预防。该研究集成的便携式伏安系统被广泛报道,具有低成本和易于小型化的优点,在现场测试方面具有很大的应用前景。

2.2 电位型

与电流型传感器中的电流法相同,电位法也可以应用于基于智能手机的生物传感电化学系统中,电位法是测量两个电极之间的电位差,其中无电流流动[30]。电位型传感器在测量离子选择性领域应用最广泛,电位电路通常只需要大输入阻抗的放大器来测量离子选择电极的电压,通过测量电极之间的移动而产生的电位以确定待测物质的浓度。Zhang 等[31]报道了用于唾液 α 淀粉酶检测的电位生物传感系统,该系统包括由智能手机供电的电位读取器测量电位,在 5 min 内可实现定量分析真实人体样品中的唾液 α 淀粉酶浓度。电位法可以算作各种电化学技术中最简单、最便携的方法 。尤其是固态电位传感器的发展促进了电位计在分析领域的应用[32]。最近,Li 等[33]报道一种用于 SARS-CoV-2 的家庭检测的便携式 pH 电位传感系统,如图 2E 所示。该系统利用温核酸扩增过程中会产生 H+,通过 pH 电位传感器上的电位变化曲线来检测 SARS-CoV-2 的浓度,其灵敏度与荧光 PCR 和比色测定相当,pH 检测范围在 6.0-8.5,智能手机可实时监控,无需借助笨重的复杂仪器,电位法简化了传感器件的结构,更易小型化,成本更低。

2.3 阻抗型

在电化学检测技术中,电化学阻抗谱(EIS)因其系统干扰小、响应快、结果准确可靠而成为阻抗测量中使用最广泛的技术之一[34]。EIS 已被有效地用于生物传感器,用于监测电极界面的阻抗特性,该界面被抗体、肽和适配体等生物分子修饰并发生生化反应,阻抗的微小变化与靶标的浓度成正比[35]。该技术在一定频率范围内测量电极系统的阻抗谱,也称为交流阻抗谱[36]。阻抗谱是分析系统复杂电阻抗的最有效方法,对表面现象敏感,可检测传感器表面的生物相互作用[37]。

基于智能手机的电化学阻抗系统要点在于从频谱内所有频率的小电流信号中准确测量幅度和相位[38],难点在于交流激励信号加载过程中的精度、时钟和频率控制。便携式电化学生物传感系统往往需要在 DNA 传感器线性范围针对性设计电化学阻抗系统,以此来最大限度提供系统的精度,减小噪声。Zhang 等[39]首次提出了一种检测不同浓度的公牛血清白蛋白(BSA)的集成电化学阻抗分析传感

器。该系统电极通过蛋白质的免疫结合阻止电子转移,增加电极上的界面阻抗,检测限低至 1.78 μg/ml,与商业化仪器报告的检测限相近,可用于蛋白质的快速检测,可代替大多数电化学阻抗生物传感。该系统的主要缺点是频率范围限制在 10-10 kHz,比之前报道的范围更广,但还不足以显示电极溶液的扩散过程,EIS 在低于 10 Hz 的低频变化的生化反应特征更为重要,该产品损失了技术的精确性,限制了其推广应用。而 F.B.Florez 等[40]研制了一种用于检测 S100B 蛋白的便携式电化学传感系统,以支持创伤性脑损伤诊断和治疗,在测量中其幅度和相位值与标准仪器的差异小于 2.5%,如图 2F 所示。检测限为 35.73 pg/mL。该系统的灵感来源于 Ainla[41]和 Jnekins[42]所设计的装置,这是第一款完全使用 EIS 测量血浆样品 S100B 浓度的便携式电化学生物传感系统,这将促进 EIS 检测相关蛋白的框架研究。但是,该系统是为伏安测定和固定直流偏置的 EIS 扫描设计的,装置通用性不足。Jenkins 等[42]设计的 ABE-Stat,该装置集成电化学检测技术实现了 CV,DPV,EIS,在宽频谱(0.1 Hz 至 100 kHz)上展现 EIS 图谱,可选择调节的幅度和偏置,弥补了前者通用性和精度上的不足。该系统为开发经济实惠的便携式装置提供了新的可能,例如集成多种电化学检测方法的生物传感器和穿戴设备。表 1 显示了智能手机上电化学生物传感的使用不同的技术,例如电流型、电位型和阻抗型。

表 1　基于智能手机的电化学生物传感系统

Table 1 Smartphone-based electrochemical biosensing systems

序号 No.	方法 Mechanism	目标物 Target	分析物 Analyte	应用 Applications	范围 Range	检出限 LOD
1	CA	血清	PfHRP2	疟疾	/	16 ng/mL
2	CA	血清	HBsAg	HBV	10-200 μg/mL	0.17 μg/mL
3	CV	血清	外泌体	癌症相关疾病	/	1.446 ng/μL
4	DPV	唾液	miRNA	肺癌	1×10^{-4}-10^{-12} M	1ng/mL
5	DPV	血清	SARS-CoV-2	COVID-19	5.0-500 ng/mL	2.9 ng/mL
6	Voltammetry	人工尿液	尿酸	高尿酸血症	25-200 μmol/L	5.4 μmol/L
7	Potentiometry	鼻咽拭子	SARS-CoV-2	COVID-19	/	pH 6.0-8.5
8	EIS	血清	凝血酶	癌症	10-10 kHz	2.97 ng/mL
9	EIS	血浆	S100B	创伤性脑损伤	1-10 KHz	35.7 pg/mL

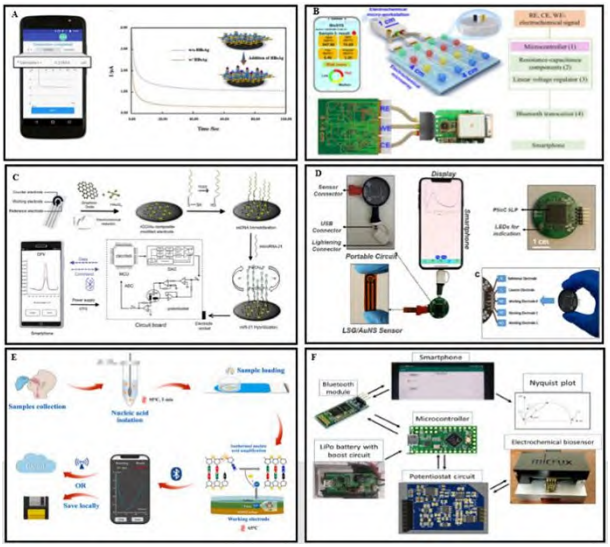

图 2　智能手机上的电化学传感系统示意图:(A)基于智能手机的安培系统;(B)电化学微阵列工作站;(C)便携式 DPV 传感系统示意图;(D)便携式电化学生物传感系统用于血清样本检测;(E)便携式 pH 电位传感系统的工作原理;(F)便携式电化学阻抗的传感系统

Fig. 2 Schematic diagram of an electrochemical sensing system on a smartphone: (A) a smartphone-based amperometric system; (B) Electrochemical microarray workstation; (C) portable DPV sensing system; (D) Portable electrochemical biosensing system for serum sample detection; (E) Working principle of portable pH potential sensing system; (F) Portable electrochemical impedance sensing system

3　基于智能手机的光电型生物传感器在疾病诊断中的应用

与传统的电化学检测技术不同,电化学发光是一种电化学触发的发光技术,因电极表面的电化学反应而发光。该方法具有动态浓度响应范围宽、电压可控、灵敏度和响应速度快等优点[43]。基于智能手机的光学生物传感器最突出的优点是摄像头可以用作光学探测器或作为手机和传感器之间的连接,

这可以大大简化系统并减少光学配件的使用[44]。然而,简易的图像捕获容易受到外部环境的影响,阻碍检测的精准定量。尽管已经有许多尝试,例如使用黑盒,匹配算法和并行检测,但该问题尚未彻底解决。因此,基于智能手机的光学生物传感器被更广泛地用于定性分析。

3.1 电化学发光原理

电化学发光(ECL)是结合电化学和化学发光的高灵敏度检测技术[44],电化学反应通过在电极表面施加特定的电压,使其附近产生电活性物质,这些物质发生高能电子转移反应,与其他组分物质之间形成激发态,再由激发态返回到基态,并且伴随着电化学发光,如图 3 所示。

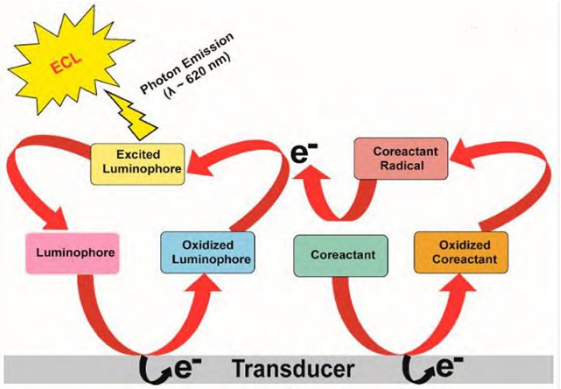

图 3 ECL 机理示意图及其在电极表面上的产生[44]

Fig. 3 Schematic diagram of the ECL mechanism and its generation on the electrode surface

3.2 电化学发光生物传感器

在自然界中,许多物质如无机、有机系统都可以发生电化学发光反应,且反应稳定、易发生和结果易获得,这些优势都有利于电化学发光技术的进一步发展和应用。ECL 因可调整产生过程中的不同的参数,如电位,电流,反应时间和电极尺寸等,而具有高灵敏度、响应速度快和结果易检测的优势被广泛应用于临床诊断和物质检测等领域,具有良好的发展前景,例如 Yang 等人[45]通过电化学发光共振能量转移的原理在血浆中检测循环肿瘤 DNA,线性范围为 0.01 fM 至 1 pM,测定时只需要用蛋白酶进行简单便捷的预处理,展示了 ECL 在快速检测疾病中的巨大潜力。但 ECL 测量需要光电倍增管(PMT)和分光光度计等大尺寸仪器,因此,将 ECL 技术应用在疾病诊断进行快速检测仍然是一个挑战。Zhu 等[46]人报告了一种用于实时检测 3-硝基酪氨酸的电化学发光系统,该物质是氧化酶的生物标志物,与许多心血管疾病密切相关。该系统通过 NFC 实现非接触式数据交换的实时监测,检测的线性范围为 10^{-8}~10^{-6} mol/L,检出限为 8.4×10^{-9} mol/L。因此,高度灵敏和稳定的手持式 ECL 设备在健康监测中进行便携检测具有巨大的应用潜力。

ECL 在便携设备中逐渐形成了一套完善的系统应用,特别是借助智能手机感测和处理光信号或电化学电流的不同类型的信息,实现光信号的发射捕获,高速的处理器和高分辨率相机,结合近年来发展迅速的机器学习算法,可实现对 ECL 信号的智能检测,降低了检测要求,促进了 ECL 检测系统普及具有取代传统电化学发光检测中的激发装置的潜力。Firoozbakhtian 等[47]最近报道了一种用于 SARS-CoV-2 检测的 ECL 生物传感测定系统,如图 5 所示。该系统在暗盒中捕获蓝光,通过高集成度的光学摄像头获取拍摄图像,结合图像处理和机器学习来预测荧光信号的强度,检出限为 10-12g/mL^{-1},与传统的聚合酶链式反应相比,实现了对病毒的超灵敏检测。该系统为便携式装置打开新的思路,对手机拍摄的图像进行图像分析,实现了 ECL 装置低成本、高度集成和高检出限。随着便携式电化学发光生物传感器成为诊断各种病理和疾病的最直接的替代方法,有望脱离对体液(尿液,血液,唾液和眼泪)的复杂实验室测定。

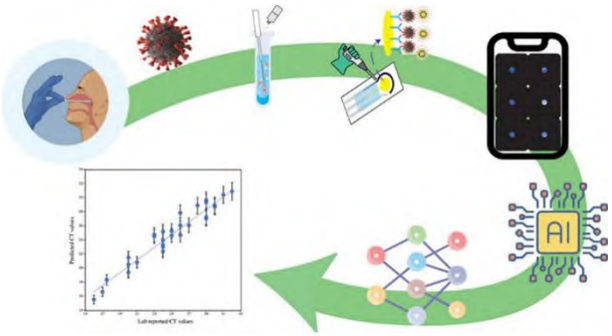

图 4 基于智能手机的机器学习辅助 ECL 免疫分析方法[47]

Fig. 4 A Smartphone-Based Machine-Learning-Assisted ECL Immunoassay Approach

近年来的检测技术高速发展,研究者们把目光逐渐放在高通量检测上,即构建的 DNA 生物传感系

统中同步检测多种生物分子,分子探针能够对两种及以上标志物中的 DNA 实现碱基互补配对且互不干扰,高通量检测的发展促进了便携式定量检测装置的应用,大大增强了便携式性,同时也对 DNA 传感器的构建提出了更高的要求。S.M. Khoshfetrat 等[48]研制了一种同步检测 RASSF1A 和 SLC5A8 肿瘤抑制基因甲基化的电化学发光系统,这两种不同的甲基化 DNA 基因是甲状腺癌的生物标志物,如图 5 所示。通过肉眼或智能手机同时直接检测 DNA 甲基化检测的线性范围分别是 10 ~100 ng/mL 和 40 ~80 ng/mL,检出限分别是 5 pg/mL 和 10 pg/mL。仅通过视觉检测对人血浆中基因特异性水平的癌症相关 DNA 进行多重评估的是一项非常优秀的技术,相比于其他 DNA 甲基化检测方法,该系统满足简单低成本、高通量和多路复用诊断的需求。与智能手机结合提高了免疫测定的检测限和辨别能力,为快速检测开辟了新的视野。

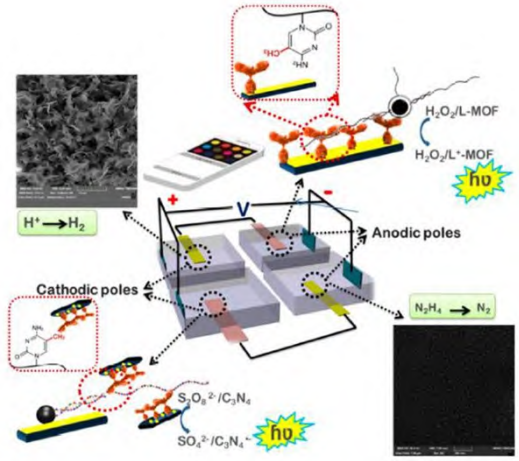

图 5　基于视觉放大的同步检测 RASSF1A 和 SLC5A8 肿瘤抑制基因甲基化[48]

Fig. 5 Amplified Simultaneous Visual - Based Detection of RASSF1A and SLC5A8 Tumor Suppressor Gene Methylation

4　结论与展望

便携式电化学生物传感器为疾病诊断提供了便携、经济高效且易于操作的快速检测和健康监测应用平台,仅用简单、小型化的产品结合智能手机便可以达到一定精度的检测目的。定制具有电化学传感功能与智能手机将极大地满足不断增长的个性化需求,在未来的护理点临床试验和个性化医疗保健中非常有前途。虽然当下取得了巨大进展,但便携式电化学生物传感器的设计和应用仍然存在挑战。主要问题在于:(1)现有的仪器大多配备的内部设计的硬件电路,没有严格的统一标准。(2)构建简单紧凑的仪器需与实验室测试的标准台式仪器等公认技术进行相同的技术验证,确保其灵敏度、精密度和良好的重现性,之后才能将其转化为实际或临床应用。

目前电化学生物传感器商业化依旧处于初级阶段,商用仪器虽然检测功能齐全,但价格高昂,增加了实际应用难度。仪器检测精度的提高、装置的优化和成本的降低,可从两个方面改进:(1)软件方面,利用机器学习技术来提高图像传感的分辨率和样本分类的准确性,通过算法减少误差,简化装置,降低成本。(2)硬件方面,利用智能手机的新技术优化结构和电路耦合来简化配件,提高精度,并在同一设备上集成更多分析功能。便携式电化学生物传感器在疾病诊断中进一步的应用,对未来的医疗保健产生积极影响。

总而言之,便携式电化学生物传感器在疾病诊断中已经得到广泛应用,随着电化学、传感技术的不断进步,相信其潜能被研究人员更深入开发之后,将会对现有的公共诊断和医疗保健系统、环境监测、食品安全筛查等方面产生革命性变化。

参考文献:

[1] Huang X, Jiang Y, Liu X, et al. Machine Learning Based Single - Frame Super - Resolution Processing for Lensless Blood Cell Counting[J]. Sensors, 2016, 16 (11): 1836.

[2] Luppa P B, Muller C, Schlichtiger A, et al. Point-of-care testing (POCT): Current techniques and future perspectives [J]. Trends Analyt Chem, 2011, 30 (6): 887-898.

[3] Kanchi S, Sabela M I, Mdluli P S, et al. Smartphone based bioanalytical and diagnosis applications: A review[J]. Biosens Bioelectron, 2018, 102: 136-149.

[4] Ayatollahi H. 15 - Point-of-care diagnostics with smartphone[M]//HUSSAIN C. Smartphone-Based Detection Devices. Elsevier, 2021: 363-374.

[5] Xu D, Huang X, Guo J, et al. Automatic smartphone-based microfluidic biosensor system at the point of care[J]. Biosens Bioelectron, 2018, 110: 78-88.

[6] Zhang M, Cui X, Li N. Smartphone-based mobile biosensors for the point-of-care testing of human metabolites[J]. Materials Today Bio, 2022, 14: 100254.

[7] Li S, Ji D, Xu G, et al. Biosensors and Bioelectronics on

Smartphone[M]//THOUAND G. Handbook of Cell Biosensors. Cham: Springer International Publishing, 2022: 627-655.

[8] Miao W. 13 - Electrogenerated Chemiluminescence[M]// ZOSKI C G. Handbook of Electrochemistry. Amsterdam: Elsevier, 2007: 541-590.

[9] Li S, Zhang D, Liu J, et al. Electrochemiluminescence on smartphone with silica nanopores membrane modified electrodes for nitroaromatic explosives detection[J]. Biosens Bioelectron, 2019, 129: 284-291.

[10] Sadighbayan D, Sadighbayan K, Khosroushahi A Y, et al. Recent advances on the DNA-based electrochemical biosensing of cancer biomarkers: Analytical approach[J]. TrAC Trends in Analytical Chemistry, 2019.

[11] CLARK L J, LYONS C. Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery[J]. Ann N Y Acad Sci, 1962, 102: 29-45.

[12] Wongkaew N, Simsek M, Griesche C, et al. Functional Nanomaterials and Nanostructures Enhancing Electrochemical Biosensors and Lab-on-a-Chip Performances: Recent Progress, Applications, and Future Perspective[J]. Chem Rev, 2019, 119 (1): 120-194.

[13] Banik S, Melanthota S K, Arbaaz, et al. Recent trends in smartphone-based detection for biomedical applications: a review[J]. Anal Bioanal Chem, 2021, 413 (9): 2389-2406.

[14] Khanmohammadi A, Jalili Ghazizadeh A, Hashemi P, et al. An overview to electrochemical biosensors and sensors for the detection of environmental contaminants[J]. Journal of the Iranian Chemical Society, 2020: 1-19.

[15] Jafari S, Burr L, Migliorelli D, et al. Smartphone-based magneto-immunosensor on carbon black modified screen-printed electrodes for point-of-need detection of aflatoxin B1 in cereals[J]. Anal Chim Acta, 2022, 1221: 340118.

[16] Salimiyan Rizi K. The Smartphone biosensors for point-of-care detection of human infectious diseases: Overview& Perspectives-A systematic review[J]. Current Opinion in Electrochemistry, 2021.

[17] Cesewski E, Johnson B N. Electrochemical biosensors for pathogen detection[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2020, 159: 112214.

[18] Huang X, Xu D, Chen J, et al. Smartphone-based analytical biosensors[J]. Analyst, 2018, 143 (22): 5339-5351.

[19] Palanisamy S, Wang Y, Chen S, et al. Direct electrochemistry of immobilized hemoglobin and sensing of bromate at a glassy carbon electrode modified with graphene and β-cyclodextrin[J]. Microchimica Acta, 2016, 183: 1953-1961.

[20] Ji D, Liu Z, Liu L, et al. Smartphone-based integrated voltammetry system for simultaneous detection of ascorbic acid, dopamine, and uric acid with graphene and gold nanoparticles modified screen-printed electrodes[J]. Biosens Bioelectron, 2018, 119: 55-62.

[21] Ding X, Mauk M G, Yin K, et al. Interfacing Pathogen Detection with Smartphones for Point-of-Care Applications[J]. Anal Chem, 2019, 91 (1): 655-672.

[22] Lillehoj P B, Huang M, Truong N, et al. Rapid electrochemical detection on a mobile phone[J]. Lab on a chip, 2013, 1315: 2950-2955.

[23] Teengam P, Siangproh W, Tontisirin S, et al. NFC-enabling smartphone-based portable amperometric immunosensor for hepatitis B virus detection[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2021, 326: 128825.

[24] Quesada-Gonzalez D, Merkoci A. Mobile phone-based biosensing: An emerging "diagnostic and communication" technology[J]. Biosens Bioelectron, 2017, 92: 549-562.

[25] Su J, Chen S, Dou Y, et al. Smartphone-Based Electrochemical Biosensors for Directly Detecting Serum-Derived Exosomes and Monitoring Their Secretion[J]. Analytical Chemistry, 2022, 94 (7): 3235-3244.

[26] Liu Y, Huang Z, Xu Q, et al. Portable electrochemical micro-workstation platform for simultaneous detection of multiple Alzheimer's disease biomarkers[J]. Mikrochim Acta, 2022, 189 (3): 91.

[27] Shin Low S, Pan Y, Ji D, et al. Smartphone-based portable electrochemical biosensing system for detection of circulating microRNA-21 in saliva as a proof-of-concept[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2020, 308: 127718.

[28] Beduk T, Beduk D, de Oliveira Filho J I, et al. Rapid Point-of-Care COVID-19 Diagnosis with a Gold-Nanoarchitecture-Assisted Laser-Scribed Graphene Biosensor[J]. Analytical Chemistry, 2021, 93 (24): 8585-8594.

[29] Ji D, Liu Z, Liu L, et al. Smartphone-based integrated voltammetry system for simultaneous detection of ascorbic acid, dopamine, and uric acid with graphene and gold nanoparticles modified screen-printed electrodes[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2018, 119: 55-62.

[30] Yao Y, Jiang C, Ping J. Flexible freestanding graphene paper-based potentiometric enzymatic aptasensor for ultrasensitive wireless detection of kanamycin[J]. Biosens Bio-

electron, 2019, 123: 178-184.

[31] Zhang L, Yang W, Yang Y, et al. Smartphone-based point-of-care testing of salivary alpha-amylase for personal psychological measurement [J]. Analyst, 2015, 140 (21): 7399-7406.

[32] Sun A, Phelps T, Yao C, et al. Smartphone-Based pH Sensor for Home Monitoring of Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis[J]. Sensors (Basel), 2017, 17 (6).

[33] Li Q, Li Y, Gao Q, et al. Real-time monitoring of isothermal nucleic acid amplification on a smartphone by using a portable electrochemical device for home-testing of SARS-CoV-2[J]. Analytica Chimica Acta, 2022,1229: 340343.

[34] Lisdat F, Schafer D. The use of electrochemical impedance spectroscopy for biosensing [J]. Anal Bioanal Chem, 2008,391 (5): 1555-1567.

[35] Pruna R, Palacio F, Baraket A, et al. A low-cost and miniaturized potentiostat for sensing of biomolecular species such as TNF-alpha by electrochemical impedance spectroscopy[J]. Biosens Bioelectron, 2018, 100: 533-540.

[36] Yao Y, Jiang C, Ping J. Flexible freestanding graphene paper-based potentiometric enzymatic aptasensor for ultrasensitive wireless detection of kanamycin [J]. Biosensors and Bioelectronics, 2019, 123: 178-184.

[37] Zhang D, Jiang J, Chen J, et al. Smartphone-based portable biosensing system using impedance measurement with printed electrodes for 2,4,6-trinitrotoluene (TNT) detection[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2015, 70: 81-88.

[38] Sawhney M A, Conlan R S. POISED-5, a portable on-board electrochemical impedance spectroscopy biomarker analysis device[J]. Biomed Microdevices, 2019, 21 (3): 70.

[39] Zhang D, Lu Y, Zhang Q, et al. Protein detecting with smartphone-controlled electrochemical impedance spectroscopy for point-of-care applications [J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2016, 222: 994-1002.

[40] Burgos-Florez F, Rodriguez A, Cervera E, et al. TBISTAT: An open-source, wireless portable, electrochemical impedance spectroscopy capable potentiostat for the point-of-care detection of S100B in plasma samples [J]. Plos One, 2022, 17 (2): e263738.

[41] Ainla A, Mousavi M P S, Tsaloglou M, et al. Open-Source Potentiostat for Wireless Electrochemical Detection with Smartphones [J]. Analytical Chemistry, 2018, 90 (10): 6240-6246.

[42] Jenkins D M, Lee B E, Jun S, et al. ABE-Stat, a Fully Open-Source and Versatile Wireless Potentiostat Project Including Electrochemical Impedance Spectroscopy [J]. Journal of The Electrochemical Society, 2019, 166 (9): B3056.

[43] Bhaiyya M, Pattnaik P K, Goel S. A brief review on miniaturized electrochemiluminescence devices: From fabrication to applications[J]. Current Opinion in Electrochemistry, 2021, 30: 100800.

[44] Rizwan M, Mohd-Naim N F, Ahmed M U. Trends and Advances in Electrochemiluminescence Nanobiosensors.: Sensors (Basel, Switzerland) [Z]. 2018: 18, E166.

[45] Yang X, Liao M, Zhang H, et al. An electrochemiluminescence resonance energy transfer biosensor for the detection of circulating tumor DNA from blood plasma [J]. IScience, 2021, 24 (9): 103019.

[46] Zhu L, Li S, Liu W, et al. Real time detection of 3-nitrotyrosine using smartphone-based electrochemiluminescence [J]. Biosens Bioelectron, 2021, 187: 113284.

[47] Firoozbakhtian A, Hosseini M, Sheikholeslami M N, et al. Detection of COVID-19: A Smartphone-Based Machine-Learning-Assisted ECL Immunoassay Approach with the Ability of RT-PCR CT Value Prediction[J]. Anal Chem, 2022, 94 (47): 16361-16368.

[48] Khoshfetrat S M, Seyed D P, Shayan M, et al. Smartphone-Based Electrochemiluminescence for Visual Simultaneous Detection of RASSF1A and SLC5A8 Tumor Suppressor Gene Methylation in Thyroid Cancer Patient Plasma[J]. Anal Chem, 2022, 94 (22): 8005-8013.