

大健康与新医疗

BIG DATA Health
and New Medical

2022 年

第10期



上海科学技术情报研究所
上海市前沿技术发展研究中心
技术与创新支持中心(TISC)

生物传感器的产生与发展

编者按

生物传感器是一种由生物元件与物理和化学换能器件构成、通过获取并且处理信息的分析工具，是典型的交叉学科和汇聚技术。生物传感器主要由 3 部分组成，它们是：分子识别元件（包括酶、抗体、抗原、微生物、细胞、组织、核酸等生物活性物质）、转换元件（如氧电极、光敏管、场效应管、压电晶体等）和信号放大装置。当外源物质触及分子识别元件即产生量化信号（如光、声、电等），通过量化信号来反映待测物性质。

经过长期发展，生物传感技术已经进入全新的发展阶段，主要驱动因素是大健康等概念的提出，物联网、人工智能等前沿技术的应用；鉴于生物传感器具有快速、准确、简便的特点，并借助微阵列平台技术（生物芯片）实现了高通量分析，在生命科学研究、疾病诊断和监控、生物过程控制、农业与食品安全、环境质量监控等领域前景可期。

目 录

研究进展.....	3
生物传感器的发展历程.....	3
生物传感器的发展阶段与研究热点.....	6
国内外生物传感器的发展现状.....	12
技术前沿	15
基于碳点与适配体的荧光生物传感器的开发.....	15
光电化学生物传感器研究.....	18
行业动态.....	20
生物传感器产业发展现况概述.....	20

研究进展

生物传感器的发展历程

自 1962 年第一个氧气生物传感器诞生以来，研究人员已经开发了应用于不同领域的生物传感器。生物传感器通常被定义为将生物学组分与物理化学装置相结合，用于检测有生物学意义分析物的一种特殊装置。生物传感器研究过程中的关键步骤是生物分子的固定化，根据其不同形式，生物传感器的发展主要经历了 3 个发展阶段。

一、第一代生物传感器——无介质安培型生物传感器

第一代生物传感器是将分析物或酶催化反应底物结合至传感器表面，再通过电信号形式传送表达。原理为：当被测物扩散进入生物敏感膜层后，经过分子识别发生生物学反应，反应产生的信息被相应的物理或化学换能器转换成可定量处理的电信号，再经检测放大器放大并输出，实现对被测物质的定量检测。

酶生物传感器是典型的第一代生物传感器，它以自然物质如氧气作为酶与电极之间的电子通道，通过氧电极测量氧的消耗或过氧化氢的产生来测定底物。以葡萄糖氧化酶（GOD）催化葡萄糖为例：酶层 $\text{GODOX} + \text{O}_2 \rightarrow \text{葡萄糖酸} + \text{GODred}$ ， $\text{GODred} + \text{O}_2 \rightarrow \text{GODOX} + \text{H}_2\text{O}_2$ ；电极 $\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$ ，根据该反应，可以通过氧电极（测 O_2 的消耗）、过氧化氢电极（测 H_2O_2 的产生）和 pH 电极（测酸度变化）来间接测定葡萄糖含量。这种传感器的优点是制作简单、无人工介体。但由于是间接测定，检测时受溶解氧波动的影响较大，响应时间较长且难于进行活体分析，试样中共存的还原性电活性物质易干扰，导致传感器的灵敏度和选择性相对较差。

为克服第一代生物传感器受氧分压及其溶解度、过电位高、干扰多等限制，自 1970 年起人们开始用小分子电子媒介体代替氧沟通酶活性中心与电极之间的电子通道，通过检测媒介体电流变化来检测底物浓度变化。因此，第二代酶传感器又被称为介体型生物传感器。

二、第二代生物传感器——介质安培型生物传感器

第二代生物传感器采用化学介体或特定生物分子取代 $\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}_2$ 在酶促反应中和电极之间进行电子传递。良好的介体需要具备以下条件：（1）极易参与有生物活性材料和电极存在的氧化还原反应，在均相和非均相体系中都能迅速进行

电子传递 (2) 还原态不被氧气氧化 (3) 氧化态再生所需电压低, 并且不受 pH 影响; (4) 对生物无毒性, 不被生物催化剂作为底物; (5) 易与生物催化剂共固定化; (6) 在工作或保存期间有足够长的稳定时间。常见的第二代生物传感器是核酸适配体传感器和转录因子传感器。

2.1 核酸适配体传感器

核酸适配体是指双链 DNA 或单链 DNA/RNA 分子像抗体一样可以与靶分子特异性结合, 由于其变化多端的空间构象使之能结合的分子更为广泛, 且具有比抗体更容易获取、储存的特点。最早发现的自然存在的核酸适配体传感器是核糖开关, 它是一种依赖于 RNA 的感应调控元件, 这种开关是一种新发现的古老的基因表达调控方式, 在原核生物和真核生物中均发现了能够响应细胞代谢物和辅因子的核糖开关。

新型核酸适配体生物传感器主要致力于设计几类新型的核酸分子适配体传感器, 以进一步提高对基因片段、重金属离子 Hg^{2+} 和 Pb^{2+} 等的检测特异性和灵敏度。自研究证实 2 个胸腺嘧啶 (thymine, T) 基团可以作为配体特异性识别自由的 Hg^{2+} 以来, 基于 T- Hg^{2+} -T 复合作用高选择性识别 Hg^{2+} 的研究相继被报道。后又证实含有 T- Hg^{2+} -T 结构的双链 DNA 能被核酸外切酶 III 催化降解。因此, 利用核酸外切酶 III 辅助靶标循环结合杂交链式反应的双重放大策略, 构建了高灵敏、高选择性检测痕量 Hg^{2+} 的电化学核酸适配体生物传感器。自此, 超灵敏和高选择性的核酸适配体生物传感器在生态学研究、法庭验证医学、疾病基因诊断等方面的应用越来越广泛。

2.2 转录因子传感器

转录因子传感器在第二代生物传感器中应用最多最广泛, 因为小分子对转录因子的变构调节是自然界普遍存在的感测机制, 且易于工程细胞中。感测作用是将配体依赖型激活的转录因子与任意输出通量偶联后, 在同一启动子的控制下进行转录调节。感测机制传感器设计方法的关键限制因素是响应相关小分子的已知转录因子的数量。目前对已知转录因子开展了新的感测功能研究, 以扩展其在代谢工程中的应用。例如: LuxR 是来自费氏弧菌的一个密度感应调控子, 会被特异的酰基高丝氨酸内酯 (acyl-HSL) 激活, 从而诱导其调控的操纵子转录。LuxR 蛋白在进化过程中在主序列中表现了多样性, 以响应 acyl-HSL 中不同长度和组成的酰基基团。有研究人员利用 LuxR 的特点, 通过建立 LuxR 突变文库筛选更

广普及更敏感响应 acyl-HSLs 的突变子，其中筛到的 8 个 LuxR 突变子显示对 octanoyl-HSL (C8HSL) 的灵敏度提高了 100 倍；同时这些突变子对 pentanoyl-HSL (C5HSL) 和 tetradecanoyl-HSL (C14HSL) 敏感性也得到提高，且表现对 3OC6HSL 的响应较强。

转录因子的表达水平与癌症、炎症、异常激素响应、发育障碍等一系列疾病的发生发展密切相关。目前，转录因子已成为疾病诊断和药物开发的重要生物标志物，因此有必要对其进行特异性、准确度及灵敏度检测。酶催化的荧光分析法因反应效率高、设计灵活而受到欢迎，但存在应用范围窄、可靠性不足等缺陷。限制性内切酶是一类序列特异性的核酸酶，其能且仅能对 DNA 分子内的特定序列进行识别和切割。由于这类酶催化作用的高度专一性和精确性，它们在构建特异、准确的生物检测平台方面具有很大的应用潜力。除特异性及准确度外，灵敏度也是评价生物分析方法的重要参数之一。信号扩增技术因实现了一个目标物对应多个信号的分析模式而被广泛用于提高检测灵敏度。因此，基于以上改进，第二代生物传感器成为目前使用最多、应用最广泛的传感器，与第一代相比其检测灵敏度、实用性明显提高；但随着纳米技术的发展，科学家将纳米技术与生物传感器结合，设计出了灵敏度更强、化学稳定性更高、生物相容性更好的第三代生物传感器。

三、第三代生物传感器—纳米生物传感器的应用

近年来将纳米材料引入到第二代生物传感器中，提高了其检测灵敏度和使用性能。广义上的纳米材料是指在三维空间中至少有一维处于纳米尺寸 (0.1~100 nm) 或由它们作为基本单元构成的材料，这大约相当于 10~100 个原子紧密排列在一起的尺度。该尺寸处在原子、分子为代表的微观世界和宏观物体交界的过渡区域，基于此尺寸的系统既非典型的微观系统亦非典型的宏观系统，因此有着独特的化学性质和物理性质，如表面效应、微尺寸效应、量子效应和宏观量子隧道效应等，呈现出常规材料不具备的优越性能。将这种新型纳米材料修饰到电极表面可以有效固定生物分子并促进其氧化还原中心与电极之间的直接电子转移，再运用纳米生物传感器亚微米尺寸的换能器、探针和纳米微系统，从而研制成第三代生物传感器。

第三代生物传感器取消了电子中介体，酶和电极之间直接实现电子传递，因此，生物传感器的传导效率更高，受到的干扰更少，准确性更好，应用前景可观。

资料来源：生物传感器发展：生物传感器发展历程与发展方向、最新技术与应用

[EB/OL]. <https://www.ceomba.cn/59182.html>.

生物传感器的发展阶段与研究热点

20 世纪 60 年代，美国学者电分析化学专家 Leland C. Clark Jr 提出，对生物化学物质的测定，能否像 pH 电极那样便捷？这导致了酶电极（enzyme electrode）即第一个生物传感器（biosensor）的问世。半个世纪以来，生命科学、化学、物理、信息、材料、仿生等多学科原理和技术纷纷融入，使生物传感发展成为一门典型的汇聚技术，并在生命科学研究、疾病诊断与居家监护、生物过程控制、农业与食品安全、环境监测与污染控制、生物安全与生物安保、航天、深海和极地科学等领域展现出广阔的应用前景。

1 发展阶段及特点

1.1 第一次发展高潮：各种物理和化学换能原理被采用，推动领域形成

20 世纪 70—80 年代，一方面，各类生物大分子和生物材料被选作用于生物传感器的分子识别元件，包括酶、抗体、核酸、细胞、组织片、微生物、完好的生物器官（如动物神经触角）等，多种生化和免疫物质（即环境化学物质）得以被快速检测。另一方面，众多物理和化学换能器原理被纷纷采用，形成生物传感大家族。其中涵盖了从生物量到各种物理量和化学量的转换，包括电化学生物传感、热学生物传感、半导体生物传感（生物场效应晶体管）、光纤生物传感、压电、质量及声波生物传感等。

此间有 3 个标志性事件。（1）1985 年生物传感专业刊物 Biosensors（Elsevier 出版）创刊，后更名为 Biosensors & Bioelectronics（《生物传感与生物电子学》），成为生物传感领域的权威学术期刊。（2）1987 年，第一部生物传感专著—Biosensors: Fundamentals & Applications 出版，该书由 60 多位专家共同撰写，至今仍被认为是生物传感经典著作。（3）1990 年，首届世界生物传感学术大会召开，以后每两年举行 1 次，成为生物传感领域的学术盛会。这 3 个事件意味着生物传感已经发展成为具有一定规模的研究领域。

1.2 第二次发展高潮：新原理生物传感和 DNA 芯片促进大规模商业化

(1) 第二代酶电极获得商业化成功。20 世纪 80 年代, 美国 YSI 公司 (Yellow Spring Instruments Inc.) 实现了酶电极在食品发酵行业的商业化应用。然而, 早期的酶电极在进一步普及应用的过程中存在两个主要难题: ①所采用的酶多为氧化还原酶, 尤其是氧依赖型酶, 以氧分子作为电子受体, 需要较高的工作电位 (0.7 V), 容易受其他电极活性物质干扰, 而且, 样品中本底氧浓度变化也会产生背景噪声。由此, 英国学者 Cass 等用合成化学介体二茂铁取代氧分子作为酶催化的电子受体, 在较低的工作电位下实现酶与电极之间的电子传递, 解决了电极活性物质干扰和氧背景干扰的问题, 被称为第二代酶电极。②酶电极采用手工制作, 成本高、互换性较差, 推广受限。受到电子行业印刷电路工艺的启发, 英国克兰菲尔德大学的专家们引入了丝网印刷技术, 实现了酶电极的规模化制备。新原理与新技术的结合, 成功地解决了上述难题, 使生物传感器成为“用过即扔”的一次性使用商品。该技术首先用于血糖测定, 迅速在医院普及, 并广泛用于高血糖患者居家监护。

(2) 表面等离子体共振 (surface plasmon resonance, SPR) 生物传感器广泛用于生物分子相互作用研究。在生命科学研究和药物开发中, 广泛需要测定 (生物) 分子相互作用。在 SPR 传感器界面上, 当入射光发生全内反射时, 其光能与器件表面电子云发生共振, 共振角度随着器件表面的生物分子与待测分子的相互作用而发生漂移, 并呈相关性。测定过程能够动态监测, 无须标记样品、监测灵敏度与放射性免疫相当。基于该原理的瑞典 Biacore 生物传感仪 (现属 GE 公司) 已经成为研究生物分子相互作用的有效工具和主导技术。然而, 任何技术都有其生命周期。近 10 年来, ForteBio 公司推出另一种非标记技术—生物膜光干涉生物传感器 (bio-layer interferometry, BLI)。该方法具有低成本和较高通量的特点, 迅速获得普及应用, 并与 SPR 生物传感形成竞争态势。

(3) DNA 芯片实现基因表达高通量分析。生物芯片 (biochips) 包括计算机生物芯片、芯片实验室 (lab-on-a-chip) 和检测芯片。其中检测芯片可以被认为是生物传感的高通量形式。20 世纪 90 年代中期出现的 DNA 芯片, 其微阵列密度高达每平方厘米数万 DNA 探针, 可一次性地获得全基因组的表达谱图, 从而成为生命科学研究的重要工具。美国 Affymetrix 公司是该领域的旗舰企业。在 DNA 微阵列芯片的基础上, 发展出了一系列生物芯片, 如蛋白芯片、多肽芯片、

寡糖芯片、免疫芯片等，广泛应用于科研和临床。源于清华大学的博奥生物等国内研究中心和企业也做出了系列的创新并成功开拓市场。

1.3 第三次发展高潮：纳米技术被普遍用于提升生物传感性能

21 世纪以来，纳米技术的引入赋予了生物传感许多新的特性，如高灵敏、多参数、微环境应用等。纳米效应包括表面效应、小尺寸效应和宏观量子隧道效应。当传感器或传感器组件达到纳米尺度时，这些效应便不同程度显现：在纳米尺寸，传感界面表面原子所占的百分数显著增加，传感器的灵敏度也获得提高。小尺寸效应会导致光学性质、热学性质、磁学性质、力学性质等发生变化。例如，半导体纳米悬臂梁，能够称量一个病毒的重量（ $9.5 \times 10^{-15} \text{g}$ ）。又如，半导体量子点，在同一个激发波长条件下，发射光频率会随量子点尺寸的改变而变化，通过调节量子点尺寸可以获得不同的发射颜色，这使得多靶标光学测定变得简单。由于量子点比荧光染料和荧光蛋白的抗光漂白的能力要强得多，适合于长时程观察，目前已在生命科学研究和疾病检验方面获得广泛应用。

蛋白质和 DNA 等生物大分子是天然的纳米材料。它们通过自组装，在细胞内形成结构精巧、功能独特的生物传感网络和分子机器系统，保证新陈代谢的有序进行。认识它们的复杂结构和运作机理，对于深入理解生命现象有重要帮助。不仅如此，基于获得的知识，构建纳米生物传感器，或与纳米材料相结合构建杂合纳米生物传感器，特别适合于活细胞中生物学过程和重大疾病发生发展过程的研究。纳米生物传感目前已经有大量研究报道，也成为纳米生物学和纳米生物技术领域的重要研究方向。

2 当前的研究热点与技术挑战

2.1 穿戴式生物传感器及无创测定

穿戴式传感器系统能够实时地产生个体生命参数，这有两个方面的意义。

（1）微观方面。实时测定疾病标志参数，并通过手机等发射装置将数据发送到医疗数据中心，有利于患者居家监护、个体化医疗和远程医疗。（2）宏观方面。随着大数据、云计算、物联网等技术与互联网的跨界融合，新技术与新商业模式使疾病的预防、诊断、治疗与控制进入智能化时代。生物传感及生理传感系统与手机联通作为智能终端，将成为健康医疗大数据不可取代的数据源。通过接受、存储、管理和处理分析这些数据，可以对公众健康状况、疾病发生规律进行归纳分析，从而提供更好的疾病防控策略。

目前，体温、脉搏、血压、呼吸频率等生理指标的穿戴式传感器系统已经开始普及。这些指标均可通过物理传感器进行直接测定。而生物传感器的测定对象都在体内，如何实现无创测定成为主要挑战。

人体生化、免疫等参数和疾病标志物的测定一般要采集血液。对于一些需要日常监控的代谢指标如血糖等，每日采血是一个不小的心理负担和生理负担，大多数患者因对采血的恐惧而放弃日常监控。极微量采血器和高灵敏生物传感器组成的微创检测技术能够有效地减少患者的痛苦，但无创测定技术仍然在探索中。主要有两个技术路径：电化学酶电极方法和光学方法。

2.1.1 酶电极法

由于酶电极法难以经皮测定，研究者们试图通过测定其他体液样品来间接反映血液成分。例如，采用电流法或负压法使皮下组织葡萄糖渗出，再用酶电极测定；谷歌与诺华合作尝试将微型酶电极印制在隐形眼镜片上测定泪液葡萄糖；美国加州大学正在发展能测定汗液生化成分的佩戴式酶电极。间接法除了需要克服各自的技术难题以外，测定结果与血液中相应的物质浓度之间的相关性以及生理意义是主要的科学问题，需要开展大量的基础与临床研究。华中农业大学学者最近利用质谱法分析了汗液外泌体中生化物质的组分，有利于找到汗液中合适的健康或疾病检测指标。

2.1.2 光学法

光学法是利用被检测对象的光谱学特征进行测定，包括弹性光散射法、拉曼光谱方法、原位 SPR 法等。近红外光谱测定血糖已经进行了大量研究。葡萄糖分子在近红外区间有吸收峰，但与水分子、脂肪和血红蛋白等吸收相互重叠，干扰严重，加上皮肤组织的光吸收和光散射大大减弱了本来就比较弱的葡萄糖光吸收信号。此外，皮肤和组织的厚度及结构也因人而异，为获得准确的结果，还需要考虑个体建模。

以色列两家公司分别通过大数据建模和机器学习，创建了两种“学习法”测定血糖技术。CNOGA 公司产品 TensorTip CoG 设备具有 4 个发光二极管光源，可发送波长 600—1 150 nm 的光。当光通过手指，人体组织对光的吸收会使透过光改变颜色，用摄像传感器检测光谱的变化，同时采血测定血糖浓度，以建立血糖与光谱变化的相关性。通过反复学习和处理器的算法，对多达上亿个色彩组合进行分析建模，最终能无创地计算出血糖浓度。另一款产品 Gluco Track 采用多模

量方法，在耳垂部位测量超声波、电磁和热量的变化，来计算血糖浓度。由于血液生化标志物浓度一般都很低，加上皮肤厚度、组织结构等生物要素因人而异，学习和建模必须考虑个体差异，这或许会增加普及的难度。

拉曼光谱是一种非弹性散射模量，它的散射光波长不同于照射光波长，其效应源于分子振动与转动。科学家已经获得多种化合物分子的拉曼光谱表征数据和指纹图谱。由于水分子的拉曼散射极弱，拉曼光谱适合于水溶液中有机分子的无标记测定。用拉曼光谱技术在体外测定血糖、尿糖、白蛋白等的含量已有不少报道，测定体内血液组分成为目前的研究热点。但如同中红外和近红外光谱法，拉曼光谱特征信号弱、经皮测定信噪比高，准确度和敏感度受到影响，而且仪器昂贵，暂时难以实际应用。采用表面增强拉曼光谱（SERS）方法可以有选择性地放大靶标生物分子特定发色基团的振动，从而大大提高检测灵敏度。但该方法应如何在体内使用，仍在探索中。

2.2 生物传感器与活体测定

生物传感器在活体测定方面具有重要意义。如神经活动示踪、肿瘤靶标的体内识别、疾病或健康标志物的体内浓度测定等。由于体内环境的复杂性，对生物传感器有特殊的要求，主要难题包括：体内环境和非特异性成分的干扰，测定装置的微型化，无创测定等。

神经递质（如多巴胺）是神经细胞分泌和传递给靶细胞的信息，它们调节人类行为和大脑功能。神经递质的生物合成和代谢转化异常，将导致严重疾病。多巴胺神经传递在动机、学习、认知和运动调节中起主要作用，其水平异常被认为与成瘾行为、神经系统疾病（如帕金森病、阿尔茨海默病和亨廷顿氏病）、精神分裂症和精神病关联。体内测定多巴胺有 3 种方法：（1）微透析采样+电化学法分析、（2）正电子发射断层扫描法（PET）、（3）荧光光纤光度法。由于多巴胺本身是电极活性物质，电化学分析法是目前的主流技术，相关的生物传感器已有酶电极、DNA 修饰电极、适配子修饰电极、分子印迹物修饰电极等。采用纳米材料可以进一步实现微创分析，高时空分辨和抗电极活性物质干扰是主要研究方向。

光遗传学（Optogenetic）技术也有可能用于发展活体测定的生物传感。在神经调制的 G 蛋白偶联受体（GPCR）信号过程中，有多种类型的分子光感受器可参与作用，如视蛋白（Opsins）、光活性蛋白、光开关分子和荧光蛋白等。它们

或是天然的，或是基因重组的。分子光感受器受外部激发后产生构象变化，触发 GPCR 信号通路。通过光激发和去光激发，实现细胞信号的调制，从而监视体内神经活动。这类光感受器可以归为分子生物传感器类。

2.3 分子生物传感与细胞分子影像

分子生物传感器是由 DNA 或蛋白质等生物大分子通过基因重组或 DNA 合成技术构成的传感器，尤其适合细胞内分子事件的探测。目前广泛应用的分子传感器主要有 4 类：分子信标（MB）、荧光能量转移系统（FRET）、生物发光能量转移系统（BRET）和双分子荧光互补系统（BiFC）。它们通过自身的构象变化、光反应及光学活性变化来指示靶标生物分子在活细胞中的定位、运动和分布、分子之间相互作用、分子构象变化、酶活性检测、细胞及亚细胞结构对环境变化和外生化合物作用的响应等。分子生物传感器与超分辨显微系统相结合，能够实现单分子事件的成像检测，这是传统的生物传感器难以企及的，对生命科学研究意义重大。目前，超分辨成像是在固定细胞上完成的，活细胞条件下的分子事件探测分辨率刚刚突破显微镜衍射极限（200 nm），如何在活细胞内实现超高时空分辨的分子事件探测，仍然是挑战。

2.4 生物反应工程过程的在线监控

生物反应工程指通过规模化培养微生物、植物或动物细胞来生产工业品、药品或食品等的工艺过程。过程自动控制对提高生产率和节能环保有重要意义。已经实现了物理和化学参数的检测与控制，但生物参数如生物量、代谢物、底物和产物的在线监测仍然是难题，主要障碍是生物元件不耐受生物反应器内部的高温高压灭菌环境。目前的监控方式是在生产过程中从生物反应器中采样分析（又称“离线分析”），或经过滤器做引流分析。此外，由于缺乏合适的酶电极，对微生物中间代谢物的检测也比较困难。借鉴合成生物学手段构建级联酶传感器或全细胞代谢生物传感系统，或许能够解决这个问题。生物参数的在线监控是生物反应工程过程实现全流程自动化的最后堡垒，亟待攻克。

2.5 生物传感器与现场监测

生物传感设备因其便携性和测定快速而十分适合现场应用。应用场景如：水体、土壤和大气环境指标（有机物、重金属等）的测定，污水处理工艺过程控制指标监测，农田肥力检测，食品成分、添加剂及污染物的现场检测，生物反恐现场侦检，口岸检疫及违禁化合物检测，特殊环境（如航空、深海、极地等）的生

物和环境指标监测，重症患者的床边即时检测监护等。随着人们生活质量的提升，相关需求越来越旺盛。

3.6 生物传感元件的稳定性研究

生物传感元件的稳定性差仍然是其广泛应用的最主要限制因素。目前有多种解决办法：（1）通过分子进化或蛋白质工程方法提升生物元件的稳定性；（2）嗜极端环境生物的细胞元件通常稳定性较好，可选作生物传感敏感元件；（3）在生物敏感元件的贮存期添加稳定剂和保护剂，以延长货架寿命；（4）利用模拟酶或分子印迹技术取代天然酶，它们的稳定性很好，但需要提升催化活性；（5）核酸适配子的稳定性优于蛋白质分子，已在一些场合取代抗体用作分子识别元件；（6）利用无机纳米材料的类酶效应来取代天然酶（主要是过氧化物酶），这是中国学者的创新性贡献。

资料来源：张先恩. 生物传感发展 50 年及展望[J]. 中国科学院院刊, 2017, 32(12): 1271-1280.

国内外生物传感器的发展现状

生物传感器包括分子识别和转换器两部分，是以固定化的生物敏感材料作敏感元件与适当的物理或化学换能器有机结合而制成的一种先进、高效的分析检测装置。通过对动植物发挥感知作用的酶、DNA 等有效信息进行提取分析，再将所提取到的有效信息通过科技转化成人类可以理解的电信号，最后利用光学、电化学等方式将信号放大，展现在人们面前。与传统的分析方法相比，新的生物传感器检测装置具有更加微小化、检测针对性更强（对特定底物起反应，受影响更小）、容易实现自动化分析检测、检测结果准确度高（误差可以在 1%左右）、灵敏度高、检测分析速度快（1min 左右就可以得出所需的结果）、检测成本低、可以不间断在线检测等特点。

1 国外生物传感器的发展现状

1.1 国外生物传感器技术的发展历程

生物传感器研究起源于 20 世纪 60 年代。1962 年，研究者把嫁接酶法和离子敏感氧电极技术结合，制造了测定葡萄糖含量的酶电极，开创了生物传感器先河。20 世纪 70-80 年代，随着生物学、电子学的发展，更多的生物材料和换能器

被用于制作生物传感器。1974 年，以酶为敏感材料的测温探针的热生物传感器被研制。在应用中，人们发现酶制成的传感器使用寿命短、费用高，所以在 1975 年电化学免疫生物传感器出世。1980 年，可测青霉素的酶场效应晶体管生物传感器诞生，为离子酶场效应晶体管开创了新研究局面，推动生物传感器向集成化、多功能化发展。这期间关于生物传感器的研究不断深入，生物传感器从最初的第 1 代逐渐发展到第 3 代，关于生物传感器的论文、书籍数量、研究人员数量都大量增加。1990 年以来，生物传感器依托微系统分析技术、纳米技术等高新技术的发展又进入了一个全新阶段。

1.2 国外生物传感器研究成果

就世界范围而言，生物传感器技术和研发产品主要由发达国家垄断。东京工艺研究所研制出食品中过氧化氢的传感器样机。分子生物学研究所发现了一批可以作为电子接受体的生化物。美国 Glucose Biosensor Systems 等公司也相继推出检测葡萄糖和乳酸盐的生物传感器。英国 Thorn Emi 公司、苏联科学院以及民主德国等也研制出生物传感器样品。在法国，贡比涅大学的托马斯教授研制了同时从杂质中检测多种不同物质浓度的互换膜多参数酶检测器。里昂克洛德贝尔纳大学研制出了带数字显示屏的葡萄糖处理器。除此之外，法国从事生物传感器研究的企业还包括：梅里埃研究所、奥尔桑公司和维尔巴克公司。国外主要研究成果如表 1 所示。

表1 国外主要研究成果

国家	单位	研究成果
日本	东京工艺研究所	过氧化氢传感器
	Tsukuba大学	氧化还原酶的能量传导系统
	Okazaki分子生物学研究所	研究电子接受体的生化物
	NIMS连同大阪大学	诊疗感应器
美国	万能传感器公司 Profusa公司[8]	唾液葡萄糖生物传感器 检测乳酸盐的生物传感器 植入式生物传感器
	Electrozyme公司	汗液实时检测生物传感器
	斯坦福大学	人工晶体的青光眼传感器
	布朗大学	利用唾液检测血糖的新型传感器
	加州大学洛杉矶分校	可鉴定引起感染的特定革兰氏阴性菌
英国	Thorn Emi公司 英国国家物理实验室	生物传感器样品 新型隐形眼镜生物传感器
法国	贡比涅大学 Ste Seres公司	互换膜多参数酶检测器
	里昂克洛德·贝尔纳大学	带有数字显示屏的葡萄糖处理器
澳大利亚	蒙纳士大学	研发世界首个超声波生物传感器

2 国内生物传感器的发展现状

2.1 国内生物传感器技术的发展历程

我国生物传感器的研究开始于 20 世纪 80 年代初，相比国外晚了 20 年左右。1986 年的第一届工业生化及酶工程全国学术会标志着我国生物传感器的开端。自此定期召开学术交流会议，生物传感器这个议题也开始被广泛讨论。20 世纪 90 年代以来，我国在生物传感器领域的研究人数不断增加，对生物传感器的认识逐渐加深，对于生物传感器的研究也从单一研究生物学扩大到研究化学、电子学等与生物学的紧密结合。

2.2 国内生物传感器研究成果

目前，我国生物传感器领域领头的机构有中科院、上海冶金所、山东省科学院生物研究所等单位，其主要研究方向如表 2 所示。

表2 国内主要研究技术

单位	研究技术
中科院微生物所	临床诊断分析用生物传感器
山东省科学院生物研究所	40C/40D/40E/90型生物传感分析仪
清华大学生物技术系生物膜重点实验室	柔性瞬态电化学传感器
上海工业微生物研究所	手掌型血糖分析仪研制和产业化
中科院电子学研究所传感器技术国家重点实验室	电场传感器及系统 SPR生化分析仪
上海冶金研究所	氧传感器 荧光化学传感器
复旦大学化工系	可植入纤维生物传感器 纤维电化学生物传感器
湖南大学化工系	组织、免疫传感器
陕西师范大学化学系	光生物传感器
浙江大学教育部生物传感器国家专业实验室	嗅觉和味觉生化传感器
河北科技大学	BOD微生物传感器
浙江大学宁波校区	智能柔性生物传感器

2.3 国内外差距比较

近几年，我国各项事业快速发展，生物传感器有了长足进步。在手掌型血糖分析仪和胰岛素泵这两类产品上我国和国外技术相当，且经济潜力更大。但我国的生物传感器技术与国外相比存在一定差距。我国对于相关产品的生产单位还不多，且以中小型企业为主，行业之间存在恶性竞争，这些企业的自主创新研发能力较弱。在新型的生物传感器研发、生产和应用方面，我国仍以科研单位和高校

为主体，企事业单位研发占比较小，导致科研成果不能充分、及时被应用于各个行业中。反观国外基本实现市场化，研究成果被广泛应用，这不仅给人们带来了便利，更推动了经济的发展。

资料来源：廖佳敏，杨华，孙鹏宇，等. 生物传感器发展研究综述[J]. 智能制造, 2022, 12: 118-120.

技术前沿

基于碳点与适配体的荧光生物传感器的开发

近年来，基于荧光传感技术的灵敏度高、响应时间短、成本低廉、检测方便等优点，成功被运用到生物传感器研究中。但在实际应用中荧光材料又具有着光稳定性差、寿命短以及斯托克斯位移小的问题，因此，开发一种合适的荧光基元是荧光生物传感器制备的关键之一。

一、碳点与适配体

碳点作为一种新型荧光纳米材料，由于其独特的物理化学性质及结构特征，在生物标记成像、传感、防伪、光电设备以及催化领域获得了广泛的关注。在荧光传感方面，相较于传统的有机荧光染料、半导体量子点以及稀土荧光材料，碳点具有光学性质突出、生物相容性好、毒性低、制备简单等特点，这使得碳点被广泛地应用于生物成像与生物检测的荧光生物传感器制备当中。

除了荧光材料，作为传感器的关键部分——目标识别，适配体是除抗体、酶之外的可选择材料。近年，纳米材料与适配体偶联构建生物传感器引起了研究者们极大的兴趣。由于纳米材料特有的光学、电学、磁性和催化特性，将适配体与纳米材料偶联之后，可以通过检测传感器与靶标结合之后纳米粒子的光、电、磁等特性变化来实现靶标的可测传感。

二、基于碳点和适配体的荧光生物传感器构建

构建荧光生物传感器的荧光探针应具有灵敏度高、选择性好、操作方便、不易受电磁作用干扰、能够对靶标进行原位实时无损分析的特点。利用荧光碳点与适配体构建生物传感器已经成为了荧光传感领域的研究热点。结合近年来文献，碳点与适配体的偶联主要有两种方式：标记法与免标记法。

2.1 标记法

标记法是将碳点与适配体之间通过共价键进行连接，连接过后，碳点与适配体成为一个整体(CDs-Apt)，这种方法的好处在于传感过程明晰，靶标与适配体的作用将直接影响到碳点荧光信号的变化，且传感器不易受外界复杂环境的影响。应该注意的是，单一的由碳点与适配体共价键连接所构成的荧光生物传感器难以实现信号的有效转导，还需要其他物质的配合。

2.2 免标记法

相较于标记法，免标记的方法更加方便，且成本更低。与标记法依靠共价键将碳点与适配体链接为一个整体的作用方式不同，免标记法是通过分子间的作用力，如范德华力、氢键作用力、 π - π 堆叠等将碳点与适配体通过物理方式进行偶联(CDs/Apt)。这种偶联是可逆的，当适配体的靶标出现时，这种偶联将会被打破，碳点荧光行为发生变化，进而实现信号的转导。采用物理偶联的方式对适配体空间结构的影响最小，几乎可以忽略不计，这对适配体实现其特异性识别功能是非常有利的。因此，采用免标记的方法构建的荧光生物传感器具有简单、快速、灵敏的特点。

三、基于碳点与适配体的荧光生物传感器传感原理

目前基于碳点与适配体构建的荧光生物传感器的传感机理主要有以下四种：荧光共振能量转移（Fluorescent resonance energy transfer, FRET）、内滤效应（Internal filter effect, IFE）、光致电荷转移（Photo-induced electron transfer, PET）和聚集诱导猝灭效应（Aggregation-caused quenching, ACQ）。

3.1 荧光共振能量转移

荧光共振能量转移过程是福斯特共振能量转移的一种形式，它指的是能量供体与受体之间的非辐射能量转移过程。FRET 过程的发生需要一定的条件：首先，供体与受体间要存在偶极-偶极的相对取向；其次，能量供体与受体之间要存在合适的距离，一般为 2~8 nm；再者，供体发射光谱与受体吸收光谱重叠度要高。只有满足这三个条件，FRET 过程才能有效进行。在基于碳点与适配体构建的荧光生物传感器中，能量供体是荧光碳点，受体则有多种选择，如金/银纳米粒子、氧化石墨烯、金属化合物纳米片、碳点、有机荧光分子等。FRET 过程中最常用的受体是氧化石墨烯，近期有研究人员利用适配体功能化的 CQDs 和氧化石墨烯（GO）设计了一种基于 FRET 效应的荧光生物传感器，用于灵敏且特异性地检测贝类过敏原。利用 GO 对适配体的强吸收作用以及对 CQDs 荧光的强猝灭作用，

通过检测加入 GO 与靶标前后碳点的“on-off-on”荧光强度变化，实现了对贝类过敏原的定量检测（图 1(a)）。

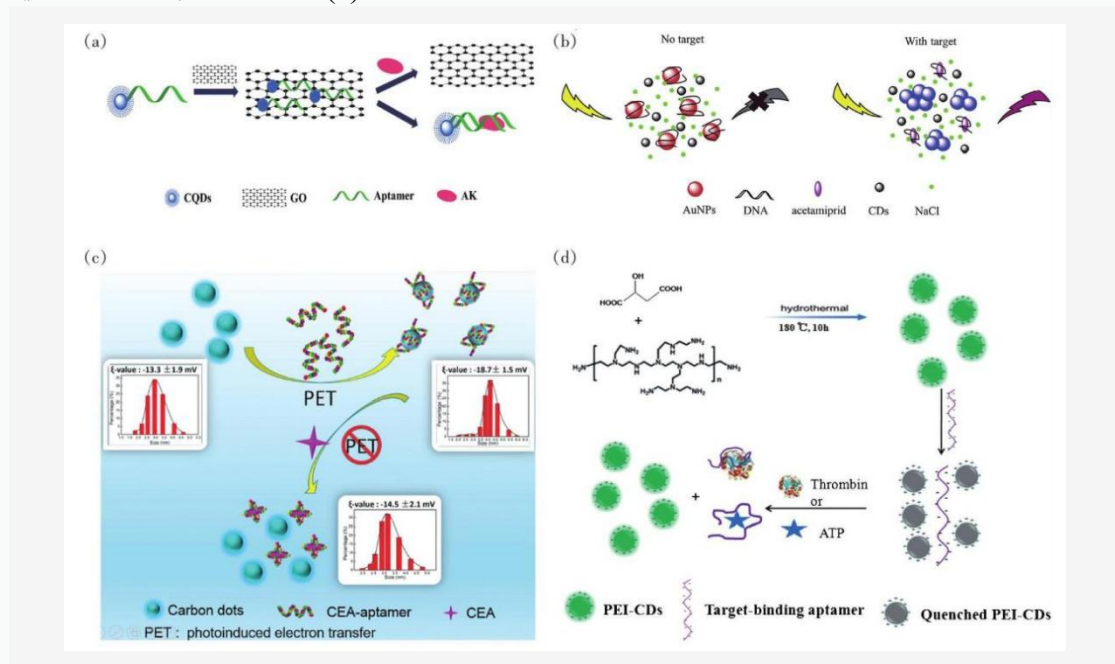


图 1 荧光生物传感器的传感机理 (a)基于 FRET 效应检测 AK 的荧光传感方案示意图；(b)基于 IFE 效应的啞虫脒检测原理示意图；(c)基于 PET 原理检测 CEA 的示意图；(d)基于 ACQ 机制的凝血酶和 ATP 检测原理示意图

3.2 内滤效应

内滤效应是指当荧光体与其他吸光物质共存时，由于吸光物质对于激发光或发射光的吸收而导致荧光体荧光减弱的现象。IFE 过程也依赖于荧光团和受体之间的光谱重叠，但与 FRET 过程不同的是，IFE 过程来源于辐射能量传递，供体的能量扰动主要发生在基态。因此，在 IFE 过程中只观察到荧光猝灭，荧光寿命没有明显变化。此外，IFE 与 FRET 的另一个主要区别在于在 IFE 过程中能量的供体与受体之间没有距离限制。由于金纳米粒子（AuNPs）有着高消光系数和宽吸收峰，常被用作 IFE 过程的受体材料。有人以柠檬酸钠为原料，采用一步水热法制备了具有蓝色荧光发射的碳点，基于 AuNPs 在不同聚集状态下对碳点荧光猝灭程度不同的原理，通过适配体来调控 AuNPs 的聚集状态，在碳点的配合下构建了一种简便、新颖的用于灵敏检测啞虫脒的免标记荧光传感平台。没有靶标存在时，适配体将聚集在 AuNPs 表面，使得 AuNPs 在溶液中保持隔离与稳定，通过内滤效应，AuNPs 将对 CDs 荧光有效猝灭。当靶标存在时，适配体将会在

靶标的竞争作用下从 AuNPs 表面脱离，进而使得 AuNPs 产生聚集而减弱内滤效应，碳点荧光会逐步恢复（图 4(b)）。

3.3 光致电荷转移

光致电荷转移是指在光的作用下，电子在供体与受体之间传递的现象。在 PET 过程中基态和激发态分子都可以是电子供体，也都可以是电子受体。当激发光照射到探针分子上，电子从供体转移到激发态荧光团上，导致激发态分子失活，光能转变为化学能。有一点需要注意的是，PET 过程的发生需要供体与受体之间存在键连作用，以提供电子近距离转移通道。有人利用番茄汁为碳源，构建了一种快速绿色合成蓝色荧光发射碳点的策略，并且基于适配体在 CDs 表面通过竞争机制吸附和解吸的原理，提出了一种连续、可循环的无标记敏感检测癌胚抗原的方法。对体系中 CDs/Apt 复合体进行表面电荷及透射电镜表征，确定了适配体对 CDs 的荧光猝灭机制来自于光致电荷转移过程，而非聚集诱导猝灭效应（图 4(c)）。

3.4 聚集诱导猝灭效应

荧光体在稀溶液中具有较高荧光强度，但在浓溶液或者固态下荧光强度降低甚至消失的现象称为聚集诱导猝灭效应。多数研究认为 ACQ 现象的产生是由于荧光分子在浓度升高后会由于分子间的碰撞与堆叠产生自猝灭，或者由于浓度升高后体系中猝灭剂与荧光团的相互作用。 π - π 堆叠、氢键作用、疏水效应和静电作用都会对这个过程产生影响。利用碳点的 ACQ 效应构建荧光生物传感器十分常见，例如有人以苹果酸和聚乙烯亚胺为前驱体制备了具有明亮绿色荧光的聚乙烯亚胺碳量子点(PEI-CDs)，在生理 pH 值下，PEI-CDs 表面呈正电性，在静电作用下与表面呈电负性的适配体结合而产生聚集，荧光被猝灭。在体系中加入靶标之后，适配体与靶标的特异性紧密结合使得 PEI-CDs 被释放，碳点荧光恢复。在优化条件下，以该传感机制构建的荧光生物传感器可以分别对凝血酶和 ATP 实现 1.2 nmol/L 和 13 nmol/L 的灵敏检测（图 4(d)）。

资料来源：朱志成，杨柏. 基于碳点与适配体的荧光生物传感器制备与应用[J].发光学报, 2021, 42(8): 1196-1214.

光电化学生物传感器研究

近年来，恶性肿瘤俨然已经成为威胁全民健康的头号杀手。然而，检测癌症

的主要途径有两个：一是通过早期肿瘤标志物的异常检测；二是找到合适的快速准确检测方法。光电化学生物传感器的出现能够实现将不能直接观察的早期肿瘤标志物的异常变化通过可见信号展现在计算机上，从而实现有效监测甚至诊断早期癌症的可能。

一、光电化学生物传感器

光电化学（PEC）过程是指在光的作用下分子、离子以及半导体材料因吸收光子而使电子被激发而产生电荷传递的过程，同时实现了将光能转化为电能。光电化学生物传感器就是将光电化学与生物传感相结合，利用光电化学活性材料的转换特性而新兴的一种检测技术。光电化学生物传感器定量检测早期肿瘤标志物就是通过生物识别过程前后所产生的光电流或光电压的变化与待测标志物浓度之间的线性关系实现的。光电化学检测实际上就是电化学发光检测的逆过程，光被作为激发源来激发电化学活性材料产生电荷转移，随之产生的电信号用来作为检测信号。

通常，光电化学生物传感器的工作原理是：利用合适波长的光源照射激发修饰在生物传感器电极表面的光电化学活性材料，而当电极表面的目标识别元件同待测标志物结合后，发生新的氧化或还原反应，引起电荷的转移和电子的传输，从而形成光电流或光电压。生物响应通过可见信号的形式呈现在计算机上，并且光电化学生物传感器检测的响应信号与待测标志物的浓度变化存在一定的函数关系，因此，利用光电化学生物传感器检测信号的变化，可以预估计算目前标志物的浓度，从而实现对标志物的定量检测，这就是光电化学生物传感器的基本工作原理。

二、光电化学生物传感器的分类及应用

根据电极是否修饰具有信号放大作用的标记物，可将光电化学生物传感器分为无标记型光电化学生物传感器和有标记型光电化学生物传感器。区别在于是否修饰具有信号放大作用的标志物。

2.1 无标记型光电化学生物传感器

无标记型光电化学生物传感器是将光电化学活性材料直接修饰在电极表面不再修饰其他活性材料，直接测定抗原抗体特异性结合时产生的信号变化，这种测试方法制备电极简便，因此成为了免疫传感器的重要研究方向。

2.2 有标记型光电化学生物传感器

有标记型光电化学生物传感器是在无标记型光电化学生物传感器的基础上对检测前的待测物进行信号放大元件标记物修饰,也可以通过检测信号放大元件标记物的变化来监控免疫过程。

三、光电化学生物传感器的发展前景

光电化学生物传感器这种新兴的检测技术因其检测背景低,使得它具有非常低的检测下限。因此,光电化学生物传感器优于传统的电化学传感器、光学传感器以及酶传感器。再加上光电化学生物传感器的设备操作简单、成本相对较低,因此可以继续研究应用到早期癌症的检测诊断,甚至可以设计便携式仪器更方便检测。寻找更多适合光电化学生物分析的光催化材料,探索具有更高外量子效率的材料,从而提高光电化学生物传感器的灵敏度,都是探究光电化学生物传感器发展潜力空间的途径。此外,应该更详细研究和设计光电化学生物传感器中的纳米生物界面,开发出更简单的生物分子固定方法,使光电化学生物传感器具有长期稳定性和优越性,以便实现光电化学生物传感器的商业化应用。

资料来源:任伟,李静.光电化学生物传感器研究[J].发光学报,2019,40(1):58-66.

行业动态

生物传感器产业发展现状概述

传感器作为现代信息技术的支柱之一,各国都投入大量资源予以支持。我国直到1972年才组建成立第一批压阻传感器研制生产单位,起步较晚,与世界领先水平存在一定差距。

一、生物传感器类别

生物传感器是一种检测仪器,对生物物质敏度将其浓度转换成电信号进行检测的一种仪器。生物传感器具有接收器与转换器的功能。生物传感器分类方式大致有三种。根据生物传感器中分子识别元件即敏感元件可分为酶传感器、微生物传感器等。根据生物传感器的换能器即信号转换器分为生物电极传感器,半导体生物传感器等。以被测目标与分子识别元件的相互作用方式进行分类有生物亲和型生物传感器、代谢型或催化型生物传感器。

二、生物传感器的市场规模

我国生物传感器主要分布在仪器类和试剂及检测盒类领域，目前市场规模整体较小，以仪器类为主。数据显示 2020 年我国试剂及检测盒类领域生物传感器规模为 17.84 亿元，2015 年以来规模复合增速为 12.48%；2020 年生物传感器仪器类领域规模为 74.16 亿元，2015 年以来规模复合增速为 13.37%。

就需求结构而言，目前国内生物传感器快速发展，在生命科学、医疗领域、食品、环保等多个领域应用得到应用。2020 年我国生物传感器行业需求量约 30176 万个，其中，试剂及检测盒类领域需求量 29008 万个；生物传感器仪器类领域需求量 1168 万个。

我国传感器整体市场区域主要分布于沿海等发达地区，中南、华东为主要地区，占比总和超 55%。

三、生物传感器全球竞争布局

生物传感器从全球市场看，主要参与者包括雅培、Nova Biomedical 公司、西门子医疗、美敦力、罗氏、拜耳、强生等，目前全球生物传感器最大市场为北美，就整体传感器市场结构而言，国外企业占比超 60%。

国内具有国际先进的研发团队和技术基础，在生物传感器新原理、新方法和新结构方面已取得一系列国际先进或国际领先的科研成果，但研究成果向产业转化进程还比较缓慢，生物传感器作为传感器的尖端核心产业，对相关技术要求更高，目前国内相关企业主要包括三诺、鱼跃和怡成等。

全球生物传感器主要参与者基本情况			
企业	LOGO	基本状况	主要领域
美国雅培制药有限公司		一家领先的、产品广泛的全球医疗保健公司，产品涉及营养品、药品、医疗器械、诊断仪器及试剂领域。	试剂及检测盒类领域
Nova Biomedical		一家专业研究、生产生物传感器的公司，从70年代起在血气的研究开发领域一直处于世界领先地位。	生物传感器仪器类领域
西门子医疗		致力于通过支持全球医疗服务提供者在各自领域推进精准医疗、转化诊疗模式、改善患者体验以及实现数字化医疗，以全方位助力其提升价值。	生物传感器仪器类领域
美国美敦力公司		主要产品覆盖心律失常、心衰、血管疾病、心脏瓣膜置换、体外心脏支持、微创心脏手术、恶性及非恶性疼痛、运动失调、糖尿病、胃肠疾病、泌尿系统疾病、脊椎疾病、神经系统疾病及五官科手术治疗等领域。	/
罗氏		在全球体外诊断和基于组织的肿瘤诊断领域享有领导地位，同时也是糖尿病管理领域的先驱者。	生物传感器仪器类领域（主要为血糖仪等）
拜耳		在生命科学领域的健康与农业方面具有核心竞争力	生物传感器仪器类领域
强生		具综合性、业务分布范围广的医疗保健企业，业务涉及消费品、制药、医疗器械三大领域	生物传感器仪器类领域

制表：华经产业研究院（www.huaon.com）

四、生物传感器发展趋势

1、可穿戴设备是关键驱动力

智能穿戴设备的开发飞速发展，市场前景发展广阔。目前人口老龄化加剧对医疗设备、智能化、便捷及精准医疗设备的需求越来越强烈，从健身医疗，从兴趣到刚需，从伪智能过渡到硬核科技，医用可穿戴设备市场的崛起是可预见的，伴随可穿戴设备市场的发展，将反向刺激生物传感器需求上升。

2、功能多样化

目前，生物传感器研究中的重要内容之一就是研究能代替生物视觉、听觉和触觉等感觉器官的生物传感器，即仿生传感器。未来的生物传感器将进一步涉及医疗保健、疾病诊断、食品检测、环境监测、发酵工业的各个领域。

资料来源：2020 年中国生物传感器市场现状分析，可穿戴设备是行业关键驱动力[EB/OL].

（2021-10-28）. [2022-10-20]. <https://www.huaon.com/channel/trend/758313.html>.

