

先锋·新锐

纸基功能材料的生物传感技术助推即时检测“加速度”^{*}

冯 柳,王彬潘,陈 鸣,唱 凯[△]

陆军军医大学第一附属医院检验科,重庆 400038

摘 要:即时检测(POCT)作为一种可以即时开展标本采集、就地进行检测反应并得到结果判读的技术方法,在现场快速检测方面发挥着越来越重要的作用。纸是一种轻薄、柔韧、廉价、易加工的常见材料,基于纸基功能材料的生物传感技术在 POCT 中展现出广阔的应用前景。该文结合近年来纸基生物传感技术在 POCT 中的前沿研究成果,围绕纸基的材料,纸基功能材料生物传感的分类、流体控制,以及比色、电化学、电化学发光、荧光及拉曼光谱等纸基功能材料生物传感技术在 POCT 中的应用进行了综述。

关键词:纸基功能材料; 生物传感; 即时检测

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.12.002

中图法分类号:R446

文章编号:1673-4130(2022)12-1413-07

文献标志码:A



Biosensor technology of paper-based functional materials promotes "the acceleration" of the point-of-care testing^{*}

FENG Liu, WANG Binpan, CHEN Ming, CHANG Kai[△]

Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China

Abstract: Point-of-care testing (POCT), as a technical method that can carry out sample collection, test detection in situ and obtain result interpretation in real time, plays a more and more important role in on-site rapid detection. Paper is a light, flexible, cheap and easy to process common material. The biosensor technology based on paper-based functional materials shows a broad application prospect in POCT. Combined with the frontier research results of paper-based biosensor technology in POCT in recent years, this paper summarizes the paper-based materials, the classification of paper-based functional materials, fluid control, and the application of paper-based functional materials biosensor technology in POCT, such as colorimetry, electrochemistry, electrochemiluminescence, fluorescence and Raman spectroscopy.

Key words: paper-based functional material; biosensor; point-of-care testing



即时检测(POCT)作为一种可以在现场快速完成标本采集、检测反应和结果读判的技术方法,具有快速、简便、高度集成,不依赖仪器设备和专业工作人员等特点,为基层医疗机构公共卫生监控、家庭保健、疾病预防、食品、环境等现场快速检测提供了可能。近年来,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的

大流行对 POCT 技术提出了更高的要求^[1-2]。以新型冠状病毒(SARS-CoV-2)检测为例,快速、及时、准确地检测是控制疫情流行的首要关键步骤,这不仅提高了患者的存活率,而且还能够辅助及时有效地控制疫情流行,就全球防疫工作实践而言,POCT 技术在疾病诊断中发挥了至关重要的作用。因此,2021 年 12 月 28 日,工信部等十部门联合印发《“十四五”医疗装备产业发展规划》,提出 2025 年医疗装备产业发展的总体目标及 2035 年远景目标,其中 POCT 装备为我国未来 5 年医疗装备产业发展的目标之一,如何建立

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(82122042);军队青年培育项目(20QNYPY010)。

专家介绍:唱凯,副主任医师、副教授、博士研究生导师,国家优秀青年基金获得者、重庆“巴渝学者”青年学者。擅长临床疾病的分子生物学诊断,主要从事临床检验生物传感技术研究,主持国家自然科学基金及省部级重点课题等 6 项课题,以第一/通信(含共同)作者在 Science Advances、Bioactive Materials、Biosens Bioelectron、Nanoscale Horiz 等本专业领域期刊发表原创性论文 23 篇,他引 500 余次。获军队科技进步二等奖 2 项,国家发明专利 10 件,参编专著 2 部。担任 Biosens Bioelectron、J Clin Microbiol 杂志审稿人。

[△] 通信作者, E-mail: changkai0203@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220517.1500.002.html\(2022-05-18\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20220517.1500.002.html(2022-05-18))

新型 POCT 方法已成为目前亟待解决的问题。

纸作为一种常见的材料,拥有轻薄、柔韧、廉价、使用广泛、易加工、环保等固有特性,而纸的上述特性也逐渐被研究学者重视。MARTINEZ 等^[3]在 2007 年将色谱纸光刻胶图案化,使疏水聚合物包围亲水性纸张,由此创建对生物流体可控的毫米级别通道,建立了一种简便、低成本的纸基传感技术,实现了一张试纸条上多靶标同时检测。该篇报道被广泛认为是纸基功能材料用于 POCT 发展历程上的重要节点,自此之后纸基功能材料的生物传感技术在基本材料及检测方式等方面进入了高速发展阶段。相比于传统的检测技术,纸基功能材料的生物传感技术具有以下优势:(1)依靠纸纤维素的毛细管力实现了液体在纸质中流动,无须外加动力源,无须使用检测过程中的外接设备;(2)纸基多孔薄膜型结构有筛选、分离等功能,可实现病原微生物核酸的有效提取;(3)纸质很容易被加工,且造价低廉。因此,纸基功能材料的生物传感技术在 POCT 中展现出巨大的应用潜力。

因此,本文围绕纸基材料,纸基功能材料生物传感器的分类、液流控制,以及比色、电化学、电化学发光、荧光及拉曼光谱等纸基功能材料生物传感技术在 POCT 中的应用进行了综述。

1 纸基材料

从 17 世纪英国著名化学家波义耳,因为紫罗兰而发明测试酸碱度的石蕊试纸之后,纸基在以原始植物纤维为主要原料的基础上衍生出了多种材料并随之赋予了新的理化特性,纸张的定义也变得更加宽泛。按照纸基的基本材料可分为 3 类:纤维素类、改性或复合的纤维素类、非纤维素类。

1.1 纤维素类 纤维素是一种亲水性极性的聚合物,可以与其他带电或极性实体形成强烈的非共价相互作用。研究人员利用这一特性进行纸质的直接酶联免疫吸附试验(ELISA)^[4]。纤维素纸基检测设备通常应用于干化学试纸的制备,传统制备方法是将检测试剂浸润纸质载体,待干燥后使用。例如,用酸碱度指示剂浸润吸水性良好的纸条,干燥后可作为便携式 pH 检测试纸条。在临床检测中的应用常见于各类多联尿液干化学试纸条。

1.2 改性或复合的纤维素类 纤维素大分子链上的每一个葡萄糖基都有 3 个羟基,这些羟基能与酸类起酯化反应,与硝酸生成的产物称为硝化纤维素(NC),有纤维素骨架的硝化纤维素还具有两性离子硝基基团,与生物分子具有更强的非共价相互作用,其作为固相结构被广泛应用在侧向层析免疫分析中^[5-6]。纤维素与其他材料复合可以制备功能更为广泛的材料,XU 等^[7]将纤维素与碳量子点杂化制备了一种图案化荧光薄膜材料。

1.3 非纤维素类 由于学科交叉不断延伸,特别是

材料学的突飞猛进,“纸”的定义更加宽泛,边界也更为模糊。一些材料因符合纸的某些特性,被称为类纸。聚二甲基硅氧烷(PDMS)是一种疏水类的有机硅物料,具有生理惰性、电绝缘性、疏水性好及抗剪切能力等特性。与普通硅基材料相比,PDMS 的成本更低,在合适温度下更容易在模板上固化^[8]。玻璃滤纸具有良好的光学性质和生物相容性,随着 3D 打印技术的不断突破,玻璃微构造也有了新的突破,TOOMBS 等^[9]利用一项体积光固化 3D 打印玻璃微结构可精确到 50 μm ,与其他基于层的 3D 打印工艺相比,能够制造出具有更光滑表面的物体,从而减少了断裂的可能性,此项技术的应用为玻璃作为类纸材料提供了更广阔的应用空间。

2 纸基功能材料的生物传感器的分类

根据纸基构造和装置中流体流动方式可以大致划分为一维、二维、三维的纸基功能材料的生物传感器。

2.1 一维纸基功能材料的生物传感器——侧流层析分析装置(LFA) 最经典的 LFA 是检测人绒毛膜促性腺激素层析试纸条,该装置被广泛应用于早孕诊断并沿用至今。LFA 由 5 个部分组成,包括最底部的支撑底板,往上依次是样品垫、结合垫、层析膜和吸水垫。待测流体由样品垫快速吸收,在毛细管作用下向结合垫侧向流动;待测流体中如含有检测靶标则在结合垫上与生物活性材料的标志物形成复合物之后,继续沿层析膜移动依次浸润通过层析膜上固定的“检测线”(T 线)和“质控线”(C 线),线上均匀分布可结合靶标复合物的显色物,肉眼可直观判断检测结果;吸水垫为吸水材料用于吸收多余的待检样品,并促使足量的待检物通过在层析膜。基于 CRISPR-Cas9 介导的 SARS-CoV-2 双基因同步诊断 LFA 结构示意图见图 1^[2]。LFA 的各部件组合在一起以提供连续的一维流动,尽管 LFA 具有便携性和原位测试等优点,但它们在多个维度上执行复杂流体操作的能力有限。

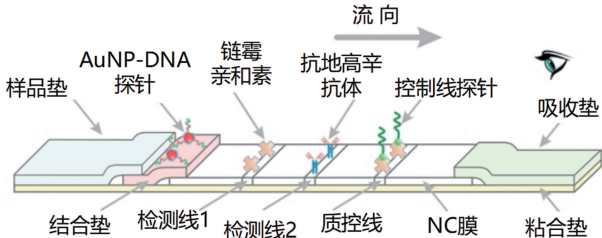
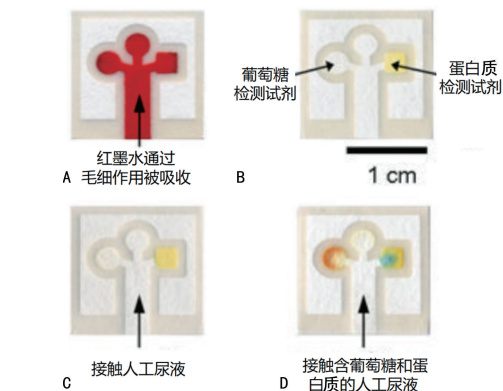


图 1 基于 CRISPR-Cas9 介导的 SARS-CoV-2 双基因同步诊断 LFA 结构示意图

2.2 二维纸基功能材料的生物传感器——2D-微流控纸基分析设备(μPADs) μPAD 是指在同一水平维度上同时进行多项目检测。MARTINEZ 等^[3]在 2007 年报道,通过对葡萄糖和蛋白质两个项目检测展示了 2D- μPAD 的生物分析。MARTINEZ 将光刻胶

图案化到色谱纸上,形成由疏水线隔开的亲水纸的限制区域,由于所产生毫米大小通道的毛细管作用,对生物流体的空间进行了控制,使流体能够在没有泵送的情况下传输,见图 2。随着检测通道的增加,样品池由既往纸基检测的一端改变到 μ PAD 中央。ABE 等^[10]通过喷墨蚀刻在滤纸上制造三维亲水性微流控图案(550 μ m 流道)和传感区域(1.5 mm $\times$ 1.5 mm 正方形),制作了一个微流控多分析物化学传感装置,用于同时测定尿液中 pH 值、总蛋白和葡萄糖。LI 等^[11]利用压电陶瓷换能器驱动器和玻璃喷嘴进行喷蜡的方式制造纸基微流控传感器,成功实现了葡萄糖、蛋白质和 pH 值的多重测定。但 2D- μ PAD 的检测通道不论如何增加,在同一维度始终存在反应过程单一性的限制,为解决这一问题,3D- μ PAD 引入了垂直分量来流动。



注:较暗的线条用光刻胶固化;较轻的区域是未曝光的纸张。

图 2 用光刻胶图案化的色谱纸结构示意图

2.3 三维纸基功能材料的生物传感器——3D- μ PAD

3D- μ PAD 利用纸基具有折叠、弯曲和扭转的特性可以实现二维到三维的转变,维度的增加使纸基不同层面之间创建微流控通道的连接,形成多层流体网络,在多个检测区域同时快速定量不同分析物。与 2D- μ PAD 相比,3D- μ PAD 提供了多重和多步骤分析等更为便捷的操作功能。SHEN 等^[12]采用蜡屏障和“纸桥”制备了一种具有 5 个单独通道的场效应晶体管/化学电阻生物传感器,传感器可以将样品平均分到每个内置微流通道,并实现人血清清蛋白(HSA)和人免疫球蛋白 G(hIgG)的超敏检测。SUN 等^[13]开发了一个多功能自动驱动的多路纸质集成平台,用于胃肠癌的超快速检测。该设备为非对称聚砜血浆分离膜制成的 3D- μ PAD,集成了血浆分离、自动进样和特异性检测 3 项功能,见图 3。为进一步提高纸基中液体的流动速度,CHANNON 等^[14]通过光学和电化学对流体动力学进行研究,并与 μ PAD 内已建立的流动理论进行了比较,建立了多层 μ PAD 作为在自泵送纸设备中产生增强流速的方法。与典型的 1 层 μ PAD 设计相比,通过精确控制 2 层纸设备中的通道高度,流速可增加 168 倍。

3 纸基功能材料生物传感器的液流控制

阀门是纸基功能材料生物传感器液流启停控制的重要工具,在多步分析和定时试剂输送中发挥着重要作用,按照阀门发挥作用的主、被动形式其大致可划分为手动阀门和自动阀门。

3.1 手动阀门 手动阀门通常是人工对纸基装置的组成元件进行折叠、滑动或旋转的操作以打开或关闭阀门。折叠和滑动两种方式的操作简单,但可用的折叠步骤数量有限,同时由于纸张自身的回弹特性,标本在未被样品垫完全吸收前容易发生标本外溢或喷溅污染^[15]。滑动则存在各层反应不连贯的情况^[16]。旋转比折叠或滑动结构更紧凑、更精确,通常有适当的启止以确保准确放置,但是其构造更为复杂^[17]。

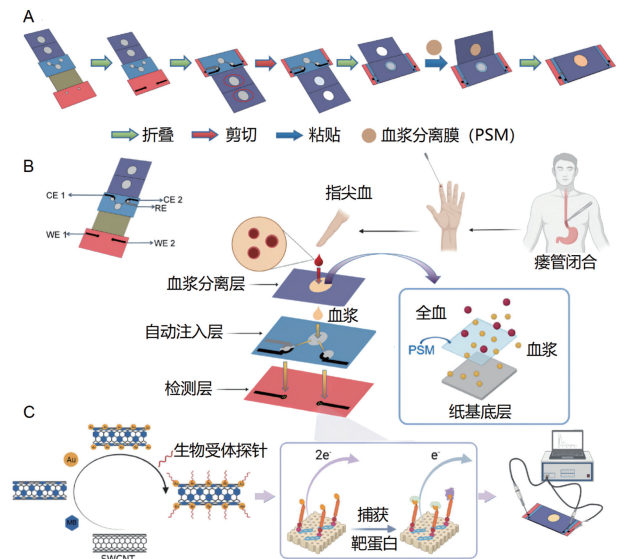


图 3 血浆分离膜多功能折纸纸基设备的结构和功能图

3.2 自动阀门 自动阀门通常是在特定时间通过可溶解物质或电子调控自动打开或关闭,虽然设计更加复杂但这提高了检测的准确性和用户操作的友好性。最简单的自动阀门设计是可溶解的桥联/屏障,但设计时要注意应用的靶物质,因为可溶解的糖或表面活性剂可能会干扰测定,另外,溶解这一过程本身也会延长整体操作的时间^[18-19]。吸收控制阀门和电子控制阀门具有多种阀门功能,且设计更为复杂,特别是电子控制阀门在功能实现方面更为精细,同时又额外需要动力仪器^[20-21]。

4 纸基功能材料生物传感技术及其在 POCT 中的应用

4.1 纸基功能材料的比色传感技术 比色法是纸基检测技术中最常用的检测方法,在纸基上获得有色信号的方法有多种,如 pH 诱导变色、金属-配体络合、偶联反应、显色底物的酶转化、纳米颗粒的聚集和光聚合等。该检测方法可以用于重金属、蛋白质、DNA、血细胞比容水平、葡萄糖等小分子、细菌等生物活性物质的检测。纸基的白色背景与比色信号提供了高对

比度,为检测提供了良好的信噪比,可以定性或定量检测,比色读数可以通过肉眼直接观察并解释,但是精度有限。KO 等^[22]利用聚苯胺/聚乙二醇复合体系响应 pH 比色指示剂检测细菌生长,见图 4。LEE 等^[23]利用亚硝酸根离子与磺胺反应生成重氮盐,由于生成的偶氮染料可与预处理中使用的有机碱进一步变色,因此,添加磷酸以抑制混色反应,可用于西维因农药的检测。

纸基功能材料的比色传感技术有利于 POCT 的应用,但环境照明、湿度和人工解释都会影响实际的信号判读,使其更难以一致量化。为了解决上述问题,KATOH 等^[24]将智能手机 QR 码识别集成到具有“基于距离”的色度信号的 μ PAD 中,从而完全依靠简单的条形码阅读器解决方案实现半定量读数,见图 5。此外,为解决微量样本检测问题,MAHMUD 等^[25]报道了一种横向流动分析 LFA 型 μ PADs,克服了亚微升样本量半定量检测的难题。该方法分别使用 0.5 μ L 和 1.0 μ L 样品溶液进行葡萄糖和总人类免疫球蛋白 E(IgE)测试,证实了该装置的有效性。

比色法检测是 POCT 中使用最广泛的检测方法之一,其检测范围广泛,以及结果判读的简便性都成为其优势。此外,通过使用“基于距离”的检测、智能手机和其他便宜的传感器,比色法检测开始提供逐渐精确的定量结果。

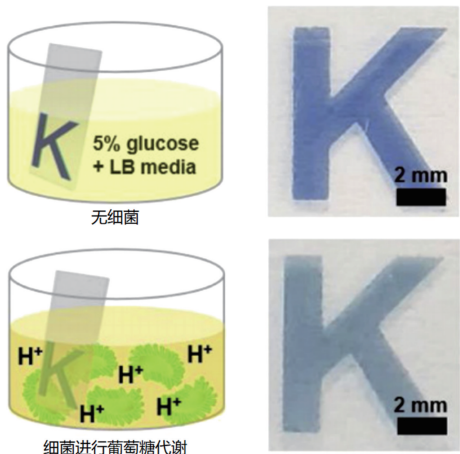


图 4 在 PANI/PEG 复合模式下,通过字母“K”的颜色变化监测细菌生长的示意图

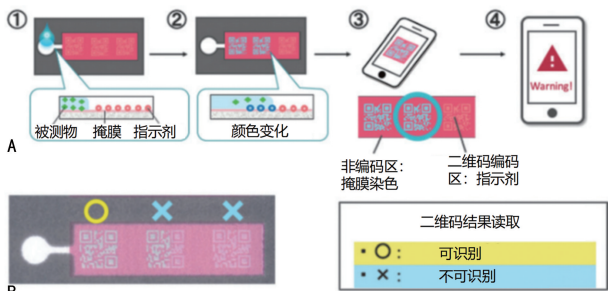


图 5 基于 QR 码比色的 μ PAD 检测流程示意图

4.2 纸基功能材料的电化学传感技术 纸基功能材

料的电化学传感技术为定量分析提供了一个可供选择和较灵敏的平台,与传统的电化学检测装置类似,该技术需在纸基表面制造敏感电极并在其上固定生物活性分子,使其具备捕获靶标的能力。纸基功能材料的电化学传感器通常由 3 个电极系统组成。参比电极(RE)通常被放置在靠近工作电极(WE)的位置,以最大限度地减小由于溶液的电阻而引起的压降,而对电极(CE)被设计成大于 WE,从而在电路内持续提供电流。WE 对于检测至关重要,它决定了传感器的功能和分析性能。纸基功能材料的电化学传感技术中常用的两种材料是碳和贵金属。传统碳电极便宜,而石墨、玻璃炭、碳黑、石墨烯和碳纳米管等新型碳材料为各种分析物提供了更广泛的检测范畴。金属和碳之间的杂化材料也被用于提高电极的电化学性能,其中碳被用作电极衬底,金属或金属氧化物被用作衬底内的涂层材料或改性剂。电化学法应用于纸基传感分析的缺点是需要外部仪器,长时间测量会导致电极结垢,如选择电势测定法则仅能检测带电物质,需要分析物为选择性电极。

BOONKAEW 等^[26]创建了一种使用纸质分析装置检测铁蛋白的无标记电化学免疫传感技术。该设备图案是在滤纸上定制设计的,同时使用喷墨印刷技术将氧化石墨烯修饰到工作电极上,然后使用标准的 1-乙基-3-(3-二甲氨基基丙基)碳二亚胺(EDC)/N-羧基磺基琥珀酰亚胺(磺基-NHS)化学进行电极表面的活化步骤。抗铁蛋白抗体共价固定在胺反应性酯表面上。通过差分脉冲伏安法(DPV)观察所选氧化还原对的电化学信号来监测铁蛋白浓度。在铁蛋白存在的情况下,传感器显示出电化学响应以浓度依赖性方式显著降低。相反,在没有铁蛋白的情况下检测到的电流响应没有可观察到的变化。电流响应与铁蛋白浓度在 1~1 000 ng/mL 范围内具有良好的相关性,检测限达到 0.19 ng/mL。该免疫传感器提供了良好的选择性、重现性和长期储存稳定性,见图 6。RUECHA 等^[27]通过使用循环伏安法将聚苯胺(PANI)沉积在石墨烯(G)丝网印刷纸电极上开发了用于灵敏检测人 γ 干扰素(IFN- γ)无标记电化学阻抗免疫传感器平台。与传统方法相比,该系统具有成本低、样本量要求低、可处置性和快速分析等优点,使该平台可作为人 IFN- γ 筛查的替代工具。

4.3 纸基功能材料的电化学发光传感技术 电化学发光是化学发光和电化学相结合的产物,其中信号是通过电化学电势来启动和控制化学发光反应,与化学发光检测技术相比,该技术保留了化学发光的优势,并且重复性好,试剂更稳定,可操控性更强。许多基于纳米粒子的增强型化学发光(ECL)发光体也已用于纸器件,包括半导体纳米晶体/量子点(QD,如 CdTe QD、CdSe QD),金属纳米颗粒(如 Pt-AgNP、Pd

@Au NP),碳量子点,石墨烯量子点(GQDs),无机络合物和发光碳纳米晶体^[28]。2014 年 FENG 等^[29]报道了第一个纸质双极电极(BPE),通过 ELISA 夹心法成功实现了前列腺特异性抗原(PSA)的检测。BPE 是与离子相接触的浮动导体,当在离子相上施加足够的电场时,即使 BPE 和外部电源之间没有物理接触,法拉第反应也会发生在 BPE 的末端,ECL 试剂可用作该法拉第反应的间接报告,见图 6。目前纸基功能材料的电化学发光传感技术已被广泛应用于 miRNA、肿瘤标志物、细菌^[30-32]等的检测。

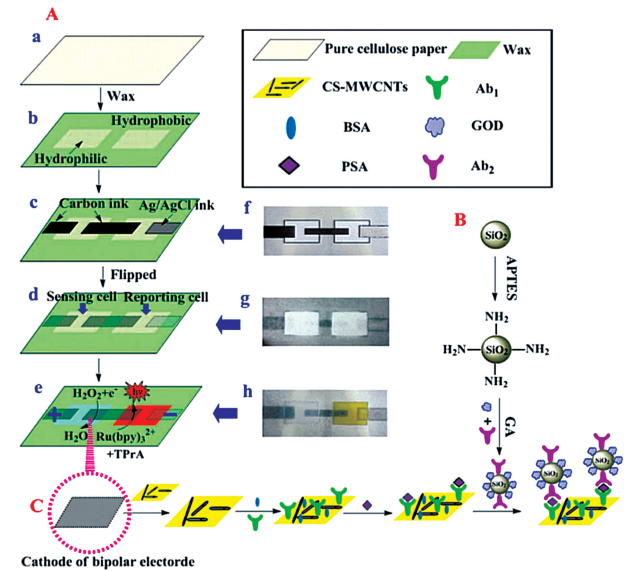


图 6 基于纸基 BPE 的用于 PSA 分析的 ECL 生物传感器的制备流程示意图

4.4 纸基功能材料的荧光传感技术 荧光探针作为纸基传感技术的一种重要检测模式,为其提供了更低的检测限和更高的检测灵敏度。量子点作为一种能发射荧光的半导体纳米微晶体,因具有独特的光学性质而在纸基传感技术中发挥重要作用。GUO 等^[33]通过硼酸功能化的 MoS2 量子点(B-MoS2 QD),构建一种新的荧光传感器,用于灵敏和选择性地检测汞离子(Hg²⁺)。由于 Hg²⁺ 促进芳基硼酸的金属转移反应,该方法对不同环境水中 Hg²⁺ 的分析具有快速响应、超灵敏和高选择性的优点,且可用于 Hg²⁺ 的在线监测。基于 B-MoS2 QD 的试纸可用于紫外灯下微量 Hg²⁺ 检测,结果可通过肉眼直接判读表明该方法在环境 Hg²⁺ 现场监测中具有潜在应用价值。与单一荧光信号相比,比率荧光法对偏置性能变化、颜色变化分辨率和定量准确度均有提高。NA 等^[34]首次通过一步法制备了一种基于铕(Eu)掺杂的硅纳米粒子(Eu@SiNPs)的新型比率荧光纳米探针,用于测定枯草芽孢杆菌孢子中的 DPA(模拟物)。该方法对枯草芽孢杆菌孢子的检测限(LOD)低至 2.38 × 10⁴ spore/mL。ZHU 等^[35]研制了一种坚固、便携、实用的三维折纸比例荧光微流控装置,利用碳量子点相同

的两种荧光信号指示剂,通过级联催化反应同时检测碱性磷酸酶和苯丙氨酸。焦磷酸(PPI,碱性磷酸酶的酶底物)和硫代胆碱(TCH, BChE 的酶产物)可以与 Cu²⁺ 配位,自由 Cu²⁺ 将邻苯二胺(OPD)氧化成 2,3-二氨基吩嗪(oxOPD, Abs 最大吸收波长为 420 nm, Em 最大值为 565 nm),然后通过内滤波效应 oxOPD 猝灭碳量子点的发射(Em 最大值为 445 nm)。因此,成功研制了 445 nm(碳量子点的蓝色荧光)和 565 nm(oxOPD 的黄色荧光)双发射的比率型荧光传感平台,用于 ALP 和 BChE 的传感,见图 7。

荧光素酶是能够催化不同底物氧化发光的一类酶,荧光素酶可以催化荧光素氧化成氧化荧光素,在催化氧化过程中,会发出生物荧光。TENDA 等^[36]报告了依赖于生物发光共振能量转移(BRET)开关(LUMABS)来识别分析物和产生比色信号的集成纸基分析设备。该设备使用基于 BRET 的抗体传感蛋白,集成到垂直组装的功能化纸层中,其设计使包括血浆分离在内的样品处理可独立完成,且无须试剂操作。用户操作仅需 1 滴(20~30 μL)样品(血清、全血),且在加样 20 min 后采集照片,除照相机外不需要精确的移液、液体处理或分析设备。该设备实现了对全血中抗人类免疫缺陷病毒 1(HIV1)、抗甲型肝炎病毒(HAV)和抗登革热病毒 1(DEN1)的同时检测。因此,这种类型的设备非常适合在资源匮乏环境中进行用户友好的 POCT,见图 8。

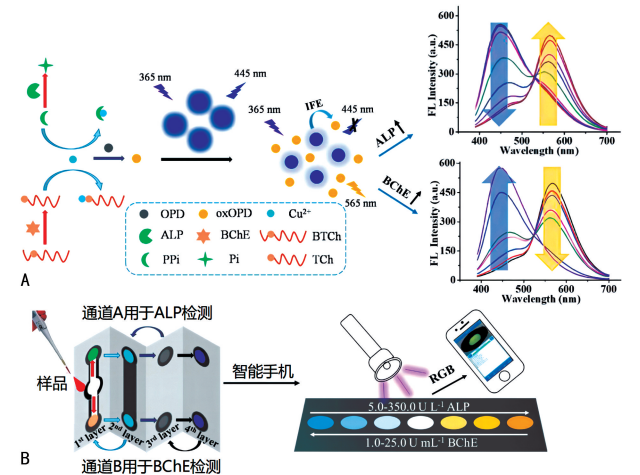
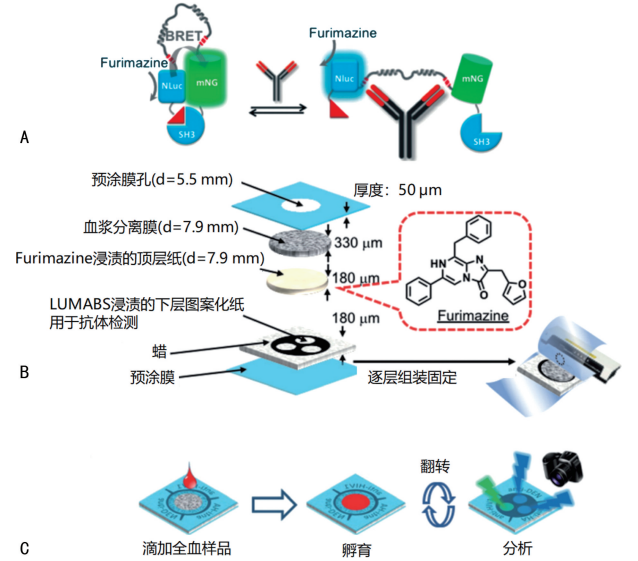


图 7 比率荧光检测机制和智能手机辅助 3D-μPAD 检测流程图

4.5 纸基功能材料的拉曼光谱传感技术 拉曼光谱近些年来作为一种无损、非接触的快速检测技术,吸引了不同领域的创新应用。表面增强拉曼散射(SERS)是在普通拉曼效应基础上发展起来的一种技术,当分子被吸收到金属纳米颗粒表面上时,分子的非弹性光散射会大幅度增强^[37]。由于 SERS 可以提供丰富的振动光谱信息,且可以实现分子样品的指纹识别,其已被用于多种类型分析物的检测。在 POCT 方面,ZENG 等^[38]创建了一种基于智能手机的便携式

拉曼光谱仪。该技术将智能手机作为小型拉曼光谱分析仪,基于常用滤纸和纳米银(AgNP)制备纸基 SERS 芯片,成功实现了罗丹明 6G 和结晶紫的辨别。之后该团队通过在 AgNPs 中嵌入尼龙滤膜(ANFM)制作柔性纸基 SERS 芯片,借助膜的微孔结构,实现了对目标分子的检测^[39]。



注:A 为 LUMABS 工作原理示意图;B 为 3D-μPAD 示意图;C 为操作流程。

图 8 LUMABS 工作原理及 3D-μPAD 示意图

5 总结与展望

从石蕊酸碱度试纸的诞生到现在的几百年历史中,受限于其本身传递信息量有限,纸基在 21 世纪前的发展相对缓慢。进入 21 世纪后,随着各项交叉学科进展飞速,纸基功能材料的生物传感技术在 POCT 领域也得到了高速发展,特别是材料学中纳米材料的研究进展,使纸基底板本身,以及其他元件的功能都得到了极大提高,另外,通信技术及数据分析的高速发展使纸基 POCT 结果的判读终端和信息处理方式更加多样化,数据分析通过联网可以快速得到全面、丰富的诊疗信息,以此推动了床旁医疗管理的进程。

纸基功能材料的生物传感技术在 POCT 领域应用面临的挑战,主要集中在以下两个方面:(1)提高灵敏度和特异度。(2)优化设备抗干扰能力从而适应极端气候等更广泛的测试条件。对这两方面的改善,需要围绕纸基的材料本身、制备方式、结构设计等每个细节进行改进,跨学科的合作也将更好地推动纸基功能材料的生物传感技术在 POCT 中的应用。

参考文献

[1] KUMAR A, PARIHAR A, PANDA U, et al. Microfluidics-based Point-of-Care Testing (POCT) devices in dealing with waves of COVID-19 pandemic: the emerging solution[EB/OL]. ACS Appl Bio Mater, 2022, 4 [2022-04-28]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35473316/>.

[2] XIONG E, JIANG L, TIAN T, et al. Simultaneous dual-gene diagnosis of SARS-CoV-2 based on CRISPR/Cas9-mediated lateral flow assay[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2021, 60: 5307-5315.

[3] MARTINEZ A W, PHILLIPS S T, BUTTE M J, et al. Patterned paper as a platform for inexpensive, low-volume, portable bioassays[J]. Angew Chem Int Ed Engl, 2007, 46: 1318-1320.

[4] SHIH C M, CHANG C L, HSU M Y, et al. Paper-based ELISA to rapidly detect Escherichia coli [J]. Talanta, 2015, 145: 2-5.

[5] TONKINSON J L, STILLMAN B A. Nitrocellulose: a tried and true polymer finds utility as a post-genomic substrate[J]. Front Biosci, 2002, 7: 1-12.

[6] FRIDLEY G E, HOLSTEIN C A, OZA S B, et al. The evolution of nitrocellulose as a material for bioassays[J]. MRS Bulletin, 2013, 38: 326-330.

[7] XU M, WU X, YANG Y, et al. Designing hybrid chiral photonic films with circularly polarized room-temperature phosphorescence[J]. ACS Nano, 2020, 14: 11130-11139.

[8] ARUN R K, PRIYADARSHINI N, CHAUDHURY K, et al. Paper-PDMS hybrid microchannel: a platform for rapid fluid-transport and mixing[J]. J Micromicroeng, 2016, 26: 105008.

[9] TOOMBS J T, LUITZ M, COOK C C, et al. Volumetric additive manufacturing of silica glass with microscale computed axial lithography[J]. Science, 2022, 376: 308-312.

[10] ABE K, SUZUKI K, CITTERIO D. Inkjet-printed microfluidic multianalyte chemical sensing paper[J]. Anal Chem, 2008, 80: 6928-6934.

[11] LI Z, YANG J, ZHU L, et al. Fabrication of paper micro-devices with wax jetting[J]. RSC Adv, 2016, 6: 17921-17928.

[12] SHEN Y, MODHA S, TSUTSUI H, et al. An origami electrical biosensor for multiplexed analyte detection in body fluids[J]. Biosens Bioelectron, 2021, 171: 112721.

[13] SUN S, LUO J, ZHU Y, et al. Multifunctional self-driven origami paper-based integrated microfluidic chip to detect CRP and PAB in whole blood[J]. Biosens Bioelectron, 2022, 208: 114225.

[14] CHANNON R B, NGUYEN M P, SCORZELLI A G, et al. Rapid flow in multilayer microfluidic paper-based analytical devices[J]. Lab Chip, 2018, 18: 793-802.

[15] REBOUD J, XU G, GARRETT A, et al. Paper-based microfluidics for DNA diagnostics of malaria in low resource underserved rural communities[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116: 4834-4842.

[16] VERMA M S, TSALOGLOU M N, SISLEY T, et al. Sliding-strip microfluidic device enables ELISA on paper [J]. Biosens Bioelectron, 2018, 99: 77-84.

[17] SUN X, LI B, TIAN C, et al. Rotational paper-based electrochemiluminescence immunodevices for sensitive and

- multiplexed detection of cancer biomarkers [J]. *Anal Chim Acta*, 2018, 1007: 33-39.
- [18] JAHANSHAHI-ANBUHI S, HENRY A, LEUNG V, et al. Paper-based microfluidics with an erodible polymeric bridge giving controlled release and timed flow shutoff [J]. *Lab Chip*, 2014, 14: 229-236.
- [19] SALENTIJN G I, HAMIDON N N, VERPOORTE E. Solvent-dependent on/off valving using selectively permeable barriers in paper microfluidics [J]. *Lab Chip*, 2016, 16: 1013-1021.
- [20] SONGOK J, TOIVAKKA M. Controlling capillary-driven surface flow on a paper-based microfluidic channel [J]. *Microfluid Nanofluidics*, 2016, 6(22): 20060-20066.
- [21] FU H, SONG P, WU Q, et al. A paper-based microfluidic platform with shape-memory-polymer-actuated fluid valves for automated multi-step immunoassays [J]. *Microssyst Nanoeng*, 2019, 5: 50.
- [22] KO Y, JEONG H Y, KWON G, et al. pH-responsive polyaniline/polyethylene glycol composite arrays for colorimetric sensor application [J]. *Sensors Actuat B*, 2020, 305: 127447.
- [23] LEE M G, PATIL V, NA Y C, et al. Highly stable, rapid colorimetric detection of carbaryl pesticides by azo coupling reaction with chemical pre-treatment [J]. *Sensors Actuat B*, 2018, 261: 489-496.
- [24] KATOH A, MAEJIMA K, HIRUTA Y, et al. All-printed semiquantitative paper-based analytical devices relying on QR code array readout [J]. *Analyst*, 2020, 145: 6071-6078.
- [25] MAHMUD M A, BLONDEEL E J M, MACDONALD B D. Counting-based microfluidic paper-based devices capable of analyzing submicroliter sample volumes [J]. *Biomicrofluidics*, 2020, 14: 014107.
- [26] BOONKAEW S, TEENGAM P, JAMPASA S, et al. Cost-effective paper-based electrochemical immunosensor using a label-free assay for sensitive detection of ferritin [J]. *Analyst*, 2020, 145: 5019-5026.
- [27] RUECHA N, SHIN K, CHAILAPAKUL O, et al. Label-free paper-based electrochemical impedance immunosensor for human interferon gamma detection [J]. *Sensors Actuat B*, 2019, 279: 298-304.
- [28] CHINNADAYYALA S R, PARK J, LE H T N, et al. Recent advances in microfluidic paper-based electrochemiluminescence analytical devices for point-of-care testing applications [J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, 126: 68-81.
- [29] FENG Q M, PAN J B, ZHANG H R, et al. Disposable paper-based bipolar electrode for sensitive electrochemiluminescence detection of a cancer biomarker [J]. *Chem Commun (Camb)*, 2014, 50: 10949-10951.
- [30] WANG F, FU C, HUANG C, et al. Paper-based closed Au-Bipolar electrode electrochemiluminescence sensing platform for the detection of miRNA-155 [J]. *Biosens Bioelectron*, 2020, 150: 111917.
- [31] ZHANG X, DING S N. Graphite paper-based bipolar electrode electrochemiluminescence sensing platform [J]. *Biosens Bioelectron*, 2017, 94: 47-55.
- [32] LIU H, ZHOU X, LIU W, et al. Paper-based bipolar electrode electrochemiluminescence switch for label-free and sensitive genetic detection of pathogenic bacteria [J]. *Anal Chem*, 2016, 88: 10191-10197.
- [33] GUO X, HUANG J, WEI Y, et al. Fast and selective detection of mercury ions in environmental water by paper-based fluorescent sensor using boronic acid functionalized MoS₂ quantum dots [J]. *J Hazard Mater*, 2020, 381: 120969.
- [34] NA M, ZHANG S, LIU J, et al. Determination of pathogenic bacteria: *Bacillus anthrax* spores in environmental samples by ratiometric fluorescence and test paper based on dual-emission fluorescent silicon nanoparticles [J]. *J Hazard Mater*, 2020, 386: 121956.
- [35] ZHU Y, TONG X, WEI Q, et al. 3D origami paper-based ratiometric fluorescent microfluidic device for visual point-of-care detection of alkaline phosphatase and butyrylcholinesterase [J]. *Biosens Bioelectron*, 2022, 196: 113691.
- [36] TENDA K, VAN GERVEN B, ARTS R, et al. Paper-based antibody detection devices using bioluminescent BRET-switching sensor proteins [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2018, 57: 15369-15373.
- [37] PEREZ-JIMENEZ A I, LYU D, LU Z, et al. Surface-enhanced Raman spectroscopy: benefits, trade-offs and future developments [J]. *Chem Sci*, 2020, 11: 4563-4577.
- [38] ZENG F, MOU T, ZHANG C, et al. Paper-based SERS analysis with smartphones as Raman spectral analyzers [J]. *Analyst*, 2018, 144: 137-142.
- [39] ZENG F, DUAN W, ZHU B, et al. Paper-based versatile surface-enhanced Raman spectroscopy chip with smartphone-based Raman analyzer for point-of-care application [J]. *Anal Chem*, 2019, 91: 1064-1070.

(收稿日期: 2022-04-30 修回日期: 2022-05-08)

(本文编辑: 陈玮嘉 张耀元)