



基于金属有机骨架材料的电化学生物传感器在癌症检测中的应用

张瑶¹, 张博¹, 麦鲁宇¹, 许佳琦¹, 吕晓庆^{2*}, 齐若谷^{3*}, 朱桂贤^{1*}

1. 北京信息科技大学仪器科学与光电工程学院, 北京 100192

2. 中国科学院半导体研究所, 集成光电子国家重点实验室, 北京 100083

3. 南京中医药大学整合医学医院, 南京 210023

*通讯作者, E-mail: zhuguixian@bistu.edu.cn; lvxiaqing284@semi.ac.cn; rqi@njucm.edu.cn

收稿日期: 2022-05-29; 接受日期: 2022-07-29; 网络版发表日期: 2022-10-08

国家自然科学基金(编号: 61805016, 62004192)和大学生创新创业训练计划资助项目

摘要 金属有机骨架(metal-organic frameworks, MOFs)材料因具有稳定的骨架结构、可调的孔尺度和大的比表面积等优良特性, 被作为固定生物探针的基体, 用于构建电化学生物传感器。电化学生物传感器是一种以电极作为信号转换器, 通过敏感元件, 将肿瘤标志物的高特异性与电化学传感器的高灵敏度相结合的检测装置, 在临床癌症筛查方面具有重大应用。本文概述了金属有机骨架复合材料的分类, 总结了过去五年基于有机金属骨架材料的电化学生物传感器在检测作为癌症早期诊断指标的各种标志物(如癌症标志物、microRNA和DNA)方面的进展, 并对其未来发展进行了展望。

关键词 金属有机骨架材料, 电化学传感器, 癌症检测

1 引言

实现癌症的早期有效诊断是降低死亡率和提高生存率的重要途径。肿瘤标志物是肿瘤组织发生及发展期间出现的特异性物质, 是肿瘤治疗、诊断及判断预后的重要依据, 在肿瘤诊断中发挥着关键作用。因此开发出可靠、灵敏和有效的方法来检测癌症生物标志物具有重要意义。早期癌症标志物的常用检测方法包括表面等离子体共振、荧光法、比色法、免疫组织化学测定、放射免疫测定和电化学法等。电化学分析方法因具有成本效益高、灵敏度高、仪器简单、操作方便

等特点, 被认为是癌症检测的理想工具。

电化学生物传感器是以电极作为转换元件和固定载体, 将特异性生物识别分子作为敏感元件固定在电极上, 通过生物分子之间的特异性识别作用, 将目的分子与其反应信号转化成电信号, 从而实现对目的分析物的定性或定量检测。提升传感电极识别元件的性能是电化学传感检测系统的核心问题。相比于传感电极本身的结构组成, 电极表面的生物识别层可以更显著地影响传感电极识别元件的性能。

为了获得高性能的特异性生物识别层, 可以将特异性生物识别分子修饰到功能材料或者结构中, 通过

引用格式: Zhang Y, Zhang B, Mai L, Xu J, Lv X, Qi R, Zhu G. Application of electrochemical biosensor based on metal organic framework materials in cancer detection. *Sci Sin Chim*, 2022, 52: 1787–1802, doi: 10.1360/SSC-2022-0129

化学法固定到传感电极表面。金属有机骨架材料(MOFs)是电化学传感领域的新型电极修饰材料^[1]。MOFs具有不饱和特性金属配位点、周期性网络结构和独特性结构优势,包括大比表面积、可调孔隙和显著的吸附能力和多样的功能,已广泛应用于电化学传感器^[2]、多相催化^[3]、气体吸附^[4]、药物输送^[5]和生物医学成像^[6]等领域。

MOFs是当今多孔材料领域的研究热点,但作为特异性生物大分子的基底材料,其在电化学传感领域的研究近几年才陆续开展起来。本文详细介绍了MOFs纳米复合材料的分类,讨论了基于MOFs复合材料的结构和组分。概述了近5年MOFs在电化学生物传感器在癌症检测上的应用,讨论生物传感器的工作机理,并对未来的发展方向进行了展望。

2 金属有机骨架复合材料的分类

MOFs材料具有结构高孔隙率、大比表面积、孔径可调节(孔径大小在1~100 Å)、形貌可控、功能多样性(富含丰富的不饱和金属位点)等特点,是一类有机无机杂化的晶体材料(其合成过程如图1所示),由于MOFs具有明确的晶体结构,这为理解其传感机理以及结构与传感器目标性能之间的关系提供理论依据。

由于原始MOFs材料孔隙率低、化学稳定性差的问题,研究者采用大量新型的阴阳离子以及中性的配位体制备出不同类型的配位聚合物。通过引入具备不同碳链长度的有机配体和同一金属中心配位可以得到一系列结构相似但是具有不同孔径大小的MOFs材料。按照有机配体和金属离子中心可控组合不同,目前MOFs材料主要分为四大类(表1)。

鉴于金属离子和有机配体的多样性和选择性,其能够与包括四价金属在内的大多数过渡金属配位,改变其结构和所含元素,MOFs类型之间的差异可以相互转化,因此可制备更多类型的配位聚合物材料。目前已经报道了超过了20000种的MOFs材料,MOFs材料的多样性决定了其功能的多样性,并且由于过渡金属有机骨架材料的配合物也具有立体结构丰富^[7]、水溶性好^[8]和发光寿命长^[9]等优点,MOFs及其衍生物在近些年的研究中展现出了独特的优势,尤其是在电极材料的制备方面。

MOFs作为电化学传感领域的新型电极修饰材料,

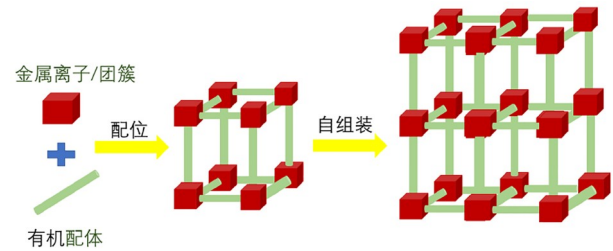


图1 MOFs合成过程示意图(网络版彩图)
Figure 1 Schematic diagram of MOFs synthesis process (color online).

表1 常见MOFs材料分类

Table 1 Classification of common MOFs materials

类型	组成金属离子	配位有机体	常见典型材料
ZIFs	Zn或Co	咪唑配体	ZIF-8、ZIF67、ZIF-L
MILs	过渡金属元素	二羧酸	MIL-53、MIL-68
IRMOFs	[Zn ₄ O] ⁶⁺	芳香羧酸	MOF-5、IRMOF-n
Uios	Zr ₆ O ₄ (OH) ₄	苯二甲酸	Uio-66、Uio-67

具有不饱和特性金属配位点、周期性网络结构和独特性结构的优势,包括大比表面积、可调孔隙和空腔结构^[10]。这些鲜明的特点赋予了MOFs优越的性能:(1)过渡金属MOFs纳米阵列因其具有孔隙率高、比表面积大的MOF修饰有利于分析物的转移,能有效放大信号而提高检测灵敏度^[11];(2)特殊的可用通道、空腔的大小和形状允许基于MOFs的基质对特定分子具有良好的选择性^[12];(3)将酶、抗体和适体等生物分子加入到MOFs中,拓展了原始MOFs在生物传感领域的应用^[13],使MOFs复合材料适合于大分子、蛋白质、生物待测物、DNA等的检测。因其具有稳定的热力学性能和化学性能,MOFs的包覆能够起到很好的保护作用,从而保护生物大分子的相对稳定性。下文将按MOFs的分类进行介绍。

2.1 ZIFs类MOFs材料

ZIFs系列是由Co²⁺或Zn²⁺与咪唑类配体发生配位反应制得的材料。ZIFs晶体结构是在铝硅酸盐沸石的基础上构建的,其中桥联的四面体的结构以及分别由咪唑类配体和过渡金属离子取代的Si(A1)单元,这种独特的框架使ZIFs具有出色的稳定性。

Tang等^[14]以金属有机骨架(ZIF-67)通过固体解热

得到的Co纳米颗粒/N掺杂碳纳米管复合材料,用于叔丁基对苯二酚(TBHQ)的电化学检测,对TBHQ的氧化表现出优异的电催化性能. Wang等^[15]用不同的锌源合成了沸石咪唑酯骨架(ZIF-8)纳米材料,并用作电催化剂将CO₂还原为CO. 其中,使用ZnSO₄制备的ZIF-8活性材料具有良好的催化性. Peng等^[16]采用原位生长-热分解法,以ZIF-67和碳纳米纤维为前驱体,在N掺杂的中空多孔碳纳米纤维(CoN-HPCNF)中制备了Co纳米粒子用于析氢反应(HER),并且CoSP/NC显示出优越的耐久性,过程如图2所示.

Yun等^[17]用纳米簇-金属-有机骨架(APNC/MOF)复合材料作为一种结构明确的双功能材料用于提高催化性能,利用断裂策略(EFS),克服了以往选择APNC策略的局限性,显著提高了该材料的催化能力.

2.2 MIL类MOFs材料

MIL (material institute Lavoisier)系列材料可以分为两类:一类是由过渡金属和镧系金属分别与琥珀酸、戊二酸进行配位形成的MILs类的MOFs材料;另一类由三价的铁、钒和铬等金属与对苯二甲酸或者均苯三甲酸发生配位反应制作而成. 这类MOFs材料具有较小的孔径,在常温下具有很好的稳定性. 另外,其表面的羧基增加了分子筛的极性,从而提高了其在极性介质中的分散性. 鉴于此,MILs被认为是混合基质膜(MMMs)中优异的纳米填料.

Zhang等^[18]通过水热合成法合成基于三价铬骨架的多孔金属有机骨架材料MIL-101,并负载金纳米颗粒(Au NPs)制备Au NPs@MIL-101复合材料,制备过程如图3(a)所示,用于标记抗微囊藻毒素LR (Anti-MC-LR). 该复合材料对抗坏血酸的氧化具有较强的催化性能. Wang等^[19]通过超声法成功制备了聚乙二醇(PEG)功能化的柔性金属有机骨架MIL-53 (Fe),通过扫描电子显微镜(SEM)、透射电子显微镜(TEM)、X射线衍射(XRD)、红外光谱(IR)以及表面分析仪(BET)对所制备的材料进行了表征,结果表明在药物持续释放中的应用潜力. 乔俊宇等^[20]基于金属有机框架材料MIL-53(Al),制备出多孔碳原位生长碳纳米管(CNTs)的碳复合材料(C-MIL-53(Al)和C-Co@MIL-53(Al)),制备过程如图3(b)所示,对MOFs碳骨架的催化作用使得碳材料的石墨化程度提高,大大提高了整体的导电性,也为在MOFs原位生长CNTs复合材料提供了一种新的制备方法.

蒋琦等^[21]采用溶剂热法合成了羧基功能化Fe₃O₄磁性微球Fe₃O₄-COOH,进一步与金属有机骨架材料MIL-101(Cr)复合,得到磁性MOF复合材料Fe₃O₄-COOH@MIL-101(Cr),实验结果表明,其是一种去除环境中尼泊金甲酯(MPB)的吸附材料以及性能优良的降解催化剂. Liu等^[22]采用煅烧时间调控法调节MIL-100(Fe)衍生的新型 α -Fe₂O₃纳米团簇,磁性有序介孔 α -Fe₂O₃纳米团簇是一种有着应用前景的吸附剂.

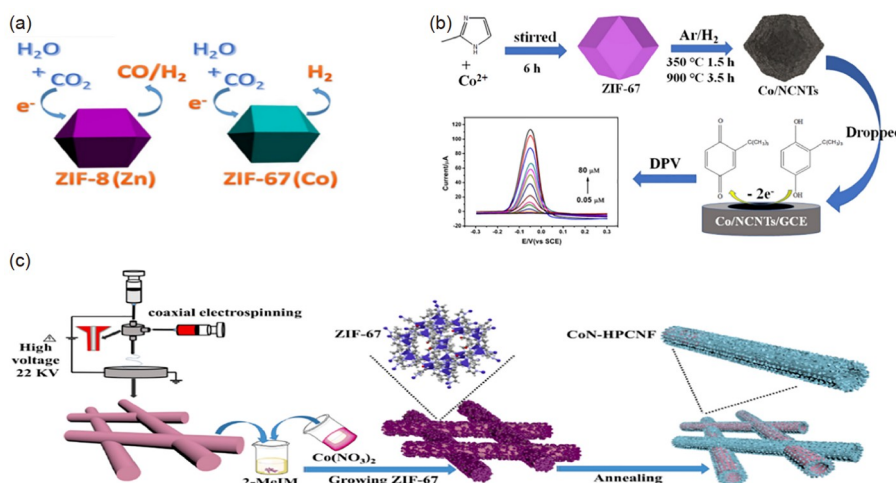


图2 (a) 采用不同的锌源在水溶液中合成了ZIF-8沸石咪唑酸骨架^[14]; (b) ZIF-67衍生的Co纳米颗粒/N掺杂碳纳米管复合材料^[15]; (c) CoN-HPCNF合成原理图^[16] (网络版彩图)

Figure 2 (a) ZIF-8 zeolite imidazolate skeleton was synthesized in aqueous solution using different zinc sources^[14]; (b) ZIF-67-derived Co nanoparticles/N doped carbon nanotube composites^[15]; (c) schematic diagram of CoN-HPCNF synthesis^[16] (color online).

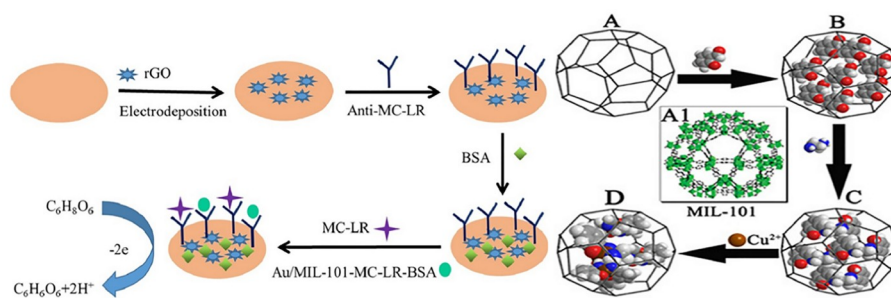


图3 (a) 免疫传感器的制备过程^[18]; (b) MIL-101笼内封装Cu-Schiff碱复合物示意图^[20] (网络版彩图)

Figure 3 (a) Preparation process of immunosensor ^[18]; (b) schematic diagram of Cu Schiff base complex encapsulated in mil-101 cage ^[20] (color online).

2.3 IRMOFs类的MOFs材料

网状有机金属骨架材料(IRMOF)除了比表面积大、费效比高、孔隙率高和孔径调节简单等特点外,在气体荧光、催化和吸附等领域具有巨大的潜力. 王雪亮等^[23]合成了IRMOF-3材料,结果表明,电化学方法所合成的IRMOF-3在产量和检测TNP性能上都有着巨大优势. Wang等^[24]用锌基并且以IRMOF-3为前驱体,锌原子在高温下蒸发,在g-C₃N₄上控制了IRMOF-3颗粒的定向生长,合成了无金属分级多孔氮掺杂碳电催化剂. Ablott等^[25]以2-(丙-2-炔-1-氧基)-[1,1'-联苯]-4,4'-二甲酸(H₂bpdcoCH₂CCH)为原料制备的热反应性炔丙氧基功能化锌IRMOFs,制备过程如图4(a)所示. Kumar等^[26]采用水热法合成了胺功能化的异网状金属有机骨架-3 (IRMOF-3),利用荧光纳米IRMOF-3(制备过程如图4(b)所示)对葡萄糖和Fe³⁺离子进行高选择性检测.

Devi等^[27]以硝酸锌为金属前驱体, 2-氨基-1,4-苯二甲酸为连接剂合成了IRMOF-3颗粒,同时以柠檬酸和乙二胺为前驱体分别合成了氮掺杂碳量子点(NCQDs),这些NCQDs与IRMOF-3结合,形成IRMOF-3/NCQDs,用于TNT检测.

2.4 UiOs类的MOFs材料

UiO系列MOFs具有热稳定性好、水稳定性好、比表面积大、一定的耐酸碱和耐压性等优点,在各个领域得到了广泛的研究. 近年来, Mao等^[28]设计了一种光催化剂Au纳米点@硫醇-UiO-66@ZnIn₂S₄纳米片(Au@UiO-66@ZIS)用于光催化分解水制氢,在可见光照射下,光催化产氢率大大提高. Guan等^[29]制备的含

Fe-O-Zr键的Fe掺杂UiO-66,增强了光Fenton反应中光生电子的传输效率. Yang等^[30]利用UiO-66MOFs(MCS/AC@UiO-66)对磁性壳聚糖/活性炭生物纳米复合物(MCS/AC)进行改性,制备了一种优秀的可重复使用吸附剂.

Yan等^[31]以Zr₆O₄(OH)₄(OAc)₁₂簇为锆源,在室温下制备了共生长良好的UiO-66膜,制备过程如图5(a)所示. 在室温条件下,合成的UiO-66具有更高的缺失链节数,从而提高了CO₂/N₂的选择性. 结果表明,使用

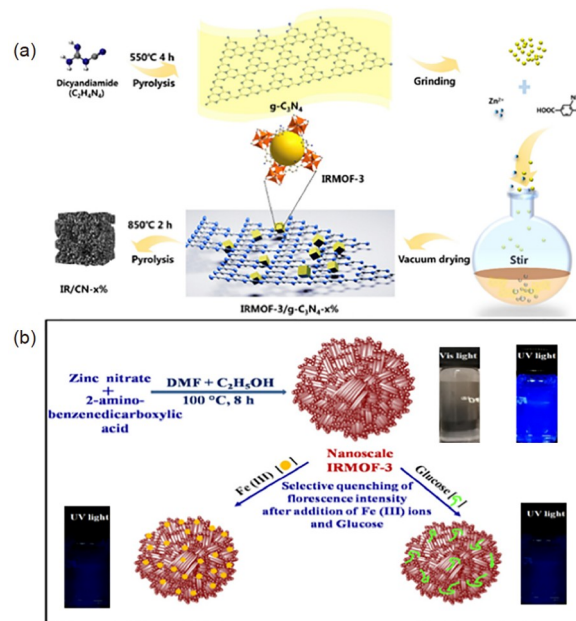


图4 (a) IR/CN-x%催化剂合成工艺示意图^[25]; (b) 用于葡萄糖和Fe³⁺检测的IRMOF-3合成示意图^[26] (网络版彩图)

Figure 4 (a) Schematic diagram of IR/CN-x% catalyst synthesis process ^[25]; (b) schematic diagram of irmoF-3 synthesis for glucose and Fe³⁺ ion detection ^[26] (color online).

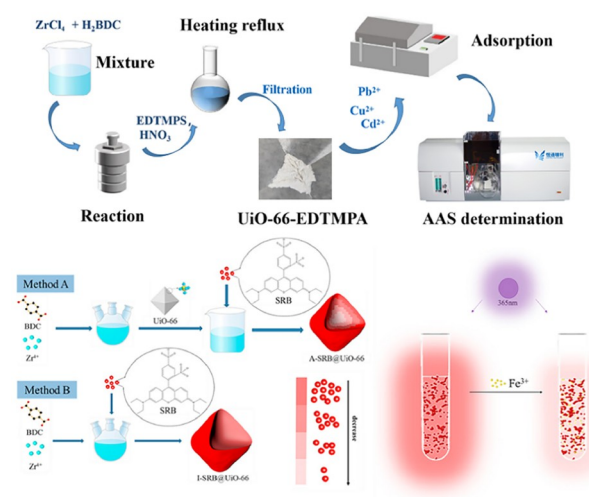


图 5 (a) UiO-66-EDTMPA 的制备方法以及 Pb^{2+} 、 Cd^{2+} 、 Cu^{2+} 浓度的测定^[31]; (b) 采用两种方法制备 SRB@UiO-66^[32] (网络版彩图)

Figure 5 (a) Preparation method of UiO-66-EDTMPA and the determination of Pb^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} concentrations^[31]. (b) Two preparation methods of SRB@UiO-66^[32] (color online).

金属氧簇源是一种很有前途的简单温和的高性能 MOFs 膜制备方法. Ruan 等^[32]将磺酰罗丹明 B (SRB) 整合到 UiO-66 中, 制备过程如图 5(b) 所示, 成功得到了这种具有可观稳定性的复合材料 SRB@UiO-66, 有双发射中心的 SRB@UiO-66 具有较高的灵敏度和选择性, 可作为水溶液中 Fe^{3+} 检测的比值传感器. Zhan 等^[33]先是采用不同长度的有机配体合成了不同孔径的 UiOs, 并通过封装制备了磁性功能 $Fe_3O_4@UiOs$, 生产出吸附性能优异的 UiOs 型 PCPs 基吸附剂, 可用于生产具有优良吸附性能的 UiOs 型 PCP 吸附剂.

表 2 常见肿瘤及其标志物与检测方法

Table 2 Tumors, their markers and detection methods

癌症类型	临床检测方法	肿瘤标志物
肝癌	化学发光酶免疫分析方法检测; 肿瘤标志物联合 AFP 检测法; 早期肝癌标志物联合检测	AFP、CA199、CA125、miR-197
肺癌	肺癌痰液的脱落细胞学检查; 肺癌血清肿瘤标志物检测	CEA、CA125、CA15-3、SCCA、CYFRA21-1
前列腺癌	用超敏前列腺特异性抗原检测; 酶联免疫吸附剂测定(ELISA)	TPSA、f-PSA
乳腺癌	动态对比增强磁共振成像(DCE-MRI); 3D 形状加权水平集	CA15-3、CA125、CEA、CA19-9
胃癌	全自动电化学发光免疫分析检测; 多排 CT(MDCT); 前哨淋巴结检测技术(SLN)	CEA、CA19-9、CA242、CA72-4
结肠癌	愈创木脂化学法粪便潜血检测(gFOBT)、qRT-PCR	CEA、f-Hb、HOTAIR
卵巢癌	酶联免疫吸附、电化学发光免疫分析(ECLIA)、酶免疫分析(EIA)	甲胎蛋白、CA125、CA199、CEA
鳞状细胞癌	荧光定量聚合酶链式反应检测、ELISA	sMICA、ESE3 蛋白

3 MOFs 电化学生物传感器在癌症检测中的应用

肿瘤标志物是肿瘤细胞本身分泌或存在的特异性物质, 在癌症诊断中, 对肿瘤标志物进行定量检测, 能够有效地识别到主要肿瘤标志物指标异常, 为临床诊断提供有效参考信息, 对肿瘤预警和早期诊断具有重要的科学意义. 常见的肿瘤标志物及其检测方法如表 2 所示. 目前研究中常见肿瘤标志物检测方法有放射免疫测定(radioimmunoassay, RIA)^[34]、化学发光免疫测定(chemiluminescence immunoassay, CLIA)^[35]、荧光原位杂交技术(fluorescence in situ hybridization, FISH)^[36]和循环肿瘤 DNA (circulating tumor DNA, ctDNA)^[37]等.

随着电化学、材料、传感等学科快速发展, 各个领域的研究人员相继报道了许多新型的电化学生物传感器. 基于 MOFs 及其配合物良好的热稳定性、催化性、微晶粉末结构和适应性, 将其应用于电化学生物传感平台可以有效提高稳定性和系统灵敏度. 其中表 3 展示了近几年基于 MOFs 的电化学传感器的癌症检测方法. 下文也主要围绕 MOFs 在电化学免疫传感器和电化学核酸传感器的应用分别进行介绍.

3.1 基于 MOFs 复合材料的电化学免疫传感器

近 20 多年来, 随着分析仪器的的发展, 免疫分析检测的特异性和灵敏度大幅提高, 免疫分析技术得到了快速发展. 免疫传感器(immunosensor)最初是由 Henry 等在 20 世纪 90 年代提出的, 作为一种新型生物传感器,

表 3 基于MOFs的电化学传感器的癌症检测方法总结

Table 3 Summary of cancer detection methods based on MOFs electrochemical sensors

复合物种类	复合物材料	检测标志物	方法	检测范围	检测下限	参考文献
MOFs碳复合物	CNT和石墨烯	CEA	CV、DPV	0.1~80 ng mL ⁻¹	0.04 ng mL ⁻¹	[38]
	GPEs、MIL-101	DA	CV	0.07~100 μM	43 nM	[39]
	ERGO、HKUST-1 (MOF)	PA、DA	CV	0.2~160 μM 0.2~300 μM	0.016 μM; 0.013 μM	[40]
MOFs金属纳米 粒子复合物	MIL-101(Cr)	xanthine	DPV	0.5~162 μM	0.42 μM	[41]
	Au/Ag NPs	CEA、Pb ²⁺	CV、DPV、EIS	1.0×10 ⁻¹⁴ ~1.0×10 ⁻⁹ M 0.0001~50 ng mL ⁻¹	1.28×10 ⁻¹⁵ M; 0.012 fg mL ⁻¹	[42]
MOFs衍生物	ZnCo-MOF	PSA	CV、DPV	0.05~100 ng mL ⁻¹	0.035 ng mL ⁻¹	[43]
	Zr-MOF-PDA	双酚A (BPA)	DPV、CV	0.01~1.4 μM	0.004 μM	[44]
	RGO-Au-ZIF-8	Pb ²⁺ 、Cu ²⁺	差示脉冲阳极溶出 伏安法(DPASV)	0.005~10 μM 0.01~10 μM	2.6×10 ⁻⁹ M; 7.8×10 ⁻⁹ M;	[45]
	AuNPs@Fe-MIL-88NH 2(AuNPs@Fe-MOFs)	CYP2C19 *2	CV	1 fM~50 nM	0.33 fM	[46]
	GO-MIL-101(Cr)	1-OHPyr	CV、DPV	0.1~1.0 μM 1.0~6.0 μM	0.075 μM	[47]

主要是基于抗原和抗体之间的特异性反应。免疫传感器以免疫生物分子为检测反应成分, 在通过特定反应前后的化学和物理变化后, 继而利用换能器转换为与待测物浓度相关声信号、光信号、热信号和电信号等, 再经过信号处理系统, 最终实现对免疫目标分子的检测。按照检测信号分, 免疫分析技术可分为电化学免疫分析法(electrochemical immunoassay, ECIA)^[48]、化学发光免疫分析法(chemiluminescent immunoassay, CLIA)^[49]、荧光免疫分析法(fluoroimmunoassay, FIA)^[50]、酶联免疫分析法(enzyme immunoassay, EIA)^[51]和放射性免疫分析 (radioimmunoassay, RIA)^[52]等。

电化学免疫传感器是免疫传感器的一个重要分支, 免疫分析结合电分析技术(如循环伏安法、脉冲示差伏安法、方波伏安法等)而成的一类新型生物传感器, 具有以下特点: (1) 检测过程简单快捷, 不需要样品预处理或繁琐的准备工作; (2) 检测范围广泛; (3) 适用于非极性物质的检测; (4) 重复性好, 改性材料一旦合成, 可存放在适宜的环境中, 可重复使用; (5) 样品消耗少, 灵敏度高, 不受目标传感物质浓度限制, 可准确检测一些含量极低的传感物体; (6) 体积小, 比表面积大, 活性位点多; (7) 成本低, 设备相对简单且价格合理。

由于在传感器设计中引入了特异性抗体-抗原识别反应, 研究人员开发了一系列用于检测生物标志物

的电化学免疫传感器。Raghavendra等^[53]利用Cu(OH)₂纳米线, 构造了Cu(II)型(1,4-萘二羧酸) (1,4-ndc)铜基金属有机框架(Cu-mofs), 获得了前列腺特异性抗原(PSA)的电化学免疫传感器, 检出限为4.4 fg mL⁻¹, 线性范围为0.1 pg mL⁻¹~20 ng mL⁻¹。Yola等^[54]构建了基于1D-Mo₂NRs/LNO和AuNPs@POM的碳水化合物抗原19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA 19-9)电化学免疫传感器, 用于高敏锐度和高选择性检测消化道相关癌的肿瘤标志物CA19-9, 检出限为0.030 μU mL⁻¹。Zeng等^[55]使用三维石墨烯@金纳米粒子(3D-G@Au)纳米复合物, 用于构建检测肿瘤标志物细胞角蛋白19片段抗原21-1 (CYFRA21-1)的无标记电化学免疫传感器, 线性范围为0.25~800 ng mL⁻¹, 检测限为100 pg mL⁻¹ (S/N=3)。Ehzari等^[56]提出了一种无酶夹心型免疫传感器用于PSA的检测, 该免疫传感器的检出限为0.45 pg mL⁻¹, 线性范围为1 pg mL⁻¹~100 ng mL⁻¹, 有良好的重复性和稳定性。陈子昂等^[57]采用Fe-MOFs纳米线阵列为电极材料, 银纳米棒作为标记探针, 制备一种新型双抗夹心型电化学免疫传感器, 用于检测肺癌生物标志物-神经元特异性烯醇化酶(NSE)。该免疫传感器有较低(0.65 pg mL⁻¹)的检测限, 线性范围为10 pg mL⁻¹~300 ng mL⁻¹。Li等^[58]设计了一种灵敏的三明治型电化学免疫传感器(Ce-MoF@HA/Ag-HRP)用于癌胚抗原(CEA)的检测, 该免疫传感器可在30 min内检

测到标记物CEA, 检出限为 0.2 pg mL^{-1} , 电流信号与CEA浓度的对数呈现 $1 \text{ pg mL}^{-1} \sim 80 \text{ ng mL}^{-1}$ 的宽线性响应范围. 该研究制备的夹心型电化学免疫传感器具有优良的生物相容性和催化性能.

利用纳米线阵列作为氧化还原信号探针也是一种新型途径. Kong等^[59]合成2D Hemin桥联MOFs片(Hemin-MOFs), 用于检测在某些肿瘤或恶性病变上的标志物免疫球蛋白(IgG)和免疫表面抗原(Spa)蛋白. 该研究制作的电化学免疫传感器, 为合成具有高比表面积和仿生催化剂的2D/3D MOF杂化纳米复合材料提供了新的途径. Butova等^[60]制成了基于Cu(II) (1,4-萘二甲酸) (1,4-NDC)金属有机骨架(Cu-MOFs)纳米线的PSA电化学免疫传感器, 具有较低的检出限(4.4 fg mL^{-1})和较宽的线性范围($0.1 \text{ pg mL}^{-1} \sim 20 \text{ ng mL}^{-1}$), 这也是首次利用泡沫铜上的Cu-MOFs纳米线阵列作为氧化还原信号探针.

采用修饰电极和合成纳米粒子实现标志物检测也是一种常用手法. Chen等^[61]以三维PtCu空心纳米框架(PtCu HNFs)作为信号放大材料用于检测肿瘤标志物PSA, 该免疫传感器具有较低的检测限(0.003 ng mL^{-1} , $S/N=3$)和较宽的线性范围($0.01 \sim 100.0 \text{ ng mL}^{-1}$). Karami等^[62]以多壁碳纳米管、氧化石墨烯和PSA (Ab)特异性抗体修饰的磁铁矿纳米粒子合成了纳米复合材料(NCP), 利用电化学阻抗谱、动态光散射、表面等离子体共振进行表征, 检测人体血清和尿液样品中的PSA和肌红蛋白(Myo)两种重要标志物, MIP-SPE对PSA和Myo的检测具有特异性^[63].

最近, 科研人员研发出了不同于传统探针的新型信号探针, 不需要预处理和酸处理, 并且易于负载贵金属用于抗体的固定. 白茹燕等^[64]以负载金纳米粒子

的金属有机骨架(Au NPs/Cu-TPA)为信号探针, 电化学还原电极表面的氧化石墨烯捕获CEA抗体(Ab1), 建立了一种简便的CEA电化学免疫分析方法. MOFs(Cu-TPA)含有大量的 Cu^{2+} 离子, 可作为稳定的电化学信号实现CEA的检测. 在优化的实验条件下, 该传感策略的线性动态范围为 $0.1 \sim 80 \text{ ng mL}^{-1}$, 检测限为 0.03 ng mL^{-1} , 所研制的CEA免疫传感器可用于实际医学治疗中的生物样品中CEA的检测.

淋巴细胞活化基因-3 (LAG-3)蛋白是一种新发现的生物标志物. Xu等^[65]合成了空心纳米盒金属有机框架(HNM)纳米复合材料, 并将其用于信号降低的电化学免疫传感器, 用于淋巴细胞活化基因-3 (LAG-3)蛋白的超灵敏定量测定. 如图6所示, 所提出的三明治免疫传感器可以实现在低浓度的LAG-3蛋白的高灵敏度检测. 在最佳条件下, 该夹心设计的免疫传感器对LAG-3蛋白的浓度从 $0.01 \text{ ng mL}^{-1} \sim 1 \mu\text{g mL}^{-1}$ 进行了灵敏检测, 检测下限为 1.1 pg mL^{-1} (基于 3σ), 这种超灵敏的生物传感器可用于早期临床肿瘤诊断中LAG-3蛋白的检测.

无标记均相电化学传感器在低消耗、低成本、易操作、快速检测和高重复性等方面具有显著的优势. Yaiwong等^[66]构建了一种基于用二维二硫化钼(2D MoS_2)/氧化石墨烯(GO)纳米复合物的无标记电化学免疫传感器, 来检测肿瘤标志物基质金属蛋白酶-7 (MMP-7), 检出限(LOD)为 0.007 ng mL^{-1} , 检测范围为 $0.010 \sim 75 \text{ ng mL}^{-1}$, 该装置可应用于胰腺癌和结直肠癌的早期临床诊断. Biswas等^[67]采用溶剂热法, 以三聚氰酸(TMA)、*meso*-四(4-羧基苯基)卟啉(TCPP)和1,3,6,8-四(4-羧基苯基)苝(TBPy) 3种不同的有机连接体合成了钐(Sm)基MOFs, 并将其用于制备免标记免疫传感

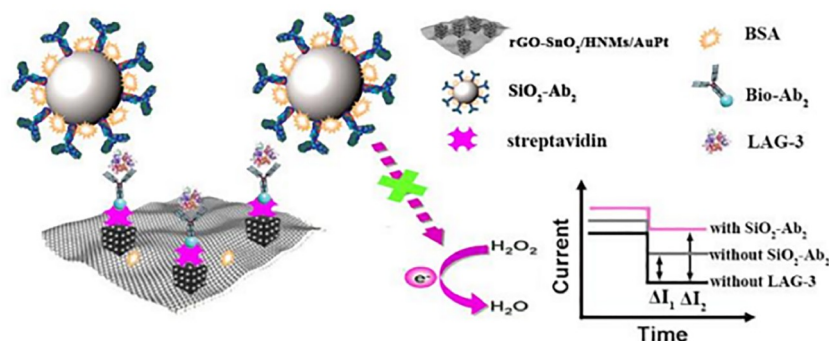


图 6 $\text{SiO}_2\text{-Ab}_2$ 和生物素-链霉亲和素系统^[65] (网络版彩图)
Figure 6 $\text{SiO}_2\text{-Ab}_2$ and biotin streptavidin system ^[65] (color online).

器检测CEA, 建立的无标记免疫传感器应用于人血清样品中癌胚抗原的检测, 结果表明以稀土金属为主的MOFs有望构建用于医学诊断的生物传感器。

具有一些独特性能的纳米结构材料具有生物相容性好、高催化活性等优点, 在电化学传感领域用作电极修饰材料, 可以大大提高生物活性分子的稳定性、催化生物活性和固定量, 也能够进一步地提高检测灵敏度, 提高生物传感器相关的分析性能。Zhao等^[68]采用 NaBH_4 还原法合成了AuNPs-PtNPs-MOFs纳米材料, 尤其是其中表面负载的PtNPs也表现出了更好的导电性、亲水性、大的比表面积和高的抗体负载能力。蓝庆春^[69]构建了一种可靠的非侵入式检测核基质蛋白22 (NMP22)的电化学免疫传感器, 组装过程如图7所示, 检测NMP22获得了令人满意的重现性、稳定性和选择性, 该免疫传感器对NMP22在 $0.005\sim 20\text{ ng mL}^{-1}$ 的宽浓度范围内表现出灵敏地响应。

目前电化学免疫传感器的研究不能完全满足临床试验对灵敏度和稳定性的特殊要求, 而且在纳米界面高通量生物传感的应用和微型化方面还缺乏系统研究, 并且也不能完全实现对部分样品的快速、实时和超灵敏检测。在此背景下, 基于MOFs的电化学免疫传感器的发展趋势主要体现在以下两个方面: (1) 促进电化学免疫传感器的微型化、高通量化、市场化, 实时快捷地检测肿瘤标志物, 提高微电极等微电子器件的利用率。 (2) 提高其在高离子强度环境下的稳定性, 开发新型多功能MOFs复合材料, 以及对表面电极进行了修饰以提高其与生物分子的结合率。

3.2 基于MOFs复合材料的电化学核酸传感器

3.2.1 基于DNA的电化学核酸传感器

DNA是生物体内的重要生命物质, DNA的结构和功能的研究对变异和遗传具有重要意义。在检测中, 与一些常见的荧光素^[70]和酶^[71]等相比, 其具有小型化、便捷化、选择性高和测试成本低等优点, 还具有不破坏检测系统、不受生物样品溶血、混浊等干扰的特殊性, 目前DNA检测分析是临床诊断的重要依据。常用的检测方法有DNA电化学核酸传感器、DNA芯片、DNA测序等。DNA电化学传感器的研究也是目前研究的热点, 可广泛应用于法医鉴定、环境检测临床、遗传病检测等领域。主要应用DNA电学传感器的步骤总结如图8所示: (1) 首先, 固定单链DNA, 制作ssDNA探

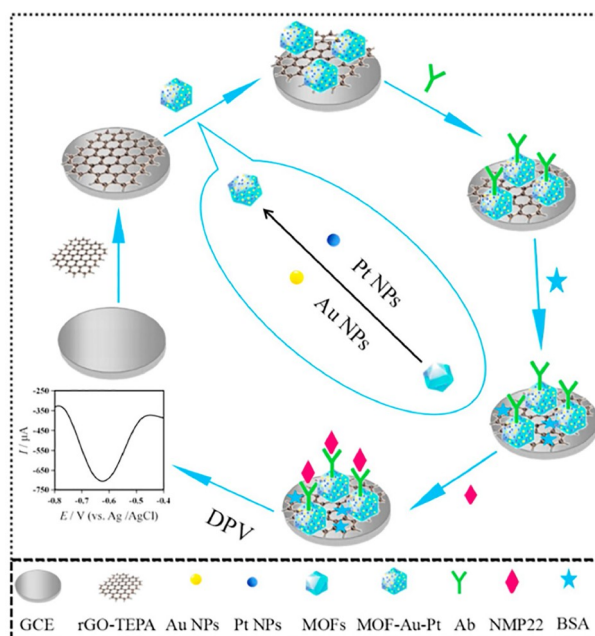


图7 电化学免疫传感器分步组装程序的示意图^[69] (网络版彩图)

Figure 7 Schematic diagram of step-by-step assembly procedure of electrochemical immunosensor ^[69] (color online).

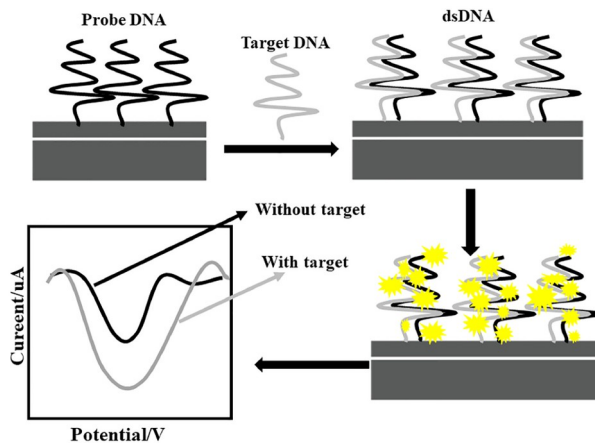


图8 DNA电化学传感器检测步骤(网络版彩图)

Figure 8 Detection steps of DNA electrochemical sensor (color online).

针; (2) 在分子杂交反应完成后, 在标准条件下形成dsDNA杂交分子; (3) 后期选择合适的电化学指示剂补充dsDNA表达; (4) 优化杂交信号的电化学测量后, 再利用选定的电化学指示剂产生相应的电流、电压、电导信号均可作为测量信号。

在目标结合上, DNA构象的改变导致附加的氧化还原基因分子的动力学发生改变, 可以观察到与目标物结合时的电化学电流的显著差异, 能够实现更敏感、更可靠的检测. Ecto-NOX二硫醚-硫醇交换体2 (ENOX-2)是一种细胞表面金属催化剂, 广泛表达于所有的人类癌症细胞. Zhang等^[72]构建了一种针对溶液中ENOX-2的电化学DNA (E-DNA)生物传感器. Bhat等^[73]设计了印刷电化学传感器, 使用金纳米粒子(AuNPs)@Ti₃C₂MXene纳米复合材料作为电极修饰材料, 针对携带肿瘤特异性表观遗传学模式的循环游离DNA (cfDNA)中5-羟甲基胞嘧啶(5hmC)^[74]进行实时无标记检测, 并且制备的传感器与循环伏安耦合, 在区分5-甲基胞嘧啶(5mC)或5hmC富集的细胞基因组DNA方面表现出优异的性能. Zhao等^[75]采用纳米复合材料(MWCNTs-PDA-Au-Pt)作为信号探针, 准确分析循环肿瘤DNA (ctDNA), 并开发了一种新型的夹心式电化学生物传感器, 检测限低至 5×10^{-16} M (S/N=3), 线性范围为 $1 \times 10^{-15} \sim 1 \times 10^{-8}$ M.

无标记均相电化学传感器也引起了广泛关注. 党珮珠等^[76]构建了一种高特异性检测PIK3CA循环肿瘤DNA (ctDNA)的无标记均相电化学核酸传感器, 实现了特定肿瘤基因的DNA序列和微升体积的ctDNA以及针对特定病原体的高性能检测, 在医学诊断和可穿戴检测方面具有新的思路和广阔的应用前景.

EGFR是一种DNA肿瘤生物标记物, 通过其可以确定基因中突变的缺失或存在. Shoja等^[77]在还原氧化石墨烯/羧基功能化有序介孔碳(rGO/f-OMC)纳米复合材料修饰的铅笔石墨电极(PGE)表面, 构建了一种新型、快速、选择性强和灵敏度高的检测肺癌生物标志物EGFR外显子21点突变的电化学基因生物传感器, 线性范围为 $0.1 \sim 3 \mu\text{M}$, 具有高灵敏度($0.0188 \text{ mA } \mu\text{M}^{-1}$)和低检测限(120 nM).

近年来研究发现, 无需对电化学探针进行复杂的固定处理就可实现简单灵敏的DNA检测. Li等^[78]在电极表面施加脉冲电场富集核酸, 利用了电化学寡核苷酸探针和CRISPR-cleaved探针对待负电的工作电极的扩散性差异, 开发了一种简单、多功能、电场增强(EFE)、电化学CRISPR生物传感器来检测均匀溶液相中的DNA目标, 为核酸分子诊断提供了一种简单、稳健、高灵敏的检测方法. You等^[79]设计了一种新的电化学DNA (E-DNA)生物传感策略, 并用于乳腺癌标志

物(BRCA-1)的检测, 该生物传感器表现出 2.53 fM (S/N=3)的低检测限和 $10 \text{ fM} \sim 100 \text{ nM}$ 的宽线性范围, 在血清分析中具有良好的重现性、选择性和稳定性. Qiu等^[80]用水稳定性良好的MOFs, 分别与5个羧基荧光素(FAM)标记的探针单链DNA(探ss-DNA, 表示为P-DNA), 每个P-DNA@1系统对其互补靶标miRNA的检测是有效和可靠的, 检测限从 $91 \sim 159 \text{ pM}$, 并且不受其他4个miRNA序列的干扰. Yang等^[81]利用检测乳腺癌生物标志物HER2适体, 首先与二茂铁标记的DNA/Au纳米球(Fc NS)杂交, 然后与目标HER2结合, 所构建的适配体传感平台对HER2表现出优异的灵敏度, 其检测限低至 4.9 ng mL^{-1} (S/N=3), 且特异性高. Li等^[82]利用三维DNA步行器(3D DNA walker), 构建了一种基于MOFs纳米的反应器的新型无标记电化学生物传感器, 该传感器构建过程如图9, 在最优条件下, 该电化学生物传感器在 $0.1 \text{ nM} \sim 10 \mu\text{M}$ 的动态范围内对标志物具有良好的扩增检测性能, 检测限为 29 pM .

金纳米粒子(AuNPs)由于其优良的导电性、高比表面积, 是电化学生物传感器的理想平台, 相比对于AuNPs来说, 金纳米立方体(AuNCs)可以提供更稳定的生物传感器系统. Abedi等^[83]用AuNCs修饰石墨丝网印刷电极(GSPEs), 研制了一种无标记电化学DNA杂交生物传感器, 以检测EPI和前列腺癌基因短序列DNA的相互作用, 线性范围分别为 $0.04 \sim 0.80 \mu\text{M}$ 和 $0.8 \sim 20.0 \mu\text{M}$, 检出限为 $0.01 \mu\text{M}$, 实验结果证明了该传感器的适用性.

DNA电化学生物传感器是目前研究领域中的一种新颖的生物传感器. 它与当今时代重点关注的癌症诊断以及医学临床样品不能实时迅速准确检测等问题相联系, 体现了其高敏锐性、高选择性、操作过程简易等优势. 将当今科学研究中热门兴起的MOFs和电化学DNA生物传感器相结合, 为电化学体系的发展带来了新的见解和出路, 也为DNA电化学生物传感器的发展带来了新的机会与挑战. 当然在研究DNA电化学生物传感器时也需要考虑到一方面增加电极表面固定探针的量, 使检测性能更加灵敏, 另一方面可以降低检测成本, 以及实现关于多个突变基因的同时检测, 此外还需进一步提高此类传感器的特异性.

未来的研究将集中在以下方面: (1) 高灵敏度和选择性杂交探针的选择; (2) 传感器微型化和多样化研究; (3) 药物-DNA相互作用机制及传感器检测; (4) 基

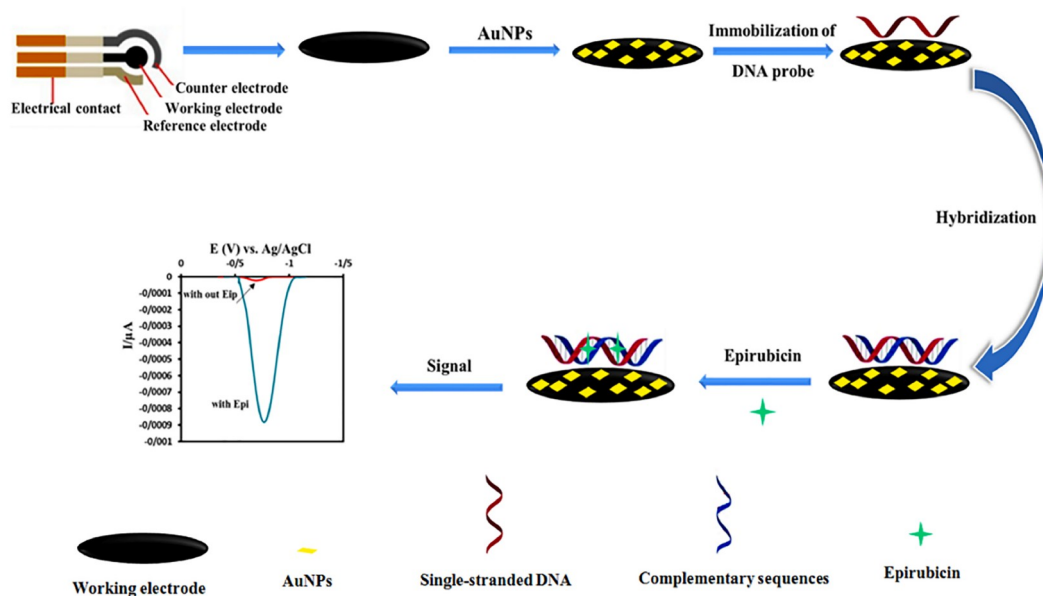


图9 DNA传感器构建过程^[82] (网络版彩图)

Figure 9 Construction process of DNA sensor ^[82] (color online).

因诊断的应用和基因损伤的扩大。

3.2.2 检测miRNA的电化学核酸传感器

Micro RNA (miRNA)作为癌症早期诊断的潜在肿瘤标志物引起了广泛关注。miRNA的长度由22个核苷酸组成,可在转录后调节基因表达,是一类内源性、非编码、进化上保守的RNA。越来越多的研究表明,在生物检测中miRNA的异常表达与各种恶性肿瘤中的肿瘤抑制因素和癌基因活性有关^[84]。因此,在早期临床诊断中,需要具有高敏锐度和稳定性的miRNA检测策略。

为了进一步提高电化学生物传感器的敏锐度,许多信号放大技术发展迅速,即使样本中的目标miRNA水平较低,目标miRNA也可以利用多次循环以放大信号,因此在人类样本中检测miRNA是早期识别肿瘤的关键因素和实用方法。其中比如miRNA-155在肿瘤发生过程中起着重要作用,可以作为诊断、分期进展和治疗的生物标志物^[85]。

电化学传感器也可以仅仅通过改变模板链来检测其他miRNA。Xu等^[86]设计了一款检测复杂基质中的多个miRNA,利用置换扩增(SDA)和类似催化发夹组装(ACHA)的信号放大策略,且放大的触发器可以进一步与修饰在电极上的3A-DNA反应,用于SDA扩增,使

miRNA-122和miRNA-21在0.1~10 fM的线性范围内被检测到,检测限为0.012 fM,检测结果准确。Dong等^[87]基于不匹配的催化发夹组装(CHA)扩增和比例策略,构建了一种电化学传感器,构建过程如图10所示,用于敏感地检测肿瘤细胞中的miRNA。在CHA发夹中引入错配碱基可以降低背景噪声,这种错配的CHA扩增与传统CHA相比,极大概率降低了反应的背景信号,同时提高传感器的信噪比,其所构建一种电化学传感器能够快速检测肿瘤细胞中的miRNA,检测的动态范围为5 fM~0.1 nM,检测限为1.1 fM。王鹏等^[88]构成的多重放大电化学传感器将发夹探针H1固定在金电极表面,用于捕获目标miRNA-21。miRNA-21与H1杂交,所形成的双链与发夹H2杂交,形成的双链末端与标记有辣根过氧化物酶(HRP)的H3和H4报告探针一起发生HCR扩增反应,形成超长的DNA链,产生电流响应,该传感器检测范围为1 aM~1 nM,超低的检测限为1.03 aM,具有良好的选择性。

一些研究通过镀膜的方法来增加电化学传感器的选择性与灵敏度。Park等^[89]使目标miRNA直接吸附在介孔Au-Ag薄膜上,通过使用 $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-4-}$ 氧化还原体系(与裸膜相比,吸附miRNA的Au-Ag膜的法拉第电流减小的差分脉冲伏安法(DPV)实现电化学检测,可将miR-21的检测限降低到阿摩尔水平(miR-21(检测限

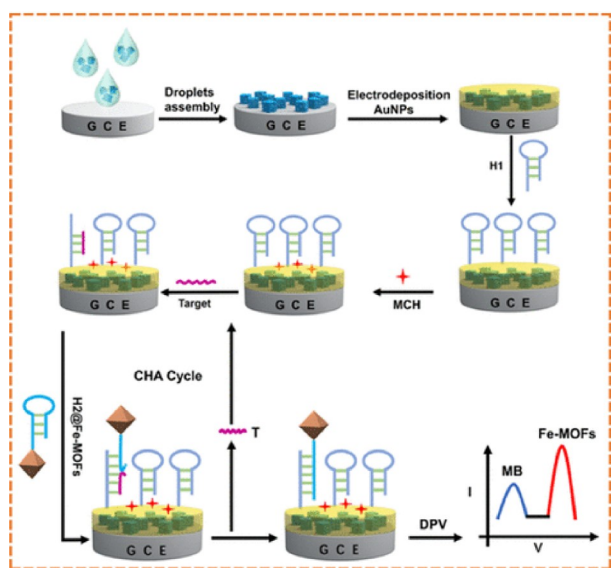


图 10 基于目标驱动的CHA和比率放大策略,实现了miRNA-21灵敏电化学测定的传感原理^[87] (网络版彩图)

Figure 10 Bases on the target-driven CHA and ratio amplification strategy, the sensing principle of miRNA-21 sensitive electrochemical determination is realized^[87] (color online).

(LOD)=100 aM, S/N=3). Pothipor等^[90]制作了一款双模式电化学核酸传感器,用于同时检测两种不同的乳腺癌生物标志物,即癌抗原15-3 (CA15-3)和microRNA-21 (miRNA-21),对CA15-3和miRNA-21的检出限分别为0.14 U mL⁻¹和1.2 fM,这种检测策略对于同时检测多种miRNA和蛋白质生物标记物的点对点诊断应用具有很大的潜力。

近几年,无标记的检测分析方法也开始用于此领域。Fathi等^[91]报道一种新的无电化学标记的PNA生物检测miRNA-21的方法,在电极结构上插入acpcPNA探针和miRNA-21后,研究了两种PNA探针长度,较长的探针表现出更好的性能^[92],采用EDS和FE-SEM对生物传感器的制备进行表征,再分析靶miRNA浓度、杂交时间、重复性、稳定性和适用性等关键参数。血清中外泌体miR-141,是用于前列腺癌的诊断的一个潜在的标志物,

基于金属有机骨架碳复合材料已被开发用于电极修饰。Weng等^[93]利用电化学生物传感器平台进行用链霉素和素/生物素体系,目标是开发一种基于丝网印刷的碳电极(SPCE)电化学microRNA生物传感器可快速、方便地检测尿液中PCa标志物。Li等^[94]通过电化学法将其与聚酰胺树状大分子(PAMAM)进行功能化,

将DNA探针固定在PPyNWs/PAMAM杂化上构建miRNA生物传感器,利用敏感EIS技术监测DNA/miRNA杂交,构建了一种敏感、选择性的miRNA生物传感器,线性范围宽(10^{-14} ~ 10^{-8} M)、检出限低(0.34×10^{-14} M)。该生物传感器的响应灵敏度是本体PPy修饰传感器的3.12倍,具有良好的传感性能。Yang等^[95]基于二硫化钼(MoS₂)纳米片的场效应晶体管(FET)传感器阵列构建了用于检测人类尿液中多种膀胱癌生物标志物的生物传感器。该生物传感器阵列也可以同时检测核基质蛋白22 (NMP22)和细胞角蛋白8 (CK8),其具有宽的线性范围(10^{-6} ~ 10^{-1} pg mL⁻¹)和极低的检出限(0.027和0.019 aM)。

在各种分析方法中,电致化学发光(ECL)由于其具有检测速度快、灵敏度高、操作步骤简单和成本低等优点引起了人们的特别关注^[96],并为生物分析提供了新的方法途径。随着纳米技术的发展,ECL领域中已经使用了许多纳米材料来提高分析性能^[97]。在这些纳米材料中,二维MOFs纳米片作为一种新型多孔材料,具有一些性能如更高水平的结构定制能力、更好的导电性、较为新颖的结构框架。Li等^[98]利用锌-金属有机框架(Zn-MOFs)作为单一发光体,构建了一种新型的双电位比率法ECL生物传感器,用于miRNA-133a对miRNA-21的超灵敏检测。Zhong等^[99]将氨基修饰的碳点负载在AuNPs修饰的TiO₂纳米颗粒(CDs-Au-PEI@TiO₂)表面,制备了一种新型的自催化碳点ECL发光体,随着miRNA-21浓度从0.1 fM增加到10 pM,该生物传感器的ECL响应逐渐降低,检出限为0.03 fM。同年,Cui等^[100]利用温链位移聚合酶反应(ISDPR)和桥接DNA-金纳米粒子(AuNPs)纳米复合物,设计了一种新型的双信号放大的ECL生物传感器,浓度在0.01~10000 fM范围内呈对数关系,检出限为3.2 aM。Liao等^[101]以N-(氨基丁基)-N-(乙基异鲁米诺) (ABEI)为ECL发射极,溶解O₂为核心活化剂,银铋氧化物纳米晶(Ag₃BiO₃ NCs)为核心作用促进剂,建立了一种高发光效率的三元ECL传感平台,形成ECL三元体系,显著提高了ECL性能。

miRNA电化学传感器的优点是特异性强,能够提供有关表达水平的信息,并且对设备要求相对简单。但其缺点在于所需检测样本量较多、检测耗时长、灵敏度较低、通量也较低,因此要达到近现代科学研究的高效技术手段要求,还需要更多的努力。

未来的发展中, 新型miRNA电化学传感器提供的实验平台可进一步用于检测致病基因和研究药物分子与之间的作用等。目前, miRNA电化学传感器应用于疾病基因诊断、抗癌药物的筛选、药物机理分析等领域。在对基于MOFs的miRNA电化学核酸传感器的研究与未来发展主要集中在以下几个重要方面, 比如优化传感器设计, 探索可以提高电子传递效率的修饰电极材料如金、银纳米颗粒的MOFs复合材料, 研究固定核酸探针的新方法, 不断探究实现对靶标目标的更高选择性和灵敏度的响应。

4 总结与展望

近年来, 基于MOFs和MOFs复合材料独特的结构特征以及对探针的高负载能力, 其构建的电化学生物传感器为实现癌症的早期诊断提供了巨大的潜力。基于MOFs的生物传感器具有不同的传感机制, 可以灵敏地检测不同的癌症靶点, 如癌症免疫标志物、核酸标志物或miRNA。

由于肿瘤标志物都是生物大分子, 没有电信号的响应, 因此需要借助有电化学活性的材料等产生电信号, 使MOFs负载生物分子扩增电信号, 进一步构建更灵敏、更准确、更稳定并且能够长期保存的电化学生物传感器至关重要。由于单独的MOFs材料的电化学活性较差, 限制了其在电化学生物传感器上的应用, 通过整合贵金属纳米材料, 碳基导电材料和导电聚合

物可以增强复合材料的电化学特性。尽管将MOFs与其他类型的电化学活性成分结合组成复合材料是提高基于MOFs的电化学传感器性能的有效方法, 但复杂的制备过程、高成本和复杂结构限制了其后续的应用。因此, 用于集成不同类型的MOFs的异质结构, 可以实现单MOFs材料无法实现的功能, 可能是未来构建基于MOFs的电化学传感器的有效途径。

除了电化学活性材料的研究, 特异性生物识别层研究也十分重要。生物探针如抗体、适配体或DNA/RNA链在MOFs载体上的固定或吸附机制尚不清楚, 后续应进一步研究适配体或DNA/RNA链在与其相应靶点的结合机制。此外, 阻碍生物传感器灵敏度和准确性的主要原因是抗原抗体的活性及其电化学响应。要想提高灵敏度和准确性, 则需要对环境的pH值、温度、反应时间等条件进行严格控制, 这就会使得实验条件繁琐和实验时间延长。

为了在标准范围内检测生物小分子, 已经进一步地提高了基于MOFs电化学生物传感器的敏锐度, 但是, 目前由于单一生物标志物不能满足预测转移进展的早期阶段的要求, 因此实现对多种癌症生物标志物的同时检测十分重要。当然, 生物细胞环境中是否具有潜在的毒性等因素, 对于临床上的实时检测非常重要, 因此也应该关注此类问题。此外, 为了提供日益完善的癌症“率先化”、“独特化”的诊断和治疗方案, 蛋白组、基因组的高通量测序技术和它们相关的检测分析技术也需要得到迅速发展。

参考文献

- 1 He Y, Yan F, Geng B, Zhu C, Zhang X, Zhang X, Chen Y. *J Colloid Interface Sci*, 2022, 619: 148–157
- 2 Yang Y, Zhang JL, Liang WB, Zhang JL, Xu XL, Zhang YJ, Yuan R, Xiao DR. *Sens Actuat B-Chem*, 2022, 362: 131802
- 3 Pal TK, De D, Bharadwaj PK. *Fuel*, 2022, 320: 123904
- 4 Grande CA, Blom R, Andreassen KA, Stensrød RE. *Energy Proced*, 2017, 114: 2265–2270
- 5 Liu W, Wang YM, Li YH, Cai SJ, Yin XB, He XW, Zhang YK. *Small*, 2017, 13: 1603459
- 6 Sui Q, Guo Y, Xiang C, Wang Q, Luo Y, Sun L, Xu F, Zhang J, Xie J, Zou Y. *J Energy Storage*, 2022, 51: 104372
- 7 Karthik P, Shaheer ARM, Vinu A, Neppolian B. *Small*, 2020, 16: 1902990
- 8 Khatun A, Panda DK, Sayresmith N, Walter MG, Saha S. *Inorg Chem*, 2019, 58: 12707–12715
- 9 Nie P, Cao GH, He JY. *Assay Office*, 2021, 40: 977–984 (in Chinese) [聂鹏, 曹桂红, 何劫毅, 等. 分析实验室, 2021, 40: 977–984]
- 10 Drake T, Ji P, Lin W. *Acc Chem Res*, 2018, 51: 2129–2138
- 11 Lu W, Chen ZA, Wei M, Cao X, Sun X. *Analyst*, 2020, 145: 8097–8103
- 12 Ettlinger R, Lächelt U, Gref R, Horcajada P, Lammers T, Serre C, Couvreur P, Morris RE, Wuttke S. *Chem Soc Rev*, 2022, 51: 464–484
- 13 Nadar SS, Rathod VK. *Int J Biol Macromolecules*, 2020, 152: 1108–1112

- 14 Tang J, Zheng SB, Jiang SX, Li J, Guo T, Guo JH. *Rare Met*, 2021, 40: 478–488
- 15 Wang Y, Hou P, Wang Z, Kang P. *ChemPhysChem*, 2017, 18: 3142–3147
- 16 Peng W, Yang X, Mao L, Jin J, Yang S, Zhang J, Li G. *Chem Eng J*, 2020, 407: 127157
- 17 Yun Y, Fang Y, Fu W, Du W, Zhu Y, Sheng H, Astruc D, Zhu M. *Small*, 2022, 18: 2107459
- 18 Zhang K, Dai K, Bai R, Ma Y, Deng Y, Li D, Zhang X, Hu R, Yang Y. *Chin Chem Lett*, 2019, 30: 664–667
- 19 Wang C, Zhang F, Yang J, Li J. *Mater Lett*, 2019, 252: 286–288
- 20 Qiao JY, Zhang F, Zhang YN, Li XT. *Chin J Inorg Chem*, 2021, 37: 7 (in Chinese) [乔俊宇, 张峰, 张雅男, 李秀涛. 无机化学学报, 2021, 37: 7]
- 21 Jiang Q, Zhang H, Wang JR, Sheng NN, Sheng HY, Hu MQ, Cheng JJ. *Environ Chem*, 2020, 39: 2937–2946 (in Chinese) [蒋琦, 章涵, 王俊二, 杨旒妮, 沈昊宇, 胡美琴, 成瑾瑾. 环境化学, 2020, 39: 2937–2946]
- 22 Liu Z, Chen J, Wu Y, Li Y, Zhao J, Na P. *J Hazard Mater*, 2018, 343: 304–314
- 23 Wang XL. Electrochemical synthesis of IRMOF-3 and its detection of TNP. *Dissertation for Master's Degree*. Harbin: Harbin University of Science and Technology, 2018 (in Chinese) [王雪亮. 电化学合成IRMOF-3及其检测TNP的性能研究. 硕士学位论文. 哈尔滨: 哈尔滨理工大学, 2018]
- 24 Wang Y, Zhong K, Huang Z, Chen L, Dai Y, Zhang H, Su M, Yan J, Yang S, Li M, Xu T, Tang J. *J Power Sources*, 2020, 450: 227681
- 25 Ablott TA, Webby R, Jenkinson DR, Nikolich A, Liu L, Amer Hamzah H, Mahon MF, Burrows AD, Richardson C. *Inorg Chem*, 2022, 61: 1136–1144
- 26 Kumar A, Chowdhuri AR, Kumari A, Sahu SK. *Mater Sci Eng-C*, 2018, 92: 913–921
- 27 Devi S, Garg V, Tyagi S. *MicroChem J*, 2022, 181: 107607
- 28 Mao S, Shi JW, Sun G, Ma D, He C, Pu Z, Song K, Cheng Y. *Appl Catal B-Environ*, 2021, 282: 119550
- 29 Guan Z, Zhu S, Ding S, Xia D, Li D. *Chemosphere*, 2022, 299: 134481
- 30 Yang CY, Girma A, Lei T, Liu YY, Ma CY. *Cogent Environ Sci*, 2016: 386–393
- 31 Yan Y, Chu Y, Khan MA, Xia M, Shi M, Zhu S, Lei W, Wang F. *Sci Total Environ*, 2022, 806: 150652
- 32 Ruan B, Yang J, Zhang YJ, Ma N, Shi D, Jiang T, Tsai FC. *Talanta*, 2020, 218: 121207
- 33 Zhan XQ, Zhang Y, Xie L, Liu HL, Zhang XK, Ruan B, Ding H, Wu J, Shi D, Jiang T, Ma N, Tsai FC. *Microporous Mesoporous Mater*, 2020, 306: 110291
- 34 Kumar V, Gill KD. *Basic Concepts in Clinical Biochemistry: A Practical Guide*. Heidelberg: Springer, 2018
- 35 Min X, Fu D, Zhang J, Zeng J, Weng Z, Chen W, Zhang S, Zhang D, Ge S, Zhang J, Xia N. *Biomed Microdevices*, 2018, 20: 91
- 36 Yang X, Tan BW, Yang YL, Zhang XH, Zhu W, Xu LL, Wang Y, Zeng J. *Genetic Diversity of Asian and European Common Wheat Lines Assessed by Fluorescence in Situ Hybridization*. Ottawa: NRC Research Press, 1840
- 37 Park SJ, Kannan A, Harris JP, Lacy C, Daniels GA, Lee SP, Lambrecht N, Hook N, Olshan P, Billings PR, Aleshin A, Gao L. *J Am Acad Dermatol*, 2022, doi: 10.1016/j.jaad.2022.03.020
- 38 Tan Z, Cao L, Yang Y, Yan Q, Liu Q, Zhang W, Zhao P, Li Y, Zhang D. *Microchim Acta*, 2019, 186: 693
- 39 Kalinke C, Oliveira PR, Bonet San Emeterio M, González-Calabuig A, Valle M, Salvio Mangrich A, Humberto Marcolino Junior L, Bergamini MF. *Electroanalysis*, 2019, 31: 2238–2245
- 40 Zhang L, Li S, Xin J, Ma H, Pang H, Tan L, Wang X. *Microchim Acta*, 2019, 186: 9
- 41 Li N. Electrochemical DNA sensor based on MOFs and Au/Ag nanomaterials. *Dissertation for Master's Degree*. Wuhan: Wuhan University of Technology, 2018 (in Chinese) [李娜. 基于MOFs和Au/Ag纳米材料的电化学DNA传感器研究. 硕士学位论文. 武汉: 武汉理工大学, 2018]
- 42 Ren MJ, Lei J, Xu HY, Hu J, Guo LF. *Micronanoelec Technol*, 2021, 58: 7 (in Chinese) [任梦婕, 雷倩, 徐宏妍, 胡杰, 郭丽芳. 微纳电子技术, 2021, 58: 7]
- 43 Ren H, Wei T. *ChemElectroChem*, 2022, 9: 202200196
- 44 Sun YH, Qi YX, Sheng Y, Jing CJ, Chen XX, Wang XX. *Acta Chim Sin*, 2020, 2: 8 (in Chinese) [孙延慧, 齐有啸, 申优, 井翠洁, 陈笑笑, 王新星. 化学学报, 2020, 2: 8]
- 45 Zhang C, He J, Zhang Y, Chen J, Zhao Y, Niu Y, Yu C. *Biosens Bioelectron*, 2018, 102: 94–100
- 46 Dang JJ. Application of an electrochemical sensor based on graphene-MOFs composite for the detection of 1-hydroxypyrene. *Dissertation for Master's Degree*. Taiyuan: Southwest Medical University, 2019 (in Chinese) [党进进. 基于石墨烯-MOFs复合材料的电化学传感器在1-羟基芘检测中的应用研究. 硕士学位论文. 太原: 山西医科大学, 2019]

- 47 Zhang QZ, Yang Y, Li LB, Ba Y, Li XH, Qing YD. *Shandong Chem Ind*, 2020, 49: 2 (in Chinese) [张奇洲, 杨英, 李毓斌, 巴雅, 李肖红, 秦永德. 山东化工, 2020, 49: 2]
- 48 Liu B, Su X, Yu G, Yang S, Wang F, Huang T, Zhou L, Hui Z, Liao Y, Qiu Y, Huang J, Gao H, Liu J, Zhong Y. *Int J Infect Dis*, 2022, 115: 116–125
- 49 Lu L, Ma M, Gao C, Li H, Li L, Dong F, Xiong Y. *Pharmaceutics*, 2020, 12: 98
- 50 Moat SJ, Zelek WM, Carne E, Ponsford MJ, Bramhall K, Jones S, El-Shanawany T, Wise MP, Thomas A, George C, Fegan C, Steven R, Webb R, Weeks I, Morgan BP, Jolles S. *Ann Clin Biochem*, 2021, 58: 123–131
- 51 Cao J, Ouyang P, Yu S, Shi F, Ren C, Wang C, Shen M, Yang Z. *Chem Commun*, 2021, 57: 1766–1769
- 52 Fang S, Zhang Y, Liu X, Qiu J, Liu Z, Kong F. *Sci Total Environ*, 2019, 679: 359–364
- 53 Raghavendra N, Nagaswarupa HP, Shashi Shekhar TR, Mylarappa M, Surendra BS, Prashantha SC, Basavaraju N, Ravi Kumar CR, Anil Kumar MR. *Sens Int*, 2021, 2: 100083
- 54 Yola ML, Atar N. *MicroChem J*, 2021, 170: 106643
- 55 Zeng Y, Bao J, Zhao Y, Huo D, Chen M, Yang M, Fa H, Hou C. *Talanta*, 2018, 178: 122–128
- 56 Ehzari H, Amiri M, Safari M. *Talanta*, 2020, 210: 120641
- 57 Chen ZA. Electrochemical study on detection of tumor markers by transition metal-based MOFs nanoarrays. *Dissertation for Master's Degree*. Taiyuan: Shanxi Normal University, 2020 (in Chinese) [陈子昂. 过渡金属基MOFs纳米阵列检测肿瘤标志物的电化学研究. 硕士学位论文. 太原: 山西师范大学, 2020]
- 58 Li W, Ma C, Song Y, Hong C, Qiao X, Yin B. *Nanotechnology*, 2020, 31: 185605
- 59 Kong L, Chen Z, Cai Q, Yin L, Zhao J. *Chin Chem Lett*, 2022, 33: 2183–2187
- 60 Butova VV, Budnyk AP, Charykov KM, Vetlitsyna-Novikova KS, Bugaev AL, Guda AA, Damin A, Chavan SM, Øien-Ødegaard S, Lillerud KP, Soldatov AV, Lamberti C. *Inorg Chem*, 2019, 58: 1607–1620
- 61 Chen Y, Yuan PX, Wang AJ, Luo X, Xue Y, Zhang L, Feng JJ. *Biosens Bioelectron*, 2019, 126: 187–192
- 62 Karami P, Bagheri H, Johari-Ahar M, Khoshafar H, Arduini F, Afkhami A. *Talanta*, 2019, 202: 111–122
- 63 Park H, Encinas A, Scheifers JP, Zhang Y, Fokwa BPT. *Angew Chem Int Ed*, 2017, 56: 5575–5578
- 64 Bai RY, Zhang KL, Li DL, Zhang Q, Liu TZ, Liu Y, Hu R, Yang YH. *Chin J Anal Chem*, 2017, 45: 8 (in Chinese) [白茹燕, 张坤蕾, 李德蕾, 张茜, 刘婷知, 刘仪, 胡蓉, 杨云慧. 分析化学, 2017, 45: 8]
- 65 Xu W, Qin Z, Hao Y, He Q, Chen S, Zhang Z, Peng D, Wen H, Chen J, Qiu J, Li C. *Biosens Bioelectron*, 2018, 113: 148–156
- 66 Yaiwong P, Semakul N, Bamrungsap S, Jakmunee J, Ounnunkad K. *Bioelectrochemistry*, 2021, 142: 107944
- 67 Biswas S, Lan Q, Li C, Xia XH. *Anal Chem*, 2022, 94: 3013–3019
- 68 Zhao S, Zhang Y, Ding S, Fan J, Luo Z, Liu K, Shi Q, Liu W, Zang G. *J Electroanal Chem*, 2019, 834: 33–42
- 69 Lan QC. Construction of a novel unlabeled electrochemical immunosensor and its application in tumor marker detection. *Dissertation for Doctoral Degree*. Yangzhou: Yangzhou University, 2020 (in Chinese) [蓝庆春. 新型无标记电化学免疫传感器的构建及其在肿瘤标志物检测中的应用. 博士学位论文. 扬州: 扬州大学, 2020]
- 70 Chen Y, Lu ZH. *Chemistry*, 2001, 64: 537–546 (in Chinese) [陈扬, 陆祖宏. 化学通报, 2001, 64: 537–546]
- 71 Pang DW, Yan W. *Chem Res Chin Univ*, 2001, 22: 7 (in Chinese) [庞代文, 颜蔚. 高等学校化学学报, 2001, 22: 7]
- 72 Zhang J, Han X, Gao C, Xing Y, Qi Z, Liu R, Wang Y, Zhang X, Yang YG, Li X, Sun B, Tian X. *Genomics Proteomics BioInf*, 2018, 16: 187–199
- 73 Bhat KS, Byun S, Alam A, Ko M, An J, Lim S. *Talanta*, 2022, 244: 123421
- 74 Yeerum C, Issarangkura Na Ayutthaya P, Kesonkan K, Kiwo K, Suteerapataranon S, Panitsupakamol P, Paengnakorn P, Chinwong D, Chinwong S, Saenjum C, Vongboot M, Grudpan K. *Sustainability*, 2022, 14: 3314
- 75 Zhao H, Niu Z, Chen K, Chen L, Wang Z, Lan M, Shi J, Huang W. *Microchem J*, 2021, 171: 106783
- 76 Dang PZ, Tian LY, Shu YR, Zheng JY, Cheng FM, Zhang DW, Wang J. *Life Sci Instrum*, 2020, 6: 32–38 (in Chinese) [党珮珠, 田璐瑶, 束玉茹, 郑嘉玥, 陈芳明, 张德文, 王健. 生命科学仪器, 2020, 6: 32–38]
- 77 Shoja Y, Kermanpur A, Karimzadeh F. *Biosens Bioelectron*, 2018, 113: 108–115
- 78 Li Z, Ding X, Yin K, Xu Z, Cooper K, Liu C. *Biosens Bioelectron*, 2021, 192: 113498
- 79 You M, Yang S, Tang W, Zhang F, He P. *Biosens Bioelectron*, 2018, 112: 72–78

- 80 Qiu GH, Lu WZ, Hu PP, Jiang ZH, Bai LP, Wang TR, Li MM, Chen JX. *J Inorg Biochem*, 2017, 177: 138–142
- 81 Yang S, You M, Zhang F, Wang Q, He P. *Sens Actuat B-Chem*, 2018, 258: 796–802
- 82 Li X, Dou B, Yuan R, Xiang Y. *Sens Actuat B-Chem*, 2019, 286: 191–197
- 83 Abedi R, Bakhsh Raoof J, Bagheri Hashkavayi A, Asghary M. *Microchem J*, 2021, 170: 106668
- 84 Bao J, Hou C, Zhao Y, Geng X, Samalo M, Yang H, Bian M, Huo D. *Talanta*, 2019, 196: 329–336
- 85 Srivastava S, Pandey A. Computational screening of anticancer drugs targeting miRNA155 synthesis in breast cancer. *Indian J Biochem Biophys*, 2020, 57: 389–394
- 86 Xu E, Feng Y, Yang H, Li P, Kong L, Wei W, Liu S. *Sens Actuat B-Chem*, 2021, 337: 129745
- 87 Dong J, Wen L, Yang H, Zhao J, He C, Hu Z, Peng L, Hou C, Huo D. *Anal Chem*, 2022, 94: 5846–5855
- 88 Wang P, Li Q. *Chin J Analy Lab*, 2018, 37: 11 (in Chinese) [王鹏, 李青. 分析试验室, 2018, 37: 11]
- 89 Park H, Masud MK, Na J, Lim H, Phan HP, Kaneti YV, Alothman AA, Salomon C, Nguyen NT, Hossain MSA, Yamauchi Y. *J Mater Chem B*, 2020, 8: 9512–9523
- 90 Pothipor C, Bamrungsap S, Jakmunee J, Ounnunkad K. *Colloids Surfs B-Biointerfaces*, 2022, 210: 112260
- 91 Fathi N, Saadati A, Hasanzadeh M, Samiei M. *J Mol Recognit*, 2021, 34: e2893
- 92 Kangkamano T, Numnuam A, Limbut W, Kanatharana P, Vilaivan T, Thavarungkul P. *Biosens Bioelectron*, 2018, 102: 217–225
- 93 Weng WH, Pang CC, Pang SN, Lin YL, Yu KJ. *Eur Urology Supplements*, 2019, 18: e3123
- 94 Hou T, Li W, Liu X, Li F. *Anal Chem*, 2015, 87: 11368–11374
- 95 Yang Y, Zeng B, Li Y, Liang H, Yang Y, Yuan Q. *Sci China Chem*, 2020, 63: 997–1003
- 96 Wang P, Zhao J, Wang Z, Liang Z, Nie Y, Xu S, Ma Q. *Anal Chem*, 2021, 93: 15785–15793
- 97 Zheng H, Yi H, Dai H, Fang D, Hong Z, Lin D, Zheng X, Lin Y. *Sens Actuat B-Chem*, 2018, 269: 27–35
- 98 Li Y, He L, Huang CZ, Li YF. *Biosens Bioelectron*, 2019, 134: 29–35
- 99 Zhong X, Li X, Zhuo Y, Chai Y, Yuan R. *Sens Actuat B-Chem*, 2020, 305: 127490
- 100 Cui A, Zhang J, Bai W, Sun H, Bao L, Ma F, Li Y. *Biosens Bioelectron*, 2019, 144: 111664
- 101 Liao H, Jin C, Zhou Y, Chai Y, Yuan R. *Anal Chem*, 2019, 91: 11447–11454

Application of electrochemical biosensor based on metal organic framework materials in cancer detection

Yao Zhang¹, Bo Zhang¹, Luyu Mai¹, Jiaqi Xu¹, Xiaoqing lv^{2*}, Ruogu Qi^{3*}, Guixian Zhu^{1*}

¹ School of Instrument Science and Optoelectronic Engineering, Beijing University of Information Technology, Beijing 100192, China

² State Key Laboratory of Integrated Optoelectronics, Institute of Semiconductors, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100083, China

³ School of Medicine & Holistic Integrative Medicine, Nanjing 210023, China

*Corresponding authors (email: zhuguixian@bistu.edu.cn; lvxiaoqing284@semi.ac.cn; rqi@njucm.edu.cn)

Abstract: In recent years, there has been an increasing study of metal-organic frameworks (MOFs) materials because of their many excellent properties, such as stable skeleton structure, adjustable pore scale, and large specific surface area, which make MOFs a substrate for fixing bioprobes for building electrochemical biosensors. The electrochemical biosensor is a detection device that combines the high specificity of tumor markers with the high sensitivity of electrochemical sensors through sensitive elements, which has a major application in clinical cancer screening. This article provides an overview of the classification of metal-organic skeleton composites, summarizing the various markers (such as cancer markers, microRNAs, and DNA) used over the past five years to detect and predict their development as indicators of early cancer diagnosis.

Keywords: metal-organic frameworks, electrochemical sensor, cancer detection

doi: [10.1360/SSC-2022-0129](https://doi.org/10.1360/SSC-2022-0129)