

评述与进展

MXene基复合材料在电化学生物传感器检测 癌症标志物中的应用进展

霍朝晖^{*1,2} 陈晓雯¹ 张晓敏¹ 黄晓霞¹ 蓝婉莹¹ 江琪¹

¹(广东第二师范学院化学与材料科学学院, 广州 510303)

²(广东省普通高校先进材料与节能减排工程技术开发中心, 广州 510303)

摘 要 癌症标志物的检测对于癌症的早期诊断、疗效监测和愈后具有重要意义。现有的传统检测方法存在一些局限性,特别是在癌症早期阶段通常难以及时准确地发现病变。电化学传感器作为一种高效的检测工具,能够满足多类癌症标志物的精准检测需求,为癌症患者的早期确诊提供了有力支持,具有广阔的应用前景。过渡金属碳/氮化物层状材料(MXene)是一种新兴的二维材料,具有高电子转移能力、高导电性、大的比表面积、良好的生物相容性和亲水性以及丰富的表面化学基团等独特的性能,被广泛应用于电化学传感器领域。本文综述了近年来基于 MXene 基复合材料的电化学生物传感器在癌症标志物检测中的应用进展,分析了 MXene 在电化学传感器中的作用,讨论了基于 MXene 的电化学传感器用于癌症早期诊断所面临的挑战和未来的发展趋势。

关键词 MXene基复合材料; 癌症标志物; 电化学生物传感器; 评述

癌症种类高达 200 余种,对人类的健康有巨大的危害^[1]。根据世界卫生组织(WHO)公开的数据显示,2021 年全球癌症死亡病例高达 996 万例,我国新增癌症人数占比为 23.7%,是全球新增癌症患者最多的国家,并呈现低龄化的发展趋势^[2]。然而癌症并不是绝症,如果能够及时确诊,做到早发现、早治疗,将病情控制在发展初期,可以大大提高患者的生存率。

受限于技术等原因,目前,大多数癌症发现时已经处于癌症中晚期,治疗难度增大^[3]。传统检测方法依赖于肿瘤的表型特征实现检测^[4],包括 X 射线检查、超声磁共振成像技术、内镜检查技术和组织活检等影像检测技术都需要肿瘤生长到一定尺寸才能被发现,无法实现对癌症早期的精准诊断,具有一定的局限性。癌症标志物是由肿瘤细胞直接产生或由非肿瘤细胞经肿瘤细胞诱导产生的物质,存在于肿瘤组织、血液、体液、尿液、血清、血浆和外泌体中^[5],包括核酸、酶、代谢物、转录因子和细胞表面受体等多种分子。癌症标志物是癌症早期诊断的重要指标,能够反映癌症所处阶段以及治疗疗效。其中,微小核糖核酸(miRNA)是一种非常短的单链 RNA 分子,被认为是潜在的癌症标志物和癌症药物靶点。

目前,针对癌症标志物的检测技术主要包括荧光原位杂交技术^[6]、表面等离子体共振技术^[7]、电致化学发光技术^[8]、RNA 印迹技术^[9]以及实时定量逆转录聚合酶链式反应^[10]等。然而,这些技术需要昂贵的专业材料和设备,维护和运行成本通常较高,并且对操作人员有较高的专业依赖性;在样本处理方面,还存在样本消耗量大、样品制备流程复杂和操作繁琐且耗时等问题。此外,在检测某些特定的癌症标志物时,检测灵敏度可能达不到预期的理想水平。电化学检测技术具有成本低、灵敏度高、仪器简单、操作方便、易于集成化和微型化等特点^[11],可以更好地实现癌症标志物的检测。过渡金属碳/氮化物层状材料(MXene)作为一种新兴的二维材料^[12],具有独特的物理化学性质和电化学性能,是开发高性能和高灵敏度电化学传感器的理想选择,有望为癌症的早期诊断和治疗提供有力的技术支持。本文对近

2023-12-25 收稿; 2024-06-13 接受

大学生创新创业训练计划项目(No. S202314278017)、2022年广东省普通高校特色创新项目(No. 2022KTSCX090)和广东省普通高校重点科研项目(No. 2021KCXTD086)资助。

* E-mail: huozhaohui@gdei.edu.cn

年来 MXene 在癌症标志物电化学传感器中的研究和应用进展进行了评述,探讨了 MXene 在电化学传感器中的作用,以期有关电化学传感器的构建提供新思路。

1 MXene材料概述

MXene 是一种新型二维材料,化学式为 $M_{n+1}X_nT_x$ ($n=1, 2, 3, 4$),其中, M 代表过渡金属, X 代表碳或氮, T 表示其表面官能团(如—F、—OH 和—O 等), x 则为末端基团的数目,取值一般在 1~3 之间^[13]。通常, MXene 由刻蚀不同的 MAX 相中的“ A ”相获得, MAX 是三元碳化物和氮化物的总称,通式为 $M_{n+1}AX_n$,其中,“ A ”是元素周期表第 13 族或第 14 族的特定元素(图 1)^[14]。目前,已经发现 20 余种 MXenes,根据其晶体结构可分为单金属类型、双金属类型及空位排序类型^[15]。

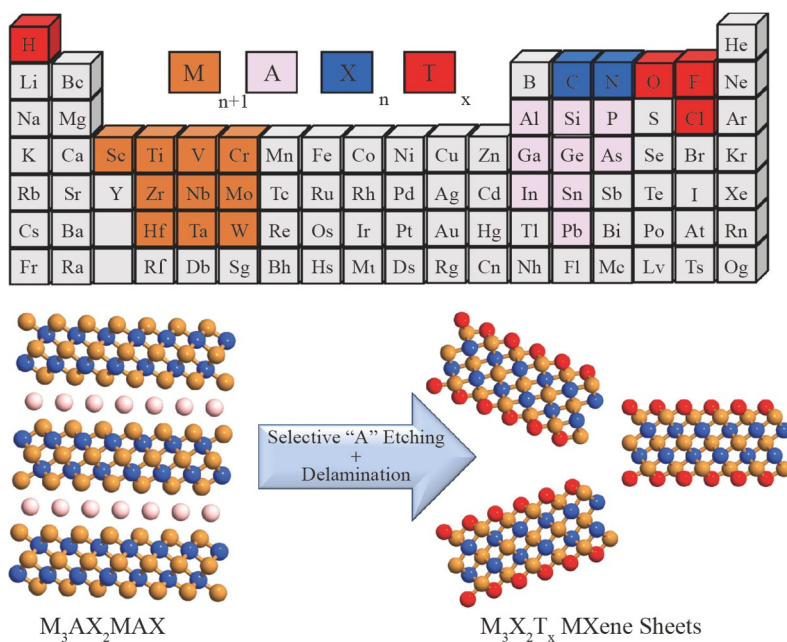


图1 形成 MAX 相的化学元素以及从 MAX 相合成 MXene 的示意图^[14]

Fig.1 Chemical elements for the formation of MAX phase and illustration of MXene from the MAX phase^[14]

MXene 材料具有良好的导电性、高比表面积、良好的亲水性、易于功能化、优异的生物相容性、机械柔韧性以及易于制备加工等性能,在电化学传感器领域展现出巨大潜力。首先, MXene 的二维层状结构提供了丰富的电子传输通道,电子在材料中的高效迁移有助于传感器的快速响应。其次,层状结构扩大了 MXene 材料的比表面积,提供了丰富的活性位点。此外, MXene 表面丰富的官能团不仅赋予材料良好的亲水性,还为进一步功能化提供了可能,增强了其对特定分子的吸附性和选择性。MXene 的生物相容性使其在生物传感领域具有独特的应用优势,能够在不影响生物分子活性的条件下实现对生物分子的检测。同时, MXene 的机械柔韧性使其成为制造柔性传感器的理想选择,这对于开发可穿戴设备和柔性电子器件具有重要意义。MXene 在多种环境下具有化学稳定性,有助于传感器的长期稳定性。最后, MXene 的制备和加工过程相对简单,可以通过多种方法制备,并且易于加工成薄膜、涂层或其它特定形状,以适应多种传感器的设计需求。综上, MXene 是一种多功能、高性能的电化学传感材料。

2 MXene基复合材料在癌症标志物电化学传感器中的应用

MXene 基复合材料在构建检测癌症标志物的电化学生物传感器中的应用主要分为 3 类: (1) MXene 直接作为电化学生物传感器的基底电极; (2) MXene 作为电化学生物传感器基底电极的修饰物; (3) MXene 作为电化学生物传感器信号探针的载体。

2.1 MXene自支撑膜直接作为电化学生物传感器的基底电极

MXene 单少层分散液可以通过真空过滤自旋或喷涂^[16]、水热处理^[17-19]和冰模板组装等方法^[20-22]形成自支撑膜,具有较大的比表面积和一定的机械性能,是一种极有前途的柔性超级电容器的电极材料^[16,23-28],可以直接作为电化学传感器的基底电极用于癌症标志物检测,为捕获抗体等提供更多的活性位点。

You 等^[29]基于二维 MXene 膜构建了一种电化学生物传感器,并用于灵敏检测肺癌细胞的外泌体(图 2)。通过原位电沉积将纳米金阵列复合至 MXene 膜上, MXene 膜的还原性能够促进分层纳米金阵列结构的形成,加速电荷转移,从而提高基底电极的导电性,并为 EpCAM 适配体的固定提供更多的活性位点。在此基础上,利用 CD63 适配体填充未结合的活性位点,进一步放大检测信号,提高了生物传感器的灵敏度和准确性。该电化学生物传感器对外泌体的线性检测范围为 $1 \times 10^2 \sim 1 \times 10^7$ particles/ μL ,检出限为 58 particles/ μL ,可用于实际血清样品中外泌体的检测,具有良好的稳定性和抗干扰能力。

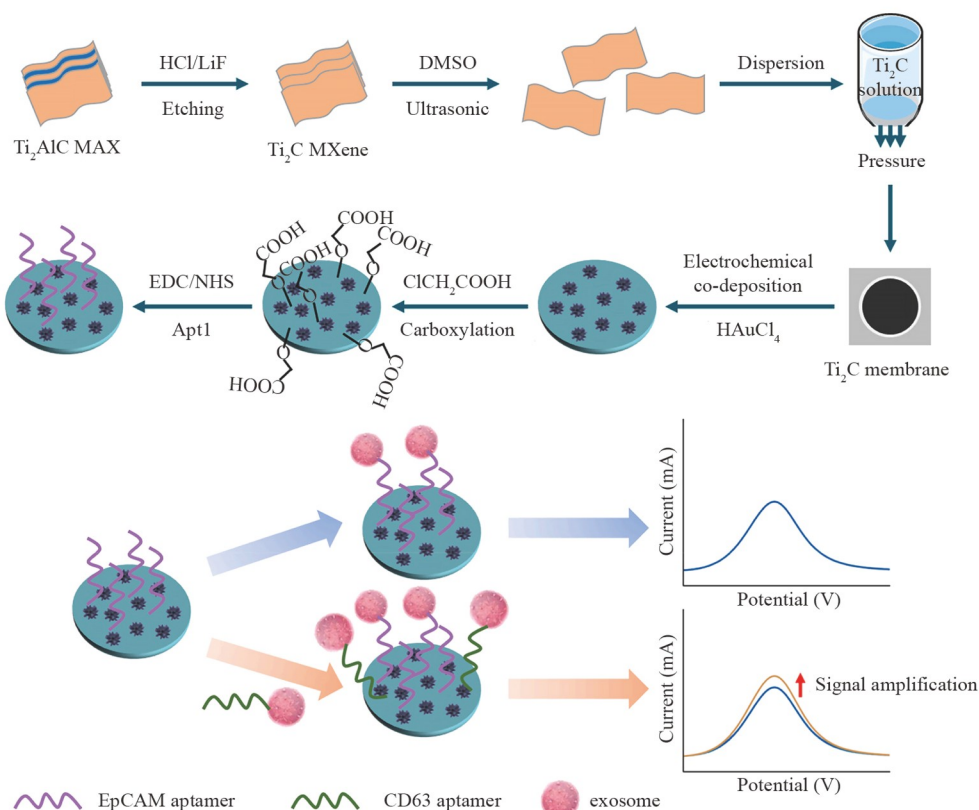


图2 MXene 直接作为基底电极构建的电化学生物传感器^[29]

Fig.2 Electrochemical biosensor constructed by MXene as substrate electrode directly^[29]

然而, MXene 自支撑膜在水介质中易溶胀,导致其在水中无法维持膜形态;在空气中易发生氧化反应。这些不足导致 MXene 自支撑膜直接作为电化学生物传感器的基底电极受到很多限制。

2.2 MXene用于修饰电化学生物传感器基底电极

由于 MXene 自支撑膜的局限性,通过将 MXene 与其它物质(纳米金和有机物等)复合并将其修饰在不同的基底电极上,如玻碳电极(GCE)^[30-32]、金电极^[33-34]、丝网印刷碳电极(SPGCE)^[35-36]和氟掺杂氧化锡电极(FTO)^[37]等,能有效增大电极作用面积,增加活性位点,同时能提高电极表面的电子转移速率,实现待测物的灵敏检测。

2.2.1 MXene与金纳米粒子(AuNPs)复合修饰基底电极

AuNPs 具有独特的性质,如量子效应、小尺寸效应和表面效应,常与其它材料复合以提高电催化活性。AuNPs 可与生物分子的氨基和巯基等基团发生键合且不影响其生物活性,为核酸和蛋白质等生物分

子提供了一种快速有效的检测方法。

Mohammadniaei 等^[35]开发了一种单平台多重检测 miRNA 的电化学传感器,实现了肺癌、乳腺癌和前列腺标志物的检测(图 3A)。该研究将 5 nm AuNPs 与 MXene 复合形成 AuNPs/MXene,并修饰在丝网印刷金电极(Screen printed gold electrode, SPGE)上。由于 5 nm AuNPs 具有高比表面积,易扩散,能够均匀分布在 MXene 表面和层间,极大提高了 MXene 的电催化活性。采用该传感器实现了 miRNA-21 和 miRNA-141 的多重快速检测,对 miRNA-21 和 miRNA-141 的检出限分别为 204 和 138 amol/L,线性范围为 500 amol/L~50 nmol/L。Yang 等^[33]将 AuNPs/Ti₃C₂T_x 复合物修饰在金电极上, AuNPs/Ti₃C₂T_x 具有了较大的表面积,为互补 DNA(cDNA)的固定提供了更多位点,同时促进了电活性物质与电极表面之间的电子转移。cDNA 的 3'端修饰有亚甲基蓝(Methylene blue, MB)作为电化学活性探针,在氧化还原反应后转

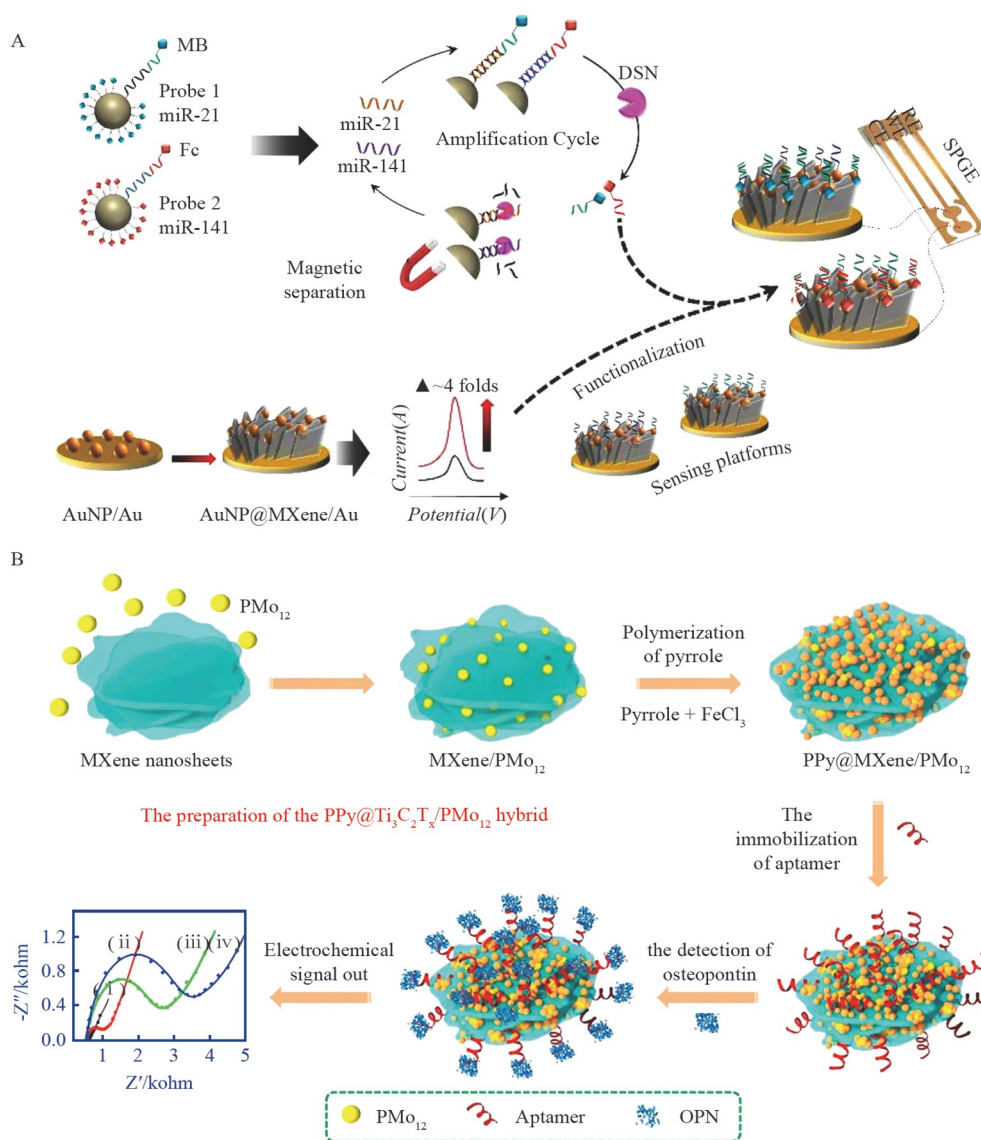


图3 MXene 作为基底电极修饰物构建的电化学生物传感器:(A)基于 MXene-金纳米粒子(AuNPs)复合材料构建的电化学生物传感器^[35];(B)基于 MXene-有机物复合材料构建的电化学生物传感器^[39]

Fig.3 Electrochemical biosensor constructed by modifying MXene on substrate electrodes: (A) Electrochemical biosensor based on MXene-gold nanoparticles (AuNPs) composite material^[35]; (B) Electrochemical biosensor based on MXene-organic composite material^[39]

变为无色亚乙基蓝。在靶标 miRNA-155 存在下, miRNA-155 与 cDNA 碱基互补配对形成双链结构,随后引入核酸外切酶 III (Exo III)用于靶标循环扩增, Exo III 剪切 cDNA 3'末端形成许多单核苷酸,释放出的靶 DNA 可继续与其它 cDNA 杂交,从而引起循环剪切反应,大量电化学信号分子从电极表面释放,导致信号降低。采用该策略实现了靶标分子的灵敏分析,在 1 fmol/L~10 nmol/L 浓度范围内呈现良好的线性关系,检出限低至 0.1 fmol/L,并且设计原理简单,成本相对较低。

Cheng 等^[30]基于 AuNPs/Ti₃C₂T_x 复合材料构建了一种检测细胞角蛋白 19 的可溶性片段(CYFRA21-1)的电化学传感器。AuNPs/Ti₃C₂T_x 具有较大的表面积和良好的导电性,可在加速基底电极的电子转移速率的同时固定一抗(Ab1)。AuNPs 与共价有机框架材料(COF)结合形成具有较大表面积的稳定多孔结构 AuNPs/COF; 甲苯胺蓝(TB)与 AuNPs/COF 形成信号标签 TB/AuNPs/COF,用于标记二抗(Ab2), TB 可以通过电催化还原产生放大的电化学信号,显著提高了传感器的电化学响应。在最佳条件下,该传感器对 0.5~1×10⁴ pg/mL 浓度范围内的 CYFRA21-1 有较好的电流响应,检出限为 0.1 pg/mL。Yang 等^[34]将 MXene 水凝胶复合材料修饰在金电极上,结合靶标信号放大策略构建了可高灵敏检测 miRNA-122 的电化学生物传感器。三维材料 MXene 水凝胶(MXH)克服了二维材料易自堆积的问题,加速了电子转移;同时,利用 MXH 还原氯金酸生成 AuNPs/MXH,不仅提高了电极的电催化活性,还可作为发夹 DNA 探针的载体。在最优条件下,该传感器检测肝细胞癌标志物 miRNA-122 的线性范围为 1×10⁻⁸~0.1 nmol/L,检出限为 8×10⁻⁹ nmol/L。

2.2.2 MXene与有机物复合修饰基底电极

虽然 AuNPs 是固定生物识别原件最常用的材料,但是 AuNPs 的成本相对较高,不利于大规模生产。一些有机物也可以用于生物识别原件的固定,可以很好地解决上述问题。因此,研究者将 MXene 与一些有机物复合用于制备电化学生物传感器。此外,一些有机物与 MXene 复合后,材料的导电性增强,提升了电化学传感器的性能。

Duan 等^[38]利用铁酞菁量子点(FePcQDs)与 Ti₃C₂T_x 的 π - π^* 堆叠制备了 Ti₃C₂T_x@FePcQDs 复合材料,用于固定 miRNA-155 识别元件 cDNA。该传感器具有灵敏度高、无需使用标签和响应时间短等优点,对 miRNA-155 的线性范围为 1×10⁻⁸~1×10⁻² nmol/L,检出限为 4.3×10⁻⁹ nmol/L。Sharifuzzaman 等^[36]将 4-氨基-1-(4-甲酰基苄基)溴化吡啶(AFBPB)与 Ti₃C₂T_x 复合得到 Ti₃C₂T_x@AFBPB 膜,其氧化还原电流比裸电极高了 7 倍,同时为载体蛋白 A-1(Apo-A1)和尿核基质蛋白(NMP22)抗体提供了结合位点。该双免疫传感器对膀胱癌标志物 Apo-A1 和 NMP22 的线性检测范围为 0.1~5×10⁴ pg/mL,检出限分别为 0.3 pg/mL (Apo-A1)和 0.7 pg/mL (NMP22)。Wang 等^[37]通过电沉积法将聚苯胺(PANI)包覆的 MXene 负载在掺氟的二氧化锡(Fluorine-doped tin oxide, FTO)上,制备了 MXene@PANI/FTO 修饰电极,解决了 MXene 易被氧化的问题,提高了电极的稳定性,同时增强了基底电极的导电性。在电极表面均匀修饰一层 AuNPs 和环糊精(β -CD),用于固定癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)。其中, β -CD 内腔疏水、外侧亲水的环状结构特性有利于形成稳定的主客体包容复合物,提高了抗体的固定量。该传感器的响应信号与 CEA 浓度的对数在 5×10²~3.5×10⁵ pg/mL 范围内呈现良好的线性关系,检出限为 42.9 fg/mL。

Zhou 等^[39]建立了一种检测人血清中骨桥蛋白(Osteopontin, OPN)的新方法。该研究将 Ti₃C₂T_x 纳米片和磷酸钼酸(PMo₁₂)纳米颗粒嵌入集成在聚吡咯(PPy)基体中,形成纳米杂化物 PPy@Ti₃C₂T_x/PMo₁₂,并将其复合在金电极上(图 3B)。该纳米杂化物具有出丰富的化学功能、相对较高的结晶度和均匀的表面形貌以及良好的电化学活性,并具有良好的稳定性、生物相容性以及 OPN 适配体的强结合力。将 OPN 的 RNA 适配体通过 π - π 叠加、静电相互作用和氢键的协同效应锚定在 PPy@Ti₃C₂T_x/PMo₁₂ 复合材料表面,制备了电化学生物传感器^[40]。OPN 存在时,OPN 适配体与 OPN 形成 G-四链体^[41],构象发生变化,导致空间位阻增大,阻碍了氧化还原探针到达电极表面。该传感器对 OPN 具有较高的灵敏度,线性范围为 5×10⁻²~1×10⁴ pg/mL,检出限为 0.98 fg/mL。此外,该传感器还具有高选择性、高稳定性以及良好的再生性,可用于实际样品检测,为 OPN 的临床检测提供了一种可靠的工具。Hroncekova 等^[31]以 MXene/壳聚糖复合材料为酶固定载体,构建了用于高灵敏检测前列腺癌标志物肌氨酸的生物传感器。在该研究中, MXene/壳聚糖复合材料的亲水性高于 MXene,所搭建的传感器对 H₂O₂ 具有明显的氧化还原活性,利

用 MXene 固定肌氨酸氧化酶,通过检测酶促反应产生的 H_2O_2 ,间接实现了对小分子肌氨酸的定量检测,线性检测范围为 36~7800 nmol/L,检出限为 18 nmol/L,响应时间为 2 s,可以选择性地检测尿液中 0.02~5 $\mu\text{mol/L}$ 的肌氨酸,符合临床检测要求。

2.2.3 改变MXene自身结构修饰基底电极

由于 MXene 表面能较高,层状结构易发生自堆叠,阻碍了其在电化学领域中的应用,改变 MXene 本身形貌(如形成异质结结构)可以很好地解决上述问题。异质结结构可以加快检测过程中有关反应的进程,通过协同效应将材料的优势结合起来,从而具有更丰富的活性位点以及优异的导电性、催化性能和结构稳定性。

Liu 等^[42]构建了一种新型双功能平台,利用电化学阻抗技术和细胞成像技术检测 B16-F10 黑色素瘤细胞。该方法首次设计并合成了二维双金属 CoCu-沸石咪唑框架(CoCu-ZIF)和零维 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ 衍生的碳点(CDs)的异质结构 CoCu-ZIF@CDs。由于 π - π 堆积相互作用,CDs 均匀地嵌入到 CoCu-ZIF 中,使 CoCu-ZIF@CDs 纳米杂化物具有优异的荧光性能。多孔纳米结构还提供了暴露的活性位点,利用带正电荷的氮相关基团与适配体链带负电荷的磷酸基团之间的静电相互作用以及范德华力,固定 DNA 适配体 sgc-8 (对 B16-F10 过表达的 PTK7 受体具有特异性和高亲和力^[43])。这些协同作用使用该细胞传感器具有优异的电化学活性和较强的荧光性能,与 CoCu-ZIF 或 CD 基细胞传感器相比,CoCu-ZIF@CDs 基细胞传感器具有更好的传感性能,检出限低至 33 cells/mL,线性范围为 $1 \times 10^2 \sim 1 \times 10^5$ cells/mL。该细胞传感器还表现出优异的细胞成像特性、良好的选择性、高稳定性和良好的重现性等。然而,由于适配体链和 B16-F10 癌细胞之间的特异性识别较弱,在其它癌细胞存在的情况下选择性较差。

Zhao 等^[44]设计了一种无标记电化学传感器用于肺癌、结直肠癌和乳腺癌标志物 miRNA-21 的检测。二硫化钼(MoS_2)纳米片作为 MXene 层之间的支柱形成 MXene- MoS_2 异质结结构,减少了 MXene 自堆叠,增加了材料的活性位点。同时, MoS_2 纳米片均匀分布在 MXene 表面,有利于电子传递。采用该传感器实现了对 miRNA-21 的高灵敏检测,线性范围为 $1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^2$ nmol/L,检出限为 2.6×10^{-5} nmol/L。Xu 等^[32]制备了一种灵敏检测前列腺特异性抗原(Prostate specific antigen, PSA)的无标记电化学免疫传感器。经过氧化和碱化处理 MXene 形成钛酸钠纳米带(M-NTO),克服了 MXene 自堆积和团聚的问题,并具有大的比表面积。将导电聚体 3,4-乙基-烯二氧噻吩(PEDOT)锚定在 M-NTO 上制备 M-NTO-PEDOT,将其修饰在 GCE 表面,构建了电化学传感器。该传感器对 PSA 的线性检测范围为 $0.1 \sim 2 \times 10^4$ pg/mL,检出限为 3×10^{-2} pg/mL,具有较高的稳定性和良好的选择性。

2.3 MXene作为电化学生物传感器信号探针的载体

MXene 作为电化学生物传感器信号探针的载体通常用于基于竞争策略或三明治夹心型策略的标记型电化学传感器^[45]。标记型电化学传感器采用酶和纳米材料等对信号探针(适配体探针和蛋白探针等)进行标记,当信号探针和检测物发生反应时,产生电信号^[46]。在一般的电化学传感体系中,生物识别反应决定了方法的检出限与检测范围。由于电极基底被深埋在大分子物质复杂结构中间,阻碍了电子传递,导致电化学信号减弱。利用酶和纳米材料等物质标记信号探针,可以放大待测物引起的检测信号。

如果标记信号探针上的信号分子负载量低,将导致传感器的可检测信号有限,灵敏度低。MXene 具有比表面积大和导电性高等优势,作为载体负载信号探针时可以增多活性位点、促进电子转移,而且 MXene 易功能化,其表面具有大量的官能团,可根据需求进行表面改性,以固定更多的信号探针。

2.3.1 竞争型传感器

竞争策略是指标记后的信号探针与捕获探针结合,加入检测物后,信号探针和检测物竞争结合,导致电化学信号减弱^[47],据此实现待测物的检测。

Wang 等^[48]构建了一种竞争型电化学适配体传感器用于乳腺癌标志物粘蛋白 1(Mucin1, MUC1)的检测(图 4A)。在该方法中, MXene 用于负载二茂铁(Fc)标记的 DNA 适配体探针 cDNA-Fc,形成 cDNA-Fc/MXene 探针。cDNA 的 5'端可通过氢键相互作用吸附在 MXene 表面,其磷酸基团也可与 MXene 表面的 Ti^{2+} 相互作用^[49],使其更好地固定在 MXene 表面。由于 MXene 的表面积较大,为 cDNA-Fc 的固定提供了大量的结合位点,增大了结合的 cDNA-Fc 的数量。MUC1 适配体通过 Au-S 键固定在电极上, cDNA-

Fc/MXene 探针与适配体结合形成适配体传感器。当 MUC1 存在时, cDNA-Fc/MXene 探针和 MUC1 与电极上的适配体竞争结合, MUC1 与适配体的结合导致 DNA 构象发生变化, cDNA-Fc 与适配体之间的双链结构被破坏, cDNA-Fc/MXene 探针与传感电极分离, 电化学信号降低, 从而实现了信号放大, 提高了传感器的灵敏度。该传感器的线性范围为 $1 \times 10^{-3} \sim 1 \times 10^4$ nmol/L, 检出限为 3.3×10^{-4} nmol/L, 有望应用于临床诊断。

2.3.2 三明治夹心型传感器

在三明治夹心法中, 两个对同一目标具有不同结合位点的探针物质分别作为捕获探针和信号探针。电极上的捕获探针与检测物结合后, 加入信号探针, 被标记的信号探针与电极表面固定的检测物相结合, 形成捕获探针-检测物-信号探针的三明治夹心结构。此结构利用信号探针上的标签或标记, 或者进一步采用其它信号物质识别信号探针, 达到提高灵敏度和降低背景噪声的目的^[50]。通常, 三明治夹心型电化学生物传感器具有较高的灵敏度、稳定性和特异选择性。

如图 4B 所示, Zhang 等^[51]开发了一种双重放大效应的三明治夹心型电化学生物传感器用于检测多种癌细胞分泌的外泌体。将 CD63 适配体固定在由聚酰胺-胺型树枝状高分子(PAMAM)和 AuNPs 修饰的 GCE 电极表面, 当外泌体存在时, CD63 适配体可与癌细胞衍生的外泌体上的 CD63 蛋白特异性结合。在 MXene 纳米片上固定的大量 CD63 适配体作为捕获探针, 提高了对外泌体的识别性能。在 $K_3[Fe(CN)_6]$ 溶液中, MXene 作为还原载体, 可以高效负载并原位生成普鲁士蓝(PB), 同时也可避免 PB 水解; 在低电位下进一步放大电化学信号, 避免了其它电化学活性物质的干扰, 实现了双重信号放大。 $K_3[Fe(CN)_6]$ 为

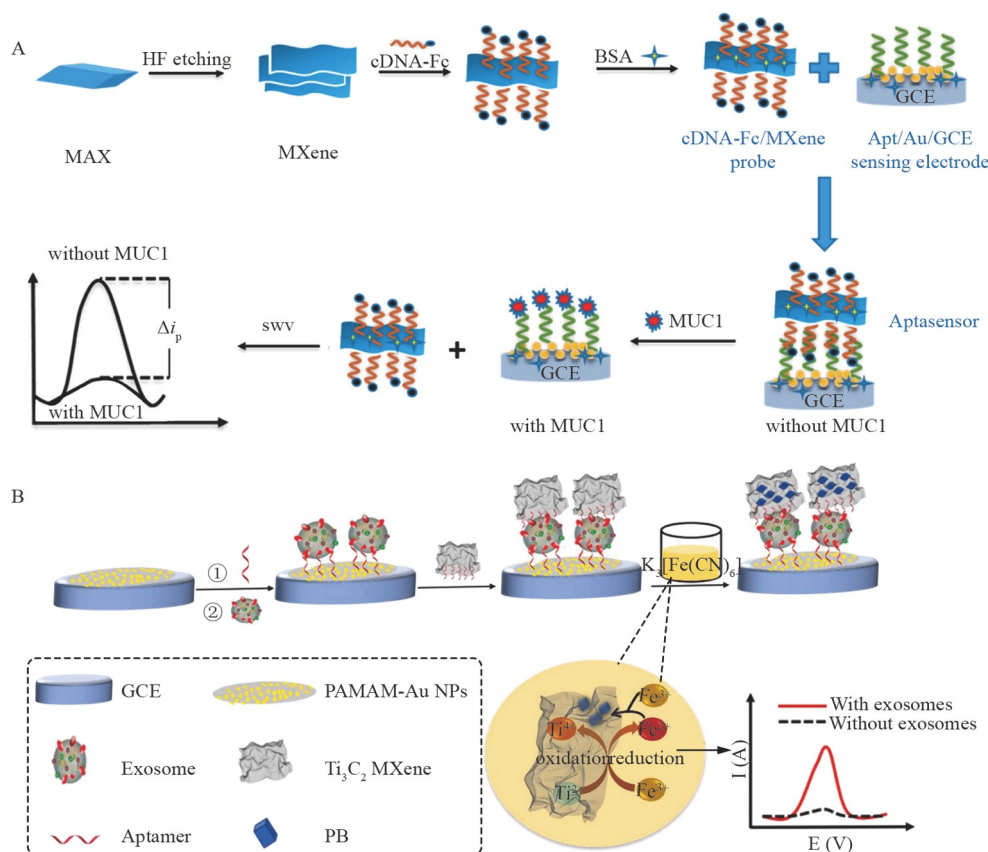


图4 MXene 作为信号探针载体构建的电化学生物传感器: (A)基于竞争策略检测乳腺癌标志物粘蛋白 1(MUC1)的电化学生物传感器^[48]; (B)基于三明治策略检测活性外泌体的电化学生物传感器^[51]

Fig.4 Electrochemical biosensor constructed by using MXene as carrier of signal probe: (A) An electrochemical biosensor based on the competitive strategy for detecting the breast cancer marker mucin 1 (MUC1)^[48]; (B) Electrochemical biosensor for detecting active exosomes based on sandwich strategy^[51]

黄色溶液, MXene 分散在水中呈深绿色, 当特异性反应发生时, MXene 和 $K_3[Fe(CN)_6]$ 混合, 溶液呈蓝色。基于上述双重放大效应, 可以实现外泌体的高选择性和灵敏的电化学检测, 线性检测范围为 $5 \times 10^2 \sim 5 \times 10^5$ particles/ μL , 检出限为 229 particles/ μL 。该传感器在血清样本中表现出较高的特异性, 有望应用于实际临床诊断。Medetalibeyoglu 等^[52]设计了一种用于检测 PSA 的超灵敏三明治夹心型电化学免疫传感器。通过在单层 MXene 上原位生成 AuNPs 形成 MXene@AuNPs, 利用 Au—NH₂ 键将 MXene 纳米金复合物与 PSA 二抗(Ab2)自组装结合, 使 Ab2 与 MXene 充分联接, MXene 使电极表面的电子转移速度加快, 响应电流增大。该方法的线性范围为 0.01~1 pg/mL, 检出限为 3 fg/mL。基于 MXene 的不同电化学传感器检测癌症标志物的性能对比见表 1。

表1 基于MXene的不同电化学传感器检测癌症标志物性能对比

Table 1 Performance comparison of different electrochemical sensor based on MXene for detection of cancer biomarkers

作用 Application	材料 Material	癌症标志物 Cancer biomarker	线性范围 Linear range	检出限 LOD	参考文献 Ref.
作为基底电极 As substrate electrode	AuNPs/MXene	外泌体 Exosomes	$1 \times 10^2 \sim 1 \times 10^7$ particles/ μL	58 particles/ μL	[29]
	AuNPs/MXene/SPGE	miRNA-21 miRNA-141	$5 \times 10^{-7} \sim 50$ nmol/L	2.04×10^{-7} nmol/L (miRNA-21) 1.38×10^{-7} nmol/L (miRNA-141)	[35]
	AuNPs/Ti ₃ C ₂ T _x	miRNA-155	$1 \times 10^{-6} \sim 10$ nmol/L	3.5×10^{-7} nmol/L	[33]
	AuNPs/Ti ₃ C ₂ T _x /GCE	CYFRA21-1	$0.5 \sim 1 \times 10^4$ pg/mL	0.1 pg/mL	[30]
	AuNPs/MXH	miRNA-122	$1 \times 10^{-8} \sim 0.1$ nmol/L	8×10^{-9} nmol/L	[34]
作为电极修饰物 As electrode modifier	Ti ₃ C ₂ T _x @FePcQD	miRNA-155	$1 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-2}$ nmol/L	4.3×10^{-9} nmol/L	[38]
	Ti ₃ C ₂ T _x @AFBPPB	Apo-A1 NMP22	$0.1 \sim 5 \times 10^4$ pg/mL	0.3 pg/mL(Apo-A1) 0.7 pg/mL(NMP22)	[36]
	MXene@PANI/FTO	CEA	$5 \times 10^2 \sim 3.5 \times 10^5$ pg/mL	4.29×10^{-2} pg/mL	[37]
	PPy@Ti ₃ C ₂ T _x /PMo ₁₂	OPN	$5 \times 10^{-2} \sim 1 \times 10^4$ pg/mL	9.8×10^{-4} pg/mL	[39]
	MXene/GCE	H ₂ O ₂	0.36~78 $\mu\text{mol/L}$	18 nmol/L	[31]
	CoCu-ZIF@CDs	B16-F10 cells	$1 \times 10^2 \sim 1 \times 10^5$ cells/mL	33 cells/mL	[42]
	MXene-MoS ₂	miRNA-21	$1 \times 10^{-4} \sim 1 \times 10^2$ nmol/L	2.6×10^{-5} nmol/L	[44]
	AuNPs/M-NTO/PEDOT	PSA	$0.1 \sim 2 \times 10^4$ pg/mL	3×10^{-2} pg/mL	[32]
	cDNA-Fc/MXene	MUC1	$1 \times 10^{-3} \sim 1 \times 10^4$ nmol/L	3.3×10^{-4} nmol/L	[48]
作为信号探针载体 As carrier of signal probe	PB-MXene	Exosomes	$5 \times 10^2 \sim 5 \times 10^5$ particles/ μL	2.29×10^2 particles/ μL	[51]
	AuNPs/ATPGO/GCE	PSA	$1 \times 10^{-2} \sim 1$ pg/mL	3×10^{-3} pg/mL	[52]

注(Note): SPGE,丝网印刷金电极(Screen printed gold electrode); AuNPs,金纳米粒子(Gold nanoparticles); GCE,玻碳电极(Glassy carbon electrode); ZIF,沸石咪唑框架(Eolite imidazole frameworks); CDs,碳点(Carbon dots); M-NTO,钛酸钠纳米带(Sodium titanate nanoribbons), PEDOT,聚3,4-乙基-烯二氧噻吩(Poly(3,4-ethyl-enedioxythiophene)); cDNA-Fc,二茂铁标记互补DNA(Ferrocene-labeled complementary DNA); MUC1,粘蛋白1(Mucin1); CEA,癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen); OPN,骨桥蛋白(Osteopontin); PSA,前列腺特异性抗原(Prostate specific antigen); ATPGO,对氨基苯硫酚功能化氧化石墨烯(*p*-Aminothiophenol functionalized graphene oxide)。

3 总结与展望

癌症标志物的检测对临床诊断具有重要意义,将 MXene 用于构建检测癌症标志物电化学传感器具有独特优势。目前,将 MXene 作为信号探针载体已成为新的研究方向。基于 MXene 构建的癌症标志物电化学传感器展现出良好的性能,有望实现临床癌症标志物的检测,有助于癌症的早期诊断。

未来基于 MXene 的癌症标志物电化学生物传感器的发展方向应集中在以下方面: (1) 现有的 MXene 合成方法具有一定缺陷,需要效率更高、更绿色环保的合成方法; (2) 目前应用于电化学传感器的 MXene 材料主要集中在 Ti₃C₂T_x,应大力开发其它种类的 MXene 材料; (3) 实际临床诊断中癌症患者的患病情况复杂,需要更多数据进行诊断,因此发展癌症标志物的多路检测是非常必要的; (4) 现阶段电化

学传感器在便携程度和集成化设计等方面的发展相对滞后,因此相关仪器的开发设计也是实现实际应用的关键。

综上所述,基于 MXene 的电化学生物传感器在癌症标志物检测中拥有巨大的应用潜力,不仅可以在癌症早期诊断中发挥重要作用,而且在糖尿病以及其它疾病的诊断中也可以发挥重要的作用。尽管实现 MXene 在癌症标志物的临床检测方面还存在许多挑战,但随着 MXene 以及相关材料研究的深入, MXene 在癌症等疾病的临床诊断中将发挥越来越重要的作用。

References

- [1] SONG Q, MERAJVER S D, LI J Z. *Hum. Genomics*, 2015, 9(1): 27.
- [2] ULLAH M F, AATIF M. *Cancer Treat. Rev.*, 2009, 35(3): 193-200.
- [3] GONG Shao-Hua, PAN Wei, LI Na, TANG Bo. *Chin. J. Anal. Chem.*, 2022, 50(11): 1599-1612.
公少华, 潘伟, 李娜, 唐波. *分析化学*, 2022, 50(11): 1599-1612.
- [4] JAYANTHI V S P K S A, DAS A B, SAXENA U. *Biosens. Bioelectron.*, 2017, 91: 15-23.
- [5] SAWYERS C L. *Nature*, 2008, 452(7187): 548-552.
- [6] DEENONPOE R, SA-NGIAMWIBOOL P, WATCHARADETWITTAYA S, THANEE M, INTUYOD K, KONGPAN T, PADTHAISONG S, NUTALAI R, CHAMGRAMOL Y, PAIROJKUL C. *Sci. Rep.*, 2022, 12(1): 8441.
- [7] RIZAL C, BELOTELOV V, IGNATYEVA D, ZVEZDIN A K, PISANA S. *Condens. Matter*, 2019, 4(2): 7.
- [8] BARHOUM A, ALTINTAS Z, DEVI K S S, FORSTER R J. *Nano Today*, 2023, 50: 101874.
- [9] BHARDWAJ A R, PANDEY R, AGARWAL M, KATIYAR-AGARWAL S. *RNA Abundance Analysis: Methods and Protocols*. New Jersey, United States: Humana Press, 2021: 155-183.
- [10] PETRILLO S, CARRÀ G, BOTTINO P, ZANOTTO E, DE SANTIS M C, MARGARIA J P, GIORGIO A, MANDILI G, MARTINI M, CAVALLO R, BARBERIO D, ALTRUDA F. *Microorganisms*, 2020, 8(7): 1064.
- [11] MOHAN B, KUMAR S, KUMAR V, JIAO T, SHARMA H K, CHEN Q. *TrAC, Trends Anal. Chem*, 2022, 157: 116735.
- [12] NAGUIB M, MOCHALIN V N, BARSOUM M W, GOGOTSI Y. *Adv. Mater.*, 2014, 26(7): 992-1005.
- [13] ZHAN X, SI C, ZHOU J, SUN Z. *Nanoscale Horiz.*, 2020, 5(2): 235-258.
- [14] MEHDI AGHAEI S, AASI A, PANCHAPAKESAN B. *ACS Omega*, 2021, 6(4): 2450-2461.
- [15] KIM H, WANG Z, ALSHAREEF H N. *Nano Energy*, 2019, 60: 179-197.
- [16] XUE Q, PEI Z, HUANG Y, ZHU M, TANG Z, LI H, HUANG Y, LI N, ZHANG H, ZHI C. *J. Mater. Chem. A*, 2017, 5(39): 20818-20823.
- [17] JUNG M G, GUND G S, GOGOTSI Y, PARK H S. *Batteries Supercaps*, 2020, 3(4): 307-360.
- [18] YUE Y, LIU N, MA Y, WANG S, LIU W, LUO C, ZHANG H, CHENG F, RAO J, HU X, SU J, GAO Y. *ACS Nano*, 2018, 12(5): 4224-4232.
- [19] MA Y, YUE Y, ZHANG H, CHENG F, ZHAO W, RAO J, LUO S, WANG J, JIANG X, LIU Z, LIU N, GAO Y. *ACS Nano*, 2018, 12(4): 3209-3216.
- [20] LI W, HUANG Y, LIU Y, TEKELL M C, FAN D E. *Nano Today*, 2019, 29: 100799.
- [21] ZHAO R, DI H, HUI X, ZHAO D, WANG R, WANG C, YIN L. *Energy Environ. Sci.*, 2021, 14(9): 5096.
- [22] LIU L X, CHEN W, ZHANG H B, WANG Q W, GUAN F, YU Z Z. *Adv. Funct. Mater.*, 2019, 29(44): 1905197.
- [23] DING L, WEI Y, WANG Y, CHEN H, CARO J, WANG H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, 56(7): 1825-1829.
- [24] LI J, YAN D, HOU S, LI Y, LU T, YAO Y, PAN L. *J. Mater. Chem. A*, 2018, 6(3): 1234-1243.
- [25] YUAN T, ZHANG Z, LIU Q, LIU X T, TAO S Q, YAO C. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2024, 262: 130119.
- [26] CHEN W, LI Z, YANG K, ZHANG D, LUO M, LING Y, LIU C, ZHOU X. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2023, 226: 588-596.
- [27] XU G, GONG D, YANG L, ZHENG Y, YUE Y, WU B, FENG Y, LI T, ZHANG W, JIANG X. *Int. J. Energy Res.*, 2022, 46(10): 13308-13315.
- [28] JIANG H, WANG Z, YANG Q, HANIF M, WANG Z, DONG L, DONG M. *Electrochim. Acta*, 2018, 290: 695-703.
- [29] YOU Q, ZHUANG L, CHANG Z, GE M, MEI Q, YANG L, DONG W F. *Biosens. Bioelectron.*, 2022, 216: 114647.
- [30] CHENG J, HU K, LIU Q, LIU Y, YANG H, KONG J. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2021, 413(9): 2543-2551.
- [31] HRONCEKOVA S, BERTOK T, HIRES M, JANE E, LORENCOVA L, VIKARTOVSKA A, TANVIR A, KASAK P, TKAC J. *Processes*, 2020, 8(5): 580.
- [32] XU Q, XU J, JIA H, TIAN Q, LIU P, CHEN S, CAI Y, LU X, DUAN X, LU L. *J. Electroanal. Chem.*, 2020, 860: 113869.
- [33] YANG X, FENG M, XIA J, ZHANG F, WANG Z. *J. Electroanal. Chem.*, 2020, 878: 114669.
- [34] YANG X, LI C, XIA J, ZHANG F, WANG Z. *Microchim. Acta*, 2024, 191(5): 259.
- [35] MOHAMMADNIAEI M, KOYAPPAYIL A, SUN Y, MIN J, LEE M H. *Biosens. Bioelectron.*, 2020, 159: 112208.

- [36] SHARIFUZZAMAN M, BARMAN S C, ZAHED M A, SHARMA S, YOON H, NAH J S, KIM H, PARK J Y. *Small*, 2020, 16(46): 2002517.
- [37] WANG Q, XIN H, WANG Z. *Biosensors*, 2022, 12(8): 657.
- [38] DUAN F, GUO C, HU M, SONG Y, WANG M, HE L, ZHANG Z, PETTINARI R, ZHOU L. *Sens. Actuators, B*, 2020, 310: 127844.
- [39] ZHOU S, GU C, LI Z, YANG L, HE L, WANG M, HUANG X, ZHOU N, ZHANG Z. *Appl. Surf. Sci.*, 2019, 498: 143889.
- [40] KUMAR S, LEI Y, ALSHAREEF N H, QUEVEDO-LOPEZ M A, SALAMA K N. *Biosens. Bioelectron.*, 2018, 121: 243-249.
- [41] MEIRINHO S G, DIAS L G, PERS A M, RODRIGUES L R. *Anal. Chim. Acta*, 2017, 987: 15-24.
- [42] LIU Y, HUANG S, LI J, WANG M, WANG C, HU B, ZHOU N, ZHANG Z. *Microchim. Acta*, 2021, 188(3): 69.
- [43] SICCO E, BAEZ J, IBARRA M, FERNÁNDEZ M, CABRAL P, MORENO M, CERECETTO H, CALZADA V. *Cancer Biother. Radiopharm.*, 2020, 35(4): 262-270.
- [44] ZHAO J, HE C, WU W, YANG H, DONG J, WEN L, HU Z, YANG M, HOU C, HUO D. *Talanta*, 2022, 237: 122927.
- [45] POLLAP A, KOCHANA J. *Biosensors*, 2019, 9(2): 61.
- [46] ZHANG C, ZHANG S, JIA Y, LI Y, WANG P, LIU Q, XU Z, LI X, DONG Y. *Biosens. Bioelectron.*, 2019, 126: 785-791.
- [47] WANG X, ZOU M, HUANG H, REN Y, LI L, YANG X, LI N. *Biosens. Bioelectron.*, 2013, 41: 569-575.
- [48] WANG H, SUN J, LU L, YANG X, XIA J, ZHANG F, WANG Z. *Anal. Chim. Acta*, 2020, 1094: 18-25.
- [49] ZHANG Q, WANG F, ZHANG H, ZHANG Y, LIU M, LIU Y. *Anal. Chem.*, 2018, 90(21): 12737-12744.
- [50] SHEN C, LIU S, LI X, ZHAO D, YANG M. *Microchim. Acta*, 2018, 185(12): 547.
- [51] ZHANG H, WANG Z, WANG F, ZHANG Y, WANG H, LIU Y. *Talanta*, 2021, 224: 121879.
- [52] MEDETALIBEYOGLU H, KOTAN G, ATAR N, YOLA M L. *Talanta*, 2020, 220: 121403.

Application of MXene-based Composites in Electrochemical Biosensors for Detection of Cancer Markers

HUO Zhao-Hui^{*1,2}, CHEN Xiao-Wen¹, ZHANG Xiao-Min¹, HUANG Xiao-Xia¹,
LAN Wan-Ying¹, JIANG Qi¹

¹(School of Chemistry and Materials Science, Guangdong University of Education, Guangzhou 510303, China)

²(Engineering Technology Development Center of Advanced Materials & Energy Saving and Emission
Reduction in Guangdong Colleges and Universities, Guangzhou 510303, China)

Abstract The detection of cancer markers is of great significance for the early diagnosis and subsequent treatment of cancer. However, the existing traditional detection methods have some limitations, especially in the early stages of cancer, thus is often difficult to detect in a timely and accurate manner. As an efficient detection technique, electrochemical sensors can meet the requirement of accurate detection of various cancer markers, provide strong support for early diagnosis of cancer, and have broad application prospects. MXene is a new two-dimensional material, which is widely used in electrochemical sensors because of its unique properties such as high electron transfer ability, high conductivity, large specific surface area, good biocompatibility and hydrophilicity and abundant surface chemical groups, etc. This paper reviewed the applications of electrochemical biosensors based on MXene composites in cancer marker detection in recent years, introduced the function of MXene in electrochemical biosensor, and discussed challenges and future development trends of MXene in the early diagnosis of cancer, aiming to provide reference for early detection of cancer.

Keywords MXene-based composites; Cancer markers; Electrochemical biosensors; Review

(Received 2023-12-25; accepted 2024-06-13)

Supported by the Innovation and Entrepreneurship Training Project for College Students (No. S202314278017), the 2022 Guangdong Province General University Characteristic Innovation Project (No. 2022KTSCX090) and the Key Scientific Research Projects of General Universities in Guangdong Province (No. 2021KCXTD086).