

· 特邀综述 ·

多种形态结构的光学纳米生物传感器及其在肿瘤筛查中的应用

姜天舒¹, 张若彤², 董昌梓², 金伟秋³, 贾明龙¹, 张镇西^{4*}

¹西安交通大学电子与信息学部, 陕西 西安 710049;

²西安交通大学电气工程学院, 陕西 西安 710049;

³上海交通大学医学院, 上海 200025;

⁴西安交通大学生命科学与技术学院, 陕西 西安 710049

摘要 肿瘤是现代医学亟须克服的难题, 肿瘤的早筛查、早治疗始终是临床医学的重大需求。本文评述了基于纳米粒子、纳米线、纳米管和纳米阵列来检测肿瘤标志物的纳米生物传感器的基本原理和检测特性。壳核纳米粒子具有丰富的修饰功能; 纳米线多被制成场效应管以检测肿瘤标志物; 基于良好的尺度效应, 纳米管多用于载体运输及平台检测; 金属纳米阵列和金属氧化物纳米阵列可利用电化学阻抗谱的原理来检测癌细胞。除由不同形态结构决定的优势和特点以外, 与传统的检测方法相比, 光学纳米生物传感器检测癌细胞具有快速便捷、检出质量浓度低等优势, 因而在医学检测和肿瘤研究中得到了一定的应用, 具有较大的发展潜力。

关键词 医用光学; 生物传感器; 纳米技术; 壳核纳米粒子; 肿瘤标志物检测

中图分类号 Q81

文献标志码 A

doi: 10.3788/CJL202047.0207011

Optical Nanobiosensors with Different Structures and Their Applications in Tumor Screening

Jiang Tianshu¹, Zhang Ruotong², Dong Changzi², Jin Weiqiu³,
Jia Minglong¹, Zhang Zhenxi^{4*}

¹Faculty of Electronic and Information Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710049, China;

²School of Electrical Engineering, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710049, China;

³School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China;

⁴School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710049, China

Abstract Tumor is an important problem that modern medicine needs to overcome. Early screening and treatment of tumor require immediate attention in clinical practice. Therefore, this paper describes the basic principles and detection characteristics of several common tumor marker nanobiosensors based on nanoparticle, nanowire, nanotube, and nanoarray material. Core-shell nanoparticles have abundant modification function. Nanowires are often made into field-effect tube to detect tumor markers. Based on the scale effect, nanotubes are primarily used in transport of carriers and detection platform. Metal and metal-oxide nanoarrays can detect cancer cells using the principle of electrochemical impedance spectroscopy. In addition to the advantages and application characteristics determined by different structures, nanobiosensors have the overall advantages of rapid and convenient detection of tumor cells and low detection limit compared with traditional detection methods. Therefore, nanobiosensors offer great potential in medical detection and tumor research.

Key words medical optics; biosensors; nanotechnology; core-shell nanoparticles; tumor marker detection

OCIS codes 170.1470; 170.1420; 350.4238

收稿日期: 2019-10-08; 修回日期: 2019-10-24; 录用日期: 2019-11-02

基金项目: 国家自然科学基金(61727823, 61875159)

* E-mail: zxzhang@mail.xjtu.edu.cn

1 引 言

肿瘤一直是医学领域亟待攻克的难题,当恶性肿瘤发展到中晚期后,患者的康复概率将大大下降,因此,早期肿瘤的临床筛查与诊断对患者来说尤为重要。目前对肿瘤的早期检测方法存在不同程度的不足:传统细胞学检查和经过改进得到的超薄液基细胞技术等利用染色后癌细胞形态会和正常细胞存在显著的差异而进行检测,存在检出率低并难以提升的缺陷^[1-2];pH 敏感荧光探针技术无法为所有类型的癌细胞找到合适 pH 值的探针分子^[3];超宽带微波检测技术虽能判断肿瘤的位置及大小,但由于图像分辨率较低,存在不能精细分辨肿瘤内部结构的缺陷^[4]。而纳米材料由于材料种类多,以及特异性、灵敏度、生物相容性等均优于传统材料,成为肿瘤标志物检测的重要方法之一^[5]。种类繁多的纳米材料大致可分为纳米线、纳米粒子、纳米管和纳米阵列 4 类。其中富电子结构的纳米管、纳米管气敏电阻以及单层碳纳米管均可对肿瘤检测起到直接或间接的作用^[6-9]。纳米线中的硅纳米线(SiNW)场效应管已经较为广泛地应用于早期极低质量浓度的肿瘤标志物的检测^[10-11]。壳核纳米粒子由于其远优于普通纳米粒子的特点,已成为纳米粒子研究的重点,并在癌细胞的体外检测和体内定位中均有重要作用^[12-14]。金属纳米阵列可用于构建微电极阵列,目前在癌细胞检测领域已有较为广泛的应用^[15-16]。

2 纳米生物传感器

2.1 壳核纳米粒子

壳核纳米粒子由两种不同材料构成的内核和包覆内核的外壳构成。相较于其他纳米粒子单一的组成,壳核纳米粒子可以通过选择合适的外壳材料和结构,在比表面积、生物相容性、稳定性、与生物大分子的结合能力等方面拥有更加优异的性能^[17-18],从而更适于基于生物大分子的肿瘤检测。壳核纳米粒子可与生物材料结合或直接作为标记物,在生物检测器方面有较广泛的应用。

在壳核纳米粒子的制备方面,由于可选成分较多,关于不同成分组合方式的研究成为近年来研究的热点。组成壳核纳米粒子的材料可分为大分子、矿物质和金属三大类^[5]。在金属材料的选择上,壳核纳米粒子可以通过选择具有铁磁性的纯铁或 Fe_2O_3 内核并结合特异性抗体来实现对于循环肿瘤细胞的磁性分选。拥有磁性内核的纳米粒子作为免

疫传感器可用于极低质量浓度的循环肿瘤细胞的捕获和富集,将其与荧光染色法、流式细胞术等检测方法配合使用时,可以较为显著地提升低质量浓度循环肿瘤细胞检测的灵敏度、特异性及细胞存活率^[18],这对早期肿瘤的检测有重要的辅助作用。

在体外辅助检测应用中,现已有多种磁性内核纳米粒子在内核、外壳、附着物的材料选择和制备等方面的优化方法。由于用于循环肿瘤细胞检测的传统免疫磁性纳米粒子富集鉴定法需要 Fe_3O_4 内核,其灵敏度难以提升,Li 等^[19]在传统的磁性纳米微粒的基础上引入了碳包覆的纯铁作为核心来替代 Fe_3O_4 核心,使之不易被氧化,饱和磁化强度也达到 Fe_3O_4 的 2.4 倍,提升了分选速度。此外,还通过将拥有六条碳链的六氨基己酸附着在微球表面,强化生物大分子和配体结合的完整性,以提升检测率。在乳腺癌循环肿瘤细胞检测中,对于所有的良性乳腺癌患者和正常人,均无假阳性出现,体现了较高的灵敏度和较高的特异性。在制备方法的优化方面,Yu 等^[12]使用大量的羧基集团使更多的人乳腺癌细胞、人肺癌细胞和人肝癌细胞附着到同一个免疫磁性纳米粒子球面上,提高了捕获效率。除此之外,通过在纳米粒子上修饰无毒且高生物相容性的聚合离子液体,较大地提高细胞存活率。

在体内癌细胞的辅助检测应用中,具有磁性内核的纳米粒子还可以通过选择合适的抗体来辅助体内人脑癌细胞荧光成像与实时定位。Wang 等^[13]利用连接了抗 CD133 单克隆抗体的纳米磁性传感器可以调节细胞内吞作用的特性,在光学荧光成像中成功检测到了与具有抗 CD133 单克隆抗体的免疫磁性纳米粒子结合的脑癌细胞,该细胞会发出强的红色荧光,其检测方法还可同时实现实时定位,具有较强的特异性。

此外,具有磁性内核的纳米粒子还可在不借助荧光染色法等检测方法的情况下直接实现对循环肿瘤细胞(CTC)的快速目测半定量鉴别,近年来在临床诊断方面,灵敏、快速、低成本的大分子检测手段起到了较重要的作用。然而现在被广泛使用的聚合酶链式反应(PCR)、酶联免疫吸附测定(ELISA)、金侧流试纸条检测(GLFS)等技术存在种种难以克服的缺陷:PCR 对于操作的要求较高且需要昂贵的设备,ELISA 耗时较长且操作复杂,GLFS 的灵敏度较低。因此亟须一种满足各种基本要求的检测手段。Chen 等^[14]利用与甲胎蛋白和癌胚抗原结合的免疫磁珠层会呈现较窄的褐色条纹,而未结合的

免疫磁珠会形成弥散黄色层的特性来对分选结果进行目测检测,其检测灵敏度较高。此外,利用癌胚抗原在低质量浓度时呈现出的图案线宽差异的特性,还可以实现对癌胚抗原质量浓度的预估。该技术首次成功地将磁分离与目测读出结合,并实现了一步检测的高灵敏度半定量免疫生物传感器,该传感器具有灵敏、快速、低成本的优点,具有一定的应用价值。

近年来,人们也开始尝试在纳米粒子上加附或

修饰其他功能性物质,以实现纳米载药、纳米成像和纳米检测或监测的粒子集成^[20-21],图1就是其中的两种可能模式^[17],它们所使用的核心材料略有区别,图1(a)采用的是纳米凝胶,而图1(b)采用纳米壳层。纳米粒子的壳层结构为其功能修饰带来了较多可能,功能日渐丰富的纳米粒子有希望在人体内成为多种的媒介,充当载药、成像、检测、靶向等角色,对临床问题的解决大有裨益。

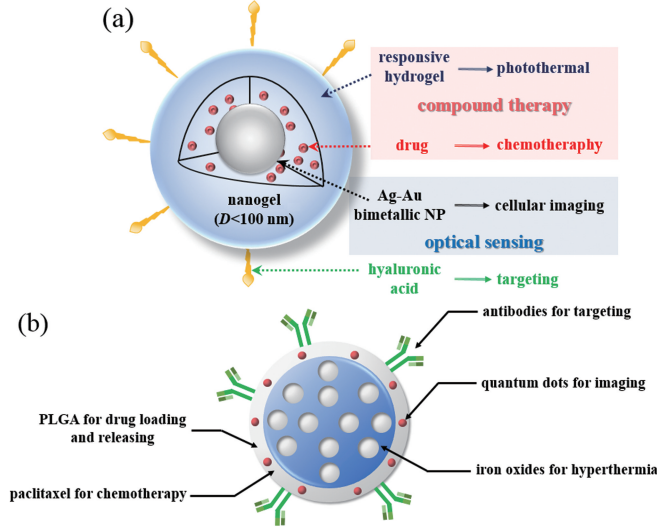


图1 两例集成壳核纳米粒子的结构^[17]。(a)多功能壳核混合纳米凝胶;(b)复合纳米壳层

Fig. 1 Two examples of integrated core-shell nanoparticle structure^[17]. (a) Multifunctional core/shell hybrid nanogel; (b) composite nanoshell

2.2 纳米线

硅纳米线(SiNW)场效应管凭借其其对肿瘤标志物(TM)检测的高敏感性、宽检测范围、大比表面积、无需二次标记、实时性好的优势,目前已经在早期极低质量浓度的TM检测方面得到较为广泛的应用,并应用于临床肿瘤诊断中。

典型的SiNW场效应管传感器结构如图2(a)

所示,利用SiNW场效应管传感器检测抗原的过程并不复杂:在检测过程中,将半导体与漏极和源极相连,构成器件的感应原件,栅极通过TM的特异性识别来调节导电性能,电导或电流等会发生相应的变化,如图2(b)所示,易于实现实时检测^[22]。在检测准备阶段,需要在半导体表面修饰目标分子的特异性受体;检测时,对场效应管传感器加交流或直流

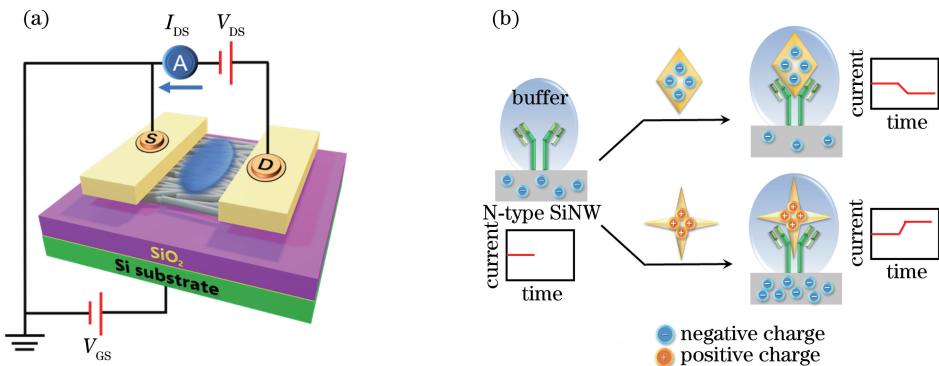


图2 SiNW场效应管传感器的结构和工作原理^[22]。(a)典型的SiNW场效应管传感器结构;(b)SiNW场效应晶体管的作用机理

Fig. 2 Mechanism and structure of SiNW field-effect tube sensor^[22]. (a) Typical structure of SiNW field-effect tube sensor; (b) functional mechanism of SiNW field-effect crystal valve

电压,由于目标分子一般带有电荷,其与受体结合后会使感应原件的电导发生变化。SiNW 的大比表面积使其可被大量的受体修饰,以实现其高敏感性。

这类场效应管传感器可以通过表面修饰获得功能化效果,从而实现电性能改良和灵敏度提升。例如,Presnova 等^[10]在传统 SiNW 场效应管的基础上,将纳米金颗粒和含硫醇基的 3-缩水甘油丙基三乙氧基硅烷(GOPS-SH)共价结合到纳米线表面,实现后者功能化,改善了传感器的电性能,而且提高了传感器对 pH 的灵敏度。在 pH=8 时,在血清中测得 PSA(一类前列腺癌特异性抗原)的质量浓度极限为 23 fg/mL,检测范围为 23 fg/mL~500 ng/mL,足以说明该传感器具有高敏感性和宽检测范围的优势。

由于场效应管传感器将抗原的质量浓度信息转换为电信号输出,为非生化信号,故具有较为显著的系统集成潜力和市场价值。Tran 等^[11]在原有的传感器基础上,提出优化 SiNW 场效应管传感平台的集成与制造,以及优化样品制造方法的想法。他们将 SiNW 场效应管与微流控系统集成,可实现多路检测,并有利于减轻电荷屏蔽作用。采用两步法制备样品时,以增加整个测定时间为代价实现了超高灵敏度检测(在 1 h 内检测到每毫升淋巴裂解液中的 0.01 个肿瘤细胞),该系统已经实现对肿瘤细胞的术中检测,在检测时间上也可进一步优化。类似地,8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)是一种肿瘤风险标志物,可以用高敏感、高选择性的检测手段进行检测。Mohd Azmi 团队^[23]把 8-OHdG 作为目标分子,将其特异性抗体用电化学诱导法功能化 SiNW,并与电子读出系统集成,开发了一种手持式护理点系统。该系统成本低廉、检测快速、灵敏、易用,说明了场效应管传感器在系统集成上的优势。

目前, SiNW 生物传感器对 TM 已经实现每毫升样品飞克量级的检测,与传统技术相比,其灵敏度显著提升,并且通过对 SiNW 进行合适的功能化,该传感器不仅适用于肿瘤的早期检测,也可用于其他疾病的检测,例如心脏病^[24]、禽流感^[25]、艾滋病^[25]等。

SiNW 生物传感器还有较大的发展空间。现阶段的传感器大都只能实现对单一肿瘤的检测,但在实际临床中情况复杂,因此,多路检测传感器,尤其是对原位(*in situ*)多标志物传感器的研究,将会给临床检测带来较大的便利。此外,德拜长度(Debye length)是限制 SiNW 生物传感器灵敏度的因素之

一^[26],超高德拜长度会产生电荷屏蔽作用,从而使检测灵敏度下降,若可以克服德拜长度的影响,灵敏度将会进一步提升。

2.3 纳米管

纳米管因其良好的尺度效应而被较为广泛地应用于生物检测中。纳米管包括碳纳米管、金属氧化物纳米管、有机聚合纳米管等。纳米管常常通过羧基化后与有机分子相连(机理如图 3 所示),从而在肿瘤检测上发挥重要的作用,主要体现在载体运输和检测平台两方面。

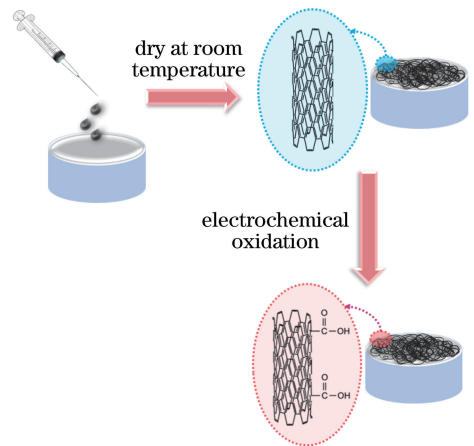


图 3 典型纳米管生物传感器的作用机理
Fig. 3 Functional mechanism of typical nanotube-based biosensor

血管内皮生长因子有提升血管通透性的作用,而微血管的通透性与肿瘤细胞的生长转移有密切关系^[27],因而可以通过检测血液中血管内皮生长因子的质量浓度判断癌细胞是否存在,从而监测肿瘤的发展情况。Kwon 等^[6]研究了高聚物分子羧化吡咯纳米管对血管内皮生长因子的检测作用,其中多聚羧化吡咯具有富电子结构,电子流动性好,有助于提高外回路检测电流强度,从而降低对内皮生长因子结合复合物的质量浓度要求,提高了检出灵敏度。另一方面,多聚羧化吡咯强化了基板和复合物之间的结合能力,能降低导通电阻,提高检测灵敏度。实验结果显示检测外回路对表皮生长因子针对性检出的提升效果十分明显,对早期肿瘤细胞的诊断具有积极意义。考虑到检出灵敏度的关键作用,用氮掺杂石墨烯纳米管替代羧化吡咯纳米管,样本所需血管表皮生长因子检出质量浓度明显降低^[7],表明富电子结构纳米载体对检出灵敏度有促进作用。

由纳米管构成的气敏电阻可用于辅助检测醇、酮等物质,近年来研究发现与乳腺癌相关的挥发性有机物质可作用于氧化锌纳米管^[8],使后者电阻发

生变化,然后根据外电路所测电阻的差异可确定是否存在乳腺癌细胞。其检测原理为加工工艺对氧化锌性能影响较大,热加工使氧化锌表面呈现多孔状,多孔结构在吸附挥发性气体后,晶格会发生改变,从而改变电阻。这种氧化锌纳米管低毒、制备方便,在乳腺癌细胞检测中扮演着重要角色。

单层碳纳米管一方面因其单分子层易吸附气体,使得表面电学特性发生变化,另一方面碳原子的稳定性极高,其使用寿命比一般纳米管长^[9],因此基于碳纳米管的生物传感器具有更多的应用。单层碳纳米管结合 T 细胞抗原可以刺激 T 细胞产生大量抗体,这在同为碳原子构成的活性炭和 C-60 中不曾出现^[28]。单层碳纳米管通过增加表面积,一方面提高了和抗原的结合概率,另一方面提高了 T 细胞的接触概率,以刺激产生大量抗体,激发自身免疫机制,提高自身免疫能力。此外,单层碳纳米管也可用于检测癌细胞标志物。骨桥蛋白可由前列腺癌细胞表达,因而可作为靶向检测人体内是否存在前列腺癌的生物标志物。单层碳纳米管连接源极和漏极构成场效应管,液相检测样品骨桥蛋白,检测回路信号,根据回路信号与空白对照信号的差异确定前列腺癌是否存在或者动态监测前列腺癌的发展^[29]。由于单层碳纳米管的导电性能优良、灵敏度高,因而有助于早期检出前列腺癌。

2.4 纳米阵列

由于金属纳米阵列导电性良好、比表面积大、成本较低的特性,金属纳米阵列在使用电化学免疫传感器的检测方法中一般用于构建微电极阵列,目前已经在检测癌细胞领域有了初步的检测装置。

循环肿瘤细胞(CTC)对早期癌细胞检出有重要意义,然而灵敏检出低质量浓度下的循环肿瘤细胞是十分困难的。常规的检测方法大致有细胞富集和细胞识别两个步骤^[30]。但过去的大多数方法,只是有效地进行了富集过程,而未能良好地解决 CTC 识别的问题。基于此,Chung 等^[15]基于半集成系统开发了一种对 CTC 的电子无荧光检测。此系统通过磁性筛分和分离技术富集肿瘤细胞之后,将二次样品转移,并通过微流体通道中的磁性分选进一步浓缩细胞,最后通过微电极阵列(MEA)上的抗体捕获细胞。MEA 允许在具有负介电电泳的电极顶部捕获细胞,随后通过抗体相互作用进行选择,最后通过阻抗光谱进行检测。此方法一方面在富集过程中进行了创新:在富集时分为两个步骤,首先将免疫磁法和孔径过滤器结合使用,以减少干扰,然后在微芯片

上利用微流体通道使二次样品在检测之前通向捕获室,在捕获室中,底部磁体捕获与磁珠结合的癌细胞,从而过滤掉大多数血细胞,实现再次富集。另一方面也提高了识别的灵敏度:通过耦合磁捕获和免疫化学捕获,巧妙地在 MEA 上选择和浓缩 CTC,以增加 CTC 黏附空间。

为了进一步拓宽单细胞检测限制,增大宽动态检测范围,Chen 等^[16]开发了一种新型高密度电阻抗光谱(EIS)生物传感器阵列,如图 4 所示,并用于 CTC 进行检测。这个方法成功地用互补金属氧化物半导体(CMOS)电极在单细胞分辨率下对癌细胞进行计数。此传感器的传感区域为 $3.5 \text{ mm} \times 3.5 \text{ mm}$ 的硅微芯片,其可容纳大于 9000 个微电极,通过对单独寻址的微电极系统的阻抗进行测量,可直接完成细胞计数。该传感器电极密度高、尺寸小,使得其检测动态范围较大、检测精度较高、与其他系统集成时吞吐量较高。

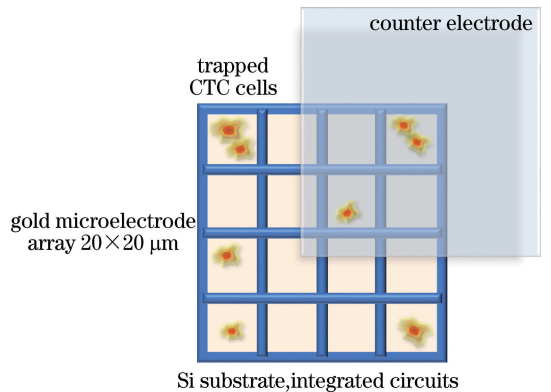


图 4 典型的纳米阵列结构^[16]

Fig. 4 Typical nanoarray structure^[16]

由于定量检测时大多使用电化学阻抗谱法,此方法需要考虑电极的导电性能,故霍小鹤等^[31]改良了传感器的导电性能。他们发现由于 TiO_2 纳米线阵列具有导电性差的缺点,限制了其在电化学传感器方面的应用,因此构建了一种以金纳米粒子- TiO_2 纳米线阵列为支架的电化学免疫传感器。该传感器用电化学沉积法将金纳米粒子修饰于 TiO_2 纳米线阵列表面,从而增强了传感器的导电性和生物相容性。因为纳米金与癌胚抗原抗体之间有静电吸附作用,于是将包被抗体 Ab1 负载于电极表面,制成检测癌胚抗原的电流型免疫传感器。同时用圆柱形 TiO_2 纳米柱和辣根过氧化物酶一起标记信号抗体 Ab2,夹心型免疫反应后,即可用差示脉冲伏安法定量检测癌胚抗原。实验结果表明,金纳米粒子的沉积显著增强了 TiO_2 纳米线阵列的导电性和生

物相容性,从而可以检测更低质量浓度的癌胚抗原,也提高了传感器的准确性。

3 结束语

纳米材料在比表面积、生物相容性、导电性方面比较大的优越性,将纳米材料应用于早期肿瘤检测器件中,可较大程度地提升检测灵敏度与准确性。纳米材料丰富的形态结构更是为肿瘤检测传感器的设计与制作带来更大的空间,其中纳米管与碳、金属氧化物、有机聚合物等相结合后可用作运输载体和检测平台,从而实现肿瘤方便高效的检测;纳米线与硅结合制成的 SiNW 场效应管传感器可实现早期肿瘤的超高灵敏度检测;壳核纳米粒子一般选取具有铁磁性的内核,可对 CTC 进行捕获和富集,并能实时监测肿瘤分子;纳米阵列可用作电化学免疫传感器的微电极。除本文提及的四种纳米形态结构以外,目前还有利用荧光淬灭特性的纳米片^[32]等其他形态的纳米材料也出现在肿瘤早期检测领域的先端研究中。我们相信随着纳米技术的不断发展,光学纳米生物传感器将依靠纳米材料的优越特性及其形态结构的高度可塑性、灵活性,能克服目前的一些技术瓶颈,在临床应用上取得新的进展。

参 考 文 献

- [1] Liu Z F, Han X P, Liu H B, et al. Comparative study on detection of peritoneal free cancer cells of gastric surgery [J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery, 2010, 17(8): 803-807.
刘振芳,韩晓鹏,刘宏斌,等.胃癌术中腹腔游离癌细胞检测方法的对比研究[J].中国普外基础与临床杂志,2010,17(8):803-807.
- [2] Yan G, Li M, Zhou B B. Application value of ultrathin liquid based cell technology in the detection of carcinoma cell in hydrothorax and ascites [J]. Systems Medicine, 2018, 3(13): 12-14.
闫敢,李明,周蓓蓓.超薄液基细胞技术在胸腹水癌细胞检测中的应用价值[J].系统医学,2018,3(13):12-14.
- [3] Xiong H, Kos P, Yan Y F, et al. Activatable water-soluble probes enhance tumor imaging by responding to dysregulated pH and exhibiting high tumor-to-liver fluorescence emission contrast [J]. Bioconjugate Chemistry, 2016, 27(7): 1737-1744.
- [4] Ji Z, Lou C G, Yang S H. Three-dimensional microwave-induced thermoacoustic imaging system and the detection of early breast tumor [J]. Acta Laser Biology Sinica, 2012, 21(5): 465-469.

- 计钟, 娄存广, 杨思华. 三维微波热声成像系统及早期乳腺肿瘤检测研究 [J]. 激光生物学报, 2012, 21(5): 465-469.
- [5] Ye F, Zhao Y, El-Sayed R, et al. Advances in nanotechnology for cancer biomarkers [J]. Nano Today, 2018, 18: 103-123.
- [6] Kwon O S, Park S J, Jang J. A high-performance VEGF aptamer functionalized polypyrrole nanotube biosensor [J]. Biomaterials, 2010, 31 (17): 4740-4747.
- [7] Kwon O S, Park S J, Hong J Y, et al. Flexible FET-type VEGF aptasensor based on nitrogen-doped graphene converted from conducting polymer [J]. ACS Nano, 2012, 6(2): 1486-1493.
- [8] Katwal G, Paulose M, Rusakova I A, et al. Rapid growth of zinc oxide nanotube-nanowire hybrid architectures and their use in breast cancer-related volatile organics detection [J]. Nano Letters, 2016, 16(5): 3014-3021.
- [9] He M S, Magnin Y, Amara H, et al. Linking growth mode to lengths of single-walled carbon nanotubes [J]. Carbon, 2017, 113: 231-236.
- [10] Presnova G, Presnov D, Krupenin V, et al. Biosensor based on a silicon nanowire field-effect transistor functionalized by gold nanoparticles for the highly sensitive determination of prostate specific antigen [J]. Biosensors and Bioelectronics, 2017, 88: 283-289.
- [11] Tran D P, Winter M A, Wolfrum B, et al. Toward intraoperative detection of disseminated tumor cells in lymph nodes with silicon nanowire field effect transistors [J]. ACS Nano, 2016, 10(2): 2357-2364.
- [12] Yu Y Y, Yang Y, Wang F, et al. Functional and biocompatible polymeric ionic liquid (PIL)-decorated immunomagnetic nanospheres for the efficient capture of rare number CTCs [J]. Analytica Chimica Acta, 2018, 1044: 162-173.
- [13] Wang X Q, Li B, Li R F, et al. Anti-CD133 monoclonal antibody conjugated immunomagnetic nanosensor for molecular imaging of targeted cancer stem cells [J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2018, 255: 3447-3457.
- [14] Chen P, Huang Y Y, Hoshino K, et al. Multiscale immunomagnetic enrichment of circulating tumor cells: from tubes to microchips [J]. Lab on a Chip, 2014, 14(3): 446-458.
- [15] Chung Y K, Reboud J, Lee K C, et al. An electrical biosensor for the detection of circulating tumor cells [J]. Biosensors and Bioelectronics, 2011, 26(5): 2520-2526.
- [16] Chen Y, Wong C C, Pui T S, et al. CMOS high

- density electrical impedance biosensor array for tumor cell detection [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2012, 173: 903-907.
- [17] Chatterjee K, Sarkar S, Jagajjanani Rao K, et al. Core/shell nanoparticles in biomedical applications [J]. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2014, 209: 8-39.
- [18] Tang M, Wen C Y, Wu L L, et al. A chip assisted immunomagnetic separation system for the efficient capture and in situ identification of circulating tumor cells[J]. *Lab on a Chip*, 2016, 16(7): 1214-1223.
- [19] Li F R, Li Q, Zhou H X, et al. Detection of circulating tumor cells in breast cancer with a refined immunomagnetic nanoparticle enriched assay and nested-RT-PCR[J]. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2013, 9(7): 1106-1113.
- [20] Qu X C, Liang J M, Yao C P, et al. Optical properties of gold nanoparticle and its application in biological imaging and photothermal therapy [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2007, 34(11): 1459-1465.
屈晓超, 梁佳明, 姚翠萍, 等. 金纳米微粒的光学性质及其在生物成像和光热疗法中的应用[J]. *中国激光*, 2007, 34(11): 1459-1465.
- [21] Yao C P, Zhang Z X, Yao B L. Laser irradiation cell photothermal therapy assisted by gold nanoparticles [J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2007, 34(3): 312-316.
姚翠萍, 张镇西, 姚保利. 金纳米微粒辅助细胞激光热作用疗法研究[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2007, 34(3): 312-316.
- [22] Lu N, Gao A R, Dai P F, et al. The application of silicon nanowire field-effect transistor-based biosensors in molecular diagnosis[J]. *Chinese Science Bulletin*, 2016, 61(4): 442-452.
鲁娜, 高安然, 戴鹏飞, 等. 硅纳米线场效应晶体管生物传感器在肿瘤分子诊断中的应用[J]. *科学通报*, 2016, 61(4): 442-452.
- [23] Mohd Azmi M A, Tehrani Z, Lewis R P, et al. Highly sensitive covalently functionalised integrated silicon nanowire biosensor devices for detection of cancer risk biomarker [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2014, 52: 216-224.
- [24] Zhang G J, Ning Y. Highly sensitive detection of heart disease markers by silicon nanowires field effect transistor biosensor[C]//The 4th Branch of the 28th Annual Meeting of the Chinese Chemical Society. Chengdu: Chinese Chemical Society, 2012.
- 张国军, 宁勇. 硅纳米线场效应晶体管生物传感器高灵敏检测心脏病标志物[C]//中国化学会第28届学术年会第4分会场摘要集. 成都: 中国化学会, 2012.
- [25] Kim J Y, Ahn J H, Moon D I, et al. Multiplex electrical detection of avian influenza and human immunodeficiency virus with an underlap-embedded silicon nanowire field-effect transistor[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2014, 55: 162-167.
- [26] Bao Z T, Wang T. The application of silicon nanowires field-effect transistor biosensor in medicine [J]. *Journal of Biomedical Engineering*, 2017, 34(5): 807-811.
包增涛, 王彤. 硅纳米线场效应管生物传感器的医学应用[J]. *生物医学工程学杂志*, 2017, 34(5): 807-811.
- [27] Ng Y, Krilleke D, Shima D. VEGF function in vascular pathogenesis [J]. *Experimental Cell Research*, 2006, 312(5): 527-537.
- [28] Fadel T R, Steenblock E R, Stern E, et al. Enhanced cellular activation with single walled carbon nanotube bundles presenting antibody stimuli [J]. *Nano Letters*, 2008, 8(7): 2070-2076.
- [29] Sharma A, Hong S, Singh R, et al. Single-walled carbon nanotube based transparent immunosensor for detection of a prostate cancer biomarker osteopontin [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2015, 869: 68-73.
- [30] Yang P, Wei D, Pang K, et al. Progress in detection of circulating tumor cell by *in vivo* photoacoustic flow cytometry [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2017, 54(9): 090001.
杨萍, 魏丹, 庞恺, 等. 在体光声流式细胞术在循环肿瘤细胞检测中的研究进展[J]. *激光与光电子学进展*, 2017, 54(9): 090001.
- [31] Huo X H, Liu P P, Liu X Q, et al. Construction of an electrochemical immunosensor based on Au nanoparticles-TiO₂ nanowire arrays and its application [J]. *Chemical Research*, 2017, 28(1): 113-119.
霍小鹤, 刘培培, 刘小强, 等. 以金纳米颗粒-二氧化钛纳米线阵列为支架的电化学免疫传感的构建及其应用[J]. *化学研究*, 2017, 28(1): 113-119.
- [32] Yan W J, Wang X H, Yao Q, et al. Detection of cancer cells based on fluorescence quenching property of black phosphorus[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2018, 45(2): 0207030.
闫武娟, 王秀翊, 姚倩, 等. 基于黑磷荧光淬灭特性的肿瘤细胞探测[J]. *中国激光*, 2018, 45(2): 0207030.