

功能纳米材料应用于电化学新冠病毒生物传感器的研究进展

刘 瑶^{1,2}, 尤勋海^{1,3}, 赵 冰^{1,3}, 罗晓莹⁴, 陈 星^{1,2,3}

(1. 合肥工业大学 工业与装备技术研究院, 合肥 230009; 2. 合肥工业大学 资源与环境工程学院, 合肥 230009; 3. 合肥工业大学 材料科学与工程学院, 合肥 230009; 4. 上海交通大学医学院附属仁济医院 上海市肿瘤研究所 癌基因与相关基因国家重点实验室, 上海 200032)

摘 要: 新冠疫情暴发对全球公共卫生构成了巨大威胁, 病毒的快速、准确诊断对新冠疫情防控具有至关重要的作用。近年来, 以纳米材料为基础的电化学传感技术在快速、高灵敏度/高特异性分子诊断方面显示出巨大的潜力。本文简要介绍了新型冠状病毒 (SARS-CoV-2) 的结构特征及常规检测方法, 总结了电化学生物检测相关传感特点和机制。在此基础上, 详细评述了金纳米材料、氧化物纳米材料、碳基纳米材料等为基础的电化学传感器用于快速、准确检测新冠病毒的研究进展。最后, 展望了基于电化学传感技术在未来生物分子诊断中的应用。

关 键 词: SARS-CoV-2; 电化学生物传感器; 纳米材料; 快速诊断; 综述

中图分类号: TQ174 文献标志码: A

Functional Nanomaterials for Electrochemical SRAS-CoV-2 Biosensors: a Review

LIU Yao^{1,2}, YOU Xunhai^{1,3}, ZHAO Bing^{1,3}, LUO Xiaoying^{1,4}, CHEN Xing^{1,2,3}

(1. Institute of Industry and Equipment Technology, Hefei University of Technology, Hefei 230009, China; 2. School of Resources and Environmental Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230009, China; 3. School of Materials Science and Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230009, China; 4. State Key Laboratory of Oncogenes and Related Genes, Shanghai Cancer Institute, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200032, China)

Abstract: The pandemic outbreak of COVID-19 has posed a threat to public health globally, and rapid and accurate identification of the viruses is crucial for controlling COVID-19. In recent years, nanomaterial-based electrochemical sensing techniques hold immense potential for molecular diagnosis with high sensitivity and specificity. In this review, we briefly introduced the structural characteristics and routine detection methods of SARS-CoV-2, then summarized the associated properties and mechanisms of the electrochemical biosensing methods. On the above basis, the research progress of electrochemical biosensors based on gold nanomaterials, oxide nanomaterials, carbon-based nanomaterials and other nanomaterials for rapid and accurate detection of virus were reviewed. Finally, the future applications of nanomaterial-based biosensors for biomolecular diagnostics were pointed out.

Key words: SARS-CoV-2; electrochemical biosensor; nanomaterial; rapid detection; review

收稿日期: 2022-07-04; 收到修改稿日期: 2022-08-18; 网络出版日期: 2022-09-15

基金项目: 国家重点研发计划(SQ2021YFE011305)

National Key Research and Development Program of China (SQ2021YFE011305)

作者简介: 刘 瑶(1993-), 女, 博士研究生. E-mail: 18691965261@163.com

LIU Yao (1993-), female, PhD candidate. E-mail: 18691965261@163.com

通信作者: 陈 星, 教授. E-mail: xingchen@hfut.edu.cn; 罗晓莹, 副教授. E-mail: luoxxy@shsci.org

CHEN Xing, professor. E-mail: xingchen@hfut.edu.cn; LUO Xiaoying, associate professor. E-mail: luoxxy@shsci.org

2019 年末以来, 全球范围暴发的新冠病毒肺炎疫情已导致 5 亿人次感染, 600 多万人死亡。此次新冠病毒大规模流行, 严重威胁人们的生命健康, 给人类社会和经济造成了巨大损失。为了遏制新冠病毒大范围传播, 开发快速高效的检测方法至关重要。目前, 病毒检测主要依赖实验室常规技术, 包括核酸检测和血清学测试^[1]。在核酸检测中, 荧光 PCR 测定法被认为检测的金标准, 但其存在成本高、耗时、检测精度低等问题。血清学测试主要基于抗原抗体的特异性结合, 其操作简便且响应速度快, 但其对早期以及免疫力低的样本检测灵敏度较低, 因此仅作为一种辅助检测手段。面对 SARS-CoV-2 检测的局限性, 科研工作者正在努力探索快速、灵敏且低成本的检测新方法。近年来, 基于纳米材料的电化学生物传感器在生物识别过程中表现出高灵敏、高特异性, 对 SARS-CoV-2 可以实现快速、低成本诊断^[2-3]。

电化学生物传感器的性能主要取决于电极修饰材料。通过对电极材料的设计与合成, 构筑对特定冠状病毒具有选择性捕获特性的功能材料, 有望对其实现高灵敏、高选择性检测。其中, 贵金属^[4]、金属氧化物^[5]、碳基纳米材料^[6]等具有优异的导电性和生物相容性, 在电化学分析领域取得了较大进展。

本文简单介绍 SARS-CoV-2 的结构特征, 概述常规检测方法及原理, 在此基础上, 针对新冠病毒电化学检测方法, 详细综述了不同纳米材料构建电化学生物传感器在病毒检测中的应用。

1 新冠病毒的结构与检测

1.1 新冠病毒的结构特征

新型冠状病毒(SARS-CoV-2), 简称新冠病毒, 是新冠肺炎(COVID-19)的病原体, 与严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)和中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)同属于 β 类冠状病毒组^[7-9]。SARS-CoV-2 的基因组包含超过 29000 个碱基, 编码 29 种蛋白质^[10]。如图 1 所示, 其基因组核心区被包裹在由核衣壳蛋白(N 蛋白)、自身刺突蛋白(S 蛋白)、膜糖蛋白(M 蛋白)、包膜蛋白(E 蛋白)组成的结构蛋白的外围包膜中^[11]。非结构蛋白(NsPs)最初形成为两个长多肽, 通过病毒的主要蛋白酶(MP)、Nsp5 的作用, 释放 RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RdRp, 又称 Nsp12)^[12]。

1.2 SARS-CoV-2 的检测方法

SARS-CoV-2 的检测依赖于结构特征, 主要针

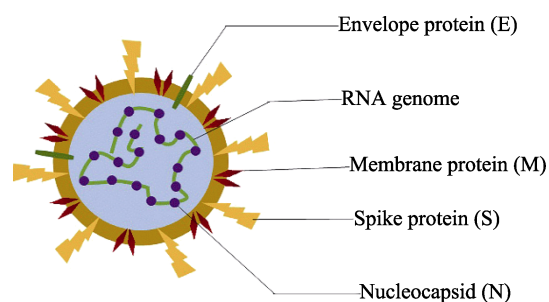


图 1 SARS-CoV-2 的结构

Fig. 1 Structure of SARS-CoV-2

对 SARS-CoV-2 的 RNA、N 蛋白和 S 蛋白展开。SARS-CoV-2 的常见检测方法有荧光 PCR 法^[1,13-15]、酶联免疫法(Enzyme Linked Immunosorbent Assay, ELISA)^[16]、表面拉曼增强(Surface Enhanced Raman Scattering, SERS)^[17-19]和电化学检测^[20-22]等。

荧光 PCR 法的目标分子为病毒的遗传物质 RNA, 通过逆转录将 RNA 转变为互补 DNA, 并经过扩增后再检测。同时以病毒 ORF1ab 基因和核衣壳蛋白 N 基因中的保守序列为靶标, 设计特异性引物和荧光探针^[1,13-15]。当靶标特异性探针与靶序列杂交时, 探针中的标记荧光团会被 DNA 聚合酶的核酸外切酶裂解, 产生荧光信号。荧光 PCR 测定法具有一定的灵敏度和超高的特异性, 但其操作复杂、耗时且需要专业人员处理和运输样本。

血清学检测^[23-25]主要依赖于抗原、抗体的特异性结合, 分为基于抗原的检测和基于抗体的检测。前者主要针对感染前期进入人体的 SARS-CoV-2 表面的 S 蛋白和 N 蛋白, 而后者主要针对机体中感染 SARS-CoV-2 后自身免疫系统的抗体。其中, 酶联免疫法具有临床样品易采集、特异性强及灵敏度高等优点, 但也存在检测时间较长和操作较为复杂的问题。

SERS 是一种单分子光谱检测技术, 以其灵敏度、无损性、重复性和精度高等优点而备受关注, 但是需要生产专门用于 SARS-CoV-2 检测的 SERS 芯片。

表 1 对比了各种常见检测方法的优缺点, 相比于上述方法, 电化学检测方法具有特异性高、灵敏度高、成本低、易集成、便携带等特点, 更重要的是, 可在几分钟内完成目标病毒的检测。目前, 随着电化学传感器的小型化和智能化发展, 其在检测生物病毒中的应用也越来越广泛。

2 电化学生物检测方法

电化学生物传感器结合了电化学传感的高灵敏度和生物识别的高特异性, 可通过识别元件(酶、蛋

表 1 SARS-CoV-2 检测方法比较
Table 1 Comparison of detection methods for SARS-CoV-2 detection

Detection method	Time/h	Advantage	Disadvantage
Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR)	4–6	High sensitivity and reliability Low cost Versatility in sample types	Special instruments Complicated operation Time-consuming
Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)	1–3	Simple operation Low price Fast detection	Low specificity Suitability only for the late stage of the disease
Surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS)	<1	Simple construction Good repeatability	Specialized SERS active substrates
Electrochemical detection	<1	Lower cost Simpler construction Higher specificity Relatively lower sensitivity	Lower clinical trial accuracy

白质、抗体、DNA、细胞、组织或受体)选择性地与目标分析物(细菌、病毒)反应并产生电信号^[26-28]。根据电化学接收信号的差异,依次分为伏安法、电位法、阻抗法、基于场效应晶体管的生物传感器法^[29]。

2.1 伏安法

伏安法是在工作电极上施加一定的过电位,记录电化学反应电流,得到的峰形伏安图即为目标分析物的响应信号^[30-32]。伏安法包括线性扫描伏安法、循环伏安法、差分脉冲伏安法、交流伏安法、溶出伏安法、方波伏安法等,这些方法通常在三电极体系中进行,工作电极为汞膜电极、金电极、玻碳电极或者其他修饰电极;参比电极为饱和甘汞电极或 Ag/AgCl;常用 Pt 作为辅助电极。电化学方法具有较宽的检测范围,适用于微/痕量检测^[27]。

2.2 电位法

电位法以测量工作电极和参考电极之间的电位差为基础^[33],得到电位差与待测物质浓度之间的关系。电位法包括计时电位法和开路电位法。计时电位法和伏安法接近,在恒电流下测量电化学过程中电势与反应时间的关系;而开路电位法是在无外加电流条件下,测量工作电极和参比电极之间的电位差。与伏安法相比,开路电位技术具有以下优点:自发测量电极表面的电化学反应产生的电极电势;反应体系没有扰动,容易同时获得多个电极电位^[34]。

2.3 阻抗法

电化学阻抗法^[35-37]是通过对系统施加 5~10 mV 的小幅度正弦波交流电信号,测试工作电极上的生物材料所表现出来的电阻和电容。电化学阻抗谱图包括高频区的半圆部分和低频区的直线部分,分别代表工作电极表面发生氧化还原反应时的电子转移速率和电解质溶液中电荷扩散速率。电化学阻抗传感器主要通过快速、灵敏地分析电极材料上电

阻变化,来反映待测目标分析物的浓度。目前,电化学阻抗传感器已经在新冠病毒检测上有着独特的运用^[35-36]。

2.4 场效应晶体管法

场效应晶体管(Field Effect Transistor, FET)传感器是将生物分子固定在与源极和漏极相连的传感通道上,使带电的生物分子附着到栅极电介质的表面,从而产生对栅极施加的电压,导致阈值电压发生变化^[15]。FET 场效应晶体管传感器具有灵敏度高、检测限低、可瞬时测量等特点。Seo 等^[38]开发了一种基于 FET 的生物传感装置,用于检测临床样本中的 SARS-CoV-2。其通过在石墨烯纳米片滴涂 SARS-CoV-2 刺突蛋白的特异性抗体来识别 SARS-CoV-2,以实验室培养的 SARS-CoV-2 和 COVID-19 患者的鼻咽拭子标本为分析物,检出限分别可达 16 pfu/mL (Plaque Forming Unit/mL,指每毫升样本中所含的具有侵染性的病毒数)和 242 copies/mL(copies/mL 指每毫升样本中的病毒拷贝量,包括尚未组装好的病毒)。

3 用于 SARS-CoV-2 检测的电化学传感材料

随着纳米技术的不断发展,纳米材料在电化学领域得到了越来越广泛的应用。电化学传感器的发展主要依赖于开发功能性纳米材料和新型电极集成技术。在电化学传感器中,纳米功能材料被用作电化学敏感界面的改性剂以提高检测性能,或用作载体以固定生物分子。其中,纳米材料自身独特的光学、电学、磁学性能有利于构建高灵敏、高选择性的电化学敏感界面,同时其大比表面积、强吸附特性以及催化性能可作为电子受体或供体,有助于提高特定生物分子的富集与催化转化能力。

良好的生物相容性以及尺寸结构可控性进一步增强了表面生物分子的固定效果^[39-41]。本文介绍几种具有生物相容性的纳米材料, 阐述了金纳米材料、金属氧化物纳米材料, 碳基纳米材料以及其他纳米材料构建电化学传感器在检测 SARS-CoV-2 中的重要应用。

3.1 金纳米材料

众所周知, 金的高催化活性、高生物相容性、高导电性使其在电化学、光催化领域中应用广泛。金纳米颗粒(Au nanoparticles, AuNPs)修饰的电极可以进一步提高电化学活性的比表面积和传质速率。更加重要的是, AuNPs 易于作进一步表面修饰(如蛋白质和 DNA 分子修饰^[42-45]), 修饰后电导性仍然很强, 是病毒特异捕获和高灵敏检测的理想材料。Tripathy 等^[46]将 AuNPs 沉积在钛基板上, 以其作为工作电极, 开发了一种基于 DNA 杂交的无标记检测的 SARS-CoV-2 电化学传感器。图 2(a)显示了传感电极上目标 DNA 识别过程。硫醇修饰的探针通过自组装连接到金电极上, 并使用标准阻断剂封闭未结合巯基的位点。将目标 DNA 由特定反应室引

入传感器与互补探针杂交, 伏安法检测显示电化学传感器表面总电荷与目标 DNA 浓度呈线性关系。Kashefi-Kheyrabadi 等^[47]制备了 3D 金纳米针, 以此构建的传感平台, 可同时检测 SARS-CoV-2 RNA 的 S 和 ORF1ab 基因片段。图 2(b)为三维金纳米针的扫描电镜照片, 其中特殊结构金纳米针修饰的电极比表面积和捕获位点, 有利于促进氧化还原探针与电极表面之间的电子转移。该生物传感器可以实现 SARS-CoV-2 的 S 基因和 ORF1ab 基因检测, 灵敏度分别为 2 和 3 copies/ μL (图 2(c-e))。

然而, AuNPs 易于团聚, 这限制了其在生物分析领域中的应用。为此, 有必要发展负载型催化剂, 以改变这种状况。一方面, AuNPs 与载体材料复合后, 可以减少其浸出与团聚; 另一方面, 载体材料与客体材料之间的协同作用可以进一步提高催化活性。Lorenzen 等^[48]制备了 AuNPs/聚乙烯二氧噻吩纳米复合材料(AuNPs/PEDOT), 以其修饰电极用于检测人体血清样本中的 COVID-19 抗体。AuNPs 均匀分布在 PEDOT 表面(图 2(f, g)), 同时抗原固定在 AuNPs/PEDOT 纳米复合材料表面。通过该

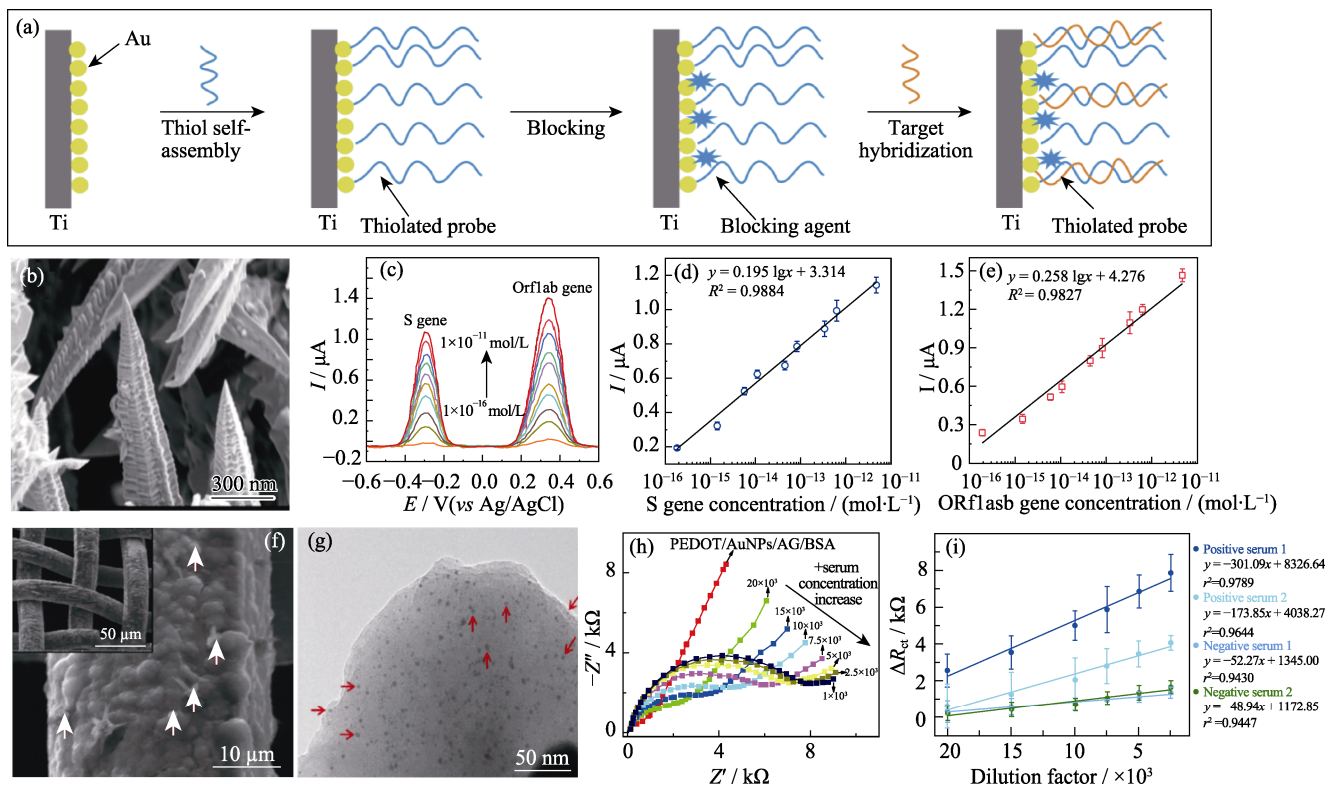


图 2 基于金纳米材料构建的电化学生物传感器检测新冠病毒的应用

Fig. 2 Electrochemical biosensors based on gold nanomaterials for the detection of SARS-CoV-2

(a) Schematic diagram of probe DNA fixation and target nucleotide hybridization on gold electrode^[46]; (b) SEM images of 3D gold nanoneedle structures^[47]; (c-e) Square wave stripping voltammetric response and corresponding calibration plots of 3D gold nanoneedle modified electrode toward S and ORF1ab genes^[47]; (f) SEM and (g) TEM images of PEDOT/AuNPs/AG^[48]; (h-i) Nyquist plots and corresponding calibration plots of the PEDOT/AuNPs/AG/BSA modified electrode toward different positive serum concentrations^[48]

AuNPs/PEDOT 纳米复合材料修饰的电极检测 COVID-19 抗体的性能发现, 相比于阴性血清样品, 阳性样品的电子转移电阻(R_{ct})增加了 3.5 倍。所构建的免疫传感器对稀释 $2.5 \times 10^3 \sim 20 \times 10^3$ 倍范围内的血清样本具有线性 and 选择性响应(图 2(h, i))。因此, 金纳米材料具备快速检测 SARS-CoV-2 的潜力, 但是 AuNPs 的尺寸效应提高其催化性能的同时, 存在团聚倾向又是其应用中的不足。此外, 关于其他贵金属纳米材料修饰的电化学传感器用于检测 SARS-CoV-2 的报道较少, 因此贵金属基纳米复合材料的探索还值得继续拓展和深入。

3.2 金属氧化物纳米材料

相比于贵金属纳米材料, 金属氧化物成本低, 生物相容性好, 同时对重金属离子的吸附能力强。近年来, 一些具有氧化还原活性的金属氧化物, 如 Fe_2O_3 、 Fe_3O_4 、 TiO_2 、 ZnO 、 RuO_2 、 NiO 、 Co_3O_4 、 MnO_2 等, 已被广泛用于电化学传感器的电极材料。Zhao 等^[6]设计构筑了一种基于探针识别技术的便携式电化学生物传感器, 用以检测 SARS-CoV-2 的 RNA。如图 3(a)所示, 在 AuNPs 负载 Fe_3O_4 复合材

料($\text{Au}@\text{Fe}_3\text{O}_4$)作为捕获探针, 在 AuNPs/磺酸化杯芳烃/还原氧化石墨烯/电信号物质复合物($\text{Au}@\text{RGO-SCX8}@\text{MB}$)中加入标记探针和辅助探针, 形成预混料。之后在一定浓度的目标 RNA 中依次加入不同预混料, 以其修饰丝网印刷电极, 构建电化学传感器。该传感器检测 SARS-CoV-2 的 RNA 浓度范围为 $10^{-9} \sim 1$ nmol/L, 最低检出限为 3 amol/L (10^{-18} mol/L, 图 3(b, c)), 其电化学信号的放大主要由 1) Fe_3O_4 的催化活性和 2)金纳米粒子的导电性相互协同作用而实现。Vadlamani 等^[49]采用钴功能化 TiO_2 纳米管构建了快速检测 SARS-CoV-2 刺突蛋白的电化学生物传感器。通过阳极氧化法制备了 TiO_2 纳米管, 并置于 $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 乙醇溶液中超声处理使其功能化(图 3(d))。在 14~1400 nmol/L 的浓度范围内, 刺突蛋白响应信号强度与浓度呈线性关系(图 3(e))。该传感器响应速度快(<30 s), 检测限低(0.7 nmol/L), 因而可用于 SARS-CoV-2 的快速诊断分析。Haghighyegh 等^[5]针对 SARS-CoV-2 核衣壳蛋白, 设计了基于氧化锌/还原氧化石墨烯(ZnO/rGO)纳米复合材料的电化学传感器(图 3(f))。ZnO 有利于增加

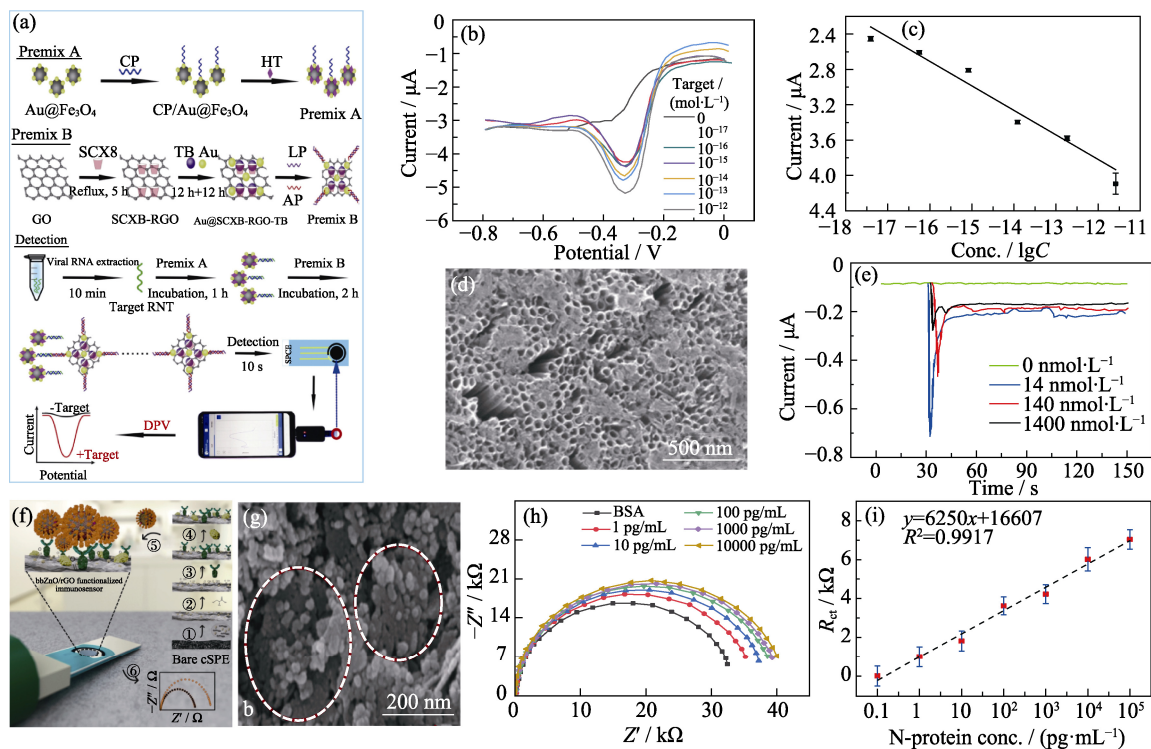


图 3 基于金属氧化物纳米材料构建的电化学传感器检测 SARS-CoV-2 的应用

Fig. 3 Metal oxide nanomaterials used in electrochemical sensors to detect SARS-CoV-2

(a) Schematic of portable electrochemical biosensor based on probe recognition technology for the detection of SARS-CoV-2 RNA^[6]; (b) DPV curves for different concentrations of artificial target for the SARS-CoV-2 biosensor^[6]; (c) Resulting calibration plot for lgC vs. DPV response signals^[6];

(d) SEM image of the Co-functionalized TNTs^[49]; (e) Amperometry response curves of Co-TNT on SARS-CoV-2 S protein of different concentrations^[49]; (f) Amperometry response curves of Co-TNT sensor upon exposure to SARS-CoV-2 S protein of different concentrations^[49]; (g)

FESEM image of antibodies being deposited on ZnO/rGO^[5]; (h-i) Nyquist plots and corresponding calibration curve of the ZnO/rGO modified electrode towards N-protein^[5]; Colorful figures are available on website

复合材料的有效比表面积, 从而锚定硫醇化自组装单分子层、引入更多的羧基官能团; rGO 纳米材料作为载体可以防止 ZnO 纳米颗粒团聚, 同时保持纳米复合材料的稳定性。图 3(g) 为 ZnO/rGO 纳米复合材料的 FESEM 照片, 红色区域为沉积在材料表面的抗体。该电化学传感器检测 SARS-CoV-2 核衣壳蛋白线性检测范围为 1 pg/mL~10 ng/mL, 最低检测限为 0.02 pg/mL。金属氧化物纳米复合材料独特的电化学性质使其在 SARS-CoV-2 的电化学检测中发挥重要作用。但是由于金属氧化物导电性差, 不利于电极表面的氧化还原反应。因而, 发展金属氧化物纳米复合材料成为发展方向, 利用其他材料的高电化学活性, 结合金属氧化物的高吸附性, 可为 SARS-CoV-2 的电化学检测提供新思路。

3.3 碳基纳米材料

碳材料具有独特的电化学特性, 如电位窗大, 背景电流小, 电子传导速率快等而被广泛用作电化学电极。基于碳纳米材料的电化学生物传感器展示

出良好的生物相容性、更好的灵敏度和选择性, 以及更低的检测极限, 可以实现化学和生物分子的检测。其中, 碳纳米管、石墨烯、碳量子点、炭黑纳米材料、碳纳米纤维等已经应用于电化学传感领域。Fabiani 等^[50]采用炭黑纳米材料(Carbon Black Nanomater, CBs) 修饰丝网印刷电极快速检测唾液中 SARS-CoV-2(图 4)。以 SARS-CoV-2 的 S 和 N 蛋白作为目标分析物(图 4(a)), 利用磁珠中固定的抗体和碱性磷酸酶标记的二级抗体作夹心分析, 以酶促副产物 1-萘酚评价了 CBs 修饰丝网印刷电极的检测性能。该传感器检测唾液中 SARS-CoV-2 的 S 和 N 蛋白的检测限分别为 19 和 8 ng/mL(图 4(b, c))。Eissa 等^[51]评估了碳纳米纤维检测 SARS-CoV-2 抗原的电化学性能。以碳纳米纤维(Carbon Nanofiber, CNF) 修饰电极, 通过电还原重氮盐使羧基接枝到 CNF 表面(图 4(d))。在 1 pg/mL~1 μg/mL 的浓度范围内, 该传感器的响应信号与浓度呈良好的线性关系, 最低检出限为 0.8 pg/mL(图 4(e, f))。

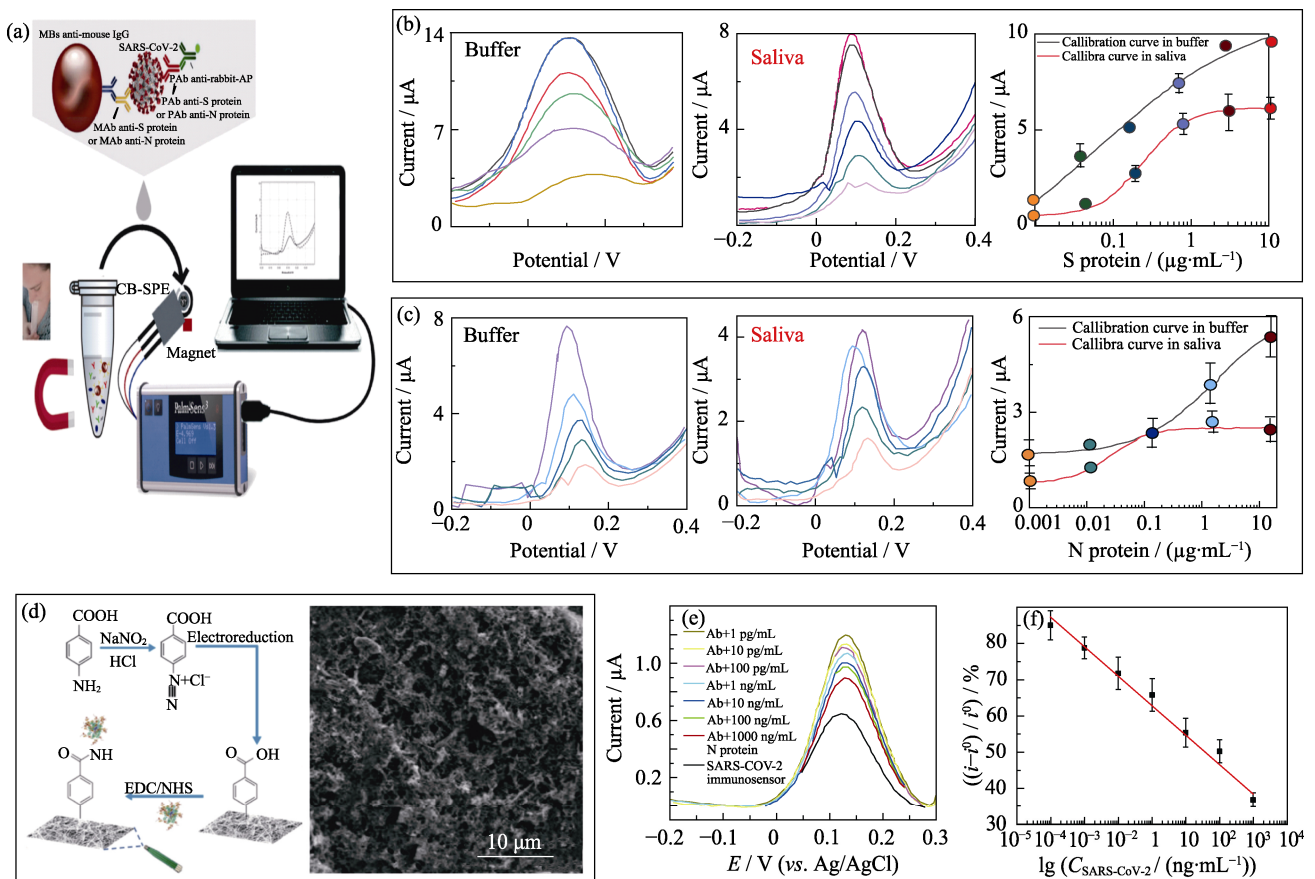


图 4 基于碳纳米材料的电化学生物传感器检测 SARS-CoV-2 的应用

Fig. 4 Electrochemical biosensors based on carbon nanomaterials for the detection of SARS-CoV-2

(a) Schematic diagram of CBs modified SPE for SARS-CoV-2 detection^[50]; (b, c) Electrochemical response signal and corresponding calibration curves of the CBs modified SPE towards S (b) and N (c) protein^[50]; (d) Preparation process and SEM image of functionalized carbon nanofiber (CNF)^[51]; (e, f) Square wave voltammetric response (e) and corresponding calibration curves (f) of the functionalized CNF modified electrode towards nucleocapsid protein at different concentrations^[51]; CBs: Carbon black nanomaterials; SPE: Screen printing electrodes; EDC/NHS: 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride; Colorful figures are available on website

Orrente-Rodríguez 等^[52]设计了一种基于激光雕刻石墨烯的超灵敏且低成本的便携式电化学传感器,用于快速和远程分析 SARS-CoV-2 的生物标志物。使用 1-吡喃丁酸对石墨烯表面进行改性,1-吡喃丁酸中的 π 电子会与石墨烯的芳香环形成非共价键,在不破坏石墨烯结构的同时提高其稳定性。分子中羧基可与相应捕获受体的 $-\text{NH}_2$ 基团形成共价偶联(图 5(a))。以此构建的电化学传感器可实现 SARS-CoV-2 特异性抗体(S1-IgM 和 S1-IgG)的高灵敏检测(图 5(b, c))。但非共价键相互作用力较弱,导致功能化后的石墨烯结构不稳定,重现性较差。因此,研究者提出利用共价键改性石墨烯。其中,以氧化石墨烯为代表的材料,表面缺陷或边缘的碳原子与含氧官能团形成共价键。引入共价键使得石墨间范德华力减弱,同时含氧官能团有利于固定生物分子与其表面。Liv 等^[53]开发了一种基于氧化尖峰抗原蛋白,在 $1 \text{ ag/mL} \sim 10 \text{ fg/mL}$ 浓度范围内具有良好的动态响应。Hashemi 等^[54]制备了氧化石墨烯的电

化学传感器,用于检测 SARS-CoV-2 的氧化石墨烯(GO)-金纳米复合材料。以其修饰的丝网印刷电极构建的传感器对 SARS-CoV-2 临床样本的检测准确性和漏诊率分别为 95%和 5%,而且无需使用生物标记物即可快速识别多种病毒。Ali 等^[55]采用氧化还原石墨烯/金纳米复合材料(rGO/AuNPs)修饰工作电极表面,所构建的传感器能在 11.5 s 内检测出 SARS-CoV-2 的 S 蛋白-受体结合域的抗体。通过气溶胶喷射形成金微柱并通过静电或范德华力相互作用连接 rGO 片,进一步以化学偶联法激活 rGO 片的 $-\text{COOH}$ 。通过酰胺化反应使 SARS-CoV-2 重组抗原的 $-\text{NH}_2$ 和 rGO 的 $-\text{COOH}$ 之间形成强共价键,可将其固定在工作电极上(图 5(d))。rGO/AuNPs 修饰工作电极对 SARS-CoV-2 的 S 蛋白及 S 蛋白受体结合域抗体的检测下限分别为 2.8×10^{-15} 和 $16.9 \times 10^{-15} \text{ mol/L}$ 。通过引入洗脱抗体的低 pH 化学物质可使传感器在 60 s 内再生,从而实现样品的连续检测(图 5(e))。

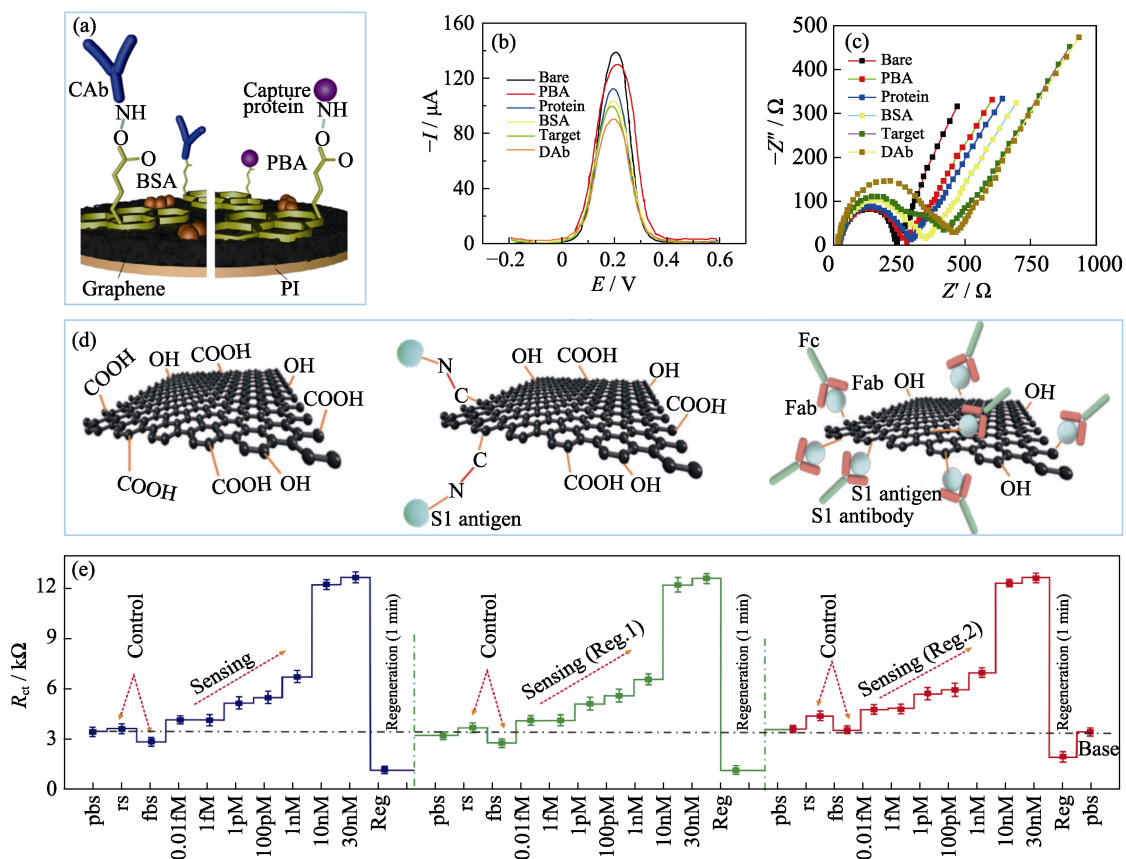


图 5 石墨烯纳米复合材料在新冠病毒检测中的应用

Fig. 5 Graphene nanocomposites used in electrochemical sensors to detect SARS-CoV-2

(a) Schematic diagram of functionalized graphene connected to the corresponding bioreceptors by covalent bonds^[52]; (b, c) DPV response (b) and Nyquist diagram (c) of the electrode at different steps^[52]; (d) Surface modification process of reduced graphene oxide nanosheets by carboxyl functionalization^[55]; (e) Continuous detection of neo-coronavirus S protein after sensor regeneration^[55]. CAB: Capture antibody; DAB: Detector antibody; PI: Polyimide; BSA: Bovine serum albumin; PBA: 1-Pyrenebutyric acid; Fc: Fragment crystallizable; Fab: Fragment of antigen binding; M: mol/L; Colorful figures are available on website

碳基纳米材料独特的物理化学以及生物学特性使其成为生物传感领域的明星材料。利用这些材料制成的生物传感器已被广泛用于病毒疾病的监测、环境污染的检测、食品控制等。碳基纳米材料大的比表面积、高导电性、强化学稳定性、易功能化、好的生物相容性等特点,使其比传统的传感器具有更高的灵敏度、更低的检测限、更宽的线性检测范围。碳材料种类繁多,一些结构也存在相应的局限性,如碳纳米管存在难分散、易结块的问题,氧化还原石墨烯易产生层间堆叠等等,有可能影响其在生物传感中的应用。而表面功能化、元素掺杂以及其他纳米材料的复合可以对碳基材料的结构组成进行调控,有可能进一步改善其对病毒分子的传感性能。

3.4 其他纳米材料

除了上述纳米材料外,以分子印迹聚合物、硼掺杂金刚石^[56]、金属有机框架^[57-58]、纸基材料^[59]等构建的生物传感器在检测 SARS-CoV-2 方面也取得了系列的研究成果。Mehmandoust 等^[57]设计合成了一种二氧化硅/金属有机框架纳米材料($\text{SiO}_2@\text{UiO}-66$),以其修饰丝网印刷电极可选择性地检测 SARS-CoV-2 的 S 蛋白。引入 SiO_2 纳米颗粒改善了 UiO-66 的导电性,加速了界面的电子转移,同时增加

了反应活性位点。敏感界面上的响应信号与 SARS-CoV-2 的 S 蛋白浓度在 $0.0001\sim 10\text{ ng/mL}$ 范围内呈线性关系。Yakoh 等^[59]开发了一种特异性和灵敏度高的纸基电化学传感器,用以检测新冠病毒的抗体。采用 GO 膜紧密嵌入纤维素多孔网络中(图 6(a)),通过激活 GO 终端的羧基,为固定刺突蛋白受体提供活性位点。图 6(b)展示了 GO 纳米片在反向电极装置的多孔结构内的扩散过程。该传感器检测 SARS-CoV-2 抗体 IgG 和 IgM 的浓度范围为 $1\sim 1000\text{ ng/mL}$,其检测限分别为 0.96 和 0.14 ng/mL (图 6(c-e))。Raziq 等^[60]研发了基于分子印迹聚合物的电化学传感器,以检测 SARS-CoV-2 的核衣壳蛋白,其检测线性范围为 $2.2\sim 111\text{ fmol/L}$,最低检测限为 15 fmol/L 。Tian 等^[58]设计了一种基于金属有机框架 MIL-53(Al)封装 Au/Pt 纳米颗粒与酶共同作用的电化学双适配体传感器。通过在玻碳电极表面构建诱导剂-蛋白质-纳米探针夹层电化学系统测定 SARS-CoV-2 核壳蛋白,其检测浓度范围为 $0.025\sim 50\text{ ng/mL}$,检测限为 8.33 pg/mL 。目前,病毒电化学分析的研究重点仍聚焦在新型电极材料上,以提高传感的灵敏度和稳定性。表 2 汇总了不同纳米材料构建的电化学传感器检测 SARS-CoV-2 的性

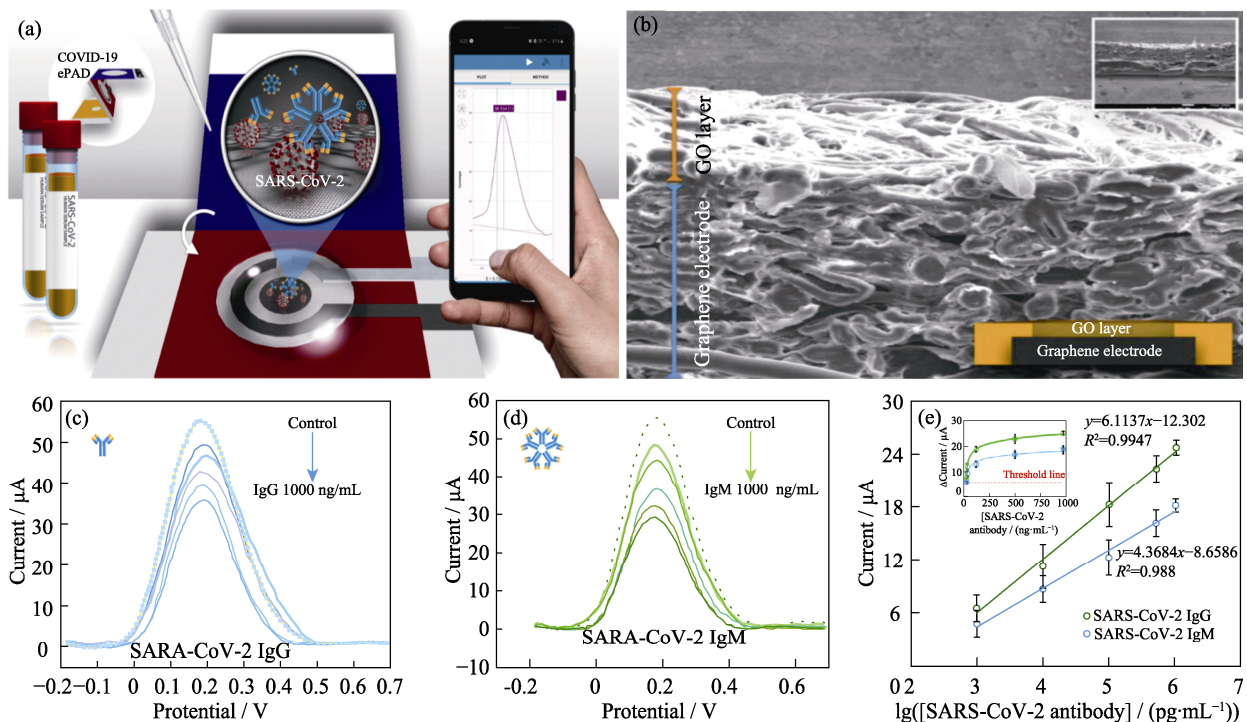


图 6 纸基电化学传感器检测 SARS-CoV-2 的抗体^[59]

Fig. 6 Paper-based electrochemical biosensor for diagnosing COVID-19^[59]

(a) Schematic illustration of the detection procedure of COVID-19; (b) SEM image of the corresponding cross-sectional of GO modified paper; (c, d) Square wave stripping voltammetric responses of SARS-CoV-2 IgG (c) and IgM (d) at different concentrations; (e) linear relationship between Δ current vs logarithmic concentration of SARS-CoV-2 IgG and IgM and their corresponding relationships between Δ current and concentration of SARS-CoV-2 IgG and IgM; Colorful figures are available on website

表 2 不同纳米材料构建的电化学传感器检测 SARS-CoV-2 的性能对比
Table 2 Comparison of SARS-CoV-2 detection performance of electrochemical sensors constructed from different nanomaterials

Material	Method	Detecting object	Limit of detection	Ref.
AuNPs	<i>i-t</i>	RNA or cDNA	N/A	[46]
Gold nanoneedle	SWV	S gene Orflab gene	$5.0 \times 10^{-18} \text{ g} \cdot \mu\text{L}^{-1}$ $6.8 \times 10^{-18} \text{ g} \cdot \mu\text{L}^{-1}$	[47]
AuNPs/PEDOT	EIS	Positive and negative serum sample	N/A	[48]
Au@Fe ₃ O ₄ /rGO	DPV	RNA	$3 \times 10^{-18} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	[6]
Co-TiO ₂ nanotubes	<i>i-t</i>	RBD	$7 \times 10^{-10} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	[49]
ZnO/rGO	EIS	N protein antigens	$2 \times 10^{-14} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$	[5]
Carbon black nanomaterial	LSV	S protein N protein	$1.9 \times 10^{-8} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ $8 \times 10^{-9} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$	[50]
Laser-engraved graphene	LSV	N-protein, S1-IgM S1-IgG C-reactive protein	N/A	[61]
AuNPs/rGO	EIS	S1 protein RBD antibodies	$2.8 \times 10^{-15} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ $1.69 \times 10^{-14} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$	[55]
SiO ₂ @UiO-66	EIS	S protein	$1 \times 10^{-13} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$	[57]
GO	SWV	IgG IgM	$9.6 \times 10^{-10} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ $1.4 \times 10^{-10} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$	[59]
Au@Pt/MIL-5(Al)	DPV	N-protein	$8.33 \times 10^{-12} \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$	[58]

i-t: Amperometry; SWV: Square wave voltammetry; EIS: Electrochemical impedance spectroscopy; LSV: Linear sweep voltammetry; DPV: Differential pulse voltammetry

能。虽然这些纳米功能材料均作为传感信号的受体而被广泛应用于电化学生物传感器，实现了 SARS-CoV-2 的检测，但开发新型、实用、稳定的传感器仍有很多挑战。同时，传感过程中病毒识别机制，也是电化学生物传感的未来研究方向。

4 总结与展望

SARS-CoV-2 的快速追踪和诊断对预防其传播至关重要。与传统方法相比，基于功能纳米材料的电化学生物传感器具有特异性、高灵敏度、易集成等优点，在 SARS-CoV-2 的快速诊断中具有明显的优势。本文对 SARS-CoV-2 的结构、常规检测方法进行了概述，重点介绍了基于 SARS-CoV-2 电化学分析的几种典型方法。进一步综述了基于不同纳米材料构建的电化学传感装置在 SARS-CoV-2 检测中的研究进展。纳米生物传感器具有快速、准确等优势，可成为 SARS-CoV-2 快速检测工具。但是，SARS-CoV-2 演变与传播有其自身特点，在 SARS-CoV-2 演变过程中基于纳米材料电化学传感器开发应注意以下几个方面：

1) 冠状病毒易发生反复的基因突变。面对

SARS-CoV-2 的进化，应从突变体病毒的靶点及探针出发，开发针对高频突变位点和保守位点相结合的靶点，这样电化学传感器才具有实用性。

2) SARS-CoV-2 的 RNA 提取过程繁琐且容易失活。因此，可以开发 RNA 特异性直接检测电化学传感器，并避免 RNA 降解，以提高检测可靠性。

3) 空气和城市污水是 SARS-CoV-2 传播的主要媒介，开发适用于空气和水环境中病毒分析的传感平台具有重大价值和意义。

4) SARS-CoV-2 生物传感器从实验室走向实际应用，保证快速检测的关键在于提高检测的准确性；为了满足检测的及时性与功能多样性，急需开发新型纳米功能材料以及相关集成技术。

5) 面对实际环境样品的复杂性，良好的材料性能才是取得实质效果的关键，如高灵敏度、快响应速度、低检测限以及优异的稳定性。同时，还应着眼于传感过程中纳米材料与病毒相互作用机制的探索。

6) 电极传感材料的合成与设计是低成本、自动化以及便携式传感器的关键。纸基电极是一种低成本和一次性使用的病毒测定策略，有望在 SARS-CoV-2 的有效检测中得到广泛应用。

参考文献:

- [1] CHU D K W, PAN Y, CHENG S M S, *et al.* Molecular diagnosis of a novel coronavirus (2019-nCoV) causing an outbreak of pneumonia. *Clinical Chemistry*, 2020, **66(4)**: 549.
- [2] OROOJI Y, SOHRABI H, HEMMAT N, *et al.* An overview on SARS-CoV-2 (COVID-19) and other human coronaviruses and their detection capability via amplification assay, chemical sensing, biosensing, immunosensing, and clinical assays. *Nano-Micro Letters*, 2020, **13(1)**: 18.
- [3] SAMSON R, NAVALE G R, DHARNE M S, *et al.* Biosensors: frontiers in rapid detection of COVID-19. *Biotech*, 2020, **10(9)**: 385.
- [4] ALAFEEF M, DIGHE K, MOITRA P, *et al.* Rapid, ultrasensitive, and quantitative detection of SARS-CoV-2 using antisense oligonucleotides directed electrochemical biosensor chip. *ACS Nano*, 2020, **14(12)**: 17028.
- [5] HAGHAYEGH F, SALAHANDISH R, HASSANI M, *et al.* Highly stable buffer-based zinc oxide/reduced graphene oxide nanosurface chemistry for rapid immunosensing of SARS-CoV-2 antigens. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2022, **14(8)**: 10844.
- [6] ZHAO H, LIU F, XIE W, *et al.* Ultrasensitive sandwich-type electrochemical sensor for SARS-CoV-2 from the infected COVID-19 patients using a smartphone. *Sensors and Actuators B Chemical*, 2021, **327**: 128899.
- [7] FALSEY A R, WALSH E E. Novel coronavirus and severe acute respiratory syndrome. *Lancet*, 2003, **361(9366)**: 1312.
- [8] ZAKI A M, VANBOHEEMEN S, BESTEBROER T M, *et al.* Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, 2012, **367**: 1814.
- [9] ZHU N, ZHANG D, WANG W, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 2020, **382(8)**: 727.
- [10] YAO H, SONG Y, CHEN Y, *et al.* Molecular architecture of the SARS-CoV-2 virus. *Cell*, 2020, **183(3)**: 730.
- [11] CHOUDHRY N, ZHAO X, XU D, *et al.* Chinese therapeutic strategy for fighting COVID-19 and potential small-molecule inhibitors against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Journal of Medicinal Chemistry*, 2020, **63(22)**: 13205.
- [12] THOMS M, BUSCHAUER R, AMEISMEIER M, *et al.* Structural basis for translational shutdown and immune evasion by the Nsp1 protein of SARS-CoV-2. *Science*, 2020, **369(6508)**: 1249.
- [13] FENG W, NEWBIGGING A M, LE C, *et al.* Molecular diagnosis of COVID-19: challenges and research needs. *Analytical Chemistry*, 2020, **92**: 10196.
- [14] XIE C B, JIANG L X, HUANG G, *et al.* Comparison of different samples for 2019 novel coronavirus detection by nucleic acid amplification tests. *International Journal of Infectious Diseases*, 2020, **93**: 264.
- [15] SADIGHBAYAN D, HASANZADEH M, GHAFAR-ZADEH E. Biosensing based on field-effect transistors (FET): recent progress and challenges. *Trac-Trends in Analytical Chemistry*, 2020, **133**: 116067.
- [16] LIU W, LIU L, KOU G, *et al.* Evaluation of nucleocapsid and spike protein-based ELISAs for detecting antibodies against SARS-CoV-2. *Journal of Clinical Microbiology*, 2020, **58(6)**: e0461.
- [17] PENG Y, LIN C, LI Y, *et al.* Identifying infectiousness of SARS-CoV-2 by ultra-sensitive SnS₂ SERS biosensors with capillary effect. *Matter*, 2022, **5(2)**: 694.
- [18] SITJAR J, LIAO J D, LEE H, *et al.* Challenges of SERS technology as a non-nucleic acid or -antigen detection method for SARS-CoV-2 virus and its variants. *Biosensors & Bioelectronics*, 2021, **181**: 113153.
- [19] YANG Y, PENG Y, LIN C, *et al.* Human ACE₂-functionalized gold "virus-trap" nanostructures for accurate capture of SARS-CoV-2 and single-virus SERS detection. *Nano-Micro Letters*, 2021, **13(1)**: 109.
- [20] CHAIBUN T, PUENPA J, NGAMDEE T, *et al.* Rapid electrochemical detection of coronavirus SARS-CoV-2. *Nature Communications*, 2021, **12(1)**: 802.
- [21] KUDR J, MICHALEK P, ILIEVA L, *et al.* COVID-19: a challenge for electrochemical biosensors. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2021, **136**: 116192.
- [22] TRAN V V, TRAN N H T, HWANG H S, *et al.* Development strategies of conducting polymer-based electrochemical biosensors for virus biomarkers: potential for rapid COVID-19 detection. *Biosensors & Bioelectronics*, 2021, **182**: 113192.
- [23] EJAZI S A, GHOSH S, ALI N. Antibody detection assays for COVID-19 diagnosis: an early overview. *Immunology and Cell Biology*, 2020, **99(1)**: 21.
- [24] MATHEW D, GILES J R, BAXTER A E, *et al.* Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*, 2020, **369(6508)**: 8511.
- [25] ONG D, FRAGKOU P C, SCHWEITZER V A, *et al.* How to interpret and use COVID-19 serology and immunology tests. *Clinical Microbiology and Infection*, 2021, **27(7)**: 981.
- [26] KIMMEL D W, LEBLANC G, MESCHIEVITZ M E, *et al.* Electrochemical sensors and biosensors. *Analytical Chemistry*, 2012, **84(2)**: 685.
- [27] FREW J E, HILL H A. Electrochemical biosensors. *Analytical Chemistry*, 2010, **39(5)**: 1747.
- [28] BALKOURANI G, BROUZGOU A, ARCHONTI M, *et al.* Emerging materials for the electrochemical detection of COVID-19. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2021, **893**: 115285.
- [29] ANTIOCHIA R. Developments in biosensors for CoV detection and future trends. *Biosensors and Bioelectronics*, 2020, **173**: 112777.
- [30] ERDEN P E, KILIÇ E. A review of enzymatic uric acid biosensors based on amperometric detection. *Talanta*, 2013, **107**: 312.
- [31] BRETT C M A, OLIVEIRA B A M. Electrochemical sensing in solution-origins, applications and future perspectives. *Journal of Solid State Electrochemistry*, 2011, **15(7/8)**: 1487.
- [32] GUTH U, VONAU W, ZOSEL J. Recent developments in electrochemical sensor application and technology-a review. *Measurement Science and Technology*, 2009, **20(4)**: 042002.
- [33] KARIMI-MALEH H, OROOJI Y, KARIMI F, *et al.* A critical review on the use of potentiometric based biosensors for biomarkers detection. *Biosensors & Bioelectronics*, 2021, **184**: 113252.
- [34] CHAROENKITAMORN K, TUE PT, CHIKAE M, *et al.* Gold nanoparticle-labeled electrochemical immunoassay using open circuit potential for human chorionic gonadotropin detection. *Electroanalysis*, 2018, **30(8)**: 1766.
- [35] RASHED M Z, KOPECHEK J A, PRIDY M C, *et al.* Rapid detection of SARS-CoV-2 antibodies using electrochemical impedance-based detector. *Biosensors & Bioelectronics*, 2021, **171**: 112709.
- [36] LASSERRE P, BALANSETHUPATHY B, VEZZA V J, *et al.* SARS-CoV-2 aptasensors based on electrochemical impedance spectroscopy and low-cost gold electrode substrates. *Analytical Chemistry*, 2022, **94(4)**: 2126.
- [37] XU H, ZHENG J, LIANG H, *et al.* Electrochemical sensor for cancer cell detection using calix 8 arene/polydopamine/phosphorene nanocomposite based on host-guest recognition. *Sensors and Actuators B-Chemical*, 2020, **317**: 128193.
- [38] SEO G, LEE G, MI J K, *et al.* Rapid detection of COVID-19 causative virus (SARS-CoV-2) in human nasopharyngeal swab specimens using field-effect transistor-based biosensor. *ACS Nano*,

- 2020, **14**: 5135.
- [39] MOKHTARZADEH A, EIVAZZADEH-KEIHAN R, PASHAZADEH P, *et al.* Nanomaterial-based biosensors for detection of pathogenic virus. *Trends in Analytical Chemistry*, 2017, **97**: 445.
- [40] YUAN F, XIA Y, LU Q, *et al.* Recent advances in inorganic functional nanomaterials based flexible electrochemical sensors. *Talanta*, 2022, **244**: 123419.
- [41] ZHONG C, YANG B, JIANG X, *et al.* Current progress of nanomaterials in molecularly imprinted electrochemical sensing. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 2018, **48(1)**: 15.
- [42] CHOI H K, LEE M J, SANG N L, *et al.* Noble metal nanomaterial-based biosensors for electrochemical and optical detection of viruses causing respiratory illnesses. *Frontiers in Chemistry*, 2021, **9**: 672739.
- [43] REZAEI B, BOROUJENI MK, ENSAFI A A. Fabrication of DNA, *o*-phenylenediamine, and gold nanoparticle bioimprinted polymer electrochemical sensor for the determination of dopamine. *Biosensors & Bioelectronics*, 2015, **66**: 490.
- [44] XIAO T, HUANG J, WANG D, *et al.* Au and Au-based nanomaterials: synthesis and recent progress in electrochemical sensor applications. *Talanta*, 2020, **206**: 120210.
- [45] JANS H, HUO Q. Gold nanoparticle-enabled biological and chemical detection and analysis. *Chemical Society Reviews*, 2012, **41(7)**: 2849.
- [46] TRIPATHY S, SINGH S G. Label-free electrochemical detection of DNA hybridization: a method for COVID-19 diagnosis. *Transactions of the Indian National Academy of Engineering*, 2020, **5(2)**: 205.
- [47] KASHEFI-KHEYRABADI L, NGUYEN H V, GO A, *et al.* Rapid, multiplexed, and nucleic acid amplification-free detection of SARS-CoV-2 RNA using an electrochemical biosensor. *Biosensors & Bioelectronics*, 2021, **195**: 113649.
- [48] LORENZEN A L, DOS SANTOS A M, DOS SANTOS L P, *et al.* PEDOT-AuNPs-based impedimetric immunosensor for the detection of SARS-CoV-2 antibodies. *Electrochimica Acta*, 2022, **404**: 139757.
- [49] VADLAMANI B S, UPPAL T, VERMA S C, *et al.* Functionalized TiO₂ nanotube-based electrochemical biosensor for rapid detection of SARS-CoV-2. *Sensors*, 2020, **20(20)**: 5871.
- [50] ARDUINI F, CINTI S, MAZZARACCHIO V, *et al.* Carbon black as an outstanding and affordable nanomaterial for electrochemical (bio) sensor design. *Biosensors and Bioelectronics*, 2020, **156**: 112033.
- [51] EISSA S, ZOUROB M. Development of a low-cost cotton-tipped electrochemical immunosensor for the detection of SARS-CoV-2. *Analytical Chemistry*, **93(3)**: 1826.
- [52] TORRENTE-RODRÍGUEZ R, LUKAS H, TU J, *et al.* SARS-CoV-2 rapidplex: a graphene-based multiplexed telemedicine platform for rapid and low-cost COVID-19 diagnosis and monitoring. *Matter*, 2020, **3**: 1981.
- [53] LIV L, OBAN G, NAKIBOLU N, *et al.* A rapid, ultrasensitive voltammetric biosensor for determining SARS-CoV-2 spike protein in real samples. *Biosensors & Bioelectronics*, 2021, **192**: 113497.
- [54] HASHEMI S A, BEHBAHAN N, BAHRANI S, *et al.* Ultra-sensitive viral glycoprotein detection nanosystem toward accurate tracing SARS-CoV-2 in biological/non-biological media. *Biosensors & Bioelectronics*, 2021, **171**: 112731.
- [55] ALI MA, HU C, JAHAN S, *et al.* Sensing of COVID-19 antibodies in seconds via aerosol jet nanoprinted reduced-graphene-oxide-coated 3D electrodes. *Advanced Materials*, 2021, **33(7)**: 2006647.
- [56] WITT S, ROGIEN A, WERNER D, *et al.* Boron doped diamond thin films for the electrochemical detection of SARS-CoV-2 S1 protein. *Diamond and Related Materials*, 2021, **4**: 108542.
- [57] MEHMANDOUST M, GUMUS Z P, SOYLAK M, *et al.* Electrochemical immunosensor for rapid and highly sensitive detection of SARS-CoV-2 antigen in the nasal sample. *Talanta*, 2022, **240**: 123211.
- [58] TIAN J, LIANG Z, HU O, *et al.* An electrochemical dual-aptamer biosensor based on metal-organic frameworks MIL-53 decorated with Au@Pt nanoparticles and enzymes for detection of COVID-19 nucleocapsid protein. *Electrochimica Acta*, 2021, **387**: 138533.
- [59] YAKOH A, PIMPITAK U, RENGPIPAT S, *et al.* Paper-based electrochemical biosensor for diagnosing COVID-19: detection of SARS-CoV-2 antibodies and antigen. *Biosensors & Bioelectronics*, 2020, **176(14)**: 112912.
- [60] RAZIQ A, KIDAKOVA A, BOROZNAK R, *et al.* Development of a portable MIP-based electrochemical sensor for detection of SARS-CoV-2 antigen. *Biosensors & Bioelectronics*, 2021, **178**: 113029.
- [61] TORRENTE R, LUKAS H, Tu J, *et al.* SARS-CoV-2 rapidPlex: a graphene-based multiplexed telemedicine platform for rapid and low-cost COVID-19 diagnosis and monitoring. *Matter*, 2020, **3**: 1981.