

文章编号: 1000-7032(2026)03-0400-14

适配体夹心免疫传感器在生物检测中的应用

刘梅青^{1,2*}, 张 云^{1,2*}

(1. 中国科学院福建物质结构研究所 结构化学全国重点实验室, 福建 福州 350002;

2. 厦门稀土材料研究所 厦门市稀土光电功能材料重点实验室, 福建 厦门 361021)

摘要: 适配体夹心免疫传感器是一种基于适配体高特异性识别与免疫分析高灵敏度的新型检测技术。由于兼具选择性强与检测限低的优点,该技术已在生物检测中展现出广泛的应用前景。本文综述了适配体夹心免疫传感技术,涵盖了从适配体筛选、夹心结构构建到纳米信号放大传感方式的核心策略,总结了其在检测小分子、蛋白质及病原微生物等生物靶标方面的应用进展,并深入探讨了当前挑战与未来发展方向。

关键词: 适配体; 纳米材料; 夹心免疫传感器; 生物检测

中图分类号: O482.31

文献标识码: A

DOI: 10.37188/CJL.20250298

CSTR: 32170.14.CJL.20250298

Application of Aptamer-based Sandwich Immunosensors in Bioanalysis

LIU Meiqing^{1,2*}, ZHANG Yun^{1,2*}(1. State Key Laboratory of Structural Chemistry, Fujian Institute of Research on the Structure of Matter,
Chinese Academy of Sciences, Fuzhou 350002, China;2. Xiamen Key Laboratory of Rare Earth Photoelectric Functional Materials,
Xiamen Institute of Rare Earth Materials, Xiamen 361021, China)

* Corresponding Authors, E-mail: liumq@fjirm.ac.cn; zhangy@fjirm.ac.cn

Abstract: Aptamer-based sandwich immunosensors are an emerging analytical platform that combines the high specificity recognition of aptamers with the high sensitivity of immunoassays. Due to their advantages of excellent selectivity and low detection limits, these biosensors hold great potential for use in bioanalytical applications. This review outlines the key strategies underlying such biosensors, including aptamer selection, sandwich structure construction, and nanomaterial-enhanced signal amplification, and surveys recent advances in their bioanalytical application for the detection of small molecules, proteins, and pathogenic microorganisms. Current challenges and promising future directions for the field are also discussed.

Keywords: aptamer; nanomaterials; sandwich immunosensor; bioanalysis

1 引 言

随着生物检测对灵敏度、特异性及检测效率的要求不断提高,传统基于抗体的免疫分析方法在成本、稳定性和批次一致性等方面的局限,面临显著挑战^[1-4]。为突破这些瓶颈,适配体,一种通过指数富集配体系统进化(Systematic evolution of li-

gands by exponential enrichment, SELEX)技术筛选获得的单链寡核苷酸分子(DNA或RNA),长度通常为20~60个碱基,凭借其高特异性结合能力、优异稳定性、易于修饰及可控合成等优势,成为构建新一代生物传感器的理想识别元件^[5-8]。基于此,适配体夹心免疫传感器应运而生。该技术通过构建“适配体-靶标-抗体”或“适配体-靶标-适配体”

收稿日期: 2025-12-30; 修订日期: 2026-01-06

基金项目: 福建省自然科学基金(2024J08103); 厦门市自然科学基金(3502Z202371032); 国家自然科学基金(62505321)

Supported by Fujian Provincial Natural Science Foundation (2024J08103); Natural Science Foundation of Xiamen (3502Z202371032); National Natural Science Foundation of China(62505321)

等夹心结构,巧妙融合了适配体的高特异性与免疫分析的高响应性,在分子识别层面实现双重验证,从而显著提升了检测的可靠性和准确度^[9-12]。近年来,通过进一步引入具有大比表面积、优异催化活性及独特光电性质的纳米材料,该传感器的信号得以有效放大,检测灵敏度大幅提升,使其即使在复杂生物基质中也能实现高灵敏、高特异性的目标物分析^[13-19]。

本文综述了适配体夹心免疫传感器的设计原理、关键组件、信号传导机制及其在生物检测中的最新应用,并对该领域的技术挑战与未来方向进行展望,旨在为相关研究提供参考。

2 适配体夹心免疫传感器的构建策略

适配体夹心免疫传感器的高性能源于其核心组件间的精密协同与信号传导策略的设计。本节将阐述其构建原理,主要包括适配体的筛选与优化、夹心结构的构建类型,以及基于纳米材料的信号传导策略。

2.1 适配体的筛选与优化

适配体的筛选与优化是构建高性能适配体夹心免疫传感器的关键基础。作为核心识别元件,其性能直接决定了检测系统的灵敏度和特异性。目前,适配体主要通过SELEX技术进行筛选^[20-24]。SELEX技术是一种基于体外合成与筛选的迭代循环过程,其常规流程包括:构建随机寡核苷酸文库、与靶标分子孵育结合、分离未结合序列、洗脱和扩增靶标结合序列,并通过多轮循环(通常为6~15轮)逐步富集出具有高亲和力与高特异性的序列。最终,通过对富集产物进行测序、结构解析与功能验证,可确定候选适配体(图1)^[25-26]。

为提升适配体的实际应用性能,现已形成一套贯穿其发现、改造与功能化全流程的协同优化策略体系,该体系主要包括以下三个方面:(1)筛选源头的SELEX优化。通过设计结构化的初始文库、引入化学修饰的核苷酸库以提升序列质量,并结合自动化微流控平台、细胞筛选与在体筛选等新方法,显著提高了筛选效率与候选适配体的生理相关性^[27-28]。值得关注的是,Luo等在*Science*上报道了一种名为单细胞扰动驱动的适配体识别与动力学测序(Single-cell perturbation-driven aptamer recognition and kinetics sequencing, SPARK-

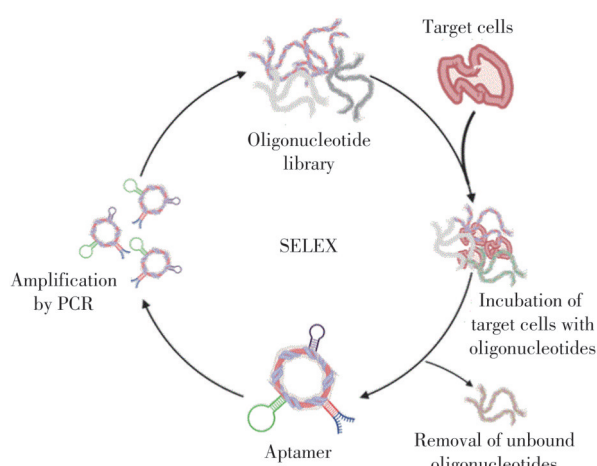


图1 SELEX技术筛选适配体的基本流程示意图^[26]

Fig.1 Schematic overview of the aptamer selection using the SELEX technique^[26]

seq)的高通量适配体发现平台^[29]。该平台融合单细胞mRNA测序、适配体测序及CRISPR介导的表面蛋白扰动技术,建立了可在单次实验中原位、高通量表征数千种适配体-蛋白相互作用并解析其动力学的新方法,显著提升了适配体发现的效率与精度。(2)筛选后的分子结构工程。在获得候选序列后,可通过分子结构工程进一步提升其性能。常见策略包括:对适配体序列进行截短以鉴定核心结合域;构建多价或环化形式以增强功能;开发基于D-型核苷酸的“镜像体”等。这些改造旨在优化适配体的结合性能、稳定性与生物功能,扩展其应用场景^[30-32]。(3)分子层面的化学修饰与扩展。在分子层面进行系统性化学修饰是提升适配体稳定性和药代动力学性质的关键。常见方法包括对碱基、核糖-磷酸骨架及末端进行化学改造,并可进一步引入人工碱基对,突破天然化学限制,从而显著扩展适配体的结构多样性与功能潜力^[33-34]。

上述策略相互协同,可系统性地克服天然适配体在稳定性、特异性和亲和力方面的局限性,为适配体在生物传感领域的实际应用奠定了坚实基础。

2.2 夹心结构的构建类型

夹心免疫传感技术通过两种识别元件与目标物进行高特异性结合,共同构成稳定的“夹心式”识别复合物。该结构不仅能够有效放大检测信号、提高识别特异性,还能显著提升整体分析过程的信噪比与测定准确性。常用识别元件包括适配体、抗体和分子印迹聚合物(Molecularly imprinted

polymer, MIP)等。根据识别元件组合的不同,适配体夹心结构主要可分为“适配体-靶标-适配体”、“适配体-靶标-抗体”和“适配体-靶标-分子印迹聚合物”等类型(图2),各类型在灵敏度、稳定性和适用场景上具有不同特点,可根据检测需求灵活选用。

其中,适配体-抗体混合型夹心结构是一种应用广泛的检测策略,其核心优势在于融合了适配

体与抗体在理化性质与功能上的互补特性^[35-37]。适配体易于化学合成、序列可编程、修饰灵活且化学稳定性高,适合构建稳定、均一、结构可控的生物传感界面。抗体则依托天然免疫系统或体外优化的成熟识别机制,具有高亲和力与高特异性,保障了对靶标的精准捕获。这种协同设计不仅提升了检测系统在复杂基质中的稳健性,还可通过适配体介导的抗体定向固定等界面工程技术,有效降低空间位阻与非特异性吸附^[38-40]。因此,该策略在细胞、血清、组织裂解液等复杂生物基质中,可实现对低丰度小分子、蛋白质及病原体的高特异性、高灵敏度检测,为疾病诊断和食品安全监测等领域提供了有力解决方案^[41-42]。

2.3 基于纳米材料的信号传导策略

纳米材料凭借其特有的表面效应、小尺寸效应和量子尺寸效应,在光学、电学及催化性能方面展现出优异特性,已成为实现传感器高灵敏检测的关键信号转换与放大载体^[43-45]。根据检测信号类型的不同,常见的信号传导方法主要包括比色法^[46]、拉曼法^[47]、荧光法^[48]、电化学法^[49]和电化学发光法^[50]。表1对基于不同纳米材料的信号传导策略及其主要特点进行了归纳。

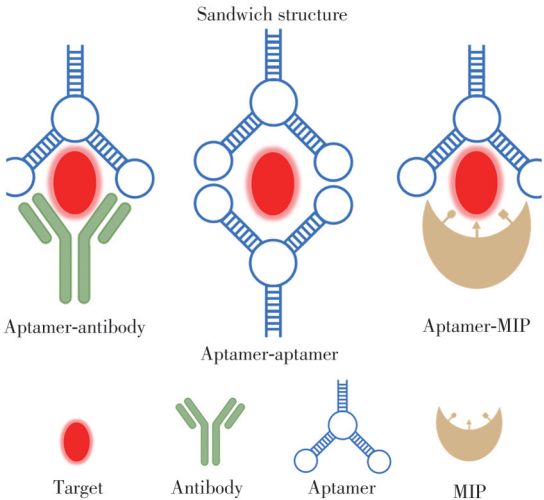


图2 适配体夹心结构的类型

Fig.2 Types of aptamer sandwich structures

表 1 基于纳米材料的信号传导策略比较

Tab. 1 Comparison of signal transduction strategies based on nanomaterials

传感策略	纳米材料	优势	局限性
比色法	金纳米材料 铁纳米材料	直观快速、成本低廉、适于现场	灵敏度低、精度有限、定量偏差
	氧化石墨烯		
拉曼法	金/银纳米材料 金银核壳材料	灵敏度高、指纹特性、无需标记	基底难制、重现性差、定量复杂
	非金属材料		
荧光法	碳点 量子点 金属有机框架	分析快速、灵敏度高、可多标记、可多模式	光源受限、背景干扰、稳定性差、定量偏差
	稀土纳米材料		
电化学法	石墨烯 碳纳米管 碳氮化合物	响应迅速、灵敏度高、微型便携、适合现场	基底依赖、电极损耗、易受污染、重现性差
	金属纳米颗粒		
电化学发光法	量子点 碳纳米材料	响应迅速、灵敏度高、电致发光、易微型化	体系复杂、波长受限、易受污染、选择性差
	金属纳米团簇 金属有机框架		

比色法主要基于贵金属纳米材料(如金纳米颗粒)的局域表面等离子体共振特性,或具有类过氧化物酶活性的纳米材料的催化活性,将特异性的生物识别事件转化为肉眼或仪器可分辨的溶液颜色变化,通常通过聚集诱导变色或催化显色机制实现^[46]。该方法设备简单、操作便捷,适用于现场快速检测。

拉曼法主要基于表面增强拉曼散射(Surface-enhanced Raman scattering, SERS)技术,通过贵金属纳米结构(如金、银)对拉曼信号的极大增强效

应,将生物识别事件转化为可供检测的特征“指纹”光谱^[47]。其具体实现可分为有标记与无标记两种路径:有标记法需预先构建连接拉曼报告分子的SERS探针,通过夹心结构捕获目标物并读取探针的强信号;无标记法则直接检测捕获到SERS基底“热点”上的目标物自身所产生的固有拉曼信号。该方法具备单分子水平的超高灵敏度、可用于精准鉴别的独特分子“指纹”特性,以及无标记检测的能力,从而在保证高特异性的同时简化了操作流程。

荧光法主要利用碳点、量子点及稀土纳米颗粒等荧光材料的光学特性,通过荧光共振能量转移、聚集诱导发光与时间分辨荧光等机制,将靶标识别事件转换为荧光信号的“开启”或“关闭”响应^[48]。该方法具备检测快速、灵敏度高等优势,可利用不同发射波长的荧光材料实现多目标物同步分析,并易于与比色、拉曼等技术集成,构建多功能、高性能的多模态传感平台。

电化学法是一种基于电信号变化的高灵敏分析技术,其核心在于利用金属纳米颗粒、碳纳米管及石墨烯等纳米材料构筑高活性传感界面,凭借其高比表面积、优异导电性及催化活性,显著增强界面电子转移效率并固定大量生物识别元件。当靶标分子被特异性识别并结合后,会引发界面的催化反应或界面阻抗变化,从而将识别事件定量转化为电流、电位或阻抗等可测的电信号响应^[49]。该方法响应快速、灵敏度高,易于微型化与集成,适用于开发便携式即时检测设备。

电化学发光法(Electrochemiluminescence, ECL)是一种将电化学激发与化学发光相结合的高灵敏

分析技术,通常以钌联吡啶配合物、量子点、金属纳米簇等作为发光材料^[50]。其基本原理是通过电极表面的电化学反应生成激发态物质,当这些激发态物质返回基态时释放出光信号。该方法实现了从电学激发到光学信号的有效转换,并可通过调节电极电位对发光过程进行精确的启动与终止控制。电化学发光技术具备背景噪声低、灵敏度高、线性范围宽等突出优点,并具有良好的时空可控性,易于与微电极阵列、微流控系统等集成,可构建高通量、重现性好的分析平台,特别适用于生物标志物的高灵敏检测。

3 适配体夹心免疫传感器在生物检测中的应用

适配体夹心免疫传感器凭借其高灵敏度、高特异性及快速响应等优势,在生物医学检测领域展现出重要应用价值。根据目标物类型,本文系统总结了适配体夹心免疫传感器在小分子化合物、蛋白质及病原微生物检测中的研究进展(表 2),并对不同检测类型的技术优势及存在问题进行了深入分析。

表 2 适配体夹心免疫传感器用于生物检测汇总
Tab. 2 Summary of the aptamer-based sandwich immunosensors for bioanalysis

检测物	夹心结构类型	传感方法	检测限	参考文献
皮质醇	适配体-抗体	电化学	0. 09 pg/mL	[51]
四环素	适配体-适配体	电化学发光	4. 30 pmol/L	[52]
林可霉素	适配体-适配体	电化学发光	0. 38 pmol/L	[52]
河豚毒素	适配体-抗体	比色	0. 30 ng/mL	[53]
黄曲霉毒素 B1	适配体-MIP	荧光	37. 0 pg/mL	[54]
	适配体-MIP	比色	13. 0 pg/mL	[54]
	适配体-MIP	比色	80. 0 pg/mL	[55]
赭曲霉毒素 A	适配体-MIP	比色	90. 0 pg/mL	[55]
成纤维细胞活化蛋白	适配体-适配体	SERS	0. 10 ng/mL	[56]
脑源性 Tau 蛋白	适配体-抗体	SERS	28. 0 nmol/L	[57]
α -防御素	适配体-适配体	荧光	0. 50 mg/L	[58]
凝血酶	适配体-抗体	荧光	10. 0 pmol/L	[59]
溶菌酶	适配体-多肽	荧光	85. 0 nmol/L	[60]
乳酸脱氢酶	适配体-适配体	比色	34. 9 ng/mL	[61]
SARS-CoV-2 S 蛋白	适配体-适配体	比色	21. 0 ng/mL	[62]
	适配体-适配体	SERS	18. 0 fmol/L	[63]
SARS-CoV-2 N 蛋白	适配体-抗体	比色	0. 10 ng/mL	[64]
癌胚抗原	适配体-MIP	电化学	1. 40 ng/mL	[65]
	适配体-苯硼酸	电化学	0. 35 pg/mL	[66]
甲型流感病毒	适配体-MIP	荧光	0. 58 fmol/L	[67]
	适配体-适配体	荧光	0. 38 TCID ₅₀ /mL	[68]
大肠杆菌	适配体-抗体	比色	1. 00 CFU/mL	[69]
伤寒沙门氏菌	适配体-抗体	比色	1. 00 CFU/mL	[69]
金黄色葡萄球菌	适配体-MIP	电化学	1. 20 CFU/mL	[70]
	适配体-MIP	电化学	10. 0 CFU/mL	[71]
李斯特菌	适配体-氮苄西林	荧光	160 CFU/mL	[72]
	适配体-适配体	比色	7. 00 CFU/mL	[73]
	适配体-适配体	SERS	5. 00 CFU/mL	[73]

3.1 小分子化合物检测

小分子化合物(如激素、抗生素和生物毒素等)的精准检测对临床用药安全和食源性疾病防控具有重要意义。

皮质醇是由肾上腺皮质释放的一种糖皮质激素,其无创、灵敏检测对实时监测个体压力状态、评估相关健康风险具有重要意义。Huang等构建了一种基于“适配体-皮质醇-抗体”夹心结构的超灵敏电化学传感器,用于唾液中皮质醇的快速定量检测^[51]。该传感器结合了多重信号放大策略:采用多壁碳纳米管、有序介孔碳与银纳米粒子组成的复合材料修饰玻碳电极表面作为第一轮信号放大的材料,通过将皮质醇抗体与金纳米颗粒结合实现二次信号放大。在目标物识别环节,适配体与抗体协同构建夹心识别模式,实现皮质醇的高特异性捕获。该传感器在 $0.1\text{ pg/mL}\sim 10\text{ ng/mL}$ 范围内呈现良好线性,检测限达 0.09 pg/mL ,具备优异的灵敏度、选择性及重现性。该传感器通过检测不同学生群体的唾液样本,成功区分了压力水平差异,为无创、实时的压力状态评估提供了一种有效的便携式工具。

抗生素残留对食品安全与临床用药构成严重威胁,发展能同时检测多种抗生素的高效方法尤为重要。Li等开发了一种基于 CuMoO_x 电催化剂的空间电位颜色分辨双极电极电化学发光传感器,实现了对四环素和林可霉素的同时检测与成像^[52]。该传感器在一次电位扫描中,利用HOF-101与CdSe量子点分别在正、负电位下产生可区分的孔雀蓝与绿色光信号,完成双通道检测。其创新主要体现在采用 CuMoO_x 高效催化 H_2O_2 还原以放大电化学发光信号,并针对两种抗生素设计了相反的信号响应机制。对于四环素采用双适配体夹心法使信号增强,而对于林可霉素则通过适配体介导的催化剂脱落使信号降低,从而显著提高了检测的区分度。该方法检测限极低,对四环素和林可霉素的检测限分别达到 4.3 pmol/L 与 0.38 pmol/L ,线性范围为 $1\text{ pmol/L}\sim 100\text{ nmol/L}$ 。该方法还结合了智能手机成像平台,为复杂样品中抗生素残留的快速、灵敏现场检测提供了有效工具(图3)。

河豚毒素(Tetrodotoxin, TTX)是一种剧毒的非蛋白神经毒素,常通过污染海产品导致中毒,亟需建立灵敏、简便的检测方法。Díaz-Avello等基

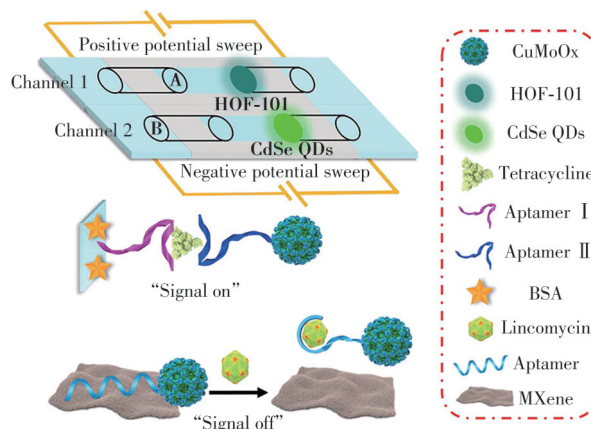


图3 基于适配体识别与信号反向响应的抗生素同步检测电化学发光原理图^[52]

Fig.3 Schematic illustration of ECL biosensor for the simultaneous detection of tetracycline and lincomycin via aptamer recognition and inverse signal response^[52]

于适配体-抗体夹心检测原理,发展了一种快速侧向层析检测技术^[53]。该方法利用膜上固定的适配体与金纳米颗粒标记的抗体,在毒素存在时产生肉眼可见的信号。经优化,该方法操作简便(一步完成)、检测快速($<20\text{ min}$)、灵敏度高(缓冲液中肉眼检测限为 0.3 ng/mL),且具有良好的特异性、重现性与储存稳定性。实际样品分析表明,其检测能力低于现行官方限值,结合便携式读数仪定量结果与传统方法高度一致,适用于食品安全监测与现场筛查(图4)。

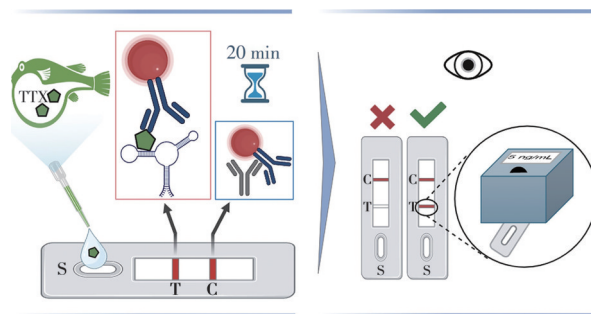


图4 基于侧向流免疫层析法的河豚毒素检测示意图^[53]

Fig.4 Schematic illustration of the TTX lateral flow tests^[53]

黄曲霉毒素B1(Aflatoxin B1, AFB1)是一种剧毒且强致癌的真菌毒素,其在食品中的痕量污染对消费者健康构成严重威胁,因此,发展其超灵敏、抗干扰的快速检测技术对保障食品安全至关重要。Hu等构建了一种基于适配体与分子印迹聚合物协同识别的荧光/比色双模传感器,用于AFB1的高选择性、无背景干扰检测^[54]。该传感器采用聚多巴胺包覆的 Fe_3O_4 磁性颗粒作为分离载

体,通过表面印迹构建选择性捕获位点,实现AFB1的高效富集与分离。同时,以适配体修饰的碳点与金属有机框架复合探针作为信号单元,在AFB1存在时形成“适配体-AFB1-MIP”夹心结构,经磁性分离后,上清液中剩余的游离探针通过比色与荧光双信号输出实现定量。该传感器在荧光与比色通道下分别具有0.05~150 ng/mL和0.1~100 ng/mL的宽线性范围,检测限分别低至37.0 pg/mL和13.0 pg/mL,并成功应用于未经处理的食用油中AFB1的直接检测,展现出良好的实际应用潜力与可靠性。

赭曲霉毒素A(Ochratoxin A, OTA)作为污染食品的重要真菌毒素,其与黄曲霉毒素B1的同时检测对保障食品安全至关重要。Yang等开发了一种基于智能手机的可视化双通道传感器,用于二者的同时检测^[55]。该方法融合了分子印迹聚合物与适配体的双重识别策略。其核心流程如下:首先,采用双虚拟模板法合成可同时识别AFB1和OTA的磁性分子印迹聚合物($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@MIPs}$)作为捕获探针。其次,将AFB1与OTA的适配体修饰于Au/ZIF-8纳米材料上,构建具有类过氧化物酶活性的信号探针。当目标物存在时,形成夹心结构($\text{Fe}_3\text{O}_4\text{@MIPs}$ -毒素-适配体/Au/ZIF-8)。该结构可催化不同底物产生颜色信号:AFB1通道催化TMB产生蓝色,OTA通道催化ABTS产生绿色。最后,通过智能手机捕获颜色变化并分析RGB值,实现定量检测。该传感器灵敏度高,AFB1与OTA的检测限分别为0.08 ng/mL和0.09 ng/mL。在谷物样品的实际检测中表现出良好的回收率,验证了其可靠性与实用性。

3.2 蛋白质检测

蛋白质作为生命活动的直接执行者与核心调控者,其表达与功能异常是疾病发生发展的重要分子基础。因此,对特定蛋白质的精准定量已成为疾病早期诊断、疗效评估及靶点筛选的关键技术。

成纤维细胞活化蛋白(Fibroblast activation protein, FAP)在肿瘤微环境中参与基质重塑与转移过程,其循环形式被视为潜在的泛癌诊断与预后标志物。然而,现有基于抗体或酶活性的检测方法常面临选择性不足或操作复杂等局限。为解决这一问题,Chen等提出了一种以蛋白糖基化为靶标的新型适配体筛选策略,成功获得4个具有

高特异性的FAP适配体^[56]。基于此,研究团队进一步构建了一种结合双适配体识别与SERS技术的夹心型传感器。该传感器利用正交适配体对实现双重特异性识别,显著提升了检测选择性,最大交叉反应性低于8%,检测限可达100 pg/mL。该方法已成功应用于癌症患者血清样本中F蛋白的高灵敏、高选择性检测,展现出良好的临床转化潜力(图5)。

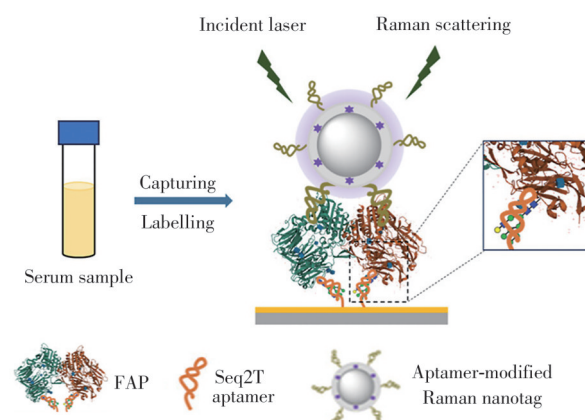


图5 基于双适配体夹心识别与SERS信号放大技术的FAP检测原理示意图^[56]

Fig.5 Schematic diagram of the FAP detection principle based on dual-aptamer sandwich recognition and SERS signal amplification^[56]

脑源性Tau蛋白(Brain-derived tau, BD-Tau)是阿尔茨海默病(AD)的特异性生物标志物,其精准检测对于神经系统疾病的诊断与鉴别至关重要。Zhou等构建了一种基于海胆状 MoSe_2 微球的SERS传感平台,通过“适配体-靶标-抗体”夹心策略实现了对BD-Tau的超灵敏检测^[57]。该 MoSe_2 微球通过水热法合成,其显著的SERS增强效应源于材料与探针分子间的电荷转移、共振增强以及多孔结构对目标物的富集作用,增强因子高达 1.44×10^7 。该传感器在0.05~200.00 pmol/L范围内呈现良好线性,检测限低至0.028 pmol/L,并具有高选择性,已成功应用于小鼠血浆样本中BD-Tau的检测,展现出在AD早期诊断与特异性鉴别方面的应用潜力。

α -防御素人中性粒细胞肽-1(α -defensins human neutrophil peptide-1, HNP-1)是假体周围关节感染关键的滑膜生物标志物,对其进行快速、准确的检测有助于早期鉴别诊断并避免误诊引起的严重并发症。Gandotra等开发了一种基于适配体夹心法的微流控检测平台,可在单一芯片上实现多

样本、全自动分析^[58]。该平台利用包被有捕获适配体的磁珠,从滑液样本中特异性捕获 HNP-1,再通过与荧光标记的检测适配体形成夹心复合物进行定量。该方法无需样本预处理,可在 60 min 内同步完成 4 例低体积临床样本(约 50 μL /样本)的检测,对 13 例临床样本的检测准确率达 100%,动态范围为 0.5~100 mg/L,显示出其在假体周围关节感染床旁快速诊断中的良好应用前景。

凝血酶作为血栓性疾病诊疗中的关键生物标志物,其高灵敏度检测具有重要意义。Zhu 等开发了一种基于 CRISPR/Cas12a 系统的夹心适配体检测方法^[59]。该方法通过微孔板上固定的捕获适配体与携带 Cas12a 激活序列的检测 DNA 链形成夹心复合物,进而激活 Cas12a 的反式切割活性,切割荧光-猝灭标记的报告 DNA 并产生显著

增强的荧光信号。该方法对凝血酶的检测限可达 10 pmol/L,且具有良好的选择性,在稀释血清样本中表现稳定,展现了其在复杂生物样本中的检测潜力。

溶菌酶(Lysozyme, LYZ)是一种能水解细菌细胞壁的碱性酶,在临床与食品领域均具有重要检测意义。Liu 等构建了一种基于肽功能化金纳米颗粒(pAuNPs)与荧光标记适配体(Apt-FAM)的夹心 FRET 生物传感器^[60]。该传感器利用溶菌酶同时结合 pAuNPs 与 Apt-FAM 的特性,使二者靠近并发生荧光共振能量转移,导致 FAM 荧光猝灭,其猝灭程度与溶菌酶浓度呈正相关。该方法的检测范围为 0~1.75 $\mu\text{mol/L}$,检出限为 85 nmol/L,且可在微孔板中实现 15 s 内的可视化快速检测(图 6)。

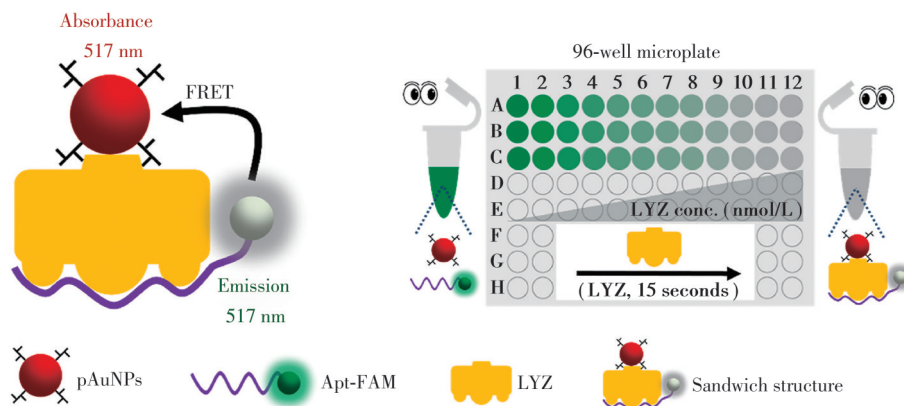


图 6 基于肽功能化金纳米颗粒与 FAM 标记适配体的溶菌酶夹心 FRET 生物传感器原理示意图^[60]

Fig.6 Schematic diagram of a sandwich FRET biosensor for lysozyme detection based on pAuNPs and Apt-FAM^[60]

恶性疟原虫乳酸脱氢酶(Plasmodium falciparum lactate dehydrogenase, PfLDH)是恶性疟原虫体内一种关键的糖酵解酶,在疟疾诊断中具有重要应用价值。Kim 等建立了一种基于单一适配体序列(2008s)的酶联适配体夹心法^[61]。该策略使用同一适配体同时作为捕获探针和检测探针,通过生物素-链霉亲和素系统将 PfLDH 固定于微孔板,并利用辣根过氧化物酶标记的同一适配体进行信号输出。该方法在加标血样中的视觉检测限为 100 ng/mL,吸光度检测限与定量限分别为 34.9 ng/mL 与 95.5 ng/mL,且对人源乳酸脱氢酶具有高选择性,为疟疾的现场快速筛查提供了可靠工具。

SARS-CoV-2 病毒相关蛋白的快速、准确检测是疫情防控的关键。SARS-CoV-2 病毒刺突(S)蛋白是位于该病毒表面、负责识别并入侵宿主细胞

的关键功能蛋白。Svobodova 等以 S 蛋白的受体结合域为靶点,筛选出一对可形成夹心结构的特异性适配体,并建立了酶联免疫比色检测方法^[62]。该方法对 S 蛋白的检测限为 21 ng/mL,且与其他常见冠状病毒无明显交叉反应,表现出良好的选择性。在模拟临床的病毒转运介质中,其检测灵敏度可达 375 pg,证明了与临床检测流程的兼容性。

Guan 等报道了一种基于适配体夹心结构的一步式 SERS 检测平台,无需病毒预处理即可快速检测 SARS-CoV-2^[63]。平台利用适配体修饰的磁珠作为捕获基底,以及负载拉曼报告分子并修饰适配体的金纳米粒子作为检测探针,与 S 蛋白特异性结合形成三明治复合物,进而通过磁分离实现高效捕获与检测。该方法的拉曼信号强度与 S 蛋白浓度呈线性关系,可在 5 min 内使用便携

式拉曼光谱仪完成定量分析,对假病毒及其变体的检测限低至 $124 \text{ TU}/\mu\text{L}$ (约 18 fmol/L),线性范围为 $250\sim 10\,000 \text{ TU}/\mu\text{L}$,且能有效区分其他冠状病毒与流感病毒抗原,在即时诊断中展现出良好的应用潜力。

SARS-CoV-2 病毒的核衣壳(N)蛋白是包裹病毒RNA基因组、形成病毒核心结构的关键蛋白质。Wu等针对N蛋白,成功筛选出高亲和力适配体并制备了相应单克隆抗体,构建了酶联适配体-抗体夹心分析法与便携式混合侧流层析试纸条平台^[64]。该策略融合了适配体的高亲和力与抗体的高特异性,形成高效夹心识别体系。其中,酶联适配体抗体夹心测定法的检测限达 0.1 ng/mL ,在加标鼻咽样本中平均回收率为 92% ;混合侧流条带可在 $0.1\sim 0.5 \text{ ng/mL}$ 范围内实现可视化判读,并在真实临床样本中表现出优异的灵敏度与特异性,为新冠病毒现场快速筛查提供了可靠工具(图7)。

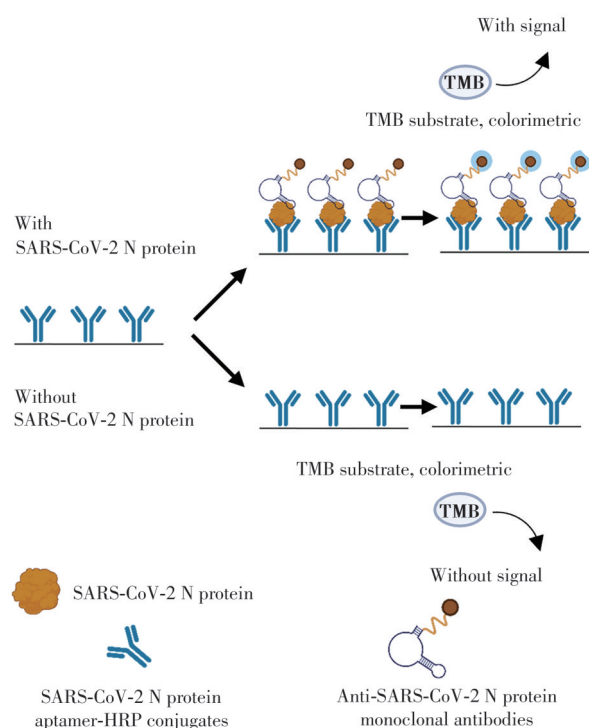


图7 SARS-CoV-2 N蛋白的酶联适配体-抗体夹心免疫检测示意图^[64]

Fig.7 Schematic illustration of the enzyme-linked aptamer-antibody sandwich immunoassay for SARS-CoV-2 N protein^[64]

癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)是经典的肿瘤标志物,其精准检测对癌症诊断与预后评估具有关键意义。Akkapinyo等开发了一种基于分子印迹聚合物纳米颗粒与适配体夹心识别

的电化学传感器^[65]。该传感器利用固定于电极表面的CEA特异性MIP实现目标物捕获,并借助修饰适配体的金属有机骨架材料UiO-66-NH₂吸附铅离子作为信号探针,形成“适配体-CEA-MIP”夹心结构;通过方波阳极溶出伏安法检测铅离子溶出信号,实现CEA的定量分析。该传感器在 $1\sim 1\,000 \text{ ng/mL}$ 浓度范围内线性良好,检出限为 1.4 ng/mL ,低于临床判断阈值,并具备高选择性、良好重现性与低成本等优点。

Chen等研发了一种防污型便携式双通道电化学检测装置,用于同步检测血清与乳头溢液中的CEA和糖类抗原15-3(Carbohydrate antigen 15-3, CA15-3)^[66]。该传感器通过戊二醛交联变性牛血清白蛋白与聚多巴胺构筑防污界面,有效抑制了复杂生物样本中的非特异性吸附;同时,采用苯硼酸修饰的蚀刻型UiO-66-d材料分别负载亚甲基蓝与中性红作为双信号探针,借助适配体夹心结构实现对目标蛋白的特异性识别。该集成化便携设备基于双通道丝网印刷电极同步完成检测,对CEA与CA15-3的检出限分别达到 0.35 pg/mL 和 0.0032 U/mL 。在实际样本测试中,该装置可有效区分非典型导管增生与良性增生,为乳腺癌的早期无创筛查与床旁诊断提供了可行的新策略。

3.3 病原微生物检测

病原微生物的快速、准确检测是感染性疾病诊断、治疗与防控的重要基础。针对病毒与细菌等不同病原体,发展高灵敏、高特异的检测技术,对于早期诊断、传播监测、用药指导及突发公共卫生事件应对具有关键意义。

甲型流感病毒(Influenza A virus, IAV)亚型多样且易变异,建立能够同步检测多种亚型的方法对流感监测与防控至关重要。Gong等研制了一种便携式纸基分子印迹传感器,该传感器融合分子印迹与适配体夹心识别策略,支持实时双模信号(荧光/比色)输出^[67]。该传感器以溶胶-凝胶法在纸基上形成H5N1病毒印迹腔用于捕获目标,并引入ZIF-8-NH₂固定化适配体探针(共价标记罗丹明B)作为信号单元。检测时,病毒被印迹腔捕获后与适配体探针结合,形成“适配体-病毒-MIP”夹心结构,触发荧光与颜色变化。该传感器灵敏度高,荧光检测限达 0.58 fmol/L ,并可在 10 min 内实现肉眼可视的半定量判断,其目测性能优于常用商业试剂盒。传感器单片成本仅约 0.08 元 ,具

备易剪裁、易储存与携带方便等优点,为现场高通量病毒筛查提供了经济、便捷的技术支持。

Wang等基于多通道磁性微流控芯片,筛选出针对 H5N1、H7N9 和 H9N2 病毒血凝素蛋白的高亲和力适配体,通过对适配体进行截短优化与多色荧光标记,构建了适配体夹心式的多重荧光定量检测体系^[68]。该方法可在 1 h 内同步完成三种亚型的检测,对 H5N1、H7N9 和 H9N2 的检测限分别达到 0.38, 0.75, 1.14 TCID₅₀/mL,并表现出良好的特异性、抗干扰性与重复性,为多亚型流感的快速鉴别与定量提供了可靠手段(图 8)。

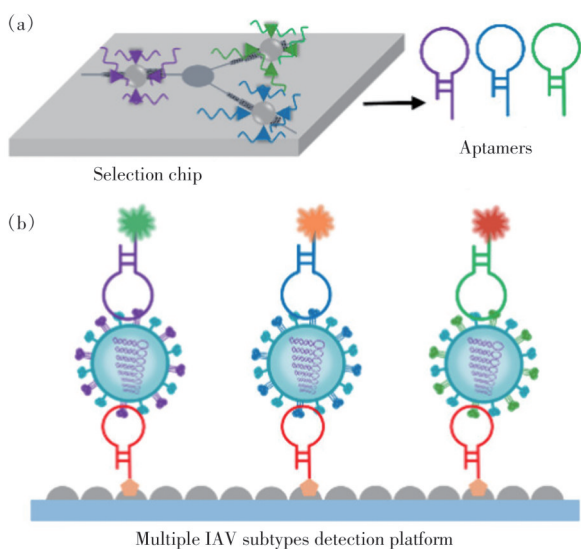


图 8 (a)特异性适配体的高效筛选流程与(b)多种甲型流感亚型的同步定量荧光检测示意图^[68]

Fig.8 Schematic of (a)high-efficient selection of specific aptamers and (b)quantitative fluorescence detection for multiple influenza A viruses^[68]

大肠杆菌与鼠伤寒沙门氏菌是两种常见且危害严重的食源性病原体。Yan等发展了一种基于 pH 响应型纳米探针与适配体-抗体夹心识别的双通道比色传感策略,并配套开发了全自动检测装置^[69]。该传感器将特异性适配体与 pH 指示剂共同修饰于纳米颗粒表面;当目标菌存在时,探针通过适配体与抗体形成夹心结构,引起局部微环境 pH 变化并产生可视化颜色信号。配套的自动化装置通过软件控制机械臂,实现了加样、孵育、洗涤与检测的一键化操作,对两种细菌的检测下限均可达 1 CFU/mL,加标回收率为 90.8%~101.3%,显著提升了检测通量与操作标准化程度。

金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, *S. aureus*)是常见的食源性致病菌,对其实现准确、

快速的检测对保障食品安全及预防细菌感染至关重要。为此,Liu等构建了一种基于混合识别策略的比率型电化学传感器,用于该菌的高灵敏分析^[70]。该传感器采用自指示型分子印迹聚合物作为内参比探针,并结合原位生长的 MOF/Ti₃C₂Tx-MXene 纳米复合材料作为信号探针,通过适配体与万古霉素的双受体识别机制形成夹心检测结构。当目标菌存在时,内参比探针的电流信号降低,而信号探针的电流信号升高,通过计算二者的比率即可实现精准定量。该传感器具有宽的线性范围(10~10⁸ CFU/mL)和较低的检测限(1.2 CFU/mL),并在实际食品样本中表现出良好的适用性,为复杂基质中致病菌的快速、抗干扰检测提供了可靠平台。

Lin等开发了一种基于适配体与细菌印迹聚合物(Bacteria-imprinted polymer film, BIF)双重识别的电化学三明治传感器,实现了对金黄色葡萄球菌细胞的高选择性、超灵敏检测。该传感器采用电聚合法在电极表面原位快速制备 BIF 捕获探针(仅需 15 min),并以适配体与电化学活性 6-(二茂铁)己硫醇共功能化的金纳米粒子(Au@Fc-Apt)作为信号探针。当目标细菌被 BIF 捕获后,Au@Fc-Apt 可与之特异性结合,从而在缓冲液中实现对金黄色葡萄球菌的低至单细胞检测。在复杂牛奶样本中,仅需 10 倍稀释即可检测到 10 CFU/mL 的目标菌,且能在干扰菌数量为目标菌 30 倍的情况下保持优异选择性。整个传感界面构建仅需 1.5 h,较多数同类方法更快速、灵敏。凭借高灵敏度、快速响应、优异选择性及低成本等优势,该传感器有望成为食品与公共安全领域致病菌监测的通用平台(图 9)^[71]。

单核细胞增生李斯特菌的检测与同步消杀对预防二次污染具有重要意义。Ling等构建了一种基于适配体夹心识别与 Janus 型金碳点-银纳米簇(GCDs-AgNCs)纳米复合材料的荧光传感平台^[72]。该平台利用适配体修饰的 GCDs-AgNCs 作为信号探针,通过磁分离与夹心法实现特异性检测,检测限为 160 CFU/mL;同时,该复合材料可通过破坏细胞结构有效杀灭细菌,实现了“检测-清除”双功能集成。

Su等则开发了一种基于双金属负载 ZIF-8 纳米材料(ZIF-8@Au@Pt NPs)的双模传感与光热杀菌一体化平台^[73]。该材料兼具类过氧化物酶活

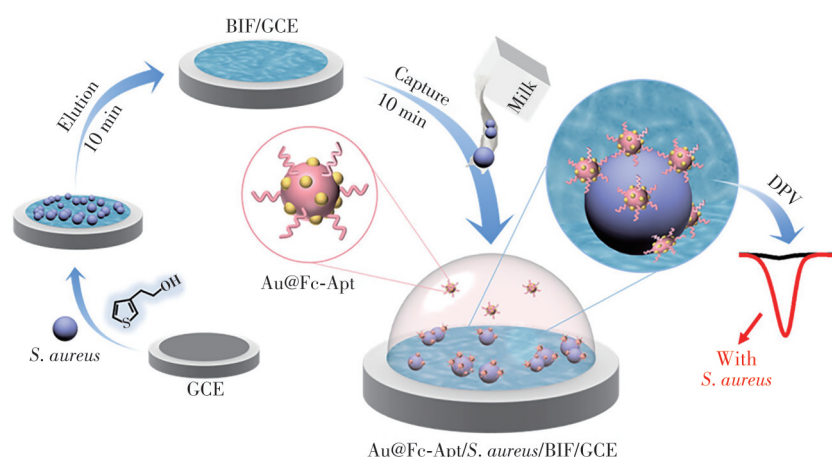


图9 用于检测金黄色葡萄球菌的双受体三明治型电化学传感器构建示意图^[71]

Fig.9 Schematic illustration of the fabrication of the dual synthetic receptor-based electrochemical sandwich sensor for the *S. aureus* detection^[71]

性、SERS性能与高效光热转换能力。检测时,通过适配体修饰的磁珠与 ZIF-8@Au@Pt NPs 形成夹心结构,未结合的纳米材料可催化 TMB 显色(比色模式)并产生特征 SERS 信号,检出限分别为 7 CFU/mL 和 5 CFU/mL。在近红外光照射下,该材料光热转换效率达 71.72%,结合其产生活性氧的能力,可在 2 min 内实现对捕获细菌的近完全杀灭。该研究为食源性致病菌的灵敏检测与同步高效清除提供了双模、集成的解决方案。

适配体夹心免疫传感器的应用效能高度依赖于目标物的特性。对于小分子化合物,其优势在于能高特异性识别结构类似物并解决半抗原难题,但核心挑战在于目标物体积小导致经典夹心模式构建困难,常需依赖竞争法等间接策略。对于蛋白质,其优势体现在表位选择灵活、稳定且易修饰,然而面临的关键问题是从海量序列中筛选出高亲和力和互不干扰的适配体配对工作繁巨,且需克服复杂生物样本的干扰。对于病原体,优势在于可通过全细胞筛选实现活体识别及广谱检测,但主要瓶颈在于病原体表面抗原的异质性与复杂性对高亲和力适配体筛选构成挑战,且对超低浓度检测的灵敏度要求极高。总体而言,针对不同目标物“定制化”设计识别与信号放大策略,并推动传感器向集成化、智能化发展,是突破现有瓶颈、实现更广泛应用的关键。

4 结论与展望

适配体夹心免疫传感器凭借高灵敏度、优异

选择性和快速响应等优势,已在生物传感领域展现出广阔前景。然而,其迈向临床与现场监测的广泛应用仍面临一系列关键挑战。主要体现在:小分子及复杂膜蛋白靶标的适配体筛选效率低,传统 SELEX 技术通量受限;纳米信号探针规模化制备存在批间差异,影响检测重现性;复杂样本中的非特异性吸附与基质干扰降低准确性,且适配体在生物体液中的酶解稳定性不足。针对上述挑战,未来研究应从三方面突破:开发集成人工智能与高通量测序的智能筛选平台,以突破分子识别元件的发现瓶颈;建立纳米探针的可控制备工艺与性能标准,发展高效抗污染的传感界面与样品前处理方法;通过全骨架修饰、构建环状结构等化学修饰手段,系统提升适配体的稳定性与实用性。

展望未来,该领域的发展将呈现多维度深度融合的趋势。在技术上,将推动“智能筛选-智能传感”范式与微流控芯片、柔性电子等集成技术结合,催生全集成、便携式的检测设备。在应用上,将从单一靶标检测转向多靶标同步分析与动态过程监测,并向疾病早期筛查、疗效监控等纵深场景拓展。最终,实现从实验室创新到产业转化的飞跃,需要学术界、产业界与监管机构协同建立覆盖设计、生产、验证的全链条标准,从而将适配体夹心传感器真正发展为支撑精准医疗不可或缺的稳健、精准工具。

本文专家审稿意见及作者回复内容的下载地址:
<http://cjl.lightpublishing.cn/thesisDetails#10.37188/CJL.20250298>

参 考 文 献:

- [1] YANG M, XU X X, ZHANG M, *et al.* Recent advances in lateral flow immunoassay based on sandwich format for whole-cell pathogen detection [J]. *Coord. Chem. Rev.*, 2025, 533: 216538.
- [2] FU J Y, TANG X Q, WANG D, *et al.* Advancements of immunoassay technology based on nanobodies [J]. *Biotechnol. Adv.*, 2026, 87: 108776.
- [3] HE Y, YANG F, LI Y X, *et al.* Immunoassays or pseudo-immunoassay for clinical therapeutic drug monitoring applications [J]. *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2026, 194: 118504.
- [4] LI B J, LIU Y T, KONG L Y, *et al.* Recent advances in single-molecule immunoassays and their clinical applications [J]. *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2026, 195: 118604.
- [5] WEN C, WANG Y X, WANG Y. Aptamers in drug delivery development [J]. *Mater. Today*, 2025, 88: 855-870.
- [6] VYDALINE A O E, ROZHKOV S, SOSA G, *et al.* Aptamers as target-specific recognition elements in drug delivery [J]. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2025, 226: 115685.
- [7] LI Y Y, ZAMAY T N, LUZAN N A, *et al.* Aptamers as a new frontier in targeted cancer therapy [J]. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2025, 226: 115692.
- [8] STANGHERLIN S, LUI N, LEE J H, *et al.* Aptamer-based biosensors: from SELEX to biomedical diagnostics [J]. *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2025, 191: 118349.
- [9] TIAN R, SUN J D, YE Y L, *et al.* Screening strategy of aptamer and its application in food contaminants determination [J]. *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2024, 175: 117710.
- [10] ZHENG M Y, SUN J D, CAO J J, *et al.* Unnatural nucleic acid aptamers: from SELEX to tailored functionalization and applications [J]. *Small*, 2026, 22(1): e06989.
- [11] QIU J K, HE Z Y, ZHAO Z, *et al.* Advances in electrochemical aptasensors: aptamer selection, construction and application in food safety [J]. *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2025, 191: 118332.
- [12] YANG W H, RAN C Y, LIAN X R, *et al.* Aptamer-based targeted drug delivery and disease therapy in preclinical and clinical applications [J]. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2025, 226: 115680.
- [13] RAWAT S, PHOGAT P, SHREYA, *et al.* Advances in nanomaterial-based biosensors: innovations, challenges, and emerging applications [J]. *Mater. Today Commun.*, 2025, 48: 113334.
- [14] AFTAB S, ABBAS A, IQBAL M Z, *et al.* Recent advances in nanomaterials based biosensors [J]. *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2023, 167: 117223.
- [15] BARANWAL A, SHUKLA R, BANSAL V. Nanozyme-enhanced paper-based biosensor technologies [J]. *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2024, 172: 117573.
- [16] KABASHIN A V, KRAVETS V G, GRIGORENKO A N. Label-free optical biosensing: going beyond the limits [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2023, 52(18): 6554-6585.
- [17] LI L, WANG T S, ZHONG Y T, *et al.* A review of nanomaterials for biosensing applications [J]. *J. Mater. Chem. B*, 2024, 12(5): 1168-1193.
- [18] SU R F, FRANCÉS-SORIANO L, DIRIWARI P I, *et al.* FRET materials for biosensing and bioimaging [J]. *Chem. Rev.*, 2025, 125(19): 9429-9551.
- [19] BEHYAR M B, NILGHAZ A, EBRAHIMI R, *et al.* Advancements in magnetic aptasensors: recent progress and future trends in biosensor technology [J]. *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2024, 172: 117549.
- [20] DUAN Y, ZHANG C Y, WANG Y Y, *et al.* Research progress of whole-cell-SELEX selection and the application of cell-targeting aptamer [J]. *Mol. Biol. Rep.*, 2022, 49(8): 7979-7993.
- [21] FANG Z H, FENG X R, TANG F, *et al.* Aptamer screening: current methods and future trend towards non-SELEX approach [J]. *Biosensors*, 2024, 14(7): 350.
- [22] HE M Z, WANG Z M, WU X Q, *et al.* Functional SELEX and biomedical applications of aptamers: beyond molecular recognition [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2025, 64(26): e202424687.
- [23] STEPHENS C, GOODEY N M, GUBLER U. A beginners guide to SELEX and DNA aptamers [J]. *Anal. Biochem.*, 2025, 703: 115890.
- [24] WONG K Y, WONG M S, LEE J H, *et al.* From cell-SELEX to tissue-SELEX for targeted drug delivery and aptamer

- nanomedicine [J]. *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2025, 224: 115646.
- [25] DU Z, WU X Q, DANG Y, *et al.* Molecular bioengineering of functional nucleic acids [J]. *Nat. Rev. Bioeng.*, 2026, 4: 153-170.
- [26] ROY J, BAG N, ROY S, *et al.* Aptasensing technology and its potential applications: where do we stand? [J]. *Mol. Pharm.*, 2025, 22(7): 3578-3601.
- [27] WANG T, CHEN C Y, LARCHER L M, *et al.* Three decades of nucleic acid aptamer technologies: lessons learned, progress and opportunities on aptamer development [J]. *Biotechnol. Adv.*, 2019, 37(1): 28-50.
- [28] ZHANG S K, ZHANG Y M, NING Z Y, *et al.* Design and application of microfluidics in aptamer SELEX and Aptasensors [J]. *Biotechnol. Adv.*, 2024, 77: 108461.
- [29] LUO G Y, SONG J, FU Y B, *et al.* SPARK-seq: a high-throughput platform for aptamer discovery and kinetic profiling [J]. *Science*, 2026, 391(6780): eadv6127.
- [30] QI S, DUAN N, KHAN I M, *et al.* Strategies to manipulate the performance of aptamers in SELEX, post-SELEX and microenvironment [J]. *Biotechnol. Adv.*, 2022, 55: 107902.
- [31] NGUYEN J V L, MEZIADI A, BRUNNER C, *et al.* Aptamer engineering: strategies for discovering functional nucleic acids for next-generation diagnostics and biosensing [J]. *Adv. Sci.*, 2026, 13(2): e16852.
- [32] CANOURA J, YU H X, ALKHAMIS O, *et al.* Accelerating post-SELEX aptamer engineering using exonuclease digestion [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, 143(2): 805-816.
- [33] YU H X, CANOURA J, BYRD C, *et al.* Improving aptamer affinity and determining sequence-activity relationships *via* motif-SELEX [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2025, 147(11): 9472-9486.
- [34] BROWN A, BRILL J, AMINI R, *et al.* Development of better aptamers: structured library approaches, selection methods, and chemical modifications [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2024, 63(16): e202318665.
- [35] MPOFU K, CHAUKE S, THWALA L, *et al.* Aptamers and antibodies in optical biosensing [J]. *Discov. Chem.*, 2025, 2(1): 23.
- [36] ZHANG L Q, LI Y K, SUN J S, *et al.* Aptamers in bioanalytical chemistry: current trends in development and application [J]. *Sci. China Chem.*, 2025, 68(11): 5357-5428.
- [37] ZHOU Y, WEI Y Y, ZHANG J, *et al.* Highly specific aptamer-antibody birecognized sandwich module for ultrasensitive detection of a low molecular weight compound [J]. *Anal. Chem.*, 2024, 96(28): 11326-11333.
- [38] KONONENKO A, CAROPRESE V, DUHOO Y, *et al.* Evolution of multivalent supramolecular assemblies of aptamers with target-defined spatial organization [J]. *Nat. Nanotechnol.*, 2025, 20(8): 1087-1097.
- [39] ALKHAMIS O, CANOURA J, WILLIS C, *et al.* Comparison of aptamer signaling mechanisms reveals disparities in sensor response and strategies to eliminate false signals [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, 145(22): 12407-12422.
- [40] WU L L, WANG Y D, XU X, *et al.* Aptamer-based detection of circulating targets for precision medicine [J]. *Chem. Rev.*, 2021, 121(19): 12035-12105.
- [41] POUDINEH M, MAIKAWA C L, MA E Y, *et al.* A fluorescence sandwich immunoassay for the real-time continuous detection of glucose and insulin in live animals [J]. *Nat. Biomed. Eng.*, 2021, 5(1): 53-63.
- [42] MINOPOLI A, DELLA VENTURA B, LENYK B, *et al.* Ultrasensitive antibody-aptamer plasmonic biosensor for malaria biomarker detection in whole blood [J]. *Nat. Commun.*, 2020, 11(1): 6134.
- [43] DARWISH M A, ABD-ELAZIEM W, ELSHEIKH A, *et al.* Advancements in nanomaterials for nanosensors: a comprehensive review [J]. *Nanoscale Adv.*, 2024, 6(16): 4015-4046.
- [44] KIM M, HONG S, KHAN R, *et al.* Recent advances in nanomaterial-based biosignal sensors [J]. *Small*, 2025, 21(3): 2405301.
- [45] JAMPASA S, KHAMCHAROEN W, WIROJSAENGTHONG S, *et al.* Recent advances and trends in the applications of nanomaterials in optical sensing platforms [J]. *TrAC Trends Anal. Chem.*, 2024, 180: 117914.
- [46] SONG H, JUNG D H, CHO Y, *et al.* Nanoparticle-integrated hydrogels as versatile colorimetric sensors [J]. *Coord. Chem. Rev.*, 2025, 541: 216835.
- [47] CIALLA-MAY D, BONIFACIO A, BOCKLITZ T, *et al.* Biomedical SERS—the current state and future trends [J]. *Chem. Soc. Rev.*, 2024, 53(18): 8957-8979.
- [48] ESPORRÍN-UBIETO D, FRAIRE J C, SÁNCHEZ-DEALCÁZAR D, *et al.* Engineered plasmonic and fluorescent nanomaterials

- for biosensing, motion, imaging, and therapeutic applications [J]. *Adv. Mater.*, 2025, 37(49): 2502171.
- [49] WU J, LIU H, CHEN W W, *et al.* Device integration of electrochemical biosensors [J]. *Nat. Rev. Bioeng.*, 2023, 1(5): 346-360.
- [50] XIANG Z Z, WEI C H, ZHU S, *et al.* From detection to mechanistic insight: electrochemiluminescence as a universal platform for reaction kinetics [J]. *Biosens. Bioelectron.*, 2026, 295: 118279.
- [51] HUANG Z Y, CHEN H, YE H R, *et al.* An ultrasensitive aptamer-antibody sandwich cortisol sensor for the noninvasive monitoring of stress state [J]. *Biosens. Bioelectron.*, 2021, 190: 113451.
- [52] LI H K, CAI Q Q, WANG Y H, *et al.* Spatial-potential-color-resolved bipolar electrode electrochemiluminescence biosensor using a cumoox electrocatalyst for the simultaneous detection and imaging of tetracycline and lincomycin [J]. *Anal. Chem.*, 2024, 96(18): 7073-7081.
- [53] DÍAZ-AVELLO U G, SKOURIDOU V, SHKEMBI X, *et al.* Aptamer-antibody sandwich lateral flow test for rapid visual detection of tetrodotoxin in pufferfish [J]. *Sci. Total Environ.*, 2025, 978: 179419.
- [54] HU X P, WANG K, YANG Y F, *et al.* Fluorescence/colorimetric sensor based on aptamers-molecular imprinted polymers synergistic recognition for ultrasensitive and interference-free detection of aflatoxin B1 [J]. *Food Chem.*, 2025, 467: 142387.
- [55] YANG Y F, FENG Y J, HU X P, *et al.* Smartphone-based visual sensing platform based on molecular imprinted polymers and aptamers synergistic recognition for simultaneous detection of aflatoxin B1 and ochratoxin A [J]. *Microchem. J.*, 2025, 212: 113361.
- [56] CHEN J Y, MA P F, XU J Y, *et al.* Glycosylation-targeting aptamer for the feasible construction of a dual aptamer-based plasmonic immunosandwich assay in cancer diagnostics [J]. *Anal. Chem.*, 2025, 97(1): 203-211.
- [57] ZHOU Y, LI J Y, ZHENG T T, *et al.* Simple plasma test based on a MoSe₂ SERS platform for the specific diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *Chem. Biomed. Imaging*, 2023, 1(2): 186-191.
- [58] GANDOTRA R, CHEN T W, KUO F C, *et al.* An aptamer-based sandwich assay for detection of alpha-defensin human neutrophil protein 1 on a microfluidic platform [J]. *Biosens. Bioelectron.*, 2023, 229: 115120.
- [59] ZHU F X, ZHAO Q. CRISPR/Cas12a linked sandwich aptamer assay for sensitive detection of thrombin [J]. *Anal. Chim. Acta*, 2024, 1287: 342106.
- [60] LIU M Q, ZHUANG H Y, ZHANG Y, *et al.* A sandwich FRET biosensor for lysozyme detection based on peptide-functionalized gold nanoparticles and FAM-labeled aptamer [J]. *Talanta*, 2024, 276: 126226.
- [61] KIM Y J, CHOI J W. Enzyme-linked aptamer-based sandwich assay (ELASA) for detecting *Plasmodium falciparum* lactate dehydrogenase, a malarial biomarker [J]. *RSC Adv.*, 2022, 12(45): 29535-29542.
- [62] SVOBODOVA M, SKOURIDOU V, JAUSET-RUBIO M, *et al.* Aptamer sandwich assay for the detection of SARS-CoV-2 spike protein antigen [J]. *ACS Omega*, 2021, 6(51): 35657-35666.
- [63] GUAN P C, ZHANG H, LI Z Y, *et al.* Rapid point-of-care assay by SERS detection of SARS-CoV-2 virus and its variants [J]. *Anal. Chem.*, 2022, 94(51): 17795-17802.
- [64] WU S W, CHEN Y J, CHANG Y W, *et al.* Novel enzyme-linked aptamer-antibody sandwich assay and hybrid lateral flow strip for SARS-CoV-2 detection [J]. *J. Nanobiotechnol.*, 2024, 22(1): 5.
- [65] AKKAPINYO C, POO-ARPORN Y, RATTANAKAM R, *et al.* The sensitive and selective electrochemical detection of carcinoembryonic antigen using a nanoMIPs-aptamer sandwich assay [J]. *Sci. Rep.*, 2025, 15(1): 39336.
- [66] CHEN S Q, WANG C, TANG T, *et al.* Anti-fouling portable electrochemical device for simultaneous detection of CEA and CA15-3 in serum and nipple discharge [J]. *Biosens. Bioelectron.*, 2026, 291: 118030.
- [67] GONG H, TANG L, CHEN C Y, *et al.* Portable paper-based molecularly imprinted sensor for visual real-time detection of influenza virus H5N1 [J]. *Chem. Eng. J.*, 2023, 477: 146990.
- [68] WANG M, CHEN J J, ZHANG Z L. Highly-efficient selection of aptamers for quantitative fluorescence detecting multiple IAV subtypes [J]. *Anal. Chem.*, 2024, 96(38): 15347-15354.
- [69] YAN C L, SUN Y, YAO M R, *et al.* pH-responsive nanoparticles and automated detection apparatus for dual detection of pathogenic bacteria [J]. *Sens. Actuators B: Chem.*, 2022, 354: 131117.
- [70] LIU Y, MENG X Z, MA Z R, *et al.* Hybrid recognition-enabled ratiometric electrochemical sensing of *Staphylococcus aureus* via *in-situ* growth of MOF/Ti₃C₂T_x-MXene and a self-reporting bacterial imprinted polymer [J]. *Food Chem.*,

2025, 463: 141496.

- [71] LIN X H, LIU P P, YAN J, *et al.* Dual synthetic receptor-based sandwich electrochemical sensor for highly selective and ultrasensitive detection of pathogenic bacteria at the single-cell level [J]. *Anal. Chem.* , 2023, 95(13): 5561-5567.
- [72] LING Z M, XU Q, LI W Q, *et al.* Fluorescence sensing and effective elimination of *Listeria monocytogenes* in food based on Janus gold carbon dots-silver nanoclusters composites [J]. *Food Biosci.* , 2025, 65: 106003.
- [73] SU T T, CHANG Y T, LU M H, *et al.* Bimetallic loaded ZIF-8 with peroxidase-like and photothermal activities for sensitive detection and efficient elimination of *Listeria monocytogenes* [J]. *Chem. Eng. J.* , 2024, 497: 154918.



刘梅青(1991-),男,福建泉州人,博士,副研究员,2018年于中国科学院大学获得博士学位,主要从事纳米发光材料的合成及其在生物医学领域应用的研究。

E-mail: liumq@fjirsm.ac.cn



张云(1981-),男,湖南常德人,博士,研究员,2013年于德国慕尼黑工业大学获得博士学位,主要从事稀土纳米材料在生物医学分子诊断、多模态影像与治疗中的研究。

E-mail: zhangy@fjirsm.ac.cn