

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.21.046

# 电化学适配体传感器的研究进展

孟凡飞<sup>1</sup>, 孟凡娜<sup>2</sup>, 熊琦<sup>1</sup>, 罗小舸<sup>1</sup>综述, 蒲晓允<sup>1△</sup>审校

(1. 中国人民解放军陆军军医大学第二附属医院检验科, 重庆 400037;

2. 中国人民解放军陆军军医大学第一附属医院健康体检中心, 重庆 400038)

**关键词:** 适配体; 电化学传感器; 标记; 非标记; 纳米材料**中图分类号:** R444**文献标志码:** A**文章编号:** 1672-9455(2018)21-3303-05

核酸适配体是通过指数富集的配体系统进化技术(SELEX)体外筛选获得的,是一个短的单链脱氧核糖核酸(DNA)或核糖核酸(RNA)分子<sup>[1]</sup>。核酸适配体通过分子内的相互作用折叠形成特定的三维结构而与靶分子特异性结合,其功能类似于抗体,因此核酸适配体被人们称为“化学抗体”。除此之外,适配体还拥有很多抗体无法比拟的优势,例如易修饰、可体外筛选、配体广泛和无免疫原性等<sup>[2]</sup>。由于适配体相对分子质量远远小于抗体或酶等其他生物识别分子,因此,在制造生物传感器方面被认为是理想的分子识别元件,凭借自身优良特性,适配体被广泛应用于环境监测、生物医学诊断和国土安全等领域。近年来,各种各样的 DNA 生物传感器先后被研发报道,包括荧光技术、表面等离子体共振光谱、电化学发光法、电化学等,电化学传感器因为低背景,操作简单,响应速度快,灵敏度高,小型化,成本效益相对较低等特点,在生物传感器的发展中引起研究者极大的关注。本文结合近几年电化学适配体传感器的文献报道,对非标记型适配体传感器常用的检测方法和标记型适配体传感器标记物的不同进行综述,旨在为后续研究者在相关领域的深入研究提供参考和指导,现综述如下。

## 1 适配体生物传感器简介

生物传感器技术是检测领域发展最快的技术之一,生物传感器是由被分析物和传感器装置之间的化学相互作用而产生的一种装置,可将定量或定性类型的化学或生化信息转化为有用的分析信号<sup>[3]</sup>。电化学生物传感器是由生物识别元件和信号转换元件组成,可将生物分子和靶分子的相互作用转变成电流或电位的形式表现出来。常用的生物识别元件有抗体、酶和核酸探针。几种生物识别元件中,由于酶的特异结合能力及生物活性,在电化学生物传感器中应用较为广泛,电化学生物传感器可以通过电位、电荷积累、电流、电导或阻抗来量化溶液中的靶分子水平。一般来说,电化学生物传感器可分为电流、阻抗、电位、电导传感器<sup>[4]</sup>。电化学传感器的灵敏度和选择性主要取决于生物识别元件,近年适配体作为生物识别元件

已成为电化学传感器研究的热点,核酸适配体具有较高稳定性,结构简单,易于修饰,可长期保存,被称为最实用的生物传感器识别元件<sup>[5]</sup>。

电化学适配体传感器,以适配体与目标物特异性结合为基础,将核酸适配体作为识别元件或检测对象,通过换能器的作用使发生在适配体分子特异性识别中产生的信号转化为电学信号<sup>[6]</sup>。首先通过吸附、共价键结合、自组装等方法,将核酸适配体固定于表面功能活化的电极表面,适配体的固定化效果与电极表面功能化策略的选择有直接关系,应尽量降低位阻现象的影响,适配体与目标物结合后改变了电极表面结构,电化学信号发生变化,根据电化学信号的变化进行目标物的定量检测。按检测方式的不同,电化学适配体生物传感器同样可分为电导型、电流型、电容型、电位型和阻抗型。根据是否应用标记物产生检测信号,电化学适配体传感器又可分为标记型与非标记型两大类<sup>[7]</sup>。电化学适配体生物传感器具有检测速度快,灵敏度高,特异性强,简单便携,成本效益相对较低和微型化等特点,是一个极具发展潜力的分析工具。

## 2 非标记型电化学适配体传感器

非标记型电化学传感器的适配体探针不需要标记电活性物质,适配体和靶分子之间的相互作用被直接监控,没有任何标签的存在。在电化学传感器的制备中,适配体的固定化是关键的一步。方案设计中需要注意的是非特异性结合降低、亲和性的丢失及适配体的易接近<sup>[8]</sup>。适配体与靶标结合后,发生构象或空间位阻的改变,根据电极表面电化学信号的改变实现对靶分子的定量检测。常用的非标记电化学适配体传感器的检测方法为阻抗法、伏安法、安培法等,下面根据检测方法的不同做简单介绍。

**2.1 阻抗法检测** 阻抗法适配体传感器是根据核酸适配体与靶物质形成的复合结构导致电极表面电荷的通透性发生变化而进行检测,根据实验设计的不同可分为阻抗增加型和阻抗减小型 2 种。BENVIDI 等<sup>[9]</sup>研制了一种简单、可再生的电化学生物传感器,设计探针序列较短,且与目标 DNA 部分序列互补,将

其固定于金电极表面,目标 DNA 和核苷酸及酶在适当时间加入,设计探针和目标 DNA 杂交,在酶的作用下设计探针得以延伸,热变性处理后,仅剩延伸的设计探针留在电极表面,研究发现该传感器检测中交流阻抗法分析性能优于差分脉冲伏安法,交流阻抗法检测范围为  $1.0 \times 10^{-19} \sim 1.0 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$ ,检出限为  $4.6 \times 10^{-20} \text{ mol/L}$ 。陈秋香等<sup>[10]</sup>将氨基化的腺苷适配体固定在已活化的电极表面,适配体与腺苷结合后会折叠成发夹结构,另外设计一条发卡探针,其环部可与适配体发卡结构的环部碱基互补杂交,通过环-环相互作用形成一个“亲吻型适配体复合物”使电极的阻抗信号明显变大,将电阻值作为响应信号可以定量测定腺苷,传感器线性检测范围为  $5 \sim 1\,000 \text{ nmol/L}$ ,检出限为  $0.6 \text{ nmol/L}$ 。与之前所述不同,CAI 等<sup>[11]</sup>分别用丙烯酰胺聚合物修饰发夹 DNA H3 和 H4,合成了 2 种不同的共聚物链 P1 和 P2,当  $\text{Mg}^{2+}$  存在时,  $\text{Hg}^{2+}$  可以激活  $\text{Mg}^{2+}$  特异脱氧核酶,后者可选择性部分水解核糖碱基修饰的底物,局部基链从脱氧核酶上解离出来,与设计探针 H1 杂交暴露其隐藏的序列,引发共聚物链 P1 和 P2 中发卡 DNA H3 和 H4 的杂交链反应,因此在电极表面组装出一层 DNA 交联的水凝胶,极大阻碍了电极表面电子传递。该阻抗传感器对  $\text{Hg}^{2+}$  具有高灵敏度和选择性,线性检测范围为  $0.1 \text{ pmol/L} \sim 10.0 \text{ nmol/L}$ ,检出限为  $0.042 \text{ pmol/L}$ 。阻抗型适配体电化学传感器稳定性好、抗干扰能力强、线性范围较宽,对成分较复杂的样本检测更能体现其优越性,具有良好的应用前景。

**2.2 伏安法检测** 在电化学生物传感器中,伏安技术包括循环伏安法(CV)、差分脉冲伏安法(DPV)、方波伏安法(SWV)和交流伏安法(ACV),相应的电流是在工作电极上通过电化学氧化还原而电解的结果。伏安法适配体传感器通常是将适配体直接或间接固定于电极表面,靶物质与适配体结合后,适配体发生构像变化,导致电极表面电活性物质增加或减少,使电活性信号发生改变。WEI 等<sup>[12]</sup>制备了一种高灵敏检测链霉亲和素的电化学生物传感器,信号链 DNA 的 3' 末端用 CdSe 量子点标记,在 5' 末端用生物素标记,与信号链 DNA 互补的捕获链 DNA 5' 末端用巯基标记,链霉亲和素与信号链 DNA 结合后,可以阻碍其与捕获链 DNA 的结合,用微分脉冲阳极溶出伏安法检测电极表面的 CdSe 量子点可以间接检测链霉亲和素的水平,该传感器的检测范围为  $1.96 \text{ pg/mL} \sim 1.96 \text{ }\mu\text{g/mL}$ ,检出限可达  $0.65 \text{ pg/mL}$ 。LI 等<sup>[13]</sup>构建了一个基于羧基化石墨烯和精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸的适配体传感器。先将羧基化的石墨烯沉积在 GCE 表面用于增加比表面积和导电性,富含肽的精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸通过共价结合也被固定于电极表面,用以增加羧基化石墨烯的生物相容性,随后在修饰完毕的电极表面沉积纳米金,增加导电性。巯基化肌红蛋白

适配体通过金硫键结合于电极表面,肌红蛋白加入后,肌红蛋白与适配体特异性结合,阻碍了电极表面电子传递,根据电化学信号的变化采用 DPV 可以定量测定样品中肌红蛋白的水平。该传感器具有很好的稳定性和重现性,抗干扰能力强,检测的线性范围为  $0.000\,1 \sim 0.200\,0 \text{ g/L}$ ,检出限可达  $26.300\,0 \text{ ng/mL}$ 。

GAO 等<sup>[14]</sup>研制了一个检测凝血酶的夹心型电化学传感器,巯基化的适体 1 被固定在金电极上捕捉凝血酶分子,然后核酸适配体 2 固定于纳米铂/碳纳米笼表面,纳米铂作为过氧化氢模拟酶,催化还原  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,放大了电化学信号。YAN 等<sup>[15]</sup>将干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 适配体与石墨烯混匀,在疏水作用力和  $\pi$ - $\pi$  共轭键作用下结合形成复合物,再用 16-巯基十六烷酸修饰金电极表面形成疏水的自组装膜,由于复合物间较强的  $\pi$ - $\pi$  共轭键,使其不能组装到覆盖了自组装膜的电极表面。存在 IFN- $\gamma$  和脱氧核糖核酸酶 I (DNase I) 时,IFN- $\gamma$  结合并分离出复合物中的适配体,DNase I 可以裂解适配体并分离出 IFN- $\gamma$ ,从而起到循环放大的作用,“裸”石墨烯可以通过疏水作用和  $\pi$  键结合到自组装膜上,电极表面产生电活性信号,因此可以对 IFN- $\gamma$  进行定量检测。该传感器方案新颖,灵敏度高,检测的 IFN- $\gamma$  线性范围为  $0.1 \sim 0.7 \text{ pmol/L}$ ,检出限可达  $0.065 \text{ pmol/L}$ 。

伏安法传感器的一个显著优点是观察到的相关噪声低,从而为目标分子的定量提供可靠的、可重复的数据,从而赋予生物传感器更高的灵敏度和更强的特异性。由于方法学限制,伏安法灵敏度相对于阻抗法偏低,但是伏安法可以对多个具有不同的峰电位化合物同时检测,在一次电化学实验中同时检测多种分析物,这是阻抗法传感器不能实现的。总之,伏安法适配体电化学传感器制作简单、稳定性好、检出限低,是近年比较热门的研究方向。

**2.3 安培法检测** 安培生物传感器可以被认为是伏安生物传感器的一个子类,施加一个恒定的电位下工作,该恒定电位是工作电极相对于参比电极而言,监视电流的变化相对于时间的函数。安培法适配体传感器是通过适配体与靶物质结合后,直接或间接影响底物液中电流的产生。

卢莹等<sup>[16]</sup>设计了一条与腺苷三磷酸(ATP)适配体序列互补的短链 DNA 探针,并通过 Au-S 键自组装将其固定在电极表面,ATP 的核酸适配体与该 DNA 探针杂交而结合在电极表面。杂交双链 DNA 通过静电吸引可以结合电解液中的六氨合钌( $\text{Ru-Hex}$ )阳离子。当 ATP 与核酸适配体结合后,使适配体链从电极表面解离,电极表面 DNA 量减少,结合  $\text{RuHex}$  的量也随之降低,通过计时安培法检测  $\text{Ru-Hex}$  响应信号的降低,从而对 ATP 进行定量测定。传感器线性检测范围为  $0.001 \sim 100.000 \text{ }\mu\text{mol/L}$ ,检

出限为 0.5 nmol/L。该传感器设计方案具有普适、简单、易于再生线性的特点。

RASHEED 等<sup>[17]</sup>研制了一种基于石墨烯的电化学 DNA 传感器,用于乳腺癌相关基因 BRCA1 的低水平检测。DNA 传感器采用“三明治”的检测策略,氨基化的设计探针 DNA-c 固定于石墨烯电极表面,目标基因 DNA-t 和标记了纳米金的信号探针 DNA-r 通过碱基互补杂交,固定于电极表面,根据电极表面纳米金的电化学氧化信息用循环伏安法和计时电流法检测目标基因 DNA-t 的水平,该传感器灵敏度、稳定性、重复性均较好,它可以检测到 1 fmol/L 的 BRCA1 基因。

此外,安培法还被应用于其他传感器的测定,有学者研制了一种功能性二氧化硅/木质素酶混合材料的廉价生物传感器,分别采用循环伏安法和计时安培法检测葡萄糖的水平,使传感器的性能得到验证<sup>[18]</sup>。刘美梅等<sup>[19]</sup>采用一锅法制备钯铜纳米材料,采用计时安培法对复合纳米材料的电化学性能进行分析,证实了其具有良好的乙醇电催化性能。

### 3 标记型电化学适配体传感器

标记型电化学适配体传感器是将一些具有电活性或催化活性的功能性标记物通过物理吸附、化学修饰等方法标记在适配体探针末端,核酸适配体与靶分子特异性结合后,发生构型转换,标记物因适配体形状变化而发生位置改变,检测到的电化学信号也发生变化。常用的功能性标记物有 MB、Fc、纳米材料、生物酶等。根据功能性标记物的不同,标记型电化学适配体传感器可分为电活性分子标记型、酶标记型和纳米材料标记型等。

**3.1 电活性分子标记型适配体传感器** 电活性分子标记型适配体传感器是采用电活性物质标记适配体,常用的电活性标记物有 MB、Fc 等。

DINSHAW 等<sup>[20]</sup>提出了一个创新的策略,利用还原石墨烯-壳聚糖的复合材料作为导电基底,检测整个鼠伤寒沙门菌细胞的适配体传感器。使用戊二醛交联剂将标记了 MB 和巯基化的沙门菌外膜蛋白适配体固定在复合材料上,通过检测 MB 信号降低程度可以测定标本中鼠伤寒沙门菌细胞水平,该传感器对鼠伤寒沙门菌检测限可达到 10 CFU/mL,使用人工加工的生鸡肉样品进行测试,其结果与纯细胞培养液的灵敏度结果一致。BAO 等<sup>[21]</sup>将标记了 MB 的设计探针固定在金电极表面,标记了 Fc 的凝血酶适配体(TBA),与设计探针通过碱基互补形成杂交双链,使 Fc 靠近电极表面,产生相应电信号,凝血酶和核酸外切酶(RecJf)加入反应体系后,凝血酶特异性结合 TBA 并使之与设计探针分离,在 RecJf 作用下 TBA 被分解,凝血酶重新结合杂交双链中的 TBA,使更多的设计探针释放出来,存在适量  $Mg^{2+}$  的情况下,设计探针形成发卡结构而使 MB 靠近电极表面,采用 DPV

对电信号的改变进行凝血酶水平定量检测,此法检测凝血酶的响应范围为 5 pmol/L~50 nmol/L,检出限可达 0.9 pmol/L。该传感器具有灵敏度高、稳定性好和特异性强的特点。

**3.2 酶标记型适配体传感器** 酶具有高的催化效率和严格的催化专一性,近年来在适配体传感器中的应用也较为广泛。酶标记型适配体传感器是将有催化作用的酶通过特定方法标记到核酸上适配体上,酶可催化底物发生反应,电化学信号被有效放大。常用的酶有碱性磷酸酶、葡萄糖脱氢酶、辣根过氧化物酶等<sup>[22-24]</sup>。

IKEBUKURO 等<sup>[23]</sup>构建了“三明治”夹心结构的适配体传感器,这种传感器仅适用于具有两个结合位点的适配体,例如凝血酶,将适配体 1 固定在金电极表面,当凝血酶存在时,修饰了葡萄糖脱氢酶的适配体 2 可与凝血酶和适配体 1 形成夹心结构。在葡萄糖脱氢酶作用下,葡萄糖脱氢变成葡萄糖酸,电流产生,根据电极表面电信号的改变对凝血酶进行定量检测。与之相类似,HUANG 等<sup>[22]</sup>采用一步还原法合成了  $Fe_3O_4@Au$  复合磁性纳米粒子,然后用人抗 IgE 抗体包裹复合磁性纳米粒子,在 hIgE 存在时,修饰了生物素的 hIgE 适配体、hIgE 可与人抗 IgE 抗体形成夹心结构而固定于复合磁性纳米粒子上,修饰了亲和素的碱性磷酸酶可以与 hIgE 适配体的生物素基团结合,体系中加入维生素 C 磷酸酯和硝酸银混合溶液后,碱性磷酸酶作用下维生素 C 磷酸酯产生抗坏血酸,抗坏血酸可使溶液中的  $Ag^+$  沉积在  $Fe_3O_4@Au$  复合物表面,采用电化学方法可以对单质银进行定量检测,单质银的氧化电流的大小与体系中的 hIgE 的水平相关。该传感器设计巧妙,灵敏度和特异度均较高,整个反应体系均在反应液中,稳定性高。但操作较为复杂,不易于推广。LIU 等<sup>[24]</sup>制备了一种新的夹心型电化学传感器用以检测抗菌药物土霉素。该传感器是基于三维结构的石墨烯纳米金和辣根过氧化物酶-适配体-纳米金作为信号标签。石墨烯纳米金修饰电极能提高电子转移和生物承载力,纳米金和酶修饰适配体增加了适配体和土霉素的亲和力并反应放大了电流信号,优化条件下,峰电流与土霉素在  $5 \times 10^{-10} \sim 2 \times 10^{-3}$  g/L 的水平范围内呈线性关系,检测限可达  $4.98 \times 10^{10}$  g/L。

**3.3 纳米材料标记型电化学适配体传感器** 纳米材料具有独特的表面效应、特殊的理化特性、良好的生物相容性和优异的导电性能,可以明显提高生物传感器的灵敏度和稳定性,成为当前的热点研究领域。常见的纳米材料包括碳纳米管材料(石墨烯、碳纳米管等)、金属纳米材料(纳米铂、纳米金、纳米银等)和其他纳米材料(量子点、上转换材料)等。碳纳米管材料表面积大、导电性好、韧性好,常被用作基材平铺于电极表面,增加传感器灵敏度。金属纳米材料和碳纳米

管具有催化效率高,导电能力强,比表面积大和良好的生物相容性,常被用于固定适配体生物分子,增加固定量。量子点又称半导体纳米微晶粒,由于其具有良好的光电性能且稳定性好,近年在电化学发光传感器设计中被广泛应用。

WANG 等<sup>[25]</sup>合成了纳米金-石墨烯复合物和铜钯纳米复合物,采用“三明治夹心”策略构建传感器检测凝血酶,巯基化凝血酶适配体 1 固定于电极表面的纳米金-石墨烯复合物上,铜钯纳米复合物标记的凝血酶适配体 2 和凝血酶与适配体 1 形成夹心结构,铜钯纳米复合物可催化底液中的  $H_2O_2$  发生还原反应,从而引起电极表面电流改变。采用循环伏安法检测,传感器对凝血酶的检测范围为 0.01~2.00 ng/mL,检出限可达 5 pg/mL。该传感器使用了新颖的铜钯纳米复合材料标记适配体,催化氧化还原反应的发生,具有选择性好、重现性好的特点。GHANBARI 等<sup>[26]</sup>将巯基的石墨烯量子点固定在电极表面,随后在电极表面镀纳米金,巯基化的链霉素适配体通过金硫键固定于电极表面,链霉素识别并结合适配体,电极表面信号发生相应变化,该传感器具有较宽的检测范围为 0.1~700.0 pg/mL。该传感器已被成功地应用于实际样品的测定,并取得了令人满意的结果。

除此之外,基于量子点本身的荧光信号构建的电化学发光传感器也较为常见,BALA 等<sup>[27]</sup>利用 CdTe@SiO<sub>2</sub> 量子点,制备了用于检测马拉硫磷的荧光传感器,实验证明,该传感器灵敏度较高,马拉硫磷的检出限可达 4 pmol/L。HUANG 等<sup>[28]</sup>将足量的巯基修饰后 ATP 适配体固定到预处理的金电极表面,加入 ATP 溶液后形成适配体-ATP 生物亲和性复合物,与适配体互补的修饰了生物素的 DNA 寡核苷酸(cDNA)与适配体杂交,亲和素修饰的量子点通过生物素-亲和素结合而被固定到 cDNA 上,cDNA 与 ATP 竞争结合适配体,该传感器检测的量子点 ECL 信号与 ATP 水平呈反比。

综上所述,电化学适配体传感器具有检出限低,灵敏度高,特异性强的特点,且小型化、微型化的电化学传感设备,是现场快速检测较为理想的检测装置。与标记型电化学传感器相比,非标记型具有操作简单、无需标记、对靶分子影响小和低污染等优点,因此从实际应用意义出发,非标记性电化学传感器优势较大。纳米技术的不断成熟,尤其是复合纳米材料的出现,使适配体传感器设计策略得到优化,为电化学适配体传感技术的发展起到了积极的推动作用。

适配体传感器发展的瓶颈主要有以下几点:(1)适配体相比抗体优势明显,但适配体的筛选及验证较为繁琐,特别是当靶分子带有负电荷或疏水性较强时,目前确定的适配体种类有限。(2)各种电化学适配体传感器均在实验理想条件下展现出良好的性能,实验条件和周围环境发生变化,直接影响到适配体的

稳定性,以及适配体与靶物质的结合效率,这也是适配体传感器策略能否设计成功的关键因素。(3)实验室检验中往往涉及血液、尿液、分泌物等复杂生物标本,而电化学适配体传感器尤其是非标记型的抗干扰能力差,因此对标本的预处理环节十分必要。

尽管当代学者在适配体传感器的研究上取得了一些成绩,但适配体传感器应用于实际临床样本分析仍存在很多问题,面临着很多挑战。随着科技的进步,研究的深入,这些难题终究会被攻克,适配体传感器技术将会满足实际分析的要求,在医疗、卫生、环境检测等领域得到更为广泛的应用。

## 参考文献

- [1] LI G Y, LI S S, WANG Z H, et al. Label-free electrochemical aptasensor for detection of alpha-fetoprotein based on AFP-aptamer and thionin/reduced graphene oxide/Gold nanoparticles[J]. Anal Biochem, 2018, 547: 37-44.
- [2] BEIRANVAND Z S, ABBASI A R, DEHDASHTIAN S, et al. Aptamer-based electrochemical biosensor by using Au-Pt nanoparticles, Carbon nanotubes and acriflavine platform[J]. Anal Biochem, 2017, 518: 35-45.
- [3] DHANEKAR S, JAIN S. Porous Silicon biosensor: current status[J]. Biosens Bioelectron, 2013, 41: 54-64.
- [4] SALEK-MAGHSOUDI A, VAKHSHITEH F, TORABI R, et al. Recent advances in biosensor technology in assessment of early diabetes biomarkers[J]. Biosens Bioelectron, 2018, 99: 122-135.
- [5] ANSARI M, HASSAN S, QURASHI A A. Microfluidic-integrated DNA nanobiosensors[J]. Biosens Bioelectron, 2016, 85: 247-260.
- [6] 陈梅. 基于功能化石墨烯新型 DNA 生物传感器的构建及在肿瘤检测中的研究[D]. 重庆: 重庆大学, 2016.
- [7] 黄海平, 朱俊杰. 适配体电化学生物传感器研究进展[J]. 分析科学学报, 2011, 27(3): 386-392.
- [8] SHEKARI Z, ZARE H R, FALAHATI A. An ultrasensitive aptasensor for hemin and hemoglobin based on signal amplification via electrocatalytic Oxygen reduction[J]. Anal Biochem, 2017, 518: 102-109.
- [9] BENVIDI A, FIROUZABADI A D, TEZERJANI M, et al. A highly sensitive and selective electrochemical DNA biosensor to diagnose breast cancer [J]. J Electroanal Chem, 2015, 750: 57-64.
- [10] 陈秋香, 赵燕苹, 吴冬枝, 等. 基于适配体亲吻复合物构建电化学阻抗传感器用于腺苷的检测[J]. 分析测试学报, 2015, 9(9): 1081-1086.
- [11] CAI W, XIE S B, ZHANG J, et al. An electrochemical impedance biosensor for  $Hg^{2+}$  detection based on DNA hydrogel by coupling with DNAzyme-assisted target recycling and hybridization chain reaction[J]. Biosens Bioelectron, 2017, 98: 466-472.
- [12] WEI Y P, LIU X P, MAO C J, et al. Highly sensitive

- electrochemical biosensor for streptavidin detection based on CdSe quantum dots[J]. Biosens Bioelectron, 2018, 103:99-103.
- [13] LI C H, LI J, YANG X D, et al. A label-free electrochemical aptasensor for sensitive myoglobin detection in meat [J]. Sens Actuators B Chem, 2017, 242:1239-1245.
- [14] GAO F L, DU L L, ZHANG Y, et al. A sensitive sandwich-type electrochemical aptasensor for thrombin detection based on Platinum nanoparticles decorated Carbon nanocages as signal labels[J]. Biosens Bioelectron, 2016, 86:185-193.
- [15] YAN G P, WANG Y H, XIAO X H, et al. A highly sensitive label-free electrochemical aptasensor for interferon-gamma detection based on graphene controlled assembly and nuclease cleavage-assisted target recycling amplification[J]. Biosens Bioelectron, 2013, 44:57-63.
- [16] 卢莹, 田燕, 王莉, 等. 基于计时库仑技术的可再生型三磷酸腺苷适配体电化学传感器的研究[J]. 分析化研究报告, 2017, 5(45):721-726.
- [17] RASHEED P A, SANDHYARANI N. Graphene-DNA electrochemical sensor for the sensitive detection of BRCA1 gene [J]. Sens Actuators B Chem, 2014, 204:777-782.
- [18] JEDRZAK A, REBIS T, KLAPISZEWSKI L, et al. Carbon paste electrode based on functional GOx/silica-lignin system to prepare an amperometric glucose biosensor[J]. Sens Actuators B Chem, 2018, 256:176-185.
- [19] 刘美梅, 沈闽, 李小燕. 多枝状 PdCu 纳米合金的结构表征及其电催化性能研究[J]. 电子显微学报, 2016, 35(3):201-206.
- [20] DINSHAW I J, MUNIANDY S, TEH S J, et al. Development of an aptasensor using reduced graphene oxide chitosan complex to detect Salmonella [J]. J Electroanal Chem, 2017, 806:88-96.
- [21] BAO T, WEN W, ZHANG X H, et al. An exonuclease-assisted amplification electrochemical aptasensor of thrombin coupling "signal on/off" strategy[J]. Anal Chim Acta, 2015, 860:70-76.
- [22] HUANG C, JI H, KAREN W Y, et al. Electrochemical detection of oligonucleotide by attaching redox probes onto its backbone [J]. Biosens Bioelectron, 2011, 26(5):2670-2674.
- [23] IKEBUKURO K, KIYOHARA C, SODE K. Novel electrochemical sensor system for protein using the aptamers in sandwich manner [J]. Biosens Bioelectron, 2005, 20(10):2168-2172.
- [24] LIU S, WANG Y, XU W, et al. A novel sandwich-type electrochemical aptasensor based on GR-3D Au and aptamer-AuNPs-HRP for sensitive detection of oxytetracycline[J]. Biosens Bioelectron, 2017, 88:181-187.
- [25] WANG Y G, ZHANG Y, YAN T, et al. Ultrasensitive electrochemical aptasensor for the detection of thrombin based on dual signal amplification strategy of Au@GS and DNA-CoPd NPs conjugates[J]. Biosens Bioelectron, 2016, 80:640-646.
- [26] GHANBARI K, ROUSHANI M. A novel electrochemical aptasensor for highly sensitive and quantitative detection of the streptomycin antibiotic [J]. Bioelectrochemistry, 2018, 120:43-48.
- [27] BALA R, SWAMI A, TABUJEW I, et al. Ultra-sensitive detection of malathion using quantum dots-polymer based fluorescence aptasensor [J]. Biosens Bioelectron, 2018, 104:45-49.
- [28] HUANG H P, TAN Y L, SHI J J, et al. DNA aptasensor for the detection of ATP based on quantum dots electrochemiluminescence[J]. Nanoscale, 2010, 2(4):606-612.

(收稿日期:2018-01-27 修回日期:2018-04-21)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.21.047

## 聚桂醇与组织黏合剂的不同联用方法在治疗肝硬化胃静脉曲张出血中的应用

吴开玲 综述, 何 松<sup>△</sup>审校

(重庆医科大学附属第二医院消化内科, 重庆 400010)

关键词: 肝硬化; 胃静脉曲张出血; 聚桂醇; 组织黏合剂

中图分类号: R573.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)21-3307-04

胃静脉曲张(GV)是肝硬化门静脉高压症的并发症之一, 胃静脉曲张破裂出血(GVB)占肝硬化静脉曲张出血的 15%~30%<sup>[1]</sup>。由于胃黏膜较食管黏膜厚, 因此胃曲张静脉在相同或较大血流压力下相对食管曲张静脉不容易破裂出血<sup>[2]</sup>, 然而由于其直径较粗<sup>[3]</sup>, 血流速度较快, 一旦出血, 出血量大, 具有较高

的病死率(45%~55%)<sup>[1]</sup>。目前国内外预防与治疗肝硬化 GVB 的方法包括: 药物治疗、内镜治疗、介入治疗与外科手术治疗<sup>[1]</sup>。内镜下组织黏合剂注射已成为二级预防和治疗 GVB 的首选或一线方法, 其止血率可以达到 90%以上<sup>[1,4-7]</sup>。目前多篇文献指出, 联合使用组织黏合剂和聚桂醇的改良三明治夹心法, 较

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: hedoctor65@sina.com.