维普资讯 http://www.cqvip.com

生物传感器在医学上的应用

物理学教研室 甘 平

一、引 言

在现代科学技术领域里，若把计算机比作大脑，则传感器相当于感官。目前的状况是：头脑发达，感官迟钝。因此，传感器的地位被日益提高。除了传统的物理和化学传感器外，另一类新型的传感器——生物传感器（Biosensor）应运而生。特别是最近十多年来，它已成为生物医学工程中最热门和最有潜力的分支之一。

关于生物传感器的定义，目前还没有完全一致的意见。多数人认为：它是指用生物功能物质为敏感材料或作为识别器件的传感器，其特点是能选择性地检出特定的物质[1]。其中与医学有关的部分被通称为生物医学传感器（Biomedical sensor）或临床生物传感器（Cilimcal biosensor）[2]。

提高灵敏度和信噪比一直是现代传感技术中的重要课题，然而研制生物传感器是解决这一难题的优选途径。

生物传感器的最初设计原理是Clark等人首先于1962年提出的[3]。1967年《Nature》杂志发表了Updike等人的文章，首次报导葡萄糖酶电极[4]。其电极是由一个被固定于厚为25～50μm聚丙烯酰胺胶层中的葡萄糖氧化酶（GOD）构成的酶膜与Clark氧电极结合而成的。同时也是一个最简单开式的酶传感器。若将此电极放入葡萄糖溶液，由于酶膜的作用，葡萄糖被氧化。此时由氧电极直接测出膜附近氧浓度的变化，则可得知待测葡萄糖的浓度值。

利用类似的原理，相继有人设计出了能够测量尿素[5]、青霉素[6]、乙酰胆碱[7]、胆固醇、乙醇等的酶传感器。由于酶是一种具有高度专一性的高效生物催化剂，比一般催化剂高10^6～10^{10}倍，而且一般能在常温常压下进行。因此，酶传感器发展最早、应用最广的生物传感器。

生物传感器多以物理或化学传感器为基础，由敏感膜和换能器直接组合而成。它的响应机理是以生物功能物质的分子识别为基础，将各种生物物质固定在膜上作成识别元件。膜反应所产生的变化分别通过电化学装置、半导体器件、热敏电阻、光电二极管或声波检测器等转换成电信号。由此可见，生物传感器的不同功能主要取决于不同的固定膜。

早在70年代中期就又有人设计出了免疫传感器和微生物传感器[7],[8]，并用其它生物功能材料（如激素、细胞器和线粒体等）构成传感器。至今已经形成了一个较为完整的生物传感器体系[23]。

二、国外的研究进展

生物传感器的研究至今不过20多年的历史，从发表的论文数量看，大量的工作是最近10年来完成的，前10年属于酶传感器的时代，后10多年才逐步发展成较为完善的生物传感器体系。目前，国外有关的有关专论已超过500篇[10]。尤其是近几年，在国际和

维普资讯 http://www.cqvip.com

地区性传感会议上有关研究报告的比例不断增加。仅以生物医学传感器而言，1985年就有大约200项取得了专利，其中近一半是日本的。日本于1983年出版了专著《生物传感器》，1984年又进一步出版了专著《生物电子学》。欧洲也于1983年出版了专集，于1986年创办了国际性刊物《光学传感器(Optical Sensor)》，其中包含生物传感器。英国在1985年创办了《生物传感器(Biosensor)》这一国际性杂志。1985年美国IEEE召开的国际传感器技术会议，四篇大会发言中就有两篇是关于生物传感器方面的。

目前国外已形成了许多生物传感器研究中心。学术水平较高的有美国Delaware大学化学系生物电化学传感器实验室、英国剑桥大学生命科学中心生物传感器实验室和日本东京工业大学资源化学研究所等。国外一些大的仪器仪表厂家（如Beckman与LKB等）也都设有生物医学传感器的研究开发部门。日本现在至少有20家大公司参与了生物医学传感器技术的研究。

生物传感器具有的主要优点有：(1)选择性好。可从众多的化学物质中单独识别特定的分子；(2)灵敏度高检测下限可达10^{-11}kg/L；（3）应用广。可用于人体各种生理生化指标的监测、临床化验以及人工器官的传感等；（4）样品用量少。可达微升级；（5）可用于人或动物体内，甚至正常和非正常细胞内进行监测；（6）价格低。与现行的大型精密分析仪器相比其价格不到十分之一。目前，它的主要弱点是使用寿命不够长、商品化产品少。

生物传感器的研究进展主要体现为（1）材料的多样化与技术的提高。所用的生物材料由酶、抗原或抗体、微生物发展到细胞微粒体、细胞（中）类脂、线粒体、组织切片以及脂质体等。其固定技术也由吸附、包理发展到采用共价结合、载体交联、微胶囊包理等[11]，而且已由机械加工和物理技术发展到化学和生物技术，下一步将采用遗传工程通过基因重组来制作；（2）转换方式的改进。已发展到热敏电阻和半导体器件，将进一步发展集成电路与超大规模集成电路的器件，而且正不断地采用激光技术与光纤技术[12]。另外，由于微处理器的应用，使之朝着智能化方面更加深入的发展；（3）应用范围的扩大。已由临床化验、环境监测、工业发酵发展到基础医学中的生理研究、药物代谢过程的研究以及人工器官的调控等。

三、在医学方面的应用

随着生命科学与生物技术的飞速发展，生物传感器的研制已成为当务之急。医学的诊断与治疗等均急需大量的新型生物传感器。

按照所采用的固定膜功能的不同，生物医学传感器可大致分为酶传感器、微生物传感器、免疫传感器和细胞器与组织传感器等4大类。

1. 酶传感器

葡萄糖的测定对于糖尿病的诊断是极为重要的。国外最先商品化的生物传感器就是葡萄糖酶传感器，由它组装的分析器（也叫酶联仪）在临床检验中已被广泛应用。它的另一个重要用途是作为人工胰脏的重要器件。采用相同的原理可制成测定乳糖和半乳糖的酶传感器。

由固定化丙酮酸氧化酶膜和氧电极构成的丙酮酸酶传感器，在医疗诊断上可用它来测定谷丙转氨酶（GPT为肝炎诊断的重要指标）、乳酸脱氢酶（LDH）和谷草转氨酸（GOT）等的活性[24]。尿素的测定为肾功能的诊断提供依据，用固定化尿素酶与氨电极或二氧化碳电极构成的酶传感器可用于尿素的测定，还可望成为人工肾脏的控制器件。

利用酶传感器的原理可以进行蛋白质的测定。用胃蛋白酶把蛋白质加水分解后生成

维普资讯 http://www.cqvip.com

的酪氨酸固定成酪氨酸酶膜，与氧电极组合成酪氨酸酶传感器。用它可定量测定回收率达96～100%的血清中蛋白质的总量。在临床化学中作为检测对象之一的是脂质中的胆固醇。若将胆固脂酶与胆固醇氧化酶复合固定成酶膜，并与氧电极或过氧化氢电极联合，则可构成测量血液中总胆固醇的酶传感器。用固定的L—氨基酸氧化酸与氧电极组成的酶传感器可测定氨基酸，而氨基酸的测定能为临床诊断提供有价值的数据。

另外，在1985年已制成可同时测定葡萄糖和尿素的酶传感器[13]。关于多能化，已有人使用酶传感器来测定鱼肉的鲜度和味道。在新鲜的鱼肉中所含的核酸系列化合物肌苷酸的含量是比较多的，而在不太新鲜时，它则被分解为肌苷和次黄嘌呤。因此，用多能型酶传感器测出这三种化合物的浓度，则可推算出鱼肉的鲜度。若再测出表示味道成分的谷氨酸（钠）、鸟苷酸和肌苷酸等，则可知食品味道的强度。

有人预言，可从200种以上的酶入手制成测量各种物质的酶传感器。

2. 微生物传感器

将活的微生物固定成膜与电极组合而成的传感器。按测定形式可分成以呼吸活性为指标和以代谢产物（电极活性物）为指标的两大类。

用微生物代替酶作为识别元件是因为微生物膜具有稳定性好、廉价耐用等特点，并可广泛地应用于许多酶反应系统、辅酶和能量的再生系统。但与酶传感器比较，它的特异性较差。将大肠杆菌215 (Escherichia coli 215) 固定于醋纤维素膜上，再与氧电极组成微生物传感器，可对维生素B_{12}快速测量，比常规的生物学测定法缩短10倍以上的时间。该测量的原理是基于大肠杆菌215是好气菌，又是维生素B_{12}缺陷株，因此，菌体的呼吸（耗氧量）与维生素B_{12}含量有一定的相关性，故可求出后者的含量。

用乙酸微生物传感器对含乙酸的氨基酸发酵液进行分析，其结果与光相色谱法的结果极为一致。氨的测量在许多领域中是很需要的，用硝酸细菌固定膜与氧电极构成的微生物氨传感器，可排除以前测量所用的氨离子电极或氨气体电极常受到的各种离子或挥发性氨的干扰。

用一般的化学方法测定生化需氧量（BOD）需时5天，而且操作较为复杂。现在已有测定BOD的微生物传感器，该传感器是由固定化的酵母菌 (Trichosporon Cutanium) 与氧电极组成的，仅需10～20min则可得出结果。另外，能对致突变物进行一次性筛选的微生物传感器也正在实用化中。致癌物质一般是由于诱变剂作用所引起的，通过对微生物变异源的测定，可有助于致癌物质的筛选。

微生物传感器还有：由膜醭毕赤酵母 (Pichiamembranaefaciens) 和二氧化碳电极组成的尿酸传感器。由枯草杆菌 (Bacillus subtilis) 与糖液化酶组成的麦芽糖传感器等。

3. 免疫传感器

由抗原（或抗体）固定膜和电化学系统所构成的传感器。是以免疫测定法为基础而发展起来的，其原理是基于抗原和抗体可形成特异的复合体，进行微量抗体或抗原、激素和药物等测定。分标记与非标记两大类。

非标记免疫传感器是在识别部分的表面形成抗原抗体复合物，并将反应所引起的变化直接转换成电信号。如将抗hcG抗体共价结合在TiO_2电极上，当电极表面发生抗原抗体反应时，由电极电位的迁移可测出hcG的含量。

标记免疫传感器通常是以酶标抗原或酶标抗体作为识别元件，电化学装置作信号转换部分而构成的。它由于使用了具有化学放大作用的标识剂，因此其灵敏度比非标记有显著地提高。若将由含抗体的固定膜与氧电

维普资讯 http://www.cqvip.com

极组成的传感器放入用过氧化氢酶标记 IgG（免疫球蛋白 G）和一定量血清混合的溶液中，在抗体膜上会进行竞争结合。当将游离型抗原清洗后，生成氧的电流要比无血清时减少，而且此值与血清中 IgG浓度有一定的相关性，故可求得血清中 IgG的浓度值。

此外，人们还对生物发光、化学发光以及荧光原理的应用等进行了探索性的实验，发现它们具有巨大的潜力。其中英国Abbot实验室的荧光偏振免疫传感器（测定血浆中的总雌三醇）已商品化。

4. 细胞器及组织传感器

由细胞器以及组织作为识别元件的传感器。已有利用线粒体的电子传递作用来测量 NADH 和利用肝微粒体测量 SO_2 的细胞器传感器。其响应机理是利用线粒体或微粒体中的复合酶氧化待测物质。另外，还有利用猪肾脏组织切片与氨电极组合测量谷氨酰胺的组织传感器等。

生物医学传感器还有光敏生物传感器、生物热控传感器、半导体生物传感器、光纤生物传感器、智能与微型生物传感器等其它类型。

四、发展前景

目前，生物传感器的发展趋势主要有两个方面。其一、向商品化的方面发展。从国际市场的供应看，采用酶传感器的仪器占酶法自动分析仪器总量的比例正在显著的上升。所谓“无试剂分析”的酶传感器正越来越多地在临床自动化分析仪器中被采用。目前国外已有的商品化产品中，酶传感器占有很大的比重。如有美国 YST27 型乙醇酶传感器、蔗糖酶传感器、乳糖酶传感器、乳酸、果糖和淀粉酶传感器，还有英国Prove-sta corp 的多用途酶传感器等。其次为微生物传感器与免疫传感器，目前在实验室已获得成功并正在商品化的细菌传感器和免疫传感器均在10种以上。

其二、为满足医学诊断和治疗的要求，向微型化、智能化和多功能化方面发展。其主要以利用离子敏感场效应晶体管(ISFET)的研究为主。早在70年代中期，美国研制成功对K^+敏感的ISFET，这一研究成果被认为是向微型化发展的过渡性工作[14]。1979年瑞典研制成功了酶—ISFET[15]，为微型化奠定了基础。尽管对于ISFET的某些理论问题尚有不同的观点，有待进一步的探索[16]，然而在1985年日本NEC公司报告了一种集成化的多功能生物传感器，它能同时测定不同指标（如尿素、葡萄糖和钾离子等[17]。这一新技术为开发新一代生物传感器具有非常重要的意义。现在，人们正在大力研究把电子信号处理电路集成在传感器的芯片上，从而构成智能型传感器[18]。此外，光纤生物传感器由于具有灵敏度高、易于活体内应用等优点，因此它与ISFET相比有其独特之处，故同样倍受重视[19]。

另外，对生物传感器的深入研究，不单是有助于它本身的发展，而且更重要的是它还诱导出了一些现代生物信息和生物计算机的新概念和新设想。自从1983年美国公布研制生物芯片计算机 (Biochip computer) 的设想以来，激起了各发达国家的研制热潮。生物芯片 (Biochip) 是以单个生物分子作为功能元件、具有特殊有机物和集成电路功能的生物电子器件。若将这些单个分子功能元件自组织、自集装，则有可能制成新型的智能生物芯片计算机。这种被称为第六代的计算机，体积更小、贮存更多、运算速度更快、能量转化效率更高，因此，也更加稳定可靠。生物芯片的研制是生命科学与计算机科学要求革命性突破的产物[20]。美国国防部从1984年起，资助300～400万美元从事这方面的研究。现在，由生物硅片制成的生物传感器已经问世。此外，用有机半导体制成仿真神经突触的神经传感器已见有报导。

综上所述，足见生物传感器在医学方面

维普资讯 http://www.cqvip.com

的发展前景是十分广阔的。

目前除了美、日、英等国外，大多数国家的研制水平都还不高。我国传统传感器的研制始于50年代初，80年代中期已研制出集成传感器、光纤传感器、高分子传感器和多种功能材料。1986年传感器被列入国家"七五"科技攻关项目。87年高等院校成立了传感器研究会。88年在北京成立了中国传感器协会。我国发明家研制的新型传感器多次在国际上获奖。在生物传感器研究方面也开展地颇有成效：如中国医科大学研制的测定葡萄糖的酶场效应管传感器[21]、野战外科研究所研制的尿素传感器[22]以及科学出版社1988年出版的译著《生物传感器》等。我们应充分利用自己的有利因素，迎头赶上去，争取早日进入正在形成的国际生物传感器市场。

参 考 文 献

[1] 刘恩琪，等. 国外医学生物医学分册 1986; 9(2):87

[2] Davis J, Biosensor 1986; 2:101

[3] Clark L. C, et al. Ann. N. Y. Acad, Sci. 1962; 102:29

[4] Updike S. J, et al. Nature 1967; 214:986

[5] Guilbault G. G, et al. J. Am. Chem. Soc. 1969; 91:2164

[6] Caras S, et al. J. Anal. Chem. 1980; 52:1935

[7] Miyahara Y, et al. Anal. Chem. Symp. Ser. 1983; 17:501

[8] Kaeube I, et al. Biotechol. Bioeng. 1977; 19:1535

[9] Divis C. Ann. Microbiol. 1975; 126A:175

[10] 任恕. 仪表技术与传感器 1987; 3:20

[11] Al-Hitti, et al. J. Biomed. Eng. 1984; 6:178

[12] Dawar A. L, et al. J Materials Sci. 1984; 19:1

[13] Miyahara Y, et al. Sensor and Actuators 1985; 7:1

[14] Moss S. D, et al. Anal. Chem. 1975; 47:2238

[15] Danielsson B, et al. Anal. Lett. 1979; 12:1189

[16] Bergveld P, et al, Nature 1978; 273:438

[17] 王永祥. 生物工程学报 1987; 1(1):32

[18] Wen H. K. IEEE Trans. BME 1986; 33(2):155

[19] Freeman T. W, et al. Anal. Chem. 1978; 50:1442

[20] Brunt J. V. Biotechnology 1985; 3(3):209

[21] 韩学海，等. 生物工程学报 1988; 4(2):127

[22] 王厚行，等. 生物工程学报 1988; 4(4):331

[23] 轻部征夫. 生物科学动态 1987; 4:37

[24] 邹显章. 生物工程进展 1987; 5:17

书 讯

《心血管疾病药物治疗学》简介

由重庆医科大学郑明祺、龚旭龄、萍春生、何高琴和第三军医大学黄钺华、李英鹏等教授合编的《心血管疾病药物治疗学》，已由人民卫生出版社出版，新华书店发行。该书系统介绍心力衰竭、心律失常、心绞痛、动脉粥样硬化、心肌梗塞、肺栓塞、高血压、低血压、休克等的药物治疗。评介心血管系统药物200多种，收载图表100多幅。全书30余万字，内容深入浅出，药理作用密切结合临床应用。每章附有参考文献，结合正文角码，可供进一步参考。（愉东）