

固态纳米孔外表面功能机制研究进展

丁德芳¹, 陈滢¹, 彭晨侃¹, 陈莹², 黄羽^{1*}, 夏帆¹

(1. 中国地质大学(武汉), 地质微生物与环境全国重点实验室, 材料与化学学院, 湖北 武汉 430074; 2. 福州大学, 食品安全与生物分析教育部重点实验室, 化学学院, 福建 福州 350108)

摘要: 纳米孔因高灵敏度、高特异性等的优点, 在分析检测生物分子、疾病标记物等方面拥有不可替代的优势, 成为生物医学、材料领域以及纳米领域的研究热点之一, 其性能的改善与表面修饰直接相关, 而内、外表面精准分区可以有效提高纳米孔传感器的性能。该文聚焦纳米孔外表面功能这一关键研究点, 开展系统性综述, 阐述了纳米孔外表面功能的定义与内涵, 讨论了外表面抗干扰功能、外表面与内表面功能协同机制、外表面探针独立调控检测性能3个方面的研究进展。阐述了当前的研究存在的不足, 并对未来的研究方向, 如: 深入研究内、外表面协同机制、二维材料的内外表面功能化对纳米孔传感器性能的影响进行了展望。

关键词: 纳米孔; 传感器; 外表面; 功能分区

中图分类号: O657; TP212.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(XXXX)XX-0001-14

Research Progress on Functional Mechanism of the Outer Surface of Solid-state Nanopores

DING De-fang¹, CHEN Ying¹, PENG Chen-kan¹, CHEN Ying², HUANG Yu^{1*}, XIA Fan¹

(1. State Key Laboratory of Geomicrobiology and Environmental Changes, Faculty of Material Science and Chemistry, China University of Geosciences, Wuhan 430074, China; 2. MOE Key Laboratory for Analytical Science of Food Safety and Biology, College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China)

Abstract: Owing to their advantages such as high sensitivity and high specificity, nanopores possess irreplaceable superiority in the analytical detection of biomolecules, disease markers, and other targets, making them one of the research hotspots in biomedicine, materials science, and nanotechnology. The performance improvement of nanopores is directly related to surface modification, and precise spatial partitioning between the inner and outer surfaces can effectively enhance the performance of nanopore sensors. This paper focuses on the key research topic of the outer-surface functions of nanopores and presents a systematic review. It elaborates on the definition and connotation of outer-surface functions of nanopores, discusses the research progress in three aspects: the anti-interference function of the outer surface, the functional synergistic mechanism between the outer and inner surfaces, the independent regulation of detection performance by outer-surface probes. In addition, this paper presents viewpoints on the shortcomings of current research and provide prospects for future research direction, such as in-depth investigations into the synergistic mechanism of inner and outer surfaces, the influence of the functionalization of the inner and outer surfaces of two-dimensional materials on sensing performance of nanopore sensors.

Key words: nanopore; sensor; outer surface; functional partitioning

固态纳米孔传感器的设计灵感来自生物纳米孔, 细胞膜上的生物纳米孔能够精确调控物质的传输, 其高特异性和高效率性能一方面源自其纳米/亚纳米级别的孔径, 另一方面则得益于其周围分布的不同功能的蛋白作用。基于此, 人造仿生纳米孔传感器逐渐出现在研究者的视野。第一种仿生纳米孔传感器的一般作用场景是在电化学系统中, 当靶标分析物, 如离子、小分子、蛋白、细胞等物质经过纳米孔薄膜时, 与纳米孔发生特异性相互作用, 从而改变电解质的传输, 产生电流变化的信号。另一种

收稿日期: 2026-03-25; 修回日期: 2026-04-24

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(22176180, U24A20502)

* 通讯作者: 黄羽, 博士, 研究员, 研究方向: 纳米材料表界面功能化与检测, E-mail: yuhuang@cug.edu.cn

常见的纳米孔传感器则用于监控纳米孔膜的电阻值变化,此时的纳米孔材料具有良好的导电性,当靶标与纳米孔发生识别反应后,将改变纳米孔薄膜的电阻值。为了适应复杂的检测环境,研究者们挑选人造固态纳米孔作为纳米孔的材质,如阳极氧化铝纳米孔(AAO)、聚对苯二甲酸乙二酯(PET)、玻璃微管、氮化硅纳米孔、氧化石墨烯(GO)等^[1-3]。固态纳米孔机械强度高,且化学稳定性较好,比生物纳米孔更能适应真实的样本检测需求。纳米孔传感器有一维纳米孔和二维纳流通道两种常见形式^[4]。其中一维固态纳米孔道在几何形态上包含对称型纳米孔(如圆柱形孔道)和不对称纳米孔(如锥形孔道),二维纳流通道则通常由层状物质叠加而成,如GO、MXene($Ti_3C_2T_x$)等。

为了提高纳米孔对靶标物质识别过程的灵敏度和特异性,研究者们往往通过设计纳米孔表面的物理化学性质^[5],如表面电荷分布^[6]、空间位置^[7-10]、表面浸润性等^[11],来提高探针分子与靶标的特异性结合^[12-14]。同时,研究表明精确区分纳米孔的内、外表面功能,能够极大提高纳米孔传感器的检测性能。在这之前,纳米孔传感器的功能分子被笼统地修饰在纳米孔道内、外表面,甚至研究者们主要关注的是纳米孔内壁上功能分子的作用机制。纳米孔内表面空间局限,修饰和检测不便,不利于对作用机理的研究,乃至限制了纳米孔传感器的应用潜力。而纳米孔外表面,空间开放,修饰更便利,而且待检测靶标的尺寸不再受纳米孔径尺寸的限制,给纳米孔传感器的检测范围提供了无限可能,且基于外表面功能的检测为传感机理的研究也提供了更加便捷的平台^[15]。因此,纳米孔传感器外表面的功能化修饰与界面设计^[16],正成为提升传感性能、拓展检测场景的关键研究方向。通过对纳米孔道内外表面进行差异化功能构建,能够将识别反应精准限定在通道外表面^[17],避免通道堵塞、降低传质阻力、提升离子电流响应强度,从而显著提高传感器的灵敏度、特异性与抗干扰能力^[18-19]。固态纳米孔传感器外表面的功能得到越来越广泛的应用,例如Wang等^[20]对AAO纳米孔传感器进行内、外表面功能区分,在外表面嫁接树枝状大分子-金纳米颗粒网络(DAN),并固定特异性适配体探针,构建出DAN/AAO杂化膜传感器,用于循环肿瘤细胞(CTCs)的高灵敏捕获、检测及无损释放。该传感器对CTCs的检测限低至 $80 \text{ cells} \cdot \text{mL}^{-1}$,且在复杂血液样本中仍保持稳定的检测性能。Hu等^[19]在AAO外表面嫁接两亲性肽探针,用于肿瘤标志物基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的高灵敏检测,检测限低至 $1 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。Wu等^[18]对PET纳米孔传感器进行内、外表面功能区分,在外表面固定经滚环扩增(RCA)制备的高负电荷DNA探针,用于核酸靶标的高灵敏检测。数据显示,该传感器对mRNA-21的检测限低至 6 fmol/L ,且能实现单碱基错配识别,单通道传感器灵敏度进一步提升至 6 amol/L 。

目前为止,在固态纳米孔传感领域的相关研究中,绝大多数工作仍集中于纳米孔道内部的功能修饰、界面调控及运输机理研究,针对纳米孔外表面功能的总结性工作鲜有报道,而纳米孔外表面在分析检测领域逐步展示出的优越性已经引起本领域学者的广泛关注,为了能更深入、更全面归纳外表面的功能,本文将着眼于固态纳米孔外表面功能机制的研究,梳理近年来的研究成果,期望为后续的深入研究提供线索和指引。

1 固态纳米孔内、外表面功能区分的含义

定义固态纳米孔的内、外表面需从一维纳米孔和二维纳流通道两个角度来分别阐述^[21-23]。对于一维纳米孔而言,其外表面指的是纳米孔外部区域及纳米孔道口周围的位置,而纳米孔内表面则是更加深入内部通道的区域,如图1所示。通过在这两个不同区域分别修饰探针分子或者其它功能因子,从而构建区分内、外表面功能的一维纳米孔传感器。对于二维纳流通道而言,鉴于二维材料独特的形貌特征,其内表面指的是二维材料层间内部区域,外表面则是指二维膜的表面及其周边范围。通过在二维膜表面及周边嫁接功能探针分子或功能因子,并调控二维材料的层间特性,从而得到区分内、外表面功能的二维纳流通道传感器^[24]。

外表面功能机制可分为3大类,如图1所示:

(1) 外表面抗干扰. 具体而言,此时探针分子修饰在纳米孔内壁,外表面修饰功能分子,用于抵抗样本中干扰物质的影响,辅助提高纳米孔传感器的检测性能^[25]。这是纳米孔内、外表面功能区分概念形成初期,研究较多的一种形式;

(2) 外表面与内表面协同增强检测性能。此时,探针分子修饰在纳米孔外表面,用于识别靶标;

同时在纳米孔内壁修饰功能因子，用于增强检测信号，提高检测灵敏度^[26]。例如，内表面修饰疏水功能因子可以起到减小纳米孔有效孔径的作用，从而提高纳米孔的整流效应，进而有效提高靶标识别前后离子电流的变化率、对应灵敏度、特异性等^[26-28]。研究者们深入探索到外表面的强大功能后，逐渐开始尝试将特异性探针直接修饰到纳米孔的外表面^[27-28]，而纳米孔的内部通道主要充当信号发生及信号增强的功能，如此，外表面的功能地位得到了显著提升，纳米孔传感器的检测核心位点不再受限于狭窄的通道内部空间；

(3) 外表面独立作为探针修饰区域。此时，探针修饰在纳米孔外表面，不仅如此，其它核心功能都修饰在外表面，而对纳米孔内表面不再做特殊功能化处理。在此情况下，纳米孔传感器的主要功能区域完全依托于外表面，这种设计非常适合检测尺寸较大的靶标，如核酸、蛋白、细胞等^[29-30]。但需要指出的是，由于探针分子未修饰在内表面，且纳米孔内部区域仅提供电解质离子传输的通道并由此而产生相应信号，因此，对于外表面的探针以及相关的功能化修饰需要投入更多的巧妙设计。

本文将结合具体研究对当前的纳米孔外表面功能机制进行一一介绍。

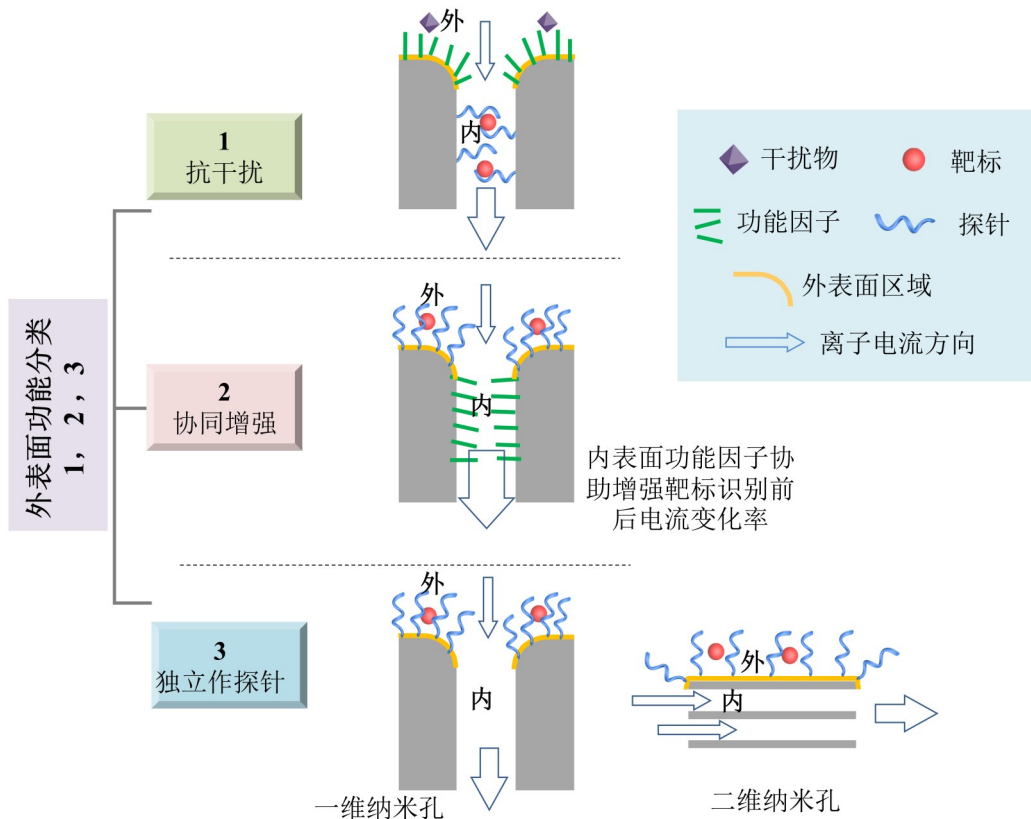


图1 固态纳米孔外表面功能机制分类大纲示意图

Fig. 1 Schematic outline for the classification of functional mechanisms on the outer surface of solid-state nanopores

2 固态纳米孔外表面的功能分类

2.1 外表面的抗干扰功能（探针在内表面，功能化外表面协助）

首先是纳米孔外表面作为抗干扰功能区域，此时，探针依然在纳米孔的内表面，而外表面则与内表面的功能区分开，修饰不同的功能因子，主要是用于对抗样本的干扰物质，提高纳米孔传感器对靶标的检测特异性。Liu等^[3]将DNA探针修饰在AAO纳米孔传感器的亲水性内表面，并对纳米孔的外表面作疏水化处理，用于检测人体血清中及活鱼肌肉内的汞离子(Hg^{2+}) (图2A)。和传统的不对纳米孔进行内外功能区分的传感器相比，该修饰策略将AAO-DNA纳米孔传感器的检测限降低了 10^6 倍，达到 1 nmol/L 。通过理论分析，他们指出，疏水的外表面在与电解质溶液接触时，不能完全被浸润，因此，当电解液经过外表面进入内表面的过程中，其穿过量减少，达到了纳米孔有效孔径减少的功能，当纳米孔道外的有效孔径减少时，能够显著增加离子电流的变化率，这正是生物纳米孔高灵敏度的重要原

因, 生物纳米孔的孔径往往 <10 nm。更重要的是, 疏水外表面能够通过亲疏水性的排斥作用, 有效阻挡电解液中亲水性干扰分子进入纳米通道, 有效提高传感器的抗干扰性能, 增强纳米孔传感器对 Hg^{2+} 的特异性识别。而经过外表面的电解液中的 Hg^{2+} 与内表面DNA探针作用, 引发内表面的DNA探针折叠, 使孔道内部阻塞程度显著下降, 离子电流增加。

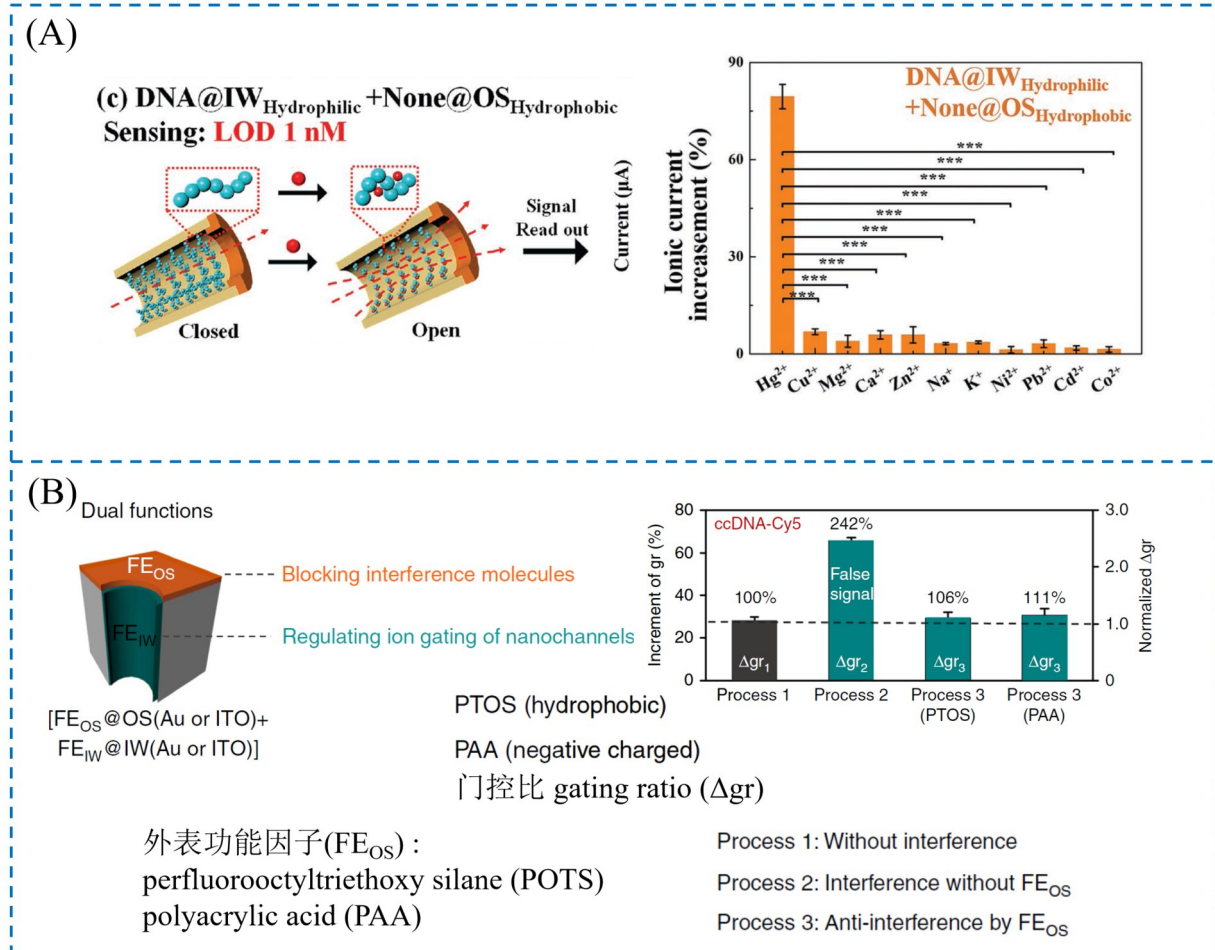


图2 仿生固态纳米通道(内壁修饰DNA/亲水型+外表面无修饰/疏水型, DNA@IW+None@OS)的目标物传感示意图及特异性考察结果^[3](A); 多功能纳米通道示意图: 内表面功能因子(FE_{IW})用于调控离子门控, 外表面功能因子(FE_{OS})可降低离子门控过程中的假阳性信号^[7](B)

Fig. 2 Schematic diagram of bio-inspired solid-state nanochannels (with DNA@IW_{Hydrophilic} + None@OS_{Hydrophobic}) sensing target and the specificity investigation of nanochannels with DNA@IW_{Hydrophilic} + None@OS_{Hydrophobic} for Hg^{2+} and ten analogous^[3] (A); schematic diagram of nanochannels with dual functions: FE_{IW} serve for ionic gating, and FE_{OS} decrease the false signals for ionic gating^[7] (B)

另一个典型的利用外表面抗干扰功能的工作则是通过在AAO外表面沉积金/氧化铟锡(ITO)的方式^[7], 在纳米孔外表面修饰疏水(PTOS)、负电(PAA)及正电(PEI)功能因子, 进而在纳米孔传感器内表面修饰杂交/超级三明治结构的DNA探针, 实现离子门控, 最终构建出内外表面功能区分的纳米通道传感器, 用于复杂环境中三磷酸腺苷(ATP)的特异性检测(图2B)。该器件门控率最高可达4635%, 且外表面修饰的功能因子与干扰分子通过物理或化学特性, 如疏水对亲水、同电荷排斥, 实现抗干扰功能, 能在复杂环境中有效阻挡不同类型干扰分子, 包括大分子cpDNA-Cy5、小分子AIEgens, 以及其它正/负电分子进入AAO纳米通道, 从而减少干扰分子进入通道内部与内表面探针的非特异性结合, 降低假阳性信号。外表面功能因子几乎不参与纳米孔的离子门控, 主要承担抗干扰作用, 而内表面的主要功能为实现对电解液离子传输调控, 因此, 该工作实现罗列纳米孔内外表面功能的明确分工; 且外表面的功能因子能适配不同类型干扰分子, 通过选择匹配的外表面功能因子, 可将此纳米孔传感器拓展至复杂环境样品的检测。

2.2 内、外表面功能协同增强（探针在外表面，功能化内表面协助）

随着对纳米孔内、外表面功能区分研究的深入，研究者们逐渐将原本设计修饰在纳米孔内表面的探针转移到外表面区域。相较于纳米孔内壁的狭窄空间，外表面的探针修饰操作更加便捷，且对于修饰情况的监测，乃至探针-靶标的识别过程都更易于观察和控制。因此，研究者在拓展纳米孔的检测范围以及深化检测机理的探索方面，向前迈进了重要一步。对于纳米孔的内表面则修饰其它功能因子，例如用来调节电解质离子传输、提高信号变化率、提高检测灵敏度。在此，纳米孔的内、外表面功能协同增强检测性能。Zhang 等^[1]将 AAO 纳米孔传感器进行内外表面功能区分，其中在外表面通过镀金的方式，嫁接超级三明治结构的 DNA 探针，并在内表面修饰疏水功能因子，用于痕量微囊藻毒素-LR (MC-LR) 检测 (图 3A)。数据显示，在检测 MC-LR 时，疏水性内表面纳米孔传感器比亲水性的内表面纳米孔传感器具有更大的离子电流变化率，且修饰超级三明治结构的 DNA 外表面探针的纳米孔比修饰单链的适配体外表面探针的纳米孔具有更大的离子电流变化率。高离子电流变化率对应更高的灵敏度和特异性，最终他们获得了 $2.5 \times 10^{-7} \mu\text{g/L}$ 的检测限及较宽的动态检测范围 ($1 \times 10^{-6} \sim 1 \times 10^2 \mu\text{g/L}$)。通过离子传导模型和分子动力模拟，他们认为，超级三明治结构的 DNA 外表面探针组装体在特异性结合 MC-LR 时，结构发生显著分解，引发纳米孔传感器表面的位阻效应变化更加显著，且疏水性的内表面能够有效地减少电解质溶液的浸润，而亲水性的内表面几乎完全被电解质溶液浸润，两者相较，疏水性的内表面能够起到减少有效孔径的作用。因此，超级三明治结构的 DNA 外表面探针和疏水性内表面的协同作用，增强了纳米孔传感器在识别 MC-LR 时的离子电流变化率。该纳米孔传感器还用于检测来自鄱阳湖的真实水体样本中的 MC-LR，其检测性能稳定性和灵敏度与高效液相色谱相当。

Zhang 等^[11]通过原位配位，将含氨基的配位聚合物 (CPs) 组装在 AAO 外表面，该功能因子为亲水性，而 AAO 内表面则保持疏水性质，最终构建出仿蛋白水通道的亲水-疏水 Janus 型纳米通道传感器，并用于水中甲醛 (HCHO) 分子的高效检测 (图 3B)。数据显示，该传感器对 HCHO 的检测线性范围宽达 $100 \text{ pmol/L} \sim 1 \text{ mmol/L}$ ，且特异性优异，器件可对 HCHO 产生显著电流响应，而对乙醛、丙醛等干扰物无明显信号变化；性能显著优于仅内壁修饰探针或全亲水型纳米通道传感器。通过分析，他们指出，外表面修饰的亲水性 CPs 富含氨基活性位点，亲水性表面可降低 HCHO 的接触阻力，促进其快速扩散并与氨基发生缩合反应生成亚胺，导致外表面正电荷减少、亲水性下降；而 AAO 纳米通道的疏水性内表面阻挡电解液的完全浸润，提供纳米限域空间，维持纳米限域效应，提供电解质离子整流特性，二者形成的 Janus 结构模仿生物蛋白水通道的亲水-疏水分布结构。此外，研究还指出外表面的亲水性胺含量必须和内表面的疏水性质相匹配，例如，外表面过量的亲水性胺会导致纳米通道内的彻底浸润，从而导致纳米孔离子整流性质下降。因此，内外表面的亲疏水性质需达到一个平衡，才能实现对电解液离子的高效整流调控，最终外表面探针的亲水性和内表面疏水的协同作用强化了离子信号响应的稳定性。

Ma 等^[31]通过聚赖氨酸 (PLL) 修饰调控玻璃纳米孔内表面的电荷分布，将刺突蛋白以固定优势取向锚定在纳米孔端口作为探针，构建出配体-受体纳米孔传感平台，用于 SARS-CoV-2 奥密克戎刺突蛋白与 sACE2 多价结合通路的无标记实时检测。该平台在单亚基水平揭示了奥密克戎三 S1 单体具有均一强结合亲和力 ($-13.1 \pm 0.2 \text{ kcal/mol}$)，并有效区分了野生型、德尔塔变异株的结合模式差异。内表面取向锚定可维持蛋白天然构象，而 sACE2 的结合则可引发特征性逐级电流变化，实现多步结合实时示踪；与普通纳米孔相比，该研究的核心突破在于外表面取向锚定、多态电流解码与单亚基动力学解析，既能抵抗非特异性干扰，又能揭示被体相测量掩盖的正向协同结合效应，阐明奥密克戎高感染力分子机制，为单分子蛋白互作研究与抗病毒药物开发提供关键支撑。另一类内表面功能因子与外表面功能因子协同作用的经典工作则基于非对称的纳米孔。Chen 等^[32]以石英玻璃为基底，经激光拉制获得纳米锥孔结构，在内表面修饰 1, 2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (DPPC) 囊泡破裂的磷脂层以构建仿生突触界面，将模拟突触囊泡的纳米囊泡限域于孔口，构建出仿生突触纳米吸管电化学传感平台，用于 Tau 蛋白诱导的囊泡动态行为实时监测。该平台可清晰捕捉 Tau 与磷酸化 Tau (p-Tau) 引发的双态离子电流振荡。研究结果显示 p-Tau 与脂质囊泡具有更高结合亲和力，能更显著抑制囊泡运动，检测信噪比高达 10.8，可在接近生理浓度的低蛋白水平下实现单囊泡水平动态解析。限域空间

内 Tau-脂质相互作用诱导囊泡发生位置与形态波动, 引发特征性电流振荡, 是信号输出的核心。

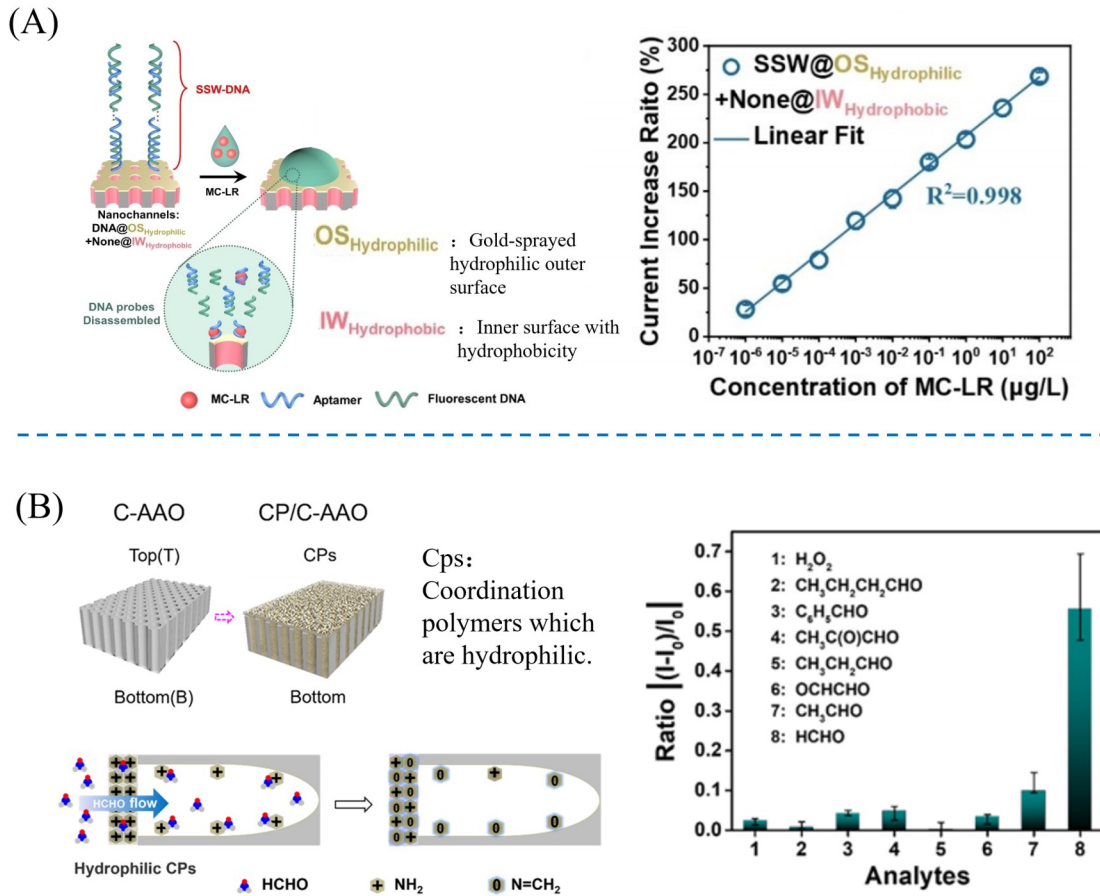


图3 内壁疏水型纳米通道修饰单一组分 SSW-DNA 探针检测微囊藻毒素-LR (MC-LR) 的示意图^[1] (A); CP/C-AAO 纳米通道的构建、CP/C-AAO 纳米通道对甲醛的响应过程及传感器对甲醛的电流变化率示意图^[11] (B)

Fig. 3 Illustration of the single set of SSW-DNA probes modified on nanochannels with hydrophobic inner walls for the detection of MC-LR^[1] (A); schematic diagram of the construction of CP/C-AAO nanochannels, the response process of CP/AAO nanochannels to HCHO, and the current change ratio of the sensor toward HCHO^[11] (B)

2.3 外表面探针独立调控检测性能 (探针在外表面, 内表面无功能因子修饰)

当纳米孔的外表面功能被无限开拓, 研究者们逐渐开始将纳米孔传感器的核心功能完全依托于纳米孔的外表面, 而纳米孔的内部通道成为仅提供电解质离子传输并产生信号的场所。2021年, 本团队提出外表面功能因子能够独立调控纳米孔的离子传输性能^[2]。通过 Au-S 键的方式, 仅在 AAO 纳米孔外表面修饰 3 种不同的功能因子, polyacrylic acid (PAA, $M_w \sim 5000$), poly (ethylene imine) (PEI, $M_w \sim 10\ 000$) 以及 DNA 分子 ($M_w \sim 11000$), 并在双电极电解池中测试 3 种聚电解质修饰外表面的 AAO 纳米孔的离子电流整流 (ICR) 性质。结果表明, 3 种外表面功能因子修饰的 AAO 纳米孔均展现出与未进行内、外表面功能区分的纳米孔相同的离子电流变化趋势, 因此, 外表面功能因子可以独立影响纳米孔的离子传输行为。机理研究表明, 外表面功能因子通过改变外表面电荷性质 (PAA 和 DNA 带负电荷, PEI 带正电荷), 调控电解液离子聚集与耗尽状态, 进而改变离子电流整流比, 实现离子传输的精准调控。随后, 该仅在外表面修饰各聚电解质功能因子的 AAO 纳米孔膜分别应用于渗透压能量转换及 Hg²⁺、ATP、溶菌酶、MCF-7 癌细胞等多类靶标的检测。数据显示, 该系统在渗透压能量转换中可提升离子选择性且不明显增加通道内阻, 输出功率密度随 PAA 浓度升高而增强; 作为传感器时, 对 Hg²⁺、ATP、溶菌酶的检测限均低至 1 pmol/L, 对 MCF-7 细胞的检测限为 400 cells/mL, 能识别尺寸远超 AAO 纳米孔直径的靶标, 特异性良好。

该工作为团队后续研究打开了新的视野, 与传统依赖内表面功能因子的纳米孔相比, 外表面相对自由的空间可容纳大尺寸探针与靶标, 避免了孔道内空间限制导致的靶标难以接触、探针修饰不均等

问题；外表面功能因子的修饰不会显著增加通道内阻，在提升离子选择性的同时保证离子传输效率；且外表面功能元件易修饰、便于检测、可重复使用，能快速响应靶标，实现高灵敏检测^[33-34]。该类外表面探针独立检测靶标的工作总体思路为：靶标无需进入孔内即可引发信号响应，避免通道堵塞与信号失真，外表面探针与靶标结合引发结构和电荷的变化即可实现对电解液离子传输的整流调控^[35]，产生信号。随后，大量外表面功能因子独立作为探针的纳米孔传感器被报道。其中，二维纳米孔（也称二维纳流通道）材料形貌通常为层状叠加的膜状，在其膜外表面修饰探针和功能因子操作非常便捷，且其层间的内部通道易于保留离子传输通道，因此在外表面修饰独立探针用于识别靶标方面，二维纳流通道膜具有天然优势，目前的研究也主要聚焦于外表面的修饰。而在前两个分类中，抗干扰和协同增强，针对二维纳流通道传感器区分其内外表面并开展相关修饰的研究报道并不多见，绝大多数的修饰工作集中在膜表面，对内表面的修饰相对较少。为了便于分类和阐述，接下来，本文将从一维和二维纳米孔传感器两个方面展开独立外表面探针的内容介绍。

2.3.1 一维纳米孔修饰独立外表面探针 一维纳米孔道是经典的纳米孔道，如典型的 AAO 纳米孔、PET 纳米孔、氮化硅（SiN_x）纳米孔^[36-37]、玻璃微纳米孔等^[31-32]，在纳米孔传感器领域研究广泛。在纳米孔外表面独立修饰探针也是在一维纳米孔传感器最先拉开序幕^[38-39]，例如：Qiao 等^[8]在 AAO 纳米孔外表面固定含马来酰亚胺基团的四苯乙烯探针（MI-TPE），构建出双信号输出的外表面探针功能化纳米通道阵列传感器^[40]，用于细胞中未折叠蛋白的高灵敏检测（图 4A）。数据显示，该传感器可通过离子电流和荧光双信号区分蛋白质的折叠、未折叠及还原状态，对牛血清白蛋白（BSA）的未折叠状态检测具有高特异性；能识别细胞裂解液中药物诱导的未折叠蛋白水平变化，且电-光双信号输出提升了检测的可靠性。他们指出，外表面修饰的 MI-TPE 探针中的马来酰亚胺基团可与未折叠蛋白暴露的半胱氨酸巯基发生特异性共价结合，抑制探针的光诱导电子转移猝灭效应和分子内运动，使荧光从“关闭”转为“开启”；同时，探针与蛋白的结合增加了外表面电荷密度，从而显著增强了离子电流信号。外表面相对自由的空间避免了蛋白在通道内的构象变化、取向差异等干扰，无需蛋白进入通道内部，仅通过外表面的特异性结合即可引发双信号响应，克服了通道内空间限制导致的检测偏差。

Dai 等^[5]通过范德华力与静电吸附作用在 AAO 外表面修饰特异性细胞膜（如高表达 ACE2 的 OV90 细胞膜等），构建出一种模拟细胞传感的纳米孔传感器（CeSa-nanopore）（图 4B），可用于病毒、蛋白质及癌细胞等多种生物靶标的快速高特异性检测。数据显示，该传感器对 SARS-CoV-2 病毒及其多种变异株的检测率达 100%，检测限为 15.2~94.2 pfu/mL，且 20 min 即可完成检测，无需样本预处理；对血管内皮生长因子（VEGF）、促卵泡激素（FSH）的检测限分别低至 6.39×10^{-9} mg/mL 和 4.04×10^{-1} mIU/mL，且能通过同源靶向识别腹水中的 SKOV3 癌细胞，在临床样本中表现出稳定可靠的检测性能。外表面的细胞膜功能因子——受体蛋白的天然取向与结合构型保证了极高识别特异性，且大尺寸的病毒、蛋白质及细胞靶标无需进入纳米孔内即可引发信号响应，避免了通道堵塞与信号失真，并且通过更换不同受体表达的细胞膜功能因子，可灵活实现多种靶标的检测，通用性较强。

此外，在纳米孔外表面修饰独立探针有利于阐明检测性能提升的机理，Lin 等^[41]构建了内外功能分区的 PET 纳米通道传感器，内表面维持孔道结构与离子传输性能，外表面通过金层固定 polyA-n 嵌段 DNA 并构筑真实第一界面，实现核酸超灵敏检测。此处真实第一界面是指纳米孔外表面上的适配体探针延伸至电解质中并与周围溶液直接相互作用的区域。该体系动态检测范围达 1 fmol/L~10 pmol/L，耦合 HCR 后灵敏度再提升 100 倍，在复杂血清基质中仍保持强特异性。机理表明，真实第一界面通过电荷效应主导离子运输，靶标结合可引发显著电荷变化并放大离子电流信号，进而精准区分单碱基错配。该设计通过外表面功能分区与真实第一界面协同调控，大幅提升检测性能，为高性能纳米通道传感提供了关键新思路。He 等^[42]对 AAO 纳米通道进行内外表面功能分区，在内侧保持一维纳米孔结构与离子传输性能，在外侧原位生长 Cu-TCPP 金属有机框架（MOFs）并修饰超三明治结构适配体（SSW-DNA），构建出高特异性传感平台用于 MC-LR 检测，检测限低至 $0.044 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ ，在实际水样中表现稳定，相比普通单链 DNA 修饰体系的特异性显著提升，并可实现便携可视化检测。机理表明，外表面 MOFs 与 SSW-DNA 可提供大量结合位点并形成界面电荷不对称，靶标结合引发 SSW-DNA 构象变化，大幅放大真实第一界面电荷响应与离子电流信号，高效抵抗 MC-RR、MC-YR、MC-LA 等结构类

似物的干扰, 提高检测特异性。该研究对真实第一界面在提高特异性方面所起作用的探究, 为在复杂环境中实现高特异性检测提供了见解。

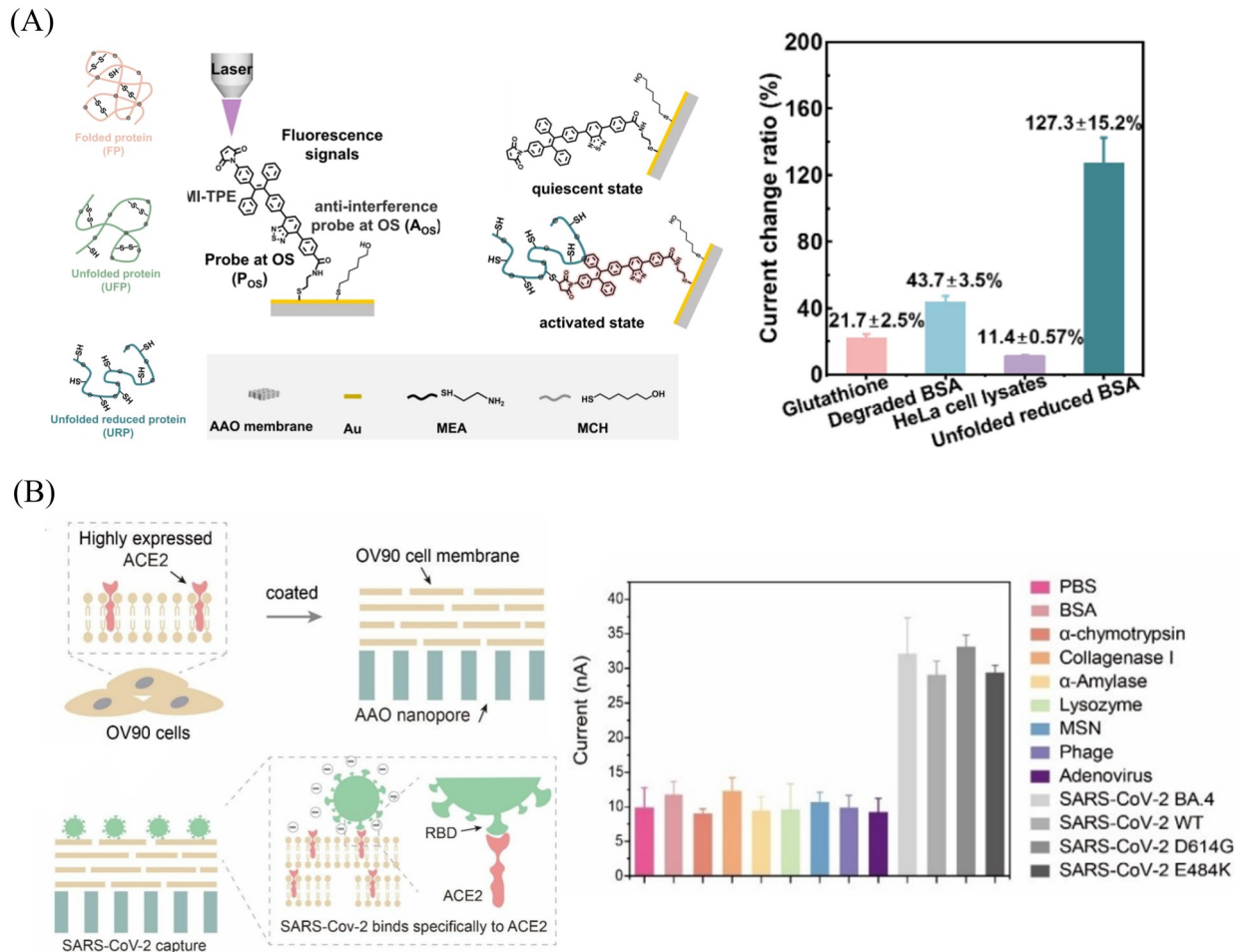


图4 含马来酰亚胺的四苯乙炔 (MI-TPE) 功能化纳米通道阵列用于识别未折叠蛋白的示意图^[8] (A); OV90 细胞膜功能化细胞传感模拟纳米孔 (CeSa 纳米孔) 用于快速高特异性检测生物目标物 (SARS-CoV-2) 的示意图 (柱状图显示经 OV90 细胞修饰的 AAO 纳米孔对 SARS-CoV-2 具有高特异性, 归因于病毒 RBD 蛋白与 OV90 细胞高表达的 ACE2 之间的超高亲和力)^[5] (B)

Fig. 4 Schematic representation of MI-TPE functionalized nanochannel array used to identify unfolded proteins^[8] (A); schematic diagram of cell sensing analogue nanopore (CeSa-nanopore) functionalized with OV90 cell membranes, which enables rapid detection with high specificity of the biological target (SARS-CoV-2) (the bar graph shows that the AAO nanopores modified with OV90 cells exhibit high specificity for SARS-CoV-2, owing to the ultra-high affinity between the RBD protein of SARS-CoV-2 and ACE2, which is highly expressed in OV90 cells)^[5] (B)

2.3.2 二维纳米孔修饰独立外表面探针 二维纳米孔道也称之为二维纳流通道, 通过层间堆叠与界面组装形成分子传输通道, 典型的有 GO 纳流通道、二维 MOF 纳流通道、Ti₃C₂T_x (MXene) 纳流通道等^[43-44], 主要为层状结构, 二维纳流通道材料是新型的纳米孔传感器材料, 也是目前纳米孔传感器的研究热点。二维纳流通道膜具有天然优势, 一方面, 膜状材料的外表面平整开阔, 探针分子、识别单元、功能因子 (如抗体、适配体、酶、功能聚合物) 的共价键合、非共价吸附、原位聚合等修饰操作简便易行, 无需复杂的孔内修饰工艺, 可显著降低器件制备难度、提升功能化均匀性与重现性; 另一方面, 层状结构的独特性在于外表面修饰与内部通道传输可实现功能解耦——外表面负载识别元件完成目标物特异性捕获, 层间内部通道则始终保持连续、通畅的离子传输通路, 避免因孔内堵塞导致的传输效率下降, 从而在实现高特异性识别的同时, 维持优异的离子导通性与电信号输出能力, 是开展相关研究的优质平台^[45]。Lin 等^[46] 对 GO 纳米流体离子通道传感器进行内外表面功能区分, 内表面保持层状结构与离子传输特性, 在外表面通过共价键合固定 DNA 捕获探针, 并结合双基因滚环扩增 (RCA) 技术原位组装 DNA 纳米花结构, 构建出双基因 RCA-GO 纳米流体传感平台, 用于新冠病毒

(SARS-CoV-2) S 基因与 N 基因的超灵敏、高特异性检测。该传感器对 S 基因的检测限低至 0.3 fmol/L, N 基因低至 0.1 fmol/L, 在假病毒样本中的检测下限可达 0.3~0.4 拷贝/ μL , 较单基因检测方案灵敏度提升 10 倍, 且能有效区分突变序列与流感病毒干扰。他们指出, 外表面 GO 膜具有大比表面积与丰富羧基位点, 一方面为捕获探针提供了高效固定位点, 实现对 RCA 产物 DNA 纳米花的稳定结合; 另一方面, DNA 纳米花的大量负电荷可显著改变外表面电荷密度, 形成强烈的电荷调控效应, 为超灵敏离子电流响应奠定基础。

Zhou 等^[10]对二维金属有机框架 (2D MOF) 纳米通道传感器进行内外表面功能区分, 在内表面保留其层状堆叠形成的离子传输通道特性, 在外表面依托 MOF 自身的卟啉结构实现高效光热转换功能, 构建出光控离子门控 MOF 纳米通道传感器, 并用于离子传输的精准调控与远程开关 (图 5A)。该传感器的离子门控比高达 10^4 , 而且, 通过重复开关光源, 可实现离子电流的可逆切换。基于此传感器构建的远程光控系统, 成功实现了对发光二极管 (LED) 的开关控制。他们指出, 外表面的光热响应特性是实现高效离子门控的核心, MOF 的卟啉结构赋予其超强光热转换能力, 引发膜的层间水分快速汽化产生气泡, 随着微气泡在二维层状通道内不断生成与聚集, 进而对原本贯通的离子传输路径产生物理阻塞与空间封堵, 使离子电流从开放态的 0.27 μA 骤降至关闭态的 61 pA, 从而实现超高门控比。光源关闭后气泡消散, 离子通道恢复开放状态, 基于此实现对离子传输的可逆性光调控性能。

Liu 等通过层层自组装技术^[21], 构建了基于二维膜材料 $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$ (MXene) 的传感器。MXene 是一种重要的新型二维纳米通道材料^[47], 该材料不仅具备优异的导电性能, 为离子传输提供稳定、高效的通路, 从而保证传感器具备良好的电信号输出能力与响应速率; 更具优势的是, 其表面富含大量羟基 (—OH) 等亲水性官能团, 赋予了材料优异的亲水性与界面相容性, 使其在水溶液环境中能够保持结构稳定、不易团聚或剥离, 非常便于对其外表面进行功能化修饰或嫁接探针。因此被广泛用作化学电阻传感器, 在对电解液中的靶标识别过程中, 其电阻值将发生显著变化。在该工作中, MXene 传感器的外表面修饰了含有一 SH 基团的 MC-LR 适配体探针, 可利用 Ti—S 键实现适配体探针与 MXene 表面稳定且均匀的结合。当适配体探针特异性捕获 MC-LR 时, 会触发膜表面电荷的重新分布, 进而引起膜导电率的显著变化。该纳米流体通道展现出卓越的 MC-LR 传感性能, 检测限低至 0.18 $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$, 且具备良好的稳定性和重复性, 成功应用于实际环境水样中 MC-LR 的检测, 且和液相色谱-串联质谱法 (LC-MS/MS) 的测试结果相近 (图 5B)。Ma 等^[48]通过在 MXene 纳米流体膜外表面修饰 MC-LR 特异性适配体探针 (APT), 而二维纳流膜内表面保持层状离子传输通道, 构建出 APT@MXene 光热扩散电压驱动型传感平台, 用于超痕量 MC-LR 的高灵敏、高特异性检测。该传感器对 MC-LR 的检测限低至 1×10^{-7} $\mu\text{g}/\text{L}$, 灵敏度较传统外电压驱动方式提升 10^5 倍, 相较于传统依赖空间位阻与电阻变化的纳米通道传感器, 检测灵敏度与抗干扰能力显著提升。机理分析得出 MXene 基底在 808 nm 近红外光照下具有强光热效应, 可跨膜建立稳定温度梯度并产生光热扩散电压 (V_{diff}); 外表面修饰的适配体在结合 MC-LR 后引发负电荷密度显著增加, 一方面调控 K^+ 迁移数与阳离子选择性, 直接放大电流信号; 另一方面, 外表面电荷主导离子运输的机制可完全摆脱传统电阻型传感对空间位阻的依赖, 即使在超痕量靶标无明显空间位阻变化时, 仍能产生强烈信号响应。外表面适配体功能化不仅强化了对 MC-LR 的特异性识别能力, 高效抵抗 MC-RR、MC-YR 等结构类似物干扰, 同时可依靠光热驱动与电荷调控实现无外加电压、高信噪比的超痕量检测。

为直观、全面地对比纳米孔传感器外表面与内表面的特性参数, 并系统梳理外表面功能化纳米孔的检测性能与应用现状, 本文对所引文献中的相关信息进行了系统提取与整理, 内、外表面功能分区纳米孔传感器的关键参数与性能对比汇总如表 1 所示。

表 1 本文提及的内外表面功能分区纳米孔传感器参数汇总

Table 1 Summary of the parameters for the nanopore sensors with functionally differentiated internal wall and outer surface mentioned in this work

Nanopore materials	Functionalization of the outer surface	Functionalization of the internal wall	Membrane thickness and effective pore diameter	Performance of detection /Rectification
AAO [1]	超级三明治结构 DNA 探针	疏水化	孔径 (11.3±3.1) nm 膜厚 (66.1±0.2) μm	目标物 MC-LR, 检测限 2.5×10 ⁻⁷ $\mu\text{g}/\text{L}$, 动态检测范围 1×10 ⁻⁶ ~ 1×10 ² $\mu\text{g}/\text{L}$

(续表)

Nanopore materials	Functionalization of the outer surface	Functionalization of the internal wall	Membrane thickness and effective pore diameter	Performance of detection /Rectification
AAO [2]	polyacrylic acid (PAA, $M_w \sim 5\ 000$), poly (ethylene imine) (PEI, $M_w \sim 10\ 000$), 以及 DNA 分子 ($M_w \sim 11\ 000$)	无	孔径 (11±3) nm 膜厚 65 μm	目标物 Hg ²⁺ 、溶菌酶, 检测限 1 pmol/L; 目标物 ATP 检测限 1 pmol/L, 动态检测范围 1 nmol/L ~ 1 μmol/L; 目标物 MCF-7 细胞, 检测限 400 cells/mL
AAO [3]	疏水化	亲水化 Hg ²⁺ 特异性 DNA 探针	孔径 (85.5±4.2) nm 膜厚 (65±0.2) μm	目标物 Hg ²⁺ , 检测限 1 nmol/L, 动态检测范围 0.1~10 ⁴ nmol/L 目标物循环肿瘤 DNA (ctDNA), 检测限 1 fmol/L, 动态检测范围 1~100 fmol/L; 目标物溶菌酶, 检测限 10 fmol/L, 动态检测范围 10 fmol/L ~ 10 nmol/L
MoS ₂ 纳米片组装膜 [4]	循环肿瘤 DNA (ctDNA) 探针、溶菌酶适配体探针、肌氨酸 (前列腺癌生物标志物) 检测探针	无	层间距为 0.78 nm MoS ₂ 组装膜负载于 AAO 基底上的整体厚度约为 1 μm	目标物野生型 SARS-CoV-2、BA.4 变异株 SARS-CoV-2、血管内皮生长因子、促卵泡激素、SKOV3 癌细胞, 其中野生型 SARS-CoV-2 检测限 1.52×10 ³ pfu/mL, 动态检测范围 15.2~104 pfu/mL
AAO [5]	涂覆特异性细胞膜	无	细胞膜功能层厚度随负载量变化: 0.3 mg/cm ² 负载时约为 70~100 nm	目标物 ATP, 检测限 10 pmol/L, 动态检测范围 10 pmol/L ~ 1 μmol/L
AAO [6]	含 ATP 适配体序列的 DNA 结构 (DNA 传统三明治 / DNA 超结构), 标记双链亚甲基蓝 (MB)	与外表面功能化一致, 作为对照	孔径 40~70 nm 膜厚 60 μm	抗干扰性能: 无外表面功能化时, 干扰物 (cpDNA-Cy5、AIE-gens) 导致假信号增幅达 202%~242%; 修饰 PTOS/PAA/PEI 后, 假信号增幅降至 106%~143%, 其中 PAA 抗干扰效果最优
AAO [7]	全氟辛基三乙氧基硅烷 (PTOS, 疏水型)、聚丙烯酸 (PAA, 负电型)、聚醚酰亚胺 (PEI, 正电型)	荧光标记 (FITC/Cy5) 的 DNA 寡聚体	孔径 (25±5) nm 膜厚 40 μm	目标物未折叠蛋白, 动态检测范围 0.1~100 mg/L
AAO [8]	含马来酰亚胺基团的四苯乙烯基 (MI-TPE) 探针	无	孔径 (25±5) nm 膜厚 65 μm	目标物胺碘酮, 检测限 1 mmol/L; 目标物阿米替林, 检测限 10 mmol/L
AAO [9]	疏水化	无	TiO ₂ 疏水功能层厚度可调控, 范围为 2、5、10、15、20 μm	
Cu-TCPP MOF [10]	二维纳流通道, MOF 材料自身即为功能因子	/	层间距 0.45 nm 膜厚 5.4 nm	光控离子门控比最高达 2.3×10 ⁴
AAO [11]	2-氨基对苯二甲酸 (BDC-NH ₂) 与 AAO 的铝元素原位配位形成的铝基配位聚合物 (Al-CPs)	疏水化	孔径 25 nm	目标物甲醛, 检测限 100 pmol/L, 动态检测范围 100 pmol/L ~ 1 mmol/L
AAO [12]	氯霉素适配体 (Apt, 5' - 醛基修饰)、适配体连接链 (Linker), 通过交替杂交形成适配体自组装体 (AAs)	无	孔径 (30±5) nm 膜厚 (60±5) μm	目标物氯霉素, 检测限 0.1 pg/mL, 动态检测范围 0.32 ~ 1 600 pg/mL
AAO [14]	MUC1 适配体	无	/	目标物 MUC1, 检测限 0.0364 fg/mL, 动态检测范围 1~10 ⁴ fg/mL
PAA [15]	单链 DNA	无	孔径 50 nm 膜厚 50 μm	目标物 miRNA-10b, 检测限 15.4 amol/L, 动态检测范围 0.1 fmol/L ~ 0.1 μmol/L
PAA [17]	凝血酶适配体	无	孔径 40 nm	目标物凝血酶, 检测限 0.22 fmol/L, 动态检测范围 0.22 fmol/L ~ 11.111 nmol/L
PET [18]	硫醇修饰的肽核酸、RCA 扩增产物	无	孔径 (26±8) nm 膜厚 12 μm	目标物 mRNA-21, 检测限 6 amol/L, 动态检测范围 6 amol/L ~ 600 fmol/L; 目标物 DNA, 检测限 6 fmol/L

(续表)

Nanopore materials	Functionalization of the outer surface	Functionalization of the internal wall	Membrane thickness and effective pore diameter	Performance of detection /Rectification
AAO [19]	含半胱氨酸锚定单元、MMP-2 特异性切割单元 PLGLAG、疏水单元 F _n 的两亲肽探针	无	孔径 20 nm 膜厚 65 μm	目标物 MMP-2, 修饰 6 个亲水单元时, 检测限 1 ng/mL, 动态检测范围 1~150 ng/mL
AAO [20]	sgc8c 适配体	无	孔径 40 nm 膜厚 50 μm	目标物循环肿瘤细胞 (CCRF-CEM), 检测限 80 cells/mL, 动态检测范围 80~10 ⁷ cells/mL
自组装 Ti ₃ C ₂ T _x MXene 薄膜 [21]	MC-LR 适配体	无	层间距 1.45 nm 膜厚 25 nm	目标物 MC-LR, 检测限 0.18 ng/L, 动态检测范围 1~10 ⁴ ng/L
玻璃纳米管 [31]	刺突蛋白以固定优势取向锚定在纳米孔端口作为探针	聚-L-赖氨酸 (PLL) 涂层修饰	裸孔孔径约 20 nm PLL 修饰后平均孔径 17 nm	目标物: 新冠奥密克戎刺突蛋白与可溶性受体 sACE2 的多价结合过程, 奥密克戎变异株三个结合位点都能稳定、均匀、强力地结合 ACE2
锥形玻璃纳米管 [32]	将模拟突触囊泡的纳米囊泡限域于孔口	脂质囊泡在玻璃内表面自发破裂形成连续磷脂层	尖端原始孔径约 40 nm, 脂质修饰后有效孔径约 30 nm	目标物 p-tau 蛋白, p-tau 与囊泡亲和力和更强其阻滞更明显, 信噪比 SNR 高达 10.8
双极型氮化硅纳米孔 [36]	与内表面功能化一致	对氮化硅纳米孔镀金, 用 EDC/NHS 把葡萄糖氧化酶 (GOx) 固定在金上	膜厚约 50 nm 孔径约 14 nm	目标物: 单个葡萄糖氧化酶 (GOx) 的催化动态, 本研究可实时原位表征酶的构象动态变化, 并发现酶的平躺构象催化活性显著高于直立构象, 揭示了构象与催化活性的构效关系
PET [41]	polyA-n+R 二嵌段 DNA	无	金修饰后有效孔径约 3 nm 膜厚 12 μm	目标物 DNA, 检测限 1 pmol/L, HCR 放大后 10 fmol/L
AAO [42]	原位生长 Cu-TCPP MOFs 后修饰超三明治结构适配体 SSW-DNA 通过 EDC/NHS 共价固定氨基修饰的捕获 DNA 探针, 结合双基因滚环扩增 (RCA) 生成的 DNA 纳米花	无	孔径 (18±2.3) nm 膜厚 (60.24±0.20) μm	目标物 MC-LR, 检测限 0.044 ng/L, 动态检测范围 0.01~100 ng/L
氧化石墨烯纳米片 [46]	基修饰的捕获 DNA 探针, 结合双基因滚环扩增 (RCA) 生成的 DNA 纳米花	无	层间距 0.81 nm 膜厚约 5 μm	目标物 SARS-CoV-2 的 S 基因、N 基因, S 基因检测限 0.3 fmol/L, N 基因检测限 0.1 fmol/L

3 结论与展望

本综述主要概括了纳米孔外表面功能机理的相关研究, 对内、外表面进行了界定和划分, 将所设计的外表面功能机理分成 3 类进行总结: 外表面抗干扰、内/外表面增强、外表面探针独立增强。通过对不同纳米孔, 例如: AAO、PET、MOF、MXene 等, 进行合理的外表面功能修饰, 可实现对靶标物的超高灵敏度与特异性检测, 拓宽动态检测范围, 从而显著优化纳米孔传感器的性能。然而, 值得注意的是, 当前大量研究已经趋向聚焦于外表面探针独立检测靶标, 而对内、外表面功能协同作用的研究还有待加强。因为内表面是纳米孔传感器至关重要的组成部分, 其作用举足轻重, 不可忽视乃至可能降低纳米孔传感器整体性能。另一方面, 二维纳流通道的作为外表面探针的优良载体, 其内表面的功能化, 如其层间距, 对于传感性能的影响机理有待深入探究。

针对以上问题, 建议未来可以在以下方面进一步深入研究: (1) 深入挖掘内、外表面功能区分后的协同作用机制, 通过结合分子动力学模拟与原位表征技术, 系统揭示二者在信号放大、特异性增强、离子传输调控等方面的协同规律, 为传感器性能的协同优化提供精准的理论支撑。例如, 当内表面修饰探针分子以实现目标分析物的高亲和捕获时, 外表面可修饰功能因子调节纳米孔入口处的局部浸润性, 从而在流体动力学层面减少干扰物质的非特异性吸附和孔内扩散, 提高检测的特异性和灵敏度。然而, 该外表面的浸润特性与内表面检测的灵敏度之间存在非单调的耦合关系: 若外表面过疏水 (比如接触角 > 120°), 虽然能有效排斥干扰物, 但可能导致目标分析物在孔口的能垒升高、进入概率下降,

同时改变孔口处离子浓度极化层的分布,影响电驱动下的分析物输运效率;反之,若外表面亲水性过强(比如接触角 $<30^\circ$),则难以阻止干扰物进入内表面识别区,造成背景噪声升高。这时,内、外表面之间的协同优化效率可以考虑建立“外表面水接触角-孔口局部物质浓度梯度-目标分析物有效碰撞频率-内表面探针结合效率”之间的定量关联模型,进而有望揭示外表面浸润性影响内表面检测灵敏度的临界阈值与规律,从而为设计具备抗干扰的高特异性纳米孔传感器提供理论指导^[49-50]。(2)深化二维纳流通道区分内、外表面功能的相关研究,充分发挥其作为外表面探针优良载体的天然优势。例如,探索层间距调控与外表面探针功能的适配性、离子传输效率以及特异性的关联;另一方面,在二维纳流通道的层间引入功能因子,协同增强外表面探针的识别信号,为二维纳流通道传感器的结构设计及性能优化提供新路径。通过上述研究,该领域有望实现从基础研究向实际应用的跨越,为材料、生物医学等交叉学科奠定基石,推动检测技术与器件研发实现突破性进展。

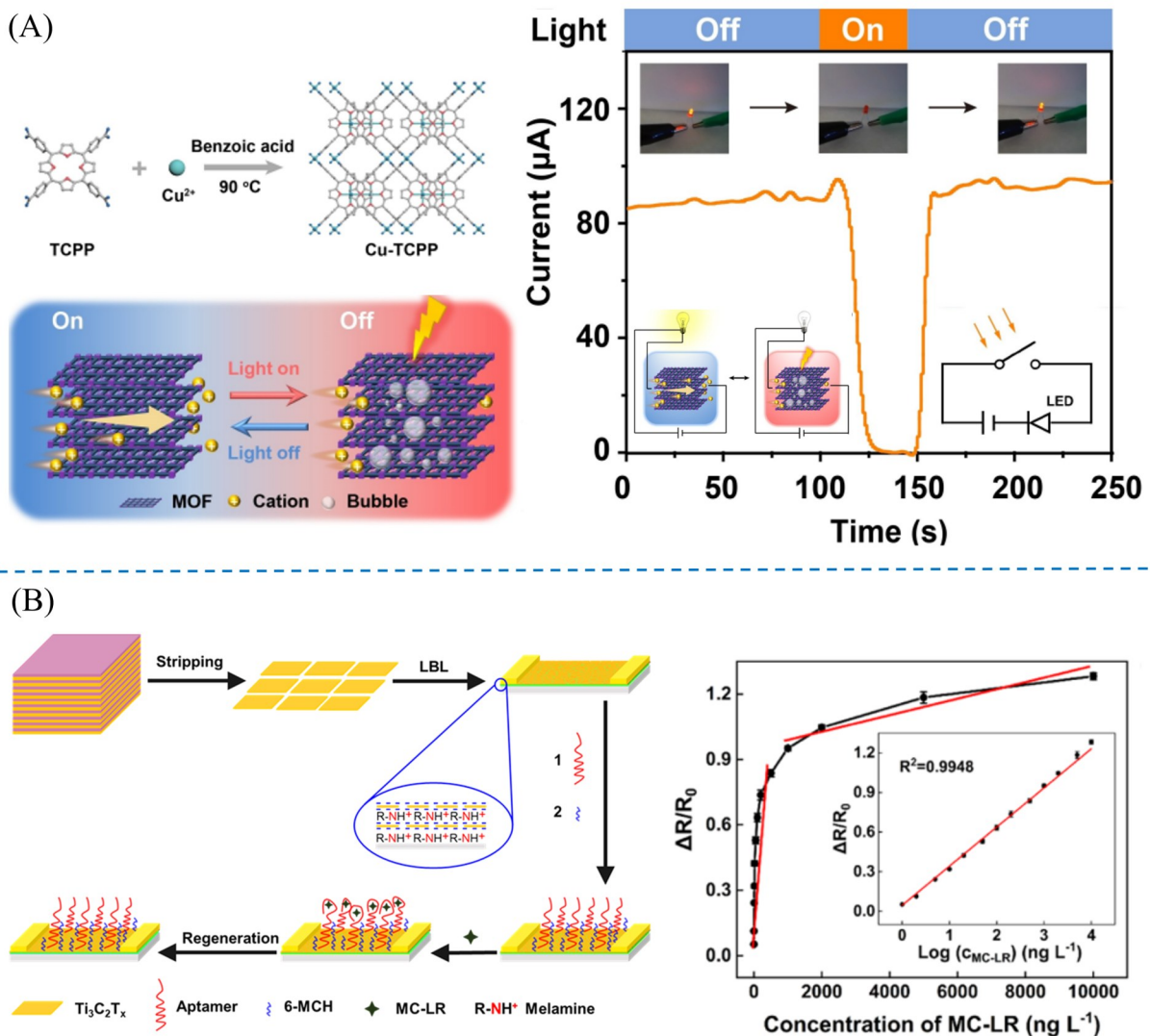


图5 具有高开关比的二维金属有机框架(Cu-TCPP)膜光控离子传输示意图^[10](A); $Ti_3C_2T_x$ 化学电阻型传感器的制备及微囊藻毒素-LR(MC-LR)检测示意图^[21](B)

Fig. 5 Schematic illustration of light-gated ion transport through the 2D MOF (Cu-TCPP) membrane with high on-off ratio^[10](A); schematic diagram of the preparation of the $Ti_3C_2T_x$ chemiresistive sensor and the detection of MC-LR^[21](B)

参考文献:

- [1] Zhang W Q, Tu Y D, Liu H, Liu R, Zhang X J, Jiang L, Huang Y, Xia F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2024**, 63: e202316434.
- [2] Ma Q, Li Y, Wang R S, Xu H Q, Du Q J, Gao P C, Xia F. *Nat. Commun.*, **2021**, 12: 1573.
- [3] Liu L X, Luo C H, Zhang J H, He X, Shen Y, Yan B, Huang Y, Xia F, Jiang J. *Small*, **2022**, 18:

- 2201925.
- [4] Ma Q, Chu W J, Nong X L, Zhao J, Liu H, Du Q J, Sun J L, Shen J L, Lu S M, Lin M H, Huang Y, Xia F. *ACS Nano*, **2024**, 18: 6570–6578.
- [5] Dai J, Hu Y X, Liu W Y, Liu H, Wang S X, Xia F, Lou X D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2025**, 64: e202421721.
- [6] Li X C, Zhai T Y, Gao P C, Cheng H L, Hou R Z, Lou X D, Xia F. *Nature Commun.*, **2018**, 9: 40.
- [7] Gao P C, Ma Q, Ding D F, Wang D G, Lou X D, Zha T Y, Xia F. *Nat. Commun.*, **2018**, 9: 4557.
- [8] Qiao Y J, Hu J J, Hu Y X, Duan C, Jiang W L, Ma Q, Hong Y, Huang W H, Xia F, Lou X D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, 62: e202309671.
- [9] Ma Q, Wang R S, Gao P C, Dai Y, Xia F. *Anal. Chem.*, **2022**, 94: 16411–16417.
- [10] Zhou Y M, Xiong T Y, Lu J H, Yu P, Jiang Y, Xia F, Mao L Q. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, 62: e202302997.
- [11] Zhang D, Zhang X J. *Nano Lett.*, **2022**, 22: 3793–3800.
- [12] Ran X Q, Qian H L, Yan X P. *Anal. Chem.*, **2021**, 93: 14287–14292.
- [13] Huang Y, Liu L X, Luo C H, Liu W, Lou X D, Jiang L, Xia F. *Chem. Soc. Rev.*, **2023**, 52 (18): 6270–6293.
- [14] Pan M Y, Cai J R, Li S, Xu L G, Ma W, Xu C L, Kuang H. *Anal. Chem.*, **2021**, 93: 4825–4831.
- [15] Zhao X P, Liu F F, Hu W C, Younis M R, Wang C, Xia X H. *Anal. Chem.*, **2019**, 91: 3582–3589.
- [16] Shang Z W, Zhao J, Yang M Y, Xiao Y L, Chu W J, Xu S J, Zhang X J, Yi X Q, Lin M H, Xia F. *Sci. Adv.*, **2024**, 10: eadq0118.
- [17] Zhao X P, Zhou Y, Zhang Q W, Yang D R, Wang C, Xia X H. *Anal. Chem.*, **2019**, 91: 1185–1193.
- [18] Wu X Q, Che C, Wang X M, Du Q J, Liang H G, Gao P C, Xia F. *Anal. Chem.*, **2021**, 93: 16043–16050.
- [19] Hu J J, Jiang W L, Qiao Y J, Ma Q, Du Q J, Jiang J H, Lou X D, Xia F. *ACS Nano*, **2023**, 17: 11935–11945.
- [20] Wang C, Zhao X P, Liu F F, Chen Y M, Xia X H, Li J. *Nano Lett.*, **2020**, 20: 1846–1854.
- [21] Liu J H, Tan F, Xing Y F, Zhang Q, Zhao Z Y, Wang X C, Wang Y, Zhao H X. *Environ. Sci. Technol.*, **2023**, 57: 15432–15442.
- [22] Schneider G F, Kowalczyk S W, Calado V E, Pandraud G, Zandbergen H W, Vandersypen L M, Dekker C. *Nano Lett.*, **2010**, 10: 3163–3167.
- [23] Zhan L Y, Zhang M C, Liu G P, Jin W Q, Li X Y. *Adv. Funct. Mater.*, **2021**, 31 (23): 2100110.
- [24] Lu X, Gabinet U R, Ritt C L, Feng X, Deshmukh A, Kawabata K, Kaneda M, Hashmi S M, Osuji C O, *Environ. Sci. Technol.*, **2020**, 54 (15): 9640–9651.
- [25] Xu X M, Hou R Z, Gao P C, Miao M, Lou X D, Liu B F, Xia F. *Anal. Chem.*, **2016**, 88 (4): 2386–2391.
- [26] Liu H, Sun X T, Da Y, Zhang X J, Xia F. *Chem. Res. Chin. Univ.*, **2024**, 40 (2): 326–332.
- [27] Wang X G, He Z X, Ding D F, Luo X Q, Dai L, Zhang W Q, Ma Q, Huang Y, Xia F. *J. Electrochem.*, **2024**, 30 (10): 2414003.
- [28] Zhang W W, Chen M Y, Ma Q, Si Z X, Jin S M, Du Q J, Zhang L M, Huang Y, Xia F. *Anal. Chem.*, **2024**, 96: 2445–2454.
- [29] Xiao P P, Wan Q Q, Liao T B, Tu J J, Zhang G J, Sun Z Y. *Anal. Chem.*, **2021**, 93: 10966–10973.
- [30] Huang G, Willems K, Bartelds M, van Dorpe P, Soskine M, Maglia G. *Nano Lett.*, **2020**, 20 (5): 3819–3827.
- [31] Ma H, Wang Y Y, Li Y X, Xie B K, Hu Z L, Yu R J, Long Y T, Ying Y L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, 146 (41): 28014.
- [32] Chen K L, Yu R J, Zhong C B, Wang Z Y, Xie B K, Ma H, Ao M J, Zheng P, Andrew G. Ewing, Long Y T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2024**, 63: e202406677.
- [33] Zhang Y W, Chen X H, Wang C M, Roobahani G M, Chang H C, Guan X Y. *Biosens. Bioelectron.*, **2020**, 165: 112289.
- [34] Liu T, Wu X, Xu H, Ma Q, Du Q, Yuan Q, Gao P, Xia F. *Anal. Chem.*, **2021**, 93: 13054–13062.
- [35] Duan C, Hu J J, Liu R, Dai J, Duan M, Yuan L, Xia F, Lou X D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60: 18428–18436.
- [36] Yu R J, Li Q, Liu S C, Ma H, Ying Y L, Long Y T. *Nanoscale*, **2023**, 15: 7261.
- [37] Liu S C, Ying Y L, Li W H, Wan Y J, Long Y T. *Chem. Sci.*, **2021**, 12: 3282.
- [38] Huang Y, Zhang W Q, Xia F, Jiang L. *Langmuir*, **2022**, 38: 2415–2422.
- [39] Dai L, Zhang W Q, Ding D F, Luo C H, Jiang L, Huang Y, Xia F. *ACS Nano*, **2024**, 18 (11): 7677–7687.
- [40] Li J, Deng T, Chu X, Yang R, Jiang J, Shen G, Yu R. *Anal. Chem.*, **2010**, 82: 2811–2816.
- [41] Lin M H, Zhao J, Yi X Q, Xiao Y L, Shang Z W, Xu L, Lei X, Pan J, Huang Y, Zhang X J, Xia F. *Nat. Commun.*, **2025**, 16: 8360.
- [42] He Z X, Ding D F, Zha D S, Zhang W Q, Zhang Man, Dai L, Yang X Y, Lei X, Huang Y, Xia F. *Anal. Chem.*, **2026**, 98: 5735–5746.

- [43] Lu M Y, Chen Y, Lu Z C, Xu C, Qiu Z, Wang Y Q. *Inorg. Chem. Commun.*, **2022**, 145: 109795.
- [44] Jia F, Yang L, Sun L, Yu D, Song Y, Wang Y, Kipper M J, Tang J, Huang L. *Water Res.*, **2023**, 247: 120693.
- [45] Gao P C, Wang D G, Che C, Ma Q, Wu X Q, Chen Y J, Xu H Q, Li X C, Lin Y, Ding D F, Lou X D, Xia F. *Nat. Protoc.*, **2021**, 16: 4201-4226.
- [46] Lin M H, Yang M Y, Xiao Y L, Zhao J, Shang Z W, Liu X Y, Wang L P, Pan J, Yi X Q, Zhang X J, Xia F. *Anal. Chem.*, **2025**, 97: 22153-22163.
- [47] Chen W Y Y, Lai S N, Yen C C, Jiang X F, Peroulis D, Stanciu L A. *ACS Nano*, **2020**, 14 (9): 11490-11501.
- [48] Ma Y H, Yang X Y, Qi B Q, Yang X P, He Z X, Feng N, Dai L, Zhang A Q, Huang Y, Xia F. *Chem. Sci.*, **2026**, DOI: 10.1039/D5SC10110G.
- [49] Wei T C, Ozbakir Y, Min H J, Chen Y, Zheng H, Goel N, Gurin I, Bart S, Carraro C, Maboudian R. *Sens. Actuators B*, **2025**, 444: 138335.
- [50] Wang Y, Ma C, Zhao X, Li J, Han J, Lv X, Li G, Bi Y, Li Y. *Adv. Funct. Mater.*, **2026**, 36: e14570.

(责任编辑: 盛文彦)