

# 脑卒中生物标志物的生物传感检测研究新进展

侯琳<sup>1</sup>, 张继瑶<sup>1</sup>, 胡文超<sup>2\*</sup>, 王琛<sup>3</sup>

(1. 山东医药大学 特殊教育与健康学院, 山东 烟台 264003; 2. 山东医药大学 口腔医学院, 山东烟台 264003; 3. 南京师范大学 化学与材料科学学院, 江苏 南京 210023)

**摘要:** 脑卒中生物标志物能够从神经损伤、炎症反应、凝血异常及心脑血管改变等不同层面反映脑卒中的病理过程, 其超灵敏检测对脑卒中早期识别、病情评估及预后康复具有重要价值。近年来, 生物传感因其高灵敏度、快速响应在脑卒中生物标志物检测领域受到广泛关注。本文系统综述了近年来脑卒中生物标志物的生物传感检测方法, 包括电化学、比色、荧光、表面增强拉曼散射 (SERS)、光电化学 (PEC)、电化学发光 (ECL) 等。重点归纳生物传感检测原理、信号放大策略、应用现状, 并对其临床转化面临的问题与发展方向进行讨论。

**关键词:** 脑卒中; 生物标志物; 生物传感; 分析检测

**中图分类号:** O657.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(XXXX)XX-0001-13

## Recent Advances in Biosensing Detection of Stroke Biomarkers

HOU Lin<sup>1</sup>, ZHANG Ji-yao<sup>1</sup>, HU Wen-chao<sup>2\*</sup>, WANG Chen<sup>3</sup>

(1. School of Special Education and Rehabilitation, Shandong Medical and Pharmaceutical University, Yantai 264003, China; 2. School of Stomatology, Shandong Medical and Pharmaceutical University, Yantai 264003, China; 3. School of Chemistry and Materials Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China)

**Abstract:** Stroke biomarkers reflect the pathological progression of stroke across various dimensions, including neural injury, inflammatory response, coagulation abnormalities, and alterations in the heart-brain axis. The ultrasensitive detection is of paramount clinical value for early stroke identification, severity assessment, prognosis and rehabilitation. In recent years, biosensing technologies have garnered extensive attention in the field of stroke biomarker detection due to their high sensitivity and rapid response. This paper systematically reviews recent advances in biosensing methodologies for stroke biomarkers, including electrochemical, colorimetric, fluorescent, surface-enhanced Raman scattering (SERS), photoelectrochemical (PEC), and electrochemiluminescence (ECL). Emphasis is placed on summarizing their sensing principles, signal amplification strategies, and current applications. Furthermore, the challenges facing clinical translation and future developmental directions are discussed.

**Key words:** stroke; biomarkers; biosensing; analytical detection

脑卒中是全球范围内导致死亡和残疾的主要疾病之一, 起病急、进展快, 具有显著的时间依赖性, 早期识别与及时干预对改善患者预后具有重要意义<sup>[1-2]</sup>。在此背景下, 能够反映脑卒中发生发展过程的相关生物标志物受到持续关注。脑卒中相关生物标志物并非单一类型, 按其所反映的病理过程, 大致可分为神经损伤相关标志物、炎症相关标志物、凝血与内皮功能相关标志物, 及心脑血管相关标志物等<sup>[3-4]</sup>。按脑卒中分型, 可以分为缺血性脑卒中标志物和出血性脑卒中标志物。比如, D-二聚体 (D-dimer) 及N末端B型利钠肽原 (NT-proBNP) 常用于缺血性脑卒中, 尤其是心源性栓塞型或心房颤动相关亚型的识别; 基质金属蛋白酶-9 (MMP-9)、S100钙结合蛋白B (S100B) 和神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 更多见于缺血性脑卒中的早期诊断、脑损伤程度及预后评估研究<sup>[5-6]</sup>。相比之下, 胶质纤维酸性蛋白 (GFAP) 在脑出血发生后释放更快、升高更明显, 被认为是较有代表性的出血性脑卒中鉴别标志物之一<sup>[7]</sup>。

收稿日期: 2026-06-10; 修回日期: 2026-07-08

基金项目: 国家自然科学基金项目 (22204006, 822052412); 山东省高校青年创新团队项目 (2023KJ258)

\* 通讯作者: 胡文超, 博士, 副教授, 研究方向: 口腔与全身性疾病研究, E-mail: huwenchao@sdmpu.edu.cn

网络首发日期: XXXX-XX-XX

目前,脑卒中标志物检测仍主要依赖酶联免疫吸附测定(ELISA)、化学发光免疫分析(CLIA)、免疫比浊法等<sup>[6,8]</sup>。这些方法在灵敏度和标准化方面具有一定基础,但通常需要样本前处理、专用仪器和专业操作人员,检测流程相对繁琐,检测周期难以完全满足急诊和床旁场景对“快速、便携、低样本量”的需求,因此在院前分诊和即时检测中的应用仍受到一定限制<sup>[8-10]</sup>。建立快速、灵敏、特异的生物标志物检测方法,对于弥补传统诊断手段不足、提升脑卒中精准诊疗水平具有重要意义<sup>[9,11]</sup>。

生物传感是将生物识别元件与信号转换器相结合,并将目标物与识别元件之间的特异性相互作用转化为可测信号的一类分析技术。其识别元件主要包括抗体、适配体、酶、核酸和分子印迹材料等,信号输出形式主要包括电化学和光学两大类<sup>[12]</sup>。其中,电化学生物传感主要通过检测识别过程中引起的电流、电位、电荷转移电阻或电容变化实现分析;光学生物传感则依据目标物引起的光吸收、荧光、光散射信号变化实现,常见类型包括比色、荧光、表面增强拉曼散射等<sup>[13-15]</sup>。与此同时,光电化学和电化学发光由于兼具光/电耦合特征,已形成相对独立的检测技术体系;而将两种及以上独立信号模式集成于同一平台的多模态检测,则进一步提高了复杂样本中的分析可靠性和结果互证能力<sup>[16-18]</sup>。基于此,本文围绕脑卒中关键生物标志物,首先概述其主要类型及传统检测方法,在此基础上按照信号转导机制与读出形式,分别综述电化学传感、光学传感、PEC、ECL及多模态检测脑卒中生物标志物的研究进展(图1),重点分析各类方法的检测原理、信号放大策略及应用现状,并对其临床转化面临的问题与发展方向进行讨论。

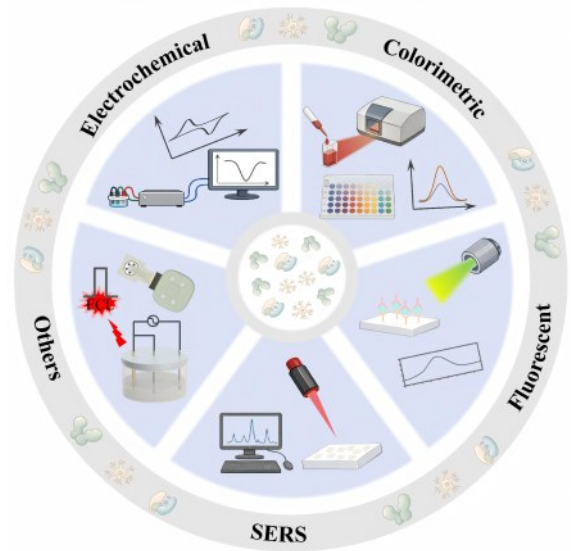


图1 生物传感器检测脑卒中生物标志物示意图  
Fig. 1 Schematic diagram of biosensor detection for stroke biomarkers

## 1 脑卒中关键生物标志物概述

脑卒中的发生发展涉及神经损伤、炎症反应、氧化应激、凝血失衡及血管内皮功能障碍等多种病理生理过程,因此其临床生物标志物具有多维度和复杂性<sup>[19]</sup>。根据其主要反映的病理机制,相关生物标志物大致可分为以下几类。

### 1.1 神经损伤相关标志物

神经损伤相关标志物主要用于反映神经元、胶质细胞及脑组织结构的损伤程度,是脑卒中早期诊断和损伤评估中的重要指标,代表性标志物包括NSE、S100B、GFAP以及神经丝轻链(NfL)等<sup>[6,20]</sup>。NSE主要反映神经元损伤程度,S100B和GFAP则与星形胶质细胞活化及血脑屏障损伤密切相关,NfL更能表征轴突损伤和神经纤维完整性破坏<sup>[21-23]</sup>。

### 1.2 炎症与氧化应激相关标志物

炎症反应和氧化应激贯穿脑卒中发生、发展及继发性损伤全过程,是评估病情活动性的重要分子基础<sup>[24]</sup>。此类标志物主要包括C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )以及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)等。其中,CRP、IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的升高提示炎症激活,常与急性期损伤加重及不良预后相关;MMP-9则与血脑屏障破坏、脑水肿形成和出血转化密切相关<sup>[25-26]</sup>。

### 1.3 凝血与内皮功能相关标志物

脑卒中的发生与血栓形成、纤溶异常及血管内皮功能损伤密切相关。代表性标志物包括D-dimer、纤维蛋白原和纤维蛋白(原)降解产物(FDP)<sup>[27]</sup>。其中,D-dimer和FDP可反映凝血—纤溶系统激活状态,纤维蛋白原则提示高凝状态和血液黏滞性增加<sup>[28-29]</sup>。

### 1.4 心源性及心脑血管相关标志物

除脑组织局部损伤外，部分血液标志物还可反映心源性因素在脑卒中发生中的作用。NT-proBNP 和心肌肌钙蛋白 I/T (cTnI/cTnT) 是此类标志物的代表<sup>[30]</sup>。NT-proBNP 常与心脏容量负荷增加、心房颤动及心源性栓塞风险升高相关，有助于识别潜在的心源性卒中患者<sup>[31]</sup>。cTnI 和 cTnT 主要提示心肌损伤，其升高反映心脑血管相互作用、应激性心肌损害或潜在心血管共病<sup>[32]</sup>。

### 1.5 循环核酸与细胞外囊泡相关标志物

随着液体活检和分子诊断技术的发展，循环核酸和细胞外囊泡逐渐成为脑卒中生物标志物研究的新方向<sup>[33-34]</sup>。其中，微小 RNA (miRNA) 因具有较高稳定性、组织特异性和可检测性，被认为是具有潜力的新型诊断标志物<sup>[35]</sup>。外泌体可携带 miRNA、蛋白质及脂质等多种生物活性分子，能够较为全面地反映脑卒中相关病理变化<sup>[36]</sup>。

## 2 脑卒中生物标志物传统检测方法

目前，脑卒中相关生物标志物的检测主要依赖免疫分析、生化分析和分子分析等传统方法<sup>[37]</sup>。免疫分析方法以 ELISA、CLIA 和免疫比浊法为代表，适用于多种蛋白或多肽类标志物检测，具有较好的特异性和较成熟的临床应用基础<sup>[38]</sup>。生化分析方法通常依托自动化临床检验仪器完成，适合部分炎症、凝血和代谢相关指标的常规检测<sup>[37]</sup>。对于循环核酸、miRNA 等分子标志物，实时荧光定量聚合酶链式反应 (PCR)、数字 PCR 和测序技术仍是常用检测手段，具有较高灵敏度和准确性<sup>[34, 39]</sup>。

总体而言，传统检测方法技术成熟、结果可靠、且具有较高的临床认可度，是当前脑卒中生物标志物检测的重要基础。然而，这些方法普遍存在检测周期较长、操作流程相对繁琐、对大型仪器和专业人员依赖较强、样本前处理要求较高等局限，且在急诊筛查、床旁即时检测和基层医疗场景中的适用性仍受到一定限制。尤其对于脑卒中这类起病急、时间依赖性强的疾病而言，传统检测方法在检测速度、便携性和现场应用能力方面仍难以完全满足快速临床决策的需求，这也推动了电化学与光学传感技术的发展<sup>[10, 40]</sup>。

## 3 电化学传感检测

电化学传感 (Electrochemical sensing) 是通过识别元件与目标分子发生特异性作用后，引起电极界面电子传递、电荷分布或表面电化学反应行为改变，并将其转化为电流、电位、阻抗或电导等可测信号，从而实现待测物定性或定量分析的一类检测方法<sup>[14]</sup>。从脑卒中即时检测 (POCT) 需求来看，电化学传感与急诊和床旁场景具有较高匹配度。脑卒中发病具有明显时间依赖性，临床上需要在较短时间内获得辅助诊断信息。电化学检测通常样本消耗少、响应速度快，并可与丝网印刷电极、微型电化学工作站和便携式读数设备结合，有利于构建低成本、便携化和可现场操作的检测平台<sup>[41]</sup>。因此，电化学传感在院前筛查、急诊分诊和基层医疗机构快速检测中具有较好的应用潜力。同时，电化学平台正由单一识别层响应转向功能界面构建与材料集成。其中，二维金属-有机框架材料 (MOF) 及其纳米酶活性位点暴露充分、传质路径短和电化学信号可调，已用于细菌检测、抗生物膜及脱氧核糖核酸 (DNA) 酶电化学传感等体系，为脑卒中蛋白标志物检测中的界面放大和信号材料设计提供了参考<sup>[42-44]</sup>。Chen 等<sup>[45]</sup> 构建了基于二维纳米酶的阻抗平台，可实现生物被膜检测与清除过程监测。尽管该研究并非针对脑卒中标志物，但其在二维 MOF 电极构建和无标记阻抗转导方面具有借鉴意义。

在脑卒中炎症相关标志物检测中，早期工作多采用适配体或抗体识别，通过界面电流或阻抗变化实现无标记检测。Gao 等<sup>[46]</sup> 构建了基于金纳米颗粒/羧基化氧化石墨烯 (AuNPs/GO-COOH) 的无标记 DNA 适配体传感器，利用 CRP 结合后适配体构象变化引起的界面电流增强实现检测，线性范围为 0.001~100 ng/mL。此外，Wang 等<sup>[47]</sup> 以硫醇化核糖核酸 (RNA) 适配体和标记了抗体的二茂铁甲酸为信号探针，在  $\text{Ti}_3\text{C}_2\text{T}_x$  MXene/Au 复合界面上构建传感平台，通过信号探针阻碍机制实现 CRP 检测，其线性范围为 0.05~80.0 ng/mL，检测限为 0.026 ng/mL。这表明电化学检测已由单纯依赖识别层响应，转向“识别层—信号层”分离设计。

在脑损伤蛋白中，GFAP 是当前研究最集中的靶标之一，其检测路线已由传统免疫传感逐步扩展

至仿生识别和器件化转导。Ozcelikay 等报道了金纳米颗粒/L-半胱氨酸 (Au NPs/L-cysteine) 无标记阻抗型免疫传感器 (图 2A)。在该体系中, Au NPs 有助于固定抗体并能显著增大比表面积, 而 L-cysteine 则为抗体的固定提供了活性位点。当靶标 GFAP 与电极表面的抗体发生特异性结合后, 形成的免疫复合层会阻碍界面的电子传递, 导致电荷传递电阻增大, 从而实现信号的输出。该传感器的检测范围为 1.0~1000.0 pg/mL, 检测限达 51.0 fg/mL<sup>[48]</sup>。在此基础上, Li 等<sup>[49]</sup> 采用还原氧化石墨烯/聚多巴胺—分子印迹聚合物构建分子印迹传感平台 (图 2B)。该平台通过与 GFAP 互补的印迹空穴实现仿生识别, 其中, 石墨烯提供良好导电性, 聚多巴胺则参与形成稳定的印迹识别层, 检测范围达到 1~10<sup>6</sup> fg/mL, 检测限低至 754.5 ag/mL。与天然抗体相比, 分子印迹材料在稳定性和保存条件方面更具优势。Xu 等<sup>[50]</sup> 进一步将 GFAP 检测推进到器件化层面, 构建片上石墨烯场效应晶体管平台 (图 2C)。当 GFAP 与石墨烯通道表面的抗体结合后, 会改变局部的电荷环境, 进而引起器件电学响应的变化。该器件在缓冲液和血浆中的检测限分别达到了 20 fg/mL 和 231 fg/mL。这些研究表明, 脑卒中生物标志物的电化学检测技术, 正在从传统的电极分析向片上集成器件方向加速延伸。

## 4 光学传感检测

光学传感检测 (Optical sensing) 是利用识别元件与目标分子之间的特异性结合, 引起体系中吸收、发射、散射或折射等光学性质变化, 并将其转化为可记录的光信号, 从而实现待测物定性或定量分析的一类检测方法<sup>[13]</sup>。该技术通常以颜色、荧光强度、拉曼散射信号或其他光学响应作为输出, 具有灵敏度高、选择性较好、检测方式直观以及适于可视化分析等特点, 在脑卒中生物标志物检测领域展现出良好的应用潜力。

### 4.1 比色法

比色传感 (Colorimetric sensing) 是通过识别元件与目标分子发生特异性作用, 或通过目标物参与化学/酶促反应后引起体系颜色、吸光度或反射光谱特征发生变化, 并将这种变化转化为可视化或可量化信号, 从而实现待测物定性或定量分析的检测方法<sup>[51]</sup>。比色法与脑卒中 POCT 需求的匹配性主要体现在可视化和操作简便性。该方法通常不依赖复杂仪器, 可通过颜色变化实现初步判断, 也可结合微型光谱仪、智能手机成像或纸基/微流控器件实现半定量或定量分析<sup>[52-53]</sup>。对于急诊前筛查和基层医疗场景, 比色法有助于降低检测门槛。

在脑损伤相关蛋白检测中, S100B 和 NSE 是比色检测的代表性生物标志物。例如, Ye 等<sup>[54]</sup> 构建了基于胶体金的免疫层析比色传感器, 用于血清中 S100B 的定量检测。该体系采用双抗体夹心模式, 以胶体金作为显色探针, 通过检测线与质控线颜色强度比值实现分析, 检测限为 0.18 ng/mL。此外, Toma 等<sup>[55]</sup> 将比色检测扩展到无标记等离子体传感层面, 实现了 NSE 的直接检测。其利用银纳米穹顶阵列的表面等离子体共振效应, 在 NSE 与表面固定抗体结合后, 通过局部折射率变化引起反射颜色改变, 并结合色调-饱和度-明度 (HSV) 图像分析完成定量读出, 检测限为 0.30 ng/mL。同时, 该方法无需光谱仪和额外信号放大步骤, 具有与智能手机成像兼容的潜力, 在床旁检测和移动健康应用中显示出一定前景。除脑损伤蛋白外, CRP 的比色检测也开始向集成化和床旁化发展。Chen 等<sup>[53]</sup> 构建了基于微流控芯片和微型光谱仪的超敏 CRP 比色检测系统 (图 3)。该系统在芯片内完成捕获抗体固定、检测抗体识别和辣根过氧化物酶 (HRP) 催化 3, 3', 5, 5'-四甲基联苯胺 (TMB) 显色, 并通过吸光度变化实现定量分析, 检测范围为 1~1500 ng/mL, 检测限为 0.1 ng/mL。这类研究表明, 比色法正在由单一显色分析向芯片化和自动化平台演进。

### 4.2 荧光法

荧光法 (Fluorescence assay) 是利用荧光探针在特异性识别目标分子后产生荧光强度、波长或比值变化, 从而实现待测物定量分析和病灶可视化监测的检测方法<sup>[56]</sup>。荧光法具有较高灵敏度和较宽动态响应范围, 适合低丰度脑卒中生物标志物的定量检测。与侧向层析、时间分辨荧光、量子点和便携式荧光读数器结合后, 荧光传感可在较短时间内实现多指标检测和现场读出, 符合脑卒中 POCT 对快速、高灵敏和低样本量检测的需求<sup>[57-58]</sup>。

在脑损伤相关蛋白检测中, GFAP 是荧光检测的核心靶标。Varghese 等<sup>[59]</sup> 构建了金纳米簇 - MoS<sub>2</sub>

纳米片偶联的荧光免疫分析平台, 通过荧光共振能量转移 (FRET) 猝灭/恢复实现 GFAP 检测, 线性范围为 31.15~447.76 pg/mL, 检测限为 1.30 pg/mL。随后, Varghese 等<sup>[60]</sup> 又利用近红外发射碳量子点构建无抗体 GFAP 荧光检测平台, 通过分子相互作用调控荧光响应实现分析, 检测限为 1.8 pg/mL (图 4A)。这表明 GFAP 荧光检测已由传统抗体识别逐渐扩展到无抗体识别体系。Varghese 等<sup>[61]</sup> 进一步提出了硅量子点和罗丹明 B 的比率型荧光免疫分析平台, 以双波长强度比实现 GFAP 定量检测, 线性范围为 31.15~243 pg/mL, 检测限为 0.7 pg/mL (图 4B)。与单强度读出相比, 比率型读出更有利于削弱环境波动带来的误差。除单一脑损伤蛋白外, 荧光检测也开始向多指标联检和床旁检测延伸。Lee 等<sup>[62]</sup> 构建了同时定量 GFAP 和 NT-proBNP 的时间分辨荧光侧向层析平台, 采用 Eu (III) 纳米颗粒标记抗体并结合便携式分析仪完成读出, 实现 15 min 内检测, 其中 GFAP 和 NT-proBNP 的检测限分别为 68 pg/mL 和 98 pg/mL。

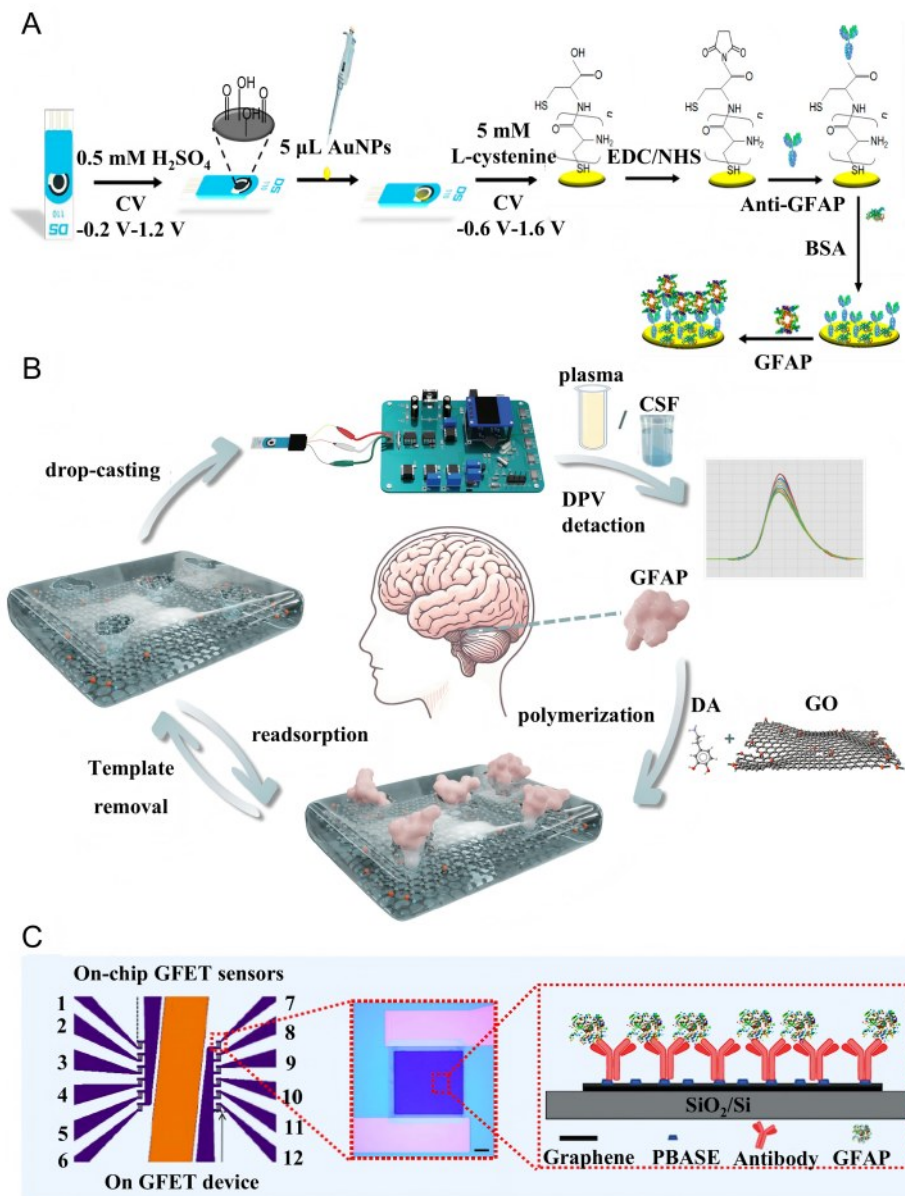


图2 基于 AuNPs/L-cysteine 修饰电极的 GFAP 无标记阻抗型免疫传感平台示意图<sup>[48]</sup> (A), 基于还原氧化石墨烯/聚多巴胺分子印迹聚合物的 GFAP 电化学传感平台示意图<sup>[49]</sup> (B), 基于片上石墨烯场效应晶体管的 GFAP 器件化检测平台示意图<sup>[50]</sup> (C)

Fig. 2 Schematic diagram of the label-free impedimetric immunosensing platform for GFAP based on an AuNPs/L-cysteine-modified electrode<sup>[48]</sup> (A), Schematic diagram of the electrochemical sensing platform for GFAP based on rGO/PDA-MIP<sup>[49]</sup> (B), Schematic diagram of the on-chip GFET-based device platform for GFAP detection<sup>[50]</sup> (C)

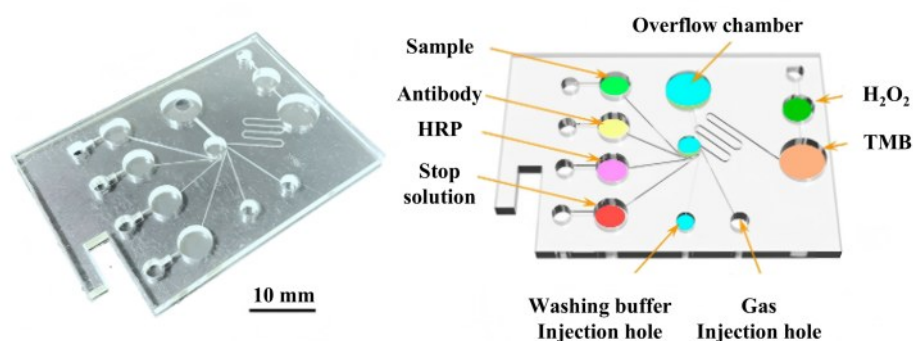


图3 基于微流控芯片和微型光谱仪的CRP比色检测装置及其结构示意图<sup>[53]</sup>

Fig. 3 Schematic diagram and system setup of the microfluidic-integrated colorimetric platform with a miniature spectrometer for CRP detection<sup>[53]</sup>

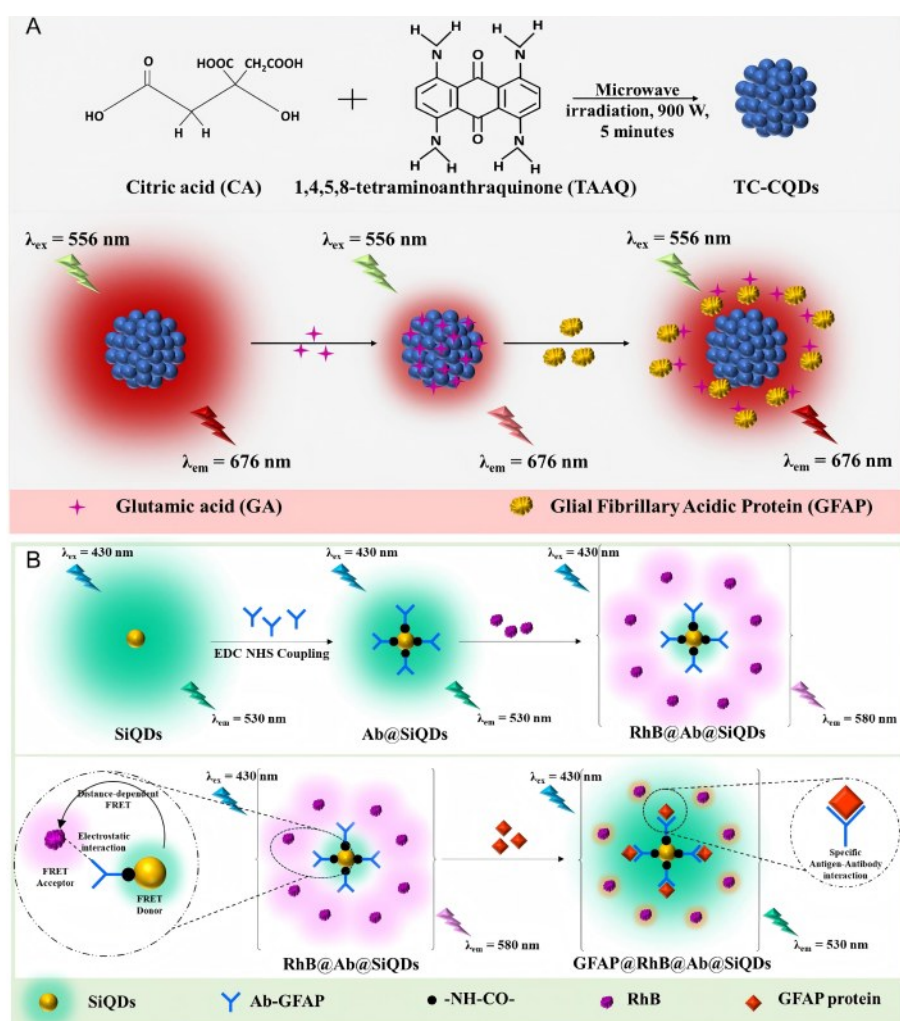


图4 基于近红外发射碳量子点的无抗体GFAP荧光检测平台示意图<sup>[60]</sup> (A), 基于硅量子点和罗丹明B的比率型GFAP荧光免疫分析平台示意图<sup>[61]</sup> (B)

Fig. 4 Schematic diagram of the antibody-free GFAP fluorescence detection platform based on NIR-emitting carbon quantum dots<sup>[60]</sup> (A), Schematic diagram of the ratiometric fluorescence immunoassay platform for GFAP based on SiQDs and RhB<sup>[61]</sup> (B)

除蛋白类标志物外, 循环核酸类标志物的荧光生物传感检测也为脑卒中相关分子标志物分析提供了新的方法学参考。由于 miRNA 等循环核酸在外周血中通常丰度较低, 其高灵敏检测往往需要结合核酸扩增策略。Liu 等<sup>[63]</sup> 系统总结了核酸扩增集成检测方法的发展, 包括聚合酶辅助扩增、核酸酶辅助扩增、DNAzyme、酶驱动扩增、杂交链式反应和催化发夹组装等, 为低丰度核酸标志物的信号放大检

测提供了重要思路。在具体传感平台方面, Liu 等<sup>[64]</sup>构建了基于发夹变构驱动转录回路的双色荧光 RNA 生物传感器, 可通过 Corn 和 Pepper RNA 适配体分别输出双颜色荧光信号, 实现 miRNA 及其前体 miRNA 的一锅法、等温、均相检测, 并达到阿摩尔级灵敏度。

### 4.3 表面增强拉曼散射

表面增强拉曼散射 (SERS) 是利用贵金属纳米结构表面局域等离子体共振效应显著放大待测分子拉曼散射信号的检测方法<sup>[65]</sup>。SERS 的分子指纹特征和多重编码能力使其适合脑卒中多标志物联检。脑卒中病理过程复杂, 单一标志物往往难以全面反映疾病状态, 而 SERS 可通过不同拉曼标签或不同检测区域实现多指标同步分析, 有利于提高疾病识别和分型判断的可靠性<sup>[66]</sup>。

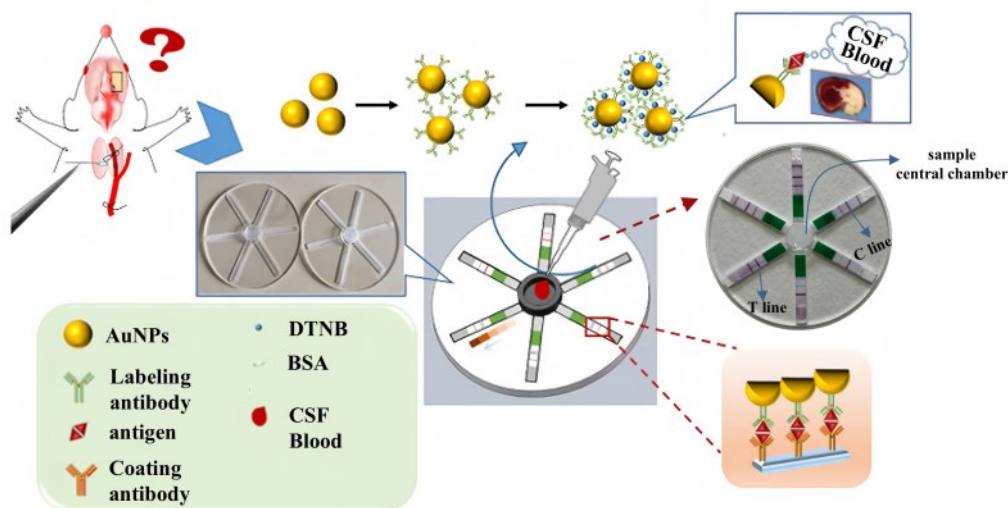


图5 基于微流控芯片的多重SERS免疫分析平台示意图<sup>[66]</sup>

Fig. 5 Schematic diagram of the multiplex SERS immunosensing platform based on microfluidic chips<sup>[66]</sup>

在脑损伤相关蛋白检测中, GFAP 是 SERS 检测的代表性靶标。Zhao 等<sup>[67]</sup>构建了基于 5, 5'-二硫代双 (2-硝基苯甲酸) (DTNB) 修饰金纳米星的 SERS 免疫分析平台, 用于蛛网膜下腔出血相关 GFAP 检测。该体系通过金纳米星尖端效应形成高密度热点, 并在氧化铟锡 (ITO) 基底上完成夹心免疫识别, 检测范围为 1 pg/mL~1 μg/mL, 检测限低至 0.54 fg/mL。Yuan 等<sup>[68]</sup>将 GFAP 检测构建于纳米纤维素纸基微流控器件上, 以原位生长银纳米颗粒 (AgNPs) 为增强基底、DTNB 标记 AuNPs 为信号探针, 实现了 GFAP 的超灵敏分析, 检测限可达 150 fg/mL。与传统固相基底相比, 该平台更强调纸基材料和微流控结构对器件实用性的提升。在多指标检测方面, Wang 等<sup>[66]</sup>构建了基于微流控芯片的多重 SERS 免疫分析装置 (图 5)。该装置主要由中心加样腔和 6 个放射状凹槽组成, 每个凹槽中嵌入一条侧向层析试纸条, 每条试纸条包含检测线 (T line) 和质控线 (C line)。样本加入中心腔后, 沿各检测单元迁移, 并与 AuNPs-DTNB 标记抗体及固定于检测线上的捕获抗体形成夹心免疫复合物。不同检测单元可对应 MMP-9、IL-6、GFAP、NSE、TNF-α 和 IL-1β 等不同标志物, 最终通过 T 线处 DTNB 的特征拉曼峰强度实现多指标同步检测。该设计利用中心腔分配样本、多个检测单元并行反应, 从而缩短检测时间, 并降低不同标志物检测之间的交叉干扰, 检测限可达到 fg/mL 水平, 并与 ELISA 结果一致。除急性缺血性脑卒中相关炎症和神经损伤标志物外, SERS 平台也可用于心脑轴相关标志物的高灵敏检测。Zhou 等<sup>[69]</sup>构建了基于银纳米颗粒等离子体薄膜的 SERS 检测平台, 并结合外切酶 I 驱动的循环扩增策略, 实现了 NT-proBNP 的检测, 检测限达到 10 fg/mL。

## 5 光电化学传感

光电化学传感 (PEC) 是利用光敏半导体或复合材料在光照下产生电子-空穴对, 并通过其分离、迁移及界面电荷转移过程形成可测光电流信号, 从而实现目标物检测的传感方法<sup>[70]</sup>。PEC 传感通过光激发和电信号读出相结合, 可有效降低背景信号并提高检测灵敏度, 适合低丰度脑卒中标志物的超灵

敏分析<sup>[16]</sup>。对于急诊和床旁检测而言, PEC平台若能与微型光源、便携式电流采集模块集成, 有望实现高灵敏、低背景的快速检测<sup>[71]</sup>。

NSE生物标志物是PEC检测的代表性靶标。现有工作主要通过优化光敏材料、异质结结构和信号探针, 提高载流子分离效率和光电流响应。例如, Zhang等<sup>[72]</sup>提出一种用于检测NSE的信号增强型PEC免疫分析技术。该体系以 $(\text{Ce}, \text{Ag}): \text{Sb}_2\text{WO}_6/\text{In}_2\text{S}_3$ 作为光敏基底、硫化镉/聚多巴胺( $\text{CdS}/\text{PDA}$ )作为二抗标记, 检测范围为 $0.1 \text{ pg/mL} \sim 50 \text{ ng/mL}$ , 检测限为 $1.57 \text{ fg/mL}$ 。在此基础上, PEC检测开始引入光电流极性调控策略。Xu等<sup>[73]</sup>利用 $\text{MgIn}_2\text{S}_4$ 敏化 $\text{CsPbBr}_3$ 作为基底、p型 $\text{CuInS}_2$ 作为信号探针, 构建极性转换型PEC免疫传感器, 用于NSE检测, 检测范围为 $0.0001 \sim 100 \text{ ng/mL}$ , 检测限为 $38 \text{ fg/mL}$ 。该体系不再仅依赖光电流幅值变化, 而是通过目标存在时由阳极光电流转向阴极光电流来提高信号判别能力。除脑损伤蛋白外, 炎症相关标志物CRP的PEC检测也展现出优异性能。例如, Monsalve等<sup>[74]</sup>构建了基于石墨烯-金纳米星异质结的红光PEC免疫传感平台(图6), 在 $765 \text{ nm}$ 红光激发下实现CRP的无标记检测, 线性范围为 $25 \sim 800 \text{ pg/mL}$ , 检测限为 $13.3 \text{ pg/mL}$ 。与传统可见光半导体体系相比, 该平台更突出低能光激发和临床样本适配性。

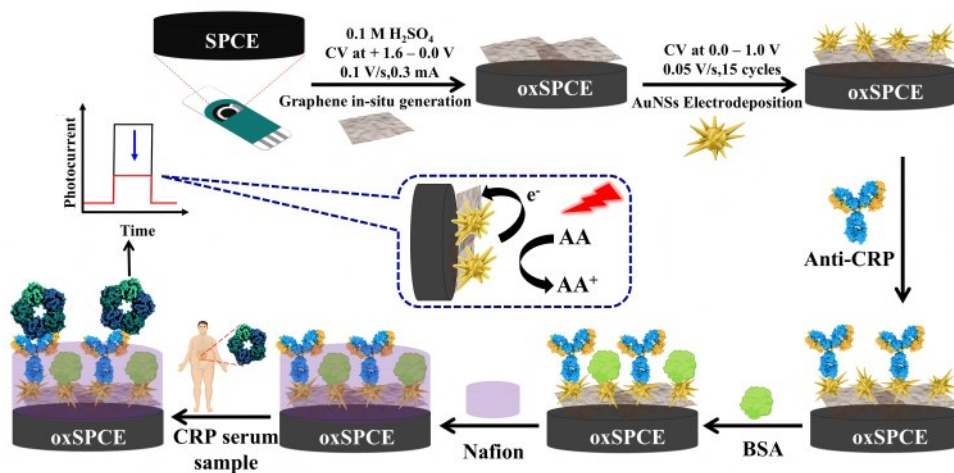


图6 基于石墨烯-金纳米星异质结的NSE免疫传感平台示意图<sup>[74]</sup>

Fig. 6 Schematic diagram of the NSE immunosensing platform based on graphene-gold nanostar heterojunction<sup>[74]</sup>

与此同时, PEC平台也在向微型化和连续监测方向发展。例如, Zou等<sup>[75]</sup>构建了纳米封装光纤型PEC微电极, 用于NT-proBNP检测, 线性范围为 $1 \sim 5000 \text{ pg/mL}$ , 检测限为 $0.36 \text{ pg/mL}$ , 并验证了其在血清检测、细胞分泌监测及小鼠皮肤穿刺植入性能。Guo等<sup>[76]</sup>以Bi掺杂锡基异质结为光敏平台、 $\text{Au}@\text{CuS}$ 蛋黄壳结构为双淬灭探针构建了cTnI的信号关闭型PEC免疫传感器, 检测范围为 $0.1 \text{ pg/mL} \sim 5.0 \text{ ng/mL}$ , 检测限为 $44.7 \text{ fg/mL}$ 。

## 6 电化学发光

电化学发光(ECL)是通过电极表面或其邻近区域发生电化学反应生成激发态发光物种, 并将其辐射衰减转化为光信号, 从而实现待测物定性或定量分析的检测方法<sup>[77]</sup>。ECL兼具电化学控制和光学读出优势, 背景信号低、灵敏度高, 适用于血液中低浓度脑卒中相关蛋白的检测<sup>[78-79]</sup>。该方法可通过电位调控实现时空可控发光, 并可与免疫识别、纳米材料放大和微流控芯片结合, 用于构建高灵敏检测平台<sup>[80]</sup>。

在脑损伤相关蛋白检测中, NSE是ECL检测的主要生物标志物。Dong等<sup>[81]</sup>构建了基于 $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ 功能化锌基MOF的比率型免疫传感器并用于检测NSE。该体系引入 $\text{ZnO}-\text{AgNPs}$ 作为二抗标记, 实现了阴极与阳极双信号联合读出, 检测范围为 $0.0001 \sim 200 \text{ ng/mL}$ , 检测限为 $0.041 \text{ pg/mL}$ (图7)。此外, Li等<sup>[82]</sup>以 $\text{CePO}_4/\text{CeO}_2$ 异质结构为基底、 $\text{D}-\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{Pt}$ 为信号探针, 构建了鲁米诺- $\text{H}_2\text{O}_2$ 体系下的夹心型免疫平台, 用于检测NSE, 检测范围为 $76 \text{ fg/mL} \sim 100 \text{ ng/mL}$ , 检测限为 $72.4 \text{ fg/mL}$ 。除脑损伤蛋白外,

炎症和基质降解相关标志物的 ECL 检测也开始受到重视。Qian 等<sup>[83]</sup> 构建了基于新型环金属铈 (III) 复合物-肽探针的 ECL 生物传感器, 通过 MMP-3 诱导寡肽底物裂解导致发光信号下降, 实现了血清中 MMP-3 的一步法检测, 线性范围为 10~150 ng/mL, 检测限为 8.0 ng/mL。

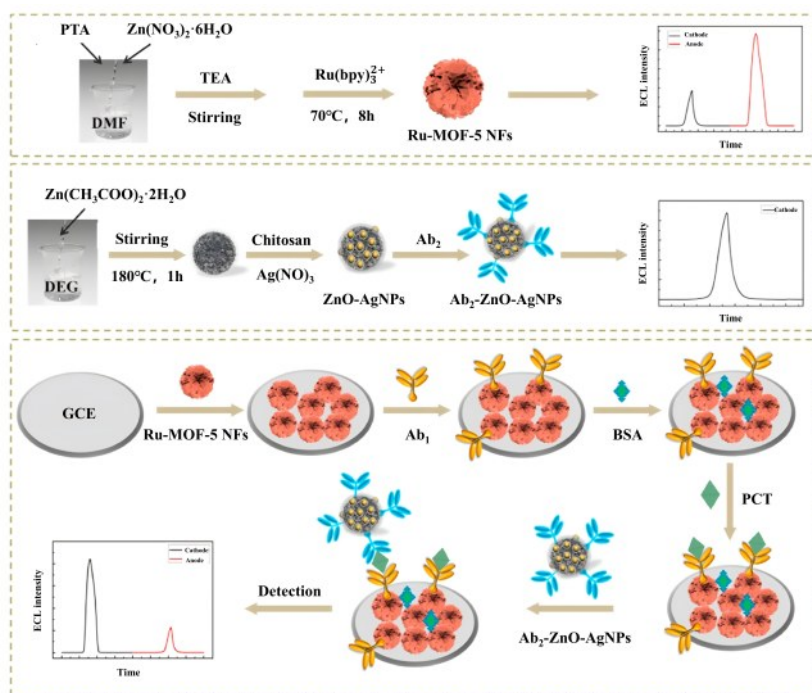


图7 基于MOF的NSE比率型免疫传感器示意图<sup>[81]</sup>

Fig. 7 MOF-based ratiometric electrochemical immunosensor for NSE<sup>[81]</sup>

## 7 多模态检测

多模态检测 (Multimodal detection) 是将两种及以上相互独立的信号转导方式或读出模式集成于同一检测平台, 通过不同机制对同一靶标或同一疾病过程进行交叉验证, 从而提高检测结果的准确性、抗干扰能力和分析可靠性的检测策略<sup>[84]</sup>。多模态检测与脑卒中 POCT 的契合点在于结果互证和复杂样本抗干扰<sup>[85]</sup>。脑卒中标志物浓度受发病时间、卒中类型、个体差异和合并疾病影响较大, 单一信号模式可能受到基质干扰或假阳性/假阴性影响<sup>[6, 86]</sup>。多模态平台通过两种及以上独立信号对同一靶标或多个靶标进行交叉验证, 有助于提高检测可靠性和临床解释力。

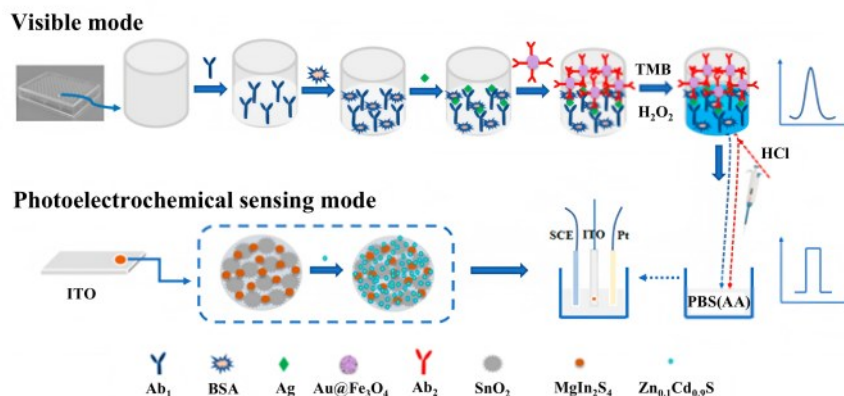


图8 基于分体式设计的NSE光电化学/比色双模检测平台示意图<sup>[87]</sup>

Fig. 8 Schematic diagram of the dual-mode PEC/colorimetric sensing platform for NSE based on a split-type design<sup>[87]</sup>

在脑损伤相关蛋白检测中, NSE 是多模态检测的主要靶标物。相关工作多采用 PEC 与比色、ECL 与电化学等不同信号的耦合, 以实现互证和校正。例如, Zhang 等<sup>[87]</sup> 构建了分体式 PEC/比色双模平台

(图8),以 $\text{SnO}_2/\text{MgIn}_2\text{S}_4/\text{Zn}_{0.1}\text{Cd}_{0.9}\text{S}$ 复合材料作为PEC基底,以 $\text{Au}@\text{Fe}_3\text{O}_4$ 纳米颗粒作为二抗标记和信号调节单元。其中 $\text{Au}@\text{Fe}_3\text{O}_4$ 的类过氧化物酶活性可催化TMB/ $\text{H}_2\text{O}_2$ 显色,实现可视化读出,而氧化TMB和 $\text{Fe}^{3+}$ 又可进一步作为电子供体消耗剂抑制PEC信号,从而形成“比色增强-PEC猝灭”的双信号关联输出。该平台检测范围为50.0 fg/mL~50.0 ng/mL,检测限为14.0 fg/mL;可视化模式则通过652 nm吸光度和颜色变化进行半定量分析<sup>[87]</sup>。除NSE外,双信号校正策略也被用于其他卒中相关标志物。Liu等<sup>[88]</sup>构建了ECL/差分脉冲伏安法(DPV)比率型生物传感平台检测cTnI,通过免疫复合层同时削弱ECL和DPV信号,线性范围为 $10\sim 10^6$  pg/L,检测限为4.59 pg/L。

在光学多模态方面,Dadmehr等<sup>[89]</sup>利用 $\text{AuNPs}@\text{明胶/金纳米簇}(\text{AuNCs})$ 纳米复合物构建了MMP-9的荧光/比色双模检测平台。该体系中, $\text{AuNPs}$ 与 $\text{AuNCs}$ 之间存在内部FRET,导致 $\text{AuNCs}$ 荧光被猝灭;当MMP-9发挥明胶酶活性裂解明胶层后,一方面内部FRET被抑制,荧光恢复,另一方面裸露 $\text{AuNPs}$ 在盐溶液中聚集引起表面等离子体共振变化并导致颜色由红变紫。其比色模式和荧光模式检测限分别为2 ng/mL和0.25 ng/mL。

## 8 结论与展望

综上,本文首先概述了脑卒中生物标志物的分类,并围绕GFAP、NSE、S100B、CRP、IL-6、MMP-9、NT-proBNP、cTnI等代表性脑卒中生物标志物,阐述了其电化学、比色、荧光、SERS、PEC、ECL等新型生物传感检测方法。这些传感方法在灵敏度、响应速度、样本消耗、便携化、可视化等方面均表现出明显优势。然而,不同类型生物传感器在真实临床样本检测和临床转化过程中仍面临差异化挑战。对于比色传感而言,其操作简便、结果直观,适合基层筛查和初步判断,但部分体系的检测灵敏度和定量精度仍需与脑卒中患者和健康供体之间的实际浓度差异相匹配,血清颜色、溶血、浊度以及肉眼判读误差也可能影响结果可靠性。电化学传感具有小型化和快速响应优势,但在血清、血浆等复杂基质中易受到非特异性吸附、蛋白污染、电活性干扰物和电极批次差异影响,仍需进一步提升抗干扰能力和界面稳定性。荧光传感灵敏度较高,但背景荧光、光漂白、探针稳定性和仪器依赖性仍可能限制其床旁应用。SERS具有超高灵敏度和分子指纹识别优势,但增强基底热点分布不均、批次间重现性不足以及定量标准化困难仍是制约其临床推广的重要问题。PEC和ECL平台背景低、灵敏度高,但通常需要光源、电化学工作站、发光检测模块或共反应剂体系,设备集成、小型化和操作简化仍需进一步推进。多模态检测能够实现信号互证和误差校正,但平台结构复杂、检测成本较高,且对数据处理和结果判读提出了更高要求。

面向真实临床应用,脑卒中生物传感检测平台的转化仍需从标准化、样本验证、器件集成和成本控制等方面系统推进。首先,应建立统一的性能评价体系,明确样本类型、检出限、线性范围、回收率、特异性、抗干扰能力、批内/批间重复性和长期稳定性等评价指标,避免不同研究之间因评价条件不一致而难以比较。其次,应从缓冲液和加标样本验证逐步扩展至真实血清、血浆、脑脊液及多中心临床样本,并结合患者发病时间、卒中类型、影像学诊断和预后信息进行系统评估。再次,应推动传感界面、微流控芯片、纸基器件、侧向层析平台、便携式电化学/光学读数器和智能终端的集成,减少复杂修饰和洗涤步骤,缩短检测时间。最后,还需关注检测成本、试剂保存稳定性、操作者培训需求和质量控制流程,使其能够适应急诊、基层医疗和院前筛查等真实应用场景。

### 参考文献:

- [1] Feigin V L, Brainin M, Norrving B, Martins S O, Pandian J, Lindsay P, Grupper MF, Rautalin I. *Int. J. Stroke*, **2025**, 20 (2): 132-144.
- [2] Asdaghi N, Wang K F, Gardener H, Jameson A, Rose D Z, Alkhachroum A, Gutierrez C M, Ying H, Mueller-Kronast N, Sur N B, Dong C H, Gordon Perue G, LePain M, Koch S, Krementz N, Marulanda-Londoño E, Hanel R, Mehta B, Yavagal D R, Rundek T, Sacco R L, Romano J G. *Stroke*, **2023**, 54 (3): 733-742.
- [3] Ran J, Liu Y, Ma H, Zhang Y. *BMC Med.*, **2025**, 23: 476.
- [4] Liu Z L, Yang C, Wang X M, Xiang Y. *Front. Neurol.*, **2021**, 12: 634717.
- [5] Gao T G, Gao F, Huang W B, Cai J Y, Yang H L, Xiong C C, Ruan Y, Liu S F. *Int. Heart J.*, **2023**, 64 (6): 1040-1048.

- [6] Rahmig J, Chanpura A, Schultz A, Barone F C, Gustafson D, Baird A E. *Front. Neurol.*, **2024**, 15: 1411307.
- [7] Kalra L P, Zyliftari S, Blums K, Barthelmes S, Baum H, Meckel S, Heilgeist A, Luger S, Foersch C. *Neurology*, **2025**, 105 (2): e213823.
- [8] Dias A, Silva I, Pinto I M, Maia L F. *Life*, **2021**, 11 (8): 816.
- [9] Koohkansaadi G, Mohagheghi A, Mobed A, Charsouei S. *Anal. Sci. Adv.*, **2025**, 6 (2): e70035.
- [10] Kinnamon D S, Heggstad J T, Liu J, Chilkoti A. *Annual Rev. Anal. Chem.*, **2022**, 15: 123–149.
- [11] Dagonnier M, Donnan G A, Davis S M, Dewey H M, Howells D W. *Front. Neurol.*, **2021**, 12: 619721.
- [12] Naresh V, Lee N. *Sensors*, **2021**, 21 (4): 1109.
- [13] Mostufa S, Rezaei B, Ciannella S, Yari P, Gómez-Pastora J, He R, Wu K. *ACS Omega*, **2024**, 9 (23): 24181–24202.
- [14] Wu J, Liu H, Chen W W, Ma B, Ju H X. *Nat. Rev. Bioeng.*, **2023**, 1 (5): 346–360.
- [15] Zhang H W, Sun Z, Sun K Q, Liu Q W, Chu W B, Fu L, Dai D, Liang Z Q, Lin C T. *Biosensors*, **2025**, 15 (7): 443.
- [16] Zeng Y, Wang Y H, Zhang Y Q. *Micromachines*, **2025**, 16 (11): 1293.
- [17] Chen Y, Jiang H, Liu X, Wang X. *Biosensors*, **2023**, 14 (1): 9.
- [18] Chu S S, Nguyen H A, Zhang J, Tabassum S, Cao H. *Sensors*, **2022**, 22 (14): 5200.
- [19] Tsogka A, Ellul J, Chroni E, Safouris A, Psychogios K, Veltsista D, Kargiotis O. *J. Clin. Med.*, **2025**, 14 (21): 7748.
- [20] Ferrari F, Rossi D, Ricciardi A, Morasso C, Brambilla L, Albasini S, Vanna R, Fassio C, Begenisic T, Loi M, Bossi D, Zaliani A, Alberici E, Lisi C, Morotti A, Cavallini A, Mazzacane F, Nardone A, Corsi F, Truffi M. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **2023**, 43 (9): 1601–1611.
- [21] Mochetti M M, Silva E G P, Correa A A F, Cabette M R, Perissinotti I N, Silva L O JE, de Souza Pessoa A, de Oliveira R C, da Silva L F F, de Souza H P, de Alencar J C G. *Sci. Rep.*, **2024**, 14: 2688.
- [22] Janigro D, Mondello S, Posti J P, Unden J. *Front. Neurol.*, **2022**, 13: 835597.
- [23] Sanchez J D, Martirosian R A, Mun K T, Chong D S, Llorente I L, Uphaus T, Gröschel K, Wölfer T A, Tiedt S, Hinman J D, Group T D S. *Front. Neurol.*, **2022**, 13: 841898.
- [24] Alsbrook D L, Di Napoli M, Bhatia K, Biller J, Andalib S, Hinduja A, Rodrigues R, Rodriguez M, Sabbagh S Y, Selim M, Farahabadi M H, Jafarli A, Divani A A. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, **2023**, 23 (8): 407–431.
- [25] Tirandi A, Sgura C, Carbone F, Montecucco F, Liberale L. *Intern. Emerg. Med.*, **2023**, 18 (3): 723–732.
- [26] Guo P P, Li H M, Zhang X Y, Liu Y, Xue S, Yong V, Xue M Z. *Mol. Med. Rep.*, **2025**, 32 (2): 1–15.
- [27] Barakzie A, Jansen A J G, ten Cate H, de Maat M P M. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, **2023**, 7 (4): 100160.
- [28] Yuan B, Yang T, Yan T, Cheng W K, Bu X C. *Front. Neurol.*, **2021**, 12: 670730.
- [29] Zhu B, Zhang L M, Du W L, Yang J, Tian Y, Wu M F, Wu T X, Ling X, Liu Y L, Zhao X Q, Zhao Z G. *Front. Neurol.*, **2021**, 12: 651867.
- [30] Scheitz J F, Stengl H, Nolte C H, Landmesser U, Endres M. *J. Neurol.*, **2021**, 268 (6): 2284–2292.
- [31] Cameron A C, Arnold M, Katsas G, Yang J, Quinn T J, Abdul-Rahim A H, Campbell R, Docherty K, De Marchis G M, Arnold M, Kahles T, Nedeltchev K, Cereda C W, Kägi G, Bustamante A, Montaner J, Ntaios G, Foersch C, Spanaus K, Von Eckardstein A, Dawson J, Katan M. *Neurology*, **2024**, 103 (3): e209625.
- [32] Scheitz J F, Sposato L A, Schulz-Menger J, Nolte C H, Backs J, Endres M. *J. Am. Heart Assoc.*, **2022**, 11 (17): e026528.
- [33] Gao X Y, Liu D, Yue K Y, Zhang Z Y, Jiang X F, Luo P. *Biomolecules*, **2024**, 14 (3): 378.
- [34] Zhang X D, Cai Y E, Sit B H M, Jian R X, Malki Y, Zhang Y L, Ong C C Y, Li Q Y, Lam R P K, Rainer T H. *Int. J. Mol. Sci.*, **2025**, 26 (4): 1530.
- [35] Loggini A, Hornik J, Hornik A. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, **2024**, 244: 108416.
- [36] Xu Y Z, Hu Y, Xu S X, Liu F Z, Gao Y. *Front. Neurol.*, **2022**, 12: 747380.
- [37] Liang Y, Chen J, Chen Y, Tong Y Y, Li L H, Xu Y, Wu S M. *Front. Neurol.*, **2025**, 16: 1488726.
- [38] Babić A, Bonifačić D, Komen V, Kovačić S, Mamić M, Vuletić V. *Medicina*, **2025**, 61 (3): 514.
- [39] Naranbat D, Herdes E, Tapinos N, Tripathi A. *Expert Rev. Mol. Med.*, **2025**, 27: e11.
- [40] Alavian F, Khodabakhshi F, Chenary F H. *Clin. Chim. Acta*, **2025**, 567: 120079.
- [41] Kim J, Jeong J, Ko S H. *Bio-des. Manuf.*, **2024**, 7 (4): 548–565.
- [42] Hu W C, Pang J, Biswas S, Wang K, Wang C, Xia X H. *Anal. Chem.*, **2021**, 93 (24): 8544–8552.
- [43] Ma P, Liu P C, Zhang B H, Zheng Q Y, Wang C, Hu W C. *J. Electroanal. Chem.*, **2026**, 1015: 120178.
- [44] Wang X, Hu W, Xia X, Wang C. *Adv. Funct. Mater.*, **2023**, 33 (10): 2212798.
- [45] Chen X, Xiao T T, Liu Y N, Liu Z Y, Zhang B H, Liu P C, Chen Z G, Bi L Y, Zheng Q Y, Hu W C, Wang C. *Chem.*, **2025**, 31 (33): e202500600.
- [46] Gao H L, Bai Y C, He B X, Tan C S. *Biosensors*, **2022**, 12 (12): 1180.
- [47] Wang Z F, Liu S Y, Shi Z, Lu D X, Li Z H, Zhu Z G. *Talanta*, **2024**, 277: 126318.
- [48] Özcelikay G, Mollarasouli F, Unal M A, Gucuyener K, Ozkan S A. *Biosensors*, **2022**, 12 (12): 1165.

- [49] Li Y X, Luo L X, Senicar L, Asrosa R, Kizilates B, Xing K Z, Torres E, Xu L Z, Li D Y, Graham N, Heslegrave A, Zetterberg H, Sharp D J, Li B. *Adv. Healthc. Mater.*, **2024**, 13 (30): 2401966.
- [50] Xu L Z, Ramadan S, Akingbade O E, Zhang Y Z, Alodan S, Graham N, Zimmerman K A, Torres E, Heslegrave A, Petrov P K, Zetterberg H, Sharp D J, Klein N, Li B. *ACS Sens.*, **2022**, 7 (1): 253–262.
- [51] Jin Z C, Yim W, Retout M, Housel E, Zhong W B, Zhou J J, Strano M S, Jokerst J V. *Chem. Soc. Rev.*, **2024**, 53 (15): 7681–7741.
- [52] Geng Z X, Miao Y R, Zhang G L, Liang X. *Sens. Actuators A*, **2023**, 349: 114056.
- [53] Chen S J, Lu S Y, Tseng C C, Huang K H, Chen T L, Fu L M. *Biosensors*, **2024**, 14 (6): 283.
- [54] Ye L Y, Xu L G, Kuang H, Xu X X, Xu C L. *Nanoscale Horiz.*, **2023**, 8 (9): 1253–1261.
- [55] Toma M, Namihara S, Kajikawa K. *Anal. Methods*, **2023**, 15 (22): 2755–2760.
- [56] Wang X, Ding Q, Groleau R R, Wu L L, Mao Y T, Che F D, Kotova O, Scanlan E M, Lewis S E, Li P, Tang B, James T D, Gunnlaugsson T. *Chem. Rev.*, **2024**, 124 (11): 7106–7164.
- [57] Gupta R, Gupta P, Wang S A, Melnykov A, Jiang Q S, Seth A, Wang Z Y, Morrissey J J, George I, Gandra S, Sinha P, Storch G A, Parikh B A, Genin G M, Singamaneni S. *Nat. Biomed. Eng.*, **2023**, 7 (12): 1556–1570.
- [58] Tang J S, Wu L L, Lin J T, Zhang E Y, Luo Y. *J. Clin. Lab. Anal.*, **2021**, 35 (5): e23752.
- [59] Varghese S, Madanan A S, Abraham M K, Shkhair A I, Indongo G, Rajeevan G, Kala A B K, George S. *ACS Appl. Nano Mater.*, **2024**, 7 (23): 27579–27590.
- [60] Varghese S, Abraham M K, Shkhair A I, Indongo G, Rajeevan G, Arathy B K, Madanan A S, George S. *Anal. Methods*, **2025**, 17 (8): 1850–1859.
- [61] Varghese S, Madanan A S, Abraham M K, Shkhair A I, Indongo G, Rajeevan G, Arathy B K, George S. *Analyst*, **2025**, 150 (2): 329–341.
- [62] Lee M, Rafiq Sayyed D, Kim H, Sanchez J C, Sik Hong S, Choi S, Kim H, Han E, Won Kang H, Min Kim J, Joan M, Kim H, Chae H, Park J M. *Clin. Chim. Acta*, **2024**, 557: 117872.
- [63] Liu W J, Zhang X Y, Ma F, Zhang C Y. *TrAC Trends Anal. Chem.*, **2023**, 160: 116998.
- [64] Liu W jing, Li H Juan, Jiao Z, Wang T, Zhang C Y. *Anal. Chem.*, **2025**, 97 (42): 23477–23487.
- [65] Serebrennikova K V, Berlina A N, Sotnikov D V, Zherdev A V, Dzantiev B B. *Biosensors*, **2021**, 11 (12): 512.
- [66] Wang M Y, Wan H Y, Wang Y J, Yuan H, Ni Q B, Sun B L, Sun J Y, Wang Y. *Transl. Stroke Res.*, **2025**, 16 (2): 217–226.
- [67] Zhao P, Sun J Y, Zhao S J, Song Y N, Gao F, Wang H B, Ni Q B, Wang Y, Sun B L. *Microchim. Acta*, **2021**, 188 (12): 428.
- [68] Yuan W W, Yuan H, Li R B, Yong R Q, Mitrovic I, Lim E G, Duan S X, Song P F. *Anal. Chim. Acta*, **2024**, 1301: 342447.
- [69] Zhou B M, Tao J Q, Hu J, Zhang C Y. *Biosens. Bioelectron.*, **2026**, 294: 118204.
- [70] Xiao G, Li J Z, Zhao B X, Yue Z. *Chemosensors*, **2025**, 13 (9): 344.
- [71] Wang Y X, Rong Y M, Ma T L, Li L, Li X, Zhu P H, Zhou S, Yu J H, Zhang Y. *Biosens. Bioelectron.*, **2023**, 236: 115400.
- [72] Zhang Y, Liu D L, Zhang Y Y, Qian Y R, Li C C, Qu Z F, Xu R, Wei Q. *Biosens. Bioelectron.*, **2022**, 203: 114047.
- [73] Xu K, Dai L, Du Y, Liu L, Zhang N, Feng R Q, Xu R, Wei Q. *Microchim. Acta*, **2024**, 191 (2): 84.
- [74] Monsalve Y, Cruz-Pacheco A F, Orozco J. *ACS Sens.*, **2025**, 10 (2): 1493–1504.
- [75] Zou H, Jiang Z, Bian E, Zhou J, Li S, Yang Y, Guo H, Liu Y, Wu W, Deng C. *Anal. Chem.*, **2025**, 97 (5): 2724–2735.
- [76] Guo J, Kuang G R, Luo D L, Yu W Q, Chen L, Fu Y Z. *Talanta*, **2024**, 277: 126342.
- [77] Giagu G, Fracassa A, Fiorani A, Villani E, Paolucci F, Valenti G, Zanut A. *Microchim. Acta*, **2024**, 191 (6): 359.
- [78] Yoo S M, Jeon Y M, Heo S Y. *Biosensors*, **2022**, 12 (9): 738.
- [79] Barhoum A, Altintas Z, Devi K S S, Forster R J. *Nano Today*, **2023**, 50: 101874.
- [80] Zhu L H, Fu W X, Zhu B Y, Feng Q, Ying X D, Li S, Chen J, Xie X Y, Pan C Y, Liu J, Chen C, Chen X, Zhu D H. *Talanta*, **2023**, 262: 124626.
- [81] Dong X, Du Y, Zhao G H, Cao W, Fan D W, Kuang X, Wei Q, Ju H X. *Biosens. Bioelectron.*, **2021**, 192: 113505.
- [82] Li M, Fang J L, Wang C H, Zhang J J, Liu L, Li Y Y, Cao W, Wei Q. *Biosens. Bioelectron.*, **2022**, 214: 114516.
- [83] Qian M P, Zeng Y, Li M, Gao Q, Zhang C X, Qi H L. *Biosensors*, **2024**, 14 (4): 181.
- [84] Salleh B S M. *Nanoscale Horiz.*, **2026**, 11 (3): 676–708.
- [85] Han Q Z, Wang H M, Wang J. *Adv. Funct. Mater.*, **2024**, 34 (39): 2403122.
- [86] Zhao L H, Wu D D, Xiao S Q, Yin Y G, Li L, Wang J C, Wu Y B, Qiu Y H, Dong Y Y. *Trac Trends Anal.*

- Chem.*, **2024**, 177: 117755.
- [87] Zhang N, Leng D Q, Wang Y G, Ru Z Z, Zhao G H, Li Y Y, Zhang D P, Wei Q. *Anal. Chem.*, **2022**, 94 (45): 15873–15878.
- [88] Liu M X, Jiang R R, Zheng M E, Li M J, Yu Q J, Zhu H D, Guo H L, Sun H M. *Talanta*, **2022**, 249: 123577.
- [89] Dadmehr M, Mortezaei M, Korouzhdehi B. *Biosens. Bioelectron.*, **2023**, 220: 114889.

(责任编辑：盛文彦)