

## 引文格式：

黄新烁, 黄爽, 杨成, 等. 快讯: 微介入式生物传感 [J]. 集成技术, 2021, 10(3): 100-102.

Huang XS, Huang S, Yang C, et al. Communication: mini-invasive biosensors [J]. Journal of Integration Technology, 2021, 10(3): 100-102.

## 快讯：微介入式生物传感

黄新烁<sup>1,2,3</sup> 黄爽<sup>1,2,3</sup> 杨成<sup>1,2,3</sup> 李湘凌<sup>1,2,3</sup> 张爱华<sup>1,2,3</sup> 谢曦<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>(中山大学电子与信息工程学院 广州 510006)

<sup>2</sup>(光电材料与技术国家重点实验室 广州 510006)

<sup>3</sup>(广东省显示材料与技术重点实验室 广州 510006)

关键词 微侵入式；生物传感；微纳技术；药物释放

中图分类号 TN 409 文献标志码 B doi: 10.12146/j.issn.2095-3135.20210121001

## Communication: Mini-invasive Biosensors

HUANG Xinshuo<sup>1,2,3</sup> HUANG Shuang<sup>1,2,3</sup> YANG Cheng<sup>1,2,3</sup> LI Xiangling<sup>1,2,3</sup>

ZHANG Aihua<sup>1,2,3</sup> XIE Xi<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>( School of Electronics and Information Technology, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510006, China )

<sup>2</sup>( State Key Laboratory of Optoelectronic Materials and Technologies, Guangzhou 510006, China )

<sup>3</sup>( Guangdong Province Key Lab of Display Materials and Technologies, Guangzhou 510006, China )

\*Corresponding Author: xiexi27@mail.sysu.edu.cn

Keywords minimally-invasive; bio-sensing; nanotechnology; drug-delivery

Funding This work is supported by National Natural Science Foundation of China (61771498, 82061148011)

微介入式生物传感技术利用具备独特微纳结构的纳米针或微针以高安全性穿透生物体的屏障(细胞膜与皮肤角质层), 成功检测到细胞内或体内的生物标志物与生物物理信号。谢曦教授团队更进一步地将微介入式生物传感技术与先进电路

系统集成一体, 应用在细胞芯片、可穿戴设备以及可植入设备上, 并取得了一系列研究成果<sup>[1]</sup>。

为开发面向细胞应用的微创生物传感器, 使其能够安全地穿透细胞膜, 谢曦教授开发了一种新型空心纳米针头阵列的微创生物传感芯片, 通

收稿日期: 2021-01-21 修回日期: 2021-04-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(61771498, 82061148011)

作者简介: 黄新烁, 博士, 研究方向为基于微纳结构的诊疗系统的设计与应用; 黄爽, 博士, 研究方向为在体非侵入式和微介入式传感器的构建及生物指标的检测技术; 杨成, 博士, 研究方向为用于生物医疗的功能性半导体及微机电系统; 李湘凌, 博士研究生, 研究方向为开发微创式微/纳米生物器件, 并实现生物传感和给药集成化应用; 张爱华, 博士, 研究方向为纳米针阵列电穿孔系统构建及高效安全基因转染技术; 谢曦(通讯作者), 教授, 研究方向为基于微流控和微针阵列的微介入式诊疗系统, E-mail: xiexi27@mail.sysu.edu.cn。

过在纳米针阵列芯片中培养细胞来穿透细胞膜, 结合电路系统提供的脉冲式电场实现非破坏性穿透细胞膜。实验证明这种技术效率较高, 能让电穿孔尽可能地只发生在较小区域, 尽量保持细胞膜的完整性, 且通过调节电场条件可以控制细胞膜的开启和闭合。进一步地, 谢曦教授利用空心针头成功将 DNA 质粒等药物分子递送到细胞内, 并在此过程中维持了细胞的高活性, 该技术解决了病毒及一些化学药物递送过程中对药物分子类型和细胞类型的依赖<sup>[2]</sup>。除了利用电穿孔进行药物递送, 谢曦教授团队还通过定时提取和分析细胞内容物, 实现了在不损害细胞活力的前提下, 在完全相同的一组细胞上分析半胱氨酸蛋白酶 (Caspase-3) 在细胞中的动态变化。此技术解开了传统技术中细胞信息检测只能从细胞外部空间提取或只能通过裂解等破坏方式获得的局限<sup>[3-4]</sup>。基于上述工作, 谢曦教授团队还开发了用于循环肿瘤细胞 (Circulating Tumor Cell, CTC) 检测和操作的纳米针平台——利用刺状结构和抗体修饰功能化纳米针, 实现对 CTC 的有效捕获<sup>[5-6]</sup>。这使得在单个集成设备上原位调控和检测捕获的 CTC 成为可能, 有望推动使用单设备对患者血液样本中 CTC 的检测和验证。

为发展面向人体应用的微创生物传感器, 无痛、安全地穿透皮肤, 谢曦教授团队开发了基于微针技术的平台。长度在 500~800  $\mu\text{m}$  的微针精细结构可以穿透皮肤, 但不会触及真皮的神经和血管。因而微针可以穿透皮肤, 直接接触皮下组织液, 但不引起流血或导致疼痛。另一方面, 微针也可以用于检测体内的生物信息, 作为样品采集的来源。其中, 使用高分子材质制备的可溶性微针, 在接触组织液后会发生溶解, 易于进行药物释放。谢曦教授团队利用这一特点, 将该技术用于神经性疼痛、高血压、皮下肿瘤等疾病的治疗以及益生菌的释放<sup>[7-10]</sup>。通过在金属微针表面制造功能纳米结构, 增强微针传感器的检测灵敏

度, 谢曦教授团队集成了基于三电极系统的微针传感器, 实现了生物体内活性氧波动的在体检测<sup>[11]</sup>, 有望推动在对人体损害最小情况下的原位、实时记录生理信号。而针对植入式葡萄糖电极容易引起炎症、信号失真的问题, 谢曦教授团队开发了一种两性离子聚合物, 用于修饰植入式葡萄糖电极的同时成功改善其生物相容性, 大大减少蛋白质的非特异性黏附, 抑制了炎症的发生<sup>[12]</sup>, 提高了人工电极体内测量的稳定性和准确性。

未来微创生物传感技术的进步将会极大地推动生物医学研究和疾病治疗的发展。

## 参 考 文 献

- [1] 谢曦教授团队网址: <http://seit.sysu.edu.cn/node/303>.
- [2] Xie X, Xu AM, Leal-Ortiz S, et al. Nanostraw-electroporation system for highly efficient intracellular delivery and transfection [J]. ACS Nano, 2013, 7(5): 4351-4358.
- [3] Chen HJ, Hang T, Yang CD, et al. Functionalized spiky particles for intracellular biomolecular delivery [J]. ACS Central Science, 2019, 5(6): 960-969.
- [4] He G, Feng JM, Zhang AH, et al. Multifunctional branched nanostraw-electroporation platform for intracellular regulation and monitoring of circulating tumor cells [J]. Nano Letters, 2019, 19(10): 7201-7209.
- [5] He G, Yang CD, Feng JM, et al. Hierarchical spiky microstraws-integrated microfluidic device for efficient capture and in situ manipulation of cancer cells [J]. Advanced Functional Materials, 2019, 29(12): 1806484.
- [6] Feng JM, Mo JS, Zhang AH, et al. Antibody-free isolation and regulation of adherent cancer cells via hybrid branched microtube-sandwiched

- hydrodynamic system [J]. *Nanoscale*, 2020, 12(8): 5103-5113.
- [7] Xie X, Conrado P, Christopher L, et al. Analgesic microneedle patch for neuropathic pain therapy [J]. *ACS Nano*, 2017, 11(1): 395-406.
- [8] Chen HJ, Lin DA, Liu FM, et al. Transdermal delivery of living and biofunctional probiotics through dissolvable microneedle patches [J]. *ACS Applied Bio Materials*, 2018, 1(2): 374-381.
- [9] Liu FM, Lin ZH, Jin QC, et al. Protection of nanostructures-integrated microneedle biosensor using dissolvable polymer coating [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, 11(5): 4809-4819.
- [10] Lan XM, She JC, Lin DA, et al. Microneedle-mediated delivery of lipid-coated cisplatin nanoparticles for efficient and safe cancer therapy [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2018, 10(39): 33060-33069.
- [11] Jin QC, Chen HJ, Li XL, et al. Reduced graphene oxide nanohybrid-assembled microneedles as mini-invasive electrodes for real-time transdermal biosensing [J]. *Small*, 2019, 15(6): 1804298.
- [12] Xie X, Doloff JC, Volkan V, et al. Reduction of measurement noise in a continuous glucose monitor by coating the sensor with a zwitterionic polymer [J]. *Nature Biomedical Engineering*, 2018, 2(12): 894-906.