

# 现代精密测量中的压电生物传感器

习 岗 张 振 瀛

(西北农业大学, 陕西杨陵 712100)

**摘要** 压电效应与现代生物技术相结合产生的压电生物传感器在微量物质的精确测定方面具有很大的潜力。这种传感器不但体积小、重量轻,而且灵敏度高、准确性好,是一项很有前途的精密测量技术。简要介绍了压电生物传感器的基本原理、结构和应用。

**关键词** 生物传感器,压电晶体,应用

自 1967 年第一个酶电极诞生以来<sup>[1]</sup>,生物传感器的研究开发工作进展迅速,现在已有数量众多的各种类型的生物传感器问世。它们已广泛地应用于医学、生物学、环境保护等各个领域。

过去,传统的物理传感器的检测对象是光、热、压力和温度等物理量,而生物传感器的检测对象则是与生物有关的物质、有机化合物等等。在结构上,生物传感器分为分子识别部分(识别元件)和信号转换部分(换能器)。其中分子识别部分由对待测物质具有选择性识别功能的酶、抗原、抗体或微生物等生物相关物质组成,信号转换部分则是利用电化学等方式将生物相关物质与被测物质发生化学反应时所产生的各种变化转换为电信号。根据信号转换方式的不同,又相继出现了电极生物传感器、半导体生物传感器、生物热敏电阻、光生物传感器和压电生物传感器等等。限于篇幅,这里只介绍压电生物传感器的基本原理和应用。

众所周知,某些材料当沿一定方向受到外力作用而变形时内部就会产生极化现象,结果在其表面会产生符号相反的电荷,形成电场;当外力去掉后,表面又会恢复到原来不带电的状态,这种现象称为压电效应,具有这种性质的材料称为压电材料。压电材料有压电晶体和压电陶瓷等,其中以压电晶体最为常见。过去,利用压电效应制成的一大类压电晶体传感器常用来测量压力、振动和加速度等物理量。这类测量

已广泛地应用于工业的各个领域。近年来,利用压电效应和生物技术制成的一类压电生物传感器则可用于微量化学元素、生物分子、空气粉尘等微小物质的精确测定。这类新型的传感器在生物、医学、环境保护等领域中具有极为重要的作用。

## 1 压电生物传感器的基本原理

在常见的压电晶体力传感器和加速度传感器中,所用的传感部件是石英晶体。当石英晶体受到外力作用或机械运动的加速度时,会产生压电效应,从而实现从力或加速度到电荷的转变。反之,如果对石英晶体施加的是交变电场,石英就会振动。若晶体表面沉积了一定质量的物质,它的振动频率就会发生改变。频率的改变正比于压电晶体增加的质量,其定量关系由 Sauerbrey 公式来决定<sup>[2]</sup>:

$$\Delta F = Kf \frac{\Delta m}{A},$$

其中  $\Delta F$  为晶体吸附外来物质后振动频率的改变 (Hz),  $K$  为常数,  $A$  为被吸附物所覆盖的面积,  $f$  为压电晶体的基本频率 (MHz),  $\Delta m$  为被吸附物质的质量 (g)。

一般地说,将可选择性吸收待测物质的某种材料均匀涂布在压电晶体表面,就可以得到一个基础频率  $F_1$ ; 然后将其放到有待测物质的气体或液体中,使之与被测物质作用而形成复

合物,对吸附了被测物质后的压电晶体再进行振动频率的测定,就得到另一个频率  $F_2$ 。这样,依据 Sauerbrey 公式就可得到被测物质的量。

与一般压电晶体传感器不同的是,压电生物传感器选择的吸附物是酶、抗原、抗体等生物识别性物质。将这些物质均匀涂布在压电晶体上,利用酶与底物反应形成酶-底物复合物,抗原与抗体反应形成免疫结合物等性质,就可以实现吸附物与待测物的特异性结合。吸附物(生物识别物质)在石英晶体上的固定化方法一般有三种:一种是将生物识别物质、牛血清白蛋白与戊二醛作用,交联后涂布在石英晶体上;二是先在石英晶体上涂一层  $\gamma$ -氨基丙基三乙氧基硅烷或聚乙烯胺等,再用戊二醛将生物识别物质偶联到上述涂布过硅烷或聚乙烯胺的石英晶体上;三是将生物催化剂用高聚物包埋,然后涂布在石英晶体的表面。压电生物传感器的选择性取决于生物识别物质,灵敏度取决于晶体的性质。涂膜晶体振动频率的范围一般为 9—14MHz,质量增加引起振动频率的改变率约为 50Hz/ppb。

## 2 压电生物传感器的基本构成

压电生物传感器选用的石英晶体的振动频率一般为 9—14MHz,直径为 10—16mm,厚度为 0.15mm。将这种规格的石英晶体片夹在两片金电极中间,在石英晶体层表面再涂上生物识别物质就构成了压电生物传感器(图 1)。其典型的实验装置如图 2 所示。

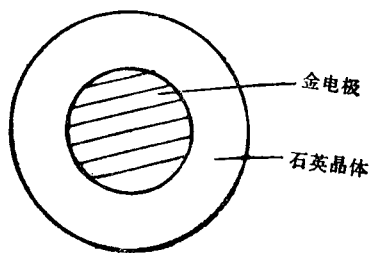


图 1 压电生物传感器基本结构示意图

在图 2 中,晶体管振荡器由一个稳压电源

供电,供电电压保持 9VDC 不变。振荡器的输出频率用频率计测量。D/A 转换器将频率转换为模拟电压,由记录仪记录。最大峰值频率可在频率计或记录仪上读出。

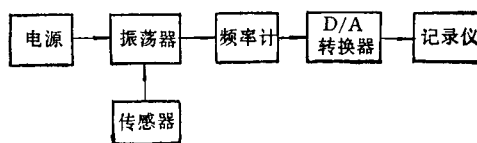


图 2 压电生物传感器实验装置框图

## 3 压电生物传感器的应用

由于使用了生物识别性物质,因此压电生物传感器的选择性好而且灵敏度高,理论上可检测到 pg 级的痕量物质。再加上价廉、轻便(甚至可以放到衣袋中携带)等特点,近年来人们对压电生物传感器越来越感兴趣。目前在应用上,压电生物传感器主要用于气体和液体试样的测定。

在气体试样的测定方面,在 70 年代 King 就报道过一种用于监测大气中碳氢化合物的高灵敏度压电晶体探测器,Karmarkar 等也曾将它用于大气中有机磷农药,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{NO}_2$  等的测定。作为一个具体的例子,这里稍加详细地介绍 Guilbault 等人研究的使用酶涂层的压电生物传感器在测定甲醛上的应用<sup>[3]</sup>。

Guilbault 选用的压电晶体为一直径为 15mm,厚度为 1mm 的石英圆片。在其上每一面贴粘一个直径为 5mm 的金电极,使金电极与振荡电路相连。在晶体表面涂布一层甲醛脱氢酶及其辅因子(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸和谷胱甘肽)。测量时先向测量池送入经过滤的干净空气,读出探测晶体与参比晶体的频差,确定晶体上酶的质量。然后,以此频差为基线,再送入含甲醛的污染空气。由于甲醛脱氢酶在有辅因子的条件下可以催化甲醛氧化生成甲酸的反应,因此在晶体表面上即有酶-底物复合物形成。如果将反应时间控制在 1min 以内,将只有复合物形成而并不生成产物。于是,晶体振动频率的改变将取决于甲醛分子被吸附的质

量,并与空气中甲醛浓度相关。由于 Sauerbrey 公式可简写为

$$\Delta F = K\Delta C,$$

其中  $\Delta C$  为气体样品浓度,  $K$  为由石英晶体的基本频率、酶涂层面积等决定的常数。由此式根据晶体频率的改变可求出甲醛的浓度。

压电生物传感器的最大优点是可直接测定气体物质,而不需要对样品作预处理。但是,水分子是测定中一个重要的干扰因子,当水分子被晶体表面涂膜吸附后,晶体振动的频率就会发生漂移。因此,在实际应用中要求测定环境的相对湿度较低而且应保持恒定。

压电生物传感器在液体环境中检测的情况较为复杂,因为压电晶体在液体中要受到多种因素的干扰而影响测量精度,溶液密度、粘度和离子强度等都会导致晶体振动的衰减。克服晶体在液体中振动衰减的一个简单方法是,先在干燥条件下测得基础频率  $F_1$ ,然后在溶液中进行样品吸附,经干燥后再测出频率  $F_2$ ,由此可得出吸附的样品量。Muramatsu 等<sup>[4]</sup>用这种方法测定了白假丝酵母菌,其所用的特异吸附剂是抗酵母(candida)抗体,响应时间为 3min,但对啤酒酵母菌却几乎不产生响应。Kosslinger 等<sup>[5]</sup>采用一种高频石英晶片抗振动衰减的方法,使得涂膜的压电生物传感器在溶液中可以测定链霉抗生素蛋白和其他一些抗原物质。

在免疫化学中,过去常用的是放射免疫测定(RIA)和荧光免疫测定(FIA),但是这些方法都受到放射性标识物的危害及寿命短、仪器贵、操作复杂带来的限制。因此,目前正在广泛探索各种不需用放射性标识物的替代技术。利用压电晶体产生的微重量式免疫测定法(MGIA)就是一种很有前途的新技术。在这个技术中,设法将抗体固定在晶体表面,抗体可将特异的互补抗原联结在晶体表面。联结到固定化抗体的互补抗原的质量可以按照将晶体接入振荡电路中,检测晶体振荡响应频率改变的方法灵敏地进行测量,而不需要标识物。例如,Roederer 发现<sup>[6]</sup>,固定化的山羊抗人体免疫球蛋白 G(IgG)抗体和人体 IgG 之间的特异吸

收可发生在石英压电晶体的表面上,因此可以测定。迄今为止,用这种方法已对维生素、激素、多肽、药物、蔗糖、甲状腺素、人血清白蛋白及  $\alpha$ -抗胰蛋白酶等进行了测定,其灵敏度可以达到 ng/ml,得到了很好的结果。

在压电生物传感器的应用中,特别值得一提的是用于测定核酸物质的压电生物传感器<sup>[7]</sup>。这类测定在生物工程中广泛地用于核酸杂交的检测,其原理是将核酸探针固定在晶体表面,使之在适于杂交的条件下与含有核酸的样品反应,由反应前后晶体振动频率的变化即可确定被测核酸的含量。这种方法在生物化学、微生物学、分子生物学以及现代生物工程技术中具有十分重要的意义。

此外,利用压电生物传感器测定液体粘性的研究也在进行之中,有人已导出了压电晶体与液体接触时谐振频率与粘性的关系式<sup>[8,9]</sup>。这表明压电生物传感器的应用还有许多潜力。

从目前的研究来看,有关压电生物传感器的研究尚有一些不足。首先,理论和实验尚缺乏完全的一致性。Sauerbrey 公式是以单分子膜沉积为基础推导出来的,而大多数研究者用酶或抗体涂布晶体时并没有注意到膜的厚度,再加上对公式的简化以及蛋白质分子在晶体吸附方向上的差异可能对振动影响不一致,结果使灵敏度和线性范围难以与预期的结果相吻合。其次,在气相环境中,湿度和温度明显影响测量结果,而生物涂固物又要求在一定的湿度环境中才能完成其正常功能。因此,使用压电生物传感器对实验条件的要求比较苛刻。尽管如此,由于它具有专一及灵敏等非常突出的特点,使得其在微量元素检测等方面占有重要的地位。可以预料,在现代分析测量仪器中,压电生物传感器将会发挥越来越大的作用。

#### 参 考 文 献

- [1] S. J. Updike and G. P. Hicks, *Nature*, 214 (1967), 936
- [2] G. Z. Sauerbrey, *Phys.*, 178(1964), 457.
- [3] G. G. Guilbault, *Anal. Chem.*, 55(1983), 1682.

(下转第 290 页)