

## 传染性疾病遇上纳米生物传感器

(中国科学院物理研究所 樊秦凯、马璐 编译自 Joe McEntee. *Physics World*, 2019, (5): 39)

Joe McEntee报道, 纳米生物传感器有潜力成为快速、经济、简单的检测有害微生物的手段, 尽管目前应用于临床领域还存在一些障碍。

肉眼不能企及的微观世界对我们人类来说是一个混乱的、有时充满危险的地方。细菌、病毒等有机体潜伏于人可能接触的每个表面, 虽然它们中的大多数对人类无害, 甚至是有益的, 但分离和检测有害微生物一直是公共卫生系统的核心任务。医生想快速诊断各种传染病, 食品加工厂需要监控有害细菌, 政府机构需要预先制定生物恐怖主义应对策略, 他们迫切地需求可靠而灵敏的技术去分离并鉴定有害微生物。

现有的病原体检测方法存在明显不足。传统方法需要数天时间去培养微生物, 不能用于拯救危机中的生命。而利用先进科技, 例如基于免疫学的技术测定微生物遗传物质, 需要昂贵的设备和专业操作人员。

微生物检测技术的发展任重而道远, 任何突破都可能带来巨大的商业与临床效益。目前非常有潜力的一个新兴技术是纳米颗粒传感器。虽然这一技术仍处于发展的早期阶段, 但可以在患者床边快速诊断, 只需几分钟便可识别病原体, 并且灵敏度和可靠性与传统方法相媲美。

### 原理可行性

Karen Faulds, 英国斯特拉斯克莱德大学化学家, 是纳米颗粒诊断技术研究领域最前沿的科学家。她

和她的团队正在开发一种用于病原体检测的生物传感器, 这一技术将银纳米颗粒与表面增强拉曼散射(SERS)结合。其原理是用磁性纳米颗粒从样本基质中大量分离细菌病原体。当加入携带菌株特异性抗体的银纳米颗粒后, 使用SERS可以实时地检测存在哪种细菌。与常规的拉曼散射相比, SERS对于附着在贵金属纳米颗粒表面或附近的靶分子检测的灵敏度有数量级的提升。它还可以产生清晰的分子特异性光谱, 使研究人员能够在单个样本中区分几种病原体, 这种能力称为多路复用。

通过与 Roy Goodacre 合作, Faulds 和她的同事 Duncan Graham 以及 Hayleigh Kearns 在一系列概念验证实验中展示了SERS/纳米颗粒技术在同一样品基质中分离和检测三种常见细菌病原体(大肠杆菌、沙门氏菌和MRSA)的潜力, 被测样品的浓度可以低至每毫升中只有一个菌落形成单位。虽然这仍然是基础研究, 但潜在的临床价值是显而易见的。Faulds表示, 高灵敏度使得检测可以快速进行而无需进行冗长的培养步骤。

近来 Faulds 和她的同事正在探索新的方法以检测与败血症相关的

生物标志物。败血症是由致病菌引起的全身性感染, 缺乏特异的临床表现, 故易造成漏诊或误诊。医生若能在病情早期检测并识别致病菌, 则可以尽早进行治疗。

去年, Faulds 及其同事们用于检测李斯特菌属细菌的SERS/纳米颗粒项目获得了BBSRC的资助。李斯特菌病由摄入被污染的食物引起, 死亡率高达30%, 在弱势群体中这一比例上升至40%。目前检测李斯特菌需要在实验室中培养至少7天, 理论上SERS/纳米颗粒可以将检测时间缩短到几分钟。

关于商业化, Faulds认为还有很长一段路要走, 纳米颗粒技术本身需要优化, 还需要开发出对用户友好的设备。目前她的项目已经吸引了两个合作伙伴的支持。美国光学制造商 Wasatch Photonics 正在提供SERS仪器以及相关光学技术, 英国三明治制造商 Bradgate Bakery



图1 Stream Bio的共轭聚合物纳米颗粒是可见光范围内的荧光成像探针



图2 FluoretiQ的科学家正在扩大荧光纳米探针的生产,以检测大肠杆菌

为冷藏食品生产环境的测试提供财务支持和指导。

### 走出实验室

这个领域中,有像 Faulds 这样专注于基础研究的科学家,也有参与改进技术流程,侧重于将实验室里的技术产业化的创业型企业,例如英国企业 Stream Bio,他们把目光集中在高强度荧光分子成像探针产品在生物分析的拓展应用。该探针包含一个半导体发光聚合物的核心以及水溶性封端剂包裹的氧化铁纳米颗粒,称之为共轭聚合物纳米颗粒(CPNs)。CPNs发光的波长取决于聚合物核心的组成,因此探针可以被设计成在可见光谱(475—680 nm)范围进行检测。

Stream Bio 声称,通过用不同的生物活性分子修饰纳米颗粒的表面,CPNs将成为能够检测并量化一系列分子靶标(例如病原体,生物标记物,或特定DNA序列)的强力工具。此外,CPNs中氧化铁纳米颗粒具有磁性,利用磁性可以在分析过程中纯化和富集CPNs。

目前CPNs主要应用于一些分析仪器,例如荧光显微镜与流式细胞仪。Stream Bio 产品研发主管 Dermott O' Callaghan 表示,产生高

强度荧光的CPNs可以显著提高这些仪器的检测能力,而检测能力的提升意味着可以更快地检测到感染,这对于脓毒症等时间紧迫的疾病尤为重要。

尽管应用于医疗还有很长的路要走,但是 Stream Bio 已经在商业化进程上取得了重要进展。比如,他们已经可

以按订单生产具有良好光学性能、稳定性高、粒径小(70—80 nm)的CPNs。利用英国政府机构 Innovate UK 的资金,Stream Bio 正在研发光谱范围更大、粒径更小的CPN。

Stream Bio 立足于产品商业化,更强调产品长期稳定性。“我们拥有一个强大的材料平台,不惧恶劣条件,” King's 的纳米成像教授 Green 说到。“我们在一年前生产的样品仍然看起来很亮。

### 产业化前景

位于布里斯托尔的 FluoretiQ 是一家专注于纳米颗粒诊断的公司,目前该公司正在改进纳米颗粒检测大肠杆菌。据统计,约80%的尿道感染与此菌相关。公司负责人希望简化各种细菌感染的诊断,在未来能够把诊断的时间缩减到数分钟。

FluoretiQ 的检测方案依托于布里斯托大学的两个研究领域。其一是糖化学,大肠杆菌借助其表面的糖与宿主细胞相互作用,进而附着于宿主细胞。基于此原理,纳米颗粒探针被注入尿液中,选择性地吸附在目标细菌表面,通过光学方法可以检测它们的吸附量。另一方面,增强的量子测量技术可以分辨单光子水平的荧光发射,这一技术

提高了检测的精度。“我们的探针是细胞识别的荧光ID标记。”Dorh 解释说,他于2016年在布里斯托尔量子光子学中心取得纳米光子学博士学位。通过测定荧光,他们可以知道样品中存在的细菌种类以及数量。

目前该团队已经开发出了低成本的荧光计和配套的数据处理技术,数据处理旨在分析荧光信号是来自荧光探针还是其他代谢物的荧光干扰。除了特异性,Dorh 认为 FluoretiQ 的最大优势是速度。传统的大肠杆菌检测方法都需要进行微生物培养,通常需要两到三天才能从尿液样本中获得微生物培养物。“这是彻头彻尾的改变。”Dorh 说到。新方法可能将诊断时间缩短至15分钟。2019年早些时候,FluoretiQ 的科学家们首次有机会在英国国家健康服务实验室进行了300多次测量,这些测量将有助于其下一阶段的产品开发。与 Stream Bio 一样,他们也在努力扩大生产规模。2018年12月,创始人从布里斯托大学引进了一名合成化学家,帮助他们扩大纳米探针生产规模(从毫克级到数百克),同时还专注生产成本和再生产性。

目前 Dorh 正在推进战略布局,“我们正在全球范围内寻求战略合作。”他说到。

纳米生物传感器是极具有潜力实现商业化的高效快速检测微生物的技术。FluoretiQ 和 Stream Bio,以及学术界的伙伴所展开的这种跨学科、跨领域的开放式创新合作将推动研发进展,并有可能在未来打开纳米颗粒诊断新世界的大门。在纳米生物传感器的新时代,医学将以更快、更低成本的技术挽救更多的生命。