

用于细胞检测的微叉指电极阻抗生物 传感器研究进展

何 宁¹, 崔传金^{1*}, 龚瑞昆¹, 赵雨秋¹, 陈宏硕², 田景瑞³

(1. 华北理工大学电气工程学院, 唐山 063210; 2. 华北理工大学学生处, 唐山 063210;
3. 华北理工大学基础医学院, 唐山 063210)

摘 要: 生物传感器作为交叉学科的新型检测工具引起了科研人员的广泛关注。微叉指电极因其灵敏度高、响应速度快、检出限低、成本适中、携带方便等优点被用来制作成生物传感器, 在食品安全、环境检测和医疗卫生等方面有广泛的应用。影响微叉指电极传感器性能的关键因素之一是电极结构, 对近几年微叉指电极的材料、结构仿真、结构实验和修饰等方面进行了综述。详细介绍了微叉指电极的结构仿真、实验分析和表面修饰对传感器检测性能的影响, 分析总结了微叉指电极的不足之处, 并对未来的发展趋势进行了展望。

关键词: 生物传感器; 微叉指电极; 电极结构; 细胞检测

Recent progress on interdigitated microelectrodes impedance biosensor for cell detection

HE Ning¹, CUI Chuan-Jin^{1*}, GONG Rui-Kun¹, ZHAO Yu-Qiu¹,
CHEN Hong-Shuo², TIAN Jing-Rui³

(1. College of Electrical Engineering, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China;
2. North China University of Science and Technology Student Affairs Office, Tangshan 063210, China;
3. School of Basic Medical Sciences, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China)

ABSTRACT: Biosensor, as a new type of testing tool in the interdisciplinary field, has drawn the attention of researchers. Interdigitated microelectrodes are widely used in food safety and medical treatment for their advantages of high sensitivity, fast response, low limit of detection, moderate cost and convenient portability. One of the key factors that influences the interdigitated microelectrodes sensor is the structural parameters. This paper reviewed the material, structure simulation, structural experiment and modification of interdigitated microelectrodes, introduced the effects of structural simulation, experimental analysis and surface modification on the capability of the sensor in detail, also summarized the short comings of the interdigitated microelectrodes through a series of analysis and research, and prospected the future development trend.

KEY WORDS: biosensors; interdigitated microelectrodes; electrode structure; cell detection

基金项目: 河北省自然科学基金项目(F2015209308)、河北省教育厅项目(ZD2016070)

Fund: Supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province (F2015209308) and Educational Commission of Hebei Province (ZD2016070)

*通讯作者: 崔传金, 博士, 研究方向为生物检测技术与智能仪器。E-mail: chuanjincui@126.com

*Corresponding author: CUI Chuan-Jin, Ph.D, College of Electrical Engineering, North China University of Science and Technology, 21 Bohai Road, Caofeidian Xincheng, Tangshan 063210, China. E-mail: chuanjincui@126.com

1 引 言

生物传感器可广泛应用于食品安全、环境监测和生物医学等领域^[1], 是目前国内外的研究热点。其中电化学学生物传感器^[2]因具有灵敏度高、检测速度快、制作成本低、易实现自动检测等优点而备受研究者关注。平面电极是电化学学生物传感器的主要信号转换器之一^[3], 其形状多种多样, 主要有四电极、三电极、两电极 3 种结构形式, 形状有圆形、环形、矩形等, 如图 1 所示^[4-7]。微叉指电极阻抗生物传感器将微叉指电极作为信号转换器, 是一种应用广泛的两电极结构形式, 具有阻抗降低、能快速建立稳态信号、信噪比高等优点^[8], 广泛应用于电化学阻抗生物传感器研究。

微叉指电极传感器工作原理如图 2 所示, 是在电极两端加小振幅正弦激励信号^[9]产生穿过被测物的电场来改变传感器的阻抗, 从而得到被测物浓度与阻抗信号之间的变化关系^[10]。阻抗变化来自电极表面的受体与目标分子(抗体、DNA、蛋白质和其他生物识别元件)结合、细菌或细胞增殖、以及用做标记信号放大的活性酶引起的介质离子浓度变化等^[11]。检测细胞数量的阻抗生物传感器的阻抗变化主要来

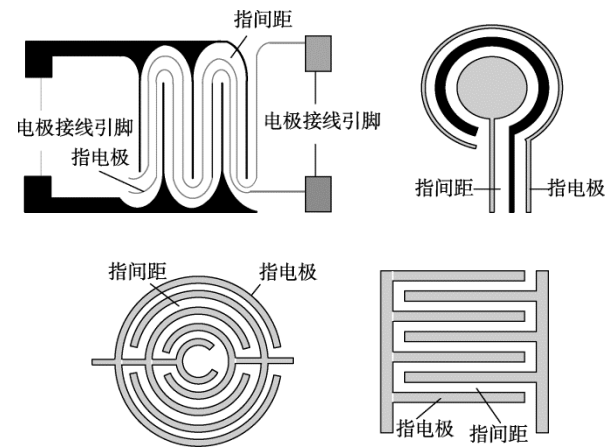


图 1 不同形状的电极
Fig. 1 Electrodes of different shape structure

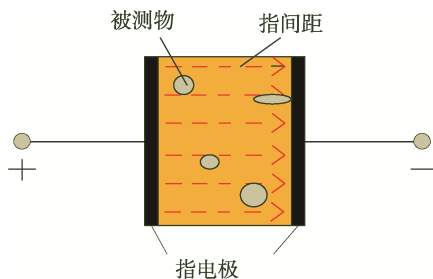


图 2 微叉指电极工作原理示意图
Fig. 2 Schematic diagram of working principle of Interdigitated microelectrodes

自于电极表面病原菌细胞的免疫结合反应产生的阻抗变化或细胞浓度不同引起的溶液介电常数变化引起的阻抗变化。本文从微叉指电极材料、结构仿真、结构实验和修饰等方面详细综述了微叉指电极传感器在细胞检测上的研究进展, 并对未来的发展趋势进行了展望。

2 微叉指电极材料及结构参数

2.1 微叉指电极材料

电极材料对于阻抗系统的灵敏度和选择性是至关重要的。微叉指电极传感器大都用硅^[12]、石英或玻璃^[13]作为基底, 用金、铂、铝、银、氧化铜锡、FTO 导电玻璃、钛、铬、碳等^[14-22]作为电极材料。电极材料的选择与电极的应用、检测介质的成分和检测环境对材料的影响以及制造工艺的可行性相关, 需根据实际应用情况进行选择。例如, FTO 电极因其透光性好、电阻低常被用于光电子器件, 金电极能够减少氧化产物, 促进氧化还原循环常被用于污染物的检测^[23]。

2.2 微叉指电极结构参数

除了微叉指电极材料, 电极结构也是影响传感器性能的重要因素之一, 电极的结构参数包括形状、指宽度、间距、指长、厚度, 指对数、指宽比和电极表面的状态, 即是否有功能化修饰等。现有研究发现, 电极厚度对信噪比影响明显, 但指数对其影响极小, 减小电极宽度和间距可以提高信噪比^[24]; 被测对象的形态和在传感器表面的分布状态也是设计微叉指电极结构的考虑因素, 有研究发现电极间距约为细胞直径的 4 倍时传感器有较好的灵敏度; 在一定范围内增加电极的厚度、减小宽度也能提高传感器的精度^[25]。细胞与电极的相对位置也影响测量灵敏度, 这种客观的影响因素为微流控技术^[26]在微叉指电极传感器上的应用提供了机遇, 微流控技术可以控制被测细胞在微叉指电极传感器表面的位置分布。另外, 为了实现对目标检测物的特异性识别、富集或信号放大等目标, 许多研究对电极表面进行特异性的纳米修饰和生化修饰来改变电极表面结构^[27], 进一步改进了微叉指电极传感器的性能, 为细胞的检测分析提供了新的方法。

3 电极结构的仿真分析研究

电极宽度、间距、厚度是影响电极结构的 3 个主要因素。通过仿真软件对电极的结构进行仿真, 分析不同结构产生的电场^[28]、电容^[29]、阻抗^[30]等电参数, 找出精度和灵敏度好的电极结构。

Vakilian 等^[31]用 COMSOL 仿真软件分析电极结构对电容的影响以最大化生物检测的灵敏度。首先分析指宽度从 10 μm 增加到 25 μm , 总电容增加了 50%, 其他参数固定

不变(长 100 μm , 间距 10 μm , 厚 500 nm), 说明宽度对微叉指电极的整体电容有很大影响。随后分析电极厚度为 200~500 nm 时的电容值, 结果表明指厚度对微叉指电极电容影响不显著(其他参数: 长 100 μm , 宽 10 μm , 间距 10 μm)。最后分析电极指间距 10~25 μm 时的电容值, 微叉指电极指间距对电容有很大的影响(其他参数: 长 100 μm , 宽 10 μm , 厚 500 nm), 这一结果对未来电极结构设计有重要的指导意义。Rahman 等^[10]应用 COMSOL 仿真软件分析两正电极间不同负电极个数 1~15 的影响, 所有电极间距 250 μm , 长 4750 μm , 宽 12 μm 。仿真得到负电极数在 5~13 时电容值最高电抗值最小, 可以产生分布均匀且强度足够的测试电场。Tong 等^[32]也用 COMSOL 仿真软件研究环形叉指电极的间距、宽度、环数对实时监测大肠杆菌和宫颈癌细胞增长的影响。仿真发现在 1 V、9 MHz 时微叉指电极间隙变化的影响大于宽度变化的影响。然后分析宽 50 μm 间距 50 μm , 电极环对数为 2、3、4、5 时的影响。发现最佳环对数为 3 对, 该结果显示环形结构有更高的灵敏度。

Ibrahim 等^[33]用 CoventorWare 软件在 1 V、100 Hz~10 MHz 信号下通过测试血液样品的阻抗, 分析了 8 电极不同的间距和宽度比($G/W=0.66, 0.1, 5$), 结果显示 $G/W=0.66$ 时相位的截止频率最低为 7000 Hz。随后用 $G/W=0.66$ 结构对电极个数 $N(N=2, 4, 8, 12, 16, 20)$ 分析发现, $N=16$ 时灵敏度 $S=68\%$, 当 $N=20$ 时灵敏度又提高了 4%, 即 $S=72\%$ 。所以面积为 1 mm $\times$ 1 mm 的电极最佳电极数为 20, 最佳宽度(20 μm)与间隙(30 μm)比为 0.66。Couniot 等^[25]用三维有限元法(finite element method, FEM)仿真构建长 10 μm 、宽 1 μm 、厚 1 μm 、间距 1 μm 和 4 μm 的电极, 结果发现导纳的变化与细菌个数和空间位置有关。最优电极间距大约是细菌直径的 4 倍, 同时电极的厚度和宽度应在考虑范围内分别增加和减少以提高信噪比。

Chang 等^[34]同样采用 FEM 仿真设计并制作了电极指数为 6, 长 175 μm 、间距 20 μm 、宽 20 μm 、厚 12 μm 叉指铜电极分析宫颈癌细胞的电特性。在 460 kHz 时, 该结构的电极能够成功地预测 15、29、78 和 98 个宫颈癌细胞的阻抗大小和相位, 并且有最高的灵敏度, 仿真和测量结果的对比发现, 阻抗模值最大平均误差仅为 3.06%, 相位最大平均误差为 4.67%。因此可以根据其电性能类型完成细胞检测的计数。

4 电极结构的实验分析研究

虽然仿真分析得到的电极结构在理论上对电极制作设计提供依据, 但真实测量环境复杂多变, 外界干扰因素也有很多^[35]。所以对不同结构的电极进行实验验证是叉指电极传感器走向实用化的必要条件。

4.1 用于检测分析癌细胞的微叉指电极

癌细胞是一种变异的细胞, 也是产生癌症的病源, 癌细胞与正常细胞不同, 有无限增殖、可转化和易转移三大特点, 能够无限增殖并破坏正常的细胞组织, 其中腺癌细胞、口腔癌细胞、乳腺癌细胞是常见的癌细胞。Chen 等^[36]先用 COMSOL 分析电路模型, 然后在低频段实验时发现, 用 100 μm 宽、间距 20 μm 、500 μm 厚的电极实验检测 MCF-7 肿瘤细胞时精度更高。Paschero 等^[37]用不同尺寸氧化铟锡传感器对 A549(腺癌人类肺泡基底上皮细胞)细胞培养做阻抗测量。通过阻抗分析宽 60 μm 、间距 20 μm 和宽 40 μm 、间距 40 μm 2 种结构的电极发现, 宽 60 μm 、间距 20 μm 的电极阻抗变化更明显, 这说明电极间隙小电极宽度大时, 细胞阻抗测量有更好的灵敏度。

Mamouni 等^[38]用指数 50, 宽和间距 15 μm , 长 5 mm 的叉指金电极在 $10^4\sim 10^5$ Hz 的频率范围内研究口腔癌细胞生长过程的阻抗变化。发现阻抗变化与电极表面的细胞数呈上升的线性关系, 该发现可以作为样本中癌细胞计数的依据。同时, 在相同的细胞数下, 非口腔癌上皮细胞的阻抗比口腔癌细胞小得多, 因此该电极可用于鉴别口腔上皮细胞是否癌变。Alexander 等^[39]制作厚 20 nm、宽 25 μm 间距为 15、30、60 μm 的叉指金电极分析不同电极间距对乳腺癌细胞阻抗测量灵敏度的影响, 结果显示, 间距大的电极阻抗大, 而间距 15 μm 的电极阻抗变化最大, 灵敏度好。所以通过减小电极间距可以增加有效面积来提高灵敏度。

4.2 用于检测分析食源致病菌细胞的微叉指电极

食品致病菌是可以引起食物中毒或以食品为传播媒介的致病性细菌。致病性细菌直接或间接污染食品及水源, 人经口感染可导致肠道传染病的发生及食物中毒以及畜禽传染病的流行。常见食品致病菌主要有沙门氏菌、结核杆菌、致病性大肠杆菌等。Yang^[40]构建指数 50、宽和间距 15 μm 、长 5 mm 的叉指金电极检测沙门氏菌, 在 1 kHz 下通过分析阻抗谱发现随着去离子水悬浮液中细胞浓度的增加阻抗减小, 并且细胞浓度在 $10^6\sim 10^{10}$ CFU/mL 范围时的对数与阻抗之间呈正比的线性关系, 而在 PBS 中不同细胞浓度的阻抗无差异。该电极的检测限能够达到 3.45×10^6 CFU/mL。Pourmir 等^[41]制作了 100 对宽 20 μm 、间距 20 μm 的金微叉指电极, 检测去离子水中的结核分枝杆菌, 在细胞浓度范围为 $10^4\sim 10^8$ CFU/mL 时, 细胞浓度对数值和阻抗之间呈上升的线性关系, 检测限能达到 10^4 CFU/mL。Pal 等^[42]通过在指数 50、宽 100 μm 、间距 100 μm 的叉指铂电极检测用金纳米粒子和抗体标记的伤寒沙门杆菌, 检测限可达到 100 CFU/mL。

Uria 等^[43]制作指数 56、长 1.4 mm、宽 3 μm 、间距 20 μm 的叉指铂电极, 在 10 kHz 下对牛奶样品中的大肠杆

菌定量检测, 6 h 即可完成浓度范围 $10^2 \sim 10^6$ CFU/mL 的检测, 并且误差限仅为 5%~12%。Liu 等^[44]在 10 kHz 下用指数 50、厚 50 nm、宽和间距为 8 μm 的叉指金电极检测牛奶中的大肠杆菌 O157:H7, 发现该电极检测大肠杆菌的初始浓度低至 7 个细胞每毫升。Tang 等^[45]利用不同尺寸同时表面有三氧化二铝的铝微叉指电极传感器来检测肉汤中金黄色葡萄球菌的含量。研究发现指宽间距同为 2 μm 、指长近 200 μm 、厚 160 nm 的传感器检测精度最高。该传感器可在 10 min 内检测到 200 $\mu\text{m} \times 200 \mu\text{m}$ 电极面积上 240 个金黄色葡萄球菌。

4.3 用于检测其他成分的微叉指电极

通过检测其他成分进一步分析微叉指电极的检测性能。Park 等^[46]制作了间距和宽度为 50 μm 、直径 1.6 mm、2.2 mm、2.8 mm、3.4 mm 的环形叉指金电极, 对 293/GFP(人肾上皮细胞)细胞培养做阻抗测量, 分析感应区域大小与灵敏度的关系, 测量发现随着直径增加阻抗降低, 说明降低电极感应区域面积可以增加检测灵敏度。Lee 等^[47]在选定的频率下(100 kHz 测电容 21.5 kHz 下测电阻), 用指数为 10、长 1.2 mm、宽和间距 50 μm 、厚 70 nm 的叉指金电极, 成功地监测 LS174T(人结肠癌细胞)和 CV-1(非洲绿猴肾细胞)粘附和增殖。Min 等^[24]在同一玻璃基底制作了指数为 200、400、600, 其他参数固定(电极间距和宽度为 5 μm 厚 150 nm)的电极测铁氰化物, 结果表明电极指数对信噪比影响不大。接着分析 2.7、3.7、5.7 μm 的电极宽度, 由于噪声增长比信号快, 增加电极宽度会降低信噪比, 与之前的研究结果信噪比是宽度和间距的函数相一致。同时, 对不同间距和厚度测试得到间距在 0.9~1 μm 电极厚度在 70~140 μm 之间时信噪比高, 该传感器是测量水溶液中生物介质的理想选择。

5 电极表面结构的修饰分析

为了使微叉指电极实现在低浓度的快速检测以及特异性检测, 往往对电极表面做纳米修饰和生化修饰, 有时也可以先对目标检测物修饰处理再对电极做功能化修饰, 从而提高传感器的检测性能。Yan 等^[48]用微叉指金电极压电传感器, 并修饰石墨烯, 然后在其表面固定金黄色葡萄球菌的适配体。当传感器接触到含有细菌的液体时, 适配体脱离传感器的表面与细菌结合, 引起压电石英晶振动频率变化, 从而实现牛奶中细菌浓度检测。传感器可在 1 h 内检测出浓度在 $4.1 \times 10^1 \sim 4.1 \times 10^5$ CFU/mL 的金黄色葡萄球菌。传感器对牛奶中的金黄色葡萄球菌的检测下限也达到了 4.1×10^1 CFU/mL。Wang 等^[49]在陶瓷基底上制作了 3 对 200 μm 宽、间距 200 μm 、外径为 5.4 mm 圆形叉指阵列金电极, 结合纳米免疫磁珠技术检测了鲜牛肉中大肠杆菌 O157:H7, 结果表明电极可在 1 h 内能够检测出大肠杆菌浓

度为 $10^{4.45}$ CFU/mL(约 1400 个细胞), 与之前相比, 极大的缩短了检测时间。Li 等^[50]用免疫分析检测 PBS 溶液中的癌胚抗原浓度。首先在 30 μm 间距叉指电极上修饰 ADA-Ab1 抗体, 与癌胚抗原发生免疫反应后, 最终发现检测癌胚抗原线性范围在 0.1~1000 ng/mL, 检出限低至 0.007 ng/mL。

Yang 等^[51]制作了 25 对宽 15 μm 、间距 15 μm 、长 2985 μm 的氧化铟锡(indium tin oxide, ITO)微叉指电极并通过抗体表面的羧基与电极表面羟基之间的共价结合将抗体固定在电极表面检测大肠杆菌 O157:H7, 检测时用 $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ 作为氧化还原探针。这种抗原抗体结合可以提高电子转移电阻, 并且与大肠杆菌细胞的浓度在 $4.36 \times 10^5 \sim 4.36 \times 10^8$ CFU/mL 范围内呈线性增长关系, 检出限可达 10^6 CFU/mL。Radke 等^[52]制作了 1700 指、长 750 μm 、宽 3 μm 、间距 4 μm 、厚 50 nm 的叉指金电极, 在电极表面固定大肠杆菌抗体检测 PBS 溶液中的大肠杆菌 O157:H7, 检测过程无需氧化还原探针。结果表明该传感器只需 5 分钟便可完成浓度范围为 $10^5 \sim 10^7$ CFU/mL 的大肠杆菌检测。在此基础上又制作了指数 1700、长 750 μm 、宽 3 μm 、间距 4 μm 、厚 50 nm 的叉指金电极^[53], 用异形双功能交联剂在电极表面固定山羊多克隆抗体检测纯培养液和生菜样品中的大肠杆菌 O157:H7, 在 100 Hz~10 MHz 的频率范围内测量发现检测浓度范围 $10^4 \sim 10^7$ CFU/mL, 并且可以用于检测食品样品。Laczka 等^[54]在宽度小于 10 μm 、长 1.5 mm、厚 100 nm 的叉指金电极上修饰生物素标记的抗大肠杆菌抗体或抗沙门氏菌抗体, 用牛血清蛋白防止非特异性吸附, 实现对食品中大肠杆菌和沙门氏菌的选择性检测。发现该传感器的检测限大约为每毫升 $10^4 \sim 10^5$ 个细胞, 检测时间只需 40 min 即可完成。

Li 等^[55]在宽和间距为 200 μm 的叉指金电极表面先自组装 DTSP 单分子膜, 然后用链霉亲和素将生物素抗体固定在修饰电极表面, 用牛血清蛋白阻止电极表面非特异性吸附, 并首次用麦胚凝集素丰富的结合位点放大信号来检测细菌提高灵敏度。测试发现此免疫传感器在细菌浓度范围 $10^2 \sim 10^7$ CFU/mL 时的对数值与阻抗呈线性关系, 最低检测浓度为 10^2 CFU/mL, 整个检测时间小于 1 h。Nguyen 等^[56]在 100 对、长 2.5 mm、宽 7.5 μm 、间距 5 μm 的叉指金电极表面修饰鼠伤寒沙门氏菌的抗体, 然后用磁性二氧化硅纳米管修饰到鼠伤寒沙门氏菌表面, 修饰后传感器的检测范围为 $10^3 \sim 10^7$ CFU, 检测时间仅需 30 min。Kim 等^[57]用 50 对、长 1490 μm 、宽 10 μm 、间距 10 μm 、厚 50 nm 的叉指金电极检测绿脓杆菌, 在 100 Hz 下观察到绿脓杆菌附着在电极的时间与双电层电容呈下降的函数关系, 由此可用于快速、实时监测生物膜的形成。Xu 等^[6]制作 6 对宽 200 μm 间距的圆环叉指金电极, 检测食品中的大肠杆菌和沙门氏菌。通过对细菌的修饰和葡萄糖与葡萄糖氧化酶催

化反应产生葡萄糖酸离子使溶液的导电离子增加降低阻抗,检测的范围 $10^2 \sim 10^6$ CFU/mL, 对应的大肠杆菌和沙门氏菌检测限分别低至 2.05×10^3 CFU/mL 和 1.04×10^3 CFU/mL。Dweik 等^[58]制作 100 对长 1.5 mm、宽 15 μm 、间距 10 μm 、厚 200 nm 的叉指金电极, 将抗大肠杆菌 IgG 抗体固定在电极上使大肠杆菌在电极表面生长改变阻抗, 该传感器可在 3 h 完成大肠杆菌浓度 $2.5 \times 10^4 \sim 2.5 \times 10^7$ CFU/mL 范围的定量和定性检测。

6 结论与展望

微叉指电极生物传感器在细胞检测上有广泛应用空间。仿真分析、实验验证和功能化修饰是构建微叉指电极传感器的重要方法手段。仿真分析可以得到一种理想状态下的模拟情况, 理论上可以实现任意尺寸结构的传感器的构建与仿真实验, 但无法模拟传感器真实的物理环境, 文中用仿真分析法构建的叉指电极生物传感器, 也仅仅是构建了有限个不同尺寸的传感器模型, 并对其进行了仿真研究。传感器的结构实验能在真实的物理环境中进行, 实验的结果能够真实的反应不同的电极结构对传感器性能的影响, 实验的结果也更加真实, 但是受到客观现实的影响, 不同结构尺寸传感器的数量就更加有限, 因此更难确定最优的传感器结构。对于通过修饰改变传感器表面的结构和功能, 实际上是在原来的传感器的结构上对其进行功能化改造, 对目标被测物的特异性识别和发生生化反应等, 很少改变传感器的基础结构, 这时传感器的性能主要是功能化修饰效果的体现, 综述的文献中没有对传感器基础结构进行特定的说明而是直接讨论修饰后的效果。另外, 微叉指电极传感器的尺寸结构上千差万别, 很难用一个统一的结构尺寸设计规律进行概括。造成这种结果的最主要的原因是检测的目标物不同, 目标物所在的生物非均匀体系千差万别, 另外, 目标被测细胞与叉指电极的位置关系不同也能导致检测结果的差异。

虽然已有微叉指电极生物传感器在生活中得到了应用, 但微叉指电极生物传感器目前仍处于开发研究阶段, 绝大多数传感器仍然处于实验室阶段。传感器仍然有很多关键问题需要克服, 例如, 传感器结构优化设计问题, 重复利用率低的问题、检测限低、可靠性、稳定性和自动化程度都不高等。随着科技的进步, 新材料的不断涌现和微加工工艺的提高。传感器在结构设计上仿真分析和实验验证将结合起来使用, 更加高效稳定的生化修饰方法将会不断的涌现, 叉指微电极细胞传感器将会朝着超微型化、集成化、阵列化、专用化和实时在线检测等方向发展。

参考文献

- [1] 缪璐, 刘仲明, 张水华. 电化学免疫传感器的研究进展[J]. 中国医学物理学杂志, 2006, 23(2): 132–134.

- Liao L, Liu ZM, Zhang SH. Research evolvement of electrochemical immunosensor [J]. Chin J Med Phys, 2006, 23(2): 132–134.
- [2] 李杜娟, 王剑平, 盖玲, 等. 快速检测大肠杆菌 O157: H7 的电化学阻抗免疫生物传感器[J]. 传感技术学报, 2008, 21(5): 709–714.
- Li DJ, Wang JP, Gai L, et al. Rapid detection of *Escherichia Coli* O157: H7 using electrochemical impedance immunosensor [J]. Sens Actuat, 2008, 21(5): 709–714.
- [3] Patel PD. Overview of affinity biosensors in food analysis [J]. J AOAC Int, 2006, 89(3): 805.
- [4] Hagen G, Schulz A, Knörr M, et al. Four-Wire impedance spectroscopy on planar zeolite/chromium oxide based hydrocarbon gas sensors [J]. Sensors, 2007, 7(11): 2681–2692.
- [5] Feeney R, Herdan J, Nolan M, et al. Analytical characterization of microlithographically fabricated iridium-based ultramicroelectrode arrays [J]. Electroanalysis, 1998: 89–93.
- [6] Xu M, Wang R, Li Y. Rapid detection of *Escherichia coli*, O157: H7 and *Salmonella*, *Typhimurium* in foods using an electrochemical immunosensor based on screen-printed interdigitated microelectrode and immuno magnetic separation [J]. Heart Rhythm, 2016, 148(8): 200–208.
- [7] Mackay S, Hermansen P, Wishart D, et al. Simulations of interdigitated electrode interactions with gold nanoparticles for impedance-based biosensing applications [J]. Sensors, 2015, 15(9): 22192–22208.
- [8] 颜小飞, 汪懋华, 安冬. 基于叉指阵列微电极的阻抗免疫传感器研究进展[J]. 分析化学, 2011, 39(10): 1601–1610.
- Yan XF, Wang MH, An D. Progress of interdigitated array microelectrodes based impedance immunosensor [J]. Anal Chem, 2011, 39(10): 1601–1610.
- [9] Varshney M, Li Y. Interdigitated array microelectrodes based impedance biosensors for detection of bacterial cells [J]. Biosensors Bioelectr, 2009, 24(10): 2951.
- [10] Rahman MSA, Mukhopadhyay SC, Yu PL. Novel planar interdigitalsensors [M]. Novel Sensors for Food Inspection: Modelling, Fabrication and Experimentation. Springer International Publishing, 2014.
- [11] Chen Q, Lin J, Gan C, et al. A sensitive impedance biosensor based on immunomagnetic separation and urease catalysis for rapid detection of *Listeria monocytogenes*, using an immobilization-free interdigitated array microelectrode [J]. Biosensors Bioelectr, 2015, 74(12): 504.
- [12] Ratnayaka SN, Wysocki RJ, Saavedra SS. Preparation and characterization of asymmetric planar supported bilayers composed of poly (bissor bylphosphatidylcholine) on n-octadecyltrichlorosilane SAMs [J]. Trans CSAE, 2008, 327(1): 63–74.
- [13] Ramon-Azcon J, Valera E, Rodriguez A, et al. An impedimetric immunosensor based on interdigitated microelectrodes (ID mu E) for the determination of atrazine residues in food samples [J]. Biosensors Bioelectr, 2008, 23(9): 1367–1373.
- [14] Rana S, Page RH, Mcneil CJ. Impedance spectra analysis to characterize interdigitated electrodes as electrochemical sensors [J]. Electrochim Acta, 2011, 56(24): 8559–8563.
- [15] Lu X, Bai L, Li Z, et al. Electrochemical catalytic properties of modified NPS-Pt electrode [J]. Mater Proc Rep, 2016, 31(8): 487–490.
- [16] Elabbas S, Ouazzani N, Mandi L, et al. Treatment of highly

- concentrated tannery wastewater using electrocoagulation: Influence of the quality of aluminium used for the electrode [J]. *J Hazard Mater*, 2016, 319: 69–77.
- [17] Haarindraprasad R, Hashim U, Gopinath SCB, *et al.* Fabrication of interdigitated high performance zinc oxide nanowire modified electrodes for glucose sensing [J]. *Anal Chim Acta*, 2016, 925: 70.
- [18] 张灯, 陈松月, 秦利锋, 等. 检测大肠杆菌 O157: H7 的电化学阻抗谱生物传感器的研究[J]. *传感技术学报*, 2005, 18(1): 5–9
Zhang D, Chen SY, Qin LF, *et al.* Research of a new biosensor for detecting *Escherichia Coli* O157: H7 with electrochemical impedance spectroscopy [J]. *Sens Actuat*, 2005, 18(1): 5–9.
- [19] Zahran ZN, Mohamed EA, Naruta Y. Kinetics and mechanism of heterogeneous water oxidation by α -Mn₂O₃ sintered on an FTO electrode [J]. *ACS Catalysis*, 2016, 6(7): 4470–4476.
- [20] Wang L, Li M, Liu X, *et al.* Design and applications of Ti nano-electrode for denitrification of groundwater [J]. *Environ Technol*, 2017, 38(23): 3055–3063.
- [21] Chen ZG, Min QK, Zhang LR. Development of high-Cr electrode forming slag [J]. *Hot Work Technol*, 2005, 34(4): 60–61.
- [22] Sun J, Yang SH, Li SS, *et al.* Double-activated porous carbons for high-performance supercapacitor electrodes [J]. *Transact Chin Soc Agric Eng (Transact CSAE)*, 2017, 36(5): 449–456.
- [23] Naya S, Kume T, Okumura N, *et al.* A bi-overlayer type plasmonic photocatalyst consisting of mesoporous Au/TiO₂ and CuO/SnO₂ films separately coated on FTO [J]. *Phys Chem Chem Phys*, 2015, 17(27): 18004–18010.
- [24] Min J, Baeumner A. Characterization and optimization of interdigitated ultramicroelectrode arrays as electrochemical biosensor transducers [J]. *Electroanalysis*, 2010, 16(9): 724–729.
- [25] Couniot N, Flandre D, Francis L A, *et al.* Signal-to-noise ratio optimization for detecting bacteria with interdigitated microelectrodes [J]. *Sens Actuat B Chem*, 2013, 189(12): 43–51.
- [26] Sengupta S, Battigelli DA, Chang HC. A micro-scale multi-frequency reactance measurement technique to detect bacterial growth at low bio-particle concentrations [J]. *Lab A Chip*, 2006, 6(5): 682–692.
- [27] Varshney M, Li Y, Srinivasan B, *et al.* A label-free, microfluidics and interdigitated array microelectrode-based impedance biosensor in combination with nanoparticles immunoseparation for detection of *Escherichia coli* O157: H7 in food samples [J]. *Sens Actuat B Chem*, 2007, 128(1): 99–107.
- [28] MacKay S, Hermansen P, Wishart D, *et al.* Simulations of interdigitated electrode interactions with gold nanoparticles for impedance-based biosensing applications [J]. *Sensors*, 2015, 15(9): 22192–22208.
- [29] Couniot N, Afzalian A, Overstraeten-Schlögel NV, *et al.* Capacitive biosensing of bacterial cells: Analytical model and numerical simulations [J]. *Sens Actuat B Chem*, 2015, 211: 428–438.
- [30] Rollo E. Model of an interdigitated electrodes system for cell counting based on impedance spectroscopy [Z]. 2013.
- [31] Vakilian M, Majlis BY. Study of interdigitated electrode sensor for lab-on-chip applications[C]// *IEEE International Conference on Semiconductor Electronics*, 2014: 201–204.
- [32] Tong F, Yan L, Han J. On-line monitoring the growth of *E. colior* hela cells using an annular microelectrode piezoelectric biosensor [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13(12): 1254.
- [33] Ibrahim M, Claudel J, Kourtiche D, *et al.* Geometric parameters optimization of planar interdigitated electrodes for bioimpedance spectroscopy [J]. *J Electr Bioimped*, 2013, 4(1): 13–22.
- [34] Chang FY, Chen MK, Wang MH, *et al.* Electrical properties of hela cells based on scalable 3D interdigital electrode array [J]. *Electroanalysis*, 2016, 28(5): 962–969.
- [35] Paredes J, Becerro S, Arana S. Label-free interdigitated microelectrode based biosensors for bacterial biofilm growth monitoring using Petri dishes [J]. *J Microbiol Methods*, 2014, 100(5): 77.
- [36] Chen L, Guo J. Printed interdigital electrodes on plastic film for tumor cells density monitoring. [J]. *Electrophoresis*, 2015, 36(16): 1859–1861.
- [37] Paschero A, McLoughlin E, Moore E. Continuous non-destructive monitoring of cell health using impedance based interdigitated electrode structured sensors [J]. *AIP Confer Proc*, 2011, 1326(1): 100–105.
- [38] Mamouni J, Yang L. Interdigitated microelectrode-based microchip for electrical impedance spectroscopic study of oral cancer cells [J]. *Biomed Microdev*, 2011, 13(6): 1075–1088.
- [39] Alexander FJ, Price DT, Bhansali S. Optimization of interdigitated electrode (IDE) arrays for impedance based evaluation of Hs 578T cancer cells [J]. *J Phys*, 2010, 224(1): 12134.
- [40] Yang L. Electrical impedance spectroscopy for detection of bacterial cells in suspensions using interdigitated microelectrodes [J]. *Talanta*, 2008, 74(5): 1621–1629.
- [41] Pourmir AR, Bahrmand AR, Far SHE, *et al.* Rapid diagnosis of mycobacterium tuberculosis with electrical impedance spectroscopy in suspensions using interdigitated microelectrode [J]. *J Anal Chem*, 2016, 71(7): 676–684.
- [42] Pal N, Sharma S, Gupta S. Sensitive and rapid detection of pathogenic bacteria in small volumes using impedance spectroscopy technique [J]. *Biosensors Bioelectr*, 2016, 77: 270.
- [43] Uria N, Moral-Vico J, Abramova N, *et al.* Fast determination of viable bacterial cells in milk samples using impedimetric sensor and a novel calibration method [J]. *Electron Chim Acta*, 2016, 198: 249–258.
- [44] Liu JT, Settu K, Tsai JZ, *et al.* Impedance sensor for rapid enumeration of *E. coli* in milk samples [J]. *Electron Chim Acta*, 2015, 182: 89–95.
- [45] Haarindraprasad R, Hashim U, Gopinath SCB, *et al.* Fabrication of interdigitated high performance zinc oxide nanowire modified electrodes for glucose sensing [J]. *Anal Chim Acta*, 2016, 925: 70–81.
- [46] Park J, Hwang KS, Cho S. Dependence of impedance measurement sensitivity of cell growth on sensing area of circular interdigitated electrode [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2015, 15(10): 7886.
- [47] Lee GH, Pyun JC, Cho S. Electrical impedance characterization of cell growth on interdigitated microelectrode array [J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2014, 14(11): 8342.
- [48] Lian Y, He F, Wang H, *et al.* A new aptamer/graphene interdigitated gold electrode piezoelectric sensor for rapid and specific detection of *Staphylococcus aureus* [J]. *Biosensors Bioelectron*, 2014, 65: 314–319.
- [49] Wang R, Lum J, Callaway Z, *et al.* A label-free impedance immunosensor using screen-printed interdigitated electrodes and magnetic nanobeads for the detection of *E. coli* O157: H7 [J]. *Biosensors*, 2015, 5(4): 791–803.
- [50] Li X, Yu M, Chen Z, *et al.* A sensor for detection of carcinoembryonic

- antigen based on the polyaniline-Au nanoparticles and gap-based interdigitated electrode [J]. *Sens Actuat B Chem*, 2017, 239: 874–882.
- [51] Yang L, Li Y, Erf GF. Interdigitated array microelectrode-based electrochemical impedance immunosensor for detection of *Escherichia coli* O157: H7 [J]. *Anal Chem*, 2004, 76(4): 1107–1113.
- [52] Radke S M, Alocilja EC. Design and fabrication of a microimpedance biosensor for bacterial detection [J]. *Sens J IEEE*, 2004, 4(4): 434–440.
- [53] Radke SM, Alocilja EC. A high density microelectrode array biosensor for detection of *E. coli* O157: H7 [J]. *Biosens Bioelectr*, 2005, 20(8): 1662–1667.
- [54] Laczka O, Baldrich E, Muñoz FX, *et al.* Detection of *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* using interdigitated microelectrode capacitive immunosensors: The importance of transducer geometry [J]. *Anal Chem*, 2008, 80(19): 7239–7247.
- [55] Li Z, Fu Y, Fang W, *et al.* Electrochemical impedance immunosensor based on self-assembled monolayers for rapid detection of *Escherichia coli* O157: H7 with signal amplification using lectin [J]. *Sensors*, 2015, 15(8): 19212–19224.
- [56] Nguyen PD, Tran TB, Nguyen DTX, *et al.* Magnetic silica nanotube-assisted impedimetric immunosensor for the separation and label-free detection of *Salmonella typhimurium* [J]. *Sens Actuat B Chem*, 2014, 197(7): 314–320.
- [57] Kim S, Yu G, Kim T, *et al.* Rapid bacterial detection with an interdigitated array electrode by electrochemical impedance spectroscopy [J]. *Electron Chim Acta*, 2012, 82(21): 126–131.
- [58] Dweik M, Stringer RC, Dastider SG, *et al.* Specific and targeted detection of viable *Escherichia coli* O157: H7, using a sensitive and reusable impedance biosensor with dose and time response studies [J]. *Talanta*, 2012, 94(6): 84.

(责任编辑: 姜 珊)

作者简介



何 宁, 硕士研究生, 主要研究方向为生物检测技术与智能仪器。
E-mail: 835380407@qq.com。



崔传金, 博士, 主要研究方向为生物检测技术与智能仪器。
E-mail: chuanjincui@126.com。