



二硫化钼纳米材料在生物传感器中的应用*

房文汇** 张 昱 翟英娇** 李金华 徐铭泽

(长春理工大学物理学院, 教育部跨尺度微纳制造重点实验室, 吉林省纳米光子学与生物光子学重点实验室, 长春 130022)

摘要 近年来纳米材料的不断引入, 为生物传感技术提供了新的研究途径, 大大提高了生物传感器的性能。其中, 二硫化钼(MoS_2) 纳米材料由于比表面积大、带隙可调、电子迁移率高等独特性质, 在生物传感器中被广泛应用。本文首先介绍了基于 MoS_2 纳米材料的电化学、场效应晶体管、表面增强拉曼散射、比色、双模式生物传感器的基本原理、研究进展及性能对比, 重点分析了 MoS_2 纳米复合材料的结构、组分等对传感器灵敏度、检测范围、检测限、特异性等性能的影响, 总结了 MoS_2 生物传感器的优势并对其未来发展趋势进行了展望, 为 MoS_2 生物传感器在生物检测领域的进一步应用以及未来研究方向提供了思路。

关键词 二硫化钼, 生物传感器, 生物分子检测

中图分类号 O469, Q67, Q631

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0372

生物传感器是将生物物质浓度转变为可定量识别的信号以达到检测目的的一类器件, 主要由识别元件、换能器和信号放大器构成^[1]。其工作原理如图1所示, 当待测物质进入识别元件时, 识别元件中发生一系列物理或者化学变化, 这些变化产生光、电、热等信号, 换能器将其处理为可识别的光信号或电信号, 经信号放大器放大并输出, 最终达到对生物物质检测与分析的目的, 使其在临床检验、生物医学、环境检测、食品质量安全等多个领域得到广泛应用^[2-8]。最早的生物传感器出现在20世纪60年代, 1967年Updike和Hicks^[9]成功制备了第一个葡萄糖生物传感器。中国最早的生物传感器研究始于20世纪80年代, 用于对葡萄糖的传感^[10]。目前已经开发了多种生物传感器, 主要有电化学、场效应晶体管(field effect transistor, FET)、表面增强拉曼散射(surface-enhanced Raman scattering, SERS)、比色、双模式等生物传感器。

传统的生物传感器面临的主要问题是高效捕获生物识别元件的信号, 将识别元件与待测物之间的相互作用转化为可放大且明显的发光、电化学

或光学信号。将纳米材料引入生物传感器领域, 可以放大光学信号、提高电子转移率、增加稳定性、增强传感器输出信号^[11-13], 大大提高了生物传感器的检测性能, 为生物检测领域提供了新研究途径^[14-17]。近年来报道了一种新型材料——二硫化钼(MoS_2), 其具有“三明治”结构, 由六方晶系的单层或多层材料构成^[18-19]。 MoS_2 在生物传感领域得到快速发展, 有着大量研究和巨大潜力^[20-26], 主要归因于其固有的特性, 如高的电催化活性, 可提高活性物质与电极之间的电化学响应; 大的比较面积, 可以更小的体积负载更多的待测物; 高的载流子迁移率, 可以提高光电及电学器件的灵敏度; 良好的生物相容性, 可将其嵌入活细胞中, 从而为建立体内生物传感器提供可行性^[27-28]。

在电化学生物传感中, Loo等^[29]最先利用

* 教育部“111”创新引智项目(D17017), 吉林省教育厅项目(JJKH20220723KJ)和国家自然科学基金(62174015)资助。

** 通讯联系人。

房文汇 Tel: 13756021022, E-mail: whfang@cust.edu.cn

翟英娇 Tel: 15044093999, E-mail: yjzhai@cust.edu.cn

收稿日期: 2021-12-02, 接受日期: 2022-06-24

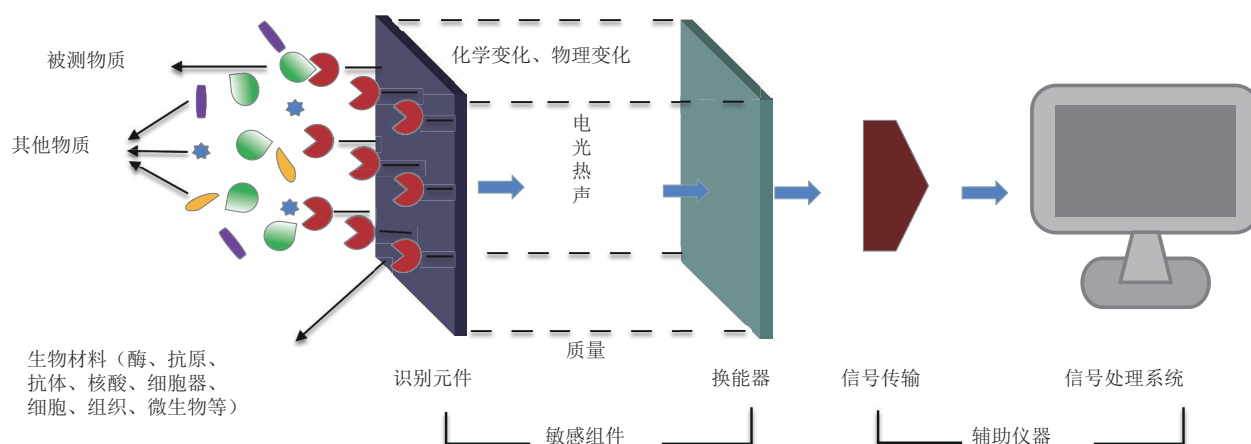


Fig. 1 Working principle diagram of biosensor

图1 生物传感器工作原理图

MoS₂纳米片 (MoS₂ NS) 的氧化还原信号, 实现了对DNA电化学的检测。Wang等^[30]利用液相剥离法制备了具有高电化学活性的MoS₂ NS, 构建了超灵敏的DNA电化学传感器, 对DNA检测限低至10⁻¹² mol/L。在FET生物传感器中, Sarkar等^[31]构建了MoS₂ FET生物传感器, 并对蛋白质和pH实现了高灵敏、低检测限检测, 结果表明MoS₂ FET对pH的响应比高达713, 大于已报道的石墨烯FET。同年, Park等^[32]将DNA与Zn²⁺、Ni²⁺等金属离子结合, 扩大了FET对目标DNA检测的电流差值, 进一步提高了MoS₂ FET的灵敏度。在SERS传感方面, Jiang等^[33]利用MoS₂纳米花与MoS₂ NS构建了碳水化合物抗原19-9 (CA19-9)的SERS传感器, 增加目标分子在MoS₂表面的吸附, 产生了理想的增强因子, 并可用于临床患者血清样本的检测。Lai等^[34]在磁球/MoS₂微流体上生长金纳米粒子 (Au NPs) 构建SERS基底, 对结晶紫 (CV) 的检测限低至10⁻¹² mol/L。对于比色传感, Lin等^[35]首次发现了MoS₂ NS的类过氧化酶活性, 基于此特性制备了MoS₂ NS比色传感器, 实现对葡萄糖的检测。近期, Zhu等^[36]合成了TiO₂/MoS₂壳-核复合纳米纤维, 将其应用到比色生物传感中, 实现了对谷胱甘肽 (GSH) 的检测, 检测限低至10⁻⁷ mol/L。

根据以上MoS₂纳米复合材料在生物传感领域的发展, 已经证实其在微电子、光电子、催化等众多领域均有广泛应用, 而构建低成本、高灵敏度的MoS₂纳米复合材料, 对其在生物医学方面的研究至关重要。本文针对MoS₂纳米复合材料在不同传

感器中的原理及进展进行总结, 对检测范围、灵敏度等性能进行对比分析, 探寻其发展趋势, 凸显其在未来生物传感器方面的广阔前景。

1 在电化学生物传感器方面的进展

1.1 基本原理

电化学生物传感器是以电极作为信号处理元件, 对检测过程中产生的电化学信号进行接收、转换、放大、输出, 实现对目标物的检测^[37]。

MoS₂纳米复合材料应用于电化学传感时主要是利用目标物与生物探针的氧化还原反应来对目标物的浓度进行定量分析。对于酶电化学传感器, 将酶固定在MoS₂纳米复合材料表面, 较大的比表面积可提供更多的活性位点, 可有效进行电子转移; 在无酶电化学传感时, MoS₂纳米复合材料可实现对待测物的直接电催化氧化, 从而实现检测。Yoon等^[38]构建了Au/MoS₂电化学生物传感器, 实现了对葡萄糖的检测, 当固定在Au/MoS₂上的葡萄糖氧化酶 (GOx) 与葡萄糖结合时, 与氧气发生氧化反应产生过氧化氢 (H₂O₂) 和葡萄糖酸, 从而使还原电流信号增大, 所输出的电流大小与葡萄糖的浓度成比例关系, 即可通过电流变化实现对葡萄糖的检测, 检测原理如图2所示。

1.2 研究进展

Wu等^[39]最早将MoS₂应用于电化学传感器, 利用电化学还原的MoS₂ NS作为电极, 用于葡萄糖与多巴胺的传感, 但其对葡萄糖的检测限仅在mmol/L水平。为了提高传感器的灵敏度, 研究者们将具有强电催化特性的金属纳米粒子与MoS₂复

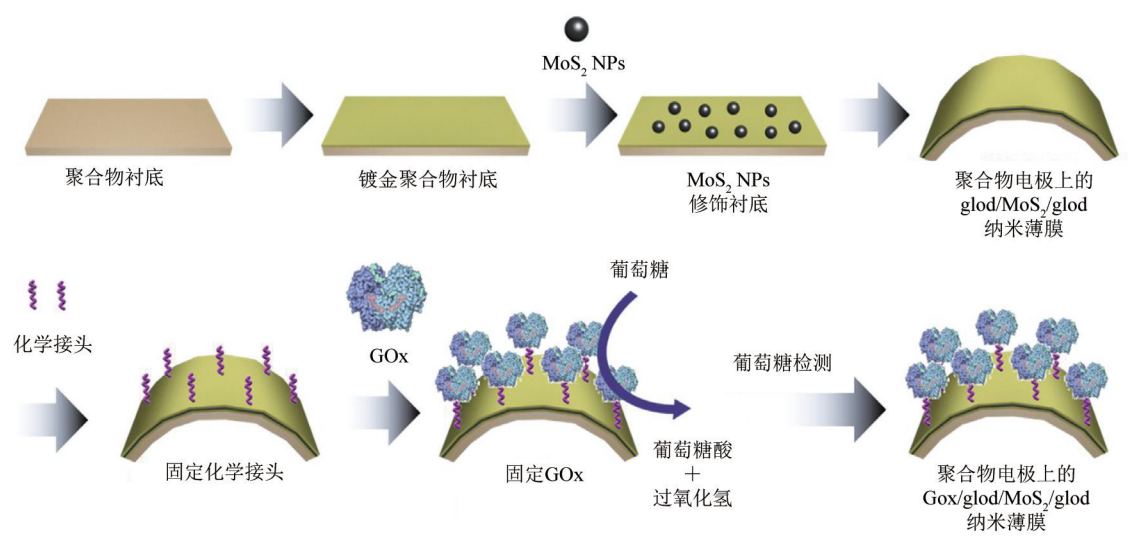


Fig. 2 Working principle diagram of Au/MoS₂ electrochemical biosensor for glucose detection [38]

图2 Au/MoS₂电化学生物传感器检测葡萄糖工作原理图 [38]

合, 增强电子转移速率。2014 年 Su 等 [40] 利用 Au NPs 与 MoS₂ NS 复合用于葡萄糖传感, 检测限低至 $\mu\text{mol/L}$ 的量级 (图 3a)。2015 年 Yang 等 [41] 使 MoS₂ 薄膜与黄嘌呤酸 (xanthurenic acid, Xa) 复

合, 构建电化学传感平台实现鸟嘌呤和腺嘌呤的检测, 检测限低至 $3 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$ 。2017 年 Tiwari 等 [42] 制备了 MoS₂ 量子点 (QDs) /Pd@rGO 复合材料, 实现了对艾滋病治疗药物奈韦拉平 (NVP) 的检

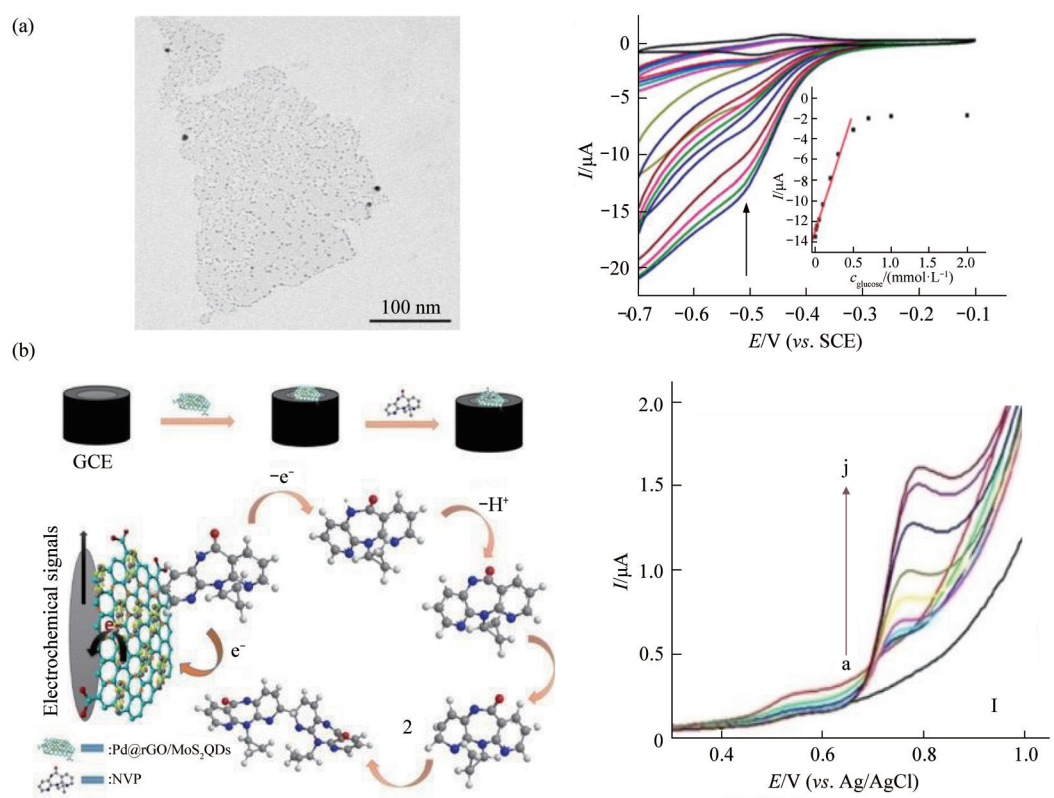


Fig. 3 Glucose detection with AuNPs@MoS₂ and detection of NVP with MoS₂ composite electrode

图3 AuNPs@MoS₂检测葡萄糖和MoS₂复合电极检测NVP

(a) AuNPs@MoS₂形貌及葡萄糖检测循环伏安图 [40], (b) MoS₂复合电极制备示意图及艾滋病治疗药物NVP的检测 [42]。

测, 最低浓度达到 5×10^{-8} mol/L (图 3b), 相比于早期报道的裸玻碳电极^[43]和 Bi_2O_3 修饰电极^[44], 检测限降低了1~2个数量级, 展示了 MoS_2 纳米复合材料在电化学领域的优势。

1.3 性能参数对比

MoS_2 纳米材料的表面缺陷、比表面积等会影响其电催化性能, 因此选择合适的 MoS_2 纳米复合材料作为电催化剂对电化学传感性能的提升十分重要。本部分将 MoS_2 复合材料及其他材料对葡萄糖的电化学传感性能进行对比分析。

科研人员发现, MoS_2 和金属纳米粒子的协同作用是产生优异电催化活性的根本原因。Su等^[40]构建了 $\text{MoS}_2/\text{AuNPs}$ 的葡萄糖生物传感器, 检测范围为 $(3 \times 10^{-4} \sim 3 \times 10^{-5})$ mol/L, 检测限为 2.8×10^{-6} mol/L。Yoon等^[38]在聚合物柔性衬底上沉积Au NPs并利用该衬底首次构建GOx/Au/ MoS_2 柔性酶葡萄糖传感器, 其中 MoS_2 促进了电子转移, Au增强了柔性衬底的导电性, 从而使其氧化还原峰电流增大, 有效提高了葡萄糖的电化学检测信号, 检测限低至 10^{-8} mol/L。相比于早期研究中应用于电化学葡萄

糖传感的氧化锌(ZnO)纳米管^[45]、石墨烯/碳纳米管(CNTs)^[46], 检测限降低了2个数量级。在无酶葡萄糖电化学传感器研究中, Zhai等^[47]通过调节pH、表面活性剂浓度及退火温度, 制备了 MoS_2 纳米花电化学传感器, 实现了对葡萄糖分子的检测, 检测范围为 $(0 \sim 3 \times 10^{-2})$ mol/L, 灵敏度为 $570.71 \mu\text{A} \cdot \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在此基础上, Zhai等^[48]将Au NPs与 MoS_2 复合, 构建了性能更加优异的葡萄糖电化学传感器, 灵敏度提升至 $932 \mu\text{A} \cdot \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Bao等^[49]在 $\text{MoS}_2/\text{Au NPs}$ 基础上引入氧化铜纳米线(CuO NWs), 对葡萄糖的检测限可低至 5×10^{-7} mol/L, 对比于CuO/Cu电化学葡萄糖传感器(灵敏度为 $761.9 \mu\text{A} \cdot \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)^[50], 其灵敏度增加了 $110.81 \mu\text{A} \cdot \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。Li等^[51]制备了Co/ MoS_2 /CNTs葡萄糖电化学传感器, 利用纳米材料间的协同效应与高导电性增加了电荷转移, 极大降低了检测下限, 低至 8×10^{-8} mol/L。 MoS_2 纳米复合材料及其他材料在葡萄糖电化学生物传感领域性能对比如表1所示。

Table 1 Performance of MoS_2 nanocomposites and other materials in the field of electrochemical glucose biosensor

表1 MoS_2 纳米复合材料及其他材料在葡萄糖电化学生物传感领域性能的对比

待测物	材料	线性范围/(mol·L ⁻¹)	检测限/(mol·L ⁻¹)	参考文献
葡萄糖	GOx/Au/ MoS_2 /Au纳米薄膜 (nanofilms)	—	10^{-8}	[38]
	$\text{MoS}_2/\text{Au NPs}$	$10^{-5} \sim 3 \times 10^{-4}$	2.8×10^{-6}	[40]
	ZnO纳米管	$5 \times 10^{-5} \sim 1.2 \times 10^{-2}$	10^{-6}	[45]
	石墨烯/CNTs	$10^{-5} \sim 2 \times 10^{-3}$	4.1×10^{-6}	[46]
	MoS_2 纳米花 (nanoflower)	$0 \sim 3 \times 10^{-2}$	—	[47]
	$\text{MoS}_2/\text{Au nanoflower}$	$0 \sim 1.5 \times 10^{-2}$	—	[48]
	AuNPs/CuO NWs- MoS_2	$5 \times 10^{-2} \sim 5.67 \times 10^{-3}$	5×10^{-7}	[49]
	CuO/Cu	$2 \times 10^{-6} \sim 2 \times 10^{-2}$	10^{-6}	[50]
	Co/ MoS_2 /CNTs	$0 \sim 5.2 \times 10^{-3}$	8×10^{-8}	[51]

1.4 研究重点及发展趋势

MoS_2 复合材料电化学生物传感器具有高灵敏度、高选择性、快速响应等优点, 仪器操作简单, 易于实施连续监测。由于识别元件的稳定性较低, 这对复合纳米材料提出了更高的要求; 并且其检测过程涉及到繁琐的生物修饰流程, 需要消耗大量的生化药品, 实验成本较高; 未来研究人员可通过改变 MoS_2 纳米材料的结构或对其功能化进行改变, 进一步增强信号、提高稳定性, 降低成本, 有望研发出便携式的高灵敏生物传感器。

2 在场效应晶体管生物传感器方面的进展

2.1 基本原理

FET主要由源极(source, S)、漏极(drain, D)、栅极(gate, G)组成, 利用栅极施加偏压, 实现电流的变化。Zhang课题组^[52]构建了 MoS_2 FET生物传感器, 用于对唐氏综合征DNA序列的检测, 将DNA修饰在沟道材料Au/ MoS_2 表面, 当DNA与互补DNA链结合时会降低 MoS_2 沟道材料与电极之间的肖特基势垒, 使更多低能量的电子穿过沟道, 同时利用栅极施加偏压, 使 MoS_2 沟道材

料的能带发生偏移, 导致MoS₂内载流子浓度发生变化, 从而使漏端电流增强, 即通过监测FET电

流变化来测定待测物的浓度, 检测原理如图4所示。

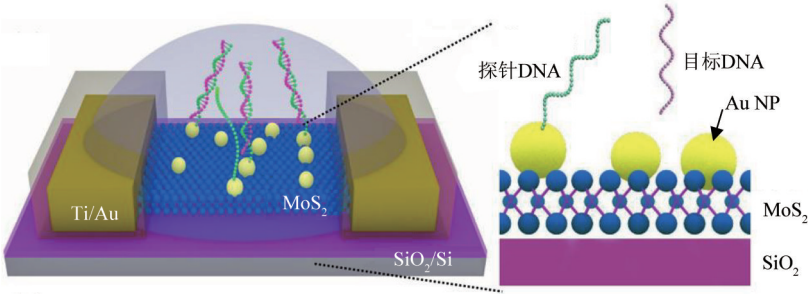


Fig. 4 Schematic diagram of MoS₂ FET for DNA detection [52]

图4 MoS₂ FET对DNA检测示意图 [52]

2.2 研究进展

MoS₂可调的带隙以及优异的电子传输特性, 使其在FET应用方面具有极大的优势, 2016年Desai等 [20] 报道了以单根CNTs为栅极, 构建了沟道长度仅为1 nm的短沟道MoS₂ FET, 这对FET生物传感器在微型化、提高响应速度、提高灵敏度等方面有了较大的突破, 使生物传感器的研发进入新的阶段。本研究小组Shan等 [53] 首次利用MoS₂

FET实现了对低浓度葡萄糖溶液的检测, 检测范围为(10⁻⁷~10⁻²) mol/L, 检测限低至3×10⁻⁷ mol/L (图5a), 响应时间<1 s。相比于早期报道, 石墨烯FET对葡萄糖检测范围较窄 ((3.3×10⁻³~1.09×10⁻²) mol/L) [54], MoS₂ FET检测范围明显拓宽 ((3×10⁻⁷~3×10⁻²) mol/L)。对比于ZnO FET, 虽然很大程度上拓宽检测范围, 但响应时间在10 s以上 [55]。随着研究的不断发展, 研究者在单一MoS₂ FET基础上, 制备了MoS₂ FET

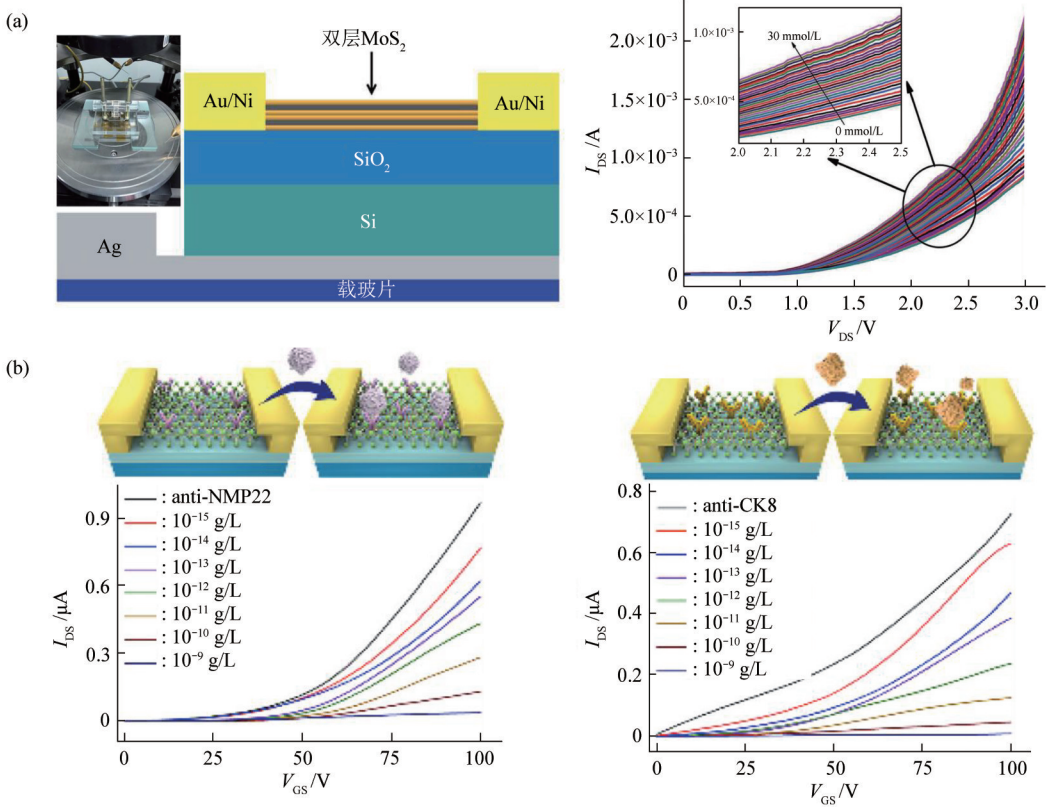


Fig. 5 Construction schematic diagram and detection for glucose, nuclear matrix protein and cell keratin protein by MoS₂ FET

图5 MoS₂ FET构建示意图及其对葡萄糖、核基质蛋白与细胞角质蛋白的检测

(a) MoS₂ FET构建示意图及其对葡萄糖的检测 [53], (b) MoS₂ FET对核基质蛋白与细胞角质蛋白的检测 [56]。

生物传感器阵列，可以对不同的膀胱癌标志物进行同时检测（图5b）^[56]，其中对核基质蛋白（anti-NMP22）与细胞角质蛋白（anti-CK8）的检测限分别低至 2.7×10^{-14} mol/L和 1.9×10^{-14} mol/L，并且由于器件的体积小易于形成便携式器件。

2.3 性能参数对比

MoS₂纳米复合材料的构建及表面功能化可以有效连接探针，增加对待测物的吸附，改善FET的载流子迁移率和开/关比等性能。本部分将MoS₂纳米复合材料及其复合材料FET传感器对前列腺特异性抗原（PSA）和DNA的检测性能进行对比分析。

Park等^[57]利用氨丙基三乙氧基硅烷（APTES）修饰MoS₂FET，实现PSA的检测，检测范围为100 pg/L~1 μg/L。对比于早期研究，APTES修饰的硅纳米线FET^[58]与石墨烯FET^[59]对PSA的检测范围分别为5 pg/L~500 ng/L和100 pg/L~100 μg/L，可见MoS₂FET具有更宽的检测范围。Lee等^[60]去除FET的顶部电介质层，利用范德华力将PSA的抗体固定在MoS₂FET传感器表面，随后将PSA抗原引入与抗体结合，实现对PSA检测，

检测限低至1 ng/L。最近Zhang等^[61]利用DNA四面体纳米结构修饰MoS₂，其中3个顶点为硫醇基团，第4个顶点为生物素，该结构可以高效连接抗体，使MoS₂FET生物传感器对PSA表现出超高灵敏度，检测范围为1 pg/L~100 μg/L，检测限低至1 pg/L。

由于FET的高灵敏性，研究者将其应用于各种DNA的检测。Lee等^[62]利用MoS₂FET检测DNA片段（5'-CTGTCTTGAACATGAGTT-3'），其检测限为 10^{-14} mol/L。Mei研究小组^[63]将磷酸二胺吗啉代寡核苷酸（PMO）-DNA复合在MoS₂FET沟道上，对DNA片段（5'-TGAGGTAGTAGGTTG-TGTGGTT-3'）进行检测，检测限低至 6×10^{-15} mol/L。近年来，研究者在沟道材料MoS₂上复合Au NPs，用来高效连接待测DNA分子，从而高灵敏地检测唐氏综合征的21号染色体DNA片段，检测限低至 10^{-16} mol/L^[52]。可见，MoS₂FET在生物检测领域具有更高的灵敏度，这无疑展示了MoS₂FET生物传感器的广泛应用性，在疾病的早期监测与预防阶段有更高的应用价值。MoS₂纳米复合材料及其他材料在FET生物传感领域性能的对比如表2所示。

Table 2 Performance of MoS₂ nanocomposites and other materials in the field of FET biosensor

表2 MoS₂纳米复合材料及其他材料在FET生物传感领域性能的对比

待测物	材料	线性范围	检测限	参考文献
PSA	硅纳米线	5 pg/L~500 ng/L	—	[57]
	石墨烯	100 pg/L~100 ng/L	100 pg/L	[58]
	MoS ₂ /APTES/GA	100 pg/L~1 μg/L	—	[59]
	MoS ₂	1 ng/L~1 μg/L	1 ng/L	[60]
	DNA四面体/生物素-链霉亲和素/MoS ₂ (B-SA modified MoS ₂)	1 pg/L~100 μg/L	1 pg/L	[61]
DNA	MoS ₂	—	10^{-14} mol/L	[62]
	(PMO)-DNA/MoS ₂ (morpholino-MoS ₂)	—	6×10^{-15} mol/L	[63]
	MoS ₂ /Au NPs	—	10^{-16} mol/L	[52]

2.4 研究重点及发展趋势

近年来，MoS₂FET在生物传感领域具有灵敏度高、响应速度快、器件体积小、结构简单等优点，为疾病的早期预防及监测提供了良好的手段。尽管MoS₂FET生物传感器已经被应用到很多生物分子的检测，但大部分的生物检测还是停留在缓冲溶液中，对于人体实际样品中生物分子的检测还鲜有报道，其主要的挑战是由于人体样本中的复杂性。同时，大多数FET都是在敞开环境下检测，无法隔绝外界环境中灰尘、湿度等对稳定性的干扰，故未来科研人员需要解决传感器与生物溶液兼

容性的问题，实现对体液中复杂环境的特异性检测，此外，对于抗干扰、一体化及便携式的研究也有待完善。

3 在表面增强拉曼散射生物传感器方面的进展

3.1 基本原理

SERS效应是一种光子与分子之间的非弹性散射光谱，它可以识别分子独特的振动和转动特征，实现单分子检测。目前SERS理论包含物理电磁增强机制（electromagnetic, EM）与化学增强

机制 (chemical mechanism, CM)。其中 EM 增强占主导地位, 在入射光激发下, 金属表面的电子产生集体振动, 产生局域表面等离子共振 (LSPR) 现象 (图 6a^[64]), 促进金属表面的局域电场放大, 进而提高吸附在金属表面分子的 SERS 信号, 因

此, LSPR 被认为是 EM 增强的主要来源^[65-68]。CM 增强是由分子吸附与基底材料之间相互作用, 并在二者之间形成电荷转移的非共振增强。通常 SERS 传感的增强效应是这两种机制共同协作的结果^[69]。

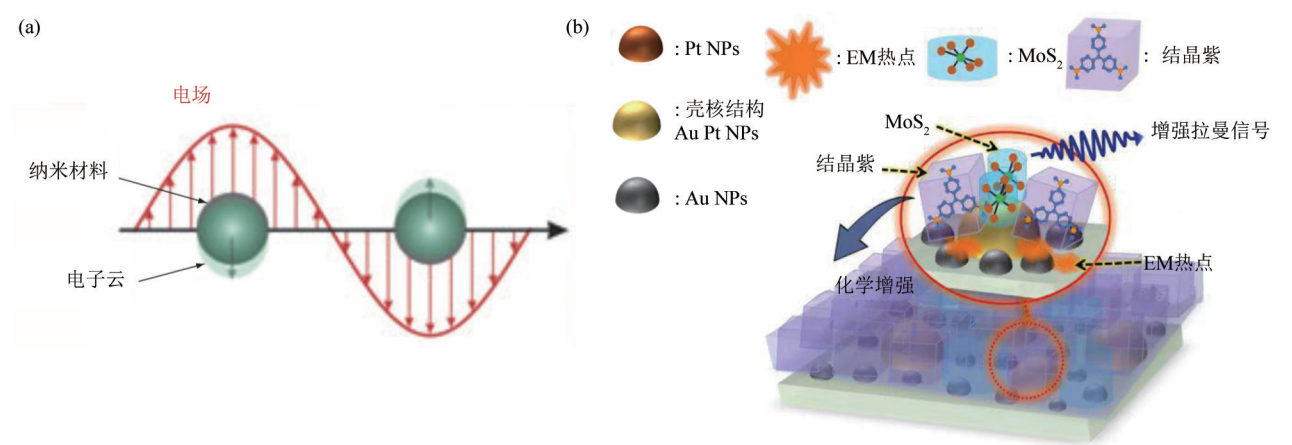


Fig. 6 Schematic diagram of local surface isobaric resonance induced by incident light excited nanoparticles and CV detection by AuPt/MoS₂ SERS sensor

图6 局域表面等离激元共振示意图和利用AuPt/MoS₂ SERS传感器检测结晶紫

(a) 入射光激发纳米粒子引起局域表面等离激元共振示意图^[64], (b) AuPt/MoS₂ SERS传感器检测结晶紫原理示意图^[70]。

Mandvakar 等^[70] 构建了金-铂 (Au-Pt/MoS₂) SERS 传感器用于 CV 的检测, MoS₂ 纳米材料具有丰富的活性位点, 可吸附更多的 CV, 从而提供充足的电荷转移。而金属表面上的电子以特定频率振荡, 对应于 MoS₂ 纳米材料在光激发下吸收的光子能量, 导致 MoS₂ 纳米复合材料表面内的电子共振可在小区域内诱发强电磁场, 以偶极-偶极相互作用的形式将能量转移到 CV, 增强拉曼信号从而实现检测。其检测原理如图 6b 所示。

3.2 研究进展

目前, MoS₂ 已经被证实具有 SERS 效应, 但其拉曼增强效应仅来自于电荷转移和化学键相互作用引起的化学增强, 呈现的拉曼活性较弱。研究者^[71] 利用飞秒激光脉冲在单层 MoS₂ NS 上诱导缺陷产生活性位点, 增强 MoS₂ NS 对待测物的吸附能力, 促进电荷转移, 实现对罗丹明 6G (R6G) 的有效检测, 与未处理 MoS₂ NS 相比, 其拉曼强度增强 6.4 倍。Sun 等^[72] 报道了等离子体处理的薄层 MoS₂ 对 R6G 的检测, 增强效果仅为 10 倍。

为进一步实现 MoS₂ 在 SERS 检测方面的应用, 研究人员将 MoS₂ 与具有高增强效应的贵金属纳米颗粒复合作为 SERS 基底, 既可以弥补单一 MoS₂

材料拉曼活性弱的缺点^[73], 也保留金属特有的高增强效应, 同时改善金属的不稳定性, 从而提升 SERS 性能。Zhai 等^[74] 利用电子束光刻技术在单层 MoS₂ 薄膜上制备了 Au 纳米圆盘阵列作为 SERS 基底, 对 CV 的检测限低至 10⁻¹⁵ mol/L, 与最近报道的 Wang 等^[75] 利用 Au@Ag 的双金属纳米阵列 SERS 传感器的检测性能 (检测限为 7.2×10⁻¹⁰ mol/L) 相比, 检测限降低了 5 个数量级, 与 Au NP/石墨烯/Ag SERS 基底^[76] 相比, 检测限降低了 2 个数量级。Su 等^[73] 报道 MoS₂/Au NPs 的 SERS 基底可形成有效的 SERS “热点”, 实现对 R6G 分子的检测, 相比于单一的 Au 基底, 其拉曼强度增强约 2.5 倍, 相比于单一的 MoS₂ 基底, 其拉曼强度增强近 10 倍 (图 7a)。Singha 等^[77] 利用水热法制备了 AuNPs/3D-MoS₂ 纳米花 SERS 基底, 并成功检测人血清中的胆红素 (图 7b), 检测限达到 10⁻¹² mol/L。

3.3 性能参数对比

MoS₂ 纳米复合材料作为 SERS 基底时, 其结构、均匀性、间距等都会影响基底对待测物的吸附能力及增强效果, 本部分将对 MoS₂ 纳米复合材料及其他材料 SERS 基底的检测性能进行对比分析。

Qiu 等^[78] 用 NaOH 处理硅 (Si) 基底使其表面

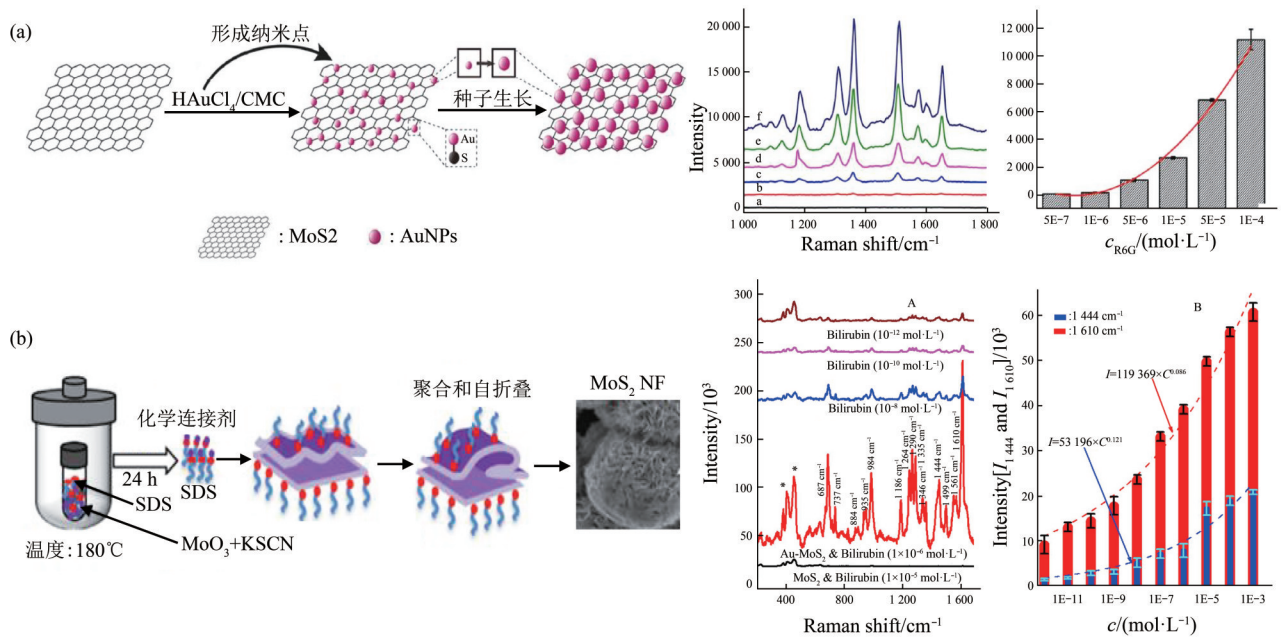


Fig. 7 Detection of R6G molecule with AuNPs@MoS₂ and detection of bilirubin with MoS₂ NFS

图7 AuNPs@MoS₂检测R6G分子和MoS₂ NFs检测胆红素

(a) AuNPs@MoS₂纳米复合材料合成示意图及不同浓度R6G分子的SERS光谱^[73], (b) MoS₂ NFs制备原理图以及MoS₂ NFs对胆红素的检测^[77]。

形成金字塔形状,构建了MoS₂-金字塔 Si的SERS基底,相比于未处理的MoS₂/Si SERS基底,对腺苷的检测限降低为10⁻⁶ mol/L。Qiu等^[79]利用MoS₂/Au NPs阵列结构构建SERS传感器,用于腺苷分子的检测,检测限低至10⁻¹⁰ mol/L。近几年来,研究者开发出“三明治”结构的SERS基底,实现性能的增强。Medetalibeyoglu等^[80]采用4-巯基苯甲酸标记的Au/MoS₂纳米花作为癌胚抗原(CEA)的SERS探针,与Fe₃O₄@AuNPs/d-Ti₃C₂TxMXene结合,构建SERS传感器,用于检测CEA,线性范围为(10⁻³~100) μg/L,检测限可达0.003 ng/L。对比

于MIPs Au@MPBA(4-巯基苯硼酸修饰的Au NPs、目标物和硼酸盐亲和力分子印迹聚合物阵列)SERS传感器^[81],其检测限降低了4个数量级。Criado课题组^[82]利用Au@Ag NCs/MoS₂/SiO₂复合结构SERS基底检测甲胎蛋白(AFP),线性范围为1 ng/L~10 μg/L,检测限低至0.03 ng/L,且该基底具有良好的重复性。与AuNS@Ag@SiO₂ SERS基底^[83]相比,检测限降低了1个数量级;与Au@Ag纳米球SERS基底^[84]相比,除了检测限降低以外,其线性检测范围更宽。MoS₂纳米复合材料及其他材料在SERS生物传感领域性能对比如表3所示。

Table 3 Performance of MoS₂ nanocomposites and other materials in the field of SERS biosensor

表3 MoS₂纳米复合材料及其他材料在SERS生物传感领域性能的对比

待测物	材料	线性范围	检测限	参考文献
腺苷	MoS ₂ -pyramid-Si	—	10 ⁻⁶ mol/L	[78]
	MoS ₂ -MS@CF-AuNPs	—	10 ⁻¹⁰ mol/L	[79]
CEA	Fe ₃ O ₄ NPs@Au NPs/d-Ti ₃ C ₂ TxMXene	10 ⁻³ ~100 μg/L	0.033 ng/L	[80]
	MIPs Au@MPBA	0.1 μg/L~1 g/L	0.1 μg/L	[81]
AFP	Au@AgNCs/MoS ₂ /SiO ₂	1 ng/L~10 μg/L	0.03 ng/L	[82]
	AuNS@Ag@SiO ₂	3 ng/L~3 mg/L	0.72 ng/L	[83]
	Au@Ag纳米球	0.5~100 ng/L	0.08 ng/L	[84]

3.4 研究重点及发展趋势

MoS₂纳米材料SERS生物传感器具有样品用量少、特异性强、无需特殊处理、极低检测限等特性,可有效应用于早期疾病的监测与治疗中。SERS基底的亲和性、均匀性严重制约着性能的提升。目前,构建均匀性好、增强因子高的SERS基底制备技术较为复杂,且在实际应用中所开发的光学生物传感器都涉及复杂且昂贵的大型光学分析与检测系统,极大阻碍了生物传感器的推广。故如何在操作简单、成本低廉的前提下达到高质量MoS₂纳米复合材料的制备,光学分析设备与检测系统的简化是SERS生物传感器有待深入研究的关键问题。

4 在比色生物传感器中的进展

4.1 基本原理

比色法(colorimetry)起源于19世纪30年代,

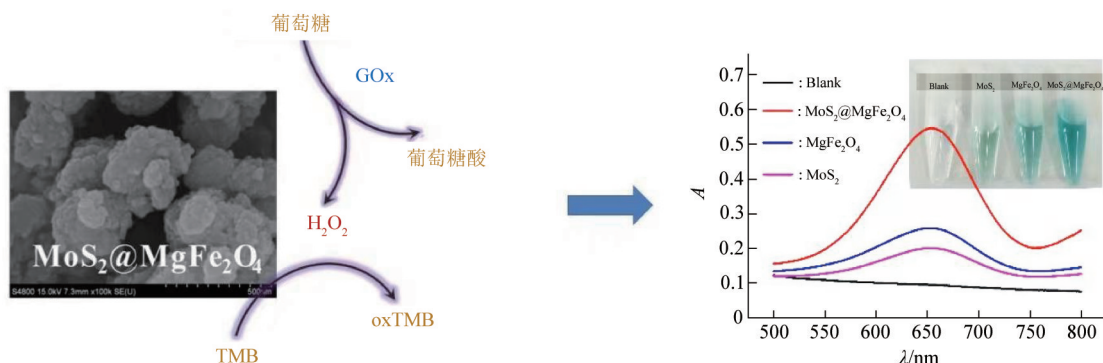


Fig. 8 Schematic diagram of glucose detection by MoS₂ nanocomposite colorimetry^[88]

图8 MoS₂纳米复合材料比色法检测葡萄糖原理示意图^[88]

4.2 研究进展

最初比色法主要是利用一些金属离子和有机化合物反应来实现,通常灵敏度低,难以实现低浓度待测物的检测^[89-90],MoS₂纳米材料因制备简单、稳定性高、催化活性可调等特点成为比色检测中较为重要和理想的工具。

2014年Lin等^[91]最先利用MoS₂ NS的过氧化物酶活性,制备了用于H₂O₂和葡萄糖的比色传感器。随着研究的发展,研究者们逐渐将其应用于其他生物分子的检测,2017年Lin等^[35]利用MoS₂ NS构建了胆固醇的比色传感器(图9a),线性范围为(0~2×10⁻⁴) mol/L,检测限为7.6×10⁻⁷ mol/L,对比于先前报道的石墨烯量子点比色传感器(检测

利用有色物质对特定波长光的吸收特性来进行定性分析^[85]。主要分为目视比色法与分光光度法^[86]。目视比色法是通过肉眼直接观察溶液的颜色变化,利用标准比色卡对比判断浓度,操作简单、稳定,但准确性与重复性不高。分光光度法是利用仪器对待测溶液进行吸光度测定来确定检测分子的浓度,其准确度、灵敏度和选择性较目视比色法显著提高^[87]。

Zhang等^[88]基于MoS₂@MgFe₂O₄构建了比色生物传感器,成功实现对葡萄糖的检测,当在溶液中加入GOx,葡萄糖与其反应会产生H₂O₂,具有过氧化物模拟酶活性的MoS₂@MgFe₂O₄可以在H₂O₂存在下催化显色底物3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)的氧化,产生蓝色产物氧化TMB(oxTMB),使溶液发生肉眼可见的颜色变化。工作原理如图8所示。

限为6×10⁻⁶ mol/L)^[92],检测限有所降低。2018年Nirala等^[93]采用水热法制备的MoS₂ NS用于胆碱的比色检测(图9b),检测限为4×10⁻⁷ mol/L。最近的报道中,Xian等^[94]制备了MoS₂@CoFe₂O₄复合材料,用于比色法测定半胱氨酸(Cys)和GSH,检测限分别为10⁻⁷ mol/L和2.1×10⁻⁷ mol/L。

4.3 性能参数对比

单一MoS₂材料的过氧化物模拟酶活性对于实际应用还不够强,对其进行修饰及其他功能材料的复合,可增强类过氧化物酶活性、拓宽检测范围、提升灵敏度。本部分将对MoS₂纳米复合材料及其他材料比色传感器对葡萄糖的检测性能进行对比分析。

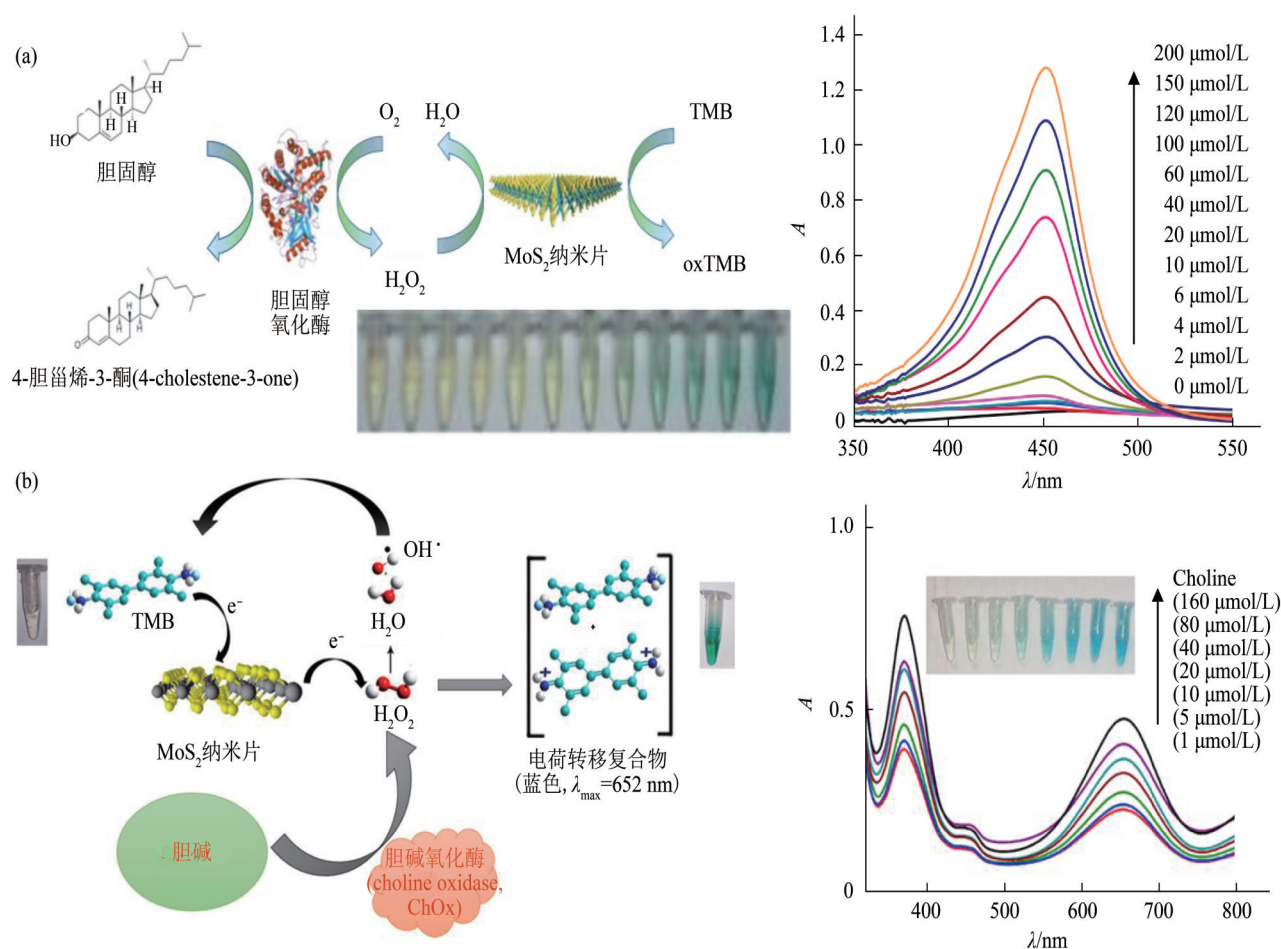


Fig. 9 MoS₂ colorimetric sensor detection of cholesterol and choline

图9 MoS₂ NS比色传感检测胆固醇和胆碱

(a) MoS₂ NS比色传感检测胆固醇示意图^[35], (b) MoS₂ NS比色传感器检测胆碱示意图^[93]。

Zhao 等^[95] 利用液相剥离法制备了 MoS₂ NP, 对葡萄糖的检测限为 7×10^{-3} mol/L, 并可用于人血清样本的检测。Yu 等^[96] 在制备 MoS₂ NP 时添加了表面活性剂聚乙烯吡咯烷酮 (PVP), 增加了 MoS₂ NP 的产量, 对葡萄糖的检测范围为 $(10^{-2} \sim 10^{-3})$ mol/L, 检测限为 3.2×10^{-4} mol/L。在此基础上, 该实验小组^[97] 在制备 MoS₂ NS 时添加了 Cys, 使其具有更强的催化活性, 显示出更好的检测能力, 对葡萄糖检测的线性范围拓宽为 $(5 \times 10^{-5} \sim 10^{-3})$ mol/L, 检测限降低至 3.35×10^{-7} mol/L。对比于早期研究, WS₂^[98]、Au⁺^[99] 比色传感器虽然具有较宽的线性范围, 但检测限并不理想, 可见 MoS₂ NS 比色传感器为微量葡萄糖含量的检测提供了广泛思路。Nandwana 等^[100] 制备了 Fe₃O₄/MoS₂ 零维 (0D) / 二维 (2D) 纳米复合材料, 对葡萄糖的检测限为 2.4×10^{-6} mol/L, 对比于 Fe₃O₄ 比色传感器^[101], 其

检测限降低了一个数量级。Zhang 等^[88] 在 MoS₂ 的基础上制备了花状 MoS₂@MgFe₂O₄ 复合材料, 对葡萄糖的检测线性范围为 $(5 \times 10^{-6} \sim 2 \times 10^{-4})$ mol/L, 检测限低至 2×10^{-6} mol/L。MoS₂ 纳米复合材料及其他材料在比色生物传感领域的性能对比如表 4 所示。

4.4 研究重点及发展趋势

MoS₂ 纳米材料应用于比色生物传感时操作方便、成本低廉、不依赖特殊仪器、并可直观展示测试结果; 但是其灵敏度普遍不高, 检测限不理想。由于 MoS₂ 纳米材料在精准度上的缺陷很难在生物传感分析中得到广泛应用, 同时, 比色检测需要一定的反应时间, 故需要寻求具有高催化性能及过氧化物模拟酶活性的 MoS₂ 纳米材料实现快速、高灵敏检测, 而应用于潜在疾病的研究在未来将有待进一步探索。

Table 4 Performance of MoS₂ nanocomposites and other materials in the field of colorimetric biosensor

表4 MoS₂及其复合材料在比色生物传感领域性能的对比

待测物	材料	线性范围/(mol·L ⁻¹)	检测限/(mol·L ⁻¹)	参考文献
葡萄糖	MoS ₂ NPs	—	7×10 ⁻³	[95]
	PVP-MoS ₂	10 ⁻² ~10 ⁻³	3.2×10 ⁻⁴	[96]
	Cys-MoS ₂	5×10 ⁻⁵ ~10 ⁻³	3.35×10 ⁻⁷	[97]
	WS ₂	5×10 ⁻⁶ ~3×10 ⁻⁴	2.9×10 ⁻⁶	[98]
	Au ⁺	1.8×10 ⁻⁵ ~1.1×10 ⁻³	2×10 ⁻⁵	[99]
	Fe ₃ O ₄ /MoS ₂	—	2.4×10 ⁻⁶	[100]
	Fe ₃ O ₄	5×10 ⁻⁶ ~10 ⁻⁴	3×10 ⁻⁶	[101]
	MoS ₂ @MgFe ₂ O ₄	5×10 ⁻⁶ ~2×10 ⁻⁴	2×10 ⁻⁶	[88]

5 在双模式传感检测中的进展

5.1 基本原理

目前已经有大量纳米复合材料应用于单一生物传感手段的研究,近年来多模式传感受到越来越多的关注,其传感方式分为双通道传感和双方法传感,双通道传感指在同一方法下产生不同的响应状态;双方法传感指两种不同的方法对待测物的检测。目前所报道的双模式生物传感器大多为双方法下的生物传感,如比色/荧光法、比色/SERS法等。

Su 等^[102] 基于 Au/MoS₂ 开发了差分脉冲 (DPV) 和交流阻抗 (EIS) 双模式传感器,分别

采用 [Ru(NH₃)₆]³⁺、[Fe(CN)₆]^{3-/4-} 作为 DPV 和 EIS 的电化学信号分子,成功检测 microRNA-21 (miRNA-21)。首先,采用盐老化法使互补 DNA2 与 Au/MoS₂ 连接,随后互补 DNA1 通过 Au-S 键与 DNA2/MoS₂/Au 连接。利用 DPV 检测,目标物 miRNA-21 加入时, DNA1、DNA2/MoS₂/Au、miRNA-21 形成“三明治”结构,电化学检测液中 [Ru(NH₃)₆]³⁺ 更多地吸附在电极表面,使 DPV 的电化学信号增强;当利用 EIS 检测时,由于 MoS₂ 表面带有负电荷,目标物 miRNA-21 加入时使电化学检测液中的 [Fe(CN)₆]^{3-/4-} 远离电极表面,使 EIS 的阻抗信号增加。从而利用电流及电阻两种信号变化实现对 miRNA-21 的检测,其传感器原理如图 10 所示。

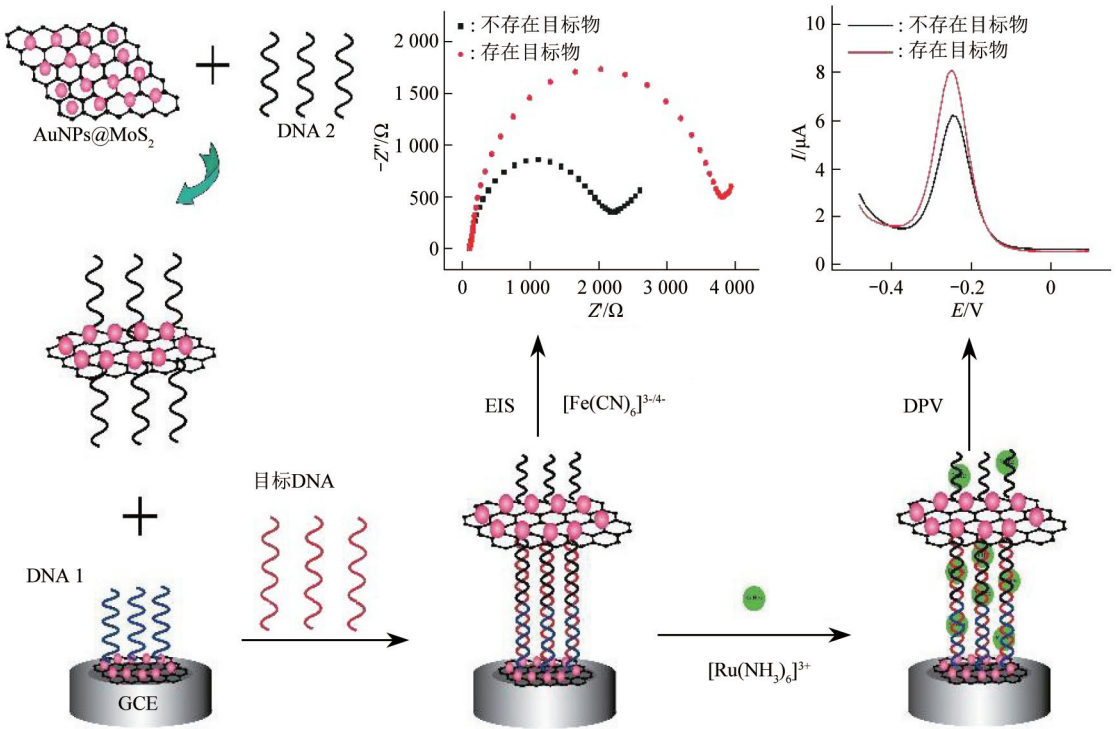


Fig. 10 Schematic diagram of the principle of MoS₂ nanocomposite dual-mode biosensor^[102]

图10 MoS₂纳米复合材料双模式传感基本原理示意图^[102]

5.2 研究进展

纳米材料的多维信息特性,可实现双模式传感器的构建。近年来,由于 MoS_2 具有高导电性、拉曼活性及类过氧化物酶等固有特性,在双通道传感器方面有着独特的优势。两种传感模式间的灵敏度差异可以拓宽检测范围,从而提供更加完善的检测信息^[103-104]。

Liu等^[105]利用邻苯二胺修饰的 MoS_2 NS构建具有比色和荧光双功能的生物传感器,对 H_2O_2 的检测范围为 $(5 \times 10^{-7} \sim 2 \times 10^{-4})$ mol/L,检测限为 5×10^{-7} mol/L,对比于 Fe_3O_4 单模式比色传感器(检

测范围为 $(10^{-6} \sim 10^{-4})$ mol/L)^[106],其检测范围更宽,对比于Pt NPs单模式比色传感器^[107],其检测限降低了3个数量级。同时,该双模式传感器也可以应用于细胞内 H_2O_2 的检测,检测限为 5.5×10^{-6} mol/L(图11)。Ahmed等^[108]利用抗坏血酸作为还原剂,制备了手性的 MoS_2 QDs,由于手性纳米结构表现出的圆二色性,可根据此发光峰来进行物质的检测,故该研究小组构建了荧光和手性的双模式检测系统,对甲型流感病毒(H5N1)的检测限为735 ng/L。

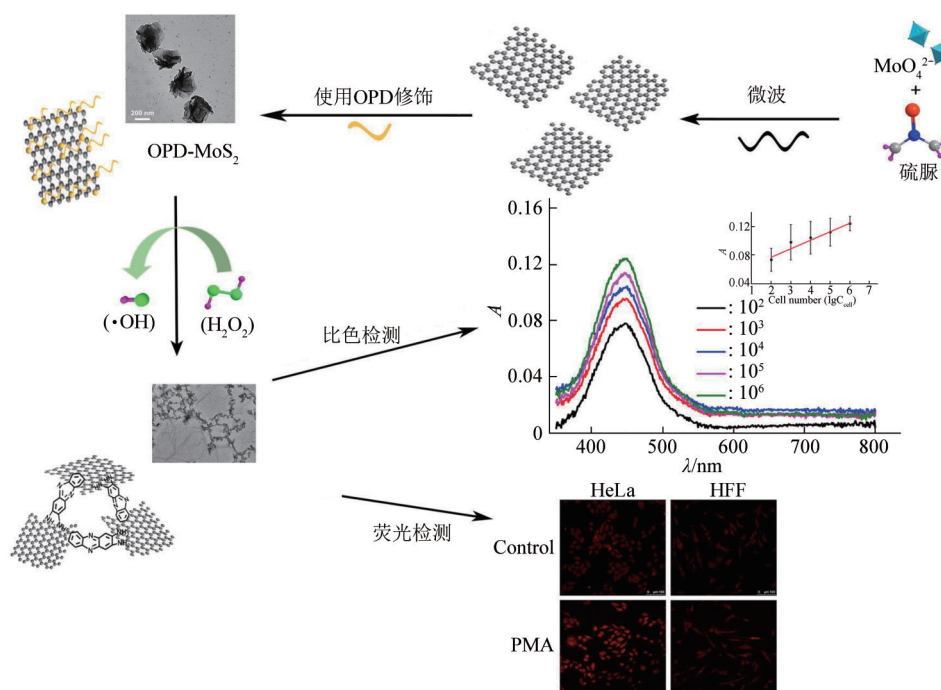


Fig. 11 Schematic diagram of MoS_2 NS dual mode biosensor and H_2O_2 detection by fluorescence and colorimetric^[105]

图11 MoS_2 NS双模式生物传感器的构建示意图及 H_2O_2 荧光检测与比色检测^[105]

5.3 性能参数对比

双模式传感器中多种信号探针的共存是实现双模式检测的关键, MoS_2 纳米复合材料各组分之间的协同作用使其具有优良的多维信息。研究者们持续对 MoS_2 纳米复合材料的组分、结构进行优化,从而构建性能更加优异的双模式生物传感器。本部分将对 MoS_2 复合材料及其他材料在双模式传感领域的检测性能进行对比分析。

2019年Tang等^[109]构建了 MoS_2 QDs/ MnO_2 NS复合材料双模式传感器, MnO_2 纳米片作为GSH的选择性识别剂,利用其过氧化物酶活性实现了对GSH的荧光与细胞成像的双模式检测,线性范围

为 $(10^{-8} \sim 2 \times 10^{-6})$ mol/L,检测限低至 9×10^{-8} mol/L,相比于石墨烯量子点/二氧化锰(MnO_2)纳米片、碳点/ MnO_2 复合材料的单模式荧光传感器而言,双模式传感器的线性范围拓宽^[110-111],且检测限降低了1~2个数量级。此外, MoS_2 纳米复合材料还可以应用于菌落数量的检测,通常单位体积中的细菌或霉菌的数量用CFU表示。Lu等^[112]利用 MoS_2/Au 复合材料,实现鼠伤寒沙门氏菌的比色与光热效应的双模式检测,检测限为 10^5 CFU/L。这都表明了 MoS_2 纳米复合材料的多维信息提取在多模式生物传感领域的巨大潜力。 MoS_2 复合材料及其他材料在双模式生物传感领域性能的对比如表5所示。

Table 5 Comparison of the performance of MoS₂ and its composites in the field of dual-mode biosensing

表5 MoS₂复合材料及其他材料在双模式生物传感领域性能的对比

待测物	材料	传感方法	线性范围/(mol·L ⁻¹)	检测限	参考文献
GSH	MoS ₂ QDs/MnO ₂ NS	荧光、成像	10 ⁻⁸ ~2×10 ⁻⁶	9×10 ⁻⁸ mol/L	[109]
	石墨烯QDs/MnO ₂ NS	荧光	5×10 ⁻⁷ ~10 ⁻⁵	1.5×10 ⁻⁷ mol/L	[110]
	碳点/MnO ₂ NS	荧光	2×10 ⁻⁷ ~6×10 ⁻⁴	2.2×10 ⁻⁸ mol/L	[111]
沙门氏菌	MoS ₂ /Au	比色、光热效应	—	10 ² CFU/ml	[112]

5.4 研究重点及发展趋势

MoS₂双模式生物传感器基于多种优异特性基础上形成两种检测信号对物质进行更加准确的识别, 增强特异性, 提高准确性。目前, 从MoS₂纳米材料中提取多维信息应用于双模式传感时, 需要同时存在两种检测信号, 且要求信号互不干扰; 由于工作量大, 其研究速度较单模式传感较慢, 限制了多模式传感器的发展。因此, 如何既提取材料的多维信息, 又得到较强的输出信号, 成为构建性能优异的双模式生物传感器的研究重点, 此外, 多模式传感与检测仪器的集成也将是未来发展的趋势。

6 总 结

本文对MoS₂纳米复合材料的电化学、FET、SERS、比色及双模式生物传感器的基本原理、研究进展、性能对比、研究重点及发展趋势进行了综述, 展示了MoS₂生物传感器的关键特性, 如高的电催化活性, 可提高活性物质与电极之间的电化学反应; 大的比较面积, 可以更小的体积负载更多的待测物; 高的载流子迁移率, 可以提高光电及电学器件的灵敏度; 良好的生物相容性, 可将其嵌入活细胞中, 为体内生物传感器的建立提供可行性。

MoS₂纳米复合材料生物传感器正在向单分子生物传感器和高通量生物传感器发展。然而, 医学检测领域的应用范围不断扩大, 未来需要更系统、深入的进行以下几个方面的研究: a. 在简单、低成本条件下, 利用纳米材料和生物分子的结构和相互作用来制备多功能的纳米复合材料, 实现高灵敏的生物传感器; b. 对于昂贵的生物样本实现定量、微量的检测及抵抗外界环境对检测的干扰, 如在FET传感器方面, 可考虑与微流控芯片集成控制样本的用量问题; c. 在人体样本的复杂环境中保持足够的特异性和抗干扰性, 如在SERS传感方面针对拉曼活性弱的生物分子, 可以考虑在基底引入多种特异性分子吸附待测物, 增强检测的准确性及选择性; d. 将生物传感器与便携式设备相结合, 实现对

检测数据的自动采集和处理。

参 考 文 献

[1] Ambros V. The functions of animal micro RNAs. *Nature*. 2004, **431**(7006): 350-355

[2] Maduraiveeran G, Sasidharan M, Ganesan V. Electrochemical sensor and biosensor platforms based on advanced nanomaterials for biological and biomedical applications. *Biosens Bioelectron*, 2018, **103**: 113-129

[3] Khansili N, Rattu G, Krishna P M. Label-free optical biosensors for food and biological sensor applications. *Sens Actuators B Chem*, 2018, **265**: 35-49

[4] Bagheri H, Shirzadmehr A, Rezaei M, *et al.* Determination of tramadol in pharmaceutical products and biological samples using a new nanocomposite carbon paste sensor based on decorated nanographene/tramadol-imprinted polymer nanoparticles/ionic liquid. *Ionics*, 2017, **24**(3): 833-843

[5] Baghbani R, Moradi M H, Shadmehr M B, *et al.* A new bio-impedance forceps sensor for measuring electrical conductivity of the biological tissues. *IEEE Sens J*, 2019, **19**(23): 11721-11731

[6] Haghighi M, Shahlaei M, Irandoust M, *et al.* New and sensitive sensor for voltammetry determination of Methamphetamine in biological samples. *J Mater Sci Mater Electron*, 2020, **31**(14): 10989-11000

[7] Alex S A, Chandrasekaran N, Mukherjee A. Using gold nano rod-based colorimetric sensor for determining chromium in biological samples. *J Mol Liq*, 2018, **264**: 119-126

[8] Su J. Portable and sensitive air pollution monitoring. *Light Sci Appl*, 2018, **7**(1): 14-15

[9] Updikes S J, Hicks G P. The enzyme electrode. *Nature*, 1967, **214**(5092): 986-997

[10] Mehrotra P. Biosensors and their applications – a review. *J Oral Biol Craniofac Res*, 2016, **6**(2): 153-159

[11] Hua Z. Ultrathin two-dimensional nanomaterials. *ACS Nano*, 2015, **9**(10): 9451-9469

[12] Gao L, Chen C, Zeng K, *et al.* Broadband, sensitive and spectrally distinctive SnS₂ nanosheet/PbS colloidal quantum dot hybrid photodetector. *Light Sci Appl*, 2016, **5**(7): e16126

[13] Soltani A, Kuschewski F, Bonmann M, *et al.* Direct nanoscopic observation of plasma waves in the channel of a graphene field-effect transistor. *Light Sci Appl*, 2020, **9**(1): 97

[14] Qin C, Jia K, Li Q, *et al.* Electrically controllable laser frequency combs in graphene-fibre microresonators. *Light Sci Appl*, 2020,

- 9(1): 185
- [15] Zhang J, Han J, Peng G, *et al.* Light-induced irreversible structural phase transition in trilayer graphene. *Light Sci Appl*, 2020, 9(1): 174
- [16] Gao F, Yuan R, Chai Y, *et al.* Amperometric hydrogen peroxide biosensor based on the immobilization of HRP on nano-Au/Thi/poly(p-aminobenzenesulfonic acid)-modified glassy carbon electrode. *J Biochem Biophys Meth*, 2007, 70(3): 407-413
- [17] Gu L, Fan Z. Perovskite/organic-semiconductor heterojunctions for ultrasensitive photodetection. *Light Sci Appl*, 2017, 6(8): e17090
- [18] Li X, Li J, Wang X, *et al.* Preparation, applications of two-dimensional graphene-like molybdenum disulfide. *Integr Ferroelectr*, 2015, 158(1): 26-42
- [19] Zhai Y J, Chen X L, Li J H, *et al.* Low-temperature photoluminescence properties of the monolayer MoS₂ nanomaterials. *Integr Ferroelectr*, 2020, 212(1): 147-155
- [20] Desai S B, Madhupathy S R, Sachid A B, *et al.* MoS₂ transistors with 1-nanometer gate lengths. *Science*, 2016, 354(6308): 99-102
- [21] Kalantar-Zadeh K, Ou J Z, Daeneke T, *et al.* Two-dimensional transition metal dichalcogenides in biosystems. *Adv Funct Mater*, 2015, 25(32): 5086-5099
- [22] Habib M M, Roy R, Islam M M, *et al.* Study of graphene-MoS₂ based SPR biosensor with graphene based SPR biosensor: comparative approach. *Int J Nat Eng Sci*, 2019, 7(1): 1-9
- [23] 翟英娇, 李金华, 楚学影, 等. 纳米结构二硫化钼的制备及其应用. *无机材料科学*, 2015, 30(9): 897-905
Zhai Y J, Li J H, Chu X Y, *et al.* *J Inorg Mater*, 2015, 30(9): 897-905
- [24] Shan J, Li J, Chu X, *et al.* Enhanced photoresponse characteristics of transistors using CVD-grown MoS₂/WS₂ heterostructures. *Appl Surf Sci*, 2018, 443: 31-38
- [25] Shi K, Li J, Xiao Y, *et al.* High-response, ultrafast-speed, and self-powered photodetection achieved in InP@ZnS-MoS₂ phototransistors with interdigitated Pt electrodes. *ACS Appl Mater Inter*, 2020, 12(28): 31382-31391
- [26] Das S, Wang Y, Dai Y, *et al.* Ultrafast transient sub-bandgap absorption of monolayer MoS₂. *Light Sci Appl*, 2021, 10(1): 27
- [27] Teo W Z, Chng E L K, Sofer Z, *et al.* Cytotoxicity of exfoliated transition-metal dichalcogenides (MoS₂, WS₂, and WSe₂) is lower than that of graphene and its analogues. *Chem A Eur J*, 2014, 20(31): 9627-9632
- [28] Wang S, Li X, Gong Y, *et al.* Facile synthesis of soybean phospholipid-encapsulated MoS₂ nanosheets for efficient *in vitro* and *in vivo* photothermal regression of breast tumor. *Int J Nanomed*, 2016, 11: 1819-1833
- [29] Loo A H, Bonanni A, Ambrosi A, *et al.* Molybdenum disulfide (MoS₂) nanoflakes as inherently electroactive labels for DNA hybridization detection. *Nanoscale*, 2014, 6(20): 11971-11975
- [30] Wang X, Nan F, Zhao J, *et al.* A label-free ultrasensitive electrochemical DNA sensor based on thin-layer MoS₂ nanosheets with high electrochemical activity. *Biosens Bioelectron*, 2015, 64: 386-391
- [31] Sarkar D, Liu W, Xie X, *et al.* MoS₂ field-effect transistor for next-generation label-free biosensors. *ACS Nano*, 2014, 8(4): 3992-4003
- [32] Park H Y, Dugasani S R, Kang D H, *et al.* n- and p-Type doping phenomenon by artificial DNA and M-DNA on two-dimensional transition metal dichalcogenides. *ACS Nano*, 2014, 8(11): 11603-11613
- [33] Jiang J M, Liu H M, Li X T, *et al.* Nonmetallic SERS-based immunosensor by integrating MoS₂ nanoflower and nanosheet towards the direct serum detection of carbohydrate antigen 19-9. *Biosens Bioelectron*, 2021, 193: 113481
- [34] Lai H S, Ma G R, Shang W J, *et al.* Multifunctional magnetic sphere-MoS₂@Au hybrid for surface-enhanced Raman scattering detection and visible light photo-Fenton degradation of aromatic dyes. *Chemosphere*, 2019, 223: 465-473
- [35] Lin T, Zhong L, Chen H, *et al.* A sensitive colorimetric assay for cholesterol based on the peroxidase-like activity of MoS₂ nanosheets. *Microchim Acta*, 2017, 184(4): 1233-1237
- [36] Zhu W D, Chi M Q, Gao M, *et al.* Controlled synthesis of titanium dioxide/molybdenum disulfide core-shell hybrid nanofibers with enhanced peroxidase-like activity for colorimetric detection of glutathione. *J Colloid Interface Sci*, 2018, 528: 410-418
- [37] Estrela P, Hammond J L, Formisano N, *et al.* Electrochemical biosensors and nanobiosensors. *Essays Biochem*, 2016, 60(1): 69-80
- [38] Yoon J, Lee S N, Shin M K, *et al.* Flexible electrochemical glucose biosensor based on GOx/gold/MoS₂/gold nanofilm on the polymer electrode. *Biosens Bioelectron*, 2019, 140: 111343
- [39] Wu S, Zeng Z, He Q, *et al.* Electrochemically reduced single-layer MoS₂ nanosheets: characterization, properties, and sensing applications. *Small*, 2012, 8(14): 2264-2270
- [40] Su S, Sun H, Xu F, *et al.* Direct electrochemistry of glucose oxidase and a biosensor for glucose based on a glass carbon electrode modified with MoS₂ nanosheets decorated with gold nanoparticles. *Microchim Acta*, 2014, 181(13-14): 1497-1503
- [41] Yang T, Chen M, Nan F, *et al.* Enhanced electropolymerization of poly(xanthurenic acid) - MoS₂ film for specific electrocatalytic detection of guanine and adenine. *J Mater Chem B*, 2015, 3(24): 4884-4891
- [42] Tiwari P, Nirala N R, Prakash R. Determination of the anti-HIV drug nevirapine using electroactive 2D material Pd@rGO decorated with MoS₂ quantum dots. *ChemistrySelect*, 2018, 3(19): 5341-5347
- [43] Mistri H N, Shrivastav P, Jangid A G, *et al.* Development and validation of a rapid liquid chromatography tandem mass spectrometry method to quantify nevirapine in human plasma and its application to bioequivalence study in healthy human subjects. *Anal Lett*, 2007, 40(6): 1147-1165
- [44] Teradal N L, Seetharamappa J. Bulk modification of carbon paste electrode with Bi₂O₃ nanoparticles and its application as an electrochemical sensor for selective sensing of anti HIV drug nevirapine. *Electroanalysis*, 2015, 27(8): 2007-2016

- [45] Kong T, Chen Y, Ye Y P, *et al.* An amperometric glucose biosensor based on the immobilization of glucose oxidase on the ZnO nanotubes. *Sensor Actuat B Chem*, 2009, **138**(1): 344-350
- [46] Devasenathipathy R, Mani V, Chen S M, *et al.* Glucose biosensor based on glucose oxidase immobilized at gold nanoparticles decorated graphene-carbon nanotubes. *Enzyme Microb Technol*, 2015, **78**(1): 40-45
- [47] Zhai Y J, Li J H, Chu X Y, *et al.* MoS₂ microflowers based electrochemical sensing platform for non-enzymatic glucose detection. *J Alloys Compd*, 2016, **672**: 600-608
- [48] Zhai Y J, Li J H, Chu X Y, *et al.* Preparation of Au-MoS₂ electrochemical electrode and investigation on glucose detection characteristics//IEEE. IEEE International Conference on Manipulation, Manufacturing and Measurement on the Nanoscale (3M-NANO). Chongqing, China: IEEE, 2016
- [49] Bao J, Qi Y, Huo D, *et al.* A sensitive and selective non-enzymatic glucose sensor based on AuNPs/CuO NWs-MoS₂ modified electrode. *J Electrochem Soc*, 2019, **166**(13): B1179-B1185
- [50] Babu T G S, Ramachandran T, Nair B. Single step modification of copper electrode for the highly sensitive and selective non-enzymatic determination of glucose. *Microchim Acta*, 2010, **169**(1-2): 49-55
- [51] Li X, Ren K, Zhang M, *et al.* Cobalt functionalized MoS₂/carbon nanotubes scaffold for enzyme-free glucose detection with extremely low detection limit. *Sensor Actuat B Chem*, 2019, **293**: 122-128
- [52] Liu J, Chen X, Wang Q, *et al.* Ultrasensitive monolayer MoS₂ field-effect transistor based DNA sensors for screening of down syndrome. *Nano Lett*, 2019, **19**(3): 1437-1444
- [53] Shan J, Li J, Chu X, *et al.* High sensitivity glucose detection at extremely low concentrations using a MoS₂-based field-effect transistor. *RSC Adv*, 2018, **8**(15): 7942-7948
- [54] Kwak Y H, Dong S C, Ye N K, *et al.* Flexible glucose sensor using CVD-grown graphene-based field effect transistor. *Biosens Bioelectron*, 2012, **37**(1): 82-87
- [55] Yano M, Koike K, Ogata K I, *et al.* Zinc oxide-based biosensors. *Phys Status Solidi*, 2012, **9**(7): 1570-1573
- [56] Yang Y, Zeng B, Li Y, *et al.* Construction of MoS₂ field effect transistor sensor array for the detection of bladder cancer biomarkers. *Sci China Chem*, 2020, **63**(7): 997-1003
- [57] Park H, Han G C, Lee S W, *et al.* Label-free and recalibrated multilayer MoS₂ biosensor for point-of-care diagnostics. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, **9**(50): 43490-43497
- [58] Huang Y W, Wu C S, Chuang C K, *et al.* Real-time and label-free detection of the prostate-specific antigen in human serum by a polycrystalline silicon nanowire field-effect transistor biosensor. *Anal Chem*, 2013, **85**(16): 7912-7918
- [59] Kim D J, Sohn I Y, Jung J H, *et al.* Reduced graphene oxide field-effect transistor for label-free femtomolar protein detection. *Biosens Bioelectron*, 2013, **41**: 621-626
- [60] Lee J, Dak P, Lee Y, *et al.* Two-dimensional layered MoS₂ biosensors enable highly sensitive detection of biomolecules. *Sci Rep*, 2014, **4**(1): 7352
- [61] Zhang Y, Feng D, Xu Y, *et al.* DNA-based functionalization of two-dimensional MoS₂ FET biosensor for ultrasensitive detection of PSA. *Appl Surf Sci*, 2021, **548**: 149-169
- [62] Lee D W, Lee J, Sohn I Y, *et al.* Field-effect transistor with a chemically synthesized MoS₂ sensing channel for label-free and highly sensitive electrical detection of DNA hybridization. *Nano Res*, 2015, **8**(7): 2340-2350
- [63] Mei J, Li Y T, Zhang H, *et al.* Molybdenum disulfide field-effect transistor biosensor for ultrasensitive detection of DNA by employing morpholino as probe. *Biosens Bioelectron*, 2018, **110**: 71-77
- [64] Stiles P L, Dieringer J A, Shah N C, *et al.* Surface-enhanced Raman spectroscopy. *Annu Rev Anal Chem*, 2008, **1**(1): 601-626
- [65] Bi L, Wang Y, Yang Y, *et al.* Highly sensitive and reproducible SERS sensor for biological pH detection based on a uniform gold nanorod array platform. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, **10**(18): 15381-15387
- [66] Heeg S, Mueller N S, Wasserroth S, *et al.* Experimental tests of surface-enhanced Raman scattering: moving beyond the electromagnetic enhancement theory. *J Raman Spectrosc*, 2020, **52**(2): 310-322
- [67] Li Z, Corbett B, Gocalinska A, *et al.* Direct visualization of phase-matched efficient second harmonic and broadband sum frequency generation in hybrid plasmonic nanostructures. *Light Sci Appl*, 2020, **9**(1): 180-190
- [68] Sivanesan A, Adamkiewicz W, Kalaivani G, *et al.* Towards improved precision in the quantification of surface-enhanced Raman scattering (SERS) enhancement factors: a renewed approach. *Analyst*, 2015, **140**(2): 489-496
- [69] 李金华, 张思楠, 翟英娇, 等. MoS₂ 及其金属复合表面增强拉曼散射基底的发展及应用. *物理学报*, 2019, **68**(13): 134203
- Li J H, Zhang S N, Zhai Y J, *et al.* *Acta Phys Sin*, 2019, **68**(13): 134203
- [70] Mandavkar R, Lin S, Kulkarni R, *et al.* Dual-step hybrid SERS scheme through the blending of CV and MoS₂ NPs on the AuPt core-shell hybrid NPs. *J Mater Sci Technol*, 2022, **107**: 1-13
- [71] Zuo P, Jiang L, Li X, *et al.* Enhancing charge transfer with foreign molecules through femtosecond laser induced MoS₂ defect sites for photoluminescence control and SERS enhancement. *Nanoscale*, 2019, **11**(2): 485-494
- [72] Sun L, Hu H, Zhan D, *et al.* Plasma modified MoS₂ nanoflakes for surface enhanced Raman scattering. *Small*, 2014, **10**(6): 1090-1095
- [73] Su S, Zhang C, Yuwen L, *et al.* Creating SERS hot spots on MoS₂ nanosheets with in situ grown gold nanoparticles. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, **6**(21): 18735-18741
- [74] Zhai Y, Yang H, Zhang S, *et al.* Controllable preparation of the Au-MoS₂ nano-array composite: optical properties study and SERS application. *J Mater Chem C*, 2021, **9**(21): 6823-6833
- [75] Wang K Q, Sun D W, Pu H B, *et al.* Polymer multilayers enabled stable and flexible Au@Ag nanoparticle array for nondestructive

- SERS detection of pesticide residues. *Talanta*, 2021, **223**: 121782
- [76] Zhao Y, Chu B H, Zhang L C, *et al.* Constructing sensitive SERS substrate with a sandwich structure separated by single layer graphene. *Sens Actuators*, 2018, **263**: 634-642
- [77] Singha S S, Mondal S, Bhattacharya T S, *et al.* Au nanoparticles functionalized 3D-MoS₂ nanoflower: an efficient SERS matrix for biomolecule sensing. *Biosens Bioelectron*, 2018, **119**: 10-17
- [78] Qiu H, Li Z, Gao S, *et al.* Large-area MoS₂ thin layers directly synthesized on Pyramid-Si substrate for surface-enhanced Raman scattering. *RSC Adv*, 2015, **5**(102): 83899-83905
- [79] Qiu H, Wang M, Li L, *et al.* Hierarchical MoS₂-microspheres decorated with 3D AuNPs arrays for high-efficiency SERS sensing. *Sens Actuators B Chem*, 2018, **255**: 1407-1414
- [80] Medetalibeyoglu H, Kotan G, Atar N, *et al.* A novel sandwich-type SERS immunosensor for selective and sensitive carcinoembryonic antigen (CEA) detection. *Anal Chim Acta*, 2020, **1139**: 100-110
- [81] Feng J, Li X, Cheng H, *et al.* A boronate-modified molecularly imprinted polymer labeled with a SERS-tag for use in an antibody-free immunoassay for the carcinoembryonic antigen. *Microchim Acta*, 2019, **186**(12): 774
- [82] Er E, Sánchez-Iglesias A, Silvestri A, *et al.* Metal nanoparticles/MoS₂ surface-enhanced Raman scattering-based Sandwich immunoassay for α -fetoprotein detection. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, **13**(7):8823-8831
- [83] Zhao J, Wu C, Zhai L, *et al.* A SERS-based immunoassay for the detection of α -fetoprotein using AuNS@Ag@SiO₂ core-shell nanostars. *J Mater Chem C*, 2019, **7**(27): 8432-8441
- [84] Yang L, Gao M X, Zhan L, *et al.* An enzyme-induced Au@Ag core-shell nanostructure used for an ultrasensitive surface-enhanced Raman scattering immunoassay of cancer biomarkers. *Nanoscale*, 2017, **9**(7): 2640-2645
- [85] Honda M, Kataoka K, Seki T, *et al.* Confined stimuli-responsive polymer gel in inverse opal polymer membrane for colorimetric glucose sensor. *Langmuir*, 2009, **25**(14): 8349-8356
- [86] Sharma D, Nagpal A, Pakade Y B, *et al.* Analytical methods for estimation of organophosphorus pesticide residues in fruits and vegetables: a review. *Talanta*, 2010, **82**(4): 1077-1089
- [87] Palacios-Morillo A, Alcázar Á, De Pablos F, *et al.* Differentiation of tea varieties using UV-Vis spectra and pattern recognition techniques. *Spectrochim Acta Part A*, 2013, **103**: 79-83
- [88] Zhang Y, Zhou Z, Wen F, *et al.* A flower-like MoS₂-decorated MgFe₂O₄ nanocomposite: mimicking peroxidase and colorimetric detection of H₂O₂ and glucose. *Sens Actuators B*, 2018, **275**:155-162
- [89] Zhu J, Wen M, Wen W, *et al.* Recent progress in biosensors based on organic-inorganic hybrid nanoflowers. *Biosens Bioelectron*, 2018, **120**: 175-187
- [90] Zhang X, Wu D, Zhou X, *et al.* Recent progress in the construction of nanozyme-based biosensors and their applications to food safety assay. *Trends Anal Chem*, 2019, **121**: 115668
- [91] Lin T, Zhong L, Guo L, *et al.* Seeing diabetes: visual detection of glucose based on the intrinsic peroxidase-like activity of MoS₂ nanosheets. *Nanoscale*, 2014, **6**(20): 11856-11862
- [92] Nirala N R, Abraham S, Kumar V, *et al.* Colorimetric detection of cholesterol based on highly efficient peroxidase mimetic activity of graphene quantum dots. *Sensor Actuat B Chem*, 2015, **218**: 42-50
- [93] Nirala N R, Vinita, Prakash R. Quick colorimetric determination of choline in milk and serum based on the use of MoS₂ nanosheets as a highly active enzyme mimetic. *Microchim Acta*, 2018, **185**(4): 224
- [94] Xian Z, Zhang L, Yu Y, *et al.* Nanozyme based on CoFe₂O₄ modified with MoS₂ for colorimetric determination of cysteine and glutathione. *Microchim Acta*, 2021, **188**(3): 65
- [95] Zhao Y, Huang Y, Wu J, *et al.* Mixed-solvent liquid exfoliated MoS₂ NPs as peroxidase mimetics for colorimetric detection of H₂O₂ and glucose. *RSC Adv*, 2018, **8**(13): 7252-7259
- [96] Yu J, Ma X, Yin W, *et al.* Synthesis of PVP-functionalized ultra-small MoS₂ nanoparticles with intrinsic peroxidase-like activity for H₂O₂ and glucose detection. *RSC Adv*, 2016, **6**(84): 81174-81183
- [97] Yu J, Ma D, Mei L, *et al.* Peroxidase-like activity of MoS₂ nanoflakes with different modifications and their application for H₂O₂ and glucose detection. *J Mater Chem B*, 2018, **6**(3): 487-498
- [98] Lin T, Zhong L, Song Z, *et al.* Visual detection of blood glucose based on peroxidase-like activity of WS₂ nanosheets. *Biosens Bioelectron*, 2014, **62**: 302-307
- [99] Yun J, Li B, Cao R. Positively-charged gold nanoparticles as peroxidase mimic and their application in hydrogen peroxide and glucose detection. *Chem Commun*, 2010, **46**(42): 8017-8019
- [100] Nandwana V, Huang W, Li Y, *et al.* One-pot green synthesis of Fe₃O₄/MoS₂ 0D/2D nanocomposites and their application in noninvasive point-of-care glucose diagnostics. *ACS Appl Nano Mater*, 2018, **1**(4): 1949-1958
- [101] Wei H, Wang E K. Fe₃O₄ magnetic nanoparticles as peroxidase mimetics and their applications in H₂O₂ and glucose detection. *Anal chem*, 2008, **80**(6): 2250-2254
- [102] Su S, Cao W, Liu W, *et al.* Dual-mode electrochemical analysis of microRNA-21 using gold nanoparticle-decorated MoS₂ nanosheet. *Biosens Bioelectron*, 2017, **94**: 552-559
- [103] Li L, Zhang X, Liang Y, *et al.* Dual-channel fiber surface plasmon resonance biological sensor based on a hybrid interrogation of intensity and wavelength modulation. *J Biomed Opt*, 2016, **21**(12): 127001
- [104] Falconnet D, She J, Tornay R, *et al.* Rapid, sensitive and real-time multiplexing platform for the analysis of protein and nucleic-acid biomarkers. *Anal Chem*, 2015, **87**(3): 1582-1589
- [105] Liu H, Wang B, Li D, *et al.* MoS₂ nanosheets with peroxidase mimicking activity as viable dual-mode optical probes for determination and imaging of intracellular hydrogen peroxide. *Microchim Acta*, 2018, **185**(6): 287
- [106] Kim M I, Shim J, Li T, *et al.* Fabrication of nanoporous nanocomposites entrapping Fe₃O₄ magnetic nanoparticles and oxidases for colorimetric biosensing. *Chemistry*, 2011, **17**(38): 10700-10707

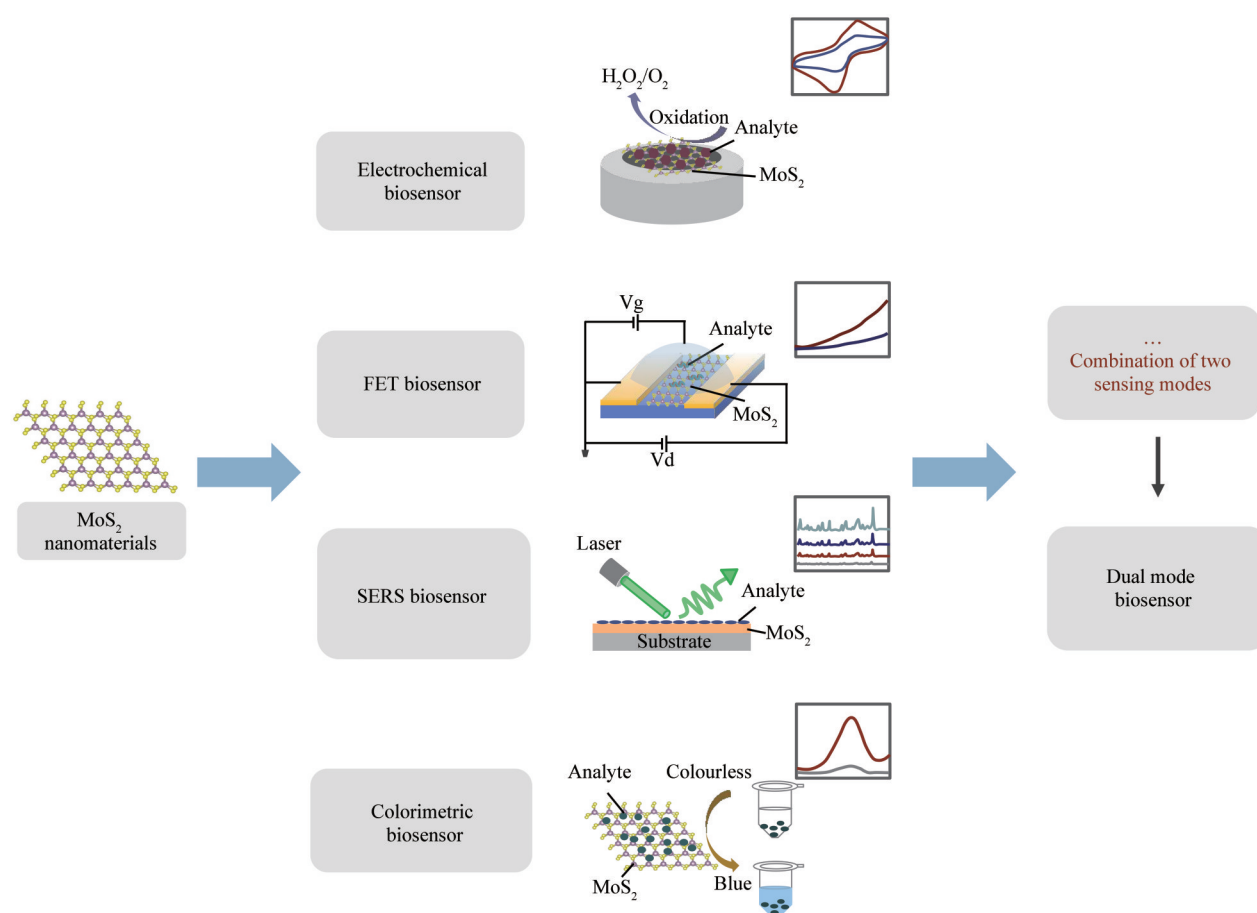
- [107] Chen X, Zhou X, Hu J. Pt - DNA complexes as peroxidase mimetics and their applications in colorimetric detection of H_2O_2 and glucose. *Anal Methods*, 2012, **4**(7): 2183-2187
- [108] Ahmed S R, Neethirajan S. Chiral MoS_2 quantum dots: dual-mode detection approaches for avian influenza viruses. *Glob Chall*, 2018, **2**(4): 1700071
- [109] Tang X, Zeng X, Liu H, *et al.* A nanohybrid composed of MoS_2 quantum dots and MnO_2 nanosheets with dual-emission and peroxidase mimicking properties for use in ratiometric fluorometric detection and cellular imaging of glutathione. *Microchim Acta*, 2019, **186**(8): 572
- [110] Yan X, Song Y, Zhu C, *et al.* Graphene quantum dot- MnO_2 nanosheet based optical sensing platform: a sensitive fluorescence “turn off-on” nanosensor for glutathione detection and intracellular imaging. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, **8**(34): 21990-21996
- [111] Cai Q Y, Li J, Ge J, *et al.* A rapid fluorescence “switch-on” assay for glutathione detection by using carbon dots- MnO_2 nanocomposites. *Biosens Bioelectron*, 2015, **72**: 31-36
- [112] Lu L, Ge Y, Wang X, *et al.* Rapid and sensitive multimode detection of *Salmonella typhimurium* based on the photothermal effect and peroxidase-like activity of MoS_2/Au nanocomposite. *Sens Actuators B*, 2021, **326**: 128807

Application of Molybdenum Disulfide Nanomaterials in Biosensors*

FANG Wen-Hui**, ZHANG Yu, ZHAI Ying-Jiao**, LI Jin-Hua, XU Ming-Ze

(Nanophotonics and Biophotonics Key Laboratory of Jilin Province, Ministry of Education Key Laboratory for Cross-Scale Micro and Nano Manufacturing, School of Physics Changchun University of Science and Technology, Changchun 130022, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from “111” Project of China (D17017), Project of Education Department of Jilin Province (JJKH20220723KJ), and The National Natural Science Foundation of China (62174015).

** Corresponding author.

FANG Wen-Hui. Tel: 86-13756021022, E-mail: whfang@cust.edu.cn

ZHAI Ying-Jiao. Tel: 86-15044093999, E-mail: yjzhai@cust.edu.cn

Received: December 2, 2021 Accepted: June 24, 2022

Abstract In recent years, nanomaterials have provided a new research approach for biosensor technology and greatly improved the performance of biosensor. Molybdenum disulfide (MoS_2) nanomaterials have been widely used in biosensors due to their unique properties such as large specific surface area, adjustable band gap and high electron mobility. This paper introduces electrochemical, field effect transistor (FET), surface-enhanced Raman scattering (SERS), colorimetric method and dual-mode biosensor based on MoS_2 nanomaterials. Among them, MoS_2 electrochemical biosensor uses the redox reaction between target and biological probe to analyze the concentration of target. It has the advantages of high sensitivity, fast response speed and simple operation, but its experimental cost is high, so low-cost experimental methods need to be developed in the future. When MoS_2 acts on FET, it is used as the channel material to contact the analyte, and the gate applies bias voltage to realize the current change. It is small in size and high in sensitivity, but there are few reports on the detection of biomolecules in actual human samples. Therefore, it is necessary to focus on solving the problem of compatibility between sensor and biological solution in the future. MoS_2 nanocomposite SERS biosensor can be combined with chemical enhancement and electromagnetic enhancement to achieve single-molecule detection. Its sample consumption is small and no special treatment is required, but the large-scale optical analysis system of its detection process is complex and expensive. Therefore, the simplification of optical analysis equipment and detection system is a problem to be further studied. MoS_2 nanocomposite colorimetric biosensor utilizes its peroxidase activity to catalyze the color change of the chromogenic substrate. It has the advantages of easy operation and low cost, but its sensitivity is not high and the reaction time is long. Therefore, in the future, it is necessary to find high-performance MoS_2 nanomaterials to achieve fast and highly sensitive detection. MoS_2 nanocomposite dual-mode biosensor is based on one material to form two detection signals, combining two analytical methods for substance detection, with strong specificity and high accuracy. At present, how to extract a variety of information and apply it to dual-mode detection is still the focus of research, and the integration of detection instruments in dual-mode sensing will also be the trend of future development. Based on the analysis and conclusion of this paper, which provides ideas for the further application and future research directions of MoS_2 biosensors in the field of biological detection.

Key words molybdenum disulfide, biosensor, biomolecular detection

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0372