

基于共价有机框架的电化学生物传感器在生物样品检测中的应用

浩天瑞霖 朱子煜 蔡艳慧 王微 王祯 梁阿新* 罗爱芹*

(北京理工大学生命学院 分子医学与生物诊疗工业和信息化部重点实验室 北京 100081)

摘要 共价有机框架材料(Coalent Organic Frameworks, COFs)是一种具有纳米级结构有序性的二维或三维有机结晶材料, 具有高度周期性和可修饰性等结构优点. 基于 COFs 制备的电化学生物传感器具有灵敏度高、特异性强、重复性好等特点, 在检测生物样品方面具有广阔前景. 本综述简要概述了 COFs 的合成方法与策略、电化学生物传感器的介绍与分类以及 COFs 在电化学生物传感检测生物样品领域的应用. 最后本综述对 COFs 材料在生物传感领域的技术瓶颈与未来的发展方向进行了总结与讨论.

关键词 共价有机框架材料; 电化学生物传感器; 生物样品; 检测

Application of Covalent Organic Framework-Based Electrochemical Biosensors in Biological Sample Detection

Haotian, Ruilin Zhu, Ziyu Cai, Yanhui Wang, Wei
Wang, Zhen Liang, Axin* Luo, Aiqin*

(Key Laboratory of Molecular Medicine and Biotherapy, the Ministry of Industry and Information Technology, School of Life Science, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China)

Abstract Covalent organic frameworks (COFs) are two-dimensional or three-dimensional organic crystalline materials with nanoscale structural order, which have structural advantages such as high periodicity and modifiability. Electrochemical biosensors based on COFs have the characteristics of ultra-sensitivity, strong specificity, and good repeatability, and have broad prospects in the detection of biological samples. The synthesis methods and strategies of COFs, the introduction and classification of electrochemical biosensors, and the application of COFs in electrochemical biosensing to detect biological samples are briefly summarized. Finally, the technical bottlenecks of COFs materials in the field of biosensing and their future development directions are summarized and discussed.

Keywords covalent organic frameworks; electrochemical biosensor; biological sample; detection

1 引言

人体健康监控和生物安全目前已成为社会和学界关注的焦点. 因此, 建立便捷、灵敏的生物样品检测体系具有重要意义. 生物样品指取样于生物体的器官、组织、细胞等介质经人工处理制备而成的分析用样本, 在本综述中也包含取样于自然或人工生态系统的水体、食物制品等介质经人工处理制备而成的分析用样本. 对生物样品中目标分析物的检测具有检测样本成分复杂、背景干扰强度高和目标成分含量极低的特点, 检测技术难度较高. 为解决这一问题, 对生物样品中目标成分的检测方法的设计思路主要从两个方向出发: 识别元件的构装与微弱信号的放大^[1-2].

电化学生物传感器具有简单易行的操作优势, 同时也具备优异的检测灵敏度与选择性. 纳米材料与电化学传感器在学科领域上的紧密交联, 让纳米材料的不断创新为电化学生物传感器的进一步研究提供了更高的灵

敏度、更低的检测限以及新的设计思路^[3-4]. 目前, 现有的电化学生物传感器虽然更加简便轻量化, 但仍存在操作过程复杂和制造步骤繁琐的缺点, 这也促使了电化学生物传感器制造方法的创新^[5-6].

共价有机框架材料(Coalent Organic Frameworks, COFs)是一种通过共价键连接由轻元素(如 C, H, N, B 等)构成的刚性有机结构单元而形成的二维或三维有机结晶材料. 它在结构上具有周期性、有序性、可修饰性、高热结构稳定性和密度低等特点^[7-8], 具有丰富的功能可变性^[9-10]. 在能源^[11]、分离分析^[12]、新型材料开发^[13]、光化学^[14]、制药^[15]和生物检测^[16]等领域均表现出良好的应用潜力, 具有较好的交叉学科研究前景. COFs 在电化学生物传感中常用来富集待测物和作为有效反应载体, 其检测特性取决于孔径与形状等结构特点^[17], 为电化学传感研究提供了新思路^[18-19].

本综述简要总结了 COFs 的合成策略和方法、电化

* E-mail: lax@bit.edu.cn; bitluo@bit.edu.cn

Received July 31, 2022; published September 9, 2022.

Project supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2019YFA0904104).

项目受国家重点研发计划(No. 2019YFA0904104)资助.

学生物传感器的简介和分类,并展示了 COFs 在生物样品检测中的潜力,包括生物标志物检测、抗生素测定和食品检测(图 1)。首先从 COFs 的合成策略出发,根据反应进行所需能量来源不同,将 COFs 合成方法分为了热能传导法、机械能传导法、电磁波能传导法和自反应能法并对其进行阐述。随后根据生物识别元件不同对电化学学生物传感器进行分类和介绍。最后阐述了 COFs 在电化学学生物传感检测生物样品领域的应用,并对 COFs 材料在生物传感领域的技术瓶颈与未来的发展方向进行了总结与讨论。

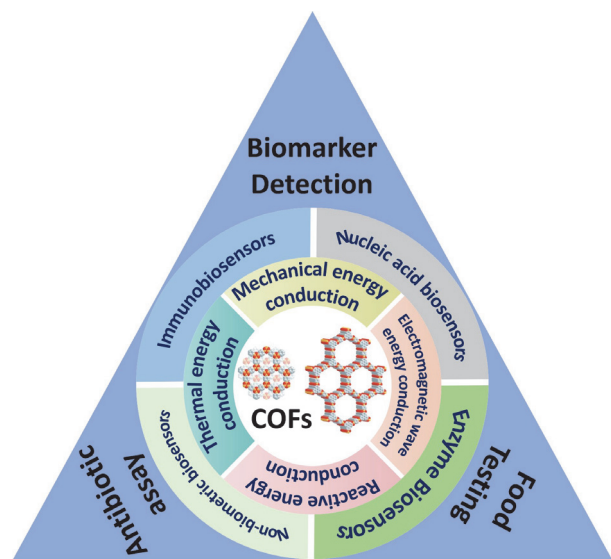


图 1 基于共价有机框架的电化学学生物传感器在生物样品检测中的应用概述示意图

Figure 1 Overview schematic of application of covalent organic framework-based electrochemical biosensors in biological sample detection

2 共价有机材料的合成策略和方法

COFs 材料的合成本质上是根据拓扑图将构建单元(单体)通过缩聚反应形成可逆/不可逆的共价键连接。拓扑图是合成 COFs 的设计图纸^[20],阐述共价键形成的方向并指导单体的组装,使单体在二维平面扩展为规则的具孔隙的规则结构^[21]。单体是形成多孔有序结构的基础,它的结构决定了生成的 COFs 是 2D 材料还是 3D 材料:具有线性结构的单体可缩聚形成 2D COFs,具有立体结构的单体可缩聚形成 3D COFs^[22]。单体的种类、长度和作为接头的共价键的键角之间的排列组合构成了 COFs 材料拓扑种类的多样性^[23],是调节 COFs 材料孔径的主要因素。缩聚反应使单体通过共价键有序连接。

表 1 三种典型缩聚反应合成 COFs 的优缺点^[25]

Table 1 Advantages and disadvantages of three typical polycondensation reactions to synthesize COFs^[25]

缩聚反应	合成 COFs 的优点	合成 COFs 的缺点
硼酸聚合反应	低密度、高表面积	环硼氧烷和硼酸酯易水解和氧化
三嗪聚合反应	高 Brunauer-Emmett-Teller (BET) 比表面积、高热稳定性和化学稳定性	结晶度较低
亚胺键形成反应	对水的高稳定性、大量的醛和胺接头、易构建共轭 π 键系统	反应条件要求较高

根据形成共价键的种类,合成 COFs 的典型缩聚反应可分为:硼酸缩合反应(含硼键)、三嗪缩聚反应(三嗪结构)和亚胺键形成反应(亚胺键)^[24],三种典型缩聚反应合成的 COFs 优缺点总结于表 1。

具有可逆键连接的 COFs 材料在水解稳定性、结晶度和功能性方面存在矛盾^[26]。可逆键会降低 COFs 的水解稳定性,因此研究人员会使用合成后策略“锁闭”可逆键,如 Jin 等^[27]在合成了 COF-300 后使用邓氏法^[28]将亚胺键还原为胺键,但这种策略会降低 COFs 的功能性。同时,在目前的反应体系下,COFs 的稳定性和结晶度在一定程度上是互斥的。对此,Grünenberg 等^[29]提出了一种直接获得胺连接的共价有机框架的新策略。通过在 COF 合成方案中引入甲酸,将 COF 通过较为温和的反应途径还原,在保留已合成 COF 的高结晶度的基础上引入功能性,同时满足了 COF 的水解稳定性需求。从合成策略角度解决了 COF 水解稳定性、结晶度和功能性之间的“三难困境”。

多种拓扑种类与多种反应种类的组合是 COFs 功能多样性的基础。对比与之并列的二维纳米材料石墨烯、MOFs 等,要实现 COFs 多样化的合成策略与方法通常需要苛刻的反应条件与精准的操作技术,这限制了 COFs 材料与前沿研究的结合与批量生产的潜力。

大多数 COFs 的合成需要外界能量帮助跨过反应能障,根据能量来源的不同,可将 COFs 合成方法分为:热能传导法、机械能传导法、电磁波能传导法和自反应能法。各种 COFs 合成方法的特点总结于表 2。

2.1 热能传导法

热能传导法使用有机溶剂^[30]、熔盐/离子液体^[31-32]、有机陶土^[33]等介质作为热媒,使用热能驱动单体合成 COFs。在合成过程中,温度、压力和反应时间是需要控制的主要变量。

以有机溶剂作为热媒的 COFs 合成方法称为溶剂热法,溶剂热法是学界普遍使用的 COFs 合成方法之一^[34]。目前,研究学者已使用溶剂热法合成了 500 多种不同的二维聚合物材料^[35]。该方法将单体溶解于适当溶剂,通过超声等方法使单体分散均匀。将所得均匀溶液加入耐热反应容器,使用通气或冷冻解冻泵循环法脱气后密封^[36],控制反应条件在一定压力和温度下反应一段时间合成 COFs^[37]。溶剂的组合可用来控制反应物的溶解度,也可使用调节剂在反应体系中引入可逆性^[38]。Zhang 等^[39]使用了一种基于 C=C 缩聚反应的低温溶剂热法合成了具有强电化学发光(ECL)性质的共价有机框

表2 共价有机材料的合成策略和方法的特点

Table 2 The characteristics of each COFs synthesis method

合成方法		能量来源/传输媒介	反应条件	优点	缺点
热能传导法	溶剂热法	有机溶剂	高温高压、真空	COFs 产量相对较高; 优化的反应时间 (IL 离子热法、 盐介导结晶法)	苛刻的反应条件 (除 IL 离子热法外)
	离子热法	熔盐/离子液体(IL)			
	盐介导结晶法	有机陶土	高温		
	直热法	无媒介			
机械能传导法	机械化学法	机械研磨	常温常压	高反应速率; 无溶剂或少溶剂条件 (机械化学法)	较低的产物表面积、 结晶度与孔隙率
	声化学法	声振动			
电磁波能传导法	微波法 光化学法	微波 光照	适中的温度条件	极高的反应速率	较低的产物表面积
自反应能法	室温合成法 界面合成法	无额外能量	常温常压	简易的合成步骤; 较快的反应时间	较低的产量

架纳米片 (Covalent Organic Framework Nanosheets, CONs) Py-sp²c-CON 的前体 Py-sp²c-COF. 与以 Py-sp²c-COF、TFPPy 和亚胺连接的苕 COF 相比, Py-sp²c-CON 表现出更高的 ECL 信号, 该研究证明 sp² 碳 CONs 在 ECL 检测中可以直接作为高性能 ECL 发光体, 从而扩大了 COFs 的应用范围. Han 等^[40]提出了一种两步溶剂热法以提高 COF 的结晶度, 将传统的一步合成过程分为了单体缩聚和结构缺陷的校正和修复两个步骤. 该方案提出的两步溶剂热工艺可以有效地将低结晶 COF 转化为具有高结晶度的 COF, 同时适用于 COFs 的高质量放大合成, 为高质量 COF 的可扩展合成开辟了一条新道路. 溶剂热法对反应条件的要求较为苛刻, 通常需要较高的温度(≥120 °C)、惰性气体或真空环境以及较长的反应时间(3 d 或更长)使合成反应有序进行, 确保产物的产率与结晶度^[41]. 这些要求阻碍了使用溶剂热法合成的 COFs 的产业化生产, 改进合成策略以降低溶剂热法的成本是 COFs 合成领域比较有前景的研究方向.

以熔盐/离子液体作为热媒的 COFs 合成方法称为离子热法, 常用于合成基于三嗪聚合反应的 COF (CTF). 熔盐热媒离子热法首先由 Kuhn 等^[42]建立, 在惰性气氛下将单体腈与作为三聚反应催化剂和溶剂的 ZnCl₂ 盐转移至 Pyrex 管中, 抽气密封并在 400 °C 下加热 40 h. 经过 4 d 的纯化洗涤步骤, 从所得粗反应块分离得到 CTF-1. 熔盐热媒离子热法需要极端的温度条件^[43], 同时要求单体具有较高的热稳定性, 从而限制了单体的选择范围. 以离子液体(Ionic liquid, IL)作为热媒的离子热法是对熔盐热媒离子热法的简化. 离子液体具有高热稳定性、极低的蒸气压与可回收性等优势, 在 COFs 合成过程中不仅起到溶剂和催化剂功能, 还可作为结构导向剂或潜在模板^[44]. 在合成过程中, 单体和催化剂溶于离子液体, 在远低于熔盐热媒离子热法的温度和压力条件下发生缩聚反应生成 COFs. IL 离子热法有望作为未来批量生产 COFs 的通用合成体系之一. Guan 等^[32]选择 1-丁基-3-甲基咪唑双((三氟甲基)磺酰基)亚胺 ([BMIm][NTf₂])作为 IL 溶剂, 在室温常压下合成了 3D-IL-COF-1、3D-IL-COF-2 和 3D-IL-COF-3.

3D-IL-COF-1 的合成仅用了 3 min, 且 [BMIm][NTf₂] 可多次重复使用而无活性损失, 为发展简化的 COFs 合成方法提出了一种新思路.

盐介导结晶法结合了有机陶土工艺, 是一种绿色易行的无溶剂合成 COFs 的方法, 于 2017 年由 Karak 等^[33]提出 (图 2a). 在合成过程中, 使用对甲苯磺酸 (PTSA-H₂O) 与单体混合, 加入少量水使其混匀形成盐面团. 在高温下短时间加热面团, 洗涤烘干后即可制得 COFs^[45-46]. Karak 等^[33]使用该方法制得的 TpPa 系列 COFs 经粉末 X 射线衍射 (PXRD) 表征, 证实了它具有高结晶度的特点. 在后续研究中, 将这种方法成功用于双螺杆挤出机连续合成 COF, 是使用大型设备高通量合成 COFs 的一次突破.

除此之外, 还有将混合均匀的单体粉末于惰性气氛下直接煅烧合成 COFs 的直接加热法 (直热法). Jiang 等^[47]将混合均匀的单体粉末加入管式炉, 在 Ar 气氛下 280 °C 煅烧 4 h, 洗涤干燥后得到 COF-280. 在同样的反应体系下, 通过改变煅烧温度和 PTSA 加入量合成了一系列具有不同物理特征和催化性能的 COFs, 为简化的反应环境条件下合成 COFs 的方法提供了新的参考.

2.2 机械能传导法

机械能传导法通过研磨^[48]、声振动^[49]等机械运动向单体传递机械能合成 COFs. 由此类方法合成 COFs 所需反应条件远低于热能传导法, 不需要特殊的反应条件 (如: 惰性气体环境), 消耗能量更少、时间更快, 是一种具有优势的绿色合成途径, 可作为规模生产 COFs 的备选方案.

通过研磨传递机械能的 COFs 合成方法称为机械化学法. 在温和环境下 (室温常压), 将待反应单体加入研钵或研磨罐等研磨容器中并机械研磨一段时间以合成 COFs, 反应进行的阶段可通过粉末的颜色观测或红外光谱仪 (FT-IR) 表征^[50]. 机械化学法使用简单的研磨器具就能实现 COFs 的合成, 具有快速、绿色、成本效益出众的特点, 但在实际应用中需要克服孔隙率和结晶度不佳的难题. 机械化学法最早于 2013 年由 Biswal 等^[48]提出, 基于席夫碱反应在无溶剂条件下使用研杵和研钵

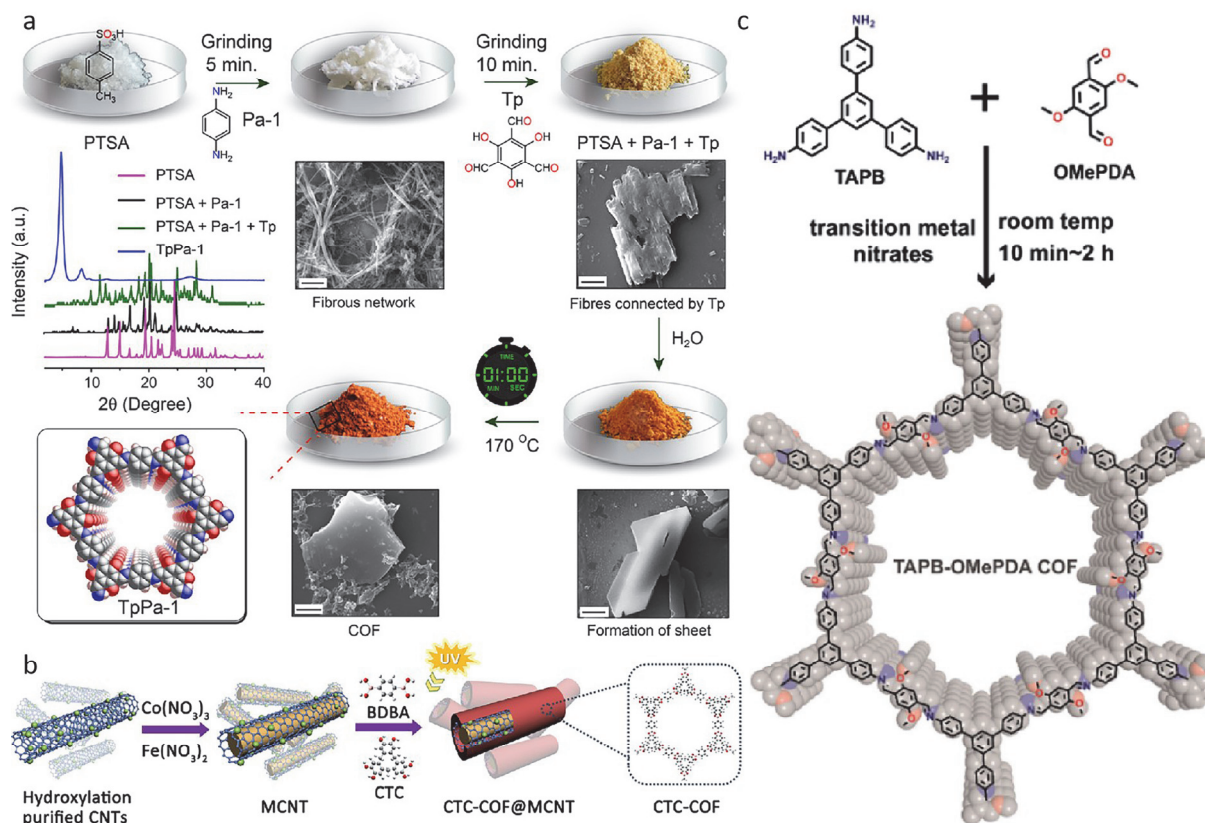


图 2 (a) 通过分子组织方法合成 COF, 并对每个单独的结晶步骤进行表征^[33]. (b) CTC-COF@MCNT 的合成过程^[59]. (c) 过渡金属硝酸盐催化 TAPB-OMePDA COF 的快速合成^[66]

Figure 2 (a) Synthesis of COFs via a molecular organization approach with characterization of each individual crystallization steps^[33]. (b) The synthesis process of CTC-COF@MCNT^[59]. (c) Rapid synthesis of TAPB-OMePDA COF catalyzed by transition-metal nitrates^[66]
Reproduced with permission^[33]. Copyright 2017, American Chemical Society. Reproduced with permission^[59]. Copyright 2020, Elsevier. Reproduced with permission^[66]. Copyright 2021, American Chemical Society

研磨底物合成了 TpPa-1(MC)、TpPa-2(MC) 和 TpBD(MC), 合成过程仅使用了 40 min. 与之相比, 溶剂热法合成 TpBD 的反应条件需要真空 120 °C 反应 72 h. 虽然 FT-IR 光谱、固态核磁共振(NMR)谱表征结果表明两种方法合成的 COF 具有相同或相似的局部结构, 同时 PXRD 分析结果证明两种方法生成 COF 的结晶度是相同的, 但氮吸附-解吸实验结果对比发现机械化学法合成的 COF 具有较低 BET 比表面积和孔隙率. Lv 等^[51]在环境温度下球磨 Tp 和三聚氰胺制备了 TpMa-COF, 并探究了三种不同的溶剂环境(无溶剂、亚甲基亚砷和超纯水溶剂辅助、PTSA 和超纯水催化剂辅助)对机械化学合成的影响. 实验结果表明, 添加适当的液体催化剂可以提高合成 TpMa-COF 的结晶度. 与溶剂热法相比, 球磨法合成 TpMa-COF 的反应时间缩短了 36 倍, 溶剂用量减少了 8 倍, 为 COFs 在批量合成的产业化方面提供了理论指导.

使用声振动产生的声波合成 COFs 的合成策略称为声化学法. 在温和环境下(室温常压), 将待反应单体加入定制的超声波反应器中超声反应一段时间以合成 COFs. 合成反应的原理基于声空化现象, 声波撞击反应单体形成短时存在的气泡, 气泡的迅速生成与猛烈破

裂产生局部的高温高压区域, 促使单体聚合形成 COFs^[52]. 声化学法具有能源消耗低、合成时间短等优点, 在有机材料合成领域应用广泛. Yang 等^[49]将单体加入定制的喇叭形超声波 Pyrex 反应器中声化学合成了 COF-1 (1 h)和 COF-5 (2 h). 扫描电子显微镜(SEM)表征结果表明所得产物具有比传统溶剂热法更小的粒径 (50~250 nm). COF-5 的时空产率达到了 45 kg·m⁻³·d⁻¹, 比常规溶剂热法高 9 倍, 是快速合成 COFs 的又一突破.

2.3 电磁波能传导法

电磁波能传导法合成 COFs 的能量来源为电磁波, 包括微波^[53]和光照^[54]. 该方法的显著特点是能够大幅缩短 COFs 合成所需时间, 同时也具有较低的反应能量需求.

使用微波供能 COFs 合成反应的方法称为微波法. 微波法最早由 Campbell 等^[53]在 2009 年提出, 类似于溶剂热法, 首先将所选单体加入反应容器后密封, 使用超声等方法使反应物形成均匀分散体, 随后通过微波辐射提供缩聚反应发生所需的能量. 相比于其他方法, 微波法有望在最短的反应时间内合成 COFs, 且可控性更佳. 一般来说, 这个过程所需的反应温度低于热能传导法^[55]. Zhang 等^[56]基于 Zinckle 反应, 使用微波法制备了

紫晶基 CON. 将单体加入微波反应容器中, 在 100 °C 下使用微波辐射 2 h, 冷却后洗涤纯化, 将产物分散于乙醇中得到紫晶基 CON. 相较于溶剂热法, 微波法的反应温度降低了 20 °C, 反应时间缩短了 36 倍^[57], 这为基于微波法快速合成 COFs 开辟了新的途径.

使用广谱波长的光为 COFs 合成反应供能的方法称为光化学法或光促法. 光促法最早于 2017 年由 Kim 等^[54]提出, 以快于溶剂热法 48 倍的生长速度合成了尺寸均匀的“海胆形” COF-5(UV-COF-5). 其合成过程与微波法类似, 仅供能缩聚反应部分不同, 使用 200~2500 nm 波长的模拟太阳光照射混合物进行反应^[58]. 光促法可在短时间内合成具有特殊形态的 COFs 材料. Liang 等^[59]采用光促法制备了具有层状包覆磁性碳纳米管的海参状结构的 COFs(图 2b). 将单体混合于石英瓶中, 以溶剂热方法的标准对其进行前处理并超声混匀后, 使用紫外线照射 48 h, 经洗涤纯化获得产物 CTC-COF@MCNT, 是对光促法合成特定形状 COFs 的探索.

2.4 反应能法

大多数 COFs 合成方法需要额外的能量, 而在一些方法中, COFs 的合成仅需要底物发生缩聚反应时的反应能, 这是反应能法的特征. 反应能法包括室温合成法与界面法, 无需苛刻的反应条件(除固体界面法外), 最大程度地节省了 COFs 合成的能量消耗. 反应能法简易的合成步骤与较低的成本带来了更高的潜在经济效益.

室温合成法的方案十分简单易行, 将单体与催化剂以特定比例混合并溶于溶剂, 然后通过简易的搅拌使缩聚反应发生, 将所得产物分离纯化即可得到所需 COFs^[60-63]. 这种方法也被应用于 COFs 复合材料的原位合成^[64-65]. Zhu 等^[66]在环境温度和温和的溶液相环境下选择了六种不同的过渡金属硝酸盐作为催化剂催化单体之间的席夫碱缩聚来合成 TAPB-OMePDA COF(图 2c). 发现以 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 作为催化剂时结晶产物最多, 对反应条件优化后将结晶 COFs 的生成时间缩短到 10 min 以内. 此种方法已经被成功推广至其它 2D、3D 亚胺 COFs 以及通过吡啶键连接的 COFs 的合成, 拓展了室温合成 COFs 的应用范围.

界面合成法首先应用于批量合成二维聚合物薄膜, 由 Dey 等^[67]引入用于构建 COFs 的合成方案. 根据方案的不同, COFs 薄膜可合成于液-液界面、液-固界面、固-气界面、液-气界面和三相界面等^[67-71]. 以液-液界面为例, 将单体 1 溶于高密度溶剂, 加入容器作为底层, 然后在底层顶部加入低密度溶液作为隔离层, 最后缓慢添加溶解了单体 2 的低密度溶液作为第三层. 在不受干扰的情况下室温静置一段时间后于两相界面处获得 COFs. 界面合成法是一种新颖的 COFs 绿色合成方法, 从聚合物合成角度为 COFs 的合成提供了普适方法.

3 电化学生物传感器

在进行生物样品检测时, 电化学生物传感器会搭载一个或一组生物识别元件, 通常为具有生物识别能力的有机物质, 其核心组成包括: 抗体、酶和人工合成修饰的特征分子^[72-73]. 以生物识别元件作为分类依据, 生物传感器可分为免疫传感器、适体传感器、酶生物传感器和核酸(DNA 和适体)生物传感器^[74]. 除此之外, 还有基于超分子主客体识别和金属纳米粒子催化的非生物识别传感器.

3.1 免疫生物传感器

免疫传感器基于高亲和力的抗原-抗体协同作用设计识别元件, 是一种具有高选择性和灵敏度的电化学测定平台. 免疫传感器的设计思路常从两个方向出发: 无标记型和标记型^[75]. 一般来说, 标记型免疫传感器的灵敏度高于未标记型免疫传感器, 未标记型免疫传感器发生抗体非特异性结合的情况也比标记型免疫传感器更为普遍. 因此, 建立多样化的解决方案来提高免疫传感器的灵敏度与解决非标记型免疫传感器抗体非特异性结合的难题是该领域具有前途的发展方向之一^[76].

3.2 核酸生物传感器

核酸生物传感器利用了核酸的固有生物选择性实现识别功能, 常采用两种合成策略: DNA 碱基配对杂交策略和基于亲和力的核酸传感策略. 基于亲和力的核酸传感策略即适体生物传感器的设计策略. 适体是基于核酸(RNA, ssDNA 或 dsDNA)的人工合成修饰生物受体, 它与靶分子的结合表现出高亲和力和特异性. 适体传感器可以实现低至 $\text{fg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的检测限, 能够高灵敏检测出各种癌症生物标志物^[73]. 由于存在核酸探针与电极表面难以结合的难题, 在设计核酸生物传感器时, 研究人员一般会对核酸探针进行基团修饰以提高其与电极表面的结合力与灵活性. 同时, 同系物/类似物分子与 DNA 适体发生非特异性相互作用, 以及生物体液中的非目标核酸与核酸探针杂交, 从而干扰与目标分析物的精准结合的情况也是设计核酸生物传感器时需要重点考虑的^[77].

3.3 酶生物传感器

酶生物传感器使用固定化酶作为生物识别元件, 通过酶与底物的特异性结合实现传感器对检测物的超灵敏、高特异性检测. COFs 材料在嵌入法和电化学聚合法固定化酶中因其良好的酶稳定作用被广泛报道^[78-79]. 电极上固定化酶的构象扩展受限是该领域面临的难题, 作为解决方案, 研究人员提出了一种具有 COF 外壳的多酶微胶囊(enzymes@COF), 该复合纳米材料具有纳米级空腔和 COF 外壳, 能够在封装酶的自由构象不受限的情况下保护封装酶免受外部恶劣环境影响, 为构建酶生物传感器提供了新的参考方法^[80]. 在最近的研究中, 酶

生物传感器已成功应用于葡萄糖、尿素等小分子生物标志物的检测^[81]。

3.4 非生物识别传感器

除了搭载生物识别元件,还有许多基于非生物识别元件的电化学生物传感器。例如:基于超分子主客体识别作用的电化学生物传感器和基于金属纳米颗粒(MNPs)纳米酶的电化学生物传感器等。超分子相互作用的瞬态特性支持传感器通过排除分析物重置,提供了开发可重复使用传感器的新思路。目前,该领域面对的主要瓶颈之一是基于主客体作用的传感器在生物分子的识别应用中多为单点识别,通过修饰官能团等方法增加客体的识别位点是未来研究中具有创新前景的路径^[82-83]。金属纳米颗粒在生物传感领域应用广泛,具有增强生物识别位点、固定化受体、高催化效率、高电子转移率、高生物相容性等优势^[84]。除了金属纳米颗粒外,还有许多纳米材料能够作为纳米酶催化氧化还原反应,如碳纳米管^[85]、金属氧化物^[86]等。

4 基于 COFs 的电化学生物传感器在生物样品检测中的应用

COFs 的多孔纳米材料特性为电化学生物传感赋予了独特的优势,一方面,对 COFs 的结构调节可精细到原子精度,以 COFs 作为合成平台,通过结合不同功能单体可实现丰富的功能,如原位预处理生物标志物以增强检测的特异性、提高反应效率或与其它材料结合增加

反应活性位点、稳定电子-空穴和增强电场以增强信号和增加检测灵敏度等。另一方面,COFs 的高孔隙率允许其以高负载效率装载功能分子或捕获气体;临床前研究结果证明了其出色的生物相容性^[87-90]。因此,在基于 COFs 的电化学传感系统中,COFs 常起到稳定与固定功能成分、捕获气体标志物、增强电流信号与模拟酶的作用。所制备的电化学生物传感器在生物标志物检测、抗生素测定、食品检测等生物样品检测领域均表现出了良好的应用前景(表 3)。

4.1 生物标志物检测

生物标志物检测的原理为:通过设计的特定检测方法,对检测样本中的生物代谢途径中的特定产物的存在与否与含量高低等指标进行检测与评估,从而得出相应的结论^[107]。人体血浆、尿液、汗液等体液中的特定代谢物质的含量反常可作为疾病发生的判据,对特定的生物标志物进行检测从而监控人体健康水平具有重要意义。在探索生物标志物检测应用的研究中,COFs 作为一种多元化的电化学传感合成平台,可用于组合与搭载各种生物识别元件以实现多种生物标志物分析与检测,提供了一种改善检测灵敏度和检测限的新思路。

2020 年, Wang 等^[91]设计并制造了基于 HRP-pSC4-AuNPs@COFs 的新型纳米探针用于结直肠癌(CRC)衍生的外泌体的电化学检测。其中用对硫代杯[4]芳烃水合物(pSC4)修饰的金纳米粒子(AuNPs)和辣根过氧化物酶(HRP)对球形 COFs 进行功能化修饰。COFs 的高孔隙率使其能够负载大量的 HRP,从而赋予探针高催化活

表 3 近年来基于 COFs 的电化学传感器的传感方法与应用

Table 3 Sensing methods and applications of electrochemical sensors based on COFs in recent years

应用	检测基质	待测物质	COF 合成方法	传感方法	参考文献
CRC ^a 标志物检测	血清样品	CRC 衍生外泌体	室温合成法	酶传感器	[91]
NSCLC ^b 标志物检测	血清样品	PD-L1 ^c 外泌体 ^e	溶剂热法	适体传感器	[92]
NSCLC 标志物检测	血清样品	ctDNA EGFR L858R	溶剂热法	适体传感器	[93]
早期妊娠、癌症标志物检测	血清样品	人绒毛膜促性腺激素(HCG)	溶剂热法	免疫传感器	[94]
PCC ^c 标志物检测	外周血样品	PCC-CTC ^f	室温合成法	纳米酶/比色传感器	[95]
PCa ^d 标志物检测	血清样品	前列腺特异性抗原(PSA)	溶剂热法	免疫传感器	[96]
癌症标志物检测	细胞培养液	NO	溶剂热法	纳米酶传感器	[97]
癌症标志物检测	细胞培养液	NO	溶剂热法	纳米酶传感器	[98]
抗生素测定	血清、河水、牛奶样品	氨基青霉素(AMP)	熔盐离子热法	适体传感器	[99]
抗生素测定	尿液、废水、牛奶样品	土霉素(OTC)	室温合成法	适体传感器	[100]
抗生素测定	饮用水、牛奶样品	恩诺沙星(ENR)	声化学法	纳米酶传感器	[101]
抗生素测定	血清样品	ENR、AMP	溶剂热法	适体传感器	[102]
抗生素测定	血清、尿液、牛奶样品	环丙沙星(CIP)	溶剂热法	适体传感器	[103]
农药残留检测	肉制品样品	呋喃唑酮	声化学法	纳米酶传感器	[85]
食品添加剂检测	食用油样品	叔丁基对苯二酚(TBHQ)	溶剂热法	纳米酶传感器	[86]
食品病毒检测	牡蛎、草莓、粪便样品	人类诺如病毒(HuNoV)	溶剂热法	适体传感器	[104]
食品毒素检测	牛奶样品	黄曲霉毒素 M1 (AFM1)	室温合成法	适体传感器	[105]
食品毒素检测	牛奶样品	AFM1	溶剂热法	纳米酶传感器	[106]

^aCRC: 结直肠癌; ^bNSCLC: 非小细胞肺癌; ^cPCC: 嗜铬细胞瘤; ^dPCa: 前列腺癌; ^ePD-L1⁺外泌体: 程序性死亡配体 1 蛋白阳性外泌体; ^fPCC-CTC: 嗜铬细胞瘤循环肿瘤细胞。

性. 同时, COFs 的刚性框架结构可以稳定 HRP 的结构, 显著提高了探针的稳定性. 该传感器的线性范围为 $5 \times 10^2 \sim 10^7 \text{ particles} \cdot \mu\text{L}^{-1}$, 检测限 (LOD) 为 $160 \text{ particles} \cdot \mu\text{L}^{-1}$. 该方案已用于分析临床血清样本, 可以成功区分 CRC 患者和健康人, 在临床诊断中具有广阔的应用前景.

2022 年, 该课题组^[92]设计了一种检测程序性死亡配体 1 蛋白阳性(PD-L1⁺)外泌体的电化学生物传感器, 用于非小细胞肺癌(NSCLC)的检测(图 3). 该传感器结合了超薄二维共价有机框架纳米片(2D COF NSs)与成簇规则间隔短回文重复序列(CRISPR)Cas 12a 适体系统用于信号放大. 用金纳米粒子功能化的 COF-367 NS(AuNPs)修饰的工作电极显著改善了传感器的电化学生性能. 该传感器的线性范围为 $1.2 \times 10^2 \sim 1.2 \times 10^7 \text{ particles} \cdot \mu\text{L}^{-1}$, 检测限(LOD)为 $38 \text{ particles} \cdot \mu\text{L}^{-1}$, 优于大多数学界已提出的外泌体检测报告. 该传感器已应用于分析临床血清样本, 成功区分了非小细胞肺癌患者和健康人, 并验证了该传感器用于诊断非小细胞肺癌的可行性.

Liu 等^[95]设计了一种双模式(电化学/视觉)微流控装置, 能快速灵敏地检测嗜铬细胞瘤循环肿瘤细胞(PCC-CTC)(图 4a). 其中靶向修饰的基于共价有机框架的纳米酶(COF@Pt)被用作过氧化物酶模拟物, 以放大

H_2O_2 还原的电化学响应, 并催化羟基自由基对 3,3',5,5'-四甲基联苯胺的氧化. 该传感器线性范围为 $2 \sim 10^5 \text{ cells} \cdot \text{mL}^{-1}$, 检测限(LOD)为 $1 \text{ cells} \cdot \text{mL}^{-1}$. 使用该传感器检测细胞裂解物样品中的谷胱甘肽(GSH), 结果表明制备的纳米酶是分析应用中天然过氧化物酶的有效替代品. 同时, 设计了一种基于纳米酶的用于视觉定量 GSH 的荧光测试条, 该试纸的制备工艺简单、成本低廉, 可广泛用于 GSH 的检测.

值得注意的是, 在 2020 年 Wang 等^[91]和 Liu 等^[95]的研究中, 均采用了一种简便的室温合成法策略合成球形 COF: 将前处理后的单体溶液在剧烈振摇下混合(该过程耗时不超过 1 min), 经过静置洗涤等后处理即得到 COF 产物, 实现了室温下球形 COF 的简便操作合成.

4.2 抗生素测定

抗生素在医疗、农业、畜牧业等领域被广泛应用于治疗细菌感染, 同时, 抗生素的滥用造成了细菌菌株耐药性进化、抗生素抗性基因污染、水体污染等后果, 严重威胁了人类健康与生态系统稳态^[108-109]. 相比于传统仪器检测, 电化学传感器可充分发挥其便携、高效、易操作的优势, 对实际样本中的抗生素成分进行超灵敏快速测定, 以实现对环境中的抗生素的监测定量. 在探索抗生素测定应用的研究中, COFs 常与金属纳米离子相

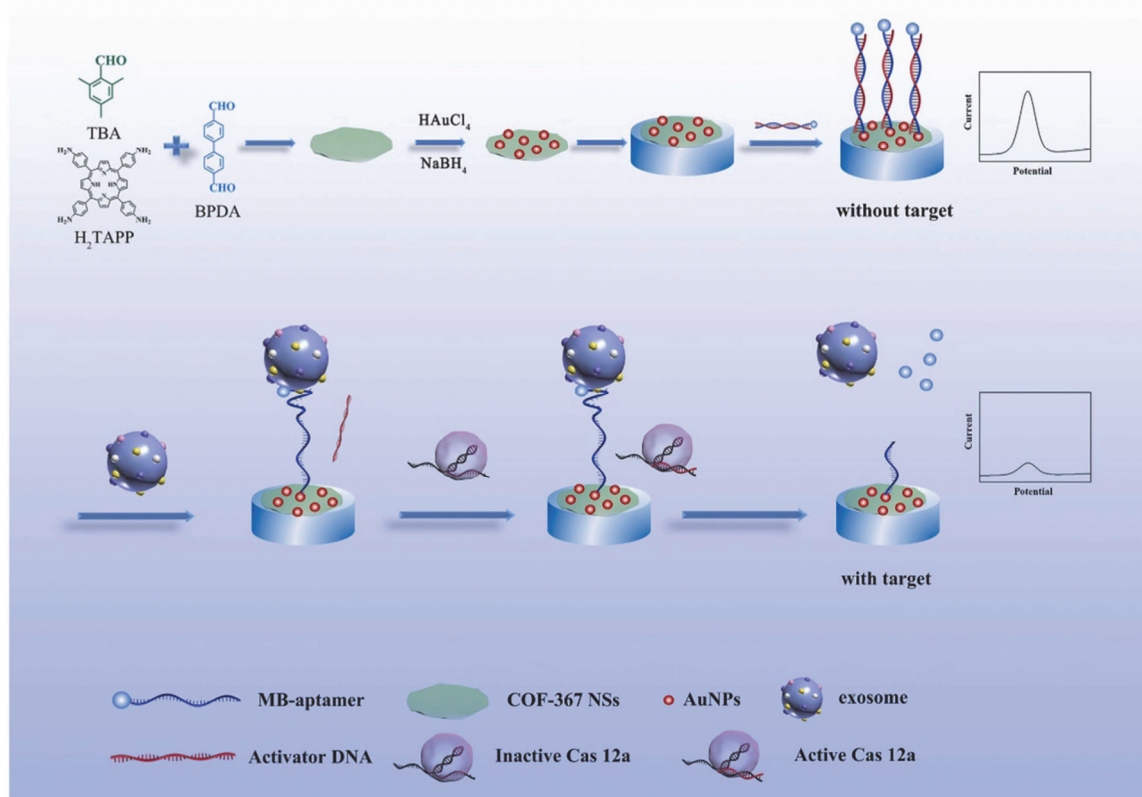


图 3 用于 NSCLC 临床检测的电化学生物传感器的设计示意图^[92]

Figure 3 NSCLC clinical analysis using the proposed biosensor^[92]

Reproduced with permission^[92]. Copyright 2022, Elsevier

结合, 通过提供大量适体结合位点和 π - π 堆积等相互作用增强传感器的电化学性质, 提升构建的适体与待检测抗生素的相互作用能力, 从而实现灵敏度的提升。

Liu 等^[99]合成了一种结合了钴基金属有机骨架(Co-MOF)和对苯二甲腈基共价有机骨架(TPN-COF)的复合纳米结构 Co-MOF@TPN-COF, 基于该结构开发的非标记电化学适体传感器可用于检测氨基青霉素(AMP)(图 4b)。由于具有强 π - π 堆积相互作用和氢键, Co-MOF@TPN-COF 纳米片上可以结合大量的适体链。该传感器的线性范围为 $1.0 \text{ fg}\cdot\text{mL}^{-1} \sim 2.0 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 检测限(LOD)为 $0.217 \text{ fg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。为了评估其在实际样品分析中的适用性, 该方案被用于测定 500 倍稀释的人血清、河水和牛奶中的 AMP 残留。样品回收率与相对标准偏差(RSD)结果表明, 所提出的用于 AMP 检测的适体传感器在实际样品中具有潜在的应用价值。

Zhou 等^[100]设计并合成了一系列结合了 COF 和铈(Ce)金属有机框架(Ce-MOF)的纳米杂化物 Ce-MOF@COF, 并以三聚氰胺尿酸盐(MCA)作为单

体构建的 COF 为代表, 使用纳米杂化物复合材料 Ce-MOF@MCA 构建了用于检测土霉素(OTC)的无标记电化学适体传感器(图 4c)。在 COF 材料的合成步骤使用了简便的室温合成法策略, 合成反应仅耗时 30 min。具有高含量 MCA 的 Ce-MOF@MCA 杂化物对 OTC 靶向适体表现出高生物亲和力。该传感器的线性范围为 $0.1 \sim 0.5 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$, 检测限(LOD)为 $17.4 \text{ fg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。对实际样品的检测实验结果表明, 该传感器在牛奶、废水与尿液实际样品的 OTC 检测中具有优异的适用性, 有望成为检测各种分析物(如抗生素、重金属离子或癌症标志物)的高效适体传感平台。

Lu 等^[101]通过溶剂超声法原位合成了共价有机骨架/金纳米粒子高导电率复合材料 TAPB-PDA-COFs/AuNPs, 基于该材料制备的电化学传感器可用于检测恩诺沙星(ENR)。该课题组采用的基于溶剂环境的声化学法策略实现了 COF 的高速率合成: 将经过前处理后均匀分散的单体溶液在超声波条件下放置 10 min, 随后进行室温孵育、洗涤等后处理即得到 COF 产物。该传感器

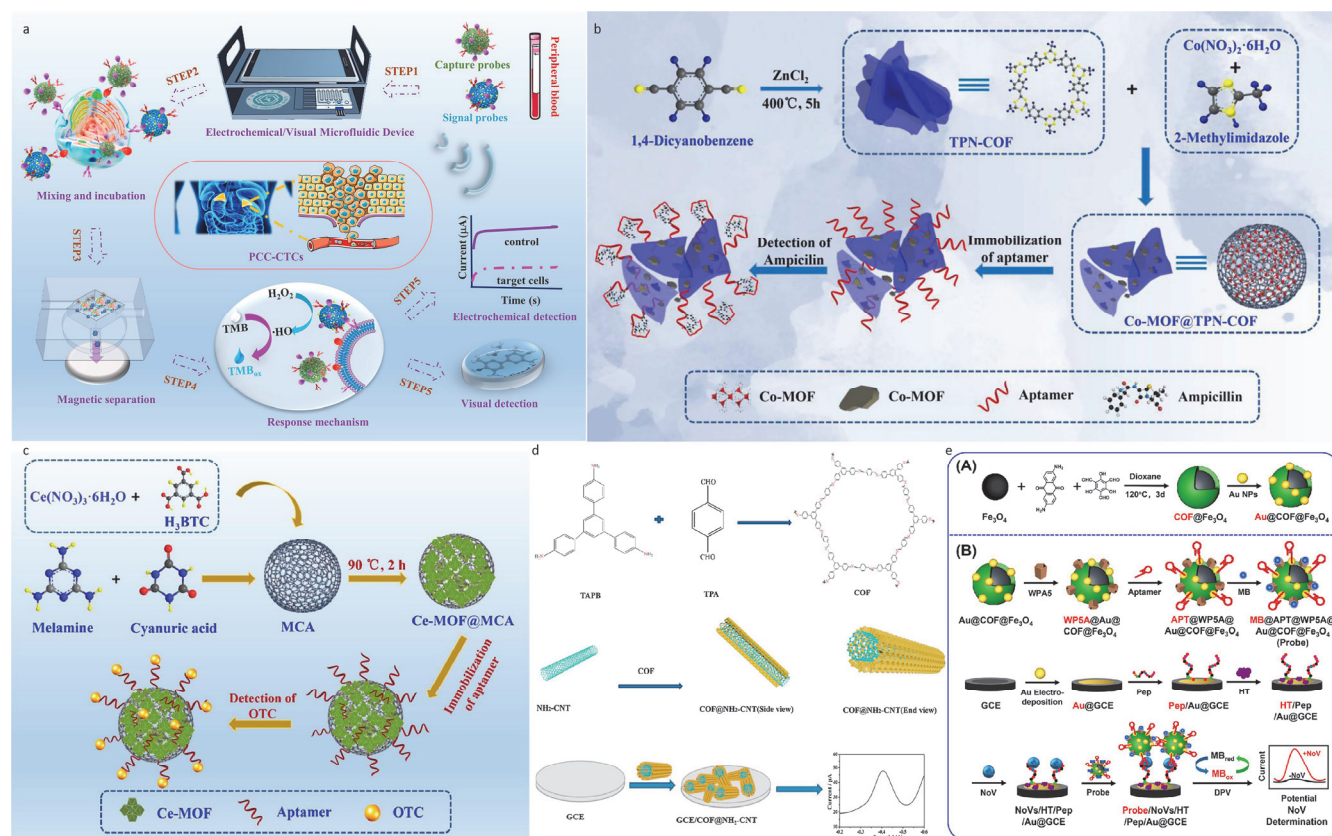


图 4 (a) 用于 PCC-CTC 检测的双模微流控装置示意图^[95]。(b) 基于 Co-MOF@TPN-COF 的氨苄青霉素检测适体传感器构建示意图^[99]。(c) 用于检测 OTC 的基于 Ce-MOF@MCA 的适体传感器的制造过程示意图^[100]。(d) COF、COF@NH₂-CNT 和 COF@NH₂-CNT/GCE 的合成^[85]。(e) 使用电化学生物传感器检测 HuNoV 的示意图^[104]

Figure 4 (a) Illustration of the dual-mode microfluidic device for PCC-CTC detection^[95]. (b) The schematic diagram of the construction of the Co-MOF@TPN-COF-based aptasensor for detecting Ampicillin^[99]. (c) Schematic diagram of the fabrication procedure of the Ce-MOF@MCA-based aptasensor for detecting OTC^[100]. (d) Synthesis of COF, COF@NH₂-CNT and COF@NH₂-CNT/GCE^[85]. (e) Schematic representation of HuNoV detection using the electrochemical biosensor^[104]

Reproduced with permission^[95]. Copyright 2022, Elsevier. Reproduced with permission^[99]. Copyright 2019, Elsevier. Reproduced with permission^[100]. Copyright 2019, Elsevier. Reproduced with permission^[85]. Copyright 2020, Elsevier. Reproduced with permission^[104]. Copyright 2022, Elsevier

在 $0.05 \sim 10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 $10 \sim 120 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的线性范围内显示出了 $0.041 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的检测限(LOD). 在对该传感器在实际样品中量化 ENR 的可靠性评估中, 检测了用磷酸缓冲盐溶液(PBS)稀释并通过标准添加方法加入已知浓度的 ENR 溶液的水与牛奶样品, 传感器表现出了优异的回收率($96.7\% \sim 102.2\%$)和低 RSDs ($0.9\% \sim 6.4\%$), 将成为开发氟喹诺酮类药物测定的潜在候选者.

4.3 食品检测

近年来, 食源性疾病爆发事件的出现频率显著增高, 食品安全越来越成为国家和地区发展的重要参考因素^[110]. 食品风险因素监控一直是社会与学界的关注热点, 其中包括: 兽药/农药/残留、食品添加剂、病原体和霉菌毒素等^[111]. 因此, 建立便捷、高效且灵敏的食品风险因素测量体系意义重大.

Sun 等^[85]将 COF_{TAPB} 固定在氨基官能化碳纳米管($\text{NH}_2\text{-CNT}$)载体并修饰在玻碳电极(GCE)上制得电化学传感器 $\text{COF}_{\text{TAPB}}@\text{NH}_2\text{-CNT}/\text{GCE}$, 用于检测肉食品样品中的呋喃唑酮(图 4d). 同样地, 在 COF 材料的合成步骤该课题组也使用了声化学法策略, 对前处理后混匀的单体进行超声处理, 合成反应仅耗时 5 min, 实现了 COF 产物的快速合成. 该传感器的线性范围为 $0.2 \sim 100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 检测限(LOD)为 $7.75 \times 10^{-8} \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. $\text{COF}_{\text{TAPB}}@\text{NH}_2\text{-CNT}$ 为传感器提供了较大的电活性表面积、优异的导电性和多样的表面官能团. 在鸡肉和羊肉样品中进行了回收率测试, 所得回收率为 $87.8\% \sim 126.9\%$. 此外, 该传感器对实际样品中呋喃唑酮的检测具有与高效液相色谱法(HPLC)相当的准确度.

Chen 等^[86]基于 $\text{Co}_3\text{O}_4@\text{TAPB-DMTP-COF}$ 复合材料构建电化学传感器, 用于选择性测定食品添加剂叔丁基对苯二酚(TBHQ). 由 TAPB-DMTP-COF 壳层提供的多层柱状通道有效地促进了 TBHQ 分子向活性 Co^{3+} 位点的扩散. 在最佳条件下, 该传感器表现出两个线性动态范围($0.05 \sim 1.0$ 和 $1.0 \sim 400 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 检测限(LOD)为 $0.02 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$. 为了探究共存离子的影响和评估实际应用的可行性, 测定了传感器对 $5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ TBHQ 中不同干扰因子的干扰容限, 并测定了不同食用油样品中的 TBHQ. 与传统的 HPLC 测量相比, 该传感体系对复杂真实样品中 TBHQ 的高精度测定更具意义.

Zhao 等^[104]使用磁性共价有机骨架/柱芳烃异质超分子纳米复合材料($\text{MB}@\text{Apt}@\text{WP5A}@\text{Au}@\text{COF}@\text{Fe}_3\text{O}_4$)作为信号探针, 构建了一种集成了人类诺如病毒(HuNoV)的两种特异性识别元件(适体和肽)的夹心式电化学传感器, 用于无核酸提取/扩增特异性检测 HuNoV(图 4e). 磁性 $\text{COF}@\text{Fe}_3\text{O}_4$ 用于指定 Au NPs 和接枝超分子主体 WP5A, 并且能够提供重要的客体分子富集能力, 构建的 $\text{WP5A}@\text{Au}@\text{COF}@\text{Fe}_3\text{O}_4$ 复合物显著增强了电极的电导率. 该传感器的线性范围为 $2.5 \sim$

$2.5 \times 10^5 \text{ copy}\cdot\text{mL}^{-1}$, 检测限为 $0.84 \text{ copy}\cdot\text{mL}^{-1}$. 与免疫色谱法相比, 该传感器对临床样品的检测表现出更高的灵敏度和准确性. 同时, 它能够确定 GII.4 和 GII.3 的主要感染菌株, 对 HuNoV GII 组的选择性达到 74%, 为 HuNoV 的即时检测提供了较大潜力的方法.

在探索食品检测应用的研究中, 研究人员设计检测体系时更加注重 COFs 在作为骨架指定功能单元和增强导电率方面的辅助功能. COFs 与其他纳米材料组合形成探针等纳米结构, 表现出独特的功能化特性. 在对实际样品的电化学检测中, 传感器常表现出良好的抗干扰能力, 这对未来的基于 COFs 的电化学传感器的实际应用至关重要.

5 结论与展望

COFs 体现出了分子级别的严格有序结构, 多样化的合成策略与方法构成了 COFs 结构的多样性, 赋予了它们在信号放大和多功能化修饰方面的独特优势, 基于 COFs 制备的电化学传感器具有超灵敏、特异性强、重复性好等特点. 与此同时, 实现这些特点需要克服 COFs 制备流程复杂等难题, 很大程度上依赖于研究人员的实验操作水平. 丰富的功能与复杂的制备条件之间的矛盾导致了 COFs 材料的应用受限, 一方面, 复杂的制备方法限制了 COFs 在前沿研究中的泛用性. 另一方面, 虽然搭载了 COFs 的生物传感器以轻量化的优势在前沿研究中表现出可替代大型仪器检查的潜力与趋势, 但缺少将“原型机”转化为“量产机”的工艺流程, 无法将基于 COFs 的电化学传感器批量生产, 导致创新的生物传感方案止步于实验室. 同时, 学界对大孔径的 COFs 的开发仍处于起步阶段. 基于以上技术瓶颈, 本综述提出以下展望: ①探索 COFs 与分子印迹技术的功能协同, 设计并调整 COFs 的结构使之适用于分子印迹聚合物涂覆或修饰, 以进一步拓展电化学传感器的应用. ②改进 COFs 的制备方法, 简化操作流程. 如: 使用一步反应取代多步反应, 开发简易的创新制备途径等; 开发用于批量生产 COFs 材料修饰生物传感器的工艺流程, 着重于降低批量生产的反应条件和操作精度要求. ③对大孔径 COFs 的进一步开发研究, 拓展生物传感器在分子识别上的实验设计思路, 扩充功能分子的选择范围, 如选择更多与靶分子具有识别特异性的生物大分子, 实现更多的分子识别方案.

总之, 基于 COFs 的电化学传感器已在生物样品检测中得到广泛应用. 不断改进 COFs 的合成策略和方法, 实现对多种生物样品的灵敏、快速检测是一项非常重要的任务. 相信随着各项科学技术的不断发展与完善, 基于 COFs 的电化学传感器能够产业化用于生物样品的实际应用.

作者简介



浩天瑞霖, 北京理工大学生命学院 2021 级生物化学专业硕士研究生. 2021 年进入北京理工大学生命学院罗爱芹教授课题组进行研究生阶段学习. 目前主要从事基于 COFs 的电化学生物传感器的研究.



朱子煜, 北京理工大学生命学院 2021 级生物化学专业硕士研究生. 2021 年进入北京理工大学生命学院罗爱芹教授课题组进行研究生阶段学习. 目前主要从事面向疾病标志物快速检测的生物传感技术研究.



蔡艳慧, 北京理工大学生命学院 2020 级生物化学专业硕士研究生. 2020 年进入北京理工大学生命学院罗爱芹教授课题组进行研究生阶段学习. 目前主要从事基于电化学生物传感器应用与疾病标志物检测的研究.



王微, 北京理工大学生命学院 2020 级生物化学专业博士研究生. 2019 年进入北京理工大学生命学院罗爱芹教授课题组进行研究生阶段学习. 目前主要从事基于手性多孔材料的气相色谱手性固定相的研究.



王祯, 北京理工大学生命学院 2021 级生物医学工程专业博士研究生. 2021 年进入北京理工大学生命学院罗爱芹教授课题组进行博士研究生阶段学习. 目前主要从事基于晶体材料手性色谱分离分析研究.



梁阿新, 博士, 北京理工大学生命学院助理研究员, 2021 年于北京理工大学获得理学博士学位. 主要从事电化学生物传感器构建、纳米多孔材料制备与微纳加工的研究. 先后在国际高水平期刊发表 SCI 论文 12 篇, 以第一发明人申请国家发明专利 4 项(已授权 2 项).



罗爱芹, 北京理工大学生命学院院长, 教授, 博士生导师, 工业和信息化部分子医学与生物诊疗重点实验室主任. 主要研究方向为分子识别与生物传感、生物医学分析与检测研究.

References

- [1] Liu, R.-X.; Zhu, Q.-H. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy* **2020**, *37*, 378 (in Chinese). (刘睿轩, 朱全红, 中国现代应用药学, **2020**, *37*, 378.)
- [2] Strimbu, K.; Tavel, J. A. *Curr. Opin. HIV AIDS*. **2010**, *5*, 463.
- [3] Kaya, S. I.; Ozcelikay, G.; Mollarasouli, F.; Bakirhan, N. K.; Ozkan, S. A. *Sens. Actuators B Chem.* **2022**, *351*, 130856.
- [4] Agrahari, S.; Kumar Gautam, R.; Kumar Singh, A.; Tiwari, I. *Micromol. J.* **2022**, *172*, 106980.
- [5] Ensafi, A. *Electrochemical Biosensors*, Ed.: Eryilmaz, K., Elsevier, Amsterdam, **2019**, pp. 1-10.
- [6] Dai, Y.; Abbasi, K.; DePietro, M.; Butler, S.; Liu, C. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 13541.
- [7] Ma, Y.; Wang, S.; Zhang, Z.; Cao, X.; Zhang, B.; Wu, D.; Chen, K.; Wang, W.; Liu, P. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2022**, *14*, 22982.
- [8] Chen, Y.-X.; Chen, Q.; Zhang, Z.-H. *Chin. J. Org. Chem.* **2021**, *41*, 3826 (in Chinese). (陈育萱, 陈奇, 张占辉, 有机化学, **2021**, *41*, 3826.)
- [9] Mohammadpour, Z.; Majidzadeh-A, K. *ACS Biomater. Sci. Eng.*

- 2020, 6, 1852.
- [10] Wang, T.; Zhao, L.; Wang, K.-W.; Bai, Y.-F.; Feng, F. *Acta Chim. Sinica* **2021**, 79, 600 (in Chinese). (王涛, 赵璐, 王科伟, 白云峰, 冯峰, 化学学报, **2021**, 79, 600.)
- [11] Zhao, G.; Xu, L.; Jiang, J.; Mei, Z.; An, Q.; Lv, P.; Yang, X.; Guo, H.; Sun, X. *Nano Energy* **2022**, 92, 106756.
- [12] Zhang, Z.; Yin, C.; Shi, X.; Yang, G.; Wang, Y. *Sep. Purif. Technol.* **2022**, 283, 120233.
- [13] Jahromi, A. M.; Solhjoo, A.; Ghasemi, M.; Khedri, M.; Maleki, R.; Tayebi, L. *Mater. Chem. Phys.* **2022**, 276, 125382.
- [14] Li, X.; Kawai, K.; Fujitsuka, M.; Osakada, Y. *Surf. Interfaces* **2021**, 25, 101249.
- [15] Feng, L.; Qian, C.; Zhao, Y. *ACS Mater. Lett.* **2020**, 2, 1074.
- [16] Yang, Z.; Ma, C.; Gu, J.; Wu, Y.; Zhu, C.; Li, L.; Gao, H.; Yin, W.; Wang, Z.; Zhang, Y.; Shang, Y.; Wang, C.; Chen, G. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* **2022**, 267, 120534.
- [17] Liu, X.; Song, N.; Qian, D.; Gu, S.; Pu, J.; Huang, L.; Liu, J.; Qian, K. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2021**, 10.1021/acsbmaterials.1c00733.
- [18] Wang, Z.-T.; Liu, Y.-Z.; Wang, Y.-J.; Fang, Q.-R. *Acta Chim. Sinica* **2022**, 80, 37 (in Chinese). (王自陶, 刘耀祖, 王钰杰, 方千荣, 化学学报, **2022**, 80, 37.)
- [19] Jiang, C.-H.; Feng, X.; Wang, B. *Acta Chim. Sinica* **2020**, 78, 466 (in Chinese). (蒋成浩, 冯霄, 王博, 化学学报, **2020**, 78, 466.)
- [20] Chen, X.; Geng, K.; Liu, R.; Tan, K.; Gong, Y.; Li, Z.; Tao, S.; Jiang, Q.; Jiang, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 5050.
- [21] Geng, K.; He, T.; Liu, R.; Dalapati, S.; Tan, K.; Li, Z.; Tao, S.; Gong, Y.; Jiang, Q.; Jiang, D. *Chem. Rev.* **2020**, 120, 8814.
- [22] Altaf, A.; Baig, N.; Sohail, M.; Sher, M.; Ul-Hamid, A.; Altaf, M.; *Mater. Today Commun.* **2021**, 28, 102612.
- [23] Bhambri, H.; Khullar, S.; Sakshi.; Mandal, S. K. *Mater. Adv.* **2022**, 3, 19.
- [24] Niu, L.; Zhao, X.; Wu, F.; Tang, Z.; Lv, H.; Wang, J.; Fang, M.; Giesy, J. P. *Sci. Total Environ.* **2021**, 783, 146838.
- [25] Wang, H.; Wang, H.; Wang, Z.; Tang, L.; Zeng, G.; Xu, P.; Chen, M.; Xiong, T.; Zhou, C.; Li, X.; Huang, D.; Zhu, Y.; Wang, Z.; Tang, J. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 4135.
- [26] Ashworth, C. *Nat. Rev. Chem.* **2021**, 5, 220.
- [27] Jin, P.; Niu, X.; Zhang, F.; Dong, K.; Dai, H.; Zhang, H.; Wang, W.; Chen, H.; Chen, X. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, 12, 20414.
- [28] Liu, H.; Chu, J.; Yin, Z.; Cai, X.; Zhuang, L.; Deng, H. *Chem* **2018**, 4, 1696.
- [29] Grunenberg, L.; Savasci, G.; Terban, M.; Duppel, V.; Moudrakovski, I.; Etter, M.; Dinnebier, R. E.; Ochsenfeld, C.; Lotsch, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 3430.
- [30] Li, G.; Ma, W.; Yang, Y.; Zhong, C.; Huang, H.; Ouyang, D.; He, Y.; Tian, W.; Lin, J.; Lin, Z. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, 13, 49482.
- [31] Song, K. S.; Talapaneni, S. N.; Ashirov, T.; Coskun, A. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, 13, 26102.
- [32] Guan, X.; Ma, Y.; Li, H.; Yusran, Y.; Xue, M.; Fang, Q.; Yan, Y.; Valtchev, V.; Qiu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 4494.
- [33] Karak, S.; Kandambeth, S.; Biswal, B. P.; Sasmal, H. S.; Kumar, S.; Pachfule, P.; Banerjee, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 1856.
- [34] Côté, A. P.; Benin, A. I.; Ockwig, N. W.; O'Keeffe, M.; Matzger, A. J.; Yaghi, O. M. *Science* **2005**, 310, 1166.
- [35] Evans, A. M.; Strauss, M. J.; Corcos, A. R.; Hirani, Z.; Ji, W.; Hamachi, L. S.; Aguilar-Enriquez, X.; Chavez, A. D.; Smith, B. J.; Dichtel, W. R. *Chem. Rev.* **2022**, 122, 442.
- [36] Jiang, Y.; Liu, C.; Huang, A. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2019**, 11, 32186.
- [37] Wang, N.; Liu, J.; Tang, L.; Wei, X.; Wang, C.; Li, X.; Ma, L. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, 13, 24966.
- [38] Huo, Y.; Xiu, S.; Meng, L.-Y.; Quan, B. *Chem. Eng. J.* **2023**, 451, 138572.
- [39] Zhang, J.-L.; Yang, Y.; Liang, W.-B.; Yao, L.-Y.; Yuan, R.; Xiao, D.-R. *Anal. Chem.* **2021**, 93, 3258.
- [40] Han, X.-H.; Chu, J.-Q.; Wang, W.-Z.; Qi, Q.-Y.; Zhao, X. *Chin. Chem. Lett.* **2022**, 33, 2464.
- [41] Li, Y.; Chen, W.; Xing, G.; Jiang, D.; Chen, L. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 2852.
- [42] Kuhn, P.; Antonietti, M.; Thomas, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3450.
- [43] Rangaraj, V. M.; Reddy, K. S. K.; Karanikolos, G. N. *Chem. Eng. J.* **2022**, 429, 132160.
- [44] Dong, B.; Wang, W.-J.; Pan, W.; Kang, G.-J. *Mater. Chem. Phys.* **2019**, 226, 244.
- [45] Wang, J.; Yan, B. *Anal. Chem.* **2019**, 91, 13183.
- [46] Wang, J.-M.; Lian, X.; Yan, B. *Inorg. Chem.* **2019**, 58, 9956.
- [47] Jiang, H.; Shen, X.; Wang, F.; Zhang, J.; Du, Y.; Chen, R. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2021**, 60, 13523.
- [48] Biswal, B. P.; Chandra, S.; Kandambeth, S.; Lukose, B.; Heine, T.; Banerjee, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5328.
- [49] Yang, S.-T.; Kim, J.; Cho, H.-Y.; Kim, S.; Ahn, W.-S. *RSC Adv.* **2012**, 2, 10179.
- [50] Preet, K.; Gupta, G.; Kotal, M.; Kansal, S. K.; Salunke, D. B.; Sharma, H. K.; Chandra Sahoo, S.; Van Der Voort, P.; Roy, S. *Cryst. Growth Des.* **2019**, 19, 2525.
- [51] Lv, H.; Zhao, X.; Niu, H.; He, S.; Tang, Z.; Wu, F.; Giesy, J. P. *J. Hazard. Mater.* **2019**, 369, 494.
- [52] Qi, K.; Zhuang, C.; Zhang, M.; Gholami, P.; Khataee, A. *J. Mater. Sci. Technol.* **2022**, 123, 243.
- [53] Campbell, N. L.; Clowes, R.; Ritchie, L. K.; Cooper, A. I. *Chem. Mater.* **2009**, 21, 204.
- [54] Kim, S.; Park, C.; Lee, M.; Song, I.; Kim, J.; Lee, M.; Jung, J.; Kim, Y.; Lim, H.; Choi, H. C. *Adv. Funct. Mater.* **2017**, 27, 1700925.
- [55] Ji, W.; Guo, Y.-S.; Xie, H.-M.; Wang, X.; Jiang, X.; Guo, D.-S. *J. Hazard. Mater.* **2020**, 397, 122793.
- [56] Zhang, Y.; Ma, L.; Lv, Y.; Tan, T. *Chem. Eng. J.* **2022**, 430, 133001.
- [57] Das, G.; Skorjanc, T.; Sharma, S. K.; Gándara, F.; Lusi, M.; Shankar Rao, D. S.; Vimala, S.; Krishna Prasad, S.; Raya, J.; Han, D. S.; Jagannathan, R.; Olsen, J.-C.; Trabolsi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 9558.
- [58] Kim, S.; Choi, H. C. *Commun. Chem.* **2019**, 2, 60.
- [59] Liang, R.; Hu, Y.; Li, G. *J. Chromatogr. A* **2020**, 1618, 460867.
- [60] Yang, S.; Li, X.; Qin, Y.; Cheng, Y.; Fan, W.; Lang, X.; Zheng, L.; Cao, Q. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2021**, 13, 29471.
- [61] Sun, Y.; Song, S.; Xiao, D.; Gan, L.; Wang, Y. *ACS Omega* **2020**, 5, 24262.
- [62] Zhang, F.; Zhang, J.; Zhang, B.; Tan, X.; Shao, D.; Shi, J.; Tan, D.; Liu, L.; Feng, J.; Han, B.; Yang, G.; Zheng, L.; Zhang, J. *ChemSusChem* **2018**, 11, 3576.
- [63] Hu, J.; Zanca, F.; Lambe, P.; Tsuji, M.; Wijeweera, S.; Todisco, S.; Mastroianni, P.; Shirley, W.; Benamara, M.; Moghadam, P. Z.; Beyzavi, H. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, 12, 29212.
- [64] Hu, C.; Zhang, Z.; Liu, S.; Liu, X.; Pang, M. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2019**, 11, 23072.
- [65] Zhang, M.; Liu, J.; Yang, B.; Ma, L.; Wang, N.; Wei, X. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2022**, 61, 1066.
- [66] Zhu, D.; Zhang, Z.; Alemany, L. B.; Li, Y.; Nnorom, N.; Barnes, M.; Khalil, S.; Rahman, M. M.; Ajayan, P. M.; Verduzco, R. *Chem. Mater.* **2021**, 33, 3394.
- [67] Dey, K.; Pal, M.; Rout, K. C.; Kunjattu, H. S.; Das, A.; Mukherjee, R.; Kharul, U. K.; Banerjee, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 13083.
- [68] Kumar Mahato, A.; Bag, S.; Sasmal, H. S.; Dey, K.; Giri, I.; Linares-Moreau, M.; Carbonell, C.; Falcato, P.; Gowd, E. B.; Vijayaraghavan, R. K.; Banerjee, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 20916.
- [69] Khan, N. A.; Zhang, R.; Wu, H.; Shen, J.; Yuan, J.; Fan, C.; Cao, L.; Olson, M. A.; Jiang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 13450.
- [70] Ou, Z.; Liang, B.; Liang, Z.; Tan, F.; Dong, X.; Gong, L.; Zhao, P.; Wang, H.; Zou, Y.; Xia, Y.; Chen, X.; Liu, W.; Qi, H.; Kaiser, U.; Zheng, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 3233.
- [71] Hao, Q.; Zhao, C.; Sun, B.; Lu, C.; Liu, J.; Liu, M.; Wan, L.-J.; Wang, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 12152.
- [72] Negahdary, M. *Biosens. Bioelectron.* **2020**, 152, 112018.
- [73] Nur, Y.; Gaffar, S.; Hartati, Y. W.; Subroto, T. *Sens. Biosensing Res.* **2021**, 32, 100416.
- [74] Hasan, M. R.; Ahommed, M. S.; Daizy, M.; Bacchu, M. S.; Ali, M. R.; Al-Mamun, M. R.; Saad Aly, M. A.; Khan, M. Z. H.; Hossain, S. I. *Biosens. Bioelectron.: X* **2021**, 8, 100075.
- [75] Lu, D.; Zhu, D. Z.; Gan, H.; Yao, Z.; Fu, Q.; Zhang, X. *Sci. Total Environ.* **2021**, 777, 146239.
- [76] Filik, H.; Avana, A. *Talanta* **2019**, 205, 120153.
- [77] Hashem, A.; Hossain, M. A. M.; Marlinda, A. R.; Mamun, M. A.; Simarani, K.; Johan, M. R. *Appl. Surf. Sci.* **2021**, 4, 100064.
- [78] Nemiwal, M.; Zhang, T. C.; Kumar, D. *Enzyme Microb. Technol.* **2022**, 156, 110006.
- [79] Yue, F.; Li, F.; Kong, Q.; Guo, Y.; Sun, X. *Sci. Total Environ.* **2021**, 762, 143129.
- [80] Liang, H.; Wang, L.; Yang, Y.; Song, Y.; Wang, L. *Biosens. Bioe-*

- lectron.* **2021**, *193*, 113553.
- [81] Feng, Y.; Xu, Y.; Liu, S.; Wu, D.; Su, Z.; Chen, G.; Liu, J.; Li, G. *Coord. Chem. Rev.* **2022**, *459*, 214414.
- [82] Cui, L.; Zhao, M.-H.; Zhang, C.-Y. *Chin. J. Anal. Chem.* **2020**, *48*, 817 (in Chinese). (崔琳, 赵敏惠, 张春阳, 分析化学, **2020**, *48*, 817.)
- [83] O'Donnell, A. D.; Salimi, S.; Hart, L. R.; Babra, T. S.; Greenland, B. W.; Hayes, W. *React. Funct. Polym.* **2022**, *172*, 105209.
- [84] Malathi, S.; Pakrudheen, I.; Kalkura, S. N.; Webster, T. J.; Balasubramanian, S. *SI.* **2022**, *3*, 100169.
- [85] Sun, Y.; Waterhouse, G. I. N.; Xu, L.; Qiao, X.; Xu, Z. *Sens. Actuators B Chem.* **2020**, *321*, 128501.
- [86] Chen, Y.; Xie, Y.; Sun, X.; Wang, Y.; Wang, Y. *Sens. Actuators B Chem.* **2021**, *331*, 129438.
- [87] Su, Y.; Wu, D.; Chen, J.; Chen, G.; Hu, N.; Wang, H.; Wang, P.; Han, H.; Li, G.; Wu, Y. *Anal. Chem.* **2019**, *91*, 11687.
- [88] Cui, W.-R.; Li, Y.-J.; Jiang, Q.-Q.; Wu, Q.; Luo, Q.-X.; Zhang, L.; Liang, R.-P.; Qiu, J.-D. *Anal. Chem.* **2021**, *93*, 16149.
- [89] Chen, J.-Q.; Zheng, Q.-Q.; Xiao, S.-J.; Zhang, L.; Liang, R.-P.; Ouyang, G.; Qiu, J.-D. *Anal. Chem.* **2022**, *94*, 2517.
- [90] Bhunia, S.; Das, S. K.; Jana, R.; Peter, S. C.; Bhattacharya, S.; Addicoat, M.; Bhaumik, A.; Pradhan, A. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9*, 23843.
- [91] Wang, M.; Pan, Y.; Wu, S.; Sun, Z.; Wang, L.; Yang, J.; Yin, Y.; Li, G. *Biosens. Bioelectron.* **2020**, *169*, 112638.
- [92] Wang, M.; Lin, Y.; Wu, S.; Deng, Y.; Zhang, Y.; Yang, J.; Li, G. *Sens. Actuators B Chem.* **2022**, *362*, 131813.
- [93] Liu, F.; Peng, J.; Lei, Y.-M.; Liu, R.-S.; Jin, L.; Liang, H.; Liu, H.-F.; Ma, S.-Y.; Zhang, X.-H.; Zhang, Y.-P.; Li, C.-P.; Zhao, H. *Sens. Actuators B Chem.* **2022**, *362*, 131807.
- [94] Liang, H.; Ning, G.; Wang, L.; Li, C.; Zheng, J.; Zeng, J.; Zhao, H.; Li, C.-P. *ACS Appl. Nano Mater.* **2021**, *4*, 4593.
- [95] Liu, X.; Wang, F.; Meng, Y.; Zhao, L.; Shi, W.; Wang, X.; He, Z.; Chao, J.; Li, C. *Biosens. Bioelectron.* **2022**, *207*, 114208.
- [96] Liang, H.; Xu, H.; Zhao, Y.; Zheng, J.; Zhao, H.; Li, G.; Li, C.-P. *Biosens. Bioelectron.* **2019**, *144*, 111691.
- [97] Wang, M.; Zhu, L.; Zhang, S.; Lou, Y.; Zhao, S.; Tan, Q.; He, L.; Du, M. *Sens. Actuators B Chem.* **2021**, *338*, 129826.
- [98] Zhu, P.; Li, S.; Zhou, S.; Ren, N.; Ge, S.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Yu, J. *Chem. Eng. J.* **2021**, *420*, 127559.
- [99] Liu, X.; Hu, M.; Wang, M.; Song, Y.; Zhou, N.; He, L.; Zhang, Z. *Biosens. Bioelectron.* **2019**, *123*, 59.
- [100] Zhou, N.; Ma, Y.; Hu, B.; He, L.; Wang, S.; Zhang, Z.; Lu, S. *Biosens. Bioelectron.* **2019**, *127*, 92.
- [101] Lu, S.; Wang, S.; Wu, P.; Wang, D.; Yi, J.; Li, L.; Ding, P.; Pan, H. *Adv. Powder Technol.* **2021**, *32*, 2106.
- [102] Wang, M.; Hu, M.; Liu, J.; Guo, C.; Peng, D.; Jia, Q.; He, L.; Zhang, Z.; Du, M. *Biosens. Bioelectron.* **2019**, *132*, 8.
- [103] Zhu, Q.-Q.; Zhang, W.-W.; Zhang, H.-W.; Yuan, R.; He, H. *J. Mater. Chem. C* **2020**, *8*, 16984.
- [104] Zhao, H.; Xie, W.; Zhang, R.-L.; Wang, X.-D.; Liu, H.-F.; Li, J.; Sha, T.; Guo, X.-S.; Li, J.; Sun, Q.-M.; Zhang, Y.-P.; Li, C.-P. *Talanta* **2022**, *237*, 122896.
- [105] Pang, Y.-H.; Guo, L.-L.; Shen, X.-F.; Yang, N.-C.; Yang, C. *Electrochim. Acta* **2020**, *341*, 136055.
- [106] Guo, L.-L.; Wang, Y.-Y.; Pang, Y.-H.; Shen, X.-F.; Yang, N.-C.; Ma, Y.; Zhang, Y. *J. Electroanal. Chem.* **2021**, *881*, 114931.
- [107] Malode, S.; Shetti, N. *Biosens. Bioelectron.* **2022**, *12*, 100250.
- [108] Blaser, M. J.; Melby, M. K.; Lock, M.; Nichter, M. *BioEssays* **2021**, *43*, 2000163.
- [109] Koutsoumanis, K.; Allende, A.; Álvarez-Ordóñez, A.; Bolton, D.; Bover-Cid, S.; Chemaly, M.; Davies, R.; De Cesare, A.; Herman, L.; Hilbert, F.; Lindqvist, R.; Nauta, M.; Ru, G.; Simmons, M.; Skandamis, P.; Suffredini, E.; Argüello, H.; Berendonk, T.; Cavaco, L. M.; Gaze, W.; Schmitt, H.; Topp, E.; Guerra, B.; Liébana, E.; Stella, P.; Peixe, L. *EFSA J.* **2021**, *19*, e06651.
- [110] Liguori, J.; Trübswasser, U.; Pradeilles, R.; Le Port, A.; Landais, E.; Talsma, E. F.; Lundy, M.; Béné, C.; Bricas, N.; Laar, A.; Amiot, M. J.; Brouwer, I. D.; Holdsworth, M. *Glob. Food Sec.* **2022**, *32*, 100606.
- [111] Cheng, W.; Tang, X.; Zhang, Y.; Wu, D.; Yang, W. *Trends Food Sci. Technol.* **2021**, *112*, 268.

(Cheng, B.)