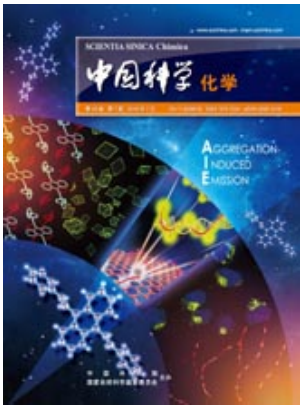


分子选择性电极

Molecule-selective electrodes

期刊：	中国科学：化学
稿件ID：	SSC-2026-0070.R1
稿件栏目：	论文
作者提交日期：	2026-04-10
参与作者列表：	吴菲, 薛亦飞, 魏欢, 倪基平, 于萍, 毛兰群
关键词：	活体分析, 电化学传感, 电位分析法, 分子选择性, 脑化学, 脑机接口
英文关键词：	in vivo analysis, electrochemical sensing, potentiometry, molecule selectivity, brain chemistry, brain-computer interface
学科领域：	分析化学
专题：	
注意：以下文件由作者提交以供同行评审, 但不能转换为PDF. 您必须在线查看这些文件.	
修回稿-图片.zip	

For Review Only

中国科学: 化学
SCIENTIA SINICA Chimica chemcn.scichina.com
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

栏 目

分子选择性电极

吴菲[1], 薛亦飞[1], 魏欢[1], 倪基平[1], 于萍[2], 毛兰群[1*]

1 北京师范大学化学学院, 北京 100875
2 中国科学院化学研究所活体分析化学重点实验室, 北京 100190
*毛兰群, E-mail: lqmao@bnu.edu.cn

收稿日期: 20xx-xx-xx; 接受日期: 20xx-xx-xx; 网络版发表日期: 20xx-xx-xx

国家重点研究发展计划(编号：2024YFA1803400)，国家自然科学基金资助项目(编号：T2596020，T2596023，22134002，22222411，W2441007)，中央高校基本科研业务费专项资金（2243300002，20242253100017）

摘要 活体电化学传感是解析生命分子基础与化学本质的重要方法和技术，但长期面临稳定性、相容性与集成化挑战。我们为此提出分子选择性电极(Molecule-sensitive electrode，MSE)这一概念，利用目标分子在电极-溶液界面的自发氧化还原反应建立开路电位及其与分子浓度的能斯特定量关系，发展自发电化学传感新原理和新方法。本文系统阐述了MSE的工作原理、电极结构与传感方法，重点围绕复杂生命体系中分子电位传感的精准性问题，提出MSE选择性的三要素——待测物与干扰物的相对形式电位、界面浓度与异相电子转移速率；以此为依据，发展了高电活性界面、特异性生物识别、酶基电催化、单原子位点吸附调控四种普适性界面设计与构筑策略，分别适用于热力学优势分子、热力学弱势分子、动力学受限分子及动力学相近分子的选择性传感。本文最后对MSE在脑化学测量领域的机遇和挑战进行展望，预见其推动新一代脑机接口技术发展的巨大潜力。

关键词 活体分析, 电化学传感, 电位分析法, 分子选择性, 脑化学, 脑机接口

1 引言

电化学传感是一种以电极为核心的化学测量方法，利用电极-溶液两相界面换能过程，实现化学量(如物质浓度、活度)到电学量(如电流、电位、阻抗)的定量转换。得益于电极形貌、尺寸、材质及表面化学的高度可设计性，传感器的各项性能参数——选择性、灵敏度、检出限、时空分辨率等——能够被精准调控[1]。因此，电化学传感被广泛应用于各类分析场景；尤其是与微电极技术结合后，在监测生命体系中微区、瞬态化学过程方面，展现了巨大潜力。从基于酶修饰电极的血糖监测到基于碳纤维电极的脑化学原位实时测量，电化学传感为生命解析、精准医疗开辟了一条无可替代的技术路径[1,2]。

目前，电化学传感普遍依赖外场触发机制，即通过恒电位仪对电极施加极化电压，驱动界面电子转移反应，利用所产生的法拉第电流定量获取待测反应物浓度信息。这种传感机制在活体层次面临三大挑战。首先，法拉第电流信号高度依赖有效电极面积，而微电极在植入后因炎症因子等蛋白质的非特异性吸附和电极反应产物表面富集，会损失大量有效电极面积，导致传感器信号迅速衰减，灵敏度大幅下降，严重影响其活体稳定性[3]。其次，电流

引用格式: Liu ZH, Li J, Han L, Li Y, Wang RX. Development of a high-quality benchmark for scoring function assessment. *Sci Sin Chim*, 2015, doi: 10.1360/N032015-00115

© 2023《中国科学》杂志社

For Review Only

型传感器的组织相容性问题在长时程活体监测中不容忽视。以脑化学传感为例，回路电流不仅对神经元产生持续的微电刺激，而且穿过脑组织产生的电势降会形成跨膜电场，可能干扰神经元正常电活动[4]。此外，电极反应对神经活性分子的消耗或产生的活性产物，都可能扰动微区化学稳态，甚至对神经元直接施加化学刺激。在集成化方面，高密度微电极阵列传感器的发展受限于双电层重叠导致的电流串扰和对外场极化模块的依赖，不仅不利于高通量、多组分化学信号的同步采集，而且增大了电化学传感与电生理记录、脑机接口的集成难度。

在此背景下，我们提出了自发电化学传感的构想。由热力学规律可知，活度/浓度梯度(即化学势差)能够自发驱动物种在两相界面建立电势差。离子选择性电极(Ion-selective electrode，ISE)便是这一原理的经典实践：在开路(零电流)条件下，敏感膜选择性地结合特定离子，使其在化学势差驱动下进行跨膜扩散，直至建立平衡的电化学势，利用所输出的能斯特膜电位对离子活度进行测量(**图 1a**)[5]。受此启发，我们将热力学自发过程与分子传感结合，建立了分子选择性电极(Molecule-selective electrode，MSE)体系：一种面向分子检测的电化学传感器，其电极电位随目标分子在溶液相中的浓度变化而发生可测量的、专一的、能斯特或近能斯特响应(**图 1b**)。与基于样品溶液/敏感膜/内充液相界电位的 ISE 不同，MSE 利用分子在电极表面的物理化学过程所引起的双电层电位变化来进行测定，如基于电子转移反应的氧化还原电位。需要指出的是，传统的气敏电极(如 CO_2、NH_3 传感器)是将气体分子转化成对应离子(如 HCO_3^-、NH_4^+)再进行间接测定的，所以实际上是外加一层气透膜的 ISE。相较之下，MSE 直接测量分子浓度，并通过表界面工程调控目标分子自发电极过程(亲和作用、催化反应等)来实现选择性响应。这种“主动选择”也使 MSE 区别于“被动选择”的电流型传感电极，因为 MSE 的选择性完全由其界面自发过程的热力学和动力学因素决定，而后者不仅依赖电极表面对目标分子的识别/转化能力，而且依赖恒电位仪施加特定的极化电压，在驱动目标分子电极反应的同时避免其他共存分子的电流干扰。换言之，MSE 无需借助外部极化模块的调制，自身即是传感器。

近年来，我们利用 MSE 的自发性和主动性，提出并建立了原电池型氧化还原电位分析法(Galvanic redox potentiometry，GRP)。如**图 2** 所示，GRP 传感器包含相互分隔且经离子导通的正极(阴极)和负极(阳极)，其正极上发生氧化态物质的电化学还原，负极上发生还原态物质的电化学氧化。当体系处于开路状态时，正负极可建立近似热力学平衡，两级电势差(即开路电位，E_{OC})表现为能斯特响应，与氧化还原物种的对数浓度呈线性关系。当正极电势高于负极电势时，体系吉布斯自由能变$\Delta G = -nFE_{OC} < 0$，表明电池反应为自发反应，每极氧化还原过程可自发进行[6-8]。与传统电化学传感相比，GRP 传感的独特优势也主要体现在稳定性、相容性、集成潜力三个方面：(1) MSE 的工作原理决定了传感器对电极表面污染的耐受性，其灵敏度与电极有效面积、电子转移速率无关；(2) 开路体系有效避免了电极净反应(net reaction)及回路电流对细胞外微环境、神经元电活动的潜在影响；(3) 无需外场激发或调制，

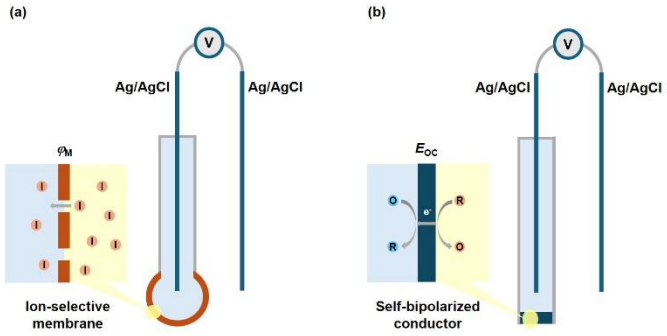


图 1 (a) 基于离子跨膜传输的离子选择性电极。(b) 基于自发双极化氧化还原反应的分子选择性电极。
Figure 1 (a) Ion-selective electrode. (b) Molecule-selective electrode.

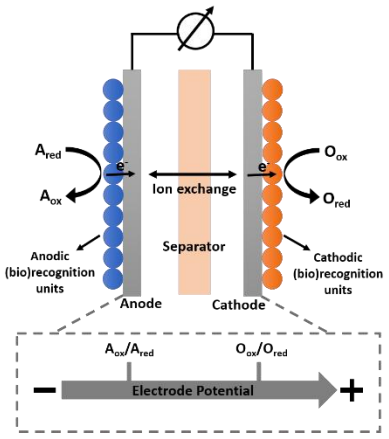


图 2 原电池型氧化还原电位传感器[6]。

Figure 2 Galvanic redox potentiometric sensor[6]

高度适配活体分析，且无电流串扰问题，打破化学传感电极阵列的密度限制。尤为重要的是，GRP 输出信号与电生理信号均为电位信号，有利于二者集成为多模态脑信号采集系统。

从原理走向活体应用，MSE 的发展离不开系统性理论指导。如何通过电极设计与选择性策略建立不同目标分子的自发电化学体系，是 MSE 传感方法和技术拓展面临的关键问题。现阶段，GRP 作为 MSE 体系下已建立的一种电位传感方法，能够实现神经递质、神经调质、气体信使、能量物质等神经活性分子的活体原位实时检测，且通过 MSE 结构和界面的理性设计，有望拓展至更多分子体系，为脑化学解析提供有力工具。

2 工作原理

以还原性分子传感为例，目标分子在传感器负极(指示极)发生电化学氧化反应，形成电极电势E_a(式 1)。为了构成 MSE 的原电池结构，还需在正极(参照极)引入氧化性电化学探针，形成电极电势E_c(式 2)。其总反应如式 3 所示。

$$\text{阳极：}\quad a\mathrm{R}_1 \rightleftharpoons b\mathrm{O}_1 + n\mathrm{e}^- \qquad (E_a)\#(1)$$

$$\text{阴极：}\quad c\mathrm{O}_2 + n\mathrm{e}^- \rightleftharpoons d\mathrm{R}_2 \qquad (E_c)\#(2)$$

$$\text{总反应：}\ a\mathrm{R}_1 + c\mathrm{O}_2 \rightleftharpoons b\mathrm{O}_1 + d\mathrm{R}_2 (E_{OC})\#(3)$$

MSE 将开路电位作为读出方式，测量过程中回路电流趋近于零。在进行可逆体系的分析检测时，两极近似处于热力学平衡状态且可以忽略传质等因素影响，电极电势满足能斯特方程，即：

$$E_a = E_1^{0'} + \frac{RT}{nF}\ln\frac{C_{O_1}^{*b}}{C_{R_1}^{*a}}\#(4)$$

$$E_c = E_2^{0'} + \frac{RT}{nF}\ln\frac{C_{O_2}^{*c}}{C_{R_2}^{*d}}\#(5)$$

其中，$E_1^{0'}$和$E_2^{0'}$分别为负、正两极物种发生氧化还原反应的形式电势；$C_{O_1}^*$，$C_{R_1}^*$，$C_{O_2}^*$，$C_{R_2}^*$分别为物种O_1，R_1，O_2，R_2的本体浓度；R 为理想气体常数；T 为温度；n 为电子转移数；F 为法拉第常数。此时，MSE 输出的开路电位可表示为：

$$E_{OC} = E_c - E_a = E_2^{0'} - E_1^{0'} + \frac{RT}{nF}\ln\frac{C_{R_1}^{*a}C_{O_2}^{*c}}{C_{O_1}^{*b}C_{R_2}^{*d}}\#(6)$$

当$E_c > E_a$时，$E_{OC} > 0$。由$\Delta G = -nFE_{OC}$可知，此时$\Delta G < 0$，反应为自发过程，即满足原电池原理。由式 6 可知，此时 MSE 输出的开路电压与电极表面目标分子的对数浓度呈线性关系，可用于定量分析。

实际情况往往更为复杂，因为许多生理活性分子的电极反应过程表现为不可逆的，会偏离能斯特方程描述的热力学平衡状态，并受电极催化活性、传质速率等动力学因素影响。为了准确描述 MSE 在不可逆体系下的电位响应行为，本文从电极过程动力学角度详细推导了其表达式，主要过程和结论如下：

仍以还原性分子的检测为例，目标分子及其电化学氧化产物在 MSE 阳极端的传质过程满足 Fick 第二定律。针对半径为r_0的微电极，其公式可写为：

$$\frac{\partial C_{R_1}(r,t)}{\partial t} = D_{R_1}\left[\frac{\partial^2 C_{R_1}(r,t)}{\partial r^2} + \frac{2}{r}\frac{\partial C_{R_1}(r,t)}{\partial r}\right]\#(7)$$

$$\frac{\partial C_{O_1}(r,t)}{\partial t} = D_{O_1}\left[\frac{\partial^2 C_{O_1}(r,t)}{\partial r^2} + \frac{2}{r}\frac{\partial C_{O_1}(r,t)}{\partial r}\right]\#(8)$$

其中，D_{R_1}和D_{O_1}分别为还原态待测物R_1和电化学氧化产物O_1的扩散系数。当测量环境中仅存在还原态待测物R_1时，其初始条件和边界条件可写为：

$$C_{R_1}(r,0) = C_{R_1}^*, \quad C_{O_1}(r,0) = 0\#(9)$$

$$\lim_{r\to\infty} C_{R_1}(r,t) = C_{R_1}^*, \quad \lim_{r\to\infty} C_{O_1}(r,t) = 0\#(10)$$

在电极表面满足流量平衡条件：

$$D_{R_1}\left[\frac{\partial C_{R_1}(r,t)}{\partial r}\right]_{r=r_0}+D_{O_1}\left[\frac{\partial C_{O_1}(r,t)}{\partial r}\right]_{r=r_0}=0\#(11)$$

利用 Laplace 变换对式 7、8 进行求解，并代入不可逆过程条件，可得：

$$E_a=E_1^{0'}+\frac{RT}{(1-\alpha_1)n_1F}ln\left(\frac{D_{R_1}}{r_0k_1^0}\right)+\frac{RT}{(1-\alpha_1)n_1F}ln\left(\frac{i_1}{i_{d,1}-i_1}\right)\#(12)$$

其中，i_1为物种R_1的氧化电流；$i_{d,1}$为物种R_1的极限扩散电流，且满足：

$$i_{d,1}=\frac{n_1FAD_{R_1}C_{R_1}^*}{r_0}\#(13)$$

将式 13 代入式 12 并令$i_1\to 0$ 可得开路电压表达式为：

$$E_{OC}=E_{c,i\to 0}-E_1^{0'}+\frac{RT}{(1-\alpha_1)nF}\ln\left(nFA_1k_1^0\right)-\lim_{i_1\to 0}\frac{RT}{(1-\alpha_1)nF}\ln i_1+\frac{RT}{(1-\alpha_1)nF}\ln C_{R_1}^*\#(14)$$

其中，A_1为电极面积；k_1^0为物种R_1发生电化学氧化还原反应的异相电子转移速率常数。该结果可简化为：

$$E_{OC}=b+k\lg C_{R_1}^*\#(15)$$

其中，k 为斜率项，可表示为：

$$k=\frac{2.3RT}{(1-\alpha_1)nF}\#(16)$$

以上结果表明，对于不可逆体系，MSE 输出的开路电压E_{OC}同样与待测物的对数浓度呈线性关系，可用于定量分析。

综上可知，MSE 在可逆及不可逆条件下均可输出能斯特线性或近能斯特对数线性响应，其斜率项(即灵敏度)不受电极面积、反应速率常数等参数影响，体现了 MSE 耐受蛋白吸附等电极污染或钝化的独特优势。值得注意的是，开路电位在不可逆条件下仍会随这些参数的改变而发生基线漂移，所以 MSE 在实际应用中主要测定分子浓度的变化值，而非基础浓度水平（绝对值）。

3 电极设计

MSE 设计的核心挑战是构建活体可植入的原电池结构，在微型化指示极与参照极上实现分子的自发电化学氧化还原反应，产生开路电位作为化学测量信号。该设计可有效避免测量过程产生电流与物质消耗/生成，满足活体分析对生理兼容性的要求。本节将以脑化学原位传感为例，总结三种基于 MSE 设计的传感体系，并探讨参照极在提升 MSE 活体稳定性方面的重要性。

3.1 双电极自驱动体系

双电极自驱动传感体系在结构上类似传统原电池(**图 3**)：第一，要求选择一对电极反应，使得阴极平衡电势显著高于阳极平衡电势，确保体系吉布斯自由能变为负值，从而提供自发的电化学驱动力；第二，指示电极需通过表界面工程降低目标分子的反应过电位，使其在共存干扰物中优先发生氧化或还原，形成“主动选择”的热力学优势；第三，通过隔膜或半封闭装置，将参照电极与指示电极、测量环境隔离，既保证两极连通又避免互相干扰。更重要的是，隔室化设计能确保参照电极在测量时间尺度内电位恒定，使开路电位变化仅源于指示电极对目标分子的响应。

第一代传感体系采用了双碳纤维结构。指示极是玻璃管封装的碳纤维(SWNT-CFE)，参照极是尖端开口玻璃锥形管区隔的漆酶修饰碳纤维(Lac-CFE)。经浓硝酸回流纯化与高温处理的单臂碳纳米管对维生素 C(又名抗坏血酸，Ascorbic acid，AA)氧化具有优异的电催化活性，因此 SWNT-CFE 可将维生素 C 氧化电位降低至负于其他共存分子的区域，从而获取更大的自发驱动力，实现对维生素 C 的选择性电位响应。漆酶可在弱酸性、无卤素条件下以接近 0.60 V (vs. Ag/AgCl)的高电位催化氧气还原为水[9,10]。

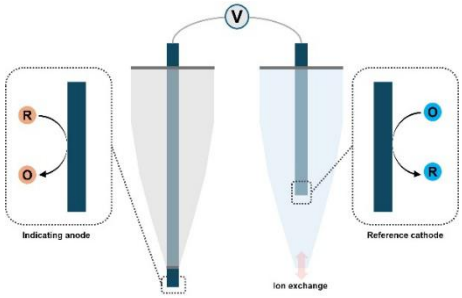


图 3 双碳纤维自驱动的 MSE 传感体系。

Figure 3 Dual-CF-powered MSE sensing system.

因此，SWNT-CFE 和 Lac-CFE 可构成自发原电池。为保证参照电极 Lac-CFE 的稳定性，Wu 和 Cheng 等设计的微米管隔室尖端直径控制在 2–5 μm，内部灌充 pH 为 6.0、支持电解质为 0.1 M $NaNO_3$ 的缓冲液，Lac-CFE 则被置于管内距尖端约 5 cm 处。有限元模拟结果表明，微米尖端可有效抑制外部小分子向 Lac-CFE 附近扩散，将内部微环境维持在漆酶催化的适宜条件下，从而确保参照电极电位的恒定输出[7]。

通过电化学工作站连接两电极，在高内阻(high-impedance)模式下测量开路电位，所得信号与指示电极上维生素 C 浓度的对数呈线性关系。响应灵敏度为 26 mV/dec，接近理论斜率值（29 mV/dec），且在电极经 40 mg/mL 牛血清白蛋白（Bovine serum albumin，BSA）浸泡 4 小时后保持不变，证实其抗污染能力优于电流型传感电极。传感器被植入大鼠皮层，成功测得全脑缺血-再灌注过程中维生素 C 浓度的动态变化，实现了基于自发电位响应的脑化学活体原位传感。

3.2 单电极自驱动体系

传统的双电极原电池虽能实现自发氧化还原反应驱动的电位传感，但不利于传感器的微型化和集成。如何将双电极体系整合为类似 ISE 的单电极体系，是 MSE 设计面临的关键问题。双极化电化学(Bipolar electrochemistry)——导体两端同时分别发生氧化反应和还原反应的现象[11]——为此提供了一种解决途径。当两端半反应构成的总反应吉布斯自由能变为负值，双极化行为完全自发。

利用自发双极化原理，Yu 等在碳纤维两端分别构筑氧化/还原反应作为原电池的负极和正极，提出了一种新的 MSE 设计策略：将单根碳纤维封装于拉

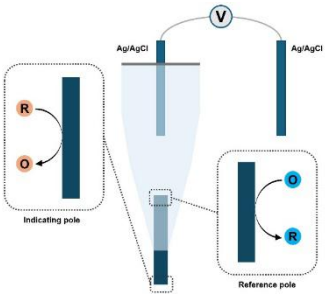


图 4 单碳纤维自发双极化驱动的 MSE 传感体系。

Figure 4 Single-CF-powered MSE sensing system.

制的玻璃毛细管中，形成一端暴露于待测溶液、另一端被封闭的双极化电极结构(**图 4**)。暴露端作为指示极，通过修饰碳纳米管实现维生素 C 选择性；封闭端作为参照极，则通过内充液中的氧化还原电对(如 $K_3Fe(CN)_6$ 和 $K_4Fe(CN)_6$)建立更正的电极电势(0.4 V)，驱动碳纤维的自发双极化；最后通过内外 Ag/AgCl 参比读出两极的开路电位差[4]。

相较于双电极，双极化单电极设计不仅将参照极彻底与与测量环境隔离，使得内充液的选择范围更广而不必考虑其在长期监测中泄露或组分改变的风险，提高了 MSE 的活体稳定性和生物安全性，而且在整体结构上更加简洁，有利于一体化整合与阵列化集成。

3.3 阵列集成体系

如前所述，传统的电化学传感方法长期面临集成化挑战，而自发电位传感(如 GRP)有望突破这一技术瓶颈，发展多通道、多模态脑信号采集阵列。为此，Wei 等设计了一种能够同步记录脑内化学信号与电生理信号的微电极阵列：在 16 通道的 MEA 上选取一个电极位点进行单壁碳纳米管修饰，以作为维生素 C 的指示电极，其余位点则用于电生理记录。高阻抗电压表将微电极阵列与微米管封装的铂电极相连，以测量开路电位(**图 5**)。该设计中，维生素 C 与氧气构成了原电池的自发反应体系[12]。

将阵列电极植入鼠脑后，同步进行电化学传感与电生理记录，结果显示所采集的神经元放电频率相较电化学传感开启前后，并无统计学差异，表明这种 MSE 集成阵列的相邻通道之间不存在任何串扰，且对邻近神经元电活动不产生兴奋或抑制影响，成功实现了皮层扩散性抑制过程中维生素 C 释放信号与多个神经元放电频率的原位实时同步监测，揭示

For Review Only

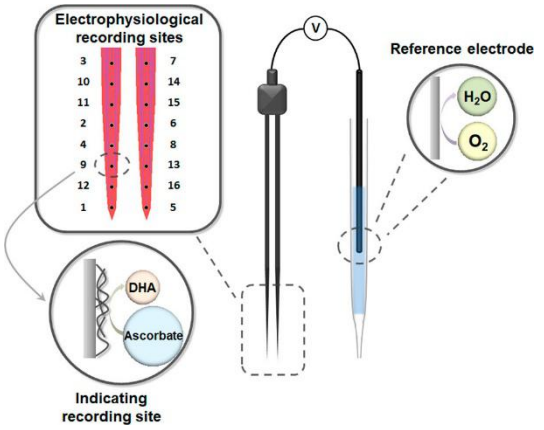


图 5 集成 MSE 和电生理记录位点的微电极阵列[12]。

Figure 5 Microelectrode array integrating MSE and electrophysiological recording sites[12].

了化学信号与电活动在时空尺度上的协同变化。值得一提的是，MSE 与电生理系统的阵列集成策略在不增加系统复杂性的前提下，为实现脑信号的高通量、多模态、时空分辨解析提供了可靠平台。

3.4 参照极设计

稳定性是植入电极的重要性能指标，也是活体原位传感面临的关键挑战。MSE 的稳定性由指示极与参照极共同决定。由式 15 可知，当参照极电位保持恒定时，体系输出电压表达式斜率项与电极面积、电子转移速率常数等参数无关，可以有效避免测量过程中指示极污染造成灵敏度下降的问题，实现稳定的长时程监测。

参照极的稳定性主要取决于内充液组分，通常为具有良好电化学活性的可逆电对，所形成的参照极电势满足式 5 所示能斯特方程关系。当考虑传质影响时，内充液型参照极表面氧化态物种O_2和还原态物种R_2浓度可表示为：

$$C_{O_2}(x=0)=C^*_{O_2}\left(1-\frac{i_2}{i_{d,c}}\right)\#(17)$$

$$C_{R_2}(x=0)=C^*_{R_2}\left(1-\frac{i_2}{i_{d,a}}\right)\#(18)$$

其中，$i_{d,c}$和$i_{d,a}$分别为内充液型参照极电化学还原和氧化反应的极限扩散电流。可表示为：

$$i_{d,c}=nFA_2m_{O_2}C^*_{O_2}\#(19)$$

$$i_{d,a}=-nFA_2m_{R_2}C^*_{R_2}\#(20)$$

其中，A_2为参照极面积；m_{O_2}和m_{R_2}分别为内充液中氧化态物种O_2和还原态物种R_2的物质传递系数。将式 17-20 代入能斯特方程可得内充液型参照极电势E_c表达式：

$$E_c=E^{0'}_2-\frac{RT}{nF}\ln\frac{m_{O_2}}{m_{R_2}}+\frac{RT}{nF}\ln\left(\frac{i_{d,c}-i_2}{i_2-i_{d,a}}\right)\#(21)$$

令$m_{O_2}=m_{R_2}=m$，$C^*_{O_2}/C^*_{R_2}=a$，$C^*_{O_2}+C^*_{R_2}=C$，计算E_c相对于i_2的微分，得：

$$\frac{dE_c}{di_c}(i_c\to 0)=-C\frac{RT}{n^2F^2A_2m}\frac{(1+a)^2}{a}\#(22)$$

在$C^*_{O_2}/C^*_{R_2}=1$时，内充液中氧化、还原态物种浓度比例为 1:1，式 22 可得最小值，内充液型参照极的电位最为稳定[13]。

4 选择性策略

4.1 理论依据

植入电极所采集的开路电位信号往往是多物种共同贡献的混合电势，非目标分子的特异性信号，因而在复杂的脑化学背景中很难精准归属电位信号变化的分子来源，导致活体电位传感面临分子选择性挑战。以还原性目标分子检测为例，当电极周围存在多种还原性干扰物质时，设干扰物R_x发生如下电化学反应：

$$R_x\rightleftharpoons O_x+ne^-\#(23)$$

由式 12 推导结果可知，其电流响应为：

$$i_x=\frac{i_{d,x}r_0k^0_x}{D_{R_x}}e^{\frac{(1-\alpha)nF}{RT}(E'_a-E^{0'}_x)}\qquad x=3,4,\cdots N\#(24)$$

其中，i_x为干扰物R_x在电极表面的氧化电流；E'_a为加入干扰物后阳极电位。由净电流为零可得开路电位变化值表达式：

$$\Delta E_{OC}=\frac{RT}{(1-\alpha)nF}\ln\left(1+\sum_{x=3}^{N}\frac{C^*_{R_x}k^0_x}{C^*_{R_1}k^0_1}e^{\frac{(1-\alpha)nF}{RT}\left(E^{0'}_1-E^{0'}_x\right)}\right)\#(25)$$

中国科学: 化学
SCIENTIA SINICA Chimica
chemcn.scichina.com
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

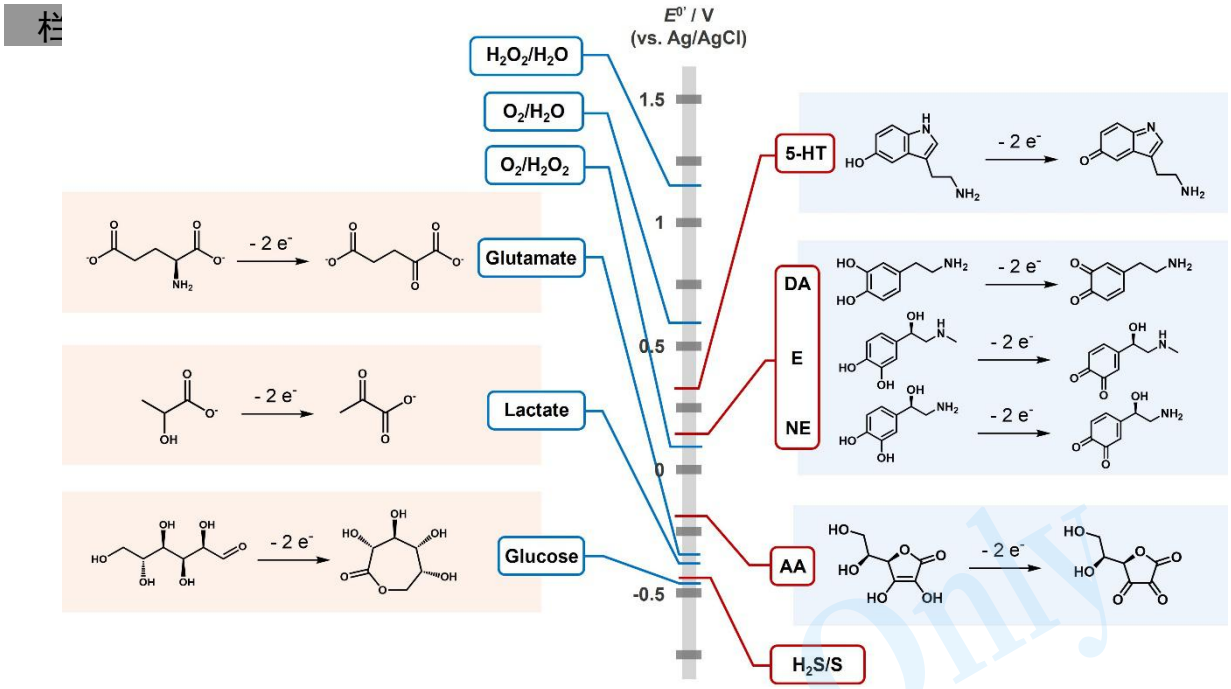


图 6 常见神经分子氧化还原反应在生理 pH 下的形式电位。

Figure 6 Formal potentials of redox reactions of common neurochemicals at physiological pH.

由此可知，干扰物对 MSE 输出电位的影响程度取决于干扰物与待测物的浓度比、异相电子转移速率常数比以及形式电位之差。例如，使用 MSE 测定还原性分子时，形式电位越负的共存物种越容易对输出信号产生干扰，界面浓度与动力学则会进一步影响其干扰程度。为此，我们基于前期的工作积累，提出分子形式电位排序指导选择性传感界面构筑的普适策略[2]，即根据目标分子与共存分子在热力学及动力学标尺上的相对位置(**图 6**)，理性设计 MSE 指示极界面[14]，从电极电位、界面浓度、电子转移速率等方面提高分子选择性。

4.2 热力学优势分子：高电活性碳基界面

对于形式电位较负的还原性分子和形式电位较正的氧化性分子，相对于干扰分子具备热力学优势，因此界面设计的目标是有效降低这类分子的电极反应动力学壁垒，如构建高电化学活性界面，使其反应电位尽可能接近热力学极限(**图 7a**)。以维生素 C 为例，Zhang 等发现碳纳米管可同时提升多种电活性分子的异相电子转移动力学，而对维生素 C 氧化电位的降低程度最为显著[15-18]。线性伏安结果显示，在碳纳米管修饰电极上，维生素 C 的氧化起始电位约为-0.10 V，低于多巴胺(Dopamine，DA)(+0.08 V)、3,4-二羟基苯乙酸(3,4-Dihydroxyphenylacetic acid，DOPAC)(+0.10 V)、5-羟色胺(5-Hydroxytryptamine，5-HT)(+0.15 V)和尿酸(+0.20 V)等共存分子的起始氧化电位。Wu 等进一步验证了碳纳米管功能化 MSE 对维生素 C 的高选择性。由于维生素 C 能在碳纳米管界面构建接近其热力学极限的更负电极电位，即使是与多巴胺、尿酸、5-羟色胺、DOPAC 共存且浓度相同的条件下，MSE 输出的 E_{OC} 仍由维生素 C 浓度决定。除碳纳米管外，石墨烯、碳纳米球等高电活性碳基材料都可用于构筑还原性电活性分子的选择性传感界面[19,20]。

4.3 热力学弱势分子：高亲和生物识别界面

对于形式电位与共存分子相近、甚至处于热力学劣势的目标分子，单纯依赖高电活性界面难以实

引用格式: Liu ZH, Li J, Han L, Li Y, Wang RX. Development of a high-quality benchmark for scoring function assessment. *Sci Sin Chim*, 2015, doi: 10.1360/N032015-00115

© 2023《中国科学》杂志社

现选择性传感，因此界面设计的目标转向构建高亲和、高特异性的生物识别界面，通过分子识别事件驱动电极电位变化，将热力学弱势转化为识别选择性优势。从本质上看，这其实是一种选择性提升目标分子界面浓度的策略(**图 7b**)。

以多巴胺为例，其形式电位较之维生素 C 更正，且与其他结构类似物(肾上腺素、去甲肾上腺素、DOPAC、左旋多巴等)相近。利用核酸适配体的空间位阻及亲和富集效应，Hou 等设计了一种由特异性识别多巴胺的核酸序列及共价连接的胆固醇锚定基团构成的两亲性适配体识别元件。该元件借助胆固醇与烷基链之间的疏水相互作用，在庚胺修饰的碳纤维电极表面自组装成有序的单分子层结构。所形成的超分子生物界面能将多巴胺分子定向富集至电极表面，同时有效阻挡干扰物的接近[21]。为进一步提高电极界面的稳定性，Li 等发展了两步电化学偶联策略，将硫醇化适配体共价固定于碳纤维电极表面。该方法首先借助多巴胺的电化学氧化将其共价锚定于碳表面，形成一层醌中间体薄层；随后在控制电位下与适配体末端的硫基高效偶联，实现了适配体在电极表面的高密度、可控修饰[22]。基于此，Ni 等发明了适配体功能化的 MSE (aptMSE$_{DA}$)，用于多巴胺的高选择性活体传感。aptMSE$_{DA}$ 通过在指示极修饰硫代磷酸酯适配体(K_d = 150 nM)，显著提升了对多巴胺的选择性响应，在较宽浓度范围内(1-50 μM)的响应灵敏度达到 36 mV/dec。在含有 200 μM 维生素 C 的干扰体系中，依次加入 10 μM 的常见干扰物，aptMSE$_{DA}$ 几乎未产生 E_{OC} 响应；相比之下，未修饰的 MSE 对所有分子(包括 DA)无明显响应。此外，即便在维生素 C 胞外浓度高达 400 μM 的病理相关条件下，aptMSE$_{DA}$ 仍保持了对多巴胺的高灵敏度与高选择性[23]。

5-羟色胺的活体传感也面临类似问题。Zhu 等构建了一种基于硫代磷酸酯修饰适配体的 MSE (aptMSE$_{5\text{-}HT}$)。该传感器结合了核酸适配体对 5-羟色胺的高特异性和高亲和力，并利用 MSE 的近零电流特性，显著提升了选择性、灵敏度及神经元兼容性，能够实时监测小鼠脑内 5-羟色胺水平变化。与 MSE$_{5\text{-}HT}$ 相比，aptMSE$_{5\text{-}HT}$ 在维生素 C 存在的情况下，选择性和灵敏度分别提高了 21.5 倍和 98.3 倍；即使在高达 400 μM 维生素 C 与 50 μM 尿酸共存时，仍能对 nM 级 5-羟色胺保持优异的检测性能[24]。

针对缺乏天然识别元件的热力学弱势分子，分子印迹聚合物(Molecularly imprinted polymer，MIP)技术提供了一种人工设计的分子识别策略。Peng 等人通过在 MSE 的指示极构建 5-羟基吲哚乙酸的特异性分子印迹层($_{MIP}$MSE)，利用印迹空腔的空间互补与静电相互作用，显著增强了对目标分子的识别能力。与传统传感器相比，$_{MIP}$MSE 对 5-羟基吲哚乙酸具备更宽的检测范围(0.2–200 μM)、更低的检测限及更高的灵敏度。在生理浓度下，其对色氨酸、5-羟色胺、褪黑素的响应均低于 10%，对结构类似物 5-羟基色氨酸的干扰抑制率达 97%以上，显著优于未修饰 MSE。非印迹聚合物传感器($_{NIP}$MSE)因在电聚合过程中未使用模板分子，形成了缺乏特异性结合位点且致密绝缘的聚吡咯层，从而阻碍了电活性物质的传输与反应，导致其对 5-羟基吲哚乙酸几乎无响应。这种“锁钥”识别机制突破了代谢物检测中结构类似物干扰的瓶颈，是无适配体分子靶标检测的有效途径之一[25]。

4.4 动力学受限分子：高效率酶催化界面

对于电极反应动力学缓慢、需克服高活化能垒的分子，即使其具备热力学优势(如葡萄糖、谷氨酸等形式电位较负、但氧化过电位很高的分子)，界面设计的目标在于构建高效率的催化界面，通过引入酶或仿生电催化剂，显著降低反应过电位，加速电子转移过程，使原本动力学受限的分子能够在自发原电池体系中快速建立平衡(**图 7c**)。面向葡萄糖检测，Lu 等设计了酶功能化 MSE 传感器：采用黄素腺嘌呤二核苷酸依赖型葡萄糖脱氢酶(FAD-GDH)为分子识别-催化元件，硫堇为电子介体，炭黑为电子中继体；利用硫堇介导的低电位葡萄糖氧化(-0.16 V)与 $K_3Fe(CN)_6$ 的高电位还原(0.40 V)建立自发反应体系，实现葡萄糖的电位传感。炭黑的引入显著加速了电子传递，将电位响应时间缩短了 2/3。所构筑的传感器对葡萄糖展现出良好的可逆性和优异的选择性，对氧气、乳酸及常见电活性干扰物均无明显响应[26]。

上述酶-电子介体-中继体协同策略，可被拓展至其他动力学受限分子(如乳酸、谷氨酸、乙酰胆碱等)的活体检测。以谷氨酸为例，常用的谷氨酸氧化酶型传感器利用酶促反应产生过氧化氢，通过监测其氧化电流实现对谷氨酸浓度的间接测定。这在活体分析中面临氧气浓度依赖、内源性过氧化氢干扰等诸多挑战。为此，Wu 等提出基于铁氧还蛋白依赖

中国科学: 化学
SCIENTIA SINICA Chimica
chemcn.scichina.com
《中国科学》杂志社
SCIENCE CHINA PRESS

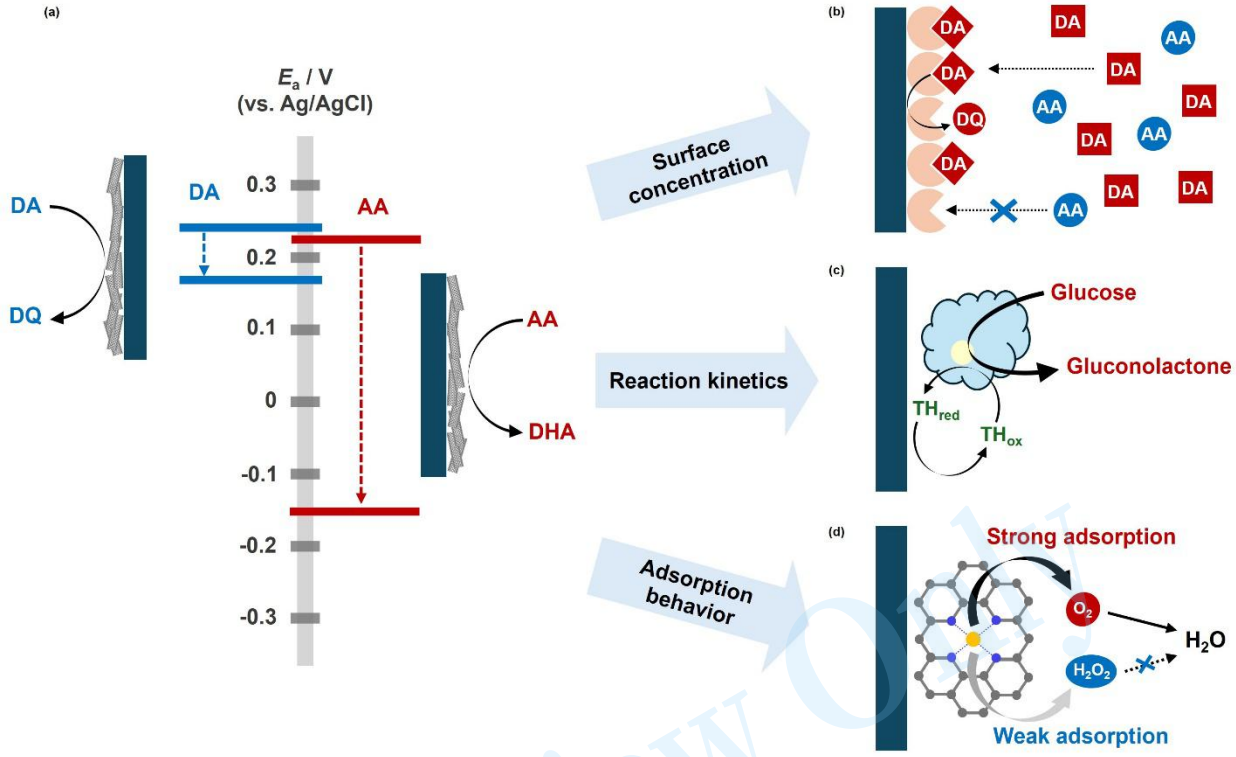


图 7 (a) 高电活性碳基界面用于热力学优势分子传感。(b) 高特异性生物识别界面用于热力学弱势分子传感。(c) 高效率酶催化界面用于动力学受限分子传感。(d) 单原子功能化界面用于动力学相近分子传感。

Figure 7 (a) Highly electroactive carbon-based interfaces for sensing thermodynamically favored molecules. (b) Highly specific biorecognition interfaces for sensing thermodynamically disfavored molecules. (c) Highly efficient enzymatic interfaces for sensing kinetically retarded molecules. (d) Single-atom-functionalized interfaces for sensing kinetically similar molecules.

谷氨酸合酶(Fd-GltS)的谷氨酸传感界面构筑策略[27,28]。Fd-GltS 含有一个核黄素辅酶因子和一个 Fe_3S_4 簇，尽管在自然状态下催化谷氨酸的合成反应，但在界面引入高式量电位的铁氰化钾则可以逆转酶促反应方向，实现谷氨酸的酶催化电化学氧化。该界面摆脱了对氧气和过氧化氢的依赖，有望构建活体适用的谷氨酸选择性电极。

4.5 动力学相近分子：原子级位点吸附调控

电极反应动力学高度相近的分子在常规电化学界面上常难以区分，尤其是同一反应路径上的共存分子，典型例子是氧气和过氧化氢。铂纳米颗粒修饰微电极虽常用于氧气传感，却难以有效抑制过氧化氢的干扰，原因在于过氧化氢可通过更有利的两电子路径还原，且形式电位优于氧气的四电子还原。针对这一问题，Wu 等在导电碳基底上构筑原子级分散的 $Co–N_4$ 位点，通过强化 Co 位点对氧气的吸附作用、弱化与过氧化氢的结合，实现四电子氧气还原的选择性催化，构筑了抗过氧化氢干扰的氧气传感界面(**图 7d**)[29]。Gao 等将原子构型调整为 $Cu–N_2$ 后，界面则表现出对过氧化氢还原的催化选择性，实现抗氧气干扰的过氧化氢传感[30]。这些研究表明，通过精准调控原子级分散金属活性位点与分子之间的相互作用，能够有效提升传感器的选择性。

硫化氢的活体传感常受到维生素 C 的信号干扰。

引用格式: Liu ZH, Li J, Han L, Li Y, Wang RX. Development of a high-quality benchmark for scoring function assessment. *Sci Sin Chim*, 2015, doi: 10.1360/N032015-00115

© 2023《中国科学》杂志社

一方面，二者在高活性电极界面上表现为相近动力学行为(都易发生电化学氧化，且氧化电位均在-0.20 V 左右)。另一方面，氧化产物单质硫会不可逆吸附于电极表面，反而减慢硫化氢电极动力学，降低选择性。为此，Pan 等开发了 Ni–N_4 功能化 MSE，可将硫化氢氧化起始电位降至-0.40 V，但对维生素 C 氧化几乎无催化作用(起始电位为-0.10 V)。理论计算表明，Ni–N_4 位点显著降低了硫化氢氧化决速步能垒，同时削弱单质硫的吸附强度和提升维生素 C 氧化能垒，放大二者的动力学差异。在干扰实验中，Ni–N_4 功能化 MSE 对 200 μM 维生素 C 的电位响应仅为硫化氢信号变化的 8.2%，而碳氮界面则高达 76.7%。此外，MSE 开路模式进一步抑制了单质硫的生成及表面沉积，在连续监测 3000 秒(0.5 mM NaHS)内 E_{OC} 仅衰减 2.4% (安培法的电流衰减达 55.9 %)，展现出优异的长期稳定性[31]。总之，原子级位点调控为金属亲和性神经分子(如生物自由基、气体分子、有机酸、生物胺、生物巯基等)的活体选择性传感带来了新的机遇[32,33]。

5 总结与展望

实现脑内神经化学物质的高选择性分析，对于揭示复杂神经过程的分子机制至关重要。然而，脑内化学环境极为复杂，包含多种离子、小分子神经活性物质以及生物大分子等。这对分析方法的选择性、稳定性与抗污染能力提出了严峻挑战。此外，为最大程度地减少测量过程对脑神经组织产生额外的干扰，理想的原位传感方法还需具备优异的组织相容性。在众多分析技术中，电化学方法结合微电极技术具有灵敏度高、选择性可调以及无需基因转染等优势，在活体分析研究中备受关注。然而，传统基于电解池原理的电流分析法会产生回路电流并伴随物质消耗与生成，可能影响神经元的正常活动。相比之下，以 MSE 为技术核心、以电位为信号读出方式的自发电化学传感，因其无需外场驱动，测量回路近似开路，几乎没有电流与物质消耗，展现出了更优的活体稳定性、神经兼容性以及系统集成性。

本文从工作原理、电极设计、界面构筑三个方面，系统阐述了 MSE 的理论与方法体系，尤其在原理层面厘清了分子选择性三要素，即形式电位、界面浓度与异相电子转移速率，并以此为基础，根据不同分子在热力学与动力学标尺上的排序——热力学优势分子、热力学弱势分子、动力学受限分子、动力学相近分子，有针对性地提出选择性传感界面构筑策略，为发展植入式 MSE 传感器提供了理论指导和定量依据。目前，MSE 在活体分析领域已展现出独特优势，但可测的分子种类仍较为有限。核心挑战是突破现有 GRP 原理框架，摆脱对氧化还原反应或法拉第过程的依赖。事实上，聚合物膜传感器也能实现部分电中性有机分子(酚类、硼酸类、表面活性剂、脂质体等化合物)的电位传感，例如有机液膜电极能够通过有机分子诱导的界面电荷分离状态变化来产生电位信号[34-39]。我们推断，只要是能够引起界面双电层结构变化的分子事件，理论上都可以作为 MSE 的换能(transduction)原理实现电位响应。因此，基于 MSE 的电分析方法仍需要探索新的化学-电位信号转导机制，设计兼具高特异性与动态可逆性的分子识别元件[40]，构筑专一、灵敏、快速、稳定的分子响应界面，建立更加普适的电位传感体系。

作为一种脑化学活体原位测量技术，MSE 的未来机遇主要体现在三方面。在时间尺度方面，MSE 固有的电极污染耐受和零电流刺激特性使其在长期植入应用中具有天然优势。但当前的内充液型参照极难以满足活体长时程监测的稳定性要求，需要发展全固态、一体化、柔性的 MSE 器件[41]。在信号通量方面，MSE 的开路测量模式规避了双电层重叠导致的电流串扰风险，是发展高密度脑化学信号采集阵列的有效途径。在系统集成方面，可利用 MSE 与电生理阵列在读出形式上的同态性，设计构建双信号同步采集与分析系统，推动新一代融合化学信息的多模态脑机接口技术发展，开拓脑疾病分子诊断与干预的临床应用和市场前景。

参考文献

1 Kim Y, Park S. *Nat Rev Neurosci*, 2026, 27: 178–195
2 Wu F, Yu P, Mao L. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62: e202208872
3 Xu C, Wu F, Yu P, Mao L. *ACS Sens*, 2019, 4: 3102-3118

Yu P, Wei H, Zhong P, Xue Y, Wu F, Liu Y, Fei J, Mao L. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 22652–22658

Pingarrón J M, Labuda J, Barek J, Brett C M A, Camões M F, Fojta M, Hibbert D B. *Pure Appl Chem*, 2020, 92: 641–694

Wu F, Yu P, Mao L. *Chem Soc Rev*, 2017, 46: 2692–2704

Wu F, Cheng H, Wei H, Xiong T, Yu P, Mao L. *Anal Chem*, 2018, 90: 13021–13029

Xue Y, Wu F, Jiang Y, Yu P, Mao L. *Sci Sin Chim*, 2022, 52: 648-657

Wu F, Su L, Yu P, Mao L. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 1565–1574

Yan Y, Zheng W, Su L, Mao L. *Adv Mater*, 2006, 18: 2495-2646

Fosdick S E, Knust K N, Scida K, Crooks R M. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 10438–10456

Wei H, Li L, Jin J, Wu F, Yu P, Ma F, Mao L. *Anal Chem*, 2020, 92: 10177–10182

Wei H, Li L, Xue Y, Yu P, Mao L. *Anal Chem*, 2023, 95: 8336–8342

Zhang M, Yu P, Mao L. *Acc Chem Res*, 2012, 45: 1205–1215

Zhang M, Liu K, Gong K, Su L, Chen Y, Mao L. *Anal Chem*, 2005, 77: 6234–6242

Zhang M, Liu K, Xiang L, Lin Y, Su L, Mao L. *Anal Chem*, 2007, 79: 6559–6565

Xiao T, Wang Y, Wei H, Yu P, Jiang Y, Mao L. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 6616–6619

Xiao T, Jiang Y, Ji W, Mao L. *Anal Chem*, 2018, 90: 4840–4846

Jin J, Ji W, Li L, Zhao G, Wu W, Wei H, Ma F, Jiang Y, Mao L. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 19012–19016

Guo S, Yu P, Li W, Yi Y, Wu F, Mao L. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 2074–2082

Hou H, Jin Y, Wei H, Ji W, Xue Y, Hu J, Zhang M, Jiang Y, Mao L. *Angew Chem Int Ed*, 2020, 59: 18996–19000

Li X, Jin Y, Zhu F, Liu R, Jiang Y, Jiang Y, Mao L. *Angew Chem Int Ed*, 2022, 61: e202208121

Ni J, Wei H, Ji W, Xue Y, Zhu F, Wang C, Jiang Y, Mao L. *ACS Sens*, 2024, 9: 2447–2454

Zhu F, Xue Y, Ji W, Li X, Ma W, Yu P, Jiang Y, Mao L. *Angew Chem Int Ed*, 2023, 62: e202212458

Peng Y, Zhu F, Wei H, Ni J, Yang X, Yao Y, Jiang Y. *Anal Chem*, 2025, 97: 2136–2142

Lu J, Zhuang X, Wei H, Liu R, Ji W, Yu P, Ma W, Mao L. *Anal Chem*, 2024, 96: 3672–3678

Wu F, Yu P, Yang X, Han Z, Wang M, Mao L. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 12700–12704

Han Z, Wu F, Yu P, Mao L. *Anal Chem*, 2022, 94: 8033–8040

Wu F, Pan C, He C T, Han Y, Ma W, Wei H, Ji W, Chen W, Mao J, Yu P, Wang D, Mao L, Li Y. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 16861–16867

Gao X, Ma W, Mao J, He C T, Ji W, Chen Z, Chen W, Wu W, Yu P, Mao L. *Chem Sci*, 2021, 12: 15045–15053

Pan C, Wu F, Mao J, Wu W, Zhao G, Ji W, Ma W, Yu P, Mao L. *J Am Chem Soc*, 2022, 144: 14678–14686

Gao X, Wei H, Ma W, Wu W, Ji W, Mao J, Yu P, Mao L. *Nat Commun*, 2024, 15: 7915

Zhou M, Jiang Y, Wang G, Wu W, Chen W, Yu P, Lin Y, Mao J, Mao L. *Nat Commun*, 2020, 11: 3188

Ito T, Radecka H, Tohda K, Odashima K, Umezawa Y. *J Am Chem Soc*, 1998, 120:3049–3059

Liang R-N, Song D-A, Zhang R-M, Qin W. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49:2556–2559

Wang X, Yue D, Lv E, Wu L, Qin W. *Anal Chem*, 2014, 86:1927–1931

Wang X, Ding Z, Ren Q, Qin W. *Anal Chem*, 2013, 85:1945–1950

Qi L, Liang R, Qin W. *Anal Chem*, 2020, 92:4284–4291

Kou L-J, Liang R-N, Wang X-W, Chen Y, Qin W. *Anal Bioanal Chem*, 2013, 405:4931–4936

Liu Y, Jin Y, Zhu F, Li X, Ma C, Sun Z, Yao Y, Song K, Mao L, Jiang Y. *J Am Chem Soc*, 2026, 148: 6656–6664

Zhang S, Ma W, Zhang Y, He R, Wang J, Yu P, Mao L. *Anal Chem*, 2025, 97: 15790–15797

For Review Only

Molecule-selective electrodes

Fei Wu[1], Yifei Xue[1], Huan Wei[1], Jiping Ni[1], Ping Yu[2], Lanqun Mao[1*]

1 College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China
2 Key Laboratory of Analytical Chemistry for Living Biosystems, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China
*Corresponding author (email: lqmao@bnu.edu.cn)

Abstract: In vivo electrochemical sensing is one of the key methods for unraveling the molecular basis of life, but it has been challenged by stability, biocompatibility and integration issues. To tackle these challenges, we bring up the concept of molecule-sensitive electrode (MSE), which establishes an open-circuit potential through spontaneous redox reactions of target molecules at the electrode-solution interface and achieves a Nernstian relationship with the molecular concentration, to develop self-driven electrochemical sensing principles and methods. This review systematically elaborates on the working principle, electrode design and sensing methods of MSE. With a special focus on accurate potentiometric detection of molecules in complex biological systems, we theoretically demonstrate that MSE selectivity is determined by the relative formal potentials, surface concentrations and heterogeneous electron transfer rates between the target and interfering species. Furthermore, we introduce highly electroactive carbonaceous interface, specific biorecognition, enzymatic electrocatalysis and atomic regulation of adsorption as four generalizable strategies for selective sensing of thermodynamically favored molecules, thermodynamically disfavored molecules, kinetically hindered molecules and kinetically similar molecules, respectively. Finally, this review discusses the opportunities and challenges of MSE in brain chemistry and envisions its great potential in advancing the next-generation brain-computer interface technologies.

Keywords: In vivo analysis, Electrochemical sensing, Potentiometry, Molecule selectivity, Brain chemistry, Brain-computer interface

目录图像 (Table of Contents graphic)

