DOI:10.3969/j.issn.1671-024x.2026.04.006

人体皮质醇检测电化学生物传感器研究进展

贾正伟
(北京机械设备研究所,北京 100006)

摘 要: 监测皮质醇水平对个人压力管理及某些疾病的诊疗具有重要意义。本文概述了皮质醇电化学生物传感器的工作机制,并着重从传感器的识别元件入手,详细介绍了抗体、适配体和分子印迹聚合物等不同识别元件的工作机理,分析了不同识别元件对传感器设计和电化学性能的影响,从多个视角综合评述了近年来电化学皮质醇传感器的研究进展及优化策略,为皮质醇电化学生物传感器实现实时、连续、长期监测提供了思路和建议。

关键词: 皮质醇;电化学传感器;分子印迹聚合物;压力生理标志物;识别元件
中图分类号: TP212.2;R318.08 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-024X(2026)04-0042-11

Research progress on electrochemical biosensors for human cortisol detection

Jia Zhengwei
(Beijing Institute of Mechanical Equipment, Beijing 100006, China)

Abstract: Monitoring cortisol levels is crucial for personal stress management and the diagnosis/treatment of certain diseases. The working mechanisms of electrochemical biosensors for cortisol are summarized. Starting from the recognition elements of sensors, the sensing principles of diverse recognition components, including antibodies, aptamers and molecularly imprinted polymers, are elaborated in detail. The effects of various recognition elements on sensor configuration and electrochemical performance are analyzed. Research advances and optimization strategies of electrochemical cortisol sensors developed in recent years are comprehensively reviewed from multiple perspectives. Ideas and suggestions are provided for the realization of real-time, continuous and long-term monitoring using electrochemical cortisol biosensors.

Key words: cortisol; electrochemical sensors; molecularly imprinted polymer; stress biomarkers; recognition elements

在全球范围内,由于社会变革、经济压力以及快生活节奏等因素的共同作用,人类心理压力正普遍面临着上升趋势[1-2]。适当的压力可以激发人的潜能,但过度的压力则会对健康产生不利影响。因此,实时监测压力对维护身心健康具有重要意义。近年来,压力监测传感设备主要以皮质醇作为关键生物标志物[3]。

皮质醇(cortisol)是一种由肾上腺皮质分泌的激素,在人体中起到调节内分泌和免疫系统、抗应激、促进脂肪代谢等重要生理作用[4-5]。当人体面临压力时,下丘脑会释放"促肾上腺皮质激素释放激素"(CRH)信号分子,刺激垂体释放"促肾上腺皮质激素"(ACTH),ACTH进一步促使肾上腺分泌皮质醇,以帮助身体应对压力[6]。因此,皮质醇通常也被称为"应激激素"。皮质醇被释放后,穿过细胞膜进入血液循环,进而扩散到其他生物体液中,包括汗液、唾液、尿液、泪液和间质液[7]。尽管皮质醇作为生物标志物能够提供关于人体压力状态的关键信息,但其在体液样本中的低浓度、随昼夜节律的波动以及浓度的年龄差异化,都使准确监测皮质醇水平极具挑战性[8-9]。

生物电化学传感器是一种将生物敏感材料修饰在电极表面作为识别元件,将生物识别反应或催化过程转换为与目标分析物浓度相关的电信号的检测装置,因其结合了电化学技术的高效灵敏和生物识别过程的高特异性,被广泛应用于人体体液中各种成分的

收稿日期: 2025-06-16
基金项目: 国家自然科学基金项目(52473219)
通信作者: 贾正伟(1985—),男,高级工程师,主要研究方向为仿生机械、电液系统的设计与研究。E-mail:ustbjzw206@163.com

分析检测[10–11]。此外,由于电化学传感器设备具有小型化的潜力,大量研究团队将可穿戴技术与电化学传感技术相结合,用于对人体皮质醇的实时原位监测[12]。识别元件是皮质醇电化学生物传感器实现选择性检测的关键。根据所采用识别元件类型的不同,现有传感器主要分为 3 大类:抗体、适配体(aptamer)和分子印迹聚合物(MIP)基传感器。

本文从多个视角综合评述了近年来电化学皮质醇传感器的研究进展及优化策略:对比分析了不同生物体液中皮质醇的检测特性及其对传感器设计的影响因素;阐述了电化学传感器的基本结构及其检测机理;详细介绍了生物传感器识别元件,即抗体、适配体和 MIP 的工作原理和应用实例,系统总结了不同识别元件的性能特点,并针对当前电化学皮质醇传感技术在基础性能指标提升、再现性、可重用性、稳定性等方面的局限,提出了前瞻性思路。

1　生物采样来源

肾上腺分泌的皮质醇经细胞扩散至血液循环,继而散布于其他生物体液。不同生物体液中的正常皮质醇水平如表 1 所示,不同生物体液的差异性给传感器设计造成不同影响。

表 1　不同生物体液中皮质醇的正常水平

Tab.1　Normal cortisol ranges in different biological fluids

生物体液		正常皮质醇水平/(ng·mL^{-1})	参考文献
全血	上午	50~230	[13–14]
	下午	30~160	
血清	上午	45~227	[15–16]
	下午	17~147	
间质液	上午	12~34	[17–18]
	下午	9~13	
唾液	上午	10.2~27.3	[19–20]
	下午	2.2~4.1	
汗液	—	8.16~141.7	[18]
泪液	—	1~40	[21]
尿液	—	21~149*	[15,18]

注:带“*”数据的单位为 μg/24 h。

(1) 血液。血液皮质醇直接反映肾上腺皮质醇分泌水平,是临床评估的黄金标准[22]。但采血属于有创操作,需专业人员和无菌设备,存在感染风险,且血管穿刺可能引发应激性皮质醇升高,干扰检测结果[13,23]。此外,用于血液检测的传感器材料还需具备生物相容性,且需通过对样本进行抗凝血处理或对传感器进行材料修饰防止凝血[22–23]。

(2) 间质液。间质液通过毛细血管与血液交换皮质醇,采样无需损伤血管,感染风险低,且其抗凝结,对储存要求不高[18]。目前,微针技术是最主流的间质液采集方法[24–25]。微针,即微米级针,能微创穿透皮肤屏障进入真皮毛囊,同时最大程度减小对血管的损伤,几乎无痛感[26]。Jing 等[27]通过模板热压法制备了聚乳酸(PLA)微针,随后在微针表面镀金增强导电性后固定皮质醇适配体。微针插入皮肤后,间质液中的皮质醇与电极表面的适配体结合,造成适配体结构改变,进而导致电子转移速率变化。PLA 兼具生物相容性与机械强度,但仍需进一步优化由微针降解性、个体皮肤厚度差异引发的穿透效率问题,还需要关注因持续使用针头引发的感染风险。

(3) 尿液。尿液皮质醇水平测定常采用 24 h 尿游离皮质醇(UFC)测试,需收集测试者一日内全部尿液[28]。该测试虽属非侵入,但存在采样不便与隐私争议。此外,类固醇药物和妊娠都会对尿液结果造成影响[29]。设计尿液传感器时,需着重考量尿液酸碱物质对电极材料的腐蚀,确保传感器具备良好的化学稳定性。相较于其他体液,尿液中的细胞碎片、细菌及微生物等杂质更易污染传感器,因此传感器在具备一定抗污染能力的同时还应便于清洁和维护[18]。

(4) 唾液。唾液检测属于非侵入性,便于测试者自行居家操作。但皮质醇浓度极低,下午时段仅为 2.2~4.1 ng/mL,要求传感器具备超高灵敏度[19–20]。同时,口腔内食物残渣、细菌等会干扰测量结果,要求唾液传感器具备抗干扰能力。

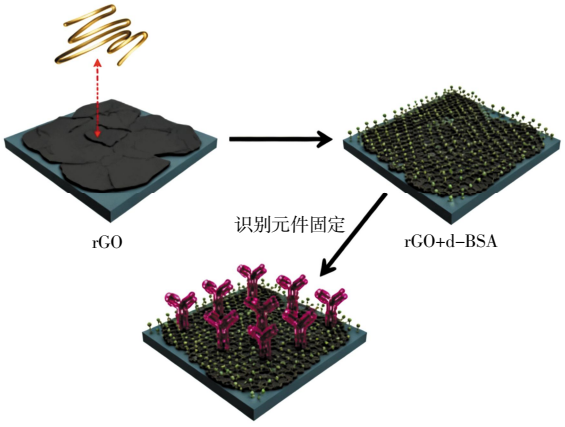
(5) 汗液。汗液是获取皮质醇最便捷的来源,可连续采样且便于放置采集装置。然而,环境温湿度变化、表皮污染物、静息出汗量少及新旧汗液混合等都会影响检测结果的准确性。现有研究多在汗液传感器中集成微流体芯片,用于汗液收集与新旧更替[30–31]。而运动强度、体温调节等因素要求汗液传感器还需具备动态监测性能,样本获取稳定性与实时分析性能需同步提升。

(6) 泪液。泪液杂质较少,且具有较强的 pH 值稳定性(6.5~7.6),降低了传感器的耐酸碱需求[32–33]。目前泪液采集方法主要分为 2 类:一类采用滤纸、毛细管等间断性采集泪液,这种方法需定期刺激眼部,无法连续监测;另一类也是当前最常用的,即将传感系统直接嵌入接触透镜制成智能隐形眼镜,因而这种采集方法对传感器的设计提出了高生物相容性、柔性、微型化等要求[34]。然而,佩戴隐形眼镜难免有异物感,未来亟需开发更舒适便捷的可穿戴皮质醇泪液传感器,

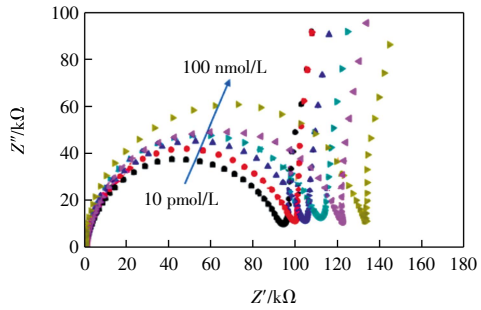
以契合大众日常生活需求。

2　皮质醇电化学生物传感器的基本结构

皮质醇电化学生物传感器基于电极表面吸附引发的电学响应变化实现皮质醇检测，其核心结构包含基底、转导元件与识别元件[35]。电极工作时，生物流体首先接触传感器表面，随后目标分析物（皮质醇）与工作电极表面的识别元件结合，促使皮质醇与转导元件在电极–溶液界面上发生生化作用，并将化学变化转换为与皮质醇浓度相关的电信号，最后通过电化学分析技术（如安培法、伏安法）将电信号放大。基底为传感器提供物理支撑，转导元件在很大程度上决定了传感器的灵敏度和稳定性，而传感器的特异性则主要依赖于识别元件。例如，Kim 等[36]在石英基底上旋涂 rGO 作为转导层，并通过 π–堆叠作用固定热变性牛血清白蛋白（d–BSA），皮质醇抗体作为识别元件共价锚定在 d–SBA 层表面，其基本结构如图 1 所示。所构建的传感平台（抗体/d–BSA/rGO）采用电化学阻抗谱法分析电信号，用于监测人体唾液中的皮质醇。



（a）传感器多层组装结构



（b）皮质醇结合前后电极界面阻抗变化机制

图 1　压力监测皮质醇电化学生物传感器的基本结构

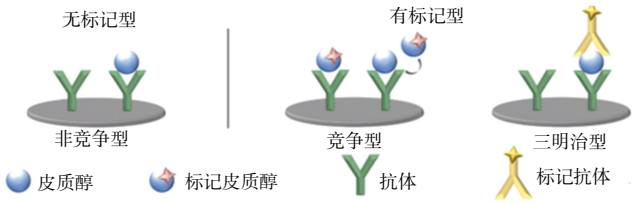
Fig.1　Basic structure of the stress–monitoring cortisol electrochemical biosensors

在电化学生物传感器所包含的所有组件中，识别元件是保证其特异性的“核心”组件，用于皮质醇监测的电化学传感器最常用的识别元件包括抗体、适配体和分子印迹聚合物。抗体具有高特异性和亲和力，但其生产成本较高，在极端条件下稳定性较差且可能引起免疫反应。适配体具有与抗体相似的识别能力，其合成过程相对简单，成本较低，且易于化学修饰，但适配体的稳定性和亲和力略低于抗体。MIPs 具有较好的稳定性和低成本优势，但其识别能力受限于制备过程，对工艺参数要求高，且在复杂体系中可能存在交叉反应。总体而言，抗体在选择性方面表现最佳，适配体在再现性方面表现最佳，而 MIPs 在成本、稳定性和可重用性方面表现最佳。实际应用中需根据检测环境、成本预算及性能需求权衡选择传感器所使用的识别元件。

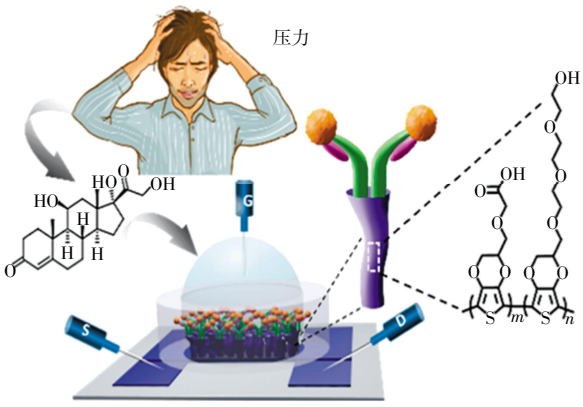
3　基于抗体的皮质醇电化学生物传感器

3.1　检测原理

抗体凭借其与抗原结合的高度特异性，成为皮质醇电化学传感器使用最普遍的识别元件，此类基于抗体的生物传感器统称为免疫传感器[37]。根据结合方式和设计原理，免疫传感器可分为竞争型、三明治型和非竞争型 3 类，其检测原理如图 2 所示。



（a）免疫传感器分类



（b）基于抗体检测汗液皮质醇

图 2　免疫传感器检测原理

Fig.2　Detection principle of immunosensors

竞争型、三明治型免疫传感器均采用标记法。竞

争型传感器利用样本抗原与标记抗原竞争性结合抗体,通过检测游离标记抗原含量或标记抗原对应的电信号变化,间接实现目标物浓度测定。三明治型传感器则采用双抗体夹心结构:电极表面固定捕获抗体,捕获目标抗原后,引入标记抗体并使其结合于目标抗原的不同结构域,形成“抗体–抗原–抗体”复合物并产生电化学信号。

非竞争型传感器无需标记,直接检测抗原–抗体复合物引起的物理信号变化。Sharma 等[38]制备的电化学免疫传感器中,皮质醇与固定在电极上的抗体结合形成的复合物阻碍了铁氰化物的电子转移,借助差分脉冲伏安法(DPV)氧化电流的变化实现唾液皮质醇的定量。此类无标记法因操作简便在皮质醇检测中应用广泛,而有标记法则因步骤复杂使用较少。

3.2　电极材料优化

电化学免疫传感器在监测皮质醇方面的性能主要受电极电导率和表面抗体密度影响,这 2 项指标与电极表面积及结构密切相关,因此大量研究致力于对电极材料的优化。

Liu 等[39]通过在聚二甲基硅氧烷(PDMS)基底上构建多壁碳纳米管(MWCNTs)网络并电沉积金纳米颗粒(AuNPs),利用 EDC/NHS 碳二亚胺偶联活化法固定皮质醇抗体,开发出兼具高柔性和宽检测范围(10^{-6}~10^{6} ng/mL)的免疫传感器。该传感器性能源于 MWCNTs 网络在机械应力下的稳定性,以及 AuNPs 层赋予的高导电性和电化学活性,其检测范围完整覆盖人体生物体液内皮质醇浓度变化,展现出优异的机械稳定性和重现性。Du 等[40]提出了一种基于金单原子纳米酶(Au SANs)和辣根过氧化物酶(HPR)标记抗体的双酶放大策略,通过将 Au 原子锚定于卟啉基 MOF 材料表面,形成高催化活性纳米酶。与传统纳米颗粒相比,Au SANs 的每个 Au 原子均为独立活性位点,结合 MOF 的多孔结构和导电性,实现了电子在单原子与载体间的高效传递,将电化学反应效率提升至传统催化剂的 3.8 倍。然而,Au SANs 在长期使用中可能发生原子迁移或团聚,未来可通过引入有机配体增强材料稳定性。MWCNTs 与 AuNPs 的复合强化了柔性电极的机械性能,而 Au SANs 与 MOF 的结合则通过原子级催化位点设计突破灵敏度极限。2 种研究均证实,通过纳米材料的协同组合构建杂化复合材料,可有效提升生物传感器的信号响应能力。

随着可穿戴设备的发展,纤维基传感器因舒适性需求成为研究热点,在众多纤维材料中,碳纤维纱线凭借高耐用性和载流子迁移率被广泛用于传感器[41-42]。Madhu 等[43]通过水热法在碳纱表面沉积 SnO_2 纳米片并固定抗体,制备出可集成于纺织品的汗液皮质醇传感器,检测范围达 10^{-6}~10^{3} ng/mL,满足汗液监测需求,未来可进一步通过表面修饰或柔性保护层提升长期稳定性。Ku 等[44]研发了一款集成了皮质醇传感器、近场通信(NFC)芯片及柔性天线的隐形眼镜用于泪液监测。该隐形眼镜采用抗体修饰的石墨烯场效应晶体管作为传感核心,并用 500 nm 环氧树脂层钝化非导电区域;采用超长银纳米纤维与细银纳米线混合网构成透明可拉伸天线,结合刚性模块嵌入弹性层的设计防止形变。人体试验证实了其生物相容性、低检测限及抗干扰能力,首次实现了泪液皮质醇电化学传感,为体液标志物监测开辟了新路径。

3.3　免疫传感器应用

在免疫传感器应用中,环境因素如温度与 pH 值波动易导致抗体降解变性。

一方面,可以通过特殊材料或技术的应用维持稳定的环境条件。室温离子液体是一种在室温下呈液态的盐,具有低挥发性和宽液态范围。Upasham 等[45]首次应用一种生物相容性室温离子液体 1–丁基–3–甲基咪唑(BMIM),开发了一款针对 pH 维稳的多生物体液皮质醇监测平台。BMIM 中的离子通过调节生物流体中的游离 H^{+}浓度实现 pH 维稳,同时形成双电层以抑制电极表面电荷变化,该平台在 pH = 4~8 范围内成功保持阻抗响应一致性。尽管该传感器对复杂生物成分的适应性仍需优化,但其证明了室温离子液体在维持生物传感器表面测试环境 pH 稳定方面的可行性。

另一方面,可以通过先进的信号处理技术,对电化学信号进行去噪和校正。Sankhala 等[46]在纳米多孔聚酰亚胺(PI)基底上沉积金电极并结合四通道时分复用阻抗测量系统,利用固有误差校正算法降低环境干扰。该传感器在 pH = 4~8、25~40 ℃环境中阻抗波动小于 7.6%,但制造工艺复杂度较高。

未来,可融合 2 种方法,开发出更为高效稳定且适用于多种生物流体的皮质醇检测传感器,实现更精准的健康监测。

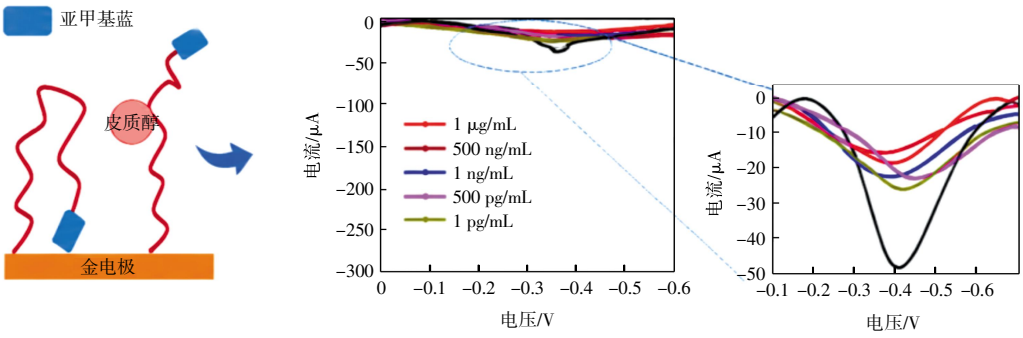
4　基于适配体的皮质醇电化学生物传感器

4.1　检测原理

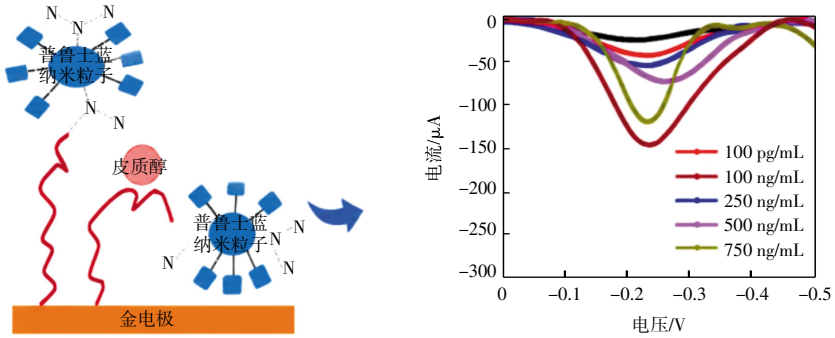
适配体是人工合成的单链 DNA/RNA 分子,其特异性结合能力源于核酸链折叠形成的三维结构空腔,可精准识别目标分子[47]。其制备通过指数富集分子进化技术(SELEX)筛选核酸库,经聚合酶链式反应(PCR)

扩增有效结合序列并多次迭代富集，最终通过序列优化提升特异性[48]。通过监测适配体上的电活性分子标记与电极间的距离变化所引起的电流变化，可以实现对皮质醇的定量检测。根据结合后电信号变化的方式，适配体传感器可以分为信号关闭和信号开启 2 类[49-50]。

Sardesai 等[51]分别探究了基于以上 2 种机制的皮质醇适配体传感器的监测，如图 3 所示。信号关闭型检测中，亚甲基蓝（MB）直接标记于适配体末端。无皮质醇时，适配体构象使 MB 靠近电极表面，产生强信号；结合皮质醇后适配体构象变化，MB 远离电极，信号关闭。信号开启型检测中，适配体与携带多个MB 的磁性纳米颗粒（NPs）结合。无目标时，NPs 因高负电荷远离电极；结合皮质醇后，适配体构象变化使 NPs 靠近电极，信号增强。相较于抗体，适配体的制备成本更为低廉，同时展现出与抗体相媲美的特异性。



（a）信号关闭型检测原理



（b）信号开启型检测原理

图 3　皮质醇适配体传感器的检测原理

Fig.3　Detection principle of cortisol aptasensors

4.2　适配体传感器构建

构建适配体传感器的关键在于将其高效固定于电极表面，采用具有高比表面积的纳米材料作为基底，可以增加适配体的负载量。Rahmati 等[52]通过水热法和化学气相沉积制备 MOF 衍生的 Ni–P 纳米棒，其磷化产生的高孔隙率为适配体固定提供了充足活性位点，显著提升了传感器性能。生物场效应晶体管（FET）具有无标记和超灵敏检测靶分子的优势，而其检测性能很大程度上受沟道材料的结构影响，这表明在沟道中引入纳米结构可以进一步增强其检测性能。Park 等[53]将二硫化钼（MoS_2）纳米孔环集成于 FET 沟道，利用嵌段共聚物（BCP）光刻技术在 MoS_2 表面构建周期性纳米孔阵列，大幅增加边缘区域的悬空键，增强适配体通过氢键和共价键的结合效率。该传感器通过适配体捕获皮质醇后引发的漏极电流变化实现检测，其检测限达到了 1 ag/mL。这一通过纳米孔调控材料表面性质的策略为 FET 沟道功能化提供了新思路，推动了无标记、高灵敏皮质醇检测技术的发展。

为了进一步提高传感性能，学者们也对适配体本身进行了研究。适配体传感器多使用全长适配体，然而事实上适配体仅有一部分能够与分析物发生作用。Sharma 等[54]合理地将 61 核酸截断至 14 核酸变体，结合石墨烯量子点构建了皮质醇传感器。虽未改变检测限，但显著减少了对结构类似物的交叉反应。该研究表明精简适配体序列可强化特异性，为高精度检测提供了新思路。

4.3　适配体传感器应用

适配体传感器的性能同样易受生物体液中的蛋白质、脂质等非特异性吸附影响。针对这一问题，研究人员开发了多种抗污染策略。

Yuan 等[55]提出了一种利用油膜保护皮质醇适配体电极的方法,采用 1-癸醇油膜涂覆电极表面,该油膜允许皮质醇穿透至密封传感器腔室(维持理想 pH 环境),同时阻隔亲水性干扰物,使传感器能在 pH = 3 的极端酸性条件下持续工作 7 h 以上。然而,油膜可能因渗透性限制分析物扩散速率,影响响应速度,且长期稳定性受环境变化制约。相比之下,Singh 等[56]报道了一种具有纳米复合防污层的皮质醇适配体传感器。该纳米复合层由金纳米线(AuNWs)和牛血清白蛋白(BSA)交联形成三维结构,AuNWs 作为导电通道维持高效电子转移,BSA 通过电荷排斥作用减少非特异性吸附。该复合层短期性能优异,但长期暴露于复杂生物成分时可能发生降解。以上 2 种策略各有侧重:油膜法通过物理屏障实现选择性渗透,适用于严苛化学环境;纳米复合层则兼顾导电性与防污功能,但需解决长期稳定性问题。未来研究需在抗污染效能、电子传输效率及材料耐久性之间寻求平衡,以提升传感器在复杂生物样本中的可靠性和使用寿命。

可穿戴设备的发展对传感器的微型化提出了新要求,传统无线传感器通常依赖于刚性且体积较大的电子模块进行供电、信号生成和数据传输,这限制了它们在日常活动中的实际应用[57]。Dong 等[58]介绍了一种基于谐振电路的可拆卸汗液贴片,其尺寸为 2 mm × 2 mm,如图 4 所示。其中传感界面与微流体组成一次性直流模块,磁耦合单元(含 LC 谐振电路与外部天线)构成可复用交流模块,2 部分通过钕磁铁与导电粘合剂连接。通过调节 LC 电路电容调制谐振频率实现无线信号读取,模块化设计在确保信号传输稳定的同时支持灵活更换传感部件,兼具经济性与穿戴舒适性。该研究提出的模块化、可拆卸设计为生物电化学传感器的微型化提供了一种新的解决方案。



图 4　基于适配体检测汗液皮质醇

Fig.4　Detection of sweat cortisol based on aptamers

5　基于 MIP 的皮质醇电化学生物传感器

5.1　检测原理

分子印迹聚合物(MIP)是一种通过功能单体、交联剂和溶剂之间的相互作用形成的具有分子选择性的聚合物。MIP 的合成过程可分为预聚合、聚合和模板去除 3 个阶段。预聚合阶段将模板分子与单体(丙烯酰胺、邻苯二胺、吡咯等)、交联剂和溶剂混合,形成聚合物前驱体溶液;聚合阶段通过热聚合、自由基聚合、电聚合等方法引发聚合反应,使单体聚合形成聚合物网络,该阶段通常需要较长时间;最后,通过物理(如离心)、化学(如水解)或电化学方法将模板分子从聚合物网络中去除,使聚合物中留下与模板分子互补的空腔结构,从而具备识别目标分子的能力[59-60]。图 5 展示了分子印迹聚合物的基本形成过程。分子印迹聚合物具有稳定性强、易于化学改性、结合力强等优势,具有长期传感器应用潜力,被称为“人工抗体”。

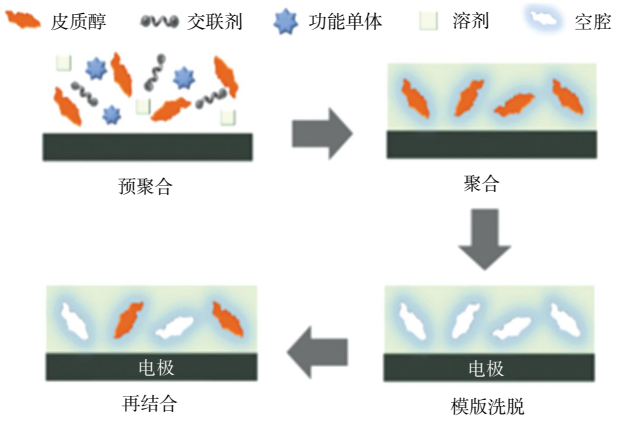


图 5　分子印迹聚合物形成过程

Fig.5　Formation process of molecularly imprinted polymers

5.2　MIP 基传感器构建

通常,由于生物基质的复杂性,MIP 基电化学生物传感器很难实现超高灵敏度检测。纳米材料可以促进电子在电极表面与电解质溶液之间的快速转移,同时其具有高电活性表面积,可为更多皮质醇分子提供印迹空腔。Duan 等[61]将分子印迹技术和金属纳米粒子催化剂相结合,利用氮掺杂碳纳米管负载镍纳米团簇(NiNCs-N-CNTs)作为基底,通过电聚合制备皮质醇模板的 MIP 传感器。NiNCs-N-CNTs 为 MIP 提供丰富的结合位点,结合金属纳米粒子的催化作用,使检测限低至 2.37×10^{-15} mol/L,同时增强电子传递效率与结构稳定性,确保检测重现性。Liu 等[62]将 $Ti_3C_2T_x$-MXene 与石墨烯结合制备 MXG 复合材料,MXene 的柔性特性抑制石墨烯片层堆叠,维持高比表面积以富集皮质醇分子并放大界面信号。Duan 等[61]的研究在提高检测灵敏度方面表现出色,而 Liu 等[62]通过 MXene 与石墨烯的结合,在提高电极导电性的同时还增强了传感器的结构稳定性,使其在复杂生物环境中具有更好的应

用潜力。

上述研究强调了通过修饰电极材料来提升传感性能的重要性。然而,为了进一步优化 MIP 传感器的性能,需从 MIP 的合成参数优化与分子识别机制 2 方面进行突破。针对传统试错法效率低的问题,Dykstra 等[63]将机器学习引入 MIP 开发,通过拉丁超立方采样获取 72 组电聚合参数(皮质醇–吡咯体系)数据集,基于高斯过程回归(GPR)建立合成参数与传感性能的定量模型,结合全局(Sobol 指数)与局部敏感性分析揭示关键参数的交互作用。经优化后传感器灵敏度提升了 1.5 倍,验证了机器学习加速 MIP 设计的可行性。另一方面,Adeleke 等[64]采用密度泛函理论(DFT)与分子动力学模拟(MD)研究了皮质醇 MIP 预聚合机制,通过计算模板分子与 6 种单体、5 种溶剂的相互作用及电荷分布,发现乙腈溶剂中甲基丙烯酸甲酯、丙烯酸和甲基丙烯酸甘油酯在 1∶4(皮质醇∶单体)配比下形成最稳定络合物,识别过程由氢键与静电作用主导。该研究从分子层面阐明主客体结合机制,为单体筛选与溶剂优化提供理论依据。机器学习通过数据驱动快速优化合成工艺,DFT/MD 从分子相互作用解析识别本质,2 种方法互补,共同推动 MIP传感器向高选择性、高灵敏度的智能化设计方向发展。

与分子质量为 362.46 u 的皮质醇分子相比,抗体和适配体的分子质量较大(6~180 ku)[65]。研究显示,靶分子与受体的尺寸比的提高有助于传感器电化学电容灵敏度的提高[66]。基于此,Lee 等[67]以 β–环糊精为功能单体、亚甲基蓝(MB)为探针,通过电聚合制备纳米级膜厚(< 5 nm)的 MIP,通过缩小空腔尺寸提高靶受体尺寸比,增强皮质醇结合时的信号转导效率,如图 6 所示。同时 MB 的引入使传感器无需外部氧化还原介质即可输出电信号。

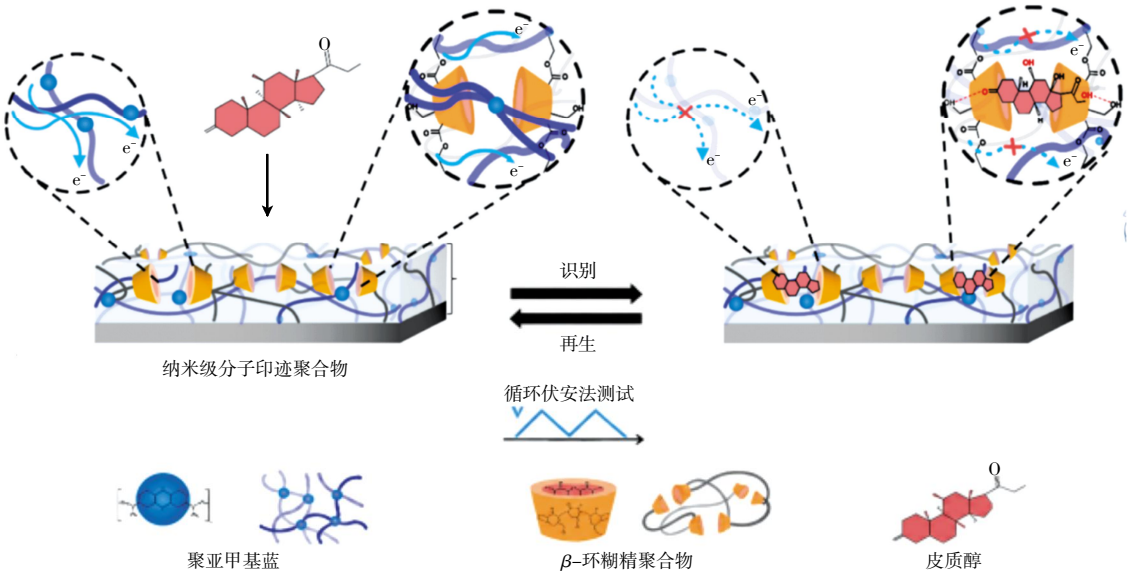


图 6　基于纳米–MIP 皮质醇传感器

Fig.6　Nanomaterial–based MIP cortisol sensors

6　基于复合识别元件的皮质醇电化学传感器

在电化学生物传感器领域,针对皮质醇检测的另一种创新策略是结合不同种类的识别元件。

6.1　适配体–抗体

适配体–抗体夹心模式结合了适配体的高特异性与抗体的强亲和力,在增强靶标捕获能力及信号准确性的同时,适配体的可修饰性可赋予传感器灵活性和可拓展性。Huang 等[68]开发了一种基于多壁碳纳米管/有序介孔碳/银纳米颗粒(MWCNTs/CMK–3/AgNPs)的适配体–抗体夹心传感器,适配体通过羧基固定在修饰电极表面,抗体与金纳米颗粒结合用于检测。该传感器被成功应用于唾液样本分析,验证了临床应用的潜力。尽管夹心模式显著提升了灵敏度和特异性,但其制备涉及多材料合成与修饰,流程复杂,且其长期稳定性与重复性仍需深入验证,限制了其大规模应用。未来可通过优化材料自组装技术简化步骤,提升经济性与实用性。尽管该研究存在一些不足之处,但这种夹心模式为皮质醇传感提供了理论创新方向,通过持续改进有望推动高精度检测技术的临床转化。

6.2　适配体–MIP

结合高亲和力的适配体与高稳定性的 MIP,可克服各自的局限性。Yu 等[69]将适配体与 MIP 结合,以皮

质醇适配体为功能单体、皮质醇为模板,通过静电吸附将复合物固定于功能化石墨烯(FG)与氮掺杂碳量子点(N-CQDs)修饰的电极表面,模板洗脱后适配体弯曲形成与皮质醇匹配的空腔结构,如图 7 所示。该传感器利用适配体-MIP 双重识别机制增强信号响应,实现唾液中皮质醇的高灵敏检测,其稳定性和灵敏度优于传统方法,但在持续监测能力上仍需改进。该研究通过融合适配体的高亲和力与 MIP 的稳定性,为生命科学领域高精度生物传感提供了新方向。

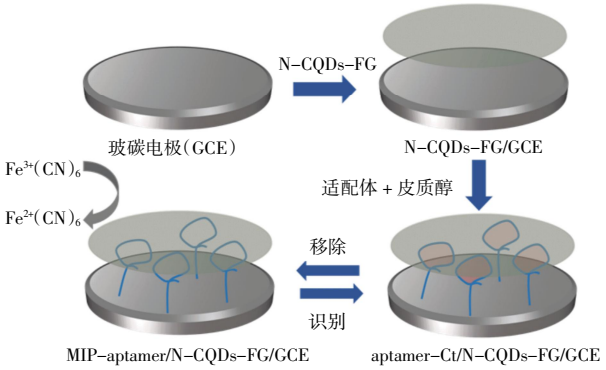


图 7　基于适配体-MIP 检测唾液皮质醇

Fig.7　Detection of cortisol in saliva based on aptamer-MIP

7　展　望

监测人体内皮质醇浓度对于评估个体的压力状况以及相关疾病的诊断具有重要意义。近年来,基于不同生物识别元件的皮质醇电化学传感器在高灵敏度、宽检测范围、低检测限和微型化方面均取得了进展,显示出该领域的持续进步。但推动皮质醇电化学生物传感器从实验室走向临床诊断和商业应用仍存在许多挑战和障碍。除了基础性能指标的提升外,还需解决现有传感器在再现性和可重用性等方面存在的不足。为了实现对个人健康状况的持续监测,并推动个性化医疗的发展,传感器的寿命(如稳定性、长期稳定性)和快速响应也已成为未来皮质醇监测技术的基本要求。

随着交叉学科的深度融合与新型材料的不断涌现,识别元件的设计策略正迎来突破性变革的契机,未来识别元件的发展趋势如下。

(1)抗体的工程化改造与可逆结合策略。传统抗体难以实现连续监测,针对该问题,前沿策略可聚焦于纳米抗体工程化与光控释放系统的构建。如:采用单域抗体经蛋白自标记定向固定提升活性位点密度;在结合域修饰光敏基团,通过特定波长光照触发构象变化释放皮质醇,实现传感界面原位再生;结合微流控动态采样技术,实现每 30 min 一次的皮质醇节律监测,可有效避免化学再生导致的抗体失活。

(2)适配体的稳定性提升与信号转导创新。适配体在体液中易降解且信号增益有限,双表位夹心结构与动态 DNA 纳米机器是突破方法之一:筛选靶向皮质醇不同结构域的双适配体,构建空间位阻增强型复合物以提升特异性;结合 DNA 折纸术设计酶游离变构放大器,将结合事件转化为预设的机械运动释放电活性分子,实现毫伏级信号跃迁。该设计可增强核酸酶抗性,推动检测限至亚飞摩尔级。

(3)MIP 的精准设计与再生。当前 MIP 存在模板去除不彻底和功能单体筛选低效问题,未来需深度融合计算化学辅助设计与电化学再生技术:通过密度泛函理论模拟皮质醇-单体结合能,精准预测最优聚合体系;开发电化学振荡场控模板脱附技术,利用氧化还原介导导电聚合物实现原位空腔再生。此策略可避免化学洗脱损伤,赋予传感器重复使用能力,为连续监测提供新路径。

(4)多识别元件协同与自供电传感界面。单一元件易受交叉干扰,未来可聚焦于多识别元件交叉响应阵列的构建:将抗体、MIP 和适配体单元集成于同一芯片,构建空间分辨传感微区,通过机器学习解析多信号指纹图谱区分皮质醇及其代谢物;进一步融合生物燃料电池技术,以皮质醇为燃料在 MIP 催化位点发生氧化反应直接输出电流,消除外部电源依赖。该设计可支撑可穿戴设备的无人值守监测。

参考文献:

[1] Palpatzis E, Akinci M, Aguilar-Dominguez P, et al. Lifetime stressful events associated with Alzheimer's pathologies, neuroinflammation and brain structure in a risk enriched cohort[J]. Annals of Neurology, 2024, 95(6): 1058-1068.

[2] Yang D, Law K S, Tang G Y. Understanding the effects of performance pressure on fluctuations in pro-environmental behavior: A threat rigidity perspective[J]. Asia Pacific Journal of Management, 2025, 42(3): 1197-1222.

[3] Tian G, Zhou Z Z, Li M M, et al. Oriented antibody-assembled metal-organic frameworks for persistent wearable sweat cortisol detection[J]. Analytical Chemistry, 2023, 95(35): 13250-13257.

[4] Weber S, Bühler J, Messmer F, et al. Cortisol in functional neurological disorders: State, trait and prognostic biomarkers[J]. Journal of Psychosomatic Research, 2024, 179: 111615.

[5] Cupps T R, Fauci A S. Corticosteroid-mediated immunoregulation in man[J]. Immunological Reviews, 1982, 65(1): 133-155.

[6] Pan D N, Jentsch V L, Langer K, et al. What a difference timing makes: Cortisol effects on neural underpinnings of emotion regulation[J]. Neurobiology of Stress, 2023, 25: 100544.

[7] Taves M D, Gomez-Sanchez C E, Soma K K. Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: Evidence for local synthesis, regulation, and function[J]. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2011, 301(1): E11-E24.

[8] Bowles N P, Thosar S S, Butler M P, et al. The circadian system modulates the cortisol awakening response in humans[J]. Frontiers in Neuroscience, 2022, 16: 995452.

[9] Cherian K, Schatzberg A F, Keller J. HPA axis in psychotic major depression and schizophrenia spectrum disorders: Cortisol, clinical symptomatology, and cognition[J]. Schizophrenia Research, 2019, 213: 72-79.

[10] Kim J, Campbell A S, De ávila B E, et al. Wearable biosensors for healthcare monitoring[J]. Nature Biotechnology, 2019, 37(4): 389-406.

[11] Kim E R, Joe C, Mitchell R J, et al. Biosensors for healthcare: Current and future perspectives[J]. Trends in Biotechnology, 2023, 41(3): 374-395.

[12] Dervisevic M, Jara Fornerod M J, Harberts J, et al. Wearable microneedle patch for transdermal electrochemical monitoring of urea in interstitial fluid[J]. ACS Sensors, 2024, 9(2): 932-941.

[13] Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, et al. Measuring cortisol in human psychobiological studies[J]. Physiology & Behavior, 2007, 90(1): 43-53.

[14] Phillips D I W, Barker D J P, Fall C H D, et al. Elevated plasma cortisol concentrations: A link between low birth weight and the insulin resistance Syndrome 1[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998, 83(3): 757-760.

[15] Ljubijankić N, Popović-Javorić R, Šćeta S, et al. Daily fluctuation of cortisol in the saliva and serum of healthy persons[J]. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences, 2008, 8(2): 110-115.

[16] Burge P S. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial[J]. Bmj, 2000, 320(7245): 1297-1303.

[17] Venugopal M, Arya S K, Chornokur G, et al. A realtime and continuous assessment of cortisol in ISF using electrochemical impedance spectroscopy[J]. Sensors and Actuators A: Physical, 2011, 172(1): 154-160.

[18] Steckl A J, Ray P. Stress biomarkers in biological fluids and their point-of-use detection[J]. ACS Sensors, 2018, 3(10): 2025-2044.

[19] Laudat M H, Cerdas S, Fournier C, et al. Salivary cortisol measurement: A practical approach to assess pituitary-adrenal function[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1988, 66(2): 343-348.

[20] Dorn L D, Lucke J F, Loucks T L, et al. Salivary cortisol reflects serum cortisol: Analysis of circadian profiles[J]. Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine, 2007, 44(3): 281-284.

[21] Pieragostino D, Agnifili L, Cicalini I, et al. Tear film steroid profiling in dry eye disease by liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(7): 1349.

[22] Cornes M, Ibarz M, Ivanov H, et al. Blood sampling guidelines with focus on patient safety and identification: A review[J]. Diagnosis, 2019, 6(1): 33-37.

[23] World Health Organization. Who guidelines on drawing blood: Best practices in phlebotomy[R]. Geneva: World Health Organization, 2010.

[24] Friedel M, Thompson I A P, Kasting G, et al. Opportunities and challenges in the diagnostic utility of dermal interstitial fluid[J]. Nature Biomedical Engineering, 2023, 7(12): 1541-1555.

[25] Samant P P, Prausnitz M R. Mechanisms of sampling interstitial fluid from skin using a microneedle patch[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2018, 115(18): 4583-4588.

[26] Aroche A F, Nissan H E, Daniele M A. Hydrogel-forming microneedles and applications in interstitial fluid diagnostic devices[J]. Advanced Healthcare Materials, 2025, 14: 2401782.

[27] Jing L Y, Fan Y K, Chen B Z, et al. An aptamer-integrated conductive microneedle biosensor for real-time transdermal cortisol monitoring [J]. Chemical Engineering Journal, 2024, 502: 157488.

[28] Zou C X, Guerrieri G M, Martinez P E, et al. Cortisol and ACTH response to Dex/CRH testing and 24-hour urine free cortisol levels in women with and without premenstrual dysphoric disorder[J]. Psychoneuroendocrinology, 2025, 172: 107250.

[29] Casals G, Ballesteros M A, Zamora A, et al. LC-HRMS and GC-MS profiling of urine free cortisol, cortisone, 6B-, and 18-hydroxycortisol for the evaluation of glucocorticoid and mineralocorticoid disorders[J]. Biomolecules, 2024, 14(5): 558.

[30] Nah J S, Barman S C, Abu Zahed M, et al. A wearable microfluidics-integrated impedimetric immunosensor based on $Ti_3C_2T_x$ MXene incorporated laser-burned graphene for noninvasive sweat cortisol detection[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2021, 329: 129206.

[31] Naik A R, Zhou Y L, Dey A A, et al. Printed microfluidic sweat sensing platform for cortisol and glucose detection[J]. Lab on a Chip, 2022, 22(1): 156-169.

[32] Carney L G, Mauger T F, Hill R M. Buffering in human tears:

pH responses to acid and base challenge[J]. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 1989, 30(4): 747–754.

[33] Baeyens V, Gurny R. Chemical and physical parameters of tears relevant for the design of ocular drug delivery formulations[J]. Pharmaceutica Acta Helvetiae, 1997, 72(4): 191–202.

[34] Pieczyński J, Szulc U, Harazna J, et al. Tear fluid collection methods: Review of current techniques[J]. European Journal of Ophthalmology, 2021, 31(5): 2245–2251.

[35] Zhao Y N, Han J, Huang J, et al. A miniprotein receptor electrochemical biosensor chip based on quantum dots[J]. Lab on a Chip, 2024, 24(7): 1875–1886.

[36] Kim K S, Lim S R, Kim S E, et al. Highly sensitive and selective electrochemical cortisol sensor using bifunctional protein interlayer–modified graphene electrodes[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2017, 242: 1121–1128.

[37] Shang Z J, Su T, Jin D Q, et al. An integrated and flexible PDMS/Au film–based electrochemical immunosensor via Fe–Co MOF as a signal amplifier for alpha fetoprotein detection[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2023, 230: 115245.

[38] Sharma A, Wulff A, Thomas A, et al. Ultrasensitive electrochemical sensor for detection of salivary cortisol in stress conditions[J]. Microchimica Acta, 2024, 191(2): 103.

[39] Liu Q, Shi W S, Tian L, et al. Preparation of nanostructured PDMS film as flexible immunosensor for cortisol analysis in human sweat[J]. Analytica Chimica Acta, 2021, 1184: 339010.

[40] Du Y L, Guo M, Chen Y, et al. Ultrasensitive cortisol electrochemical immunosensor amplifying by Au single–atom nanozymes and HRP enzymes[J]. Analytica Chimica Acta, 2024, 1303: 342462.

[41] Madhu S, Ramasamy S, Manickam P, et al. TiO_2 anchored carbon fibers as non–invasive electrochemical sensor platform for the cortisol detection[J]. Materials Letters, 2022, 308: 131238.

[42] Madhu S, Anthuuvan A J, Ramasamy S, et al. ZnO nanorod integrated flexible carbon fibers for sweat cortisol detection[J]. ACS Applied Electronic Materials, 2020, 2(2): 499–509.

[43] Madhu S, Ramasamy S, Magudeeswaran V, et al. SnO_2 nanoflakes deposited carbon yarn–based electrochemical immunosensor towards cortisol measurement[J]. Journal of Nanostructure in Chemistry, 2023, 13(1): 115–127.

[44] Ku M, Kim J, Won J E, et al. Smart, soft contact lens for wireless immunosensing of cortisol[J]. Science Advances, 2020, 6(28): eabb2891.

[45] Upasham S, Bhadsavle S, Prasad S. Non–invasive monitoring of a circadian relevant biomarker from easily accessible body fluids using hybrid aqueous–ionic buffer interfaces on flexible substrates[J]. Analytical Methods, 2019, 11(9): 1180–1191.

[46] Sankhala D, Muthukumar S, Prasad S. A four–channel electrical impedance spectroscopy module for cortisol biosensing in sweat–based wearable applications[J]. SLAS Technology, 2018, 23(6): 529–539.

[47] Tombelli S, Minunni M, Mascini M. Analytical applications of aptamers[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2005, 20(12): 2424–2434.

[48] Wen K C, Meng X, Lara K, et al. Cost–effective evaluation of aptamer candidates in SELEX–based aptamer isolation[J]. Talanta, 2024, 275: 126103.

[49] Han J, Sun J S, Huang J C, et al. "Off–on" signal–switchable electrochemiluminescence aptasensor based on Cu_2O–ABEI–AgNPs mediated signal amplification for the detection of profenofos[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2024, 404: 135153.

[50] Kim Y, Nam D, Lee E S, et al. Aptamer–based switching system for communication of non–interacting proteins[J]. Biosensors, 2024, 14(1): 47.

[51] Sardesai N, Liu Y, Shia R, et al. Nanoparticle–mediated signaling for aptamer–based multiplexed detection of cortisol and neuropeptide Y in serum[J]. Chemosensors, 2022, 10(5): 153.

[52] Rahmati Z, Roushani M, Hosseini H. MOF–derived Ni–P bundle–like nanorods as high–performance substrate for design of electrochemical aptasensor toward cortisol detection[J]. IEEE Sensors Journal, 2023, 23(3): 1770–1777.

[53] Park H, Baek S, Sen A, et al. Ultrasensitive and selective field–effect transistor–based biosensor created by rings of MoS_2 nanopores[J]. ACS Nano, 2022, 16(2): 1826–1835.

[54] Sharma V, Sharma T K, Kaur I. Electrochemical detection of cortisol on graphene quantum dots modified electrodes using a rationally truncated high affinity aptamer[J]. Applied Nanoscience, 2021, 11(10): 2577–2588.

[55] Yuan Y C, DeBrosse M, Brothers M, et al. Oil–membrane protection of electrochemical sensors for fouling– and pH–insensitive detection of lipophilic analytes[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2021, 13(45): 53553–53563.

[56] Singh N K, Chung S, Sveiven M, et al. Cortisol detection in undiluted human serum using a sensitive electrochemical structure–switching aptamer over an antifouling nanocomposite layer[J]. ACS Omega, 2021, 6(42): 27888–27897.

[57] Janghorban M, Aradanas I, Malaeb K, et al. Redox–concatenated aptamer integrated skin mimicking electrochemical patch for noninvasive detection of cortisol[J]. ACS Sensors, 2024, 9(2): 799–809.

[58] Dong Y, Liu T L, Chen S L, et al. A "two–part" resonance circuit based detachable sweat patch for noninvasive biochemical and biophysical sensing[J]. Advanced Functional Materials, 2023, 33(6): 2210136.

[59] Yemiş F, Alkan P, Yenigül B, et al. Molecularly imprinted polymers and their synthesis by different methods[J]. Polymers

and Polymer Composites, 2013, 21(3): 145–150.

[60] Goyal A, Sakata T. Development of a redox–label–doped molecularly imprinted polymer on β–cyclodextrin/reduced graphene oxide for electrochemical detection of a stress biomarker[J]. ACS Omega, 2022, 7(37): 33491–33499.

[61] Duan D D, Lu H, Li L, et al. A molecularly imprinted electrochemical sensors based on bamboo–like carbon nanotubes loaded with nickel nanoclusters for highly selective detection of cortisol[J]. Microchemical Journal, 2022, 175: 107231.

[62] Liu H C, Qin W J, Li X X, et al. Molecularly imprinted electrochemical sensors based on $Ti_3C_2T_x$–MXene and graphene composite modifications for ultrasensitive cortisol detection[J]. Analytical Chemistry, 2023, 95(44): 16079–16088.

[63] Dykstra G, Reynolds B, Smith R, et al. Electropolymerized molecularly imprinted polymer synthesis guided by an integrated data–driven framework for cortisol detection[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2022, 14(22): 25972–25983.

[64] Adeleke V T, Ebenezer O, Lasich M, et al. Theoretical insights into the compatibility of template–monomer–crosslinker–solvent for cortisol molecularly imprinted polymer pre–polymerization[J]. Molecular Systems Design & Engineering, 2024, 9(1): 99–111.

[65] Zhou J H, Rossi J. Aptamers as targeted therapeutics: Current potential and challenges[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2017, 16(3): 181–202.

[66] Garrote B L, Fernandes F C B, Cilli E M, et al. Field effect in molecule–gated switches and the role of target–to–receptor size ratio in biosensor sensitivity[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2019, 127: 215–220.

[67] Lee D H, Lee W Y, Kim J. Introducing nanoscale electrochemistry in small–molecule detection for tackling existing limitations of affinity–based label–free biosensing applications[J]. Journal of the American Chemical Society, 2023, 145(32): 17767–17778.

[68] Huang Z Y, Chen H, Ye H R, et al. An ultrasensitive aptamer–antibody sandwich cortisol sensor for the noninvasive monitoring of stress state[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2021, 190: 113451.

[69] Yu C H, Li L, Ding Y P, et al. Molecularly imprinted electrochemical aptasensor based on functionalized graphene and nitrogen–doped carbon quantum dots for trace cortisol assay[J]. The Analyst, 2022, 147(4): 744–752.

本文引文格式：

贾正伟. 人体皮质醇检测电化学生物传感器研究进展[J]. 天津工业大学学报, 2026, 45(4): 42–52.

Jia Zhengwei. Research progress on electrochemical biosensors for human cortisol detection[J]. Journal of Tiangong University, 2026, 45(4): 42–52(in Chinese).

（责任编辑：孙广宇）