硅纳米线场效应晶体管生物传感器在肿瘤分子诊断中的应用

鲁娜^①, 高安然^①, 戴鹏飞^①, 宋世平^②, 樊春海^{②*}, 王跃林^①, 李铁^{①*}

① 中国科学院上海微系统与信息技术研究所, 微系统技术重点实验室, 上海 200050;

② 中国科学院上海应用物理研究所, 物理生物学研究室与上海光源生物成像中心, 上海 201800

* 联系人, E-mail: fchh@sinap.ac.cn; tli@mail.sim.ac.cn

2015-04-24 收稿, 2015-06-04 修回, 2015-06-08 接受, 2015-08-31 网络版发表

国家重点基础研究发展计划(2012CB933301, 2012CB932600)、国家自然科学基金创新研究群体(61324192)、国家自然科学基金重大研究计划(91323304)、国家自然科学基金重点项目(91123037)、国家自然科学基金(81201358, 81402468)和上海市优秀学术带头人项目(15XD1504300)资助

摘要 肿瘤的早期诊断是目前临床医学最具挑战性的问题之一。分子诊断不仅能对肿瘤早期做出确切的诊断, 而且能对肿瘤分期、分型、疗效监测和预后评估做出判断。硅纳米线作为新型一维半导体纳米材料, 具有超高灵敏度、专一选择性、无标记检测、快速实时响应等独特优势, 在近年来的生物医学检测应用, 特别是肿瘤的分子诊断方面引起了极大的关注。基于此, 本文介绍了硅纳米线场效应晶体管(FET)的工作原理、硅纳米线的制备方法、传感灵敏度的影响因素, 综述了硅纳米线FET生物传感器在肿瘤分子诊断中的应用(包括核酸的定性与定量检测、肿瘤蛋白标志物检测、以及分子间相互作用研究), 并展望了硅纳米线生物传感器的未来发展趋势, 希望能为硅纳米线在肿瘤早期诊断的进一步应用提供一定的参考。

关键词 硅纳米线, 生物传感器, 场效应晶体管, 分子诊断, 肿瘤

恶性肿瘤等重大疾病给社会和家庭造成了沉重负担。及时高效的早期诊断可以实现肿瘤的早发现、早治疗, 显著提高患者的生存率, 同时也是临床医学最具有挑战性的问题之一。尽管现代影像学技术已成为肿瘤诊断的重要手段, 但是肿瘤分子标志物仍具有不可替代的临床应用价值。通过分子技术检测存在于血清、血浆、组织或其他体液中肿瘤标志物(如核酸、蛋白质、肽等)的表达、基因序列的变异或细胞信号传递通道的改变等, 可为肿瘤的预防控制、早期诊断、疗效观察及预后评估等提供重要的科学判断依据。近年来, 随着分子生物学以及纳米技术等领域的快速发展, 肿瘤分子诊断领域不断向前推进和发展。一方面, 以癌胚抗原、甲胎蛋白、糖蛋白等一些代表性的蛋白

标志物一直被临床沿用并得到进一步认识; 另一方面, 近年来研究发现, 不仅仅局限于传统的蛋白类标志物, 核酸标志物也成为目前可用的分子诊断指标, 并正在逐步向临床研究过渡, 其临床应用范围也从肿瘤诊断延伸到转移复发的监测, 并正向预测转移复发和预后方面扩展拓宽。此外, 随着越来越多与肿瘤相关的分子表达改变的相继发现, 肿瘤诊断将变得更精确、更细化, 而分子标志物的检测和应用将会为肿瘤分型以及肿瘤的个性化治疗提供广阔的临床应用前景。

自20世纪70年代, 美国科学院院士华裔科学家Kan教授及其同事首先将DNA分子杂交应用于基因诊断与产前诊断(http://www.ucsfhealth.org/news/2006/07/ucsf_genetics_pioneer_yw_kan_earns_lifetime)

引用格式: 鲁娜, 高安然, 戴鹏飞, 等. 硅纳米线场效应晶体管生物传感器在肿瘤分子诊断中的应用. 科学通报, 2016, 61: 442-452

Lu N, Gao A R, Dai P F, et al. The application of silicon nanowire field-effect transistor-based biosensors in molecular diagnosis (in Chinese). Chin Sci Bull, 2016, 61: 442-452, doi: 10.1360/N972015-00437

_achievement_awar.html), 标志着检验诊断进入分子诊断时代. 近年来, 随着生物技术尤其是人类基因组研究的发展, 分子诊断在检验医学和临床研究中显示出强大优势. 目前传统的分子诊断技术包括酶联免疫吸附测定(ELISA)^[1]、聚合酶链扩增技术(PCR)^[2]、荧光原位杂交染色体分析技术(FISH)^[3]、基因芯片^[4]、蛋白芯片^[5]等, 但是这些方法的应用往往受限于复杂的样品纯化、昂贵的仪器设备以及繁琐耗时的实验操作等问题; 此外, 有些方法的灵敏度较低, 不足以检测人体内低表达水平的分子标志物. 因此, 发展高灵敏度、简单快速、成本低廉、便携好用的新方法成为目前分子诊断领域的重大挑战之一.

纳米技术作为21世纪的前沿技术领域, 其应用为新型生物传感器的出现提供了良好的基础. 由于比表面积大、尺寸与生物化学分子相当、生物兼容性好等优势, 零维的纳米颗粒^[6]、一维的碳纳米管^[7]和硅纳米线^[8]以及二维的石墨烯^[9]等纳米材料被广泛应用到生物传感器的设计制备中^[10-13], 大大提升了生物传感器的灵敏度、特异性以及反应时间等检测性能. 一维纳米材料(例如碳纳米管、硅纳米线)的场效应晶体管(FET)生物传感器, 具有超高灵敏度、良好选择性、无标记、快速实时检测等优异特性, 受到科研工作者的广泛关注. 虽然碳纳米管FET方面的研究相对较早开展^[14], 但是受到批量制备、生物修饰等几个方面的限制, 在生物传感方面的应用发展受到了一定的限制. 相比之下, 硅纳米线由于大比表面积、表面易修饰生物基团、易实现大规模制造等独特优势, 成为新一代生化传感器的重要代表^[15].

2001年, 哈佛大学Lieber课题组^[12]首次将硼掺杂的硅纳米线用作pH检测, 而且通过在纳米线表面修饰生物素分子, 实现了链霉亲和素的高灵敏、无标记、实时检测, 灵敏度可达10 pmol/L, 从此开启了硅纳米线在生化领域的应用. 基于硅纳米线生物传感器的超灵敏、无标记、快速、实时检测在肿瘤分子诊断中具有很大的优势, 到目前为止, 硅纳米线已经成功用于核酸、蛋白质分子、细胞、病毒等多种生物分子的检测, 以及蛋白质-DNA、蛋白质-蛋白质、小分子-蛋白质的分子相互作用研究中, 在肿瘤分子诊断中展现出广阔的应用前景. 本文将从硅纳米线FET器件的工作原理、硅纳米线的制备、传感器灵敏度影响因素, 以及硅纳米线在肿瘤分子诊断中的应用作系统地评述, 希望能够为硅纳米线在肿瘤早期分子诊

断的进一步应用提供一定的参考.

1 硅纳米线FET传感器

1.1 工作原理

硅纳米线传感器的工作机制是典型的场效应晶体管, 如图1(a)所示, 包括半导体沟道(如硅纳米线、氧化铟纳米线、氧化锌纳米线等)和源电极(source, 简称S)、漏电极(drain, 简称D)和栅电极(gate, 简称G)三电极体系. 通常将外部电压(V_{GS})施加到源漏极间的半导体沟道, 产生的电流(或电导)信号被采集记录; 栅极负责调控源漏极间半导体沟道的开启和关闭. 半导体纳米器件对栅极电压非常敏感, 电导或者电流随着栅极电压发生改变. 化学栅控效应(chemical gating effect)是指分子吸附在纳米器件表面, 表面吸附的带电化学分子在半导体器件表面发生电子转移引起半导体纳米器件的电性质改变. 硅纳米线FET生物传感器的信号变化取决于化学栅控效应. 纳米器件表面修饰探针分子后, 将溶液中的目标物分子特异性捕获, 等效于栅极充电, 从而改变硅纳米线的电流(或电导). 以n型硅纳米线为例(图1(b)), 带负电荷的目标物分子结合到纳米线表面后, 费米

图1 (网络版彩色)硅纳米线FET生物传感器工作原理. (a) 示意图; (b) n型硅纳米线的传感机制

Figure 1 (Color online) Working principle of SiNW-FET biosensors. (a) Schematics; (b) sensing mechanism of n-type SiNW biosensors

能级向价带靠近,导致纳米线电荷耗尽,从而使得电流(或电导)减小;带正电荷的目标物分子结合到纳米线表面后,费米能级偏离价带,导致纳米线电荷积累,从而使得电流(或电导)增大。

1.2 硅纳米线的制备方法

硅纳米线的制备方法主要可分为2类:“自下而上”和“自上而下”。自下而上的硅纳米线制造,是指在衬底材料上,通过催化剂辅助或自组装效应等,随机生长出硅纳米线,再将硅纳米线组装在硅基底上,通过光刻、沉积等工艺完成器件制作,主要包括激光烧蚀法^[16,17]、化学气相沉积法^[18,19]和热蒸发法^[20]等。该方法虽然制作成本低、产率较高;但是在器件制造中难于操作和定位,大规模集成困难,而且生长工艺与集成电路(IC)不兼容,限制了其批量制造与应用。“自上而下”方法采用类似传统集成电路的工艺,在硅圆片等衬底材料上,通过光刻、刻蚀、沉积等微电子加工工艺制备硅纳米线器件。这种方法的精确度高,器件定位准确,与IC工艺相互兼容,适合未来纳米线的大批量和低成本制造。

20世纪60年代Wagner和Ellis^[21]提出的以金属纳米团簇作催化剂通过汽-液-固法(VLS)合成半导体纳米线是目前应用最广泛、最传统的“自下而上”生长硅纳米线的方法。这种方法首先通过热蒸发、化学反应等各种途径产生气体,然后将生成的气体加热到一定温度后通入沉积炉,较低温度的衬底或载气条件下发生沉积。1998年,Morales和Lieber^[16]提出结合金属VLS生长机理的激光烧蚀法,在铁催化剂辅助下,通过不断吸附反应物使之在催化剂与纳米线界面过饱和而生长出硅纳米线,制备出直径为10 nm硅纳米线。2000年,Holmes等人^[22]在加热溶液和超高临界点条件下,利用金属纳米结晶作为种子诱导多晶硅纳米线生长,硅纳米线直径为4~5 nm。采用“自下而上”的方法制备纳米线,尺寸易控制、纯度较高;但是存在纳米线易受催化剂污染、后期器件制备效率低、难以大规模生产等问题。低成本、高质量、高产率的硅纳米线批量制作方法是实现大规模产业的基础,也是实现硅纳米线应用的重要前提。

“自上而下”方法制造硅纳米线,由于传统紫外光刻难以达到纳米级的加工精度,目前采用电子束光刻^[23~31]、深紫外(Deep UV)光刻^[32,33]、分布重复投影光刻^[34]、纳米模板光刻^[35]、以及纳米压印光刻^[36]

等方法制备硅纳米线。这些方法的精确度较高、器件定位准确,但是存在制作成本高等问题。近年来,科研工作者利用硅材料本身的物理性质,通过巧妙的结构设计和精准的工艺控制,突破传统的光刻工艺尺寸限制,实现了纳米尺度的精细结构的制作。Reed课题组^[37]报道了在(100)SOI圆片上,利用各向异性湿法腐蚀技术制作CMOS兼容梯形截面硅纳米线,纳米线宽度在50~150 nm。本课题组^[38]结合硅自身的特点,利用各向异性湿法腐蚀、Si(111)面的自停止腐蚀和自限制氧化特性,发展了一种硅纳米线加工技术(图2(a))。该方法制造的硅纳米线的最小直径可至20 nm(图2(b)),并设计制作了硅纳米线阵列(图2(c))。这项技术工艺简单,与半导体器件加工的CMOS工艺兼容,适合未来纳米线的大批量和低成本制造。

1.3 传感器灵敏度的影响因素

硅纳米线FET传感器灵敏度的影响因素研究,对于深入理解FET器件的工作原理,提高传感器的灵敏度和检测限具有重要的指导意义。检测样品的离子强度是影响硅纳米线FET传感器灵敏度的重要因素之一。德拜长度是纳米线表面电荷作用的长度,反映了电荷屏蔽效应。Reed课题组^[39]研究了不同离子强

图2 (网络版彩色)“自上而下”方法制备硅纳米线^[38]。(a) 制备流程示意图;(b) 直径为20 nm硅纳米线的扫描电子显微镜(SEM)图,插图为硅纳米线截面透射电子显微镜(TEM)图;(c) 硅纳米线阵列的光学图像

Figure 2 (Color online) Fabrication of SiNWs by up-down approach^[38]. (a) Schematics of fabrication processes; (b) A SEM image of SiNW with the diameter of 20 nm, and the inset was a SiNW cross-sectional view; (c) Optical image of a SiNW array

度的缓冲液德拜长度对链霉亲和素传感的影响,结果表明溶液的离子强度越弱,德拜长度越长,灵敏度越高,有利于提高生物大分子的检测灵敏度. Elfstrom等人^[29]研究了自上而下制备硅纳米线尺寸与传感器灵敏度的依赖关系. 研究表明纳米线宽度越小,阈值电压越大,灵敏度越高;纳米线宽度大于150 nm时,对pH变化不敏感. Zhang等人^[40]通过肽核酸(PNA)与不同序列DNA杂交实验,发现目标DNA分子的电荷层与硅纳米线表面的距离越远,场效应越弱. Gao等人^[41]通过pH和蛋白分子传感实验,证明亚阈值电压范围内,硅纳米线FET传感器具有最高程度的电导响应.

虽然科研人员对传感器灵敏度的单方面影响因素进行了研究报道^[29,39-41],但是对硅纳米线传感器灵敏度的系统研究却并不多见. 本课题组^[42]提出以三棱柱为三角截面硅纳米线的理论模型,对硅纳米线传感器灵敏度的影响因素进行了系统研究. 通过公式推导得到,影响FET器件灵敏度的基本因素包括纳米线尺寸、载流子浓度、德拜长度、表面电荷密度以及电荷与纳米线表面的距离. 在理论分析的基础上,进一步从实验方面分析了器件灵敏度的影响因素. 通过pH传感实验证明了硅纳米线FET器件在栅压的亚阈值区域变化最敏感;更低的缓冲液离子强度和中等浓度的探针组装浓度有利于提高器件的灵敏度. 在优化的实验条件下,将硅纳米线器件的灵敏度进一步提高,最低检测至0.1 fmol/L.

2 硅纳米线FET传感器在肿瘤分子诊断中的应用

硅纳米线FET传感器进行生物分子检测,具有灵敏度高、免修饰标记、可实时快速测量等优势,在肿瘤的分子早期诊断中具有广阔的潜在应用前景. 近年来,硅纳米线FET传感器已被用于核酸的定性定量检测、肿瘤分子标志物检测以及分子间相互作用研究. 下面结合已报道的具体实例,对这方面的研究内容进行具体介绍.

2.1 核酸的定性与定量分析

由于DNA的磷酸骨架带有大量的负电荷,可用于场效应晶体管的检测. 利用DNA/DNA, PNA/DNA以及吗啉基/DNA等分子间的杂交互补作用,可实现硅纳米线对DNA序列、基因片段、以及肿瘤基因突

变的检测. 本课题组^[38]基于传统光刻技术和各向异性湿法腐蚀自停止技术制备的硅纳米线,通过对硅纳米线表面硅烷化处理和化学键合作用将DNA探针分子组装在纳米线表面,利用DNA/DNA的杂交作用,实现了对目标DNA分子的超灵敏、特异性、无标记、实时检测分析(图3(a)). 硅纳米线FET传感器可最低检测至1 fmol/L目标DNA(图3(b), (c)),且能够很好地区分相应的单碱基错配序列(图3(d)),并对2种高致病禽流感病毒DNA序列(H1N1和H5N1)进行了同时检测(图3(e))^[38]. Li等人^[24]在“自上而下”硅纳米线表面修饰12个碱基的DNA探针分子,对同长度目标DNA分子进行了无标记、灵敏检测;当12个碱基目标DNA分子检测浓度为25 pmol/L时,传感器信噪比大于6. Chu等人^[25]利用“自上而下”制作的硅纳米线,通过电场调整增强纳米线表面自组装DNA探针分子的有序排列,提高传感器的检测能力,单链DNA分子检测的灵敏度达0.1 fmol/L. Bunimovich等人^[28]利用电子束光刻技术制备的硅纳米线,在非氧化纳米线

图3 (网络版彩色)硅纳米线DNA传感器^[38]. (a) 检测原理示意图; (b) 电流-时间曲线; (c) 工作曲线; 对单碱基错配序列(d)及禽流感病毒序列H5N1的检测曲线(e)

Figure 3 (Color online) SiNW biosensors for detecting of DNA^[38]. (a) Schematic illustration; (b) plots of current versus time; (c) calibration curve; plots of current versus time for SNP detection (d) and H5N1 DNA detection (e)

表面烷基化后,将DNA捕获探针静电吸附在纳米线表面,高浓度电解质溶液条件下对单链DNA进行了实时定量测量,检测限达到10 pmol/L. Wu等人^[26]用“自上而下”方法制作的n型硅纳米线FET器件对黑素瘤、结直肠癌等肿瘤相关的BRAF^{V599E}基因突变序列进行了检测,检测限达到亚fmol/L水平,且能区分单碱基错配序列.

PNA是一种类似DNA的骨架上不带有磷酸基团的人工聚合物,能够与DNA发生碱基配对,可用作DNA检测的捕获探针分子. Hahm和Lieber^[43]利用化学气相沉积(CVD)法制备的p型硅纳米线FET器件,将PNA分子修饰在硅纳米线表面, PNA/DNA二者杂交结合时, DNA带来的负电荷使得电导呈现明显增加,实现了对囊胞性纤维化跨膜通道调节因子 $\Delta F508$ 基因片段的超灵敏、无标记检测;检测灵敏度可至10 fmol/L,能够区分野生型和突变位点的DNA片段. Gao等人^[32]利用CMOS兼容的n型硅纳米线阵列, PNA探针功能化纳米线表面后,纳米线测得电阻与目标DNA分子浓度呈线性关系,检测限为10 fmol/L,能够区分单碱基错配序列. 吗啉基是对天然核苷酸结构重新设计、长度多为25个碱基的合成分子,其寡核苷酸的碱基连接在吗啉环上. Zhang等人^[44]将吗啉基寡核苷酸组装在纳米线表面,通过X-光电子能谱(XPS)、荧光显微镜等方法表征吗啉基寡核苷酸修饰在纳米线表面,通过吗啉基/DNA的杂交作用,实现了对DNA的无标记、特异性检测.

越来越多证据表明, miRNAs发挥着类似致癌基因或抑癌基因功能^[45]. miRNA检测对肿瘤的早期诊断和术后监测具有非常重要的意义. 本课题组^[46]利用CMOS兼容的p型双通道硅纳米线阵列芯片(图4(a), (b)),在纳米线表面化学修饰一层DNA单分子探针,实现了对肺癌相关miRNAs(miR-21和miR-205)的超灵敏、无标记检测,检测范围从0.1 fmol/L~1 nmol/L,跨越7个数量级,检测限低至0.13 fmol/L(图4(c)),最低检测量可至1 zmol(大约600拷贝),且对目标分子的响应速度非常快(小于1 min). 此外,硅纳米线传感器具有很高的选择性,可区分单碱基错配序列以及同家族相似序列(图4(d)). 最后,实现了对肺癌真实样品miRNAs的初步检测(图4(e), (f)). 该工作对生物医药研究、肿瘤早期筛查和早期诊断具有指导意义. Zhang等人^[47]将PNA分子功能化修饰在硅纳米线表面,利用PNA/RNA杂交作用,实现了对miRNA序列

图4 硅纳米线阵列芯片miRNA传感器^[46]. (a) 硅纳米阵列示意图; (b) 器件照片; (c-e) miR-21 传感器: (c) 工作曲线; (d) 选择性; (e) 检测肺癌细胞A549的total RNA; (f) miR-205 传感器测血清样品

Figure 4 SiNW array biosensors for miRNA detection^[46]. (a) Scheme of SiNW arrays; (b) photo of device; (c-e) miR-21 biosensors: (c) calibration curve; (d) selectivity; (e) detection of total RNA extracted from A549 cells; (f) detection of serum samples with miR-205 biosensors

let-7b的无标记直接电检测,优化条件下检测限为1 fmol/L,并对人宫颈癌HeLa细胞提取的total RNA中let-7b的分析检测.

除了上述无标记的检测方法外,科研工作者还利用滚环扩增技术(RCA)、样品富集等方法进行信号放大,进一步提高传感器的信噪比. 本课题组^[48]将RCA技术引入到硅纳米线DNA分子检测中,进一步提高了器件的灵敏度和信噪比(图5(a)). 通过RCA带负电的长单链DNA产物,增强了硅纳米线场效应管的信号响应,使器件对1 fmol/L乙肝病毒序列检测的信噪比提升到20以上,可实现50 amol/L DNA靶标分子的响应,并且可识别单碱基错配序列(图5(b), (c)). Maki等人^[49]通过磁珠富集样品和硅纳米线传感器实现了DNA甲基化的超灵敏检测. 首先通过标记DNA探针分子的磁珠捕获富集目标DNA分子-肿瘤抑制基因P16^{INK}启动子,然后通过竞争反应将目标分子释放到纳米线传感器表面,由于纳米线传感器表面修饰反-5-甲基胞嘧啶单克隆抗体,甲基化的P16^{INK}启动子被识别而结合在表面,最终目标DNA分子带来负电荷产生电信号变化实现了对DNA甲基化的超灵敏检测,检测限达到 2.5×10^{-19} mol.

图5 (网络版彩色)滚环扩增技术(RCA)提高硅纳米线FET传感器信噪比^[48]。(a) 检测方法示意图; (b) 电流-时间测量曲线; (c) 选择性

Figure 5 (Color online) Signal-to-noise ratio enhancement of SiNW-FET biosensor with rolling circle amplification^[48]. (a) Scheme of detection of DNA; (b) plots of current versus time; (c) selectivity

2.2 肿瘤蛋白标志物检测

蛋白质分子的准确快速定量分析, 成为后基因组时代的蛋白质组学的关键问题之一, 可为肿瘤早期诊断、药靶发现、以及预后判断提供重要依据. 耶鲁大学Reed教授课题组^[37]报道了“自上而下”制备的CMOS兼容硅纳米线场效应晶体管(图S1(a)), 进行了蛋白质分子的无标记免疫检测. 采用四甲基氢氧化铵(TMAH)的各向异性腐蚀技术, 制备了调制特性良好的梯形硅纳米线(图S1(b)); 通过酯缩合反应将生物素(biotin)组装在纳米线表面, 在抗原/抗体的特异性结合作用下, 实现了对目标分子链酶亲和素(streptavidin)的高灵敏、特异性、实时测量, 最低检测浓度达到10 fmol/L(图S1(c)). 此外, 在另外的交叉比较实验中, 实现了对羊抗鼠免疫球蛋白G(IgG)和羊抗鼠免疫球蛋白A(IgA)的100 fmol/L的检测分析(图S1(d)). 肿瘤的蛋白标志物是有肿瘤细胞本身分泌或因机体因肿瘤反应而异常产生的蛋白质分子, 包括癌胚蛋白、糖蛋白抗原、酶、激素以及癌基因产

物等, 常见的有癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、卵巢癌抗原(CA125)以及前列腺特异性抗原(PSA)等. Kim等人^[30]利用n型硅纳米线无标记、超灵敏检测PSA. 他们发展了干法刻蚀技术制备硅纳米线的FET结构, 通过化学键合将PSA抗体分子修饰在纳米线表面, 一定pH溶液环境下, 测量了目标分子PSA不同浓度下引起的电导变化, 目标分子最低可测至1 fg/mL. Lee等人^[50]通过n型和p型硅纳米线FET对肿瘤发生相关的血管内皮生长因子(VEGF)进行检测. 他们采用电子束光刻技术制备硅纳米线, 在硅纳米线表面组装抗血管内皮生长因子RNA适配体作为识别分子, 对VEGF进行电检测, n型和p型纳米线的检测限分别达到1.04 nmol/L和104 pmol/L. Mohd Azmi等人^[31]报道了抗体功能化的硅纳米线传感器, 免疫检测前列腺癌风险标志物8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG), 最低检测浓度可达到1 ng/mL(3.5 nmol/L); 此外, 硅纳米线传感器与可降解印刷电路集成, 手持式信号读出设备的配备, 有望用于将来的即时检测中. 本课题组^[51]制备了n型和p型集成硅纳米线FET器件,

实现了对PSA的高灵敏度、同时检测,检测范围从1 fg/mL~100 pg/mL,最低检测量可至30 amol,并且实现了对血清样品中PSA的检测. n型和p型两种类型的硅纳米线对目标物的同时检测可减少电交叉以及假阳性信号,提高检测结果的准确性.

单一肿瘤标志物的检测指标具有局限性,难以进行全面评估. 临床上往往采用多项肿瘤标志物的联合检测,可提高肿瘤诊断的准确度;但多指标联合检测操作繁琐,且灵敏度不够,不能满足肿瘤早期的大面积筛选. Lieber课题组^[52]设计硅纳米线阵列检测多种肿瘤标志物(图S2(a1)). 在p型硅纳米线同一阵列的不同纳米线分别修饰不同抗体(图S2(a2)),同时检测PSA, CEA和黏蛋白(mucin-1) 3种特异性的肿瘤标志物,电导-时间测量曲线表明不同纳米线上蛋白标志物相继被检测到(图S2(a3)),稀释血清样品中最低可检测至0.9 pg/mL(图2(a4)),优于传统的检测方法. 这种纳米线阵列未来有望应用到癌症的诊断和治疗中.

实际临床应用中,患者送检样品多为血样等复杂样品,因此全血、血清等真实样品的检测分析非常重要. Reed课题组^[53]报道了无标记检测全血样品中的肿瘤标志物PSA和CA15.3. 他们发展了一种在线的上游微流体纯化芯片(MPC)设备,用于纳米传感器检测全血样品的纯化(图S2(b1));该芯片修饰特定抗体后,免疫作用下从血样中捕获肿瘤抗原,然后通过洗脱、光切断、释放捕获抗原;通过硅纳米器件测量纯化的全血样品,测量2.5 ng/mL的PSA和30 U/mL的CA15.3均有明显的电流变化(图S2(b2), (b3)). 该检测方法所需全血样品体积小(仅10 μ L),测量时间小于20 min,对于临床快速检测设备转化具有重要意义. Kim等人^[54]用硅纳米线FET检测人血清样品PSA, CEA和AFP 3种不同肿瘤标志物. 首先在参照溶液中,纳米线表面组装抗体;然后将人血清样品流入FET器件,抗原与组装抗体结合;最后用参照溶液将血清溶液冲走,进行电导检测,检测限在ng/mL数量级.

2.3 分子间相互作用研究

生物分子的活性功能是通过分子间相互作用实现的,了解这种相互作用在蛋白质组学研究、生命活动基本机制、及药物靶标发现方面具有重要意义. 生物分子间的相互作用包括蛋白质/DNA、蛋白质/蛋白

质以及小分子/蛋白质之间的相互作用.

Zhang等人^[55]提出通过自上而下硅纳米线传感器,研究核激素受体蛋白和反应元件DNA间的相互作用. 蛋白质分子人雌激素受体(ER)共价固定在纳米线表面,野生型、突变型及非互补性雌激素反应元件双链DNA(ERE)分别引入后,进行电阻测量,灵敏度高达10 fmol/L,这对于了解雌激素受体的角色参与调控基因表达、鉴定具有重要意义.

Chen课题组^[56]设计了高灵敏、可重复使用的硅纳米线FET传感器,用于蛋白质-蛋白质分子间相互作用的研究. 他们利用与谷胱甘肽转移酶的可逆结合,发展了可重复使用的传感器;将钙调素(CaM)修饰在纳米线表面,检测 Ca^{2+} 以及与钙调素相互作用的肌钙蛋白I(TnI), TnI的检测限为7 nmol/L;此外,生理条件下利用钙调素修饰的硅纳米线传感器,检测钙调素与转染293T细胞膜片段上n型电压闸门 Ca^{2+} 通道(VGCC)的相互作用(图S3(a)). Reed课题组^[57]利用硅纳米线传感器量化分析了蛋白质分子与配体间亲和力和动力学过程(图S3(b1)),灵敏度达到fmol/L数量级;基于生物传感机制,发展了校正传感响应和结合常数的定量分析模型;选择高迁移率族蛋白B(HMGB1)/DNA结合对验证硅纳米线亲和传感器分析模型(图S3(b2)和(b3)),选择生物素/链霉亲和素结合对进行了低浓度的动力学分析. Zhang等人^[58]通过硅纳米FET阵列芯片进行糖类-蛋白质分子相互作用研究. 采用X射线能谱分析、荧光显微镜方法证明糖类成功修饰在硅表面,通过电导测量证明了半乳糖/植物血凝素和甘露糖/伴刀豆球蛋白a之间的相互作用,提供了一种无标记研究糖类-蛋白质分子相互作用的新方法. Lieber课题组^[59]报道了利用硅纳米线FET器件,高灵敏、无标记检测结合到蛋白质酪氨酸激酶(Abl)的ATP的小分子抑制剂. 他们将与慢性髓细胞性白血病相关的Abl共价修饰在纳米线表面,然后检测Abl与ATP以及Abl与ATP竞争的抑制剂STI-571(gleevec)的浓度依赖关系. 此外,还研究了另外其他4种小分子抑制剂与ATP的抑制关系,这可为新药发现与筛选提供新的技术平台.

3 总结与展望

硅纳米线FET传感器以超灵敏、无标记、快速、实时检测等优势,在肿瘤分子诊断中展现了独特的优势和广阔的前景,为新型分子诊断技术发展提供

了一个新平台. 本文介绍了硅纳米线传感器的工作原理和制作、传感器灵敏度影响因素, 讨论了在肿瘤分子诊断中的应用, 包括DNA检测、肿瘤分子标志物检测、心血管等其他疾病分子标志物检测、在核酸的定性定量检测、肿瘤蛋白标志物检测以及分子间相互作用研究. 与其他检测方法^[60-69]相比, 硅纳米线传感器不仅具有无标记、超灵敏、快速实时检测优势, 而且可以制成阵列形式, 进行多目标物的检测. 这在未来的肿瘤早期诊断的大面积筛查和即时检验中具有很大的应用价值.

虽然这一领域的工作还处于实验室研究阶段, 但是已经引起广大科研工作者的关注, 成为了目前分子检测领域的一个新的研究热点. 但是硅纳米线FET传感器仍然存在一些限制, 目前面临的瓶颈问题包括: (1) 传感器的微型化集成化. 传感器技能朝着微型化、智能化、多功能集成化的方向开展, 但目前多数硅纳米线FET器件以检测分析为主, 样品前处理、信号读出等步骤需要分开来进行; (2) 传感器灵敏度受样品溶液的离子强度影响. 血清等临床检测样本往往具有高离子强度, 样本需要脱盐等前处理步骤才能获得高灵敏检测结果; (3) 样品的高通量检测. 目前采用硅纳米线FET器件的多重检测仅仅停留在几种目标物的检测上, 真正意义上高效灵敏的高通量检测并不多见.

我们认为将来的研究工作可在以下几个方面进行开拓: (1) 微全分析系统的发展. 通过微加工和微流控技术制备微型的样品前处理装置(比如血液前处理^[70]), 实现前样品的前处理、分析、信号输出多组件的集成化; 目前多数研究采用较大体积设备进行信号读出, 将这些信号设备小型化, 实现用户友好的便携式现场检测设备(比如说智能手机设备), 向着微全分析系统方向发展. (2) 发展协同新方法检测生物分子. 为避免传感器灵敏度受溶液离子强度影响, 硅纳米线FET通常在离子强度较低的溶液中进行测试. 为解决这个问题, 发展多方法协同的技术手段检测生物分子, 例如, 信号分子上标记尿素酶^[71], 将目标分子信号转换成氢离子, 通过检测pH变化实现目标分子的检测. (3) 高通量纳米器件的制备. 单一肿瘤标志物存在敏感性比较低的问题, 多种标志物的联合检测能够提高临床诊断率. 通过新的微加工技术(如CMOS工艺), 发展新的高密度、高通量纳米器件制备方法^[72,73], 配备相应的信号处理和读出设备, 制备多标志物检测的高通量纳米器件. 纳米线真正应用到临床分子诊断, 还需进一步研究、验证, 深入分析传感机制, 进一步提高在实际生物样品(如血清、血浆等)中的应用. 另外, 硅纳米线器件的批量和标准化生产关系到将来传感器的制造成本, 也是不容忽视的问题.

参考文献

- Engvall E, Perlmann P. Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA.3. Quantitation of specific antibodies by enzyme-labelled anti-immunoglobulin in antigen-coated tubes. *J Immunol*, 1972, 109: 129-135
- Mullis K B, Erlich H A, Arnheim N, et al. Process for amplifying, detecting, and/or-cloning nucleic acid sequences. US Patent, 4683195, 1987-07-283
- Pinkel D, Landegent J, Collins C, et al. Fluorescence *in situ* hybridization with human chromosome-specific libraries-detection of trisomy-21 and translocations of chromosome-4. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988, 85: 9138-9142
- Wang J. From DNA biosensors to gene chips. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28: 3011-3016
- Zhu H, Bilgin M, Bangham R, et al. Global analysis of protein activities using proteome chips. *Science*, 2001, 293: 2101-2105
- Daniel M C, Astruc D. Gold nanoparticles: Assembly, supramolecular chemistry, quantum-size-related properties, and applications toward biology, catalysis, and nanotechnology. *Chem Rev*, 2004, 104: 293-346
- Baughman R H, Zakhidov A A, de Heer W A. Carbon nanotubes—The route toward applications. *Science*, 2002, 297: 787-792
- Cui Y, Lieber C M. Functional nanoscale electronic devices assembled using silicon nanowire building blocks. *Science*, 2001, 291: 851-853
- Geim A K, Novoselov K S. The rise of graphene. *Nat Mater*, 2007, 6: 183-191
- Wang J, Wang L, Liu X, et al. A gold nanoparticle-based aptamer target binding readout for ATP assay. *Adv Mater*, 2007, 19: 3943-3946
- Liu Y, Wang M K, Zhao F, et al. The direct electron transfer of glucose oxidase and glucose biosensor based on carbon nanotubes/chitosan matrix. *Biosens Bioelectron*, 2005, 21: 984-988

- 12 Cui Y, Wei Q Q, Park H K, et al. Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species. *Science*, 2001, 293: 1289–1292
- 13 He S, Song B, Li D, et al. A graphene nanoprobe for rapid, sensitive, and multicolor fluorescent DNA analysis. *Adv Funct Mater*, 2010, 20: 453–459
- 14 Martel R, Schmidt T, Shea H R, et al. Single- and multi-wall carbon nanotube field-effect transistors. *Appl Phys Lett*, 1998, 73: 2447–2449
- 15 Patolsky F, Zheng G F, Lieber C M. Nanowire-based biosensors. *Anal Chem*, 2006, 78: 4260–4269
- 16 Morales A M, Lieber C M. A laser ablation method for the synthesis of crystalline semiconductor nanowires. *Science*, 1998, 279: 208–211
- 17 Zhang Y F, Tang Y H, Wang N, et al. Silicon nanowires prepared by laser ablation at high temperature. *Appl Phys Lett*, 1998, 72: 1835–1837
- 18 Hofmann S, Ducati C, Neill R J, et al. Gold catalyzed growth of silicon nanowires by plasma enhanced chemical vapor deposition. *J Appl Phys*, 2003, 94: 6005–6012
- 19 Fontcuberta i Morral A, Arbiol J, Prades J D, et al. Synthesis of silicon nanowires with wurtzite crystalline structure by using standard chemical vapor deposition. *Adv Mater*, 2007, 19: 1347–1351
- 20 Zhang Z, Fan X H, Xu L, et al. Morphology and growth mechanism study of self-assembled silicon nanowires synthesized by thermal evaporation. *Chem Phys Lett*, 2001, 337: 18–24
- 21 Wagner R S, Ellis W C. Vapor-liquid-solid mechanism of single crystal growth. *Appl Phys Lett*, 1964, 4: 89–90
- 22 Holmes J D, Johnston K P, Doty R C, et al. Control of thickness and orientation of solution-grown silicon nanowires. *Science*, 2000, 287: 1471–1473
- 23 Pui T S, Agarwal A, Ye F, et al. Ultra-sensitive detection of adipocytokines with CMOS-compatible silicon nanowire arrays. *Nanoscale*, 2009, 1: 159–163
- 24 Li Z, Chen Y, Li X, et al. Sequence-specific label-free DNA sensors based on silicon nanowires. *Nano Lett*, 2004, 4: 245–247
- 25 Chu C J, Yeh C S, Liao C K, et al. Improving nanowire sensing capability by electrical field alignment of surface probing molecules. *Nano Lett*, 2013, 13: 2564–2569
- 26 Wu C C, Ko F H, Yang Y S, et al. Label-free biosensing of a gene mutation using a silicon nanowire field-effect transistor. *Biosens Bioelectron*, 2009, 25: 820–825
- 27 Pui T S, Agarwal A, Ye F, et al. Nanoelectronic detection of triggered secretion of pro-inflammatory cytokines using CMOS compatible silicon nanowires. *Biosens Bioelectron*, 2011, 26: 2746–2750
- 28 Bunimovich Y L, Shin Y S, Yeo W S, et al. Quantitative real-time measurements of DNA hybridization with alkylated nonoxidized silicon nanowires in electrolyte solution. *J Am Chem Soc*, 2006, 128: 16323–16331
- 29 Elfstrom N, Juhasz R, Sychugov I, et al. Surface charge sensitivity of silicon nanowires: Size dependence. *Nano Lett*, 2007, 7: 2608–2612
- 30 Kim A, Ah C S, Yu H Y, et al. Ultrasensitive, label-free, and real-time immunodetection using silicon field-effect transistors. *Appl Phys Lett*, 2007, 91: 103901
- 31 Mohd Azmi M A, Tehrani Z, Lewis R P, et al. Highly sensitive covalently functionalised integrated silicon nanowire biosensor devices for detection of cancer risk biomarker. *Biosens Bioelectron*, 2014, 52: 216–224
- 32 Gao Z, Agarwal A, Trigg A D, et al. Silicon nanowire arrays for label-free detection of DNA. *Anal Chem*, 2007, 79: 3291–3297
- 33 Chua J H, Chee R E, Agarwal A, et al. Label-free electrical detection of cardiac biomarker with complementary metal-oxide semiconductor-compatible silicon nanowire sensor arrays. *Anal Chem*, 2009, 81: 6266–6271
- 34 Kong T, Su R, Zhang B, et al. CMOS-compatible, label-free silicon-nanowire biosensors to detect cardiac troponin I for acute myocardial infarction diagnosis. *Biosens Bioelectron*, 2012, 34: 267–272
- 35 Engstrom D S, Savu V, Zhu X, et al. High throughput nanofabrication of silicon nanowire and carbon nanotube tips on AFM probes by stencil-deposited catalysts. *Nano Lett*, 2011, 11: 1568–1574
- 36 Chou S Y, Krauss P R, Renstrom P J. Imprint of sub-25 nm vias and trenches in polymers. *Appl Phys Lett*, 1995, 67: 3114–3116
- 37 Stern E, Klemic J F, Routenberg D A, et al. Label-free immunodetection with CMOS-compatible semiconducting nanowires. *Nature*, 2007, 445: 519–522
- 38 Gao A, Lu N, Dai P, et al. Silicon-nanowire-based CMOS-compatible field-effect transistor nanosensors for ultrasensitive electrical detection of nucleic acids. *Nano Lett*, 2011, 11: 3974–3978
- 39 Stern E, Wagner R, Sigworth F J, et al. Importance of the debye screening length on nanowire field effect transistor sensors. *Nano Lett*, 2007, 7: 3405–3409
- 40 Zhang G J, Zhang G, Chua J H, et al. DNA sensing by silicon nanowire: Charge layer distance dependence. *Nano Lett*, 2008, 8: 1066–1070

- 41 Gao X P A, Zheng G, Lieber C M. Subthreshold regime has the optimal sensitivity for nanowire FET biosensors. *Nano Lett*, 2010, 10: 547–552
- 42 Gao A, Lu N, Wang Y, et al. Enhanced sensing of nucleic acids with silicon nanowire field effect transistor biosensors. *Nano Lett*, 2012, 12: 5262–5268
- 43 Hahm J, Lieber C M. Direct ultrasensitive electrical detection of DNA and DNA sequence variations using nanowire nanosensors. *Nano Lett*, 2004, 4: 51–54
- 44 Zhang G J, Luo Z H H, Huang M J, et al. Morpholino-functionalized silicon nanowire biosensor for sequence-specific label-free detection of DNA. *Biosens Bioelectron*, 2010, 25: 2447–2453
- 45 Calin G A, Croce C M. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6: 857–866
- 46 Lu N, Gao A, Dai P, et al. CMOS-compatible silicon nanowire field-effect transistors for ultrasensitive and label-free microRNAs sensing. *Small*, 2014, 10: 2022–2028
- 47 Zhang G J, Chua J H, Chee R E, et al. Label-free direct detection of MiRNAs with silicon nanowire biosensors. *Biosens Bioelectron*, 2009, 24: 2504–2508
- 48 Gao A, Zou N, Dai P, et al. Signal-to-noise ratio enhancement of silicon nanowires biosensor with rolling circle amplification. *Nano Lett*, 2013, 13: 4123–4130
- 49 Maki W C, Mishra N N, Cameron E G, et al. Nanowire-transistor based ultra-sensitive DNA methylation detection. *Biosens Bioelectron*, 2008, 23: 780–787
- 50 Lee H S, Kim K S, Kim C J, et al. Electrical detection of VEGFs for cancer diagnoses using anti-vascular endothelial growth factor aptamer-modified Si nanowire FETs. *Biosens Bioelectron*, 2009, 24: 1801–1805
- 51 Gao A, Lu N, Dai P, et al. Direct ultrasensitive electrical detection of prostate cancer biomarkers with CMOS-compatible n- and p-type silicon nanowire sensor arrays. *Nanoscale*, 2014, 6: 13036–13042
- 52 Zheng G F, Patolsky F, Cui Y, et al. Multiplexed electrical detection of cancer markers with nanowire sensor arrays. *Nat Biotechnol*, 2005, 23: 1294–1301
- 53 Stern E, Vacic A, Rajan N K, et al. Label-free biomarker detection from whole blood. *Nat Nanotechnol*, 2010, 5: 138–142
- 54 Kim A, Ah C S, Park C W, et al. Direct label-free electrical immunodetection in human serum using a flow-through-apparatus approach with integrated field-effect transistors. *Biosens Bioelectron*, 2010, 25: 1767–1773
- 55 Zhang G J, Huang M J, Ang J A J, et al. Self-assembled monolayer-assisted silicon nanowire biosensor for detection of protein-DNA interactions in nuclear extracts from breast cancer cell. *Biosens Bioelectron*, 2011, 26: 3233–3239
- 56 Lin T W, Hsieh P J, Lin C L, et al. Label-free detection of protein-protein interactions using a calmodulin-modified nanowire transistor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 1047–1052
- 57 Duan X, Li Y, Rajan N K, et al. Quantification of the affinities and kinetics of protein interactions using silicon nanowire biosensors. *Nat Nanotechnol*, 2012, 7: 401–407
- 58 Zhang G J, Huang M J, Ang J A J, et al. Label-free detection of carbohydrate-protein interactions using nanoscale field-effect transistor biosensors. *Anal Chem*, 2013, 85: 4392–4397
- 59 Wang W U, Chen C, Lin K H, et al. Label-free detection of small-molecule-protein interactions by using nanowire nanosensors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 3208–3212
- 60 Fan C H, Plaxco K W, Heeger A J. Electrochemical interrogation of conformational changes as a reagentless method for the sequence-specific detection of DNA. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 9134–9137
- 61 Li D, Song S, Fan C. Target-responsive structural switching for nucleic acid-based sensors. *Accounts Chem Res*, 2010, 43: 631–641
- 62 Liu J, Cao Z, Lu Y. Functional nucleic acid sensors. *Chem Rev*, 2009, 109: 1948–1998
- 63 Lu N, Shao C, Deng Z. Rational design of an optical adenosine sensor by conjugating a DNA aptamer with split DNAzyme halves. *Chem Commun*, 2008, 6161–6163
- 64 Wei H, Li B, Li J, et al. Simple and sensitive aptamer-based colorimetric sensing of protein using unmodified gold nanoparticle probes. *Chem Commun*, 2007, 3735–3737
- 65 Homola J. Surface plasmon resonance sensors for detection of chemical and biological species. *Chem Rev*, 2008, 108: 462–493
- 66 Zuo X, Song S, Zhang J, et al. A target-responsive electrochemical aptamer switch (TREAS) for reagentless detection of nanomolar ATP. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 1042–1043
- 67 Liu X, Tang Y, Wang L, et al. Optical detection of mercury(II) in aqueous solutions by using conjugated polymers and label-free oligonucleotides. *Adv Mater*, 2007, 19: 1471–1474
- 68 Liu G, Wan Y, Gau V, et al. An enzyme-based E-DNA sensor for sequence-specific detection of femtomolar DNA targets. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 6820–6825

- 69 Storhoff J J, Elghanian R, Mucic R C, et al. One-pot colorimetric differentiation of polynucleotides with single base imperfections using gold nanoparticle probes. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 1959–1964
- 70 Zhang G J, Luo Z H H, Huang M J, et al. An integrated chip for rapid, sensitive, and multiplexed detection of cardiac biomarkers from fingerprick blood. *Biosens Bioelectron*, 2011, 28: 459–463
- 71 Stern E, Vacic A, Li C, et al. A nanoelectronic enzyme-linked immunosorbent assay for detection of proteins in physiological solutions. *Small*, 2010, 6: 232–238
- 72 Frey U, Sedivy J, Heer F, et al. Switch-matrix-based high-density microelectrode array in CMOS technology. *IEEE J Solid-State Circuits*, 2010, 45: 467–482
- 73 Bakkum D J, Frey U, Radivojevic M, et al. Tracking axonal action potential propagation on a high-density microelectrode array across hundreds of sites. *Nat Commun*, 2013, 4: 2181

The application of silicon nanowire field-effect transistor-based biosensors in molecular diagnosis

LU Na¹, GAO AnRan¹, DAI PengFei¹, SONG ShiPing², FAN ChunHai², WANG YueLin² & LI Tie²

¹ *Science and Technology on Microsystem Laboratory, Shanghai Institute of Microsystem and Information Technology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China;*

² *Division of Physical Biology & Bioimaging Center, Shanghai Institute of Applied Physics, Shanghai Synchrotron Radiation Facility, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 201800, China*

Cancer, one of the most life-threatening diseases, causes a heavy burden to both the society and family. Timely and efficient early diagnosis of cancer is critical to enable effective treatment and improving survival rate, which also is currently one of the most challenging problems in clinical medicine. Although modern medical imaging is an important tool for cancer diagnosis, detection of molecular biomarkers (such as DNA, RNA, proteins, and metabolites), released from the cancer cells or the organs, is the preferred approach for detecting and tracking cancer due to their unique association with genomic changes in cancer cells, especially for screening and early diagnosis of cancer. Molecular diagnosis can help doctors not only make a precise diagnosis in diseases' early stage, but also make a judgment in disease staging, classification, curative effect monitoring and prognosis evaluation. A variety of conventional technologies are developed for biomarker detection, such as radio-immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), however, they are label-based, multi-step, time-consuming, and required experienced personnel to conduct the experiment. Silicon nanowire field-effect transistors (SiNW-FETs), as new one-dimensional semiconducting nanostructures, exhibit some unique properties, including high surface-to-volume ratios, fast electron transfer, and biocompatibility. SiNW-FET based biosensors have recently been attracted tremendous attention as a promising tool in biomedical and chemical detection because of their ultrasensitivity, specificity, label-free detection, and rapid and real-time response capabilities, which demonstrate a great potential in the application of medical diagnosis, chemical analysis, environmental monitoring, and food industry. Over the past decade, SiNW-FET biosensors are employed in the detections of DNA sequences, microRNAs, proteins, small molecules, cancer biomarkers, cells, and viruses. Here, we present a comprehensive review which introduces the working principle of SiNW-FETs, the fabrication of SiNWs, influence factors of the sensitivity, as well as the applications of SiNW-FET biosensors in cancers' molecular diagnosis (including nucleic acid detection, biomarkers detection, and studies of molecule-molecule interactions). The future prospects in this area are also discussed, which can provide a guidance for the further applications in early diagnosis. SiNW-FET biosensors, as a promise tool in molecular diagnosis, held great potential applications in large-scale screening and point-of-care testing for early-stage cancer.

silicon nanowire, biosensor, field-effect transistor (FET), molecular diagnosis, cancer

doi: 10.1360/N972015-00437