

分子探针标记结合荧光染色技术在微生物成像及其应用的研究进展

张陈辰 邓雅兰 雷蕾 胡涛

摘要 微生物在环境治理、医疗健康和工业生产等领域发挥着不可替代的关键作用。尽管传统染色技术(如革兰染色)长期服务于基础研究与临床诊断,但其固有的技术局限性——包括空间分辨率不足、检测敏感度有限以及多参数同步检测能力欠缺——已逐渐难以适应现代微生物学研究的精细化需求。近年来,以荧光标记技术、分子探针工程和纳米材料标记为代表的新型染色方法取得突破性进展,结合激光扫描共聚焦显微术、太赫兹近场光谱成像等先进表征技术,实现了对微生物超微结构、生理活性及动态行为的精准解析。本文系统梳理了分子探针标记技术、量子点示踪技术的核心原理、性能优势及技术瓶颈,并重点探讨了激光共聚焦显微成像与太赫兹近场光谱成像等前沿技术在微生物研究中的创新应用。

关键词 微生物 分子探针 量子点技术 太赫兹

中图分类号 R37 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2026.01.024

微生物的多样性和复杂功能使其在生态平衡、疾病诊断与工业生产中占据核心地位。传统染色技术(例如革兰染色和抗酸染色)主要依赖于染料与细胞组分之间的物理化学相互作用,虽然操作简便,但在分辨率和特异性方面存在明显不足,难以应对复杂微生物群落的区分与功能研究。随着分子生物学、纳米技术和现代光学技术的不断发展,新型染色方法不断涌现,诸如荧光探针、量子点标记及 CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats) 相关标记工具等手段,已显著提升了染色特异性和信号强度。同时,超分辨成像、电子显微、原子力显微和太赫兹近场光谱成像等先进技术突破了传统光学的局限,为微生物的多尺度、多维度观察提供了全新的视角。本文旨在回顾微生物染色与成像技术的最新进展,探讨其在病原体检测和基础生物学研究中的应用,并展望未来技术的发展趋势。

一、微生物染色技术进展

1. 荧光染色技术:荧光染色技术是基于荧光团 (fluorophore) 的特性,通过选择适当的荧光染料和滤光片,研究者可以在荧光显微镜下观察样本的特定结

构或分子。结合激光共聚焦或超分辨显微镜,可实现高敏感度、高对比度成像^[1]。

荧光染色技术包括 3 种主要的染色方法,分别为直接荧光染色、间接荧光染色及荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 等。直接荧光染色指荧光探针直接结合目标分子,无需额外的辅助步骤。例如用 4',6-二脒基-2-苯基吲哚 (4',6-diamidino-2-phenylindole, DAPI) 直接染色细胞核、用 MitoTracker 直接染色线粒体等;是基础的荧光染色技术。而间接免疫荧光染色通常用于免疫荧光实验 (immunofluorescence, IF),其通常先用一抗识别目标蛋白,再用带荧光标记的二抗识别一抗,最后用荧光显微镜观察荧光信号。通过抗体之间特异性结合的高特异性和高敏感度来排除干扰、放大荧光信号。FISH 技术基于核酸探针与目标 DNA/RNA 的碱基互补配对原理,通过荧光标记的探针与样本中的靶序列特异性结合,利用荧光显微镜观察信号,实现基因或染色体的定位及定量分析。

2. CRISPR 分子探针与量子点纳米标记技术:除传统的荧光染料和传统的抗原抗体结合标记技术外,已有越来越多的新型分子探针和新型纳米粒子标记技术用于微生物成像领域。其中应用最广泛的是 CRISPR-based 分子探针和量子点标记技术。

(1) CRISPR 分子探针技术:CRISPR 分子探针技术是基于 CRISPR-Cas 系统的靶向识别与信号放大能力,通过设计引导 RNA (guide RNA, gRNA) 和特定

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(82270972);国家自然科学基金青年科学基金资助项目(82401091)

作者单位:610041 成都,口腔疾病防治全国重点实验室、国家口腔医学中心、国家口腔疾病临床医学研究中心、口腔医学+前沿医学创新中心、四川大学华西口腔医院预防口腔科

通信作者:雷蕾,电子邮箱:leilei@scu.edu.cn

Cas 蛋白的组合,实现对目标核酸或非核酸分子的高敏感检测^[2]。其通过 gRNA 引导 Cas 蛋白(如 Cas9、Cas12、Cas13)特异性结合目标 DNA 或 RNA 序列。一旦 Cas 蛋白与靶标结合,其非特异性切割活性(反式切割)被激活,可切割周围游离的单链核酸探针,如荧光标记的单链 DNA(single-stranded DNA, ssDNA),释放可检测信号(如荧光信号)。通过检测荧光强度、颜色变化或电化学信号等判断靶标是否存在,以实现定性或定量分析^[3]。

根据检测靶标的不同和 Cas 蛋白的特性,可选用不同的 CRISPR 分子探针。在 DNA 检测中常使用 Cas12 家族(如 Cas12a)和 Cas9 蛋白。前者可识别双链 DNA 的特定序列,激活后切割 ssDNA 探针,用于检测病毒(如非洲猪瘟病毒)、细菌(金黄色葡萄球菌)等^[4,5]。而后者适用于 DNA 甲基化或基因分型检测。而在 RNA 检测中常使用 Cas13 家族,其可特异性结合 RNA 靶标,激活后切割 RNA 探针,适用于病毒核酸检测和基因表达分析。对于非核酸的目标的检测,可以通过适配体或抗体将非核酸靶标(如蛋白质、小分子化合物)转化为核酸信号,再结合 CRISPR 系统检测,如外泌体等^[6,7]。

相较于传统探针技术,CRISPR 分子探针技术具有高特异性与高敏感度:gRNA 的精准配对确保靶标识别特异性,反式切割活性可检测低至单拷贝的核酸,如 SARS-CoV-2 病毒检测限达 1 拷贝/微升^[7]。其检测快速高效,无需复杂仪器,适合即时检测(point-of-care testing, POCT)。通过多色荧光探针或不同 Cas 蛋白组合,实现多重靶标同时检测^[8]。

(2) 量子点标记技术:量子点(quantum dots, QD)也称半导体量子点或半导体纳米晶体,是由半导体材料,如硒化镉(CdSe)、碲化镉(CdTe)、磷化铟(InP)等制成的纳米级颗粒(2~10nm)。当半导体纳米晶体的粒子尺寸小于其体激子玻尔半径时,晶体尺寸的减小会导致带隙的增大,从而使半导体纳米晶体具有可调谐的光吸收和发射特性,其发射波长随尺寸变化。目前关于 QD 的研究大多集中在生物医学应用上,而关于微生物成像应用的研究较少。

相较于传统荧光染料,QD 在荧光性能上具有显著优势:其大斯托克斯位移可有效降低背景干扰和生物样品光损伤,同时增强穿透性与检测灵敏度;QD 的长荧光寿命(30~100ns)能显著减弱或消除背景干扰;此外,QD 独特的“宽激发窄发射”特性使得单一激发光源即可激发不同尺寸的 QD,有效避免了信号

重叠。基于 QD 的独特特性,其可作为具有低检测限的超敏感和高选择性标记生物传感技术,在细菌、病毒等微生物的检测中发挥重要作用^[9]。

在细菌检测中,由于革兰阳性菌仅具有被松散多孔细胞壁覆盖的细胞质膜,而革兰阴性菌具有额外的外膜,因此用谷胱甘肽修饰的水溶性 QD 可选择性地与革兰阳性菌结合,从而对细菌进行分类。另有开发一种基于锌铜硒量子点(ZnCuInSe QD)的荧光传感器,用于金黄色葡萄球菌的分类、定量和成像。除了细菌体外成像外,QD 也用于体内成像以诊断和评估细菌感染的情况,以指导抗生素的处方。

在病毒检测中,QD 可根据自身不同特性,从生物、电化学、压电、磁、光学和热检测等不同方式对病毒进行检测。相较于传统检测方法,其检测时间快、敏感度高。如 Chen 等^[10]通过基于 QD 的荧光免疫测定法,实现了 H5N1 亚型中禽流感病毒(avian influenza virus, AIV)的快速和敏感检测。Hashemi 等^[11]使用金纳米星(Au NanoStar)覆盖了一层偶合的氧化石墨烯(graphene oxide, GO),能够在 1min 内检测到各种致病病毒的痕迹,并且不需要提取生物学标志物来识别目标病毒,检测限(limit of detection, LOD)低至 $1.68 \times 10^{-22} \mu\text{g}/\text{ml}$ 。另外,QD 可实现多重病毒的高灵敏度同步检测和鉴别。如 Zhang 等^[12]将疏水 QD 固定在具有硅壳保护的二氧化硅球模板上合成量子点微球(quantum dot microspheres, QDMS),建立了一种能在 10min 内同时鉴别诊断 A 型流感病毒(influenza A virus, IAV)和 B 型流感病毒(influenza B virus, IBV)的点对点(point-of-care, POC)生物传感器。其同时检测 IAV 和 IBV 的 QDMS LOD 可达 0.080ng/ml 和 0.096ng/ml。Sun 等^[13]将硫化镉量子点(CdS QD)锚定在二氧化钛金基纳米颗粒上,构建了一种便捷的光电化学生物传感器阵列(photoelectrochemical biosensor array, PEBA),实现了对 9 种不同分型的人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)的检测,其灵敏度可达 0.1 拷贝/微升。

尽管 QD 具有令人满意的性能,但这些第 1 代基于 Cd 等重金属的 QD 会释放游离重金属离子,存在一定的生物毒性。研究表明,量子点表面改性可以通过用低毒性或无毒的无机或有机聚合物封装重金属来构建或通过改变表面化学性质来降低 QD 毒性。例如 Chen 等^[14]发现在三阴性乳腺癌细胞中使用聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)及牛血清白蛋白修饰 CdTe 量子点能显著降低其对细胞活性及细胞迁

移的影响。Wang 等^[15]研究表明,在斑马鱼早期发育模型中,使用阴离子羧基化聚乙二醇[anionic poly(ethylene glycol) - carboxyl, (PEG)_n - COOH]、阴离子巯基丙酸、两性离子谷胱甘肽(zwitterionic glutathione, GSH)和阳离子半胱胺(cationic cysteamine, CA) 4 种成分修饰的 CdSe/ZnS 量子点可显著减少镉离子的释放,降低镉离子的浓度和毒性。另外,不含重金属的量子点如碳量子点(carbon dots, CD)等也已经投入使用,如 Tian 等^[16]使用硼、氮掺杂的 CD 实现了对酵母菌的动态追踪和成像。

量子点不会完全取代传统荧光染料或荧光蛋白,这是由于前者在成分毒性、产业化成本与长期生物相

容性方面仍存在挑战。然而,其优异的光学性质,如高亮度、抗光漂白性和多重标记能力,仍将在单分子检测、活体追踪与精准诊断等领域发挥不可替代的作用。尤其在需要长时间观察、深组织成像及多重检测的场景中,量子点具有明显优势。此外,新一代无毒性量子点(如 InP 量子点、碳点)和靶向功能修饰的量子点逐步发展,显示其未来替代潜力不断增强。

当前微生物检测与成像领域常用的几类荧光及探针标记技术在检测敏感度、分辨率和适用场景上各具优势和局限。为更直观展示其特征,现将 CRISPR 探针、量子点、荧光染料等标记技术进行对比汇总,如表 1 所示。

表 1 荧光及探针标记技术汇总对比

| 标记类型 | 检测限 | 分辨率 | 适用场景 | 主要优势 | 局限性 |
|-----------|--------------------------|-----------|-------------|------------|-------------------|
| 荧光染料 | 约 10 ⁻⁹ mol/L | 约 200nm | 基础染色与成像 | 成本低、使用简便 | 光漂白、信号交叉 |
| CRISPR 探针 | 约 1 copy/μl | - | 核酸靶识别 | 高特异性、无需热循环 | 需靶向序列信息,依赖 Cas 蛋白 |
| 量子点 (QD) | < 10 ⁻¹⁵ g/ml | 20 ~ 30nm | 多通道追踪、长时间成像 | 稳定性好、多色共标 | 毒性争议、合成复杂 |

二、微生物成像技术进展

1. 激光扫描共聚焦显微镜:激光扫描共聚焦显微镜(confocal laser scanning microscopy, CLSM)是一种高分辨率光学成像技术,通过物理针孔和激光扫描系统,消除非焦平面杂散光干扰,实现“光学切片”和三维重建。

CLSM 是高功率激光带来的光漂白和光毒性,这可通过降低激光功率、使用抗淬灭剂及薄层光照明来得到一定程度的解决^[17]。另外由于逐点扫描导致成像速较慢,这可通过共振扫描或转盘共聚焦(spinning disk)提升帧速。最重要的是由于光学系统中不可避免地存在衍射极限,CLSM 的成像分辨率被限制 200nm。为了进一步揭示活细胞内纳米尺度的分子动态和结构特征,突破衍射极限从而提高光学显微镜的分辨率成为生命科学发展的迫切需求。近年来,在远场荧光显微镜的基础上,已经有许多实用的提高光学分辨率甚至超越分辨率极限的成像技术,例如受激发射损耗显微镜(stimulated emission depletion microscopy, STED)。STED 使用环形激光(STED 光)覆盖激发光斑外围,强制激发态分子通过受激发射快速回到基态,并释放与 STED 光同波长的光子。此过程抑制了外围的荧光信号,仅保留中心未被 STED 光覆盖的极小区域,以此突破衍射极限。其分辨率可达 30 ~ 50nm。在保留 CLSM 优点的同时提供了亚衍射的分辨率^[18]。

2. 太赫兹散射型扫描近场光谱成像技术:太赫兹(terahertz, THz)通常是指跨度为 0.1 ~ 10.0THz 的电磁辐射,对应于 3mm ~ 30μm 的波长区域。这种基于辐射的技术可以以无标记、无创和非电离的方式提供有关生物样品的丰富物理化学信息。由于瑞利衍射极限导致其空间分辨率较低(通常为亚毫米级),不能很好的用于微生物成像^[19]。而太赫兹散射型扫描近场光谱成像(THz scattering - type scanning near - field optical microscopy, THz s - SNOM)是通过纳米探针(如金属针尖或光电导天线)与样品的近场相互作用,突破衍射极限,分辨率可达数十纳米^[20]。其可与原子力显微镜(atomic force microscopy, AFM)结合,进行微生物甚至单分子级别的成像。如 Wang 等^[21]通过使用 THz s - SNOM 并利用铂探针和金基底对革兰阳性的金黄色葡萄球菌和革兰阴性的大肠杆菌进行了单细菌成像;另有研究利用 THz s - SNOM 对蜡样芽孢杆菌和新型冠状病毒进行了成像。Yang 等^[22]基于高取向热解石墨(highly oriented pyrolytic graphite, HOPG)制备的石墨烯基底以及经过优化的铂(Pt)探针高效增强了太赫兹近场信号,利用 THz s - SNOM 成功实现了免疫球蛋白 G(immunoglobulin G, IgG)的太赫兹纳米级成像,其尺寸仅为数纳米。

由于独特的频段,太赫兹辐射非常适合探测生物分子的结构和构象信息,以及水分子的状态。无需化

学或荧光标记,太赫兹技术可以以无标记和非破坏性的方式披露生物样品的关键信息,可以实现无损成像。

然而,水对太赫兹波的强吸收特性使得高含水量的微生物样本成像难度大大增加^[23]。另外,与晶体材料比较,生物样本对太赫兹波的响应较弱,导致其

太赫兹信号信噪比较低。这可以通过使用高功率太赫兹源和相应的高质量探测器提高信噪比和扫描速度进而一定程度上改善生物样品太赫兹信号弱、水对太赫兹波的强吸收等缺点,提升检测敏感度。

激光共聚焦显微镜、STED 显微镜、太赫兹散射型扫描近场光谱成像技术对比汇总,详见表 2。

表 2 微生物成像技术汇总对比

| 技术类型 | 检测限 | 分辨率 | 适用场景 | 主要优势 | 局限性 |
|----------------|------|-----------|-----------------|----------------|-----------------|
| 激光共聚焦显微镜 | 单分子级 | 约 200nm | 活细胞 3D 成像、多色共定位 | 多色同步成像、系统成熟 | 光损伤严重、成像慢、分辨率受限 |
| STED 显微镜 | 单分子级 | 30 ~ 80nm | 纳米动态追踪、活体超分辨成像 | 纳米级分辨率、活体追踪 | 光毒性强、系统复杂 |
| 太赫兹散射型扫描近场光谱成像 | 单分子级 | 1 ~ 10nm | 多通道追踪、长时间成像 | 纳米级分辨率、无标记、非破坏 | 对水敏感、设备昂贵、扫描慢 |

三、展 望

分子探针标记结合荧光染色技术通过靶向识别与信号放大机制,实现了对微生物超微结构、生理活性及动态行为的精准解析。CRISPR 分子探针利用 gRNA 的序列特异性与 Cas 蛋白的反式切割活性,可检测单拷贝核酸。而量子点凭借“宽激发窄发射”特性和长荧光寿命,大大突破了传统荧光染料的性能,可实现多色标记与长时间追踪。在成像技术方面,CLSM 通过光学切片实现三维重建,太赫兹近场光谱成像结合纳米探针可突破衍射极限,分辨率达数十纳米,成功实现单个蛋白质(如 IgG)和病毒(如新冠病毒)的纳米级成像。

该技术具有高特异性、敏感度及多模态观测能力。CRISPR 探针的 gRNA 设计确保靶标识别的高度特异性,量子点的大斯托克斯位移(>100nm)有效降低了背景干扰,检测限低至 $1.68 \times 10^{-22} \mu\text{g/ml}$ (病毒检测)。荧光原位杂交结合组织透明化技术实现微生物群落原位三维成像,而太赫兹技术通过无标记检测生物分子构象变化,实时监测微生物代谢活性。应用场景涵盖病原体快速诊断、体内感染监测及环境微生物动态追踪。

未来发展将聚焦技术瓶颈突破与跨学科融合。分子探针和量子点技术需向低毒化(如无镉量子点)、多功能集成(如“检测-治疗”一体化)方向优化;光学成像技术需提升超分辨动态观测能力,并解决太赫兹水吸收干扰问题。高通量成像技术,如顺序增强发射与记录荧光原位杂交技术(sequential enhanced emission and registration fluorescence in situ hybridization, SEER-FISH)实现数千种微生物同时成

像,多模态整合,如“荧光-太赫兹-电子显微”平台将推动从分子到群落的多层次解析。临床转化方面,便携式 CRISPR 检测设备与量子点荧光试纸条有望实现 POCT 应用。通过材料科学、光学工程与计算生物学的深度交叉,这项技术有望在不远的未来实现从实验室到临床的跨越,为传染病防控、环境治理与合成生物学提供颠覆性工具。

利益冲突声明: 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 1 Wu Y, Shroff H. Multiscale fluorescence imaging of living samples [J]. *Histochem Cell Biol*, 2022, 158(4): 301-323
- 2 Shi Y, Fu X, Yin Y, et al. Crispr-cas12a system for biosensing and gene regulation [J]. *Chem Asian J*, 2021, 16(8): 857-867
- 3 Bao M, Chen Q, Xu Z, et al. Challenges and opportunities for clustered regularly interspaced short palindromic repeats based molecular biosensing [J]. *ACS Sensors*, 2021, 6(7): 2497-2522
- 4 Chen Y, Xu X, Wang J, et al. Photoactivatable crispr/cas12a strategy for one-pot detectr molecular diagnosis [J]. *Anal Chem*, 2022, 94(27): 9724-9731
- 5 Liu L, Duan J-J, Wei X-Y, et al. Generation and application of a novel high-throughput detection based on rpa-crispr technique to sensitively monitor pathogenic microorganisms in the environment [J]. *Sci Total Environ*, 2022, 838: 156048
- 6 Zhao X, Zhang W, Qiu X, et al. Rapid and sensitive exosome detection with crispr/cas12a [J]. *Anal Bioanal Chem*, 2020, 412(3): 601-609
- 7 Chen Y, Zong N, Ye F, et al. Dual-crispr/cas12a-assisted rt-rra for ultrasensitive sars-cov-2 detection on automated centrifugal microfluidics [J]. *Anal Chem*, 2022, 94(27): 9603-9609
- 8 Dong J, Wu X, Hu Q, et al. An immobilization-free electrochemical biosensor based on crispr/cas13a and fam-rna-mb for simultaneous detection of multiple pathogens [J]. *Biosens Bioelectron*, 2023, 241: 115673

(下转第 169 页)

利益冲突声明: 本文所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 佟雅婧, 乔文彪, 李翠娟, 等. 基于“雨课堂”的 BOPPPS 教学模式在中医基础理论课程中的实践应用[J]. 中国医药导报, 2023, 20(10): 80-83
- 章均, 韩立玲, 吕麟亚. BOPPPS 教学模式在医学生课程教学效果的 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2022, 51(5): 854-858
- 王彩艳, 孙世磊, 张楠. 融合人文的 PBL 联合 CBL 教学法在内科学教学中的应用研究[J]. 继续医学教育, 2024, 38(4): 69-72
- 王慧, 巩海燕, 查海玲, 等. 基于未来职业规划的超声专业学位硕士研究生培养模式探索[J]. 现代医学, 2024, 52(S1): 179-182
- 何敏敏, 彭敏飞, 郑静. 线上与线下混合教学模式在检验医师规范化培训中的探索[J]. 中国标准化, 2024, 16: 262-264
- 容道, 王丽芸, 朱笔挥, 等. 超声医学前沿应用的研究生教学课程建设探讨[J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(23): 191-194
- 钟琳, 彭玉兰. 超声医学专业住院医师核心胜任力培养的带教体会[J]. 临床超声医学杂志, 2020, 22(11): 873-875
- 吴翠萍, 刘滢滢, 付倩倩, 等. 浅谈超声医学专业学位研究生临床思维能力的培养[J]. 中国继续医学教育, 2022, 14(8): 172-176
- 刘蓉, 周畅, 周军. 超声医学专业型硕士研究生培养的探索与

- 实践[J]. 教育教学论坛, 2022, 42: 92-95
- 丁晓亚, 王惠, 张志君, 等. 医学人文教育融入超声医学科医学硕士专业学位研究生临床实践的探索[J]. 中国毕业后医学教育, 2025, 9(5): 374-377
- 张巍, 何文. 双轨合一模式下超声医学专业学位硕士研究生科研能力培养问题探讨[J]. 医学教育管理, 2024, 10(2): 255-258
- 秦建忠, 李柳炳, 金志高, 等. 教师在 CBL 教学模式中核心作用的探索和应用[J]. 中国继续医学教育, 2020, 12(2): 10-13
- 袁惠, 陈洪艳, 唐仕颖. PBL 联合 CBL 教学法在超声医学教学中的应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(13): 6-7
- 田玫, 叶湘漓, 李健. 新医科背景下 BOPPPSPlus 教学模式结合课程思政在组织学与胚胎学课程中的实践探索[J]. 高教学刊, 2022, 8(25): 107-109, 114
- 韩冰, 何晓, 潘淑淑, 等. 基于 BOPPPS 模式的案例教学法在医学影像学教学中的应用[J]. 全科医学临床与教育, 2023, 21(10): 918-920, 924
- 于丹, 吴军凯, 孙慧峰, 等. 基于 BOPPPS 教学模式的中药鉴定学线上线下混合教学实践探讨[J]. 中国医药导报, 2020, 17(28): 75-78

(收稿日期: 2025-08-14)

(修回日期: 2025-08-19)

(上接第 142 页)

- Zhang P, Jiao M, Li Y, *et al.* Bright semiconductor quantum dots shed new light on precision nanomedicine for various diseases [J]. Small science, 2024, 4(1): 2300081
- Chen J, Feng S, Chen M, *et al.* In vivo dynamic monitoring of bacterial infection by nir-ii fluorescence imaging [J]. Small, 2020, 16(34): e2002054
- Hashemi SA, Golab Behbahan NG, Bahrani S, *et al.* Ultra-sensitive viral glycoprotein detection nanosystem toward accurate tracing sars-cov-2 in biological/non-biological media [J]. Biosens Bioelectron, 2021, 171: 112731
- Zhang Y, Lv Y, Chen X, *et al.* Ultrasensitive point-of-care multiplex diagnosis for influenza virus based robust quantum dot microsphere-lateral flow immunoassay [J]. Biosens Bioelectron, 2025, 273: 117187
- Sun Y, Liu J, Peng X, *et al.* A novel photoelectrochemical array platform for ultrasensitive multiplex detection and subtype identification of hpv genes [J]. Biosens Bioelectron, 2023, 224: 115059
- Chen H, Wang T, Li K, *et al.* Effects of surface modification of quantum dots on viability and migration of triple-negative breast cancer cells [J]. J Colloid Interface Sci, 2017, 485: 51-58
- Wang Y, Pang S, Chen Z, *et al.* Surface modification determines the distribution and toxicity of quantum dots during the development of early staged zebrafish [J]. ES&T, 2023, 57(29): 10574-10581
- Tian B, Fu T, Wan Y, *et al.* B- and n-doped carbon dots by

one-step microwave hydrothermal synthesis: Tracking yeast status and imaging mechanism [J]. J Nanobiotechnol, 2021, 19(1): 456

- Hobson CM, Guo M, Vishwasrao HD, *et al.* Practical considerations for quantitative light sheet fluorescence microscopy [J]. Nat Methods, 2022, 19(12): 1538-1549
- Arizono M, Idziak A, Nägerl UV. Live sted imaging of functional neuroanatomy [J]. Nat Protoc, 2025, doi: 10. 1038/s41596-024-01132-6
- Yan S, Cheng G, Yang Z, *et al.* Terahertz scanning near-field optical microscopy for biomedical detection: Recent advances, challenges, and future perspectives [J]. Biotechnol Adv, 2025, 79: 108507
- Yan Z, Zhu L-G, Meng K, *et al.* Thz medical imaging: from in vitro to in vivo [J]. Trends Biotechnol, 2022, 40(7): 816-830
- Wang J, Peng L, Han D, *et al.* Label-free detection and identification of single bacteria via terahertz near-field imaging [J]. Front Microbiol, 2023, 14: 1195448
- Yang Z, Tang D, Hu J, *et al.* Near-field nanoscopic terahertz imaging of single proteins [J]. Small, 2021, 17(3): 2005814
- Tian H, Huang G, Xie F, *et al.* Thz biosensing applications for clinical laboratories: bottlenecks and strategies [J]. Trends Anal Chem, 2023, 163: 117057

(收稿日期: 2025-05-08)

(修回日期: 2025-05-30)