

### 推荐国家自然科学基金项目公示

项目名称	生物分子与细胞的纳米传感策略与高效分析新方法研究
推荐单位	教育部
推荐单位意见： <p>我单位认真审阅了推荐书及附件材料，确认全部材料真实有效，相关栏目均符合国家科学技术奖励工作办公室的填写要求。</p> <p>该成果通过 20 年努力，在生物分子与细胞检测新原理与分析方法研究方面取得了系列原创性成果：（1）提出蛋白质功能化凝胶的气相沉积制备、蛋白质纳米结构组装和纳米材料生物功能化新方法，实现了多种蛋白质的直接电化学，阐明了蛋白质与纳米材料的作用与电子传递机制，创建了电化学生物传感新原理，并研制成多种生物分子的新型传感器件；开辟了量子点电致化学发光传感新方向，提出国际上第一支量子点电致化学发光化学与生物传感器，提出的新概念、新方法和新机制拓展了生命分析化学的研究领域；（2）设计出一系列信号放大新策略，构建了高灵敏核酸检测与免疫分析新原理，提出 6 种分辨新概念，建立了多标志物同时免疫检测新方法，实现了快速免疫分析与检测方法的器件化，对疾病早期诊断有指导意义；（3）提出细胞及其生理行为监测与药敏检测新原理，创建了细胞表面糖基、细胞内端粒酶、microRNA 等功能分子的多种原位检测和动态监测新方法，用设计的新型近红外光敏剂提出癌症特异性光动力学治疗新方法，为肿瘤等重大疾病的致病机制研究提供了有力的工具。共发表论文 316 篇（IF&gt;5.0 刊物 147 篇），授权发明专利 15 件，专著 3 部，8 篇代表性论文他引 1447 次。</p> <p>对照国家自然科学基金授奖条件，特推荐申报 2017 年度国家自然科学基金二等奖。</p>	

## 项目简介:

该项目针对生物与细胞纳米传感的研究难点，以发展高效检测新方法为目标，长期致力于纳米材料的生物功能化、分子识别及其信号放大与传感新策略的基础研究，通过交叉学科新成就的高效集成，在生物分子与细胞检测新原理与分析方法研究方面取得了系列原创性成果，主要包括三个方面的内容：

1) 提出蛋白质功能化凝胶的气相沉积制备、一维与二维蛋白质纳米结构可控组装和蛋白质等分子印迹的简易方法，揭示了界面蛋白质电子传递机制和蛋白质与纳米粒子间的特殊相互作用，实现了一系列蛋白质的直接电化学，创建了电化学生物传感新策略，研制成新一代有机相生物传感器和多种生物分子的传感器件。开辟了量子点电致化学发光（ECL）传感新方向，提出水相量子点 ECL 性能的研究方法，制得国际上第一支量子点 ECL 化学传感器和生物传感器；构建了水溶性量子点的制备新方法和多种新型纳米 ECL 探针，阐明了 ECL 反应机理和能量转移、电子转移新机制，建立了高灵敏 ECL 检测生物分子的新方法，拓展了生命分析化学研究领域。

2) 设计出一系列信号放大新策略，提出高灵敏的核酸检测和免疫分析新原理、新方法。建立了极高灵敏的病毒基因电化学传感方法，将设计的量子点与石墨烯间荧光共振能量转移策略用于核酸高效检测。构建了无试剂安培免疫分析新原理和多通道免疫检测的 6 种分辨新概念，创建了多标志物同时电化学或化学发光图像检测新方法，用于癌症联合诊断。用设计的电场驱动、红外与被动混合等加速免疫反应的新手段，实现了生物标志物的快速免疫检测。这些检测策略对临床早期诊断具有指导意义。

3) 建立了监测细胞在界面上的黏附、增殖与凋亡行为的电化学新方法；创建了细胞毒效应研究与药敏检测新原理，提出细胞膜表面受体的原位免疫分析新方法；提出分子水平上监测低至 3 个循环肿瘤细胞的检测方法，并用于揭示其动态变化与癌症预后的关联。创建了均相/异相、标记/无标记、多细胞/单细胞等多种原位检测和动态监测细胞表面聚糖表达的电化学方法，提出了“两表面-一分子”竞争识别新模式；提出了监测和定量细胞内端粒酶、microRNA 等生物功能分子的原位成像新策略。设计了新型近红外光敏剂，发展了肿瘤特异性光动力学治疗新技术，为肿瘤等重大疾病的致病机制研究提供了新工具。

在 *J. Am. Chem. Soc.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, *Adv. Mater.*, *Anal. Chem.* 等发表论文 316 篇（*IF*>5.0 刊物 147 篇），授权发明专利 15 件，出版专著 3 部，获教育部自然科学一等奖 2 项、省科学技术一等奖 1 项与二等奖 2 项。8 篇代表论文被 *SCI* 刊物他引 1447 次，单篇最高他引 403 次，得到广泛的正面评价和应用，表明本项目的原创性和鲜明特色，为相关学科的发展作出了贡献。

客观评价:

该项目提出的纳米材料生物功能化、分子识别、信号放大与传感新策略, 建立的生物分子与细胞高效检测新原理与新方法得到同行的广泛正面引用和评价。8 篇代表论文被 SCI 刊物他引 1447 次, 单篇最高他引 403 次。代表性评价如下:

**对发现点 1 的评价:** 美国 Rotello 教授在 *Chem. Rev.* 112, 2739 (2012) 引用代表论文 8 等该项目 19 篇论文, 说明“金纳米复合物修饰电极在生物分子传感中的应用”, 指出“金纳米修饰电极可以作为电子导线, 利用金纳米粒子的物理性质促进氧化还原蛋白和电极之间的电子传递, 实现了无需媒介体的电化学传感”。美国科学院院士、艺术与科学学院院士、加州理工 Barton 教授在 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109, 11528 (2012) 引用电催化还原溶解氧的工作说明“酶与染料的电子相互作用已被广泛用于分子传感, 这些检测平台由于其内在的催化活性而令人满意”。

代表论文 7 被 SCI 他引 205 次, 引文普遍认为这些工作具有原创性, 在生物传感与催化中具有应用前景。美国威斯康星基因工程研究中心 Schwartz 在 *Science* 316, 695 (2007) 引用该项目关于分子印迹的综述论文说明“印迹人工受体可潜在地用作抗体、酶、细胞、组织等稳定的生物识别试剂”。

Willner 教授在 *Angew. Chem. Int. Ed.* 47, 7602 (2008) 用 3 个自然段和 1 个图引用代表论文 4 等 4 篇论文, 指出“量子点电致发光是一种灵敏的测定方法, 论文在阴极电致发光的机理上发展了 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>、葡萄糖 ECL 传感器”。Credi 教授在 *Chem. Soc. Rev.* 41, 5728 (2012) 用 3 个自然段和 1 个图引用代表论文 4 等 5 篇论文, 指出论文 4 是第一次将量子点 ECL 用于传感。*Chem. Rev.* 114, 11027 (2014) 用 3 个图引用代表论文 4 等 33 篇论文说明量子点 ECL 在生物传感的优越性及广泛应用。

美国 Medintz 在 *Nat. Mater.* 9, 676 (2010) 引用该项目量子点酶底物检测方法指出“由于 QDs 的电化学性质, 将其应用于儿茶酚检测引起广泛关注”, “该成果证实了酪氨酸酶催化酪氨酸转换成醌时能猝灭 CdTe 量子点核的荧光”。

**对发现点 2 的评价:** 国际知名电分析化学家 Joseph Wang 教授在 *Electroanalysis* 209, 1289 (2011) 引用代表论文 5 的图, 整段描述了该工作。*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 1401 (2007) 利用该项目建立的安培信号采集方法进行其实验工作; *Chem. Rev.* 111, 6783 (2011) 大篇幅引用了该项目 13 篇关于肿瘤标志物免疫分析方法的论文, 比较了所制备的 8 种安培免疫传感器的传感性能, 说明纳米粒子、生物纳米凝胶膜及其它纳米材料在传感器制备中的应用。*Anal. Chem.* 83, 6580 (2011) 引用电位驱动工作指出“电场驱动技术是提高免疫反应速度最有效的策略之一”。

代表论文 6 被包括 *Nat. Chem.*, *Chem. Soc. Rev.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 和 *Adv. Mater.* 等 SCI 刊物上发表的论文他引 403 次, 引起了广泛关注。其中 *Nat. Chem.* 2, 1015 (2010) 三次引用该文指出“基于石墨烯的荧光猝灭是检测单链 DNA 和生物分子的光学传感器的基础”。*Chem. Soc. Rev.* 41, 2283 (2012) 引用指出“鞠等用量子点作为荧光信号分子设计了一个高效传感平台”。*Chem. Rev.* 115, 2483 (2015) 用 1 个图 4 次引用代表论文 6 指

出“鞠等首次报道了量子点-石墨烯的荧光共振能量转移新机制，并且比其他的 FRET 体系具有更好的灵敏度与选择性”。*Nat. Rev. Clin. Oncol.* 11, 145 (2014)两次引用该项目归纳的 microRNA 检测方法说明微阵列技术是检测 microRNA 的有效方法。

**对发现点 3 的评价:** 代表论文 1 被 *Nat. China* 作为研究亮点介绍。*Bioconjug. Chem.* 主编 Rotello 教授在 *Chem. Soc. Rev.* 44, 4264 (2015) 引用代表论文 1 说明“凝集素功能化纳米粒子是细胞表面传感的强有力工具”。该项目提出的糖基原位检测方法被 MIT 学者在 *Acc. Chem. Res.* (2014) 评价称“鞠组做出了该领域的一项奠基性工作”。

对于该项目提出的细胞毒效应研究与电化学药敏检测新原理，**英国纳米技术研究**所在其网页以《中国人用纳米将活的肿瘤细胞粘在电极上》为题评论：“南京大学的**研究者**创建了一个生物相容材料，可以粘住活的肿瘤细胞，可使研究人员开始抗癌药物对肿瘤细胞作用的电化研究，**为提取肿瘤细胞对不同化学信号的响应提供了新手段**”。**美国国家癌症研究中心**以《金纳粒子糊粘住肿瘤细胞进行研究》为题，在其网站上作了类似报道与评论。该项目提出的以单细胞纳米级高度变化为指标的细胞活性监测新方法被 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 9249 (2013) 引用进行数据分析和讨论。

代表论文 2 被 SCI 他引 81 次，为 ESI 高被引论文。*Nat. Methods* 13, 263 (2016) 引用代表论文 2 说明当前光敏剂的设计策略。*Angew. Chem.* 54, 1780 (2015) 引用该工作解释可激活光敏剂的设计原理，并指出“**可激活光敏剂能减少 PDT 治疗的副作用并增加生物成像的信噪比**”。

谭蔚泓院士在 *Chem. Soc. Rev.* 44, 3036 (2015) 中大段引用代表论文 3 说明分子信标在细胞内生物成像中的应用。*Chem. Soc. Rev.* 44, 2963 (2015) 附图大段引用该项目发展的端粒酶原位检测方法，指出“与当前端粒酶活性分析主要使用细胞提取液不同，**鞠课题组专注于发展原位策略**”，评价该项目工作“具有优异的性能，并且可评估不同细胞的端粒酶活性”。

*Nat. Rev. Cancer.* 8, 329 (2008) 和 *Transfusion* 49, 2016 (2009) 分别 2 次大段引用 CEA 逆转录-PCR 定量的工作，说明该工作对癌转移研究的贡献，指出“**RT-PCR 成功用于肿瘤病人 CTC 测定**”，“**灵敏检测使人们认识到外科手术导致 CTC 增加，是胃肠癌转移复发的诱因**”。

由于该项目工作，第一完成人 2003 年获国家杰出青年科学基金，2005 年成为国家自然科学基金委创新研究群体项目负责人（该项目 2011 年得到第三期择优资助），2009 年聘为 973 首席科学家，部分成果分别以第一完成人获教育部一等奖 2 项（2009 与 2013 年）、江苏省科学技术一等奖 1 项（2016 年）与科技进步二等奖 2 项（2008 与 2009 年）。专著《电分析化学与生物传感技术》、《生物分析化学》被南京大学、湖南大学、厦门大学等高校广泛使用，销量同类领先。

代表性论文专著目录:

序号	论文专著名称/ 刊名/作者	影 响 因 子	年卷页 码	发表 时间	通讯 作者	第一 作者	国内 作者	SCI 他引 次数	他引 总次 数	产权是 否归国 内所有
1	Carbohydrate monolayer strategy for electrochemical assay of cell surface carbohydrate / J. Am. Chem. Soc. / 丁霖, 程伟, 王晓剑, 丁世家, 鞠焜先	13.0 38	2008, 130, 7224-72 25	2008. 5.20	鞠焜 先	丁霖	全部	55	59	是
2	Cell-specific and pH-activatable byrin-loaded nanoparticles for highly selective near-infrared photodynamic therapy against cancer / J. Am. Chem. Soc. / 田蒋为, 丁霖, 徐海军, 沈珍, 鞠焜先, 贾丽, 包磊, 于俊生	13.0 38	2013, 135, 18850-1 8858	2013. 12.02	鞠焜 先、 于俊 生	田蒋 为、 丁霖	全部	81	85	是
3	Target-cell-specific delivery, imaging, and detection of intracellular microRNA with a multifunctional SnO <sub>2</sub> nanoprobe/ Angew. Chem.	11.7 09	2012, 51, 4607-46 12	2012. 3.30	鞠焜 先、 严枫	董海 峰	全部	44	44	是

	Int. Ed. / 董海峰, 雷建平, 鞠焜先, 支枫, 王华, 郭文杰, 朱珠, 严枫									
4	Electrogenerate dchemiluminescence from a CdSe nanocrystal film and its sensing application in aqueous solution / Anal. Chem. / 邹桂征, 鞠焜先	5.88 6	2004, 76, 6871-68 76	2004. 12.1	鞠焜先	邹桂征	全部	195	201	是
5	Dual signal amplification of glucose oxidase-functionalized nanocomposites as a trace label for ultrasensitive simultaneous multiplexed electrochemical detection of tumor markers / Anal. Chem. / 赖国松, 严枫, 鞠焜先	5.88 6	2009, 81, 9730-97 36	2009. 12.01	鞠焜先	赖国松	全部	159	167	是
6	Fluorescence resonance energy transfer between quantum dots and graphene oxide for sensing biomolecules / Anal. Chem. / 董海峰, 高文超, 严枫, 纪晗旭, 鞠焜先	5.88 6	2010, 82, 5511-55 17	2010. 6.4	鞠焜先、 严枫	董海峰	全部	403	418	是
7	Direct electron	7.47	2004,	2004.	鞠焜先	戴志	全部	205	214	是

	transfer and enzymatic activity of hemoglobin in a hexagonal mesoporous silica membrane / Biosens. Bioelectron. / 戴志晖, 刘松琴, 鞠焜先, 陈洪渊	6	19,	3.15	先 晖				
8	Reagentless glucose biosensor based on direct electron transfer of glucose oxidase immobilized on colloidal gold modified carbon paste electrode / Biosens. Bioelectron. / 刘松琴, 鞠焜先	7.47	2003, 6	2003. 11.30	鞠焜先 刘松琴	全部	305	324	是

主要完成人情况:

1. 鞠焯先, 排名 1, 生命分析化学国家重点实验室主任, 教授, 工作单位: 南京大学, 完成单位: 南京大学, 是该项目主要负责人, 对发现点 1、2、3 均有重要贡献。围绕生物分子与细胞的纳米传感策略与高效分析新方法, 将分析化学与纳米科学、分子生物学、细胞生物学等领域的新成就相结合, 针对该领域的关键科学问题, 构建分子识别与信号放大新策略, 提出了生物分子与细胞检测新原理, 在生物分析新方法的构建方面取得系列原创性成果, 对学科发展作出了贡献。负责项目调研、选题、实验设计、立项, 研究计划进度安排, 是全部 316 篇论文及专著和专利的第一责任人或通讯作者。
2. 丁霖, 排名 2, 副教授, 工作单位: 南京大学, 完成单位: 南京大学, 是代表性论文 1 的第一作者及代表性论文 2 的共同第一作者, 对发现点 3 有创造性贡献。设计了多种可以固定细胞的生物相容性纳米界面, 发展了一系列可以方便检测肿瘤细胞并监测细胞黏附、增殖与凋亡等生理行为的电化学分析新方法; 提出“两表面—一分子竞争”模式, 发展了原位检测细胞表面聚糖的特异性新方法; 设计了可以原位成像细胞内端粒酶的响应型硅纳米探针; 发展了基于新型近红外光敏剂的肿瘤光动力学治疗方法。
3. 雷建平, 排名 3, 教授, 工作单位: 南京大学, 完成单位: 南京大学, 是代表论文 3 的共同指导者, 对发现点 1 和 3 有创造性贡献。2006 年 8 月加入第一完成人课题组, 在本项目中指导硕士研究生 12 名, 并协助第一完成人指导博士研究生 10 名。指导研究生制备了 6 种模拟酶(卟啉)功能化纳米材料, 构建了生物分子的高效检测方法; 阐明了量子点阳极电致化学发光行为, 提出 ECL 能量转移猝灭机制, 并用该机制提出 ECL 生物分析新原理。发表论文 92 篇 (IF>5 刊物 56 篇), 其中 33 篇为共同通讯作者。
4. 董海峰, 排名 4, 教授, 工作单位: 北京科技大学, 完成单位: 南京大学, 是代表性论文 3 和 6 的第一作者, 对发现点 2 和 3 有创造性贡献。致力于高灵敏核酸检测方法的研究, 结合纳米材料、分子生物学策略和多种分析技术, 发展了一系列 DNA 和 microRNA 的分析新原理与新方法。设计了三重信号放大策略, 构建了超灵敏的 DNA 电化学传感器; 结合 GO 的荧光猝灭与等温链替代聚合酶反应, 实现多组分 microRNA 同时灵敏检测; 通过在纳米粒子上结合不同的基因探针, 提出了对肿瘤细胞特异性识别、转染、示踪和胞内 microRNA 选择性抑制与原位定量检测的新方法, 在生物医学和临床研究中具有应用前景。
5. 刘松琴, 排名 5, 教授, 工作单位: 东南大学, 完成单位: 南京大学, 是代表论文 8 的第一作者, 对发现点 1 有创造性贡献。将金胶纳米粒子与碳糊结合, 制备了第一个用于蛋白质组装的金胶修饰碳糊电极, 系统研究了细胞色素 c、HRP、Hb、葡萄糖氧化酶和肌红蛋白的直接电化学。提出了固定化的葡萄糖氧化酶电催化还原溶解氧进行葡萄糖检测的传感机制, 阐明了涉及固定化反应物的 EC 过程, 提出了 EC 过程提高检测灵敏度的机制, 为利用修饰电极提高电化学检测的灵敏度提供了新途径。开展 ZrO<sub>2</sub> 纳米粒子蛋白质功能化研究, 为纳米粒子在蛋白质固定、直接电化学和生物传感研究中的应用提供了新思路。



完成人合作关系说明：

**完成人合作关系说明：**

第二完成人（丁霖）为第一完成人（鞠焜先）指导的研究生（硕士-博士连读），2002年10月起作为本科生参与本项目的研究工作；2009年6月毕业留校后在鞠焜先课题组继续本项目的研究工作，共同发表代表性论文1和2。

第三完成人（雷建平）为第一完成人（鞠焜先）课题组成员，2006年8月起作为副教授加入课题组参与本项目的研究工作，共同发表代表性论文3。

第四完成人（董海峰）为第一完成人（鞠焜先）指导的研究生（博士），2008年9月至2011年6月参与本项目的研究工作，共同发表代表性论文3和6。

第五完成人（刘松琴）为第一完成人（鞠焜先）指导的研究生（博士），2000年9月至2003年6月参与本项目的研究工作，共同发表代表性论文8。

第一完成人签名：



2016年12月24日

知情同意证明:

## 知情同意证明

我从事细胞分析与肿瘤光动力学治疗的研究工作，在鞠焜先教授、于俊生教授共同指导下于 2014 年 8 月在南京大学获得博士学位，并以我为第一作者，丁霖为共同第一作者，鞠焜先教授和于俊生教授为第一与第二通讯联系人在 *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 18850-18858 发表 1 篇论文，我同意鞠焜先教授将上述论文作为以他与丁霖为第一、二完成人的“生物分子与细胞的纳米传感策略与高效分析新方法研究”项目的 8 篇代表性论文，列入 2017 年“国家自然科学基金推荐书”。

田蒋为 2016.12.24

田蒋为 南京大学 tianjiangwei0313@126.com

我从事细胞分析与肿瘤光动力学治疗的研究工作，近年来与鞠焜先教授共同指导田蒋为博士生开展科研工作，并以田蒋为为第一作者，丁霖为共同第一作者，鞠焜先教授和我为第一与第二通讯联系人在 *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 18850-18858 发表 1 篇论文，我同意鞠焜先教授将上述论文作为以他与丁霖为第一、二完成人的“生物分子与细胞的纳米传感策略与高效分析新方法研究”项目的 8 篇代表性论文，列入 2017 年“国家自然科学基金推荐书”。

于俊生 2016.12.24

于俊生 南京大学 jsyu@nju.edu.cn

我从事电致化学发光分析与生物传感的研究工作，在鞠焜先教授指导下于 2005 年 9 月在南京大学获得博士学位，并以我为第一作者，鞠焜先教授为通讯联系人在 *Anal. Chem.* 2004, 76, 6871-6876 发表 1 篇论文，我同意鞠焜先教授将上述论文作为以他为第一完成人的“生物分子与细胞的纳米传感策略与高效分析新方法研究”项目的 8 篇代表性论文，列入 2017 年“国家自然科学基金推荐书”。

邹桂征 2016.12.24

邹桂征 南京大学 zouguizheng@sdu.edu.cn

我从事免疫分析与纳米传感的研究工作，在鞠焜先教授指导下于 2011 年 7 月在南京大学获得博士学位，并以我为第一作者，鞠焜先教授为第一通讯联系人在 *Anal. Chem.* 2009, 81, 9730-9736 发表 1 篇论文，我同意鞠焜先教授将上述论文作为以他为第一完成人的“生物分子与细胞的纳米传感策略与高效分析新方法研究”项目的 8 篇代表性论文，列入 2017 年“国家自然科学基金推荐书”。

赖国松 2016.12.24

赖国松 南京大学 gslai@hbnu.edu.cn

我从事生物分析化学与临床诊断学的研究工作，多年来与南京大学鞠焜先教授研究组开展合作研究，并以董海峰为第一作者、鞠焜先教授和我为共同通讯联系人在 *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 4607-4612 和 *Anal. Chem.* 2010, 82, 5511-5517 发表 2 篇论文，我同意鞠焜先教授将上述论文作为以他与董海峰为第一、四完成人的“生物分子与细胞的纳米传感策略与高效分析新方法研究”项目的 8 篇代表性论文，列入 2017 年“国家自然科学基金推荐书”。

严枫 2016.12.24

严枫 江苏省肿瘤防治研究所 yanfeng2007@sohu.com

我从事生物分析与纳米传感的研究工作，在鞠焜先教授指导下于 2004 年 6 月在南京大学获得博士学位，并以我为第一作者，鞠焜先教授为第一通讯联系人在 *Biosens. Bioelectron.* 2004, 19, 861-867 发表 1 篇论文，我同意鞠焜先教授将上述论文作为以他为第一完成人的“生物分子与细胞的纳米传感策略与高效分析新方法研究”项目的 8 篇代表性论文，列入 2017 年“国家自然科学基金推荐书”。

戴志晖 2016.12.24

戴志晖 南京大学 daizhihui@nju.edu.cn

鞠焜先 项目第一完成人

2016 年 12 月 26 日

鞠焜先