引用：徐璐，刘晨曦，马芬. 多肽功能化非标记型电化学生物传感器用于阿尔茨海默症标志物的检测[J]. 聊城大学学报(自然科学版)，2026，39(6)：961-968.

Citation：Xu Lu，Liu Chenxi，Ma Fen. Study on the detection of alzheimer's disease using peptide-functionalized electrochemical sensors[J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition)，2026，39(6)：961-968.

文章编号 1672-6634(2026)06-0961-08 **DOI** 10.19728/j.issn1672-6634.2026040003

多肽功能化非标记型电化学生物传感器用于阿尔茨海默症标志物的检测

徐璐，刘晨曦，马芬

(西北大学 化学与材料科学学院，陕西 西安 710127)

摘要 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease，AD)是易造成不可逆脑损伤的神经退行性疾病，Aβ-42 为其早期诊断核心标志物。电化学阻抗技术通过测量电荷转移电阻以表征目标物捕获前后电极界面微观变化，具有操作简便、响应灵敏等优势。以特异性识别 Aβ-42 的多肽(CR13)为识别元件，构建简单、灵敏、特异性的无标记型电化学阻抗(Electrochemical Impedance Spectroscopy，EIS)生物传感器。研究结合电化学交流阻抗技术优势实现 Aβ-42 定量检测，为阿尔茨海默病临床诊断和治疗提供新思路与新方法。

关键词 生物传感器；电化学阻抗；Aβ-42；多肽

中图分类号 R741；R749 **文献标志码** A

Study on the detection of Alzheimer's disease using peptide-functionalized electrochemical sensors

XU Lu，LIU Chenxi，MA Fen

(School of Chemistry and Materials Science，Northwest University，Xi'an 710127，China)

Abstract Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder prone to causing irreversible brain damage，with Aβ-42 serving as the core biomarker for its early diagnosis. Electrochemical impedance spectroscopy (EIS) enables precise characterization of the microstructural changes at the electrode interface before and after target capture by measuring the charge-transfer resistance，offering advantages such as operational simplicity and high sensitivity. In this study，a simple，sensitive，and selective label-free electrochemical impedance biosensor was constructed using the Aβ-42-specific recognition peptide CR13 as the recognition element. Leveraging the benefits of this technique，the developed sensor achieves accurate quantitative detection of Aβ-42，providing a new strategy and method for the efficient detection of Alzheimer's disease biomarkers.

Keywords biosensor；electrochemical impedance；Aβ-42；peptide

收稿日期：2026-04-07

基金项目：陕西省自然科学基础研究面上项目(2023-JC-YB-095)；陕西本科和高等继续教育教学改革研究项目(25BY083)资助

通信作者：马芬，女，汉族，博士，教授，研究方向：生物电分析，E-mail：mafen@nwu.edu.cn。

0 引言

阿尔茨海默症(Alzheimer's disease,AD)是一种神经退行性疾病,核心的临床症状表现为认知功能显著削弱以及记忆能力下降[1]。现有研究表明,导致 AD 发病的关键原因之一为 β 淀粉样蛋白(Aβ)的异常聚集或错误自组装,进而产生高度有序的不溶性细胞外斑块,最终对人脑造成不可逆的损伤[2]。Aβ 是具有一定氨基酸序列的富含 β 片层的蛋白质沉积物[3],经 β-分泌酶与 γ-分泌酶连续切割可产生包含多个氨基酸残基的片段,序列间的差异性会导致这些片段表现出不同的聚集能力和毒性特征,其中具有 42 个残基的变体称为 Aβ-42 (Amyloid-protein-42,Aβ-42)[4]。Aβ-42 序列的末端位置具备两个疏水基,使其更易发生快速聚集现象,并能够将其进一步转变为不溶性纤维结构,继而形成毒性淀粉样斑块[5],毒性斑块在细胞基质中的过度沉积会产生神经毒性,造成脑部神经元损伤,最终导致 AD 发生[6]。因此,Aβ-42 被认定为检测 AD 的生物标志物,对 AD 的诊断和治疗具有一定的临床意义[7]。

目前文献报道检测 Aβ-42 的方法有荧光免疫分析[8],光化学[9],比色传感器[8],质谱法[9],电化学发光[10]等。例如,Yang 等人基于免疫磁还原(immunomagnetic Reduction,IMR)设计了检测 Aβ-42 含量的方法[11]。Arzum Erdem 等人基于 Aβ-42 与姜黄素-Cu 复合物二者之间的相互作用构建了电化学交流阻抗(Electrochemical Impedance Spectroscopy, EIS)传感器用于检测 Aβ-42 的含量[12]。文献报道的上述检测方法虽然各具优势,但在实际应用中面临成本高,操作流程复杂,对检测条件要求较高等缺点。因此,需开发出一种操作简便,价格低且灵敏度较高的技术用于 Aβ-42 含量的测定。

生物传感技术是将生物识别元件与信号转换器相结合实现对目标物定量检测的一类分析方法,凭借其高选择性、快速响应、操作简便及易于微型化等优势在分析化学领域备受关注[13,14]。电化学生物传感器是一类将生物材料作为识别元件、电极作为信号转换元件,以电位或电流等电化学信号实现对目标物含量检测的传感技术[15],常见的输出方法包括安培法、电位法、伏安法和阻抗法[16]。Upasham 等人通过生物传感分析技术证实了电极表面抗体与样本中皮质醇之间的特异性结合作用。Chai 等人报道了醋酸改性激光诱导多孔石墨烯柔性电化学生物传感器,用于汗液葡萄糖高灵敏检测[16]。电化学阻抗法是基于电化学交流阻抗技术产生的输出方式,电极表面发生的生物识别反应改变了电极的界面结构,可通过对 EIS 检测结果进行分析从而实现对目标物浓度的测量[17]。

多肽由多个氨基酸通过肽键联结形成[18],因其稳定性高,可通过修饰实现功能多样性等特点,常将其引入传感器的构建作为识别元件[18,19]。基于多肽构建的电化学生物传感器是将多肽分子固定于电极表面,利用电化学传感技术将识别元件与目标物之间的特异性化学作用转化为可定量检测分析的电信号,最终实现对目标物含量的测量[20]。Luo 等人基于防污两性离子肽水凝胶和聚(3, 4-乙烯二氧噻吩)之间的特异性结合作用构建了电化学生物传感器用于检测了人血清中前列腺抗原的含量[21]。

Thomas van Groen 等人以 Aβ-42 为靶标,对编码超过 10^9 种氨基酸序列的肽库进行了噬菌体展示筛选。经过 6 轮筛选,得到特异性识别 Aβ-42 的多肽序列(RPRTR-LHTHRNR,称为 D3)[22]。本研究基于半胱氨酸(Cysteine, Cys)修饰的 D3(简称为 CR13)与目标物的特异性识别作用,结合 Aβ-42 前后传感界面电化学阻抗信号的差异,成功构建一种非标记型电化学阻抗传感器,实现对阿尔茨海默病标志物 Aβ-42 的定量检测。如图 1 所示,以 CR13 为分子识别物质,

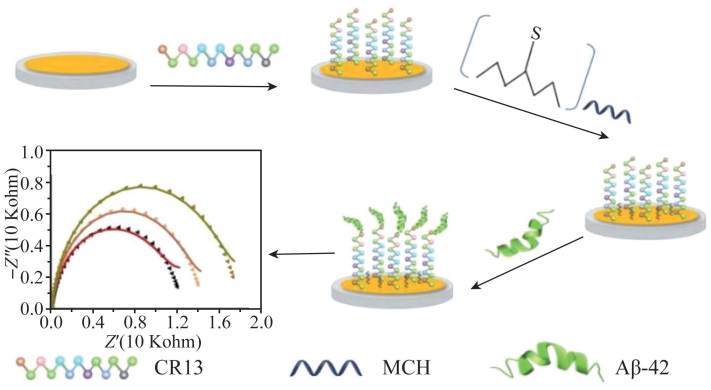


图 1 基于多肽构建的非标记型电化学生物传感器

Fig. 1 Unlabeled electrochemical biosensor constructed based on peptides

通过 CR13 中 Cys 的巯基与金电极（AuE）之间形成 Au-S 键将 CR13 固定在 AuE 表面，用 6-巯基-1-乙醇（MCH）对修饰电极的空白位点进行封闭，电化学传感器制备完成。将该生物传感器与 Aβ-42 共同孵育后，电荷转移电阻值（R_{ct}）会发生变化，基于孵育前后 R_{ct} 的变化实现对 Aβ-42 的定量分析。

1　实验部分

1.1　实验试剂和仪器

表 1　实验试剂

Tab. 1　Experimental reagents

试剂	生产厂家
十二水合磷酸氢二钠（$Na_2HPO_4 \cdot 12H_2O$）	广东华大科技有限公司
三水合磷酸氢二钾（$K_2HPO_4 . 3H_2O$）	广东华大科技有限公司
氯化钾（KCL）	广东华大科技有限公司
铁氰化钾（$K_3[Fe(CN)_6]$）	国药控股化学试剂有限公司
β-淀粉样蛋白（Aβ-42）	上海阿拉丁生化科技股份有限公司
D-对映体肽（D3）	上海楚肽生物科技股份有限公司
6-巯基-1 己醇（MCH）	美国 Adamas 公司
凝血酶（Thrombin）	美国 Prospec 公司
黏蛋白（MUC_1）	上海楚肽生化科技有限公司
胰蛋白酶（Trypsin）	上海阿拉丁生化科技股份有限公司
基质金属蛋白酶-2（MMP-2）	美国 Abcam 公司
溶菌酶（Lysozyme）	美国 Sigma-Aldrich 有限公司

1.2　电化学生物传感器的制备

AuE 的预处理：首先依次采用 0.3 μmol/L 与 0.05 μmol/L 氧化铝粉末对 AuE 进行抛光预处理，直至电极表面呈现镜面状态。随后以该 AuE 为工作电极，Ag/AgCl 电极为参比电极，铂丝为对电极构建三电极系统，再将该三电极系统置于 0.5 mol/L H_2SO_4 电解液中，采用循环伏安法（Cyclic Voltammetry，CV），在－0.2～1.5 V 的电位区间对电极进行扫描，并将扫描速率设置为 100 mV /s，持续扫描直至获得稳定的电化学信号。

表 2　实验仪器

Tab. 2　Experimental instruments

仪器	生产厂家
电化学工作站	上海辰华仪器有限公司
XPE 分析天平	Mettler-Toleo 仪器有限公司
PH 计	Mettler-Toleo 仪器有限公司
XH-2 漩涡混合器	常州越新仪器制造有限公司
恒温磁力搅拌器	常州翔天实验仪器厂
超声波清洗机	深圳市洁盟清洗设备有限公司

电化学生物传感器的制备过程：将预处理后的 AuE 浸入 50 μL PBS 缓冲液－55 μmol/L CR13 溶液中孵育过夜，再使用 PBS 缓冲液冲洗电极表面，制得 CR13/AuE 修饰电极。随后取 10 μL，1 μmol/L MCH 溶液滴加至上述修饰电极表面，以封闭电极表面的非特异性结合位点。最终再次使用 PBS 缓冲液冲洗电极，即得到用于 Aβ-42 检测的电化学传感器。

1.3　电化学生物传感器的测量方法

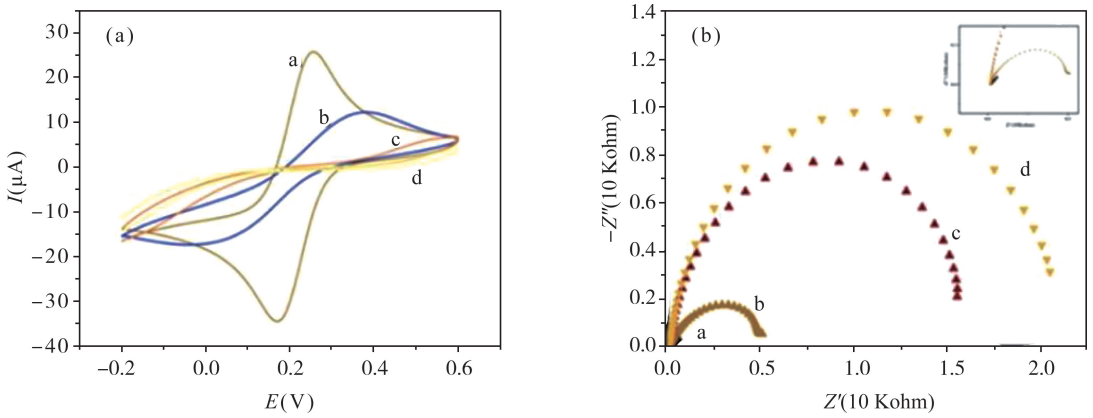
实验在 25 ℃温度下进行，将制备所得的电化学阻抗生物传感器分别浸入到不同浓度 Aβ-42 溶液中孵育 90 min，随后用 PBS 缓冲液冲洗电极表面。将该生物传感器作为三电极体系中的工作电极，采用 AgCl 电极作为参比电极，铂丝作为对电极，在含有 5 mmol/L $K_4[Fe(CN)_6]$－5 mmol/L $K_3[Fe(CN)_6]$－0.1 mol/L KCl 的 PBS 电解液中进行 EIS 图谱扫描，扫描参数设定为：偏置电位 0.23 V，频率范围 100 kHz～1.0 Hz，振幅 5.0 mV。基于与不同浓度的 Aβ-42 共同孵育前后传感器电荷转移电阻的变化量 ΔR_{ct}（$\Delta R_{ct} = R_{ct} - R_{ct0}$，其中 R_{ct0} 为传感器未结合 Aβ-42 时的电荷转移电阻，R_{ct} 为结合一定浓度目标物后的电荷转移电阻），实现对 Aβ-42 的定量分析。

2 结果与讨论

2.1 电化学传感器构建过程的电化学表征

对构建的电化学生物传感器进行循环伏安测试的表征结果如图 2 所示。图 2(a)为构建过程传感器各个界面的 CV 图谱。曲线 a 为$[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$在裸 AuE 上的 CV 曲线。曲线 a 中,氧化还原峰电位值之差(ΔE)为 79 mV,这表明该裸 AuE 具有良好的电化学可逆性。曲线 b 为$[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$在 CR13/Au 修饰后电极界面的 CV 曲线,与 a 相比,b 对应的氧化还原峰电流值显著降低,同时 ΔE 明显变宽,原因在于多肽 CR13 通过巯基自组装固定于 AuE 表面,形成了致密且导电性差的多肽层,阻碍了电极表面的电子转移,进而导致峰电流下降。曲线 c 为$[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$在 MCH/CR13/Au 电极的 CV 曲线。相较于曲线 b,曲线 c 的氧化还原峰电流进一步减小且 ΔE 持续变宽,MCH 能够封闭修饰电极表面非特异性结合位点,进一步阻碍$[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$在电极表面进行电子转移。曲线 d 为$[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$在 Aβ-42/MCH/CR13/Au 修饰电极的 CV 测试曲线,对比观察得曲线 d 的峰电流仍持续降低同时 ΔE 持续变宽;这是该生物传感器与 Aβ-42 共同孵育后,电极表面形成一层绝缘层,该绝缘层阻碍了电子在电极表面的传递,最终导致该界面氧化还原峰电流进一步下降。CV 曲线结果表明电化学阻抗生物传感器组装成功,并且可用于 Aβ-42 的检测。

图 2(b)为电化学阻抗生物传感器制备过程中各界面的 EIS 谱图。采用 CHI660E 软件对实验数据进行等效电路拟合,以获取在传感器构建过程中不同界面的电荷转移电阻 R_{ct} 值。曲线 a 为$[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$在裸 AuE 表面的 EIS 图谱,等效电路拟合得 R_{ct} 为 66.77 Ω,该结果表明$[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$在电极表面的电子转移阻碍非常小。曲线 b 为$[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$在 CR13/Au 修饰后电极的 EIS 图谱,R_{ct} 为 4.96 kΩ。与曲线 a 比较,曲线 b 的 R_{ct} 值骤然增大。这可能是由于 CR13/Au 界面形成了致密多肽层,阻碍了$[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$在电极表面进行电子转移。曲线 c 为滴加 MCH 后 CR13/Au 电极的 EIS 图谱,结果显示 R_{ct} 进一步增至 16.21 kΩ。这可能是 MCH 封闭了电极表面的非特异性结合位点,进一步阻碍电子在电极表面的迁移,导致电荷转移电阻持续升高。曲线 d 为与固定浓度的待测液孵育后形成的 Aβ-42/MCH/CR13/Au 电极 EIS 测试图谱,表明传感器界面的 R_{ct} 为 22.89 kΩ;与曲线 c 对比可知,电荷转移电阻值仍持续增大,这是因为传感器与 Aβ-42 共孵育后,其表面形成一层绝缘层从而削弱了电子在电极表面的传递,以上实验结果表明传感器构建成功。



注:a—裸 AuE;b—CR13/AuE;c—MCH/CR13/AuE;d—Aβ-42/MCH/CR13/AuE。

图 2 电化学生物传感器组装过程(a) CV 及(b) EIS 表征

Fig. 2 Assembly process of the electrochemical biosensor (a) CV and (b) EIS characterization

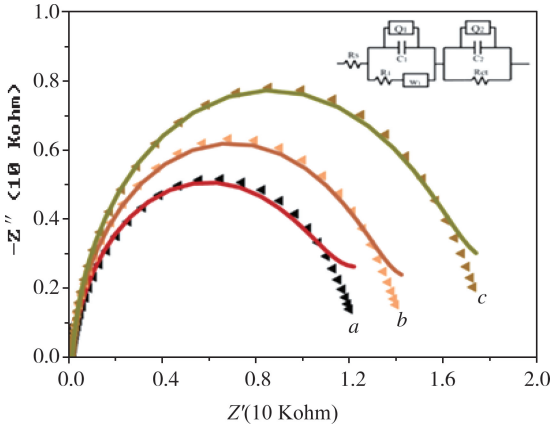
2.2 电化学传感器可行性研究

对所构建出的电化学生物传感器用于检测 Aβ-42 的可行性进行考察,实验结果如图 3 所示。图 3 为该传感器与含有三个不同浓度的 Aβ-42 共同孵育后所得的 EIS 图谱。曲线 a 对应未与 Aβ-42 进行共同孵育时的传感器 EIS 曲线,R_{ct0} 为 11.24 kΩ 空白值。曲线 b 为传感器与 0.1 ng/mL Aβ-42 孵育后所得的 EIS 图

谱，R_{ct} 为 13.86 kΩ。曲线 c 为传感器与 0.5 ng/mL Aβ-42 作用后的 EIS 曲线，R_{ct} 为 16.79 kΩ。从图 3 可以看出，传感器与三个不同浓度的 Aβ-42 作用后的 R_{ct} 明显高于未经孵育的测试结果，且随目标物 Aβ-42 浓度的升高，电荷转移电阻随之增加，该实验结果表明构建的传感器为“Signal on”型电化学生物传感器，并且可用于检测 Aβ-42。

2.3　实验条件优化

在传感器制备过程中，CR13 作为分子识别物质在电极表面的覆盖密度是影响 Aβ-42 检测灵敏度的关键因素：若覆盖密度过高，分子间空间位阻会干扰其与 Aβ-42 的特异性结合；若覆盖密度过低，则会导致传感器检测信号强度不足。CR13 在传感器界面的覆盖密度与传感器制备过程中所使用的 CR13 浓度直接相关。图 4(a)展示了不同浓度 CR13 制备的传感器与固定浓度目标物孵育后 ΔR_{ct} 的关系曲线。从图中可以看出：当 CR13 浓度从 25 μmol/L 提升至 55 μmol/L 时，ΔR_{ct} 呈上升趋势；当浓度达到 55 μmol/L 时，ΔR_{ct} 达到峰值；而当 CR13 浓度进一步升高时，ΔR_{ct} 则开始下降。这一趋势表明，CR13 浓度过高或过低都会影响传感器对目标物的响应性能，因此后续实验确定选用 55 μmol/L 的 CR13 多肽溶液用于电化学生物传感器的构建。

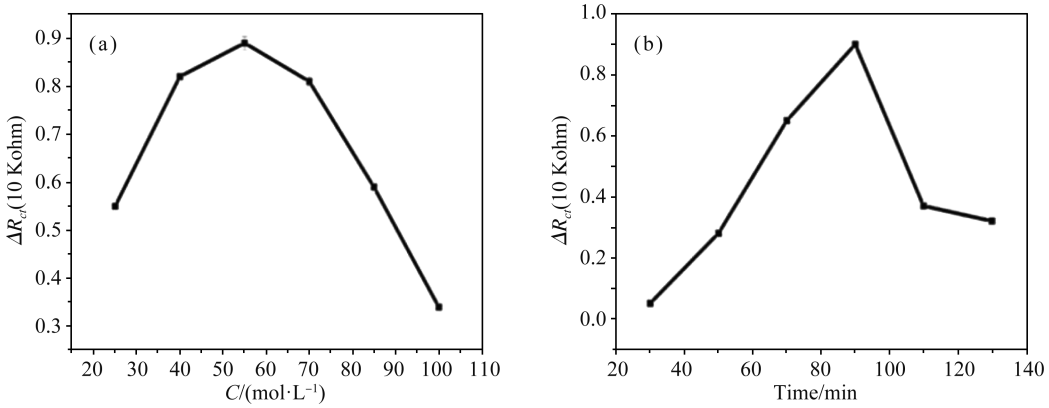


注：曲线 a—与 0 pg/mL Aβ-42 共同孵育；b—与 0.1 ng/mL Aβ-42 共同孵育；C—与 0.5 ng/mL Aβ-42 共同孵育后的 EIS 响应曲线。偏置电位 0.23 V，频率 100 kHz～1.0 Hz，振幅 5.0 mV。

图 3　传感器可行性 EIS 响应曲线

Fig. 3　Sensor feasibility EIS response curves

目标物 Aβ-42 与传感器的孵育时间同样是影响传感器检测性能的关键因素之一，因此考察了传感器与一定浓度的 Aβ-42 孵育时间。图 4(b)为传感器与固定浓度 Aβ-42 不同孵育时间与信号 ΔR_{ct} 的关系曲线。由图可见，当传感器与固定浓度目标物溶液的孵育时间为 90 min 时，ΔR_{ct} 信号值达到最大，故确定 90 min 为传感器与 Aβ-42 的最佳共同孵育时间。



注：(a) CR13 浓度与 ΔR_{ct} 之间的关系图；(b) Aβ-42 的结合时间与 ΔR_{ct} 之间的关系图。

图 4　关系图

Fig. 4　Relationship diagram

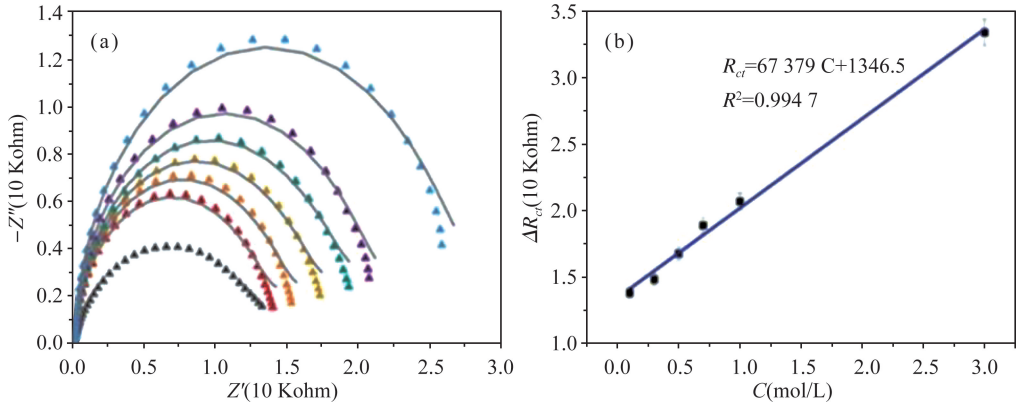
2.4　电化学传感器检测性能

在最佳实验条件下，考察了该生物传感器对 Aβ-42 的电化学检测性能，结果如图 5 所示。图 5(a)为该生物传感器与不同浓度 Aβ-42 共同孵育后的测试所得的 EIS 曲线图谱，图 5(b)为 R_{ct} 值与不同浓度 Aβ-42 的线性关系图。由图 5(a)可知，随 Aβ-42 浓度升高，对应 R_{ct} 值呈递增趋势；由图 5(b)可见，Aβ-42 浓度在 0.1～3.0 ng/mL 范围内与 R_{ct} 呈现良好线性关系，其线性回归方程为 R_{ct} = 67 379 c + 1 346.5，线性系数 R^2 = 0.994 7，检出限为 0.034 pg/mL。与其他已报道的检测方法相比，该生物传感器不仅表现出较高的灵敏度，较低的检出限，且制备流程简便易操作，所构建出的传感器和其他检测方法的数据对比如表 3 所示。

表 3 电化学生物传感器检测血清中的 Aβ-42 加标回收实验

Tab. 3 Sensor and other methods for detecting Aβ-42

参考文献	方法	线性范围	检出限
[12]	阻抗	1～20 μmol/L	0.99 μmol/L
[23]	电化学	0.01～1000 pg/mL	1.73 pg/mL
[24]	荧光	0.25～15.0 pg/mL	83 pg/mL
[25]	电化学发光	0.1pg/mL～1.0 ng/mL	0.013 pg/mL
本工作	本工作	0.1～3.0 ng/mL	0.034 pg/mL

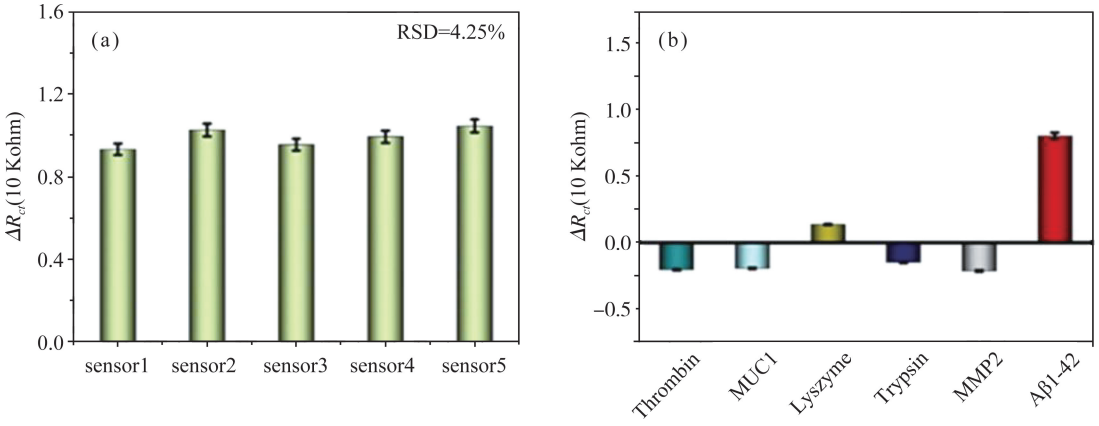


注:(a) 传感器与不同浓度 Aβ-42 相互作用后的 EIS 曲线图(曲线对应的 Aβ-42 浓度由内到外依次为 0、0.1、0.5、1.0、1.5、2.0、3.0 ng/mL)(b) R_{ct} 与 Aβ-42 浓度之间的线性关系图,误差棒表示以图中平均值为中心的测量标准差(n=3)的两倍的长度。

图 5 EIS 曲线图和线性关系图

Fig. 5 EIS curves and linear relationship plot

对该生物传感器的重现性进行考察:取同一批次制备的 5 个制备好的生物传感界面均与 10 ng/mL Aβ-42 进行共同孵育,实验结果如图 6(a)所示。根据图 6(a)计算的相对标准偏差(Relative Standard Deviation,RSD)为 4.25%(小于 5%)。实验结果表明同一批次制备的传感器性能重现性良好。特异性是评价生物传感器性能的指标之一,选取 10 ng/mL 的凝血酶(Thrombin)、黏蛋白(Mucin1,MUC1)、溶菌酶(Lysozyme)、胰蛋白酶(Trypsin)及基质金属蛋白酶-2(MMP-2)作为干扰蛋白,与该生物传感器进行共同孵育,结果如图 6(b)所示。从图中观察到,传感器与 0.1 ng·mL^{-1}Aβ-42 共孵育的ΔR_{ct} 显著大于传感器与各干扰蛋白共孵育后的ΔR_{ct} 值。实验结果表明构建的传感器对目标物的特异性识别能力良好。



注:(a) 电化学传感器与 1.0 ng/mL Aβ-42 相互作用后的R_{ct} 响应情况;(b) EIS 传感器的特异性关系图,传感器分别与 0.1 ng/mL Aβ-42 和 10 ng/mL Thrombin、MUC1、Lysozyme、Trypsin、MMP-2 相互作用后的 R_{ct} 变化情况。

图 6 相互作用后的R_{ct} 响应和变化情况

Fig. 6 Response and changes of R_{ct} after interaction

最后对构建的生物传感器的稳定性进行考查，将制备完成的生物传感器分别储存 3、5、7、10、14 d 后，再与 Aβ-42 共同孵育进行对目标物的检测，实验结果如图 7 所示，该图为生物传感器经不同时间储存后，与 Aβ-42 共孵育前后的 R_{ct} 值。由该图可知，经历不同储存时间的生物传感器与 Aβ-42 孵育前后的 R_{ct} 值 RSD 为 0.7%，表明该生物传感器具有良好的稳定性。

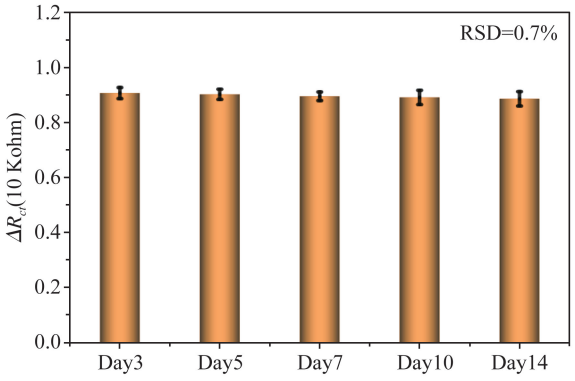


图 7　传感器存放不同时间后分别与 1.0 ng/mL Aβ-42 相互作用后的 EIS 响应情况

Fig. 7　EIS responses of the sensor after interacting with 1.0 ng/mL Aβ-42 at different storage times

2.5　化学传感器实际应用测试

为验证所制备电化学传感器的实际应用可行性，本研究选取西北大学校医院提供的健康人体血清作为待测基质，将其稀释 10^6 倍后，针对其中的 Aβ-42 蛋白含量开展定量检测及加标回收实验。实验结果如表 3 所示：加标回收率介于 99.7% ～ 102%之间，RSD 为 1.9% ～ 4.3%。上述数据表明，该传感器具备良好的准确性与重复性，可有效应用于人体血清样本中 Aβ-42 的定量检测。

表 4　电化学生物传感器检测血清中的 Aβ-42 加标回收实验

Tab. 4　Spiking recovery experiment of Aβ-42 in serum detected by electrochemical

样本序号	Aβ-42 添加量	Aβ-42 实际检测量	加标回收率/%	相对标准偏差/%
1	0 pg/mL	0.1ng/mL	-	1.9
2	0.1 pg/mL	0.2 ng/mL	99.7	4.3
3	0.3 pg/mL	0.4 ng/mL	105	2.4
4	0.5 pg/mL	0.6 ng/mL	102	3.5

3　总结

本研究基于 CR13 与 Aβ-42 的特异性识别作用，结合阻抗技术，构建了一种非标记型电化学阻抗传感器实现对阿尔茨海默病标志物 Aβ-42 的高灵敏检测。在优化的实验条件下，Aβ-42 浓度在 0.1～3.0 ng/mL 范围内与电流值(I)呈线性正相关，检出限为 0.034 pg/mL。最后使用该传感器检测健康人体血清中 P-tau231 的含量，加标回收率介于 99.7% ～ 102%之间。本工作设计的非标记型电化学阻抗传感器为阿尔茨海默病临床早期诊断提供了新型高效分析方案，也为该类电化学传感器运用于临床疾病早期筛查与诊断奠定了实验基础。

参　考　文　献

[1] Barbagallo M. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease[J]. World Journal of Diabetes, 2014,5 (6):889.

[2] Walsh D M, Kiyubin I, Fadeeva J V, et al. Naturally secreted oligomers of amyloid β protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo[J]. Nature, 2002, 416(6880):535-539.

[3] Gottwald J, Röcken C. The amyloid proteome: a systematic review and proposal of a protein classification system[J]. Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology, 2021, 56(5): 526-542.

[4] Yoon J, Kim Y, Park J W. Binary structure of amyloid beta oligomers revealed by dual recognition mapping[J]. Analytical Chemistry, 2019,91(13):8422-8428.

[5] Cournut A, Moustiez P, Coffinier Y, et al. Innovative SALDI mass spectrometry analysis for Alzheimer's disease synthetic peptides detection[J]. Talanta, 2024, 268:125357.

[6] Beeg M, Battocchio E, De Luigi A, et al. Nonphosphorylated tau slows down Aβ1-42 aggregation, binds to Aβ1-42 oligomers, and reduces Aβ1-42 toxicity[J]. Journal of Biological Chemistry, 2021,296:100664.

[7] Moore B D, Martin J, De Mena L, et al. Short Aβ peptides attenuate Aβ42 toxicity in vivo[J]. Journal of Experimental Medicine, 2018,

215(1):283-301.

[8] Sheng M T, Yu L Y, Peng Y, et al. Combination of ternary electrochemiluminescence system of BNQDs/AgMOG-$K_2S_2O_8$ and electrochemiluminescence resonance energy transfer strategy for ultrasensitive immunoassay of amyloid-β protein[J]. Analytical Chemistry, 2024, 96(1):41-48.

[9] Zhang P, Tan C Y. Cross-reactive fluorescent sensor array for discrimination of amyloid beta aggregates[J]. Analytical Chemistry, 2022, 94(14):5469-5473.

[10] Yang J, Qin D M, Wang N, et al. Aggregation-induced electrochemiluminescence based on a zinc-based metal-organic framework and a double quencher Au@UiO-66-NH_2 for the sensitive detection of amyloid β 42 via resonance energy transfer[J]. Analytical Chemistry, 2023, 95(17): 7045-7052.

[11] Yang S Y, Liu H C, Chen W P. Immunomagnetic reduction detects plasma Aβ1-42 levels as a potential dominant indicator predicting cognitive decline[J]. Neurology and Therapy, 2020, 9(2): 435-442.

[12] Sayar P, Maral M, Yildiz E, et al. Impedimetric detection of amyloid beta (1-42) on curcumin-copper complex electropolymerized graphite electrode[J]. Electroanalysis, 2025, 37(5): e12049.

[13] Wältii M A, Ravotti F, Aral H, et al. Atomic-resolution structure of a disease-relevant Aβ(1-42) amyloid fibril[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2016, 113(34):E4976-E4984.

[14] Bahadır E B, Sezgintürk M K. A review on impedimetric biosensors[J]. Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology 2016, 44(1): 248-262.

[15] Ren F, Liu D X, Ren H Y, et al. Synergistic integration of CRISPR/Cas and nanozymes in next-generation biosensors for ultrasensitive bacterial detection[J]. Microchimica Acta, 2026, 193(4):263.

[16] Zhu Y L, Chen X F, Shi J Y, et al. Highly sensitive electrochemical assay based on strand displacement polymerization-assisted CRISPR/Cas12a collateral cleavage[J]. Electrochemistry Communications, 2023,157:107629.

[17] Zhang Y C, Fan Y J, et al. ZnO@CuS nanoprobe-assisted electrochemical biosensor based on multiple cyclic amplification for highly sensitive detection of microRNA-155[J]. ACS Applied Nano Materials, 2025,8(21):11087-11094.

[18] Jiang N, Frenzel D, Schartmann E, et al. Blood-brain barrier penetration of an Aβ-targeted, arginine-rich, d-enantiomeric peptide[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 2016, 1858(11):2717-2724.

[19] Li K, Liu C J, Zhang X Z. Multifunctional peptides for tumor therapy[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2020,160:36-51.

[20] Tertis M, Hosu O, Feier B, et al. Electrochemical peptide-based sensors for foodborne pathogens detection[J]. Molecules, 2021,26(11):3200.

[21] Du Q S, Wang W Q, Zeng X H, et al. Antifouling zwitterionic peptide hydrogel based electrochemical biosensor for reliable detection of prostate specific antigen in human serum[J]. Analytica Chimica Acta, 2023,1239:340674.

[22] Van Groen T, Wiesehan K, Funke S, et al. Reduction of Alzheimer's disease amyloid plaque load in transgenic mice by D3, aD-enantiomeric peptide identified by mirror image phage display[J]. ChemMedChem, 2008,3(12):1848-1852.

[23] Asiri Z A, Rhouati A, Cialla-may D, et al. Development of an electrochemical aptasensor based on self-assembled 6-(ferrocenyl)hexanethiol for detecting the Alzheimer's disease biomarker Aβ1-42[J]. Microchemical Journal, 2026, 225:118203.

[24] Tan S, Li S L, Tang C K, et al. A regenerable and reducing false-positive fluorescent switch for detection of β-amyloid 1-42 oligomers [J]. Talanta, 2022, 246: 123461.

[25] Xu L, Li W J, Qu R H, et al. The sandwich electrogenerated chemiluminescence biosensor based on dual recognition reactions for quantization of Aβ-42[J]. Microchemical Journal, 2025, 219:115886.

(责任编辑:刘庆松)