

石英晶体微天平 (QCM) 应用的研究进展

邹春阳, 王博伟, 闫雪晴, 何 贤, 吴文娟

(南京林业大学 江苏省林业资源高效加工利用协同创新中心, 江苏 南京 210037)

摘要: 石英晶体微天平 (QCM) 是基于石英晶体的压电效应而制成的表面敏感型分析技术, 是高灵敏的在线界面过程分析工具, 具有纳克级的灵敏度, 可以原位、实时反映石英晶片表面的质量变化。QCM 的实时监测、表征 (生物) 膜沉积、检测特定抗原和研究细胞黏附等特点在化学、物理、生物等领域有着广泛的应用。本研究介绍了 QCM 的技术原理以及综述了近年来 QCM 在细胞、环境监测、纤维素酶水解、电化学等方面的应用, 展望了 QCM 技术可能应用的新方向。参 40

关键词: 石英晶体微天平 (QCM); 细胞; 环境监测; 纤维素酶水解; 电化学

中图分类号: S712 **文献标志码:** A **文章编号:** 2095-0756(2020)05-1006-08

Application and development of quartz crystal microbalance (QCM)

ZOU Chunyang, WANG Bowei, YAN Xueqing, HE Xian, WU Wenjuan

(Jiangsu Co-Innovation Center of Efficient Processing and Utilization of Forest Resources, Nanjing Forestry University, Nanjing 210037, Jiangsu, China)

Abstract: As a surface sensitive analysis technique based on the piezoelectric effect of quartz crystal, quartz crystal microbalance (QCM) is a highly sensitive on-line interface process analysis tool featured with the sensitivity of Nanogram level and a in-situ and real-time reflection of the surface quality change of the crystal wafer. The strengths of QCM in real-time monitoring, characterization of (biological) membrane deposition, detection of specific antigens and research on cell adhesion have been widely explored in the fields of chemistry, physics and biology. This paper, with an introduction of the technical principles of QCM and an overview of its applications in cells, environmental monitoring, enzymatic hydrolysis, electrochemistry and other fields in recent years, is aimed to prospect the research direction of QCM in the future. [Ch, 40 ref.]

Key words: quartz crystal microbalance(QCM); cell; environmental monitoring; enzymatic hydrolysis; electrochemistry

将先进的微电子技术与信号处理和传感接口相结合, 以产生预期传感器设备为目标, 已成为具有巨大潜力的快速发展领域。目标传感器是独立的集成设备, 它使用与物理导入元件直接接触的物质识别元件提供定量分析信息。声波的使用是最合适的直接转导机制之一, 声波的产生有多种途径, 其中压电效应在声波的产生和接收中应用最为广泛。压电传感器是一种声学传感器, 它能够对生物事件进行实时选择和无标签检测。石英晶体微天平 (QCM) 是基于石英晶体的压电效应而制成的表面敏感型分析技术, 是非常灵敏的质量检测仪器, 测量精度可达纳克级, 并且具有广泛的应用领域, 如监测和表征 (生物) 膜沉积, 检测特定抗原, 研究生物分子结合动力学, 细胞黏附和 DNA 检测。本研究综述了 QCM 在细

收稿日期: 2019-09-29; 修回日期: 2020-04-23

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目 (21704045); 江苏省高等学校大学生创新创业训练计划项目 (201910298034Y); 南京林业大学大学生创新训练计划项目 (2018NFUSPITP673)

作者简介: 邹春阳, 从事生物质资源化学与工程研究。E-mail: 372810007@qq.com。通信作者: 吴文娟, 副教授, 博士, 从事生物质资源化学与工程研究。E-mail: wenjuanwu@njfu.edu.cn

胞、环境监测、纤维素酶水解、电化学等领域的应用，以期动态监测及微量检测等方面的研究提供技术借鉴。

1 石英晶体微天平 (QCM) 技术原理

石英晶体微天平 (QCM) 是用于化学、物理、生物等领域的声学传感系统，它可以研究物质的黏弹性、分子的吸附或活细胞的运动特性等。QCM 是一种厚度剪切式 (TSM) 的声波谐振器，在该谐振器中，一个 AT 切割 (从高纯度石英晶体上按与石英晶体主光轴成 $35^{\circ}15'$ 切割) 的薄石英盘夹在 2 个通常是由黄金制成的金属电极之间。由于石英材料的压电性质，交变电场会在 2 个表面平行但是运动方向相反的情况下产生剪切变形，从而在一个方向垂直于电场表面产生通过晶体材料传播的运动波^[1]。

通过将晶体材料的质量与密度联系起来，就有可能预测与传感器表面小质量增加 (ΔM) 相关的谐振频率变化，如公式所示： $\Delta f_0 = -\frac{2}{\sqrt{E\rho}}f_0^2 \times \frac{\Delta M}{A}$ 。其中： Δf_0 表示谐振频率变化， E 表示刚度 (杨氏模量)， ρ 表示密度， A 表示材料表面积。这就是 SAUERBREY 方程^[2]，它建立了共振频率与小质量增量之间的线性关系。一般情况下，SAUERBREY 方程根据获得的总频率变化来估计吸附体的总质量，或者建立频率变化 (信号) 与质量的直接关系^[3]。当物质吸附在晶体表面时，频率降低。这个模型假定没有能量耗散发生，在晶体表面的质量沉积和形成的薄膜遵循晶体的振动，这一方程适用于具有类似声学性质的、薄的、刚性的和均匀的薄膜^[1]。

但是当谐振器如生物传感应用所要求的那样浸入液体，或者增加的黏弹性探头层与晶体传感器层的声学特性有显著差异时，能量通过所谓的黏滞耦合会流失到流体中。KANAZAWA 等^[4]在此基础上建立了黏性耦合效应的模型，假设固液界面没有发生滑移，即晶体表面附近的流体以与表面相同的速度运动，由于液体阻尼与液体黏度和密度成正比，传感器谐振频率将下降。

因此，QCM 将对质量沉积和液体载荷做出响应。此外，由于频率变化受液体密度和黏度影响较大，QCM 还会对缓冲液和注入样品黏度的差异以及温度引起的黏度变化做出响应。MARTIN 等^[5]推导出总频率变化的模型，该模型解释了质量和液体负荷同时对传感器信号的影响。虽然 QCM 作为传感器主要利用了质量和频率之间的直接关系，即 SAUERBREY 方程，但是没有考虑吸附层的黏弹性效应，因此这种测量方法通常是有偏差的。耗散型石英晶体微天平 (QCM-D) 在 QCM 的基础上增加了耗散因子 D ，即可表示吸附在传感器表面的膜层黏弹性。 D 越大，表明晶体上的薄膜越柔软，吸附层黏弹性越大^[6]。

尽管 QCM 技术有一些缺陷，但它仍然可以成功地使用标准振荡器技术和频率计数，对传感器的谐振频率进行连续监测，经采样应用，通过与参考值的比较，可以进一步得到谐振频率的变化，进而可以对物质的黏弹性、分子的吸附、动态监测等方面进行应用型研究^[1]。

2 石英晶体微天平 (QCM) 在细胞中的应用

QCM 作为无创、无标签的声学传感技术，可以实时监测细胞与传感元件表面的黏附相互作用。在过去的 20 a，QCM 这种独特的能力使其在细胞生物学领域特别具有吸引力^[7]。QCM 在细胞生物学领域的应用主要集中在细胞表面的黏附和形态变化等的相互作用方面^[8]。QCM 作为压电传感器，是研究真核细胞快捷、方便的工具，它可以实时提供细胞黏附、形态变化、凋亡等过程的信息，并可用于检测新药的生理效应、毒性和生物相容性^[9]。

GIBBS 等^[10]将糖原和支链淀粉等低聚糖自旋涂覆在基频为 10 MHz 的镀金石英晶体上，这些薄膜随后与六甲基二异氰酸酯交联。借助 QCM 对薄膜降解过程进行了监测，可检测出淀粉酶在唾液、血清和尿液中的活性，用于急性胰腺炎的诊断。

PEI 等^[11]发现了利用 QCM 生物传感器研究哺乳动物细胞表面分子相互作用的新方法。将表皮样癌细胞系 (A-431) 和乳腺癌细胞系 (MDA-MB-468) 固定在聚苯乙烯包覆的石英晶体上，通过实时监测凝集素刀豆蛋白 A (Concanavalin A) 与细胞的结合、解离以及单糖对结合的抑制作用，为糖生物学领域的研究提供了细胞表面糖基化的新工具。

AARON 等^[12] 基于石英晶体微天平开发了一种新型力基生物传感技术。通过对样品施加离心力,对微米级颗粒、黏弹性 DNA 单分子层以及通过 DNA 与石英晶体微天平表面连接的颗粒进行了研究。结果表明:在 QCM 的基础上,离心力的应用不仅提高了灵敏度,而且揭示了附加的力学和黏弹性性能。血液是一种重要的临床分析基质,经常用于疾病监测,了解凝血机制是止血的关键考虑因素。现代临床实践需要快速、小型化和信息丰富的诊断平台来研究黏弹性 (VE) 的变化。EFREMOV 等^[13] 研究发现:对 QCM 晶体表面与血液样品之间的声学相互作用进行精确的数学建模,可以快速、紧凑地采集大信息量来研究凝血机制。

在疾病群中,红细胞的异常变形预示着疾病的变化。QCM 这种简单的、台式的检测方法在监测红细胞的异常变形中具有重要的应用潜力。EFREMOV 等^[14] 介绍了将石英晶体微天平和数学模型相结合的新型监测红细胞变形能力的方法,能够准确区分正常红细胞和人为硬化的符合疾病状态的红细胞,推断出与细胞弹性变化有关的定性和定量信息。在遗传疾病和疾病的诊断中,基于纳米材料的基因检测系统在简单、敏感、特异性和可移植性方面比传统的诊断系统具有显著的优势,如石英晶体微天平法,该方法灵敏度高,无标记检测,已广泛应用于 DNA 检测。ZHU 等^[15] 基于 DNA 连接酶反应和四氧化三铁 (Fe_3O_4)/金核/壳纳米颗粒探针,利用 QCM 进行压电检测 DNA 点突变,实现了 DNA 探针的分离和检测信号的放大。该方法操作简便,检测极限低,在单核苷酸多态性 (SNPs) 相关疾病的医学诊断中具有广阔的应用前景。

识别直接与生物活性小分子结合的靶蛋白,对于阐明小分子的作用方式以及在分子水平上阐明生物现象具有重要意义。在现有的实验技术中,噬菌体 T7 显示技术可以从显示在噬菌体 T7 衣壳上的肽库中全面筛选小分子识别氨基酸序列。TAKAKUSAGI 等^[16] 通过将噬菌体 T7 与 QCM 生物传感器相结合,用于亲和选择平台和小分子识别短肽的生物信息学分析。该方法显著提高了小分子识别氨基酸序列的筛选效率和通量,无需重复筛选。

细胞迁移在肿瘤的侵袭转移中起着重要作用。DOLATSHAHI-PIROUZ 等^[17] 用耗散型石英晶体微天平 (QCM-D) 在金表面上包覆纤维连接素和羟基磷灰石 (HA),研究与人骨髓间充质干细胞 (hMSCs) 的表面相互作用,以研究细胞的扩散、形态和细胞骨架组织。细菌黏附是生物膜形成的重要的第一步,其控制与船舶、水净化、包装和生物医学设备等行业相关。然而,尽管在这一领域进行了广泛的研究,在细菌黏附过程中仍存在许多问题。QCM-D 是一项越来越受欢迎的技术,可作为细菌黏附实验和建模研究的一部分。利用 QCM-D 可以研究多种因素对细菌黏附的影响,包括基质组成、化学修饰、溶液离子强度、环境温度、剪切条件和时间等。最近研究了 QCM-D 在开发新的细菌黏附模型和生物膜形成中不同阶段的应用。ALEXANDER 等^[18] 综述了从细菌黏附的第一步到成熟生物膜的各个阶段中,QCM-D 如何被用于研究细菌黏附,以及如何被用于促进生物膜形成的解决方案。

调节性细胞容积减小 (RVD) 是细胞调节体积的一种机制,是细胞的基本生理功能,与细胞迁移密切相关。ZHOU 等^[19] 首次研制了用于实时监测 RVD 的石英晶体微天平细胞传感器,用于评价乳腺癌细胞的迁移。在用低渗溶液刺激芯片上的固定细胞时,QCM 传感器可以通过分析细胞膨胀和收缩过程中的频率变化来跟踪 RVD 的时间动态。此外,使用氯离子通道阻滞剂三苯氧胺抑制 RVD,阐释 2 种细胞的浓度依赖性和抑制差异。通过 QCM 测量与细胞迁移实验相结合,说明 RVD 堵塞与抑制细胞迁移呈正相关,可揭示细胞 RVD 与细胞迁移的关系。这项研究为监测 RVD 和评估细胞迁移提供了无创、实时的新型传感器,有望成为诊断转移性癌症的新工具。

3 石英晶体微天平 (QCM) 在环境监测中的应用

QCM 目前也是免疫传感技术中比较流行的传感器,由于其简单、方便、成本低、实时响应快等特点,对生物分子的研究具有重要意义。利用高频 QCM 作为免疫传感器,可建立高灵敏度的传感器系统,用于检测微小数量的环境污染物或疾病标记物。FUNARI 等^[20] 将定向抗体通过光子固定化技术固定在石英晶体微天平的金表面,实现了基于 QCM 的免疫传感器。使 QCM 对巴拉松 (parathion) 和棒曲霉素 (patulin) 的检测极限分别降低到 50 和 140 $\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。巴拉松特异性是通过检测免疫传感器对类似巴拉松混合物的反应来进行的,而棒曲霉素的特异性是通过从苹果泥中提取真实样本来测试的。

近年来,二恶英、内分泌干扰物等引起的环境污染已成为严重的社会问题。基于环境保护、预防角度,需要了解这些环境污染产生原因、扩散程度以及解决措施。KUROSAWA 等^[21]在综合考虑免疫传感器各组成部分的基础上,研制了便携式二恶英传感器,用于实际环境样品中 TCDD(代表二恶英的参考化合物)浓度的检测。并且将 QCM 免疫传感器法与 GC/MS(气相色谱-质谱联用仪)等环境监测方法的结果进行了比较,证明了 QCM 免疫传感器作为环境监测 TCDD 方法的有效性。并在 QCM 免疫传感器装置的几个候选元件中,对选定的 QCM 装置和振荡电路进行了全面的测试,最终开发出了高稳定和对频率信号敏感的 QCM 监测方法。

近年来,人类在太空活动的废弃物,已成为太空环境污染的主要来源之一,这些毫米级垃圾有可能穿透数毫米厚的舱壁从而威胁到高速飞行的航天器。现在的手段很难监控轨道上运行的大量毫米级和微米级的太空垃圾。DIRRI 等^[22]尝试在美国国家航空航天局空间运输系统 (NASA STS) 和卫星空间航天飞机飞行任务中,采用 QCM 技术,其目的是通过 QCM 监测卫星上的材料和导弹、火箭等载荷释放过程中产生的污染。因为产生的污染物可能会危及或恶化科学测量和性能,这对科学仪器(如光学、望远镜等精密仪器)在太空的正常运行至关重要。NASA、欧洲航天局 (ESA) 和日本航天局 (JAXA) 等航天机构已经着手解决这一问题,它们开展了许多不同的研究来监测空间环境中的物质逸出和降解。通过不同的监测技术比较,QCM 传感器凭借精确监测污染环境的优点成为监测物质逸出和表征轨道上环境污染的手段。另外,QCM 传感器可以通过对敏感仪器的污染和污染物质的降解情况进行评估,完成敏感仪器的洁净度评估。

环境空气质量的优劣是影响文物保存质量的重要因素,甲醛是主要污染气体之一,在一定条件下可以转变为甲酸,而甲酸的腐蚀性更严重,会影响到文物的保存和古迹的开发。建立操作简便、准确快速地气体检测分析方法是很有必要的。YAN 等^[23]将聚苯胺薄膜固定在石英晶体谐振器的银电极表面,得到了一种聚苯胺改性石英晶体微天平传感器,并研究了该传感器对不同浓度甲酸气体的检测。在线监测结果表明:QCM 的谐振频率在接触甲酸气体时开始迅速下降,最后趋于恒定,随着甲酸气体浓度的增加,频率漂移减小得更快。QCM 传感器的频率位移与甲酸气体浓度呈线性关系,可以用来估算实验浓度范围内甲酸气体的浓度水平。QCM 传感器对甲酸浓度的不断升高做出的有效响应,在博物馆文物保护环境的实时检测中具有重要的现实意义和广阔的应用前景。

人造纳米粒子也称为工程纳米粒子 (ENPs),凭借其特殊属性,ENPs 被广泛用于医药、电子、纺织、能源、食品、生命科学、化妆品和环境修复等领域。向环境中排放大量的纳米粒子是不可避免的,ENPs 一旦释放到环境中,就会经历一些化学、物理和生物上的转变,这些转变可能会影响它们的归属、转移和生物利用率。谈旭等^[24]发现纳米颗粒对生态系统存在潜在的风险。通过 QCM-D 研究纳米颗粒在环境中的转移及其纳米毒理学正成为一个活跃的研究领域。AKANBI 等^[25]系统地研究了 ENPs 转化(如用天然有机质包覆或用天然胶体进行杂聚)对 ENPs 归属和转移的影响以及细胞外土壤酶(纤维素酶)对聚乙二醇涂层-二氧化钛纳米颗粒 (PEG-nTiO₂) 沉积动力学的影响。采用 QCM-D 研究了在一定氯化钠浓度范围下 PEG-nTiO₂ 与裸露的二氧化硅表面、纤维素酶包覆二氧化硅表面以及游离纤维素酶的相互作用。研究发现纤维素酶的存在显著降低了 PEG-nTiO₂ 的沉积速率,这表明纳米颗粒与吸附在二氧化硅表面的纤维素酶层之间存在强烈的排斥作用。这项工作显示了 ENPs 在有细胞外土壤酶存在的地下环境中具有增强迁移的潜力,有必要进一步研究 ENPs 在有这些普遍生物分子存在时的命运和行为。

OZTURK 等^[26]在 QCM 上采用沉积法,合成了纯净的和掺杂钯 (Pd) 的氧化锌纳米棒,通过不同的掺杂浓度调控纳米棒的直径为 100~200 nm,用于挥发性有机化合物 (VOCs) 传感器的室温测量,用于检测的 VOCs 包括醇类(乙醇、甲醇、异丙基)、酯类(乙酸乙酯)、芳香族(甲苯、二甲苯)、酮(丙酮)和氯仿。结果表明:除丙酮和氯仿外,随着钯掺杂浓度的增加,传感材料对 VOCs 的灵敏度均有所提高。而未掺杂的氧化锌纳米棒对丙酮和氯仿有较高的传感器响应,未掺杂和掺杂钯的纳米棒传感器对二甲苯的灵敏度最高。

KABIR 等^[27]将冷蒸汽技术与基于金纳米结构的 QCM 设备结合起来,开发出冷蒸汽集成石英晶体微天平 (CV-QCM) 技术,可选择性检测汞离子 (Hg²⁺)。该方法首先将液体汞离子转化为元素汞 (Hg) 蒸气形

式,再使用基于 QCM 高灵敏度的汞蒸气传感器来检测逐渐形成的汞。该方法不仅可以从溶液中分离出 Hg,降低水中的氯化汞(HgCl_2)浓度,重要的是,当测试汞离子(Hg^{2+})时,QCM 传感器检测不受铅、镉、锰、铁和锌等金属离子的影响。

4 石英晶体微天平(QCM)在纤维素酶水解中的应用

纤维素的酶水解伴随着润胀、吸附、解吸等表面行为,对酶水解过程产生重要的影响。分析这些表面行为,对改进预处理和酶水解工艺、提高还原糖的转化效率具有重要指导作用。QCM-D 是 QCM 结合能量耗散发展而来的,既继承了常规 QCM 的在线实时、无需标记、操作简单、灵敏度高优点,还增加了耗散因子的检测功能^[24]。与只能测量频率变化的传统 QCM 相比,QCM-D 可以实时测定吸附层的质量和黏弹性行为^[28]。

JOSEFSSON 等^[29]利用 QCM-D 研究了模型纤维素膜上真菌纤维素酶的活性。在旋涂制备的纤维素膜上通入不同的内切葡聚糖酶、纤维二糖水解酶及两者的混合酶,通过测定全过程频率和能量耗散的变化,及时反馈纤维素膜的黏弹性和厚度等变化,直观地反映了不同酶在纤维素上的润胀、吸附、解吸和酶水解的差异性。

SUCHY 等^[30]运用 QCM-D 监测了不同浓度的内切葡聚糖酶(EG-I)在一定厚度的无定型纤维素膜表面的快速降解作用,通过频率和能量耗散变化反映水解速率的快慢,同时还能反映水解相同时间后加入缓冲液对不同浓度酶降解能力的影响。

SAARINEN 等^[31]研究了黑果白菌 *Melanocarpus albomyces* 漆酶(MaL)和毛栓菌 *Trametes hirsute* 漆酶(ThL)2种漆酶对纤维素和木质素模型基质的吸附。用原子力显微镜(AFM)和 X 射线光电子能谱(XPS)对漆酶处理后的表面进行了分析。结果发现:MaL 在纤维素上的吸附多于 ThL,pH 越低,漆酶在纤维素上的吸附量越高。通过 QCM-D 建立纤维素底物在特定 pH(pH 4.5 和 pH 7.5)、不同酶浓度下频率和能量耗散间的关系,说明漆酶的吸附过程动力学、吸附量和酶浓度的相关性。

ZHANG 等^[32]利用 QCM-D 研究了抑制剂、pH 和温度对纤维素吸附外切和内切葡聚糖酶(Cel7A 和 Cel7B)的影响。研究发现葡萄糖和纤维二糖的加入均能抑制 Cel7A 的水解活性,而只有纤维二糖能抑制 Cel7B 的水解活性。MAURER 等^[33]采用 QCM-D 分析了 Cel7A 和 Cel7B 在纤维素表面的竞争性吸附行为。发现在一定的浓度范围内,Cel7A 和 Cel7B 酶浓度越高,用 QCM-D 观察到的频率下降越多,说明酶在纤维素表面吸附量越大。这些发现为有效调控纤维素酶的吸附奠定了基础,从而提高木质纤维素的转化和纤维素酶的回收率。

木质素的存在通常会对木质纤维素的酶解糖化产生不利影响。KUMAGAI 等^[34]采用亚氯酸钠处理,调整了木质素的含量。利用 QCM-D 对不同化学成分的木质纤维素纳米纤维(LCNFs)薄膜的酶吸附和降解行为进行了实时观察。QCM-D 结果表明:反应初期的频率和耗散变化决定于纤维素的纯度。但 LAI 等^[35]发现木质素对酶解的积极作用。从预处理木屑中依次分离出可提取木质素(EL)和磨木木质素(MWL),其中 MWL 的分子量明显高于 EL。利用 QCM-D 研究了木质素聚集对酶吸附的影响,结果表明:酶对木质素的吸附与木质素的结构特征密切相关。EL 膜的最大酶吸附能力明显低于 MWL 膜,EL 对不可逆酶的吸附明显低于 MWL,EL 的存在降低了不可逆酶对组装木质素膜的吸附率。这可能是通过阻断 MWL 上非生产性酶结合位点的机制实现的。由此得出,木质素结构的不同决定了酶与木质素之间相互作用的差异。

5 石英晶体微天平(QCM)在电化学中的应用

电化学石英晶体微天平(EQCM)是利用压电效应原理,将压电传感器与其他电化学设备联用,把电极上微小的质量变化转换成频率变化显示出来的电化学装置。EQCM 以物理化学性能极其稳定的石英材料为基底,铂为电极,对晶体表面质量变化具有极灵敏的频率响应,除了能够检测电极表面纳克级的质量变化外,还能同时测定电极表面电流、电量、阻抗和质量随电位的变化情况,是非常有效的电极表面动态分析方法,在电化学、生物医学、油田化学等领域均有很好的应用^[36]。

魏晓妍等^[36]利用 EQCM 研究几种长链烷基硫醇自组装单分子膜在金电极上的吸附和解吸行为。结

果表明：在乙腈 (ACN) 和二甲基甲酰胺 (DMF) 自组装单分子层 (SAM) 形成过程中可观察到明显的差异，此外，亚硝基烷基硫醇在 DMF 中的沉积时间比在 ACN 中短得多。

魏晓妍等^[36]还结合 EQCM 和扫描隧道显微镜 (STM) 技术研究氯化钯离子 (PdCl_4^{2-}) 在硫酸 (H_2SO_4) 溶液中金 (Au) 电极上的吸附和电化学还原行为。结果表明：钯 (Pd) 的电化学沉积以外延逐层生长模式进行，且 PdCl_4^{2-} 配合物是以相同层的结构吸附在沉积的 Pd 层上，可以猜测 PdCl_4^{2-} 配合物的吸附在大面积的钯催化层层生长中发挥重要作用，因为它抑制了垂直结构方向的生长从而影响了 Pd 层的横向生长。

利用 QCM 检测低分子量生物分子，需要提高其灵敏度。ASAI 等^[37]研究了基于 QCM 的阳极氧化铝 (AAO) 生物传感器。通过在草酸溶液中对铝薄膜进行阳极氧化，在石英晶体衬底上制备了 AAO 纳米传感器。通过改变阳极条件得到了纳米孔直径在 40~80 nm 的 AAO 纳米结构，其中纳米孔间距保持约 100 nm。通过改变铝薄膜的沉积时间，AAO 的厚度为 200~1 000 nm。结果表明：基于 QCM 的 AAO 纳米结构传感器在检测抗原-抗体相互作用时，由于 AAO 纳米结构的存在，使得传感器的灵敏度随着表面积的增加而增加，成功地提高了传感器的传感性能。

DENIZ 等^[38]用 QCM-D 研究了逐层 (LbL) 自组装薄膜的共轭/非共轭聚电解质对、最终膜组分和黏弹性行为之间的相互作用。首先在柔性涤纶树脂-氧化铟锡 (PET-ITO) 衬底上基于阳极涂覆了变色聚苯胺 (PAni) 的 LbL 薄膜作为电极。其次，对这些薄膜在高氯酸锂/聚碳酸酯 (LiClO_4/PC) 电解液中的电化学特性进行了研究。通过 QCM-D 和紫外分析，成功实现在工业的 PET-ITO 表面上制备具有阳极变色功能的聚苯胺基电致变色薄膜。该研究将有助于开发柔性可穿戴电致变色器件，特别是在薄膜变色速度快条件下的伪装等应用。

BEYKAL 等^[39]采用耗散型电化学石英晶体微天平 (E-QCM-D) 研究了两性蛋白质在一系列应用电位和表面电荷作用下的速率、范围和结构影响。通过控制 pH 和施加电位系统地改变吸附剂和吸附剂表面电荷，研究了两性牛血清白蛋白 (BSA) 对金电极的吸附，证实了当蛋白质与表面反向充电时，在金电极上应用电位的增加幅度与吸附质量的增加呈正相关。另外，发现 BSA 的吸附速率不受简单静电学的控制，而是取决于溶液的 pH。

RALSTON 等^[40]采用 EQCM 研究了纯镁 (Mg) 传感器在稀氯化钠 (NaCl) 电解质中的溶解行为。在 $0.01 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaCl 下，pH 分别为 3(缓冲) 和 6(未缓冲)，分别进行开路电位和电位动态极化实验。在 pH 为 3 的溶液中，Mg 传感器在电化学测试中显示出净质量损失，而在 pH 为 6 的溶液中，Mg 显示出净质量增加，这与氢氧化镁 [$\text{Mg}(\text{OH})_2$] 薄膜在其表面的生长相对应。由这种直接寄生生长的 $\text{Mg}(\text{OH})_2$ 导致的电化学效率损失约 17%~34%。这一损失与在初级镁电池放电过程中所报道的低容量和电压波动有关。

6 展望

QCM 作为刚发展起来的微质量传感器，具有结构简单、可在线、实时动态监测、测量精度达到纳克级等特点，被广泛用于生物、化学、物理等许多领域，用以进行微质量的测量、成分分析、薄膜厚度及黏弹性变化检测等。尤其是它能够在线实时监测微观过程的变化，获取大量丰富实时在线信息的特点，是其他方法无法比拟的。随着科技日新月异的发展，QCM 仪器的简便快捷、高灵敏度、实时监测等优势，如果与其他技术结合，将成为微观过程与作用机理研究以及微质量物质的检测等方面十分有效的手段，并在更多领域获得更广泛的应用。

7 参考文献

- [1] FERREIRA G N M, DA-SILVA A, TOME B. Acoustic wave biosensors: physical models and biological applications of quartz crystal microbalance [J]. *Trends Biotechnol*, 2009, 27(12): 689 – 697.
- [2] SAUERBREY G Z. Use of quartz vibrator for weighing thin films on a microbalance [J]. *J Physik*, 1959, 155(2): 206 – 212.
- [3] ENCARNACAO J M, ROSA L, RODRIGUES R, et al. Piezoelectric biosensors for biorecognition analysis: application to

- the kinetic study of HIV-1 Vif protein binding to recombinant antibodies [J]. *J Biotechnol*, 2007, **132**(2): 142 – 148.
- [4] KANAZAWA K K, GORDON J G. The oscillation frequency of a quartz resonator in contact with liquid [J]. *Anal Chim Acta*, 1985, **175**: 99 – 105.
- [5] MARTIN S J, GRANSTAFF V E, FRYE G C. Characterization of a quartz crystal microbalance with simultaneous mass and liquid loading [J]. *Anal Chem*, 1991, **63**(20): 2272 – 2281.
- [6] VOINOVA M V, RODAHL M, JONSON M, *et al.* Viscoelastic acoustic response of layered polymer films at fluid-solid interfaces: continuum mechanics approach [J]. *Phys Scr*, 1998, **59**(5): 391 – 396.
- [7] CHEN J Y, PENN L S, XI J. Quartz crystal microbalance: sensing cell-substrate adhesion and beyond [J]. *Biosens Bioelectron*, 2018, **99**: 593 – 602.
- [8] SAITAKIS M, GIZELI E. Acoustic sensors as a biophysical tool for probing cell attachment and cell/surface interactions [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2012, **69**(3): 357 – 371.
- [9] SKLADAL P. Piezoelectric biosensors [J]. *Trends Anal Chem*, 2016, **79**: 127 – 133.
- [10] GIBBS M J, BIELA A, KRAUSE S. α -amylase sensor based on the degradation of oligosaccharide hydrogel films monitored with a quartz crystal sensor [J]. *Biosens Bioelectron*, 2015, **67**: 540 – 545.
- [11] PEI Z C, SAINT-GUIRONS J, KACK C, *et al.* Real-time analysis of the carbohydrates on cell surfaces using a QCM biosensor: a lectin-based approach [J]. *Biosens Bioelectron*, 2012, **35**(1): 576 – 581.
- [12] AARON W, FRANK V, YUKI S. Probing biomechanical properties with a centrifugal force quartz crystal microbalance [J]. *Nat Commun*, 2014, **5**: 1 – 8.
- [13] EFREMOV V, KILLARD A J, BYRNE B, *et al.* The modelling of blood coagulation using the quartz crystal microbalance [J]. *J Biomech*, 2013, **46**(3): 437 – 442.
- [14] EFREMOV V, LAKSHMANAN R S, BYRNE B, *et al.* Simple and convenient measurement of RBC deformability using QCM integrated with a novel model of cell viscoelasticity [J]. *Sens Actuators B Chem*, 2018, **266**: 472 – 476.
- [15] ZHU Xiaoqian, LI Jiao, HE Hanping, *et al.* Application of nanomaterials in the bioanalytical detection of disease-related genes [J]. *Biosens Bioelectron*, 2015, **74**: 113 – 133.
- [16] TAKAKUSAGI Y, TAKAKUSAGI K, SUGAWARA F, *et al.* Using the QCM biosensor-based T7 phage display combined with bioinformatics analysis for target identification of bioactive small molecule [M]//FAUSER F, JONIKAS M. *Plant Chemical Genomics. Methods in Molecular Biology*, Vol 1795. New York: Humana Press, 2018.
- [17] DOLATSHAHI-PIROUZ A, JENSEN T H L, KOLIND K, *et al.* Cell shape and spreading of stromal (mesenchymal) stem cells cultured on fibronectin coated gold and hydroxyapatite surfaces [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2011, **84**(1): 18 – 25.
- [18] ALEXANDER T E, LOZEAU L D, CAMESANO T A. QCM-D characterization of time-dependence of bacterial adhesion [J]. *Cell Surf*, 2019, **5**: 1 – 9.
- [19] ZHOU Bin, LU Xinxin, HAO Yan, *et al.* Real-time monitoring of the regulatory volume decrease of cancer cells: a model for the evaluation of cell migration [J]. *Anal Chem*, 2019, **91**(13): 8078 – 8084.
- [20] FUNARI R, VENTURA B D, CARRIERI R, *et al.* Detection of parathion and patulin by quartz-crystal microbalance functionalized by the photonics immobilization technique [J]. *Biosens Bioelectron*, 2015, **67**: 224 – 229.
- [21] KUROSAWA S, PARK J W, AIZAWA H, *et al.* Quartz crystal microbalance immunosensors for environmental monitoring [J]. *Biosens Bioelectron*, 2006, **22**(4): 473 – 481.
- [22] DIRRI F, PALOMBA E, LONGOBARDO A, *et al.* A review of quartz crystal microbalances for space applications [J]. *Sens Actuators A Phys*, 2018, **287**: 48 – 75.
- [23] YAN Ying, LU Dandan, ZHOU Hao, *et al.* Polyaniline-modified quartz crystal microbalance sensor for detection of formic acid gas [J]. *Water Air Soil Pollut*, 2012, **223**(3): 1275 – 1280.
- [24] 谈旭, 金永灿. QCM-D 应用于纤维素酶水解分析中的研究进展 [J]. 南京林业大学学报 (自然科学版), 2015, **39**(6): 155 – 162.
- TAN XU, JIN Yongcan. Advances in the application of QCM-D in cellulase hydrolysis analysis [J]. *J Nanjing For Univ Nat Sci Ed*, 2015, **39**(6): 155 – 162.
- [25] AKANBI M O, HERNANDEZ L M, MOBAROK M H, *et al.* QCM-D and NanoTweezer measurements to characterize the

- effect of soil cellulase on the deposition of PEG-coated TiO₂ nanoparticles in model subsurface environments [J]. *Environm Sci Nano*, 2018, **5**(9): 2172 – 2183.
- [26] OZTURK S, KOSEMEN A, KOSEMEN Z A, *et al.* Electrochemically growth of Pd doped ZnO nanorods on QCM for room temperature VOC sensors [J]. *Sens Actuators B Chem*, 2016, **222**: 280 – 289.
- [27] KABIR K M M, JAMPAIAH D, KANDJANI A E, *et al.* Cold vapor integrated quartz crystal microbalance (CV-QCM) based detection of mercury ions with gold nanostructures [J]. *Sens Actuators B Chem*, 2019, **290**: 453 – 458.
- [28] CHEN Qian, XU Shengming, LIU Qingxia, *et al.* QCM-D study of nanoparticle interactions [J]. *Adv Colloid Interface Sci*, 2016, **233**: 94 – 114.
- [29] JOSEFSSON P, HENRIKSSON G, WAGBERG L. The physical action of cellulases revealed by a quartz crystal microbalance study using ultrathin cellulose films and pure cellulases [J]. *Biomacromolecules*, 2008, **9**(1): 249 – 254.
- [30] SUCHY M, LINDER M B, TAMMELIN T, *et al.* Quantitative assessment of the enzymatic degradation of amorphous cellulose by using a quartz crystal microbalance with dissipation monitoring [J]. *Langmuir*, 2011, **27**(14): 8819 – 8828.
- [31] SAARINEN T, ORELMA H, GRONQVIST S, *et al.* Adsorption of different laccases on cellulose and lignin surfaces [J]. *Bioresources*, 2009, **4**(1): 94 – 110.
- [32] ZHANG P Q, CHEN M M, DUAN Y H, *et al.* Real-time adsorption of exo- and endoglucanases on cellulose: effect of pH, temperature, and inhibitors [J]. *Langmuir*, 2018, **34**(45): 13514 – 13522.
- [33] MAURER S A, BEDBROOK C N, RADKE C J. Competitive sorption kinetics of inhibited endo-and exoglucanases on a model cellulose substrate [J]. *Langmuir*, 2012, **28**(41): 14598 – 14608.
- [34] KUMAGAI A, LEE S H, ENDO T. Thin film of lignocellulosic nanofibrils with different chemical composition for QCM-D study [J]. *Biomacromolecules*, 2013, **14**(7): 2420 – 2426.
- [35] LAI Chenhuan, YANG Bo, LIN Zihe, *et al.* New strategy to elucidate the positive effects of extractable lignin on enzymatic hydrolysis by quartz crystal microbalance with dissipation [J]. *Biotechnol Biofuels*, 2019, **12**. doi: 10.1186/s13068-019-1402-2.
- [36] 魏晓妍, 王刚, 李岸峰, 等. 电化学石英晶体微天平的应用[J]. 化学进展, 2018, **30**(11): 1701 – 1721.
WEI Xiaoyan, WANG Gang, LI Anfeng, *et al.* Application of electrochemical quartz crystal microbalance [J]. *Prog Chem*, 2018, **30**(11): 1701 – 1721.
- [37] ASAI N, SHIMIZU T, SHINGUBARA S, *et al.* Fabrication of highly sensitive QCM sensor using AAO nanoholes and its application in biosensing [J]. *Sens Actuators B Chem*, 2018, **276**: 534 – 539.
- [38] DENIZ M, DELIGOZ H. Flexible self-assembled polyelectrolyte thin films based on conjugated polymer: Quartz Cristal Microbalance Dissipation (QCM-D) and cyclic voltammetry analysis [J]. *Colloids Surfaces A Physicochem Eng Aspects*, 2019, **563**: 206 – 216.
- [39] BEYKAL B, HERZBERG M, OREN Y, *et al.* Influence of surface charge on the rate, extent, and structure of adsorbed Bovine Serum Albumin to gold electrodes [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2015, **460**: 321 – 328.
- [40] RALSTON K D, THOMAS S, WILLIAMS G, *et al.* An electrochemical quartz crystal microbalance study of magnesium dissolution [J]. *Appl Surface Sci*, 2016, **360**: 342 – 348.