

滚环扩增介导的核酸信号放大策略 在生物传感器中的应用研究进展

刘 巨, 梁涛波, 许恒毅*

(南昌大学 食品科学与技术国家重点实验室, 江西 南昌 330047)

摘要: 滚环扩增(RCA)是一种等温核酸扩增技术,因其具有扩增效率高、保真度高等特点,在生物传感器领域得到了广泛的应用。该文介绍了 RCA 技术的基本原理、RCA 环状模板环化方式和 RCA 的扩增类型,并对基于 RCA 技术的荧光、比色以及电化学生物传感器进行了介绍,旨在为 RCA 技术在生物传感器领域的进一步发展和应用提供参考。

关键词: 等温核酸扩增; 滚环扩增; 生物传感器

中图分类号: O657.1; G353.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-4957(2020)12-1556-06

Advances on Application of Rolling Circle Amplification-mediated Nucleic Acid Signal Amplification Strategy in Biosensors

LIU Ju, LIANG Tao-bo, XU Heng-yi*

(State Key Laboratory of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330047, China)

Abstract: Rolling circle amplification(RCA) is an isothermal nucleic acid amplification technique. Due to its high efficiency and high fidelity, this technique has been widely used in biosensors. This review introduces the principle of RCA technique, the common cyclization types of RCA template and the common types of RCA, as well as the fluorescent, colorimetric and electrochemical biosensors based on RCA. The aim of this review is to provide references for the further development and application of the RCA technique in biosensors.

Key words: isothermal nucleic acid amplification; rolling circle amplification; biosensor

近年来,基于分子生物学的检测技术被广泛应用于生物传感器领域,其中包括 PCR(Polymerase chain reaction)技术、滚环扩增(RCA)技术、环介导恒温扩增(LAMP)技术、杂交链式反应(HCR)技术、重组酶聚合酶扩增(RPA)技术和链置换扩增(SDA)技术等。RCA作为一种等温核酸扩增技术,因其具有高效、高保真性、高灵敏度以及能够与各种常见信号输出方法相结合等优点得到了较多关注,并在单核苷酸多态性(SNP)^[1]、microRNAs(miRNAs)^[2]、酶活性^[3]以及病原微生物^[4-5]检测等领域有着广泛应用^[6]。本文重点阐述了基于 RCA 结合荧光、比色以及电化学信号输出方式的传感器在生物检测中的应用,综述了 RCA 技术在生物传感器领域的研究和应用进展,并对其存在的问题和发展前景进行了展望。

1 RCA 技术的原理及类型

1.1 RCA 技术的原理

自然界中,某些生物(如细菌、噬菌体等)体内会发生环状 DNA 或 RNA 分子的滚环复制过程,以此获得相应的 DNA 或 RNA 拷贝,RCA 就是借鉴这种滚环扩增方式发展的一种体外等温核酸扩增技术^[7]。RCA 技术始于上世纪 90 年代中期,已有研究表明,在具有链置换活性的 DNA 聚合酶作用下,约几十个碱基的单链环状 DNA 分子可作为 DNA 合成的模板,产生与环状模板互补的具有重复串联序列的单链 DNA 分子,产物大小约数百至数万碱基,长度可达数百纳米至微米之间,证实了滚环扩增在

体外发生的可行性^[8]。RCA 反应需要 4 个组分: ①环状 DNA 模板, 称为 RCA 模板; ②与 RCA 模板部分互补的 DNA/RNA 引发链; ③具有链置换活性的 DNA/RNA 聚合酶(如 Phi29 DNA 聚合酶、Bst DNA 聚合酶、Vent *exo*-DNA 聚合酶和 T7 RNA 聚合酶); ④脱氧核糖核苷三磷酸(dNTPs)。RCA 模板通常是一条 15~200 个碱基的单链 DNA 分子, 在 DNA 连接酶(如 T4 DNA 连接酶或 Taq DNA 连接酶)和一条与模板的 5' 端和 3' 端部分互补的单链引物的作用下, 模板 DNA 的 5' 磷酸端(5'-P)与 3' 羟基端(3'-OH)连接环化, 以形成的环状模板用于后续扩增^[9]。环状模板的扩增依赖于具有链置换和持续合成活性的 DNA 聚合酶, 以 Phi29 DNA 聚合酶和 Bst DNA 聚合酶最为常用。其中, Phi29 DNA 聚合酶来源于枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)噬菌体 phi29, 其相对分子质量为 66 kDa^[10]。在其最适温度 30 °C 左右, Phi29 DNA 聚合酶具有强大的 5'-3' 聚合活性和 3'-5' 外切酶活性, 在 20 min 内可产生大于 70 kbp 的扩增子, 其扩增灵敏度可达到单分子拷贝, 且由于其具有 3'-5' 外切酶活性, 能够对合成的单链序列进行校对, 保真度较高^[11]。Bst DNA 聚合酶编码基因含有来自嗜热脂肪芽孢杆菌(*Bacillus stearothermophilus*)DNA 聚合酶的基因和外源的麦芽糖结合蛋白(Maltes-binding protein, MBP)基因, 通过体外表达得到具有 5'-3' 聚合活性, 但无 3'-5' 外切酶活性的 Bst DNA 聚合酶^[12]。相比于 Phi29 DNA 聚合酶, Bst DNA 聚合酶具有更高的热稳定性和更强的持续合成能力同样被广泛应用于 LAMP 和 RCA 实验, 但因为缺乏 3'-5' 外切酶活性, 其保真度较 Phi29 DNA 聚合酶略低。

1.2 RCA 技术的类型

在进行 RCA 实验之前, 通常需要先获得一条环状的 RCA 模板。根据 RCA 模板环化方式的不同, 可将其分为锁式 DNA(Padlock DNA)环化、哑铃 DNA(Dumbbell DNA)环化以及类哑铃 DNA(Dumbbell-like DNA)环化 3 种类型(如图 1A)^[13-14]。通过在一条 DNA 链或两条 DNA 链内形成局部双链的结构, 在 T4 DNA 连接酶或 Taq DNA 连接酶的作用下催化连接双链 DNA 中单链切口的 5' 和 3' 两末端, 或者催化连接两条双链 DNA 片段的 5' 和 3' 两末端, 形成环状的 DNA 分子^[15]。在 RCA 实验中, RCA 模板的环化是进行后续 RCA 的重要步骤, 通过预先设计, RCA 体系中的环化步骤能够作为识别组件, 实现对目标物的特异性识别。

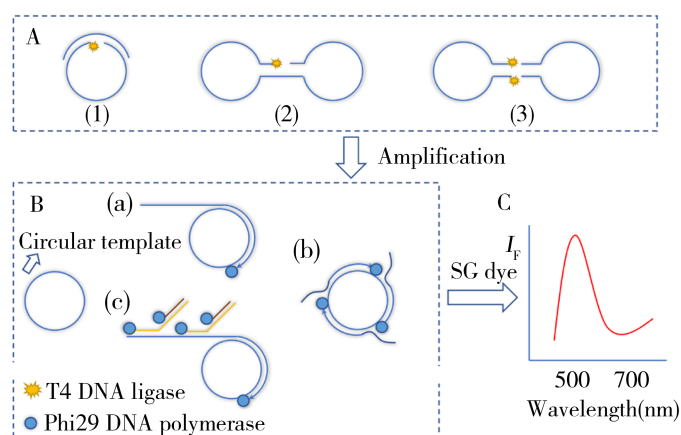


图1 常见 RCA 模板环化方式及 RCA 扩增方式

Fig. 1 Common circularization and amplification methods of RCA

A: common circularization methods of RCA, (1) padlock DNA; (2) dumbbell DNA; (3) dumbbell-like DNA. B: common amplification methods of RCA, (a) single-primer RCA; (b) multi-primers RCA; (c) exponential RCA. C: signal output step of RCA, SG dye = SYBR Green dye(A: 常见 RCA 模板环化方式, (1)锁式 DNA 环化; (2)哑铃 DNA 环化; (3)类哑铃 DNA 环化。B: 常见 RCA 扩增方式, (a)单引物 RCA; (b)多引物 RCA; (c)指数 RCA。C: RCA 实验的信号输出步骤, SG dye = SYBR Green dye)

RCA 技术可大致分为单引物 RCA (Single-primer RCA)、多引物 RCA (Multi-primers RCA) 和指数 RCA (Exponential RCA), 如图 1B。单引物 RCA 也称线性 RCA, 是指单一引物作为引发链, 在具有链置换活性的 DNA 聚合酶的作用下, 引发链沿环状的 RCA 模板延伸, 上游产物则在延伸过程中被反复置换, 以此产生与模板互补的具有串联重复序列的单链 DNA 分子^[6]。这种延伸在 dNTPs 充足的条件下可以不断进行, 产生长度是模板几百或几千倍的单链 DNA 拷贝^[16]。多引物 RCA 则是在线性 RCA 原理的基础上, 额外加入一条或多条仅与环状模板序列互补配对的短单链引物作为引发链, 即在滚环扩增

反应中, 环状模板可与多对引物结合进行扩增, 扩增产物被 DNA 聚合酶不断置换, 产生多条 RCA 产物, 提高了环状模板的利用效率, 其扩增效率是线性 RCA 的数倍^[2]。指数 RCA, 也称超分支 RCA (Hyperbranched rolling circle amplification, HRCA), 指通过在线性 RCA 体系中额外加入多对引物, 这些引物既能和线性 RCA 产物进行结合并延伸, 延伸得到的 DNA 链又可与另一条次级引物结合, 实现指数扩增, 产生大量长短不一的单链及双链产物, 扩增效率大大提高, 因此被广泛应用于各种对灵敏度要求较高的检测传感器^[8,17]。图 1C 为 RCA 信号的输出方式示例。

2 基于 RCA 的生物传感器在生物检测中的应用

RCA 技术因其扩增快速、模板序列可设计、扩增子分子量大以及保真度高等优点, 被广泛应用于 DNA 克隆、基因组分析、DNA 纳米结构构建以及生物传感器等领域^[18]。本文重点介绍基于 RCA 的生物传感器在生物检测中的应用。RCA 作为一种信号扩增技术, 可与多种信号输出方式相结合, 实现对待检物的荧光、比色或电化学检测。在前期研究中, 本实验室探讨并建立了基于 RCA 的荧光及比色传感器用于检测食源性致病菌^[19-20], 所研究的传感器利用不对称 PCR (Asymmetric PCR) 或核酸适配子实现了“菌体-单链 DNA”的信号转导, 并利用 RCA 产物形成能够与特异性染料结合的 DNA 二级结构, 所设计的两种传感器具有信噪比高和特异性强等优点, 实现了对食源性致病菌的快速灵敏检测。近年文献报道的基于 RCA 介导的核酸信号放大策略在生物传感器中的应用总结于表 1。

表 1 RCA 介导的核酸信号放大策略在生物传感器中的应用

Table 1 Application of the biosensors based on RCA nucleic acid signal amplification strategy in biological detection

Detection method	Target	Linear range	Limit of detection	Reference
Fluorescent sensors	Single-base mutation	0.1 ~ 40 nmol/L	0.05 nmol/L	[1]
	HeLa cells	1 ~ 100 cells	Single cell	[3]
	<i>Listeria monocytogenes</i>	$4.8 \times 10^1 \sim 4.8 \times 10^7$ CFU/mL	4.8×10^1 CFU/mL	[14]
	Ribonuclease H	0 ~ 1 U/mL	0.019 U/mL	[21]
	Cardiac troponin I protein	50 ~ 500 pg/mL	14.40 pg/mL	[22]
	<i>Cronobacter</i> spp.	$4.3 \times 10^1 \sim 4.3 \times 10^6$ CFU/mL	4.3×10^1 CFU/mL	[19]
Colorimetric sensors	H5N1 influenza virus	0.61 ~ 78.1 nmol/L	3.3 pmol/L	[23]
	<i>Listeria monocytogenes</i>	$4.6 \times 10^2 \sim 4.6 \times 10^7$ CFU/mL	4.6×10^2 CFU/mL	[20]
	Anti-hepatitis C virus antibody	5 pmol/L ~ 50 nmol/L	0.998 pmol/L	[24]
	Tumor cells	$10 \sim 3 \times 10^4$ cells	10 cells/mL	[25]
	microRNA	0.3 ~ 300 pmol/L	0.3 pmol/L	[26]
	<i>Listeria monocytogenes</i>	/	2.8×10^0 CFU/g	[27]
Electrochemical sensors	Mercury ions	0.005 ~ 1.0 nmol/L	3.7 pmol/L	[28]
	Breast cancer cell MCF-7	$5 \sim 3 \times 10^4$ cells/mL	1 cell/mL	[29]
	miRNA-21	50 amol/L ~ 100 fmol/L	8.6 amol/L	[30]
	Single-strand DNA	1.0 fmol/L ~ 1.0 nmol/L	0.28 fmol/L	[31]
	Lipopolysaccharide	0.01 pg/mL ~ 100 ng/mL	4.8 fg/mL	[32]
	Transgenic soybean DNA	$1 \times 10^{-16} \sim 1 \times 10^{-7}$ mol/L	4.5×10^{-17} mol/L	[33]
	miRNA	1.0 fmol/L ~ 1.0 nmol/L	0.32 fmol/L	[34]

2.1 基于 RCA 的荧光生物传感器

荧光生物传感器借助于荧光的增强、猝灭或者发射波长的移动实现对荧光物质的检测。RCA 产物 (单链或双链 DNA) 可以与各种核酸荧光染料 (SYBR Green I、SYBR Green II 等) 结合, 实现对扩增产物的实时或终点检测。基于 RCA 的荧光生物传感器具有灵敏度高的特点, 但由于荧光易被猝灭的特性以及需要昂贵的检测仪器, 该技术并不利于即时检测 (Point-of-care testing, POCT)。Li 等^[11] 采用锁式探针对待检 DNA 单链进行特异性识别, 预先设计的锁式探针能与含有突变碱基的 DNA 单链特异性结合并在连接酶的作用下环化, 投入的 RCA 引物可与得到的环状模板结合, 发生 RCA。通过投入 SYBR Green I 对 RCA 的双链产物进行染色, 实现对待检物的荧光检测, 其检测限为 0.05 nmol/L。该方法利用锁式探针实现目标物的特异性识别, 再引入 RCA 对信号进行放大, 只需荧光读数仪既可实现信号的读取。基于 G-四链体 (G-quadruplexes) 结构的 RCA 实验具有设计简单、信噪比高等优点, 被广泛应用于各类 RCA 实验。Li 等^[3] 建立了一种检测端粒酶的荧光传感器, 该传感器利用端粒酶能够延伸特定

碱基序列的特性, 设计了相应的端粒酶引物和锁式探针。当待检物端粒酶存在时, 锁式探针的环化和后续的 RCA 才能成功进行, 在 RCA 产物上形成大量重复的 G-四链体结构, 体系内的 Thioflavin T 能够与 G-四链体特异性识别并使得自身荧光大大增强, 以此实现对待检物的荧光检测, 该方法的检测限达到了单细胞水平。Lee 等^[21]设计了一种基于环状探针和 DNA/RNA 复合引物检测核糖核酸酶 H (Ribonuclease H) 的传感器, 核糖核酸酶 H 能够特异性识别并水解复合引物中氨基修饰的 RNA 序列, 从而暴露出引物 3' 羟基端, 使得引物能够引发滚环扩增, 该方法的检测限为 0.019 U/mL, 线性范围为 0~1 U/mL, 检测时间 < 5 min。本实验室设计了一种基于 RCA 的 PCR-RCA 荧光传感器用于检测克罗诺杆菌属^[19], 采用不对称加尾 PCR 从克罗诺杆菌属基因组 DNA 中扩增得到带有聚胸腺嘧啶 (Poly-T) 尾巴的单链 DNA, 再投入预先成环的哑铃 DNA, 带尾的单链 DNA 能够与哑铃 DNA 结合, 引发 RCA, 在 RCA 产物上形成大量重复的 G-四链体结构, 通过投入 ThT 与 G-四链体结合, 即可实现对克罗诺杆菌属的荧光检测。该方法在纯培养液中对克罗诺杆菌属的检测限为 4.3×10^1 CFU/mL, 线性范围为 $4.3 \times 10^1 \sim 4.3 \times 10^6$ CFU/mL, 相比于直接采用非特异性的 SYBR Green 染料对 RCA 产物进行染色的方法, 该方法的信噪比较高, 检测灵敏度得到了提高。

2.2 基于 RCA 的比色生物传感器

比色生物传感器信号来源于体系颜色的变化, 与荧光传感器相比, 比色传感器无需或只需较为简便的仪器即可实现信号读取, 因此广泛应用于即时或现场检测。但比色生物传感器由于颜色读取易受到基质干扰, 其灵敏度相较于荧光生物传感器略低。在前期研究中, 本实验室设计了一种基于 RCA 和适配子的半固相比色传感器^[20], 该方法采用 ELISA 与 RCA 相结合, 通过适配子特异性识别并结合待检物单增李斯特菌细胞, 暴露出来的单链 DNA 能够与环状探针特异性结合并发生 RCA, 得到大量能够与修饰有辣根过氧化物酶 (Horseradish peroxidase, HRP) 的 DNA 探针互补配对的结合位点, HRP 催化体系中的 TMB (3, 3', 5, 5'-Tetramethylbenzidine) 发生显色反应, 通过肉眼或吸光度可测定相应的比色结果。该方法利用了 RCA 原位生长的特点与 ELISA 实验结合, 具有操作简便、检测时间短等优点, 其在纯培养液中的检测限为 4.6×10^2 CFU/mL。Hamidi 等^[23]建立了一种基于 RCA 的 pH 响应的比色传感器。由于 RCA 体系中的 dNTP 会随扩增不断释放产生大量的副产物 H^+ , 通过向体系中加入 pH 指示剂酚红, 可指示其是否发生 RCA, 实现肉眼检测。利用该方法对流感病毒 H5N1 进行检测, 得到的检测限为 3.3 pmol/L, 检测时间仅需 20 min。该实验操作简便, 检测时间短, 在现场检测中有较好的应用前景。Gao 等^[24]通过在丙肝病毒抗体上修饰 DNA 单链作为引发 RCA 的引物, 得到的 RCA 产物形成大量 G-四链体结构, 体系中的 Hemin 与 G-四链体形成具有催化活性的复合物, 催化 TMB 显色, 实现比色检测, 其肉眼检测限为 0.998 pmol/L。该方法利用 DNA 修饰的抗体, 实现了“病毒衣壳-单链 DNA”的信号转导, 通过单链 DNA 引发 RCA 实现信号放大, 具有较好的实际应用前景。Hu 等^[26]利用金纳米粒子聚集变色的原理, 设计了一条锁式探针与目标 miRNA 进行特异性识别并环化, 环化的探针随后发生 RCA, 产生大量长的单链 RCA 产物, 金纳米探针上修饰的 DNA 链可与 RCA 产物互补配对, 从而拉近探针之间的距离, 引起颜色变化。该方法对 *let-7a* 的检测限为 0.3 pmol/L, 检测线性范围为 0.3~300 pmol/L。RCA 扩增产物既可与修饰有互补 DNA 的金纳米探针结合, 促进金纳米粒子的聚集, 也可作为单链 DNA 抑制高浓度盐离子环境下金纳米粒子的聚集。

2.3 基于 RCA 的电化学生物传感器

电化学生物传感器是一种将生物敏感元件如 DNA、蛋白质等与电化学换能器相结合的分析装置, 具有操作简单快速、灵敏度高、重现性好的优点。RCA 因其原位扩增的特点, 相较于其他分子扩增技术更适合应用在基于半固相或固相载体的检测传感器中。Shen 等^[29]采用适配子结合被抗体捕获的循环肿瘤细胞并引发 RCA, 形成的大量 DNA 分子与钼酸盐反应生成氧化钼磷, 并产生电化学信号, 该方法的检测限达到了单细胞水平, 检测线性范围为 $5 \sim 3 \times 10^4$ cells/mL。Zhang 等^[30]建立了一种基于 RCA 介导的纳米钯电化学生物传感器用于检测 miRNA, RCA 产生的富 G 序列单链能够作为模板介导钯纳米粒子的原位合成, 从而产生电信号, 应用该方法检测 miRNA-21 的检测限为 8.6 amol/L, 线性范围为 50 amol/L~100 fmol/L。该方法利用 RCA 原位生长的特点, 以 RCA 产物为模板实现了钯纳米粒子的原位合成, 其电信号得到了显著增强。RCA 技术具有模板可设计的优点, 少量的 RCA 模板通过扩增可以得

到大量具有特定功能的 DNA 序列,体现了 RCA 技术的简便性。Wang 等^[31]利用 RCA 产生大量具有催化活性的 DNA walker 酶,通过酶的催化剪切作用释放金电极表面的信号分子,从而实现电化学信号输出,该方法的检测限达 0.28 fmol/L,检测线性范围为 1.0 fmol/L~1.0 nmol/L。Xie^[32]等通过在金电极上修饰适配子实现了对目标物脂多糖的特异性识别,再通过投入负载有适配子和 RCA 引物的金纳米粒子与识别的脂多糖形成夹心结构,引物与体系中的环状模板结合并引发 RCA,得到的聚胸腺嘧啶(Poly-T) RCA 产物可以作为模板,实现铜纳米粒子的原位生长,显著增强了输出的电阻抗信号,实现了脂多糖的灵敏检测。该方法的检测限为 4.8 fg/mL,线性范围为 0.01 pg/mL~100 ng/mL。

3 总结与展望

近年来,等温核酸扩增技术因其等温以及高效的特性,被广泛应用于生物传感器领域,而在多种等温核酸扩增技术中,LAMP 技术和 RCA 技术得到了较多的关注。尽管 LAMP 技术具有反应快速、灵敏度高等优点,但同样也具有引物设计复杂,对靶序列长度要求较高(<300 bp)以及容易受到污染等缺点。相比于 LAMP 技术,RCA 技术则具有独特的优势,包括探针设计简单,核酸原位生长有利于设计基于半固相的生物检测芯片以及适合高通量检测等,被广泛用于生物传感器的设计和应用。RCA 作为一种高效的核酸扩增技术被广为应用的同时,依然存在一些问题有待研究和改进:①在 RCA 扩增之前,环状模板只能通过锁式探针、哑铃 DNA 环化以及类哑铃 DNA 环化的方式获得,锁式探针在环化过程中的特异性依赖于探针与互补链的结合,特异性不高、未成环的探针可能会提高背景信号,对检测灵敏度造成很大影响;哑铃 DNA 环化以及类哑铃 DNA 环化方式虽然产生背景信号的可能性较小,但因其环化效率低,在环化过程中需要过量的核酸原料,显著增加了实验成本;②RCA 技术虽能在短时间内实现核酸的恒温扩增,但仍需要数小时的反应时间,不利于进一步应用;③RCA 实验需要昂贵的修饰探针和相关连接酶及聚合酶,检测成本偏高。因此,RCA 技术还需在实验设计、时间成本以及经济成本方面进行改进。在建立基于 RCA 的检测方法前,应考虑不同的实际检测情况,选择最佳的成环方式;通过研究开发更为高效廉价的 RCA 聚合酶,进一步缩短 RCA 反应时间,是未来 RCA 技术的研究重点之一。此外,利用 RCA 技术构建 DNA 纳米结构作为信号载体,如负载有信号探针的 DNA 纳米花和纳米管等,是 RCA 技术在生物检测领域发展的新方向,具有较好的应用前景。随着技术的不断发展和创新,RCA 作为一种高效的等温核酸扩增技术,必将得到更为广泛的关注和应用。

参考文献:

- [1] Li X H, Zhang X L, Wu J, Lin N, Sun W M, Chen M, Ou Q S, Lin Z Y. *Talanta*, **2019**, 191: 277–282.
- [2] Khoothiam K, Treerattrakoon K, Iempridee T, Luksirikul P, Dharakul T, Japrunng D. *Analyst*, **2019**, 144(14): 4180–4187.
- [3] Li X Y, Cui Y X, Du Y C, Tang A N, Kong D M. *ACS Sens.*, **2019**, 4(4): 1090–1096.
- [4] Zhang Y Z, Yang Q, Li C, Yuan Y W, Zhang W. *LWT – Food Sci. Technol.*, **2019**, 107: 41–48.
- [5] Ge H, Wu M C, Zhang M Z, Yu X P. *J. Instrum. Anal.* (葛航, 吴朦晨, 张明洲, 俞晓平. 分析测试学报), **2019**, 38(7): 874–881.
- [6] Goo N I, Kim D E. *Biochip J.*, **2016**, 10(4): 262–271.
- [7] Fire A, Xu S Q. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1995**, 92(10): 4641–4645.
- [8] Lizardi P M, Huang X H, Zhu Z R, Bray–Ward P, Thomas D C, Ward D C. *Nat. Genet.*, **1998**, 19(3): 225–232.
- [9] Qiu Z L, Shu J, He Y, Lin Z Z, Zhang K Y, Lü S Z, Tang D P. *Biosens. Bioelectron.*, **2017**, 87: 18–24.
- [10] Lian D J, Qiu J P, Zhang P J, Zhu Y Y, Li Q. *Pharm. Biotechnol.* (练杜娟, 仇建萍, 张平静, 朱远源, 李谦. 药物生物技术), **2016**, 23(2): 150–154.
- [11] Blanco L, Bernad A, Lazaro J M, Martin G, Garmendia C, Salas M. *J. Biol. Chem.*, **1989**, 264(15): 8935–8940.
- [12] Aliotta J M, Pelletier J J, Ware J L, Moran L S, Benner J S, Kong H M. *Genet. Anal. Biomol. Eng.*, **1996**, 12(5/6): 185–195.
- [13] Luo N N, Xia Q F, Zhang L T, Zhang Y H, Huang L Z, Zhang Y L, Zhao J, Ding S J, Cheng W. *Anal. Chim. Acta*, **2019**, 1067: 129–136.
- [14] Zhan Z X, Liu J, Yan L N, Aguilar Z P, Xu H Y. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **2019**, 169: 181–187.
- [15] Jiang H X, Xu Y P, Dai L H, Liu X W, Kong D M. *Sens. Actuators B*, **2018**, 260: 70–77.
- [16] Zhao W A, Ali M M, Brook M A, Li Y F. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47(34): 6330–6337.