

DOI:10.13995/j.cnki.11-1802/ts.015826

引用格式:马新秀,胡文忠,冯可,等.生物芯片在微生物检测中的应用[J].食品与发酵工业,2018,44(2):273-277.

MA Xin-xiu, HU Wen-zhong, FENG Ke, et al. Application of biochip in microbial detection[J]. Food and Fermentation Industries, 2018, 44(2): 273-277.

# 生物芯片在微生物检测中的应用

马新秀<sup>1,3</sup>, 胡文忠<sup>2,3\*</sup>, 冯可<sup>3</sup>, 司琦<sup>2,3</sup>

1(大连工业大学 食品学院, 辽宁 大连, 116600) 2(大连民族大学 生命科学学院, 辽宁 大连, 116600)

3(生物技术与资源利用教育部重点实验室, 辽宁 大连, 116600)

**摘要** 近年来,生物芯片技术已成为微生物快速检测的一种重要手段,随着生命科学领域中检测分析技术的快速发展,生物芯片技术以其具有高通量、高灵敏度、高特异性的特点,在微生物检测中显现出广阔的应用前景,本文综述了微阵列芯片、微流控芯片、纳米芯片等生物芯片检测技术的研究进展,同时,对近几年生物芯片在微生物检测中应用的实例进行了分析,并对未来发展方向进行了初步展望。

**关键词** 生物芯片;微生物;检测;微量分析技术

生物芯片(biochip)是20世纪90年代初出现的一种高通量、并行分析的微量分析技术<sup>[1]</sup>。它构建在玻璃片、硅片、塑料片、尼龙膜或凝胶等载体材料上,表面上固定了不同的生物分子(如:寡核苷酸、cDNA、基因组DNA、多肽、抗原、抗体等),形成可与目的靶分子互相作用和反应的固相表面。将芯片与待检测生物分子进行化学反应(如杂交、免疫反应等)<sup>[2]</sup>,然后利用相应的检测手段进行信号的收集,得出检测结果<sup>[3]</sup>。

生物芯片主要特点有:(1)高通量:采用原位合成法或直接点样法将探针排列在滤膜、硅片、玻璃等介质上形成微矩阵,待检样品用同位素或荧光分子标记后,与芯片杂交,通过扫描及计算机分析即可获得样品中大量的基因序列及表达信息,以达到快速、高效、高通量地分析生物信息的目的;(2)高灵敏度:芯片检测结果的敏感性为96.2%,每种病毒检测的最低量为10 copies/μL,使生物芯片具有较高的高灵敏度;(3)高特异性:芯片在杂交反应完毕后进行洗脱,使不与靶标结合或非特异性结合的部分洗脱掉,芯片检测结果的特异性为99.3%。在生物大分子功能研究、食品安全检测、病原微生物检测和鉴定等方面发挥着越来越重要的作用。

## 1 生物芯片技术的研究进展

生物芯片是指采用微量点样或光导原位合成等方法,将大量核酸片段、抗原、抗体、多肽分子等生物样品有序地固定于支持物(玻片、玻璃片、硅片等)表面,形成密集的二维分子排列形式,一般生物芯片只会采用一种类型的探针,即用核酸或抗体作为探针,然后与已标记的待测生物样品中的靶分子杂交,通过特定的仪器如电荷偶联摄影像机(CCD)或激光共聚焦扫描仪对杂交信号的强度进行快速、并行、高效地检测分析,从而判断样品中靶分子的种类和数量<sup>[4]</sup>。

生物芯片根据其构造不同可分为阵列型芯片、微流控芯片、纳米芯片等<sup>[5]</sup>;根据其分析的探针不同可分为基因芯片、糖芯片、蛋白芯片、细胞芯片、组织芯片等<sup>[6]</sup>;根据其应用不同可分为表达谱芯片、诊断芯片、检测芯片、基因组SNP分析芯片、基因组染色体变异分析芯片以及药物分析芯片等。各种芯片各有特点,但都具有高通量、高特异性和高效的共性。

### 1.1 微阵列芯片

微阵列芯片主要包括基因芯片、蛋白质芯片和细胞芯片等生物芯片,是将数十甚至数万种生物探针分子以阵列的形式固定在厘米级别的固体载体上,利用生物分子间的相互作用,与样品中的靶分子结合,通过荧光、同位素放射显影、酶标显色及化学发光来显示出每个位点的复杂信息<sup>[7-8]</sup>。WANG等<sup>[9]</sup>设计了一个微阵列芯片,对PCR产物进行分析。对80个季节性流感病毒的临床样本进行检测,其中有66个阳

第一作者:在读硕士(胡文忠教授为通讯作者,E-mail:hwz@dl-nu.edu.cn)。

基金项目:国家重点研发计划项目(2016YFD0400903);国家自然科学基金(31471923);国家“十二五”科技支撑计划项目(2012BAD38B05)

收稿日期:2017-09-20,改回日期:2017-10-20

性样本,检测的特异性和敏感性分别为 95.5% 和 100%,认为微阵列芯片具有快速、可靠、价格低廉的检测方法。ALEXANDER 等<sup>[10]</sup>设计了一种高度并行的微生物检测的寡核苷酸芯片,对多种微生物在单一芯片中高通量的并行检测,结果显示,10~30 个样本可以在 24 h 内得到可靠的分析,适合于检测大规模基因表达等的研究,及微生物的定性分析。基于这种快速、高效的特点,微阵列生物芯片在生物学和医学等领域获得了广泛应用,包括测定基因或蛋白质表达图谱、研究特定的基因或蛋白质功能、研究分子间交互作用、寻找疾病的生物学标记、微生物鉴别以及微生物族群分析等。

## 1.2 微流控芯片

微流控芯片的最大优点是在微小的空间内对样品进行预处理、反应或分析的过程,从而达到集成的功能<sup>[11]</sup>。在固体基片上构建微流道、微泵、微阀、反应器、混合器、过滤器、分离器等微小装置,实现生物样品的制备、生物化学反应、液相色谱分析、PCR 反应、电泳检测等操作。它的目标是将整个实验室的功能,包括采样、稀释、加试剂、反应、分离、检测等集成在微芯片上<sup>[12]</sup>。微流控芯片可以用来反应或分析,在生物技术中是一个非常重要的技术,可实现成为微型化实验室的设想,只需将待测样品直接加入到芯片中,芯片便会自动执行复杂的实验流程,同时,多个样品或者多个反应可在同一芯片同时处理,并且可以迅速得到结果<sup>[13-14]</sup>。LIN 等<sup>[15]</sup>设计了一个微流控芯片,对蛋白质进行高通量和快速的分析,稳定性较高,是一种一体化、小型化、易于自动化的检测分析装置。微流控系统的特点主要表现在高通量、低剂量、快速分析且具有便捷性等方面,现已应用于 DNA 分析,免疫分析和细胞分析。微流控芯片可以用于快速分析微生物的生物学特征,对微生物的检测有着十分重要的意义。

## 1.3 纳米芯片

近年来,贵金属纳米粒子由于其独特的光学特性,成为传感器优化传感的关键元件,具有高灵敏度、高效和无标记检测等特性。这样的传感器能够同时检测和分析大量的样品或单一样品中的多个分析物。纳米粒子固定在传感器芯片表面上,通过物理屏障形成不同的区域,用于并行检测,这些孤立的检测区域在一定程度上实现了高通量检测<sup>[16]</sup>。

通过病原体或病原体分泌的毒素与活性物质同传感器上的受体结合,纳米粒子用于传感器中,根据

颜色变化来进行检测。希迪安等在 2007 年制作了一个以玻璃支撑的聚二乙炔(PDA)为基础,由细菌分泌的诱导增殖的两亲分子在 PDA 基质上引起颜色改变的比色传感器,能够对细菌进行检测<sup>[17]</sup>。

新兴的纳米技术具有复用能力以及无酶的操作能力。纳米材料具有独特的化学和物理性能能够适用于医学检测,如具有良好的生物相容性,高的表面积与体积比,与散装材料相比,具有独特的光学特性。最近几年,用纳米金识别和结合 DNA,并用电化学方法来监测的工具逐渐增加,这种方法可以通过测定氯化物在纳米探针的表面固定化的氧化还原电位的变化确定靶 DNA 的浓度,同时,硫化铅纳米粒子被作为寡核苷酸的标记来进行电化学的检测。这种电化学检测的范围在  $10^{-11} \sim 10^{-12}$ <sup>[18]</sup>,可见纳米生物芯片具有较高的检测灵敏度。

## 2 生物芯片检测微生物

### 2.1 微阵列芯片在微生物检测中的应用

MARINA 等<sup>[19]</sup>利用共聚物吸附的方法在芯片表面用聚二甲基硅氧烷涂层,通过共聚物涂层的聚二甲基硅氧烷的芯片,同共价结合氨基修饰的 DNA 片段结合,应用于细菌基因分型实验。这种共聚涂层的聚二甲基硅氧烷的芯片可作为半自动的 DNA 微阵列芯片来快速检测食品中的病原菌。这种涂膜的芯片既因微阵列而具有高通量,可以同时检测多种菌,又因聚二甲基硅氧烷使芯片具有最佳的特异性和灵敏度。对芯片的修涂层修饰可提高芯片的灵敏度和特异性,但探针的设计也十分重要,如 SEUNG 等<sup>[20]</sup>利用 23 SrDNA 和 16 S-23 SrDNA 基因间隔区(ISR)进行探针的设计,因为在 23 SrDNA 和 16 S-23 SrDNAISR 中既有保守区又有特异性的区域。并且利用这样的探针,设计出了微阵列芯片,应用于 39 种致病菌的检测,这种微阵列芯片检测的检出限在  $10 \sim 10^3$  CFU/mL,能够应用于多种致病菌的检测。微阵列芯片检测快速,可以对样品中的多种菌进行检测,如 YU 等<sup>[21]</sup>用微点样的方法结合多重 PCR 设计出微阵列芯片。对五种沙门氏菌进行检测,并在鸡肉样品进行检测,将鸡肉样品打成匀浆后,利用芯片检测,检出限可达  $10^2$  CFU/mL,这种生物芯片能同时对这五种沙门氏菌中的任何一种进行定性分析。并且可以利用这种芯片来检测家禽及家禽产品的沙门氏菌感染情况,而且同时适用于其他食品样品的沙门氏菌检测。微阵列芯片不仅加快了样品检测的速度,同时提

高了检测的灵敏度, MARISA 等<sup>[22]</sup>将微阵列芯片应用于纯培养参考菌株和家禽肉样本中弯曲杆菌的检测, 得到生物芯片在检测中的灵敏度, 同标准的实验室方法进行比对, 如 PCR、平板计数和斑点杂交等。体现出微阵列芯片在家禽肉检测中快速简单可靠的特性, 不同浓度的弯曲杆菌纯培养的生物芯片检测, 得出的结果显示出良好的线性关系, 这种检测弯曲杆菌的微阵列芯片比经典平板法和分子法要敏感 20 倍, 而且使用更加方便, 稳定性也更好。微阵列芯片上密集着大量的探针, 可以对微生物进行高通量的检测, 大大节省了检测的时间。但是芯片的建立繁琐, 需要技术人员的指导, 因此, 芯片的简易制作和推广成为了其今后发展的方向。

## 2.2 微流控芯片在微生物检测中的应用

ZHE 等<sup>[23]</sup>设计了一个微流控芯片来检测细菌 DNA。芯片是由聚二甲基硅氧烷(PDMS)来制备的, 它包括固相萃取(SPE)室, 两个独立的通道和多回路介导等温扩增(LAMP)室。3 株细菌(大肠杆菌 O157:H7, 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌和甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌)被用来测试该设备的可行性。多环介导等温扩增的产量直接由紫外光检测, 并由琼脂糖凝胶电泳证实。使用这种芯片, 成功地在 2 h 之内检测出了这 3 种菌, 3 种菌的检出限小于  $10^2$  CFU/100  $\mu$ L。但该芯片还需其他的设备来证实结果, 实时在线检测更能缩短检测时间, WANG 等<sup>[24]</sup>将通过 CdSe/ZnS 量子点标记的鼠伤寒沙门氏菌, 在一个多通道的微流控芯片系统中, 由发光二极管进行荧光检测, 由 CdSe/ZnS 作为荧光标记点, 提高了检测的灵敏度。这种微流控芯片由 12 个样品通道, 3 个混合区和 6 个免疫反应区组成, 利用免疫反应, 通过荧光检测, 检出限在 37 CFU/mL。这种在线标记的原位荧光检测的多通道微流控芯片已经成功应用于猪肉样品中的鼠伤寒沙门氏菌的检测。微流控芯片可以作为一种微型实验室对微生物进行检测, 如 RAFAL 等<sup>[25]</sup>利用微流控芯片对多种病原菌进行检测。通过微流控芯片进行 DNA/RNA 的提取, 实时荧光 PCR 的检测, 将微流控芯片设计成一个小型的可移动的实验室。这种芯片具应用了新的光学检测方法。微腔的设计以及多个微腔, 满足多个样品同时检测, 具有高效, 节省样品, 便携等特点, 并且成功的应用在检测沙门氏菌, 霍乱弧菌等致病菌当中。微流控芯片不仅便携, 而且检测的灵敏度也较高, 如 HSU 等<sup>[26]</sup>设计的芯片应用于生物样品的 DNA 杂交实验, 应用 DNA

特异性探针杂交技术检测病原菌。根据碱基互补配对原则, 可将已知的单链作为“DNA 探针”, 然后同其他未知 DNA 序列的溶液混合可通过 DNA 探针判断是否存在互补 DNA 片段, 利用荧光标记的方法, 在 532 nm 的绿光下, 检测生物样品的存在, 灵敏度要比传统比色法高 1 000 ~ 500 000 倍, 这是一种更加灵敏、快捷、准确的检测方法。微流控芯片具有便捷, 高效, 高通量等特点, 但是微流控芯片由于集成的功能, 微型化的程度不如其它芯片, 因此更微小的芯片可作为今后微流控芯片研究的方向。

## 2.3 纳米芯片在微生物检测中的应用

BHAWANA 等<sup>[27]</sup>将聚苯胺纳米粒子固定在琼脂糖凝胶上, 形成一个生物芯片, 用其对细菌进行实时监测, 通过明显的颜色变化(从蓝色到绿色)来显示结果。由于没有特定的抗体或受体的使用, 这种芯片可以检测任何细菌生长。可以应用于食品中腐败微生物的检测。还可以利用银-对苯二酚溶液来增强检测效果, CHIA-HSIEN 等<sup>[28]</sup>介绍了一种细菌光学生物芯片基础上开发的 DNA 杂交检测方法。将鲍曼不动杆菌作为 DNA 样本的来源, 用生物素标记的引物 PCR 扩增细菌 DNA, 以及用金-链霉亲和素纳米粒子和银-对苯二酚溶液来增强检测。由于金纳米粒子利用对苯二酚催化银制金属的银离子。逐渐沉淀的银离子导致光学检测信号的差异, 通过肉眼或光学仪器(如平板扫描仪)很容易地观察到。银染的方法应用于纳米芯片, 使检测结果更易观察, 如刘和平<sup>[29]</sup>建立了一种简单、快速的比色芯片判断 PCR 产物存在与否的方法。用链霉亲和素-纳米金结合银染的方法鉴定 4 种不同大肠杆菌血清型。结果表明, 纳米金比色芯片检测结果与琼脂糖凝胶电泳的结果一致, 芯片杂交的纳米金标记与荧光标记检测的结果相当, 这个实验合成了 7 对引物, 优化了七重 PCR 反应体系和反应条件, 该实验可直接用肉眼观察检测结果, 可以用来检测食品中的微生物。纳米芯片虽然能够用肉眼直接观察结果, 但比较耗时费工, 成本较贵, 因此降低纳米芯片的成本能使纳米芯片更广泛地应用于微生物的检测。

## 2.4 其他生物芯片在微生物检测中的应用

酶芯片: SU 等<sup>[30]</sup>提出了基于 CMOS 阵列光电传感器和  $1 \times 3$  聚合酶生物芯片对大肠埃希氏菌进行光学一步检测。这种方法使用 4-甲基伞形酮- $\beta$ -D-葡萄糖苷酸(MUG)作为荧光底物, 对  $\beta$ -葡萄糖苷酸酶(GUD)的检出限是 0.1 u/mL, 约等于  $10^6$  CFU/mL 大

肠杆菌的细胞浓度。MUG 以最终浓度 100  $\mu\text{L}/\text{mL}$  混合于月桂基蛋白胨培养基中,能够在  $1 \times 3$  聚合酶生物芯片中立即检测出大肠杆菌的存在,对 40 株大肠杆菌进行检测,都有较好的结果。

糖微阵列芯片(glycochip):糖微阵列芯片是监测碳水化合物配体和其他生物大分子的分子间相互作用的现代生物技术。这种芯片具有微尺度、响应快、灵敏度高、高通量等特点。它广泛应用于许多研究和开发领域。如 WAN 等<sup>[31]</sup>提出,多糖是生物信息的重要载体,在生物体中参与许多生理过程,如能量储备、病理变化、细胞代谢、抗原抗体结合等。细菌细胞表面具有许多多糖和糖苷化合物如荚膜多糖、脂多糖和糖蛋白。利用荧光硅纳米标记细菌,并用碳水化合物芯片对其进行检测,具有较好的检测效果。

可视化芯片:顾大勇等<sup>[32]</sup>研究建立了能同时检测几种肠道病原体(霍乱弧菌、沙门氏菌、副溶血弧菌、金黄色葡萄球菌、大肠埃希氏菌 O157:H7)的可视化快速、高效的基因芯片检测技术。该芯片具有较好的特异性和重复性,检测灵敏度可达 25  $\text{ng}/\mu\text{L}$ ,芯片检测结果与 PCR 方法检测结果一致。

生物芯片样品制作和标记方法复杂,造成生物芯片技术在食品检测方面需要更高的成本和劳动力,简化样品制作,可减少成本,提高检测效率。

### 3 展望

生物芯片技术在病原微生物诊断、抗药基因、毒力基因、致病因子的检测等方面显示出巨大的发展潜力,现已成为新的研究热点。不但可以应用于病原微生物的检测,还可以用于生物毒素和病毒等的检测。但是,该技术本身还存在一些缺陷和亟需改善的地方。如现阶段的生物芯片大多还要采用荧光(Cy3 和 Cy5 等荧光染料)标记技术<sup>[33]</sup>。芯片检测需要激光共聚焦扫描仪这种价格昂贵的仪器设备,令使用生物芯片的成本提高。相对应出现的一种可视化芯片,不需要高昂的荧光扫描设备,只需用肉眼或借用简单的设备便可观察结果,既方便又降低了成本。近年来微电子技术已经渗透到人们的工作、生活以及生产活动中,成为现代化生产与现代生化的主要支柱,半导体技术作为微电子技术可用于制作生物芯片,能使生物芯片朝着更加微型化的方向发展<sup>[34]</sup>。制造微型全分析系统或微芯片实验室也是生物芯片未来发展的趋势。集成化使生物芯片使用起来更加方便,生物芯片也将在集成化的方向扩展。

### 参 考 文 献

- [1] 赵雨杰,钟连声,何群,等. 生物芯片在微生物学研究中的应用[J]. 微生物学杂志, 2016, 36(1): 1-5.
- [2] 徐晓丽,邵蓬,丁子元,等. 生物芯片技术及其在水产动物病原检测中的应用[J]. 河北渔业, 2013(4): 59-63.
- [3] VODINH T, GRIFFIN G, STOKES D L, et al. Multi-functional biochip for medical diagnostics and pathogen detection[J]. Sensors & Actuators B Chemical, 2003, 90(1-3): 104-111.
- [4] LAFLEUR J P, JONSSON A, SENKBEIL S, et al. Recent advances in lab-on-a-chip for biosensing applications[J]. Biosensors & Bioelectronics, 2016, 76: 213.
- [5] 孟勋. 生物芯片及其应用研究[J]. 中国科技信息, 2015(3): 35-36.
- [6] 孔金明. 生物芯片技术在食品安全领域的应用综述[J]. 郑州轻工业学院学报:自然科学版, 2013, 28(1): 1-6.
- [7] JAIN K K. Biochips for Gene Spotting[J]. Science, 2001, 294(5542): 621-625.
- [8] TEMPLIN M F, STOLL D, SCHRENK M, et al. Protein microarray technology. Trends Biotechnol[J]. Drug Discovery Today, 2002, 7(15): 815-822.
- [9] WANG Y, QU J, BA Q, et al. Detection and typing of human-infecting influenza viruses in China by using a multiplex DNA biochip assay[J]. Journal of Virological Methods, 2016, 234: 178.
- [10] LOY A, BODROSSY L. Highly parallel microbial diagnostics using oligonucleotide microarrays[J]. Clinica Chimica Acta, 2006, 363(1-2): 106.
- [11] 余明芬,曾洪梅,张桦,等. 微流控芯片技术研究概况及其应用进展[J]. 植物保护, 2014, 40(4): 1-8.
- [12] 崔红. 微流控芯片电泳在食品安全分析检测中的应用研究[J]. 食品安全导刊, 2016(18).
- [13] 安君,李祖明. 微流控芯片技术在食品领域中的应用[J]. 微生物学杂志, 2014, 34(6): 102-106.
- [14] 姚琳,白亮,吴亮其,等. 微流控芯片技术在细胞生物学研究中的应用进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2011(11): 1254-1266.
- [15] LIN X, SUN X, LUO S, et al. Development of DNA-based signal amplification and microfluidic technology for protein assay: a review[J]. Trac Trends in Analytical Chemistry, 2016, 80: 132-148.
- [16] XIE L, YAN X, DU Y. An aptamer based wall-less LSPR array chip for label-free and high throughput detection of biomolecules[J]. Biosensors & Bioelectronics, 2014, 53(9): 58-64.
- [17] THAKUR B, AMARNATH C A, MANGOLI S H, et al. Polyaniline nanoparticle based colorimetric sensor for monitoring bacterial growth[J]. Sensors & Actuators B

- Chemical, 2015, 207: 262 – 268.
- [18] WANG Y, MAO H J, ZANG G Q, et al. Detection of Hepatitis B Virus Deoxyribonucleic Acid Based on Gold Nanoparticle Probe Chip[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2010, 38(8): 1 133 – 1 138.
- [19] MARINA C, SEDINI V, DAMIN F, et al. Functionalization of poly(dimethylsiloxane) by chemisorption of copolymers: DNA microarrays for pathogen detection[J]. Sensors & Actuators B Chemical, 2008, 132(1): 258 – 264.
- [20] SEUNG MIN YOO, LEE S Y, CHANG K H, et al. High – throughput identification of clinically important bacterial pathogens using DNA microarray[J]. Molecular & Cellular Probes, 2009, 23(4): 171 – 177.
- [21] YU CHENG CHIANG, WANG H H, RAMIREDDY L, et al. Designing a biochip following multiplex polymerase chain reaction for the detection of *Salmonella serovars* Typhimurium, Enteritidis, Infantis, Hadar, and Virchow in poultry products[J]. Journal of Food & Drug Analysis, 2016, 11, 019.
- [22] MARISA MANZANO, FRANCESCA C, MARCO F, et al. OLED – based DNA biochip for *Campylobacter* spp. detection in poultry meat samples[J]. Biosensors & Bioelectronics, 2015, 66: 271 – 276.
- [23] ZHE Guo, YU T, HE J, et al. An integrated microfluidic chip for the detection of bacteria-A proof of concept[J]. Molecular & Cellular Probes, 2015, 29(4): 223 – 227.
- [24] WANG Renjie, NI Y, XU Y, et al. Immuno – capture and in situ detection of *Salmonella typhimurium* on a novel microfluidic chip[J]. Analytica Chimica Acta, 2015, 853(1): 710 – 717.
- [25] RAFAL WALCZAK, KUBICKI W, SNIADEK P, et al. Portable laboratories in suitcases utilizing microfluidic chips for identification of bacteria and virus pathogens as a new tool of EU countries biological threats defense strategy[J]. 2016, 168: 163 – 167.
- [26] HSU Y M, CHANG C C. The portable fluorescence detection system matched with PDMS microfluidic biochip for DNA hybridization detection[J]. Optik – International Journal for Light and Electron Optics, 2015, 126(20): 2 600 – 2 605.
- [27] BHAWANA THAKUR, AMARNATH C A, MANGOLI S H, et al. Polyaniline nanoparticle based colorimetric sensor for monitoring bacterial growth[J]. Sensors & Actuators B Chemical, 2015, 207: 262 – 268.
- [28] CHIA-HSIEN YEH, CHANG Y H, LIN H P, et al. A newly developed optical biochip for bacteria detection based on DNA hybridization[J]. Sensors & Actuators B Chemical, 2012, 161(1): 1 168 – 1 175.
- [29] 刘和平, 张春秀, 唐祖明, 等. 纳米金比色芯片检测和鉴定病原微生物[J]. 东南大学学报医学版, 2004, 23(1): 18 – 22.
- [30] SU Huahuang. Detection of *Escherichia coli*, using CMOS array photo sensor – based enzyme biochip detection system[J]. Sensors & Actuators B Chemical, 2008, 133(2): 561 – 564.
- [31] WAN A J, WANG K, ZHANG H C, et al. Modern carbohydrate microarray biochip technologies[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2012, 40(11): 1 780 – 1 788.
- [32] 顾大勇, 孙虹, 徐云庆, 等. 肠道传染病病原体可视化基因芯片检测技术的研究[J]. 中国国境卫生检疫杂志, 2009(5): 317 – 323.
- [33] 陈万义, 游春苹, 刘振民. 生物芯片及其在乳品检测中的应用研究进展[J]. 乳业科学与技术, 2016, 39(1): 28 – 32.
- [34] 周如培, 李恩玲, 冯同鑫. 现代科学的奇迹 – 半导体技术[J]. 微电子学, 2001, 31(2): 35 – 41.

## Application of biochip in microbial detection

MA Xin-xiu<sup>1,3</sup>, HU Wen-zhong<sup>2,3\*</sup>, FENG Ke<sup>3</sup>, SI Qi<sup>2,3</sup>

1(College of Food Science, Dalian Polytechnic University, Dalian 116600, China)

2(College of Life Science, Dalian Nationalities University, Dalian 116600, China)

3(Key Laboratory of Biotechnology and Bioresources Utilization, Ministry of Education, Dalian 116600, China)

**ABSTRACT** In recent years, biochip technology has become an important method for rapid detection of microorganisms. With the rapid development of detection technology in the field of life science, biochip technology has high throughput, sensitivity and specificity, showing a broad application prospect in the detection of microorganisms. This paper review that the development of microarray chip, microfluidic chip, nano chip and other biochips' detection technology. At the same time, this paper analyzes the application of biochip in detection of microorganisms recent years and discusses the future development of biochips.

**Key words** biochip; microorganism; detection; microanalysis technology