

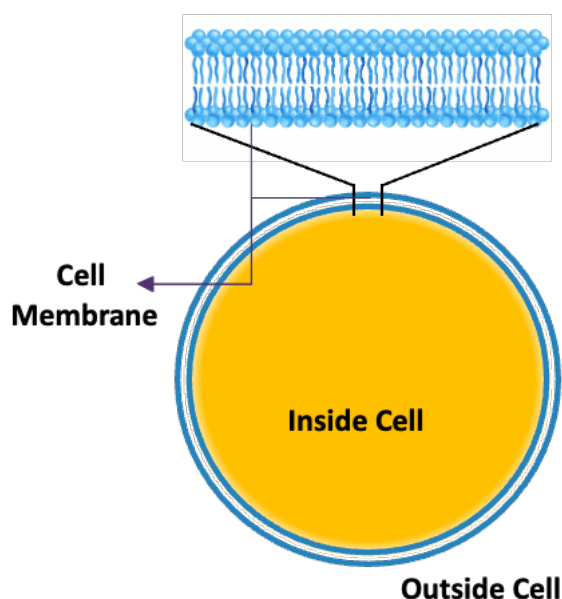


在线电容如何实现活细胞生物量实时监测

在现代生物制药、合成生物学细胞培养或微生物发酵过程中，**活细胞生物量 (biomass)** 是影响产物产量和工艺效率的关键参数之一。传统的监测方法通常依赖离线取样，例如台盼蓝染色计数等方式，但这些方法不仅检测频率有限，还可能带来污染风险和人为误差。正因如此，越来越多的生物工艺过程开始采用一种在线监测技术——**生物电容 (bio-capacitance)** 测量，实现对活细胞浓度的实时监测。

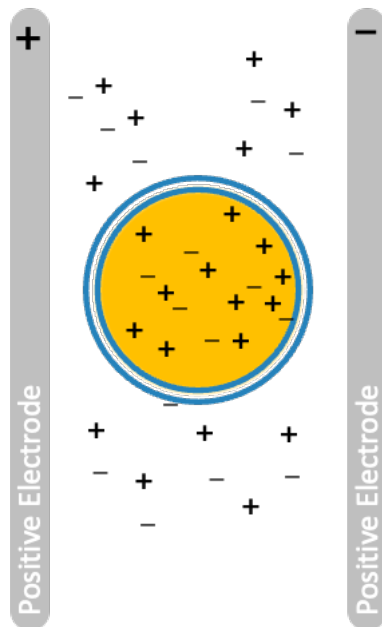
细胞其实可以像“电容器”一样工作

要理解在线电容技术的原理，首先需要了解细胞的基本电学特性。一个完整的细胞可以看作是一个微小的电学结构：细胞内部的细胞质富含离子，因此具有较高的导电性，而包裹在外部的细胞膜则是一层绝缘的脂质双层结构。这种结构非常类似于一个**电容器**：两侧导电，中间隔着一层绝缘材料。

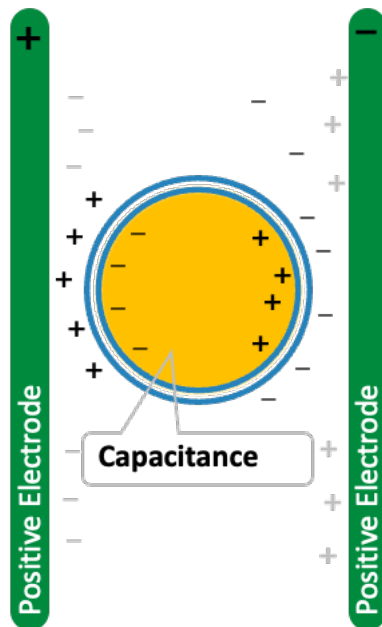


当外部电场作用于细胞悬液时，培养基中的离子和细胞内部的离子会在细胞膜两侧重新分布，从而形成电荷分离现象，也就是所谓的**极化 (polarisation)**。

Non-Polarised Cell



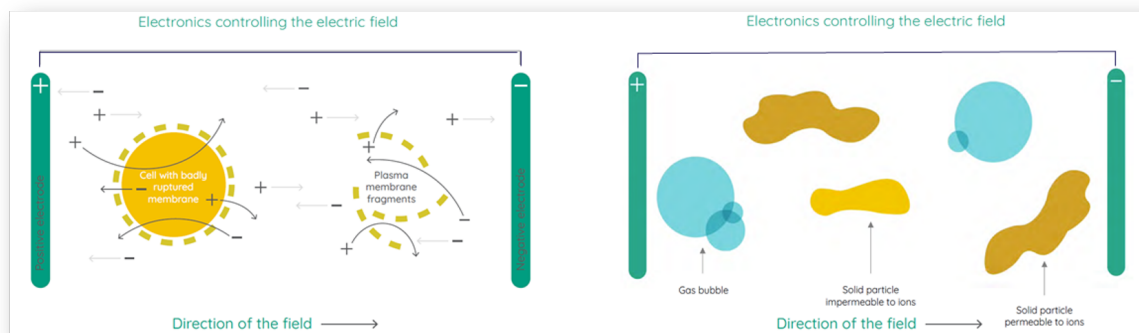
Polarised Cell



当大量细胞存在于培养液中时，这种极化效应会在整体上产生一个可测量的电容信号。换句话说，活细胞群体会表现出一定的电容特性，而这一电容值正是在线电容探头能够检测到的信号。

为什么只有活细胞才能被检测到？

在线电容技术的一个重要特点是，它只对具有完整细胞膜的活细胞敏感。完整的细胞膜能够维持电荷分离，因此能够产生电容信号；而已经死亡或破裂的细胞，由于细胞膜结构被破坏，无法形成有效的电荷积累，也就不会贡献明显的电容信号。



这意味着，电容测量天然地反映的是活细胞生物量（viable biomass），而不是包括碎片和杂质在内的总颗粒数量。这一点与许多光学检测方法不同，因为光学方法往往无法区分活细胞与细胞碎片。

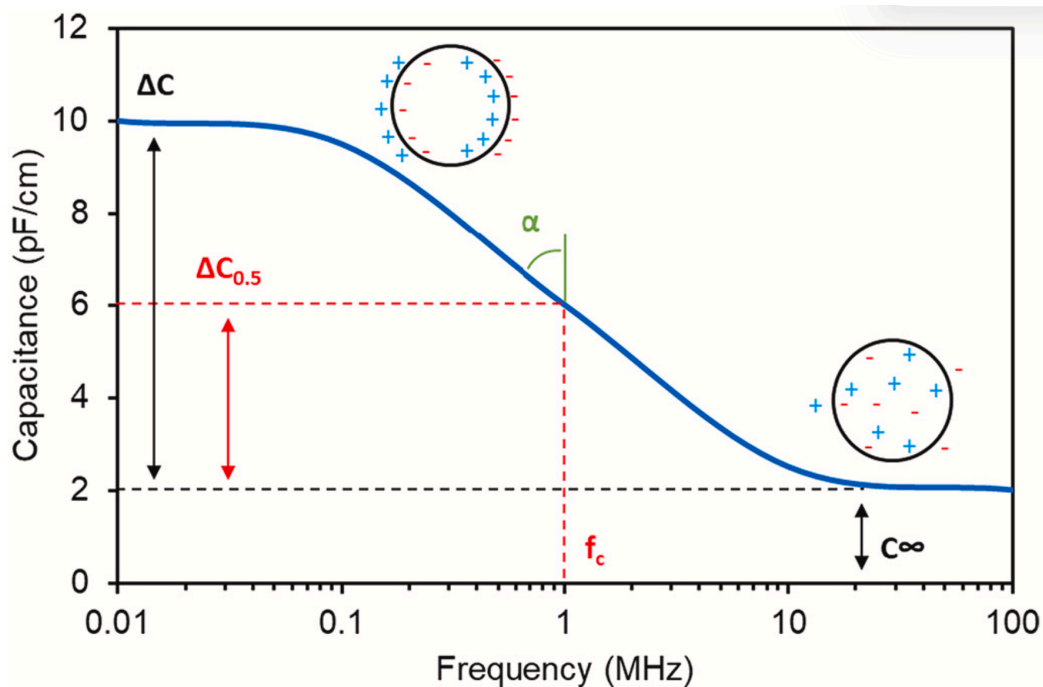


电场频率决定了测量信息

在线电容测量通常通过在培养液中施加**交流电场（AC）**来实现。电场频率的变化会影响细胞对电场的响应方式，因此也会改变测量到的电容值。

在较低频率下，电场变化较慢，离子有足够时间在细胞膜两侧聚集，从而形成**完全极化**。在这种情况下，测量到的电容信号与细胞总体生物体积密切相关。随着频率逐渐升高，离子来不及完全移动到细胞膜两侧，极化程度降低，电容信号随之下降。当频率进一步升高时，电场甚至可以直接穿透细胞膜，此时电容几乎消失。

这种随着频率变化而产生的电容变化现象被称为 **β -dispersion（ β 弛豫）**，在哺乳动物细胞培养中通常发生在约 **0.1-10 MHz** 的频率范围内。



通过扫描多个频率并分析电容变化曲线，可以提取出反映细胞群体特性的关键参数，例如：

- 电容变化幅度 ΔC ：曲线的振幅，它与活细胞的总体积（**Biovolume**）直接挂钩。
- 特征频率 f_c ：电容下降到一半时的频率，它对细胞的大小非常敏感，能帮我们洞察细胞直径的微小变化。
- **Cole-Cole** 因子 α ：曲线的斜率，通常与细胞群体的尺寸分布均匀度有关。
- C_m （背景电容）：代表了培养液等非生物背景带来的基础电容。

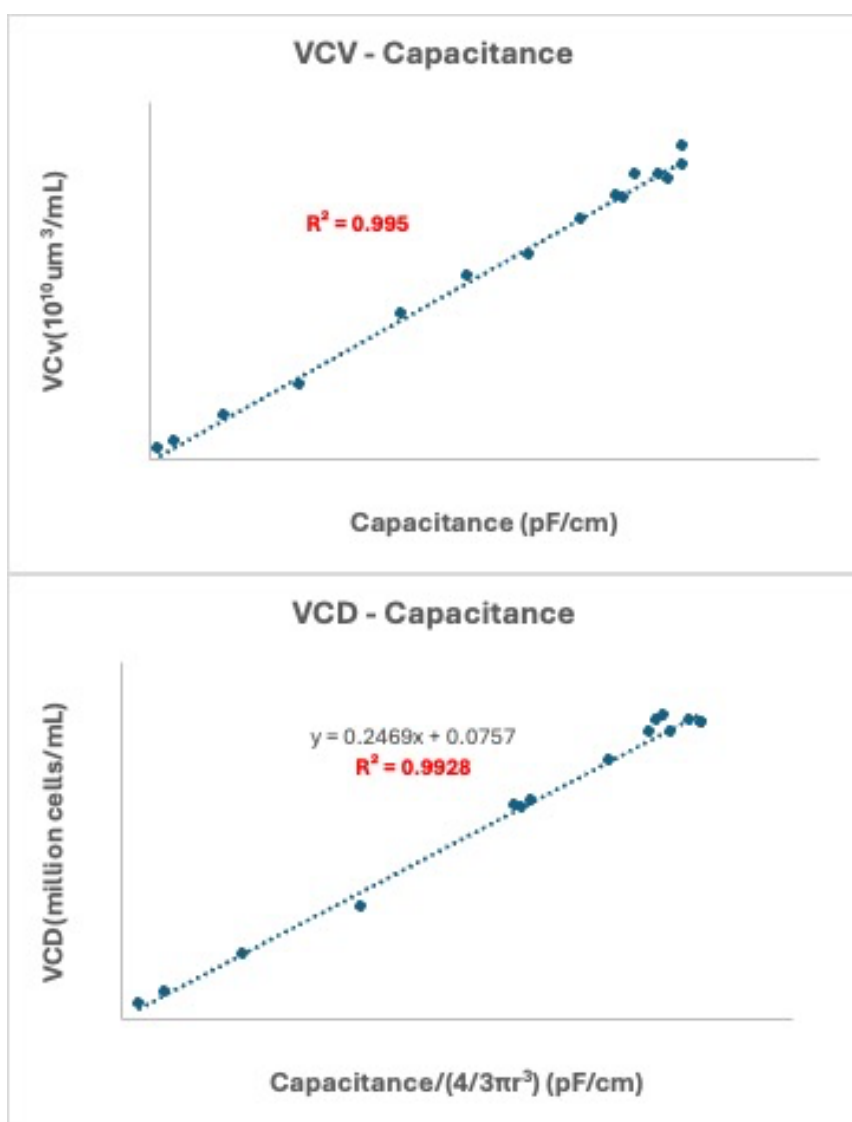


电容信号与生物量之间的关系

研究表明，测得的电容信号与培养体系中细胞的总体生物体积之间存在明确的物理关系。理论模型指出，电容变化幅度 ΔC 与细胞体积分数、细胞半径以及细胞膜电容密切相关。

在假设细胞电学性质保持稳定的情况下，这一关系可以进一步简化：电容信号主要取决于**细胞数量和细胞大小**。换句话说，当培养体系中活细胞数量增加，或细胞体积增大时，测得的电容信号也会随之增加。

因此，在实际应用中，电容信号通常被用来估算培养体系中的**活细胞体积（Viable Cell Volume, VCV）**，而 VCV 与活细胞浓度（VCD）的关系为 $VCV = 4/3 \pi r^3 * VCD$ ）。因此，电容信号也可以与活细胞浓度（VCD）建立良好的相关关系。





结语

简单来说，在线电容技术利用了细胞膜的电学特性，通过检测细胞在交流电场中的极化行为，实现对活细胞生物量的实时监测。由于只有完整细胞膜的活细胞才能产生电容信号，该技术能够有效区分活细胞与碎片，并在不中断培养的情况下提供连续的数据。

随着生物制药工艺向自动化和数字化发展，在线电容技术正成为连接**细胞状态监测与智能过程控制**的重要桥梁。