

柔性电化学传感器及其在无创医学检测中的应用^{*}梁华润^a 马浩轩^{a,b} 段新荣^a 于洁^c 王灏珉^a
李硕^a 朱梦嘉^a 陈爱兵^b 郑晖^c 张莹莹^{*,a}^(a)清华大学化学系 有机光电子与分子工程教育部重点实验室 北京 100084)^(b)河北科技大学化学与制药工程学院 石家庄 050091)^(c)国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院麻醉科 北京 100021)

摘要 电化学传感器因其响应速度快、灵敏度高、选择性好和易于量化而被广泛用于检测物质浓度。随着柔性电子技术的迅速发展,电化学传感器已发展为柔性可穿戴形态,被用于生物液/气流体的原位分析,从而以便携、无创的方式实现对生理指标和健康状态的连续监测,在智慧健康与医疗领域展现出巨大潜力。有鉴于此,本综述聚焦于面向无创医学检测的柔性电化学传感器的设计与应用,首先介绍了柔性电化学传感器的基本构成,然后讨论了各种类型传感器的工作原理,接着系统性综述了柔性电化学传感器在汗液、间质液、泪液、唾液和呼吸等典型生物流体中重要化学物质检测方面的最新进展。最后,总结并讨论了柔性电化学传感器所面临的挑战与机遇,展望了其在无创健康监测和精准医疗方面的前景。

关键词 电化学传感; 柔性可穿戴器件; 生物流体; 无创检测; 健康管理

Flexible Electrochemical Sensors and Their Applications in Noninvasive Medical Detection^{*}Liang, Huarun^a Ma, Haoxuan^{a,b} Duan, Xinrong^a Yu, Jie^c Wang, Haomin^a
Li, Shuo^a Zhu, Mengjia^a Chen, Aibing^b Zheng, Hui^c Zhang, Yingying^{*,a}^(a) Key Laboratory of Organic Optoelectronics and Molecular Engineering of the Ministry of Education, Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China)^(b) School of Chemical and Pharmaceutical Engineering, Hebei University of Science & Technology, Shijiazhuang 050091, China)^(c) Department of Anesthesiology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China)

Abstract Electrochemical sensors are widely employed for the detection of substance concentrations owing to their rapid response, high sensitivity, remarkable selectivity, and ease of quantification. With the rapid advancements in flexible electronics technology, electrochemical sensors have been transitioned into flexible and wearable formats, facilitating the *in-situ* analysis of biological liquids or gases. This breakthrough has opened avenues for portable, noninvasive continuous monitoring of physiological parameters and health status, thereby unveiling vast potential in the realm of intelligent healthcare and medical applications. Building upon these remarkable progressions, this paper primarily focuses on the design and applications of flexible electrochemical sensors tailored specifically for noninvasive medical detection. Firstly, the basic components of flexible electrochemical sensors are elucidated. Subsequently, the working principles of various types of sensors are expounded upon. Furthermore, we systematically review the latest advancements in the detection of pivotal chemical substances in typical biofluids such as sweat, interstitial fluid, tears, saliva, and breath, using flexible electrochemical sensors. Finally, the challenges and opportunities of flexible electrochemical sensors for applications in noninvasive health monitoring and precision medicine are discussed and proposed.

Keywords electrochemical sensing; flexible and wearable device; biofluid; noninvasive detection; health management

^{*} Dedicated to the 90th anniversary of *Acta Chimica Sinica*.

^{*} E-mail: yingyingzhang@mail.tsinghua.edu.cn

Received June 14, 2023; published August 24, 2023.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21975141, 52125201) and Beijing Municipal Commission of Science and Technology and Administrative Commission of Zhongguancun Science Park (No. Z221100002722015).

^{*} 庆祝《化学学报》创刊 90 周年.

项目受国家自然科学基金(Nos. 21975141, 52125201)和北京市科学技术委员会、中关村科技园区管理委员会(No. Z221100002722015)资助.

1 引言

近年来, 柔性可穿戴器件因其在个人运动监测、智能健康医疗和人机交互等领域展现出巨大的应用潜力而迅猛发展^[1-4]。柔性可穿戴器件正逐步以智能化、个性化和便捷化等方式改善人类的生活, 相关的市场需求也在不断增加, 吸引了全球政府科技组织、研究机构和工业界的兴趣。在运动监测和智能医疗领域, 柔性可穿戴器件的监测目标通常是心率、体温等表观的物理信号^[5-6], 为了更全面和深入地反映人体的运动状态和疾病状况, 精准地从人体生物流体中获取分子水平的化学信号尤为重要^[7-9]。然而, 在常规的医疗手段中, 人体生物标志物的检测通常需要抽血取样和医学仪器分析才能完成。一方面, 取样和分析必须由专业的医务人员和昂贵的分析仪器执行, 这种侵入式的抽血检测方式由于过程不便、费用昂贵而难以进行频繁的追踪检测; 另一方面, 从取样分析到得出结果需耗费较长的时间, 导致分析结果具有滞后性, 无法连续、实时地反映患者的内环境状态。此外, 单次甚至多次采血取样的方式不仅存在感染风险, 还对患者的依从性和基础血量提出了一定的要求。并且, 在以新型冠状病毒为例的病毒流行时期, 采血取样的方式将增加病毒传播的风险。因此, 能够连续、实时、无创检测生物标志物的新型器件的研究开发具有重要的价值和意义, 在近十年来吸引了化学及相关领域研究者广泛的研究兴趣。

与血液相比, 汗液、间质液、泪液、唾液和呼吸气体等生物流体可以通过无创的方式按需甚至连续获取^[10-14], 并且生物标志物在上述流体中的浓度通常与其在血液中的浓度具有相关性^[15-18], 这为实现无创医学检测提供了可能性。然而, 这种相关性却因流体和标志物的特点而存在一定差异。具体而言, 不同流体中标志物的含量受到多种因素的影响, 如流体的分泌机制、代谢过程和局部生理状态等^[19]。例如, 汗液富含电解质和代谢产物, 而间质液主要包含细胞外液成分, 泪液和唾液中含有许多酶和蛋白质, 呼吸气体则富含挥发性有机化合物^[20-21]。这些差异来源于不同生物流体的生理功能和组成, 使得它们在传递生理信息的方式上各具特色。此外, 不同标志物由于分子量和分子极性等因素, 在各种流体中的分布也有所不同。以间质液为例, 标志物的分子量越小, 其在间质液的浓度通常越趋近于在血液中的浓度, 且其浓度变化后达到平衡的时间越短^[22]。

因此, 深入分析和准确评估不同生物流体中标志物的种类、浓度及其与血液之间的相关性, 对于实现准确可靠的无创医学检测具有重要意义。目前, 已报道的用于无创医学检测的传感器主要基于电化学^[23-24]或光学^[25-26]原理, 其中, 电化学方法因其响应速度快、灵敏度高、选择性好和易于量化等优点而具有显著的发展潜力。

本文旨在介绍、归纳和展望柔性电化学传感器的设

计及其在无创检测方面的应用。如图 1 所示, 与其他已发表的综述相比, 本文聚焦于柔性电化学传感器的理性设计, 着重讨论了传感器在基底单元、传感单元、决策单元和供能单元等基本构成单元方面的最新进展。进一步地, 本文聚焦于无创医学检测这一特定应用, 着重选取了汗液、无创提取的间质液、泪液、唾液和呼吸气体共五类生物流体, 具体介绍了各自的特点、优势及其在无创医学检测中的研究进展。最后, 本文深入分析和展望了柔性电化学传感器在无创检测领域所面临的挑战和未来前景, 细致讨论了该领域在基础材料、加工工艺、器件设计、系统集成和应用探索等方面的发展方向, 并展望了该类器件在运动检测、疾病诊断和营养监测等多种具体场景中的潜在应用。

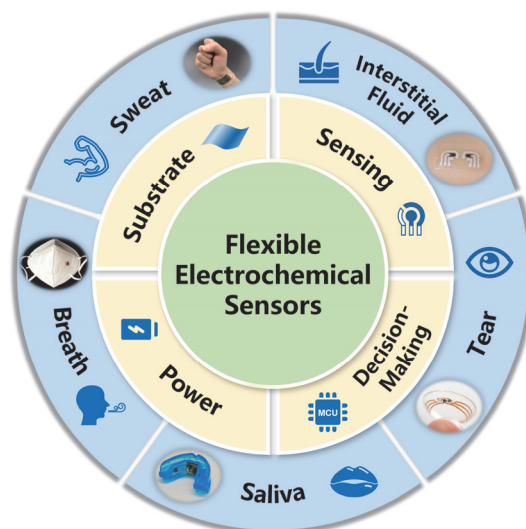


图 1 柔性电化学传感器的四个基本功能单元及其进行无创检测所使用的生物流体种类^[10-14]

Figure 1 The basic components of flexible electrochemical sensors and the biofluids for noninvasive detection^[10-14]. Adapted with permission from Ref. 10, Copyright 2016, Springer Nature. Adapted with permission from Ref. 11, Copyright 2015, Elsevier. Adapted with permission from Ref. 12, Copyright 2015, American Chemical Society. Adapted with permission from Ref. 13, Copyright 2014, Springer Nature. Adapted with permission from Ref. 14, Copyright 2021, Springer Nature

下文, 我们将依次介绍柔性电化学传感器构成单元的种类和特点; 随后, 讨论电化学传感器的工作原理; 然后, 分别概述其在针对汗液、间质液、泪液、唾液和呼吸五种生物流体进行无创检测方面的最新进展; 最后, 分析和展望柔性电化学传感器用于无创检测所面临的挑战、发展方向和未来前景。

2 柔性电化学传感器的构成

尽管构成柔性电化学传感器的组件数量可能因具体应用而异, 但其通常包括: 基底单元、传感单元、决策单元和供能单元。其中, 基底单元和供能单元分别为传感器提供柔性基材和电能; 传感单元在采集和接触生物流体的过程中, 负责将标志物浓度(如葡萄糖、乳酸和

尿酸的浓度)等生理信息转化为电极与生物流体界面间的电信号(如电流、电势或电荷),进而传导至决策单元;决策单元通过信号处理与数据传输等手段将电信号最终转化为可直接读取的标志物浓度^[27],从而实现使用者所处运动状态或所患疾病病程的监测,进而为运动强度的调整或疾病的预防、诊断及康复护理提供参考依据。

2.1 基底单元

基底单元是赋予电化学传感器以柔性和力学稳定性的重要部分。基底材料不仅需要具备在其上构筑传感器所必需的可加工性,还需要具备可穿戴设备所必需的一系列机械性能,如柔性、可拉伸性和适宜的模量。根据材料的具体形态,本文将柔性电化学传感器的基底单元形态分为薄膜、织物和其他三类,对其优缺点与发展趋势进行系统阐述。图2总结了不同类型的柔性电化学

传感器的基底形态及其对应的可拉伸性与功能特点。

2.1.1 薄膜

对于汗液和间质液分析,平整而带有弧度的皮肤是主要的采样来源,因此易于与皮肤紧密贴合的柔性薄膜是常见的基底形态。聚对苯二甲酸乙二醇酯(polyethylene terephthalate, PET)^[10,36-38]、聚酰亚胺(polyimide, PI)^[23,39-40]因其可弯曲性好、透明度高且便于加工而被广泛用作柔性电化学传感器的基底。然而,由于PET和PI几乎不具有可拉伸性,因此适合固定手腕、手臂和额头等皮肤不易变形的部位(图2a),但仍容易因器件与皮肤的适应性差而产生明显的运动伪影。

为了改善上述问题,Barriya等^[28]利用电子束蒸镀等手段将电化学传感器加工至弹性的丁腈手套内侧(图2b),在蒸镀金属导线的过程中,金属渗透进丁腈基底内部,形成了致密的导电网络。该网络在丁腈拉伸时阻

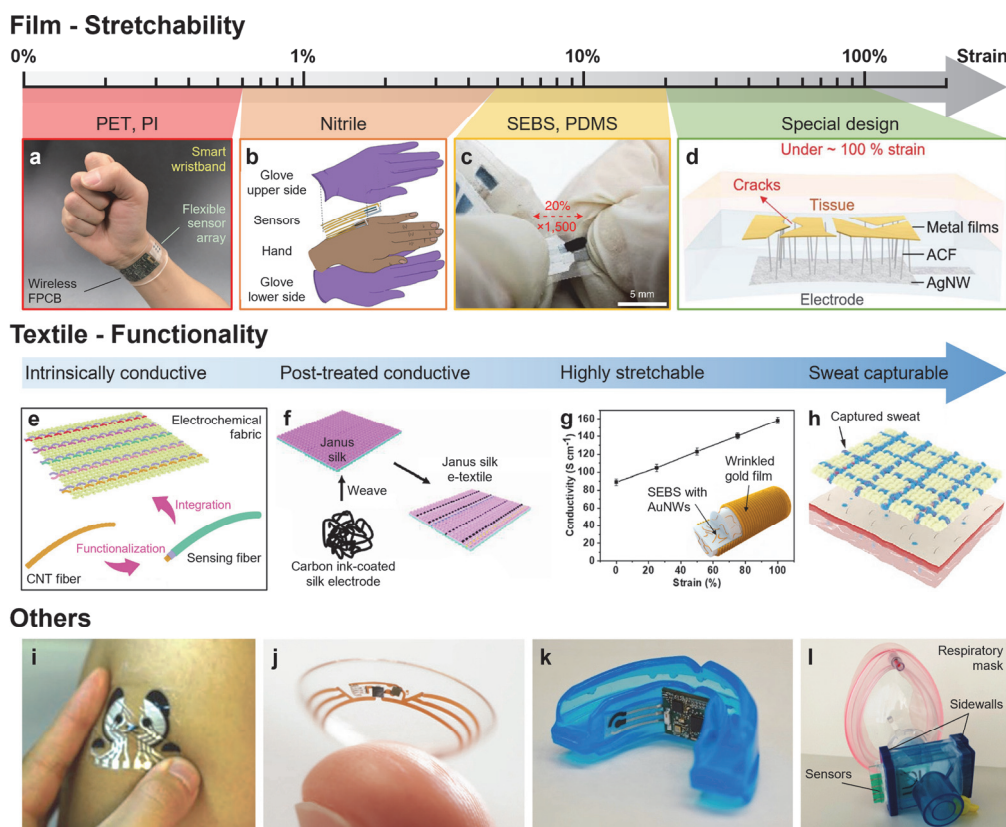


图2 不同类型的柔性电化学传感器的基底材料及其对应的可拉伸性与功能特点。(a~d)基于PET^[10](a), 丁腈^[28](b), SEBS^[24](c)和特殊结构设计^[29](d)的薄膜基电化学传感器。(e~h)基于本征导电纤维^[30](e), 后处理导电纤维^[31](f), 高可拉伸纤维^[32](g)和汗液捕获纤维^[33](h)的纤维基电化学传感器。(i~l)基于纹身贴^[34](i), 隐形眼镜^[13](j), 牙套^[11](k)和口罩^[35](l)的其他电化学传感器

Figure 2 Different types of substrate materials of flexible electrochemical sensors and corresponding stretchability and functionality. (a~d) Film-based electrochemical sensors based on PET^[10] (a), nitrile^[28] (b), SEBS^[24] (c), and the special design^[29] (d). (e~h) Textile-based electrochemical sensors based on intrinsically conductive fibers^[30] (e), post-treated conductive fibers^[31] (f), highly stretchable fibers^[32] (g), and sweat capturable fibers^[33] (h). (i~l) Other electrochemical sensors based on tattoo patches^[34] (i), contact lenses^[13] (j), tooth sockets^[11] (k), and masks^[35] (l). (a) Adapted with permission from Ref. 10, Copyright 2016, Springer Nature. (b) Adapted with permission from Ref. 28, Copyright 2020, American Academy for the Advancement of Science. (c) Adapted with permission from Ref. 24, Copyright 2022, Springer Nature. (d) Adapted with permission from Ref. 29, Copyright 2022, American Academy for the Advancement of Science. (e) Adapted with permission from Ref. 30, Copyright 2018, Wiley-VCH. (f) Adapted with permission from Ref. 31, Copyright 2021, American Chemical Society. (g) Adapted with permission from Ref. 32, Copyright 2021, Elsevier. (h) Adapted with permission from Ref. 33, Copyright 2022, Wiley-VCH. (i) Adapted with permission from Ref. 34, Copyright 2018, Wiley-VCH. (j) Adapted with permission from Ref. 13, Copyright 2014, Springer Nature. (k) Adapted with permission from Ref. 11, Copyright 2015, Elsevier. (l) Adapted with permission from Ref. 35, Copyright 2019, American Chemical Society

值增大,又在丁腈回弹后恢复原状,使得电阻恢复初始值.该方法所制得的电位型传感器,其输出信号在发生5%应变的过程中没有明显的变化.然而,5%的应变范围并不足以覆盖人体大部分区域发生的形变.进一步地,Shirzaei等^[41]在本征可拉伸的苯乙烯-乙烯/丁烯-苯乙烯嵌段共聚物(styrene-ethylene/butylene-styrene block copolymer, SEBS)基底上设计了结构可拉伸的蛇形纹金属导线,使得电位型和安培型传感器的输出信号在15%的拉伸应变前后无明显变化.Yin等^[24]通过在SEBS上丝网印刷定制的可拉伸银墨水,制备了具有高导电性和拉伸稳定性的电路,最终制成了带有柔性电池和电致变色显示器的可拉伸汗液传感器(图2c).该系统对机械变形具有良好的耐受性,传感、能源和显示三个模块在经历了1500次20%的拉伸循环后仍能够稳定工作.此外,与SEBS类似,聚二甲基硅氧烷(polydimethylsiloxane, PDMS)也能作为基底为传感器提供良好的拉伸性^[42-44].

前述工作的导体在拉伸情况下难免会产生电阻变化,进而影响电流信号,对此,Zhao等^[29]设计了一种分层复合结构(图2d),利用不受应变影响的面外各向异性导电薄膜(anisotropically conductive film, ACF),将对应变敏感的金属薄膜与面内导电的银纳米线(silver nanowires, AgNW)网络连通,以消除应变对器件电化学性能的影响.该器件在安培法、伏安法和电位法测试中的信号输出均能抵抗约100%的应变干扰,从而提高了器件在体内神经调节等高应变场景中的可用性.

总体而言,薄膜具有易于加工的突出优势,针对薄膜的微纳加工工艺较为成熟,便于进一步加工成腕带^[10,36]、发带^[10]、手表^[23,45]等器件形态.然而,为了使传感电极与皮肤紧密贴合以消除运动伪影,薄膜基电化学传感器与皮肤间通常需要一层粘性层.由于粘性层在多次使用中难以维持优异的粘性,因此薄膜基电化学传感器多为一次性使用,限制了其使用寿命.此外,薄膜的透气透湿性较差,长期佩戴易于引起皮肤不适甚至局部红肿,需要寻找一类新型基底来解决该问题.

2.1.2 织物

与薄膜相比,织物具有透气性和穿戴舒适性的突出优势,是可穿戴器件更为理想的基底材料^[46].随着研究的深入,织物基电化学传感器逐渐发展起来^[47].对于织物基传感器而言,传感电极的柔顺性以及耐弯折性尤为关键.Wang等^[30]在本征导电的碳纳米管纱线上沉积活性材料,制成电化学传感纤维并缝入织物中(图2e),所得的织物基电化学传感器在反复变形下能够保持结构稳定性和对葡萄糖、钠离子(Na^+)、钾离子(K^+)和钙离子(Ca^{2+})等汗液中标志物的检测能力.不导电的织物也可以作为基底材料,例如,He等^[31]以浸涂的方式在蚕丝织物上包覆了导电碳材料,再通过修饰功能分子实现了类似的传感功能(图2f).

除了赋予纤维/织物导电性以进行利用之外,研究者们还发展了赋予纤维/织物其他电化学传感特点的方法.如图2g所示,Wang等^[32]在预拉伸的Au/SEBS弹性纤维上沉积导电金膜及活性材料,制成了对应变不敏感的纤维状乳酸传感器,其在100%的拉伸应变下可保持高灵敏度.

此外,人们也针对穿戴舒适性以及新型功能需求进行了大量的研究.例如,He等^[31]构建了内侧疏水、外侧亲水的两面型织物,提升了织物的舒适性,并实现了单向排汗功能,使得外侧的纤维基电化学传感器只需更少的汗液量(约5 μL)、更短的响应时间(2~3 min)即可产生信号.Wang等^[33]则设计了亲疏水性具有差异的传感纤维和基底纤维,使汗液易于在亲水传感纤维中富集(图2h),从而显著提高了汗液捕获效率,仅需0.5 μL 的汗液就能实现稳定的电路连接.

目前,尽管织物展现了突出的穿戴舒适性,但其用作电化学传感器的基底仍存在诸多问题.首先,织物传感器的耐洗性仍面临巨大的挑战;织物作为一个开放系统,生物流体蒸发所残留的待测物会影响后续测试的准确性,而薄膜基电化学传感器可以通过构建样液微流道来削弱残留物的影响.同时,相比于加工工艺相对成熟的薄膜基器件,织物基器件的加工工艺仍较为复杂,与现行的微纳加工方法兼容度较低.此外,后端的决策单元和供能单元通常是由薄膜工艺制成,因此织物基传感单元与其他单元的电学连接通常需要接口.进一步地,织物基决策单元和供能单元尚需发展,从而为最终实现全织物形态的电化学传感系统奠定基础.

2.1.3 其他

除了薄膜和织物外,其他形态的材料也可被用作电化学传感器的基底单元.例如,Wang等^[12,34,48-49]利用丝网印刷在临时转印纹身纸上区域化修饰了银/氯化银浆料、导电碳浆料和绝缘墨水,最终构建了基于纹身基底的电化学传感器(图2i).纹身基底兼具了薄膜和织物的优点,分别是能与皮肤紧密地共形贴合,以及具有良好的透气性,但也存在易于产生运动伪影、因汗液蒸发而影响测试准确性的缺点.

前述的薄膜、织物和纹身均为平面基底,多以源于皮肤的汗液和间质液为检测对象,而对于泪液、唾液和呼吸检测,三种生物流体的提取来源分别是几何结构复杂的眼睛、口腔和呼吸道,因此研究者们对应地发展了以隐形眼镜^[13,50-51]、牙套^[11,52](或以薄膜形态贴附于牙齿表面)和口罩^[14,35,53]为基底的电化学传感器(图2j~2l).

需要说明的是,除了本文主要讨论的无创检测方式外,研究者们还发展了许多微创或植入式的电化学传感器,如微针阵列传感器^[54-56]、针状传感器^[57-58]和植入式设备^[59-60]等,已有部分综述文章^[19,21,61]总结了相关研究进展,本文不作详述.

2.2 传感单元

传感单元是柔性电化学传感器的核心组分,其功能是对生物流体进行提取与采样,基于适宜的电化学测试机理将目标分析物和识别材料之间的相互作用转换为电学信号。传感单元主要由提取与采样模块、电极和导线构成。

提取与采样的方式因生物流体的特点而异。通过采用隐形眼镜^[13,50-51]、牙套^[11,52]和口罩^[14,35,53]等器件形态,能够分别实现对泪液、唾液和呼吸的原位采样与分析,也可通过设计外置采样器进行非原位的分析^[62-63]。对于汗液的提取手段,除了常规的运动产汗^[10,38-39]和热诱导排汗^[64]外,研究者们还发展了基于电离子渗透疗法^[23,36,65]的汗液提取手段。与之类似,间质液可以通过反向电离子渗透疗法^[12,66-67]进行无创提取。相关内容将在后文详述。

在诱导汗液或间质液产生后,需要采取适宜的采样方式,以便有效地收集液体以供分析。织物^[30,33]、纸张^[68]、海绵^[69]或水凝胶^[70-71]等材料最初被广泛用于收集生物流体,它们被放置在生物组织和传感器之间,吸收和保持足够的生物流体,以获得稳定的传感器输出信号。这种方法简单易行,但是生物流体的蒸发与新旧混合会导致显著的测试误差。对此,微流体系统可以通过设计微流体通道和封装传感腔室实现连续的流体流动,从而不断更新测试样品和减弱蒸发的影响,进而提升了连续监测的准确性。

采样所得的流体将与电极相互作用,从而产生便于量化的电学信号。典型的电极结构包括工作电极、对电极和参比电极。其中,工作电极是电极系统的核心,其结构与材料组成因传感机理而异。对电极应具有良好的导电性和化学惰性,以便和工作电极形成稳定的回路^[8]。参比电极通常选用电势稳定的银/氯化银^[34,67]电极,用于测定工作电极的电位。在工作电极中,传感器敏感元件是最关键的组分,其性能与特性对于传感器的准确性、稳定性和应用范围具有至关重要的影响。

根据敏感性质的差异,敏感元件主要分为生物分子敏感元件、化学敏感元件和物理性质敏感元件。生物分子敏感元件依赖于生物分子与目标分子之间的高度特异性相互作用,从而实现高选择性的检测^[72],相关内容将在第3.4节中详述。化学敏感元件则基于特定的化学反应或分子识别,能够对特定化学物质或分子结构产生响应^[73]。物理性质敏感元件则依赖于物理性质的变化,如电导率、电容等,用于监测温度或湿度等物理因素,如呼出气体的湿度变化^[74]。

敏感元件的性能(如选择性、特异性、灵敏度、响应时间和稳定性等)决定着整个器件的传感能力。选择性和特异性即确保敏感元件只响应目标分子,排除其他干扰因素的影响。灵敏度则反映了敏感元件对目标分子变化的敏感程度,直接关系到传感器的检测限和精度。

响应时间则反映了敏感元件对待测信号的响应快慢,决定了监测的实时性。稳定性则反映了敏感元件在复杂生物流体中长期工作的可靠性。

导线是为传感、决策和供能三个单元提供电学连接的重要组成部分,通常选用兼具导电性和化学惰性的金属(如金^[10,36]、银^[24,75]等)或碳材料(如石墨烯^[23,39-40]、碳纳米管^[30]、炭黑^[31]等)。基于微纳加工或丝网印刷等技术,可实现导线的图案化构建。借助激光加工工艺,可在聚酰亚胺薄膜上原位诱导产生石墨烯电路^[23,39-40]。

2.3 决策单元

传感单元将标志物浓度的生理信息转换为电学信号,并通过导线传至决策单元。决策单元的核心是微控制单元(microcontroller unit, MCU),其通过信号转导、放大单元和模数转换器等元件将电信号转化为数字信号。根据应用的具体需求,还需对信号进行滤波、平滑和降噪等处理。基于前期校准传感器所建立的转化函数,数字信号被决策单元转化为标志物浓度,并最终通过蓝牙等无线传输模块传至移动终端或上传至云端服务器^[27]。

决策单元的主体通常集成在印刷电路板(printed circuit board, PCB)上,随着电子工程等技术的发展,电子元件的体积逐渐减小,PCB板的布线密度逐渐增大,已从单面板发展到双面板、多层板。同时,基于PI基底的柔性PCB制备技术^[10,76]逐渐成熟,进一步提升了传感系统的一体性和穿戴舒适性。此外,利用液态金属优异的流动性和导电性,Chen等^[77]将决策单元和传感单元集成到双层织物结构中,构建了舒适透气的全织物基电化学传感系统。

决策单元的设计需要综合考虑电化学、电子工程学和美学等多个方面。不同的电化学检测方法在测量原理、信号生成和特征提取等方面存在差异,从而显著影响决策单元的设计^[8,27,78]。例如,计时电位法涉及精密的电势测量电路和数据处理算法,伏安法要求精确控制施加的变化电位,以获得准确的电流响应,而安培法则需要高分辨率的模数转换器和电流放大电路。因此,在开发柔性电化学传感器时,必须根据所选的电化学检测方法优化决策单元的设计,以最大程度地发挥传感器的性能,从而满足无创医学检测的实际需求。

目前,主流的电化学传感器都是相对独立地应用于单一个体,使用选定的特征来执行预定义的任务。而随着机器学习技术的发展,柔性电化学传感器有望通过分布式传感单元阵列,从单一生物流体乃至多种生物流体、从单一个体乃至更大群体中获取大量的生理信息,创建一个高维多层次数据库。在该数据库中,决策单元基于模型选取、特征提取等机器学习的方式,能够增强系统分析处理数据和准确判断生理指标的能力,从而提升其在智慧健康与医疗领域中的应用价值^[8,27,78]。

2.4 供能单元

传感单元和决策单元的正常运行离不开供能单元。

传统的供能单元通常直接采用商用电池^[10,41],其优势在于设计简单、性能稳定。但商用电池的模量远高于其他模块,难以实现系统的一体性和穿戴舒适性,并且商用电池不属于清洁能源,不符合低碳绿色的发展趋势。近年来,研究者们针对柔性智能穿戴的需求,设计发展了多种新型可穿戴供能单元。当前主流的供能方式可分为两类,一类是以化学电池^[24,79-80]和超级电容器^[81-82]为代表的提前储存能量并加以利用的方式,另一类是基于热电效应^[83-84]、压电效应^[85-86]、摩擦电效应^[87-89]、巨磁效应^[90]、光电效应^[91-92]和生物燃料电池(biofuel cell, BFC)^[76,93-96]等的新型能量采集、转化和应用的方式。图3展示了代表性的基于化学电池、BFC、摩擦纳米发电机(triboelectric nanogenerator, TENG)、混合能量单元以及无线供能的柔性可穿戴式电化学传感器及其性能。

如图3a所示,Yin等^[24]通过丝网印刷的方式在SEBS基底上制备了柔性可拉伸的Ag₂O-Zn电池,其反应机理如图3b所示。电池的容量可以通过控制阴极材料的打印层数来调节(图3c)。该电池能够支持至少14000次电化学传感,并且在经历了1500次20%的拉伸循环后仍能保持稳定的电压输出(图3d)。

BFC利用酶或者微生物等催化剂,将生物流体中的氧化还原活性燃料(如葡萄糖、乳酸和乙醇等^[76,93-94,96])所含的生化能量转化为电能,为其他生物标志物的持续监测与蓝牙模块提供动力。其中,乳酸因其在汗液中浓度较高(5~60 mmol·L⁻¹)^[21,97]而常被用作燃料。Yu等^[76]通过将高性能乳酸BFC和无线多路代谢传感器系统集成到超薄PI衬底上(图3e~3f),设计了一种自供电柔性电子皮肤。该电池的功率输出随乳酸浓度的增大而增大(图3g),在真实汗液测试中可达3.5 mW·cm⁻²(图3h),这是目前文献中报道的最高功率密度。

类似地,人体运动产生的动能也能被收集与利用。2012年,Wang等首次提出了TENG的概念^[98],如今TENG已被广泛用于柔性可穿戴器件^[87]。图3i展示了Song等^[89]所设计的可穿戴独立式柔性TENG,该供能单元可从手臂的重复摆动中捕获摩擦电能,并用于对柔性电化学传感器系统的完全供电。该TENG以铜网与聚四氟乙烯薄膜作为摩擦电材料(图3j),通过采用多面板的新颖设计,可满足传感系统的高能量需求(图3k)。该TENG的功率密度在1.5 Hz的滑动频率下可达41.6 μW·cm⁻²,当固定在躯干的一侧时,可穿戴TENG在使用者运动过程中可稳定可靠地输出能量(图3l)。

除单一供能方式外,Yin等^[99]发展了将BFC与TENG结合的混合能量单元(图3m),分别将汗液中乳酸的生物化学能(图3n)和人体运动产生的生物机械能(图3o)转化为电能,并储存到超级电容器中,进而为电子手表、Na⁺传感器及其电致变色显示器供能。如图3p所示,在使用者运动10 min后休息20 min的过程中,混合能量单元比单一供能单元能更快达到电压最大值并稳

定保持,从而提高了自供电系统的可持续性和实用性。

此外,无线供电是一种实现无源无线供电的方法。基于谐振电感耦合原理^[43],传感器上的线圈与外部的读出线圈通过无线感应耦合进行电磁信号的交流,最终将传感单元与不同浓度待测物的相互作用转化为谐振电路的可量化位移。如图3q所示,Liu等^[100]将耦合单元与可拉伸导线、传感界面结合,制成了结构简单、轻量化的无源传感器,通过设计传感界面的功能材料,可将离子(图3r)、神经递质和代谢物的浓度转化为频率信号,所制成的K⁺传感器具有优异的响应稳定性和线性度(图3s)。通过集成多个具有不同谐振频率的线圈,可制备适用于复杂环境的高精度多功能传感器(图3t)。

3 柔性电化学传感器的工作原理

为了在生理相关范围内实现对生物标志物的精确检测,柔性电化学传感器需要具有低检测限和宽线性范围。同时,其需在复杂和动态的化学环境中具有出色的稳定性和可靠性。针对不同性质的生物标志物,可采用基于不同机理的电化学传感器。根据传感机理的不同,柔性电化学传感器主要分为电位型传感器、伏安型传感器、安培型传感器以及电化学生物传感器。图4展示了上述几种传感器的工作机理及传感性能。

3.1 电位型传感器

电位型传感器因其选择性好、平衡时间短而被广泛用于检测离子浓度。电位型传感器通常由一个在不同溶液中保持稳定电势的参比电极和一个电势随待测离子浓度变化的工作电极组成,通过测定两个电极间的开路电位来确定离子浓度。如图4a所示,典型的工作电极由三明治结构组成,自下而上依次是电子导电的电基层、离子-电子转导层和离子选择性膜(ion-selective membrane, ISM)层。ISM中的离子载体能特异性地与目标离子产生离子选择性识别(如Na⁺载体X用于Na⁺传感, Ca²⁺载体ETH 129用于Ca²⁺传感),从而产生电势变化,将离子浓度转化为开路电压信号。离子浓度与电压的关系可以用能斯特方程进行描述:

$$E = \frac{RT}{zF} \cdot \ln \left(\frac{A}{A_1} \right) = \text{const} + S \cdot \lg(A)$$

其中, E 为所测电压信号, R 为理想气体常数, T 为热力学温度, z 为目标离子的电荷量, F 为法拉第常数, A 和 A_1 分别为液相中和ISM固相中目标离子的活度或浓度, S 为传感器灵敏度。由此可知,对于25℃下的单电荷离子传感,电位型传感器的理论灵敏度为59.16 mV·decade⁻¹。电位型传感器的原理从本质上决定了该类传感器的灵敏度难以有太大的变化,但其在温度的影响下会略有波动。图4b和4c分别展示了用于检测Na⁺和K⁺浓度的电位型传感器^[101],其灵敏度分别为58.11

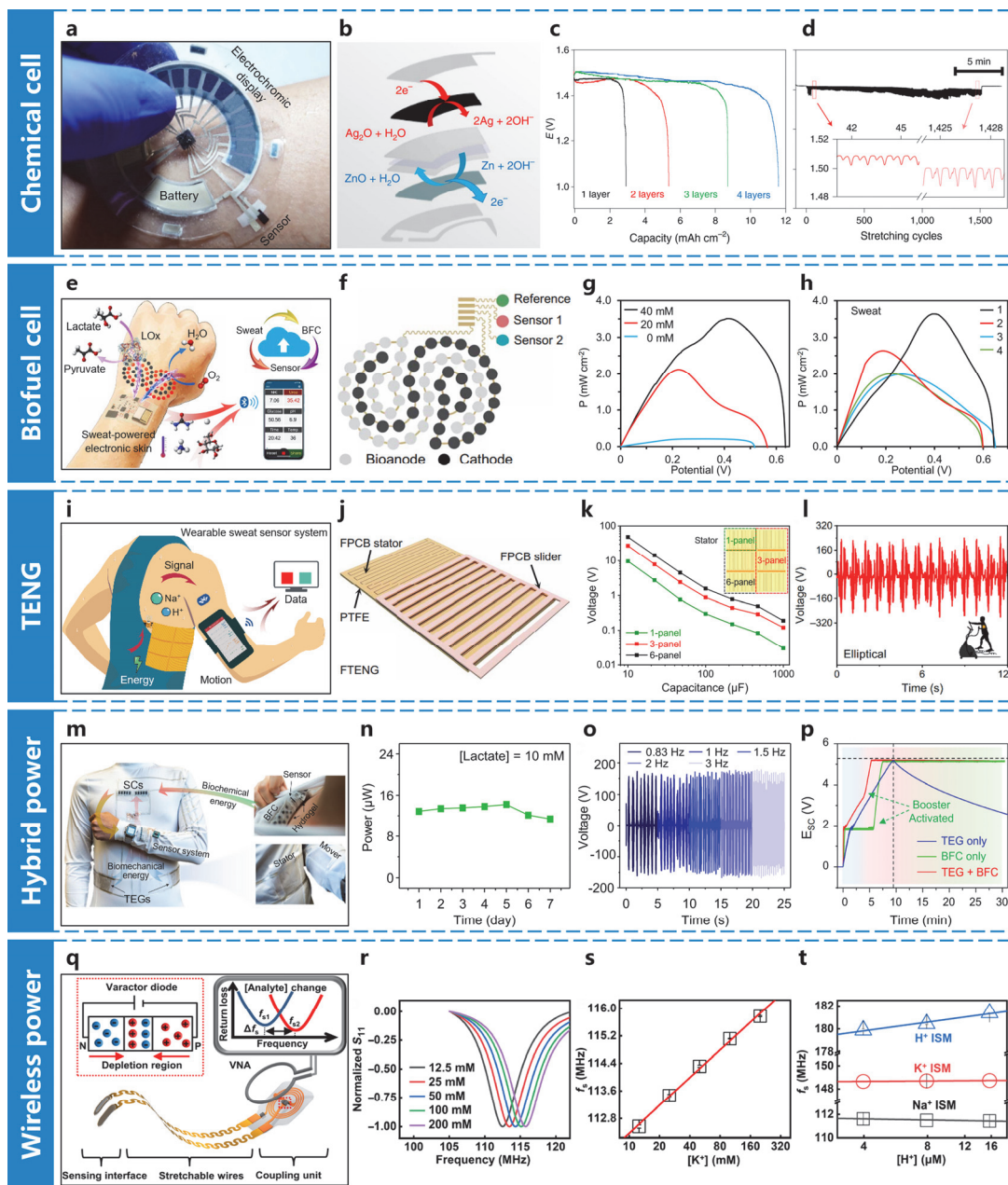


图 3 基于化学电池、生物燃料电池、摩擦纳米发电机、混合能量单元以及无线供能的柔性电化学传感器及其性能。(a~d) 化学电池。集成了化学电池的电化学传感器实物图(a), 化学电池的供能原理(b), 可调的电池容量(c)以及拉伸稳定性(d)^[24]。(e~h) BFCs。集成了 BFC 的电化学传感器示意图(e), BFC 的结构设计(f), 输出功率与乳酸浓度(g)和汗液样本(h)的关系^[76]。(i~l) TENGs。集成了 TENG 的电化学传感器示意图(i), TENG 的结构设计(j), 其输出电压与面板数量的关系(k)以及运动过程中的实际输出电压(l)^[89]。(m~p) 混合能量单元。集成了混合能量单元的电化学传感器实物图(m), BFC (n) 和 TENG (o) 的输出性能, 以及混合能量单元与单一能量单元的输出对比图(p)^[99]。(q~t) 无线供能单元。集成了无线供电单元的电化学传感器示意图(q), 频率信号与 K^+ 浓度的关系(r)和相应的校正曲线(s), 多路传感系统对混合离子溶液中氢离子浓度变化的校正曲线(t)^[100]。

Figure 3 Flexible electrochemical sensors based on chemical cells, biofuel cells (BFCs), triboelectric nanogenerators (TENGs), hybrid power units, and wireless power units and their performance. (a~d) Chemical cells. Photographic image of an electrochemical sensor integrated with a chemical cell (a). The energy supply principle (b), the adjustable battery capacity (c), and the tensile stability (d) of the chemical cell^[24]. (e~h) BFCs. Schematic of an electrochemical sensor integrated with a BFC (e). The structural design of the BFC (f), and its output power versus lactate concentrations (g) and sweat samples (h)^[76]. (i~l) TENGs. Schematic of an electrochemical sensor integrated with a TENG (i). The structural design of the TENG (j), its output voltage versus the number of panels (k), and its actual output voltage during exercises (l)^[89]. (m~p) Hybrid power units. Photographic image of an electrochemical sensor integrated with a hybrid power unit (m). The output performance of the BFC (n) and TENG (o), and the output performance comparison of the hybrid power unit and single power units (p)^[99]. (q~t) Wireless power units. Schematic of an electrochemical sensor integrated with a wireless power unit (q). The frequency signal versus K^+ concentrations (r) and the corresponding calibration plot (s). The calibration plot of the multiplexed sensing system in response to concentration change of hydrogen ions in the mixed ion solution^[100].

(a~d) Adapted with permission from Ref. 24, Copyright 2022, Springer Nature. (e~h) Adapted with permission from Ref. 76, Copyright 2020, American Academy for the Advancement of Science. (i~l) Adapted with permission from Ref. 89, Copyright 2020, American Academy for the Advancement of Science. (m~p) Adapted with permission from Ref. 99, Copyright 2021, Springer Nature. (q~t) Adapted with permission from Ref. 100, Copyright 2022, American Academy for the Advancement of Science

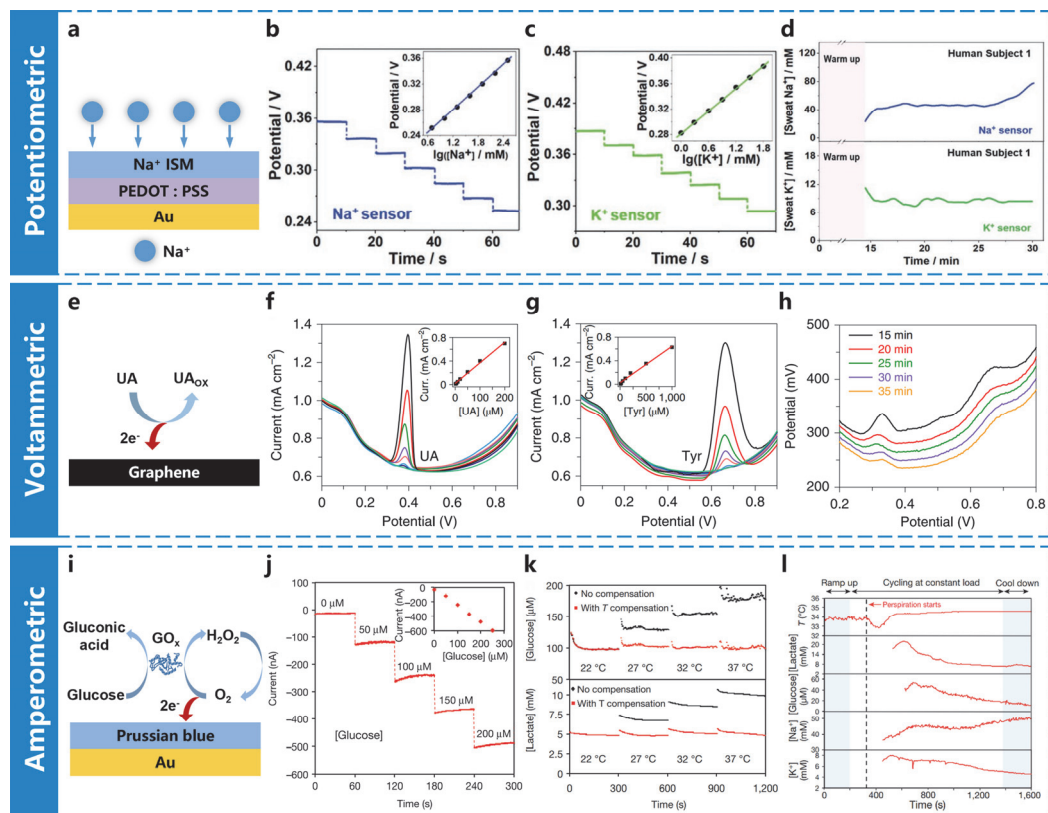


图4 柔性电化学传感器的工作机理、性能以及连续原位监测结果。(a~d)电位型传感器。传感机理示意图(a), Na^+ 传感器(b)和 K^+ 传感器的开路电压测试结果与相应的校正曲线,连续原位监测运动受试者的汗液中 Na^+ 和 K^+ 浓度的结果(d)^[10]。(e~h)伏安型传感器。传感机理示意图(e),尿酸传感器(f)和酪氨酸传感器(g)的测试结果与相应的校正曲线,连续原位监测运动受试者的汗液中尿酸和酪氨酸浓度的结果(h)^[39]。(i~l)安培型传感器。传感机理示意图(i),葡萄糖传感器(j)的测试结果与相应的校正曲线,葡萄糖传感器和乳酸传感器的实时温度补偿(k);佩戴在运动受试者身上的柔性多功能传感阵列的实时分析结果(l)^[10]

Figure 4 Working mechanisms, characterizations, and continuous *in-situ* monitoring results of flexible electrochemical sensors. (a~d) Potentiometric sensors. Schematic of the sensing mechanism (a). The open circuit potential responses of the Na^+ (b) and K^+ (c) sensors with corresponding calibration plots. Results of continuous *in-situ* monitoring of Na^+ and K^+ concentrations in the sweat of an exercising subject (d)^[10]. (e~h) Voltammetric sensors. Schematic of the sensing mechanism (e). The responses of the uric acid (f) and tyrosine (g) sensors with corresponding calibration plots. Results of continuous *in-situ* monitoring of uric acid and tyrosine concentrations in the sweat of an exercising subject (h)^[39]. (i~l) Amperometric sensors. Schematic of the sensing mechanism (i). The responses of the glucose sensor with the corresponding calibration plot (j). Real-time temperature compensation for the glucose and lactate sensors (k). Real-time analysis results of the flexible multifunctional sensing arrays worn on an exercising subject (l)^[10]. (b~d) Adapted with permission from Ref. 10, Copyright 2022, Wiley-VCH. (f~h) Adapted with permission from Ref. 39, Copyright 2020, Springer Nature. (j~l) Adapted with permission from Ref. 10, Copyright 2016, Springer Nature

和 $58.34 \text{ mV} \cdot \text{decade}^{-1}$ 。在佩戴者运动过程中,双功能离子传感系统对汗液的离子水平进行了连续原位监测(图4d)。

3.2 伏安型传感器

伏安型传感器由三电极体系构成,包括具有高电化学活性的工作电极、与工作电极形成闭合电路的对电极,以及具有稳定电位的参比电极。伏安型传感器通常用于检测电活性物质(如尿酸^[38-39]、抗坏血酸^[38]、酪氨酸^[39]和重金属^[102]等)在氧化还原过程中产生的电流,从而确定待测物浓度(图4e)。向电极体系施加扫描电位时,电流信号会随之变化,并在待测物的特征电位处产生电流峰值,峰值大小与待测物浓度具有相关性。

根据施加扫描电位的方式,伏安法可分为循环伏安法^[103]、差分脉冲伏安法^[37-39]、线性扫描伏安法^[23]和方波伏安法^[56,62]。其中,差分脉冲伏安法通过测量脉冲电

位开始前和结束前的电流值并作差,消除了充电电流的影响,使基线更加平整,在电化学传感领域被广泛应用。图4f和4g展示了使用差分脉冲伏安法测试尿酸和酪氨酸浓度的结果^[39],两种待测物的特征峰位具有显著差异,因此可用于汗液中的同时监测(图4h),为痛风等疾病的管理提供帮助。

3.3 安培型传感器

与伏安型传感器相似,安培型传感器也采用三电极体系,通过测量固定电位下的电流信号来确定物质浓度。向电极体系施加适宜的固定电位,发生氧化或还原反应的物质会与工作电极间产生电子转移,从而产生与物质浓度成比例的电流信号。安培型传感器的工作电极通常需要修饰特异性识别标志物的成分,例如葡萄糖氧化酶、乳酸氧化酶、乙醇氧化酶和尿酸氧化酶,分别用于检测葡萄糖^[10,34,41]、乳酸^[10,41]、乙醇^[34,49]和尿酸^[41]。图

4i 为葡萄糖传感器的机理示意图. Gao 等^[10]在多功能汗液分析贴片上集成了葡萄糖传感器(图 4j)、乳酸传感器和温度传感器. 由于酶的活性受温度的影响较大, 因此酶基安培型传感器的读数需要根据温度变化进行校准(图 4k), 最终实现准确可靠的多指标原位汗液分析(图 4l). 由于酶分子的活性受温度和 pH 值等因素的影响较大, 且易于失活, 酶基传感器的稳定性和重复性通常较差. 对此, 功能性纳米粒子修饰的无酶安培型传感器也被广泛研究, 实现了对于葡萄糖等代谢物的稳定检测^[104-106].

值得注意的是, 虽然伏安型和安培型传感器所输出的都是物质在氧化还原时产生的电流信号, 但它们可能提供不同的信息. 如果需要检测具有多个氧化还原状态的物质或测量氧化还原反应的动力学特性, 伏安型传感器更为合适. 如果只关注特定物质的浓度, 并且物质在电化学过程中有可控的氧化还原行为, 安培型传感器则更为合适. 此外, 安培型传感器还有利于排除电位变化引起的其他电活性物质的干扰. 因此, 针对特定物质的传感器选择需要综合考虑物质的特性、测量需求以及传感器类型的优势.

3.4 电化学生物传感器

电化学生物传感器是一类基于生物亲和识别的新型传感器, 其结构通常包含用于特异性识别目标分子的生物分子敏感元件, 以及将识别事件转化为电学信号的信号转换元件, 通过关联电学信号与目标分子浓度来实现检测^[8]. 生物敏感元件的种类多样, 包括抗体^[107-108]、核酸适配体^[109-110]、分子印迹聚合物(molecularly imprinted polymer, MIP)^[111-112]和细菌^[113]等. 与前述的目标识别机制(离子选择性识别、酶促反应和直接氧化等)相比, 基于生物敏感元件的传感器具有高度的特异性和灵敏性, 适用于定量检测生物流体中与疾病相关的超低浓度($\text{nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 或更低)生物标志物, 如激素和蛋白质等. 目前大部分的电化学生物传感器仅供一次性使用, 尚不能用于连续原位监测.

根据所使用的生物敏感元件, 电化学生物传感器可细分为免疫传感器、核酸传感器和 MIP 传感器等. 免疫传感器利用抗体-抗原相互作用实现对特定生物分子的选择性定量检测, 具有高度特异性, 但抗体的高亲和力和稳定性需要经过严格的预筛选^[114]. 核酸传感器则通过碱基互补配对原则, 检测特定的 DNA 或 RNA 序列, 适用于基因检测和病原体检测, 该类传感器特异性强且响应速度快, 但对核酸序列的变异较为敏感^[115-117]. MIP 传感器则以定制的 MIP 作为敏感元件, 特异性地识别并检测目标分子, 该类传感器因其可定制化的特性而具有更广的适用范围^[118]. 通过原位再生技术, Wang 等^[23]解决了传统 MIP 传感器无法反复使用的难题. 目前, 电化学生物传感器已被广泛用于分析蛋白质^[119-120]、多肽^[107]、氨基酸^[23,121]和激素^[122-123]等低浓度标志物.

4 柔性电化学传感器用于生物流体的无创检测

近年来, 针对柔性电化学传感器在生物流体无创检测方面的应用, 已有众多研究见诸报道. 汗液、间质液、泪液、唾液和呼吸气体因其易得性而被用作无创检测的主要对象, 这些生物流体的医学价值在研究中也逐步被发掘. 本章将依次介绍柔性电化学传感器在基于汗液、间质液、泪液、唾液和呼吸流体的无创检测方面的研究进展.

4.1 柔性电化学传感器用于汗液检测

人体皮肤组织具有丰富的汗腺, 其分泌的汗液含有多种与健康相关的生物标志物, 包括电解质(如 Na^+ 、 K^+)、代谢物(如葡萄糖、乳酸、尿酸和尿素)、激素(如皮质醇)和少量的蛋白质. 此外, 汗液还可能含有外源性物质, 如乙醇、药物^[37]或重金属^[102]等. 研究表明, 汗液中葡萄糖^[15]、乙醇^[16]等生物标志物的浓度与其在血液中的浓度高度相关, 这使得汗液检测成为一种潜在的对生理状态进行无创评估的方式.

运动是产生汗液的主要方式, 研究者们针对运动产生的汗液研制了多种柔性电化学传感器. 该类传感器因其轻薄柔性而易于被贴附或穿戴于人体体表, 在不影响人体运动的情况下, 即可原位收集和分析汗液, 并将分析结果无线传输至手机等终端, 最终实现对运动状态的无创、实时且连续的分析.

最初, 单一功能的传感器是研究的主流, 例如乳酸传感器^[48]和 Na^+ 传感器^[124]等. 进一步地, 研究者们将多种电化学传感器集成于同一系统, 从而实现汗液中多种生物标志物的同时监测. 例如, He 等^[38]以碳化平纹蚕丝织物作为电极材料, 在柔性基底上集成了可选择性检测葡萄糖、乳酸、维生素 C、尿酸、 K^+ 和 Na^+ 六种物质的电化学传感器, 从而实现了六种生物标志物的同时非侵入式监测(图 5a).

考虑到生物物理信号(如体温和心率)和生物化学信号之间的复杂关联以及温度对电化学传感的影响, 亟需发展可同时监测物理与化学信号的多模态传感器. Gao 等^[10]将传感器与柔性 PCB 上的集成电路整合到 PET 基底上, 制备了可与皮肤稳定接触的智能腕带或头带, 实现了对汗液中四种待测物稳定和准确的原位监测, 该系统同时集成了温度传感器, 用于反映使用者的皮肤温度并对电化学信号进行实时校准. Yang 等^[39]则研制了一种在柔性 PI 基底上全激光加工而成的包含微流道、化学传感器和物理传感器的可穿戴汗液传感器平台(图 5b), 通过激光加工的方法可制得具有定制化图案的传感器和导电通路, 其中电化学传感器用于对汗液中低浓度的尿酸和酪氨酸的准确测定, 温度和应变传感器用于实时监测体温和呼吸频率. 同时, 基于激光加工的微流体通道可实现对待检汗液的实时更新, 并削弱了汗液蒸发对测试准确性的影响, 从而提高汗液分析的时间分辨率和

准确性. 作者展示了该系统在用于预防和治疗痛风和代谢紊乱等疾病方面的潜力.

上述传感器适用于可通过运动等方式产生大量汗液的情况, 因此不适用于处在静息状态的人群, 比如久病卧床的患者. 针对该问题, 研究者发展了电刺激^[23,34,36,65]、热刺激^[28,64]等方式用于诱导汗液的产生. 其中, 热刺激会加剧水蒸发从而影响测试结果的准确性, 并且过高的温度也会影响酶传感器的稳定性. 而电刺激方式(也被称为电离子渗透疗法)是一种相对成熟且易于与电化学传感单元集成的技术. 如图 5c 所示, 电刺激需要以两片水凝胶分别作为阴极和阳极, 其中阳极水凝胶负载一定浓度的汗腺刺激药物, 如毛果芸香碱^[34,36,49]、卡巴胆碱^[23]等毒蕈碱型受体激动剂. 当阴阳两极间通入微小电流刺激(约 $0.2 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$)时, 带正电的药物离子在电势作用下可渗入表皮并向阴极迁移, 期间与汗腺相互作用并刺激其分泌汗液^[97]. 例如, Kim 等^[49]制作了基于电刺激产生汗液的纹身状乙醇传感器, 用于酒精滥用筛查(图 5c). 然而, 汗液扩散进入水凝胶之后才进行测试, 这一过程会影响结果的准确性. Emaminejad 等^[36]将

电离子渗透疗法的阴阳两极设计为正对的弧形结构, 分布于离子选择性电极的两侧, 制成了可按需通过电刺激产生汗液并进行检测的汗液分析贴片. 该工作将临床上需要刺激、采集、分析等多步操作的囊性纤维化诊断技术集成于一个可穿戴系统, 让婴幼儿患者摆脱了医学仪器的束缚, 从而降低了对婴幼儿患者依从性的要求. Hojaiji 等^[65]则提出了多隔间的分布式设计, 可对汗液进行程序化的定时刺激与分析, 从而降低了操作难度和复杂性, 用于改善用户体验.

上述工作均采用毛果芸香碱作为汗腺刺激药物, 实现了对于汗液的按需刺激与分析, 但缺少有效收集与运输汗液的结构. 对此, Wang 等^[23]选用卡巴胆碱药物作为刺激剂, 实现了比毛果芸香碱作用面积更大、更持久的排汗效果(图 5d). 结合模拟优化而得的多入口微流道设计, 该电化学传感器实现了汗液的按需刺激—收集—分析一体化, 不仅提升了电刺激产生并收集汗液的效率, 而且能及时更新待检汗液, 从而提升检测的实时性和准确性.

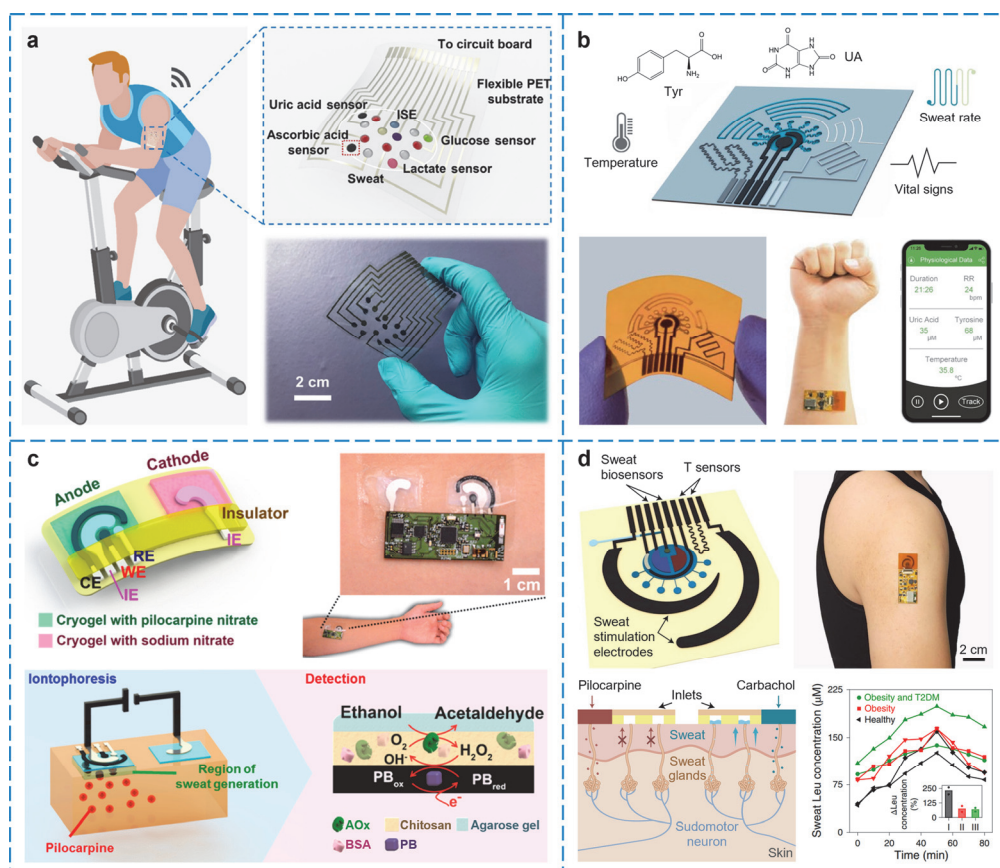


图 5 柔性电化学传感器用于汗液分析. (a)用于实时和多路原位汗液分析的电化学传感贴片^[38]; (b)全激光加工而成的汗液收集及多模态分析系统^[39]; (c)用于监测汗液中酒精浓度的纹身状离子电渗生物传感系统^[49]; (d)用于监测代谢物和营养物质的可穿戴电化学生物传感器^[23]

Figure 5 Flexible electrochemical sensors for sweat analysis. (a) An electrochemical sensing patch for real-time and *in-situ* multiplex sweat analysis^[38]. (b) A laser-engraved sweat collection and multimodal analysis system^[39]. (c) A tattoo-based iontophoretic-biosensing system for alcohol monitoring^[49]. (d) A wearable electrochemical biosensor for the monitoring of metabolites and nutrients^[23]. (a) Adapted with permission from Ref. 38, Copyright 2019, American Academy for the Advancement of Science. (b) Adapted with permission from Ref. 39, Copyright 2020, Springer Nature. (c) Adapted with permission from Ref. 49, Copyright 2016, American Chemical Society. (d) Adapted with permission from Ref. 23, Copyright 2022, Springer Nature

基于运动产汗、电刺激产汗等多种产汗方式, 汗液传感器可在多种应用场景中得到应用, 并且这类器件质轻、柔性、可穿戴的形态使其能够和谐地融入人类的日常生活, 从而有助于实现便捷、长时的健康监测与远程医疗。

4.2 柔性电化学传感器用于间质液检测

间质液包裹着组织内的细胞, 是细胞接收营养物质、分泌废物和通过分子信号进行交流的介质。间质液与血液之间的物质交换界面是仅由单层内皮细胞组成的毛细血管壁, 因此, 间质液的物质组成与血液具有相关性^[19], 二者的组成在电解质、葡萄糖、乙醇、小分子蛋白等方面非常相似^[17-18]。进一步地, 靠近皮肤表面的真皮间质液因其易得性而被广泛用于微创或无创检测, 例如诊断代谢紊乱或评估器官衰竭^[125-126]。

微创是获取真皮间质液的直接手段, 雅培公司研发的 FreeStyle Libre Flash 针状葡萄糖监测系统将传感器集成在截面积仅为 0.29 mm^2 的针上, 传感模块在皮下 5 mm 处与间质液接触(图 6a)^[57,127]。该系统不需要用传统

的指尖采血血糖分析设备进行校准, 降低了患者的不适感。并且其可连续两周记录血糖数据, 数据准确性与基于血液的手指穿刺血糖仪(平均绝对相对偏差约为 10%)相近^[58], 获得了广泛的市场接受度。此外, 微针阵列也是微创检测间质液的重要方式, Tehrani 等^[54]研制了用于连续监测间质液中多种标志物的可穿戴微针阵列, 微针的横截面积仅为 0.03 mm^2 , 刺入皮表的深度仅为 0.85 mm, 几乎不会产生痛感(图 6b), 但其数据准确性还有待提升。此外, 微透析或毛细作用吸收等方式也被用于微创提取间质液, 从而进行成分分析^[19]。

相比于微创, 无创检测因其非侵入性而避免了感染的风险。如图 6c 所示, 与电离子渗透疗法相似, 反向电离子渗透疗法通过向皮表的两个电极施加数分钟的恒定电流(约 $0.2 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$), 体内的离子(如 Na^+)作为电荷载体发生定向迁移, 形成电渗流, 并带动中性分子(如葡萄糖)向皮表运动, 从而实现间质液的无创提取, 此过程无需药物辅助^[97]。GlucoWatch 是首款经美国食品药品监督管理局认证的商业化无创血糖监测器件, 它通过

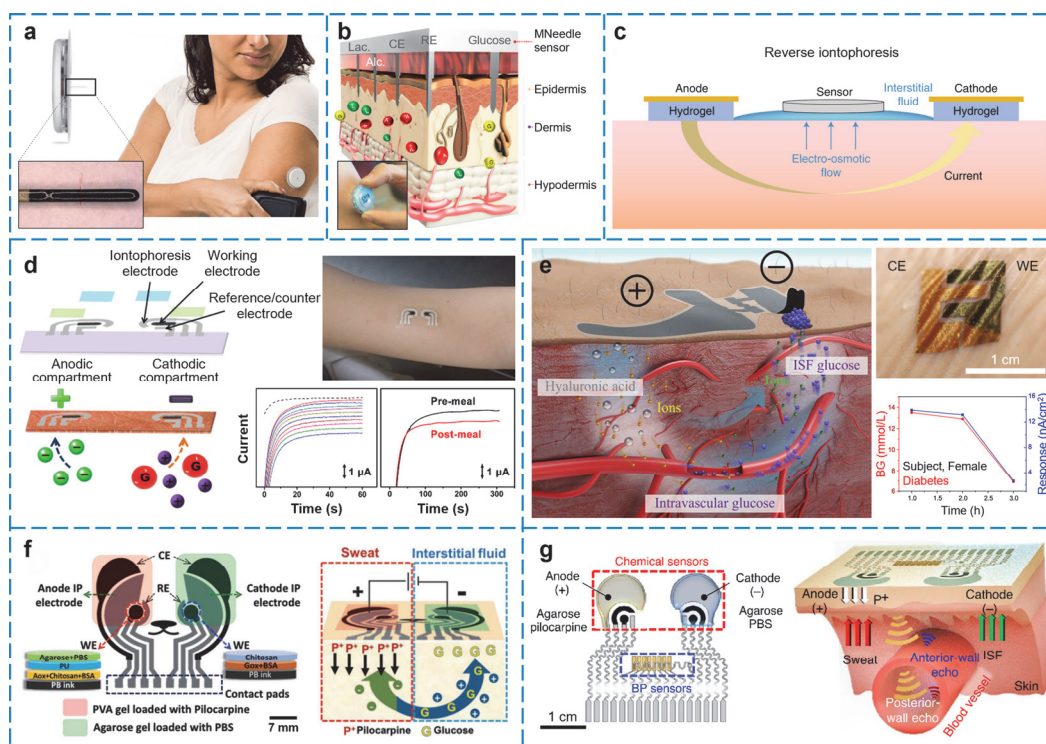


图6 柔性电化学传感器用于间质液分析。(a)雅培 FreeStyle Libre Flash 针状葡萄糖传感器^[127];(b)用于连续监测间质液中的多种生物标志物的可穿戴微针阵列^[54];(c)反向电离子渗透疗法用于无创提取间质液的原理示意图^[97];(d)用于监测间质液中葡萄糖浓度的纹身状传感贴片^[12];(e)用于无创血糖监测的基于电化学通道的类皮肤生物传感器系统^[66];(f)用于同时分析汗液和间质液的纹身状传感贴片^[34];(g)同时监测血流动力学和代谢物的表皮贴片^[75]

Figure 6 Flexible electrochemical sensors for interstitial fluid analysis. (a) Abbott FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System based on a probe^[127]. (b) A wearable microneedle array for the continuous monitoring of multiple biomarkers in interstitial fluid^[54]. (c) Schematic of reverse iontophoresis for noninvasive extraction of interstitial fluid^[97]. (d) A tattoo-based sensing patch for monitoring glucose concentration in interstitial fluid^[12]. (e) A skin-like biosensor system via electrochemical channels for noninvasive blood glucose monitoring^[66]. (f) A tattoo-based sensing patch for simultaneous monitoring of sweat and interstitial fluid^[34]. (g) An epidermal patch for simultaneous monitoring of haemodynamic and metabolites^[75]. (a) Adapted with permission from Ref. 127, Copyright 2019, Springer Nature. (b) Adapted with permission from Ref. 54, Copyright 2022, Springer Nature. (c) Adapted with permission from Ref. 97, Copyright 2018, Springer Nature. (d) Adapted with permission from Ref. 12, Copyright 2015, American Chemical Society. (e) Adapted with permission from Ref. 66, Copyright 2017, American Academy for the Advancement of Science. (f) Adapted with permission from Ref. 34, Copyright 2018, Wiley-VCH. (g) Adapted with permission from Ref. 75, Copyright 2021, Springer Nature

反向电离子渗透疗法, 将间质液无创提取至传感单元, 可测得间质液中葡萄糖的含量并推算出使用者的血糖水平^[128]. 然而, 由于反复的电流刺激会刺激甚至灼伤皮肤, 该传感器最终退出了市场. 进一步地, Bandodkar 等^[12]制备了一种无创提取与分析间质液的纹身状葡萄糖传感器(图 6d). 通过使用普鲁士蓝换能器, 该传感器所需的电位比 GlucoWatch 更低, 提取间质液所需的电流密度也明显低于 GlucoWatch. 为进一步提升间质液检测的准确性, Chen 等^[66]将反向电离子渗透疗法与电化学双通道设计相结合, 将透明质酸渗入皮下以提升间质液的渗透压, 从而促进血管中的葡萄糖定向渗流至皮表, 继而通过 $3.8\ \mu\text{m}$ 厚的超共形葡萄糖传感器进行检测, 结果发现所得的间质液葡萄糖浓度与静脉血糖浓度具有高度相关性(图 6e).

上述用于连续无创监测生物标志物的柔性电化学传感器仅限于对单一生物流体的分析, 对此, Kim 等^[34]基于单个器件, 实现了对两种不同生物流体的同时无创提取和分析(图 6f). 通过在阳极和阴极处分别采用电离子渗透疗法和反向电离子渗透疗法, 分别无创提取汗液和间质液, 两种生物流体相对独立地被用于乙醇和葡萄糖的原位检测, 所得结果可反映出血液中相应物质的浓度变化. 进一步地, Sempionatto 等^[75]将该技术与基于超声波换能器的血流动力学(血压和心率)监测单元结合, 实现了连续、同时的声学 and 电化学传感, 用于监测日常活动对生理状态的影响, 有助于预防异常生理变化(图 6g).

当前, 针对间质液的无创检测仍存在许多待解决的问题. 例如, 间质液中物质浓度的变化与血液中存在数

分钟的滞后^[22]. 同时, 间质液的被动提取有可能破坏间质液、血液和淋巴液之间微妙的渗透压平衡, 其可能引发的局部炎症会进一步影响提取液中许多分析物的浓度^[19], 从而影响测试结果的准确性.

4.3 柔性电化学传感器用于泪液检测

泪液同样是人体最常见的生物流体之一, 是无创传感研究中的重要检测对象. 当人体泪液均匀分布于眼球表面时, 常被分为三层, 最内层为黏蛋白层/粘液层, 富含各种有助于保持水分的黏蛋白; 其次为中间层, 又名水液层, 为泪液的主体层; 最外层为脂质层, 具有润滑和锁住水分的作用^[129-130]. 泪液的多层结构决定了其复杂的化学组成. 除去其主要成分水之外, 泪液还含有无机离子(如 Na^+ 和 K^+ 等, 以保持泪液与血液、细胞内液的渗透压平衡)^[131-132]、有机小分子物质(如葡萄糖^[13]、尿素^[133]和乳酸^[134]等)、蛋白质(如免疫球蛋白^[135]和乳铁蛋白^[136]等). 这些物质组成大多与其在人体血液中的含量具有相关性^[137-138], 可用于反映人体的健康状况. 这为基于泪液分析的无创检测提供了基础. 然而, 泪腺常由于光照、灰尘等物理刺激而反射性地分泌泪液, 从而影响泪液组成与血液的相关性.

将泪液传感器集成在隐形眼镜上是目前应用最广泛的无创检测泪液的形式. Kim 等^[50]构建了一种泪液葡萄糖含量-眼压测量的双功能隐形眼镜(图 7a), 可用于糖尿病和青光眼的同时诊断. 在材料方面, 该传感器将石墨烯与金属纳米线用于构建传感和传导单元, 从而使整体器件具有良好的透光性, 解决了隐形眼镜基器件阻碍使用者视野的问题.

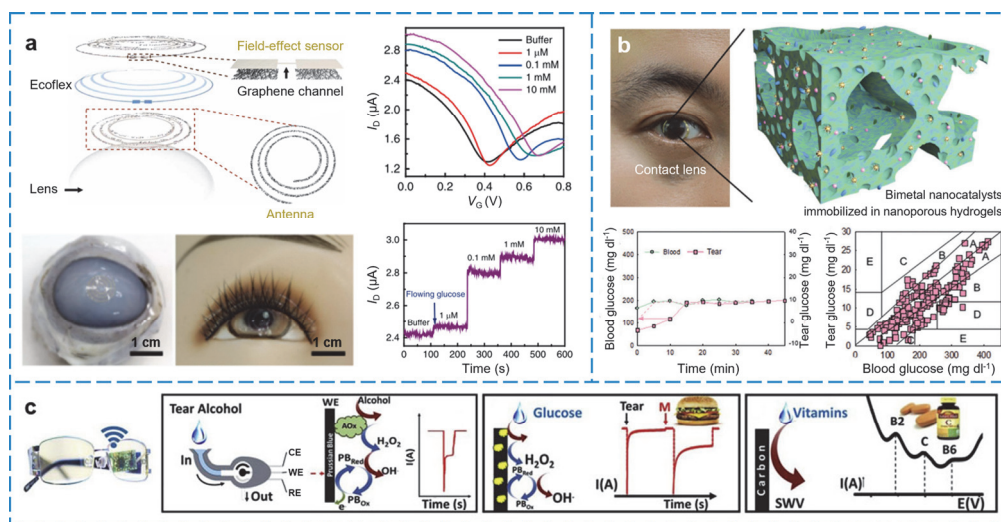


图 7 柔性电化学传感器用于泪液分析. (a) 用于葡萄糖传感和眼压监测的智能传感隐形眼镜^[50]; (b) 基于双金属纳米催化剂和纳米多孔水凝胶的用于连续葡萄糖监测的智能隐形眼镜^[51]; (c) 用于无创检测酒精、葡萄糖和维生素的眼镜基泪液生物传感系统^[62]
Figure 7 Flexible electrochemical sensors for tear analysis. (a) A wearable smart sensor system integrated on soft contact lenses for wireless ocular diagnostics^[50]. (b) Smart contact lenses based on bimetallic nanocatalysts and nanoporous hydrogels for continuous glucose monitoring^[51]. (c) A glasses-based tear biosensing system for noninvasive detection of alcohol, glucose, and vitamins^[62]. (a) Adapted with permission from Ref. 50, Copyright 2017, Springer Nature. (b) Adapted with permission from Ref. 51, Copyright 2022, Wiley-VCH. (c) Adapted with permission from Ref. 62, Copyright 2019, Elsevier

由于泪液中检测物质的浓度较低,所以传感器需具有低检测限和高灵敏度. Kim 等^[51]将负载了金和铂双金属纳米催化剂的水凝胶融入到隐形眼镜中,制作了一款灵敏度高、检测限低、可长时间稳定监测葡萄糖水平的智能隐形眼镜(图 7b). 当葡萄糖氧化酶催化葡萄糖氧化并产生过氧化氢(H_2O_2)时,具有高催化活性和导电性的纳米催化剂可促进 H_2O_2 的迅速分解,进而介导快速的电荷传递. 因此,该传感器表现出 $82.08 \mu\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{mmol}^{-1}$ 的高灵敏度以及 $0.1 \text{ mg}\cdot\text{dL}^{-1}$ 的低检测限. 实验证明,该隐形眼镜测得的泪液葡萄糖值与血糖值高度相关(Pearson 相关系数为 0.82).

负载于隐形眼镜的泪液传感器具有突出的轻便性和稳定性,然而其对角膜的磨损和对泪膜脂质层的损伤等问题尚待解决. 因此,非隐形眼镜式的穿戴式泪液传感同样具有研究的必要性. Sempionatto 等^[62]将微流体电化学传感器集成到眼镜的鼻梁垫中(图 7c),通过微流控系统收集眼角处分泌的泪液并进行生物标志物的检测. 该系统具有优良的拓展性,通过修饰工作电极可实现泪液中乙醇、葡萄糖和多种维生素的检测,检测结果与常规检测方式具有可比性. 该设计完美避免了隐形眼镜式的传感器件中传感模块直接接触眼睛等弊端,巧妙平衡了穿戴的便捷性与传感性能.

4.4 柔性电化学传感器用于唾液检测

唾液是人体最易获取的生物流体之一,也是人体免疫的第二层屏障,起着缓冲、冲洗和抗菌的作用,由于其多样的生物功能,其化学组成也较为复杂. 并且唾液与外环境交流过多,例如所咀嚼过的食物会显著影响唾

液的成分. 因此,作为检测物质而言,唾液的干扰因素较多,需要研发抗干扰能力更强的传感器. 如图 8a 所示, Arakawa 等^[52]在牙套型唾液葡萄糖传感器上构建了一层醋酸纤维膜作为干扰排斥膜,它能够降低唾液中抗坏血酸和尿酸污染物产生的信号干扰. 该传感器通过在口腔中无线检测的方式获得了稳定的信号输出,有望在未来进一步智能化升级.

常规的葡萄糖传感器通常使用葡萄糖氧化酶进行检测,然而口腔环境的 pH 值通常为 6.6~7.1,从而使得适合在 pH 值为 3~5 工作的葡萄糖氧化酶在口腔内会逐渐失活,因此无酶的葡萄糖传感器更适合应用于唾液检测. 如图 8b 所示, Adeniyi 等^[139]制备了一种基于酞菁钴(cobalt phthalocyanine, CoPc)、单壁碳纳米管(single-walled carbon nanotubes, SWCNT)和还原氧化石墨烯(reduced graphene oxide, rGO)的新型电催化剂 SWCNT/rGO/CoPc,并利用该材料构建了无酶葡萄糖传感器. 在该传感器中, CoPc 作为模拟酶的模块,催化葡萄糖的电氧化过程; SWCNT/rGO 作为信号放大基体,以提高 CoPc 的电催化活性,从而提高传感器灵敏度. 在实际检测中,该器件表现出优异的灵敏度($992.4 \mu\text{A}\cdot\text{L}\cdot\text{mmol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$)与极低的检测限($0.12 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$),克服了酶基葡萄糖传感器稳定性差和重现性差的问题.

此外,对于唾液传感而言,选择一种便捷舒适的可穿戴载体是实现其连续检测的关键之一. 在目前的研究中,与牙齿贴合是备受青睐的方案. Mannoor 等^[140]基于丝素蛋白的生物吸收能力,研发了一种贴附于牙釉质的无源无线石墨烯纳米传感器,用于检测唾液中的细菌含量(图 8c). 该设备灵敏度很高,其可用于检测单个细菌.

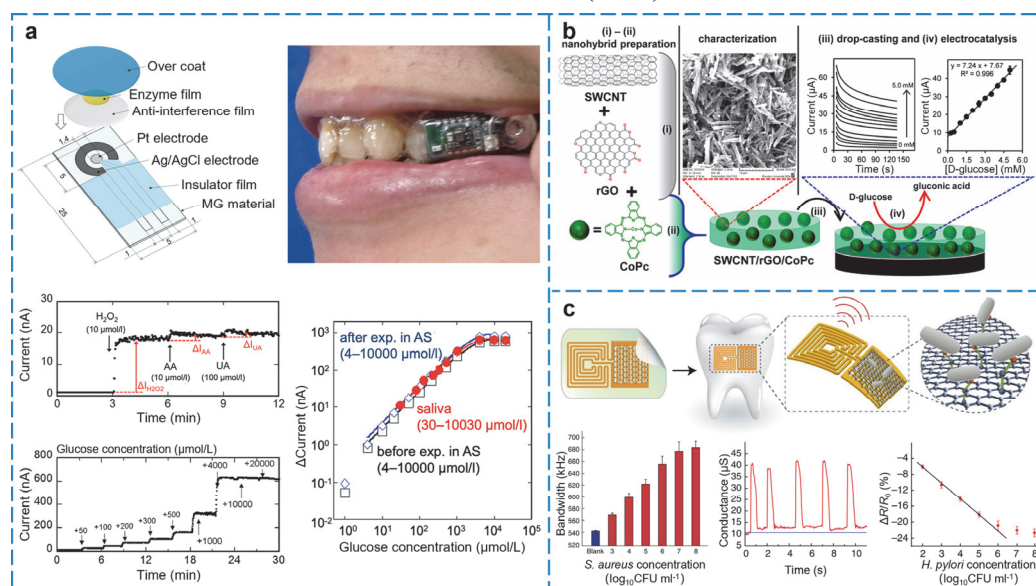


图 8 柔性电化学传感器用于唾液分析. (a)用于体内唾液葡萄糖测量的醋酸纤维材质的牙套型传感器^[52]; (b)用于检测唾液中葡萄糖含量的基于酞菁钴-碳纳米管还原氧化石墨烯的超灵敏传感材料^[139]; (c)用于细菌无线检测的牙齿贴片状电化学传感器^[140]

Figure 8 Flexible electrochemical sensors for saliva analysis. (a) Brace-type sensor made of acetate for salivary glucose measurement in the body^[52]. (b) Ultrasensitive sensing material based on the reduction of graphene oxide by cobalt-carbon nanotubes for glucose detection in saliva^[139]. (c) Electrochemical dental veneer sensor for wireless bacterial detection^[140]. (a) Adapted with permission from Ref. 52, Copyright 2020, American Chemical Society. (b) Adapted with permission from Ref. 139, Copyright 2021, Elsevier. (c) Adapted with permission from Ref. 140, Copyright 2012, Springer Nature

4.5 柔性电化学传感器用于呼吸检测

呼吸过程涉及人体的众多器官, 呼出气体的成分往往十分复杂, 除二氧化碳、水蒸气以及残余氧气外, 还包括微量的氨气、 H_2O_2 等物质. 研究表明呼出气体的各组分含量与身体健康状况密切相关, 例如, 人体呼出的氨气浓度可以反映肾脏的健康情况, H_2O_2 浓度可反映呼吸系统疾病, 甚至呼出气体的湿度也可以作为一种健康监测指标. 此外, 呼吸的频率和强度也与肺部的健康状况密切相关, 有助于监控人体肺部疾病的康复进程. 因此, 通过呼出气体进行人体健康状态的无创检测具有重要的潜力和医学价值.

当人体肾脏或胃部出现病变时, 其处理体内氨的能力减弱, 会导致部分氨以氨气的形式随呼吸气体排出. 因此, 对于呼吸氨的检测可以在一定程度上反映人体肾脏以及胃部的功能状况. 如图 9a 所示, Wu 等^[141]将含有聚苯胺和多壁碳纳米管的复合传感材料滴涂于一次性口罩, 制备了氨气传感器. 氨气作为还原性气体, 可与聚苯胺发生氧化还原反应, 从而使传感器产生与氨气浓度相关的电信号变化. 在测试中, 该传感器对于氨气的响应是其他常见干扰气体的 20 倍, 体现了良好的选择性. 此外, 该纳米复合传感器电阻信号的频率和幅值可实时反映呼吸频率与强度, 在检测生物标志物的同时, 可全面反映呼吸状况.

医学研究表明, H_2O_2 是与哮喘^[142]和慢性阻塞性肺疾病^[143]相关的重要生物标志物, 但由于 H_2O_2 在空气中

容易氧化, 在呼气中难以测量, 其在水溶液中也因 pH 的变化而不稳定. 对此, Maier 等^[35]通过丝网印刷的方式构建了一种用于实时原位监测 H_2O_2 的可穿戴纸基电化学传感器(图 9b). 除去常规的基于普鲁士蓝的三电极设计, 该器件还加入了空白的碳电极, 用于减弱背景信号的干扰. H_2O_2 将与工作电极发生氧化还原反应, 产生与其浓度具有相关性的电流信号. 该传感器最终被集成在医用呼吸面罩的呼吸阀中, 用于检测手术时病人的呼吸系统状况. 该设计在实现机械稳定的同时, 避免了呼吸水蒸气冷凝导致短路的问题, 使其在医疗领域具有应用潜力.

水蒸气作为呼出气体的重要组成部分, 除去其体现人体含水量的作用外, 仍有众多待发掘的生理意义. Li 等^[74]基于金属-空气氧化还原反应, 制备了一种以石墨纸与铝箔为阴阳极、中间充满着氧化石墨烯/丝素蛋白/溴化锂凝胶电解质的自供电电化学湿度传感器(图 9c). 由于凝胶电解质部分有着优异的亲水吸湿性, 该结构的输出电流对于空气湿度变化极其敏感. 将该湿度传感器与蜂鸣器和发光二极管一同集成在智能呼吸面罩上, 所得系统能够对睡眠呼吸暂停综合征进行精确的检测并发出警报, 具有重要的医学价值.

5 总结与展望

与此前报道的大多数用于追踪身体运动和生命体征的物理传感器不同, 柔性电化学传感器能够在分子水

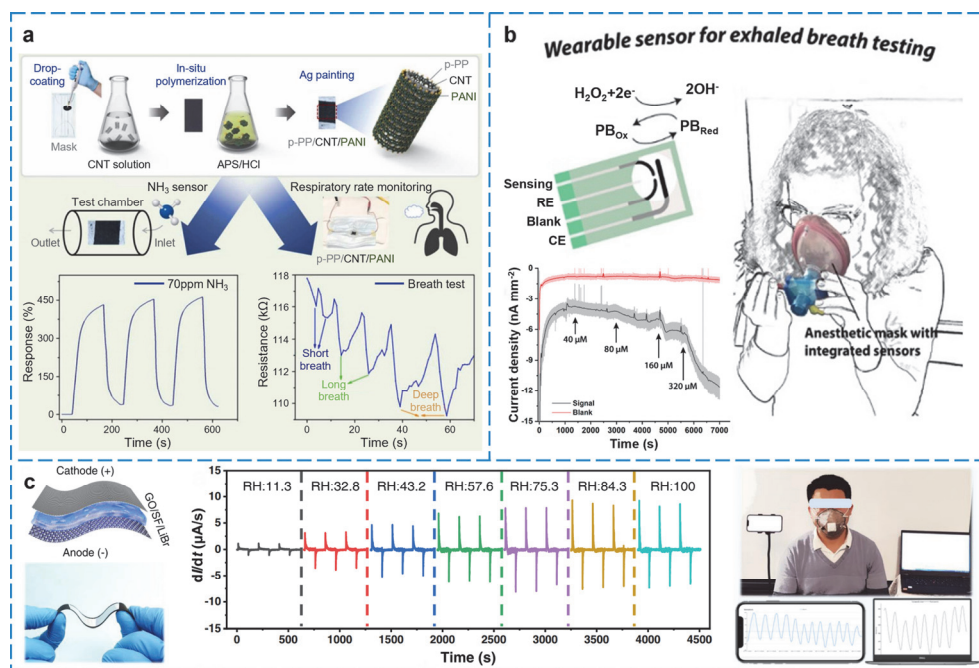


图 9 柔性电化学传感器用于呼吸分析. (a) 用于监测氨气和人体呼吸的基于聚苯胺/CNT 纳米复合材料的口罩式传感器^[141]; (b) 用于实时测量 H_2O_2 的纸基口罩式传感器^[35]; (c) 基于金属-空气氧化还原反应的柔性电化学湿度传感器及其在呼吸监测中的应用^[74]

Figure 9 Flexible electrochemical sensors for breath analysis. (a) A wearable mask sensor based on polyaniline/CNT nanocomposites for monitoring ammonia gas and human breathing^[141]. (b) A paper-based mask sensor for real-time hydrogen peroxide measurement in respiration^[35]. (c) Flexible electrochemical humidity sensors based on metal-air redox reaction for respiration monitoring^[74]. (a) Adapted with permission from Ref. 141, Copyright 2023, Elsevier. (b) Adapted with permission from Ref. 35, Copyright 2019, American Chemical Society. (c) Adapted with permission from Ref. 74, Copyright 2022, Springer Nature

平上快速、实时甚至连续监测生物标志物,从而有助于更深层次地理解与追踪人体的健康状况并服务于智慧医疗。汗液、间质液、泪液、唾液和呼吸等生物流体因其易得性和其成分与健康状况的关联性而被用作无创检测技术的分析对象。经过多年的研究,该领域已取得令人瞩目的进展,同时,仍存在许多挑战和机遇。

首先,先进电化学传感器的构筑离不开材料及其加工工艺的发展。制备具有可拉伸性、轻薄透气性、生物相容性以及抗菌性等多种优点的柔性基底对于提升可穿戴电化学传感器的检测稳定性和穿戴舒适性具有重要意义。在实际生产和应用中,低成本、规模化的传感器制备工艺也是关键考虑因素。相较于昂贵的微纳加工技术,成本较低且适于规模化生产的丝网印刷^[75]、卷对卷凹版印刷^[144]、喷墨打印^[145]、转移印刷^[146]、3D 打印^[147]、激光雕刻^[39]和静电纺丝^[148]等技术逐步被应用起来,有望在未来实用化器件的制造中发挥重要作用。

对于传感功能单元,从基础科学的角度出发,提出新的传感机理以提升现有传感技术的性能或者功能有助于该领域的进一步发展。从其应用的角度来看,检测未被研究的新标志物或进一步发掘现有标志物的医学意义也尤为重要。此外,传感单元通常采用一次性的薄膜或纹身形态,如何实现此类传感单元的长时间使用或者循环再生是一个极其重要的问题。

从传感器的整体设计来看,需选取具有更小外形、更高数据精度、更低功耗和更广通信范围的设计决策单元,而其供能单元应同时具备稳定充足的供电能力和可穿戴性,以实现自供电电化学传感器的独立形态。同时,提高能量收集技术的能量转化效率、延长供电单元的使用寿命仍亟待研究。此外,可以预见,机器学习技术将对可穿戴器件的数据处理与分析产生深远的影响,从而有助于更深入、更准确地反映人体健康状况,进而大力提升电化学传感器在健康与医疗领域的价值。

从柔性可穿戴系统的层面上看,其功能已从单个或多个标志物的检测发展为多模态传感,通过同时采集电化学信号、机械变形信号、电生理信号甚至声学信号等,不仅能够相互校准从而提高数据准确性,而且还能更全面地反映健康状况,从而实现对个体健康状态更准确、更及时的追踪和记录。进一步地,在检测的基础上加入治疗单元以实现闭环式传感与治疗一体化是一个重要趋势^[7]。例如, Lee 等^[149]在汗液葡萄糖传感贴片中加入了响应性释放药物的模块,从而实现了血糖管理的反馈治疗。此外,加入显示模块从而避免与外部设备之间进行连接,有助于实现电化学传感器的独立运行。例如, Yin 等^[24]在传感器中集成了可拉伸电池和低功耗电致变色显示器,实现了汗液中标志物浓度的实时显示,所制得的薄膜基器件可作为独立设备运行,无需与外界设备进行有线或无线连接。

从无创医学检测的角度出发,汗液等生物流体的组

成与血液的深层联系仍有待全面和深入的研究,其关联性仍需通过大量的动物实验和人体试验进行验证。除了备受关注的几类生物流体外,新的或研究较少的流体类型(如鼻腔分泌物)的检测也存在诸多可能。提取与分析其他生物流体将有益于其他分支学科的发展。此外,人体的健康水平往往需要多种生物标志物的数据进行综合评定,因而探究多种生物标志物之间的关联并发展针对某种特殊检测需要的多通道型电化学传感器及其智能分析系统具有重要意义。

展望未来,柔性电化学传感器在无创医学检测领域呈现出令人振奋的应用前景,有望在多种应用场景中发挥重要作用。例如,在运动监测方面,柔性电化学传感器能够持续追踪运动者的生理状态,为个性化的康复或训练计划提供准确的数据支持^[150]。在疾病诊断方面,通过监测生物流体中的特定标志物,传感器有望在早期筛查疾病方面发挥关键作用,如利用汗液中电解质的水平诊断囊性纤维化疾病^[36]等。在饮食及营养监测方面,柔性电化学传感器可以非侵入性地追踪生物流体中的营养信息(如葡萄糖和氨基酸等),为管理糖尿病^[149]、代谢综合征^[23]等慢性疾病提供实时的数据支持。在有效药物水平监测和药物滥用治理方面,传感器能够监测体液中药物浓度的实时数据,从而帮助优化药物治疗效果,并预防药物滥用现象^[37,49]。在慢性病的监测与管理方面,柔性电化学传感器也具有很大潜力,例如生物流体中 C 反应蛋白水平的监测,有望应用于感染、慢性阻塞性肺病或心力衰竭等慢性疾病的管理^[114]。此外,柔性电化学传感器还有望应用于抑郁症等心理疾病,通过监测皮质醇激素等心理压力标志物的浓度,该类传感器能够帮助评估个体的心理状态^[40,45,70]。

总之,随着科技发展,柔性电化学传感器在无创医学检测领域正在展示着越来越显著的潜力。相信在不远的将来,随着化学、材料科学、生命科学、电子学、医学和机器学习等学科的进一步发展和交融,柔性电化学传感器及其智能系统将走入我们的日常生活,通过无创的方式连续、实时地提供分子水平上的生理状态信息,不仅有助于生命科学的进一步发展,而且可以服务于个性化健康管理与精准医疗,进一步提升人类的生活品质和生命质量。

作者简介

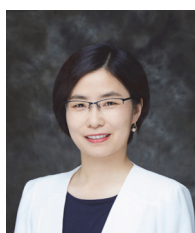


梁华润, 清华大学化学系在读博士生, 2020 年 6 月于华南

理工大学化学与化工学院制药工程专业获得学士学位, 随后加入清华大学化学系张莹莹教授课题组, 主要研究方向为面向智能医疗的柔性电化学传感器的设计与应用。



马浩轩, 河北科技大学化学与制药工程学院在读研究生, 2022年6月于河北工业大学化工学院生物工程专业获得学士学位, 随后加入河北科技大学化学与制药工程学院陈爱兵教授课题组, 现主要从事柔性电化学传感器的研究。



张莹莹, 教授, 博士生导师。2007年于北京大学获得博士学位, 随后在美国洛斯阿拉莫斯国家实验室任博士后。于2011年加入清华大学, 现任化学系长聘教授。主要研究兴趣是纳米碳、蚕丝及其复合材料的理性设计与控制制备, 旨在研制面向健康与医疗应用的高性能柔性可穿戴器件与智能系统, 已发表160余篇期刊论文, 被引13000余次。

References

- [1] Rogers, J. A.; Bao, Z.; Lee, T. W. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 521.
- [2] Wang, C.; Xia, K.; Wang, H.; Liang, X.; Yin, Z.; Zhang, Y. *Adv. Mater.* **2019**, *31*, 1801072.
- [3] Wang, C.; Xia, K.; Zhang, Y.; Kaplan, D. L. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 2916.
- [4] Wang, H.; Li, S.; Lu, H.; Zhu, M.; Liang, H.; Wu, X.; Zhang, Y. *Small Methods* **2023**, *7*, 2201340.
- [5] Li, S.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Xia, K.; Yin, Z.; Wang, H.; Zhang, M.; Liang, X.; Lu, H.; Zhu, M.; Wang, H.; Shen, X.; Zhang, Y. *InfoMat* **2019**, *2*, 184.
- [6] Zhu, M.; Wang, H.; Li, S.; Liang, X.; Zhang, M.; Dai, X.; Zhang, Y. *Adv. Healthc. Mater.* **2021**, *10*, 2100646.
- [7] Yang, D. S.; Ghaffari, R.; Rogers, J. A. *Science* **2023**, *379*, 760.
- [8] Min, J.; Tu, J.; Xu, C.; Lukas, H.; Shin, S.; Yang, Y.; Solomon, S. A.; Mukasa, D.; Gao, W. *Chem. Rev.* **2023**, *123*, 5049.
- [9] Sempionatto, J. R.; Lasalde-Ramirez, J. A.; Mahato, K.; Wang, J.; Gao, W. *Nat. Rev. Chem.* **2022**, *6*, 899.
- [10] Gao, W.; Emaminejad, S.; Nyein, H. Y. Y.; Challa, S.; Chen, K.; Peck, A.; Fahad, H. M.; Ota, H.; Shiraki, H.; Kiriya, D.; Lien, D. H.; Brooks, G. A.; Davis, R. W.; Javey, A. *Nature* **2016**, *529*, 509.
- [11] Kim, J.; Imani, S.; de Araujo, W. R.; Warchall, J.; Valdes-Ramirez, G.; Paixao, T. R.; Mercier, P. P.; Wang, J. *Biosens. Bioelectron.* **2015**, *74*, 1061.
- [12] Bhandekar, A. J.; Jia, W.; Yardimci, C.; Wang, X.; Ramirez, J.; Wang, J. *Anal. Chem.* **2015**, *87*, 394.
- [13] Senior, M. *Nat. Biotechnol.* **2014**, *32*, 856.
- [14] Nguyen, P. Q.; Soenksen, L. R.; Donghia, N. M.; Angenent-Mari, N. M.; de Puig, H.; Huang, A.; Lee, R.; Slomovic, S.; Galbersanini, T.; Lansberry, G.; Sallum, H. M.; Zhao, E. M.; Niemi, J. B.; Collins, J. J. *Nat. Biotechnol.* **2021**, *39*, 1366.
- [15] La Count, T. D.; Jajack, A.; Heikenfeld, J.; Kasting, G. B. *J. Pharm. Sci.* **2019**, *108*, 364.
- [16] Sonner, Z.; Wilder, E.; Heikenfeld, J.; Kasting, G.; Beyette, F.; Swaile, D.; Sherman, F.; Joyce, J.; Hagen, J.; Kelley-Loughnane, N.; Naik, R. *Biomicrofluidics* **2015**, *9*, 031301.
- [17] Yang, Y.; Gao, W. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 1465.
- [18] Foghander, N.; Altura, B. M.; Altura, B. T.; Siggaardandersen, O. *Clin. Chem.* **1995**, *41*, 1522.
- [19] Friedel, M.; Thompson, I. A. P.; Kasting, G.; Polsky, R.; Cunningham, D.; Soh, H. T.; Heikenfeld, J. *Nat. Biomed. Eng.* **2023**, *10.1038/s41551-022-00998-9*.
- [20] Ates, H. C.; Brunauer, A.; Stetten, F.; Urban, G. A.; Güder, F.; Merkoçi, A.; Früh, S. M.; Dincer, C. *Adv. Funct. Mater.* **2021**, *31*, 2010388.
- [21] Wen, F.; He, T.; Liu, H.; Chen, H.-Y.; Zhang, T.; Lee, C. *Nano Energy* **2020**, *78*, 105155.
- [22] Cengiz, E.; Tamborlane, W. V. *Diabetes Technol. Ther.* **2009**, *11*, S11.
- [23] Wang, M.; Yang, Y.; Min, J.; Song, Y.; Tu, J.; Mukasa, D.; Ye, C.; Xu, C.; Heflin, N.; McCune, J. S.; Hsiai, T. K.; Li, Z.; Gao, W. *Nat. Biomed. Eng.* **2022**, *6*, 1225.
- [24] Yin, L.; Cao, M. Z.; Kim, K. N.; Lin, M. Y.; Moon, J. M.; Sempionatto, J. R.; Yu, J. L.; Liu, R. X.; Wicker, C.; Trifonov, A.; Zhang, F. Y.; Hu, H. J.; Moreto, J. R.; Go, J.; Xu, S.; Wang, J. *Nat. Electron.* **2022**, *5*, 694.
- [25] Koh, A.; Kang, D.; Xue, Y.; Lee, S.; Pielak, R. M.; Kim, J.; Hwang, T.; Min, S.; Banks, A.; Bastien, P.; Manco, M. C.; Wang, L.; Ammann, K. R.; Jang, K.-I.; Won, P.; Han, S.; Ghaffari, R.; Paik, U.; Slepian, M. J.; Balooch, G.; Huang, Y.; Rogers, J. A. *Sci. Transl. Med.* **2016**, *8*, 366ra165.
- [26] Mogera, U.; Guo, H.; Namkoong, M.; Rahman, M. S.; Nguyen, T.; Tian, L. *Sci. Adv.* **2022**, *8*, eabn1736.
- [27] Ates, H. C.; Nguyen, P. Q.; Gonzalez-Macia, L.; Morales-Narvaez, E.; Guder, F.; Collins, J. J.; Dincer, C. *Nat. Rev. Mater.* **2022**, *7*, 887.
- [28] Bariya, M.; Li, L.; Ghattamaneni, R.; Ahn, C. H.; Nyein, H. Y. Y.; Tai, L.-C.; Javey, A. *Sci. Adv.* **2020**, *6*, eabb8308.
- [29] Zhao, Y.; Wang, B.; Tan, J.; Yin, H.; Huang, R.; Zhu, J.; Lin, S.; Zhou, Y.; Jelinek, D.; Sun, Z.; Youssef, K.; Voisin, L.; Horrillo, A.; Zhang, K.; Wu, B. M.; Collier, H. A.; Lu, D. C.; Pei, Q.; Emaminejad, S. *Science* **2022**, *378*, 1222.
- [30] Wang, L.; Wang, L.; Zhang, Y.; Pan, J.; Li, S.; Sun, X.; Zhang, B.; Peng, H. *Adv. Funct. Mater.* **2018**, *28*, 1804456.
- [31] He, X.; Fan, C.; Xu, T.; Zhang, X. *Nano Lett.* **2021**, *21*, 8880.
- [32] Wang, R.; Zhai, Q.; An, T.; Gong, S.; Cheng, W. *Talanta* **2021**, *222*, 121484.
- [33] Wang, L.; Lu, J.; Li, Q.; Li, L.; He, E.; Jiao, Y.; Ye, T.; Zhang, Y. *Adv. Funct. Mater.* **2022**, *32*, 2200922.
- [34] Kim, J.; Sempionatto, J. R.; Imani, S.; Hartel, M. C.; Barfidokht, A.; Tang, G.; Campbell, A. S.; Mercier, P. P.; Wang, J. *Adv. Sci.* **2018**, *5*, 1800880.
- [35] Maier, D.; Laubender, E.; Basavanna, A.; Schumann, S.; Guder, F.; Urban, G. A.; Dincer, C. *ACS Sens.* **2019**, *4*, 2945.
- [36] Emaminejad, S.; Gao, W.; Wu, E.; Davies, Z. A.; Nyein, H. Y. Y.; Challa, S.; Ryan, S. P.; Fahad, H. M.; Chen, K.; Shahpar, Z.; Talebi, S.; Milla, C.; Javey, A.; Davis, R. W. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2017**, *114*, 4625.
- [37] Tai, L. C.; Gao, W.; Chao, M.; Bariya, M.; Ngo, Q. P.; Shahpar, Z.; Nyein, H. Y. Y.; Park, H.; Sun, J.; Jung, Y.; Wu, E.; Fahad, H. M.; Lien, D. H.; Ota, H.; Cho, G.; Javey, A. *Adv. Mater.* **2018**, *30*, 1707442.
- [38] He, W.; Wang, C.; Wang, H.; Jian, M.; Lu, W.; Liang, X.; Zhang, X.; Yang, F.; Zhang, Y. *Sci. Adv.* **2019**, *5*, eaax0649.
- [39] Yang, Y.; Song, Y.; Bo, X.; Min, J.; Pak, O. S.; Zhu, L.; Wang, M.; Tu, J.; Kogan, A.; Zhang, H.; Hsiai, T. K.; Li, Z.; Gao, W. *Nat. Biotechnol.* **2020**, *38*, 217.
- [40] Torrente-Rodriguez, R. M.; Tu, J.; Yang, Y.; Min, J.; Wang, M.; Song, Y.; Yu, Y.; Xu, C.; Ye, C.; IsHak, W. W.; Gao, W. *Matter* **2020**, *2*, 921.
- [41] Shirzaei Sani, E.; Xu, C.; Wang, C.; Song, Y.; Min, J.; Tu, J.; Solomon, S. A.; Li, J.; Banks, J. L.; Armstrong, D. G.; Gao, W. *Sci. Adv.* **2023**, *9*, eadf7388.
- [42] Koh, A.; Kang, D.; Xue, Y.; Lee, S.; Pielak, R. M.; Kim, J.; Hwang, T.; Min, S.; Banks, A.; Bastien, P.; Manco, M. C.; Wang, L.; Ammann, K. R.; Jang, K. I.; Won, P.; Han, S.; Ghaffari, R.; Paik, U.; Slepian, M. J.; Balooch, G.; Huang, Y.; Rogers, J. A. *Sci. Transl. Med.* **2016**, *8*, 366ra165.
- [43] Bhandekar, A. J.; Gutruf, P.; Choi, J.; Lee, K.; Sekine, Y.; Reeder, J.

- T.; Jeang, W. J.; Aranyosi, A. J.; Lee, S. P.; Model, J. B.; Ghaffari, R.; Su, C.-J.; Leshock, J. P.; Ray, T.; Verrillo, A.; Thomas, K.; Krishnamurthi, V.; Han, S.; Kim, J.; Krishnan, S.; Hang, T.; Rogers, J. A. *Sci. Adv.* **2019**, 5, eaav3294.
- [44] Fan, W. T.; Huang, W. H.; Liu, Y. L. *Chin. J. Chem.* **2022**, 41, 443.
- [45] Wang, B.; Zhao, C.; Wang, Z.; Yang, K.-A.; Cheng, X.; Liu, W.; Yu, W.; Lin, S.; Zhao, Y.; Cheung, K. M.; Lin, H.; Hojaiji, H.; Weiss, P. S.; Stojanović, M. N.; Tomiyama, A. J.; Andrews, A. M.; Emaminejad, S. *Sci. Adv.* **2022**, 8, eabk0967.
- [46] Zhang, Y.; Lu, H.; Liang, X.; Zhang, M.; Liang, H.; Zhang, Y. *Acta Phys.-Chim. Sin.* **2022**, 38, 2103034 (in Chinese). (张勇, 陆浩杰, 梁晓平, 张明超, 梁华润, 张莹莹, 物理化学学报, **2022**, 38, 2103034.)
- [47] Shi, Y.; Zhang, Z.; Huang, Q.; Lin, Y.; Zheng, Z. *J. Semicond.* **2023**, 44, 021601.
- [48] Jia, W.; Bhandodkar, A. J.; Valdes-Ramirez, G.; Windmiller, J. R.; Yang, Z.; Ramirez, J.; Chan, G.; Wang, J. *Anal. Chem.* **2013**, 85, 6553.
- [49] Kim, J.; Jeeran, I.; Imani, S.; Cho, T. N.; Bhandodkar, A.; Cinti, S.; Mercier, P. P.; Wang, J. *ACS Sens.* **2016**, 1, 1011.
- [50] Kim, J.; Kim, M.; Lee, M. S.; Kim, K.; Ji, S.; Kim, Y. T.; Park, J.; Na, K.; Bae, K. H.; Kyun Kim, H.; Bien, F.; Young Lee, C.; Park, J. U. *Nat. Commun.* **2017**, 8, 14997.
- [51] Kim, S. K.; Lee, G. H.; Jeon, C.; Han, H. H.; Kim, S. J.; Mok, J. W.; Joo, C. K.; Shin, S.; Sim, J. Y.; Myung, D.; Bao, Z.; Hahn, S. K. *Adv. Mater.* **2022**, 34, 2110536.
- [52] Arakawa, T.; Tomoto, K.; Nitta, H.; Toma, K.; Takeuchi, S.; Sekita, T.; Minakuchi, S.; Mitsubayashi, K. *Anal. Chem.* **2020**, 92, 12201.
- [53] Guder, F.; Ainla, A.; Redston, J.; Mosadegh, B.; Glavan, A.; Martin, T. J.; Whitesides, G. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5727.
- [54] Tehrani, F.; Teymourian, H.; Wuerstle, B.; Kavner, J.; Patel, R.; Furmidge, A.; Aghavali, R.; Hosseini-Toudeshki, H.; Brown, C.; Zhang, F.; Mahato, K.; Li, Z.; Barfidokht, A.; Yin, L.; Warren, P.; Huang, N.; Patel, Z.; Mercier, P. P.; Wang, J. *Nat. Biomed. Eng.* **2022**, 6, 1214.
- [55] Huang, X.; Zheng, S.; Liang, B.; He, M.; Wu, F.; Yang, J.; Chen, H. J.; Xie, X. *Microsyst. Nanoeng.* **2023**, 9, 25.
- [56] Lin, S.; Cheng, X.; Zhu, J.; Wang, B.; Jelinek, D.; Zhao, Y.; Wu, T.-Y.; Horrillo, A.; Tan, J.; Yeung, J.; Yan, W.; Forman, S.; Collier, H. A.; Milla, C.; Emaminejad, S. *Sci. Adv.* **2022**, 8, eabq4539.
- [57] Hirsch, I. B.; Wright, E. E., Jr. *Clin. Diabetes* **2019**, 37, 150.
- [58] Bailey, T.; Bode, B. W.; Christiansen, M. P.; Klaff, L. J.; Alva, S. *Diabetes Technol. Ther.* **2015**, 17, 787.
- [59] Garg, S. K.; Liljenquist, D.; Bode, B.; Christiansen, M. P.; Bailey, T. S.; Brazg, R. L.; Denham, D. S.; Chang, A. R.; Akturk, H. K.; Dehennis, A.; Tweden, K. S.; Kaufman, F. R. *Diabetes Technol. Ther.* **2022**, 24, 84.
- [60] Kanick, S. C.; Schneider, P. A.; Klitzman, B.; Wisniewski, N. A.; Rebrin, K. *Microvasc. Res.* **2019**, 124, 6.
- [61] Joseph, J. I. *J. Diabetes Sci. Technol.* **2021**, 15, 167.
- [62] Sempionatto, J. R.; Brazaca, L. C.; Garcia-Carmona, L.; Bolat, G.; Campbell, A. S.; Martin, A.; Tang, G.; Shah, R.; Mishra, R. K.; Kim, J.; Zucolotto, V.; Escarpa, A.; Wang, J. *Biosens. Bioelectron.* **2019**, 137, 161.
- [63] Najjar, D.; Rainbow, J.; Sharma Timilsina, S.; Jolly, P.; de Puig, H.; Yafia, M.; Durr, N.; Sallum, H.; Alter, G.; Li, J. Z.; Yu, X. G.; Walt, D. R.; Paradiso, J. A.; Estrella, P.; Collins, J. J.; Ingber, D. E. *Nat. Biomed. Eng.* **2022**, 6, 968.
- [64] Zech, M.; Benesch, M.; Hepp, J.; Polifka, S.; Glaser, B. *Isotopes Environ. Health Stud.* **2019**, 55, 394.
- [65] Hojaiji, H.; Zhao, Y.; Gong, M. C.; Mallajosyula, M.; Tan, J.; Lin, H.; Hojaiji, A. M.; Lin, S.; Milla, C.; Madni, A. M.; Emaminejad, S. *Lab Chip* **2020**, 20, 4582.
- [66] Chen, Y.; Lu, S.; Zhang, S.; Li, Y.; Qu, Z.; Chen, Y.; Lu, B.; Wang, X.; Feng, X. *Sci. Adv.* **2017**, 3, e1701629.
- [67] De la Paz, E.; Barfidokht, A.; Rios, S.; Brown, C.; Chao, E.; Wang, J. *Anal. Chem.* **2021**, 93, 12767.
- [68] Liu, H.; Qing, H.; Li, Z.; Han, Y. L.; Lin, M.; Yang, H.; Li, A.; Lu, T. J.; Li, F.; Xu, F. *Mater. Sci. Eng. R-Rep.* **2017**, 112, 1.
- [69] Huang, X.; Liu, Y.; Chen, K.; Shin, W.-J.; Lu, C.-J.; Kong, G.-W.; Patnaik, D.; Lee, S.-H.; Cortes, J. F.; Rogers, J. A. *Small* **2014**, 10, 3083.
- [70] Tang, W.; Yin, L.; Sempionatto, J. R.; Moon, J. M.; Teymourian, H.; Wang, J. *Adv. Mater.* **2021**, 33, e2008465.
- [71] Lin, P. H.; Sheu, S. C.; Chen, C. W.; Huang, S. C.; Li, B. R. *Talanta* **2022**, 241, 123187.
- [72] Flynn, C. D.; Chang, D.; Mahmud, A.; Yousefi, H.; Das, J.; Riordan, K. T.; Sargent, E. H.; Kelley, S. O. *Nat. Rev. Bioeng.* **2023**, 1, 560.
- [73] Parrilla, M.; Cuartero, M.; Crespo, G. A. *Trends Anal. Chem.* **2019**, 110, 303.
- [74] Li, S.; Zhang, Y.; Liang, X.; Wang, H.; Lu, H.; Zhu, M.; Wang, H.; Zhang, M.; Qiu, X.; Song, Y.; Zhang, Y. *Nat. Commun.* **2022**, 13, 5416.
- [75] Sempionatto, J. R.; Lin, M.; Yin, L.; De la Paz, E.; Pei, K.; Sosa-Ard, T.; de Loyola Silva, A. N.; Khorshed, A. A.; Zhang, F.; Tostado, N.; Xu, S.; Wang, J. *Nat. Biomed. Eng.* **2021**, 5, 737.
- [76] Yu, Y.; Nassar, J.; Xu, C.; Min, J.; Yang, Y.; Dai, A.; Doshi, R.; Huang, A.; Song, Y.; Gehlhar, R.; Ames, A. D.; Gao, W. *Sci. Robot.* **2020**, 5, eaaz7946.
- [77] Chen, X.; Wan, H.; Guo, R.; Wang, X.; Wang, Y.; Jiao, C.; Sun, K.; Hu, L. *Microsyst. Nanoeng.* **2022**, 8, 48.
- [78] Wu, J.; Liu, H.; Chen, W.; Ma, B.; Ju, H. *Nat. Rev. Bioeng.* **2023**, 10.1038/s44222-023-00032-w.
- [79] Yin, L.; Scharf, J.; Ma, J.; Doux, J.-M.; Redquest, C.; Le, V. L.; Yin, Y.; Ortega, J.; Wei, X.; Wang, J.; Meng, Y. S. *Joule* **2021**, 5, 228.
- [80] He, J.; Lu, C.; Jiang, H.; Han, F.; Shi, X.; Wu, J.; Wang, L.; Chen, T.; Wang, J.; Zhang, Y.; Yang, H.; Zhang, G.; Sun, X.; Wang, B.; Chen, P.; Wang, Y.; Xia, Y.; Peng, H. *Nature* **2021**, 597, 57.
- [81] Manjakkal, L.; Pullanchiyodan, A.; Yogeswaran, N.; Hosseini, E. S.; Dahiya, R. *Adv. Mater.* **2020**, 32, e1907254.
- [82] Lima, N.; Baptista, A. C.; Faustino, B. M. M.; Taborda, S.; Marques, A.; Ferreira, I. *Sci. Rep.* **2020**, 10, 7703.
- [83] Kim, C. S.; Yang, H. M.; Lee, J.; Lee, G. S.; Choi, H.; Kim, Y. J.; Lim, S. H.; Cho, S. H.; Cho, B. J. *ACS Energy Lett.* **2018**, 3, 501.
- [84] Wang, Y.; Zhu, W.; Deng, Y.; Fu, B.; Zhu, P.; Yu, Y.; Li, J.; Guo, J. *Nano Energy* **2020**, 73, 104773.
- [85] Zhang, Z.; Chen, Y.; Guo, J. *Physica E Low Dimens. Syst. Nanostruct.* **2019**, 105, 212.
- [86] Jeong, C. K.; Baek, C.; Kingon, A. I.; Park, K. I.; Kim, S. H. *Small* **2018**, 14, e1704022.
- [87] Wang, H.; Han, M.; Song, Y.; Zhang, H. *Nano Energy* **2021**, 81, 105627.
- [88] Wang, H.; Xiang, Z.; Zhao, P.; Wan, J.; Miao, L.; Guo, H.; Xu, C.; Zhao, W.; Han, M.; Zhang, H. *ACS Nano* **2022**, 16, 14679.
- [89] Song, Y.; Min, J.; Yu, Y.; Wang, H.; Yang, Y.; Zhang, H.; Gao, W. *Sci. Adv.* **2020**, 6, eaay9842.
- [90] Zhou, Y.; Zhao, X.; Xu, J.; Fang, Y.; Chen, G.; Song, Y.; Li, S.; Chen, J. *Nat. Mater.* **2021**, 20, 1670.
- [91] Li, C.; Cong, S.; Tian, Z.; Song, Y.; Yu, L.; Lu, C.; Shao, Y.; Li, J.; Zou, G.; Rummeli, M. H.; Dou, S.; Sun, J.; Liu, Z. *Nano Energy* **2019**, 60, 247.
- [92] Park, S.; Heo, S. W.; Lee, W.; Inoue, D.; Jiang, Z.; Yu, K.; Jinno, H.; Hashizume, D.; Sekino, M.; Yokota, T.; Fukuda, K.; Tajima, K.; Someya, T. *Nature* **2018**, 561, 516.
- [93] Jia, W.; Valdes-Ramirez, G.; Bhandodkar, A. J.; Windmiller, J. R.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7233.
- [94] Bhandodkar, A. J.; You, J.-M.; Kim, N.-H.; Gu, Y.; Kumar, R.; Mohan, A. M. V.; Kurniawan, J.; Imani, S.; Nakagawa, T.; Parish, B.; Parthasarathy, M.; Mercier, P. P.; Xu, S.; Wang, J. *Energy Environ. Sci.* **2017**, 10, 1581.
- [95] Mohammadifar, M.; Tahernia, M.; Yang, J. H.; Koh, A.; Choi, S. *Nano Energy* **2020**, 75, 104994.
- [96] Sun, M.; Gu, Y.; Pei, X.; Wang, J.; Liu, J.; Ma, C.; Bai, J.; Zhou, M. *Nano Energy* **2021**, 86, 106061.
- [97] Bariya, M.; Nyein, H. Y. Y.; Javey, A. *Nat. Electron.* **2018**, 1, 160.
- [98] Fan, F.; Tian, Z.; Wang, Z. L. *Nano Energy* **2012**, 1, 328.
- [99] Yin, L.; Kim, K. N.; Lv, J.; Tehrani, F.; Lin, M.; Lin, Z.; Moon, J. M.; Ma, J.; Yu, J.; Xu, S.; Wang, J. *Nat. Commun.* **2021**, 12, 1542.
- [100] Liu, T.-L.; Dong, Y.; Chen, S.; Zhou, J.; Ma, Z.; Li, J. *Sci. Adv.* **2022**, 8, eabo7049.
- [101] Pei, X.; Sun, M.; Wang, J.; Bai, J.; Bo, X.; Zhou, M. *Small* **2022**, 18, e2205061.
- [102] Gao, W.; Nyein, H. Y. Y.; Shahpar, Z.; Fahad, H. M.; Chen, K.; Emaminejad, S.; Gao, Y.; Tai, L.-C.; Ota, H.; Wu, E.; Bullock, J.; Zeng, Y.; Lien, D.-H.; Javey, A. *ACS Sens.* **2016**, 1, 866.
- [103] Schwerdt, H. N.; Zhang, E.; Kim, M. J.; Yoshida, T.; Stanwicks, L.; Amemori, S.; Dagdeviren, H. E.; Langer, R.; Cima, M. J.; Graybiel, A. M. *Commun. Biol.* **2018**, 1, 144.
- [104] Lu, W.; Jian, M.; Wang, Q.; Xia, K.; Zhang, M.; Wang, H.; He, W.; Lu, H.; Zhang, Y. *Nanoscale* **2019**, 11, 11856.

- [105] Kang, S. J.; Pak, J. J. *ChemElectroChem* **2022**, 9, e202200328.
- [106] Lu, X. Y.; Liu, J. G.; Zhu, Y. Y. *Chin. J. Inorg. Chem.* **2020**, 36, 1675 (in Chinese). (吕雪义, 刘俊果, 朱艳艳, 无机化学学报, **2020**, 36, 1675.)
- [107] Zaitouna, A. J.; Lai, R. Y. *Anal. Chim. Acta* **2014**, 828, 85.
- [108] Khumngern, S.; Jeerapan, I. *Anal. Bioanal. Chem.* **2023**, 10.1007/s00216-023-04577-y.
- [109] Nameghi, M. A.; Danesh, N. M.; Ramezani, M.; Alibolandi, M.; Abnous, K.; Taghdisi, S. M. *Anal. Chim. Acta* **2019**, 1065, 107.
- [110] Lee, J. O.; So, H. M.; Jeon, E. K.; Chang, H.; Won, K.; Kim, Y. H. *Anal. Bioanal. Chem.* **2008**, 390, 1023.
- [111] Xu, W.; Yuan, F.; Li, C.; Huang, W.; Wu, X.; Yin, Z.; Yang, W. J. *Sep. Sci.* **2016**, 39, 4851.
- [112] Prasad, B. B.; Tiwari, K.; Singh, M.; Sharma, P. S.; Patel, A. K.; Srivastava, S. J. *Sep. Sci.* **2009**, 32, 1096.
- [113] Wang, Z.; Bai, H.; Yu, W.; Gao, Z.; Chen, W.; Yang, Z.; Zhu, C.; Huang, Y.; Lv, F.; Wang, S. *Sci. Adv.* **2022**, 8, eabo1458.
- [114] Tu, J.; Min, J.; Song, Y.; Xu, C.; Li, J.; Moore, J.; Hanson, J.; Hu, E.; Parimon, T.; Wang, T. Y.; Davoodi, E.; Chou, T. F.; Chen, P.; Hsu, J. J.; Rossiter, H. B.; Gao, W. *Nat. Biomed. Eng.* **2023**, 10.1038/s41551-023-01059-5.
- [115] Zhu, Z. Y.; Liang, A. X.; Haotian, R. L.; Tang, S. S.; Liu, M.; Xie, B. T.; Luo, A. Q. *Acta Chim. Sinica* **2023**, 81, 253 (in Chinese). (朱子煜, 梁阿新, 浩天瑞霖, 唐珊珊, 刘淼, 解炳腾, 罗爱芹, 化学学报, **2023**, 81, 253.)
- [116] He, L.; Huang, R. R.; Xiao, P. F.; Liu, Y.; Jin, L.; Liu, H. N.; Li, S.; Deng, Y.; Chen, Z.; Li, Z. Y.; He, N. Y. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, 32, 1593.
- [117] He, L.; Guo, Y.; Li, Y.; Zhu, J.; Ren, J.; Wang, E. J. *Anal. Chem.* **2022**, 77, 1481.
- [118] He, H.; Zhou, L. L.; Liu, Z. *Acta Chim. Sinica* **2021**, 79, 45 (in Chinese). (贺晖, 周伶俐, 刘震, 化学学报, **2021**, 79, 45.)
- [119] Oseev, A.; Schmidt, M. P.; Hirsch, S.; Brose, A.; Schmidt, B. *Sens. Actuators B Chem.* **2017**, 239, 1213.
- [120] Akgonullu, S.; Kilic, S.; Esen, C.; Denizli, A. *Polymers (Basel)* **2023**, 15, 629.
- [121] Li, L.; Chen, L.; Chen, Z. *Anal. Biochem.* **2022**, 647, 114684.
- [122] Zhang, T.; Du, X.; Zhang, Z. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2022**, 10, 993015.
- [123] Kim, H. U.; Kim, H. Y.; Seok, H.; Kanade, V.; Yoo, H.; Park, K. Y.; Lee, J. H.; Lee, M. H.; Kim, T. *Anal. Chem.* **2020**, 92, 6327.
- [124] Yeung, K. K.; Li, J.; Huang, T.; Hosseini, I.; Al Mahdi, R.; Alam, M. M.; Sun, H.; Mahshid, S.; Yang, J.; Ye, T. T.; Gao, Z. *Nano Lett.* **2022**, 22, 6647.
- [125] Sieg, A.; Jeanneret, F.; Fathi, M.; Hochstrasser, D.; Rudaz, S.; Veuthy, J. L.; Guy, R. H.; Delgado-Charro, M. B. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, 72, 226.
- [126] Bhandodkar, A. J.; Wang, J. *Trends Biotechnol.* **2014**, 32, 363.
- [127] Heikenfeld, J.; Jajack, A.; Feldman, B.; Granger, S. W.; Gaitonde, S.; Begtrup, G.; Katchman, B. A. *Nat. Biotechnol.* **2019**, 37, 407.
- [128] Kim, J.; Campbell, A. S.; Wang, J. *Talanta* **2018**, 177, 163.
- [129] Cwiklik, L. *Biochim. Biophys. Acta* **2016**, 1858, 2421.
- [130] Pieczynski, J.; Szulc, U.; Harazna, J.; Szulc, A.; Kiewisz, J. *Eur. J. Ophthalmol.* **2021**, 31, 2245.
- [131] Badugu, R.; Jeng, B. H.; Reece, E. A.; Lakowicz, J. R. *Anal. Biochem.* **2018**, 542, 84.
- [132] Kim, E. H.; Lee, E. S.; Lee, D. Y.; Kim, Y. P. *Sensors (Basel)* **2017**, 17, 2840.
- [133] Singh, S.; Hammer, C. M.; Paulsen, F. *Ocul. Surf.* **2023**, 27, 41.
- [134] Saglik, A.; Koyuncu, I.; Soydan, A.; Saglik, F.; Gonen, A. *Eye Contact Lens* **2020**, 46, S122.
- [135] Phillips, T. E.; Sharp, J.; Rodgers, K.; Liu, H. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2010**, 51, 1533.
- [136] Sonobe, H.; Ogawa, Y.; Yamada, K.; Shimizu, E.; Uchino, Y.; Kamoi, M.; Saijo, Y.; Yamane, M.; Citterio, D.; Suzuki, K.; Tsubota, K. *Ocul. Surf.* **2019**, 17, 160.
- [137] Aihara, M.; Kubota, N.; Minami, T.; Shirakawa, R.; Sakurai, Y.; Hayashi, T.; Iwamoto, M.; Takamoto, I.; Kubota, T.; Suzuki, R.; Usami, S.; Jinnouchi, H.; Aihara, M.; Yamauchi, T.; Sakata, T.; Kadowaki, T. *J. Diabetes Investig.* **2021**, 12, 266.
- [138] Ravishanker, P.; Daily, A. *Appl. Sci.* **2022**, 12, 2884.
- [139] Adeniyi, O.; Nwahara, N.; Mwanza, D.; Nyokong, T.; Mashazi, P. *Sens. Actuators B Chem.* **2021**, 348, 130723.
- [140] Mannoor, M. S.; Tao, H.; Clayton, J. D.; Sengupta, A.; Kaplan, D. L.; Naik, R. R.; Verma, N.; Omenetto, F. G.; McAlpine, M. C. *Nat. Commun.* **2012**, 3, 763.
- [141] Wu, G.; Du, H.; Cha, Y. L.; Lee, D.; Kim, W.; Feyzbar-Khalkhali-Nejad, F.; Oh, T.-S.; Zhang, X.; Kim, D.-J. *Sens. Actuators B Chem.* **2023**, 375, 132858.
- [142] Svensson, S.; Olin, A. C.; Larstad, M.; Ljungkvist, G.; Toren, K. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* **2004**, 809, 199.
- [143] Zhou, M.; Liu, Y.; Duan, Y. *Clin. Chim. Acta* **2012**, 413, 1770.
- [144] Bariya, M.; Shahpar, Z.; Park, H.; Sun, J.; Jung, Y.; Gao, W.; Nyein, H. Y. Y.; Liaw, T. S.; Tai, L. C.; Ngo, Q. P.; Chao, M.; Zhao, Y.; Hettick, M.; Cho, G.; Javey, A. *ACS Nano* **2018**, 12, 6978.
- [145] Yu, Y.; Li, J.; Solomon, S. A.; Min, J.; Tu, J.; Guo, W.; Xu, C.; Song, Y.; Gao, W. *Sci. Robot.* **2022**, 7, eabn0495.
- [146] Sim, K.; Chen, S.; Li, Z.; Rao, Z.; Liu, J.; Lu, Y.; Jang, S.; Ershad, F.; Chen, J.; Xiao, J.; Yu, C. *Nat. Electron.* **2019**, 2, 471.
- [147] Valentine, A. D.; Busbee, T. A.; Boley, J. W.; Raney, J. R.; Chortos, A.; Kotikian, A.; Berrigan, J. D.; Durstock, M. F.; Lewis, J. A. *Adv. Mater.* **2017**, 29, 1703817.
- [148] Miyamoto, A.; Lee, S.; Cooray, N. F.; Lee, S.; Mori, M.; Matsuhisa, N.; Jin, H.; Yoda, L.; Yokota, T.; Itoh, A.; Sekino, M.; Kawasaki, H.; Ebihara, T.; Amagai, M.; Someya, T. *Nat. Nanotechnol.* **2017**, 12, 907.
- [149] Lee, H.; Choi, T. K.; Lee, Y. B.; Cho, H. R.; Ghaffari, R.; Wang, L.; Choi, H. J.; Chung, T. D.; Lu, N.; Hyeon, T.; Choi, S. H.; Kim, D. H. *Nat. Nanotechnol.* **2016**, 11, 566.
- [150] Sakharov, D. A.; Shkurnikov, M. U.; Vagin, M. Y.; Yashina, E. I.; Karyakin, A. A.; Tonevitsky, A. G. *Bull. Exp. Biol. Med.* **2010**, 150, 83.

(Cheng, B.)