

DOI: 10. 13382/j. jemi. B2003226

集成式无酶电化学葡萄糖检测系统*

张宏宇¹ 詹志坤¹ 李 阳¹ 沙晓鹏² 赵玉良² 徐江红³

(1. 燕山大学 电气工程学院 智能康复与神经调控河北省重点实验室 秦皇岛 066004; 2. 东北大学 秦皇岛分校控制工程学院 秦皇岛 066004; 3. 秦皇岛市中医医院 秦皇岛 066004)

摘 要:针对血糖检测需求,结合功能化修饰、微机电系统(MEMS)和无线通信技术,提出了一种集成式无酶电化学葡萄糖检测分析系统。该系统以氢氧化镍(Ni(OH)₂)修饰的丝网印刷电极为传感部件,通过构建集成化的信号测量电路实现微弱信号的转化、放大与传输。信号测量电路部分由微控制器、信号发生电路、恒电位电路、I/V 转换电路、放大电路、A/D 转换电路等部分构成,并集成在一块普通 U 盘大小的模块中。数据发送通过蓝牙无线传输实现,数据分析结果在上位机端显示。葡萄糖检测实验结果证明,该系统对葡萄糖溶液检测的灵敏度可达到 11.12 μA/mmol/L,检出限为 45.9 μmol/L。通过系统性实验评价研究,证明所提出系统具备较好的重复性和抗干扰能力,电极寿命不短于 48 h。由于该系统体积小、成本低,便于随身携带,有望在糖尿病的家庭预防和临床诊断中发挥更大作用。

关键词: Ni(OH)₂; 丝网印刷电极; 循环伏安法; 时间电流法; 葡萄糖

中图分类号: TN98 **文献标识码:** A **国家标准学科分类代码:** 510.4030

Integrated enzyme-free electrochemical system for the detection of glucose

Zhang Hongyu¹ Zhan Zhikun¹ Li Yang¹ Sha Xiaopeng² Zhao Yuliang² Xu Jianghong³

(1. Key Laboratory of Intelligent Rehabilitation and Neromodulation of Hebei Province, School of Electrical Engineering, Yanshan University, Qinhuangdao 066004, China; 2. School of Control Engineering, Northeastern University, Qinhuangdao 066004, China; 3. Qinhuangdao Traditional Chinese Medicine Hospital, Qinhuangdao 066004, China)

Abstract:This paper proposes an integrated enzyme-free electrochemical system for the detection and analysis of glucose based on the technologies of functional modification, MEMS and wireless communication. The nickel hydroxide (Ni(OH)₂) modified screen printed electrodes were used as the sensing part, and an integrated circuit was designed for capturing, conversing and amplifying the weak signals. This circuit is composed of a microcontroller, a signal generator circuit, a constant potential circuit, an I/V conversion circuit, an amplifier circuit and an AD conversion circuit. All of these were integrated into a module with the size of a common U disk. The data was transmitted wirelessly via bluetooth and the analysis results were displayed on the upper device (PC or smart phone). The experimental results of glucose detection show that the sensitivity for glucose determination is about 11.12 μA/mmol/L, and the detection limit is 45.9 μmol/L. Through systematic experimental evaluation, it is proved that the proposed system has a good repeatability and anti-interference ability, and the electrode activity can last for more than 48 hours. The system is expected to play a greater role in home prevention and clinical diagnosis of diabetes due to its small size, low cost and portability.

Keywords:Ni(OH)₂; screen printed electrode; cyclic voltammetry; chronoamperometry; glucose

0 引言

糖尿病是威胁人类健康的非传染性疾病之一,患病人数逐年上升,已成为危害人类健康的第三大杀手^[1]。由于糖尿病目前无法治愈,患者需要长期服药和干预,一旦疏于护理便可引发眼、肾、神经、血管、心脏等器官的一系列慢性并发症^[2],给患者家庭和社会带来了沉重的经济负担。糖尿病患者的普遍症状是体内葡萄糖水平偏高^[3],而血糖的精确测定与长期监测是糖尿病诊断和治疗控制的关键问题。

血糖检测技术和血糖仪发展迅速,按实时性可分为动态连续式和点式,按结构特性可分为大型分析仪和便携式检测仪,而按照对人体的伤害程度则可分为有创、微创和无创3种类型^[4]。其中,微创血糖监测技术具有方便、快捷、动态、连续等优点,但由于血糖值是由检测到的组织液糖换算得到的,数据准确性不及有创检测结果^[5]。通过皮下植入葡萄糖传感器的动态血糖微创监测系统能够实现长期血糖监测,但具有应用费用高、易引发患者皮肤感染和不适等缺点,难以代替传统有创检测方式^[6]。无创检测方式不需要提取体液,仅需将设备敏感部位与皮肤贴合即可完成血糖测量,是未来血糖检测技术发展的重要方向,但检测重复性、灵敏度、选择性和对个体的适应性等指标均不及有创检测技术^[7]。尽管有创血糖检测方式由于创伤问题而限制了血糖检测频率,但其结果最为可靠准确,仍是目前糖尿病临床诊断和监控时主要采用的血糖浓度检测方法。

无论在采血式单点测量还是连续血糖监测中,其主流技术手段仍然是电化学酶电极技术^[8]。葡萄糖酶电极已经发展了4代,其中第4代电极放弃葡萄糖氧化酶(GOx)而采用新型纳米材料对电极表面进行修饰,进而催化葡萄糖的氧化还原反应,从根本上避免了由于酶本身不稳定而导致的酶传感器的稳定性和重复性差的问题^[9]。随着微机电系统(MEMS)^[10]、材料功能化修饰和无线通信技术^[11-12]的不断发展,电化学血糖检测仪朝着微型化、多样化和数据实时化方向发展,无酶葡萄糖电化学传感器逐渐成为技术主流。Thanh等^[13]通过纳米杂交技术制作了一种掺杂石墨烯的合成纳米金材料,并用于修饰电化学电极,通过对葡萄糖的检测结果表明该电极具有较宽的动态检测范围和较好的选择性,但该方法成本高,电极制备过程复杂。Branagan等^[14]将金纳米粒子修饰在碳纳米管表面,并将这种复合材料浇铸在玻碳电极或者丝网印刷电极上,用于在中性环境下检测葡萄糖,但方法成本较高,灵敏度低,普适性较差。Felix等^[15]提出利用CuO-N掺杂石墨烯材料修饰电极,构建的电化学检测系统可实现有干扰物存在下的葡萄糖检测,目前仅

在碱性环境下具有较好的检测效果。Ainla等^[16]基于集成芯片制作了一种可实现无线通讯的电化学检测设备,该设备将无线数据通信与检测元件有机结合在一起,可实现长时间的电化学检测和数据传输,但此设备的工作范围有限,而且只能在水溶液样品中进行测量分析。Mercer等^[17]采用嵌入式系统开发了一款便携式的电化学检测设备,功耗低,检测精度高,但在成本和硬件尺寸方面还有待于进一步提升。

综上所述,目前报道的血糖检测技术和设备各具特色,也都有待于进一步发展。本文结合功能化修饰、MEMS和无线通信,提出了一种集成式无酶电化学葡萄糖检测分析系统。采用氢氧化镍($\text{Ni}(\text{OH})_2$)修饰的丝网印刷电极为传感部件,电化学测量和分析功能集成在一块普通U盘大小的模块中,数据发送通过蓝牙无线传输实现,数据分析结果在上位机端(PC或手机)显示。该系统体积小,成本低,便携性强,便于随身携带,可实现现场及时检测血糖的目的。

1 系统设计

1.1 无酶葡萄糖电化学检测原理及特性分析

无酶葡萄糖电化学检测技术稳定性好,重复利用率高,葡萄糖在电极表面可被直接氧化,通常采用恒电位计时电流法对溶液中的葡萄糖进行分析测定,是目前葡萄糖电化学传感器领域的主流技术之一。

葡萄糖在三电极电化学检测系统中反应时的电子转移过程如图1所示,工作电极(WE)和辅助电极(RE)组成电流测量回路,在工作电极上施加一定规律波形的电压,葡萄糖在电极表面氧化剂的作用下被氧化成葡萄糖酸内酯,同时释放出一定量的电子。该电子被参比电极(CE)收集,在参比电极和工作电极组成的测量回路中形成电流。通过测量该电流大小即可得到发生氧化还原反应的葡萄糖溶液浓度。

由于葡萄糖分子在无氧化剂的工作电极表面很难发生氧化还原反应,因此工作电极需要事先做好功能化修饰。此外,葡萄糖氧化过程中产生的电流较为微弱(nA级)且不稳定,因此要求后续处理电路模块具有良好的电流转换与放大功能。此外,待测样品成分复杂,反应体系和测量体系中干扰因素多,为了获得准确的测量结果,要求整个系统具备较强的抗干扰能力。

1.2 系统结构

基于上述检测原理和葡萄糖的氧化特性,本文构建了图2所示的集成式葡萄糖电化学检测系统。结构上主要包括电化学数据采集、信号测量及处理系统、数据传输与存储、数据分析与显示4部分。

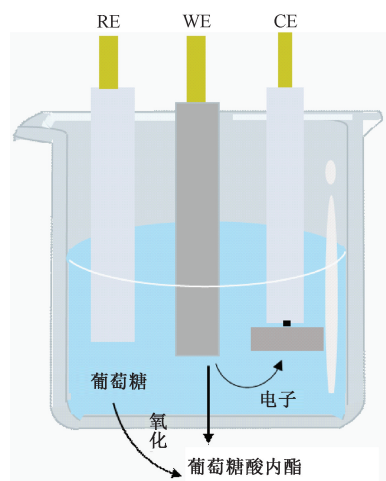


图1 葡萄糖反应及电子转移过程示意图

Fig. 1 Schematic of the glucose reaction and electron transfer processes

极,参比电极选择化学性质稳定、抗腐蚀的银/氯化银电极,而辅助电极所用材料要求电阻小,不易被极化,因此也选择碳材料电极,但其形状与工作电极大不相同,工作时需要连接不同功能的电化学工作站节点。

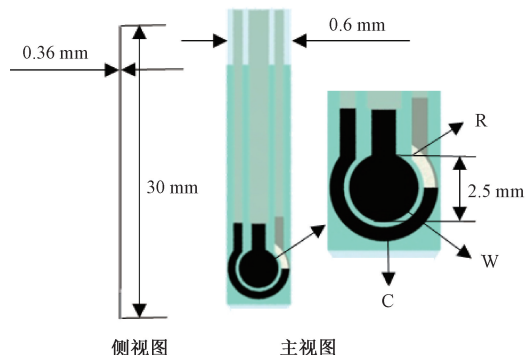


图3 丝网印刷电极示意图

Fig. 3 Schematic of the screen printing electrode

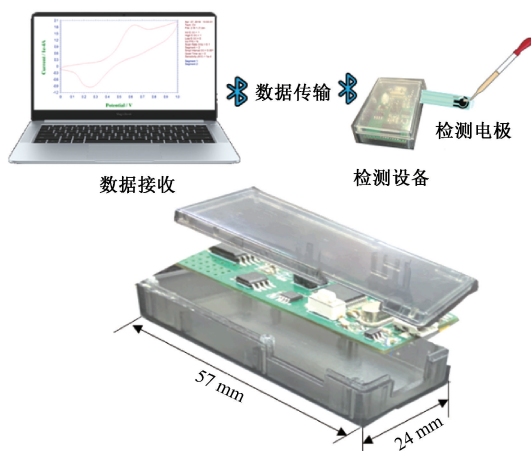


图2 MEMS葡萄糖电化学测量系统示意图

Fig. 2 Schematic of the MEMS system for glucose measurement

其中,电极传感部分是集成型的丝网印刷三电极体系,信号测量系统则是结合MEMS技术而设计的一款小型电化学检测分析设备,该设备具备商业化电化学工作站的主要分析功能,尺寸仅为一个普通U盘大小,内置蓝牙无线传输模块,可将预处理后的数据直接传送至上位机端进行存储,葡萄糖浓度数据的进一步分析和显示均在上位机完成。

1) 电化学电极选择与修饰

为了减少检测用量,需要尽量缩小电极尺寸。采用丝网印刷工艺制作的丝网印刷电极(screen printed electrode, SPE)极易小型化,微米级甚至纳米级SPE已经出现^[18]。本文选择SPE三电极体系作为电化学数据采集的传感元件,其具体形状和尺寸如图3所示。工作电极选择不易与其他物质发生反应且动态范围宽的碳电

在上述选择的三电极体系中,碳工作电极并不具备氧化葡萄糖特性^[7],为了保证葡萄糖能够被顺利氧化,需要选择一种氧化剂修饰在工作电极表面。近年来,过渡金属氧化物和氢氧化物被认为是构建葡萄糖检测电极的常用材料^[19-20],其中Ni基材料被广泛用于葡萄糖传感器的设计中^[21]。镍作为一种改性剂,具有多种氧化态,是快速转移电子的理想选择,而且成本低,无污染,Ni(OH)₂/NiOOH对葡萄糖具有良好的电催化氧化作用^[22]。为此,本文采用0.054 mol/L硝酸镍溶液作为沉积溶液,在0.7 mV恒定电压下进行电沉积并持续600 s;然后撤去电压,将电极继续置于沉积溶液中30 s,在裸碳工作电极表面生成可用于葡萄糖氧化的Ni(OH)₂;最后在真空干燥箱中21℃干燥120 s。电极功能化修饰的效果利用扫描电子显微镜(日立S4800,日本)和能谱分析仪进行观测和评价。

2) 电化学数据采集及预处理电路

信号测量电路由电化学数据采集电路和数据预处理电路两部分组成,二者在物理位置上相对独立,以有效降低硬件工作时带来的互相干扰,如图4所示。数据采集电路部分的主要功能是保证三电极系统能够正常工作,依据其工作原理,工作电极和参比电极之间的电位值需控制在某一固定电位,这一任务由恒电位电路完成^[1]。当工作电极电位产生微小变化时,恒电位电路立即调节参比电极电位,使之相对于工作电极保持电位恒定^[23]。本文采用两个集成运算放大器来实现这一功能。为了保证检测电极上顺利发生氧化还原反应,由信号发生电路为其提供恒定电压,恒电位电路正常工作所需的信号波形也由信号发生电路提供。信号发生电路由微控制器、A/D转换模块(AD5662芯片)和双通道运算放大器

(OP295)组成,可实现 $-5 \sim +5$ V 的宽电压输出,满足信号发生电路对宽电压范围输出的要求。

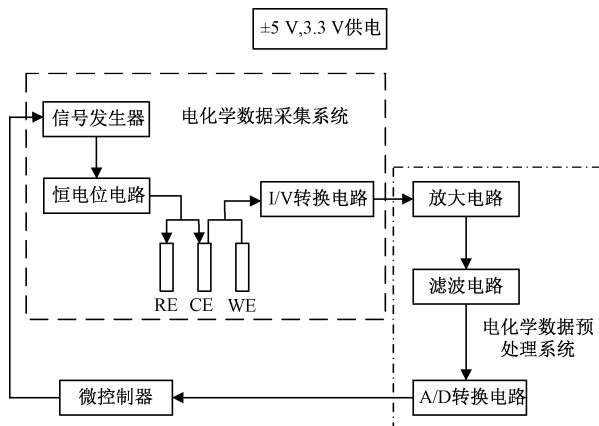


图4 葡萄糖检测系统硬件原理

Fig. 4 Schematic of the hardware components of the glucose detection system

由于待测参量是葡萄糖氧化还原反应过程中产生的 $10 \sim 4\,999$ nA 级别的微量电流,不易测量,因此本文首先采用 I/V 转换电路将微量电流转换为 $10 \sim 4\,999$ mV 级的电压信号,然后进一步将电压放大到 $2 \sim 5$ V 的可测范围,从而实现微量电流的可靠测量。电压电流转换法又分为取样电阻法和运放反馈法^[24],而后者更适合用于检测微量电流,其电路结构如图 5 所示。

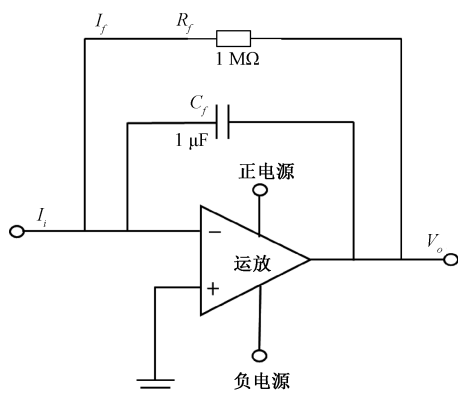


图5 I/V 转换电路原理

Fig. 5 Schematic of the I/V conversion circuit

其中,输出电压反比于输入电流,由于实际运放具有失调电压 V_{os} 和偏置电流 I_B ,开环增益 A 也不是无穷大。所以:

$$V_o = -I_i R_f + (V_{os} - V_o/A) + I_B R_f \quad (1)$$

在选择运放时,如果保证 $I_B \ll I_i$, $V_{os} \ll I_i R_f$, A 足够大,则可以达到理想状态,即:

$$V_o = -I_i R_f = -I_f R_f \quad (2)$$

为了实现高灵敏、高精度的检测过程,本文选择

OPA4140 芯片实现恒定电位输出及电流电压转换功能,该芯片具有 11 MHz 单位增益带宽和 20 V/ μ s 摆率,静态功耗低(典型静态电流仅为 1.8 mA)。

电化学数据预处理电路由可编程二级放大电路、滤波电路和 A/D 转换电路构成,主要完成 I/V 转换后电压数据的可编程放大、滤波和模/数转换,微控制器采集转换后的数字信号。为了实现 nA 级电流检测,采用可编程增益放大电路将 I/V 电路转换后的 mV 级电压进一步放大。根据输入信号大小,利用微控制器获得相应增益控制码,同时控制多路选择开关,选择相应档位输出即可获得不同的阻值大小,进而调整增益可变放大器的放大倍数。本文选择的可编程增益放大芯片是 TI 公司生产的零漂移 PGA113 芯片,可将 $10 \sim 4\,999$ mV 级电压转换为 $2 \sim 5$ V 可测电压。

数据在传输过程中,不可避免夹杂着来自电化学反应体系和电子芯片工作时产生的温漂、工频干扰等信号。经分析,这些信号多属于低频信号,因此选择 MAXIM 公司生产的 MAX280 低通滤波器芯片对这些信号进行滤波,该芯片只需配备一组外围电阻和电容即可得到较好的滤波效果^[25]。此外,软件方面考虑采用去极值平均滤波算法,以进一步去除低频以外的各类干扰信号。

为了兼容后续数据处理算法,并满足数据传输速率要求,需要将放大滤波后的模拟电压信号转换成数字信号。这里选择 TI 公司 ADS8341 模数(A/D)转换芯片,该芯片是一款具有串行接口的 16 bits 高速逐次逼近式 A/D 转换器,在 5 V 供电和 100 kHz 采样率条件下的典型功率损耗为 8 mW,成本低,分辨率高,转换速度快。

3) 核心控制模块及数据传输

数据采集、处理及传送过程是由微控制单元(MCU 微处理器)来控制的,由于数据采集量大,因此要求微控制单元具有快速的数据处理能力和大量的存储空间,并满足小型化需求,且最好兼容数据传输模块。本文选用了 Nordic Semiconductor 公司生产的 nRF52840 多协议片上系统(SoC),该芯片采用 32 bits 64 MHz 的 ARM Cortex-M4F 内核,片内集成有 1 MB 闪存和 256 KB RAM,具备快速处理和大量存储数据的能力。芯片还配置了丰富的高性能数字接口(如高速 SPI (32 MHz) 和四路 SPI (32 MHz)),可直接连接显示器和外部存储器源。nRF52840 SoC 还可支持无线设备固件升级(OTA-DFU),便于现场更新应用程序和/或协议栈。另外,由于芯片体积小(7 mm $\times$ 7 mm),功耗超低,适用于创建小型、低功耗的无线硬件设备,能够完成本文的检测和数据处理任务,便于后续改进升级。

数据传输通过 nRF52840 芯片中内置的蓝牙 5.0 模块来实现,该模块具有 2 倍无线原始数据带宽(2 MB/s)、 4 倍长距离通信范围、 8 倍广播扩展性能(将

广播数据包有效载荷大小增加到 251 bytes), 完全可以满足检测设备到数据接收设备之间的传输距离要求。

为了保证电路中各芯片正常工作, 采用可由 USB 接口充电的 3.3~4.2 V 锂电池为其供电。由于电路中各芯片电压和功耗需求不同, 因此需要将锂电池输出电压转换为不同幅值的直流稳定电压^[26-27]。首先利用 PS7516 芯片将锂电池电压转换成 +5 V, 然后将 +5 V 电压分别通过 MAX660 和 RT9013-33 芯片转换成恒电位电路所需的 -5 V 电压和可编程放大电路所需的 3 V 电压。

通过对电化学数据采集模块、信号测量及处理模块、核心控制模块等电路的设计和优化布局, 结合微控制器编程处理, 即构成了具备电化学工作站基本分析功能的小型电化学检测设备。为了达到便携的目的, 在设计过程中尽量缩小各芯片体积, 进行合理布线, 最后得到的检测设备尺寸仅为 57 mm×24 mm×15 mm。

4) 上位机功能

血糖测量参数和结果显示均由上位机(PC 或手机)完成。循环伏安法中需调整的参数包括初始电压、高电压、低电压、扫描速率、采样间隔等, 时间电流法需调整的参数有电压、运行时间、采样时间等。设计上位机界面, 在界面中完成分析方法的切换及相应参数设置, 通过发送指令, 将设定参数发送给硬件系统。同时, 硬件系统检测到的电化学数据, 经过蓝牙无线传输直接发送到上位机, 上位机对其进行可视化显示, 根据需要分别绘制“循环伏安曲线”或“时间-电流曲线”, 上位机端嵌套数据分析程序, 得到氧化峰值电压、氧化峰值电流、还原峰值电压、还原峰值电流和电子量等有效数据特征, 同时实现数据保存及导出功能。

2 葡萄糖检测实验及结果分析

2.1 所需材料

丝网印刷电极购自 Xenslet 工作室(上海, 中国), 葡萄糖(分子量 180.18)购自美国 Sigma-Aldrich 公司, 其他试剂均为分析纯, 溶剂采用超纯水。为了保证葡萄糖具有良好电活性, 并使待测溶液 pH 接近人体生理环境, 本文选择使用 0.1 mol/L NaOH 溶液作为实验电解质溶液。所有电化学实验均在室温下(~23 °C)进行。

2.2 Ni(OH)₂ 修饰电极表征

裸碳电极与 Ni(OH)₂ 修饰电极的表面形貌和能谱图如图 6 所示。图 6(a) 和 (b) 分别为裸碳电极和修饰后 Ni(OH)₂ 碳电极在扫描电镜下放大 2 000 倍的效果, 可以看出未修饰的裸碳电极表面较为平整, 无明显凸起, 而修饰后的 Ni(OH)₂ 碳电极表面可见大块凸起, 有新物质

附着, 与修饰前表面形貌具有明显不同。这说明经过电沉积, 碳电极表面确实附着了一层物质。图 6(c) 为修饰后的 Ni(OH)₂ 碳电极表面在 X 射线下的能谱图, 可见碳电极表面存在 Ni 元素和 O 元素, 虽然限于能谱仪性能无法检测到 H 元素, 但结合扫描电子显微镜图像也可以进一步证明 Ni(OH)₂ 被成功修饰到了碳电极表面。

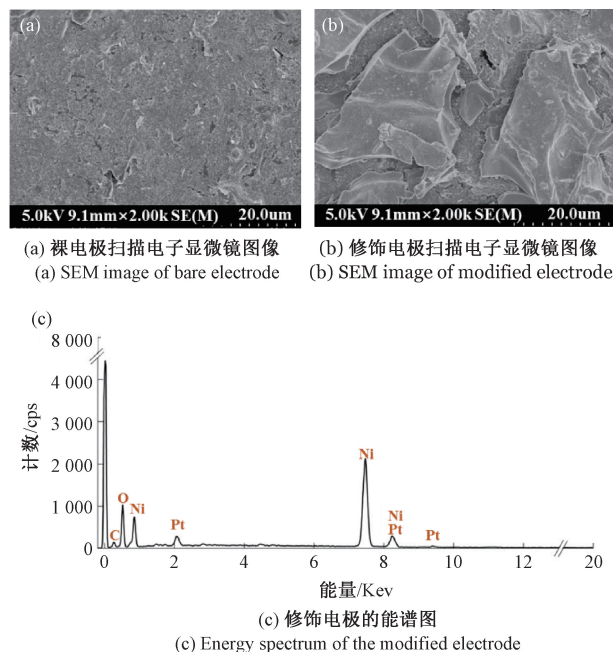


图 6 电极表征图

Fig. 6 Electrode characterization

2.3 Ni(OH)₂ 电极的葡萄糖电活性测试

为了证明修饰后的电极可以与葡萄糖发生氧化还原反应, 本文采用循环伏安法对修饰后电极进行了电活性测试, 电压设置为 0~1 V, 得到的循环伏安曲线如图 7 所示。Ni(OH)₂ 修饰电极在 0.1 mol/L NaOH 和 2 mmol/L 葡萄糖的混合溶液中反应时得到一个明显的氧化峰(曲线 a), 这是由于 Ni(OH)₂ 与 OH⁻ 发生氧化还原反应生成了 Ni³⁺, 反应过程如式(3)所示; 然后 Ni³⁺ 又与葡萄糖发生氧化还原反应, 葡萄糖被氧化而 Ni³⁺ 又被还原成 Ni²⁺, 反应过程如式(4)^[28]所示。Ni(OH)₂ 修饰电极在 0.1 mol/L NaOH 溶液中进行循环伏安扫描时也会出现一个氧化峰(曲线 b), 该峰值是由 Ni(OH)₂ 与 OH⁻ 发生氧化还原反应而生成 Ni³⁺ 的过程所产生的。



裸电极在 NaOH-葡萄糖混合溶液和 NaOH 溶液中的循环伏安曲线平坦, 不存在氧化峰和还原峰(曲线 c 和 d), 说明裸电极几乎没有发生氧化还原反应。实验表明, 经过修饰的电极对碱性溶液中的葡萄糖具有良好的电化

学活性,并能够用于葡萄糖定量检测。

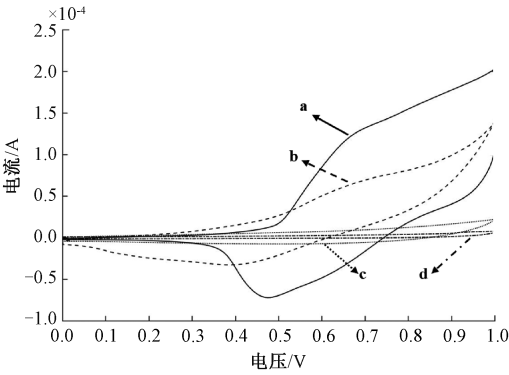


图 7 循环伏安曲线

Fig. 7 Cyclic voltammetry curves

2.4 葡萄糖定量检测结果及分析

为了进一步证明系统能够实现葡萄糖的定量检测,本文采用时间电流曲线法,对 $\text{Ni}(\text{OH})_2$ 修饰电极在不同浓度葡萄糖溶液中进行电化学反应时的氧化电流值进行记录,得到不同葡萄糖浓度下的平均电流值与葡萄糖浓度之间的关系如图 8 插图所示。将修饰好的 $\text{Ni}(\text{OH})_2$ 电极置于 0.1 mol/L NaOH 溶液中,同时启动“时间电流”扫描过程,待曲线平稳后,每隔 60 s 向 NaOH 溶液中滴加 300 μL 的葡萄糖溶液(浓度为 1 mmol/L)。随着滴加次数的增加,电流呈现阶梯性增加,平均氧化电流与葡萄糖浓度呈线性增长趋势,二者的相关性曲线如图 8 插图所示。由该曲线计算可知,本文所设计的 MEMS 电化学检测系统对葡萄糖碱性溶液进行检测时的灵敏度为 11.12 $\mu\text{A}/\text{mmol/L}$,检出限为 45.9 $\mu\text{mol/L}$,氧化电流与葡萄糖浓度拟合曲线的线性相关系数为 0.990 1,在葡萄糖浓度范围为 45.9 $\mu\text{mol/L} \sim 14 \text{ mmol/L}$ 时呈良好线性关系。

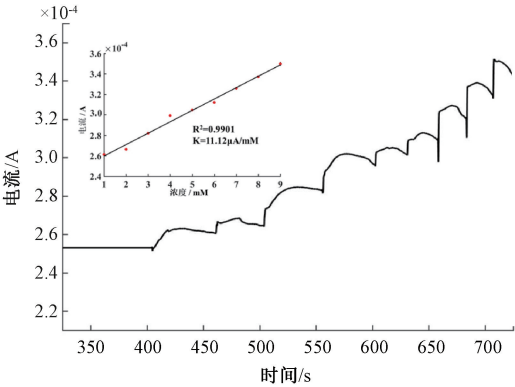


图 8 0.1 mol/L NaOH 溶液中滴加 1 mmol/L 葡萄糖溶液时的时间电流曲线

Fig. 8 The time-current curve of 0.1 mol/L NaOH solution added with 1 mmol/L glucose solution

2.5 系统检测性能评价

本文采用 12 mmol/L 的葡萄糖溶液对检测系统与修饰电极的重复性进行研究,以 0.1 mol/L NaOH 溶液为电解质溶液,利用循环伏安法获取电化学曲线,进行 5 次平行测试。每次平行测试的实验条件、方法均相同,全部实验由同一实验员在同一实验室内完成,得到的循环伏安曲线如图 9 所示。

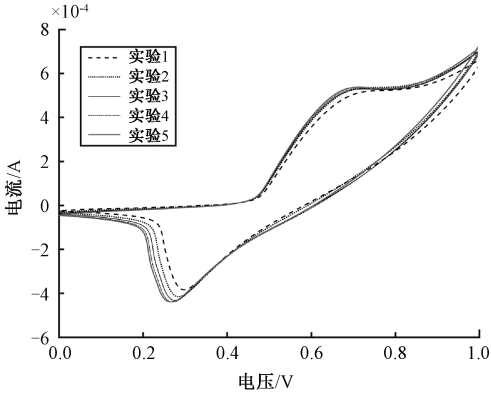


图 9 葡萄糖溶液(12 mmol/L)的重复性检测实验

Fig. 9 Repeatability experiments with glucose solution (12 mmol/L)

从曲线可以看出,5 次重复实验得到的曲线变化趋势完全一致,计算得到平行测试结果的相对标准偏差(RSD)为 1.55%,低于 10%,说明该检测系统对不同浓度葡萄糖溶液的检测过程具备较好的重复性,可以满足应用要求,同时也说明了整个检测过程具有较好的稳定性。

为了评估电极定量检测葡萄糖溶液的抗干扰能力,本文将干扰物抗坏血酸(AA)和牛血红蛋白(BHB)(美国, Sigma-Aldrich 公司)加入到葡萄糖溶液体系中,电解质为 0.1 mol/L 氢氧化钠溶液,葡萄糖溶液浓度为 12 mmol/L,抗坏血酸溶液浓度为 0.1 mmol/L,牛血红蛋白溶液浓度为 1 $\mu\text{mol/L}$ 。实验时,分别对葡萄糖溶液、葡萄糖+AA 溶液、葡萄糖+BHB 溶液、AA 溶液和 BHB 溶液进行氧化还原反应测试,并以平均氧化电流值为测量评价依据。针对每种溶液均重复测试 3 次,结果如图 10 所示。可见,检测系统和 $\text{Ni}(\text{OH})_2$ 电极对常见干扰物 AA 和 BHB 敏感性较差,具有一定的抗干扰性,在有干扰物存在时仍能得到较准确的葡萄糖氧化电流值。

为了评价系统和 $\text{Ni}(\text{OH})_2$ 电极对葡萄糖溶液进行连续持续检测的能力,本文利用同一修饰电极对同一浓度葡萄糖溶液进行了长时间平行测量测试,具体实验过程如下:电极修饰完毕,即对 12 mmol/L 的葡萄糖溶液进行循环伏安实验,实验结束后将该电极置于干燥、清洁处室温保存;此后,于电极制备后的 6 h 30 min、24 和 53 h 三个时刻,分别利用该同一电极对 12 mmol/L 的葡萄糖

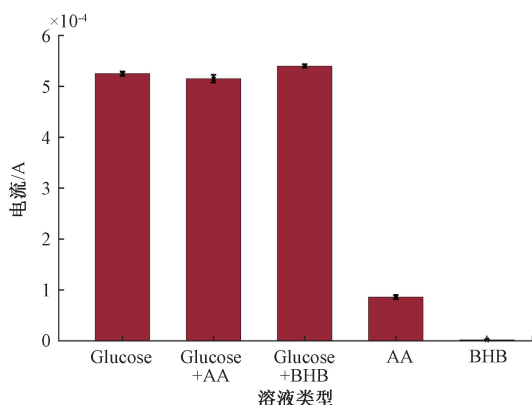


图10 检测系统与修饰电极的抗干扰试验

Fig. 10 Anti-interference test on the detection system and the modified electrode

溶液进行循环伏安实验,得到的氧化电流值如图11所示。图11插图为主修饰电极在0.1 mol/L NaOH溶液中、在0.68 V恒电势下持续测量400 s时得到的安培曲线,电流在50 s后能够保持一段时间的相对稳定。这一结果表明,修饰电极具有良好的短期稳定性。由不同时刻的电流值可见,53 h后的测量电流数据具有约20%的下降,但 $\text{Ni}(\text{OH})_2$ 电极能够在至少48 h内保持对葡萄糖的电化学活性。

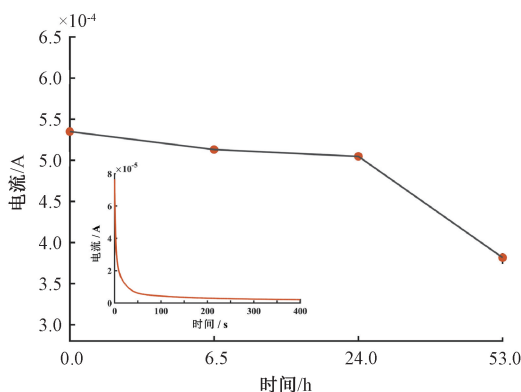


图11 电极活性测试结果

Fig. 11 Results of test on electrode activity

3 结论

本文提出的一种集成式无酶葡萄糖电化学检测分析系统,利用镍元素与葡萄糖之间的氧化还原反应实现了葡萄糖的无酶化定量检测。信号测量、处理及传输部分均集成在普通U盘大小的模块中,该模块具备循环伏安分析、时间电流分析等基本电化学测试功能,对碱性环境下的葡萄糖进行定量检测的实验结果表明,该系统对葡萄糖的检测灵敏度为 $11.12 \mu\text{A}/\text{mmol/L}$,检出限为 $45.9 \mu\text{mol/L}$ 。本文通过设计重复性实验、抗干扰实验和

电极寿命测试实验,系统评价了所提出的电化学系统对葡萄糖溶液进行定量测量的可靠性、抗干扰能力和电极寿命,为本系统在未来糖尿病的家庭预防和临床诊断方面的应用研究提供了可靠依据。

参考文献

- [1] 郝洪柱. MEMS 血糖传感器的微弱信号检测技术研究[D]. 哈尔滨: 哈尔滨工业大学, 2013:1-24.
XI H ZH. Study on weak signal detection technology of MEMS blood glucose sensor [D]. Harbin: Harbin Institute of Technology, 2013: 1-24.
- [2] SCOGNAMIGLIO V. Nanotechnology in glucose monitoring: Advances and challenges in the last 10 years[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2013, 47: 12-25.
- [3] VASHIST S K, ZHENG D, AL-RUBEANAN K et al. Technology behind commercial devices for blood glucose monitoring in diabetes management: A review [J]. Analytica Chimica Acta, 2011, 703(2): 124-136.
- [4] 王阳, 张松, 杨琳. 血糖检测方法的研究现状[J]. 北京生物医学工程, 2011, 30(5): 538-542.
WANG Y, ZHANG S, YANG L. Research status of blood glucose detection methods[J]. Beijing Biomedical Engineering, 2011, 30(5): 538-542.
- [5] 郑艳生, 陈静, 刘文旺. 两种便携式血糖仪检测临床血糖浓度的比较[J]. 医疗装备, 2017, 30(16): 43-44.
ZHENG Y SH, CHEN J, LIU W W. Comparison of two portable blood glucose meters for detecting clinical blood glucose concentration [J]. Medical Equipment, 2017, 30(16): 43-44.
- [6] 邹国宝. 不同检测仪器对血糖检测方法研究现状与进展[J]. 中国医疗器械信息, 2019, 25(16): 30-31.
ZOU G B, Research status and progress of blood glucose detection methods with different detection instruments[J]. China Medical Device Information, 2019, 25(16): 30-31.
- [7] 单新治, 王冠学, 苗玉, 等. 基于多信息融合的非创血糖检测系统设计[J]. 光学仪器, 2017, 39(3): 68-74.
SHAN X ZH, WANG G X, MIAO Y, et al. Design of non-invasive blood glucose detection system based on multi-information fusion[J]. Optical Instrument, 2017, 39(3): 68-74.
- [8] 梁波. 电化学石墨烯微纳葡萄糖生物传感器的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2014:7-8.
LIANG B. Study on electrochemical graphene micro-nano glucose biosensor [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2014:7-8.
- [9] NANTAPHOL S, WATANABE T, NOMURA N, et al.

- Bimetallic Pt-Au nanocatalysts electrochemically deposited on boron-doped diamond electrodes for nonenzymatic glucose detection [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2017, 98: 76-82.
- [10] 许高斌, 余智, 徐礼建, 等. 复杂环境电容式微加速度传感器可靠性分析[J]. *电子测量与仪器学报*, 2019, 33(8): 154-159.
- XU G B, YU ZH, XU L J, et al. Reliability analysis of Capacitive microaccelerometer in complex environment[J]. *Journal of Electronic Measurement and Instrumentation*, 2019, 33(8): 154-159.
- [11] 程靖宜, 武小兰, 白志峰. 基于耦合系数估计的电动汽车无线电能传输最大效率跟踪[J]. *电子测量与仪器学报*, 2020, 34(3): 180-186.
- CHENG L Y, WU X L, BAI ZH F. Tracking the maximum efficiency of electric vehicle radio transmission based on coupling coefficient estimation [J]. *Journal of Electronic Measurement and Instrumentation*, 2020, 34(3): 180-186.
- [12] 孙宇嘉, 于纪言, 王晓鸣. 自适应温度补偿无线传感器网络时间同步方法[J]. *仪器仪表学报*, 2019, 40(1): 132-141.
- SUN Y J, YU J Y, WANG X O. Time synchronization method of adaptive temperature compensation wireless sensor network [J]. *Chinese Journal of Scientific Instrument*, 2019, 40(01): 132-141.
- [13] THANH T D, BALAMURUGAN J, LEE S H et al. Effective seed-assisted synthesis of gold nanoparticles anchored nitrogen-doped graphene for electrochemical detection of glucose and dopamine [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2016, 81: 259-267.
- [14] BRANAGAN D, BRESLIN C B. Electrochemical detection of glucose at physiological pH using gold nanoparticles deposited on carbon nanotubes [J]. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 2019, 282: 490-499.
- [15] FELIX S, KOLLU P, JEONG S K et al. A novel CuO-N-doped graphene nanocomposite-based hybrid electrode for the electrochemical detection of glucose [J]. *Applied Physics A: Materials Science and Processing*, 2017, 123(10): 620.
- [16] AINLA A, MOUSAVI M P S, TSALOGLOU M N, et al. Open-source potentiostat for wireless electrochemical detection with smartphones [J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(10): 6240-6246.
- [17] MERCER C, BENNETT R, CONGHAILE P Ó, et al. Glucose biosensor based on open-source wireless microfluidic potentiostat[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2019, 290: 616-624.
- [18] METTERS J P, KADARA R O, BANKS C E. New directions in screen printed electroanalytical sensors: An overview of recent developments[J]. *Analyst, The Royal Society of Chemistry*, 2011, 136(6): 1067-1076.
- [19] SOEJIMA T, TAKADA K, ITO S. Alkaline vapor oxidation synthesis and electrocatalytic activity toward glucose oxidation of CuO/ZnO composite nanoarrays[J]. *Applied Surface Science*, 2013, 277: 192-200.
- [20] TIAN L, LIU B. Fabrication of CuO nanosheets modified Cu electrode and its excellent electrocatalytic performance towards glucose [J]. *Applied Surface Science*, 2013, 283: 947-953.
- [21] KO C Y, HUANG J H, RAINA S et al. A high performance non-enzymatic glucose sensor based on nickel hydroxide modified nitrogen-incorporated nanodiamonds[J]. *Analyst*, 2013, 138(11): 3201-3208.
- [22] XIA K, YANG C, CHEN Y et al. In situ fabrication of Ni(OH)₂ flakes on Ni foam through electrochemical corrosion as high sensitive and stable binder-free electrode for glucose sensing[J]. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, B 2017, 240: 979-987.
- [23] 王兆雨, 吴效明, 刘仲明. 基于 C8051F020 的三电极电化学检测系统设计[J]. *中国医学物理学杂志*, 2013, 30(1): 3909-3912.
- WANG ZH Y, WU X M, LIU ZH M. Design of three electrode electrochemical detection system based on C8051F020 [J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2013, 30(1): 3909-3912.
- [24] 胡军. 一种微电流测量方法的研究[J]. *国外电子测量技术*, 2014, 33(4): 31-35.
- HU J. Research on a microcurrent measurement method[J]. *Foreign Electronic Measurement Technology*, 2014, 33(4): 31-35.
- [25] 刘胜龙, 余淼. 利用单片集成有源滤波芯片设计抗混滤波器[J]. *自动化与仪器仪表*, 2010(3): 10-11.
- LIU S L, YU M. Anti-mixing filter is designed by using single chip integrated active filter chip [J]. *Automation and Instrumentation*, 2010(3): 10-11.
- [26] 袁亚杰, 郑军林, 李顶根. 基于单片机和压电晶片的电池管理系统设计[J]. *国外电子测量技术*, 2018, 37(8): 107-112.
- YUAN Y J, ZHENG J L, LI D G. Design of battery management system based on SCM and piezoelectric chip[J]. *Foreign Electronic Measurement Technology*, 2018, 37(8): 107-112.
- [27] 鲁文帅, 尤睿, 周扬, 等. 基于单片 TMR 磁传感器的非侵入电流监测微系统[J]. *仪器仪表学报*, 2020,

41(6): 1-9.

LU W SH, YOU R, ZHOU Y, et al. Non-intrusive current monitoring microsystem based on monolithic TMR magnetic sensor [J]. Journal of Instrumentation, 2020, 41(6): 1-9.

- [28] YU Y N, GUO M S, YUAN M W, et al. Nickel nanoparticle-modified electrode for ultra-sensitive electrochemical detection of insulin [J]. Biosensors & Bioelectronics, 2016, 77:215-219.

作者简介



张宏宇, 现为燕山大学硕士研究生, 主要研究方向为电化学与大数据融合。

E-mail: zhy6153@163.com

Zhong Hongyu is a M. Sc. candidate at Yanshan University now. Her main research interests include electrochemistry and big data

fusion.



詹志坤 (通信作者), 2011 年于中国科学院沈阳自动化研究所获得博士学位, 现为燕山大学讲师, 主要研究方向为智能传感器、微流体芯片和生物医学传感器。

E-mail: zkzhan@ysu.edu.cn

Zhan Zhikun (Corresponding author)

received her Ph. D. degree from the Shenyang Institute of Automation, Chinese Academy of Sciences. She is currently a lecturer at Yanshan University. Her main research interests include intelligent sensors, microfluidic chips and bio-medicine sensors.



李阳, 现为燕山大学硕士研究生, 主要研究方向为电化学与数据分析研究。

E-mail: 969442958@qq.com

Li Yang is a M. Sc. candidate at Yanshan University now. His research interest are electrochemistry and data analysis.



沙晓鹏, 东北大学秦皇岛分校讲师, 主要研究方向为图像处理、显微视觉伺服、生物微机电系统和智能传感器。

E-mail: shaxiaopeng@neuq.edu.cn

Sha Xiaopeng is currently a lecturer at Northeastern University at Qinhuangdao.

Her main research interests include image processing, micro visual servo systems, biological microelectromechanical system and intelligent sensors.



赵玉良, 2016 年于香港城市大学获得博士学位, 现为东北大学秦皇岛分校副教授, 主要研究方向为智能传感器、机器学习 and 大数据分析。

E-mail: zhaoyuliang@neuq.edu.cn

Zhao Yuliang received his Ph. D. degree from the City University of Hong Kong in 2016. He is currently an assistant professor at Northeastern University at Qinhuangdao. His main research interests include intelligent sensors, machine learning and big data analyses.



徐江红, 2011 年于天津中医药大学和河北医科大学获双硕士学位, 现为秦皇岛市中医院主任中医师, 硕士生导师, 主要研究方向为糖尿病病理研究、糖尿病并发症治疗理论等。

E-mail: zoeflower@126.com

Xu Jianghong received her double M. Sc. degree from the Tianjin University of Traditional Chinese Medicine and Hebei Medical University in 2011. She is the chief physician and M. Sc. supervisor in Qinhuangdao Traditional Chinese Medicine Hospital. Her main research interests include pathological study of diabetes mellitus, theory of diabetic complications treatment, etc.