

可穿戴式微流控芯片在体液检测和药物递送中的研究进展

范一强 高峰 王玫 庄俭 唐刚* 张亚军

(北京化工大学机电工程学院, 北京 100029)

摘要 可穿戴式微流控芯片在医疗、体育、军事等领域具有广泛的应用潜力,利用可穿戴式微流控芯片对人体液进行实时监测,可以通过芯片与皮肤的接触,方便地对汗液、泪液、唾液等体液进行采集,并分析和传输数据,可以实时获取汗液 pH 值以及血糖、乳酸盐、钠/钾离子、钙离子、重金属等的含量的信息,这些体液信息对于个体生命体征的实时监测和疾病诊断有着重要的指示性作用。本文介绍了近年来可穿戴式微流控芯片在体液检测和药物递送方面的最新研究进展,以及利用可穿戴式微流控芯片进行生命体征监测的应用案例。本文还简要介绍了利用可穿戴式微流控芯片进行精准药物递送的最新研究动向和应用进展,并对可穿戴式微流控芯片发展过程可能遇到的问题进行了分析,对未来融合发展的前景进行了展望。

关键词 可穿戴技术; 微流控; 体液检测; 药物递送; 评述

1 引言

作为生命科学、电子科学、材料科学与化学相融合的实用性技术,可穿戴技术近年有了显著的发展和进步,同时也在生命体征监测^[1,2]、疾病检测^[3,4]、运动科学^[5,6]、军事^[7]等领域得到了越来越广泛的应用。可穿戴技术及基于可穿戴技术的设备是指可以直接穿在身上,与衣服或者配饰等整合在一起的一种便携式设备。

传统的可穿戴技术及其商业化产品使用光电检测的方法,侧重于对物理指标的测量,如心率^[8]、体温^[9]、运动跟踪^[10]、生物电信号^[11]和步数^[12]等。以此为代表,国外的商业化产品有 iWatch 手表、Fitbit 手环^[13]、Google Glass 眼镜^[14]等可穿戴产品,国内也有以小米手环等为代表的一系列手环和手表类产品。然而,这些侧重于物理指标检测的传统可穿戴技术还不能满足人类健康监测的另外一个重要信息来源,即体液的监测。这里所指的体液包括血液、汗液、组织液、唾液、泪液、尿液等。现有医疗手段在体液检测方面还集中在使用专用设备对与血液和尿液进行成分分析,如原子吸收光谱仪^[15,16]、离子色谱仪^[17,18]、气相色谱仪^[19,20]等。这些检测手段成本相对较高,而且只能做“一次性(One shot)”的检测,很难实现在一段时间内对个体进行连续性检测。

20 世纪 90 年代初发展起来的微流控技术的研究对象主要是在微米和纳米尺度上的液体输运规律和操纵手段。近年来,随着该技术的不断发展,微流控技术被广泛应用在生命科学和医学研究中,并取得了显著成果。微流控芯片可以实现细胞捕获、细胞筛选、生物大分子合成等功能,在生物大分子、疾病检测、药物输运等研究领域有着越来越多的应用,并出现了一些商业化的产品。微流控技术在生命科学和医学领域的技术积累和广泛应用给可穿戴技术带来了新的发展方向:可穿戴式微流控芯片^[21,22]。作为可穿戴技术与微流控技术的有机结合,可穿戴式微流控芯片通过与人体皮肤表面直接接触,自主完成体液的采集、分析、数据传递的整个过程,通过采集并分析人体表面的汗液、泪液、唾液、组织液等,实现血糖^[23]、乳酸盐^[24]、钠钾离子^[25]、钙离子^[26]、汗液 pH 值^[27]等指标的实时监测,为生命体征的监测提供重要的参考数据。对于血糖和血乳酸盐等通常需要通过采血进行检测的指标,可穿戴式微流控芯片还可以实现极少侵入(Minimally invasive)和非侵入(Non-invasive)的检测,即不通过穿刺采血,极大降低了

病人的痛苦。除了采样方法的优势,与传统的检测方法相比,使用微流控芯片进行体液检测的优越性还在于:(1)对检测样品的需求量非常小,且可以对样品进行精确操控,可以有效减少被检测者的痛苦和负担;(2)对检测试剂的需求量非常少,通过使用可穿戴式微流控芯片进行体液检测,检测试剂的需求从传统的毫升级别下降到微升甚至纳升级别,大大降低了昂贵检测试剂的消耗,显著降低了检测成本;(3)可以实现对体液样本的连续检测,传统的检测方法采用的是体外(In vitro)采集-检测的间断过程,通过可穿戴式微流控芯片可以实现对特定指标的实时体内(In vivo)连续监测与无线数据传输^[28];(4)具有融合各类传感器的天然优势,由于微流控芯片的加工方法继承自机电系统(MEMS)的加工技术,而 MEMS 加工技术已被广泛应用在各类传感器的微加工过程中。因此,可穿戴式微流控芯片可以灵活整合不同类型的传感器,如光传感器、压电传感器、光化学传感器、电化学传感器、生物传感器等,以适应不同体液检测的需求。

目前,可穿戴式微流控芯片还处在发展的初级阶段,绝大多数还停留在实验室研究中,在成为商业化产品前还有诸如标定、生物相容性材料、生物安全、大数据整合分析等难题亟待解决。本文针对目前可穿戴式微流控芯片领域的最新研究成果,根据体液检测的目标物进行分类介绍和总结,并探讨各类检测方法的优势和劣势;本文还简要介绍了可穿戴式微流控芯片在药物递送方面最新研究成果,并对可穿戴式微流控芯片未来的发展进行了展望。

2 可穿戴式微流控芯片在生命监测领域中的应用

2.1 血糖和乳酸检测

人体内的各组织细胞活动所需要的能量大部分来源于血糖中的葡萄糖,为了维持体内各器官的和组织的需要,必须将血糖保持在一定水平。乳酸是糖酵解的终产物,对于运动负荷的控制、高血压糖尿病患者的监护、糖源性疾病检测等方面具有重要的参考意义。

目前,最通用的血糖检测方法是采用全自动生化分析仪或小型化的快速血糖仪^[29],而乳酸检测也需要专用的乳酸检测仪。血糖和血乳酸盐的检测方法还多停留在使用侵入性(Invasive)检测方法的阶段,即需要从人体穿刺采全血或指尖采血。以目前最为广泛使用的小型血糖仪为例,针尖穿刺指尖采血,血液涂抹在试纸后,通过仪器读取血糖含量,使用过程不仅操作步骤多,病人有痛苦、试纸成本高,且仪器需频繁校准,最重要的是,其穿刺采血的方式不可能做到对血糖含量的实时监测(不可能频繁穿刺采血)。而现有的可以实现血糖实时检测和胰岛素注射的可穿戴式动态胰岛素泵系统^[30]的体积较大、不方便佩带,且售价高昂(以 MiniMed Paradigm 722 设备为例,售价约 ¥9 万元)。相比之下,可穿戴式微流控芯片给血糖检测提供了极少侵入和非侵入的检测方法:极少侵入方法指通过微针阵列对皮肤进行穿刺采血,由于微针的长度触及不到内皮神经层,因而被测者几乎感觉不到疼痛;非侵入方法目前集中于通过对组织液中葡萄糖浓度的分析间接反映血糖的浓度^[31,32]。值得注意的是,汗液中的葡萄糖含量与血糖浓度也是直接相关的^[33],且汗液的采集更为方便。可以预见,通过检测汗液中葡萄糖含量来估测血糖浓度也必将是未来可穿戴式微流控芯片的发展方向之一。

Gowers 等^[34]开发了一套基于 3D 打印微流控芯片的可穿戴式检测系统,可以对血糖和乳酸进行实时在线(On-line)检测。其采用了一种极少侵入的方法,使用了一根美国食品及药物管理局(FDA)批准的微透析探针对皮肤轻度穿刺,结合微流控芯片对血糖和乳酸含量进行提取和检测。图 1A 展示了微透析探针和微流控芯片的结合方法,图 1B 和图 1C 展示了这套监测系统在一个骑车受试者身上的佩戴方法,及其血糖、乳酸伴随运动时间的变化情况。

Yu 等^[35]采用一种非侵入性的微流控芯片采集皮下组织液,使用石墨烯对相应的电化学传感器进行修饰,开发出了一套基于微流控系统的可穿戴式非侵入性血糖实时检测系统。Baysal 等^[36]使用可穿戴式纸基微流控芯片对汗液中的乳酸进行检测,使用 SU-8 负性光刻胶在纸基板上加工形成了亲疏水壁垒,构成了微流道,采用乳酸氧化酶引发显色反应,对乳酸含量进行标定。在用于检测血糖等的石墨烯传感器的研究中, Lee 等^[37]采用了气相化学沉积(CVD)的方法,将掺杂了金的石墨烯层沉积在了金质的网状结构上,同时实现了高导电性、高机械强度以及光学透明。Imani 等^[38]采用成本较低的丝网印

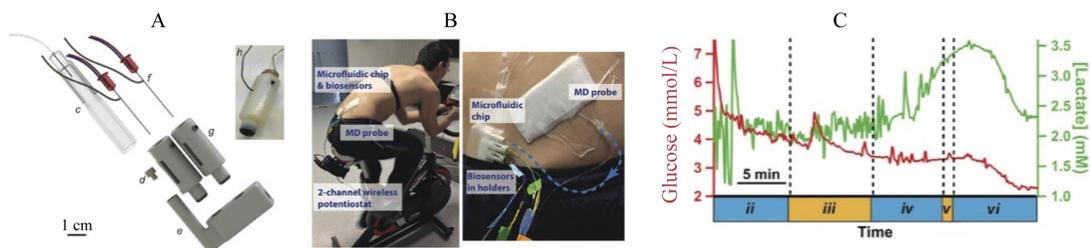


图1 检测血糖和乳酸的可穿戴式微流控芯片检测系统; (A) 检测血糖和乳酸浓度的3D打印微流控检测系统; (B) 通过微透析探针测量受试者的血糖和乳酸变化情况; (C) 监测运动过程中受试者的血糖和乳酸的变化^[34]

Fig. 1 Wearable microfluidics system for glucose and lactic monitoring: (A) microfluidic device for continuous monitoring of dialysate, (B) measuring tissue glucose and lactate levels in dialysate during the cycling protocol, and (C) glucose and lactate levels during exercise phase of cycling protocol^[34]

刷方法,将物理-化学混合传感器加工在了50 μm厚的聚酯薄膜上,实现了对乳酸和心电的同时检测。

2.2 pH值检测

排汗在维持体内环境的稳定性方面发挥着重要作用,排汗还能辅助和部分替代肾脏的功能,参与新陈代谢。汗液中携带丰富的信息,对汗液进行实时检测和分析对掌握生命体征的变化有重要意义。汗液的pH值直接反映了皮肤的pH值,研究表明,皮肤pH值的变化与许多皮肤疾病的发生有着密切的关系^[39,40],如过敏性皮炎、痤疮等。同时,汗液pH值还间接的反映了出汗的量和速度,汗液pH值会随着出汗量的增大而升高^[41]。汗液pH值还会随汗液中Na⁺浓度的升高而上升^[42],而Na⁺浓度则反映了出汗者的脱水程度,通过对汗液pH值的测量,也可以间接掌握出汗者的脱水程度,在运动科学、军事等领域有着重要意义。

传统的汗液pH值检测,需要受试者大量运动排汗后,对体表汗液进行采样,然后使用化学试剂或显色试纸测得pH值,这种方法不仅对出汗量有一定要求,检测速度慢,且难以实现实时采样连续检测。而利用可穿戴式的微流控芯片检测系统,则可对汗液的pH值进行实时连续采样监测,且样品和检测试剂消耗量极低。Curto等^[27]采用一种简单易用的可穿戴式微流控芯片检测汗液的pH值,通过离子聚合物凝胶在不同pH值环境下的显色作用判断汗液pH值。其使用的检测方法通过光电传感器进行pH值显色判别的方法相比^[43,44],成本更加低廉,且无需耗电。图2A展示了该微流控芯片的构造,由一块汗液吸收棉、负责汗液传导的微流道及用于显色的离子聚合物凝胶构成。图2B展示了芯片的加工过程,多层的PMMA(聚甲基丙烯酸甲酯)基片、离子聚合物凝胶及压力敏感胶(Pressure-sensitive adhesive, TPA)通过二氧化碳激光器加工后,由压力敏感胶粘接完成芯片键合。图2C展示了该芯片通过腕带固

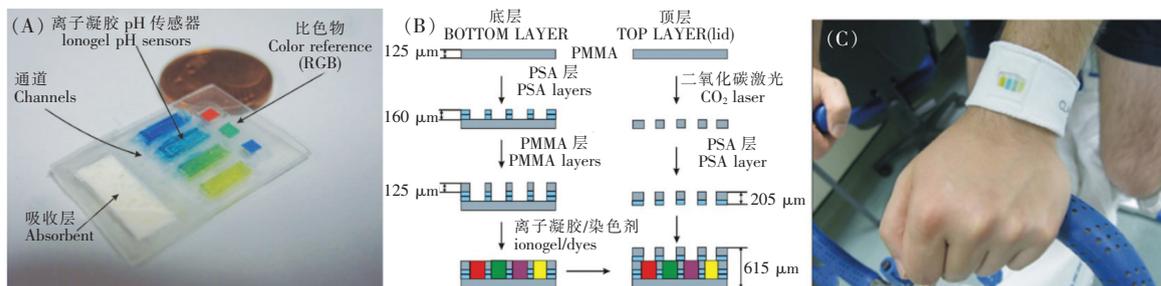


图2 可穿戴式汗液pH值检测微流控系统。(A) 微流控检测芯片的图片 (B) 微流控芯片的加工过程 (C) 微流控芯片与腕带结合^[27]

Fig. 2 Wearable microfluidic system for sweat pH monitoring: (A) image of micro-fluidic platform, (B) micro-fluidic platform fabrication process, and (C) image of micro-fluidic system integrated into a wristband^[27]. PMMA: Poly(methylmethacrylate); TPA: Pressure-sensitive adhesive.

定在手腕上的效果,在运动过程中,通过观察离子聚合物凝胶的颜色变化就能获知汗液 pH 值的变化, pH 值的检测范围为 4.5 ~ 8.0,能够完全覆盖不同状态下人体汗液的 pH 值变化范围。在这项研究的基础上,Curto 等又添加了微型的光电传感器,芯片和传感器可同时穿戴在身上,通过对显色反应的光电识别自动读取 pH 值并进行无线数据传输^[45]。

Nie 等^[46]将纸基微流控芯片与在硅片上加工的检测电路相结合,制作成了可穿戴的柔性微流控检测芯片,并对该柔芯片在汗液 pH 值检测方面的应用进行了系列研究。Coyle 等^[47]也使用了光电传感器对不同 pH 值下离子聚合物凝胶的显色反应进行自动读取,并基于此原理研发了可穿戴式微流控系统。与之类似,Caldara 等^[48]使用了有机改性硅酸盐(ORMOSIL)作为 pH 值的显色指示剂,并以此开发出了可穿戴式的汗液微流控检测系统。如图 3 所示,Tsioris 等^[49]则创新性地使用了经过改性的蚕丝(CO₂H azo-silk)作为不同 pH 值显色的载体,并将其埋在 PDMS(聚二甲基硅氧烷)材质的微流控芯片中,通过配套的光流控检测器制成了可穿戴式的汗液 pH 值检测芯片。在可穿戴式检测芯片的能量供给方面,Saravanakumar 等^[50]开创性地将基于纳米线和压电聚合物材料的纳米发电机和 pH 值传感器结合在了一块芯片上,做到了芯片的自我供电,值得注意的是,该纳米发电机的发电量非常低(6.62 μW),对于芯片的能耗控制有着极高的要求。

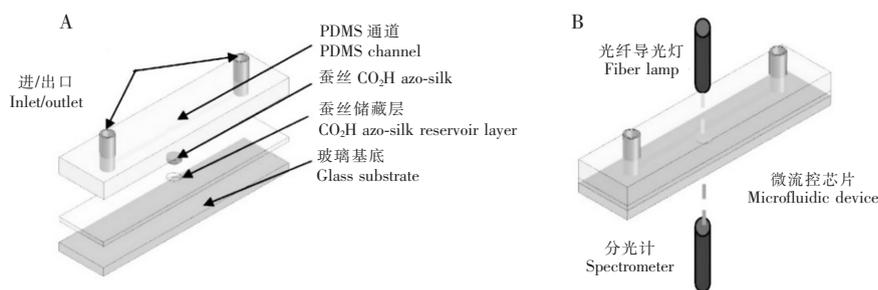


图 3 基于 PDMS 材质的可穿戴式的汗液 pH 检测芯片。(A) 微流控传感器的示意图,包括加工在 PDMS 上的通道、经过改性的蚕丝以及通道的出入口;(B) 光流控检测传感器检测原理^[49]

Fig. 3 Polydimethylsiloxane (PDMS)-based wearable microfluidic system for sweat pH monitoring: (A) schematic of the microfluidic device composed of PDMS channel, CO₂H azo-silk, and an inlet/outlet, and (B) optofluidic device setup^[49]

目前,可穿戴式微流控芯片对汗液 pH 值的检测方法还存在检测方法比较单一的问题,绝大多数研究都基于汗液与显色指示剂发生反应,然后通过肉眼或光电检测读取 pH 值的方法。由于前述几项研究中 pH 值显色指示剂的反应具有不可逆性,且汗液进入芯片后不能排出,导致了这些 pH 值检测芯片都只能一次性使用。未来的研究中可以考虑使用经过碳纳米管以及石墨烯修饰的电化学传感器^[51]替代离子聚合物凝胶或有机改性硅酸盐,增加芯片的使用寿命。

2.3 Na⁺, K⁺, Ca²⁺等离子检测

汗液中的 Na⁺、K⁺的浓度可以直接反映出人皮肤的水合作用程度,通过监测 Na⁺的浓度可以获知在极端环境(如高温高湿)中工作的人员,例如运动员、煤矿工人、士兵的电解质流失和脱水情况。在高温高湿的环境中,排汗是人体散热的最主要方式,然而随着汗液的排出也造成了电解质的流失,如果人体不能有效适应环境,Na⁺随汗液的排出量过多(>40 mmol/L),会造成肌肉痉挛,甚至热射病等严重后果,所以对体液中 Na⁺、K⁺的实时检测对于极端环境中工作的人员非常重要。另一方面,汗液中的 Na⁺浓度异常也可是一些疾病的特征,如囊性纤维化病^[52]等。与 Na⁺类似,Ca²⁺在血液凝固、神经肌肉的传导等过程中也有非常重要的作用,同时,Ca 也占到了人体总重的 1% ~ 2%。研究表明,体液中的 Ca²⁺浓度异常也与骨髓瘤^[53]、肝硬化^[54]、肾衰竭^[55]等疾病有着重要联系。值得一提的是,在体液检测中,Ca²⁺浓度受相应体液 pH 值的影响很大,检测时需要同时检测相应的 pH 值^[26]。

Matzeu 等^[25]使用丝网印刷的方法将两个电极(固态离子选择电极和对照电极)印刷在聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)基板上(图 4A),并将此基板与由激光加工的多层 PMMA 板及压力敏感胶叠压键合

(图4B),制作成了共7层的微流控汗液采集芯片。研究者将该检测系统佩戴在人上臂(图4C),并标定了使用不同电极材料时采集的电压大小与相应的体液 Na^+ 浓度的关系,最后, Na^+ 浓度信息通过无线通信模块完成输出。与之类似, Bandothkar 等^[56] 将用于检测 Na^+ 的可穿戴式微流控芯片做成了纹身(Tattoo)样式,将其贴在皮肤上,即可完成对汗液中 Na^+ 的检测,并将检测数据经过蓝牙传输到计算机系统。从目前的可穿戴式微流控芯片的发展方向看,将检测芯片做成纹身等更为美观和方便佩戴的样式也是未来的发展方向。

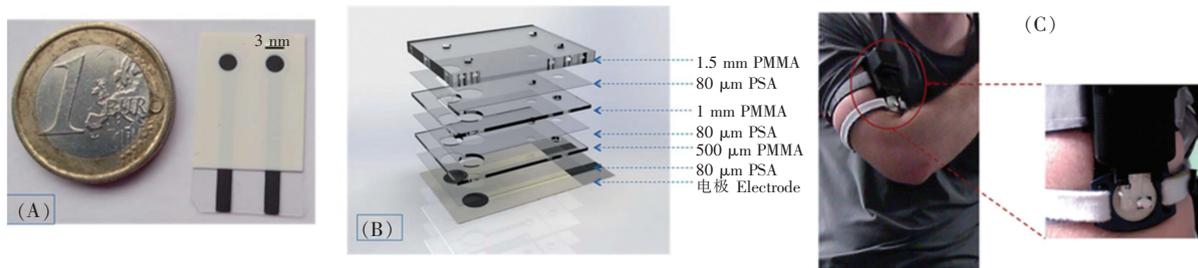


图4 基于多层聚合物材料的可穿戴式微流控汗液 Na^+ 检测系统。(A)在聚对苯二甲酸乙二醇酯基板上通过丝网印刷的两个电极;(B)构成微流控体液采集系统的各层结构;(C)可穿戴式微流控芯片固定在人的上臂^[25]

Fig. 4 Polymer-based multi-layer wearable microfluidic system for sweat Na^+ monitoring: (A) dual screen-printed electrodes on a polyethylene terephthalate (PET) substrate, (B) different layers employed to build up microfluidics collecting system, and (C) microfluidic chip positioned on upper arm of subject^[25]

Guinovart 等^[57] 利用了棉线的疏松微结构,将其浸没在碳纳米管墨水(CNT)后,棉线有了导电性质,然后将棉线尖端包裹不同种类的离子选择性渗透膜(Ion-selective membrane),可以实现对不同的离子的检测,并以此为基础制成了简易有效的微流控离子浓度检测装置,其对 K^+ 的检出限为 $10 \mu\text{mol/L}$ 。目前,利用汗液和组织液检测 Ca^{2+} 的报道还很少, Nyein 等^[26] 通过离子选择电极(Ion-selective electrodes)的方法对汗液中 Ca^{2+} 和 pH 值进行了同步检测, Ca^{2+} 中性载体层(ETH 129)和离子选择性传感器层(PEDOT:TPS)通过物理和电化学的方法沉积到 PET 材质的基底上,检测芯片与一块柔性印刷电路板(FPCB)相连,柔性印刷电路板负责检测信号的放大、滤波与无线传输,该芯片对于 Ca^{2+} 的检测精度可以达到 33.7 mV/dec 。

在 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 的检测方面,可穿戴技术与微流控芯片的结合主要体现在使用微流控芯片采集和传输体液,之后使用选择性渗透膜或者选择性电极的方法对相应的离子浓度进行检测。需要注意的是,这些检测芯片的成本较低廉,但受到检测方法和检测物无法排出的限制,都仅限于一次性使用。

可穿戴式微流控芯片为体液检测提供了一个综合性的体液采集、传感、分析控制以及数据传输系统。如前所述,微流控芯片的加工技术源自于微机电系统(MEMS)的加工技术,通过 MEMS 技术的积累和实践,在微流控芯片的加工过程中可以实现将金属电极、传感器、柔性印刷电路板等电气元件与微通道、微阀等液体控制元件同时进行加工与封装,系统在具有高可靠性的同时也极大降低了成本。

3 可穿戴式微流控芯片在药物递送方面的研究

利用可穿戴设备透过皮肤进行给药(药物贴敷)的医疗方法有着悠久的历史,近年也出现了基于尼古丁替代原理的戒烟贴等产品,然而,这些贴敷类给药技术最大的劣势是给药剂量难以控制且使用时间短:初始贴敷后药物剂量过高,然而随着贴敷时间的延长,给药剂量也很快下降,药物剂量不断变化显然不利于对相应病情的控制。

可穿戴式微流控芯片的出现给透皮药物递送提供了新方法,即通过可穿戴的储药装置结合微针或者微针阵列^[58,59] 穿刺皮肤送药,由于微针的外形长度精确可控,可以在穿刺皮肤时做到刺透皮肤表层的同时不触及神经层,实现无痛穿刺和精准用量送药。通过微针阵列与微流控芯片的配合,还能做到以

微米甚至纳米颗粒包裹药物^[60,61]的形式进行送药。图 5 展示了各种不同种类的微针,其中中空造型可实现穿刺和送药的目的,这些微针采用了金属、硅、聚合物等材料,其加工方法也都是从微机电系统 (MEMS) 和微流控系统的加工方法中继承和发展的。鉴于中空造型的微针阵列的加工比较困难,实际使用过程中也可以将药物涂在实心微针阵列上进行穿刺后缓慢释放药物^[62]或者使用可以生物降解的微针阵列^[63]。

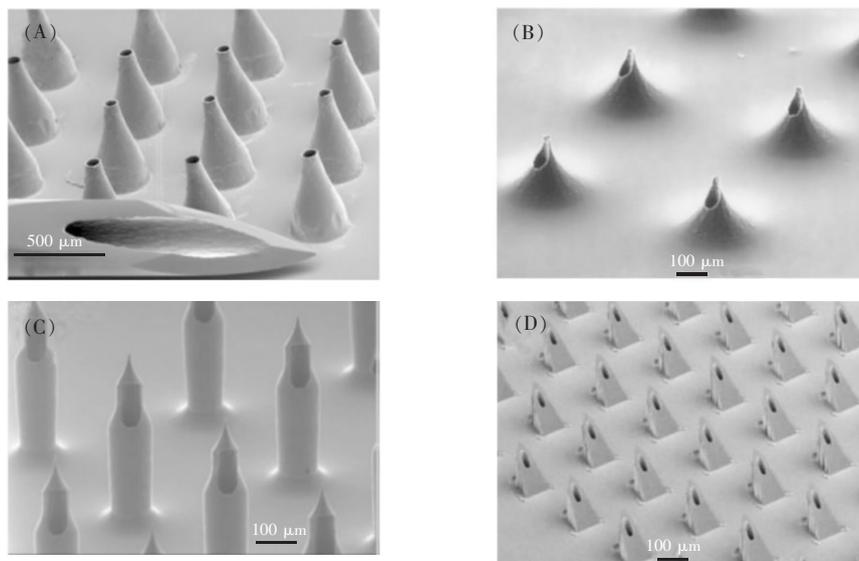


图 5 不同种类微针。(A)金属锥形针^[58](B)中心偏置的火山形针^[64](C)城堡形状的针头^[65](D)锯齿形的针头^[59]

Fig. 5 Variable kinds of microneedles: (A) metal conical^[58], (B) off-centered volcano style^[64], (C) Citadel-style^[65], and (D) sawtooth-style^[59]

图 6 展示了一种简单易行的可穿戴式微流控药物释放装置^[66],首先将纳米颗粒形态的药物固定在凝胶中,然后将凝胶装载在柔软材质的微流控芯片基片上,并添加一层微针阵列。当需要用药时,通过手指弯曲时的张力作用微针刺入皮肤,同时压迫凝胶,释放含有药物的纳米颗粒,达到送药的目的。作者声称这种可穿戴微流控药物释放装置可以用来释放抗炎、止痛等药物,与血糖检测信号结合,还可以用于精准释放胰岛素,调节血糖含量。

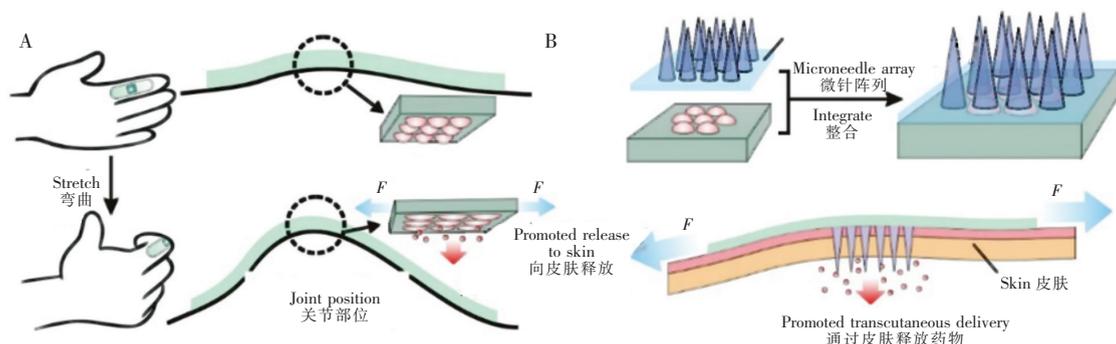


图 6 可穿戴式微流控药物释放装置。(A)内置药物的可穿戴式微流控芯片,通过手指的弯曲完成药物释放 (B)内置药物的可穿戴芯片与微针阵列结合^[66]

Fig. 6 Wearable drug delivery system: (A) drug loaded wearable devices that can be attached to the finger. Finger flexion triggers the promoted release to skin; (B) the drug loaded wearable device integrates with a microneedle array^[66]

4 总结和展望

可穿戴式微流控芯片的研究横跨了多个学科领域,包括电子学、材料科学、生物学以及分析化学,这些学科的每一步发展都可能会对可穿戴式微流控芯片的进步产生积极作用。尽管经过了十余年的发展,可穿戴式微流控芯片还处在初级的发展阶段,距离大规模的商业化应用还有很长距离。未来可穿戴微流控芯片的发展可能从以下几个方面取得突破:

(1)检测的长期性和持久性 目前的各类可穿戴微流控芯片对汗液、唾液等的检测绝大部分都是一次性使用的,有效监测时间从几十分钟到几小时不等。这是因为微流控芯片采集体液检测后无法排出,检测样品堆积,导致检测芯片无法循环使用。未来的研究中可以探究各类体液采集后的排出机制,甚至微流控芯片可以配备自我冲洗结构,以利于长期使用。

(2)佩戴的舒适性 现有研究中,可穿戴液滴微流控芯片的佩戴还很不舒适,主要原因是操作中将体液采集、分析、传输及电源等做成了多个模块,模块之间用管道和导线相连,佩戴不便。最近兴起的“纹身”形式的可穿戴微流控芯片给了我们新的启示,可以将体液收集、检测、无线传输尽量整合在一块面积较小的柔性微流控芯片上,与皮肤贴合后舒适度会大大增加。同时,从佩戴舒适性的角度考虑,对电源的选择也应尽量小型化,甚至可以利用 MEMS 系统中的能量回收(Energy harvesting)的概念,利用生活中人体自身运动产生的能量进行供电。

(3)检测手段的多样性 目前由于检测皮肤 pH 值、钾/钠离子等的可穿戴微流控芯片使用的还是基于选择性离子电极或选择性离子薄膜的电化学检测方法,使用中有着需要频繁校准和信号漂移的问题。预计未来会有越来越多的研究者将运用碳纳米管和石墨烯等技术改进这两种电化学检测方法。还可以预见,伴随着生物传感器的发展,生物传感器未来必将被使用在可穿戴微流控芯片中。

(4)检测与药物输送的整合 本文分别介绍了可穿戴式微流控芯片在生命特征检测和药物输送这两方面的应用,很容易联想到检测和药物输送这两个过程有着整合的潜力,即使用采样检测的结果作为药物输送的参考条件,制成集检测和药物输送功能于一体的可穿戴式微流控芯片。可以预见,在这种具有综合功能的可穿戴式微流控芯片大规模推广应用之前,还需要解决稳定性、安全性、能量供给、制作成本等一系列的问题。

References

- 1 Raya R, Roa J O, Rocon E, Ceres R, Pons J L. *Sens. Actuator A*, **2015**, 162(2): 248–259
- 2 Lin C S, Hsu H C, Chiu C C, Lin S L, Chao C S. *Iete J. Res.*, **2015**, 52(6): 403–416
- 3 Georga E I, Protopappas V C, Bellos C V, Fotiadis D I. *Health Technol.*, **2014**, 4(2): 101–112
- 4 Hsu Y L, Chung P C, Wang W H, Pai M C, Wang C Y, Lin C W, Wu H L, Wang J S. *IEEE J. Biomed. Health Informatics*, **2014**, 18(6): 1822–1830
- 5 Mukhopadhyay S C. *IEEE Sensors J.*, **2015**, 15(3): 1321–1330
- 6 Attal F, Mohammed S, Dedabrishvili M, Chamroukhi F, Oukhellou L, Amirat Y. *Sensors*, **2015**, 15(12): 31314–31338
- 7 Taylor G S, Barnett J S. *Human Factors*, **2013**, 55(3): 672–690
- 8 Venkatraman S, Yuen S G J. *Biotechniques*, **2015**, 27(3): 585–588
- 9 Yang J, Wei D, Tang L, Song X, Luo W, Chu J, Gao T, Shi H, Du C. *RSC Adv.*, **2015**, 5(32): 25609–25615
- 10 He H, Li Y, Guan Y, Tan J. *IEEE Transact. Automat. Sci. Eng.*, **2015**, 12(4): 1181–1190
- 11 Villa F, Magnani A, Maggioni M A, Stahn A, Rampichini S, Merati G, Castiglioni P. *Sensors*, **2016**, 16(5): 673
- 12 Karuei I, Schneider O S, Stern B, Chuang M, Maclean K E. *Pervasive Mob. Comput.*, **2014**, 13(4): 52–66
- 13 Takacs J, Pollock C L, Guenther J R, Bahar M, Napier C, Hunt M A. *J. Sci. Med. Sport*, **2014**, 17(5): 496–500
- 14 Feng S, Caire R, Cortazar B, Turan M, Wong A, Ozcan A. *ACS Nano*, **2014**, 8(3): 3069–3079
- 15 Devrajani B R. *Nat. Sci. Sleep*, **2013**, 11(4): 65–67
- 16 Praamsma M L, Arnason J G, Parsons P J. *J. Anal. At. Spectrom.*, **2011**, 26(6): 1224–1232
- 17 Błażewicz A, Orlicz-Szcześna G, Prystupa A, Szcześny P. *J. Trace Elements Med. Biol.*, **2010**, 24(1): 14–19
- 18 Valentínblasini L, Mauldin J P, Maple D, Blount B C. *Anal. Chem.*, **2005**, 77(8): 2475–2481

- 19 Gupta V K, Khani H, Ahmadi-Roudi B, Mirakhorli S, Fereyduni E, Agarwal S. *Talanta*, **2011**, 83(3): 1014–1022
- 20 Thevis M, Piper T, Geyer H, Thomas A, Schaefer M S, Kienbaum P, Schänzer W. *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, **2014**, 28(13): 1501–1506
- 21 Thomas D J, Tehrani Z, Redfearn B. *Addi. Manufacturing*, **2016**, 9: 30–38
- 22 Su W, Cook B S, Tentzeris M M. *IEEE Transact. Microwave Theory Techniq.*, **2016**, 64(6): 1928–1936
- 23 Pu Z, Zou C, Wang R, Lai X, Yu H, Xu K, Li D. *Biomicrofluidics*, **2016**, 10(1): 011910
- 24 Kim J, Valdés-Ramírez G, B, odkar A J, Jia W, Martinez A G, Ramírez J, Mercier P, Wang J. *Analyst*, **2014**, 139(7): 1632–1636
- 25 Matzeu G, O’Quigley C, McNamara E, Zuliani C, Fay C, Glennon T, Diamond D. *Anal. Methods*, **2016**, 8(1): 64–71
- 26 Nyein H Y, Gao W, Shahpar Z, Emaminejad S, Challa S, Chen K, Fahad H M, Tai L C, Ota H, Davis R W, Javey A. *ACS Nano*, **2016**, 10(7): 7216–7224
- 27 Curto V F, Fay C, Coyle S, Byrne R, O’Toole C, Barry C, Hughes S, Moyna N, Diamond D, Benito-Lopez F. *Sens. Actuator B*, **2012**, 171–172: 1327–1334
- 28 Liu G, Ho C, Slappey N, Zhou Z, Snelgrove S E, Brown M, Grabinski A, Guo X, Chen Y, Miller K, Edwards J, Kaya T. *Sens. Actuator B*, **2016**, 227: 35–42
- 29 YANG Xiao-Hong. *Chinese Community Doctors*, **2015**, 17: 112–114
杨晓红. 中国社区医师, **2015**, 17: 112–114
- 30 Yoshida S, Kuroda A, Nii S, Matsumoto Y, Kondo E, Aki N, Endo I, Ken-Ichi A, Suzuki R, Matsumoto T. *J. Japan Diabetes Soc.*, **2013**, 56(4): 240–245
- 31 Rebrin K, Jr S N, Steil G M. *J. Diabetes Sci. Technol.*, **2010**, 4(5): 1087–1098
- 32 Keenan D B, Mastrototaro J J, Weinzimer S A, Steil G M. *Biomed. Signal Processing Control*, **2013**, 8(1): e294–e306
- 33 Moyer J, Wilson D, Finkelshtein I, Wong B, Potts R. *Diabetes Technol. Therapeut.*, **2012**, 14(5): 398–402
- 34 Gowers S A, Curto V F, Seneci C A, Wang C, Anastasova S, Vadgama P, Yang G Z, Boutelle M G. *Anal. Chem.*, **2015**, 87(15): 7763–7770
- 35 Yu H, Li D, Roberts R C, Xu K. *J. Microelectromech. Sys.*, **2012**, 21(4): 917–925
- 36 Baysal G, Onder S, Gocek I, Trabzon L, Kzl H, Kok F N, Kayaolu B K. *Textile Res. J.*, **2014**, 84(16): 1729–1741
- 37 Lee H, Choi T K, Lee Y B, Cho H R, Ghaffari R, Wang L, Choi H, Chung T D, Lu W, Hyeon T. *Nat. Nanotechnol.*, **2016**, 11(6): 556
- 38 Imani S, Bandomkar A J, Mohan A M V, Kumar R, Yu S, Wang J, Mercier P P. *Nat. Commun.*, **2016**, 7: 11650
- 39 Schmid-Wendtner M H, Korting H C. *Skin Pharmacol. Physiol.*, **2006**, 19(6): 296–302
- 40 Mackiewiczwysoccka M, Araszkievicz A, Niedzwiedzki P, Schlaffke J, Micek I, Kuczynski S, Zozulinskaziolkiewicz D. *Diabetes Technol. Therapeut.*, **2014**, 17(1): 16–20
- 41 Granger D, Marsolais M, Burry J, Laprade R. *Ajp. Cell Physiol.*, **2003**, 285(5): C1047–1058
- 42 Patterson M J, Galloway S D R, Nimmo M A. *Experimental Physiol.*, **2000**, 85(6): 869–875
- 43 Schyrr B, Pasche S, Scolan E, Ischer R, Ferrario D, Porchet J A, Voirin G. *Sens. Actuator B*, **2014**, 194(4): 238–248
- 44 Yan L, Chang Y N, Yin W, Liu X, Xiao D, Xing G, Zhao L, Gu Z, Zhao Y. *Phy. Chem. Chem. Phys.*, **2014**, 16(4): 1576–1582
- 45 Curto V F, Coyle S, Byrne R, Angelov N, Diamond D, Benito-Lopez F. *Sensor. Actuators B*, **2012**, 175: 263–270
- 46 Nie C, Frijns A, Zevenbergen M, Toonder J D. *Sens. Actuator B*, **2016**, 227: 427–437
- 47 Coyle S, Lau K T, Moyna N, O’Gorman D, Diamond D, Di F F, Costanzo D, Salvo P, Trivella M G, de Rossi D E. *IEEE Transact. Inform. Technol. Biomed.*, **2010**, 14(2): 364–370
- 48 Caldara M, Colleoni C, Guido E, Re V, Rosace G. *Sens. Actuator B*, **2016**, 222: 213–220
- 49 Tsioris K, Tilburey G E, Murphy A R, Domachuk P, Kaplan D L, Omenetto F G. *Adv. Funct. Mater.*, **2010**, 20(7): 1083–1089
- 50 Saravanakumar B, Soyoon S, Kim S J. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2014**, 7(3): 13716–13723
- 51 Weber J, Kumar A, Kumar A, Bhansali S. *Sens. Actuator B*, **2006**, 117(1): 308–313
- 52 Chong D T, Hobbs C, Sameni M, Sloane B F, Stutts M J, Tarran R. *J. Physiol.*, **2014**, 592(23): 5251–5268

- 53 ZHANG Fang, LIU Yan-Qin, WANG Ji-Gang, BAI Ying, LIU Jing-Hua, ZHOU Fan. *Jilin Medical Journal*, **2013**, 34(28): 5817-5819
张芳, 刘彦琴, 王吉刚, 白颖, 刘景华, 周凡. 吉林医药, **2013**, 34(28): 5817-5819
- 54 Sansoe G. *Digestive Liver Disease*, **2007**, 46(3): A11
- 55 Jamal S A, Vermeer B, Raggi P, Mendelssohn D C, Chatterley T, Dorgan M, Lok C E, Fitchett D, Tsuyuki R T. *Lancet*, **2013**, 382(9900): 1268-1277
- 56 Bandodkar A J, Molinnus D, Mirza O, Guinovart T, Windmiller J R, Valdes-Ramirez G, Andrade F J, Schoning M J, Wang J. *Biosens. Bioelectron.*, **2014**, 54: 603-609
- 57 Guinovart T, Parrilla M, Crespo G A, Rius F X, Andrade F J. *Analyst*, **2013**, 138(18): 5208
- 58 Davis S P, Martanto W, Allen M G, Prausnitz M R. *IEEE Transact. Biomed. Eng.*, **2005**, 52(5): 909-915
- 59 Gardeniers H J G E, Luttge R, Berenschot E J W, de Boer M J, Yeshurun S Y, Hefetz M, van't Oever R, van den Bery A. *J. Microelectromech. Sys.*, **2003**, 12(6): 855-862
- 60 Shim T S, Kim S H, Yang S M. *Particle Particle Sys. Characterization*, **2013**, 30(1): 9-45
- 61 Wang Y, Byrne J D, Napier M E, Desimone J M. *Adv. Drug Delivery Rev.*, **2012**, 64(11): 1021-1030
- 62 Demuth P C, Su X, Samuel R E, Hammond P T, Irvine D J. *Adv. Mater.*, **2010**, 22(43): 4851-4856
- 63 Sullivan S P, Koutsonanos D G, Martin M D P, Lee J W, Zarnitsyn V, Murthy N, Compans R W, Skountzou I, Prausnitz M R. *Nat. Med.*, **2010**, 16(8): 915-920
- 64 Stoerber B, Liepmann D. *J. Microelectromech. Sys.*, **2005**, 14(3): 472-479
- 65 Roxhed N, Gasser T C, Griss P, Holzapfel G A, Stemme G. *J. Microelectromech. Sys.*, **2007**, 16(6): 1429-1440
- 66 Di J, Yao S, Ye Y, Cui Z, Yu J, Ghosh T K, Zhu Y, Gu Z. *ACS Nano*, **2015**, 9(9): 9407-9415

Recent Development of Wearable Microfluidics Applied in Body Fluid Testing and Drug Delivery

FAN Yi-Qiang, GAO Feng, WANG Mei, ZHUANG Jian, TANG Gang*, ZHANG Ya-Jun

(School of Mechanical and Electrical Engineering, Beijing University of Chemical Science, Beijing 100029, China)

Abstract Wearable microfluidics have wide applications in medical, sports and military field. With the help of wearable microfluidics, through the direct physical contact between the chip and skin, the pH, glucose, lactate, sodium/potassium, calcium and heavy metal in the body fluid can be detected from sweat, tear and saliva without puncture for blood. And these information are of great importance for the monitoring of vital signs and disease diagnosis. This paper introduced the most recent development and applications of the wearable microfluidics in the body fluid testing and drug delivery. The up-to-date research development for the drug delivery using wearable microfluidics was also briefly introduced in this article. The forecast of the emerging trend for wearable microfluidics and discussion of potential technique barriers was also provided at the end of this article.

Keywords Wearable technology; Microfluidics; Body fluid testing; Drug delivery; Review

(Received 22 August 2016; accepted 28 November 2016)