

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2020.04.014

医学信号处理与医学仪器

可穿戴式持续葡萄糖监测设备的研究现状

徐晓慧^{1,2}, 李晖^{1,2}, 王彬^{1,2}, 曾冬冬²

1. 上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 201800; 2. 上海健康医学院, 上海 201318

【摘要】糖尿病已经成为当今世界的主要死因之一。虽然目前还没有治愈糖尿病的方法,但是可靠持续的葡萄糖监测结合有效的药物治疗,可以缓解症状、减少并发症以及提高治疗的效率。为了即时护理以及及时治疗,防止突发状况,持续葡萄糖监测设备便应运而生。本文首先简要介绍可穿戴式持续葡萄糖监测设备及其分类;其次介绍基于不同体液的无创的可穿戴式持续葡萄糖监测技术及其优点和缺点;最后概述可穿戴式持续葡萄糖监测技术设备的研究现状与前景。

【关键词】糖尿病;可穿戴;持续葡萄糖监测;无创

【中图分类号】R318;TP212

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)04-0473-07

Research status of wearable continuous glucose monitoring devices

XU Xiaohui^{1,2}, LI Hui^{1,2}, WANG Bin^{1,2}, ZENG Dongdong²

1. School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 201800, China;

2. Shanghai University of Medicine & Health Sciences, Shanghai 201318, China

Abstract: In recent years, diabetes has become one of the main causes of death. Although there is no cure for diabetes, reliable and continuous glucose monitoring combined with effective drug treatment can alleviate symptoms, reduce complications and improve treatment efficiency. For immediate care and timely treatment to prevent emergencies, continuous glucose monitoring devices have developed. Herein the wearable continuous glucose monitoring devices and their classification are briefly introduced. Secondly, non-invasive wearable continuous glucose monitoring technology based on different body fluids and its advantages and disadvantages are discussed. Finally, the research status and prospects of wearable continuous glucose monitoring devices are summarized.

Keywords: diabetes; wearable; continuous glucose monitoring; non-invasive

前言

糖尿病是一种由于胰岛素分泌不足或不能充分利用胰岛素而引起的一种长期的慢性代谢紊乱^[1],是最常见的慢性疾病之一。前者为I型糖尿病(T1D),其特征是缺少胰腺分泌的胰岛素,可以通过外源性补充胰岛素进行治疗;后者为II型糖尿病(T2D),其特征是人体对胰腺分泌的胰岛素利用率低,其病发通常是由于不良的生活习惯,例如缺乏运动以及不健康的饮食。据世界卫生组织估计,2016年糖尿病是世界第7大主要死亡原因^[2]。管理不善的糖尿病会

产生多种并发症,例如心脑血管疾病、糖尿病足、肾功能衰竭、失明和截肢等,并且糖尿病患者也有较高的感染风险,严重时可能会致死。目前没有任何方法可以完全治愈糖尿病^[3],虽然每天检测血糖水平和定期注射胰岛素对血糖水平的持续管理以及减少和预防糖尿病并发症起着关键作用,但是由于反复采血的痛苦以及伴随巨大的心理压力,病人往往不会遵循这种方法。此外,注射的胰岛素过量会导致血糖急速下降,可能会引起抽搐、昏迷,甚至死亡。因此,为了能更好更方便地监测血糖水平以及为血糖管理提供有效、及时、可靠的依据,开发可穿戴式持续葡萄糖监测设备便显得尤为重要。

1 可穿戴式持续葡萄糖监测设备及其分类

可穿戴式持续葡萄糖监测设备体积小巧、携带方便,可以连续监测人体血糖水平的变化,可以在患者血糖值异常时通过终端警报提醒患者及其家属,以便于及时就医;其次,它还可以显示患者饮食或干

【收稿日期】2019-12-03

【基金项目】国家自然科学基金青年科学基金(21605152);上海市自然科学基金(19ZR1474300)

【作者简介】徐晓慧,研究生,研究方向:电化学传感器,E-mail: 2838422-920@qq.com

【通信作者】曾冬冬,博士,副研究员,研究方向:纳米材料与生物传感器,E-mail: zengdd@sumhs.edu.cn

预治疗后的即时效果,以方便及时调整治疗方案。根据传导机制,可穿戴式持续葡萄糖监测设备一般可分为侵入性、微创性和无创性3类。

1.1 侵入性

侵入性的血糖检测都是直接测量血液中的葡萄糖。目前使用最广泛的血糖检测仪器是侵入性的,它是用常规的刺透皮肤抽取血液的方法来进行测试。通过在手指或其他区域抽取少量的血液滴在测试纸上,再通过电化学、比色或光学等方法计算血液中的葡萄糖含量。静脉血浆中的葡萄糖浓度是测量血糖浓度的金标准,这是由于静脉血液能直接、准确地反映出血液循环系统中的葡萄糖水平状态^[4]。因此侵入性的血糖检测设备可以比较准确有效地反映出血液中葡萄糖的浓度,但是这种测量有时间的限制,在一天中需要反复地抽取血液,尤其是在饭后、锻炼后及在服药后等情况下,这对于病人来说是痛苦的,而且也会增加感染疾病的风险,因而侵入性的血糖检测方法不利于血糖的实时监测^[5-6]。

1.2 微创性

微创性检测是减小皮肤损伤的一种方法,一般是基于细胞间质液的检测方法。研究表明,在稳态条件下,细胞间质液和细胞内的葡萄糖浓度与血液中的葡萄糖浓度具有良好的相关性^[7]。微创性检测方法是基于微小的皮肤创伤来持续获取人体的组织液,并通过测量组织液中的葡萄糖浓度进而推算出血液中葡萄糖的浓度,从而获得一定时间内血糖值变化情况的一种血糖检测方法。按照不同的检测方法,目前透过皮肤采取组织液的方法主要有两种:透皮抽取式技术和皮下植入式技术。其中透皮抽取式血糖检测技术是通过微创伤的方法将人体内的血液或组织液抽取至体外并测量其葡萄糖浓度值,再通过相关关系得出血液中的葡萄糖浓度值。而皮下植入式血糖检测技术是将微型的葡萄糖传感器植入皮下,直接测量组织液中的葡萄糖浓度,进而推算出血液中的葡萄糖浓度值。基于此,到目前为止已经提出了几种微创检测技术,比如皮下植入式生物传感器^[8]、离子电渗疗法^[9]和微透析法^[10]等技术,这些微创技术都是以极小的皮肤损伤来测量血糖。与侵入性的血糖测量方法相比,微创性检测具有减少对人体的直接伤害以及可以短期实时测量的优点,但是这种方法对植入人体的材料要求很高,并且依旧有感染疾病的风险。

1.3 无创性

无创性检测也即非侵入式检测,这种方法是比上述的两种方法更加理想的一种方法,具有更高的

患者依从性。有研究表明,生物流体(如汗液、唾液、泪液等)中的葡萄糖含量水平与血液中的葡萄糖含量水平相关^[11]。因此许多对于非侵入式持续葡萄糖检测设备的研究是基于这些生物流体上的,它可以通过体表组织部位如舌头、口腔粘膜以及皮肤等进行测试,不需要穿透皮肤等人体组织。此外还有一些基于光学原理的用于血糖监测的非侵入式葡萄糖检测技术,已报道了几种使用拉曼光谱学、光学相干断层扫描术、中红外光谱以及近红外光谱等技术^[12-13],其中近红外光谱是研究最广泛且最具前景的一种血糖监测技术。虽然这些无创血糖监测方法对人体无害且方便,但是其准确性还有待提高,目前已有的非侵入式持续葡萄糖检测设备还没有任何一种具有和侵入式持续葡萄糖检测设备相同的准确性。

2 无创可穿戴式持续葡萄糖监测技术

2.1 汗液中的葡萄糖监测

汗腺遍布整个身体且汗液中含有代谢物和电解质,可以快速反映身体内部的生理情况,因此与其他生物流体相比,汗液在非侵入式血糖监测方面更具有优势,可以减少皮肤刺激。汗液是在汗腺的分泌线圈中等渗分泌并通过再吸收管道重新吸收NaCl后再分泌到皮肤表面上^[14]。由于汗水中的葡萄糖在这个过程中是保持未吸收状态的,因此可以通过葡萄糖监测传感器来测量汗液中的葡萄糖^[15]。汗液可以很容易地在皮肤表面取样并且葡萄糖等小的分析物可以迅速扩散到汗液中,使用适当的收集方法,每隔几分钟就可以收集到新鲜的样品,为持续监测提供可靠的信息。为了准确地测量汗液中的葡萄糖,就需要采集到有效的能准确反映血液中葡萄糖浓度的无污染汗液。然而,由于环境参数的波动(如温度和pH值变化)、皮肤或周围环境的污染、汗液的低产率以及旧样品与新汗液的混合等因素的影响,无污染的汗液采集仍存在重大挑战,因此根据测量的血糖水平进行精确的治疗仍然面临着巨大的挑战。

正确收集无污染汗液中的葡萄糖浓度与收集时的血液中的葡萄糖浓度相关^[14, 16]。尽管有良好的相关性,但由于其浓度低(约100倍稀释的血糖),汗液中的葡萄糖监测仍然具有很大的挑战性,这需要高度敏感的系统,特别是在发生低血糖或皮肤葡萄糖残留物污染的情况下。Moyer等^[17]通过对7例糖尿病患者进行23项不同的研究,发现患者汗液中的葡萄糖浓度和血糖浓度之间显示出很强的相关性,而正确的血糖测量关键在于汗液快速采样且没有被皮肤表面残留物污染。在实验中,依次用肥皂水、水

以及 70% 的异丙酮(水溶)来清洁受试者的皮肤,除去皮肤表面的葡萄糖后,再用毛果芸香碱药物递送的离子电渗刺激产生汗液,同时用灌注法来收集汗液,从而较快地获得无污染的汗液,从而提高检测的准确性。

Lee 等^[18]开发了一种基于贴片的可穿戴/一次性的带有多级经皮药物输送模块的监测装置,用于无创汗液中葡萄糖的监测以及基于微针的即时治疗。根据不同的设计,该设备可以是穿戴式的,也可以是一次性的(图 1a、图 1b)。该系统多级和精确控制的经皮药物(二甲双胍—II型糖尿病药物)输送模块是通过含有载药相变纳米颗粒(PCNs)的具有生物相容性的透明质酸水凝胶微针来实现,微针可以定期更换(图 1c)。这项研究将血糖的即时监测和药物控制相结

合,为血糖监测设备的研究提供一种新的思路。Oh 等^[19]报道一种可拉伸的用于汗液中葡萄糖和 pH 值检测的可拉伸的电化学传感器。他们将金纳米颗粒过滤到可拉伸的基底上制成金纳米薄片,再将碳纳米管逐层沉降在金纳米薄片上,制备一种可拉伸的电极。再分别在制备好的电极上修饰纳米复合材料 CoWO₄/CNT 和 PANI/CNT 来检测葡萄糖和 pH 值,最后将可拉伸的电极封装在粘稠的硅酮中,制成可以贴在皮肤上的汗液传感器。实验表明,该传感器的稳定性较好,其机械稳定性可达 30% 的拉伸。在机械变形的情况下,传感器的性能基本无影响,说明传感器在皮肤变形仍具有较好的化学性能(图 2a)。研究表明这两种基于贴片式的汗液葡萄糖监测设备的测量结果与商业葡萄糖测定试剂盒的测量结果基本一致。

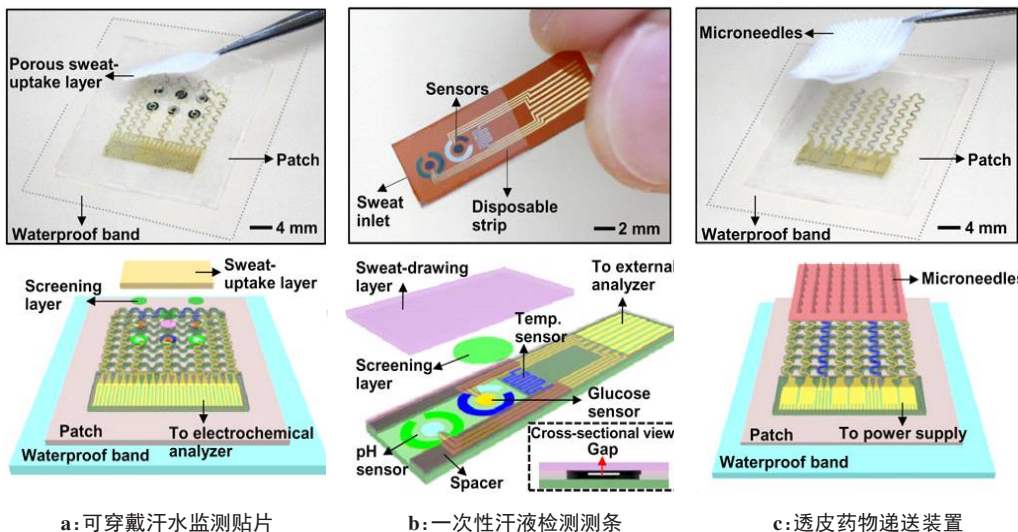


图 1 可穿戴/一次性汗液监测装置和基于微针的透皮给药模块^[18],光学相机图像(上),示意图(下)

Fig.1 Wearable/disposable sweat monitoring device and microneedle-based transdermal drug delivery module^[18], and there are optical camera images (top) and schematics (bottom)

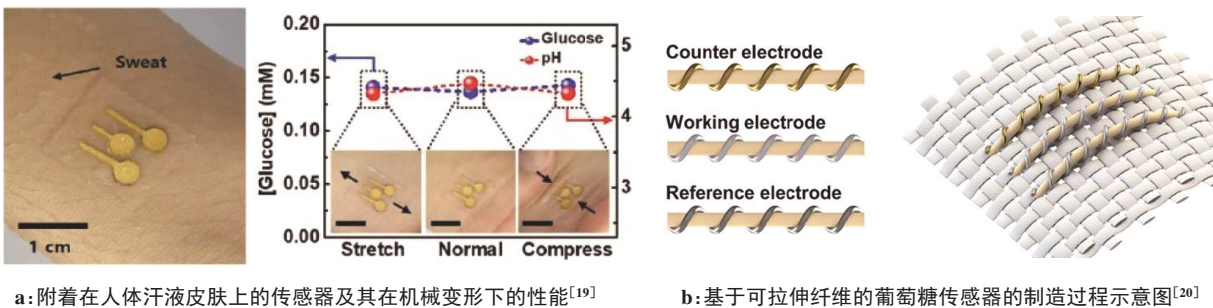


图 2 汗液葡萄糖传感器

Fig.2 Sensor for the detection of glucose in sweat

而 Zhao 等^[20]报道一种基于弹性金纤维的可穿戴式葡萄糖检测的三电极电学生物传感器,用于汗液中的葡萄糖检测。该传感器是通过电沉积的方法在金纤维上分别涂上一层普鲁士蓝(PB)和 Ag/

AgCl,并且实验表明这种涂层不会改变功能化纤维的固有拉伸性。该传感器中将涂有 Ag/AgCl 的纤维作为参比电极,在涂有 PB 的纤维上进一步修饰上葡萄糖氧化酶(GOD)作为工作电极,而未修饰的金纤

维则作为对电极。将3个电极螺旋缠绕在弹性纤维芯上,进一步增强葡萄糖传感器的总体可拉伸性,并且实验表明,传感器在200%的应变下依然保持着出色的电化学检测性能。因此传感器的电极可以编织到日常使用的纤维制品中(如手套、袜子等)(图2b)。传感器在人工汗液中0~500 μM 的葡萄糖浓度范围内,灵敏度可以达到 $13.9 \mu\text{A mM}^{-1}\text{cm}^{-2}$ 。

虽然这些研究在一定程度上提高了对汗液中葡萄糖检测的灵敏度和稳定性,但是距离商品化还面临着许多问题,比如测量结果与终端的有效连接、传感器监测时的长期稳定性以及血糖和汗液中葡萄糖的具体转化关系等。其次对于贴片式传感器的粘黏性能以及患者长期佩戴的依从性等都还需要进一步改善。

2.2 唾液中的葡萄糖监测

许多研究表明糖尿病患者的唾液中葡萄糖的含量比非糖尿病患者更高^[21-22],并且在个体水平中,唾液和血液中的葡萄糖水平在葡萄糖摄入前和摄入后的2 h内具有良好的相关性^[23-24]。这些研究主要探索了糖尿病的控制是否可以通过非侵入性的唾液葡萄糖测量方法进行监测。唾液作为生物标本的优点是样品采集快速、简单、非侵入性以及可以通过血液成分的渗透进行血液检测,并且测试后患者也无任何不适。此外,口腔唾液采样对于操作者和患者都是安全的,因此唾液是一种很具有吸引力的无创测定

葡萄糖的替代选择^[25]。然而,由于口腔是食物的第一加工消化处,唾液中含有的食物残渣以及一些消化代谢产物等各种杂质可能会影响对葡萄糖的检测结果。研究表明,滤出唾液中的大分子物质后,就可以直接测量唾液中的葡萄糖浓度^[26]。

Arakawa等^[27]开发了一种适用于人类口腔的可拆卸的用于唾液中葡萄糖无创监测的“腔传感器”。传感器是将涂有GOD的工作电极固定在磷酸胆碱共聚物上,再将传感器固定在定制的带有无线发射器的单片护齿支架上,从而实现唾液葡萄糖的远程测量(图3a)。实验证明,该传感器可以实现实时连续无线测量人工唾液中的葡萄糖含量,并且具有较好的选择性,该研究证明口腔生物传感器的可行性。

Sha等^[28]开发一种用于人类口腔唾液中葡萄糖测量的可反复使用的牙线传感器。该传感器是通过在一根牙线上涂抹两个电极组成的,一个是由碳石墨墨水组成的工作电极,另一个是由Ag/AgCl墨水组成的参比/对电极,GOD则固定在碳石墨电极上(图3b)。当牙线在口腔内使用时,牙线上的传感器会接触到唾液,并与唾液中的葡萄糖相互作用产生信号响应,传感器可以检测到0.048~19.500 mM内的葡萄糖浓度,并且,实验表明,该传感器具有较好的稳定性。这种传感器结构简单、稳定性高,有可能进一步开发为可穿戴式的持续性唾液葡萄糖监测器。

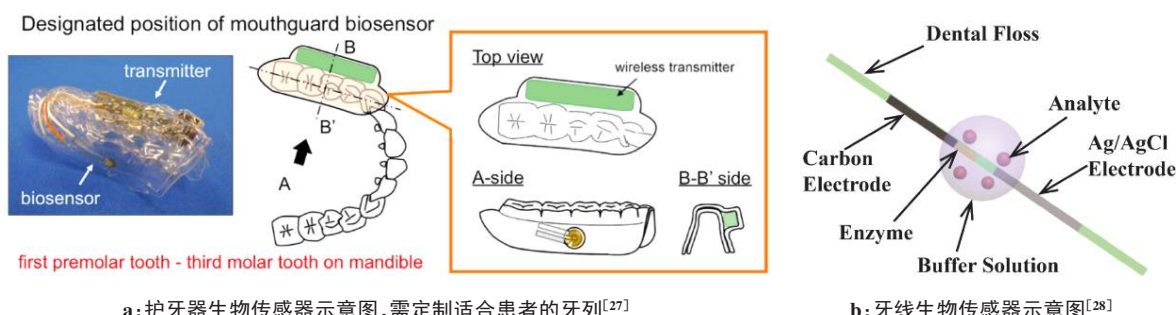


图3 唾液葡萄糖传感器
Fig.3 Sensor for the detection of glucose in saliva

这些研究中的唾液葡萄糖传感器大都是基于GOD来设计的。近年来也有许多基于纳米材料的非酶葡萄糖传感器,它们普遍具有灵敏度高、稳定性好和成本低等特点^[29-33]。其中Na等^[33]开发的一种基于铜纳米线的葡萄糖传感器,其检测限已达到了1 nM,并且具有较好的选择性。Harry等^[31]开发的Cu掺杂 Co_3O_4 薄膜用于葡萄糖检测的传感器以及Paramasivam等^[29]开发用 NiMnO_3 纳米片作为电催化剂的葡萄糖电化学传感器均在检测人工唾液中的葡萄糖展现出

较好的灵敏度及选择性。这些基于纳米材料的传感器在检测唾液中葡萄糖的灵敏度及选择性等方面具有较好的优越性,它们在唾液中葡萄糖的可持续监测方面均有较好的应用可能。

虽然这些研究在检测唾液中葡萄糖方面具有较高的灵敏度以及稳定性,但是研究基本停留在检测人工唾液的层面,距离实际应用还有许多问题需要克服,比如传感器在口腔的佩戴方式、传感器的长期稳定性以及校准等。

2.3 泪液中的葡萄糖监测

研究表明人体的泪液中也含有与血液含量相关的各种生物标记物,如葡萄糖、胆固醇及钠钾离子等^[34]。泪液的产生速率变化将影响泪液葡萄糖和血糖之间的相关性,因此为了保持这种相关性,应该采用引起最少眼刺激的采集与显示方法^[35-36]。在这方面,使用隐形眼镜作为泪液葡萄糖的采样与检测的载体是一种不错的方法^[34, 37]。佩戴隐形眼镜时,用户的眼泪可以通过自然的眨眼或眼中的分泌物被眼镜收集,再通过眼镜中集成的微型葡萄糖传感器进行葡萄糖的含量分析,进而实现检测血糖。但是要使用这种方法来监测血糖,还有一些问题亟待解决。比如为了获得更好的用户体验以及保护用户的眼睛,隐形眼镜应该由透明且柔软舒适的材料制成。但是,用于检测的电子器件多是不透明的,在一定程度上会影响用户的视觉感受。另外,电子器件集成到平板材料上后,在转换为镜片的有一定弧度的曲状面时会产生弯曲变形,从而产生刺激用户眼睛和眼睑的异物。

传统隐形眼镜生物传感器的主要挑战是样品的收集问题,由于泪液的量不足以覆盖电极以构建电化学电池,这也导致了这类传感器的精度较低。Park等^[38]研发了一种柔软、透明的智能隐形眼镜,在这种眼镜中包含了透明且有弹性的纳米结构葡萄糖传感器、无线电力传输回路以及能够实时报导所测数据的LED像素(图4)显示技术,不需要额外的测量设备。在石墨烯传感器的帮助下,这个包含天线、整流器以及LED像素的系统可以通过带有整流器的天线驱动LED像素以无线的方式来同步显示实时葡萄糖浓度值。例如,当在泪液中检测到葡萄糖浓度超过阈值时,这个LED像素就会关闭,以此来警示用户血糖的变化。此外,该隐形眼镜的无线操作不会突然加热,可以保持稳定的温度,不会对使用者的眼睛造成伤害。通过兔眼实验,结果显示他们可以在无线的条件下成功地检测到泪液中的葡萄糖浓度增加,这为未来使用人眼和眼泪进行无创健康监护的智能隐形眼镜提供广阔的前景。

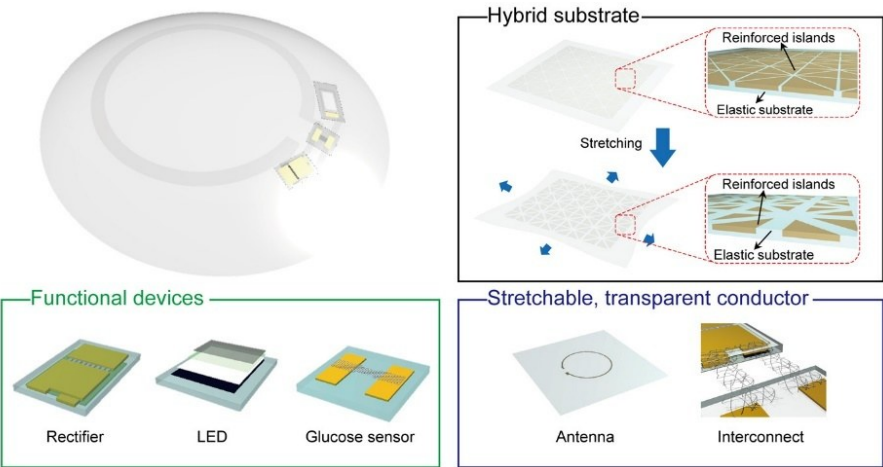


图4 柔软、智能的隐形眼镜示意图
Fig.4 Schematic illustration of the soft, smart contact lens

由混合基底、功能设备(整流器,LED和葡萄糖传感器)和透明可拉伸导体(用于天线和互连)组成^[38]

尽管将传感器集成在隐形眼镜上的方式应用在泪液葡萄糖的持续监测方面有许多的优点,但由于其直接与眼球接触的形式也存在许多缺点,比如使用者的依从性、嵌入式传感器所带来的潜在安全问题等^[37-38]。为了解决这些问题,一些研究将化学检测系统和无线电子系统放于眼外区域,并通过化学刺激等方法来产生泪液。Sempionatto等^[39]介绍了一种基于眼镜的传感平台,该平台将葡萄糖传感器集成

在鼻梁垫上,同时将无线电子电路集成在眼镜架中,从而形成一个便携式的眼外泪液监测平台。但是这种方式在泪液葡萄糖的持续性监测方面还存在较大的缺点。

总的来说,泪液葡萄糖传感器距离实际应用还有许多的不足需要克服,比如传感器的灵敏度、稳定性、安全性以及患者使用的依从性等问题。

2.4 近红外光谱

近红外光谱是无创血糖浓度监测最有前途的方法之一。近红外光谱是使用电磁波谱中的近红外区(750~2 500 nm)范围内的光进行辐射的光谱法,以低

能辐射来照射组织^[40]。近红外光谱区有几个窗口,其中血红蛋白、脂质和水吸收带的强度足够低,允许光线穿透组织,从而实现近红外光谱测量。与诊断和监测相关的化合物的特异性吸收可以安全方便地进行体内测量。由于使用近红外测量不需要特定的试剂,因此成本较低,且简单安全,可以重复检测分析。此外,近红外范围内的光辐射对皮肤的穿透力要比可见光或中红外范围内的光辐射深得多,比如近红外光可以穿透多个皮肤层到达皮下组织中的动脉,而可见光只能到达位于真皮组织中的毛细血管和小动脉区域^[41]。当光与组织相互作用时,由于与组织内的发色团相互作用,其部分被吸收和散射^[42]。

自从1992年,Robinson等^[43]发表了第一篇关于使用近红外的非侵入式葡萄糖测定的论文后,后来也有许多研究者进行过相关的研究。在测量方式上大多研究的测量点都是在手臂、手腕或手指上测量,目前更多的研究是集中于算法的改进以及校准方法等方面。Gayathri等^[44]研究了线性回归和多项式回归分析,开发了一种基于葡萄糖分子的散射特性和光电容积描记法原理估算葡萄糖浓度的增强算法。Rachim等^[41]建立了一种基于可见近红外光的用于无创血糖监测的可穿戴式生物传感器,并通过实验监测了受试者一天的血糖水平变化,监测结果与实验前一天建立的受试者相关校准模型基本一致,但是该研究中受试者一天基本处于休息状态,没有任何可能降低采集信噪比的运动。Han等^[45]提出一种基于浮动参考位置的近红外漫反射光谱校正方法,实验证明该方法是一种可以减少入射光强度变化引起漂移的有效方法,并且作者认为此校正将有助于在长期BGC监视期间提高光谱的稳定性。

虽然这些研究在血糖检测方面取得了很大的进展,但是准确、长期可靠的非侵入性近红外葡萄糖监测器还尚未开发。除了基于近红外光监测血糖以外,还有许多其它的基于光学的检测血糖的方法,比如基于中红外光^[12]、拉曼光谱^[46]等的研究。这些基于光学的无创血糖测量技术在实际应用中还存在测量精度低、信号的处理与校正等问题。

3 总结与展望

本文简要介绍了现有的侵入式、微创和非侵入式的血糖检测方法以及它们各自的优缺点。研究表明无创可穿戴式血糖监测方式是一种患者依从性高、低风险且有效的监测方法,并且在血糖长期监测及血糖管理方面有很大的应用前景。目前这方面的研究大多还停留在实验阶段,且距离实际应用还面

临着许多挑战:(1)设备的准确性和长期稳定性;(2)设备使用过程中的安全性;(3)患者的个体差异;(4)传感器的制作成本。

为了提高患者的依从性以及更好地管理血糖水平,便携式和无创性是持续性血糖监测设备的必然趋势,因此可穿戴式持续葡萄糖监测设备的研究显得尤为重要。其次可穿戴式持续血糖监测设备与手机等便携式无线可视化终端的有效连接也很重要,可视化终端可以将监测结果直观地反映给患者及其家属,并在血糖值异常时发出警报。随着人工智能的快速发展,未来可以将人工智能与可穿戴式持续葡萄糖监测设备相结合,使其同时具备持续葡萄糖监测和智能给药的功能。

【参考文献】

- [1] PETERSMANN A, NAUCK M, MÜLLER-WIELAND D, et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2018, 126(7): 406-410.
- [2] World Health Organization. Diabetes[EB/OL]. 2018. <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- [3] OLIVER J, DIETMAR G, FELIX S, et al. Empowering diabetes patients with interventions based on behaviour change techniques[J]. *Stud Health Technol Inform*, 2019, 260: 154-161.
- [4] STAHL M, BRANDSLUND I, JØRGENSEN L G, et al. Can capillary whole blood glucose and venous plasma glucose measurements be used interchangeably in diagnosis of diabetes mellitus?[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2002, 62(2): 159-166.
- [5] FRANCISCO J A, VALENTÍN H. Noninvasive continuous monitoring of tear glucose using glucose-sensing contact lenses[J]. *Optom Vis Sci*, 2016, 93(4): 426-434.
- [6] CHEN Y, LU S, ZHANG S, et al. Skin-like biosensor system via electrochemical channels for noninvasive blood glucose monitoring[J]. *Sci Adv*, 2017, 3(12): e1701629.
- [7] SIEGMUND T, HEINEMANN L, KOLASSA R, et al. Discrepancies between blood glucose and interstitial glucose-technological artifacts or physiology: implications for selection of the appropriate therapeutic target[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2017, 11(4): 766-772.
- [8] HEO Y J, KIM S H. Toward long-term implantable glucose biosensors for clinical use[J]. *Appl Sci*, 2019, 9(10): 2158.
- [9] LA COUNT T D, JAJACK A, HEIKENFELD J, et al. Modeling glucose transport from systemic circulation to sweat[J]. *J Pharm Sci*, 2019, 108(1): 364-371.
- [10] LI D, XU Q, LIU Y, et al. A high-accuracy measurement method of glucose concentration in interstitial fluid based on microdialysis[J]. *Meas Sci Technol*, 2017, 28(11): 115701.
- [11] CORRIE S R, COFFEY J W, ISLAM J, et al. Blood, sweat, and tears: developing clinically relevant protein biosensors for integrated body fluid analysis[J]. *Analyst*, 2015, 140(13): 4350-4364.
- [12] KASAHARA R, KINO S, SOYAMA S. Noninvasive glucose monitoring using mid-infrared absorption spectroscopy based on a few wavenumbers[J]. *Biomed Opt Express*, 2018, 9(1): 289-302.
- [13] CHEN T, LO Y, LIAO C, et al. Noninvasive measurement of glucose concentration on human fingertip by optical coherence tomography[J]. *J Biomed Opt*, 2018, 23(4): 047001.
- [14] SONNER Z, WILDER E, HEIKENFELD J, et al. The microfluidics

- of the eccrine sweat gland, including biomarker partitioning, transport, and biosensing implications[J]. *Biomicrofluidics*, 2015, 9(3): 031301.
- [15] HEIKENFELD J. Bioanalytical devices: technological leap for sweat sensing[J]. *Nature*, 2016, 529(7587): 475-476.
- [16] LEE H, CHOI T K, LEE Y B, et al. A graphene-based electrochemical device with thermoresponsive microneedles for diabetes monitoring and therapy[J]. *Nat Nanotechnol*, 2016, 11(6): 566-572.
- [17] MOYER J, WILSON D, FINKELSHTEIN I, et al. Correlation between sweat glucose and blood glucose in subjects with diabetes[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2012, 14(5): 398-402.
- [18] LEE H, SONG C, HONG Y S, et al. Wearable/disposable sweat-based glucose monitoring device with multistage transdermal drug delivery module[J]. *Sci Adv*, 2017, 3(3): e1601314.
- [19] OH S Y, HONG S Y, JEONG Y R, et al. A skin-attachable, stretchable electrochemical sweat sensor for glucose and pH detection[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2018, 10(16): 13729-13740.
- [20] ZHAO Y, ZHAI Q, DONG D, et al. Highly stretchable and strain-insensitive fiber-based wearable electrochemical biosensor to monitor glucose in the sweat[J]. *Anal Chem*, 2019, 91(10): 6569-6576.
- [21] FARES S, SAID M S, IBRAHIM, et al. Accuracy of salivary glucose assessment in diagnosis of diabetes and prediabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(2): 1543-1547.
- [22] VISWANATH B, CHOI C S, LEE K, et al. Recent trends in the development of diagnostic tools for diabetes mellitus using patient saliva[J]. *Trac-trends Anal Chem*, 2017, 89: 60-67.
- [23] MIRZAIL-DIZGAH M H, MIRZAIL-DIZGAH I, MIRZAIL-DIZGAH M R. Oral glucose tolerance test in unstimulated saliva of healthy individuals[J]. *Eur J Gen Dent*, 2016, 5(1): 15-18.
- [24] ZHANG W, DU Y, WANG M L. Noninvasive glucose monitoring using saliva nano-biosensor[J]. *Sens Biosensing Res*, 2015, 4: 23-29.
- [25] KIM J, IMANI S, DE ARAUJO W R, et al. Wearable salivary uric acid mouthguard biosensor with integrated wireless electronics[J]. *Biosens Bioelectron*, 2015, 74: 1061-1068.
- [26] DU Y, ZHANG W, WANG M L. Sensing of salivary glucose using nano-structured biosensors[J]. *Biosensors*, 2016, 6(1): 10.
- [27] ARAKAWA T, KUROI Y, NITTA H. Mouthguard biosensor with telemetry system for monitoring of saliva glucose: a novel cavitas sensor[J]. *Biosens Bioelectron*, 2016, 84: 106-111.
- [28] SHA P, LUO X, SHI W, et al. A smart dental floss for biosensing of glucose[J]. *Electroanalysis*, 2019, 31(5): 791-796.
- [29] BALASUBRAMANIAN P, ANNALAKSHMI M, CHEN S M, et al. Ultrasensitive non-enzymatic electrochemical sensing of glucose in noninvasive samples using interconnected nanosheets-like NiMnO₃ as a promising electrocatalyst[J]. *Sens Actuators B*, 2019, 299: 126974.
- [30] FIGIELA M, WYSOKOWSKI M, GALINSKI M, et al. Synthesis and characterization of novel copper oxide-chitosan nanocomposites for non-enzymatic glucose sensing[J]. *Sens Actuators B*, 2018, 272: 296-307.
- [31] HARRY M, CHOWDHURY M, CUMMINGS F, et al. Elemental Cu doped Co₃O₄ thin film for highly sensitive non-enzymatic glucose detection[J]. *Sens Biosensing Res*, 2019, 23: 100262.
- [32] HEYSER C, SCHREBLER R, GREZ P. New route for the synthesis of nickel (II) oxide nanostructures and its application as non-enzymatic glucose sensor[J]. *J Electroanal Chem*, 2019, 832: 189-195.
- [33] NA W, LEE J, JUN J, et al. Highly sensitive copper nanowire conductive electrode for nonenzymatic glucose detection[J]. *J Ind Eng Chem*, 2018, 69: 358-363.
- [34] FARANDOS N M, YETISEN A K, MONTEIRO M J, et al. Contact lens sensors in ocular diagnostics[J]. *Adv Healthcare Mater*, 2015, 4(6): 792-810.
- [35] BADUGU R, REECE E A, LAKOWICZ J R. Glucose-sensitive silicone hydrogel contact lens toward tear glucose monitoring[J]. *J Biomed Opt*, 2018, 23(5): 057005.
- [36] LA BELLE J T, ADAMS A, LIN C E, et al. Self-monitoring of tear glucose: the development of a tear based glucose sensor as an alternative to self-monitoring of blood glucose[J]. *Chem Commun*, 2016, 52(59): 9197-9204.
- [37] ELSHERIF M, HASSAN M U, YETISEN A K, et al. Wearable contact lens biosensors for continuous glucose monitoring using smartphones[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(6): 5452-5462.
- [38] PARK J, KIM J, KIM S Y, et al. Soft, smart contact lenses with integrations of wireless circuits, glucose sensors, and displays[J]. *Sci Adv*, 2018, 4(1): eaap9841.
- [39] SEMPIONATTO J R, BRAZACA L C, GARCIA-CARMONA L, et al. Eyeglasses-based tear biosensing system: non-invasive detection of alcohol, vitamins and glucose[J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, 137: 161-170.
- [40] OZAKI Y. Near-infrared spectroscopy-its versatility in analytical chemistry[J]. *Anal Sci*, 2012, 28(6): 545-563.
- [41] RACHIM V P, CHUNG W Y. Wearable-band type visible-near infrared optical biosensor for non-invasive blood glucose monitoring[J]. *Sens Actuators B*, 2019, 286: 173-180.
- [42] TURA A, MARAN A, PACINI G. Non-invasive glucose monitoring: assessment of technologies and devices according to quantitative criteria[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, 77(1): 16-40.
- [43] ROBINSON M R, EATON R P, HAALAND D M, et al. Noninvasive glucose monitoring in diabetic patients: a preliminary evaluation[J]. *Clin Chem*, 1992, 38(9): 1618-1622.
- [44] GAYATHRI B, SRUTHI K, MENON K A U, et al. Non-invasive blood glucose monitoring using near infrared spectroscopy [C]//2017 International Conference on Communication and Signal Processing. IEEE, 2017: 1139-1142.
- [45] HAN G, HAN T, XU K, et al. Floating reference position-based correction method for near-infrared spectroscopy in long-term glucose concentration monitoring[J]. *J Biomed Opt*, 2017, 22(7): 077001.
- [46] PANDEY R, PAIDI S K, VALDEZ T A, et al. Noninvasive monitoring of blood glucose with Raman spectroscopy[J]. *Acc Chem Res*, 2017, 50(2): 264-272.

(编辑:陈丽霞)