

DOI: 10.20098/j.cnki.1001-5132.2024.0328

基于铂电极 MEMS 平台图案化的柔性葡萄糖传感器制备研究

成乾飞¹, 梅晓刚², 李 菲^{3,4}, 鲁思渊^{1*}

(1. 宁波大学 机械工程与力学学院, 浙江 宁波 315211; 2. 浙江清华柔性电子技术研究院, 浙江 嘉兴 314000;
3. 浙江纺织服装职业技术学院 机电与轨道交通学院, 浙江 宁波 315211; 4. 燕山大学 机械工程学院, 河北 秦皇岛 066004)

摘要: 随着柔性电子技术在医疗领域的快速发展, 人体葡萄糖浓度监测生物传感器的柔性化已成为提高其应用优势的必要手段。结合磁控溅射方法与微机电系统加工技术, 在聚酰亚胺基底上设计和制备了铂基柔性可穿戴葡萄糖-温度传感器。检测线性范围为 $1.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \sim 1.055 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 最低检测限为 $1.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。所制备的柔性葡萄糖传感器在人体汗液葡萄糖监测中表现出优异的响应跟随性。

关键词: 葡萄糖; 柔性; 聚酰亚胺(PI); 铂(Pt); 电化学检测; 微机电系统

中图分类号: TP212

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2024) 06-0067-06

血糖含量作为评估人体健康状态的关键指标, 其监测方法的改进显得尤为重要。无创可穿戴血糖传感器的研发为实时监测血糖浓度提供了可能, 为人体健康评估提供了更为准确的数据支持, 因此具有极高的临床应用价值^[1-2]。当前, 血糖检测主要为侵入式方法, 虽可精确测量血糖浓度, 但会造成患者疼痛及不便, 并增加交叉感染的风险。因此, 无创非侵入式葡萄糖传感器作为一种替代方案而备受关注^[3-4]。研究表明, 人体汗液中葡萄糖浓度与血糖含量具有对应关系, 且汗液成分丰富, 能更全面地反映人体生理状态^[5-6]。

根据检测机理的不同, 电化学葡萄糖传感器可分为酶活化型和非酶活化型。葡萄糖氧化酶对葡萄糖具有高选择性和灵敏性, 在葡萄糖传感器应用领域具有较高的研究价值^[7]。如 Li 等^[8]开发一种基于葡萄糖氧化酶的柔性汗液葡萄糖传感器, 该传感器通过在柔性聚酰亚胺负载石墨烯海绵、壳聚糖和葡萄糖氧化酶制备, 壳聚糖固化的葡萄糖氧化酶具有更高的活性, 传感器具有低电位、高灵敏度和对葡萄糖优异的选择性。Lin 等^[9]将葡萄糖氧化酶负载于普鲁士蓝和聚纳米复合材料上, 以

Naifion 为保护层制备了可快速采集自然汗液的葡萄糖传感器, 此外, 该工作发现 Naifion 层可以提高传感器的稳定性。Kuang 等^[10]将 Pt 纳米颗粒和葡萄糖氧化酶负载于丝素蛋白和 MWCNT 的柔性导电薄膜上, 得到了可以直接检测葡萄糖和过氧化氢(H_2O_2)的电化学传感器。葡萄糖氧化酶将人体组织液中的 B-D-葡萄糖氧化成 D-葡萄糖酸- δ -己内酯和过氧化氢, 提高传感器的灵敏度和稳定性, 实现快速准确的检测, 为长期连续监测提供可能性^[11]。

作为人体穿戴设备的关键部件, 生物传感器需具备小尺寸、低功耗和高灵敏度等特点。贵金属 Pt 因其出色的导电性和电催化活性, 常被用作电极材料。然而, Pt 的惰性使其难以用刻蚀技术进行图案化。Cunha-Silva 等^[12]成功地通过丝网印刷方法实现了 Pt 电极的图案化。值得注意的是, 油墨内部导电颗粒的随机性可能会降低最终制备电极性能的一致性。

本文采用微机电系统(Micro-Electro-Mechanical System, MEMS)技术, 以聚酰亚胺(PI)为柔性基底制备一种无创葡萄糖传感器。通过紫外光刻制备电极形貌, 采用磁控溅射技术将 Pt 沉积在光刻后

收稿日期: 2024-03-27.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journal.g.nbu.edu.cn/>

基金项目: 国家自然科学基金(12172184)。

第一作者: 成乾飞, 硕士研究生, 主要研究方向: 柔性传感器. E-mail: 1660471132@qq.com

*通信作者: 鲁思渊, 博导/教授, 主要研究方向: 柔性电子、金属材料、固体力学. E-mail: lusiyan@nbu.edu.cn

的电极表面,用丙酮将光刻胶溶解去除光刻胶及表面多余金属,成功在 PI 柔性基底上将铂基电极图案化,最小尺寸为 $40\text{ }\mu\text{m}$. 使用壳聚糖将葡萄糖氧化酶固定在电极表面,通过葡萄糖氧化酶和铂协同作用,PI-Pt 酶传感器对葡萄糖表现出较高的灵敏度、选择性和检测极限. 在汗液葡萄糖检测实验中,通过比对 PI-Pt 酶传感器和葡萄糖检测试剂盒对汗液样本的检测结果,发现 PI-Pt 酶传感器对人体汗液葡萄糖浓度具有较高的检测准确度.

1 实验部分

1.1 实验材料

丙酮、戊二醛、磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、浓盐酸、过氧化氢、氯化钾、葡萄糖、聚酰亚胺溶液、葡萄糖氧化酶、壳聚糖、电子束光刻胶. 以上材料均从国药集团化学试剂有限公司(上海)购买.

电化学工作站(CS310H), 武汉科斯特仪器; 磁控溅射系统(Sputter-100Q), 北京中科泰龙; 紫外光刻机(URE-200S/25Ani), 中国科学院光电研究所; 反应离子刻蚀系统(RIE-100), 北京中科泰龙; 台式匀胶机(KW-4A), 美国凯美特技术公司; 恒温槽(7342A), 美国福禄克电子.

1.2 传感器结构设计

本实验的传感器结构如图 1 所示. 工作电极和对电极上的孔洞可增加传感器对检测液体的导通性,提高传感器系统的性能和重复利用率. 此外,根据现有文献,蛇形线型结构的运用已被证实能够优化温度传感器的工作性能,增加传感器结构的拉伸性和可弯曲性,提高其在各种应用场景下的灵活性和耐用性^[13].

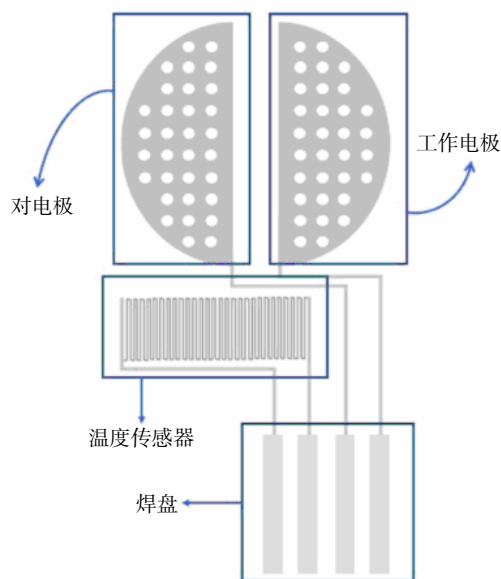


图 1 传感器结构

1.3 柔性电极的制备

柔性电极制备过程如图 2 所示,以硅片作为载体,依次在硅片表面旋涂一层 PMMA(A2 型电子束光刻胶)、PI(黏度 15%)和光刻胶(AZ5214E 型正性光刻胶),通过光刻技术设计电极形状,在光刻胶表面依次磁控溅射一层厚度为 50 nm 的铬和 200 nm 的铂. 将溅射后的硅片放入丙酮溶液中去除多余光刻胶,再旋涂一层 PI(黏度 10%),磁控溅射一层 200 nm 厚的铜,旋涂一层光刻胶,再次光刻后,依次置于显影液(ZX238 型)、铜刻蚀液和丙酮溶液,去除电极多余成分. 通过反应离子刻蚀系统(RIE)去除基底电极表面的 PI,再置于铜刻蚀液清洗掉铜,将传感器从硅片上取下得到 PI-Pt 柔性电极. 实验所用 PI 需要进行真空处理,以去除胶体中的气泡,提高成膜质量. 图 2 为传感器制作流程.

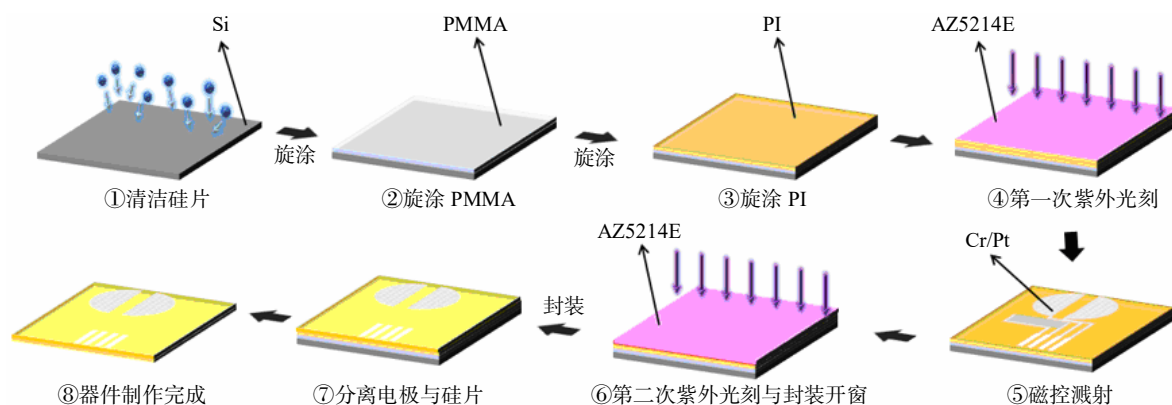


图 2 传感器制作流程示意

1.4 葡萄糖氧化酶的固定

使用吸附-交联法将葡萄糖氧化酶固定在传感器表面^[14-15], 具体方法如下:

用去离子水清洗电极表面后用氮气将电极吹干, 取 30 μL 乙酸和 250 mg 壳聚糖依次溶于 10 mL 的去离子水中, 用磁力振荡器振荡 60 s 形成混合均匀的壳聚糖溶液. 取 60 mg 葡萄糖氧化酶、10 mg 人体血清蛋白和 200 μL 壳聚糖溶液依次溶于 1 mL 去离子水中, 用磁力振荡器震荡 30 s 后得到葡萄糖氧化酶溶液. 在电极表面滴涂 6 μL 葡萄糖氧化酶溶液, 在通风橱风干 0.5 h 后, 取 3 μL Nafion 溶液 (质量分数 0.5%) 均匀涂在电极表面, 经自然晾干后得到 PI-Pt 酶传感器.

2 结果与讨论

2.1 传感器表面观察

通过扫描电子显微镜(SEM)和台阶仪对电极进行表征. 图 3(a)表明 PI 薄膜内部没有气泡, 表面没有划痕或破损. 图 3(b)所示为台阶仪检测路径, 可见电极表面存在排列规整的小孔. 经过台阶仪测量, 结果(图 3(c))显示, 孔洞的半径约为 160 μm , 厚度约 2 300 nm. PI 膜表面高度差在 200 nm 左右, 表明电极上导液孔被成功制作出来, 且 PI 膜品质较高.

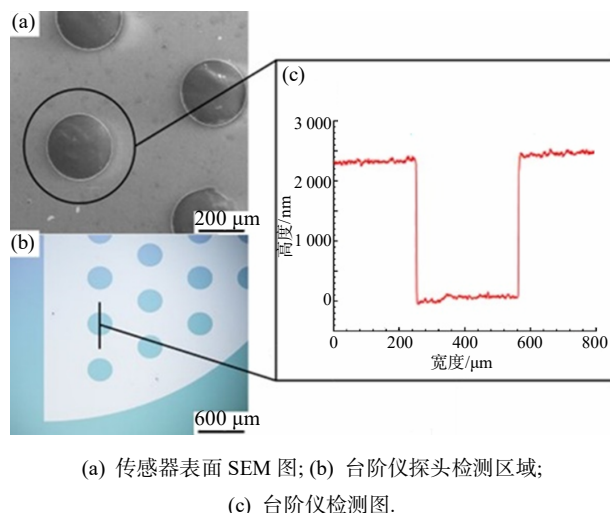


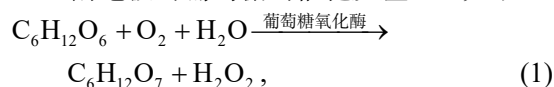
图 3 SEM 和台阶仪对电极的表征

2.2 传感器的电化学性能

本文采用三电极体系, 以 Ag/AgCl 为参比电极, 纯铂片为对电极, PI-Pt 酶传感器为工作电极,

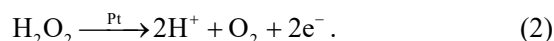
通过计时电流($i-t$)法来检测传感器对葡萄糖浓度的电化学响应. Pt 电极在施加电压为 +0.6 V 时表现出更高的电化学性能, 且铂作为一种高催化活性材料, 对过氧化氢的催化作用尤为突出^[16-17], 实验选取 +0.6 V 作为检测电位. 为了评估传感器的性能, 在室温条件下, 将 100 mL 的 PBS 溶液($\text{pH}=6.2$, $200 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 搅拌)作为反应介质. 随后, 依次向该溶液中滴加不同浓度的葡萄糖溶液, 并实时记录电流响应曲线.

PI-Pt 酶电极对葡萄糖的催化反应^[18-19]如下:

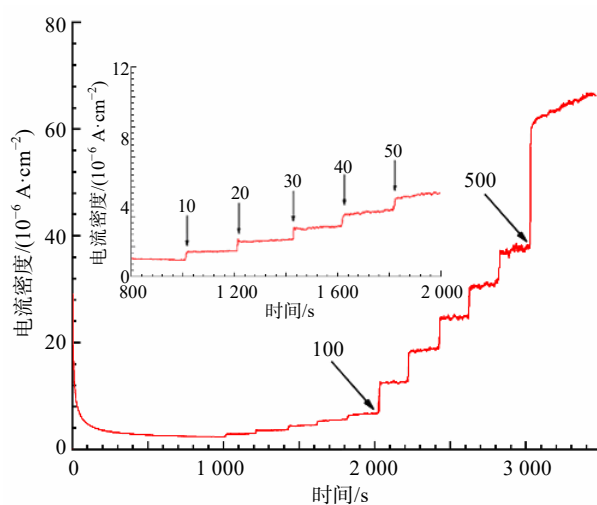


葡萄糖在葡萄糖氧化酶的催化作用下产生葡萄糖内酯和过氧化氢.

铂电极在施加电位为正电压的情况下, 将过氧化氢催化成氢离子、氧气和电子, 表达式如下:



由以上化学式可知, 电极酶层可将溶液中的葡萄糖转化为 H_2O_2 , 在外加电位下, Pt 层可将 H_2O_2 氧化从而产生电流. 由图 4~5 可见, PI-Pt 酶传感器的电流响应密度随着葡萄糖浓度的增加而升高, 在 $1.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \sim 1.055 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 范围内呈现出良好的线性($R^2=0.993$), 对应的灵敏度为 $654.5 \text{ A} \cdot \text{L} \cdot (\text{m}^2 \cdot \text{mol})^{-1}$, 最低检测限 LOD ($s/n=3$) 为 $1.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$.



指示数字为添加葡萄糖的浓度, 单位: $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

图 4 +0.6 V 下连续添加葡萄糖的电流响应 (温度: 23~25 $^{\circ}\text{C}$)

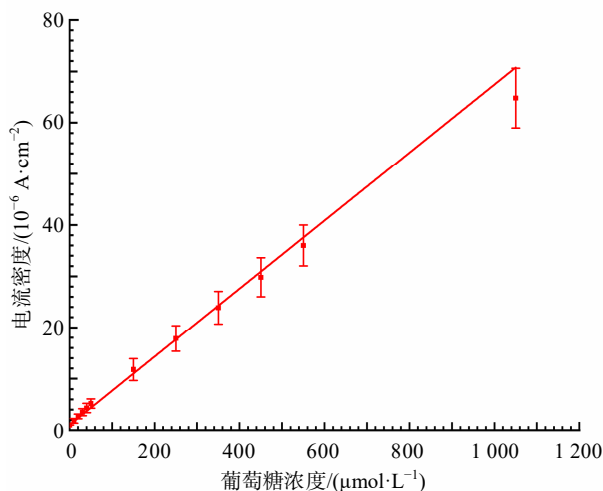
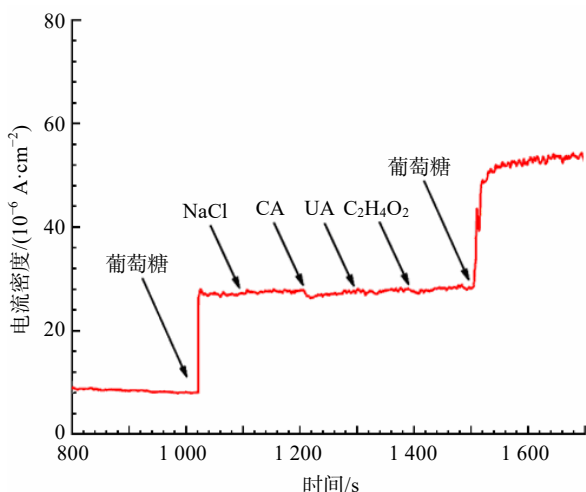


图5 响应电流和葡萄糖浓度校准曲线

人体体液中含有 NaCl、CA(柠檬酸)、UA(尿酸)、C₂H₄O₂(醋酸)等多种物质. 通过计时电流法探究这些物质对葡萄糖响应的影响. 依次向 200 mL PBS 溶液中加入 0.1 mmol 干扰物和葡萄糖, 对溶液中的电化学响应进行检测. 如图 6 所示, 首次滴入葡萄糖后, 电流明显升高, 这表明 PI-Pt 酶传感器对葡萄糖有明显的催化作用; 在加入干扰物质后, 电流无明显变化; 此外, 再次加入葡萄糖后, 电流未受干扰物影响而再次增大, 表明 PI-Pt 酶传感器对葡萄糖表现出良好的选择性和较高的抗干扰能力.

图6 PI-Pt 酶电极对不同物质的电流响应曲线
(温度: 23~25 °C)

2.3 温度传感器的标定

葡萄糖酶的适温范围在 25~40 °C, 人体温度在 34~41 °C, 实验测量温度选取 25~44 °C. 采用恒温

槽维持实验所需温度, 通过万用表检测不同温度下热敏电阻的阻值, 图 7 所示为温度传感器电阻和温度的变化关系.

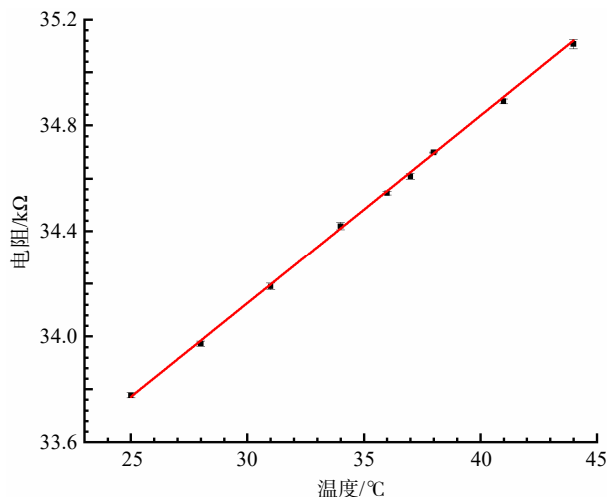


图7 温度传感器的电阻—温度关系曲线

从图中可以看出, 随着温度的升高, 热敏电阻的阻值逐渐增大, 与温度呈线性关系($R^2=0.99972$), 在检测温度范围内, 热敏电阻的阻值范围从最低 $3.38 \times 10^4 \Omega$ 到最高 $3.51 \times 10^4 \Omega$, 这一变化表明该温度传感器具有出色的灵敏度. 通过进一步分析实验数据得知, 在 25~44 °C 的温度区间内, 电阻温度系数精确地为 $0.00202 \text{ } ^\circ\text{C}^{-1}$. 这一数据表明温度每上升或下降 1 °C, 热敏电阻的阻值将相应增加或减少 68.42 Ω .

3 人体汗液葡萄糖测试

将 PI-Pt 酶电极应用于人体汗液样本检测, 收集三名志愿者用餐前后的汗液, 使用葡萄糖检测试剂盒和 PI-Pt 酶电极检测汗液样本的血糖水平.

图 8 显示了 PI-Pt 酶电极对汗液样本的电流响应情况, 由图可见, 相较于人体汗液, PBS 溶液的响应电流明显偏低, 这归因于 PBS 溶液中缺乏葡萄糖与电极进行反应. 进一步对比, 餐后汗液样本的响应电流达到了 $9.33 \mu\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}$, 明显高于餐前汗液样本的 $7.34 \mu\text{A}\cdot\text{cm}^{-2}$. PI-Pt 酶电极和葡萄糖检测试剂盒对汗液样本检测结果如图 9 所示, 结果表明 PI-Pt 酶传感器所测汗液中葡萄糖浓度与葡萄糖检测试剂盒检测结果具有良好的响应跟随性, 进餐后人体血糖浓度有明显提高, 符合人体生理行为. 这表明 PI-Pt 酶传感器能够准确、灵敏地检测汗液

中的葡萄糖浓度, 并与检测试剂盒检测结果具有良好的一致性。

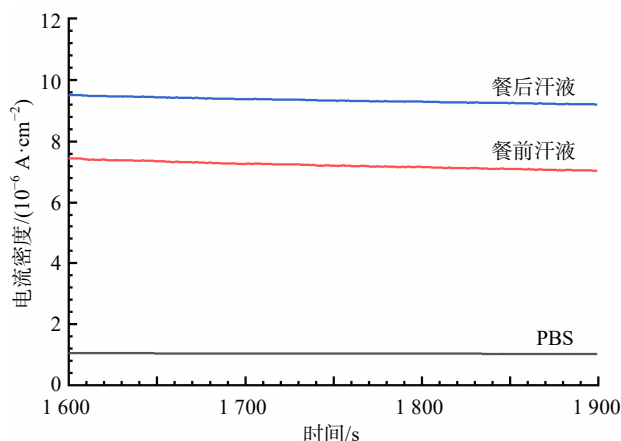


图8 传感器对汗液葡萄糖检测的电流响应
(温度: 23~25 °C)

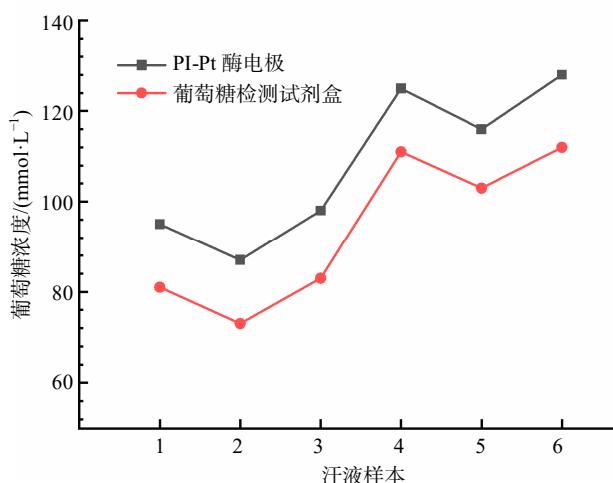


图9 传感器与检测试剂盒检测汗液中葡萄糖浓度的对比

4 结语

通过 MEMS 工艺将葡萄糖电极和温度传感器电极集成在 PI 柔性材料上, 制造了一种柔性葡萄糖传感器。该传感器利用铂和葡萄糖酶的协同作用, 实现了对葡萄糖浓度的准确检测, 灵敏度为 $654.5 \text{ A} \cdot \text{L} \cdot (\text{m}^2 \cdot \text{mol})^{-1}$, 检测范围为 $1.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \sim 1.055 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, 最低检测限 LOD ($s/n=3$) 为 $1.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。此外, 实验还对集成的温度传感器进行了表征, 在 $25 \sim 44 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 范围内的电阻温度系数为 $0.00202 \text{ }^{\circ}\text{C}^{-1}$ ($R^2=0.99972$)。这种无创柔性葡萄糖传感器对人体汗液具有良好的检测性能, 能够准确、快速地检测人体汗液中的葡萄糖浓度。

参考文献:

- [1] SANATI A, ESMAEILI Y, BIDRAM E, et al. Recent advancement in electrode materials and fabrication, microfluidic designs, and self-powered systems for wearable non-invasive electrochemical glucose monitoring [J]. *Applied Materials Today*, 2022, 26:101350.
- [2] ZHANG H Q, HE R Y, NIU Y, et al. Graphene-enabled wearable sensors for healthcare monitoring[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2022, 197:113777.
- [3] KIANI S, REZAEI P. Microwave substrate integrated waveguide resonator sensor for non-invasive monitoring of blood glucose concentration: low cost and painless tool for diabetics[J]. *Measurement*, 2023, 219:113232.
- [4] CHENG Y X, GONG X, YANG J, et al. A touch-actuated glucose sensor fully integrated with microneedle array and reverse iontophoresis for diabetes monitoring[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2022, 203:114026.
- [5] XU L P, ZHOU Z B, FAN M D, et al. Advances in wearable flexible electrochemical sensors for sweat monitoring: a mini-review[J]. *International Journal of Electrochemical Science*, 2023, 18(1):13-19.
- [6] ZHAO Z T, WANG T, LI K, et al. A flexible nonenzymatic sweat glucose sensor based on Au nanoflowers coated carbon cloth[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2023, 388:133798.
- [7] LEE H, HONG Y J, BAIK S, et al. Enzyme-based glucose sensor: from invasive to wearable device[J]. *Advanced Healthcare Materials*, 2018, 7(8):e1701150.
- [8] LI B, WU X M, SHI C S, et al. Flexible enzymatic biosensor based on graphene sponge for glucose detection in human sweat[J]. *Surfaces and Interfaces*, 2023, 36: 102525.
- [9] LIN P H, SHEU S C, CHEN C W, et al. Wearable hydrogel patch with noninvasive, electrochemical glucose sensor for natural sweat detection[J]. *Talanta*, 2022, 241: 123187.
- [10] KUANG D J, YU W D, LIU J Y, et al. Flexible MWCNT/Silk fibroin film decorated with Pt NPs for electrochemical glucose sensors[J]. *Microchemical Journal*, 2023, 191:108760.
- [11] TONG X L, JIANG L, AO Q, et al. Highly stable glucose oxidase polyanogel@MXene/chitosan electrochemical biosensor based on a multi-stable interface structure for glucose detection[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2024, 248:115942.
- [12] CUNHA-SILVA H, JULIA ARCOS-MARTINEZ M.

- Development of a selective chloride sensing platform using a screen-printed platinum electrode[J]. *Talanta*, 2019, 195:771-777.
- [13] LIANG X M, SEKAR P K, ZHAO G, et al. High accuracy thermal conductivity measurement of aqueous cryoprotective agents and semi-rigid biological tissues using a microfabricated thermal sensor[J]. *Scientific Reports*, 2015, 5:10377.
- [14] 耿梦华, 陈晟, 吴敬, 等. 吸附交联法固定化蔗糖异构酶及其在异麦芽酮糖制备中的应用[J]. *食品与生物技术学报*, 2019, 38(4):104-110.
- [15] MEHDIZADEH B, MALEKNIA L, AMIRABADI A, et al. Glucose sensing by a glassy carbon electrode modified with glucose oxidase/chitosan/graphene oxide nanofibers [J]. *Diamond and Related Materials*, 2020, 109:108073.
- [16] 贺进禄. 铂基无酶葡萄糖传感器的构建及其性能研究[D]. 太原: 山西大学, 2016.
- [17] PARK S, BOO H, CHUNG T D. Electrochemical non-enzymatic glucose sensors[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2006, 556(1):46-57.
- [18] TAO Z M, RAFFEL R A, SOUID A K, et al. Kinetic studies on enzyme-catalyzed reactions: oxidation of glucose, decomposition of hydrogen peroxide and their combination[J]. *Biophysical Journal*, 2009, 96(7):2977-2988.
- [19] FIEDOROVA K, AUGUSTYNEK M, KUBICEK J, et al. Review of present method of glucose from human blood and body fluids assessment[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2022, 211:114348.

Study on preparation of a flexible glucose sensor based on patterning of platinum electrode MEMS platform

CHENG Qianfei¹, MEI Xiaogang², LI Fei^{3,4}, LU Siyuan¹

(1.Faculty of Mechanical Engineering & Mechanics, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

2.Institute of Flexible Electronics Technology of THU, Jiading 314000, China;

3.School of Electromechanical and Rail Transit, Zhejiang Fashion Institute of Technology, Ningbo 315211, China;

4.School of Mechanical Engineering, Yanshan University, Qinhuangdao 066004, China)

Abstract: With the rapid development of flexible devices in medical field, flexibility has become a must in extending the application of glucose biosensors for human glucose concentration monitoring. In the current work, a Pt-based flexible glucose-temperature sensor was designed and prepared on the polyimide substrate by combining magnetron sputtering method with Micro-Electro-Mechanical System (MEMS) processing technology. The detection linear range is $1.9 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ – $1.055 \text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$, and the limit of detection (LOD) is $1.8 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$. The prepared flexible glucose sensor exhibits excellent responding performance in human sweat glucose monitoring.

Key words: glucose; flexible; amanium (PI); platinum (Pt); electrochemical detection; MEMS

(责任编辑 韩 超)