

血糖监测系统的研究进展

孙凯¹, 周华¹, 杨膺琨¹, 吴长锋^{1,2}

¹吉林大学电子科学与工程学院集成光电子国家重点实验室, 吉林 长春 130012;

²南方科技大学生物医学工程系, 广东 深圳 518055

摘要 糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢障碍性疾病, 是 21 世纪人类最需要重点解决的健康问题之一。因为降糖类药物的使用剂量需要根据血糖水平随时进行调整, 所以血糖监测成为了糖尿病护理最重要的组成部分。经过半个多世纪的研究, 大量的葡萄糖传感器被开发出来, 不同的检测方法相继得到发展。通过梳理整个血糖监测系统的发展过程, 阐述各类葡萄糖传感器的技术方案和特点, 针对研究现状及存在问题进行总结讨论, 并对未来的机遇与将要面临的挑战进行了展望。

关键词 医学光学; 糖尿病; 血糖监测系统; 生物传感器; 电化学检测; 光学检测

中图分类号 R318

文献标识码 A

doi: 10.3788/CJL201845.0207003

Research Advances in Blood Glucose Monitoring System

Sun Kai¹, Zhou Hua¹, Yang Yingkun¹, Wu Changfeng^{1,2}

¹State Key Laboratory on Integrated Optoelectronics, College of Electronic Science and Engineering, Jilin University, Changchun, Jilin 130012, China;

²Department of Biomedical Engineering, Southern University of Science and Technology, Shenzhen, Guangdong 518055, China

Abstract Diabetes mellitus is defined as a group of metabolic disorders characterized by hyperglycemia, which is one of the most serious health problems of the 21st century. Tight glycemic control is crucial for preventing diabetic complications. For more than 50 years of research, a considerable amount of glucose sensors is successively developed, and different innovative detection strategies are constantly developed. For blood glucose monitoring system, we review the history, expound the principles and advantages, discuss the recent developments and current status, and outline key challenges and opportunities in the future.

Key words medical optics; diabetes; blood glucose monitoring system; biosensor; electrochemical detection; optical detection

OCIS codes 280.1415; 280.4788; 170.3880

1 引 言

糖尿病是一种以高血糖为特征的代谢障碍性疾病。因持续高血糖可以引发多种并发症, 糖尿病已经成为严重威胁人类生命健康的重大疾病。在过去数千年间, 人类不断地尝试治疗这种古老的疾病, 努力缓解它给人类带来的痛苦。随着近现代科学技术的进步和发展, 人们逐步全面系统地了解糖尿病的

发病机制, 并据此提出了替代胰岛素的治疗方案。由于降糖类药物的使用剂量需要根据血糖水平随时进行调整, 因此血糖监测成为糖尿病护理最重要的组成部分。经过半个多世纪的研究, 大量葡萄糖传感器相继被开发出来, 不同的检测方式也不断地被提出。丝网印刷技术的出现, 促进了商业化便携电化学血糖检测设备的发展。尽管电化学检测设备为患者提供了便捷的血糖自我监管能力, 但在使用过

收稿日期: 2017-09-25; 收到修改稿日期: 2017-11-02

基金项目: 国家自然科学基金(61335001, 81771930)、深圳市科技创新项目(JCYJ20170307110157501)

作者简介: 孙凯(1988—), 男, 博士, 主要从事生物传感器方面的研究。E-mail: sunkai15@mails.jlu.edu.cn

导师简介: 吴长锋(1976—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 主要从事生物医学光子学与分子影像学方面的研究。

E-mail: wucf@sustc.edu.cn(通信联系人)

程中,频繁采血不仅会引起患者的生理疼痛,而且具有很高的感染风险,更重要的是单点测试不能为糖尿病诊断治疗和病情监测提供更为详尽的血糖变化信息。相较于传统单点式血糖检测技术,连续血糖监测技术表现出了极大的应用潜力,并可以与智能胰岛素递送系统相结合,形成一个封闭循环反馈控制的胰岛素自动释放系统,创造出一个仿生的“人工胰腺”器官,为糖尿病患者带来全方位的监测护理。

近年来,随着纳米科学、生物医学、材料科学等技术的不断进步和发展,血糖监测和管理系统也迎来了新的发展机遇和挑战,其必将在糖尿病的诊断和治疗方面发挥巨大的潜力。

2 血糖监测历史背景

糖尿病是一种由多种病因引起的糖代谢紊乱而导致的疾病,主要表现为病人的血糖浓度较高。尽管糖尿病是一种非传染性的慢性疾病,却因严重危害人类生命健康,被称作“隐形杀手”。持续的高血糖浓度会使人体组织器官(如心脏、血管、眼睛、肾脏和神经系统)受到损伤,从而引发多种并发症(例如心脏病、中风、肾衰竭、失明、残疾等)^[1]。伴随着整个社会人口结构的老龄化和营养膳食结构的改变,每年都有越来越多的人生活在糖尿病所带来的痛苦之中。根据国际糖尿病联盟(IDF)所提供的数据,预计到2040年全球糖尿病患者数量将从目前的4.15亿(2015年)增加至6.42亿。与此同时,2015年全球卫生总支出的12%被用于糖尿病及其并发症的治疗,并且这项医疗保健支出还在逐年攀升^[2]。根据世界卫生组织提供的数据,中国糖尿病成人患病率已接近12%,居世界首位。同时由于我国人口基数大,糖尿病患者的数量已高达1.1亿左右^[2-3]。糖尿病对整个社会和经济已然产生巨大的影响,成为21世纪人类必须要面对和解决的重要健康问题之一^[4-6]。

目前治疗糖尿病的方案均通过人为干预,将体内血糖浓度维持在正常范围内(70~140 mg/dL 或4~8 mmol/L),以有效降低糖尿病相关并发症的患病风险^[2,5,7-12]。对于大多数2型糖尿病患者来说,通过调节饮食和适量运动可以有效改善和减轻疾病症状。然而,对于1型糖尿病患者和严重的2型糖尿病患者来说,往往调节饮食和适量运动无法达到维持正常血糖浓度的要求,这时就需要使用降糖药物进行治疗。大量实践证明,胰岛素等降糖药物的使用确实可以提高患者的生活质量和延长患者的寿命,但过量注射胰

岛素会引起血糖浓度过低,血糖浓度过低同样具有危险,如果血糖浓度长期处于过低状态可导致患者出现癫痫、昏迷,甚至会引起死亡^[11]。如何安全使用降糖类药物作为体内激素的补充来调节血糖浓度,同时避免出现血糖过低的风险,可以从人体维持血糖水平稳定的调节机制(反馈)、关键激素(胰岛素)、以及主要器官(胰腺)工作机理寻找答案^[13]。

糖尿病这种疾病早在公元前1500年就被人类发现,虽然此后在世界各地陆续出现了相关的详细记载以及不同的治疗方法,但是直到1900年左右糖尿病的发病机理才被科学实验所证实。时至今日,经过近100多年的不断研究,人们对胰腺所具有的复杂精细结构和大量分泌物功能有了更全面的认识,对其在调节血糖平稳方面的功能也有了更为深入的理解(如图1所示)^[13-20]。当人体血糖浓度升高或降低时,可以促使胰岛细胞分泌胰岛素、胰高血糖素等激素。在人体复杂而成熟的细胞信号网络下,这些分泌的激素相互作用,共同维持人体血糖在健康范围内平稳波动。对于糖尿病的治疗来说,目前所采用的胰岛素替代疗法正是根据胰腺工作原理提出的。

目前糖尿病仍无法根治,大部分患者需要长期通过“血糖浓度检测-胰岛素注射”这种开放循环方式进行血糖的管理和调控。血糖浓度的监测不仅是降血糖药物剂量选择的必要依据,还在糖尿病的诊断、治疗和预防方面起着至关重要的作用。便携式血糖检测设备的开发,不仅可为患者提供非常便利的血糖浓度自我检测措施,还可通过及时适量地注射胰岛素极大地降低糖尿病的发病率和死亡率。然而这种开放式的血糖管理和调控方式(血糖浓度检测-医疗经验-胰岛素皮下注射)在实践过程中由于每个环节中的不确定因素,往往存在着诸多潜在的安全风险。为此,一些科研人员提出“血糖浓度检测-计算机算法-胰岛素/胰高血糖素注射泵”这种封闭循环血糖管理方式,在维持血糖浓度在正常范围的同时,将发生低血糖等风险最小化(如图2所示)^[21]。该封闭循环血糖管理系统,主要包括4个基本的组件:1)检测部分,每5 min采集1次静脉血液样本,并通过分析确定血糖浓度;2)剂量估算,将检测得到的血糖浓度数据上传至计算机,根据预设的预控算法,将需要进行激素注射管理的程序下传至皮下注射泵控制器中;3)启动胰岛素注射泵,降低血糖;4)启动胰高血糖素注射泵,升高血糖。临床实验结果表明,这种封闭循环血糖管理方式可以控制血糖浓度维持在正常范围内,并有效预防低血糖的发生。

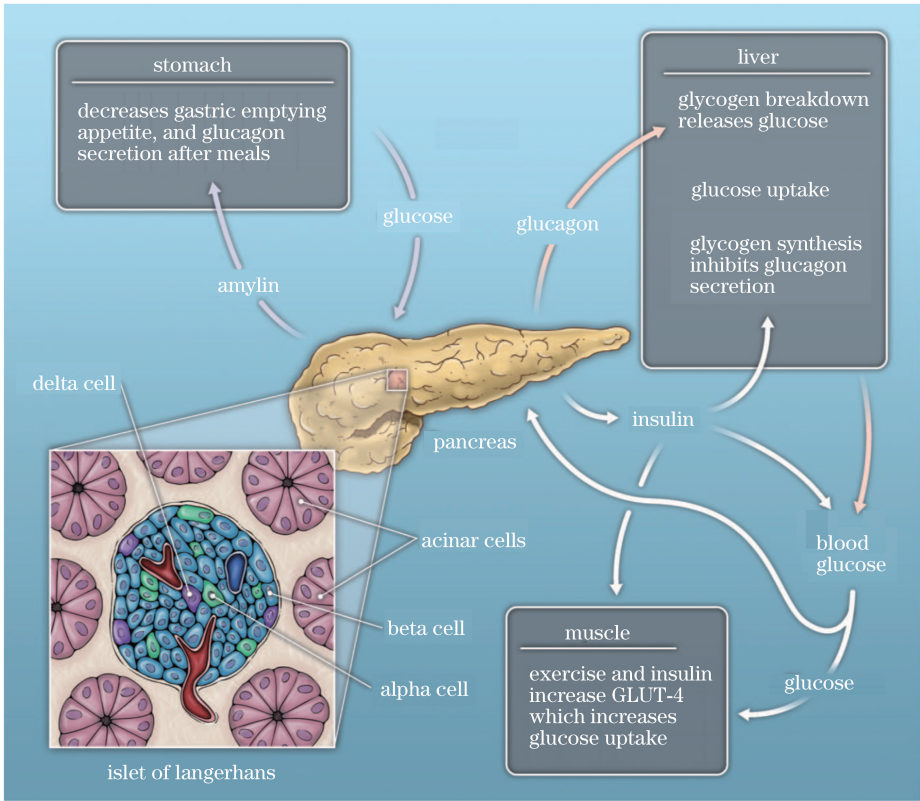


图 1 胰腺的葡萄糖调控作用方式^[13]

Fig. 1 Pancreas's glucose regulatory pathways^[13]

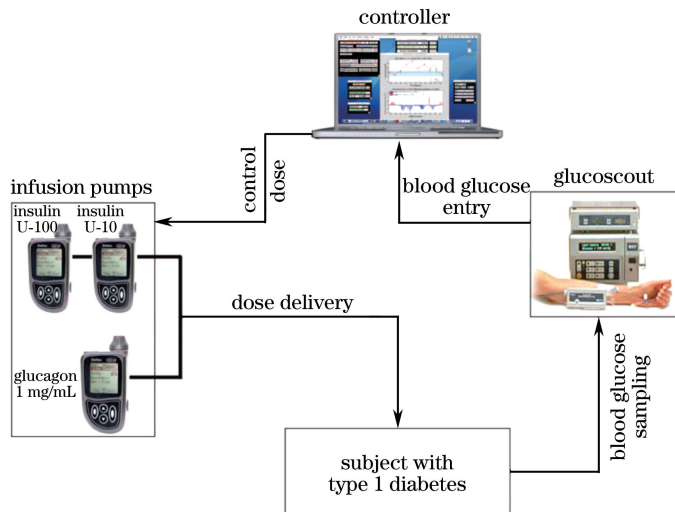


图 2 闭环式胰岛素/胰高血糖素递送系统^[21]

Fig. 2 Bihormonal closed-loop insulin and glucagon delivery system^[21]

这种单点式血糖检测技术不能理想地维持血糖水平稳定,也无法提前预警高血糖或者低血糖的发生。为了给糖尿病的诊断治疗和病情监测提供更为详尽的血糖变化信息,许多研究者将目光转向了连续葡萄糖监测技术的探索。与传统的单点式血糖检测技术相比,连续葡萄糖监测技术可以为患者提供实时的血糖浓度和血糖变化趋势信息,成为患者自我监测

血糖的最优解决方案^[5,22]。最理想的监测治疗模式是将连续血糖监测设备和智能胰岛素递送系统相结合来,形成一个封闭循环反馈控制的胰岛素自动释放系统。

对于糖尿病监测和护理,无论是前期饮食调节、运动,还是后期胰岛素替代疗法,均须提供精准的血糖浓度数据作为基本依据,这就对葡萄糖监测

系统提出了更高的要求。目前,葡萄糖传感器占整个传感器市场的 85%左右,已成为目前研究最为深入和应用最为广泛的生物传感器。由于糖尿病治疗耗资巨大以及糖尿病医患人员的迫切需求,研究者投入极大精力和热情进行创新性葡萄糖传感器研究。通常来讲,按照工作原理葡萄糖传感器可以分为 2 个主要部分:检测识别系统和信号转换系统。传感器的识别系统(如识别葡萄糖氧化酶、外源凝集

素、苯硼酸等信息的系统)可以对葡萄糖浓度的变化作出响应,随后再通过信号转换系统将葡萄糖浓度信号转换为易于检测的物理信号(如电信号、光信号、热信号等),通过对这些信号的分析,研究者便可以获得葡萄糖浓度的数值(如图 3 所示)^[23-25]。基于此,将对葡萄糖可以特异性响应的分子与纳米工程相结合,开发出具有应用潜力的葡萄糖传感器,为患者提供快速精准的检测。

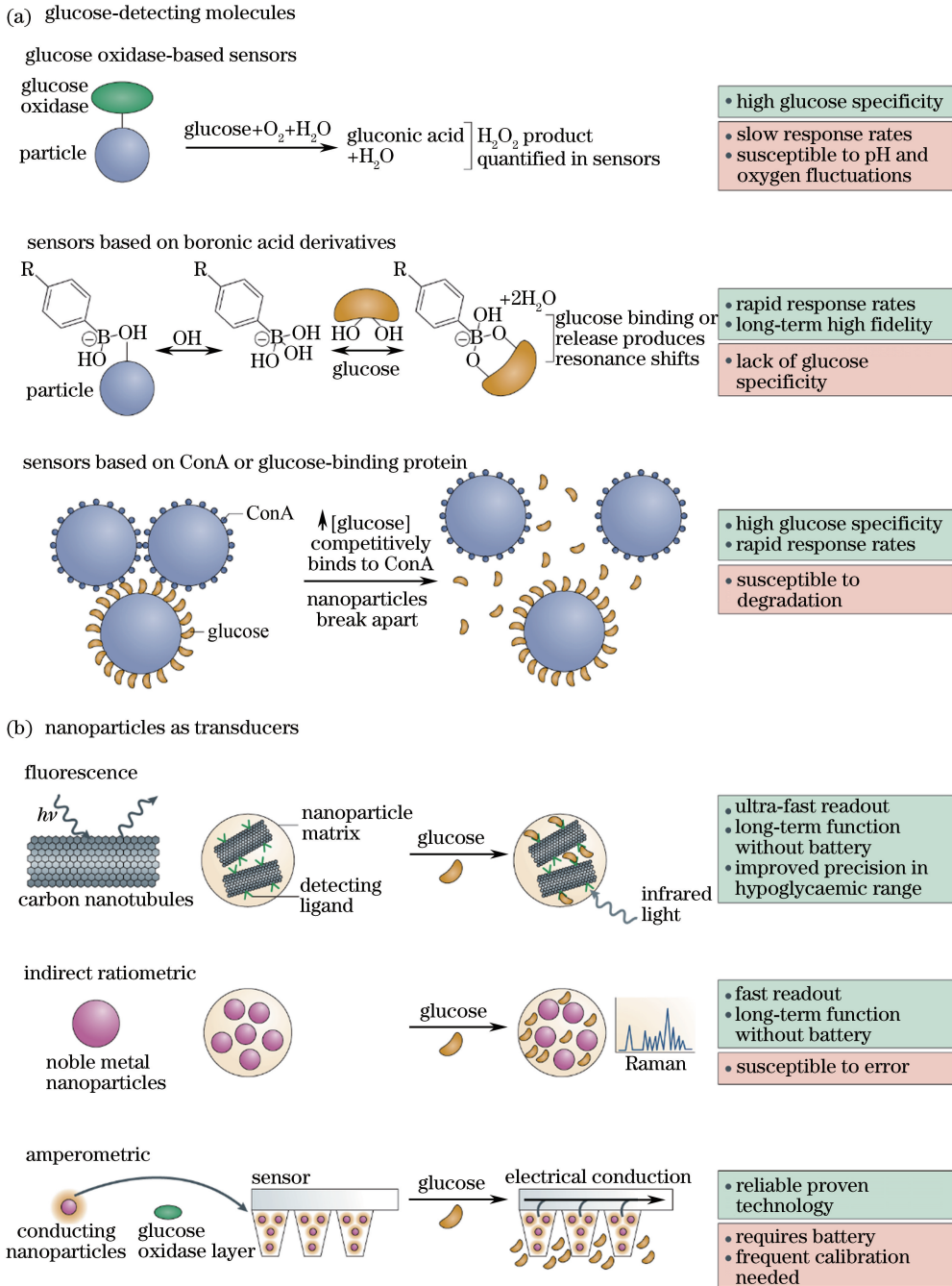


图 3 基于纳米技术的葡萄糖传感技术示意图^[23]

Fig. 3 Nanotechnology-based glucose sensor technologies^[23]

3 血糖监测技术方案

3.1 电化学检测技术

在过去的数十年中,大量葡萄糖传感器相继被开发出来,新的检测方式也不断被提出。其中使用葡萄糖氧化酶包覆电极的葡萄糖电化学传感系统是非常传统的,也是最为人们所熟知的一种检测方式。1962年,Clark等^[26]在辛辛那提儿童医院首次提出了葡萄糖氧化酶电极概念。他们通过使用半透性薄膜将氧化酶固定在氧电极表面的方法,设计开发出了第1个葡萄糖氧化酶包覆电极。根据酶催化的葡萄糖氧化反应,可以监测整个反应过程中氧气的消耗情况,从而间接地检测葡萄糖浓度。随后他们在此基础上进行技术改进,并于1975年将技术转让给YSI(Yellow Spring Instruments),推出了第1台基于电化学方式直接检测血液样本中葡萄糖浓度的商用分析设备,该设备通过对少量血液样本分析就可以直接得到测量结果。随着研究者们对电极设计、电极材料、酶固化方式以及高分子薄膜等技术研究的深入,相继开发出具有更高敏感特性、抗干扰能力的新型酶电极葡萄糖检测设备,推动了电化学葡萄糖传感器的发展^[27-44]。根据电化学葡萄糖传感器的不同电子转移机制,可以将其划分为3个发展阶段,分别是检测系统中使用天然底物(氧气)、人工氧化还原介质,以及电子直接在葡萄糖氧化酶与电极之间传递的机制(如图4所示)^[45]。人们最终想构建的第3代无媒介体葡萄糖生物传感器,在现阶段仍需要面对和克服较多的困难与挑战。

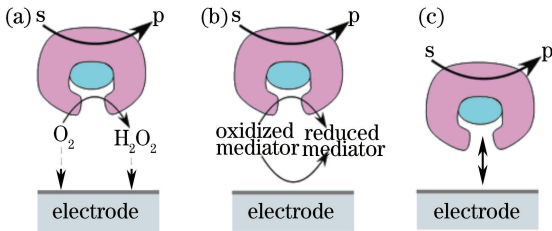


图4 基于不同的电子转移机制电化学葡萄糖传感器的3个发展阶段。(a)天然底物(氧气), (b)人工氧化还原介质, (c)电子直接在葡萄糖氧化酶与电极之间传递^[45]

Fig. 4 Three generations of amperometric enzyme electrodes for glucose based on the use of (a) natural oxygen cofactor, (b) artificial redox mediators (b), and (c) direct electron transfer between GOx and the electrode^[45]

在酶电极葡萄糖传感器不断发展的过程中,丝网印刷试纸条的出现进一步促进了商业化的便携电化

学血糖检测设备(如图5所示)的发展。虽然该方法已极大地简化了血糖检测过程,但是却无法提前警告高血糖或者低血糖的发生。此外这种检测方式(采集血液)极易引起患者的生理疼痛和感染风险。因此开发对血糖进行长期连续的监测分析方法一直以来都是人们努力追寻和努力的目标。相比较于传统的单点检测方式,连续血糖监测系统可以提供更为详尽的血糖变化数据,如血糖变化趋势和变化速度等^[46]。

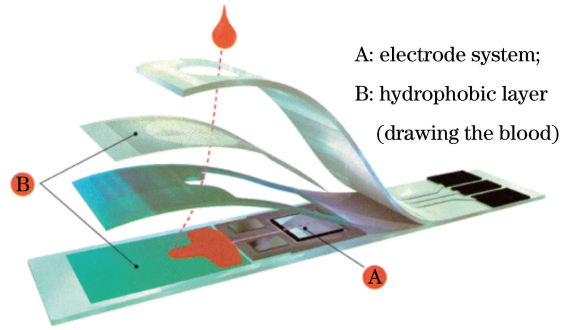


图5 商用电化学血糖测试纸横截面
Fig. 5 Cross section of a commercial strip for self-testing of blood glucose

尽管早在1974年Albisser首次提出连续血糖监测概念^[47],然而真正意义上的体内酶电极检测系统直到1982年才被Shichiri提出并展示^[48]。1991年,Bindra继Shichiri之后提出的针形经皮植入微型葡萄糖传感器^[49],通过对过氧化氢的定量检测,来实现监测葡萄糖浓度的目的。这类植入型设备的检测原理均是利用浅表皮肤组织液的葡萄糖浓度与血液葡萄糖浓度之间存在稳定的关系来测量血糖浓度。在众多科研人员的不断探索下,半植入型连续葡萄糖监测系统得到了较大的发展^[50],然而由于其只能用于短期监测,并且开放性创口会带来感染的风险,使其饱受诟病。而完全植入型葡萄糖传感器针对这些问题具有较大的优势,逐渐进入研究者的视野之中。2010年,Gough等^[51]基于电化学的方法应用葡萄糖氧化酶和过氧化氢酶探测氧气浓度变化来反映葡萄糖浓度变化的完全植入型葡萄糖传感器,连续监测时间可以长达1a(如图6所示)^[51]。随着相关研究的发展和深入,皮下植入型连续葡萄糖监测方案被研究者提出并得到广泛认可。自第1台商用连续血糖监测设备被推出后,经过多年的研究和发展使许多连续血糖监测设备的性能得到了较大的提升和改善^[52]。目前,商用连续血糖监测设备几乎都是基于葡萄糖氧化反应的电化学传感系统而开发的,然而这些电化学连续监测设备

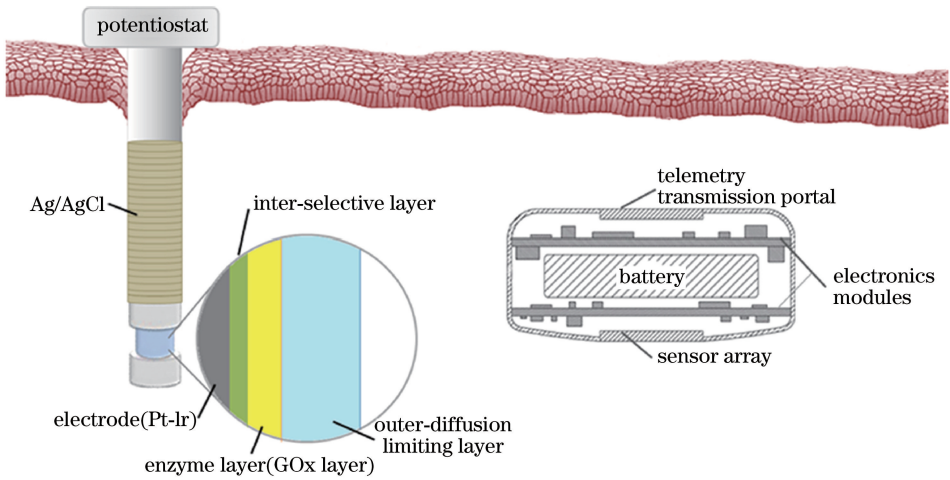


图 6 经皮半植入型(左)和完全植入型(右)电化学葡萄糖生物传感器示意图

Fig. 6 Sensor design of percutaneous (left) and fully implantable subcutaneous (right) biosensors

在血糖检测准确度上仍存在较多不足,例如体内传感电极的性能退化、低浓度响应度低等。这也使得食品药品监督管理局(FDA)目前批准的连续血糖监测设备只能作为辅助性血糖仪使用,而不能作为糖尿病治疗的可靠检测设备。此外电化学连续监测设备还存在如下问题:设备复杂性会对患者的日常生活带来不便,同时电化学传感器频繁更换电极造成多次皮下植入,给患者带来痛苦和感染风险。

目前,电化学血糖检测手段已经极大地简化了血糖监测的过程,并减少了患者在血糖监测过程中的痛苦。但是就目前来看,不论是现有普遍使用的便携式血糖仪,还是新兴发展的植入型血糖监测设备,对于患者来说实际体验存在着较多的不足。人们仍在积极努力地寻找最低限度侵入或者非侵入式的血糖检测方式。随着医疗技术的进步发展,科研

人员发现除了血液和组织液外,人体分泌的汗液、泪液、唾液、尿液等也包含着大量的信息,同样能够反映一个人的生理状态^[53]。利用汗液中的葡萄糖浓度与血糖浓度之间存在的关系,开发应用于皮肤表面的非侵入性血糖监测设备成为非常具有吸引力的研究方向^[54-59]。Lee 等^[60]于 2016 年在 *Nature Nanotechnology* 杂志发文报道了一种柔性石墨烯的电化学检测平台,通过集成多种传感器和微处理器的可穿戴贴片,对汗液中的葡萄糖、温度、湿度、pH 值等进行检测,从而实现对血糖浓度的实时监测以及药物管理。同年, Gao 等^[61]在 *Nature* 杂志发文报道了一种柔性集成多路复用传感阵列的传感设备,可以同时有选择性地检测汗液中的代谢产物(葡萄糖和乳酸)、电解质(钠钾盐)及皮肤温度(用于传感器校准)(如图 7 所示)。除了汗液,通过泪液

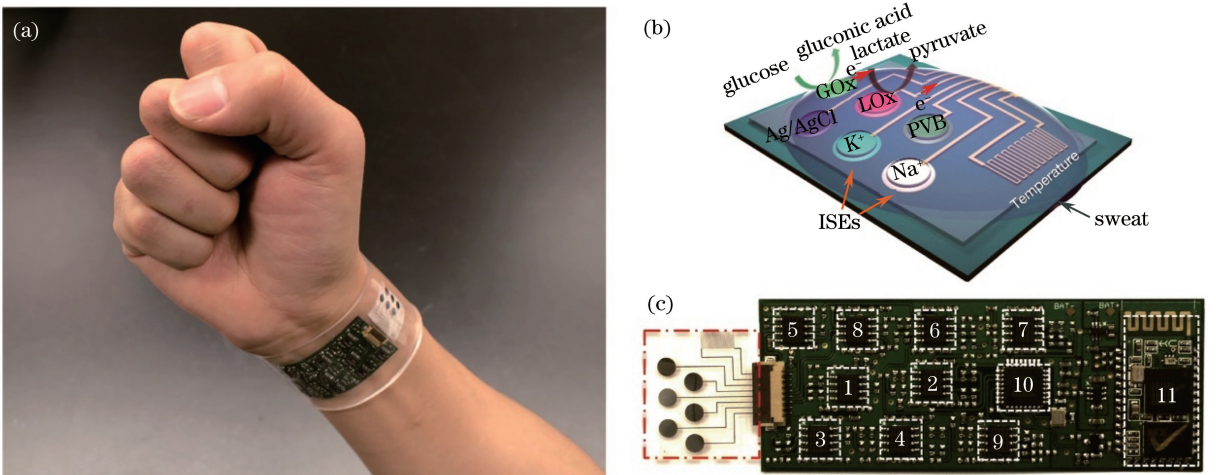


图 7 多路复用汗液分析的可穿戴柔性集成传感阵列(FISA)图片和示意图^[61]

Fig. 7 Images and schematic illustrations of the FISA for multiplexed perspiration analysis^[61]

来监测血糖浓度的方式也已被验证,但现有设备均无法直接对泪液进行实时检测和分析。2014年,Google曾经提出研制能够实时监测血糖的隐形眼镜的构想,将微型葡萄糖传感器和无线芯片嵌入2层柔性隐形眼镜材料之间,对泪液中的生物分子进行实时监测和分析,从而实现对人体健康状态的监控。2016年,Du等^[62-63]提出使用透明的先进半导体-复合铟镓氧化锌(IGZO)晶体管可以让所有组件完全“隐形”,并首次将设计开发的生物感应器组装

到普通隐形眼镜上(如图8所示)。目前,他们已在实验室中制造出了这种设备的原型,可以有效地检测血糖含量。按照Herman教授^[63]的构想,接下来将要研究通过集成隐形眼镜上的无线发射设备实现无线信号传输,将血糖检测信号传递到外部终端接收器上进行分析解读。针对汗液和泪液的分析技术,可以说是目前最具有潜力的非侵入型电化学生物分子传感技术,然而这类血糖传感器仍要面对许多不可回避的问题和局限(如准确性、特异性等)。

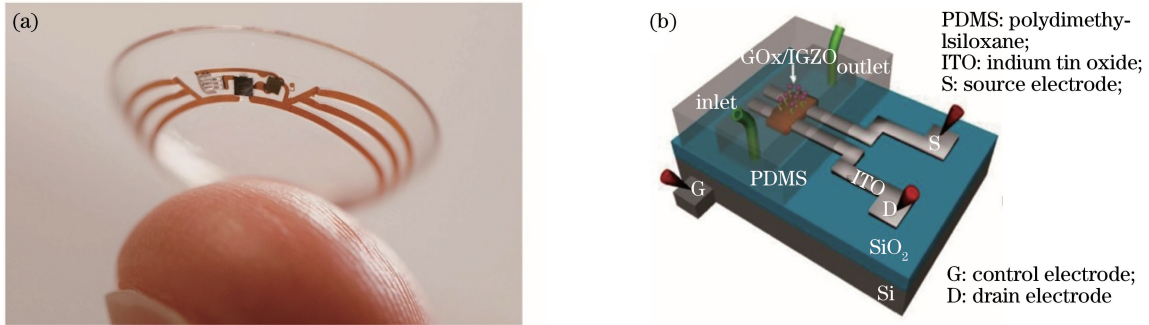


图8 基于泪液分析的可穿戴传感器器件^[62]

Fig. 8 Schematic illustration of wearable sensor for tears analysis^[62]

3.2 光学检测技术

光学技术的发展为研究者提供了全新的血糖检测方法。光学检测手段不仅可以实现微创或无创,同时具有高灵敏度、高选择性、长期稳定性等突出特点^[64-66]。荧光葡萄糖传感器可以克服上述传感器的缺点,在更大动态范围内实现更为准确的实时血糖监测。目前的光学检测方法主要采用2种原理。第1种是不带有荧光发色团的光学技术,包括光学相干断层扫描、偏振测定、热红外光谱、光声光谱及拉曼光谱等技术^[67-69]。第2种是带有荧光基团的植入式光学传感器。第2种方式主要借助葡萄糖氧化酶与葡萄糖的氧化反应过程中其他分子含量的检测间接检测出葡萄糖浓度变化^[69-70],或者通过连接带有特殊结合位点的分子(如伴刀豆蛋白、苯硼酸)与葡萄糖分子反应直接检测出葡萄糖的浓度变化^[71-72]。

在不带有荧光发色团的非侵入式光学技术中,基于表面等离子体共振信号方式多被用于葡萄糖传感器的开发中。Endo等^[73]通过将葡萄糖氧化酶和银纳米颗粒固定在敏感性水凝胶内部的方式,开发出基于局部表面等离子共振(LSPR)的光学酶葡萄糖传感器。随着系统中葡萄糖的加入,水凝胶膨胀导致银纳米颗粒之间的距离增加,从而引起LSPR吸收强度减弱(如图9所示)。Xia等^[74]提出了与此类似的通过将葡萄糖氧化酶与银纳米棱柱晶体物理

混合用于检测葡萄糖浓度的方法。在这个体系中,葡萄糖在酶催化作用下产生的过氧化氢可以将银纳米颗粒由三角形刻蚀成圆形,从而引起LSPR吸收谱发生超过120 nm蓝移,这种大范围光谱移动可以被用于检测葡萄糖浓度。

相比之下,基于荧光而发展起来的葡萄糖检测技术更受到研究者的关注和青睐。荧光检测,主要依赖于建立荧光猝灭过程或者荧光共振能量传递过程。酶催化葡萄糖氧化反应过程中的氧气^[69-70,75-76]、过氧化氢^[77]、葡萄糖氧化酶^[78]等均作为猝灭剂被研究过。通过荧光猝灭引起荧光强度的改变可以间接检测葡萄糖浓度的变化。荧光氧敏感葡萄糖检测系统是光学检测手段中一种非常重要的检测方式。Wolfbeis等^[69]提出了一种包含有钌配合物和酶溶胶凝胶结构的葡萄糖检测系统,该系统中的钌配合物可以作为氧传感荧光探针,对酶催化反应过程中氧气的浓度进行检测,从而实现葡萄糖浓度变化的检测。Yang等^[70,76]研究了类似氧气敏感荧光探针与酶相结合的检测系统。应用酶催化反应过程中的过氧化氢产物作为猝灭剂建立的葡萄糖检测系统也有大量的研究报道。Li等^[77]在2009年提出一种基于CdTe无机量子点和葡萄糖氧化酶的葡萄糖检测系统(如图10所示)。他们通过检测薄膜中由过氧化氢所引起的无机量子点猝灭速率来

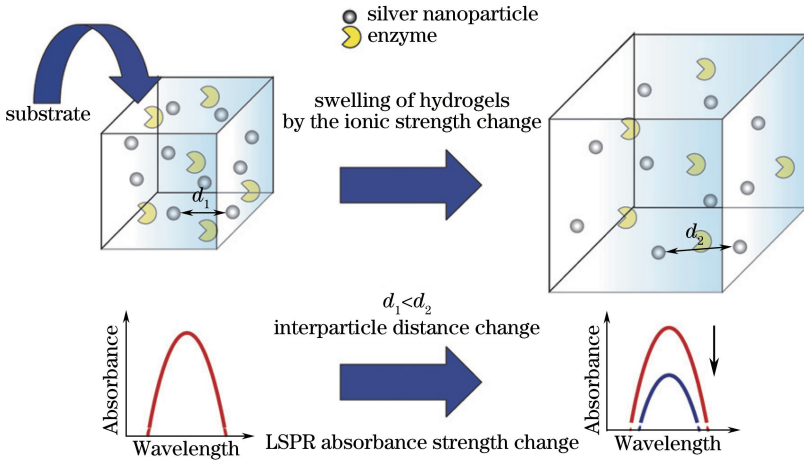


图 9 基于表面等离子共振(LSPR)原理的葡萄糖传感器示意图^[73]

Fig. 9 Schematic illustration of detection principle of LSPR-based optical enzyme biosensor^[73]

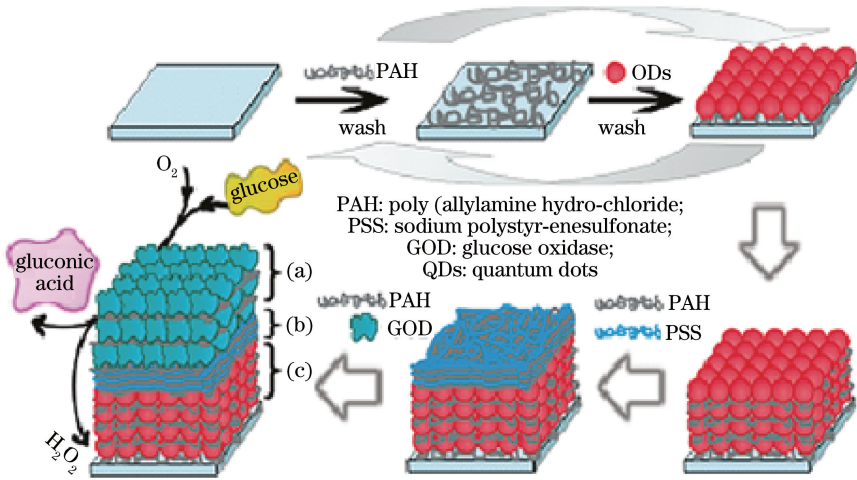


图 10 应用过氧化氢产物作为猝灭剂的葡萄糖检测系统示意图^[77]

Fig. 10 Schematic illustration of detection principle of H_2O_2 -based optical enzyme biosensor

检测葡萄糖浓度,经过实验验证,该系统表现出较高的准确性和重复性。此外,2008年 Chaudhary 等^[78]提出将改性后的 GO_x 作为荧光配对物的葡萄糖检测方式。在该检测系统中,四甲基罗丹明异硫氰酸盐-葡萄糖氧化酶(TRITC- GO_x)与异硫氰酸荧光素-右旋糖酐(FITC-Dex)之间可以发生荧光共振能量传递。当葡萄糖加入发生反应后,能量给体与受体之间距离的改变使得能量传递作用减弱。由此引起的给体荧光信号猝灭恢复过程可以被用于检测葡萄糖浓度的变化。

利用荧光给体和受体建立荧光共振能量传递系统,该系统通过带有特殊结合位点或分子结构的识别器(如伴刀豆蛋白、苯硼酸)与葡萄糖分子反应直接来检测葡萄糖的浓度变化。伴刀豆球蛋白(ConA)作为研究的最为广泛的葡萄糖响应外源凝集素,由

Brownlee 和 Cerami 在 1979 年首次报道提出^[79]。利用伴刀豆球蛋白-糖蛋白特异性分子识别作用构建的荧光共振能量传递系统,常被应用于葡萄糖检测系统中^[80-84]。在系统的初始状态下,ConA 与糖基聚合物之间发生荧光共振能量传递作用,整个系统的荧光处于猝灭状态。随着葡萄糖的加入,由于竞争作用溶液中的葡萄糖分子取代了糖基聚合物的结合位点,与 ConA 相结合,从而导致系统的荧光恢复。这种随着葡萄糖加入而引起的荧光信号改变可以用于监测葡萄糖浓度的变化。根据这个机制,Liang 等^[84]提出了一种利用标记有 Alexa568 的右旋糖酐作为荧光给体和标记有 Alexa647 的 ConA 作为能量受体的葡萄糖检测系统。Cheung 等^[81]根据这个机制,建立了一种水凝胶可复用葡萄糖浓度检测系统(如图 11 所示)。Tang 等^[82]提出应用无机量子点-伴刀豆球蛋白

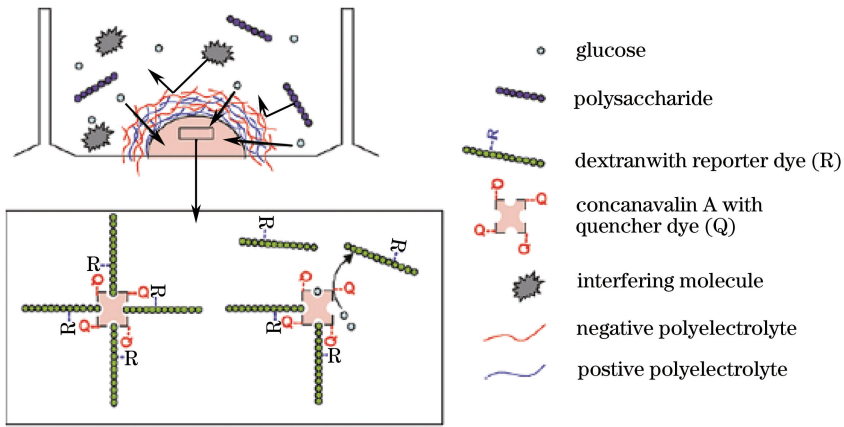


图 11 应用 Q-Con A/R-dextran 荧光共振能量传递给受体对的葡萄糖响应系统示意图^[81]
 Fig. 11 Schematic diagram of a layer-by-layer hydrogel pad and the entrapped Q-Concanavalin A/R_dextran glucose-sensing system^[81]

(CdTe-ConA)与金纳米颗粒-环糊精(AuNPs-环糊精)建立更为高效的荧光能量共振转移(FRET)葡萄糖检测系统。实验结果表明这种纳米结构葡萄糖传感器表现出灵敏度高、检测限低等特点。

与 ConA 具有特殊结合位点不同,苯硼酸(PBA)走入科研人员视野,则是因为苯硼酸及其衍生物可以与具有二醇结构的单元分子形成可逆共价复合物,而葡萄糖分子具有二醇结构,所以苯硼酸及其衍生物可被应用于开发葡萄糖检测系统^[85-90]。根据此原理,Wu等^[91]提出利用苯硼酸与葡萄糖形成复合物作为桥联介质的方式来实现对葡萄糖浓度的光学检测。当溶液中葡萄糖浓度升高时,在 CdTe/ZnTe/ZnS 无机量子点表面修饰的苯硼酸可以与葡

萄糖形成复合物,由此引起聚集荧光猝灭和发射峰位移动。应用此 PBA-QDs 光学检测系统可以实现对细胞内葡萄糖浓度的检测(如图 12 所示,图中 C 代表浓度, λ 代表波长, I 代表光强)。Cordes 等^[72]提出的苯硼酸检测方案,即在苯硼酸与葡萄糖形成复合物过程中,通过复合物空间构型的改变来实现对葡萄糖浓度的光学检测,在该检测系统中,CdSe 无机量子点与带有苯硼酸的紫罗碱通过静电吸附连接在一起,由于荧光共振能量传递作用,量子点的荧光处于猝灭状态。当体系中加入的葡萄糖与苯硼酸形成复合物时,硼酸的空间构型由三角形变成正四面体结构。由于位阻作用打破荧光共振能量传递过程,引起量子点荧光的猝灭恢复。通过对荧光

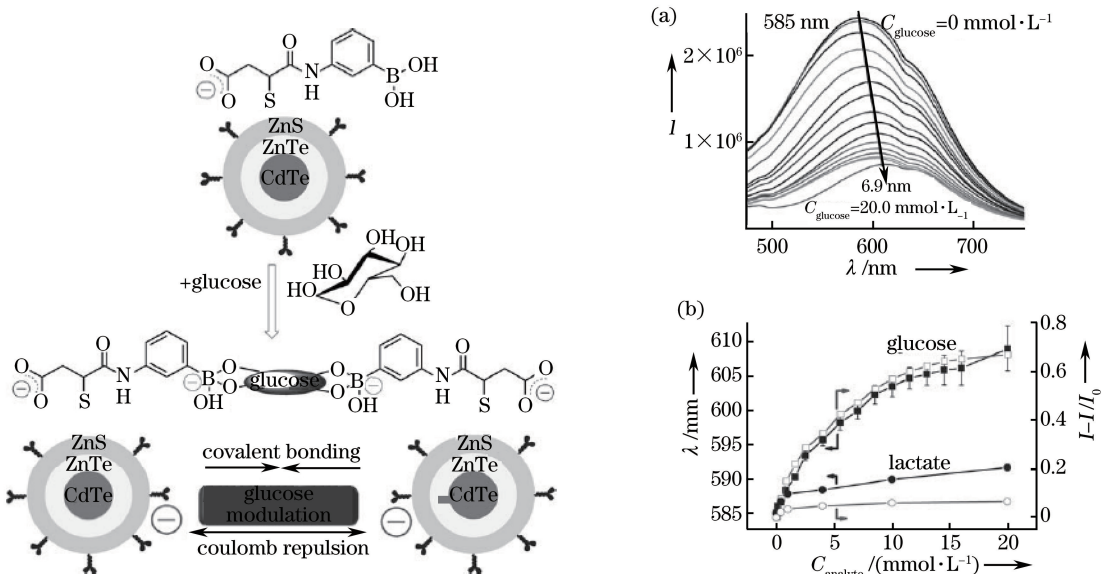


图 12 基于苯硼酸识别原理的光学葡萄糖传感器示意图^[89]
 Fig. 12 Schematic illustration of detection principle of PBA-based optical glucose biosensor^[89]

强度信号的分析即可间接检测出溶液中葡萄糖的浓度。近年来,近红外发光材料得到了研究者的极大关注,因其具有较小的光损伤、较低的光散射、深层组织穿透能力等特点,在生物分析和生物成像方面具有非常大的应用潜力^[92-96]。也正基于此,大量应用近红外技术的葡萄糖传感器也被开发出来^[97-98]。Yum 等^[99]应用功能化苯硼酸(BA)

的单壁碳纳米管(SWNT)开发出近红外探针,可以实现对周围环境葡萄糖浓度变化的响应(如图 13 所示)。在整个检测体系中,当葡萄糖分子与 4-氰基苯硼酸特异性结合形成复合物后,单壁碳纳米管发生可逆的发射光谱红移。根据 BA-SWNT 光谱变化与葡萄糖浓度的相关性,可以灵敏地检测出溶液中葡萄糖的浓度。

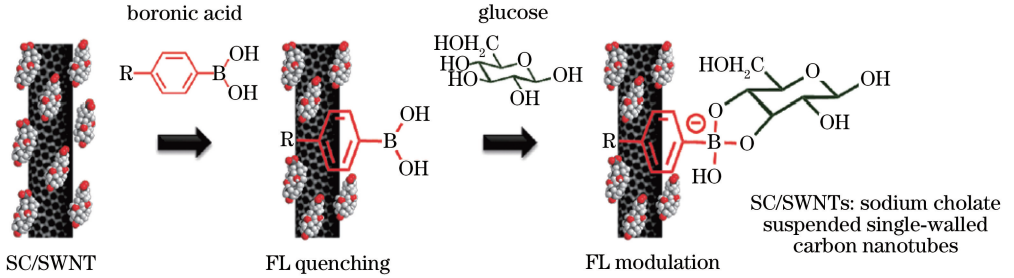


图 13 基于苯硼酸-单壁碳纳米管的近红外葡萄糖传感器示意图^[99]

Fig. 13 Schematic illustration of detection principle of PBA-SWNT-based near infrared optical glucose biosensor^[99]

相比于传统电化学检测手段,基于光学检测技术的葡萄糖检测系统具有诸多优势,故大量研究人员对其产生了相当大的研究兴趣。近年来日本科学家 Shibata 等^[100-101]利用苯硼酸的识别原理,设计制备了具有葡萄糖荧光响应的水凝胶微球和凝胶纤维传感器,通过微创注射技术将水凝胶植入到皮下,对小鼠体内葡萄糖的浓度进行长期的连续光学监测(如图 14 所示)。在无葡萄糖分子存在的情况下,整个系统由于内部发生光诱导电子转移(PET),整体荧光处于猝灭状态。随着葡萄糖加入,该系统中的

苯硼酸单元与葡萄糖形成复合物,同时抑制 PET 过程,引起荧光猝灭恢复的发生。苯硼酸与葡萄糖分子形成复合物的过程是可逆的,因而所开发的检测系统可以用于长时间连续葡萄糖监测。实验结果也验证了所设计的传感器在植入小鼠皮下组织后,可以对小鼠体内血糖实现长期连续监测。同样是应用苯硼酸的识别原理,Yetisen 等^[102]设计了一种苯硼酸功能化的葡萄糖敏感水凝胶光纤材料,将这种材料植入皮下组织后可以根据光信号的变化实现对体内葡萄糖浓度的连续监测。

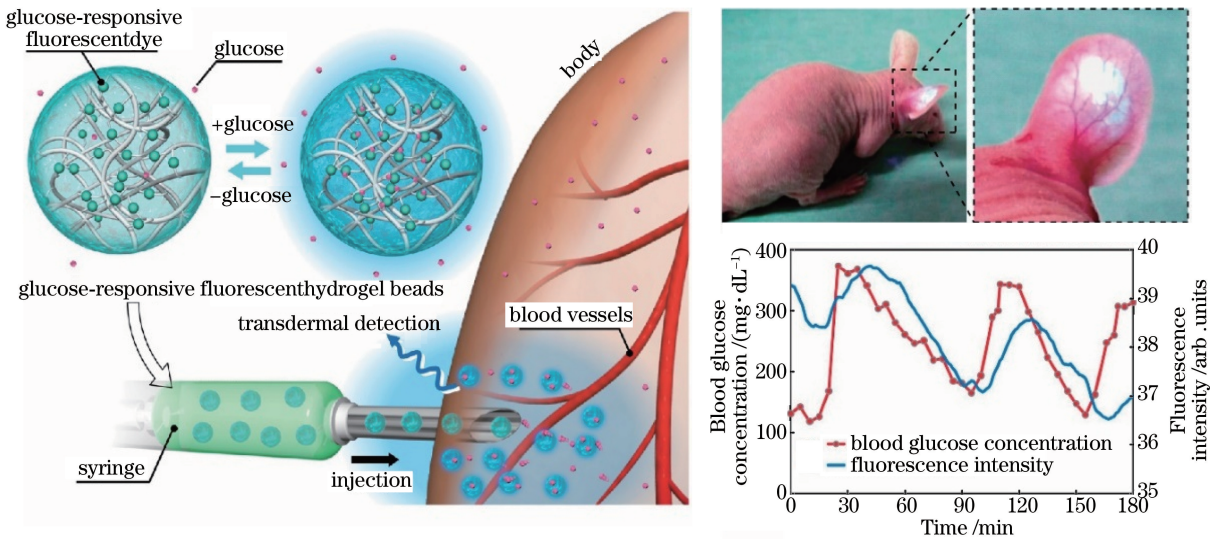


图 14 应用葡萄糖荧光响应荧光水凝胶微球进行体内连续葡萄糖监测的示意图^[100]

Fig. 14 Schematic illustration of the injectable fluorescent microbeads for *in vivo* CGM^[100]

在各种光学材料中,有机半导体聚合物是一类因共轭 π 电子而产生半导体性质的高分子材料^[103-104],具有非常大的光学吸收截面、较高的荧光量子效率及超快的辐射跃迁速率等特性,这些优异的光学性质特别适用于开发纳米荧光材料。近年来,国内外多个研究组深入研究了有机聚合物荧光量子点及其在生物医学领域方面的应用。相比于传统的荧光基团(有机染料、荧光蛋白、无机量子点),聚合物量子点展现出荧光亮度高、发射速率快、性质稳定、无生物毒性等优势,特别是通过分子掺杂和表面修饰等途径,可以实现聚合物量子点对各种生物

分子的灵敏检测^[105]。Sun 等^[106]利用聚合物量子点设计制备高灵敏度植入型葡萄糖传感器,通过在具有氧传感特性的聚合物荧光量子点表面偶联葡萄糖氧化酶的方式,制备出具有高荧光亮度的葡萄糖传感器。当量子点表面的氧化酶催化葡萄糖发生氧化反应时,量子点内部氧气逐渐消耗,从而引起荧光信号发生改变,间接反映出葡萄糖浓度的变化。实验结果表明,该传感器具有灵敏度高、特异性好、检测动态范围大以及可多次重复测量等诸多优良特性。此外将传感器植入小鼠皮下组织,可以对体内血糖浓度实时连续监测 30 d 以上(如图 15 所示)。

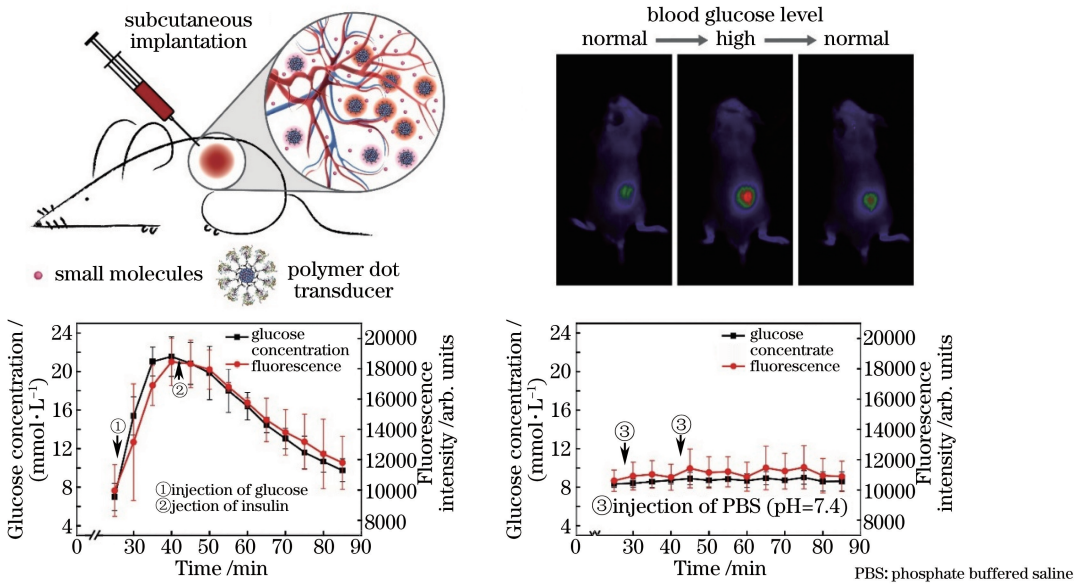


图 15 基于聚合物量子点原理的高灵敏植入型葡萄糖传感器示意图^[106]

Fig. 15 Schematic illustration of the formation of Pdot-GOx bioconjugates for *in vivo* glucose monitoring^[106]

然而,由于目前荧光葡萄糖传感器在荧光亮度、发射波长、检测选择性、生物相容性等方面的局限性,制备灵敏的可植入光学传感器件及实现体内长期稳定的监测仍然面临较大的挑战。未来所开发出来的连续葡萄糖光学检测系统可以与微光学检测系统、智能药物递送系统相结合,实现对体内血糖的连续监测和管理。除了上述主流的电化学和光学检测系统,其他检测方式也被相继报道,例如基于温度^[107]、磁弹性^[108]、黏度^[109-110]、全息光学^[111-112]、比色^[113-115]、光纤^[116-117]等,这些研究为开发设计葡萄糖检测系统提供了不同的思路。

4 结束语

半个多世纪以来,葡萄糖传感器一直是一个研究热点。葡萄糖传感器是迄今研究最为深入和应用最为广泛的生物传感器。目前,电化学葡萄糖检测

设备已被大量应用于临床糖尿病的诊断和治疗。然而为了给糖尿病管理提供更为详尽的信息,研究者将目光转向了连续葡萄糖监测技术的开发,旨在为患者提供实时的血糖浓度数据以及血糖变化趋势。随着相关研究的发展和深入,皮下植入的连续葡萄糖监测方案得到研究者的广泛认可。毋庸置疑,连续血糖监测对于糖尿病的诊断和治疗具有非常重要的意义。然而,目前广泛使用的电化学连续葡萄糖传感器在体内存在电极退化及信号漂移等难以克服的缺点,并且绝大部分产品中的酶电极需要进行频繁更换,这也给患者带来生理及心理上的痛苦和极大的不适感。此外,酶电极葡萄糖传感器也存在检测精度低、易造成感染等缺点。正因为电化学传感系统存在诸多缺陷,研究者们渐渐将目光转向探索其他检测方法用于葡萄糖的体内长期监测。光学技术为研究者提供了全新的血糖检测思路,这不仅

因为利用光学技术可以实现微创或无创检测,同时光学技术兼具高灵敏度、高选择性、长期稳定性等突出特点。随着纳米科学技术的发展,新的光学监测和管理方式在糖尿病的诊断和治疗方面展现出巨大的潜力。特别是将荧光纳米粒子作为信号转换系统与生物酶特异识别系统相结合,开发出性能优异的植入型葡萄糖传感器件。目前荧光葡萄糖传感器在荧光亮度、发射波长、检测选择性、生物相容性等方面仍存在一定局限性,因此制备灵敏的可植入光学传感器件及实现体内长期稳定血糖监测,仍要面临诸多困难与挑战。未来可以将连续光学葡萄糖检测系统、微光学检测系统,以及智能药物递送系统相结合,创造一个“人工胰腺”器官。通过封闭式反馈控制的胰岛素自动释放系统,实现对体内血糖的连续监测和管理。血糖监测技术的创新与进步,必将为糖尿病的监测护理带来革命性的改变。

参 考 文 献

- [1] Zimmet P, Alberti K G M M, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic [J]. *Nature*, 2001, 414(6865): 782-787.
- [2] International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas* [M]. 7th ed. 2015.
- [3] Xu Y, Wang L, He J, *et al.* Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. *Journal of the American Medical Association*, 2013, 310(9): 948-958.
- [4] Waldron-Lynch F, Herold K C. Continuous glucose monitoring: long live the revolution! [J]. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 2009, 5(2): 82-83.
- [5] Tamborlane W V, Beck R W, Bode B W, *et al.* Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2008, 359(14): 1464-1465.
- [6] Klonoff D C. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(5): 1231-1239.
- [7] Lieberman S M, DiLorenzo T P. A comprehensive guide to antibody and T-cell responses in type 1 diabetes [J]. *Tissue Antigens*, 2003, 62(5): 359-377.
- [8] Berenson D F, Weiss A R, Wan Z L, *et al.* Insulin analogs for the treatment of diabetes mellitus: therapeutic applications of protein engineering [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2011, 1243: E40-E54.
- [9] Ismail-Beigi F. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2012, 366(14): 1319-1327.
- [10] Donath M Y, Shoelson S E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2011, 11(2): 98-107.
- [11] Marathe P H, Gao H X, Close K L. American diabetes association standards of medical care in diabetes 2017 [J]. *Journal of Diabetes*, 2017, 9(4): 320-324.
- [12] Pickup J C. Management of diabetes mellitus: is the pump mightier than the pen? [J]. *Nature Reviews Endocrinology*, 2012, 8(7): 425-433.
- [13] Brown L, Edelman E R. Optimal control of blood glucose: the diabetic patient or the machine? [J]. *Science Translational Medicine*, 2010, 2(27): 27ps18.
- [14] Langerhans P. Beitrage zur mikroskopischen anatomie der bauchspeicheldruse, inaugural disseration [J]. *Gustav Lange*, 1869.
- [15] Opie E L. On the histology of the islands of Langerhans of the pancreas [M] [S. 1.]: [s. n.]. 1900.
- [16] Opie E L. The relation oe diabetes mellitus to lesions of the pancreas. Hyaline degeneration of the islands oe langerhans [J]. *The Journal of Experimental Medicine*, 1901, 5: 527-540.
- [17] Frederick Grant Banting (1891—1941), codiscoverer of insulin [J]. *Journal of the American Medical Association*, 1966, 198(6): 660-661.
- [18] Stylianou C, Kelnar C. The introduction of successful treatment of diabetes mellitus with insulin [J]. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2009, 102(7): 298-303.
- [19] Kimball C P, Murlin J R. Aqueous extracts of pancreas III. Some precipitation reactions of insulin [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1923, 58(1): 337-346.
- [20] Cabrera O, Berman D M, Kenyon N S, *et al.* The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, 103(7): 2334-2339.
- [21] El-Khatib F H, Russell S J, Nathan D M, *et al.* A bihormonal closed-loop artificial pancreas for type 1 diabetes [J]. *Science Translational Medicine*, 2010, 2(27): 27ra27.
- [22] Nichols S P, Koh A, Storm W L, *et al.* Biocompatible materials for continuous glucose monitoring devices [J]. *Chemical Reviews*, 2013, 113(4): 2528-2549.
- [23] Veisheh O, Tang B C, Whitehead K A, *et al.*

- Managing diabetes with nanomedicine: challenges and opportunities [J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2015, 14(1): 45-57.
- [24] Wu Q, Wang L, Yu H J, *et al.* Organization of glucose-responsive systems and their properties[J]. *Chemical Reviews*, 2011, 111(12): 7855-7875.
- [25] Scognamiglio V. Nanotechnology in glucose monitoring: advances and challenges in the last 10 years[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2013, 47(17): 12-25.
- [26] Clark L C, Jr, Lyons C. Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1962, 102: 29-45.
- [27] Updike S J, Hicks G P. The enzyme electrode[J]. *Nature*, 1967, 214(5092): 986-988.
- [28] Guibault G G, Lubrano G J. An enzyme electrode for the amperometric determination of glucose[J]. *Analytica Chimica Acta*, 1973, 64(3): 439-455.
- [29] Schläpfer P, Mindt W, Racine P. Electrochemical measurement of glucose using various electron acceptors[J]. *Clinica Chimica Acta*, 1974, 57(3): 283-289.
- [30] Cass A E, Davis G, Francis G D, *et al.* Ferrocene-mediated enzyme electrode for amperometric determination of glucose[J]. *Analytical Chemistry*, 1984, 56(4): 667-671.
- [31] Frew J E, Hill H A. Electrochemical biosensors [J]. *Analytical Chemistry*, 1987, 59(15): 933A-944A.
- [32] Zhang S X, Yang W W, Niu Y M, *et al.* Multilayered construction of glucose oxidase and poly (allylamine) ferrocene on gold electrodes by means of layer-by-layer covalent attachment [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2004, 101(3): 387-393.
- [33] Zhang S X, Wang N, Yu H J, *et al.* Covalent attachment of glucose oxidase to an Au electrode modified with gold nanoparticles for use as glucose biosensor[J]. *Bioelectrochemistry*, 2005, 67(1): 15-22.
- [34] Piro B, Dang L A, Pham M C, *et al.* A glucose biosensor based on modified-enzyme incorporated within electropolymerised poly (3, 4-ethylenedioxythiophene) (PEDT) films [J]. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2001, 512(1): 101-109.
- [35] Bean L S, Heng L Y, Yamin B M, *et al.* The electrochemical behaviour of ferrocene in a photocurable poly (methyl methacrylate-co-2-hydroxyethyl methacrylate) film for a glucose biosensor[J]. *Bioelectrochemistry*, 2005, 65(2): 157-162.
- [36] Zhang S X, Yang W W, Niu Y M, *et al.* Multilayered construction of glucose oxidase on gold electrodes based on layer-by-layer covalent attachment[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2004, 523(2): 209-217.
- [37] Alonso B, Armada P G, Losada J, *et al.* Amperometric enzyme electrodes for aerobic and anaerobic glucose monitoring prepared by glucose oxidase immobilized in mixed ferrocene-cobaltocenium dendrimers [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2004, 19(12): 1617-1625.
- [38] Patel H, Li X, Karan H I. Amperometric glucose sensors based on ferrocene containing polymeric electron transfer systems-a preliminary report [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2003, 18(8): 1073-1076.
- [39] Pandey P C, Upadhyay S, Shukla N K, *et al.* Studies on the electrochemical performance of glucose biosensor based on ferrocene encapsulated ORMOSIL and glucose oxidase modified graphite paste electrode [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2003, 18(10): 1257-1268.
- [40] Delvaux M, Demoustier-Champagne S. Immobilisation of glucose oxidase within metallic nanotubes arrays for application to enzyme biosensors[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2003, 18(7): 943-951.
- [41] Pan D W, Chen J H, Yao S Z, *et al.* Amperometric glucose biosensor based on immobilization of glucose oxidase in electropolymerized o-aminophenol film at copper-modified gold electrode [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2005, 104(1): 68-74.
- [42] Warren S, McCormac T, Dempsey E. Investigation of novel mediators for a glucose biosensor based on metal picolinate complexes[J]. *Bioelectrochemistry*, 2005, 67(1): 23-35.
- [43] Bai Y, Sun Y Y, Sun C Q. Pt-Pb nanowire array electrode for enzyme-free glucose detection [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2008, 24(4): 579-585.
- [44] Kang X H, Mai Z B, Zou X Y, *et al.* A novel glucose biosensor based on immobilization of glucose oxidase in chitosan on a glassy carbon electrode modified with gold-platinum alloy nanoparticles/multiwall carbon nanotubes [J]. *Analytical Biochemistry*, 2007, 369(1): 71-79.
- [45] Wang J. Electrochemical glucose biosensors [J]. *Chemical Reviews*, 2008, 108(2): 814-825.
- [46] Wilson G S, Gifford R. Biosensors for real-time *in*

- in vivo* measurements [J]. Biosensors and Bioelectronics, 2005, 20(12): 2388-2403.
- [47] Albisser A M, Leibel B S, Ewart T G, *et al.* Clinical control of diabetes by the artificial pancreas [J]. Diabetes, 1974, 23(5): 397-404.
- [48] Shichiri M, Yamasaki R, Kawamori Y, *et al.* Wearable artificial endocrine pancreas with needle-type glucose sensor [J]. The Lancet, 1982, 2 (8308): 1129-1131.
- [49] Bindra D S, Zhang Y N, Wilson G S, *et al.* Design and *in vitro* studies of a needle-type glucose sensor for subcutaneous monitoring [J]. Analytical Chemistry, 1991, 63(17): 1692-1696.
- [50] Wilson G S, Hu Y B. Enzyme-based biosensors for *in vivo* measurements [J]. Chemical Reviews, 2000, 100(7): 2693-2704.
- [51] Gough D A, Kumosa L S, Routh T L, *et al.* Function of an implanted tissue glucose sensor for more than 1 year in animals [J]. Science Translational Medicine, 2010, 2(42): 42ra53.
- [52] Zisser H, Lane J E, Shivers J P. Continuous glucose monitoring: professional and real time [J]. Frontiers in Diabetes, 2014: 81-98.
- [53] Heikenfeld J. Bioanalytical devices: technological leap for sweat sensing [J]. Nature, 2016, 529 (7587): 475-476.
- [54] Tamada J A, Garg S, Jovanovic L, *et al.* Noninvasive glucose monitoring: comprehensive clinical results [J]. Journal of the American Medical Association, 1999, 282(19): 1839-1844.
- [55] Rose D P, Ratterman M E, Griffin D K, *et al.* Adhesive RFID sensor patch for monitoring of sweat electrolytes [J]. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 2015, 62(6): 1457-1465.
- [56] Bandodkar A J, Molinnus D, Mirza O, *et al.* Epidermal tattoo potentiometric sodium sensors with wireless signal transduction for continuous non-invasive sweat monitoring [J]. Biosensors and Bioelectronics, 2014, 54(15): 603-609.
- [57] Coyle S, Lau K T, Moyna N, *et al.* BIOTE: biosensing textiles for personalised healthcare management [J]. IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine, 2010, 14(2): 364-370.
- [58] Jia W Z, Bandodkar A J, Valde's-Ramirez G, *et al.* Electrochemical tattoo biosensors for real-time noninvasive lactate monitoring in human perspiration [J]. Analytical Chemistry, 2013, 85(14): 6553-6560.
- [59] Schazmann B, Morris D, Slater C, *et al.* A wearable electrochemical sensor for the real-time measurement of sweat sodium concentration [J]. Analytical Methods, 2010, 2(4): 342-348.
- [60] Lee H, Choi T K, Lee Y B, *et al.* A graphene-based electrochemical device with thermoresponsive microneedles for diabetes monitoring and therapy [J]. Nature Nanotechnology, 2016, 11(6): 566-572.
- [61] Gao W, Emaminejad S, Nyein H Y Y, *et al.* Fully integrated wearable sensor arrays for multiplexed in situ perspiration analysis [J]. Nature, 2016, 529 (7587): 509-514.
- [62] Du X S, Li Y J, Motley J R, *et al.* Glucose sensing using functionalized amorphous In-Ga-Zn-O field-effect transistors [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2016, 8(12): 7631-7637.
- [63] Du X S, Li Y J, Herman G S. A field effect glucose sensor with a nanostructured amorphous In-Ga-Zn-O network [J]. Nanoscale, 2016, 8(43): 18469-18475.
- [64] Steiner M S, Duerkop A, Wolfbeis O S. Optical methods for sensing glucose [J]. Chemical Society Reviews, 2011, 40(9): 4805-4839.
- [65] Ding Y, Yao Q K, Deng L J, *et al.* Research in blood glucose noninvasive measurement based on photoacoustic technique [J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2018, 55(3): 031701. 丁宇, 姚清凯, 邓丽军, 等. 基于光声技术的血糖无损检测研究 [J]. 激光与光电子学进展, 2018, 55(3): 031701.
- [66] Su Y, Meng Z, Wang L Z, *et al.* Correlation analysis and calibration of noninvasive blood glucose monitoring *in vivo* with optical coherence tomography [J]. Chinese Journal of Lasers, 2014, 41(7): 0704002. 苏亚, 孟卓, 王龙志, 等. 光学相干层析无创血糖检测中相关性分析及标定 [J]. 中国激光, 2014, 41(7): 0704002.
- [67] Ferrante do Amaral C E, Wolf B. Current development in non-invasive glucose monitoring [J]. Medical Engineering & Physics, 2008, 30(5): 541-549.
- [68] Vaddiraju S, Burgess D J, Tomazos I, *et al.* Technologies for continuous glucose monitoring: current problems and future promises [J]. Journal of Diabetes Science and Technology, 2010, 4(6): 1540-1562.
- [69] Wolfbeis O S, Oehme I, Papkovskaya N, *et al.* Sol-gel based glucose biosensors employing optical oxygen transducers, and a method for compensating for variable oxygen background [J]. Biosensors and Bioelectronics, 2000, 15(1/2): 69-76.
- [70] Yang X F, Zhou Z D, Xiao D, *et al.* A fluorescent

- glucose biosensor based on immobilized glucose oxidase on bamboo inner shell membrane [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2006, 21(8): 1613-1620.
- [71] Cella L N, Chen W, Myung N V, *et al.* Single-walled carbon nanotube-based chemiresistive affinity biosensors for small molecules: ultrasensitive glucose detection [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2010, 132(14): 5024-5026.
- [72] Cordes D B, Gamsey S, Singaram B. Fluorescent quantum dots with boronic acid substituted viologens to sense glucose in aqueous solution[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2006, 45(23): 3829-3832.
- [73] Endo T, Ikeda R, Yanagida Y, *et al.* Stimuli-responsive hydrogel-silver nanoparticles composite for development of localized surface plasmon resonance-based optical biosensor [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2008, 611(2): 205-211.
- [74] Xia Y S, Ye J J, Tan K H, *et al.* Colorimetric visualization of glucose at the submicromole level in serum by a homogenous silver nanoprism-glucose oxidase system[J]. *Analytical Chemistry*, 2013, 85(13): 6241-6247.
- [75] Bukowski R M, Chodavarapu V P, Titus A H, *et al.* Phase fluorometric glucose biosensor using oxygen as transducer and enzyme-doped xerogels [J]. *Electronics Letters*, 2007, 43(4): 202-204.
- [76] Wu X J, Choi M M F. An optical glucose biosensor based on entrapped-glucose oxidase in silicate xerogel hybridised with hydroxyethyl carboxymethyl cellulose[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2004, 514(2): 219-226.
- [77] Li X Y, Zhou Y L, Zheng Z Z, *et al.* Glucose biosensor based on nanocomposite films of CdTe quantum dots and glucose oxidase[J]. *Langmuir*, 2009, 25(11): 6580-6586.
- [78] Chaudhary A, Srivastava R. Glucose sensing using competitive binding assay co-encapsulated in uniform sized alginate microspheres [J]. *Sensor Letters*, 2008, 6(2): 253-260.
- [79] Brownlee M, Cerami A. A glucose-controlled insulin-delivery system: semisynthetic insulin bound to lectin [J]. *Science*, 1979, 206(4423): 1190-1191.
- [80] Sato K, Anzai J. Fluorometric determination of sugars using fluorescein-labeled concanavalin A-glycogen conjugates[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2006, 384(6): 1297-1301.
- [81] Cheung K Y, Mak W C, Trau D. Reusable optical bioassay platform with permeability-controlled hydrogel pads for selective saccharide detection[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2008, 607(2): 204-210.
- [82] Tang B, Cao L H, Xu K, *et al.* A new nanobiosensor for glucose with high sensitivity and selectivity in serum based on fluorescence resonance energy transfer (FRET) between CdTe quantum dots and Au nanoparticles [J]. *Chemistry-A European Journal*, 2008, 14(12): 3637-3644.
- [83] Ballerstadt R, Evans C, Gowda A, *et al.* *In vivo* performance evaluation of a transdermal near-infrared fluorescence resonance energy transfer affinity sensor for continuous glucose monitoring [J]. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2006, 8(3): 296-311.
- [84] Liang F, Pan T S, Sevcik-Muraca E M. Measurements of FRET in a glucose-sensitive affinity system with frequency-domain lifetime spectroscopy[J]. *Photochemistry and Photobiology*, 2005, 81(6): 1386-1394.
- [85] Billingsley K, Balaconis M K, Dubach J M, *et al.* Fluorescent nano-optodes for glucose detection[J]. *Analytical Chemistry*, 2010, 82(9): 3707-3713.
- [86] Suenaga H, Yamamoto H, Shinkai S. Screening of boronic acids for strong inhibition of the hydrolytic activity of α -chymotrypsin and for sugar sensing associated with a large fluorescence change[J]. *Pure and Applied Chemistry*, 1996, 68(11): 2179-2186.
- [87] Suenaga H, Mikami M, Sandanayake K R A S, *et al.* Screening of fluorescent boronic acids for sugar sensing which show a large fluorescence change[J]. *Tetrahedron Letters*, 1995, 36(27): 4825-4828.
- [88] Yamauchi A, Sakashita Y, Hirose K, *et al.* Pseudorotaxane-type fluorescent receptor exhibiting unique response to saccharides [J]. *Chemical Communications*, 2006(41): 4312-4314.
- [89] Kataoka K, Hisamitsu I, Sayama N, *et al.* Novel sensing system for glucose based on the complex formation between phenylborate and fluorescent diol compounds[J]. *The Journal of Biochemistry*, 1995, 117(6): 1145-1147.
- [90] Shibata H, Heo Y J, Okitsu T, *et al.* Injectable hydrogel microbeads for fluorescence-based *in vivo* continuous glucose monitoring [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(42): 17894-17898.
- [91] Wu W T, Zhou T, Berliner A, *et al.* Glucose-mediated assembly of phenylboronic acid modified CdTe/ZnTe/ZnS quantum dots for intracellular glucose probing [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, 49(37): 6554-6558.
- [92] Guo Z Q, Park S, Yoon Juyoung, *et al.* Recent

- progress in the development of near-infrared fluorescent probes for bioimaging applications [J]. *Chemical Society Reviews*, 2014, 43(1): 16-29.
- [93] Iverson N M, Barone P W, Shandell M, *et al.* *In vivo* biosensing via tissue-localizable near-infrared-fluorescent single-walled carbon nanotubes [J]. *Nature Nanotechnology*, 2013, 8(11): 873-880.
- [94] Barone P W, Baik S, Heller D A, *et al.* Near-infrared optical sensors based on single-walled carbon nanotubes [J]. *Nature Materials*, 2005, 4(1): 86-92.
- [95] Lukinavicius G, Umezawa K, Olivier N, *et al.* A near-infrared fluorophore for live-cell super-resolution microscopy of cellular proteins [J]. *Nature Chemistry*, 2013, 5(2): 132-139.
- [96] Choi H S, Gibbs S L, Lee J H, *et al.* Targeted zwitterionic near-infrared fluorophores for improved optical imaging [J]. *Nature Biotechnology*, 2013, 31(2): 148-154.
- [97] Amerov A K, Chen J, Small G W, *et al.* Scattering and absorption effects in the determination of glucose in whole blood by near-infrared spectroscopy [J]. *Analytical Chemistry*, 2005, 77(14): 4587-4594.
- [98] Liu Z P, Liu L L, Sun M H, *et al.* A novel and convenient near-infrared fluorescence "turn off-on" nanosensor for detection of glucose and fluoride anions [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2015, 65: 145-151.
- [99] Yum K, Ahn J H, McNicholas T P, *et al.* Boronic acid library for selective, reversible near-infrared fluorescence quenching of surfactant suspended single-walled carbon nanotubes in response to glucose [J]. *ACS Nano*, 2012, 6(1): 819-830.
- [100] Shibata H, Heo Y J, Okitsu T, *et al.* Injectable hydrogel microbeads for fluorescence-based *in vivo* continuous glucose monitoring [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107(42): 17894-17898.
- [101] Heo Y J, Shibata H, Okitsu T, *et al.* Long-term *in vivo* glucose monitoring using fluorescent hydrogel fibers [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108(33): 13399-13403.
- [102] Yetisen A K, Jiang N, Fallahi A, *et al.* Glucose-sensitive hydrogel optical fibers functionalized with phenylboronic acid [J]. *Advanced Materials*, 2017, 29(15): 1606380.
- [103] Friend R H, Gymer R W, Holmes A B, *et al.* Electroluminescence in conjugated polymers [J]. *Nature*, 1999, 397(6715): 121-128.
- [104] Wu H B, Ying L, Yang W, *et al.* Progress and perspective of polymer white light-emitting devices and materials [J]. *Chemical Society Reviews*, 2009, 38(12): 3391-3400.
- [105] Wu C F, Chiu D T. Highly fluorescent semiconducting polymer dots for biology and medicine [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2013, 52(11): 3086-3109.
- [106] Sun K, Tang Y, Li Q, *et al.* *In vivo* dynamic monitoring of small molecules with implantable polymer-dot transducer [J]. *ACS Nano*, 2016, 10(7): 6769-6781.
- [107] Ramanathan K, Jönsson B R, Danielsson B. Sol-gel based thermal biosensor for glucose [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2001, 427(1): 1-10.
- [108] Gao X J, Yang W Y, Pang P F, *et al.* A wireless magnetoelastic biosensor for rapid detection of glucose concentrations in urine samples [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2007, 128(1): 161-167.
- [109] Beyer U, Fleischer A, Kage A, *et al.* Calibration of the viscometric glucose sensor before its use in physiological liquids-compensation for the colloid-osmotic effect [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2003, 18(11): 1391-1397.
- [110] Kuenzi S, Meurville E, Ryser P. Automated characterization of dextran/ concanavalin A mixtures-a study of sensitivity and temperature dependence at low viscosity as basis for an implantable glucose sensor [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2010, 146(1): 1-7.
- [111] Lee M C, Kabilan S, Hussain A, *et al.* Glucose-sensitive holographic sensors for monitoring bacterial growth [J]. *Analytical Chemistry*, 2004, 76(19): 5748-5755.
- [112] Kabilan S, Blyth J, Lee M C, *et al.* Glucose-sensitive holographic sensors [J]. *Journal of Molecular Recognition*, 2004, 17(3): 162-166.
- [113] Nakayama D, Takeoka Y, Watanabe M, *et al.* Simple and precise preparation of a porous gel for a colorimetric glucose sensor by a templating technique [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2003, 115(35): 4329-4332.
- [114] Asher S A, Alexeev V L, Goponenko A V, *et al.* Photonic crystal carbohydrate sensors: low ionic strength sugar sensing [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2003, 125(11): 3322-3329.
- [115] Alexeev V L, Sharma A C, Goponenko A V, *et al.* High ionic strength glucose-sensing photonic crystal [J]. *Analytical Chemistry*, 2003, 75(10): 2316-2323.

[116] Tierney S, Volden S, Stokke B T. Glucose sensors based on a responsive gel incorporated as a Fabry-Perot cavity on a fiber-optic readout platform [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2009, 24(7): 2034-2039.

[117] Tierney S, Falch B M, Hjelme D R, *et al.* Determination of glucose levels using a functionalized hydrogel-optical fiber biosensor: toward continuous monitoring of blood glucose *in vivo* [J]. *Analytical Chemistry*, 2009, 81(9): 3630-3636.