

文章编号 1004-924X(2018)11-2615-08

基于微流控和酶比色的微创血糖连续检测仪

徐可欣, 陈小龙, 栗大超, 于海霞*

(天津大学 精密仪器与光电子工程学院 精密测试技术及仪器国家重点实验室, 天津 300072)

摘要:连续血糖检测对糖尿病的诊断与治疗具有十分重要的意义。本文设计了一种集成化、自动化的微创血糖连续检测仪器,该仪器通过微流控芯片透皮抽取组织液,利用单片机精确测量透皮抽取组织液的体积,并采用酶比色法检测组织液的葡萄糖浓度,利用组织液与血液的葡萄糖浓度相关性实现连续血糖检测。由于透皮抽取的组织液体积很小且分散在皮肤表面,为了便于收集,利用生理盐水对抽取出的组织液进行稀释,稀释后的组织液中葡萄糖浓度在 3~50 mg/dL。为了测量低浓度葡萄糖,实验选取了 1~50 mg/dL 中的 10 个浓度的葡萄糖溶液进行吸光度测量,根据光谱数据与葡萄糖浓度建立吸光度模型,结果表明该酶比色检测方法在 1~50 mg/dL 葡萄糖浓度内具有良好的线性度,测量相对标准偏差小于 0.65%。该仪器能够实现自动化控制,为糖尿病的诊断提供依据,在微创血糖连续检测领域具有良好的应用前景。

关键词:血糖连续检测;组织液;酶比色;微创

中图分类号:TH773;R318.6 **文献标识码:**A **doi:**10.3788/OPE.20182611.2615

Minimally invasive continuous blood glucose monitor based on microfluidic and enzyme colorimetric technologies

XU Ke-xin, CHEN Xiao-long, LI Da-chao, YU Hai-xia*

(State Key Laboratory of Precision Measuring Technology and Instruments, School of Precision Instrument and Optoelectronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

* Corresponding author, E-mail: hxy2081@tju.edu.cn

Abstract: Continuous blood glucose detection is of great significance in the diagnosis and treatment of diabetes. In this study, an integrated, automated minimally invasive blood glucose continuous detection instrument was designed. Interstitial fluid (ISF) was transdermally extracted by a microfluidic chip, and the volume of the ISF was accurately measured by the single-chip computer. The glucose contained in the fluid was detected by enzyme colorimetry. Then, continuous blood glucose detection was achieved using the correlation of glucose concentration between the interstitial fluid and blood. The glucose concentration in the ISF was obtained by controlling the sample injection, reagent quantification, and absorbance detection in the enzyme colorimetric optical detection module. Owing to the small volume of the ISF extracted through the skin and dispersed on the surface of the skin, in order to facilitate collection, the extracted ISF was diluted with normal saline. To measure the low concentration of the diluted ISF, 10 concentrations in the range of 1—50 mg/dL were selected for absorbance measurement. The absorbance model was established based on the spectral data and glucose concentration. The results show that the glucose detection method has good linearity

收稿日期:2018-06-01;修订日期:2018-07-02.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 81571766)

in the range of 1—50 mg/dL, and the relative standard deviation is less than 0.65%. The instrument is an automation control system and can provide basis for the diagnosis of diabetes. The feasibility of the instrument is verified by test experiments. The instrument has good application prospects for continuous blood glucose monitoring.

Key words: continuous blood glucose monitoring; interstitial fluid; enzyme colorimetry; minimally invasive

1 引言

糖尿病是由遗传、环境等因素作用于机体导致机体胰岛功能衰退、胰岛素抵抗从而引发人体代谢紊乱的综合征,在临床上以高血糖为特征。实践证明,定期检查血糖浓度并严格控制胰岛素水平,可以显著减少并发症^[1]。目前,血糖检测主要有三种途径:有创血糖检测、微创血糖检测和无创血糖检测。临床上最常用的方法是有创血糖检测,该方法需要对糖尿病人进行针刺,其过程有痛感,同时伤口存在感染的危险,难以实现连续检测,且病人有应激反应,导致血糖浓度波动大。无创血糖检测是最理想的血糖检测方法^[2-7],主要包括光学方法、微波检测法和阻抗法等。无创检测方法通过光或微波作用于人体检测部位,通过光或微波的信号变化与血糖浓度之间的对应关系来确定血糖浓度。但由于被测背景环境复杂,无创血糖检测仪存在信噪比低以及灵敏度较差等问题,该方法还要克服相当多的困难。微创血糖检测技术^[8-10],既能够避免有创血糖检测对人体的创伤,实现连续血糖检测,又能够消除无创血糖检测的复杂背景干扰问题,在技术上更容易突破,能够较快在临床实现。微创血糖检测根据获取血糖的途径不同又可分为透皮植入式和透皮抽取式^[11]两种方法。透皮植入式需将微型葡萄糖传感器植入皮肤以下,通过传感器测量血糖,并将结果传输至体外,但传感器使用时间短,容易造成细菌感染;透皮抽取式需要首先对皮肤进行增透预处理,再采用反向离子电渗、真空负压等技术将组织液(Interstitial fluid, ISF)抽取到体外,在体外完成葡萄糖浓度的检测,传感器在体外便于校准和更换,更加安全可靠。

实验室前期设计了基于酶比色的连续葡萄糖检测光微流体系统^[12-13]。该系统首先通过医用超声对皮肤进行预处理,再利用微流控芯片将组织液抽取到体外^[11],最后对抽取出的组织液样品进行基于酶比色的葡萄糖浓度测量。本设计主要完成微创血糖连续检测仪的集成化研究,从输送

各种液体的流体系统,到测量光谱的光学检测系统,通过硬件连接实现系统集成,通过软件控制实现连续检测自动化,不仅易于操作,而且便于清洗和维护,能够满足连续血糖检测的需求。

2 方法

2.1 总体设计方案

微创血糖连续检测仪的总体结构如图 1 所示,它包括流体系统和光学检测系统两大部分,通过计算机控制仪器,完成自动化操作流程。流体系统主要完成组织液的透皮抽取与收集以及光学检测所需的液体输运,其中组织液的透皮抽取与收集通过操控微流控芯片完成;针对光学检测部分的液体输运,配备了 3 台蠕动泵(SMP-21,东方理化公司),其中两台用于将组织液和清洗液输送到样品池,另一台用于排空样品池中的废液;另外,还配备了 1 台定量泵(GDP-1,立洋公司),用于将显色试剂定量注入到样品池中。光学检测系统主要包括 LED 灯(AL-513BG4C-A-002)、透镜、狭缝、样品池、光谱仪(C11007MA,滨松公司)和电机升降平台,实现液体吸光度的测量。利用计算机控制各部分硬件,同时显示并保存光谱仪测量得到的光谱数据以及计算得出的组织液葡萄糖浓度。

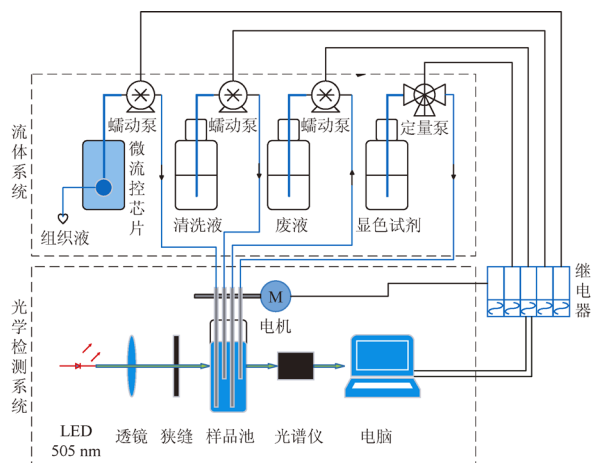


图 1 微创血糖连续检测仪结构图

Fig. 1 Structure diagram of minimally invasive continuous blood glucose monitor

2.2 流体系统

2.2.1 组织液抽取模块

针对透皮抽取式连续血糖检测的需求,本课题组前期设计了一套用于组织液透皮抽取、收集、输送与体积定量的微流控芯片^[11]。本仪器的组织液抽取模块以该芯片为核心,采用单片机作为该芯片的控制器,实现组织液透皮抽取与收集过程的自动化以及组织液体积的量化测量,该模块的结构图如图 2 所示。

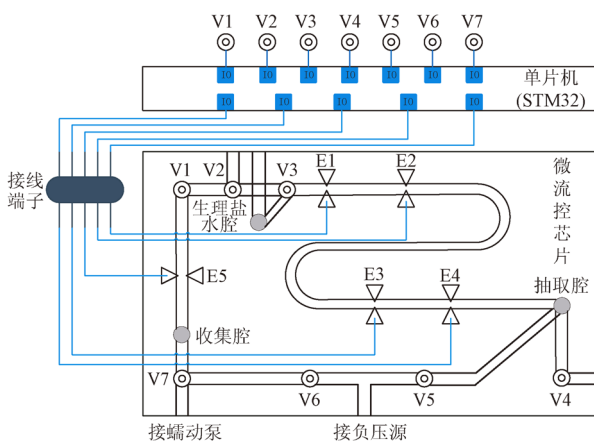


图 2 组织液抽取模块结构图

Fig. 2 Structure diagram of ISF extraction module

微流控芯片由五层聚二甲基硅氧烷键合而成,芯片通过外接负压泵(H022C-11, HARGRAVES)为流体运输提供动力源。微流控芯片上的 7 个气动微阀 V1~V7 分别与 7 个电磁阀(X-2-03-S-F, PARKER HANNIFIN)通过软管相连接,利用单片机(stm32, ST)控制电磁阀与正压泵(H022C-11, HARGRAVES)的连通与否来改变气动微阀的开关状态。气动微阀的开关将决定微流控芯片中管道内的压差分布,从而控制管道内液体的流动方向,实现微流控芯片中组织液透皮抽取、收集与定量流程的调控。微流控芯片的 S 形微管路和收集腔前共设置了 5 个电极对 E1~E5,用于监测芯片中液体的位置、反馈控制气动微阀的开关以及定量检测混合溶液的体积。5 个电极对分别与外部电路连接,将电极对的电阻跳变信号转换为电压跳变信号。当液体流经电极对时其电阻跳变情况具体体现为:当液体流向电极并导通电极对

时,会使电极对的电阻变小,电极对的电阻出现下降沿跳变;当液体流过电极并断开电极对时,会使电极对的电阻变大,电极对的电阻出现上升沿跳变。通过检测电极对上的电阻跳变来确定液体的位置,根据表 1 操作流程来控制 7 个气动微阀的开关,同时记录电阻跳变的时间配合芯片管道的物理尺寸来计算液体的体积。

为了精确测量组织液与生理盐水的混合溶液体积,需要实时记录液体通过电极对的时间。为此,本仪器选用 STM32 单片机检测微流控芯片上电极对电阻的跳变,来触发单片机进入中断,在中断处理中,改变电磁阀的状态来控制气动微阀的开关;在微流控芯片收集组织液与生理盐水混合液的过程中,还需在中断发生时记录下时间。单片机的控制流程如图 3 所示。

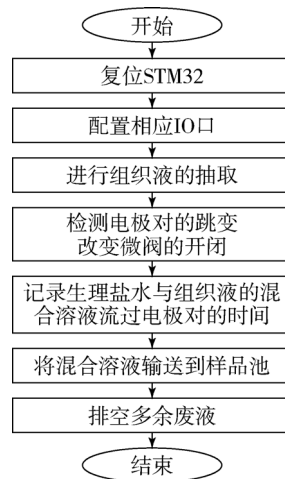


图 3 单片机控制流程图

Fig. 3 Control flow of Microprogrammed Control Unit(MCU)

为了验证单片机能够控制微流控芯片完成组织液的透皮抽取,在芯片的抽取腔注入生理盐水,在生理盐水从抽取腔流动到收集腔的过程中,检测电极对 E1~E4 的跳变信号如图 4 所示,跳变信号与预期的跳变一致。此跳变信号导致单片机进入中断,在中断处理程序中记录下跳变发生的时间,再结合管道的物理信息即可得到生理盐水的体积。此结果表明,该组织液抽取模块能够完成组织液透皮抽取、收集、输送与体积定量的功能。

表 1 微流控芯片的操作流程
Tab. 1 Operation flow of microfluidic chip

步骤	阀状态							备注
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	
开始	关	关	关	关	开	关	关	向生理盐水腔注入 20 μL 生理盐水, 将负压连通到抽取腔, 时间为 5 s
定量	关	关	开	关	开	关	关	监测电极对 E3 的下降沿跳变信号, 确定生理盐水到达 E3 的时间
注入	关	开	关	关	开	关	关	监测电极对 E4 的上升沿跳变信号, 确定生理盐水注入抽取腔的时间
抽取	关	关	关	关	开	关	关	抽取组织液, 时间为 10 min
收集 1	开	关	关	开	关	开	关	监测电极对 E1、E2、E3、E4, 用于混合溶液体积测量, 时间为 5 s
收集 2	开	关	关	开	关	开	关	监测电极对 E5 的上升沿跳变信号, 确定混合溶液完全通过电极对 E5
提取样品	开	开	关	关	关	关	开	利用蠕动泵提取电极对 E5 和阀 V7 之间的混合溶液, 结束后通过按键进入下一步
排空废液	开	开	关	关	关	开	开	排空芯片内残余废液, 结束后通过按键进入下一步
结束	开	开	开	开	开	开	开	使所有阀恢复自然状态

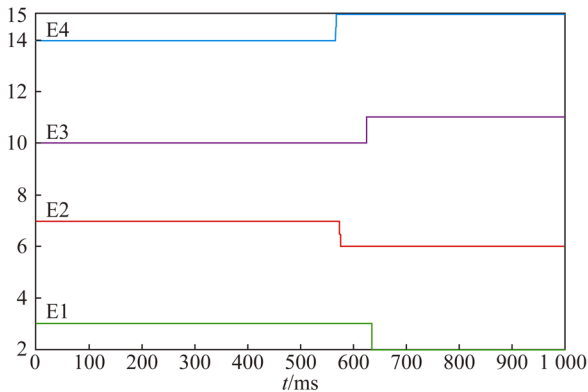


图 4 微流控芯片电极对电压跳变

Fig. 4 Voltage vs. time for four pairs of electrodes in microfluidic chip

2.2.2 液体输送模块

液体输送模块以酶比色检测样品池为核心, 负责将微流控芯片收集到的组织液与生理盐水混合溶液以及显色试剂定量注入样品池, 并将样品池中完成酶比色检测的废液清空。液体输送模块的实现形式如下: (1) 使用蠕动泵将通过微流控芯

片收集到的组织液与生理盐水的混合溶液输送到样品池中, 该蠕动泵采用具有良好疏水性的 Tygen 管, 尽量避免混合溶液的损失; (2) 采用定量泵将 300 μL 显色试剂输送到样品池中, 使混合溶液与显色试剂以固定体积比进行混合反应, 保证酶比色检测葡萄糖浓度的精度; (3) 使用蠕动泵通过吞吐量较大的硅管快速将酶比色检测结束后的液体输送到废液瓶中, 为下一次酶比色检测做准备。蠕动泵通过数字 I/O 模块 (ADAM4055, 研华公司) 配合继电器进行控制, 定量泵通过 RS232 转 USB 线与电脑相连, 由厂家提供的控制函数 API 进行控制。

2.3 光学检测模块

2.3.1 光学检测模块

酶比色光学检测模块由光源、透镜、狭缝、样品池和光谱仪组成。该模块选择单色 LED (AL-513BG4C-A-002) 作为光源, 其中心波长为 505 nm。LED 的输出光透过样品池中经过显色反应的液体, 被光谱仪采集和记录。光谱仪的响应范

围在 340~780 nm,包含显色反应液体的吸收峰波长,分辨率为 9 nm。光谱仪通过 USB 接口向计算机发送 16 位的串行数据。

为了减少外界光线对酶比色光学检测的影响,采用激光盒对单色 LED、透镜、狭缝和样品池进行封装。同时,激光盒的装配还需要保证光源、透镜中心、狭缝与光谱仪在同一条直线上,其装配图如图 5 所示。样品池的选材对于测量光谱数据至关重要,不同材质对于不同的波长比较敏感。本仪器采用玻璃样品池,玻璃样品池常用于 360~900 nm 的光谱检测。同时,为了满足小体积样品溶液的光谱检测需要,选择在底部具有缩窄设计的样品池。样品池的实物图如图 6 所示。

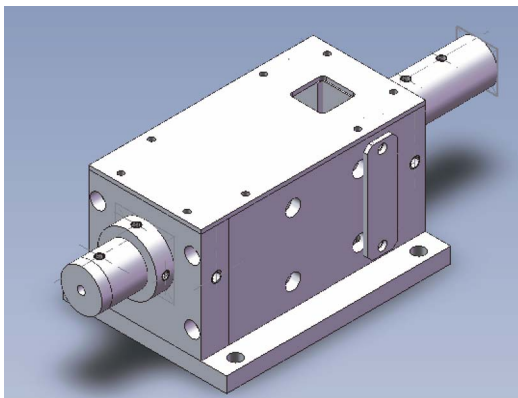


图 5 酶比色检测系统装配图

Fig. 5 Assembly of enzyme colorimetric detection system



图 6 玻璃样品池实物图

Fig. 6 Photo of glass sample cell

2.3.2 电机升降平台

为了既能将样品液体和反应试剂方便地注入

到样品池中,又能将样品池中的废液顺利地排出,本文设计了一种电机升降平台,装配图如图 7 所示。

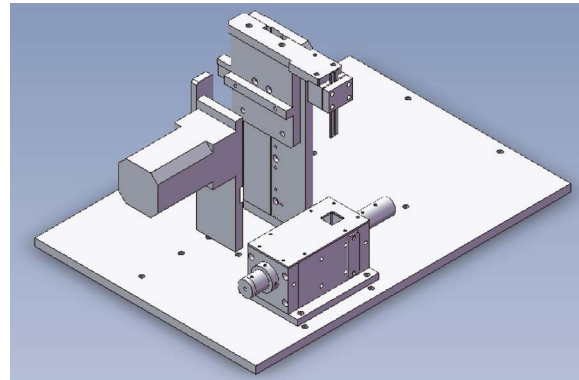


图 7 电机升降平台装配图

Fig. 7 Assembly of motor lifting platform

电机升降平台主要由机械臂、控制电机和行程开关三部分组成。在机械臂上固定有样品溶液的注入针管、清洗液的注入针管、显色试剂的注入针管和废液的抽取针管。通过合理排布这 4 个针管的位置,来实现样品池内液体的注入与排空,同时避免液体的挂壁现象。通过控制电机调整机械臂的位置,在需要对样品池进行液体输运操作时,下降机械臂;在需要对样品池中的液体进行光谱检测时,上抬机械臂。另外,为了保证机械臂的运动范围,在升降平台的上方和下方各设置了一个行程开关,以准确控制机械臂上升和下降的位置。电机同样通过 I/O 模块配合继电器来控制。

3 结 果

3.1 仪器样机

微创血糖连续检测样机的实物图如图 8 所示。将蠕动泵、定量泵、电机升降平台、激光盒以及其他硬件集成在箱体,如图 9 所示。将微流控芯片封装在采集盒中,通过软管将芯片上的气动微阀与箱体内的正压泵、负压泵以及电磁阀相连,通过导线将电极对与箱体内的单片机相连,透皮抽取组织液时,通过绷带将采集盒固定在手腕处。通过操作计算机上的上位机软件来测量组织液的葡萄糖浓度,最后将测量得到的组织液葡萄糖浓度保存在病人病例中。



图 8 微创血糖连续检测样机

Fig. 8 Prototype for minimally invasive continuous blood glucose monitoring



图 9 样机内部结构

Fig. 9 Internal structure of prototype

3.2 数据处理

为了测量组织液与生理盐水混合溶液中的葡萄糖浓度,首先测量暗光谱 I_{dark} 和试剂光谱 I_{reagent} ,为葡萄糖浓度测量做准备;然后测量标准葡萄糖溶液(浓度记为 C_{standard})与显色试剂的反应光谱 I_{standard} ,用于校准测量结果;最后测量待测样品与显色试剂的反应光谱 I_{measure} 。根据朗伯-比尔定律中吸光度与葡萄糖浓度之间的关系,建立公式(1)中基于对照法的吸光度模型,利用该模型可以获得混合溶液的葡萄糖浓度 C_{measure} 。在测量液体光谱时,可以通过上位机界面查看光谱图像,如图 10 所示。

$$C_{\text{measure}} = C_{\text{standard}} \times \lg \frac{I_{\text{measure}} - I_{\text{dark}}}{I_{\text{reagent}} - I_{\text{dark}}} + \lg \frac{I_{\text{standard}} - I_{\text{dark}}}{I_{\text{reagent}} - I_{\text{dark}}} \quad (1)$$

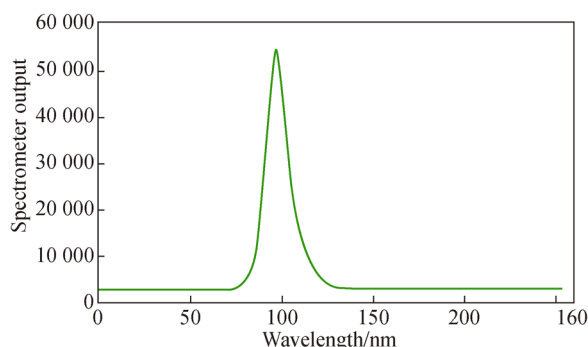


图 10 葡萄糖混合溶液光谱显示图像

Fig. 10 Displayed spectrum of a glucose mixed solution sample

依次测量计算混合葡萄糖浓度所需液体的光谱,保存在计算机内,输入标准液浓度,点击开始计算即可得到混合溶液的葡萄糖浓度,如图 11 所示。

读取暗光谱文件	D:\m\ldark.txt
读取纯试剂光谱文件	D:\m\lreagent.txt
读取标准液光谱文件	D:\m\ldstandard.txt
读取本次光谱文件	D:\m\lmeasure.txt
标准浓度	10.0 mg/dL
计算结果	5.24 mg/dL
开始计算	

图 11 混合溶液葡萄糖浓度计算结果

Fig. 11 Calculation results of glucose concentration in mixed solution

为了将测量得到的稀释后样品溶液的葡萄糖浓度换算为组织液中的葡萄糖浓度,需要对收集到的混合溶液体积 V 进行测量。微流控芯片上电极对 E1~E4 之间的体积记为 V_c ,通过公式(2),利用组织液收集过程中测量得到的电极对电阻跳变时间,结合微流控芯片微管路中直段的宽度 W 和高度 H ,可以计算得到混合溶液的体积 $V^{[12]}$:

$$V = V_c + \frac{1}{2}WH(t_4 - t_1) \left\{ \frac{s}{t_1 - t_2} + \frac{s}{t_3 - t_4} \right\}, \quad (2)$$

其中:电极对 E1~E2 之间的距离与 E3~E4 之间的距离相等,长度记为 S ; t_1 为混合溶液前端通过 E1 的时间, t_2 为混合溶液前端通过 E2 的时间, t_3 为混合溶液尾端通过 E3 的时间, t_4 为混合溶液尾端通过 E4 的时间,则混合溶液的平均流速为:

$$\left[\frac{s}{t_1 - t_2} + \frac{s}{t_3 - t_4} \right] / 2.$$

组织液体积 V_{isf} 可以通过混合溶液体积 V 减去生理盐水体积得到,利用混合溶液的葡萄糖浓度 $C_{measure}$ 、混合溶液的体积 V 以及组织液体积 V_{isf} ,可以由公式(3)求得组织液葡萄糖浓度:

$$C_{glucose} = C_{measure} \times (V/V_{isf}). \quad (3)$$

3.3 葡萄糖测量结果

尽管经过皮肤增透处理,再利用真空负压进行组织液透皮抽取,能够大大提高组织液的透皮抽取量,但是抽取得到的组织液体积量仍然十分微小(1 μ L 左右),并且在皮肤表面呈散点状分布。为了完整地收集透皮抽取出的组织液,需要

使用 9 μ L 的生理盐水与组织液融合。人体的组织液葡萄糖浓度在 30~500 mg/dL,稀释后的葡萄糖浓度在 3~50 mg/dL。因此,对测量葡萄糖提出低浓度、高精度的要求。实验选取了 1~50 mg/dL 中的 1, 5, 10, 15, 20(标准液的浓度), 25, 30, 35, 40, 50 mg/dL,共 10 个浓度评价了测量装置的重复性,每个浓度连续进行了 5 次重复性实验,测量结果如表 2 所示。除了 1 mg/dL 之外,各个浓度的测量相对标准偏差均小于 0.15%; 1 mg/dL 的测量相对标准偏差小于 0.65%。图 12 为由表 2 绘制的线性拟合图,结果表明,基于酶比色的葡萄糖检测模块具有良好的线性度。

表 2 酶比色葡萄糖测量系统重复性实验结果

Tab. 2 Results of repeatability test of enzyme colorimetric detection system

葡萄糖浓度/ (mg · dL ⁻¹)	次数					平均值	标准差	相对标准 偏差/%
	1	2	3	4	5			
1	1.013 2	1.009 4	1.022 6	1.004 8	1.012 2	1.012 4	0.006 5	0.64
5	5.049 9	5.045 6	5.051 0	5.051 0	5.038 3	5.047 2	0.005 4	0.11
10	9.972 7	9.957 3	9.978 1	9.975 8	9.975 9	9.972 0	0.008 4	0.08
15	14.941 7	14.929 9	14.941 4	14.959 4	14.919 7	14.938 4	0.014 9	0.10
20	20.000 0	20.000 0	20.000 0	20.000 0	20.000 0	20.000 0	0.000 0	0.00
25	24.824 6	24.776 8	24.842 6	24.857 7	24.786 7	24.817 7	0.035 0	0.14
30	29.692 2	29.623 8	29.708 9	29.715 1	29.661 2	29.680 2	0.037 8	0.13
35	35.310 9	35.311 7	35.297 2	35.402 8	35.273 9	35.319 3	0.049 1	0.14
40	40.542 0	40.468 9	40.502 2	40.592 1	40.517 7	40.524 6	0.046 1	0.11
50	50.400 6	50.408 3	50.337 5	50.485 2	50.353 3	50.407 9	0.060 5	0.12

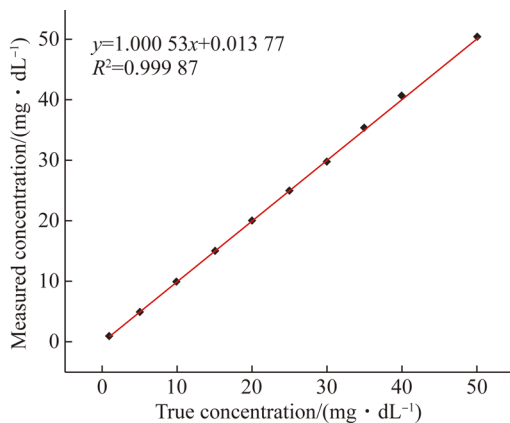


图 12 酶比色葡萄糖测量系统线性拟合图

Fig. 12 Linear fitting diagram of glucose concentration in enzyme colorimetric detection system

4 结 论

本文提出的微创血糖连续检测仪,在满足实验要求的情况下,尽量采用体积小、操作简单的硬件,同时配合人性化的上位机软件,可以让医护人员通过简单的培训就能很快熟练操作。该仪器为血糖检测提供了一种可选方案,对比传统的指尖采血方式,微创血糖连续检测得到的连续数据,能够更加完整地呈现病人的血糖变化,医护人员可从中获取更丰富的信息。葡萄糖溶液检测结果表明,建立的吸光度模型在 1~50 mg/dL 浓度范围内具有良好的线性度,最大相对标准偏差是 0.64%,能够满足实验测量要求。本研究可为微

创血糖检测仪器的研发提供指导,能够促进微创血糖检测的进一步发展。不过,该仪器还不能作

为便携式、可穿戴的设备便于病人使用,这是未来研究的一个重要方向。

参考文献:

- [1] 许曼音. 糖尿病学 [M]. 上海:上海科学技术出版社,2004:189.
XU M Y. *Diabetes Study* [M]. Shanghai: Publishing of Shanghai Science and Technology, 2004: 189. (in Chinese)
- [2] JANG S. Review of emerging approaches in non-or minimally invasive glucose monitoring and their application to physiological human body fluids [J]. *International Journal of Biosensors & Bioelectronics*, 2018, 4(1): 87.
- [3] PANDEY R, PAIDI S K, VALDEZ T A, *et al.*. Noninvasive monitoring of blood glucose with Raman spectroscopy [J]. *Accounts of Chemical Research*, 2017, 50(2): 264-272.
- [4] LITINSKAIA E L, BAZAEV N A, POZHAR K V, *et al.*. Methods for improving accuracy of non-invasive blood glucose detection via optical glucometer [J]. *Young Researchers in Electrical & Electronic Engineering*, 2017: 47-49.
- [5] 罗云瀚,陈哲,陈星旦. 近红外光谱无创血糖测量的极限检测浓度 [J]. *光学 精密工程*, 2008, 16(5): 784-788.
LUO Y H, CHEN ZH, CHEN X D. Detection limit of glucose concentration in noninvasive sensing with near infrared spectroscopy [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2008, 16(5): 784-788. (in Chinese)
- [6] 陈星旦,高静,丁海泉. 论无创血糖监测的红外光谱方法(特邀) [J]. *中国光学*, 2012(4): 317-326.
CHEN X D, GAO J, DING H Q. Infrared spectroscopy for non-invasive blood glucose monitoring (Invited) [J]. *Chinese Optics*, 2012(4): 317-326. (in Chinese)
- [7] LUO Y, CHEN X, XU M, *et al.*. Optofluidic glucose detection by capillary-based ring resonators [J]. *Optics & Laser Technology*, 2014, 56(1): 12-14.
- [8] SHARMA S, TAKAGI E, CASS T, *et al.*. Minimally invasive microneedle array electrodes employing direct electron transfer type glucose dehydrogenase for the development of continuous glucose monitoring sensors [J]. *Procedia Technology*, 2017, 27: 208-209.
- [9] WANG G, POSCENTE M D, PARK S S, *et al.*. Wearable microsystem for minimally invasive, pseudo-continuous blood glucose monitoring: the e-mosquito [J]. *Transactions on Biomedical Circuits & Systems*, 2017, 11(5): 979-987.
- [10] 栗大超,李国卿,张晶鑫,等. GGBP 蛋白修饰的表面等离子共振微创血糖检测仪 [J]. *光学 精密工程*, 2013, 21(9): 2333-2339.
LI D CH, LI G Q, ZHANG J X, *et al.*. Minimally-invasive blood glucose detection instrument based on surface plasmon resonance sensor decorated with GGBP [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2013, 21(9): 2333-2339. (in Chinese)
- [11] YU H, LI D, ROBERTS R C, *et al.*. An interstitial fluid transdermal extraction system for continuous glucose monitoring [J]. *Journal of Microelectromechanical Systems*, 2012, 21(4): 917-925.
- [12] LI D CH, LU B Y, ZHU R, *et al.*. An optofluidic system with volume measurement and surface plasmon resonance sensor for continuous glucose monitoring [J]. *Biomicrofluidics*, 2016, 10(1): 011913.
- [13] 于海霞,栗大超,刘同坤,等. 基于微流体技术的组织液透皮抽取装置 [J]. *光学 精密工程*, 2011, 19(3): 651-656.
YU H X, LI D CH, LIU T K, *et al.*. Interstitial fluid transdermal extraction tool based on microfluidics technology [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2011, 19(3): 651-656. (in Chinese)

作者简介:



徐可欣(1956—),男,安徽人,博士,教授,博士生导师,1985年、1988年于天津大学分别获得硕士、博士学位,主要从事采用光谱方法进行人体微弱成分无创伤检测方法、生物光学及微弱化学成分智能化检测方法的研究。E-mail: kexin@tju.edu.cn

通讯作者:



于海霞(1980—),女,河北人,博士,副研究员,硕士生导师,2007年、2011年于天津大学分别获得硕士、博士学位,主要从事微创血糖检测方法的研究。E-mail: hxy2081@tju.edu.cn