

文章编号 1004-924X(2018)09-2304-08

用于 aPTT 测量的 Parylene-C 增强型 石英晶体微天平耗散检测系统

丰 斌^{1,2}, 姚 佳^{2,3}, 张 威², 孔 慧², 魏 巍², 周连群^{2*}

(1. 上海大学 通信与信息工程学院, 上海 200444;

2. 中国科学院 苏州生物医学工程技术研究所, 江苏 苏州 215163;

3. 苏州大学 电子信息学院, 江苏 苏州 215006)

摘要:房颤、血栓等患者抗凝药物日常口服等场景迫切需要凝血参数快速检测, 本文设计和制作了一种 Parylene-C 增强型石英晶体微天平(QCM)传感器及其耗散因子检测系统用于凝血测量。首先使用 Parylene-C 有效增加石英晶体微天平传感器的峰峰值和有效使用次数, 基于传感器耗散因子对血液凝固过程血液粘弹性变化敏感, 设计电导谱分析法的压电传感器耗散因子快速测量系统, 对血浆部分凝血活酶时间(aPTT)进行测量。并用 SYSMEX CS 5100 光学凝血仪、Lambda 950 分光光度计验证系统测量结果。实验表明, Parylene-C 增强型 QCM 传感器信号峰峰值增加 $8 \pm 1\%$, 传感器 aPTT 实验有效重复使用次数为 30 次, 系统 $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 温差最大耗散偏移 2.09×10^{-6} 。aPTT 耗散曲线与光学法(λ 950)吸光度曲线变化趋势一致。与 SYSMEX CS 5100 临床结果线性拟合决定系数 R^2 为 0.99。同样本 10 次重复实验结果变异系数为 1.48%。Parylene-C 增强型 QCM 传感器与耗散分析法的联合应用具备多场景下凝血参数快速检测的能力, 系统温度稳定性好, 具有满足即时检测应用的潜力。

关键词: Parylene-C; 石英晶体微天平; 耗散因子; 凝血功能检测; 部分凝血活酶时间(aPTT)

中图分类号: TP394.1; TH691.9 文献标识码: A doi:10.3788/OPE.20182609.2304

Parylene-C enhanced quartz crystal microbalance based dissipation detecting system for aPTT measurement

FENG Bin^{1,2}, YAO Jia^{2,3}, ZHANG Wei², KONG Hui², WEI Wei², ZHOU Lian-qun^{2*}

(1. Shanghai University, School of Communication &
Information Engineering, Shanghai 200444, China;

2. Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology,
Chinese Academy of Sciences, Suzhou 215163, China;

3. Soochow University, School of Electronic and
Information Engineering, Suzhou 215006, China)

* Corresponding author, E-mail: zhoulq@sibet.ac.cn

Abstract: To address the need to rapidly detect blood coagulation in daily administration of

收稿日期: 2018-02-05; 修订日期: 2018-04-02.

基金项目: 国家重点研发计划资助项目(No. 2018YFC0115705); 国家自然科学基金资助项目(No. 51675517); 江苏省优秀青年基金资助项目(No. BK20160057); 中国科学院青年创新促进会资助(No. 2014280, No. 2018360); 江苏省重大产业项目资助(No. BO2015007); 苏州市民生科技项目资助(No. S201749); 中国科学院科研装备研制项目资助(No. YZ201638)

anticoagulant for atrial fibrillation and thrombus patients and others, a Parylene-C enhanced quartz crystal microbalance (QCM) sensor and a dissipation detection system were designed and manufactured for the measurement of coagulation parameters. Parylene-C was used to enhance the peak-to-peak value and reusability of the QCM sensor. A dissipation detection system for piezoelectric sensors was designed using the principle of conductance spectrum analysis to measure the activated partial thromboplastin time (aPTT) based on the sensitivity of the sensor's dissipation to the change of blood viscoelasticity in the coagulation process. The SYSMEX CS 5100 optical coagulometer system and Lambda 950 spectrophotometer were used to evaluate the system. The results indicate that Parylene-C increases the sensor's peak-to-peak value by $8 \pm 1\%$ and it can be reused 30 times. The system has a maximum dissipation excursion of 2.09×10^{-6} with a temperature difference of $30\text{ }^{\circ}\text{C}$. The dissipation and absorbance curves of optical detection (Lambda 950) have the same variation trend. The adjusted R-square value of the linear fitting with SYSMEX CS 5100 is 0.99. The results of the experiment, repeated 10 times with the same sample, have a variable coefficient of 1.48%. The combination of the Parylene-C enhanced QCM and dissipation detection system is highly temperature-stable, can rapidly detect blood coagulation in different scenarios, and has the potential for point-of-care testing.

Key words: Parylene-C; Quartz Crystal Microbalance (QCM); dissipation factor; blood coagulation detection; activated partial thromboplastin time (aPTT)

1 引 言

凝血时间是心血管疾病患者、先天凝血障碍患者、抗凝药物服用者和病患术前检查中需要严格监控的指标之一^[1]。目前凝血四项指标检测主要在医院检验科使用大型全自动或半自动设备完成,设备检测原理包括凝血弹性描记法(Thromboelastography, TEG)、磁珠法和光学法等^[2]。随着家庭医疗、社区医疗、现场急救医疗的不断发展,大型、复杂、专业的检测设备已不能满足这些应用场景下的需求,急需一种应用稳定、低成本传感器的便捷、小型化的即时检验设备(Point-of-Care Device, POCD)来实现凝血时间的测定^[3]。活化部分凝血活酶时间(Activated Partial Thromboplastin Time, aPTT)是检验内源性凝血功能的指标,是血栓治疗及临床口服抗凝药物患者监控的重要检测项目^[4-5],临床上常与凝血酶原时间(Prothrombin Time, PT)结合以评估患者凝血功能^[6],应用 POCD 检测 aPTT 具有重要的临床意义。

电子技术的进步为凝血功能检测小型化设备的开发打下了基础,不同原理的传感器也被应用到凝血功能即时检验领域。2013年,台湾长庚大学的 Kin Fong Lei 等设计了一种高通量微流控

压电传感器,并使用传感器监测了不同温度和红细胞比容条件下的凝血过程^[7];2017年,山东科技大学的陈达等设计了一种横向电场激励的薄膜腔声波谐振(FBAR)传感器,用于血浆和全血凝固过程的分析^[8];2013年,台湾国立成功大学的 Chin-Lung Yang 等设计了基于光学传感器的便携式凝血酶原时间检测系统,系统使用一种 770 nm 波长红外 LED 发射器实现了全血样本的 PT 测量^[9]。受电化学传感器结构特点影响,测量信号容易受到传感器本底电流干扰,测量精度受到一定影响,电化学传感器重复测量结果变异系数一般为 3%~10%。FBAR 同样有比较大的测量噪声。光学传感器在测量过程中需要排除外界光源的干扰,对测量环境有较高的要求。石英晶体微天平(Quartz Crystal Microbalance, QCM)是一种压电传感器,具有对其表面质量负载和所处反应体系的物理特性如粘度、密度、电导率等的变化高度敏感的特性^[10-11]。QCM 传感器结构简单、稳定性好且响应速度快,适合用于凝血过程分析^[12-15]。凝血过程中形成的纤维蛋白网络在传统 QCM 传感器表面的吸附具有一定随机性,目前的小型化 QCM 分析系统仅仅分析传感器的频率参数,纤维蛋白网在传感器表面的不良吸附会造成频率信号的波动。纤维蛋白在传感器表面的吸附造成传感器清洗困难,单个传感器可重

复使用次数较少,商业化的 QCM 传感器价格昂贵,造成检测成本偏高。因此,需要高精度、低成本的小型化 QCM 凝血功能检测系统,用于实现在不同医疗资源配置状态凝血功能参数的在线检测。

聚氯代对二甲苯(Parylene-C)具有电绝缘性和疏水性^[16],可以提升传感器稳定性并提高复用次数^[17],良好的传感器重复性可以有效降低实验成本。本文设计了一种高精度、低成本的 Parylene-C 增强型 QCM 传感器检测系统用于凝血参数 aPTT 测量,系统在线测量传感器的耗散因子参数, QCM 耗散参数反映了传感器表面粘弹性,凝血过程伴随着血液粘弹性的不断增大,因此耗散因子可以用于判定凝血过程开始结束的位置。本文使用该系统与 Lambda 950 光学检测结果进行对比,使用 SYSMEX CS 5100 光学凝血仪检验系统测量结果与临床结果的一致性。

2 测量原理

耗散因子是在一个振荡周期内损耗能量与存储能量的比值, QCM 耗散因子反映了传感器表

面物质的粘弹性,血液凝固过程中粘弹性不断增大,传感器耗散因子参数相应增大^[18]。相比于传统的 QCM,耗散型 QCM 不易受到重力和样本与传感器结合状态的影响,测量结果更加可靠。为实现耗散因子参数测量,本文设计了一种双信号源的测量方法,测量原理如图 1 所示。两个信号源可以产生相位频率可调的高频交流信号,与传感器信号相位差为 0° 和 90° 的参照信号分别与传感器信号相乘混频,提取混频后信号的直流分量,其值反映了混频信号的强弱,将两路信号进行平方和运算获得振幅因子。振幅因子反映了输入信号经过石英晶体传感器后的信号强弱。其值越大则表明输入信号经过传感器的衰减越小。根据石英晶体巴特沃斯(Butterworth-van Dyke, BVD)模型,石英晶体在某一频率处有最小的阻抗,该频率即为石英晶体的串联谐振频率,石英晶体在以串联谐振频率震荡时发生谐振。根据耗散因子的定义,能量超过峰值能量一半以上的频率范围宽度为共振带宽,使用共振带宽除以谐振频率则可以求出耗散因子。换算到分贝单位下,共振频率范围为峰值下降 3 dB 以内的频率范围。

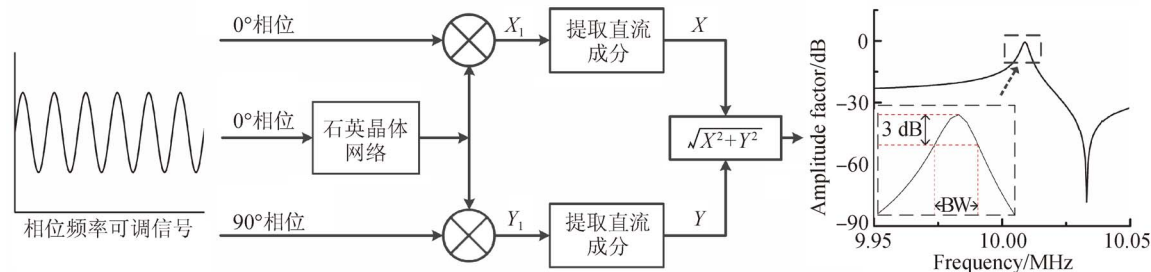


图 1 耗散测量原理图

Fig. 1 Dissipation measurement principle diagram

3 Parylene-C 增强型 QCM 制备

市场上商业化 QCM 传感器谐振频率在 5~10 MHz 之间,石英晶片的谐振频率与其厚度有关,5~10 MHz 谐振频率的石英晶片其厚度为 165~175 μm ^[19]。基本频率为 5~10 MHz 的 QCM 传感器半径必须达到 8 mm 才可以稳定起振。石英晶片的谐振频率越高,则晶片的厚度也需要相应变小,维持稳定谐振所需要的电极尺寸也就越小。谐振频率过高的传感器,其稳定起振对激励信号有更高的频率要求,相应的硬件电路的成本和体积也会增大。谐振频率过低,则传感器电

极尺寸过大,传感器生产升本增大且不适合装入常规流通池。综合传感器成本与测量系统结构等因素,本文设计的传感器谐振频率为 10 MHz。

传感器制备过程如图 2 所示。对 160 μm 厚度石英晶片进行双面抛光打磨,打磨后使用乙醇与去离子水清理晶片去除表面杂质,并用氮气吹干。随后将 Cr 层与 Au 层磁控溅射依次覆盖在晶片表面。将溅射后的晶片放入等离子清洗机和超声清洗机清洗 10 min。最后将传感器放入 PDS 2010 进行 Parylene-C 涂覆修饰。在投料腔 2.66 Pa 压强和 150 $^\circ\text{C}$ 温度条件下固态 Parylene-C 材料升华成气态,气态原料到达通气管道,在 650 $^\circ\text{C}$ 温度下裂解为具有反应活性的单体进入

反应腔室。气态单体在室温条件下沉积聚合在传感器表面形成致密多聚体 Parylene-C 膜结构。

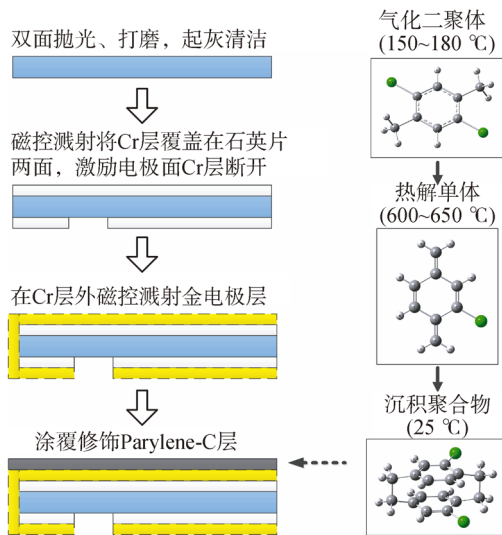


图 2 Parylene-C 增强型 QCM 制备过程

Fig. 2 Fabricating process of Parylene-C enhanced QCM sensor

4 系统设计

检测系统的系统结构如图 3 所示,下位机包括微控制器、频率合成器、模拟乘法器、模数转换器、电源模块与 USB 模块等。微控制器使用 ARM-Cortex M3 内核的嵌入式处理器。频率合成模块核心为 ADI 公司的直接数字频率合成器件(Direct Digital Synthesis, DDS)。系统的频率扫描范围为 0 ~ 50 MHz,最小扫频步进值 0.04 Hz,模拟-数字转换采样精度 24 位,采样的数据通过 USB 接口传输到 PC 机进行处理。下位机基本尺寸约为 125 mm×75 mm×50 mm。

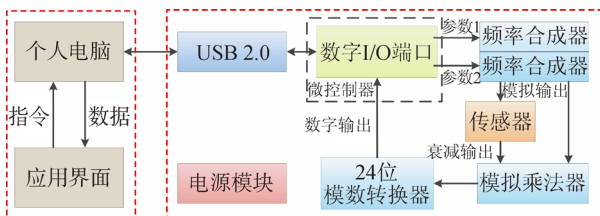


图 3 系统上位机与下位机结构图

Fig. 3 System structure diagram of upper computer and lower computer

系统程序流程如图 4 所示,上位机软件使用 C/C++ 编写,主要功能包括实验参数设置、数据接收、数据处理、图形显示与数据储存等。

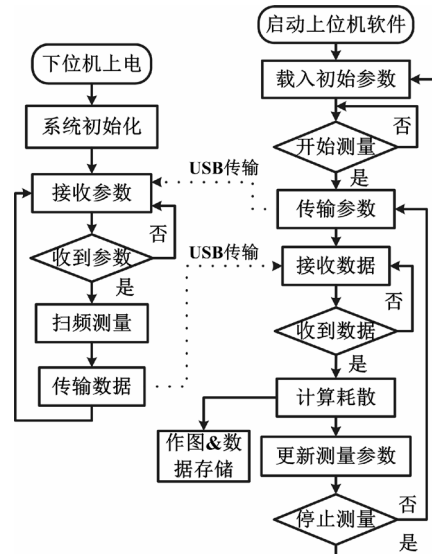


图 4 系统测量程序流程图

Fig. 4 Flow chart of measuring system

5 实验过程

5.1 实验材料与仪器

柠檬酸钠盐与健康捐献者全血的 1 : 9 混合样本来自于三甲医院检验科。实验中将全血样本在 2 500 r/min 的转速下进行 15 min 的离心处理以获得去血小板血浆。使用鞣花酸与 25 mmol/L 氯化钙水溶液作为 aPTT 试剂。使用十二烷基硫酸钠(SDS)配置 2% 水溶液清洗粘附有血浆样本的传感器。使用紫外和可见光分光仪 Lambda 950 测量样本凝固过程中的吸光度变化。使用 SYSMEX CS 5100 光学凝血仪验证系统测量与临床结果的一致性。

5.2 Parylene-C 增强型 QCM 评估

传感器涂覆修饰 Parylene-C 工序前后使用系统激励传感器,分别采集谐振频率附近电导谱信号,计算传感器电导谱峰值。使用 Parylene-C 增强型 QCM 传感器进行凝血反应测量重复性实验,记录传感器的有效使用次数。

5.3 aPTT 测量实验

凝血实验前,需要将鞣花酸与血浆样本按照 1 : 1 的比例混合,将混合后样本和氯化钙溶液放到 37 °C 水浴中 2 min。使用移液器将 100 μL 混合后样本通过外壳开口平稳滴加到芯片表面。耗散信号平稳后,使用移液枪滴加 50 μL 氯化钙溶液。使用 PBS 缓冲液分别替换血浆样本与氯化钙溶液,进行无样本和无氯化钙溶液阴性对照实验。

5.4 光吸收谱实验

光学法在凝血功能检测领域是一种标准分析方法。本文使用 Lambda 950 分光仪测量凝血 aPTT 样本吸光度数据,验证耗散参数在凝血过程中的参照价值。使用的样本来源于同一健康捐献者的同次采集。Lambda 950 使用扫描模式,波长设定为 680 nm 扫描 2 min。比色杯中放置 800 μL 处理好的血浆与 aPTT 鞣花酸混合 1:1 样本。加入 400 μL 预处理过的氯化钙溶液后凝血过程开始。整个实验过程和吸收光谱曲线记录的过程在暗室中进行。

6 结果分析

6.1 传感器评估结果

10 个传感器 Parylene-C 涂覆修饰工艺前后,电导谱峰峰值增加 $8 \pm 1\%$,图 5 为信号对比结果图。通过实际测试,Parylene-C 增强型 QCM 传感器有效重复使用次数为 30 次,信号如图 6 所示,第 1、10、20、30 次进行凝血实验采集的信号曲线变化趋势相同,信号稳定性好,相比于传统 QCM 传感器,可重用次数明显提高。且 Parylene-C 增强型 QCM 传感器稳定性更好,重复实验结果优秀。QCM 表面膜结构平整致密易于清洗,减弱了多次实验中表面环境的差异性,对于不同批次生产的传感器,减弱了不同批次传感器间差异性,提高了传感器品质。传统 QCM 金电极表面会与蛋白紧密结合难以清洗。本文设计的 Parylene-C 涂覆的 QCM 传感器重用性好,相比传统 QCM 可以有效降低实验成本。

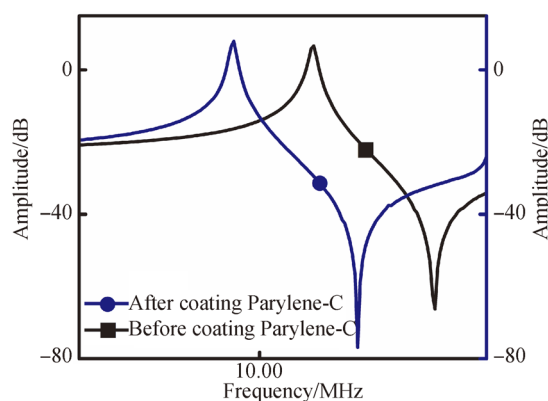


图 5 Parylene-C 涂覆修饰工序前后传感器信号对比
Fig. 5 Comparison of QCM devices signal before and after Parylene-C modification

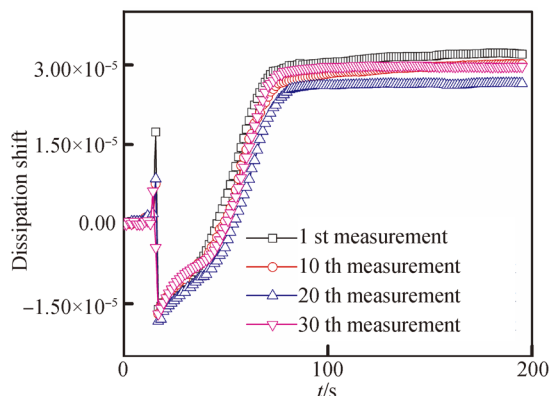


图 6 Parylene-C 增强型 QCM 凝血实验重复测量结果对比
Fig. 6 Comparison of repeated detection results of Parylene-C enhanced QCM in blood coagulation detection

将 Parylene-C 增强型 QCM 传感器与本文测量系统放置在恒温箱中,通过调节恒温箱使整个检测系统处于不同的环境温度中并保持相应温度恒定,读取传感器耗散因子参数以分析系统温度特性。根据 aPTT 实际测量环境,选择 $10 \sim 40^\circ\text{C}$ 进行系统温度特性分析。实验过程中,调节恒温箱温度由 10°C 逐渐升温至 40°C ,每 3°C 为一个温度测量点。每个温度测量点温度稳定后,采集系统输出耗散因子数据 5 min,并求该测量点数据平均值。传感器温度特性曲线如图 7 所示,在 $10 \sim 40^\circ\text{C}$ 范围内传感器耗散因子稳定性好,耗散最大偏移为 2.09×10^{-6} 。30 $^\circ\text{C}$ 温差下耗散因子最大偏移比 aPTT 测量的耗散偏移小两个数量级,温度变化造成的耗散因子偏移对凝血测量不会造成影响。因此在 $10 \sim 40^\circ\text{C}$ 条件下本文设计的基于 Parylene-C 增强型 QCM 传感器的耗散检测系统具有良好的温度稳定性。

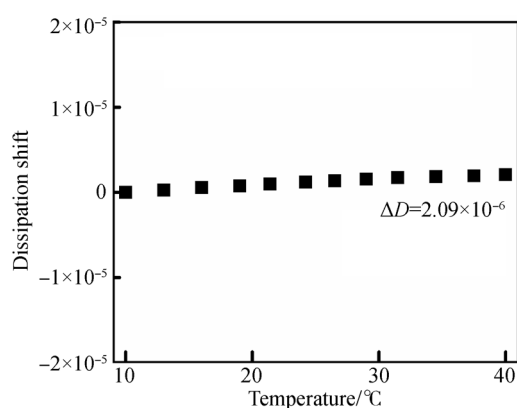


图 7 Parylene-C 增强型 QCM 检测系统温度特性实验结果
Fig. 7 Results of experiment on temperature characteristics of Parylene-C enhanced QCM detecting system

6.2 耗散因子测量实验

血浆样本的 aPTT 测量耗散曲线如图 8 矩形标志曲线所示。将氯化钙溶液加入反应腔,加入试剂扰乱了传感器表面液体体系,耗散系数突然增大,表面环境恢复平稳后,耗散系数迅速下降恢复到滴加试剂前数值附近。氯化钙溶液稀释了血浆样本,降低了血浆粘弹性,相比滴加前的样本,混合后样本耗散系数有一定下降。

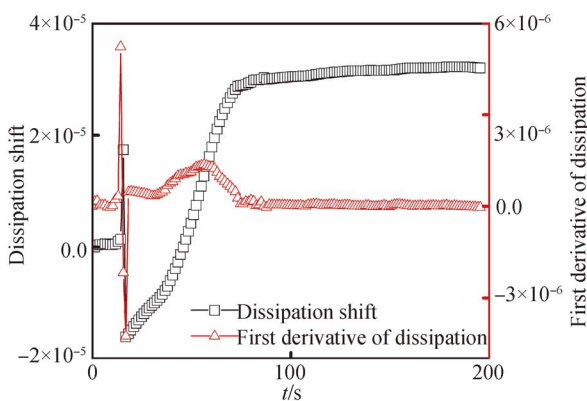


图 8 耗散曲线与耗散一阶求导曲线

Fig. 8 Dissipation curve and derivative curve of dissipation

加入氯化钙溶液后,血浆的内源性凝血反应被激活,纤维蛋白原转变为纤维蛋白并形成纤维蛋白网络使得血浆的粘弹性不断增大。起初耗散系数变化缓慢,随后系数快速增大,然后增速放缓

耗散系数曲线逐渐变得平缓,凝血过程趋于结束。

实验中获得耗散参数阶段明显曲线清晰,因此使用参数一阶导数判断 aPTT 开始与结束位置,耗散因子一阶导数曲线如图 8 三角形标志曲线所示。加入氯化钙溶液的瞬间,耗散一阶导数出现一个下降的尖峰,随后凝血反应加速直至趋于结束,导数曲线由平缓逐渐上升后下降最后趋于平缓。耗散系数一阶导数在凝血过程中的尖峰位置代表了凝血过程反应最迅速的时间点,这一特征在实验测量中稳定出现,因此可以作为判断凝血过程进行程度的标志点。本文使用滴入氯化钙溶液后耗散系数突然下降的时间点与耗散系数一阶导数在凝血过程中的最值点作为反应起止点,起止点间的时间差作为凝血反应的 aPTT 值。

6.3 系统重复性实验

表 1 中展示了同一捐献者同次采集样本进行的 10 次凝血实验结果,10 次测量 aPTT 值的变异系数为 1.48%,耗散偏移的变异系数为 3.97%。为了避免芯片因素对实验造成干扰,10 次重复性实验使用了同一片 QCM 芯片,每次实验芯片表面的湿度等因素不能保证完全一致,因此在多次测量中耗散偏移会有一定变化。耗散系数的变化反映了样本粘弹性的变化,不依赖于血浆中纤维蛋白与芯片表面的充分结合,因此相比于频率判断的方法,耗散原理对芯片表面环境的一致性具有更加宽松的限制。

表 1 系统同一样本十次重复性实验结果与分析

Tab. 1 Results and analysis of ten times repeatability test using same donor's sample

参数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
耗散偏移	5.14E-05	4.95E-05	5.03E-05	5.17E-05	4.82E-05	5.01E-05	4.78E-05	4.61E-05	4.70E-05	4.72E-05
CV1	3.97%									
aPTT/s	39.75	40.4	41.08	40.81	41.05	40.57	39.63	40.01	40.64	39.42
CV2	1.48%									

6.4 光学法对比与阴性对照实验

血浆凝固过程中,随着纤维蛋白的形成样本吸光度不断增大,随着凝血过程的结束,样本吸光度趋于稳定。实验中使用相同的试剂对比观察 Lambda 950 的吸光度曲线与系统的耗散曲线可以发现明显对应变化趋势,如图 9 所示。耗散检测曲线与光学检测曲线相同的时间点停止上升并趋于平缓。肝素是一种天然抗凝物质,可以增加 aPTT 值^[20],向样本添加 0.65 U/mL 肝素延缓凝

血反应过程,重新进行耗散与光学检测,样本凝固过程中两种方法的曲线出现相同的延迟,添加血浆阴性对照将实验中的氯化钙溶液换为 PBS 缓冲液,凝血过程没有被激活,由于滴加的缓冲液稀释了样本,其耗散相比滴加前有一定下降。不添加血浆阴性对照将血浆样本替换为 PBS 缓冲液,实验中没有凝固反应发生,滴加氯化钙溶液前后耗散参数基本不变。对比实验表明耗散因子曲线能够反映凝血的过程并且可以用于临床的 aPTT 检测。

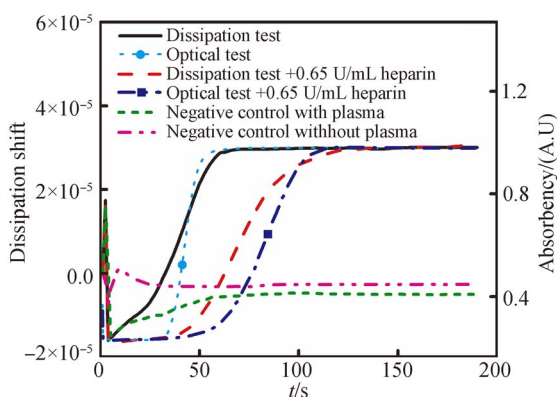


图 9 光学法对比与阴性对照实验结果

Fig. 9 Results of optical comparison test and negative control test

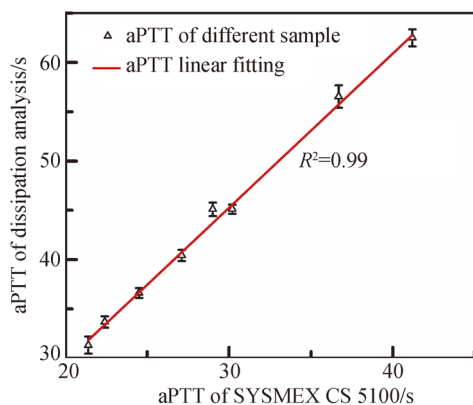


图 10 本文构建系统与 SYSMEX CS 5100 的 aPTT 测量结果对比

Fig. 10 Comparison of aPTT measurements between system described in this article and SYSMEX CS 5100

参考文献:

- [1] CARDENAS J, REIN S C, CHURCH F. *Overview of Blood Coagulation and the Pathophysiology of Blood Coagulation Disorders* [M]. Amsterdam: Elsevier Press, 2016.
- [2] HARRIS L F, CASTRO L V, KILLARD A J. Coagulation monitoring devices: Past, present, and future at the point of care [J]. *Trends in Analytical Chemistry*, 2013, 50: 85-95.
- [3] HARRIS L, LAKSHMANAN R S, EFREMOV V, et al.. Point of care (POC) blood coagulation monitoring technologies [M]. *Medical Biosensors for Point of Care (POC) Applications*, 2017.

6.5 临床对比实验

使用 SYSMEX CS 5100 光学凝血仪验证本文系统的临床应用价值。实验中从三甲医院检验科选取了 8 例捐献者的血浆样本,使用系统 aPTT 值与分析仪的标准结果进行对比,时间结果关联图如图 10 所示。直线为测量结果的线性拟合曲线,决定系数 R^2 为 0.99。结果表明,在临床应用中耗散法进行凝血参数 aPTT 检测具有很大的应用潜力。

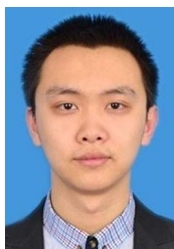
7 结论

本文设计制作了一种稳定低成本的 Parylene-C 增强型 QCM 传感器,搭建基于电导谱分析法的压电传感器耗散因子快速测量系统进行 aPTT 实验。Parylene-C 增强型 QCM 有效信号稳定,减弱了传感器表面差异性。耗散参数仅受传感器表面粘弹性影响,表面湿度变化对 aPTT 结果判读影响小。经过 Parylene-C 涂覆修饰,传感器峰峰值增强 $8 \pm 1\%$,有效使用次数为 30 次。系统温度稳定性好,30 °C 温差耗散偏移为 2.09×10^{-6} 。aPTT 重复实验变异系数为 1.48%。与 SYSMEX CS 5100 光学凝血仪线性拟合决定系数 R^2 为 0.99。实验证明,Parylene-C 增强型 QCM 耗散测量方法是一种稳定可靠凝血参数测量方案,适合不同场景下快速检测。系统同样可以用于 PT、INR 等其他凝血参数的测量及其他类型溶液分析实验。基于相似原理,系统具有支持 Lamb 波传感器等其他类型压电传感器测量应用的潜力,后续的研究工作正在进行。

- [4] HUSSAIN M, WENDEL H P, SCHMIDT K, et al.. QCM-D surpassing clinical standard for the dose administration of new oral anticoagulant in the patient of coagulation disorders [J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2017, 104: 15.
- [5] WITT V, PICHLER H, BEIGLBOECK E, et al.. Changes in hemostasis caused by different replacement fluids and outcome in therapeutic plasma exchange in pediatric patients in a retrospective single center study [J]. *Transfusion & Apheresis Science Official Journal of the World Apheresis Association Official Journal of the European Society for Haemapheresis*, 2017, 56(1): 59.
- [6] HUSSAIN M. QCM-D for Haemostasis Assays:

- Current Status and Future: A Review [J]. *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences*, 2016, 4(1): 121-132.
- [7] LEI K F, CHEN K H, TSUI P H, *et al.*. Real-time electrical impedimetric monitoring of blood coagulation process under temperature and hematocrit variations conducted in a microfluidic chip [J]. *Plos One*, 2013, 8(10): e76243.
- [8] CHEN D, SONG S, MA J, *et al.*. Micro-electro-mechanical film bulk acoustic sensor for plasma and whole blood coagulation monitoring [J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2016, 91: 465.
- [9] YANG C L, HUANG S J, CHOU C W, *et al.*. Design and evaluation of a portable optical-based biosensor for testing whole blood prothrombin time [J]. *Talanta*, 2013, 116(22): 704-711.
- [10] 薛严冰,李亚,于婧怡. 基于 PANI/SnO₂ 符合材料的 QCM 水果气体传感器[J]. *光学精密工程*, 2015, 24(10): 0511-0519.
- XUE Y B, LI Y, YU J Y. QCM fruit gas sensor based on PANI/SnO₂ composite materials [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2015, 24(10): 0511-0519. (in Chinese)
- [11] 张冬至. 静电诱导自组装碳纳米管薄膜的结构表征与电学性能 [J]. *光学精密工程*, 2014, 22(6): 1562-1570.
- ZHANG D ZH. Structure characterization and electric properties of electrostatic-induced self-assembly carbon nanotube films [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2014, 22(6): 1562-1570. (in Chinese)
- [12] HUSSAIN M, NORTHOFF H, GEHRING F K. QCM-D providing new horizon in the domain of sensitivity range and information for haemostasis of human plasma [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2015, 66: 579-584.
- [13] JIN J, JIANG W, YIN J, *et al.*. Stagnaro P. Plasma Proteins Adsorption Mechanism on Polyethylene-Grafted Poly(ethylene glycol) Surface by Quartz Crystal Microbalance with Dissipation [J]. *Langmuir*, 2013, 29(22): 6624-6633.
- [14] EFREMOV V, KILLARD A J, BYRNE B, *et al.*. The modelling of blood coagulation using the quartz crystal microbalance [J]. *Journal of Biomechanics*, 2013, 46(3): 437.
- [15] MULLER L, SINN S, DRECHSEL H, *et al.*. Investigation of prothrombin time in human whole blood samples with a quartz crystal biosensor [J]. *Analytical Chemistry*, 2010, 82(2): 658.
- [16] 李敬,潘海曦,郭振,等. Parylene 增强型声表面波传感器及其温度响应 [J]. *光学精密工程*, 2017, 25(12): 3048-3055.
- LI J, PAN H X, GUO ZH, *et al.*. Parylene-enhanced SAW sensor and its temperature response [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2017, 25(12): 3048-3055. (in Chinese)
- [17] YANG Y, WEI Z, ZHEN G, *et al.*. Stability Enhanced, Repeatability Improved Parylene-C Passivated on QCM Sensor for aPTT Measurement [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2017, 98: 41-46.
- [18] LAKSHMANAN R S, EFREMOV V, CULLEN S M, *et al.*. Measurement of the evolution of rigid and viscoelastic mass contributions from fibrin network formation during plasma coagulation using quartz crystal microbalance [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2014, 192(3): 23-28.
- [19] 黄佳. 高频小型石英晶体微天平的研究[D]. 东南大学, 2015.
- HUANG J. *Study on miniaturized high-frequency quartz crystal microbalance* [D]. Southeast University, 2015. (in Chinese)
- [20] SINAURIDZE E I, VUIMO T A, TARANDOVSKIY I D, *et al.*. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency [J]. *Talanta*, 2017, 180: 282-291.

作者简介:



丰 斌(1991—),男,山东青岛人,2014 年于山东大学获得学士学位,2015 年攻读中国科学院苏州生物医学工程技术研究所与上海大学联合培养硕士研究生,主要从事 QCM 传感器设计、测量系统设计与凝血应用研究。E-mail: fengbin@foxmail.com

通讯作者:



周连群(1981—),男,山东金乡人,研究员,博士生导师,2010 年于法国 Université de Franche-Comté 大学获得科学工程专业博士学位和中科院研究生院工学博士学位,主要从事微纳生物传感器及系统方面的研究。E-mail: zhoulq@sibet.ac.cn