

分析化学

Chinese Journal of Analytical Chemistry ISSN 0253-3820,CN 22-1125/O6

《分析化学》网络首发论文

题目: 用于人体健康监测的可穿戴传感器件研究进展

作者: 朱国建,陈爱英,王冉冉,孙静 DOI: 10.19756/j.issn.0253-3820.210664

收稿日期: 2021-08-07 网络首发日期: 2022-03-03

引用格式: 朱国建,陈爱英,王冉冉,孙静.用于人体健康监测的可穿戴传感器件研究

进展[J/OL]. 分析化学. https://doi.org/10.19756/j.issn.0253-3820.210664





网络首发: 在编辑部工作流程中,稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定,且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件,可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定;学术研究成果具有创新性、科学性和先进性,符合编辑部对刊文的录用要求,不存在学术不端行为及其他侵权行为;稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准,正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性,录用定稿一经发布,不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容,只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约,在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版,以单篇或整期出版形式,在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188,CN 11-6037/Z),所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

网络首发时间:2022-03-03 11:40:43

网络首发地址: https://kns.cnki.net/kcms/detail/22.1125.O6.20220301.1841.005.html

DOI: 10.19756/j.issn.0253-3820.210664

用于人体健康监测的可穿戴传感器件研究进展

朱国建 1,2 陈爱英 1 王冉冉*2,3 孙静 2

1(上海理工大学材料与化学学院,上海 200093)

2(中国科学院上海硅酸盐研究所,高性能陶瓷与超微结构国家重点实验室,上海 200050)

3(中国科学院大学杭州高等研究院,化学与材料科学学院,杭州 310024)

摘 要 可穿戴电子产品因其体积小、佩戴舒适、检测方便等优点,在测量人体生命体征和生理信息研究中受到越来越多的关注,在疾病诊断、康复治疗和日常健康评估领域具有广阔的应用前景。可穿戴传感器作为可穿戴电子产品中采集信息的关键模块,受到了广泛关注,获得了快速发展。本文主要聚焦可穿戴传感器在健康监测领域的应用,围绕关键的生理和生化指标检测,系统地阐述了相应可穿戴传感器的研究现状与前沿热点,分析了各类传感器的优势与不足,并对可穿戴传感器未来的发展趋势进行了探讨。

关键词 可穿戴传感器;健康监测;多功能传感器;柔性电子;评述

可穿戴设备是指可以佩戴在人体不同部位连续、实时获取物理、化学、生物量信息,从而为健康监测和医疗诊断等应用提供服务的设备。随着世界多国老龄化加剧,慢性病以及突发疾病引起的死亡或残疾问题日益突出,健康监护用可穿戴设备受到了广泛关注^[1-2]。可穿戴设备主要由传感器、电源模块、数据采集与信号传输模块等组成,其中传感器件作为可穿戴设备的主要功能部件成为当前的研究热点。已有一些综述文章报道了柔性可穿戴传感器用于人体健康监测的研究进展^[3],但大多集中在单一指标检测或单一传感器的应用探索。

本文针对动作、呼吸、脉搏、血压、心率、心电、汗液、唾液等关键的生理和生化指标,介绍了用于检测这些指标的主要可穿戴传感器类型,分析了各类传感器的优势与不足,综述了其研究进展,并对可穿戴健康监测传感器所面临的挑战和未来的研究方向进行了总结与展望。

1 单一指标监测

1.1 人体生理信号监测

1.1.1 身体动作监测

肢体动作与微表情监测对于健康评估、智慧教学、人机交互等领域具有重要意义^[4]。由于四肢弯曲和足部行走通常伴随较大的应变和压力变化,现有传感技术难以实现对这些变化 2021-08-07 收稿; 2021-11-27 接受

中国科学院中奥国际合作项目(No.GJHZ2046)和中国科学院仪器设备开发项目(No.YJKYYQ20180065)资助。

^{*}E-mail: wangranran@mail.sic.ac.cn

的直接测量。柔性压力/应变传感器具有感应范围宽、灵敏度高、轻便柔软、易集成的特点, 在穿戴式动作监测领域极具优势^[5-6]。

根据测试原理的不同,柔性压力/应变传感器主要分为电阻式、电容式、压电式和摩擦 电式。其中,电阻式压力/应变传感器的工作原理为器件在应力作用下发生变形,导电介质 的分布状态发生变化,导致导电通路发生变化,从而引起电阻有规律地变化。新颖的柔性导 电材料(如 MXene、碳纳米管(CNTs)、石墨烯和银纳米线等[7-8])以及独特的微纳结构设计 (如金字塔[9]、微柱和互锁结构等[10]) 使得电阻式压力/应变传感器的灵敏度和感应范围不 断提升。Wang 等[11]报道了一种基于三维自交联碳纳米棒阵列(CNA)的柔性医疗传感器(图 1A), 与二维碳纳米管网络和固体薄膜相比,这种自交联几何结构在应变下具有较高的抗裂 纹和断裂能力。该传感器在检测弯曲和低频振动(<6 Hz)方面具有高灵敏度和良好的稳定性 (~10000 次循环),可用于屈曲检测。通过跟踪监测与健康相关的静止震颤可对帕金森疾病进 行预诊断。Yang 等[12]通过模仿玫瑰花瓣的微观结构,开发了一种具有高灵敏度和宽压力检 测范围的柔性压阻式压力传感器。该传感器由分层聚苯胺/聚偏氟乙烯纳米纤维(HPPNF)薄 膜夹在两个微穹顶结构的联锁电极之间,由于联锁层次化结构扩大了三维变形率,所设计的 传感器的灵敏度高(53 kPa^{-1}),响应时间短(38 ms),再现性良好(>50000 次循环)。这种贴 合皮肤的传感器成功地展示了对人体运动状态的监测,如喉咙活动、脊柱姿势和步态识别。 虽然导电网络具有很高的灵敏度,但在压力/应变下其微结构变化具有不可控性,因此,电 阻式应变传感器的响应重复性仍有待提升。此外,电阻式压力/应变传感器难以实现对高频 压力/应变信号的响应,因而在高速运动监测方面存在困难。压电式传感器可以很好地满足 高频信号的检测需求,但压电材料多为无机非金属材料[13],如何在不降低其性能的前提下实 现柔性化仍是一个挑战。摩擦电式压力/应变传感器具有自供电的潜在能力,因而受到广泛 关注,在动作监测中得到了应用验证[14-15]。但是,摩擦电效应易受环境影响,器件的稳定性 和响应重复性等问题仍亟待解决。

1.1.2 呼吸监测

呼吸是重要的生命体征,呼吸监测主要包括对呼吸频率和呼吸深度的监测,为健康评估、呼吸系统疾病诊断和治疗(如哮喘、慢性支气管炎和肺气肿)提供重要信息^[16]。目前,最有效的呼吸信号检测方法包括呼出气直接测量和胸腔应变间接测量两种方式。基于压电和摩擦电工作机制的自供电压力传感器可直接感知呼吸气流的强度变化,进而产生相应的电压信号,但通常需要集成到口罩或面罩中使用,便携性略差,并且易受气流湿度干扰^[17]。将气湿敏传感器安置在口罩或面罩中也可用于检测呼吸频率和深度,但这类传感器响应速度较慢^[18]。

当人体呼吸时,胸腔和腹部会随着呼吸发生周期性的形变,从而间接反映出人体呼吸的状况。因此,可通过将压力/应变传感器贴于胸腔和腹部或集成到衣物中,间接获取呼吸信号。Fan等[19]提出了一种由导电纱线和尼龙纱线组成的摩擦电全纺织传感器阵列(TATSA,图1B)。TATSA具有高的灵敏度(7.84 mV/Pa)、短的响应时间(20 ms)和良好的稳定性(>100000次循环),可直接集成到衣服的不同位置,同时监视动脉搏和呼吸信号。然而,此类基于纺织物的传感器也有自身的缺陷:首先,在舒适和灵敏度之间存在内在的矛盾,为了获得高质量的信号,衣服的相关位置需要紧绷,因而不适宜长时间穿着;其次,信号结果易受身体运动干扰,只有在静态测量时才能获得较高质量的信号。相比之下,类似于粘合绷带的贴片式传感器比纺织品传感器更小巧轻便,更适用于动态监测。Chu等[20]将褶皱结构金属薄膜应变传感器放置在腹部和胸腔上测量呼吸速率和深度,褶皱结构有助于控制裂纹扩展,使传感器在保持灵敏度的同时具有更大的动态范围。该呼吸传感器尺寸比创可贴小,并采用三轴加速度计测量用户的运动,并可删除运动伪影,实验结果初步证明,在行走和跑步条件下,该传感器仍可正常记录呼吸信号。

综上,提升呼吸传感器在不同环境下的稳定性和可靠性,探索日常呼吸信号与特定呼吸系统疾病之间的关联性,有效地处理呼吸信息,包括数据的测量、传输、存储和分析,是目前呼吸传感应用需要解决的实际问题。

1.1.3 脉搏/血压监测

心率(HR)或脉搏是心脏周期的频率,脉搏波的细节会因年龄、身体状态甚至精神状态的不同而不同,中医将诊脉结果作为疾病判断的重要标准之一。脉冲信号来自动脉的压力回流,通常具有3个可清楚区分的波峰,通过适当的信号处理和模式识别方法可以揭示心脏和血管的状况。

光电容积描记法(PPG)是一种基于光学原理检测脉搏波的技术,利用发光二极管照亮动脉,并捕捉反射信号。由于特定波长的光吸收或反射的量取决于光路中存在的血液量,当动脉内的血液发生流动,PPG信号对血液体积的变化做出响应,从而反映心脏活动引起的周期性收缩和舒张^[21]。目前,大部分市售智能手表和健康手环都是采用 PPG 技术监测心率和血氧饱和度的变化。但是,该技术在佩戴者进行高强度运动或者有环境光噪声干扰的情况下,会影响心率监测的准确性。另一方面,许多 PPG 传感器体积较大、材质坚硬,不适合长期佩带,并被限制在身体特定部位使用,通常是手指或耳垂处。因此,有效解决 PPG 技术传感器的运动伪影以及长期穿戴舒适性将是今后的主要研究方向。

利用力电法进行心跳或脉冲波的采集以及心脏状况的监测已成为当前的研究热点,该方法可以对桡动脉、颈动脉及指尖上的压力进行长时间监测,得到相关参数。Yang 等^[22] 开发了一种基于编织织物结构的石墨烯应变传感器,检测了不同年龄人群和运动前后的脉搏搏动变化情况。由于石墨烯具有独特的交叉形态和裂纹扩展模式,该应变传感器显示出极高的应变系数(Gauge Factor, GF),分别为 500(0~2%)、10³(2%~6%)和 10⁶(>8%)。但是,传感器与皮肤界面的接触不稳定会导致所测信号信噪比较低、线性度差,难以进行定量分析。通过改进可穿戴压力传感器的介电层材料和柔性电极的表面微结构,可以改善非线性,提高灵敏度。Bao 研究组^[23]开发了一种采用锥形 PDMS 介质层和微毛结构界面的压力传感器(图 IC),微毛结构改善了传感器与不规则表皮表面的接触,显著提高了信噪比,并实现了对深颈内静脉脉搏(JVP)的成功监测。JVP 是检测心律失常或心包疾病的重要参数^[24]。除微毛结构外,研究者还发展了多种微结构。Zhou 等^[25]采用模板法设计了基于网格结构的有机金属框架(MOF)混合阵列,并制作了柔性压力传感器。MOF 混合阵列的层次结构模拟了人体皮肤的微/纳米级结构,实现联锁接触,可显著提高柔性对电极膜的机械变形能力,使得压力传感器响应速度快(< 1 ms),灵敏度高(可达到 307 kPa⁻¹),可用于监测手指运动和人体脉搏。

血压 (BP) 是反映人体血管状况特别是血液对血管压力的一项重要生理参数,通常采用收缩压和舒张压表征。目前广泛使用的袖带血压计便携性差,成本高,不利于对心血管疾病指标进行连续、分布式监测。因此,开发可穿戴、低功耗、无创、长期的血压监测传感器,对心血管疾病的诊断和预防至关重要^[26]。由于现有技术手段的限制,可穿戴传感器件仍无法实现血压的直接测量,许多研究者致力于开发基于脉搏波传导时间或者脉搏波系波形进行动态血压估计的新技术。Fang等^[27]直接在棉织物上喷涂碳纳米管(CNTs)溶液与FEP 无纺布,组成可在出汗状态下使用的摩擦电传感器件,棉织物固有的层次化结构提高了传感器对微弱脉冲的灵敏度,信噪比(SNR)为 23.3 dB,响应时间 40 ms,灵敏度高达0.21 μA/kPa。在机器学习算法的帮助下,该压力传感器可连续精确地测量收缩压和舒张压,其准确性与商用血压袖带相当。但是,这种方法需要一定的算法或数学模型支撑,并且需要用医用血压计进行校准估算,使用起来并不方便。利用超声成像手段进行生命体征监测是一条新的技术途径。为解决传统超声设备体积大、材质刚性、无法与人体表面良好耦合和难以连续监测等不足之处,Feng 研究组^[28]研发了一种柔性压电超声换能器阵列(图 1D),用于测量劲动脉血压。该器件厚度仅 1 mm,重 0.75 g,可轻柔贴附于皮肤表

面,达到与临床大型超声设备相近的测量精度,并可实现长期连续监测,监测过程中无需校准。

1.1.4 电生理信号

人体的电生理信号与大脑、心脏和神经的健康状况密切相关。生物电极是捕获和分析电生理信号的关键部件,可以测量细胞受到刺激后与相邻位置产生的电势差信号^[29]。为获得高质量、稳定的生物电信号,生物电极应满足以下条件:(1)尽量减小电极与皮肤之间的界面阻抗,以保证信号振幅足够大;(2)电极应提供稳定的接触界面,减少检测过程中的运动伪影;(3)电极还应具有良好的生物相容性,避免对人体造成损害。

Ag/AgCl 电极是目前临床应用最广泛的无创电极,通常与导电凝胶配合使用,可降低电极与皮肤之间的界面阻抗,提供稳定的生物电信号。然而,传统的 Ag/AgCl 电极也存在局限性:如用于减少接触阻抗的凝胶在长期测量后可能会引起皮肤过敏,并且凝胶易失水,不利于长程监测;此外,电极的刚性性质导致了较高的运动伪影。

为了克服湿电极技术的缺点,无需凝胶或粘合剂的干电极成为近年的研究重点。可穿戴干电极有望用于长程生物电监测,但干电极与皮肤的共形性差、粘附力低,因而界面接触阻抗较高,采集的生物电信号信噪比相对较低。在电极表面引入微结构可增加电极与皮肤之间的接触面积,提升界面稳定性。Chun等[30]受到章鱼触手启发,制作了一种防水的可拉伸碳基聚合物薄膜贴片,类吸盘结构使电极吸附在皮肤表面,吸附力约为 1.89 N/cm,在水下也能测量人体的心电图(ECG)。另一种可行的策略是改善干电极的界面粘附性。如图 1E 所示,Zhang等[31]通过溶液法制备了具有生物相容性的 PEDOT:PSS、水性聚氨酯和 D-山梨糖醇共混物的全有机、自粘性、可伸缩的干电极(PWS),具有高导电性和皮肤顺应性,在干燥和潮湿的皮肤条件下均具有良好的附着力。与其它干电极相比,该电极表现出明显较低的皮肤电极阻抗和较高的信号质量。这种干电极可在临床检测过程中准确地识别房颤患者的心律失常和肌肉活动。

受限于制备工艺、生物电信号串扰、稳定接触、制造成本等因素,干电极尚未上市。随着新型柔性电子材料和器件的发展,柔性生物干电极的形式和类型将会越来越丰富,性能优异、操作简便的生物干电极将为长程可穿戴健康监测系统带来新的机遇。

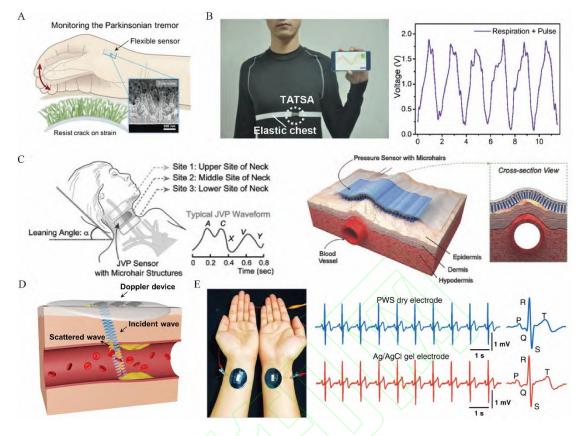


图 1 用于人体生理信号与动作监测的可穿戴传感器: (A)基于碳纳米棒阵列(CNA)的柔性应变传感器监测帕金森震颤示意图^[11]; (B)可间接采集呼吸信号的摩擦电式全纺织传感器阵列(TATSA)^[19]; (C)电容式压力传感器对深颈内静脉脉搏(JVP)的监测^[23]; (D)用于长期血压监测的新型多普勒超声传感器示意图^[28]; (E)具有良好粘附性的 PWS 干电极照片以及和商用Ag/AgCl 凝胶电极的 ECG 信号比较^[31].

Fig. 1 Wearable sensor for monitoring human physiological signal and motion: (A)Schematic diagram of flexible strain sensor monitoring Parkinson's tremor based on carbon nanorod array (CNA) [11];(B) Triboelectric full textile sensor array (TATSA) that can collect respiration signals indirectly^[19]; (C)Capacitive pressure sensor to monitor deep internal jugular vein pulse(JVP)^[23];(D) Schematic diagram of a new Doppler ultrasound sensor for long-term blood pressure monitoring^[28];(E) Photograph of PWS dry electrode with good adhesion and electrocardiogram (ECG) signal comparison with commercial Ag/AgCl gel electrode^[31].

1.1.5 人体表皮温度监测

人体皮肤表面温度受多种内源性和外源性因素的影响,包括新陈代谢、内分泌作用等生理变化,以及环境、饮食或生活方式等外部变化。因此,实时温度传感监测有助于自身预防和疾病诊断,并提供周围环境的信息。与人体皮肤紧密接触是高精度温度测量的关键。然而,传统的刚性温度探测器在不平整的表面上无法实现适形接触。为满足无创、连续、精准体温监测的要求,可穿戴

温度传感器件要求在 35~42℃的温度范围内具有柔韧性、生物相容性、轻薄和高灵敏的特性^[32-33]。目前,可穿戴表皮温度传感器的研究可分为基于热敏电阻以及热电效应的温度传感器。

热敏电阻的电阻值随温度而变化。当电阻随温度升高而增大时,该传感器为正温度系数(PTC)型;反之,则为负温度系数(NTC)型。相比于碳材料和聚合物组成的 PTC 型热敏电阻传感器,过渡金属氧化物构成了一种理想的高灵敏度和快速响应的 NTC 型热敏电阻,更适于检测微小的温度变化。Shin 等^[34]利用激光还原烧结(m-LRS)工艺,使镍金属电极和 NiO 传感器通道在 PET 衬底上实现无缝单片集成,得到一种性能优越的 NTC 型热敏电阻传感器。在室温(25℃)条件下,该温度传感器的电阻温度系数(TCR)为−9.2%/℃,热敏电阻材料常数 b 值(b 值越大,表示热敏电阻传感器的灵敏度越高)可达到 8162 K,是迄今为止报道的基于热敏电阻的温度传感器的最高灵敏度。m-LRS NiO 传感器可成功捕获人体吸气和呼气而引起的微小温度变化(图 2A)。

目前,热敏电阻传感器面临的一个挑战是应变敏感性,即皮肤的弯曲或扭转会改变电阻的精确测量结果。为减小应变影响,有研究者基于热电原理进行温度测量^[35],即将温差施加到热电材料的两端,在两端之间产生热电压,电动势使电子从热端移动到冷端,这种现象被称作"塞贝克热电效应"。此类基于热电效应的温度传感器需要在稳定的温差环境下才能正常工作,灵敏度和传感范围仍有待提高。Li等^[36]基于导电 MOF Ni₃(HiTP)₂的压阻效应和热电效应,设计制备了一种柔性压力-温度双功能传感器,该柔性传感器在感知温度时不受压力和应变的干扰,可以集成仿人体皮肤的传感阵列实现对温度的静态与动态分布的精准感知。Li等^[37]采用热电有机聚合物 PEDOT:PSS 对三维间隔织物进行改性,制备了全纤维自供电压温传感皮肤(PPSF,图 2B)。PPSF 的电阻为 2.2 Ω,塞贝克系数为 25 μV/K,温度检测分辨率可达到 0.1 K,响应时间仅为 1 s,随着温度和压力的变化,可产生独立的电压和电流信号。

此外,新型热致变色材料在可视化温度传感器中具有良好的应用潜力^[38]。He 等^[39]将热致变色微胶囊埋入聚乙烯醇/聚氨酯中,制备了可逆热致变色膜(图 2C),该薄膜的颜色随外界环境温度的变化而改变,通过与标准色卡比对,可快速探测体表温度。Chen 等^[40]报道了一系列具有核-壳结构的多功能导电水凝胶/热致变

色弹性体混杂纤维作为可穿戴应变和温度传感器,以监测人体运动以及身体和环境温度。

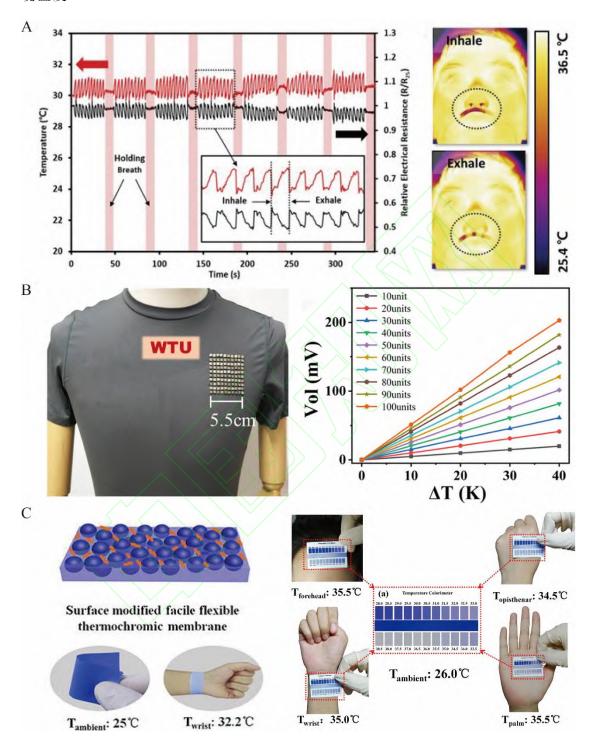


图 2 用于人体表皮温度监测的可穿戴传感器: (A)NiO 热敏电阻传感器捕获人体呼吸引起的 微小温度变化^[34]; (B)全纤维自供电压温传感皮肤阵列照片及电压信号^[37]; (C)快速探测体表温度的可逆热致变色膜^[39].

Fig. 2 Wearable device for monitoring human skin temperature: (A)NiO thermistor sensor captures tiny temperature changes caused by human breathing^[34];(B)Photograph of all-fiber self-powered voltage temperature sensor skin array and voltage signal^[37];(C)A reversible thermochromic film for rapid detection of body surface temperature^[39].

1.2 人体代谢物监测

除上述生理信号外,人体代谢物的生化参数与个体的健康状况密切相关,可为健康监测和疾病诊断提供更多的参考资料。可穿戴生理生化传感器通常采用化学方法检测生物物质的组成和含量^[41]。传感材料与目标检测物质之间的化学反应改变了传感器的电学特性,因此,可通过分析传感器的电学参数获取生理健康信息。根据检测样品的不同,主要可分为汗液检测、唾液检测和呼出气检测。

1.2.1 汗液监测

汗液是一种理想的用于无创生化检测的目标体液,相对于其它生物液体,汗液检测有非侵入性、样本易获取、可连续监测等优势。汗液中携带的无机盐离子(如 Na+、K+、Ca²+、Cl⁻等)以及代谢物(如葡萄糖、乳酸、尿酸等)可反映多种生化信息[42]。K+参与细胞代谢,Na+可增强神经肌肉的兴奋性,Cl⁻和 Ca²+在人体生理调节过程中也具关键性作用。糖代谢异常可导致糖尿病、胰腺炎等多种疾病。尿酸是嘌呤代谢的最终产物,过量的尿酸滞留在体内,可引起痛风等疾病[43]。

传统的汗液传感器采用高吸水性织物基底构建而成,采集汗液需要通过体育锻炼、电刺激或药物刺激产生大量的汗液,用户的使用体验不佳^[44]。目前,针对可穿戴汗液传感器的设计思路是将成熟的微流体处理技术与对表皮友好的柔性可拉伸衬底结合。在外部刺激或内部毛细管效应下,汗液通过精心设计的微通道流动聚集,微流体传感器可基于捕获的汗液样本(μL 或 nL 级)进行多参数定量分析^[45]。Sempionatto等^[46]制备了基于离子选择性电极(ISEs)的皮肤微流体传感器,用于检测运动产生的汗液中 Na+和 K+的浓度。通过在微流体储液器中选择性地加入更多的 ISEs,可实现多种电解质的测量。纸基微流体传感器是另一种非常有应用前景的生化检测技术。Cao等^[47]通过简单地折叠预先图案化的纤维素纸,开发了一种纸基三维微流体电化学集成装置(3D-PMED),用于实时监测汗液代谢产物。由于纸基微通道的毛细管作用,皮肤上的汗液被吸收到微流体网络中,并被导引到葡萄糖氧化酶(GOx)修饰电极上,很好地解决了装置的汗水堆积问题。

然而,以上传感器由于未集成电路部分,需要连接台式或移动式电化学工作

站进行汗液分析,严重限制了其使用范围。为解决此问题,Sempionatto等[48]基于眼镜构建了完全集成监测平台(图 3B),通过在眼镜的鼻桥垫上集成一个乳酸安培传感器和一个 K+电位传感器,并与眼镜臂上的无线电子电路板连接,可同时监测汗液乳酸和 K+浓度水平,不会产生明显的干扰信号。除了单一的电化学传感器外,研究者也开发了集成电化学和光学传感技术的分析平台。Rogers 等[49]受到生物燃料电池的启发,将 NFC(近场通信)电子系统与嵌入在一次性微流体基板中的电化学传感器进行磁耦合,设计出一种无电池、无线电子传感平台(图3A),该平台集成了计时微流体平台和嵌入式比色分析技术,可实时检测乳酸、葡萄糖、氯化物、pH 值和出汗率/流失率。

尽管此类微流体传感器研究已有很大进展,但下一代可穿戴式汗液传感器的发展仍面临一些挑战。例如,针对低出汗率人群(如久坐的人),需要具有更高灵敏度的传感器;小体积的汗液样本易受蒸发和污染的影响,这将降低分析结果的准确性;汗液内许多大分子标志物(如激素、多肽、蛋白质)仍无法得到有效检测 [50]。因此,未来应注重发展针对多场景和多目标物的可穿戴汗液传感器。

1.2.2 唾液监测

唾液也是常见的体液样本,含有多种生物标记物,如葡萄糖、乳酸、酶、抗体、激素等,在口腔中可取得大量唾液,有利于信号采集。Liao等[51]制作了用于检测唾液中葡萄糖和尿酸的柔性有机电化学晶体管(OECTs),将尿酸酶固定在石墨烯表面,用于选择性地检测尿酸,检出限为 10 nmol/L,比传统电化学方法降低约 3 个数量级。Arkawa等[52]将基于 GOD 的葡萄糖传感器与无线传感电路集成到单个齿套上,可在人造唾液中高灵敏检测 5~1000 μmol/L 葡萄糖。如图 3C 所示,为了消除唾液中抗坏血酸(AA)和尿酸(UA)对葡萄糖浓度准确测量的影响,Arkawa等[53]在葡萄糖传感器上形成了醋酸纤维素(CA)膜,抑制干扰,以准确测量唾液中的葡萄糖,新研制的牙套传感器可检测 1.75~10000μmol/L 浓度范围内的葡萄糖。

目前,已开发出用于原位分析唾液的传感器件,但实际的口腔监测环境还存在一些制约其发展的问题:一是生物相容性,因为整个系统是集成在口腔中,所以封装材料和电子电路材料的安全性都需要考虑;二是细菌的影响,口腔具有适宜细菌生长的湿度和温度,如果传感器未受保护,则会在传感器表面形成生物膜,严重影响设备的灵敏度,因此需要在不影响传感器与目标物接触

的情况下修饰抗菌涂层;三是要着重解决佩戴舒适性,无论是植入牙托,还是 齿套,都会产生异物感,不利于长期使用。

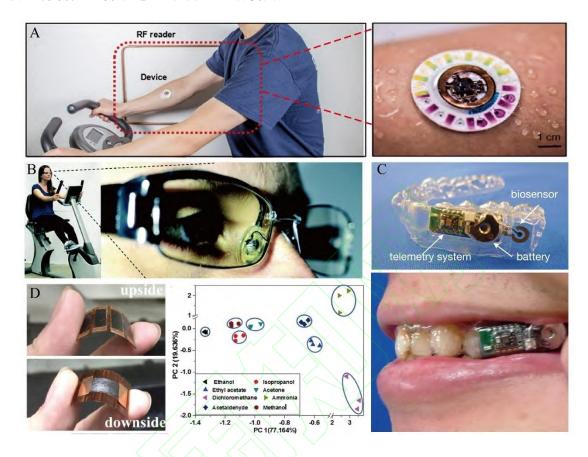


图 3 用于人体代谢物监测的可穿戴传感器:(A)无电池的汗液比色和体积分析微流体平台^[49];(B)基于眼镜的汗液监测平台^[48];(C)牙套式唾液传感器^[53];(D)可以区分多种 VOCs 气体的传感器阵列^[57]

Fig. 3 Wearable sensor for human metabolite monitoring: (A) Battery-free sweat colorimetric and volume analysis microfluidic platform^[49]; (B)Glasses-based sweat monitoring platform^[48];(C) Braces type saliva sensor^[53];(D) Sensor array used to distinguish multiple VOCs gases^[57]

1.2.3 呼出气体监测

大量实验证实了呼出气体中挥发性有机化合物(VOCs)与健康状况相关,表明 VOCs 分布(数量或种类)的变化可用于潜在健康风险的早期诊断和预警。如呼气中丙酮的阳性结果是糖尿病早期筛查的重要依据,氨可用于哮喘和血液透析的评估,一氧化碳测试已用于新生儿黄疸诊断^[54-55]。这些 VOCs 的浓度通常在μL/L 级,因此需要可穿戴 VOCs 传感器具有高灵敏度和低检测限。

具有大比表面积的石墨烯基功能材料为气体传感提供了高灵敏度、高选择性以及快的响应速度。Wang等[56]开发了一种用于丙酮测量的柔性化学传感器。采

用类似蝴蝶翅膀的仿生结构设计,合成了多孔壳聚糖-氧化石墨烯生物复合材料。该生物复合层夹在铜电极和纸基板之间,具有优异的机械强度和灵活性,阻抗随 丙酮浓度的变化而变化。通过脉冲喷射装置模拟糖尿病患者的呼吸流(2 μL/L 丙酮蒸气,相对湿度 85%)对传感器进行测试,表明其具有很高的灵敏度和特异性。有机气体传感器聚集成阵列与多元数据分析相结合,可以实现多组分 VOCs 的定量分析。Xu等^[57]设计了由 4 种卟啉修饰的还原氧化石墨烯膜组成的气体传感器 阵列(图 3D),用于 VOCs 生物标志物的高灵敏度检测。卟啉与不同 VOC 气体之间的特殊相互作用导致石墨烯薄膜的电导率发生变化。此传感器阵列可区分多种 VOCs,对丙酮和氨气的检测限低至 10 μL/L。虽然可穿戴气体传感技术研究已经取得一些进展,但环境空气的污染、湿度的干扰都会干扰 VOCs 的准确分析;并且,许多可穿戴式的 VOCs 追踪传感器尚未形成可实时无线监测的全集成设备。

2 多功能监测

将多功能传感元件集成到一个平台,这是近年来可穿戴电子技术发展的重要 趋势之一,未来的可穿戴电子设备应以同时对多种生理及生化指标进行实时检测、 提供更全面的人体健康和环境信息为最终目标^[58-59]。

为了解决对多种物理刺激解耦分析的难题, Zhang 等[60]制备了微结构框架支撑的有机热电(MFSOTE)材料温度-压力双功能传感器,将多信号干扰降至最低,该传感器利用独立的热电和压阻效应,将温度和压力转换为分离信号,温度分辨率小于 0.1 K,高压传感灵敏度高达 28.9 kPa⁻¹。类似地,多功能传感器阵列有望实现不同生理信号的同步和选择性测量。Yamamoto 等[61]提出了一种灵活、多功能的印刷式健康诊断传感器(图 4A),配备了一个三轴加速度传感器和由碳纳米管薄膜晶体管控制的紫外光传感器。这种一次性传感贴片的设计采用了低成本的制造方法,并且兼具佩戴舒适性,可同时监测皮肤温度、心率、紫外线照射和身体活动。Hua 等[62]设计了一种具有高度可伸缩性和适应性的矩阵网络(SCMN),6 种特定可扩展传感器单元集成在聚酰亚胺网络上,以实现温度、应变、湿度、光、压力等参数的精确解耦分析。然而,随着更多参数的引入,这种类型的器件通常具有复杂的结构,并且制造过程繁琐。

电子纹身(E-tattoo)或电子皮肤(E-skin)是最新开发的可穿戴电子产品,其重量轻,如人的皮肤般柔软,可紧密地贴合在人体皮肤上,进行无创、高保真检测 [63-65]。由于电子皮肤直接接触皮肤,需要确保其不会危害人体健康。因此,生物相容性材料是此类产品的首选。蚕丝蛋白是从蚕丝中提取的天然高分子纤维蛋白,由于其具有机械耐久性、可调谐的二级结构和良好的生物相容性而成为应用最多的材料之一,研究者采用各种方法提高蚕丝蛋白复合材料的延展性和导电性。 Wang 等[66]报道了一种基于石墨烯/丝素蛋白/Ca²+组合的多功能自愈合电子纹身(图 4B),通过简单的丝网印刷过程便可转移到人体皮肤上。石墨烯薄片形成的导电路径可响应外界应变、湿度和温度变化,具有灵敏度高、响应快速和长期稳定等优势,甚至在完全破裂后,0.3 s 内即可达到 100%的愈合效果。Gogurla 等 [67]推出了一种含碳纳米管的天然丝蛋白膜组成的多功能、生物兼容、超薄电子纹身系统(图 4C),电子纹身层压在皮肤上时,在机械变形下,其电导率非常稳定,可用于精确监测心电图和肌电图信号、测量皮肤温度,并协助药物的传递。

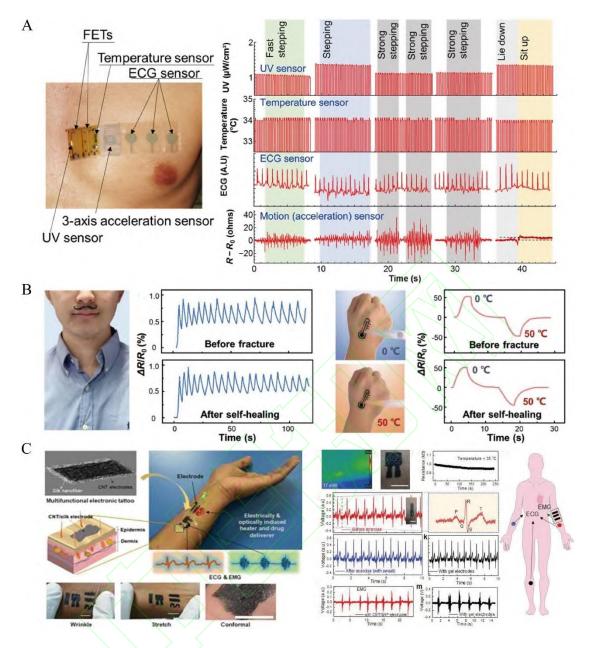


图 4 多功能可穿戴传感器: (A)配备三轴加速度传感器的健康诊断传感贴片^[61]; (B)石墨烯/丝素蛋白/Ca²⁺多功能自愈合电子纹身^[66]; (C)多功能超薄电子纹身^[67].

Fig. 4 Multifunctional wearable sensor: (A) Health diagnosis sensor patch equipped with three-axis acceleration sensor $^{[61]}$;(B)Graphene/silk fibroin/Ca²⁺ multifunctional self-healing electronic tattoo^[66];(C)Multifunctional ultrathin electronic tattoo^[67].

3 总结与展望

近年来,实时、智能监测需求日益增长,促进了可穿戴传感设备的快速发展,其中,可穿戴传感器作为重要的功能模块受到了广泛关注。研究者已研制出具有多种功能的柔性可穿戴传感器,其性能大幅度提升。本文以关键的生理指标检测为主线,系统阐述了相应的柔性可穿戴传感器的研究现状,探讨了各类传感器的

优势与不足。柔性新材料与先进柔性电子制造技术的发展拓展了传感器的设计理念,与传统传感器相比,新型柔性压力、应变等传感器的灵敏度和感应范围更佳。高灵敏度、低成本、便携和具有良好的长期稳定性的柔性传感器件的成功制造,预示着柔性可穿戴电子器件将成为未来个性化医疗领域的主流^[68]。然而,目前可穿戴传感器的实际应用仍存在一些挑战:

首先,稳定性、响应重复性以及不同器件之间的性能一致性是柔性可穿戴传感器获得应用的前提,目前这方面的研究相对较少。

其次,虽然许多柔性传感器展现出优异的性能,但制备工艺复杂,难以实现规模化制备。发展简单、便捷的柔性传感器制备方法,实现批量化制备,是其可用于实际应用的关键。

第三,多功能集成是柔性可穿戴电子的未来发展趋势,然而各种信号之间存 在串扰问题,实现互不干扰的多功能感知也是柔性可穿戴传感器的重要发展方向。

最后,全天候实时监测势必导致较高的能耗,因而发展低功耗传感器以及相应的电源优化管理方法也具有至关重要的意义。

References

[1]TRUNG T Q, RAMASUNDARAM S, HWANG B U, LEE N E. Adv. Mater., 2016, 28(3): 502-509.

[2]STOPPA M, CHIOLERIO A. Sensors, 2014, 14(7): 11957-11992.

[3] LIU Feng, HAN Jing-Long, QI Ji, ZHANG Yu, YU Jia-Luo, LI Wen-Peng, LIN Dong, CHEN Ling-Xin, LI Bo-Wei. Chin. J. Anal. Chem., 2021, 49(2): 159-171.

刘丰, 韩京龙, 齐骥, 张昱, 于佳洛, 李文鹏, 林栋, 陈令新, 李博伟. 分析化学. 2021, 49(2): 159-171.

[4]PANG Y, YANG Z, YANG Y, REN TL. Small, 2019,16(15): 1901124.

[5]ZANG Y P, ZHANG F J, DI C A, ZHU D B. Mater. Horizons, 2015, 2(2): 140-156.

[6] VATANI M, LU Y, ENGEBERG E D, CHOI J W. Int J. Precis Eng. Man., 2015, 16(7): 1375-1383.

[7]YANG Y N, SHI L J, CAO Z R, WANG R R, SUN J. Adv. Funct. Mater., 2019, 29(14): 1807882.

[8]CHAO M Y, HE L Z, GONG M, LI N, LI X B, PENG L F, SHI F, ZHANG L Q, WAN P B. ACS Nano, 2021, 15(6): 9746-9758.

[9] CHENG W, WANG J, MA Z, YAN K, WANG Y M, WANG H T, LI S, LI Y, PAN L J, SHI Y. IEEE Electron. Device Lett., 2018, 39(2): 288-291.

[10]NIU H S, GAO S, YUE W J, LI Y, ZHOU W J, LIU H. Small, 2020, 16(4): 1904774.

[11]WANG X W, FU W, GAO G H, MEHAY M S, ZHENG L, WANG H, ZHAO W, LOH K P, ZHANG T, HUANG W, LIU Z. npj Flexible Electron., 2020, 4(1):8.

[12]YANG T, DENG W L, CHU X, WANG X, HU Y T, FAN X, SONG J, GAO Y Y, ZHANG B B, TIAN G, XIONG D, ZHONG S, TANG L H, HU Y H, YANG W Q. ACS Nano, 2021, 15(7): 11555-11563.

[13]DUAN L Y, D'HOOGE D R, CARDON L. Prog. Mater. Sci., 2020, 114: 100617.

[14]HE F L, YOU X Y, WANG W G, BAI T, XUE G F, YE M D. Small Methods, 2021, 5(3): 2001041.

[15]MATHEW A A, CHANDRASEKHAR A, VIVEKANANDAN S. Nano Energy, 2021, 80: 105566.

[16]TOAN D, THANH N, HOANG-PHUONG P, NAM-TRUNG N, DZUNG VIET D, BELL J.Biosens. Bioelectron., 2020, 166: 112460.

[17]ZHONG J W, LI Z Y, TAKAKUWA M, INOUE D, HASHIZUME D, JIANG Z, SHI Y J, OU L X, NAYEEM M O G, UMEZU S, FUKUDA K, SOMEYA T. Adv. Mater., 2021,2107758.

[18]LUO Y, PEI Y C, FENG X M, ZHANG H, LU B H, WANG L. Mater. Lett., 2020, 260: 126945.

[19]FAN W J, HE Q, MENG K Y, TAN X L, ZHOU Z H, ZHANG G Q, YANG J, WANG Z L. Sci. Adv., 2020, 6(11): eaay2840.

[20]CHU M, THAO N, PANDEY V, ZHOU Y X, PHAM H N, BAR-YOSEPH R, RADOM-AIZIK S, JAIN R, COOPER D M, KHINE M. npj Digital Med., 2019, 2:8.

[21]ELGENDI M, FLETCHER R, LIANG Y B, HOWARD N, LOVELL N H, ABBOTT D, LIM K, WARD R. npj Digital Med., 2019, 2:60.

[22]YANG T T, JIANG X, ZHONG Y J, ZHAO X L, LIN S Y, LI J, LI X M, XU J L, LI Z H, ZHU H W. ACS Sens., 2017, 2(7): 967-974.

[23]PANG C, KOO J H, NGUYEN A, CAVES J M, KIM M-G, CHORTOS A, KIM K, WANG P J, TOK J BH, BAO Z N. Adv. Mater., 2015, 27(4): 634-640.

[24]CHUA CHIACO J M S, PARIKH N I, FERGUSSON D J. Cleve Clin. J. Med., 2013, 80(10): 638-644.

[25]ZHOU K, ZHANG C, XIONG Z, CHEN H Y, LI T, DING G L, YANG B D, LIAO Q F, ZHOU Y, HAN S T. Adv. Funct. Mater., 2020, 30(38): 2001296.

[26]CHENG Y M, WANG K, XU H, LI T G, JIN Q H, CUI D X. Anal. Bioanal. Chem., 2021, 413(24): 6037-6057.

[27]FANG Y S, ZOU Y J, XU J, CHEN G R, ZHOU Y H, DENG W L, ZHAO X, ROUSTAEI M, HSIAI T K, CHEN J. Adv. Mater., 2021, 33(41): 2104178.

[28]WANG F L, JIN P, FENG Y L, FU J, WANG P, LIU X, ZHANG Y C, MA Y J, YANG Y Y, YANG A M, FENG X. Sci. Adv., 2021, 7(44): eabi9283.

[29]FU Y L, ZHAO J J, DONG Y, WANG X H. Sensors, 2020, 20(13): 3651.

[30]CHUN S, KIM D W, BAIK S, LEE H J, LEE J H, BHANG S H, PANG C. Adv. Funct. Mater., 2018, 28(52):1805224.

[31]ZHANG L, KUMAR K S, HE H, CAI C J, HE X, GAO H X, YUE S Z, LI C S, SEET R CS, REN H L, OUYANG J Y. Nat. Commun., 2020, 11(1): 4683.

[32]KIM J, LEE M, SHIM H J, GHAFFARI R, CHO H R, SON D, JUNG Y H, SOH M, CHOI C, JUNG S, CHU K, JEON D, LEE S-T, KIM J H, CHOI S H, HYEON T, KIM DH. Nat. Commun., 2014, 5: 5747.

[33]KALTENBRUNNER M, SEKITANI T, REEDER J, YOKOTA T, KURIBARA K, TOKUHARA T, DRACK M, SCHWÖDIAUER R, GRAZ I, BAUER-GOGONEA S, BAUER S, SOMEYA T. Nature, 2013, 499(7459): 458-463.

[34]SHIN J, JEONG B, KIM J, NAM V B, YOON Y, JUNG J, HONG S, LEE H, EOM H, YEO J, CHOI J, LEE D, KO S H. Adv. Mater., 2020, 32(2): 1905527.

[35] FENG R, TANG F, ZHANG N, WANG X H. ACS Appl. Mater. Interfaces., 2019, 11(42): 38616-38624.

[36] LI Y X, WANG R R, WANG G E, FENG S Y, SHI W G, CHENG Y, SHI L J, FU K Y, SUN J. ACS Nano, 2021,16(1):473-484.

[37]LI M F, CHEN J X, ZHONG W B, LUO M Y, WANG W, QING X, LU Y, LIU Q Z, LIU K, WANG Y D, WANG D. ACS Sens., 2020, 5(8): 2545-2554.

[38]LIU R P, HE L, CAO M J, SUN Z C, ZHU R Q, LI Y. Front. Chem., 2021, 9: 539678.

[39]HE Y Y, LI W, HAN N, WANG J P, ZHANG X X. Appl. Energy, 2019, 247: 615-629.

 $[40] CHEN \, J \, X, WEN \, H \, J, ZHANG \, G \, L, LEI \, F, FENG \, Q, LIU \, Y, CAO \, X \, D, DONG \, H. \, ACS \, Appl. \, Mater. \, Interfaces,$

2020, 12(6): 7565-7574.

[41]ROSE D P, RATTERMAN M E, GRIFFIN D K, HOU L, KELLEY-LOUGHNANE N, NAIK R R, HAGEN J A, PAPAUTSKY I, HEIKENFELD J C. IEEE. Trans. Biomed. Eng., 2015, 62(6): 1457-1465.

[42]CHOI J, GHAFFARI R, BAKER L B, ROGERS J A. Sci. Adv., 2018, 4(2): eaar3921.

[43]LI G L, WEN D. J. Mater. Chem. B, 2020, 8(16): 3423-3436.

[44]SCHAZMANN B, MORRIS D, SLATER C, BEIRNE S, FAY C, REUVENY R, MOYNA N, DIAMOND D. Anal. Methods, 2010, 2(4): 342-348.

[45]LI S, MA Z, CAO Z L, PAN L J, SHI Y. Small, 2020, 16(9): 1903822.

[46]SEMPIONATTO J R, MARTIN A, GARCIA-CARMONA L, BARFIDOKHT A, KURNIAWAN J F, MORETO J R, TANG G D, SHIN A, LIU X F, ESCARPA A, WANG J. Electroanalysis, 2019, 31(2): 239-245.

[47]CAO Q P, LIANG B, TU T T, WEI J W, FANG L, YE X S. RSC Adv., 2019, 9(10): 5674-5681.

[48]SEMPIONATTO J R, NAKAGAWA T, PAVINATTO A, MENSAH S T, IMANI S, MERCIER P, WANG J. Lab Chip, 2017, 17(10): 1834-1842.

[49]BANDODKAR A J, GUTRUF P, CHOI J, LEE K, SEKINE Y, REEDER J T, JEANG W J, ARANYOSI A J, LEE S P, MODEL J B, GHAFFARI R, SU CJ, LESHOCK J P, RAY T, VERRILLO A, THOMAS K, KRISHNAMURTHI V, HAN S, KIM J, KRISHNAN S, HANG T, ROGERS J A. Sci. Adv., 2019, 5(1): eaav3294.

[50] IQBAL S M A, MAHGOUB I, DU E, LEAVITT M A, ASGHAR W. npjFlexible Electron., 2021, 10(17): 2100577.

[51]LIAO C Z, MAK C H, ZHANG M, CHAN H L W, YAN F. Adv. Mater., 2015, 27(4): 676-681.

[52]ARAKAWA T, KUROKI Y, NITTA H, CHOUHAN P, TOMA K, SAWADA S I, TAKEUCHI S, SEKITA T, AKIYOSHI K, MINAKUCHI S. Biosens.Bioelectron., 2016, 84: 106-111.

[53]ARAKAWA T, TOMOTO K, NITTA H, TOMA K, TAKEUCHI S, SEKITA T, MINAKUCHI S, MITSUBAYASHI K. Anal. Chem., 2020, 92(18): 12201-12207.

[54]BROZA Y Y, ZURI L, HAICK H. Sci. Rep., 2014, 4: 4611.

[55]HAICK H, BROZA Y Y, MOCHALSKI P, RUZSANYI V, AMANN A. Chem. Soc. Rev., 2014, 43(5): 1423-1449.

[56]WANG L L, JACKMAN J A, PARK J H, TAN EL, CHO NJ. J. Mater. Chem. B, 2017, 5(22): 4019-4024.

[57]XU H, XIANG J X, LU Y F, ZHANG M K, LI J J, GAO B B, ZHAO Y J, GU Z Z. ACS Appl. Mater. Interfaces, 2018, 10(14): 11785-11793.

[58]HARADA S, HONDA W, ARIE T, AKITA S, TAKEI K. ACS Nano, 2014, 8(4): 3921-3927.

[59]HO D H, SUN Q, KIM S Y, HAN J T, KIM D H, CHO J H. Adv. Mater., 2016, 28(13): 2601.

[60]ZHANG F J, ZANG Y P, HUANG D Z, DI C A, ZHU D B. Nat. Commun., 2015, 6: 8356.

[61]YAMAMOTO Y, HARADA S, YAMAMOTO D, HONDA W, ARIE T, AKITA S, TAKEI K. Sci. Adv., 2016, 2(11): e1601473-e1601473.

[62]HUA Q L, SUN J L, LIU H T, BAO R R, YU R M, ZHAI J Y, PAN C F, WANG Z L. Nat. Commun., 2018, 9: 244.

[63]CHOI M K, YANG J, KANG K, KIM D C, CHOI C, PARK C, KIM S J, CHAE S I, KIM T H, KIM J H. Nat. Commun., 2015, 6: 7149.

[64]HAN S, KIM M K, WANG B, WIE D S, WANG S, LEE C H. Adv. Mater., 2016, 28(46): 10257-10265.

[65]GONG S, SCHWALB W, WANG Y W, CHEN Y, TANG Y, SI J, SHIRINZADEH B, CHENG W L. Nat. Commun., 2014, 5: 3132.

[66]WANG Q, LING S J, LIANG X P, WANG H M, LU H J, ZHANG Y Y. Adv. Funct. Mater., 2019, 29(16): 1808695.

Research Progress of Wearable Sensorsfor Human Health

Monitoring

ZHU Guo-Jian^{1,2}, CHEN Ai-Ying¹, WANG Ran-Ran^{*2,3}, SUN Jing²

¹(School of Materials and Chemistry, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China)

²(The State Key Lab of High Performance Ceramics and Superfine Microstructure, Shanghai Institute of Ceramics, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200050, China)

³(School of Chemistry and Materials Science, Hangzhou Institute for Advanced Study, University of Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310024, China)

Abstract Wearable electronic products have received more and more attention in the measurement and quantification of human vital signs and physiological information due to their small size, comfortable attachment, and convenient detection. They also have broad application prospects in the fields of disease diagnosis, rehabilitation treatment and daily health assessment. Wearable sensors, as key modules for information collection in wearable electronic products, have received extensive attention and have achieved rapid development. This article mainly focused on the application of wearable sensors in the field of health monitoring, focusing on the detection of key physiological and biochemical indicators, systematically expounding the research status and cutting-edge hotspots of corresponding wearable sensors, analyzing the advantages and disadvantages of various types of sensors, and discussing the future development trend of wearable sensors.

Keywords Wearable sensors; Health monitoring; Multifunctional sensors; Flexible electronics; Review

(Received 2021-08-07; accepted 2021-11-27)

Supported by the Austrian-Chinese International Cooperation Project of Chinese Academy of Sciences (No.GJHZ2046) and the Instrument and Equipment Development Program Sponsored by CAS (No.YJKYYQ20180065).

