

注：国家自然科学基金资助项目（NO. 61601037; NO. 61601469）；

传感技术联合国家重点实验室开放课题（NO. SKT1902）

摘要：由于纸基微流控芯片的自驱动性、易制备、集成度高、低试剂消耗以及成本低等特点，近年来，在分析检测领域得到高度关注，然而，其最大不足是选择性和灵敏度难以满足实际需求。电化学传感器是一类以电极作为信号转换器，通过敏感元件的构筑，将电极表面物质化学反应的选择性和高灵敏相结合，并且由于电化学传感器结构简单，极易与纸基微流控芯片实现高度集成化，因此，电化学传感器与纸基微流控芯片的结合很好地解决了当前纸基微流控芯片在分析检测方面的不足。该文对纸基微流控电化学传感器芯片进行了研究综述，首先介绍纸基微流控芯片制备方面的特点和优势，以及纸基微流控芯片的加工制备方法，然后阐述了电化学传感器原理和电化学电极的制备方法，最后介绍了近几年纸基微流控电化学传感器芯片在环境、医学和食品检测方面的应用实例，并展望了纸基微流控电化学传感器未来研究趋势。

关键词：纸基微流控芯片；电化学传感器；电极制备

中图分类号：O657

文献标识码：A

文章编号：1006-883X(2020)12-0001-11

收稿日期：2020-11-10

DOI:10.16204/j.cnki.sw.2020.12.001

纸基微流控电化学传感器芯片的研究进展

肖疏雨^{1,3} 胡敬芳^{1,2,3*} 王继阳¹ 宋钰^{1,2,3*} 李延生^{1,2} 高国伟^{1,2}

1. 北京信息科技大学自动化学院，北京 100192

2. 北京信息科技大学传感器重点实验室，北京 100101

3. 中国科学院上海微系统与信息技术研究所传感技术联合国家重点实验室，北京 200050

0 引言

近年来，随着微电子技术、纳米技术、印刷技术、物联网技术等迅猛发展，以及社会各行业对微型化、便携化检测仪器需求的不断增多，尤其是在环境监测、食品分析、医学检测等方面，分析仪器总体在向着一体化、集成化、微型化、快速化的方向发展。1990年，Manz A等人^[1]首次提出微全分析系统（micro total analysis systems, μ TAS）的概念，该系统可将传统实验室中样品的检测分析过程集成到一个很小的芯片中，因此该技术又被称为“建在芯片上的实验室”，是目前仪器微型化的代表技术之一，其中，微流控芯片代表了微全分析系统的主要发展方向，微流控芯片一般采用微电子机械系统技术（micro-electro-mechanical system, MEMS）在几厘米大的玻璃、硅、有机聚合物等基底材料上制作沟道、微储液池、微混

合器等多种结构，借助微泵、微阀等功能模块将样品沿着微流通道运送至反应区和检测区，完成对试样的快速分析。近十余年，随着印刷、喷蜡打印、纳米打印等技术的应用，纸基微流控器件得到快速发展，并被广泛认为是微型快速检测装置发展的主流方向。相对传统的玻璃、硅等材料，纸基材质成本低、亲水性好、绿色环保，无外力驱动即可完成样品的储存、混合和流动，构建的纸基微流控芯片不仅成本低廉，并且解决了以往微流控芯片需要使用复杂外部仪器实现加工和定量分析的局限性。

利用纸基微流控芯片构建的检测分析平台大多采用的是比色检测法，这是因为显色剂很容易被固定多孔纸基表面，当与分析物反应时，会生成有色物质，在不通过外部仪器的情况下，可通过眼睛轻松读出生成的化学信号，但因肉眼观测效果不同及受光线环境

等因素的影响, 只能实现定性或半定量分析, 即使采用外部仪器获取图像进行分析检测, 其获得的检测灵敏度和选择性往往也难以满足实际需求^[2-3]; 而电化学检测方法是将化学信号转换为电信号, 实现对目标物灵敏检测的一种方法, 可以通过调节控制工作电极的电位、电流或通过特定纳米材料的固定, 使目标物反应局限在工作电极表面, 达到对待测物高灵敏、高选择性检测, 所以电化学方法能够很好地弥补传统比色法的不足, 提供更稳定和定量化的检测与分析^[4-5]。有文献报道, 采用纸基微流控电化学传感器方案, 在水环境重金属检测方面已突破 1×10^{-9} 的检测下限^[6]; 在 DNA、细胞、蛋白质等生物分子检测方面也得到了突破性的研究成果^[7-9]。纸基微流控电化学传感器芯片的应用研究在环境现场监测、食品安全快速分析、生物医学检测等领域逐渐显示出强劲的发展势头。本文将对纸基微流控电化学传感器芯片近年来的研究成果, 包括纸基材料的选择、芯片的结构设计、加工制备方法以及研究应用实例进行介绍, 最后对本研究领域的发展前景进行了展望。

1 纸基微流控芯片

1.1 纸基微流控芯片基底的选择

滤纸和色谱纸是目前纸基微流控芯片使用最广泛的基底材料。纸基底材料的选择需根据待分析物性质决定, 因为不同的纸基材料具有不同的尺寸、流速、厚度及孔径, 这些因素会影响纸的性质, 如生物大分子物质的检测, 应选择对生物分子结合能力强的硝化纤维素膜^[10]。研究中常用的纸材料是 whatman 1 号定性滤纸及 whatman 1 级色谱层析纸, 这 2 种纸的 α -纤维素含量高、表面光滑、结构均匀且不含添加剂, 保证了其质量、重现性和均匀性^[11]。纤维素、木素和半纤维素是纸张的主要组成成分, 其中纤维素是纸的基本构成单元。从图 1 中可看出, 纤维素中含有大量的

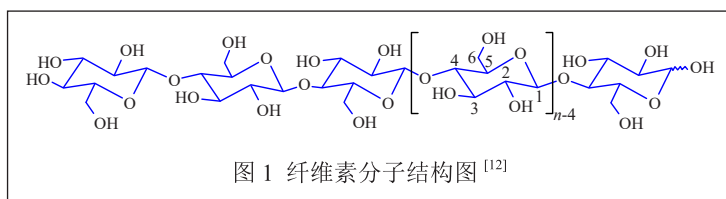


图 1 纤维素分子结构图^[12]

羟基, 因此纸张具有极强的亲水性, 此外, 纸特殊的多孔结构使纸具有独特的毛细作用, 可以不需借助泵或其他的外部驱动力使液体被动流动。

纸基还具有以下优点: (1) 纤维素分子间存在很强的氢键, 稳定性好, 不溶于水和一般溶剂; (2) 生物相容性好, 易于化学修饰, 因此很适合制作分析器件^[13]; (3) 纸张内部纤维呈网状交错分布, 比表面积大, 方便储存被测样品; (4) 柔韧性好, 易构建复杂的三维结构; (5) 可通过微生物降解或焚烧的方式处理, 环境友好。综上, 纸基完全满足微流控芯片加工制备的要求, 可代替传统微流控芯片的玻璃、硅、有机聚合物等基底材料。

1.2 纸基微流控芯片的加工制备方法

以纸为基底的微流控芯片首次由 Martinez A W 等人^[14]于 2007 年提出。纸基的应用极大地降低了制作成本, 且制备工艺简单。纸基微流控芯片可通过特定的加工技术在纸上加工出一定的微通道和相关的分析器件^[15], 即有选择性地使纸基部分区域疏水化, 实现微流通道的制备^[16]。常见的疏水性材料包括: 蜡、聚二甲硅氧烷 (PDMS)、SU-8 光刻胶、聚苯乙烯、烷基乙烯二聚体和聚甲基丙烯酸甲酰胺等^[13]。纸基微流控芯片的制备方法有紫外光刻^[17-18]、蜡印法^[19-20]、等离子体处理^[21]、喷墨打印、喷墨溶剂刻蚀^[22]、绘图^[23]、柔印^[24]和激光打印等技术^[25]。

1.2.1 光刻法

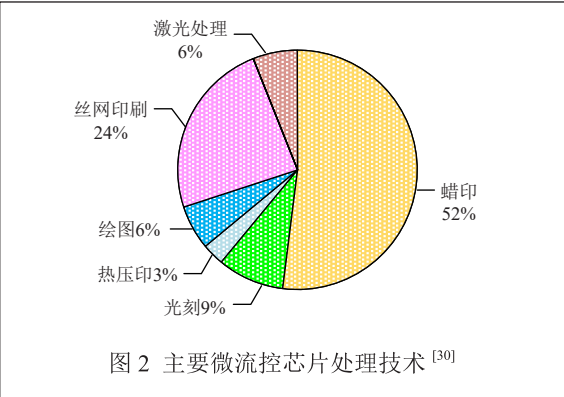
SU-8 光刻胶在光照或加热条件下极易发生交联反应, 形成不溶于水的高聚物^[26]。Martinez A W 等人^[27]用 SU-8 光刻胶浸渍整张纸, 并通过透明掩膜将光刻胶暴露在紫外光下进行选择性聚合, 透明膜上印有黑色墨水的区域会成为亲水通道, 而未被墨水保护的区域经紫外光照射后会成为疏水区, 最后清洗去除纸张上未暴露在紫外光下的光刻胶 (涂有黑色墨水区域), 清洗后可能有残留的溶剂, 因此需要等离子体处理完

全除去光刻胶。光刻法很早就应用在微流控芯片中, 它的分辨率高, 制作成本也高^[28]。

1.2.2 蜡印法

蜡印的制作工艺比较简单。蜡屏障可以通过喷蜡打印机打印或直接用蜡笔在纸上绘

制，再由热板或烘箱加热融化使蜡穿透纸张形成疏水屏障。虽然该方法的分辨率低于光刻法，但因其成本低，设计简单灵活而受到广泛关注。Santhiago M 等人^[29]通过在蜡印刷的纸上打印快速响应代码（quick response, QR），使用户能够快速评估对硝基苯酚的信息。张若剑等人^[30]对2016年6月之前的500篇左右专利文献进行了数据整理，发现蜡印法占微流控芯片主要处理技术的52%、丝网印刷技术占24%，具体数据如图2所示。



1.2.3 丝网印刷

丝网印刷是一种基于压力的印刷技术，图案通过一层编织网在纸或其他材料上印刷。Dungchai W 等人^[31]通过石蜡丝网印刷的方法制作纸基微流通道，并成功用于葡萄糖和全铁的同时测定，首先制作丝网印刷模板，使用刮板挤压固体蜡，使其通过丝网孔眼附着在滤纸上，最后通过热板加热使蜡融化；唐华等人^[32]提出了一种基于紫外光固化丝网印刷的方法，先将设计好的亲水通道图案制成200目的丝网印版，在刮板作用下使配置的光油不断渗透纸张内部，完全渗透后再经紫外光固化即完成，制作过程如图3所示。

1.2.4 喷墨刻蚀和喷墨打印

喷墨刻蚀是先将整张纸进行疏水化处理，再用喷墨打印机将溶剂打印在目标位置处以溶解纸基表面的疏水聚合物分子，从而获得亲水通道^[33]。蔡龙飞等人^[34]用十八烷基三甲氧基硅烷处理滤纸，使其呈现疏水性，用表面活性剂（双亲性试剂）Triton X-100为打印液，经廉价喷墨打印机打印后的区域

成为亲水区，制作过程简单快速。

喷墨打印也是目前很流行的一种印刷方法，常用于微小器件的打印。该方法用疏水性材料替换墨粉，将设计好的疏水通道打印在滤纸上，加热发生聚合反应形成疏水屏障^[35]。喷墨打印对墨水的要求较为严格，常需要调整其黏度和表面张力等，防止喷头堵塞，实现更高的打印精度。喷墨打印同样具有成本低、可批量生产和分辨率高的优点，但需要对墨盒进行改装，比蜡印法稍复杂。

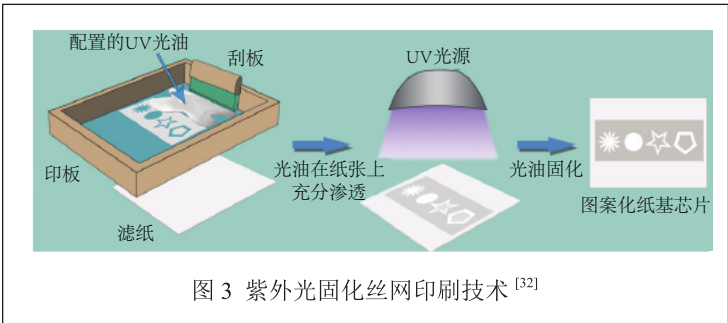
1.2.5 其他方法

切割法根据设计好的图形用电脑操控切割刀，制作过程不需要使用化学试剂，但需要昂贵的设备。Li Xu 等人^[36]提出了一种应用等离子处理技术在纸张表面制作微流控图案的方法，先采用烷基烯酮二聚体对纸张进行疏水处理，之后将纸样品夹在两个相同图案的镂空金属掩模之间，放入真空等离子体反应器中处理，使未被掩模覆盖的区域恢复亲水性。该方法操作比较简单，但是需要特制的金属掩膜。

1.2.6 3D 纸基微流控芯片的加工与制备

三维（3D）纸基微流控芯片是由二维纸芯片在z轴上叠加制成的。3D纸基微流控芯片能实现高通量运输液体，所需的样品体积更少，还可以完成需要多步化学反应的检测实验，具有广阔的发展前景。

3D纸芯片制备工艺有3种常用的方法：折纸法、双面胶带黏贴法和喷胶粘贴法^[37]。Martinez A W 等人^[38]通过双面胶带和多层纸叠加的方式制备了三微流控纸芯片。纸张上的疏水性聚合物（光刻法）划分了流体横向移动的通道，双面胶带将相邻纸层分隔开，为保证液体垂直运输可以在胶带上打孔，同时纤维素粉放置在胶带孔隙处来和纸基连通。Liu Hong 等



人^[39]报道了一种基于折纸原理的三维纸芯片制备方法,如图4(a)所示,通过光刻法设计微流通道,设计时需将每层的亲水区位置相对应,使溶液顺畅流动,最后通过手工折叠即可完成;Lewis G G等人^[5]利用喷胶黏贴的方法提出了一种高效且高通量的三维纸芯片的制备工艺,该方法仅需将纸张对齐,避免了对准和装配步骤,可一次性制备上百个;Wang C C等人^[40]设计了一种可弹出式的电化学分析装置检测 β -羟基丁酸盐,如图4(b)所示,将血液滴在酶反应区等待两分钟后,通过手指按压将纸基闭合,使得酶促反应生成物经毛细作用运输到电极,实现电化学检测,该设计的灵感来源于可弹出式贺卡,这样的结构使得改变流体路径和控制定时成为可能,通过折叠和展开实现简单的阀门控制,在测量更加准确的同时还降低了酶的成本。

2 纸基电化学传感器

电化学传感器的工作原理是依据待测物的电化学性质,将待测物质的化学变化转化为电信号输出,进而实现待测物组分的检测^[41]。其优势是:(1)高选择性,可通过化学修饰电极表面或通过控制电位有选择性地吸附目标待测物;(2)灵敏度高,检测限低^[42];(3)成本低、体积小、可集成化及微型化。

根据电极的数量不同,可将电化学传感器分为二电极系统和三电极系统。三电极系统包含工作电极、

对电极和参比电极,如图5所示,二电极系统不含参比电极。工作电极是主要研究对象,化学反应在其表面发生,对电极和工作电极一起构成极化回路,允许极化电流流过。参比电极和工作电极共同构成测量回路,无极化电流流过,其作用是在测量过程中为工作电极提供一个稳定的电极电位,可以消除电极电势因极化电流而产生的误差。由此可以看出,电极是电化学传感器的核心元件,是电化学传感器性能的决定性因素。

2.1 纸基电极的加工方法

常见的电极材料是碳电极和金属电极。电极的形状和成分对电化学检测结果的影响很大^[42]。传统电极体积大,耗材多,需要放置在一个体积较大的电化学池中工作,难以实现微型传感器制造,而且使用完毕后需要及时清洗,耗时费力,清洗不干净还会对下一次实验造成干扰。相反,纸基电极的制作过程相对简单,试剂样品消耗少,可实现微型传感器加工,且易批量生产。

2.1.1 丝网印刷和模板印刷

丝网印刷:使用定制的丝网模板将墨水印刷在滤纸上,墨水由粘合剂与石墨或碳纳米管等其他导电形式的碳混合而成,还可以在该混合物中添加化学修饰剂,如普鲁士蓝(PB)。丝网印刷电极首次由Dungchai W等人^[44]报道,采用光刻法构建微流控通道,应用丝网印刷方法制备碳电极,并用普鲁士蓝修

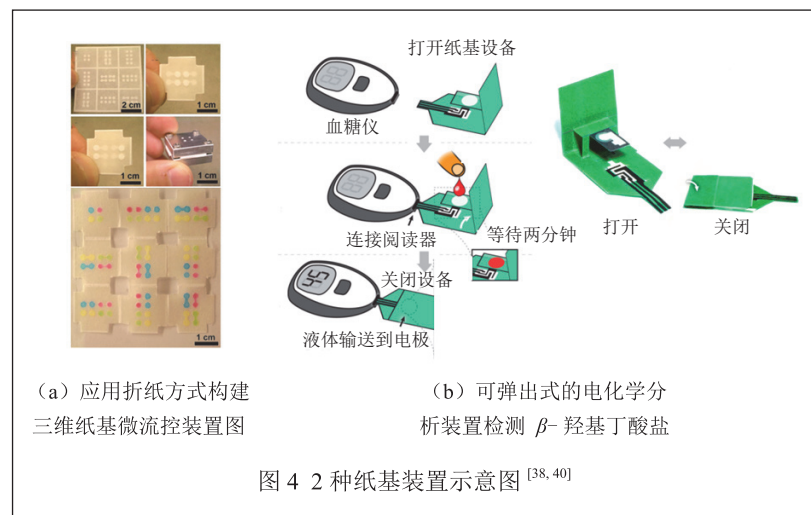


图4 2种纸基装置示意图^[38,40]

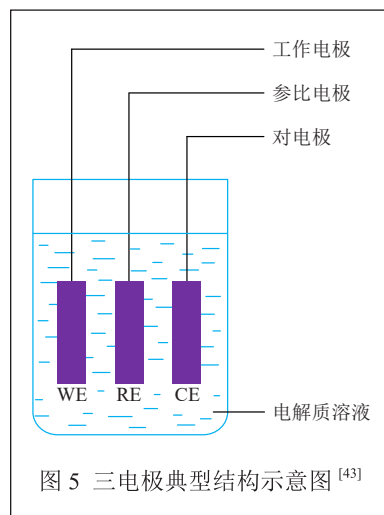
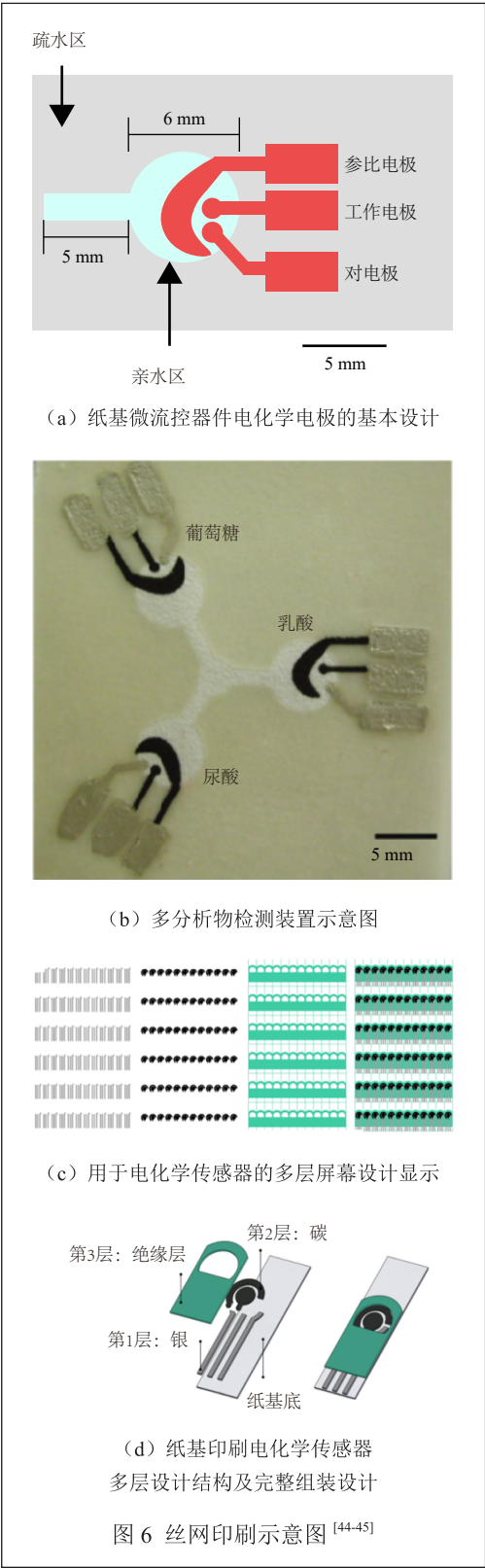
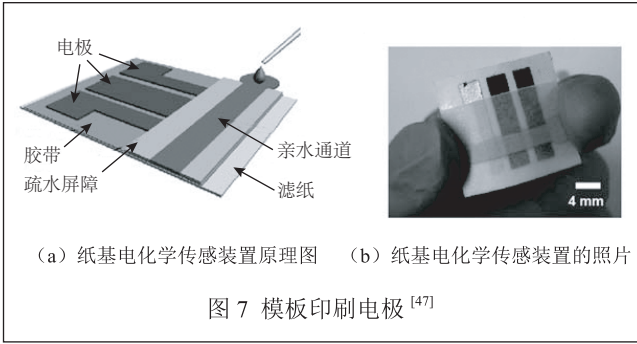


图5 三电极典型结构示意图^[43]



饰电极来提高 H_2O_2 检测的选择性，其中工作电极和对电极由含普鲁士蓝的碳墨水制成，银 / 氯化银墨水丝网印刷构建参比电极和导电垫，电极结构如图 6 (a) 所示。多分析物检测装置如图 6 (b) 所示，可用于葡萄糖、乳酸和尿酸的同时分析。Smith S 等人 [45] 通过丝网印刷在滤纸上制备了大批量的传感器，图 6 (c) 显示了纸基传感器每层的屏幕设计，总共 72 个传感器被打印在一张 A4 纸上，其中丝网印刷步骤是先印刷一层银 / 氯化银，再印刷碳墨水，最后再用蜡染制作绝缘保护层，完整的传感器设计如图 6 (d) 所示。

模板印刷是用透明胶带或者固体薄膜代替传统的丝网材料制作掩模，掩模板可以通过手工或激光切割制作 [46]。Nie Z H 等人 [47] 用激光切割机在双面胶带上切割图案，再将此模板黏在纸基底上，用墨水填充开口部分，烘烤后电极制备完成，再通过另一双面胶带将带有纸基通道的基底固定在电极上形成保形接触，如图 7 所示。



2.1.2 石墨铅笔勾画

铅笔芯电极是一种廉价且易操作的电极制备方法，铅笔芯由石墨颗粒、聚合物粘合剂及其它添加剂（如粘土）混合制成，导电性好，成本低，可在铅笔芯中添加不同的修饰成分提高电极性能。Santhiago M 等人 [48] 利用未改性的石墨铅笔作电极材料，采用双电极系统进行葡萄糖的电化学检测，使用掩模和银墨水构建参比电极和辅助电极，石墨铅笔为工作电极。纸上石墨铅笔勾画是获得导电轨迹最简单的方法，石墨轨道不仅轻、坚固，还有稳定的抗辐射、热和化学腐蚀能力，这些特征都促进了石墨铅笔勾画的发展 [49]。

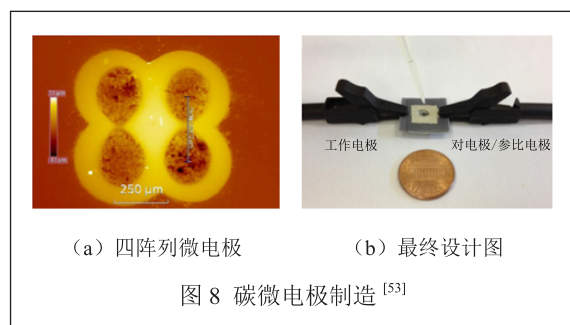
2.1.3 喷墨打印

喷墨打印工艺简单，成本低，与丝网印刷相比，喷墨打印机打印出的电极厚度更薄，界限明显，可精确产生皮升 (pL) 大小的墨滴 [33]，分辨率高，灵敏度高，可批量生产，且可同

时打印多种试剂。由于喷墨打印便于控制,更适合对电极进行加工和改性。导电墨水可根据其导电成分不同分为碳系导电墨水、聚合物导电墨水及金属导电墨水^[50]。Abadi Z 等人^[51]应用喷墨印刷技术印刷银纳米粒子(AgNPs)制备生物传感器电极用以葡萄糖的检测,实验结果表现出强烈的电化学响应;Abe K 等人^[52]提出了一种用单张滤纸制作横向流动免疫层析装置的喷墨打印方法,该方法只需要一个印刷设备就可可在一张滤纸上刻印微流控通道并分配免疫油墨,使用该纸基免疫传感装置可在 20 分钟内检测到至少 10 $\mu\text{g/L}$ 的人免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG) 的浓度。

2.1.4 其他电极制作方法

Santhiago M 等人^[53]提出了一种简单的基于电化学分析的微电极制作方法,首先将指定大小的孔用 CO_2 激光刻蚀到透明膜上并用碳糊回填,回填的孔会在激光烧蚀作用下形成椭圆形的微电极,如图 8 (a) 所示;为进行电气连接,工作电极与银丝网印刷纸结合成夹层式双电极结构,图 8 (b) 展示了最终设计方案图,实验用酞菁钴作氧化还原介质,测定了半胱氨酸含量。



对于金属电极除了溅射和蒸发沉积薄膜,还可以用金属微丝直接进行电化学检测,和碳墨水相比,金属微丝的电阻更低,更有利于电信号的传递,但成本较丝网印刷碳电极高一些。Fosdick S E 等人^[54]首次将金微丝电极应用至折纸分析装置中。

3 纸基微流控电化学传感器芯片的发展与应用

纸基微流控技术可以实现即时检测功能,即样品进,结果出,因此已广泛应用在医疗、食品和环境监

测等方面。本节主要介绍电化学检测结合纸基微流控芯片的应用。

3.1 医学领域

对于资源有限的发展中国家来说,纸基微流控芯片的应用极大地降低了某些疾病的检测成本。Kit-Anan W 等人^[55]制备了一种应用喷墨打印聚苯胺改性丝网印刷碳电极实现抗坏血酸(维生素 C)检测的一次性纸基电化学传感器,实验结果表明,抗坏血酸在 30 ~ 270 μm 范围内,其灵敏度约为 17.7 $\mu\text{A/mm}$,检测限约为 $30 \pm 3 \mu\text{m}$,有较好的检测性能,三电极通过丝网印刷在滤纸上,然后聚苯胺被连续喷墨印刷在工作电极上,经测试,印刷 5 层聚苯胺的效果最好,聚苯胺修饰工作电极提供了比裸碳石墨糊电极大 10 倍的电流峰。王贺等人^[56]构建了一种三维纸基微流控芯片,联合电化学和比色法共同实现人血清中癌症标志物(microRNA)的检测,工作电极上原位生长金纳米粒子,经水热法合成的功能化金属有机框架催化材料通过目标物的链置换反应与修饰电极相连,三维纸基结构如图 9 所示,图 9 (a) 中间区域中 8 mm 的圆为电化学检测区,4 个 5 mm 的小圆为比色检测区,实验时仅需将液滴滴落在橙色区域的亲水区中,液滴便会在毛细力作用下沿着微流通道到达检测区,同时液体还会将三电极连通。

3.2 环境监测

环境污染问题日益严重,空气质量监测以及工厂排放的重金属离子对水质的污染等问题是我们关注的热点,应用微流控芯片可以实现简单快速地检测,不需要将样品带回实验室进行一系列复杂操作。

当塑料矿泉水瓶不符合标准运输规范时,瓶中水在阳光的作用下会释放出双酚 A (毒性大) 直接造成饮用水的污染。Jemmeli D 等人^[57]报道了一篇仅需添加样品即可检测双酚 A 的电化学装置,如图 10 所示,提前在纸基中加入配置好的缓冲液,纸的纤维素纤维网络可以储存溶剂蒸发后的缓冲盐,双酚 A 样品加入后,缓冲盐被溶解以充当工作溶液,检测限为 0.03 μm ,其中工作电极由炭黑改性油墨印刷,炭黑具有高表面积和体积比,使电极具有高灵敏度,应用方波伏安法检测,在河流和饮用水样品中都得到了令人

满意的回收值。

镉和铅是水中常见的重金属污染物，重工业的发展已经给各大湖泊河流造成了不同程度的污染，重金属的毒性和生物累积性会通过富集作用进入生物链，给大自然造成伤害，前几年常报道工厂因非法排放造

成大面积水污染的新闻，所以实现水中重金属离子快速准确的现场检测是十分必要的。Shi J J 等人^[58]组装了一个简单的微流控芯片检测 Pb(II) 和 Cd(II)，该装置由一条滤纸带和商业印刷电极构成，如图 11 所示，商用丝网印刷碳电极用双面胶带黏贴在自制的疏水性聚甲基丙烯酸甲酯平台上，滤纸带完全将三电极覆盖，当溶液流经电极表面时发生电化学反应，电化学分析通过原位沉积 500×10^{-9} 的铋进行，最终得到铅和镉 ($0 \times 10^{-9} \sim 100 \times 10^{-9}$) 的检测限分别为 2×10^{-9} 和 2.3×10^{-9} ，具有优异的分析性能；Ruecha N 等人^[59]提出了一种同时检测锌 (II)、镉 (II) 和铅 (II) 的电化学方法，该方法应用石墨烯—聚苯胺 (G/PANI) 纳米复合材料改性丝网印刷碳电极，增加了电子转移速率，增强了电极导电性，通过阳极溶出伏安法 (ASV) 测定锌、镉和铅。阳极溶出伏安法因其灵敏度高且重现性好等优点，已被广泛用于水中重金属离子 Pb(II) 和 Cd(II) 的检测。实验中，G/PANI 纳米复合材料修饰的电极未受到其他金属的影响，说明该电极具有选择性，为验证该方法的适用性，对人血清中的锌、镉和铅的浓度进行检测。进行了 3 次实验，每次实验的 3 种离子浓度均不相同，结果显示，锌、镉和铅的检测限分别为 $1 \mu\text{g/L}$ 、 $0.1 \mu\text{g/L}$ 、 $0.1 \mu\text{g/L}$ ，重现性好，回收率高；Mariana M S 等人^[60]应用一次性电化学横向流动纸基装置对海水和污泥中的重金属离子进行检测，该装置由一个具有过滤和检测能力的一次性传感器（利用纸张本身）以及蜡和丝网印刷电极组成，由于各金属离子的氧化电位不同，因此可根据氧化电位值判断溶液中存在的重金属离子，图 12 (a) 展示了掺泥样品的纸基检测示意图，只要通道够长是可以有效过滤

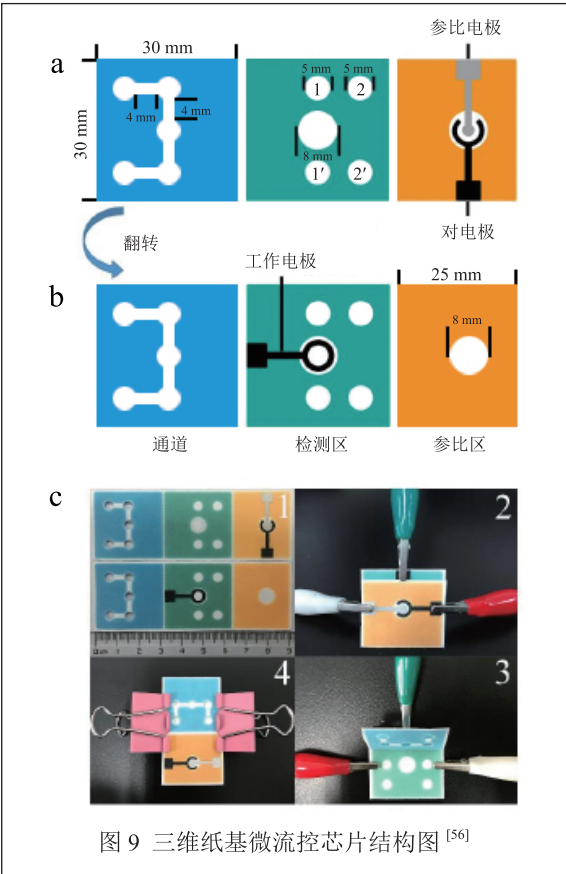


图 9 三维纸基微流控芯片结构图^[56]

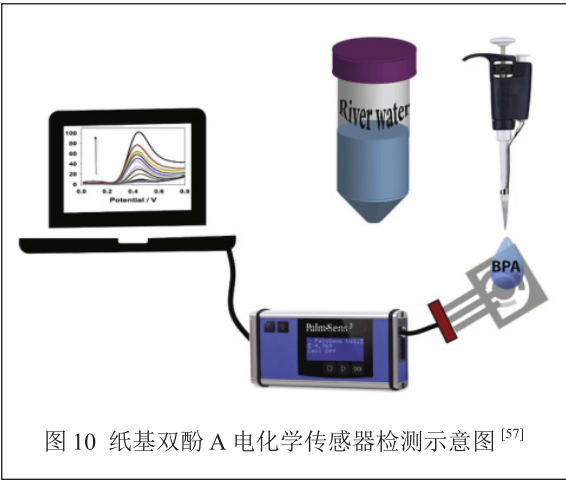


图 10 纸基双酚 A 电化学传感器检测示意图^[57]

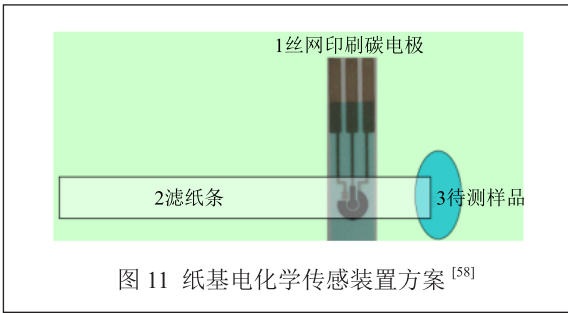
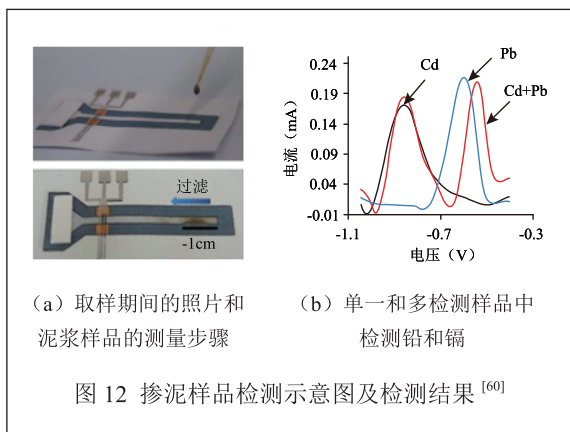


图 11 纸基电化学传感装置方案^[58]



杂质的，图 12 (b) 描述了单独检测 Pb(II) 和 Cd(II) 时的氧化电位和同样离子浓度下同时进行检测的氧化电位，可以看出，同时检测过程中铅离子和镉离子峰值处的氧化电位均有偏移，因此镉和铅在反应中对对方产生的干扰影响可以忽略不计。该装置可实现固体颗粒存在下的水样过滤，铅和镉的定量范围为 $10 \times 10^{-9} \sim 100 \times 10^{-9}$ ，检测限分别为 7×10^{-9} 和 11×10^{-9} 。

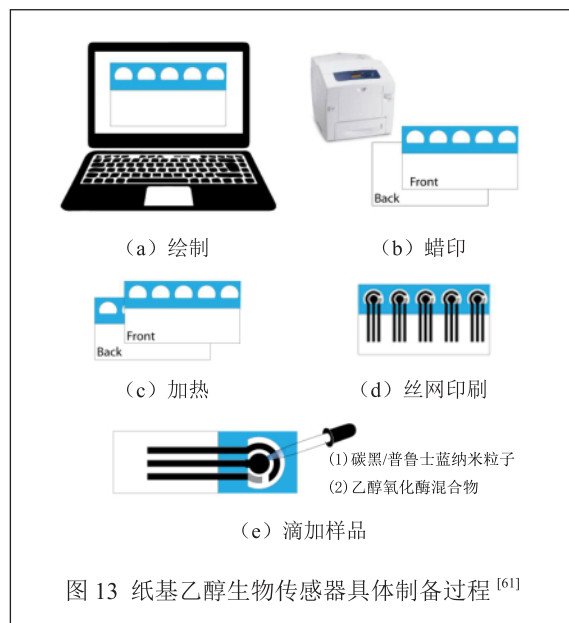
3.3 食品安全

食品安全关系到全人类的生存和发展，此前被爆出的毒奶粉事件、薯片致癌物超标、食品添加剂超标以及农药残留等问题都时刻影响着我们的日常，所以对食物生产的全过程进行把控监管具有十分重要的意义。Cinti S 等人^[61]应用纸基电化学生物传感器，首次完成了商业啤酒中乙醇的检测，纸张采用普通的办公用纸，工作电极由石墨构成，并用炭黑和普鲁士蓝纳米粒子形成的复合材料 (CB/PBNPs) 改性，通过监测实验产生的副产物 H_2O_2 的浓度实现乙醇的定量分析，该分析平台仅用 40 秒即可成功完成检测，最后该小组成员测试了市售的 4 种不同品牌啤酒浓度，均得到了和其配料表完全一致的乙醇含量，纸基乙醇生物传感器制备过程如图 13 所示；Bhardwaj J 等人^[62]开发了一种快速低成本的纸基电化学免疫传感器检测金黄色葡萄球菌，用偶联剂将金黄色葡萄球菌抗体共价连接到单壁碳纳米管上，然后将抗体 (Ab) — 单壁碳纳米管 (SWCNT) 生物偶联物固定在工作电极上，分析抗原抗体复合物形成后的峰值电流变化来检测金黄色葡萄球菌，该装置可在 30 分钟内完成，选择性好，检测限为 13 CFU/mL。

萄球菌，该装置可在 30 分钟内完成，选择性好，检测限为 13 CFU/mL。

4 总结及展望

本文介绍了近年来纸基微流控电化学传感器芯片的研究进展，包括电极的制备、纸基材料的选择以及芯片构建方法。纸基微流控电化学传感器芯片不仅具有常规纸基微流控分析的优势，比如环境友好、成本低廉、无需额外驱动装置、分析快速等，而且解决了以往纸基微流控技术分析灵敏度和选择性的局限性，实现了目标分析物的高灵敏和高选择性检测。尽管受限于传统纸的加工方式，高精度的集成式纸基微流控电化学传感器芯片目前还难以实现，然而其在环境现场监测、食品快速分析、生物医学检测等研究领域已展露出强劲的发展势头。随着微电子和物联网技术的快速发展，纸基微流控电化学传感器芯片构建便携式现场快速检测装置成为未来重要的发展趋势。此外，开发出更适合的芯片纸基材料，深入研究纸张的表面性能、毛细管作用动力学等，进行科学合理的材料选择与处理、控制加工工艺与过程，使其能够准确控制微流体在纸张中的流通行为，进而获得准确度更高的分析结果是科研工作者当前及未来的任务及研究课题。我们相信，随着未来纸基微流控加工工艺的不断成熟



与完善,有望实现纸基微流控芯片的产业化应用,使其在分析检测领域发挥更加重要的作用。

参考文献

- [1] MANZ A, GRAUBER N, WIDMER H M. Miniaturized total chemical analysis systems: A novel concept for chemical sensing[J]. *Sensors & Actuators B Chemical*, 1990, 1(1-6): 244-248.
- [2] CATE D M, ADKINS J A, METTAKOONPITAK J, et al. Recent Developments in Paper-Based Microfluidic Devices[J]. *Analytical Chemistry*, 2015, 87(1): 19-41.
- [3] 唐帆, 邢宏龙, 毕连花, 等. 滤纸微流控设备集成电化学检测[J]. *盐城工学院学报: 自然科学版*, 2012, 25(2): 60-65.
- [4] SEONG EUN SON, EUNA KO, VAN-KHUE TRAN, et al. Highly Sensitive Electrochemical Determination of Norepinephrine Using Poly Acrylic Acid-Coated Nanoceria[J]. *ChemElectroChem*, 2019, 6(17): 4666-4673.
- [5] LEWIS G G, DITUCCI M J, BAKER M S, PHILLIPS S T. High throughput method for prototyping three-dimensional, paper-based microfluidic devices[J]. *Lab on a chip*, 2012, 12(15): 2630-2633.
- [6] KOKKINOS C, ECONOMOU A, GIOKAS D. Paper-based device with a sputtered tin-film electrode for the voltammetric determination of Cd(II) and Zn(II)[J]. *Sensors and Actuators B Chemical*, 2017: 223-226.
- [7] LIU W, GUO Y, ZHAO M, et al. Ring-Oven Washing Technique Integrated Paper-based Immunodevice for Sensitive Detection of Cancer Biomarker[J]. *Analytical Chemistry*, 2015, 87(15): 7951-7957.
- [8] SHENGUANG GE, LINA ZHANG, YAN ZHANG, et al. Electrochemical K-562 cells sensor based on origami paper device for point-of-care testing[J]. *Talanta*, 2015, 145(12): 12-19.
- [9] YANG WANG, JINPING LUO, JUNTAO LIU, et al. Label-free microfluidic paper-based electrochemical aptasensor for ultrasensitive and simultaneous multiplexed detection of cancer biomarkers[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2019, 136(7): 84-90.
- [10] 梁斯佳, 毛基锴, 龚晨, 等. 纸基微流控样品预富集技术与应用研究进展[J]. *分析化学*, 2019, 47(12): 1878-1886.
- [11] LEE V B C, MOHD-NAIM N F, TAMIYA E, AHMED M U. Trends in Paper-based Electrochemical Biosensors: From Design to Application[J]. *Analytical sciences: the international journal of the Japan Society for Analytical Chemistry*, 2018, 34(1): 7-18.
- [12] 白骥. 纤维素多孔材料结构及性能的研究[D]. 昆明理工大学, 2017.
- [13] 郭茂泽, 高兵兵, 何冰芳. 纸基和类纸基柔性薄膜器件研究进展[J]. *科学通报*, 2020, 65(23): 2454-2468.
- [14] MARTINEZ A W, PHILLIPS S T, BUTTE M J, et al. Patterned paper as a platform for inexpensive, low-volume, portable bioassays[J]. *Angewandte Chemie (International ed. in English)*, 2007, 46(8): 1318-1320.
- [15] 闫宇, 许长华, 谷东陈. 纸基微流控芯片的加工及其应用[J]. *食品与机械*, 2017, 33(08): 204-209.
- [16] XU LI, JUNFEI TIAN, WEI SHEN. Progress in patterned paper sizing for fabrication of paper-based microfluidic sensors[J]. *Cellulose*, 2010, 17(3): 649-659.
- [17] HE QIAOHONG, MA CUICUI, HU XIANQIAO, CHEN HENGWU. Method for fabrication of paper-based microfluidic devices by alkylsilane self-assembling and UV/O₃-patterning[J]. *Analytical chemistry*, 2013, 85(3): 1327-1331.
- [18] LU Y, SHI W, QIN J, et al. Fabrication and characterization of paper-based microfluidics prepared in nitrocellulose membrane by wax printing[J]. *Analytical Chemistry*, 2010, 82(1): 329-35.
- [19] ZHANG M, GE L, GE S, et al. Three-dimensional paper-based electrochemiluminescence device for simultaneous detection of Pb²⁺ and Hg²⁺ based on potential-control technique[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2013, 41(1): 544-550.
- [20] YAN J, GE L, SONG X, et al. Paper-based electrochemiluminescent 3D immunodevice for lab-on-paper, specific, and sensitive point-of-care testing[J]. *Chemistry*, 2012, 18(16): 4938-4945.
- [21] LI X, TIAN J, NGUYEN T, et al. Paper-Based Microfluidic Devices by Plasma Treatment[J]. *Analytical Chemistry*, 2008, 80(23): 9131-9134.
- [22] ABE K, SUZUKI K, CITTERIO D. Inkjet-Printed Microfluidic Multianalyte Chemical Sensing Paper[J]. *Analytical Chemistry*, 2008, 80(18): 6928-6934.
- [23] BRUZEWICZ D A, RECHES M, WHITESIDES G M. Low-Cost Printing of Poly(dimethylsiloxane) Barriers To Define Microchannels in Paper[J]. *Analytical Chemistry*, 2008, 80(9): 3387-3392.
- [24] JUUSO OLKKONEN, KAISA LEHTINEN, TOMI ERHO. Flexographically printed fluidic structures in paper[J]. *Analytical Chemistry*, 2010, 82(24): 10246-10250.
- [25] 蒋艳, 马翠翠, 胡贤巧, 何巧红. 微流控纸芯片的加工技术及其应用[J]. *化学进展*, 2014, 26(01): 167-177.
- [26] 金鑫. 一种快速制作纸基微流控芯片的方法及其在生化传感中的应用[D]. 湖南大学, 2016.
- [27] MARTINEZ A W, PHILLIPS S T, WHITESIDES G M, CARRILHO E. Diagnostics for the developing world: microfluidic paper-based analytical devices[J]. *Analytical chemistry*, 2010, 82(1): 3-10.
- [28] 付相庭. 便携式纸基电化学分析仪研究[D]. 宁波大学, 2015.

- [29]SANTHIAO M, HENRY C S, KUBOTA L T. Low cost, simple three dimensional electrochemical paper-based analytical device for determination of p-nitrophenol[J]. *Electrochimica Acta*, 2014, 130(1): 771-777.
- [30] 张若剑, 刘俊. 微流控纸芯片专利技术综述 [J]. *科技视界*, 2018(24): 198-199.
- [31]DUNGCHAI W, CHAILAPAKUL O, HENRY C S. A low-cost, simple, and rapid fabrication method for paper-based microfluidics using wax screen-printing[J]. *The Analyst*, 2011, 136(1): 77-82.
- [32] 唐华, 吴静, 陈广学, 等. 基于 UV 固化丝网印刷的纸基微流控芯片的构建及应用 [J]. *数字印刷*, 2020(02): 90-98.
- [33] 周奕华, 陆菲, 陈袁, 等. 喷墨打印在纸基微流控芯片中的应用 [J]. *数字印刷*, 2019(06): 1-10, 57.
- [34] 蔡龙飞, 吴玖谍, 罗佳婷, 等. 喷墨打印表面活性剂加工纸基微流控芯片 [J]. *韩山师范学院学报*, 2017, 38(03): 31-34.
- [35] 温雪飞. 基于激光打印的纸基微流控芯片制备方法及应用研究 [D]. 东南大学, 2019.
- [36]LI XU, TIAN JUNFEI, NGUYEN THANH, SHEN WEI. Paper-based microfluidic devices by plasma treatment[J]. *Analytical chemistry*, 2008, 80(23): 9131-9134.
- [37] 肖良品, 刘显明, 刘启顺, 钟润涛, 周小棉, 林炳承, 杜显光. 用于亚硝酸盐快速检测的三维纸质微流控芯片的制作 [J]. *食品科学*, 2013, 34(22): 341-345.
- [38]MARTINEZ A W, PHILLIPS S T, WHITESIDES G M. Three-Dimensional Microfluidic Devices Fabricated in Layered Paper and Tape[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008, 105(50): 19606-19611.
- [39]LIU HONG, CROOKS RICHARD M. Three-dimensional paper microfluidic devices assembled using the principles of origami.[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2011, 133(44): 17564-17566.
- [40] WANG C C, HENNEK J W, AINLA A, et al. A Paper-Based "Pop-up" Electrochemical Device for Analysis of Beta-Hydroxybutyrate[J]. *Anal Chem*. 2016, 88(12): 6326-33.
- [41] 杜一平. 化学与应用化学丛书. 现代仪器分析方法 [M]. 上海: 华东理工大学出版社, 2015: 203-205.
- [42]ADKINS JACLYN, BOEHLE KATHERINE, HENRY CHARLES. Electrochemical paper-based microfluidic devices.[J]. *Electrophoresis*, 2015, 36(16): 1811-1824.
- [43] 宋怡然, 胡敬芳, 邹小平, 高国伟. 电化学传感器在水质重金属检测中的应用 [J]. *传感器世界*, 2017, 23(12): 17-23.
- [44]DUNGCHAI W, CHAILAPAKUL O, HENRY C S. Electrochemical detection for paper-based microfluidics[J]. *Analytical chemistry*, 2009, 81(14): 5821-5826.
- [45]SMITH S, MADZIVHANDILA P, NTULI L, et al. Printed Paper-Based Electrochemical Sensors for Low-Cost Point-of-Need Applications[J]. *Electrocatalysis*, 2019, 10(1): 342-351.
- [46]JARUWAN METTAKOONPITAK, KATHERINE BOEHLE, SIRIWAN NANTAPHOL, et al. Electrochemistry on Paper-based Analytical Devices: A Review[J]. *Electroanalysis*, 2016, 28(7): 1420-1436.
- [47]NIE Z H, NIJHUIS C A, GONG J L, et al. Electrochemical sensing in paper-based microfluidic devices[J]. *Lab on a chip*, 2010, 10(4): 477-483.
- [48]SANTHIAO M, KUBOTA L T. A new approach for paper-based analytical devices with electrochemical detection based on graphite pencil electrodes[J]. *Sensors & Actuators: B. Chemical*, 2013, 177(2): 224-230.
- [49]KURRA NARENDRA, KULKARNI GIRIDHAR U. Pencil-on-paper: electronic devices[J]. *Lab on a chip*, 2013, 13(15): 2866-2873.
- [50] 张楠. 金属印刷电子墨水的制备及其在喷墨打印中的应用 [D]. 江南大学, 2017.
- [51]ABADI Z, MOTTAGHITALAB V, BIDOKI M, et al. Flexible biosensor using inkjet printing of silver nanoparticles[J]. *Sensor Review*, 2014, 34(4): 360-366.
- [52]ABE K, KOTERA K, SUZUKI K, et al. Inkjet-printed paperfluidic immuno-chemical sensing device[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2010, 398(2): 885-893.
- [53]SANTHIAO M, WYDALLIS J B, KUBOTA L T, et al. Construction and electrochemical characterization of microelectrodes for improved sensitivity in paper-based analytical devices[J]. *Analytical chemistry*, 2013, 85(10): 5233-5239.
- [54]FOSDICK S E, ANDERSON M J, RENAULT C, et al. Wire, mesh, and fiber electrodes for paper-based electroanalytical devices[J]. *Analytical chemistry*, 2014, 86(7): 8659-8666.
- [55]KIT-ANAN W, OLARNWANICH A, SRIPRACHUABWONG C, et al. Disposable paper-based electrochemical sensor utilizing inkjet-printed Polyaniline modified screen-printed carbon electrode for Ascorbic acid detection[J]. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2012, 685(3): 72-78.
- [56] 王贺. 高催化活性金属纳米材料构建纸基电化学传感器 [D]. 济南大学, 2019.
- [57]JEMMELI D, MARCOCCIO E, MOSCONE D, et al. Highly sensitive paper-based electrochemical sensor for reagent free detection of bisphenol A[J]. *Talanta*, 2020, 216: 120924.
- [58]SHI J J, TANG F, XING H L, et al. Electrochemical detection of Pb and Cd in paper-based microfluidic devices[J]. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 2012, 23(6): 1124-1130.
- [59]RUECHA N, RODTHONGKUM N, CATE D M, et al.

Sensitive electrochemical sensor using a graphene-polyaniline nanocomposite for simultaneous detection of Zn(II), Cd(II), and Pb(II)[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2015, 874: 40-48.

[60]MARIANA M S, MIQUEL C, JOSEP R, et al. Eco-friendly electrochemical lab-on-paper for heavy metal detection[J]. *Analytical and bioanalytical chemistry*, 2015, 407(28): 8445-8449.

[61]CINTI S, BASSO M, MOSCONE D, et al. A paper-based nanomodified electrochemical biosensor for ethanol detection in beers[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2017, 960: 123-130.

[62]BHARDWAJ J, DEVARAKONDA S, KUMAR S, et al. Development of a paper-based electrochemical immunosensor using an antibody-single walled carbon nanotubes bio-conjugate modified electrode for label-free detection of foodborne pathogens[J]. *Sensors & Actuators: B. Chemical*, 2017, 253: 115-123.

Research Progress of Paper-based Microfluidic Electrochemical Sensor Chip

XIAO Shuyu^{1,3}, HU Jingfang^{1,2,3*}, WANG Jiyang¹, SONG Yu^{1,2,3*}, LI Yansheng^{1,2}, GAO Guowei^{1,2}

(1. *College of Automation, Beijing Information Science and Technology University, Beijing 100192, China*; 2. *Beijing Sensor Key Laboratory, Beijing Information Science and Technology University, Beijing 100101, China*; 3. *Joint State Key Laboratory of Sensing Technology, Shanghai Institute of Microsystems and Information Technology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 200050, China*)

Abstract: In recent years, due to the characteristics of self-drive, easy preparation, high integration, low reagent consumption and low cost of paper-based microfluidic chips, high attention has been paid in the field of analysis and detection. However, the biggest deficiency is that selectivity and sensitivity are difficult to meet the actual needs. Electrochemical sensor is a kind of electrode as signal converter, which combines the selectivity and high sensitivity of chemical reaction of electrode surface through the construction of sensitive elements, and because of the simple structure of electrochemical sensor, it is easy to realize high integration with paper-based microfluidic chip, therefore, the combination of electrochemical sensor and paper-based microfluidic chip solves the shortcomings

of paper-based microfluidic chip in analysis and detection. In this paper, the paper-based microfluidic electrochemical sensor chip is reviewed. Firstly, the characteristics and advantages of paper-based microfluidic chip preparation and the processing and preparation methods of paper-based microfluidic chip are introduced, then the principle of electrochemical sensor and the preparation method of electrochemical electrode are described. Finally, the application of paper-based microfluidic electrochemical sensor chip in environmental, medical and food detection is introduced in recent years, and the future research trend of paper-based microfluidic electrochemical sensor is prospected.

Key words: paper-based microfluidic chip; electrochemical sensor; electrode preparation

作者简介

肖疏雨: 北京信息科技大学自动化学院, 硕士研究生, 研究方向为新型传感器及系统。

通信地址: 北京市朝阳区北四环中路 35 号北京信息科技大学

邮编: 100101

邮箱: 17736225781@163.com

胡敬芳: 北京信息科技大学自动化学院, 传感器重点实验室, 副研究员, 研究方向为新型传感器及系统。

王继阳: 北京信息科技大学自动化学院, 硕士研究生, 研究方向为新型传感器及系统。

宋钰: 北京信息科技大学自动化学院, 传感器重点实验室, 副研究员, 研究方向为新型传感器及系统。

李延生: 北京信息科技大学自动化学院, 传感器重点实验室, 副研究员, 研究方向为 DNA 组装体、智能相应材料与生化传感。

高国伟: 北京信息科技大学自动化学院, 传感器重点实验室, 研究员, 研究方向为新型传感器及系统。