

DOI 10.13494/j.npe.20150007

栗大超,蒲治华,于海霞,等. 微创伤血糖连续检测技术及仪器的研究进展[J]. 纳米技术与精密工程, 2016, 14(4): 269-277.

Li Dachao, Pu Zhihua, Yu Haixia, et al. Research status of minimally invasive continuous blood glucose monitoring technology and instruments [J]. *Nanotechnology and Precision Engineering*, 2016, 14(4): 269-277 (in Chinese).

微创伤血糖连续检测技术及仪器的研究进展

栗大超,蒲治华,于海霞,徐可欣

(天津大学精密仪器与光电子工程学院,天津 300072)

摘要: 连续血糖检测对于糖尿病等疾病的诊治意义重大,近年来国内外很多机构都进行了该方面的研究.由于组织液中的葡萄糖浓度与血糖浓度有很好的相关性,基于组织液测量的微创伤血糖检测技术对人体创伤小,且能实现连续的血糖检测,在技术上容易突破,能够较快地在临床上实现,故而受到广泛关注,近年来发展迅猛.按照检测手段的不同,基于组织液测量的微创伤血糖检测技术主要分为皮下植入式和透皮抽取式两种,故本文重点从这两个方面分别阐述了近年来国内外微创伤血糖连续检测技术及仪器的研究进展,并指出了其现阶段存在的主要问题和未来的一些发展方向.

关键词: 血糖连续检测; 微创伤; 组织液; 皮下植入式; 透皮抽取

中图分类号: TH83 文献标志码: A 文章编号: 1672-6030(2016)04-0269-09

Research Status of Minimally Invasive Continuous Blood Glucose Monitoring Technology and Instruments

Li Dachao, Pu Zhihua, Yu Haixia, Xu Kexin

(School of Precision Instrument and Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

Abstract: Continuous blood glucose monitoring is critical for the treatment of diabetes; and many organizations have been working on this field recently. Glucose concentrations in interstitial fluid are closely related to those in the blood. Continuous minimally invasive blood glucose monitoring technology based on analysis of interstitial fluid develops rapidly because it relieves the suffering of patients and is technically easy to realize, which, in turn, is suitable for clinical applications. Thus, in this field, a majority of work has been made based on the measurement of glucose concentration in interstitial fluid. According to the different detection methods, most of these work can be divided into two categories: those using subcutaneous implantation method and those using transdermal extraction method. This paper reviews the recent development of minimally invasive blood glucose measuring technology and instruments through these two categories. The challenges remained and the future research directions are presented as well.

Keywords: continuous blood glucose monitoring; minimal invasion; interstitial fluid; subcutaneous implantation; transdermal extraction

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^[1],在临床上以高血糖为特征.长期存在的高血糖会对人体各种组织、器官,特别是眼^[2]、肾^[3]、

收稿日期: 2016-04-20.

作者简介: 栗大超(1976—)男,博士,教授.

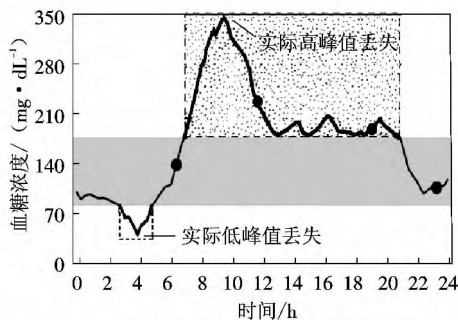
通讯作者: 栗大超, dchli@tju.edu.cn.

心脏^[4]、血管^[5]、神经^[6]等造成慢性损害,逐步使其产生功能性障碍,从而严重威胁人体健康。根据国际糖尿病联盟(IDF)的最新统计,2014年全球糖尿病患者人数已达3.87亿,其中中国糖尿病患者人数为9629万,居全球首位^[7]。据IDF估计,到2035年全球将有近5.92亿人患糖尿病,其中中国的糖尿病患者人数将达到1.43亿,防治糖尿病已刻不容缓。

目前还未研究出彻底治愈糖尿病的药物和方法,临床上仅能通过注射胰岛素或者口服降糖药物来控制血糖浓度^[8-9]。世界卫生组织推荐糖尿病患者进行血糖的自我检测,根据体内的血糖情况随时调整控制体内胰岛素,该方法也被证实为控制糖尿病及其并发症的最重要手段^[10-11]。现如今国际上广泛采取的血糖检测方法主要有两种:①采用生化分析仪离心分析抽取出的静脉血液,虽然该方法能够精确获得血糖含量,但是其测量过程非常缓慢,且相应仪器操作复杂,仅适用于医院;②指尖采血^[12],如图1(a)所示,该方法能够较快地获得当前血糖值,但是由于成本以及患者对采血频率的接受性问题,一般患者一天仅能测很少的几次,也不能获得连续的血糖浓度变化曲线,同时如图1(b)所示,利用该方法测量血糖获得的曲线很有可能会遗漏掉血糖的变化峰值,这不利于通过药物来精确控制血糖。



(a) 指尖采血



(b) 采样点与真实血糖值变化曲线

图1 指尖采血方法与采样结果示意

Fig.1 Finger-pick method and the sampling results for blood glucose

以上两种方法均对人体有创伤,且不能实现对血糖浓度的连续检测,故而人们希望研制出一种无创伤的连续血糖检测仪。国内外很多机构做了这方面的研究,以研究方法来分,当前的无创伤血糖检测方法主要包括光学方法^[13-16]、微波检测法^[17-18]、阻抗法^[19-20]等。无创伤血糖检测方法能无创伤地实现连续血糖检测,是最理想的血糖浓度检测方法。然而由于人体的复杂性,这些检测技术存在信噪比低、数据选择性差、重复性差、灵敏度低、误差大等问题,离实际应用还十分遥远^[21]。

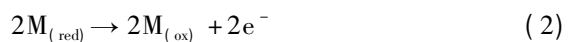
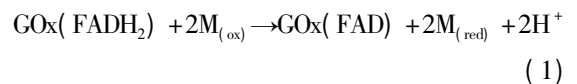
通过微创的方式获得组织液,通过测量组织液中的糖浓度进而推算血糖浓度的技术被称为微创血糖检测技术。微创血糖检测技术既能克服有创血糖检测技术的缺陷,实现连续的血糖检测,又比无创血糖检测技术更加直接,在技术上更容易突破,能够较快地在临床上实现,故而受到广泛的关注,已有很多研究机构对其展开了研究,近年来发展迅猛。其中,由于组织液中的葡萄糖浓度与血糖浓度密切相关^[22],通过测量组织液中的葡萄糖浓度从而推算出血糖浓度的微创血糖连续检测技术是研究的重点。按照检测手段主要可分为两种方式:皮下植入式和透皮抽取式。本文重点从这两个方面介绍了国内外微创血糖检测技术及仪器的研究进展及存在问题,并提出了未来的一些发展方向。

1 皮下植入式微创血糖检测技术

通过将微型传感器植入皮下,检测组织液中的葡萄糖浓度,从而推算血糖浓度的技术即是皮下植入式微创血糖检测技术。该技术在微创血糖检测领域相对成熟,已经有少数产品问世,逐渐应用于临床,但仍存在一些问题需要克服。目前基于植入式的血糖检测方法主要分为3大类:基于微型酶电极的方法^[23-26]、基于微透析的方法^[27-29]以及基于光纤传感器^[30-33]的方法。

1.1 基于微型酶电极的方法

基于微型酶电极的方法是目前临床上运用最广泛的微创血糖检测方法。其原理是电化学反应,如图2所示,将葡萄糖氧化酶固化在传感器电极上,通过电化学测量酶催化葡萄糖分解时产生的氧化还原电流来得到葡萄糖的浓度。其催化反应式如下:



由于微电子工艺的高度发达,且该方法是基于电

化学的测量,因此传感器能够做得很小,十分有利于设备的微型化以及可穿戴设备的开发.利用该原理实现血糖浓度值检测的主要代表产品有 DexCom 公司推出的 SEVEN[®] Plus^[34]、Medtronic 公司研发的 Paradigm[®] REAL-Time^[35]、Abbott 实验室研发的 FreeStyle Navigator[®]^[36] 和 MiniMed 公司的葡萄糖连续检测系统^[37].这4种产品尽管已经通过一些机构的许可认证,但由于人体生物电以及缺氧环境等影响测量,会使得传感器测量结果出现漂移,难以获得准确的测量值.同时由于是基于酶催化葡萄糖分解的传感器,葡萄糖的不可逆消耗会影响传感器的测量精度,特别是在低血糖时,局部的葡萄糖消耗会使得测量获得的数据存在很大的误差.



图2 植入式微型酶电极葡萄糖传感器工作原理示意

Fig. 2 Schematic diagram of the implantable enzyme-based glucose micro sensor

1.2 基于微透析的方法

如图3所示,基于微透析方法的实质是利用透析膜将组织液中的葡萄糖透析到透析液中,然后利用色谱分析等方法来检测透析液中的葡萄糖浓度,最后通过模型来校正,从而获得组织液和血液中的葡萄糖浓度.利用该方法实现血糖连续检测的代表产品是 A. Menarini Diagnostics 公司研发的 GlucoDay 葡萄糖连续检测系统^[38].该系统包含一个皮下植入式的葡萄糖传感器、一个无线发射器以及相应的连续检测设备.传感

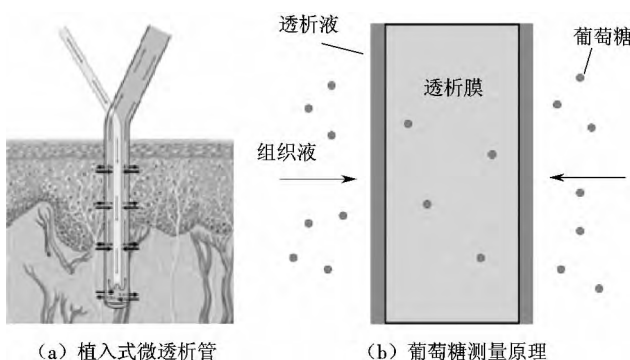


图3 基于微透析的植入式传感器工作原理示意

Fig. 3 Schematic diagram of the implantable microdialysis glucose sensor

器每5min完成一次皮下测量,可以连续使用7天.该检测系统能实时显示人体血糖浓度的检测结果,并以连续变化的曲线显示最长24h的葡萄糖浓度变化情况.该方法利用半透膜将葡萄糖从组织液中抽离出来再进行测量,能避免体内生物电对植入式酶电极检测信号的干扰.但是该方法需要在外部连接流体抽取、流速控制部件,不利于测量设备的小型化;同时受半透膜本身特性的限制,体内大分子会裹附在膜的表面,所以透析管需要经常更换,对于连续长期测量使用,还需要进一步提升传感器的性能.

1.3 基于光纤传感器的方法

该方法是利用光纤质量轻、芯径细、抗腐蚀和电磁干扰、信号衰减幅度小、能够兼备信息的传感与传输于一体的特点,制成植入式光纤葡萄糖传感器.其传感原理包括检测荧光特性、吸收光谱等来测量葡萄糖浓度.基于荧光特性的光纤传感器的工作原理如图4^[39]所示,通过在光纤表面绑定一种聚合物分子,该分子与葡萄糖结合后会产生荧光,并且荧光强度会随着葡萄糖的浓度值变化而变化,于是光纤传感器即可通过检测该荧光的强度来获得葡萄糖的浓度.采用该方法的代表为 SMSI 公司的植入式葡萄糖检测系统^[39],该系统通过每隔几分钟测量一下荧光变化来获得连续的葡萄糖浓度变化曲线,该方法一方面避免了酶催化消耗葡萄糖对测量精度的影响;另一方面,由于是光学测量,该方法还能避免生物电对于测量信号的影响.但由于荧光分子长期使用稳定性差、植入使用时寿命更短的问题,在血糖的临床测试中还需要做进一步的研究.

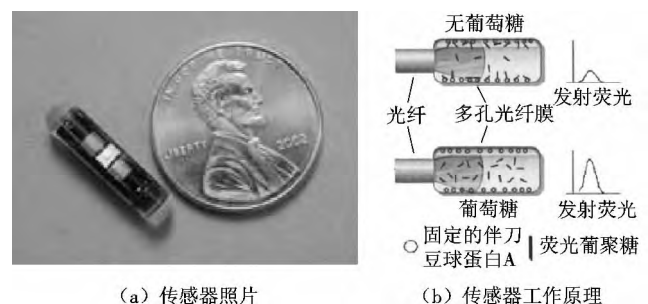


图4 SMSI公司的植入式光纤葡萄糖传感器及其工作原理示意

Fig. 4 Schematic diagram of the implantable fiber-based glucose sensor of SMSI, Inc.

基于测量吸收光谱来获得葡萄糖浓度的光纤传感器以天津大学研制的光纤表面等离子体共振(SPR)葡萄糖传感器为例^[40].如图5所示,一束白光入射到光纤纤芯与金膜的交界面,当入射角大于全反射临界角时,在界面上产生全反射,同时产生倏逝波.该倏逝波

在与界面平行的方向传播,且其振幅在垂直于界面方向上以指数衰减.该倏逝波会触发金膜表面的自由电子集体震荡,产生一种表面等离子体波,当入射光的波矢的水平分量与表面等离子体波的波矢匹配时,入射光的部分能量会被表面等离子体吸收,这种现象称为SPR效应.符合波矢匹配条件的光波的波长称为共振波长,共振波长对传感器表面的折射率非常敏感,而表面折射率又跟葡萄糖浓度直接相关,所以该传感器可通过测量吸收光谱获得表面折射率,由折射率的变化推算葡萄糖的浓度变化.同基于荧光测量的光纤传感器一样,该类传感器能够避免酶催化消耗葡萄糖和体内生物电对于测量精度的影响.尽管光纤传感器探头可以做得很小,但是该类传感器需要外接光源、光谱仪以实现检测,故很难将整个检测设备小型化.

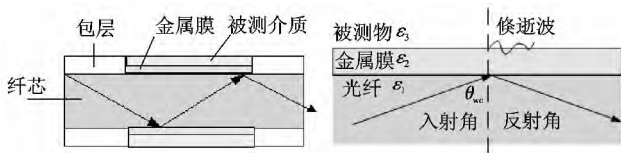


图5 植入式光纤 SPR 传感器的检测原理示意

Fig. 5 Schematic diagram of the implantable fiber-based SPR glucose sensor

基于植入式微创血糖检测技术的产品,尽管已经能够实现一段时间内的连续血糖检测,但由于其传感器的生物相容性较差、使用寿命短、在复杂的人体环境中工作易受影响从而使得准确度较低等问题,还不能广泛地应用于临床.为使植入式微创血糖技术进一步面向临床,传感器及系统性能还需要进一步的提升.例如可将传感器体积进一步微型化以使创伤性更小、患者更易接受;研究植入传感器的材料构成,提升传感器的生物相容性;研究解决由体内其他大分子物质在传感器表面的裹附和生物电等引起的信号漂移问题;研究无酶传感器代替酶电极从而解决酶催化消耗葡萄糖对传感器测量精度的影响;研究解决体内传感器的供电问题,体内体外信号的无线传输问题等.相信随着技术的进步,植入式微创血糖连续检测技术能够逐渐应用于临床.

2 透皮抽取式微创血糖检测技术

通过微创的方法将组织液或者血液从皮下抽取到体外,再检测抽取样品中的葡萄糖浓度的技术称为透皮抽取式微创血糖检测技术.由于是体外测量,既避免了考虑传感器与人体生物相容性问题,又免除

了复杂的人体环境对传感器测量结果的影响,故而该方法有利于提高传感器的测量精度和使用寿命.同时由于不需要通过微创手术植入/取出传感器,有利于传感器的替换.基于这些优势,透皮抽取式微创血糖检测技术也吸引了许多研究人员的兴趣.根据组织液抽取方法的不同,可将透皮抽取式微创血糖检测技术分为4类:基于反离子电渗的方法^[41-44]、基于超声促渗的方法^[45-47]、基于空心微针阵列的方法^[48-52]和基于热消融微孔的方法^[53].

2.1 基于反离子电渗的方法

如图6^[54]所示,反离子电渗方法即是通过正负电荷相互吸引的作用,给两个电极加上正负电压来反向抽取组织液中的负正离子,利用正负离子流抽取组织液,然后利用葡萄糖传感器检测抽取出的组织液中的葡萄糖浓度.该方法使用的装置简单,且易于微型化,十分有利于可穿戴设备的研制.基于该方法的产品以Cygnus公司研发的GlucoWatch G2 Biographer为代表,这是基于组织液透皮抽取的微创血糖检测设备中唯一获得美国FDA认证的商业化葡萄糖检测仪器^[55].该仪器采用反离子电渗的方法将组织液透皮抽取到体外,然后利用葡萄糖氧化酶对组织液中葡萄糖的特异性催化转化和电化学方法实现对组织液中葡萄糖浓度的测量.该系统实现了对人体组织液中葡萄糖浓度的连续实时检测,但由于抽取的组织液的量非常少,故而受温度、湿度、体表毛发、汗液等因素影响较大,测量过程中会出现数据不全和测量结果不准确的现象,且该系统在血糖浓度较低时的检测结果准确性不高.另外,该系统需要长时间用电刺激皮肤,极易引起患者皮肤产生刺激性皮疹,已于2007年停产,目前已不再销售.

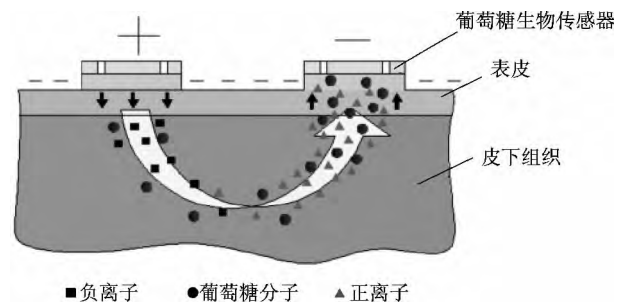


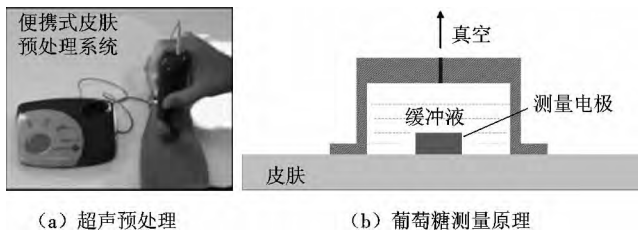
图6 基于反离子电渗方法的组织液抽取与葡萄糖检测示意

Fig. 6 Schematic diagram of the interstitial fluid extraction and glucose sensing based on reverse iontophoresis

2.2 基于超声促渗的方法

该方法采用低频超声对皮肤做预处理,增强皮肤

的通透性, 然后通过对处理后的皮肤施加负压来实现组织液的提取, 最后利用传感器在体外实现对抽取的组织液中葡萄糖浓度的检测, 其过程如图 7^[56] 所示。利用该方法提取组织液进而检测葡萄糖浓度的代表系统有 Sontra Medical 公司的 Symphony 葡萄糖连续检测系统^[57]、天津大学研制的基于微流控芯片的连续葡萄糖检测系统^[58-60] 等。利用超声促渗的方法来提取组织液, 能够使皮肤产生微孔, 极大地提升皮肤的通透性, 使得抽取的组织液体积较大, 有利于测量; 同时超声作用于皮肤一次能使得皮肤的通透性保持 48 h 左右, 十分有利于连续检测。但是打开的微孔使得细菌等有害物质更易入侵皮肤, 危害人体健康, 所以利用该方法时, 在检测过程中, 需要对处理过的皮肤予以保护, 避免感染。



(a) 超声预处理

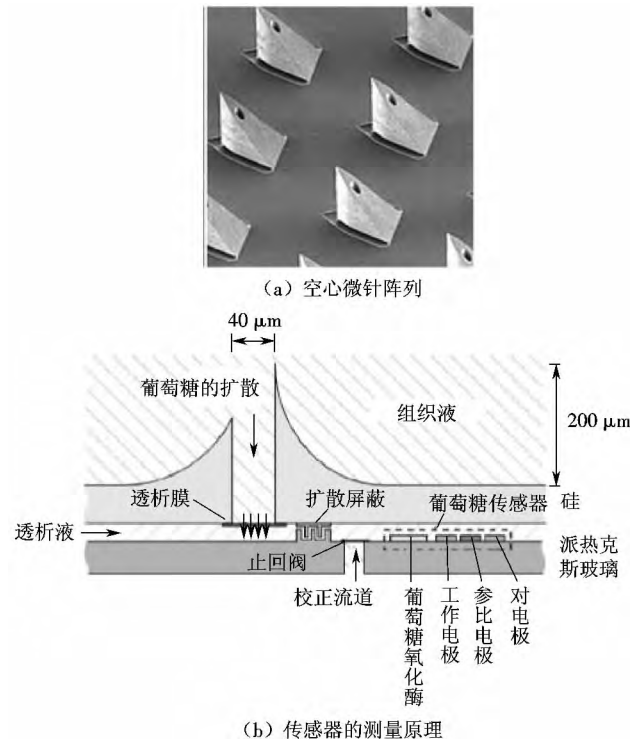
(b) 葡萄糖测量原理

图 7 基于超声促渗方法的组织液抽取和葡萄糖检测示意

Fig. 7 Schematic diagram of the interstitial fluid extraction and glucose sensing based on ultrasonic penetration enhancement

2.3 基于空心微针阵列的方法

该方法通常与酶沉积的技术相结合, 即用微机电系统(MEMS)方法加工出中空微针阵列结构, 然后将葡萄糖氧化酶修饰在微流体通道中的葡萄糖传感器电极上, 从而实现对组织液中葡萄糖浓度的检测。其结构与测量原理如图 8^[61] 所示, 将传感器贴在皮肤上, 微针即刺入皮下, 由于表面张力作用, 组织液会自动被吸入中空微针, 然后汇集到流体通道, 再利用电化学方法测量获得葡萄糖的浓度。美国加州大学伯克利分校研制的葡萄糖浓度连续检测系统是一个典型的代表^[61]。由于微针的尺寸仅为微米级, 刺入皮肤几乎没有疼痛感; 同时微针阵列的使用使得抽取出的组织液的体积较大; 而经微针抽取后再在流道中进行测量组织液中的糖浓度, 能够避免体能生物电对于测量信号的影响。但缺点是微针尺寸微小, 极易损坏, 同时中空微针的加工难度也较高, 成本也比较昂贵, 暂不适用于临床使用。



(a) 空心微针阵列

(b) 传感器的测量原理

图 8 基于 MEMS 的空心微针阵列式葡萄糖传感器的结构和测量原理

Fig. 8 Structure and schematic diagram of the MEMS-based hollow microneedles array glucose sensor

2.4 基于热消融微孔的方法

如图 9^[62] 所示, 该方法在抽取组织液前首先利用精确控制的脉冲耦合激光破坏皮肤角质层, 使角质层上产生很多微孔; 然后在皮肤表面施加真空负压使组织液通过微孔进入到包含葡萄糖传感器的贴片上; 最后贴片上的传感器采用电化学的方法实现对透皮抽取出的组织液中葡萄糖浓度的测量。该方法以美国 SpectRx 公司研发的一种基于生物光子学的连续血糖检测设备为代表^[62]。该方法可以较好地实现组织液中葡萄糖浓度的连续测量, 然而由于人体的差异性和安全性, 激光消融角质层效果的差异性, 以及激光处理后组织液采样的重复性和均匀性仍需要进一步研究。

尽管透皮抽取式微创伤血糖检测技术不存在生物兼容性的问题, 且能够不受人体中复杂的环境对测量结果的影响, 但是其组织液抽取过程还是带来了不少问题, 例如长时间的抽取会引发皮肤红肿, 人体运动造成传感器与皮肤的相对位移使得测量结果出现偏差, 抽取出的组织液体积过小且分散造成难以收集测量等。这些问题的解决手段也是透皮抽取式微创伤血糖检测技术未来的研究方向, 例如研究皮肤无创伤增透, 进一步减小创伤; 研究如何在保证测量精度的情况下

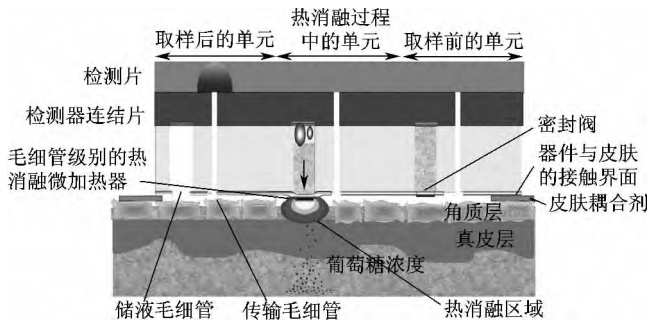


图9 基于热消融微孔的葡萄糖检测方法原理示意

Fig.9 Schematic diagram of the thermal ablation based glucose sensing

尽量降低抽取体积,从而进一步减轻抽取过程对皮肤的副作用;研究在低浓度环境下如何进一步提高传感器的测量精度;研究抽取组织液体积测量方法和组织液收集方法;研究原位测量方法以免除收集组织液步骤,从而提高测量准确率;研究利用柔性表皮检测器件来消除由人体运动造成传感器与皮肤的相对位移而使得测量结果出现的偏差;研究检测系统与胰岛素注入系统的一体化集成等.相信随着这些研究的进行,透皮抽取式微创血糖连续检测技术能够进一步贴近实践,应用于临床.

3 其他微创血糖连续检测技术

尽管通过检测组织液中的葡萄糖浓度来推算血糖浓度是主流连续血糖检测研究方向,但也有通过其他体液来实现微创连续血糖检测的.例如 Google 公司推出的 google glass^[63],其通过葡萄糖氧化酶修饰的微型三电极电化学传感器来测量泪液中的葡萄糖浓度,进而推算血糖浓度^[64].但是泪液中的葡萄糖浓度与血糖浓度的相关程度并不大,这会导致其计算得出的血糖浓度值与实际值偏差较大;同时该设备比较昂贵,人们的可接受程度也还比较低.

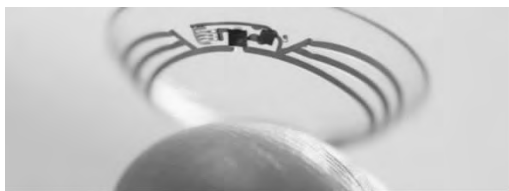


图10 Google glass 中的葡萄糖传感器

Fig.10 Glucose sensor in google glass

另外还有通过测量唾液中的糖含量来推算血糖浓度的连续血糖检测技术^[65].但是由于唾液中的糖含量

实在太低,同时其含量的变化受环境影响较大,故而这种方法的测量准确性也存在很大的问题.总而言之,这些通过泪液或唾液等其他体液来实现连续血糖检测的方法,还存在测量精度低和人们的接受程度低等问题,目前难以得到大面积推广和临床运用.

4 结 语

微创血糖检测技术相对于有创测量技术而言,大幅度减小了对人体的伤害,同时又能实现连续血糖检测.与无创伤血糖检测技术相比,其临床应用更容易实现.尽管目前无论是植入式方法还是透皮抽取式方法都还存在一些问题,但研究者们正在尽力一一去解决,这也是未来微创血糖连续检测技术的研究方向.例如,对于皮下植入式,可研究传感器微型化,植入材料的生物兼容性,生物电等引起的信号漂移,葡萄糖氧化酶分子的反应消耗,传感器的寿命提升,体内体外信号的无线传输,柔性植入器件的研制等问题;对于透皮抽取式,可研究皮肤的无创伤增透,抽取组织液的体积定量、收集方法,原位测量的方法,柔性表皮器件的研制,测量系统与胰岛素注入系统的一体化集成等问题.随着这些工作的进行,相信很快就能在真正意义上实现微创连续血糖检测技术的临床应用.而对于通过泪液和唾液等其他体液来间接测量获得血糖浓度的微创血糖连续检测技术,其还需要在测量准确性上下更多的功夫.

参考文献:

[1] 梁文帅. 组织液透皮抽取式微创血糖检测仪的研究 [D]. 天津: 天津大学精密仪器与光电子工程学院, 2011.
Liang Wenshai. Study of Minimally Invasive Glucose Meter by Interstitial Fluid Transdermal Extraction [D]. Tianjin: School of Precision Instrument and Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, 2011 (in Chinese).

[2] Nazarko L. Understanding diabetes and eye disease [J]. *British Journal of Healthcare Assistants*, 2010, 4(6): 274-277.

[3] Friedman E A. Introduction: Diabetes and kidney failure [J]. *Adv Ren Replace Ther*, 2001, 8(1): 1-3.

[4] Eurich D T, Majumdar S R, Mcalister F A, et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure [J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(10): 2345-2351.

[5] Spinetti G. Diabetes and vessel wall remodelling: From mechanistic insights to regenerative therapies [J]. *Cardiovascular Research*, 2008, 78(2): 265-273.

- [6] 余爱勇,赵玉武. 晚期糖基化终产物及其受体与糖尿病相关神经系统疾病 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2009, 16(2): 141-143.
Yu Aiyong, Zhao Yuwu. End products and receptor of glycation, neurological disease related to diabetes [J]. *Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology*, 2009, 16(2): 141-143 (in Chinese).
- [7] Michael H. Together our voice is stronger [J]. *Diabetes Voice*, 2014, 56: 4-5.
- [8] 蒲治华. 基于石墨烯和金纳米颗粒修饰的柔性电化学微葡萄糖传感器 [D]. 天津: 天津大学精密仪器与光电子工程学院, 2015.
Pu Zhihua. Graphene and Gold Nanoparticles Based Micro Flexible Electrochemical Glucose Sensor [D]. Tianjin: School of Precision Instrument and Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, 2015 (in Chinese).
- [9] 刘玉良,张思祥,刘伟铃. 血糖检测方法研究最新进展 [J]. 光谱仪器与分析, 2003(2): 4-10.
Liu Yuliang, Zhang Sixiang, Liu Weiling. Progress in blood glucose measurement [J]. *Spectronic Instruments and Analysis*, 2003(2): 4-10 (in Chinese).
- [10] DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 1993, 28(2): 103-117.
- [11] UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UDPDS33) [J]. *Lancet*, 1998, 352(9131): 837-853.
- [12] Ito T, Kamoi K, Minagawa S, et al. Patient perceptions of different lancing sites for self-monitoring of blood glucose: A comparison of fingertip site with palm site using the One-Touch Ultra Blood Glucose Monitoring System [J]. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2010, 4(4): 906-910.
- [13] Li Z, Li G, Yan W J, et al. Classification of diabetes and measurement of blood glucose concentration noninvasively using near infrared spectroscopy [J]. *Infrared Physics & Technology*, 2014, 67: 574-582.
- [14] Dingari N C, Barman I, Singh G P, et al. Investigation of the specificity of Raman spectroscopy in non-invasive blood glucose measurements [J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2011, 400(9): 2871-2880.
- [15] Li Q, Liu J, Li X. Development of human blood glucose noninvasive measurement system based on near infrared spectral technology [J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2012, 32(3): 642-646.
- [16] Li Q, Huang Z. The net analyte preprocessing combined with radial basis partial least squares regression applied in noninvasive measurement of blood glucose [J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2014, 34(2): 494-497.
- [17] Meriakri V V, Chigrai E E, Kim D, et al. Dielectric properties of glucose solutions in the millimetre-wave range and control of glucose content in blood [J]. *Measurement Science & Technology*, 2007, 18(4): 977-982.
- [18] 王青. 基于微波谐振特性及 DSP 技术的葡萄糖浓度检测系统的研究与实现 [D]. 昆明: 云南大学信息学院, 2011.
Wang Qing. Study on Glucose Concentration Detection System Based on Microwave Resonant Characteristic and DSP Technology and Its Realization [D]. Kunming: School of Information Science and Engineering, Yunnan University, 2011 (in Chinese).
- [19] Caduff A, Dewarrat F, Talary M, et al. Non-invasive glucose monitoring in patients with diabetes: A novel system based on impedance spectroscopy [J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2006, 22(5): 598-604.
- [20] 李佳宾,梁 佺,冉康康,等. 基于 AD5933 的葡萄糖水溶液阻抗分析系统 [J]. 微型机与应用, 2014(15): 92-94.
Li Jiabin, Liang Liang, Ran Kangkang et al. Impedance analysis system of glucose solution based on the AD5933 [J]. *Microcomputer & Its Applications*, 2014(15): 92-94 (in Chinese).
- [21] 刘 蓉,徐可欣,陈文亮,等. 光学无创血糖检测中的主要问题及研究进展 [J]. 中国科学, 2007(S1): 124-131.
Liu Rong, Xu Kexin, Chen Wenliang, et al. Key problems and progress in optical non-invasive glucose detection [J]. *Scientia Sinica Physica Mechanica & Astronomica*, 2007(S1): 124-131 (in Chinese).
- [22] Boris P K, Devin S, Marc B. Graphical and numerical evaluation of continuous glucose sensing time lag [J]. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2009, 11(3): 139-143.
- [23] Zhang X, Liao Q, Chu M, et al. Structure effect on graphene-modified enzyme electrode glucose sensors [J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2014, 52(2): 281-287.
- [24] Pakapongpan S, Thachepan S, Poo-Arporn Y, et al. Nanobiocomposite-based bienzyme screen-printed electrode for glucose monitoring [J]. *Advanced Materials Research*, 2012, 452/453: 909-912.
- [25] Berkkan A, Sekin A, Pekmez K, et al. Amperometric enzyme electrode for glucose determination based on poly(pyrrole-2-aminobenzoic acid) [J]. *Journal of Solid State Electrochemistry*, 2010, 14(6): 975-980.
- [26] Sun L, Ma Y, Zhang P, et al. An amperometric enzyme electrode and its biofuel cell based on a glucose oxidase-poly(3-anilineboronic acid)-Pd nanoparticles bionanocomposite

- for glucose biosensing [J]. *Talanta*, 2015, 138: 100-107.
- [27] Yu P, Liu W, Chen Y, et al. A novel microdialysis glucose sensor system based on co-immobilizing on Au micro-electrode by sol-gel technique [C]// *Proceedings of the 23rd Annual International Conference of the IEEE*. Istanbul, Turkey, 2001: 3087-3089.
- [28] Wang Z, Ping Y. Microdialysis glucose sensor based on co-immobilizing technique [J]. *Journal of Transducer Technology*, 2003, 22(2): 58-61.
- [29] Mahmoudi Z, Dencker J M, Christiansen J S, et al. A multistep algorithm for processing and calibration of microdialysis continuous glucose monitoring data [J]. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2013, 15(10): 825-835.
- [30] Alvarado-Méndez E, Trejo-Durán M, Estudillo-Ayala J M, et al. Glucose optical fiber sensor based on sol-gel technique with ruthenium (III) chloride hydrate and glucose oxidase enzyme [C]// *Medical Physics: 9th Mexican Symposium on Medical Physics*. Guadalajara, Jal, Mexico, 2006: 157-159.
- [31] Qiu H, Xu S, Jiang S, et al. A novel graphene-based tapered optical fiber sensor for glucose detection [J]. *Applied Surface Science*, 2015, 329: 390-395.
- [32] Srivastava S K, Verma R, Gupta B D. Surface plasmon resonance based fiber optic glucose biosensor [C]// *Proc SPIE 8351, 3rd Asia Pacific Optical Sensors Conference*, 83511Z. Sydney, Australia, 2012, 8351: doi: 10.1117/12.915978.
- [33] Rosenzweig Z, Kopelman R, Chem A. Analytical properties and sensor size effects of a micrometer-sized optical fiber glucose biosensor [J]. *Analytical Chemistry*, 1996, 68(8): 1408-1413.
- [34] Bailey T, Zisser H, Chang A. New features and performance of a next-generation SEVEN-day continuous glucose monitoring system with short lag time [J]. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2009, 11(12): 749-755.
- [35] Mastrototaro J, Shin J, Marcus A, et al. The accuracy and efficacy of real-time continuous glucose monitoring sensor in patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2008, 10(5): 385-390.
- [36] Wilson D M, Beck R W, Tamborlane W V, et al. The accuracy of the FreeStyle Navigator continuous glucose monitoring system in children with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(1): 59-64.
- [37] Todd M G, Bruce W B, Daniel E, et al. Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use [J]. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2004, 2(1): 49-56.
- [38] Ricci F, Moscone D, Palleschi G. Ex vivo continuous glucose monitoring with microdialysis technique: The example of GlucoDay [J]. *IEEE Sensors Journal*, 2008, 8(1/2): 63-70.
- [39] David Prutchi. SMSI® Implantable Glucose Sensor [EB/OL]. <http://www.implantable-device.com/2012/01/27/smsi-implantable-glucose-sensor>. 2012-01-27.
- [40] Li D, Wu J, Wu P, et al. Affinity based glucose measurement using fiber optic surface plasmon resonance sensor with surface modification by borate polymer [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2015, 213: 295-304.
- [41] Potts R O, Tamada A, Janet J T. Glucose monitoring by reverse iontophoresis [J]. *Diabetes/Metabolism Research & Reviews*, 2002, 18(Suppl1): 49-53.
- [42] Liu Y, Wang H, Cui J, et al. Research progress on non-invasive glucose monitoring based on reverse iontophoresis [J]. *Advanced Materials Research*, 2012, 529: 361-365.
- [43] Liu J, Jiang L, Liu H, et al. A bifunctional biosensor for subcutaneous glucose monitoring by reverse iontophoresis [J]. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2011, 660(1): 8-13.
- [44] Krueger E, Claudino J L, Scheeren E M, et al. Iontophoresis: Principles and applications [J]. *Fisioter Mov*, 2014, 27(3): 469-481.
- [45] Mitragotri S, Coleman M, Kost J, et al. Transdermal extraction of analytes using low-frequency ultrasound [J]. *Pharmaceutical Research*, 2000, 17(4): 466-470.
- [46] Lior W, Aharon A, Riki G, et al. Fetal membrane Transport enhancement using ultrasound for drug delivery and non-invasive detection [J]. *Pharmaceutical Research*, 2014, 32(2): 403-413.
- [47] Cantrell J T. Transdermal extraction of interstitial fluid by low-frequency ultrasound quantified with $3\text{H}_2\text{O}$ as a tracer molecule [J]. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2000, 89(9): 1170-1179.
- [48] Sakaguchi K. A minimally invasive system for glucose area under the curve measurement using interstitial fluid extraction technology: Evaluation of the accuracy and usefulness with oral glucose tolerance tests in subjects with and without diabetes [J]. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2012, 14(6): 485-491.
- [49] Lee H, Son Y, Kim D, et al. A new thin silicon microneedle with an embedded microchannel for deep brain drug infusion [J]. *Sensors & Actuators B: Chemical*, 2015, 209: 413-422.
- [50] El-Laboudi A, Oliver N, Cass A, et al. Use of microneedle array devices for continuous glucose monitoring: A review [J]. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2013, 15(1): 101-115.
- [51] Sakaguchi K, Hirota Y, Hashimoto N, et al. Evaluation of a minimally invasive system for measuring glucose area under the curve during oral glucose tolerance tests: Usefulness of

- sweat monitoring for precise measurement [J]. *Journal of Diabetes Science & Technology*, 2013, 7(3): 678-688.
- [52] 刘尚,岳瑞峰. 基于空心微针阵列的连续监测葡萄糖传感器[J]. *传感器与微系统*, 2015, 34(1): 97-100.
Liu Shang, Yue Ruifeng. Glucose continuous monitoring sensor based on hollow micro-needle array [J]. *Transducer and Microsystem Technologies*, 2015, 34(1): 97-100 (in Chinese).
- [53] Radaelli T, Catalano P. Estimates of insulin sensitivity using C-peptide from an oral glucose tolerance test (OGTT) [J]. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 2004, 191(6): S52.
- [54] 刘剑,刘红敏,杨庆德,等. 利用电化学生物传感器进行无创血糖检测技术研究[J]. *传感技术学报*, 2007, 20(12): 2535-2539.
Liu Jian, Liu Hongmin, Yang Qingde, et al. Noninvasive detection of blood glucose by electrochemical biosensor [J]. *Chinese Journal of Sensors and Actuators*, 2007, 20(12): 2535-2539 (in Chinese).
- [55] Vashist S K. Non-invasive glucose monitoring technology in diabetes management: A review [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2012, 750(11): 16-27.
- [56] Pu Z, Zou C, Wang R, et al. A continuous glucose monitoring device by graphene modified electrochemical sensor in microfluidic system [J]. *Biomicrofluidics*, 2016, 10(1): 011910.
- [57] Keenan D B, Mastrototaro J J, Voskanyan G, et al. Delays in minimally invasive continuous glucose monitoring devices: A review of current technology [J]. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2009, 3(5): 1206-1214.
- [58] 于海霞. 基于PDMS微流控芯片的组织液透皮抽取方法及系统研究[D]. 天津: 天津大学精密仪器与光电子工程学院, 2011.
Yu Haixia. Study on Interstitial Fluid Transdermal Extraction Method and System Based on PDMS Microfluidic Chip [D]. Tianjin: School of Precision Instrument and Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, 2011 (in Chinese).
- [59] 于海霞,栗大超,孙岳. 基于低频超声和真空负压的血糖连续检测研究[J]. *中国生物医学工程报*, 2008, 27(6): 933-936.
Yu Haixia, Li Dachao, Sun Yue. Study on minimally invasive blood glucose monitoring based on low-frequency ultrasound and vacuum [J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2008, 27(6): 933-936 (in Chinese).
- [60] 栗大超,刘同坤,孙岳. 人体组织液的微创透皮抽取技术[J]. *纳米技术与精密工程*, 2011, 8(3): 206-210.
Li Dachao, Liu Tongkun, Sun Yue. Minimally invasive transdermal extraction technique of human interstitial fluid [J]. *Nanotechnology and Precision Engineering*, 2011, 8(3): 206-210 (in Chinese).
- [61] Zimmermann S, Fienbork D, Stoeber B, et al. A microneedle-based glucose monitor: Fabricated on a wafer-level using in-device enzyme immobilization [C]// *12th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (TRANSDUCERS 03)*. Boston, MA, USA, 2003, 1: 99-102.
- [62] Diabetes Mall. SpectRx Fluorescence Technology [EB/OL]. <http://www.diabetesnet.com/diabetes-technology/meters-monitors/future-meters-monitors/spectrx>. 2015-01-22.
- [63] Whitney L. Google Finds Partner to Produce 'Smart' Contact Lenses for Diabetics [EB/OL]. http://www.cnet.com/news/google-extends-smart-lens-tech-for-those-with-diabetes-vision-problems/?utm_source=tuicool&utm_medium=referral. 2014-07-15.
- [64] Liao Y, Yao H, Andrew L, et al. A 3- μ W CMOS glucose sensor for wireless contact lens tear glucose monitoring [J]. *IEEE Journal of Solid-State Circuits*, 2012, 47(1): 335-344.
- [65] Liu C, Sheng Y, Sun Y, et al. A glucose oxidase-coupled DNAzyme sensor for glucose detection in tears and saliva [J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2015, 70: 455-461.

(责任编辑:孙媛媛)