

基于手机的电化学生物传感技术

刘清君 编著



科学出版社

基于手机的电化学生物传感技术

刘清君 编著

科学出版社

北 京

内 容 简 介

随着智能手机的日益普及,其高速的分析处理能力、高清的图像采集装置和优秀的人机交互界面,尤其是其所能提供的完善的互联网服务,都已使得智能手机逐步成为了与便携式传感技术相结合的研究热点,可望成为一个全新的面向用户个体的移动检测新平台。本书基于研究者在该领域的多年探索,针对电化学传感检测在智能手机上的实现进行了系统介绍。在对电极材料、嵌入式系统开发、APP 编写等手机检测共性技术介绍的基础上,对基于智能手机的电化学阻抗谱检测、电化学循环伏安检测、电化学发光检测、近场通信(NFC)传感检测,以及光电联用传感检测等方法进行了集中介绍,最后对该技术在即时检测领域的应用进行了评述与展望。

本书适用于在医药、食品、环境和公共安全等领域从事生物医学传感与检测的研究人员和高等院校相关专业的师生阅读和参考。

图书在版编目(CIP)数据

基于手机的电化学生物传感技术/刘清君编著. —北京:科学出版社, 2017.6

ISBN 978-7-03-052981-7

I. ①基… II. ①刘… III. ①电化学—生物传感器—应用—移动电话机—研究 IV. ①TP212.3②TN929.53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 118016 号

责任编辑:陈 静 邢宝钦 / 责任校对:郭瑞芝

责任印制:张 倩 / 封面设计:迷底书装

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

新科印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017 年 6 月第 一 版 开本:720×1 000 1/16

2017 年 6 月第一次印刷 印张:15 1/4

字数:293 000

定价:83.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

学术著作，往往容易流于枯燥。对于专业技术人员之外的普通大众，更是如此。但是，这本科技书籍，却不会如此。从本书相关研究工作的最早开展，到书籍具体章节的组织撰写，在整个过程中，我和我的研究生团队，一直都保持了高度的热情，我们的研究是有意义的工作，我们的这本书籍，也将是一本饶有趣味的著作。对于我们任何人，都是如此，当不局限于少数的研究同行而已。究其原因，便在于这是一本与手机相关的书籍。而一旦提及手机，它便与我们每个人都有了一层“爱恨交加”的紧密关系，我们都概莫能外。

简而言之，我们对手机的“爱”，整体还是大于“恨”的。手机——毕竟代表了时代的进步，科技的发展。它极大地便利了我们的生活。虽说，对我们的生活方式、健康状况也都带来了不小的冲击。当然，这里的“冲击”是对其目前的负面影响而言的。“真的勇士，敢于直面惨淡的人生。”借用鲁迅先生这句话，改其意而用之：真正的“低头族”，应该继续深挖手机的良好应用，造福人类生活。这也是一种不忘初心。

让暴风雨来得更猛烈一些吧！这就是本书的研究所表现出来的一种姿态。想要让手机切实地帮助我们开展一些“力所能及”的生物医学传感与检测工作，感知我们的周围环境，感知我们的健康状况，为我们的生活、我们的健康保驾护航。让我们真正把它们用起来。

手机，尤其是智能手机（smart phone），无疑是目前最能代表科技发展活力的领域。而手机中的传感器应用，也无疑一直都是手机相关通信及其他功能的最为有力的保障技术之一。现如今，一些厂家的新款机型的发布，也都是伴随着一些新的传感检测功能的实现而横空出世的。从现在来看，手机上实现心率测试、血压检测，当然也包括我们的运动状态检测，一点都不是什么新鲜事。而这些检测，更多地都是集中在一些物理参量的检测，以及生理信号的检测。对于生化检测，即生物化学类的检测，还是触及较少。

电化学传感检测技术，历来都是生物化学传感检测领域最为常用的技术。很多相关的电化学检测方法也都已经成为目前医药、食品、环境和公共安全等诸多领域的主流实用方法。并且，也正在朝着更加快速、实时、精准和便携的方向发展，这将是现场即时检测（point-of-care testing, POCT）赖以实现的重要手段。从这个意义上来说，我们近年来的研究工作，也就可以简单地描述为试图在手机平台上实现既往“电化学工作站”等专门仪器才能实现的相关检测，视我们所用的普通手机为一个专业的电化学分析工作平台，以实现相关检测目标的即时检测与分析。

把手机视为一个可以进行生化分析的利器，其初衷便是出于利用智能手机高速

的分析处理能力、高清的图像采集装置和优秀的人机交互界面，尤其是其所能提供的完善的互联网服务。而尤其强调的一点，就是其强大的用户普及率。如果我们不要忘掉即时检测的初衷，那么会更容易理解何以要在手机上实现生物化学的传感检测。对于周围环境的现场检测，对于我们自身健康状况实时实地的检测，手机完全可以说是“舍我其谁”！

我把这篇前言尽量写得科普化的一个基本的出发点，也是想要以此唤起我们所有的手机用户一个基本的认识：原来手机可以为我们做这么多的事情。从这个意义上来说，我们一旦对其很好地加以利用，进行随时随地的检测，不只是有助于我们的健康，而是我们都将是大批“平民科学家”中的一员，即时检测的大量数据，对于我们所在社会的环境保护、健康维护及其研究，都将起到举足轻重的作用。我们应当对此充满信心！

并且，需要说明的是，从目前来看，基于手机的电化学生物传感技术，在整个国际层面，也都是一个新兴的研究领域。因此，该领域的研究也都还有一定的局限，例如，基本都是在现有手机类型的基础上再进行一个“附加”型的研究，还只是一个在最大程度上发挥现有手机检测能力的研究。还没有真正达到一个“一体机”的程度。这突出表现在很多研究还都需要给手机附加一个小型化的电路检测装置及其检测电极。如何使得该研究能从被动走向主动，开发并生产出具有特定检测功能的模块化手机，实现用户的个性化定制，这也需要更多的人和更多的行业，尤其是手机厂商的广泛参与，来共同实现。我们对此充满期待！

本书的编写，缘于近几年我们课题组在该领域的系统研究。尤其是在2016年6月课题组的博士生张迪鸣以“基于智能手机的电化学检测系统及其生物医学传感应用”为题，获得了浙江大学生物医学工程学博士学位，是对我们工作的一个最早整理。基于此，课题组的研究生结合各自的研究内容，分工负责，最终完成了本书的撰写工作。他们分别是博士生：卢妍利、张倩、李爽、纪岱宗、许刚、吴佳佳、陈泽涛；硕士生：程晨、刘磊。在此表示感谢！同时，也感谢美国伊利诺伊大学香槟分校（UIUC）的Jing Jiang 博士、Nantao Li 博士，感谢他们在相关研究中的付出以及对于本书编写提出的建议和意见。没有大家的共同付出，就没有本书的问世。在此致以衷心的感谢！

同时，感谢国家自然科学基金、浙江省杰出青年科学基金、福建省中医健康管理协同创新中心等相关基金项目对于本书相关研究的基金支持。

最后，衷心希望我们每个人，作为手机用户，都能从本书的研读中获益，也希望读者朋友能从不同角度给我们提出宝贵的意见和建议，以便后续改进。

刘清君

2017年5月1日于浙江大学

qliu@zju.edu.cn

目 录

前言

第 1 章	基于智能手机的生物传感技术发展	1
1.1	智能手机生物传感技术概述	1
1.2	智能手机光学生物传感技术的发展	2
1.2.1	显微成像传感检测	3
1.2.2	荧光生物传感检测	5
1.2.3	比色生物传感检测	7
1.2.4	等离子体共振传感检测	8
1.3	智能手机电化学生物传感技术的发展	10
1.3.1	电流型传感检测	11
1.3.2	电压型传感检测	12
1.3.3	阻抗型传感检测	13
1.3.4	近场通信传感检测	14
1.3.5	电化学发光传感检测	15
1.3.6	电化学-光学联用传感检测	16
1.4	本章小结	17
第 2 章	电化学生物传感技术中的电极系统	19
2.1	电化学检测的电极系统	19
2.1.1	电化学检测的工作电极	20
2.1.2	电化学检测的参比电极与对电极	23
2.2	手机电化学检测的微纳电极	23
2.2.1	微纳电极的制造工艺	24
2.2.2	印刷电极与柔性电极	26
2.2.3	微纳电极的表征	35
2.3	电极的修饰与功能化	39
2.3.1	电极表面的处理与修饰	39
2.3.2	电极的生物分子功能化	45
2.4	本章小结	49

第 3 章	手机电化学检测系统的嵌入式设计	50
3.1	嵌入式系统简介	50
3.1.1	嵌入式技术的发展历程	50
3.1.2	嵌入式系统的发展趋势	51
3.2	基于手机的嵌入式设计	52
3.2.1	手机的硬件系统设计	52
3.2.2	手机外设接口技术	56
3.2.3	嵌入式操作系统	69
3.3	电化学生物传感检测中的嵌入式技术	72
3.3.1	电化学工作站设计概述	72
3.3.2	电化学工作站的硬件设计	74
3.4	本章小结	78
第 4 章	手机检测平台的 APP 设计	79
4.1	手机 APP 的发展与程序设计	79
4.1.1	手机 APP 的平台发展	79
4.1.2	手机程序设计的一般步骤	83
4.1.3	手机 APP 的图形用户界面设计	84
4.1.4	实验结果的输出	86
4.2	手机与外部检测设备的通信	86
4.2.1	手机与外部检测设备的数据交互	86
4.2.2	实验数据的存储	88
4.3	常用算法及智能策略	92
4.3.1	数据误差修正方法	92
4.3.2	常用数据特征及分析方法	93
4.3.3	智能策略及发展趋势	95
4.4	本章小结	97
第 5 章	基于智能手机的电化学阻抗谱检测系统	98
5.1	电化学阻抗谱检测技术	98
5.1.1	电化学阻抗谱概述	98
5.1.2	电化学阻抗检测原理	98
5.1.3	电化学阻抗检测的应用领域	100
5.2	基于智能手机的电化学交流阻抗谱系统设计	101
5.2.1	电化学阻抗检测电路的硬件设计	102
5.2.2	电化学阻抗检测电路的软件设计	105

5.2.3	电化学阻抗检测系统的智能手机 APP 设计	106
5.3	基于智能手机的电化学阻抗系统测试及评估	109
5.3.1	电化学阻抗精度测试	109
5.3.2	交流阻抗测量时间及频率稳定性测试	110
5.3.3	电化学阻抗谱的特性测试	112
5.4	本章小结	113
第 6 章	基于智能手机的电化学循环伏安检测系统	114
6.1	电化学循环伏安检测技术	114
6.1.1	循环伏安检测概述	114
6.1.2	循环伏安检测原理	115
6.1.3	循环伏安检测的应用领域	116
6.2	基于智能手机的循环伏安检测系统设计	118
6.2.1	循环伏安检测电路的硬件设计	119
6.2.2	循环伏安检测电路的软件设计	122
6.2.3	循环伏安检测系统的智能手机 APP 设计	123
6.3	基于智能手机的循环伏安系统评价	124
6.3.1	检测系统激励电压测试	124
6.3.2	循环伏安系统测试	125
6.4	本章小结	127
第 7 章	基于智能手机的电化学发光检测技术	128
7.1	电化学发光技术简介	128
7.1.1	电化学发光的概念	128
7.1.2	电化学发光技术的发光体	129
7.1.3	电化学发光在传感领域的应用	130
7.2	基于智能手机的电化学发光激励设计	132
7.2.1	电压激励作用于电化学发光产生的原理	132
7.2.2	不同电化学发光原理对电压激励的要求	133
7.2.3	手机激励实施实例	136
7.3	基于智能手机的电化学发光图像分析设计及应用	138
7.3.1	基于手机的电化学发光图像调用	138
7.3.2	基于手机的电化学发光颜色分析	139
7.3.3	基于手机的电化学发光成像实现	141
7.4	本章小结	144

第 8 章 基于手机的近场通信 (NFC) 传感器	145
8.1 NFC 技术概述	145
8.1.1 NFC 技术的发展历程	145
8.1.2 NFC 技术的基本原理和模式	146
8.1.3 NFC 在手机传感领域的应用	150
8.2 基于手机的 NFC 标签传感器构建原理	155
8.2.1 NFC 标签传感器的电极及其修饰	156
8.2.2 NFC 标签传感器的构建和检测原理	156
8.2.3 NFC 标签传感器的阵列构建和定量检测的实现	158
8.3 基于手机的 NFC 标签传感器的定量生化检测	159
8.3.1 NFC 标签传感器的气体检测	159
8.3.2 NFC 标签传感器的离子和细菌检测	162
8.3.3 NFC 传感器的发展和展望	165
8.4 本章小结	167
第 9 章 基于手机的电化学光学联用技术	168
9.1 基于手机的光学平台	168
9.1.1 基于手机的光谱仪设计	168
9.1.2 基于手机的表面等离子体共振传感设计	171
9.1.3 基于手机的局部表面等离子体共振传感设计	173
9.2 电化学-光学耦合检测技术	174
9.2.1 计时电流耦合局部表面等离子体共振检测	174
9.2.2 循环伏安耦合局部表面等离子体共振检测	176
9.2.3 溶出伏安耦合局部表面等离子体共振检测	178
9.3 基于手机的电化学-光学联用技术	180
9.4 本章小结	181
第 10 章 智能手机电化学传感技术的即时检测应用	182
10.1 基于智能手机的即时检测概述	182
10.2 智能手机电化学传感的即时检测发展	183
10.2.1 健康管理	184
10.2.2 传染病检测	186
10.2.3 慢病监测	188
10.3 用于即时检测的智能手机电化学传感器设计实例	189
10.3.1 环境气味分子检测	190
10.3.2 挥发性有机气体检测	193

10.3.3 凝血酶检测	200
10.3.4 葡萄糖检测	204
10.4 即时检测应用展望	207
10.4.1 生化传感检测的智能手机一体化研究	207
10.4.2 生化传感检测与可穿戴生理检测技术的集成	208
10.4.3 移动医疗与即时检测的应用发展	209
10.5 本章小结	211
参考文献	212

第 1 章 基于智能手机的生物传感技术发展

随着生物传感器 (biosensor) 与生物传感技术在医药、食品、环境和公共安全等领域发挥越来越重要的作用, 生物传感技术步入了高速发展期, 对于快速、实时、精准和便携的生物传感与检测系统的研发也被提上了日程。日益普及的智能手机, 由于其高速的分析处理能力、高清的图像采集装置和优秀的人机交互界面, 也已逐步成为了与便携式生物传感技术相结合的研究热点。本章针对现有的基于智能手机 (smart phone) 的生物传感检测技术, 主要从光学与电化学两个方面对其发展现状进行了总体介绍。

1.1 智能手机生物传感技术概述

生物传感器是指将生物或生物衍生的敏感元件与物理化学换能器相结合以进行分析检测的一类器件。在过去的几十年中, 由于其高度的灵敏度及选择性, 生物传感技术得到了迅猛的发展, 多种生物材料及其衍生物, 如酶、细胞、核酸、抗原-抗体和微生物等, 都被用来与不同的电化学、光学、声学及力学换能器相结合以构造新型的生物传感装置。通过相关的信号读出设备及信号处理系统, 这些装置已经成功地应用于临床诊断、药物筛选、环境监测和食品质量检测等诸多领域。它们是常规物理化学传感器之外的一大类强有力的检测分析工具。现如今, 生物传感系统的小型化已成为研究热点, 以期实现对分析物的便捷、实时检测。

随着微电子机械加工技术和纳米技术的发展, 生物传感系统可被小型化到微米甚至纳米级别, 并可作为传感元部件集成进“芯片实验室 (lab-on-a-chip)”设备中以进行生物检测。尽管这些微米/纳米生物传感设备已经在灵敏度和自动化方面取得了很大进展, 但是它们通常仍需要笨重的读出设备以完成传感过程、检测响应信号、分析数据以及显示结果。有时, 需要微电极放大器和微流控泵阀等额外的部件与微纳生物传感装置相匹配, 而这些设备还需要更复杂的设计, 使得其体积进一步增加。因此, 读出设备的大体积和高成本已成为小型化生物传感设备用于便携、高效检测的阻碍之一。而智能手机和生物传感技术的结合则为解决问题提供了一种解决方案。

自 20 世纪末世界上第一部智能手机面世以来, 智能手机虽然只经历了短短十几年的发展, 但是已经迅速地在世界范围内得到了普及。至 2015 年年底, 智能手机

在全世界范围已经拥有了超过 19 亿的用户，成为人们日常生活中使用最为频繁的移动设备之一。现今的智能手机普遍集成许多功能模块和接口，如多核处理器、前后摄像头和大面积触摸屏等，因而具有高速的分析处理能力和高清的图像采集装置，以及优秀的人机交互界面。这些集成的功能模块使得智能手机能够代替传统传感检测系统中独立的命令输入、数据分析、结果显示，甚至传感检测等模块，进而能够极大地简化传感检测系统的电路设计，减小相应的检测系统体积。因此，智能手机集成的传感检测系统能够有效地提高系统的便携性、控制系统的整体成本，在疾病早期的筛查和初步诊断，尤其是在条件苛刻的环境中以及发展落后地区的卫生健康体系中，发挥重要的作用。此外，智能手机一般都具备开放性的操作系统，如苹果公司开发的 iOS 手机操作系统和 Google 公司开发的开源 Android 手机操作系统。这些开放性的系统使开发者和用户能够在手机平台上根据实际需求自主开发和安装更多的程序。如果再配合一定的检测电路和传感器件，则可以近乎无限地扩展智能手机的检测功能及其应用。因此，基于智能手机的生化检测已受到研究者日益广泛的关注。依据其采用的检测技术，基于智能手机的生化传感系统主要分为基于智能手机的光学检测系统和基于智能手机的电化学检测系统两大类别。

1.2 智能手机光学生物传感技术的发展

利用智能手机中装备的高分辨率摄像机，可以很容易地将手机与生物传感系统相结合来实现光学检测。因此，智能手机光学生物传感装置成为现今最普遍的一种基于手机的生物传感检测设备。最早构建的基于手机的光学生物传感系统是一种手机集成的显微镜，用于观测生物分析物，如血细胞和微生物等。现在，随着成像技术的发展，利用手机及与其紧密相连的外部装置已经能够实现纳米级别的分辨率，能够用来检测纳米颗粒（nanoparticle）、病毒和 DNA 等。随着基于手机相机的光强检测技术的进步，除了显微成像，荧光和比色检测技术也已经发展起来。其中，由于基于智能手机的比色检测在即时检测（point-of-care testing, POCT，也可称为床旁检测，主要特点为现场快速检测）中广阔的潜在应用，与其相关的研究报道尤为突出。一些典型的基于智能手机的光学生物传感系统参见表 1-1。

表 1-1 已报道的用于生物化学检测的智能手机光学生物传感系统

技术	传感原理	识别元件	分析物	检测范围与灵敏度	参考文献
成像	明场显微镜	—	疟原虫/镰刀形红细胞	≥1.2μm	Breslauer 等(2009)
		—	血细胞	≥1.6μm	Navruz 等(2013)
	无透镜显微镜	—	血细胞/蓝氏贾第鞭毛虫	≥2.2μm	Tseng 等(2010)
	侧影成像显微镜	—	血细胞/微生物	≥500nm	Lee 和 Yang(2014)
	明视野成像	Anti-A/B/D 抗体	血型	—	Guan 等(2014)

续表

技术	传感原理	识别元件	分析物	检测范围与灵敏度	参考文献
荧光	荧光显微镜	Alexa-488	人巨细胞病毒 (HCMV)	单个病毒	Wei 等(2013)
	荧光显微镜	大肠杆菌抗体/沙门氏菌抗体	大肠杆菌/沙门氏菌	10~10 ⁸ CFU/mL 或 10 ² ~10 ⁷ CFU/mL	Nicolini 等(2015)
	Qubit 嵌入染料	纤维素/硝化纤维条	鼠伤寒沙门氏菌	≥10 ³ CFU/mL	Fronczek 等(2014)
	荧光猝灭器	分子信标探针	MicroRNA-21	0.01~1μmol/L	Yu 等(2014)
	量子点	寡核苷酸	基因序列 (SMN1)	30fmol/L~45pmol/L	Noor 和 Krull(2014)
	量子点 (荧光共振能量转移, FRET)	多肽分子	胰蛋白酶/糜蛋白酶/肠激酶	—	Petryayeva 和 Algar(2014)
比色	—	酸碱指示剂	酸碱度 (pH)	pH: 1~12	Shen 等(2012)
	侧流免疫层析 (LFIA)	黄曲霉毒素 B1 抗体	黄曲霉毒素 B1	5~1000 μg/kg	Lee 等(2013)
	酶联免疫吸附测定 (ELISA)	溴联苯醚-47 抗体	溴联苯醚-47	10 ⁻³ ~10 ⁴ μg/L	Chen 等(2014)
	化学发光 (CL)	葡萄糖氧化酶	葡萄糖	0~20mmol/L	Chun 等(2014)
	CL/LFIA	皮质醇抗体	唾液皮质醇	0.5~100ng/mL	Zangheri 等(2015)
	电化学发光 (ECL)	—	钌/钌的复合物	2~15μmol/L 或 0.25~10μmol/L	Doeven 等(2015)
	RPI (reflective phantom interface)	乙肝病毒表面抗体/艾滋病病毒 HIV9 抗体	乙肝病毒表面抗原/艾滋病病毒 HIV9 抗原	ng/mL 量级	Giavazzi 等(2014)
	米氏散射	辣根过氧化物酶-2 抗体	辣根过氧化物酶-2	1pg/mL~10ng/mL	Stemple 等(2014)
		无试剂	大肠杆菌 (牛肉)	10~10 ⁸ CFU/mL	Liang 等(2014)
	彩色图形阵列	碘化钾/肌酸酐/苯胺	爆炸物	0.2~750 μg	Salles 等(2014)

1.2.1 显微成像传感检测

基于智能手机的生物成像系统是在功能手机 (feature phone) 和显微镜相结合对细胞和病毒进行成像的研究基础上发展起来的。2009 年,加州大学伯克利分校 (University of California, Berkeley) Fletcher 研究小组的 Breslauer 等尝试利用装备了相机的移动手机进行显微成像以筛选血液病和传染病。该成像装置的照片及成像结果如图 1-1(a)所示,血细胞和微生物能够通过明场和荧光两种方式进行成像。之后,许多研究人员,如该组的 Skandarajah 等以及韩国首尔国立大学 (Seoul National University) 的 Baek 等陆续开展了将智能手机与显微设备相结合来进行不同生物医学应用的研究。利用智能手机的高像素相机和先进的计算能力,这些显微成像结果可被实时地计算和分析出来,进而快速地对获得的显微图像特征 (如目标物的大小、颜色和明暗等) 进行量化,而这些图像特征则可作为信号标签用于药物筛选和疾病诊断,因此这些结合手机的成像装置在许多领域都具有重要的应用价值。例如,这些成像装置可用于捕捉生物样本的目标位置以及自动计算细胞个数等。然而,这些设计中涉及的光学附件通常复杂且庞大,有时甚至只能直接利用商业化的显微设备。

因此，这些测试仪器可以看作智能手机集成的显微镜，而不是基于智能手机的专门便携设备。

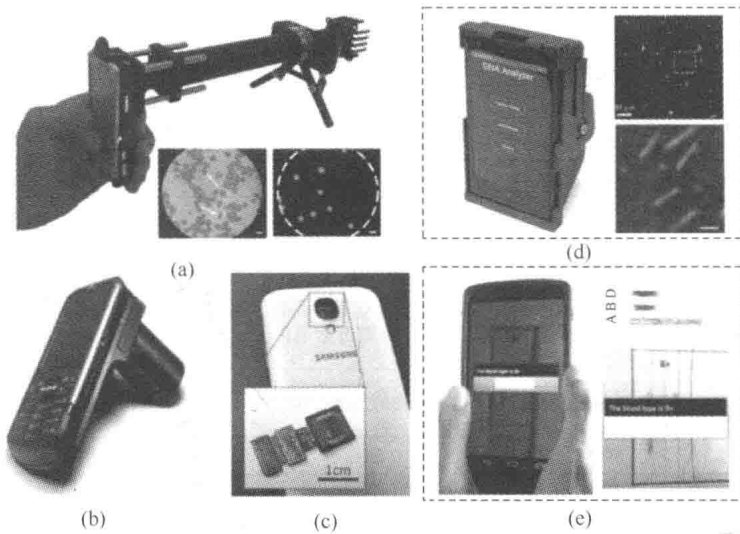


图 1-1 智能手机生物成像系统及其在生物化学检测中的应用

(a) 基于智能手机的显微镜及其对血细胞和荧光磁珠的成像结果；(b) 基于智能手机的接触式无透镜显微镜；(c) 集成了微型侧影成像设备的智能手机；(d) 利用一个光导纤维阵列进行分幅接触成像的基于智能手机的计算型显微镜，以及对纳米颗粒和 DNA 链的荧光成像结果；(e) 利用条形码式纸质传感器和智能手机对血型进行图像分析的研究

至此，很多研究开始着眼于智能手机集成的光学设备的小型化，以期在床旁检测中实现便携显微成像。其中，加州大学洛杉矶分校（University of California, Los Angeles）的 Ozcan 研究小组于 2010 年报道了一种基于智能手机的接触式数字化无透镜显微镜，如图 1-1(b)所示。这种接触式的轻质量显微镜可以不借助透镜和激光器等附件安装在智能手机上。利用无透镜全息片上成像技术，该显微镜能够对不同大小的微颗粒以及生物样本（如血细胞、血小板和微生物等）进行成像。然而，该显微镜的空间分辨率只有微米级别，并不能够对纳米级别的样本进行成像。此外，加州理工学院（California Institute of Technology）的 Lee 和 Yang 在 2014 年设计了一种便携芯片大小的显微成像设备。该设备可集成到智能手机上以构建一种接触式无透镜显微镜，可用于移动医疗和环境监测，如图 1-1(c)所示。该显微镜利用环境照明作为光源，即不需要集成专门的光源，同时可通过多角度照明的方式来捕捉样本的阴影，进行高分辨率的图像重建。在验证性实验中，该系统完成了对血涂片和淡水微生物的便携显微成像，分辨率可达到 500nm，展现了基于智能手机的显微设备的广阔应用前景。

除了基于智能手机的无透镜显微镜，Ozcan 研究小组还开发了一系列基于智能手机的接触式高分辨率显微镜。该组的 Navruz 等于 2013 年设计了一种利用分幅成像获取技术和手机的快速数字化处理能力开发的基于智能手机的显微镜，用于对血

涂片进行显微成像。然而,该显微镜的空间分辨率仍然只在微米级别。为了获得更高的分辨率,该组的 Wei 等随后利用光学结构零部件开发了一种基于智能手机的荧光显微镜。其所用的零部件包括以下几个主要部分:激光二极管、干涉滤光片、调焦设备和外部透镜。该显微镜具有纳米级别的分辨率,能够用来对纳米颗粒、病毒和 DNA 等目标进行成像,如图 1-1(d)所示,对单个 DNA 的测量长度可精确到一千碱基对以下。另外,通过引入机器学习算法,该组的 Koydemir 等于 2015 年开发了一种基于智能手机的荧光显微镜,并成功将其用于蓝氏贾第鞭毛虫的快速定量检测。在该研究工作中,除了图像捕捉,智能手机也可以通过网络在服务器终端运行算法,进而提供了一种快捷方便的信息交互方法——这对于寄生虫的准确计数十分重要。

基于智能手机的成像系统不仅能用来对生物样本直接显微成像,还可用来捕捉其长度和宽度两个维度上的显微变化。例如,澳大利亚莫纳什大学(Monash University)的 Guan 等报道了一种用于血型检测的传感设备,如图 1-1(e)所示。该设备将类似条形码的纸质传感器与智能手机相结合,传感器上的亲水条状通道修饰了 anti-A、anti-B 和 anti-D 抗体以捕捉带有匹配抗原的红细胞,进而分辨出血型。同时,手机相机能够对不同条状通道的洗脱长度进行成像,并将该信息通过二维码的方式整合进血型报告。之后,基于智能手机的分析,ABO 血型系统的所有 8 种类型都可被识别出,准确率可达 100%。该研究为基于智能手机的成像及痕量长度分析提供了范例,并可用于其他生物化学分析,如蛋白和核酸的电泳等。

1.2.2 荧光生物传感检测

基于智能手机的荧光生物传感装置是与接触式显微镜同步发展起来的,以满足对 DNA、病毒和纳米颗粒的荧光标记检测。最初,荧光是作为一种提高显微成像分辨率的有效样本标记而引进的。在显微成像中,基于智能手机的荧光显微镜与明场显微镜相比具有更高的分辨率。然而,基于智能手机的荧光显微镜由于通常需要大型光学附件来提高分辨率,无形中提高了成像操作的复杂性及高灵敏检测的难度。为了捕捉和定量分析纳米级别的目标物,克服上述限制,密歇根州立大学(Michigan State University)的 Stedtfeld 等于 2012 年提出了用荧光强度代替荧光成像的基于智能手机的分析物定量检测方法。如图 1-2(a)所示,该研究使用一个由光电二极管、LED 发射器和微控制器组成的独立装置来进行检测,手机可通过 Wi-Fi 连接该装置以控制并显示测量结果。尽管该研究使用了外部的光电二极管而不是手机相机作为光接收器,但为生物化学检测打开了基于智能手机进行荧光光谱分析的大门。

随后,许多研究小组也开始尝试利用基于智能手机的光谱分析装置,直接对生物化学检测中的荧光强度进行定量分析。例如,亚利桑那大学(the University of Arizona)的 Fronczek 等于 2014 年报道了一种将纸质微流控与智能手机相结合对沙门氏菌的核酸进行快速荧光识别的方法。利用绿色荧光的强度,该传感平台可以检

测到低于该细菌感染程度的浓度。为了实现对分析物的多路复用检测，加拿大英属哥伦比亚大学（University of British Columbia）的 Petryayeva 和 Algar 于 2014 年利用智能手机来同时量化红、绿、蓝（red、green、blue，RGB）三个通道的量子点荧光猝灭信号。他们设计了用于检测蛋白质水解活动的多通道传感阵列，并利用手机相机直接检测量子点的荧光强度。发红光、绿光和蓝光的量子点会和标记了猝灭剂的多肽进行结合，引起对蛋白质水解活动敏感的荧光共振能量转移（fluorescence resonance energy transfer，FRET）。因此，当多肽被特定的水解酶剪切时，量子点的光致发光变化能够被手机检测到并形成 RGB 数字化彩图，如图 1-2(b)所示。在他们的工作中，胰蛋白酶、糜蛋白酶和肠激酶都可进行 RGB 成像，真正显示了智能手机设备作为荧光阵列独立检测器的可能。

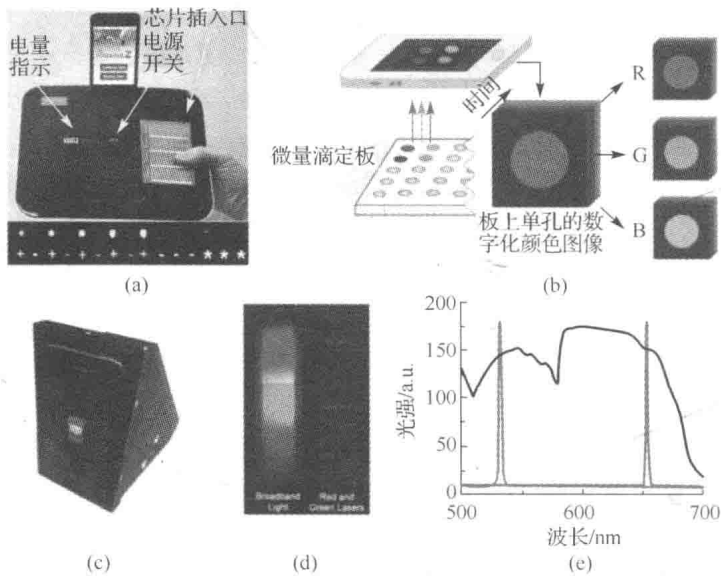


图 1-2 基于智能手机的荧光探测器及其在生物化学检测中的应用

(a) 一种基于智能手机的接触式设备，以用于标记物的快速荧光定量检测；(b) 一种量子点多路复用阵列进行蛋白质水解活动成像的示意图；(c) 一种基于智能手机的荧光光谱仪，可以将彩色条带图像(d)转化为光谱(e)

另外，如图 1-2(c)所示，伊利诺伊大学香槟分校（University of Illinois at Urbana-Champaign, UIUC）的 Yu 等在 2014 年开发了一种智能手机光谱仪以读取生物阵列的荧光信号。通过在手机相机前放置透射光栅，光激发荧光光谱可转化成一条彩色条带并被手机相机捕捉到。图 1-2(d)和图 1-2(e)显示了该系统记录的广谱光、红色激光和绿色激光的条带图像和光谱。他们利用该荧光计系统对微小核糖核酸（microRNA）的序列进行了检测。事实上，在分子信标荧光探针的帮助下，该系统巧妙地利用了衍射光栅将光谱强度变化转化为图像维度变化，进而可以被手机相机捕捉并分析。因此，该系统能够测量 500~700nm 的荧光强度光谱，而不是红、绿、

蓝三点的定点检测。该研究为基于智能手机的荧光检测提供了一条设计便携式荧光计的新思路。

1.2.3 比色生物传感检测

基于智能手机的比色生物传感是将智能手机作为检测器的最常用的光学系统。与基于手机的显微镜类似,该类系统的开发始于利用概念机捕捉诊断阵列中的比色图像的概念。但是由于概念机的低计算能力,基于概念机的比色检测需要将捕捉的图像通过网络传输到计算机再进行分析,分析后的图像和结果再传回手机——这极大地阻碍了该类系统在个体化检测中的应用。哈佛医学院(Harvard Medical School)的Wang等和辛辛那提大学(University of Cincinnati)的Shen等分别于2011年和2012年报道了用智能手机进行比色诊断测定的颜色量化技术。其中,Shen等展示了他们设计的系统在不同光环境(如自然光、荧光和LED等)下检测的准确性。利用智能手机高超的计算能力,这两个研究中的颜色定量检测都可以通过手机应用(application, APP)实现,而无需任何附加设备。这些研究掀起了基于智能手机的个性化生物传感比色检测的研究热潮。

免疫检测是生物传感应用中使用最广泛的一种传感检测方法。在以往的应用中,颜色变化的评估通常是由裸眼来完成的,因此会受个体差异及外界环境的影响而产生误差。拥有良好光谱测定功能的智能手机则能解决这一问题。因此,基于测定比色变化的定量化技术,智能手机被用来开发床旁检测系统,并可用于环境监测和疾病诊断等多种领域。作为床旁检测最常用的方法之一,酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immuno sorbent assay, ELISA)已经可与智能手机相结合,广泛地用于多种诊断。例如,加州大学戴维斯分校(University of California, Davis)的Chen等于2014年报道了一种手机交互的芯片实验室设备作为测定溴联苯醚-47(食品中的一种环境污染物)存在与否及其浓度多少的ELISA检测器。如图1-3(a)所示,微泵及微流控设备可集成在一个微小的芯片中,由手机控制其样品流动及反应过程。值得注意的是,在该设计中,智能手机不仅是一个被动地接受传感信息的接口,还是控制检测过程的一个主动交互设备。该研究极大地提高了ELISA检测的自动化水平。另外,利用样品流通设备,用于免疫检测的多路复用检测也可通过免疫层析法与智能手机的结合来实现。

除了免疫检测,智能手机还可用于捕捉氧化还原反应引起的化学发光(chemiluminescence, CL)。韩国亚洲大学(Ajou University)的Chun等于2014年提出了一种纸质生物传感系统用于葡萄糖的检测。在葡萄糖存在的情况下,该系统会与葡萄糖发生氧化还原反应,生成的过氧化氢会将发光基团传输至最终产物,并呈现不同强度的蓝色,通过手机读取,将该显色结果转化为数字化数据,即可推算出葡萄糖