

“主动健康”百花齐放

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.003080

可穿戴传感技术在检验医学中的应用与挑战

刘睿宁¹,陈太菊¹,刘宏杰²,张洪³,罗阳¹(1. 重庆大学医学院智慧检验与分子医学中心,重庆 400044;2. 重庆市第一实验中学校,重庆 400030;
3. 山东大学第二医院检验医学中心,济南 250033)

【摘要】可穿戴传感技术因其无创、便携等特征被广泛用于生物医学领域,尤其是对检验医学生物标志物的监测发挥重要作用。随着可穿戴传感技术从传统刚性结构到柔性贴片的发展,其灵敏度、特异性、稳定性、实用性等性能获得极大提升。本文就可穿戴传感技术在检验医学中的应用与挑战进行综述,分析其在葡萄糖、电解质等小分子监测中的优势与不足,展望其未来发展方向,为推动检验医学新技术发展提供参考。

【关键词】可穿戴技术;监测;葡萄糖;小分子;即时检验;微针贴片**【中图分类号】**R331**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2022-06-16

Applications and challenges of wearable sensing technology in laboratory medicine

Liu Ruining¹, Chen Taiju¹, Liu Hongjie², Zhang Hong³, Luo Yang¹(1. Center of Smart Laboratory and Molecular Medicine, School of Medicine, Chongqing University;
2. Chongqing First Experimental Middle Secondary School; 3. Laboratory Medicine Center,
The Second Hospital of Shandong University)

【Abstract】Wearable sensing technology has been widely used in biomedical field because of its non-invasive and portable characteristics, and especially in the monitoring of medical biomarkers. From the conventional rigid structure to flexible patch, wearable sensing technology has been greatly enhanced in terms of sensitivity, specificity, stability and practicality. This paper reviews its application and challenges of laboratory medicine, analyzes its pros and cons in the monitoring of small molecules such as glucose and electrolyte, and looks forward to its future prospects, so as to provide reference for promoting the development of new technologies in laboratory medicine.

【Key words】wearable technology; monitoring; glucose; small molecule; point-of-care testing; microneedle patch

随着生物医学模式逐步转变,现代医学更加强调疾病主动预防与生物标志物的持续监测,尤其是针对糖尿病、心血管疾病等慢性病的诊治^[1]。传统检验技术往往需要训练有素的专业人员和大型仪器设备,限制了其在长期、便携式监测中的应用^[2]。如何适应新时期下疾病早诊断、早预防的要求,是现代检验检测技术面临的最重要挑战之一。

1 可穿戴传感技术简介

因可穿戴传感技术具有非侵入性、连续实时、便携检测

作者介绍:刘睿宁,Email:liurn122@163.com,**研究方向:**疾病快速检测技术研究。**通信作者:**罗阳,Email:luoy@cqu.edu.cn。**基金项目:**国家自然科学基金面上资助项目(编号:82072383、

81871733);国家杰出青年科学基金资助项目(编号:

82125022);重庆市青少年创新人才雏鹰计划资助项目

(编号:CY210109)。

优先出版:<https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220831.0935.020.html>

(2022-08-31)

的优势,可持续、动态监测机体身体活动和健康状况,可免受检测场景限制,为疾病的早诊早治提供契机^[3]。广义而言,可穿戴传感技术是指整合传感、电化学、无线通信等平台,以构建便携式、微型化的目标信号监测技术,通过穿戴或与皮肤贴合等形式,实现定时或连续动态的目标信号获取。从传统的刚性电子材料生物传感器到新近发展的柔软皮肤微针贴片^[4-6],可穿戴传感技术已被广泛用于汗液和间质液中葡萄糖、电解质、乳酸等监测^[7-9]。基于此,本文对近年来可穿戴传感技术在检验医学中的应用及挑战作一综述,重点阐述在葡萄糖、电解质等小分子动态监测中的研究进展,旨在为研发契合临床需求的智能可穿戴传感技术提供新思路,推动可穿戴传感技术向临床应用转化。

2 可穿戴传感技术在检验医学的应用

因无创性、延展性、高效性等特点,可穿戴传感技术为各种慢性疾病连续监测提供便携和易用的个性化分析平台。较传统血液检测而言,皮肤汗液和皮下间质液富含丰富的蛋白质、核酸、小分子等生物标志物,为整合可穿戴传感技术无

创监测提供样本来源^[10]。但受限于汗液、间质液的采集与提取技术发展,目前可穿戴传感技术主要被用于葡萄糖、电解质、乳酸等小分子监测,并逐步向蛋白质、核酸等定量分析发展^[11]。

2.1 可穿戴传感技术在葡萄糖监测中的应用

糖尿病发病率高,常诱发糖尿病酮症、糖尿病酮症酸中毒等并发症,严重威胁患者生命安全^[12]。因此,连续监测血糖变化对糖尿病患者精准血糖控制、提高预后具有重要价值。然而传统连续监测方法依赖针刺采血的便携式血糖仪,具有侵入性,且连续刺破手指对患者带来诸多不适。Gao Y 等^[13]开发了由过氧化物酶、葡萄糖氧化酶和氧气产生器组成的“CataFlower”贴片用于监测汗液中的葡萄糖,其最低检测限(limit of detection, LOD)为 10 μmol/L(图 1A)。但该方法需外部显示组件来实现实时数据分析反馈,在一定程度上限制了其应用。为进一步简化监测程序,Zhao JQ 等^[14]首次设计了一种集成的基于葡萄糖氧化酶催化反应的自供电智能手表,无需外部电源即可监测汗液中的葡萄糖(图 1B)。但该智能手表的设计较为复杂,易受外部环境干扰,稳定性有待进一步提升。

稳定性是可穿戴传感技术开发过程中的重要参数。相较于早期的可穿戴传感技术而言,新型柔性可穿戴传感技术可极大地提高皮肤贴合性,以增强监测稳定性。Huang XC 等^[15]研制柔软可伸缩自供电生物传感器,可以集成在身体的任何部位,即使拉伸 30% 以下也能稳定原位检测汗液中的葡萄糖浓度,灵敏度为 0.11 mV/(μmol·L⁻¹)。较汗液监测而言,皮下间质液作为血液、细胞、淋巴液交换形成的产物,其生物标志物浓度与血液波动水平更为一致,稳定性更佳^[16]。

基于此,Dervisevic M 等^[17]开发了一种基于微针阵列的无痛监测间质液葡萄糖的透皮贴片。通过动物模型实验验证,该传感器获得的间质液葡萄糖浓度与商业血糖仪测定的血糖水平一致,其灵敏度为 0.162 2 μA·mm⁻¹·cm⁻²,检出限为 0.66 mmol/L(图 1C)。为提高检测特异性,Bandodkar AJ 等^[18]利用反向离子电泳提取和基于酶的安培生物传感器开发了柔性表皮纹身式可穿戴传感技术,可在抗坏血酸、尿酸和对乙酰氨基酚干扰的同时,实现间质液葡萄糖高选择性监测,检测限为 3 μmol/L(图 1D)。

此外,能否实现持续供电是可穿戴传感技术连续监测的关键。Lin PH 等^[19]研发了基于电化学葡萄糖传感器的水凝胶贴片,可连续 7 h 监测不同部位(指尖、手掌和手背)信号,检测限低至 4 μmol/L(图 1E)。为提高葡萄糖持续监测时限,Lin YJ 等^[20]合成了一种可有效固定酶的纳米多孔膜,并将其锚定在改性纳米织构电极上,整合于微流控内可连续 20 h 稳定监测汗液中葡萄糖浓度。然而,额外的供电装置严重限制了可穿戴传感技术的便携式监测。在此基础上,Chen YH 等^[21]整合自发电的纸基电池于超薄的皮肤传感器内,可满足 5 d 监测所需电量(图 1F)。但是该研究中每监测 1 次仍需放置电池进行 20 min 反向离子导入测试,这无疑增加了操作复杂程度。如何构建真正的一体化自发电葡萄糖可穿戴传感器有待进一步研究。

不难看出,上述方法大多依赖酶催化反应,然而葡萄糖氧化酶作为一种酶氧化剂,极易降解而导致其监测稳定性相对不足^[22]。相比之下,基于金属或金属氧化物的非酶葡萄糖传感器则表现出优异的稳定性和灵敏度。后续研究中如何将非酶葡萄糖传感器与衣服织物、类皮肤等柔性传感器整

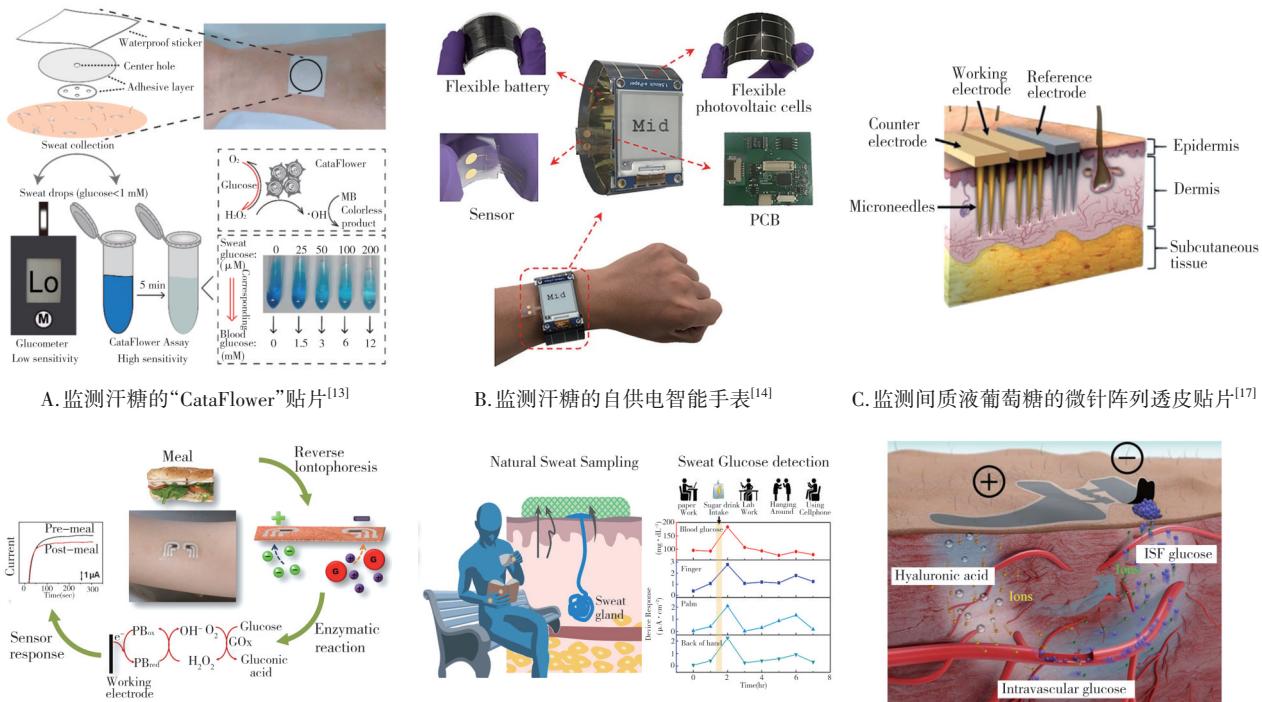


图 1 可穿戴传感技术在葡萄糖监测中的应用

合,以提高监测灵敏度与稳定性将是可穿戴领域持续关注的重点。

2.2 可穿戴传感技术在电解质监测中的应用

钠、氯化物、钾、磷、钙等电解质作为体液的主要部分,其监测对甲亢、心力衰竭等多种疾病的诊治具有重要价值(图 2)。氯离子浓度作为囊性纤维化诊断最可靠的生物标志物^[23]。使用传统的腕带设备和离子导入法收集汗液较复杂,尤其是针对皮肤脆弱的婴幼儿,因难以收集足够的汗液量,常造成检测结果不可靠。基于此,Choi DH 等^[24]构建了一种带有集成盐桥的可穿戴式生物传感器,平均仅需(13.1 ± 11.4) μL 汗液量即可实时测量汗液中的氯离子,且与标准电导率测定汗液中氯离子浓度一致。尽管上述方法有效减少了所需的汗液量,但它们所依赖的各种校准程序复杂、传感器稳定时间较长、电池续航时间较短、电池供电系统复杂,在一定程度上限制了其广泛应用。

针对以上缺陷,Ray TR 等^[23]研发了一种柔软的皮肤贴纸,无需复杂的校准程序和外部分析设备,通过比色原理促使贴纸颜色改变,以此实现氯离子的实时定量分析,LOD 低至 100 mmol/L 。因为单一分析物检测难以满足临床需要,因而通过多靶标同步监测以此全面评估个体的健康状态将为临床诊治和疾病预警提供更重要的支撑^[26]。除了单一氯离子监测外,Sekine Y 等^[27]开发了一款整合智能手机的皮肤贴片,通过荧光强度变化实现氯、钠、锌离子同步监测,其线性范围为 $0\sim100 \text{ mmol/L}$,但稳定性有待进一步提升。为提升与

皮肤的贴合性,He XC 等^[28]通过静电纺丝将疏水聚氨酯纳米纤维电极阵列制备于亲水纱布,从而构建多靶标监测的纺织手环;由于疏水亲水界面的静水压力阈值降低,微液滴可以自发地从疏水纳米纤维传递到亲水纤维表面,从而能够自抽取汗液。最后通过测量电化学信号实现汗液中的葡萄糖(LOD 为 $40\sim18 \mu\text{mol/L}$)、乳酸(LOD 为 10 mmol/L)、钾离子(LOD 为 $6.3\sim0.3 \text{ mmol/L}$)和钠离子(LOD 为 60 mmol/L)同步定量分析。此外,Ardalan S 等^[29]研发出基于纤维素的智能可穿戴式汗贴,利用纸基和棉线构建微流控,从皮肤表面收集汗液将其传输到纸基感测探针,整合智能手机实现葡萄糖、乳酸、pH、氯化物非侵入性同步监测。尽管上述方法提升了灵敏度和检测通量,但仍然受限于不能持续的实时监测。

汗液中电解质受环境温度、湿度的干扰较大。为实现长时间的连续监测,研究者们进一步整合微针阵列实现间质液内电解质的动态监测。Zheng YB 等^[30]开发了一种可拉伸的基于栅场效应管微针生物传感器,可长达 8 个月实时微创连续监测间质液中的钠离子,其灵敏度为 5.61 mA/mm ,LOD 低至 $2.78 \mu\text{mol/L}$ 。整合物联网技术和智能手机可实现实时无线监测。因间质液呈半胶体状,微针的吸收性能决定了监测的可靠性。为此,Li JZ 等^[31]研发基于甲基丙烯酸明胶和透明质酸的双网络水凝胶膨胀微针贴片,该贴片显示出高达 700% 的高膨胀性能;通过新鲜猪皮和琼脂糖模拟皮肤验证,证明其可实现间质液内铜离子和 microRNA 同时监测。较整合汗液的电解质可穿戴监测技术而言,利用间质液的微针阵列监测相对不成熟,目前大部分研究停留在动物模型层面。



图 2 可穿戴传感技术在电解质监测中的应用

2.3 可穿戴传感技术用于其他生物分子监测

除了广泛用于葡萄糖、电解质等定量分析外,可穿戴传感技术也被研发用于乳酸、尿酸、酪氨酸、循环核酸(cfDNA)等生物分子监测^[32~33](图3)。乳酸可作为组织活性的敏感标志,反映氧化代谢不足和对组织活性的损害,与急性心脏病、脑膜炎等多种疾病存在关联^[34]。Jia WZ等^[35]研发可贴于皮肤的柔性电化学酶生物传感器,可在运动过程中实时、无创性监测人体汗液中的乳酸,线性范围为0~20 mmol/L。其可抵抗因表皮磨损引起的持续机械变形,有望被用于户外运动监测、军事演练等多种复杂场景。为进一步提高线性范围,Zhang LL等^[36]开发智能眼镜用于乳酸监测,利用将酶络合物(酶和电极之间的电子介体)固定在柔性印刷的碳电极以有效降低背景信号干扰,检测上限高达25 mmol/L。

除此之外,尿酸、酪氨酸等也与机体代谢紊乱密切相关^[37]。Yang YR等^[26]利用CO₂光刻技术构建石墨烯化学可穿戴传感技术,可在不同运动状态下连续监测40 min汗液中的尿酸和酪氨酸,其敏感性分别为3.50和0.61 μA·μM⁻¹·cm⁻²,低LOD分别为0.74 μmol/L和3.6 μmol/L。该方法为无创监测痛风、心血管疾病等方面提供了新的平台。然而上述依靠酶促反应的生物传感器,易受pH、温度等干扰。为此,Wang YX等^[38]设计了3D分层结构的ZIF-67衍生NiCo层双氢氧化物,实现乳酸无酶电化学监测,同时对比不同运动条件下汗液中乳酸浓度差异,其灵敏度高达83.98 μA·mM⁻¹·cm⁻²。

皮质醇可作为与压力相关疾病的应激生物标志物,其便携式监测对监测心理疾病具有重要价值^[39]。针对传统技术依靠气/液相色谱法等的缺陷,Weng X等^[40]开发了一种基于智能手机的便携式三维折纸微流控芯片,利用二硫化钼纳米片介导的荧光共振能量转移和荧光标记的适配体进行生物传感,可在25 min内实现人体汗液中的皮质醇监测,检出限

为6.76 ng/mL。为进一步缩短监测时间,Cheng C等^[41]开发了一种无线、无电池的集成贴片,贴片上的近场通信模块可以无线收集电能,并与具有近场通信功能的智能手机进行数据交互,从而可在3 min内实时监测汗液皮质醇,线性范围为8~500 nmol/L。

此外,新型可穿戴传感技术也被用于核酸分子监测中。Yang B等^[42]使用可穿戴的微针贴片从间质液中原位捕获EB病毒cfDNA,最大捕获效率为93.6%。随后,采用电化学重组酶聚合酶扩增可穿戴柔性微流体技术对EB病毒cfDNA进行定量,检出限为3.7×10²拷贝/μL。该技术目前停留在动物模型实验,稳定性有待进一步提高。此外,在整合微针阵列后,可穿戴传感技术也被用于维生素C、白介素-6等监测研究^[43]。

3 挑战

随着主动健康理念的深入,对机体个体化、动态监测提出了更多需求,可穿戴传感技术已逐渐成为下一代智能健康监测的重要工具。较传统临床检测技术而言,可穿戴传感技术在无创、便携式监测等方面具有不可替代的优势。为满足实时动态监测需求,可穿戴传感技术已经被集成到衣服、腕带、纹身等柔性传感器中,以提高传感器的实用性。尽管生命健康领域的大发展为可穿戴传感技术带来前所未有的机遇,但是如何适应现代检验医学的发展仍存在极大挑战。

3.1 系统抗干扰能力需提升

尽管诸多文献报道,多种可穿戴传感技术整合微流控、微针阵列等装置,已取得较好的灵敏度与特异性。但是如何在实验条件之外(如通过运动或电刺激)持续获得生物样本,并确保样本流速或浓度的均一性成为制约可穿戴传感技术

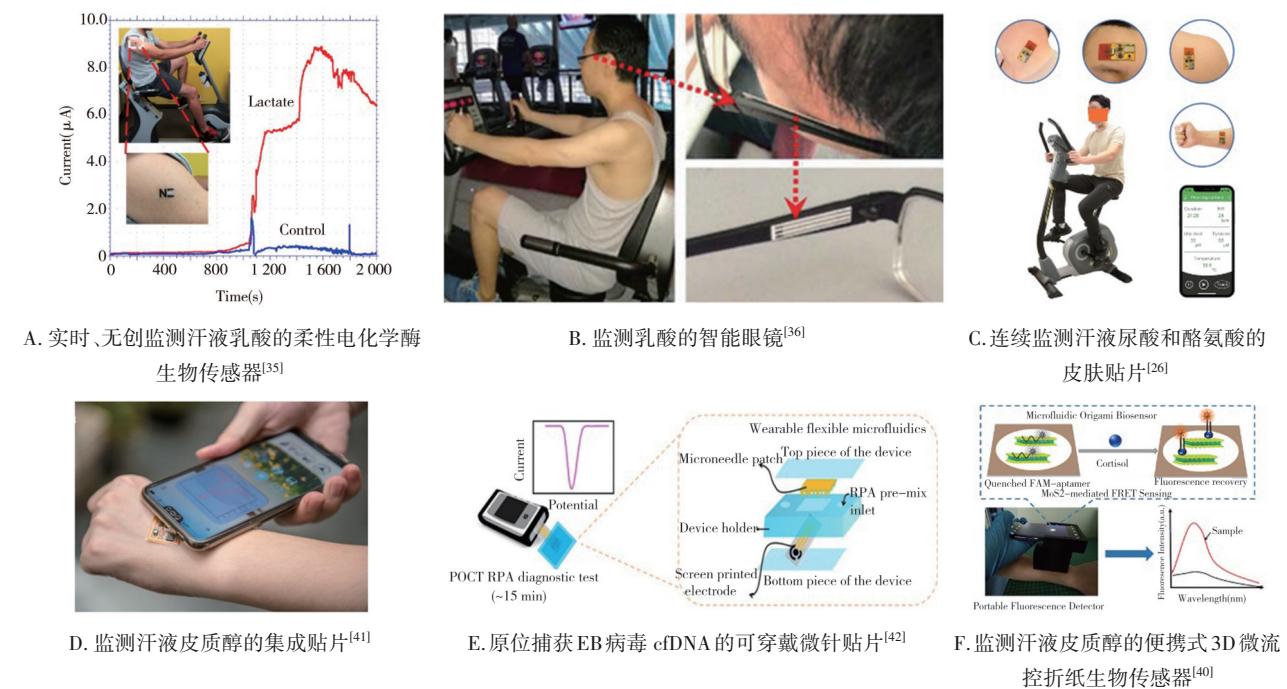


图3 可穿戴传感技术用于其他生物分子监测

发展的一大困扰。此外,环境参数的不确定性也一定程度干扰检测结果的可靠性。包括因外在环境导致汗液 pH、盐度和温度改变,或待测物受环境污染导致结果不准确等。尤其是在面对户外复杂监测环境时,对小体积采样和低浓度的目标分析物可穿戴设备面临监测“失效”的风险。对常规汗液监测而言,皮下间质液监测时不需要进行过多的出汗运动刺激排汗,也不受与汗液状况相关的混杂因素如出汗率低、样本蒸发、皮肤污染等的影响,为无创、动态稳定监测提供了新思路。

3.2 多指标高度集成需解决

随着老龄化加剧,衰老相关的疾病发病率日益升高,单一试验可靠性相对不足,错综复杂的发病机制对多靶标监测提出更高要求。多靶标联合监测对疾病的早期预警与诊断具有重要价值。在主动健康背景下,如何实现可穿戴传感技术的高度集成化与多靶标联合监测是亟需解决的一大瓶颈。相较于单一靶标监测,同时测量多个生物标志物时,可穿戴传感技术需要更高的灵敏度和选择性。其集成化精度受到传感器加工工艺、反应步骤、定量分析等综合因素影响。不难发现,目前大部分研究仍停留在单一靶标或单一类别分析,对多种核酸、蛋白或胞外囊泡的研究相对较缺乏。当然,从临床应用角度考虑,在高度集成化的同时也应考虑监测成本,减少患者经济负担,尤其是可穿戴设备主要是针对家庭用户自测。由于制造过程的复杂性,制约大批量生产,这将不利于智能可穿戴传感技术在人类健康监测中的大规模推广。后续研究中,或许可以从柔性基底、制造工艺等方面加以改进。

3.3 质量评价体系有待完善

目前常用的可穿戴传感技术的样本来源主要包括刺激性的出汗或提取的组织间质液。纵然诸多文献报道,汗液、间质液中生物标志物的水平与血液存在相关性,但是相较于血液监测,其生物标志物的浓度依然存在较大差异。因间质液可以实现细胞间相互作用,并为细胞与毛细血管之间的营养物质和代谢废物运输提供基质。由此,间质液中生物标志物浓度较汗液高,但是部分生物标志物受限于分子量难以通过血管与细胞间交换进入间质液,其产生时间可能存在滞后性,导致诊断延误。汗液、间质液生物标记物与血液/尿液分析之间的关联性尚未有明确的标准或体系文件。

此外,智能可穿戴设备制作工艺复杂,监测原理及操作方式存在差异,因此质量体系建设尤为关键。目前室内、室间质评尚不完善,与金标准技术的监测一致性有待进一步验证。由于目前大部分传感设备依赖酶法固定,与成熟的免疫发光等方法不同,酶易降解,这势必会影响监测的精准度。这些都使得大部分临床检验相关的可穿戴设备目前仅限于“概念验证”研究,而在临床实用性方面还未取得实质性进展。构建可穿戴传感技术的全面质量管理评价体系,提高监测结果可靠性,是推动可穿戴技术向临床实际应用的重要手段。

综上所述,在主动健康大背景下,可穿戴传感技术的研发可为疾病预防与健康监测提供智能化手段。在后续整合移动端,建立规范的云服务,可实现数据实时传输、分析与

反馈。随着可穿戴传感技术监测的行业标准逐步完善,未来可穿戴传感技术将在检验医学领域具有更广阔的应用前景。如何将智能可穿戴传感技术与检验医学良好契合,以适应临床检验需求,推动可穿戴传感技术的临床应用与转化是研究者们需长足思考的问题。

参 考 文 献

- [1] Mingrone G, Panunzi S, de Gaetano A, et al. Metabolic surgery versus conventional medical therapy in patients with type 2 diabetes: 10-year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial[J]. Lancet, 2021, 397(10271):293–304.
- [2] Zhang WL, Zhang SY, Deng Y, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension[J]. N Engl J Med, 2021, 385(14):1268–1279.
- [3] Mitratza M, Goodale BM, Shagadatova A, et al. The performance of wearable sensors in the detection of SARS-CoV-2 infection: a systematic review[J]. Lancet Digit Health, 2022, 4(5):e370–e383.
- [4] Sreenilayam SP, Ahad IU, Nicolosi V, et al. Advanced materials of printed wearables for physiological parameter monitoring[J]. Mater Today, 2020, 32:147–177.
- [5] Gao W, Ota H, Kiriya D, et al. Flexible electronics toward wearable sensing[J]. Acc Chem Res, 2019, 52(3):523–533.
- [6] Dervisevic M, Alba M, Prieto-Simon B, et al. Skin in the diagnostics game: wearable biosensor nano- and microsystems for medical diagnostics[J]. Nano Today, 2020, 30:100828.
- [7] Hong YJ, Jeong H, Cho KW, et al. Wearable and implantable devices for cardiovascular healthcare: from monitoring to therapy based on flexible and stretchable electronics[J]. Adv Funct Mater, 2019, 29(19):1808247.
- [8] Gao JY, Shang KZ, Ding YC, et al. Material and configuration design strategies towards flexible and wearable power supply devices: a review[J]. J Mater Chem A, 2021, 9(14):8950–8965.
- [9] Liu C, Zhang BJ, Chen WT, et al. Current development of wearable sensors based on nanosheets and applications[J]. Trac Trends Anal Chem, 2021, 143:116334.
- [10] Chen G, Zheng JG, Liu LY, et al. Application of microfluidics in wearable devices[J]. Small Methods, 2019, 3(12):1900688.
- [11] Wang ZY, Luan JY, Seth A, et al. Microneedle patch for the ultra-sensitive quantification of protein biomarkers in interstitial fluid[J]. Nat Biomed Eng, 2021, 5(1):64–76.
- [12] Bergenstal RM. Continuous glucose monitoring: transforming diabetes management step by step[J]. Lancet, 2018, 391(10128):1334–1336.
- [13] Gao Y, Huang Y, Ge JL, et al. An interrelated CataFlower enzyme system for sensitively monitoring sweat glucose[J]. Talanta, 2021, 235:122799.
- [14] Zhao JQ, Lin YJ, Wu JB, et al. A fully integrated and self-powered smartwatch for continuous sweat glucose monitoring[J]. ACS Sens, 2019, 4(7):1925–1933.
- [15] Huang XC, Li JY, Liu YM, et al. Epidermal self-powered sweat sensors for glucose and lactate monitoring[J]. Bio-des Manuf, 2022, 5(1):201–209.

- [16] Kim J, Campbell AS, de Ávila BEF, et al. Wearable biosensors for healthcare monitoring[J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(4):389–406.
- [17] Dervisevic M, Alba M, Yan L, et al. Transdermal electrochemical monitoring of glucose via high-density silicon microneedle array patch [J]. *Adv Funct Materials*, 2022, 32(3):2270022.
- [18] Bandodkar AJ, Jia WZ, Yardimci C, et al. Tattoo-based noninvasive glucose monitoring: a proof-of-concept study[J]. *Anal Chem*, 2015, 87(1):394–398.
- [19] Lin PH, Sheu SC, Chen CW, et al. Wearable hydrogel patch with noninvasive, electrochemical glucose sensor for natural sweat detection [J]. *Talanta*, 2022, 241:123187.
- [20] Lin YJ, Bariya M, Nyein HYY, et al. Porous enzymatic membrane for nanotextured glucose sweat sensors with high stability toward reliable noninvasive health monitoring[J]. *Adv Funct Mater*, 2019, 29(33):1902521.
- [21] Chen YH, Lu SY, Zhang SS, et al. Skin-like biosensor system via electrochemical channels for noninvasive blood glucose monitoring[J]. *Sci Adv*, 2017, 3(12):e1701629.
- [22] Lee WC, Kim KB, Gurudatt NG, et al. Comparison of enzymatic and non-enzymatic glucose sensors based on hierarchical Au-Ni alloy with conductive polymer[J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, 130:48–54.
- [23] Ray TR, Ivanovic M, Curtis PM, et al. Soft, skin-interfaced sweat stickers for cystic fibrosis diagnosis and management[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(587):eabd8109.
- [24] Choi DH, Thaxton A, Jeong IC, et al. Sweat test for cystic fibrosis: Wearable sweat sensor vs. standard laboratory test[J]. *J Cyst Fibros*, 2018, 17(4):e35–e38.
- [25] Vernooij-van Langen A, Dompeling E, Yntema JB, et al. Clinical evaluation of the Nanoduct sweat test system in the diagnosis of cystic fibrosis after newborn screening[J]. *Eur J Pediatr*, 2015, 174(8):1025–1034.
- [26] Yang YR, Song Y, Bo XJ, et al. A laser-engraved wearable sensor for sensitive detection of uric acid and tyrosine in sweat[J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(2):217–224.
- [27] Sekine Y, Kim SB, Zhang Y, et al. A fluorometric skin-interfaced microfluidic device and smartphone imaging module for *in situ* quantitative analysis of sweat chemistry[J]. *Lab Chip*, 2018, 18(15):2178–2186.
- [28] He XC, Yang SJ, Pei QB, et al. Integrated smart Janus textile bands for self-pumping sweat sampling and analysis[J]. *ACS Sens*, 2020, 5(6):1548–1554.
- [29] Ardalan S, Hosseiniard M, Vosough M, et al. Towards smart personalized perspiration analysis: an IoT-integrated cellulose-based microfluidic wearable patch for smartphone fluorimetric multi-sensing of sweat biomarkers[J]. *Biosens Bioelectron*, 2020, 168:112450.
- [30] Zheng YB, Omar R, Zhang RJ, et al. A wearable microneedle-based extended gate transistor for real-time detection of sodium in interstitial fluids[J]. *Adv Mater*, 2022, 34(10):2270079.
- [31] Li JZ, Lu HT, Wang YY, et al. Interstitial fluid biomarkers' minimally invasive monitoring using microneedle sensor arrays[J]. *Anal Chem*, 2022, 94(2):968–974.
- [32] Teymourian H, Moonla C, Tehrani F, et al. Microneedle-based detection of ketone bodies along with glucose and lactate: toward real-time continuous interstitial fluid monitoring of diabetic ketosis and ketoacidosis[J]. *Anal Chem*, 2020, 92(2):2291–2300.
- [33] Fonseca DFS, Costa PC, Almeida IF, et al. Swellable gelatin methacryloyl microneedles for extraction of interstitial skin fluid toward minimally invasive monitoring of urea[J]. *Macromol Biosci*, 2020, 20(10):2000195.
- [34] Rathee K, Dhull V, Dhull R, et al. Biosensors based on electrochemical lactate detection: a comprehensive review[J]. *Biochem Biophys Rep*, 2016, 5:35–54.
- [35] Jia WZ, Bandodkar AJ, Valdés-Ramírez G, et al. Electrochemical tattoo biosensors for real-time noninvasive lactate monitoring in human perspiration[J]. *Anal Chem*, 2013, 85(14):6553–6560.
- [36] Zhang LL, Liu J, Fu ZL, et al. A wearable biosensor based on bi-enzyme gel-membrane for sweat lactate monitoring by mounting on eyeglasses[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2020, 20(3):1495–1503.
- [37] Zhang YP, Yu HJ, Chai SW, et al. Noninvasive and individual-centered monitoring of uric acid for precaution of hyperuricemia via optical supramolecular sensing[J]. *Adv Sci*, 2022, 9(18):2104463.
- [38] Wang YX, Tsao PK, Rinawati M, et al. Designing ZIF-67 derived NiCo layered double hydroxides with 3D hierarchical structure for Enzyme-free electrochemical lactate monitoring in human sweat[J]. *Chem Eng J*, 2022, 427:131687.
- [39] Wang B, Zhao CZ, Wang ZQ, et al. Wearable aptamer-field-effect transistor sensing system for noninvasive cortisol monitoring[J]. *Sci Adv*, 2022, 8(1):eabk0967.
- [40] Weng X, Fu ZY, Zhang C, et al. A portable 3D microfluidic origami biosensor for cortisol detection in human sweat[J]. *Anal Chem*, 2022, 94(8):3526–3534.
- [41] Cheng C, Li X, Xu G, et al. Battery-free, wireless, and flexible electrochemical patch for *in situ* analysis of sweat cortisol via near field communication[J]. *Biosens Bioelectron*, 2021, 172:112782.
- [42] Yang B, Fang XE, Kong JL. *In situ* sampling and monitoring cell-free DNA of the Epstein-Barr virus from dermal interstitial fluid using wearable microneedle patches[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(42):38448–38458.
- [43] He WY, Wang CY, Wang HM, et al. Integrated textile sensor patch for real-time and multiplex sweat analysis[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(11):eaax0649.

(责任编辑:唐秋姗)