



Views & Comments

用于个性化医疗的植入式生物传感器展望

Rita Rebelo^{a,b,#}, Ana Isabel Barbosa^{a,b,#}, Vitor M. Correlo^{a,b}, Rui L. Reis^{a,b}^a *Research Institute on Biomaterials, Biodegradables, and Biomimetics, University of Minho, Headquarters of the European Institute of Excellence on Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Barco, Guimarães 4805-017, Portugal*^b *ICVS/3B's - PT Government-Associated Laboratory, Braga, Guimarães 4710-057, Portugal*

生物传感器是一个快速发展的领域，因其已被证明在我们的日常生活中非常有用，特别是在农业、食品安全、国土安全、生物加工、环境监测和工业监测等行业中发挥着重要作用。除此之外，在不久的将来，生物传感在医学和生物医学工程中的应用可能具有最大的增长潜力和影响人类生活质量的潜力。这种潜力由需要具有更高灵敏度、特异性、可靠性和生物相容性的新型改进设备和技术所驱动。这些设备和技术可以解决和管理心脏病、癌症或糖尿病等医疗和健康问题[1]。例如，由于肿瘤呈现出独特的微环境，在肿瘤附件植入生物传感器将便于精确监测疾病的进展。研究报道的第一个用于体内的生物传感器基于磁性纳米粒子，用于检测小鼠体内的可溶性癌症生物标志物[2]。此后，植入式生物传感器的研究成为科学界的热门话题[3]。

植入式生物传感器是最具挑战性的生物传感器。1962年，Clark和Lyons[4]首次报道了医学中的生物传感器，他们发明了一种基于氧电极和固定化酶作为探针的葡萄糖生物传感器。该技术问世之后，他们在1969年又开发了另一种能够使用类似原理测量尿素的生物传感器[5]。此后，研究人员开发了大量涉及固定化酶、抗体和适配体且采用电化学、光学检测、压电等多种检测模式的生物传感器，并将其用于监测多种疾病，从而在小型化、选择性、灵敏度和多路复用等方面有了显著的进步。例如，研究人员开发了ZnO纳米花以使用荧光检测方法对 β 淀粉样蛋白

进行定量检测[6–10]。然而，与在人体内放置生物传感器的想法相比，这些进展微不足道。将这种生物传感器放置在人体内可以连续监测体内状况，从而提供可用于健康状况早期诊断的生理数据。这种设备也可以被编程以同时检测疾病并执行确定的治疗，从而将诊断和治疗结合起来。植入式生物传感器不仅可以彻底改变医疗服务，还可以改变人们感知自身健康状况的方式。从医疗服务提供者的角度来看，从业者每天都会收到有关患者的生理信息，警报系统确保不会忽略标准值出现的任何重要偏差。这可以显著减少人满为患的医院和医疗中心的患者人数，从而提高健康服务质量。更重要的是，此类设备将诊断健康状况并尽早开始适当的治疗，从而提高患者的生活质量并降低死亡率。植入式生物传感器对于个性化医疗也至关重要，因为从患者那里获得的大量信息会使患者分层，从而实现更有效的治疗，并便于开发一种具有预测性、预防性和参与性的医疗随访系统。此外，还可以将患者信息用于大数据分析，通过大数据分析社会人口学、医疗条件、遗传学和治疗方法等变量，发现新趋势，从而根据患者的生理、遗传和人口特征进行更有效的医疗。从普通大众的角度，人们会直接知道哪些具体行为会对他们的健康产生负面影响，这将增加其自我意识和行为改变。最后，此类设备将使人们对自己的健康有更多的掌控，从而减轻了他们的压力——压力是一系列慢性病的已知致病原因。

尽管在这一领域已做出了巨大的努力，但植入式生物

These authors contributed equally to this work.

传感器的发展仍然面临着重大挑战,如异物响应、生物传感器的响应和稳定性、连续监测、供电和数据传输[11]。为了克服此类局限性,植入式生物传感器必须满足特定要求,如使用更灵活和生物相容性更强的生物材料[在某些情况下可能还需要具备生物可降解性和(或)生物可吸收性]、小型化和可靠性材料。因此,以下设计参数对于植入式生物传感器的开发至关重要。

1. 灵活性和生物相容性

近年来,已采用多种策略来减少生物传感器植入后的炎症反应。这些策略包括:

(1) **尽量减少植入式硬表面和软活组织之间的不匹配**[1]。研究人员已经意识到电极的弹性模量在炎症过程中发挥主要作用。电极太硬会加重炎症反应并在更大程度上被包裹,从而降低体内传感器的性能[1,12-14]。因此,促进该装置与周围组织的正确整合,可以提高其生物相容性,从而增强体内生物传感器的功能。因此,对于植入式应用,重要的是通过用柔性、柔软和生物相容性材料代替传统的硅晶片来开发柔性生物传感器,以最大限度地减少异物问题并抑制纤维化组织包裹。

(2) **使用生物相容性涂层**[15-17]。生物相容性涂层(如水凝胶)已被设计用于重建细胞微环境,因为它们在高含水量和其他物理特性方面与人体组织的细胞外基质环境相似[18-19]。例如,研究人员开发了一种基于水凝胶的皮下植入葡萄糖传感器,以减少生物淤积,从而延长传感器的使用寿命;它可在体内持续发挥作用21天[18]。

(3) **进行化学表面改性**[17,20-21]。据报道,对允许水渗透的层进行化学表面改性可提高防污性能,从而改善分析物向传感器的扩散情况[22]。

(4) **使用血管生成和抗炎药物**[15,17,20]。已经证明,将抗炎药加入生物相容性的海藻酸盐纳米颗粒葡萄糖传感器中,可以实现28天的生物传感器功能[23]。

(5) **使用可生物降解的材料**[24]。使用可生物降解材料开发植入式生物传感器无需提取或重新手术,并可最大限度地减少慢性炎症反应。可生物降解材料通常为聚合物(用作基材),或通常为金属(用作电极);两者都可以被体液溶解或分解,从而最大限度地减少异物反应[14]。

必须仔细选择减少异物反应的策略,以便分析物仍可输送到生物传感器的表面,从而能够进行测量[16]。此外,生物传感器表面的厚度、孔隙率和亲水性等特性将决定生物传感器的功能[25]。经常综合采用这些消除异物反应的组合策略,以便针对特定的临床应用,同时实现生物

传感器的功能和生物相容性[16]。

然而,这些策略中没有一个是能长期完全克服负面异物反应及其连锁反应,如急性和慢性炎症以及纤维化组织的形成。到目前为止,文献中报道的大多数生物传感器都具有长达一个月的体内功能,商业葡萄糖传感器的使用寿命为6-14天[26]。对于目前存在的大多数临床需求,如癌症早期检测和癌症治疗监测,这种传感器的持续时间是不可接受的[27]。

2. 小型化

目前,对植入式传感器的研究以及对最小异物反应和微创技术的不断探索促使研究人员对以下技术不断追求:小型化;电子元件、数据处理和无线传输的集成;以及不需要重新校准[28]。理想情况下,生物传感器也应该在不需大手术或复杂手术的情况下植入。为了实现这一目标,生物传感器应该尽可能小,这需要生物传感器组件的小型化,即传感电极、发电、数据通信以及它们的集成或封装。小型化通常通过纳米技术实现:纳米生物传感器(1-100 nm)的使用提高了信号密度,减少了背景信号,并提高了信噪比。然而,必须考虑到,植入式生物传感器的小型化不仅会影响其检测极限,还会影响其响应时间[29]。从而在信号转导效率的提高与小型生物传感器在其表面收集目标分析物所需的时间更长(由于质量传输时间的增加)之间存在重要的权衡。因此,根据具体应用,小型生物传感器通常是纳米生物传感器的良好替代品,因为它们避免了上述挑战的同时具有一些小型化的优势[30]。

3. 电源和数据传输

当前植入式设备通常使用体积庞大的电池;尽管此类电池(如锂电池)通常与柔性电子产品兼容,但它们会带来一些问题,如需要更换、感染风险增加、身体排斥、不适和患者行动受限[31]。燃料电池为植入式生物传感器提供了一种可能的替代方案。酶燃料电池利用氧化还原酶从存储在生物分子中的化学能中获取电能,这使其成为特定生物标志物的自供电传感器。然而,必须克服酶促流动电池使用过程中的技术问题,如酶的寿命短以及酶的氧化还原中心与电极电流之间的弱电接触[32]。“生物电流电池”也可用于此目的,因为它们可以被体液(如尿液、唾液、血液或血浆)激活。这些电池通常包括一个牺牲阳极和一

个阴极，阳极在电化学反应过程中被消耗掉。因此这种电池的主要缺点是其寿命取决于阳极的腐蚀速率[33–34]。

在另一种方法中，压电可用于为植入的生物传感器充电，因为身体运动可以为压电材料提供产生电流所需的机械应力。这种电源虽然呈现出高输出功率，但只能放置在身体的特定位置才能发电。最后，具有外部单元来持续传输能量的系统正变得越来越流行，因为其将对电源的需求与数据传输和存储的重要性相结合。例如，在电感耦合中，没有导线的两个线圈（一个在体外，另一个集成在植入的生物传感器中）之间的互感同时用作电源和数据传输。电感耦合是最常用的无线技术，无需电池即可提供高数据速率和高功率传输；然而，由于组织吸收，该方法具有有限的载波频率[35–38]，执行连续测量需要传输和存储大量数据，这使得数据输出成为植入式生物传感器的一个真正挑战。目前，大多数方法使用电感耦合无线技术将信息发送到具有良好存储容量的外部平台[38–41]。

4. 组织工程策略

组织工程（TE）结合了细胞、生物材料和生长因子，这些因子的作用是再生、维持和治愈不同类型的生物组织和器官。TE方法使用这三种方法在实验室中生成组织，然后这些组织可以被轻松移植到人体中，异物反应最小，因为TE中使用的细胞可以从患者自己的组织中分离出来。此外，通过在由生物相容性支架和组织特异性细胞组成的组织工程结构中嵌入电子系统，由于宿主免疫反应较低，生物整合得到改善。另一种方法是生产可同时充当传感器的灵活生物相容性支架。这种策略的例子是生产生物相容性墨水，这种墨水可用于通过喷墨打印制造植入电极

[42]。然而，TE方法反过来又提出了一些挑战，这些挑战仍然需要克服。研究人员开发能够复制复杂结构的支架仍然很困难，这转化为TE方法的最大缺点：对最内层植入组织结构的氧气和营养供应有限，以及废物消除效率低下[43]。这些缺点直接影响组织结构中植入的生物传感器，因为它们会影响分析物向传感器的扩散，从而损害生物传感器的功能。尽管如此，使用TE的“专有技术”将生物传感器嵌入使用患者自身细胞在体外设计的活组织中（图1）可以极大地影响植入式生物传感器的开发，因为这将大大提高它们的生物相容性，减少它们的异物反应，因此使它们能够更长时间地保持体内功能。然而，迄今为止，生物传感器在TE应用中的主要发展包括带有集成生物传感器的小型化微流控平台[44]，这些生物传感器可以快速、实时地预测身体的生理反应。尽管如此，有必要克服体外应用的挑战并实现体内植入式生物传感器，以便在医学诊断和疾病随访方面进行突破性创新。柔性和小型生物传感器与TE结合可以真正改变可植入生物传感器的设计。

总而言之，植入式生物传感器尚未处于对个性化医疗至关重要的发展阶段，而个性化医疗将解构我们今天所知的医疗保健。然而，阻碍这种发展的障碍已被确定，世界各地的多学科研究团队正在努力克服阻碍植入式生物传感器临床应用方面面临的主要技术问题。植入式生物传感器的TE策略似乎是解决身体免疫排斥的最佳方法，因为此类策略可以通过增加生物传感器的生物相容性和减少组织错配来最大限度地减少身体的反应，从而更长时间地保持生物传感器的功能。然而，在实现商业化之前，植入式生物传感器必须经过漫长、严格、耗时的评估过程，其中包括临床试验。医疗器械临床试验在全球范围内进行，是产

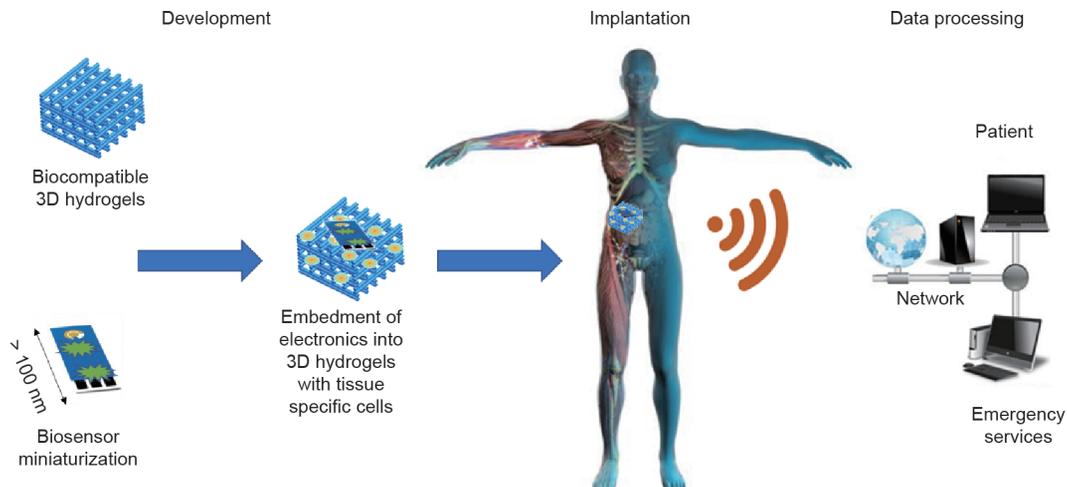


图1. 生物传感器嵌入——一种用于植入式生物传感器的组织工程方法。3D：三维。

品安全的基础, 因为其对人类医疗策略、治疗或设备的有效性和安全性进行了评估。在进行这些研究之前需要获得健康伦理委员会的批准; 此外, 这些研究还遵循严格的科学标准, 旨在保护患者的同时产生可靠的结果。然而, 在美国食品和药物管理局 (FDA) 或欧洲 CE 标志的严格指导下, 临床试验的结果只能从实验室开始, 然后进行动物试验, 最后进入临床试验阶段[45]。

未来, 生物传感器的成功植入将改变我们对医学的认知, 为研究疾病状态、改进手术程序、监测健康状况以及建立人机界面创造新的机会。通过这种方式, 植入式生物传感器将在工业和临床上创造经济价值、有用的疗法以及产品, 对患者的医疗服务和生活质量产生重大影响。

Acknowledgements

This research was funded by the Foundation for Science and Technology (FCT- Fundação para a Ciência e a Tecnologia), Portugal (PTDC/EMD-EMD/31590/2017 and PTDC/BTM-ORG/28168/2017).

References

- [1] Rodrigues D, Barbosa AI, Rebelo R, Kwon IK, Reis RL, Correlo VM. Skin-integrated wearable systems and implantable biosensors: a comprehensive review. *Biosensors* 2020;10(7):79.
- [2] Daniel KD, Kim GY, Vassiliou CC, Galindo M, Guimaraes AR, Weissleder R, et al. Implantable diagnostic device for cancer monitoring. *Biosens Bioelectron* 2009;24(11):3252–7.
- [3] Gray M, Meehan J, Ward C, Langdon SP, Kunkler IH, Murray A, et al. Implantable biosensors and their contribution to the future of precision medicine. *Vet J* 2018;239:21–9.
- [4] Clark LC Jr, Lyons C. Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. *Ann N Y Acad Sci* 1962;102(1):29–45.
- [5] Guilbault GG, Montalvo JG. A urea-specific enzyme electrode. *J Am Chem Soc* 1969;91(8):2164–5.
- [6] Akhtar N, Metkar SK, Girigoswami A, Girigoswami K. ZnO nanoflower based sensitive nano-biosensor for amyloid detection. *Mater Sci Eng C* 2017; 78: 960–8.
- [7] Barbosa AI, Rebelo R, Reis RL, Bhattacharya M, Correlo VM. Current nanotechnology advances in diagnostic biosensors. *Med Devices Sens* 2021;4 (1):e10156.
- [8] Rebelo R, Barbosa AI, Caballero D, Kwon IK, Oliveira JM, Kundu SC, et al. 3D biosensors in advanced medical diagnostics of high mortality diseases. *Biosens Bioelectron* 2019;130:20–39.
- [9] Palchetti I, Mascini M. Biosensor technology: a brief history. In: Malcovati P, Baschiroto A, D' Amico A, Natale C, editors. *Sensors and microsystems. Lecture notes in electrical engineering*. Dordrecht: Springer; 2010. p. 15–23.
- [10] Patel S, Nanda R, Sahoo S, Mohapatra E. Biosensors in health care: the milestones achieved in their development towards lab-on-chip-analysis. *Biochem Res Int* 2016;2016:1–12.
- [11] Webb RC, Bonifas AP, Behnaz A, Zhang Y, Yu KJ, Cheng H, et al. Ultrathin conformal devices for precise and continuous thermal characterization of human skin. *Nat Mater* 2013;12(10):938–44.
- [12] McConnell GC, Rees HD, Levey AI, Gutekunst CA, Gross RE, Bellamkonda RV. Implanted neural electrodes cause chronic, local inflammation that is correlated with local neurodegeneration. *J Neural Eng* 2009;6(5):056003.
- [13] Mazzotta A, Carlotto M, Mattoli V. Conformable on-skin devices for thermo-electro-tactile stimulation: materials, design, and fabrication. *Mater Adv* 2021;2 (6):1787–820.
- [14] Xu M, Obodo D, Yadavalli VK. The design, fabrication, and applications of flexible biosensing devices. *Biosens Bioelectron* 2019;124–125:96–114.
- [15] Bridges AW, Garcia AJ. Anti-inflammatory polymeric coatings for implantable biomaterials and devices. *J Diabetes Sci Technol* 2008;2(6):984–94.
- [16] Xu J, Lee H. Anti-biofouling strategies for long-term continuous use of implantable biosensors. *Chemosensors* 2020;8(3):66.
- [17] Zhang D, Chen Qi, Shi C, Chen M, Ma K, Wan J, et al. Dealing with the foreign-body response to implanted biomaterials: strategies and applications of new materials. *Adv Funct Mater* 2021;31(6):2007226.
- [18] Yu B, Wang C, Ju YM, West L, Harmon J, Moussy Y, et al. Use of hydrogel coating to improve the performance of implanted glucose sensors. *Biosens Bioelectron* 2008;23(8):1278–84.
- [19] Wang Y, Papadimitrakopoulos F, Burgess DJ. Polymeric ‘‘smart’’ coatings to prevent foreign body response to implantable biosensors. *J Control Release* 2013;169(3):341–7.
- [20] Lebaudy E, Fournel S, Lavallo P, Vrana NE, Gribova V. Recent advances in antiinflammatory material design. *Adv Healthc Mater* 2021;10(1):2001373.
- [21] Lin PH, Li BR. Antifouling strategies in advanced electrochemical sensors and biosensors. *Analyst* 2020;145(4):1110–20.
- [22] Pawlowska NM, Fritzsche H, Blaszykowski C, Sheikh S, Vezvaie M, Thompson M. Probing the hydration of ultrathin antifouling organosilane adlayers using neutron reflectometry. *Langmuir* 2014;30(5):1199–203.
- [23] Srivastava R, Jayant RD, Chaudhary A, McShane MJ. ‘‘Smart tattoo’’ glucose biosensors and effect of coencapsulated anti-inflammatory agents. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5(1):76–85.
- [24] Li Y, Chen W, Lu L. Wearable and biodegradable sensors for human health monitoring. *ACS Appl Bio Mater* 2021;4(1):122–39.
- [25] Tang L, Thevenot P, Hu W. Surface chemistry influences implant biocompatibility. *Curr Top Med Chem* 2008;8(4):270–80.
- [26] Scholten K, Meng E. A review of implantable biosensors for closed-loop glucose control and other drug delivery applications. *Int J Pharm* 2018;544 (2): 319–34.
- [27] Siontorou CG, Nikoleli GP, Nikolelis DP, Karapetis S, Tzamtzis N, Bratakou S. Point-of-care and implantable biosensors in cancer research and diagnosis. In: Chandra P, Tan YN, Singh SP, editors. *Next generation point-of-care biomedical sensors technologies for cancer diagnosis*. Singapore: Springer Singapore; 2017. p. 115–32.
- [28] Liu D, Wang J, Wu L, Huang Y, Zhang Y, Zhu M, et al. Trends in miniaturized biosensors for point-of-care testing. *TrAC Trends Anal Chem* 2020; 122: 115701.
- [29] Soleymani L, Li F. Mechanistic challenges and advantages of biosensor miniaturization into the nanoscale. *ACS Sens* 2017;2(4):458–67.
- [30] Dahlin AB. Size matters: problems and advantages associated with highly miniaturized sensors. *Sensors* 2012;12(3):3018–36.
- [31] Baj-Rossi C, Kilinc EG, Ghoreishizadeh SS, Casarino D, Jost TR, Dehollain C, et al. Full fabrication and packaging of an implantable multi-panel device for monitoring of metabolites in small animals. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst* 2014;8(5):636–47.
- [32] Gonzalez-Solino C, Lorenzo MD. Enzymatic fuel cells: towards self-powered implantable and wearable diagnostics. *Biosensors* 2018;8(1):11.
- [33] Davis F, Higson SPJ. Biofuel cells—recent advances and applications. *Biosens Bioelectron* 2007; 22(7): 1224–35. [34] Li S. Bio-compatible materials for advanced energy storage devices towards biomedical implantation [disseartation]. Wollongong: University of Wollongong; 2014.
- [35] Amar A, Kouki A, Cao H. Power approaches for implantable medical devices. *Sensors* 2015;15(11):28889–914.
- [36] Wu T, Redoute JM, Yuce MR. A wireless implantable sensor design with subcutaneous energy harvesting for long-term IoT healthcare applications. *IEEE Access* 2018;6:35801–8.
- [37] Jiang H, Zhang J, Lan D, Chao KK, Liou S, Shahnasser H, et al. A low-frequency versatile wireless power transfer technology for biomedical implants. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst* 2013;7(4):526–35.
- [38] Lee JH, Seo DW. Development of ECG monitoring system and implantable device with wireless charging. *Micromachines* 2019;10(1):38.
- [39] Asgari SS, Bonde P. Implantable physiologic controller for left ventricular

- assist devices with telemetry capability. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147(1):192–202.
- [40] Ryou M, Nemiroski A, Azagury D, Shaikh SN, Ryan MB, Westervelt RM, et al. An implantable wireless biosensor for the immediate detection of upper GI bleeding: a new fluorescein-based tool for diagnosis and surveillance (with video). *Gastrointest Endosc* 2011;74(1):189–94.e1.
- [41] Lee JH. Miniaturized human insertable cardiac monitoring system with wireless power transmission technique. *J Sens* 2016;2016:1–7.
- [42] Wongkaew N, Simsek M, Griesche C, Baeumner AJ. Functional nanomaterials and nanostructures enhancing electrochemical biosensors and lab-on-a-chip performances: recent progress, applications, and future perspective. *Chem Rev* 2019;119(1):120–94.
- [43] Ramos T, Moroni L. Tissue engineering and regenerative medicine 2019: the role of biofabrication—a year in review. *Tissue Eng Part C Methods* 2020;26(2):91–106.
- [44] Luka G, Ahmadi A, Najjaran H, Alocilja E, DeRosa M, Wolthers K, et al. Microfluidics integrated biosensors: a leading technology towards lab-on-a-chip and sensing applications. *Sensors* 2015;15(12):30011–31.
- [45] Fiedler BA, Ferguson M. Overview of medical device clinical trials. In: Fiedler BA, editor. *Managing medical devices within a regulatory framework*. Amsterdam: Elsevier; 2017. p. 17–32.