

# 集成传感器设计进一步提升葡萄糖监测水平

借助多物理场仿真的力量, 罗氏 (Roche) 诊断公司的研究和设计人员正在开发一款更精确的可用于糖尿病人治疗的葡萄糖传感器。

作者: LEXI CARVER

在各种帮助糖尿病人保持良好的健康状况及避免并发症的治疗方案中, 通过葡萄糖监测进行密切的代谢控制是较知名的一种。最新一代葡萄糖监测仪主要依靠电化学方法, 能够提供前所未有的测量精度, 可以作为糖尿病患者控制其饮食和胰岛素摄入水平的可靠依据。

但是, 发生在葡萄糖监测仪感应条内的化学反应对环境条件和化学干扰都很敏感。传感器会运往世界各地, 存储环境不确定, 而且用户的知识水平和经验差别很大。要保证传感器能够承受这些环境的考验、给出精确的结果, 以及能检测出各种可能引起误差的条件, 稳健的设计是关键。现在, 科学家们正结合多物理场仿真与实验来理解这些系统中相互作用的化学、电和生物现象, 希望能据此优化他们的设计和测量方法。

## » 新型传感器取得突破

罗氏糖尿病护理公司 (Roche Diabetes Care) 是一家世界领先的糖尿病诊断产品及服务领域的供应商, 他们现在正尝试更好地理解现有设备中的电化学现象, 同时积极设计能提供更精确监测的新型传感方法。和其他电流型生物传感器类似, 他们的血糖仪 (见图 1 示例) 将测量向电极系统施加电压后产生的电流。在加入了化学试剂的血液样本中, 产生的电流与电解质溶液中的葡萄糖水平成正比。



图 1: 罗氏诊断开发的 ACCU-CHEK Aviva® 及 ACCU-CHEK Nano® 图片。

每条葡萄糖试纸都包含一些金色示踪线, 电流会从试纸的电极系统流到葡萄糖仪内嵌的电触头中 (见图 2)。试剂中包括葡萄糖-反应酶和一种非常稳定的名为抗原-介体的化学物质, 它们会在制造时沉积到电极上, 然后进行干燥。在接收血液样品的电极系统中构建一个毛细孔道, 它负责对试剂进行再水化, 使之能与血液中的葡萄糖发生反应。“葡萄糖与酶

之间的最初反应会将抗原-介体转化为一种低势能的反应介体, 负责完成之后发生的反应。”罗氏诊断运营公司 (Roche Diagnostics Operations, Inc) 的首席科学家 Harvey Buck 解释说。

## » 仿真揭开了化学和电的谜团

在反应过程中, 施加在电极上的直流电压会带来电流响应, 后者可以用于预测血液样本中的葡萄糖浓度, 从而为患者提供有关应该采取哪些措施来调节血糖水平的关键信息。但试纸的构型和制造会影响它的响应精度。在他们所分析的几种新型试纸设计中, 罗氏团队针对其中的一种运行了两个 COMSOL Multiphysics® 仿真, 将化学反应电、力学和温度条件相分离, 以便分析电压响应。

分离的系统中包含许多参数和耦合变量, 比如不同化学物质的浓度。试剂系统包括了化学物质间复杂的相互作用和它们各自的反应, 因此很难预测它们对不同测量方法或干扰物质的响应。因此, 团队做了一个简化假设, 即化学物质的传质仅发生在电极上方极薄的一层中, 因为该层非常薄, 所以垂直于表面方向上的反应可

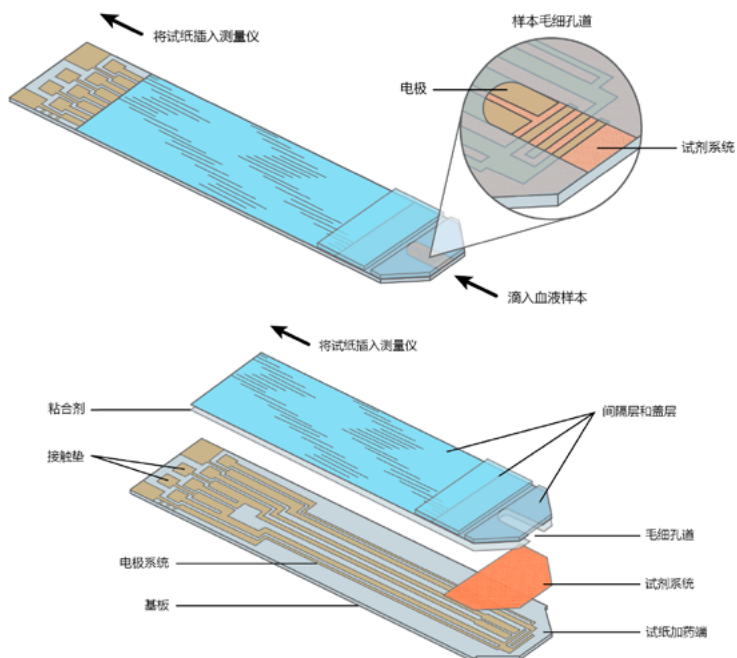


图 2: 试纸部件示意图。电极正上方发生化学反应。粘合剂和垫片层形成了毛细孔道的曲边, 并将电极、试剂系统以及上盖和底盖粘合在一起。

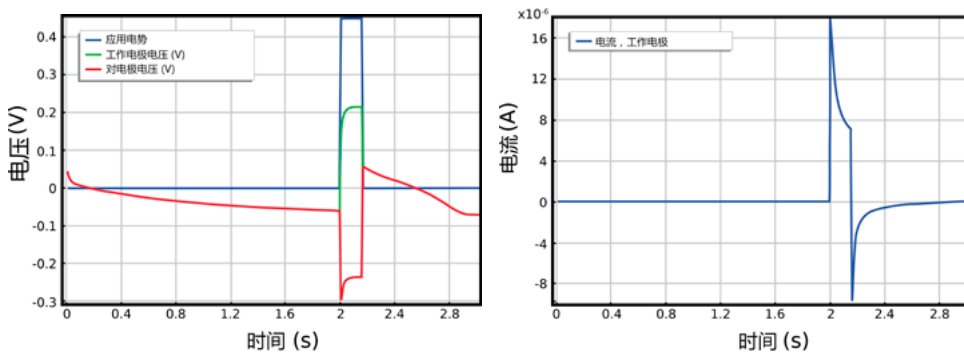


图 3: 仿真结果显示了罗氏传感器中施加的电势差、工作和对电极的电势(左), 以及电流对电势差阶跃的响应(右)。电流响应与样本中葡萄糖的浓度成正比。工作电极和对电极的电势(分别为绿色和红色)不可测量, 仅能通过仿真获取。

以被看作是均匀的。“我们开发了一个一维模型来理解和预测响应, 需要结合 Michaelis Menten 酶动力学和混合 Butler-Volmer 电极动力学。” Buck 评论道。

确定了不同的反应速率之后, 就可以轻松地在软件中执行相关方程。通过将模型限制在一维, 能够在合理的求解时间内预测传感器对不同直流电势

曲线的响应(见图 3)。

但是, 直流电还会受到温度和样品中红细胞分数(称红细胞压积)的影响, 因此进行直流测量前, 会先施加一个交流信号来获取用

于补偿这些效应的阻抗信息(见图 4)。在一个数学算法中结合了这些因素与直流测量, 从而为传感器提供了真正精确预测葡萄糖水平所需的信息。

他们证实, COMSOL® 软件的功能对于解读这些复杂的测量相当有用。“我们很快发现, 在模拟过程中, 当你尝试应用一个大的势差阶跃在电极处创建扩散-限制通量时, 可能会得到一个不切实际的过高的结果。” Buck 说, “但是在 COMSOL 中, 你可以轻松地使用浓度变量的对数变换, 这真正简化了分析过程。”

“阻抗测量对样本非常敏感, 但对试剂没那么敏感。” Buck 继续介绍, “对电极进行排布以实现阻抗测量是传感器设计中的一个重要组成部分, 它会极大地影响测量灵敏度。”接下来, Buck 的团队开发了细胞模型来求解电问题, 这一次是三维模型。“细胞中样本的电导率代表了红细胞压积的变化。我们能够分析不同的电极构型和材料, 预测阻抗测量对红细胞压积和传感器其他机械性能的敏感度, 比如毛细孔道的高度和垫片的放置。”(见图 5)

电极由溅射金属膜制造, 它的电阻会极大地影响阻抗测量和电势分布。在不

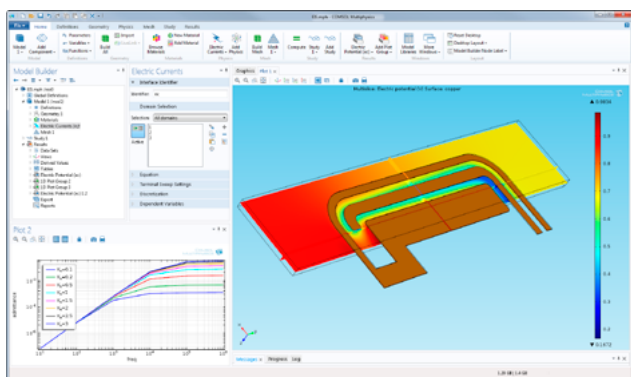


图 4: Buck 的三维 COMSOL 仿真显示了不同电导率的导纳响应, 在对数尺度下绘制 (左下方), 以及传感器测量区的电势绘图 (右)。金电极通过表面阻抗接触面与电解质产生接触。

“我们能够分析不同的电极构型和材料, 预测阻抗测量对红细胞压积和传感器其他机械性能的敏感度, 比如毛细孔道的高度和垫片的放置。”

— HARVEY BUCK, 罗氏诊断公司首席科学家

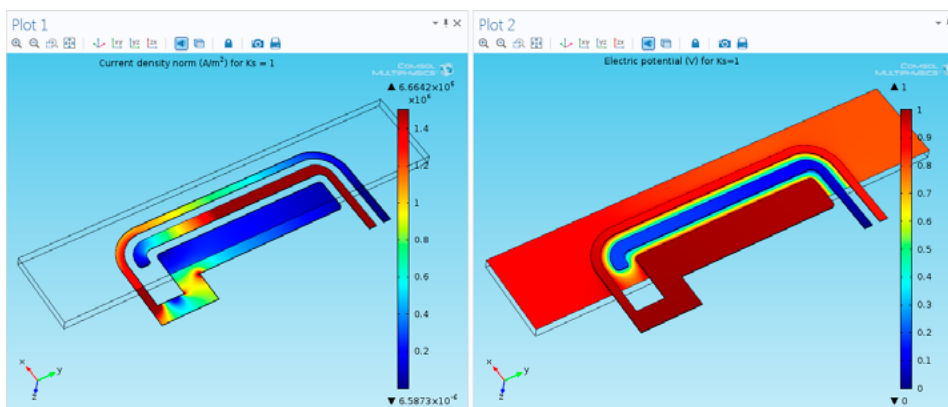


图 5: COMSOL 仿真结果显示了电极和电解质中的电流分布 (左) 和电势 (右)。

对系统进行物理破坏的前提下, 我们无法对测量细胞内电极间或电解质中的电势降进行测量, 但可以比较轻松地对它进行模拟。

在 COMSOL 结果的指导下, Buck 调整了工作电极和对电极的形状、长度和间距, 最终成功地针对阻抗测量优化了电极设计。最后, 他能够在最大化电极对红细胞压积水平敏感度的同时, 最小化它对制造容差的敏感度, 因此保证了对直流信号补偿的精确阻抗测量。这也为新设计的生产铺平了道路。

## » 打开葡萄糖监控的新视野

通过在 COMSOL 中对修正化学和电响应的模拟, 罗氏的研究人员更加深入地理解了他们的新型传感器设计, 并设计出了能够调整直流信号以实现更精确测量的葡萄糖监控仪。他们的创新系统及其内置的传感功能, 为生物传感器器件定义了一个全新的标准。仿真使他们能对一些无法通过实验测量的参数展开分析, 从而能够有理有据地做出设计决策, 进而优化电极配置。他们还将这些持续的研究与模拟工作带到了新型传感器的制造中, 最终将为糖尿病患者带来更好的治疗。🕒



Harvey Buck, 罗氏诊断公司首席科学家