

· 研究论文 ·

基于直接电子转移的柔性纤维葡萄糖传感器

李金妍 唐成强 李雯君 黄滔 孙雪梅* 彭慧胜

(聚合物分子工程国家重点实验室 复旦大学高分子科学系
纤维电子材料与器件研究院 先进材料实验室 上海 200438)

摘要 酶基电化学葡萄糖传感器具有优异的选择性和灵敏度, 基于直接电子转移原理的第三代传感器有望解决第一、二代传感器所面临的易受氧气浓度干扰、电子介体不稳定等问题. 因此, 本研究基于聚3,4-乙烯二氧噻吩:聚苯乙炔磺酸盐(PEDOT:PSS)和葡萄糖脱氢酶(GDH)双组分开发了柔性纤维第三代葡萄糖传感器. 该纤维传感器在10~500 $\mu\text{mol/L}$ 范围内具有良好的线性($R^2=0.9968$), 灵敏度可达62.53 $\mu\text{A}/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{cm}^2)$, 且不受氧气影响. 纤维传感器还具有良好的柔性和可编织性, 将其集成到织物中, 实现了人在运动时汗液中葡萄糖的连续实时监测, 为制备满足可穿戴需求的第三代葡萄糖传感器提供了新思路.

关键词 柔性纤维, 葡萄糖传感器, 直接电子转移, 汗液监测, 聚3,4-乙烯二氧噻吩:聚苯乙炔磺酸盐

引用: 李金妍, 唐成强, 李雯君, 黄滔, 孙雪梅, 彭慧胜. 基于直接电子转移的柔性纤维葡萄糖传感器. **2024**, 55(7), 872-880

Citation: Li, J. Y.; Tang, C. Q.; Li, W. J.; Huang, T.; Sun, X. M.; Peng, H. S. Flexible fiber glucose sensor based on direct electron transfer. *Acta Polymerica Sinica*, **2024**, 55(7), 872-880

实时监测体内葡萄糖浓度对于人体健康状态的监测和相关疾病的诊断与治疗具有重要意义. 酶基电化学传感器能够基于酶促反应实现较高的选择性, 同时具有测试方法简单、灵敏度高等优点, 因而得到了大量的关注和研究^[1]. 从检测原理来看, 酶基电化学葡萄糖传感器经历了三代发展^[2]. 第一代葡萄糖传感器的工作原理是, 葡萄糖在葡萄糖氧化酶作用下消耗氧气生成过氧化氢, 通过检测过氧化氢在电极表面分解过程的电子转移而产生信号, 故而检测信号必然受到测试环境中氧气含量的限制. 因此, 引入电子转移介体(如二茂铁^[3]等)替代氧气作为电子受体, 发展了第二代传感器. 介体通过自身可逆的氧化还原反应, 促使电子在酶的氧化还原中心和电极之间转移. 然而, 电子转移介体存在泄露风险、毒

性以及额外的电子转移过程不够稳定等挑战. 因此, 无需氧气或复杂介体作为电子受体的第三代酶基电化学传感器亟需发展, 既能实现酶与电极之间的直接电子转移, 又能达到更高的电子转移效率.

然而, 构建第三代酶基电化学葡萄糖传感器存在以下难点: 酶的活性中心深埋在绝缘的蛋白质外壳内部, 在不外加小分子介体的情况下很难实现活性中心到电极表面的直接电子转移^[4]. 很多研究认为, 碳纳米材料的吸附作用能够使葡萄糖氧化酶的外层蛋白质展开, 从而缩短电极材料与酶活性中心的距离, 实现直接电子转移. 然而这类工作已经被证明所得到的检测信号实为碳纳米材料催化氧气还原的信号, 并非真实的葡萄糖浓度信号^[5-7]. 少部分研究利用基因工程对酶的结

庆祝复旦大学高分子科学系成立30周年专辑; 2024-01-13收稿, 2024-02-19录用, 2024-04-10网络出版; 国家自然科学基金(基金号 52122310, 22075050, T2321003)资助项目.

* 通信联系人, E-mail: sunxm@fudan.edu.cn

doi: 10.11777/j.issn1000-3304.2024.24010

构进行改造^[8], 但其操作复杂, 也会对酶的稳定性造成破坏. 近十年来, 也有部分研究通过对酶进行化学修饰^[9]或与特殊结构材料复合^[10], 初步实现对葡萄糖的响应. 但这些传感电极大多仍然由传统的导电基底(碳电极^[11]、导电玻璃^[12]等)、独立于基底的电子转移层和酶等至少3种材料组成, 并非真正意义上的第三代传感器. 同时, 受刚性基底材料限制, 这些传感器难以满足可穿戴应用的需求.

为解决上述问题, 本研究开发了一种全高分子基柔性纤维第三代葡萄糖传感器. 该纤维传感器仅由聚3,4-乙炔二氧噻吩:聚苯乙烯磺酸盐(PEDOT:PSS)和葡萄糖脱氢酶(GDH) 2种组分构成(图1), 直接实现酶与导电高分子之间的电子转移, 且可以根据使用场景需要调控纤维长度与直径. 最终制备的传感器检测线性区间为10~500 $\mu\text{mol/L}$, 灵敏度达到62.53 $\mu\text{A}/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{cm}^2)$, 且测试结果不受氧气浓度影响, 并具有良好的选择性. 此外, 纤维传感器模量低至1.35 MPa, 在形变过程中检测性能保持稳定. 将纤维传感器编织到织物中, 可用于监测运动状态下汗液中的葡萄糖水平变化.

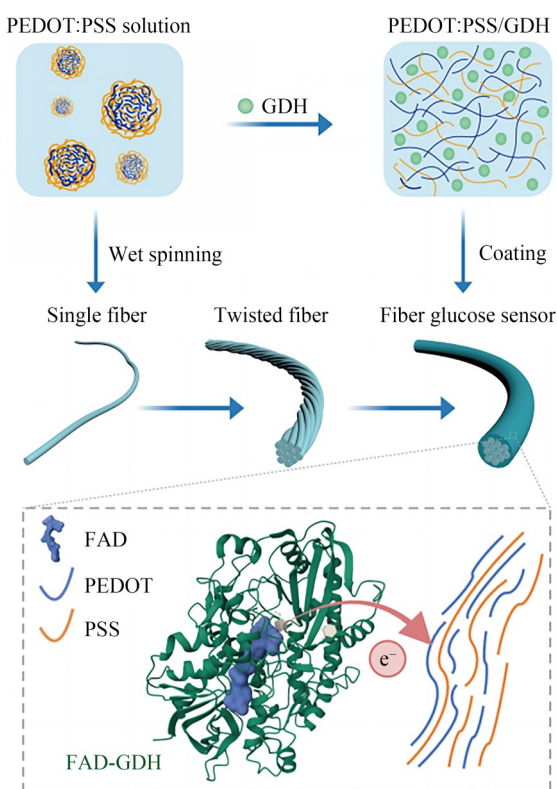


Fig. 1 Schematic preparation process of flexible fiber glucose sensor based on direct electron transfer (FGS).

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

电化学工作站(CHI660E, 上海辰华有限公司); 光学显微镜(EX51, Olympus); 场发射扫描电镜(Ultra 55, Zeiss); 电子天平(ME104E, Mettler Toledo); 注射泵(SP02-2A, Longer Precision Pump); 数字源表(2410, Keithley).

PEDOT:PSS水溶液(PH1000, 固含量1.3%)购自Heraeus; 二甲基亚砜(DMSO, >99.5%)、异丙醇(>99.7%), 氢氧化钠, 氯化钠购自国药化学试剂有限公司; 磷酸缓冲盐溶液(PBS)购自塞维尔生物科技有限公司; 葡萄糖脱氢酶(586 U/mg)购自Toyobo; D-(+)-葡萄糖(>98%)购自梯希爱(上海)化成工业发展有限公司; 抗坏血酸、尿素、乳酸购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 导电银胶(S9)购自SPI-PAINT; 硅橡胶(704)购自溧阳康达化工厂.

1.2 纤维传感器的制备

将PEDOT:PSS水溶液在90 °C热台上蒸发浓缩, 监测水溶液质量变化直至固含量为2.5%, 加入质量分数为5%的DMSO, 剧烈搅拌1 h, 放入真空烘箱中除去气泡后作为纺丝原液. 将异丙醇与DMSO以9:1体积比混合作为凝固浴. 使用32 G挤出针头, 注射泵以600 $\mu\text{L}/\text{min}$ 流速, 将纺丝原液连续推入凝固浴. 随后将成型的纤维置入去离子水中浸泡10 min以去除有机溶剂, 晾干后, 即得到单根PEDOT:PSS导电纤维.

将上述制备的多根PEDOT:PSS纤维并排加捻, 即可得到不同直径的螺旋纤维. 将PEDOT:PSS水溶液调节至中性(pH=7), 加入不同质量的葡萄糖脱氢酶剧烈振荡混合, 配置成所需不同浓度的PEDOT:PSS/GDH预凝胶, 涂覆到螺旋纤维上, 在4 °C晾干24 h, 即得到PEDOT:PSS/GDH纤维葡萄糖传感电极, 使用导电银胶引出进行测试.

1.3 表征与测试

使用场发射扫描电子显微镜对纤维的截面与表面形貌进行表征. 使用光学显微镜测量传感器直径. 所有电化学表征均在1×PBS缓冲液中进行. 在传感性能测试中, 使用计时电流法, 采用两电极体系, Ag/AgCl电极作为参比电极和对电极, 纤维葡萄糖传感电极作为工作电极, 施加0.4 V工作电压进行测试, 间隔相同时间向

测试体系中加入定量预先配置好的葡萄糖溶液, 以得到电流与浓度对应曲线. 选择性测试中, 加入 200 $\mu\text{mol/L}$ 葡萄糖、50 $\mu\text{mol/L}$ 抗坏血酸、1 mmol/L 乳酸、50 mmol/L 氯化钠和 20 mmol/L 尿素比较电流变化. 在氧气浓度对比实验中, 分别对测试体系预先通入氮气和氧气处理 30 min 再进行测试. 力学性能测试中, 对纤维传感器以 2 mm/min 速率进行拉伸, 得到应力应变曲线. 为表征传感器的力学稳定性, 采用 1~10⁵ Hz 交流电, 使用三电极系统对纤维传感器拉伸和弯折 1000 次过程中的阻抗进行测试. 可穿戴应用展示中, 将纤维传感器与涂覆商业银/氯化银浆料的参比纤维一同编织到腕带上, 由志愿者佩戴进行运动, 汗液足够后开始测试.

2 结果与讨论

2.1 纤维传感器的制备与结构

导电高分子 PEDOT:PSS 具有良好的生物相容性, 易于加工成型, 同时具有优异的电子转移能力. 在其水溶液中, 通常以中心为正电性的 PEDOT 核和外层为负电性的 PSS 壳组成的胶束形式存在^[13].

在湿法纺丝过程中, 通过加入极性溶剂 DMSO 可以破坏 PEDOT 和 PSS 链间的静电作用力, 促进 PEDOT 分子链聚集, 在凝固浴中挤出成型. 随后在去离子水中进行溶剂交换后, 即可

形成单根 PEDOT:PSS 导电凝胶纤维. 如此连续制备的单根纤维在干态下直径约为 18 μm (图 2(a)), 表面均匀光滑. 通过对多根 PEDOT:PSS 纤维进行加捻, 可以得到如图 2(b) 所示的螺旋结构 (以 12 根为例).

葡萄糖氧化酶 (GOx) 具有良好的稳定性和选择性, 在构建电化学酶基葡萄糖传感器领域最为常用^[14]. 然而 GOx 以氧气为酶促反应底物, 因而用 GOx 构建的传感器极易受环境氧气浓度影响. 与之相对的是, 葡萄糖脱氢酶 (GDH) 则不以氧气为反应底物, 其中黄素腺嘌呤二核苷酸依赖性葡萄糖脱氢酶 (FAD-GDH) 与 GOx 具有相似的结构, 都以 FAD 为活性中心, 性质稳定, 只由于底物结合位点附近部分蛋白残基的差异而不将电子转移给氧气^[15], 已被用于构建商业血糖试纸, 具有开发第三代葡萄糖传感器的潜力.

因此, 我们希望通过 PEDOT:PSS 和 GDH 的复合, 实现第三代葡萄糖传感器的直接电子转移. 由于 GDH 的等电点为 5.3^[16], 在中性溶液中具有负电性, 因此添加 GDH 同样会破坏 PEDOT:PSS 水溶液的静电平衡, 诱导其包裹着 GDH 形成交联的三维网络结构, 实现酶的固定. 同时, 导电高分子链与酶活性中心的距离足够近, 能够通过自身氧化还原态的转变实现电子转移. 将 PEDOT:PSS/GDH 混合预凝胶负载到上述制备的 PEDOT:PSS 凝胶纤维表面后, 即可实现对葡萄糖

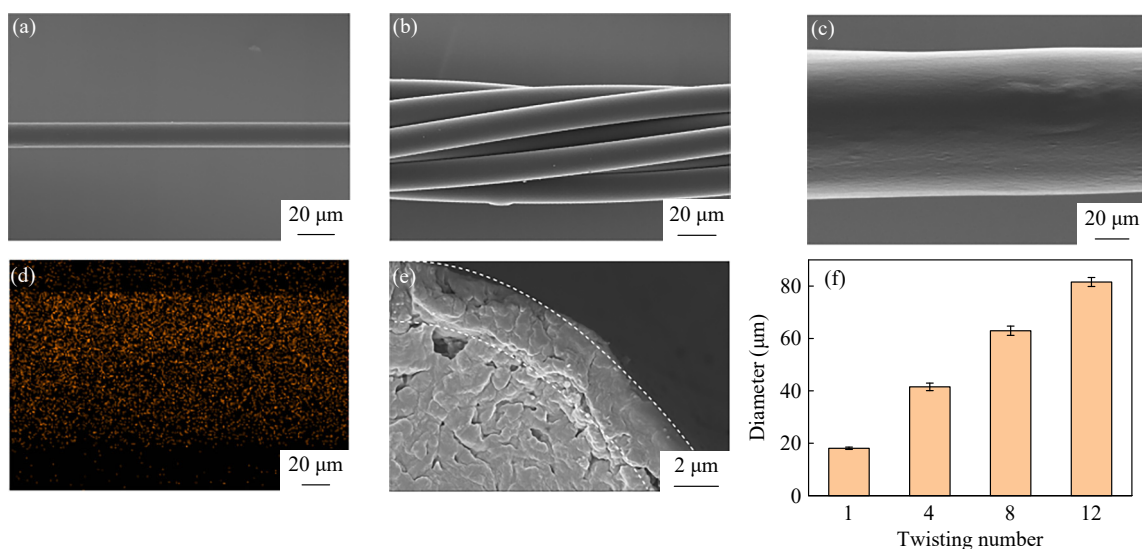


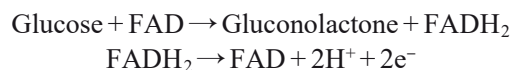
Fig. 2 The morphology and component of FGS. Scanning electron microscopy (SEM) images of (a) a single PEDOT:PSS fiber, (b) a twisted fiber composed of 12 single fibers and (c) a FGS; (d) Energy dispersive X-ray spectroscopy (EDS) image of FGS for the N element; (e) SEM image of cross-section of FGS; (f) Variation in FGS diameter relative to twisting number of PEDOT:PSS fiber.

的传感. 最终制备的传感器表面均匀光滑(图2(c)), 直径与涂覆前相比略有增加. 对传感器侧面进行元素分析, 可以观察到与修饰前相比, 氮元素均匀分布在纤维表面, 证明了PEDOT:PSS/GDH层的均匀负载(图2(d)). 纤维传感器的截面如图2(e)所示, 修饰层厚度约为3 μm . 由于采用同种材料, 作为基底的多根纤维在修饰之后近乎融合, 与修饰层形貌类似. 通过改变初始加捻根数, 可以最终得到直径从18 μm 到80 μm 的纤维传感器(图2(f)), 说明纤维传感器的尺寸与长度均具有可调节性, 以满足不同检测场景需求.

目前已报道的第三代传感器大部分仍然由传统的导电基底、独立于基底的电子转移层和酶至少三种组分组成, 更多着眼于对电子转移层的设计, 并非真正意义上的第三代传感器. 而我们制备的葡萄糖传感器成分简单, 红外吸收光谱测试表明传感器中无DMSO残留, 仅由PEDOT:PSS和GDH两种成分组成. 其中, PEDOT:PSS同时作为导电基底和电子转移介质, 更加符合第三代葡萄糖传感器的定义.

2.2 纤维传感器的检测性能

当PEDOT:PSS与GDH的活性中心FAD能够形成有效的电子转移通路时, 加入葡萄糖会发生如下反应:



即葡萄糖被氧化为葡萄糖酸内酯, GDH的活性中心由氧化态FAD转化为还原态FADH₂, 由此产生的电子会被PEDOT:PSS捕获传递. 当对传感器施加正电位, 会促进PEDOT:PSS接收电子, 进而促进FADH₂向FAD转变. 当加入不同浓度的葡萄糖时, 氧化电流大小随之改变.

当GDH与PEDOT:PSS相对含量不同时, 其电子转移能力以及有效电子转移路径的数量可能有所不同, 进而影响最终的传感性能. 因此, 对涂覆层GDH的浓度进行了调控. 图3(a)显示了控制不同GDH浓度制备的纤维传感器对添加50 $\mu\text{mol/L}$ 葡萄糖的电流响应以及检测上限. 结果可见, GDH的浓度对传感器的灵敏度与响应范围均有影响. GDH浓度较低时, 传感器的灵敏度和响应上限

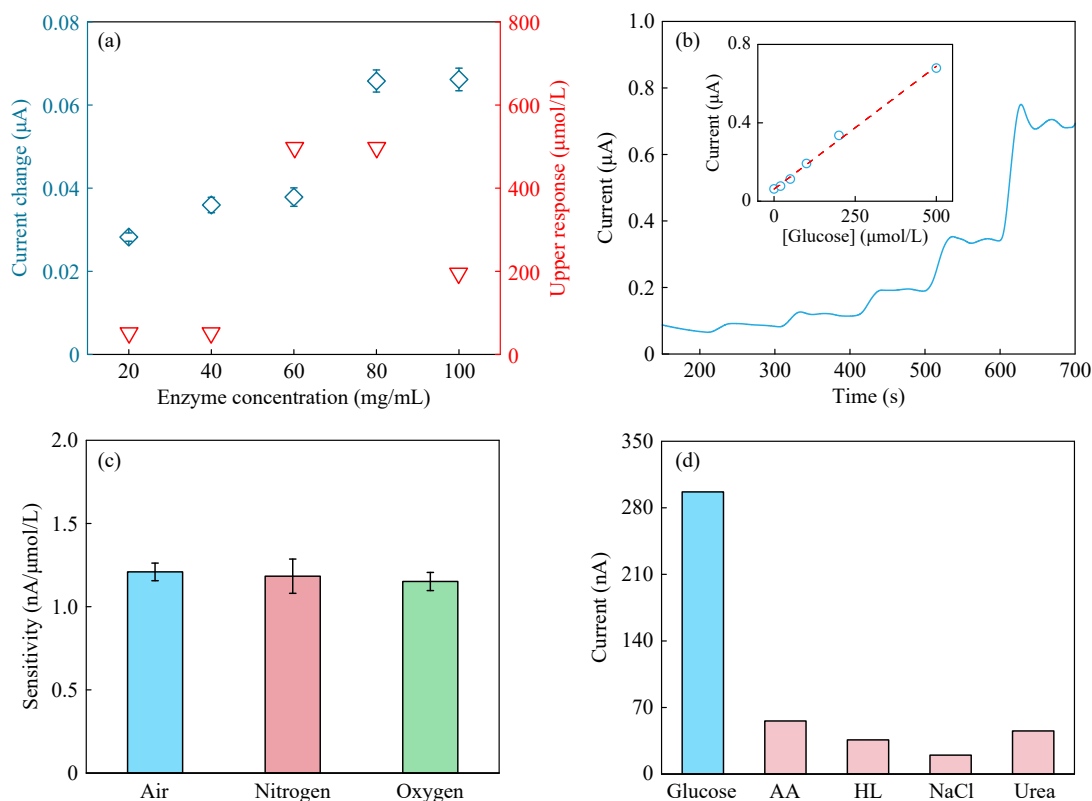


Fig. 3 (a) Sensing performance of FGS varying with the concentration of GDH in the PEDOT:PSS/GDH coating slurry; (b) Time-dependent current response to successive glucose injections; Inset: a calibration curve of steady-state current response and glucose concentration; (c) Sensitivity of FGS in air, nitrogen and oxygen saturated PBS; (d) The current response of FGS to 200 $\mu\text{mol/L}$ glucose, and 50 $\mu\text{mol/L}$ ascorbic acid (AA), 1 mmol/L lactic acid (HL), 50 mmol/L NaCl, and 20 mmol/L urea.

均处于较低水平,这可能是由于传感器中能实现有效电子转移的通路太少,很容易达到饱和.随着GDH浓度增加,灵敏度和响应上限均有所提高.而当GDH浓度从80 mg/mL增加到100 mg/mL时,灵敏度增加不明显,响应上限也有所下降.这可能是由于酶本身导电性较差,加入过量的酶反而会影响纤维整体的电子传输能力.故最终选取80 mg/mL GDH含量进行后续传感器的制备.

图3(b)显示了优化条件后,在向测试液中逐次加入葡萄糖时,传感器电极电流对不同浓度葡萄糖的响应.当体系中葡萄糖浓度增加时,电极电流也在短时间内随之增加,随后逐渐保持平稳,此时反应达到稳态.图3(b)插图显示了响应电流(I)对葡萄糖浓度(c)的校准曲线,可见传感器对10~500 $\mu\text{mol/L}$ 葡萄糖有良好的线性响应:

$$I(\text{nA}) = 1.25 \times c(\mu\text{mol/L}) + 61.79 \quad (1)$$

$$(R^2 = 0.9968)$$

纤维传感器灵敏度达62.53 $\mu\text{A}/(\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{cm}^2)$,直接证明了PEDOT:PSS与GDH有效电子转移的实现.而在更高浓度下,电流则脱离线性趋于饱和,这与Michaelis-Menten模型的基本特征相符.此外,还可以对响应电流与浓度制作Lineweaver-Burk图(双倒数图)来计算表观Michaelis-Menten常数(K_M^{app}),以评估酶-底物动力学:

$$\frac{1}{I} = \frac{K_M^{\text{app}}}{I_{\text{max}}} \left(\frac{1}{c} \right) + \frac{1}{I_{\text{max}}} \quad (2)$$

其中, I_{max} 为饱和电流. K_M^{app} 越小,表明酶活性越高,对葡萄糖的亲合力越高.由计算结果可知,纤维传感器中 K_M^{app} 值约为0.46 mmol/L,处于较低水平^[17],证明与PEDOT:PSS的复合保持了GDH的原有结构,对葡萄糖具有更高的生物亲合力.

此外,对传感器分别在正常溶液、氮气饱和溶液和氧气饱和溶液中进行传感性能测试,以验证纤维传感器性能是否受测试环境氧气浓度影响(图3(c)).结果显示,传感器的灵敏度并未因测试环境不同而表现出明显的差异,表明传感器能在不同环境、不同样本测试中表现出稳定一致的传感能力.这也说明,氧气并未作为反应物参与到葡萄糖在电极表面发生的电化学反应过程中,间接证明了电子转移过程直接在PEDOT:PSS和GDH之间完成,进而改变氧化电流大小形成检测信号,符合第三代传感器直接电子转移的特

征.另一方面,这也与FAD-GDH的特性相符,FAD-GDH虽然与常用的FAD-GOx结构相似,但并不以氧气为反应底物.

进一步对体液中部分常见的干扰物质进行测试,以对传感器的抗干扰能力进行初步评估(图3(d)).

向测试体系加入200 $\mu\text{mol/L}$ 葡萄糖后,依次加入50 $\mu\text{mol/L}$ 抗坏血酸、1 mmol/L乳酸、50 mmol/L氯化钠和20 mmol/L尿素,比较响应电流变化.可见模拟汗液浓度下,几种物质产生的电流变化较葡萄糖的响应均处于较低水平,这表明传感器对葡萄糖具有良好的选择性,可以在这些干扰物质存在情况下使用.

2.3 纤维传感器的力学稳定性表征

随着传感器应用场景的多元化,人们不仅希望对传感器的原理和性能做出优化,还对传感器的物理结构提出新的需求^[18-21].其中,纤维形态的传感器易于与织物集成,得到织物系统^[22].在可穿戴场景中,传感器必然要面临对力学稳定性的考验.目前开发的大部分第三代葡萄糖传感器尚未摆脱传统的刚性电极基底限制,难以满足可穿戴场景的需求.

我们制备的纤维传感器基于高分子材料,具有良好的力学性能.如图4(a)所示,纤维传感器在适度拉伸的过程中表面并未发生明显的改变.纤维传感器也可以很轻易地被弯折,甚至可以缠绕为绳结(图4(b)).此外,不同直径的纤维传感器在复合相同的PEDOT:PSS/GDH预凝胶后力学性能有所不同,但传感性能差异不大.进一步对典型的纤维传感器($d=80 \mu\text{m}$)进行应力应变测试(图4(c)),结果显示其断裂伸长率可达35%,拉伸模量低至 $(1.35 \pm 0.023) \text{ MPa}$ ($n=5$),表明所开发纤维传感器具有良好的可拉伸性和柔性.

织物在日常使用过程中会不可避免地弯折,这需要纤维传感器的检测性能在弯折中保持稳定.为此,对纤维传感器1000次拉伸(图4(d))和弯折(图4(e))循环过程中的阻抗进行了表征,未观察到明显变化.进一步地,对传感器分别进行1000次拉伸和弯折形变,然后比较形变前后传感器对葡萄糖的响应性能.由图4(f)可知,纤维传感器的灵敏度在反复拉伸后衰减在15%以内,反复弯折后衰减在5%以内.这表明所制备的纤维传感器在经历长期复杂形变后,仍能保持电化

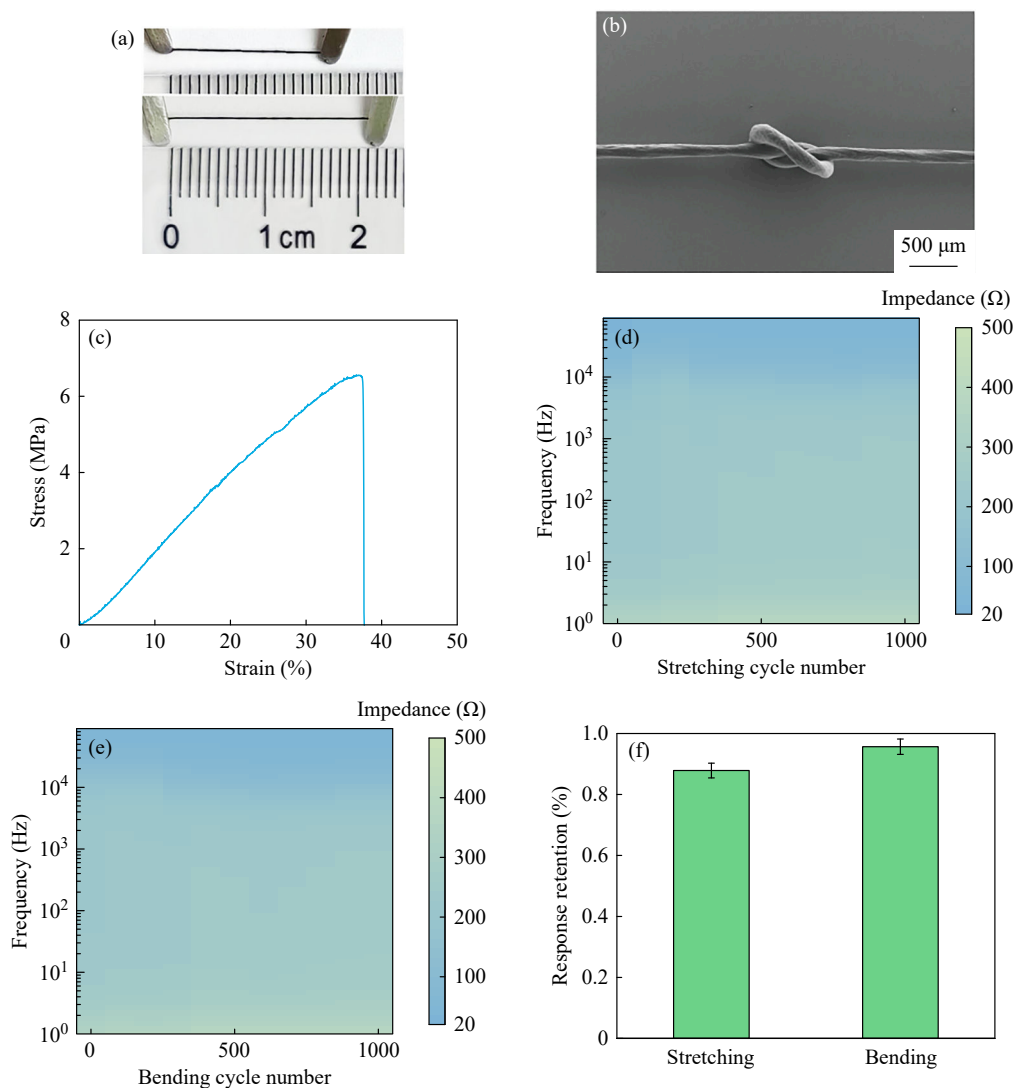


Fig. 4 (a) Photographs of original (upper) and stretched (bottom) FGS; (b) SEM image of knotted FGS; (c) Stress-strain curve of FGS; Impedance of FGS varying with frequency during 1000 cycles of (d) stretching and (e) bending; (f) Response retention of FGS after stretching or bending for 1000 cycles.

学性能稳定和足够的检测性能，满足可穿戴应用场景对力学稳定性的需求。

2.4 纤维传感器的可穿戴应用展示

近年来，相比于需要刺破皮肤、具有感染风险的侵入式手段监测体内葡萄糖水平，安全便利的无创方法更受人们青睐^[23]。汗液作为人体最容易采集的分泌物之一，已经被证明其中葡萄糖水平和血糖有较高的相关性^[24]，一定程度上可以代替血液进行检测。

上述测试结果已表明，我们所制备的纤维传感器在 10~500 μmol/L 有良好的线性，覆盖了汗液中葡萄糖浓度波动范围(60~200 μmol/L)^[25]。同时，传感器具有良好的抗干扰能力、不受氧气浓度影响，在复杂形变下也能保持电化学性能和检

测性能稳定。此外，纤维结构使传感器可以很容易地与织物结合，多方面满足在皮肤表面监测汗液中葡萄糖浓度的要求。将纤维传感器与涂覆了商业银/氯化银浆料的参比纤维电极一同编织到棉质腕带中，由志愿者佩戴，利用室内运动产生的汗液进行测试(图 5(a))。其中，纤维传感器和参比纤维并非编织，由导线引出连接电化学工作站即可进行测试(图 5(b))。

图 5(c)展示了纤维传感器对志愿者不同状态下汗液葡萄糖的监测结果。可以看出，汗液葡萄糖含量呈现动态变化，餐前和餐后测试信号存在明显差异，由 63 μmol/L 增加为 154 μmol/L，而随着运动时间延长，汗液葡萄糖浓度整体呈下降趋势，最终下降到约 130 μmol/L 水平。图 5(d)展

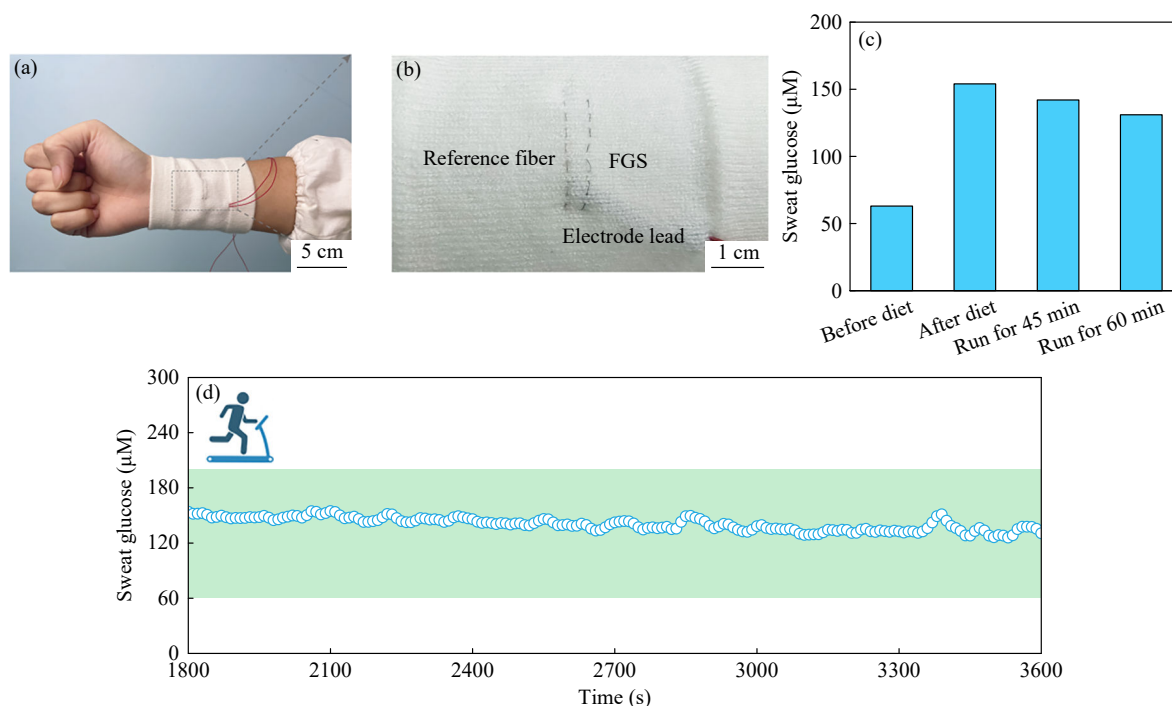


Fig. 5 (a) Photograph of a volunteer wearing wristbands integrated with FGS; (b) Enlarged photograph of FGS on fabric; (c) Sweat glucose concentration varying in different states detected by FGS; (d) Real-time monitoring of volunteer's sweat glucose levels during a running exercise.

示了志愿者在进行室内运动时传感器采集的连续信号. 我们采集到的数据与血糖水平变化规律一致^[26], 人体葡萄糖含量在饭前处于较低水平, 饭后升高, 而在运动代谢后有所下降. 这也验证了汗液与体内葡萄糖水平具有一定的相关性. 而传感器所测结果的浓度范围也与报道中汗液葡萄糖浓度波动范围相符^[25]. 因此, 我们制备的纤维传感器具有实时监测汗液葡萄糖水平变化的潜力.

3 结论

综上所述, 我们开发了一种全高分子基的柔

性纤维葡萄糖传感器, 由 PEDOT:PSS 和 GDH 两种成分组成, 摆脱了传统的导电基底限制, 实现了酶与电极间的直接电子转移. 最终所制备的传感器对于 10~500 $\mu\text{mol/L}$ 葡萄糖有良好的线性响应, 灵敏度可达 $62.53 \mu\text{A}/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{cm}^2)$, 测试信号不受氧气浓度影响. 此外, 纤维传感器模量低至 1.35 MPa, 具有良好的柔性和力学稳定性. 纤维结构也使传感器易于编织到织物中, 具有监测汗液葡萄糖水平变化的潜力, 为制备满足可穿戴需要的第三代葡萄糖传感器提供了一种简易可行的新思路.

REFERENCES

- Chen, C.; Xie, Q. J.; Yang, D. W.; Xiao, H. L.; Fu, Y. C.; Tan, Y. M.; Yao, S. Z. Recent advances in electrochemical glucose biosensors: a review. *RSC Adv.*, **2013**, 3(14), 4473–4491.
- Teymourian, H.; Barfidokht, A.; Wang, J. Electrochemical glucose sensors in diabetes management: an updated review (2010–2020). *Chem. Soc. Rev.*, **2020**, 49(21), 7671–7709.
- Dey, R. S.; Raj, C. R. Redox-functionalized graphene oxide architecture for the development of amperometric biosensing platform. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2013**, 5(11), 4791–4798.
- Degani, Y.; Heller, A. Direct electrical communication between chemically modified enzymes and metal electrodes. I. Electron transfer from glucose oxidase to metal electrodes via electron relays, bound covalently to the enzyme. *J. Phys. Chem.*, **1987**, 91(6), 1285–1289.
- Wooten, M.; Karra, S.; Zhang, M. G.; Gorski, W. On the direct electron transfer, sensing, and enzyme activity in the glucose oxidase/carbon nanotubes system. *Anal. Chem.*, **2014**, 86(1), 752–757.

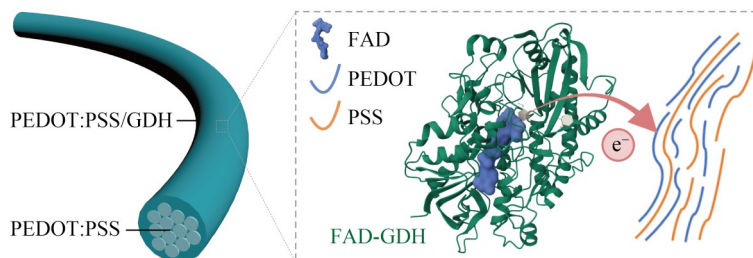
- 6 Bartlett, P. N.; Al-Lolage, F. A. There is no evidence to support literature claims of direct electron transfer (DET) for native glucose oxidase (GOx) at carbon nanotubes or graphene. *J. Electroanal. Chem.*, **2018**, 819, 26–37.
- 7 Blazek, T.; Gorski, W. Oxidases, carbon nanotubes, and direct electron transfer: a cautionary tale. *Biosens. Bioelectron.*, **2020**, 163, 112260.
- 8 Holland, J. T.; Lau, C.; Brozik, S.; Atanassov, P.; Banta, S. Engineering of glucose oxidase for direct electron transfer via site-specific gold nanoparticle conjugation. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133(48), 19262–19265.
- 9 Bai, Y. F.; Xu, T. B.; Luong, J. H. T.; Cui, H. F. Direct electron transfer of glucose oxidase-boron doped diamond interface: a new solution for a classical problem. *Anal. Chem.*, **2014**, 86(10), 4910–4918.
- 10 Zeng, X. P.; Zhang, Y. Z.; Du, X. L.; Li, Y. F.; Tang, W. W. A highly sensitive glucose sensor based on a gold nanoparticles/polyaniline/multi-walled carbon nanotubes composite modified glassy carbon electrode. *New J. Chem.*, **2018**, 42(14), 11944–11953.
- 11 Jeon, W. Y.; Kim, H. S.; Jang, H. W.; Lee, Y. S.; Shin, U. S.; Kim, H. H.; Choi, Y. B. A stable glucose sensor with direct electron transfer, based on glucose dehydrogenase and chitosan hydro bonded multi-walled carbon nanotubes. *Biochem. Eng. J.*, **2022**, 187, 108589.
- 12 Lin, M. H.; Gupta, S.; Chang, C.; Lee, C. Y.; Tai, N. H. Carbon nanotubes/polyethylenimine/glucose oxidase as a non-invasive electrochemical biosensor performs high sensitivity for detecting glucose in saliva. *Microchem. J.*, **2022**, 180, 107547.
- 13 Lu, B. Y.; Yuk, H.; Lin, S. T.; Jian, N. N.; Qu, K.; Xu, J. K.; Zhao, X. H. Pure PEDOT:PSS hydrogels. *Nat. Commun.*, **2019**, 10(1), 1043.
- 14 Ferri, S.; Kojima, K.; Sode, K. Review of glucose oxidases and glucose dehydrogenases: a bird's eye view of glucose sensing enzymes. *J. Diabetes Sci. Technol.*, **2011**, 5(5), 1068–1076.
- 15 Yoshida, H.; Sakai, G.; Mori, K.; Kojima, K.; Kamitori, S.; Sode, K. Structural analysis of fungus-derived FAD glucose dehydrogenase. *Sci. Rep.*, **2015**, 5, 13498.
- 16 Sygmond, C.; Klausberger, M.; Felice, A. K.; Ludwig, R. Reduction of quinones and phenoxy radicals by extracellular glucose dehydrogenase from *Glomerella Cingulata* suggests a role in plant pathogenicity. *Microbiology*, **2011**, 157(Pt 11), 3203–3212.
- 17 Muguruma, H.; Iwasa, H.; Hidaka, H.; Hiratsuka, A.; Uzawa, H. Mediatorless direct electron transfer between flavin adenine dinucleotide-dependent glucose dehydrogenase and single-walled carbon nanotubes. *ACS Catal.*, **2017**, 7(1), 725–734.
- 18 Wang, L. Y.; Xie, S. L.; Wang, Z. Y.; Liu, F.; Yang, Y. F.; Tang, C. Q.; Wu, X. Y.; Liu, P.; Li, Y. J.; Saiyin, H.; Zheng, S.; Sun, X. M.; Xu, F.; Yu, H. B.; Peng, H. S. Functionalized helical fibre bundles of carbon nanotubes as electrochemical sensors for long-term *in vivo* monitoring of multiple disease biomarkers. *Nat. Biomed. Eng.*, **2020**, 4(2), 159–171.
- 19 Fang, Y.; Feng, J. Y.; Shi, X.; Yang, Y. Q.; Wang, J. J.; Sun, X.; Li, W. J.; Sun, X. M.; Peng, H. S. Coaxial fiber organic electrochemical transistor with high transconductance. *Nano Res.*, **2023**, 16(9), 11885–11892.
- 20 Feng, J. Y.; Fang, Y.; Wang, C.; Chen, C. R.; Tang, C. Q.; Guo, Y.; Wang, L. Y.; Yang, Y. Q.; Zhang, K. L.; Wang, J. J.; Chen, J. W.; Sun, X. M.; Peng, H. S. All-polymer fiber organic electrochemical transistor for chronic chemical detection in the brain. *Adv. Funct. Mater.*, **2023**, 33(30), 2214945.
- 21 郭悦, 王佳佳, 王立媛, 孙雪梅, 彭慧胜. 柔性纤维生物电子复合材料与器件. *高分子学报*, **2022**, 53(7), 707–721.
- 22 Wang, L.; Wang, L. Y.; Zhang, Y.; Pan, J.; Li, S. Y.; Sun, X. M.; Zhang, B.; Peng, H. S. Weaving sensing fibers into electrochemical fabric for real-time health monitoring. *Adv. Funct. Mater.*, **2018**, 28(42), 1804456.
- 23 Moyer, J.; Wilson, D.; Finkelshtein, I.; Wong, B.; Potts, R. Correlation between sweat glucose and blood glucose in subjects with diabetes. *Diabetes Technol. Ther.*, **2012**, 14(5), 398–402.
- 24 Bandodkar, A. J.; Jia, W. Z.; Yardımcı, C.; Wang, X.; Ramirez, J.; Wang, J. Tattoo-based noninvasive glucose monitoring: a proof-of-concept study. *Anal. Chem.*, **2015**, 87(1), 394–398.
- 25 Zafar, H.; Channa, A.; Jeoti, V.; Stojanović, G. M. Comprehensive review on wearable sweat-glucose sensors for continuous glucose monitoring. *Sensors*, **2022**, 22(2), 638.
- 26 Toi, P. T.; Trung, T. Q.; Dang, T. M. L.; Bae, C. W.; Lee, N. E. Highly electrocatalytic, durable, and stretchable nanohybrid fiber for on-body sweat glucose detection. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2019**, 11(11), 10707–10717.

Research Article

Flexible Fiber Glucose Sensor Based on Direct Electron Transfer

Jin-yan Li, Cheng-qiang Tang, Wen-jun Li, Tao Huang, Xue-mei Sun*, Hui-sheng Peng
(State Key Laboratory of Molecular Engineering of Polymers, Department of Macromolecular Science,
Institute of Fiber Materials and Devices, Laboratory of Advanced Materials, Fudan University, Shanghai 200438)

Abstract Real-time monitoring of glucose concentration *in vivo* holds significant importance for disease diagnosis and treatment. The enzyme-based electrochemical glucose sensor has garnered considerable attention in the realm of real-time glucose monitoring due to its outstanding selectivity and sensitivity. Despite the development of first and second generation electrochemical glucose sensors, they encounter numerous challenges derived from their sensing principles, including interference from oxygen concentration, instability of electronic mediators, and leaching toxicity. The third generation of glucose sensor based on direct electron transfer between enzyme and electrode is anticipated to address these challenges. Here, we report an all-polymer-based flexible fiber glucose sensor (FGS) based on direct electron transfer, leveraging poly(3,4-vinyldioxythiophene):polystyrene sulfonate (PEDOT:PSS) and glucose dehydrogenase (GDH) as its constituents. The FGS exhibits commendable linearity ($R^2=0.9968$) within the range of 10–500 $\mu\text{mol/L}$ and demonstrates a sensitivity of 62.53 $\mu\text{A}/(\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{cm}^2)$. The FGS is seamlessly integrated into fabric, enabling continuous real-time monitoring of glucose levels in human sweat during exercise. This work presents a novel approach for developing the third-generation glucose sensors to cater to the requirements of wearable technology.



Keywords Flexible fiber, Glucose sensor, Direct electron transfer, Sweat monitoring, Poly(3,4-vinyldioxythiophene): polystyrene sulfonate

* Corresponding author: Xue-mei Sun, E-mail: sunxm@fudan.edu.cn