



评述

心血管疾病即时检测技术的研究进展

巩燕^{①②③}, 胡杰^{①②}, 高彬^{①②}, 文婷^{③*}, 徐峰^{①②*}

① 西安交通大学生命科学与技术学院, 生物信息工程教育部重点实验室, 西安 710049;

② 西安交通大学仿生工程与生物力学中心, 西安 710049;

③ 西安点滴生物科技有限公司, 西安 710049

*E-mail: tingwen_impact@sina.com; fengxu@mail.xjtu.edu.cn

收稿日期: 2016-03-02; 接受日期: 2016-08-08; 网络出版日期: 2016-10-27

摘要 心血管疾病已经成为危害人类健康的第一大类疾病, 其治疗效果很大程度上依赖于早期诊断及早期干预。随着微流控技术和纳米技术的飞速发展, 目前市场上已有多种基于此技术的心血管即时诊断检测装置; 同时, 与手机 App 的结合不仅可以对该装置的检测结果进行读取, 还可以直接对生理指标进行测定。本文介绍了该疾病现有即时检测的现状及未来的发展方向, 概述了商业化心血管疾病即时诊断装置以及研发中产品原型, 阐述了基于智能手机本身或者结合其他装置进行心血管疾病监测的研究进展。未来, 基于智能手机的集血样检测、疾病诊断和成像处理于一体的集成化系统将会成为 POC 检测的新方向。

关键词 心血管疾病, 即时诊断, 纸基诊断法, 微流控, 纳米技术, 手机医学

1 引言

心血管疾病(cardiovascular diseases, CVDs)是全球慢性病的主要致死原因之一^[1]。据统计 2013 年全球 5500 万死亡人数中, 约有 30% 死于心血管疾病^[2], 其中大约有 20% 发生在 60 岁以前, 即过早死亡, 并且过早死亡率低收入国家高出高收入国家约 10 倍^[3,4]。尽管随着医学技术的发展, 心血管疾病的致死人数在高收入国家中有所下降, 但在中低收入国家中却有所上升^[4]。事实上, 大多数心血管疾病是可以预防和治疗的, 其治疗效果很大程度上依赖于早期诊断及相应的干预措施^[4]。但在贫穷的发展中国家, 有限的医疗资源大多集中用于疾病的治疗, 心血管疾病

的早期诊断未得到应有的重视^[1]; 而由于对疾病的检测缺乏和评估不足, 最终造成了患者临床依从性差疗效不佳, 医疗经济资源的成本在病情反复中明显增高^[5]。因此, 亟需人性化且低成本的心血管疾病即时诊断以及疗效监控技术。

即时诊断技术是指在采样现场即刻进行分析, 不需要借助中心实验室就可快速得到检验结果的一种技术, 因而对要求采样条件低, 需要即刻获知结果的疾病或医疗条件差的偏远地区具有很好的应用前景^[6]。目前, 多种生物技术已经应用于即时诊断中, 如微流控和纸基微流体技术^[7~12]、电化学生物传感器^[13]、超声即时诊断^[14]和基于智能手机的解决方案^[15]等。在这些技术中, 微流控技术因其成本低廉, 操作

引用格式: 巩燕, 胡杰, 高彬, 等. 心血管疾病即时检测技术的研究进展. 中国科学: 技术科学, 2016, 46: 1116–1134
Gong Y, Hu J, Gao B, et al. Advances in monitoring of cardiovascular diseases at the point of care (in Chinese). Sci Sin Tech, 2016, 46: 1116–1134, doi: 10.1360/N092016-00076

简便, 周转时间短, 样品及试剂消耗量少^[16], 可同时进行样品的分离及检测^[17], 且检测特异性好和灵敏度高, 已经成为各大研究所和公司争相研究的热点^[18~20]. 特别是近十年, 随着微流控技术的快速发展和广泛应用, 在临床检验尤其是在生化传感器上已有了重要的应用^[21], 例如对循环癌细胞的分离和捕获^[22,23], 对传染性疾病(艾滋病和梅毒等)的诊断^[24], 对细胞裂解物中生物标志物的高通量检测^[25]以及对细胞药物代谢和相互作用的分析^[26]等. 此外, 制备微流控装置的材料也经历了从最初的硅、玻璃等硬材料到聚合物(例如 PDMS)、纸等软材料的发展过程^[27]. 一些研究人员开发了 PDMS 和纸的复合材料, 该复合材料兼具两种材料的优势, 有很大的商业应用前景^[28]. 为了进一步推动微流控技术在即时诊断中的应用, 基于智能手机的数据采集和分析技术也在广泛的探究中. 此外, 由于软件、硬件和终端技术的发展, 智能手机也已用于直接监测心血管疾病相关的生理指标. 简而言之, 基于微流控和智能手机的装置将有望改善即时诊断医疗体系.

本文从心血管疾病的即时检测出发, 集中阐述了基于微流控和智能手机装置的研究、开发以及应用. 简要介绍了心血管疾病及其标准诊断方法, 以及常用的商业化检测装置, 重点讨论了基于微流控技术的检测装置及其利用心肌标志物检测心血管疾病的应用前景, 提出与智能手机的结合或者集成将会是未来诊断的发展趋势.

2 心血管疾病的微流体检测方法进展

2.1 心血管疾病的常规诊断方法

心血管疾病是心脏和血管疾病的统称, 其类型主要包括冠心病、高血压性心脏病、炎性心脏病、心肌病和心律失常等^[4]. 虽然大多数心血管疾病是可以预防和治疗的¹⁾, 但是该疾病的发生和发展在不同的国家和人群中截然不同. 首先, 从全球角度看, 2008 年世界卫生组织统计的数据表明, 高收入国家的心血管疾病死亡率最高, 而超过 80% 的心血管疾病死

亡人数则发生在中低收入国家^[4]. 其次, 从国家的角度出发, 根据 2015 年美国心脏病协会(American Heart Association, AHA)的最新统计, 在美国 20 岁以上的成年人中心血管疾病的患病率会随着年龄的增长而增长^[29]. 根据 2014 年《中国心血管病报告》公布的数据, 中国心血管病患病率处于持续上升状态, 当时心血管病患病人数已达 2.9 亿, 居各种疾病之首, 已经成为重大的公共卫生问题, 因此心血管疾病的防治刻不容缓^[30].

心血管疾病的治疗效果很大程度上依赖于早期诊断及相应的早期干预. 目前, 在心血管疾病诊断和监控方面已经有成熟的常规检测过程(图 1). 首先, 患者感到心脏不适时会去寻求医生的帮助, 医生通过问诊和查体(图 1(a))了解患者的病症和病史, 然后选择合适的检测项目明确疾病诊断²⁾. 对于心血管疾病的临床评估, 心率和血压是查体中的客观指标, 但更多的客观指标可通过临床检测结果提供. 对于该疾病的临床检测, 主要分为无创检测(图 1(b)~(g))和有创检测(图 1(h)和(i))两种. 生理指标的检测(例如心率、血压、甚至心电图)都是基于相对简单的设备进行, 成本不高, 可提供基本的临床信息. 但要获知更加全面的疾病信息则需借助大型仪器设备如医学图像的采集(胸部 X 光检查和计算机断层扫描)、或专业的操作(冠状动脉插管造影)、以及最终的图像分析判断. 这些方法可以提供大量的有效信息, 但成本高昂, 专业技术要求高, 在一些资源有限的地区并不具备. 因此, 通过使用费用低廉的酶标仪或者生化分析仪检测血液中的生物标志物, 也已被列入心血管疾病的常规检测方法.

生物标志物是指可提供诊断和预后信息的生物分子, 理想的生物标志物应该与疾病的病因或病理信息直接相关. 目前广泛使用的生物标志物大部分具有组织特异性或者与该疾病有统计相关性, 包括细胞、核酸、蛋白质和代谢分子等^[31,32]. 目前临幊上广泛应用的心肌损伤标志物有肌钙蛋白 I 和 T(cTnI/cTnT)、肌酸激酶同工酶(CKMB)和肌红蛋白(Myo), 这三项联合检测有助于急性冠脉综合症的早

1) Division for Heart Disease and Stroke Prevention. Vital Signs: Preventable Deaths from Heart Disease & Stroke. 2015 Available from: http://www.cdc.gov/dhdsp/vital_signs.htm

2) Beijing Digital Museum of TCM. Four Diagnostic Methods. 2009, Available from: http://tcm.chinesecio.com/en/article/2009-08/24/content_10278.htm. The Hong Kong Polytechnic University. Four Diagnostic Methods. 2015 Available from: <http://www.polyu.edu.hk/uhs/en/ourservices/chinese-medical/11-ourservices/53-four-diagnostic-methods>



图1 (网络版彩图)心血管疾病的常规诊断方法

(a) 问诊和查体; (b) 听诊器听诊心率和心音; (c) 血压计测量血压; (d) 心电图检测; (e) 超声检查; (f) 胸部X光检查; (g) 计算机断层扫描; (h) 插管造影; (i) 验血

期诊断及危险分层。此外, B型脑钠肽(BNP)作为心功能损伤的首选标志物也已经广泛应用于临幊上心衰的早期诊断和预后判断上^[33]。但是, 世界卫生组织制定的“ASSURED”即时诊断原则, 要求理想的诊断方法应该具备高灵敏度、高特异性、检测快速、成本低廉、操作简便且不需借助外接仪器就可得到检测结果等特性, 目前临幊上使用大型昂贵的生化分析仪进行生物标志物的检测, 无法满足世界卫生组织理想诊断方法的要求。因此, 具备上述特性的基于纸基微流体和微流控芯片的生物标志物即时检测技术应运而生。

2.2 基于纸基微流体的心血管疾病生物标志物的即时检测技术

2.2.1 侧流免疫层析试纸

侧流免疫层析试纸(Lateral Flow Immunoassays, LFAs)由6个部分组成, 即样品垫、结合垫、硝酸纤维素膜、吸收垫、支持垫和卡盒, 其中结合垫上会存

放已修饰过抗体的标记物, 硝酸纤维素膜上含有检测线和质控线, 可进行单个或多个目标物的检测。对于单目标物的检测, LFAs有三明治夹心法和竞争法两种检测方法。在三明治夹心法的检测中, 目标物既可与标记物上修饰的检测抗体相连, 又可与检测线上的捕获抗体相连^[10]; 当检测线出现阳性信号时则表明样本液中存在目标物或者目标物含量超过检测阈值(定性检测), 且阳性信号越强则表明含有的目标物越多(半定量检测)。在竞争法检测中, 目标物和已修饰的标记物会竞争性的与检测线上的捕获抗体相连; 当检测线出现阳性信号时则表明样本液中没有目标物或者目标物含量低于检测阈值。在这两种检测方法中, 质控线均用于表明试纸条是否正常工作。此外, 竞争法通常用于小分子的检测, 因为小分子目标物不能同时结合检测抗体和捕获抗体^[34]。而对于多目标物的检测, 则一般使用三明治夹心法, 该方法需要一条质控线和多条检测线, 其中每一条检测线都与特定的待检测目标物相对应, 可直接反应样本液中该目标物是否存在。

虽然已经有很多商业化的 LFIAs 用于心血管疾病的诊断, 但并未完全满足临床需求, 由于 LFIAs 有两大主要缺陷^[35], 即较低的检测限和受限的检测范围, 因此仍存在较大的改进空间。为了使 LFIAs 很好地应用于临床和家庭, 研究者研发出了一些新的原型, 并且一些已经商业化。例如, 用于诊断急性心肌梗死(AMI)的超敏肌钙蛋白 I(hs-cTnI)的浓度在纳克每升, 传统的 LFIAs 的检测灵敏度低于该检测限。为解决这个问题, Xu 等人^[36]使用超顺磁性纳米颗粒(SPMNBs)作为标记物来检测 cTnI, 并用 MICT® 系统进行磁性检测。通过上述方法开发的 LFIAs 可达到 10 ng/L 的最低检测限, 并且其检测上限可达 10⁶ ng/L。另一方面, Ryu 等人^[37]通过使用可操控的磁珠和抗体作为标记物提高磁性 LFIAs 的检测灵敏度, 使 cTnI 的最低检测限达到 10 ng/L。

上述提到的磁性检测法虽然提高了检测灵敏度, 但是仍需额外的读取装置, 很难应用于家庭即时检测。因此在传统的比色法 LFIAs 基础上, 一些研究人员通过使用双纳米金聚合物作为标记, 来提高检测的灵敏度^[38,39]。以 Zhu 等人^[38]的研究为例, 他们使用两种粒径的纳米金颗粒, 小粒径的纳米金(13 nm)与生物素化的单链 DNA 和抗 hs-cTnI 的抗体相连, 大粒径的纳米金(41 nm)与链霉亲和素相连(图 2(A))。由于大粒径的纳米金迁移速度比小粒径的慢, 因此, hs-cTnI 在与小粒径的纳米金形成聚合物后, 会在检测线处与另一个抗 hs-cTnI 的抗体结合形成三明治结构, 而大粒径的纳米金通过链霉亲和素和生物素的结合从而与小粒径的纳米金相连。用该方法检测 hs-cTnI 可达到 1 ng/L 的最低检测限, 与传统的比色法 LFIAs 相比降低了 2 个数量级。此外, 用该方法也可同时检测肌红蛋白, 这两种生物标志物的线性测量范围可分别达到 1~10⁴ ng/L 和 1~10⁴ μg/L。为了进一步评估改良过的 LFIAs 诊断 AMI 的准确性, 该课题组将改良过的 LFIAs 和已经商业化的 LFIAs 进行了比较, 发现改良过的 LFIAs 与电化学发光免疫法检测结果一致, 与商业化的 LFIAs 相比具有更高灵敏度, 从而证实了用该方法诊断 AMI 的可行性^[40]。虽然该技术已经获得了中国和美国的专利许可证^[41], 但是该专利技术还未被转化为产品。而 Chan 课题组则通过与公司的合作, 将他们已研发的心肌脂肪酸结合蛋白(h-FABP)产品原型进行了改进^[42], 并且生产了用于医院的产品(CardioDetect®med)和用于家庭的产

品(CardioDetect®self)(<http://www.renesa.de/>)。该产品无需对样品进行处理就可直接检测全血中的 h-FABP, 从而实现心梗病人的早期快速诊断。西安交通大学徐峰课题组又进一步通过寡核苷酸连接的纳米金聚合物简化了标记物的制备^[43], 提高了检测灵敏度, 并且开发了检测心肌标志物的产品原型, 可实现临床血清的检测, 但是该产品原型还未应用于商业化。

临幊上, 超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)作为典型的急幊炎症标记物, 已广泛应用于心血管疾病风险的预测, 且与其他心肌标志物(cTnI 和 Myo)相比, 具有相当高的浓度^[35]。正常的 CRP 水平是 3 μg/L, 当体内有炎症时, 该浓度就会超过 5 μg/L, 已经超过了传统 LFIAs 的检测上限。针对这一问题, Oh 等人^[35]通过将金属包覆波导(MCLW)传感器包被到硝酸纤维素膜上来达到对 CRP 的无标记物一步检测, 该方法可检测到稀释的人血清样品中 0.1~10 μg/L 的浓度范围, 但是, 这种方法需要额外的洗涤步骤和 MCLW 传感器读取系统。另一方面, Leung 等人^[44]开发了一种基于条形码样式的 LFIAs, 不需要借助任何昂贵读取装置就可实现 CRP 的半定量检测。虽然已知可检测到的 CRP 水平在 mg/L, 但是使用多条检测线来代替单一检测线, 既可以达到半定量检测, 又可以扩大检测范围。除了 LFIAs, 一种新型的垂直流免疫层析技术(VFIAs)也正在研发, 该技术可快速且一步式的检测到 hs-CRP^[35]。类似于 LFIAs, VFIAs 也是由样品垫、结合垫和硝酸纤维素膜(I型)组成(图 2(B)), 其中, 检测线和对照线固化在硝酸纤维素膜上, 抗体修饰的纳米金沉积在结合垫上。但是, 与 LFIAs 的横向组装不同, VFIAs 是垂直组装的, 并且具有较宽的检测范围, 可降低钩状(Hook)效应, 缩短周转时间(少于 2 min)。在 VFIAs 体系中, 一些额外的组件发挥着重要的作用, 包括流量控制膜(FCF)、通孔(FTH)和非对称膜(ASPM), 这些组件用于流量控制, 以提高 VFIAs 的信号检测强度、精度和可检测动态范围。利用 VFIAs 检测 hs-CRP, 其检测范围为 10~10⁴ μg/L。研究人员又进一步将 ASPM 引入到 LFIAs 体系中, 基于 ASPM 的缓释效应实现全自动的化学发光酶联免疫吸附检测^[45], 其工作原理类似于雅培的床旁血气分析仪(i-STAT), 用该方法检测 hs-CRP 范围更广, 可达到 1~10⁴ μg/L。

上述提到的方法通过对标记物的精确设计和结构的巧妙修饰, 极大程度地提高了 LFIAs 的检测性能。

为了进一步探究LFIA的性能,需评估信号读取和生物标志物的设计。众所周知,由于纳米金具有很好的视觉对比效果,使得其在LFIA中的应用非常广泛。但是,Qin等人^[46]利用纳米金的光热效应所产生的热反差代替传统的视觉对比从而提高了LFIA的检测灵敏度(图2(C))。通过激光照射纳米金会使其高效地产生热量,这一现象主要是与纳米颗粒的形状有关,并且在等离子共振的过程中该现象会明显增强^[47]。因此,为了读取结果,Qin等人^[46]使用532 nm的连续激光束照射检测线1 min,然后使用红外照相机来远程测量激光照射时温度的改变。用温度改变的最大值作为检测信号要比光密度值做检测信号灵敏度提升了32倍,使用低吸收的衬板和更高吸收能力的纳

米材料会使灵敏度提升更多。该方法要进行热反差信号的读取,更多的应用于实验室研究,而且作为一项平台技术,该方法可用于多种疾病(包括心血管疾病)的即时诊断。另一项关于生物标志物的设计,由于缺乏能够自然产生且疾病特异的内源性标志物,研究人员通过工程注射纳米级的外源子来合成能够特异性识别血栓的生物标志物^[48,49]。该标志物——氧化铁纳米螺旋杆(NW),串连有一个凝血酶敏感的底物和一个已编码的配体报告基团(图2(D-a)),当血栓患者注入该标志物后,完整的NW因子会前往血管系统中凝块形成的部位,并在该处被凝血酶分解为两部分,释放的配体报告基团会进入尿液而被试纸条检测到(图2(D-b)),该诊断方法检测成本低,且

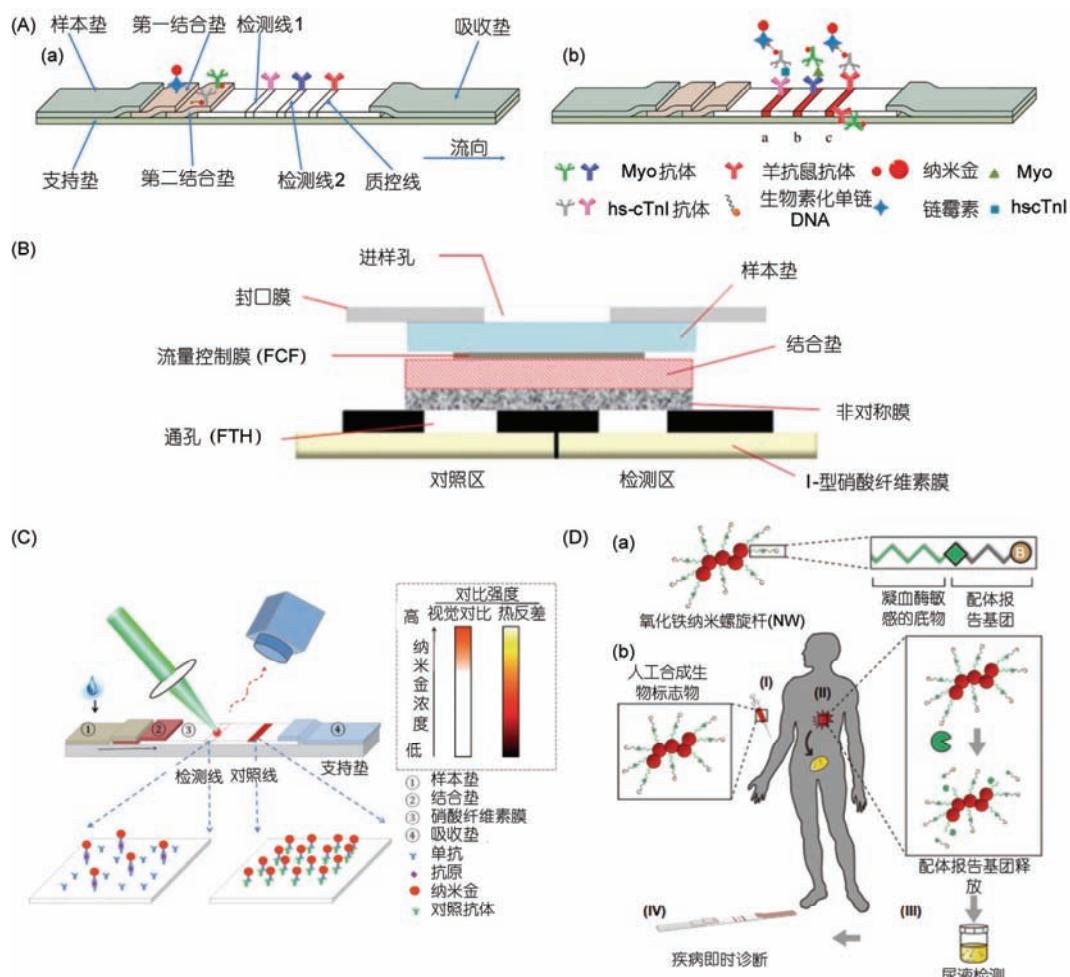


图2 (网络版彩图)检测心血管疾病的免疫层析试纸的研究与开发

(A) 一种改进的利用双纳米金聚合物做标记的LFIA(A-a)及其检测原理(A-b)^[38]; (B) VFIAs的检测体系^[35]; (C) 使用热反差作读取结果的LFIA^[46]; (D) 人工合成的可注射的生物标志物(D-a)将其应用到疾病监测的LFIA检测体系(D-b)^[49]

为无创检测, 可在资源匮乏的地区应用于血栓即时诊断。血栓是心血管疾病的主要诱因^[50], 检测血栓有利于心血管疾病的早期发现和预防^[51]。

2.2.2 微流控免疫层析试纸

微流控免疫层析试纸是指一种由纸作为制备材料的微流控装置^[52], 与 LFIAs 被动控制流体的流动相比, 微流控免疫层析试纸既可被动亦可主动控制流体的流动, 为免疫检测技术的实现提供了更多的性能和灵活性。目前, 研究人员已采用多种方法制备二维(2D)和三维(3D)的纸基微流控装置, 例如石蜡打印法^[53]、层层组装法^[54]、折纸法^[55]等, 但仍未有纸基微流控装置用于检测心血管疾病的研究报道。为了促进该装置的商业化应用, 哈佛大学 Whitesides 课题组创办了非盈利公司“Diagnostics for All”(<http://www.dfa.org/>), 他们开发的肝功能检测装置已经应用于发展中国家的肝病检测。下面将从检测技术层面简单介绍一些很有潜力但还未商业化的研究, 为心肌标

志物的检测以及产品原型的开发提供一些经验和思路。

目前应用广泛的比色法检测, 虽然存在灵敏度不够的问题, 但由于仅凭肉眼就可判断检测结果, 使得他们已成为了一种常用的检测方法, 尤其是对于纸基材料。其中, 应用最成功的就是已经商业化的 pH 试纸(浸染试纸条的代表)和早孕检测试纸条(LFIAs 的代表)^[10]。对于纸基微流控装置来说, 最具代表性的是 Whitesides 课题组开发的测定血清转氨酶(谷草转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT))的微图形化纸基微流控装置(图 3(A))^[56,57]。该装置方便、快捷、且能实现半定量, 非常适合在资源有限的情况下进行即时诊断。然而, 在测定 AST(碘化作用)或 ALT(氧化作用)时所使用的这些成熟显色反应, 对心肌标志物的检测来说仍具有挑战性, 还需要投入更多的努力进行更多的研究。因此, 虽然该研究提供了一个关于纸基装置设计的经验和思路, 但是还需要参考和研究更多具有普适性的传感机制。

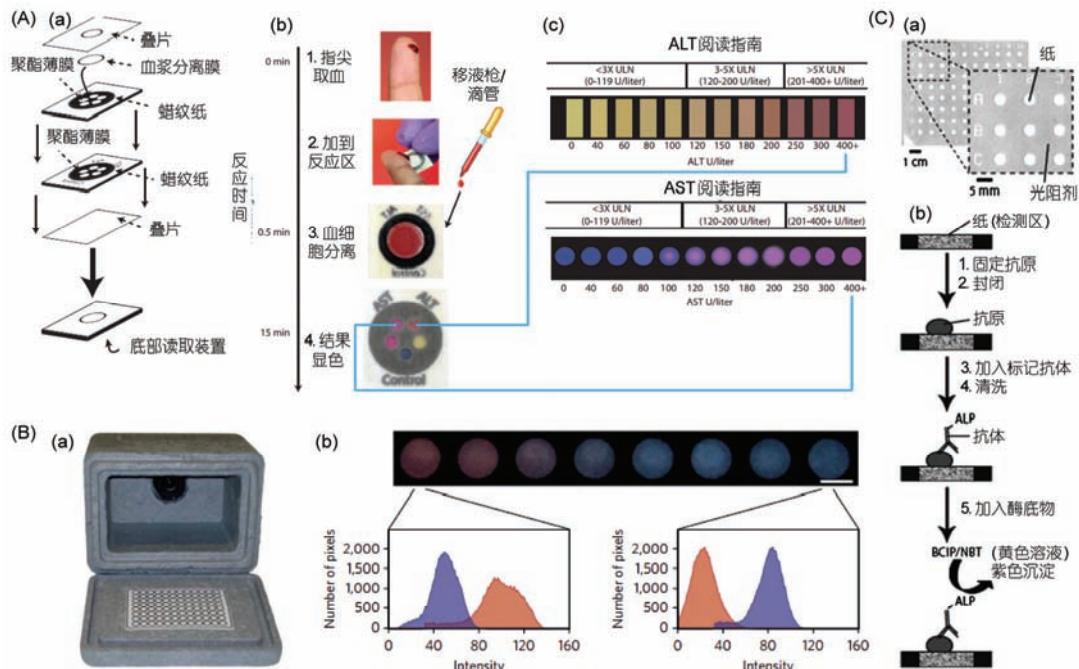


图 3 (网络版彩图)微流控免疫层析试纸

(A) 纸基比色装置示意图: 该装置由聚酯薄膜、血浆分离膜和蜡纹纸组成。蜡纹纸包括 5 个单独的区域即 2 个检测区(分别用来检测 AST 和 ALT)和 3 个质控区(AST 阳性对照, AST 阴性对照和 ALT 阴性对照), 每一区都存放有相应的化学试剂混合物(A-a); 检测流程是将指尖血滴加到反应区, 血细胞分离后, 检测结果会通过颜色的变化反映(A-b); 结果解释参考颜色阅读指南, 对结果进行解释(A-c)^[56]; (B) 生物荧光与全自动相机相结合的检测装置(B-a)及结果分析(B-b)^[63]; (C) 纸基 ELISA(ALP, 碱性磷酸酶; BCIP/NBT, 5-溴-4-氯-3-吲哚基磷酸酯/硝基四氮唑蓝)^[58]

对于半合成的生物发光传感器的研究也可用于心血管疾病的检测, Cheng 等人^[58]已将该传感器用于药物治疗的即时监测。简单地说, 在层析试纸上打印石蜡形成环状结构, 将石蜡环作为反应区, 利用药物的荧光素酶(LUCIDs)作指示剂, 该指示剂由靶向药物的受体蛋白、荧光素酶以及含有荧光与受体蛋白配基的合成分子组成。加入血样前, 受体蛋白配基与受体蛋白结合, 随着荧光靠近荧光素酶, 使生物荧光共振能量转移(BRET)。加入血样后, 靶向药物取代配基与受体蛋白结合, 从而减少了 BRET 的效能。最终, 通过荧光素酶发出蓝光和合成的荧光基团发出红光的比率, 得到定量化的检测信号, 该信号与靶向药物的含量相关, 且用全自动相机就可记录(图 3(B))。通过设计并开发传感器来实时监测药物(包括抗心律失常药)在患者体内的浓度, 既可以提高发达地区心血管疾病患者的护理疗效, 又可以为资源有限的地区提供一种新的药物监测方法。

此外, 纸基酶联免疫吸附测定(ELISA)也具有很好的应用前景。ELISA 作为一种标准的免疫检测技术, 广泛地应用于生物化学领域。但是, 这些操作需要在微孔反应板、小管和微流控芯片上进行^[24,58]。近来, 研究工作者将 ELISA 实现到了侧流免疫层析试纸上^[45], 但仍只能进行单个检测。事实上, 具有 96 个微区反应板的纸基装置已用来进行高通量的 ELISAs 检测(图 3(C-a))^[58]。整个检测过程与标准的实验室 ELISA 实验相比, 检测时间短(<1 h), 样本消耗低(仅需 1~10 μL), 所用设备廉价简单(图 3(C-b)), 适用于资源有限的偏远地区。但是该方法检测灵敏度低, 需要多步操作, 仍需进行相关的研究进一步完善和提高^[59~62]。

2.3 基于微流控芯片的心血管疾病生物标志物的即时检测技术

微流控技术, 指的是在纳米或者微米尺度下控制、操纵或者处理小体积流体的技术, 已经广泛应用于生物医学领域^[18,19,64,65]。传统的微流控芯片是由硅片和玻璃组成的^[27]。目前, 检测心肌标志物的微流控芯片也已经被开发, 该芯片以毛细管系统为原型, 读取荧光信号获得检测结果。Wolf 等人开发了一种可自动调节微流控网络(μFNs)的硅基微流控芯片, 该芯片使用图案化的 PDMS 做微型马赛克免疫分析(μMIAs), 可同时检测到 CRP 和其他心肌标志物。但

是, 该芯片的制备需手动进行且需多步操作。随后, 微流控芯片也实现了利用一步式三明治夹心法免疫层析技术来检测 CRP^[66]。加样后, 微流控芯片会在毛细力的作用下促使流体持续流动, 并引发相应的免疫反应形成 dAb/CRP/cAb 的复合体(图 4(A)), 这与侧流免疫层析检测非常类似, 该步骤大大简化了传统的工作流程^[67]。最终, 使用荧光显微镜读取结果, CRP 的检测范围在 1 μg/L~1 mg/L 之间。最近, 该课题组改进了上述检测平台使其可以实现多参数的免疫检测, 其灵敏度提升了 4 倍^[68]。经过改进的一步式免疫荧光技术对于心肌标志物的检测具有更多的灵活性, 更高的灵敏度以及更低的成本。

除了基于光学和化学发光的读取装置外, 检测心血管疾病的微流控芯片还引入了表面声波(SAW)^[69]和表面等离子体共振(SPR)^[70]技术。其基本工作原理是基于电磁波(声学的或光学的)和物质之间的相互作用, 分别引起声波相位的改变或者 SPR 角度的改变, 并且这些相位或者角度变化的程度与物质的量成正相关。基于 SAW 技术的检测装置(图 4(B))可以很灵敏的检测 4 种心肌标志物, 包括 CK-MB, CRP, D 二聚体(D-dimer)和妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A), 并且能够从混合物中选择性识别 CRP 和 PAPP-A。基于 SPR 技术的检测装置(图 4(C))可以对微量 BNP(3 μL 含 15 fg)进行实时监测^[70]。在该研究中, 将 T 型微流控装置和便携式的 SPR 系统相结合, 实现了类似于酶联免疫竞争法的检测, 该检测范围在 30 min 内为 5 ng/L~100 μg/L。但是, 多步操作限制了上述装置在心血管疾病即时诊断中的应用。为了减少操作步骤, 同时增加检测灵敏度, 研究人员在 PMMA 微流控芯片上使用阳离子等速电泳(ITP)对心肌标志物 cTnI 进行预浓缩^[71]。通过在二维尺度缩减的微流控芯片(图 4(D))上进行 ITP 的操作, cTnI 的浓度会从区域 a 通过 b 到达 c 时逐渐增加, 可获得超过 10000 倍的浓缩系数。整个实验时间少于 20 min, 并且有望与现有的检测平台相结合进行心肌标志物的免疫分析。但是, 该芯片需要额外的仪器提供电压, 对于心血管疾病的即时诊断还需要进一步改进和优化。

如上所述, 现在检测心肌标志物的微流控芯片未能完全满足心血管疾病的即时诊断要求。为了简化微流控芯片的制备、操作和检测过程, Chin 等人^[24]将制造、操作和信号检测等程序集成到一个可移动的

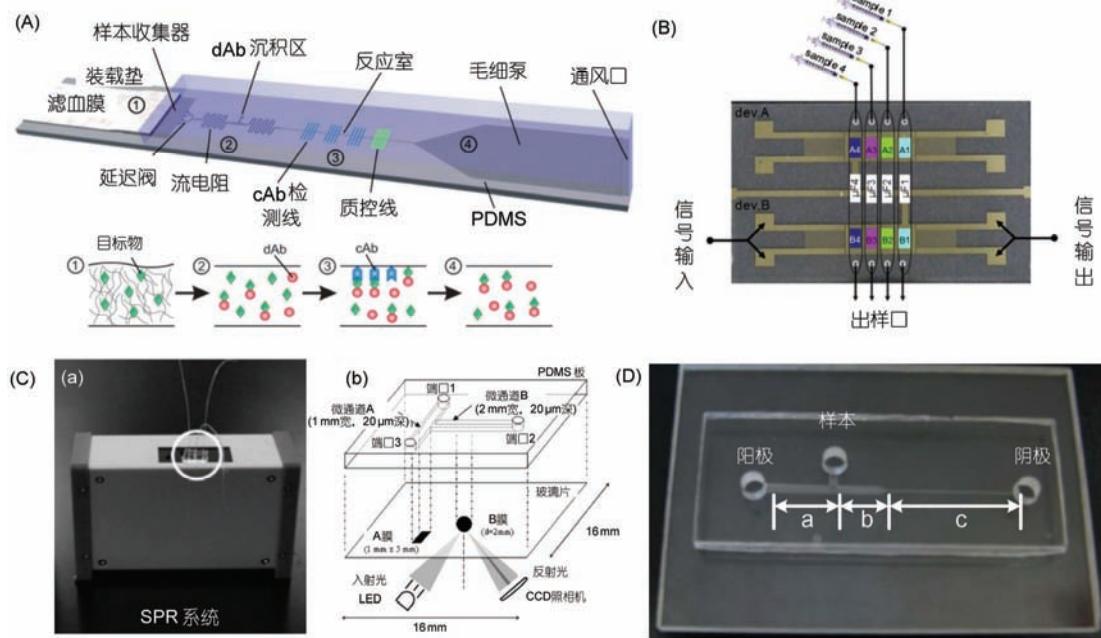


图 4 (网络版彩图)检测心血管疾病的微流控芯片的研究与开发

(A) 一步法免疫荧光检测微流控芯片的示意图: 芯片由样品收集器、延迟阀、流电阻、沉积区、反应室、毛细泵和通风口组成。其中, 沉积区存放有检测抗体 dAb, 反应室有作检测线的捕获抗体 cAb 和作质控线的 CRP^[66]; (B) 多通道微流控模块和声表面波装置示意图: 该装置依次由压电式石英基底(用于信号的输入和输出), 叉指式换能器电极(用于电信号与声信号的转换), PPMA 薄层(用于信号增强的波导管)以及金膜(用于传感)组成^[69]; (C) 便携式 SPR 系统(C-a)和 T 型微流控装置(C-b)相结合的装置^[70]; (D) 二维尺度缩减的微流控芯片上进行 ITP 操作的检测装置^[71]

微流控芯片(mChip, 图 5(A))上用于蛋白标志物的免疫检测。临幊上使用 mChip 同时对 HIV 和梅毒进行即时诊断, 与使用大型的仪器检测相比该方法具有足够的灵敏度和特异性。作为一个检测平台, mChip 也可用于心肌标志物的检测。并且在未来的商业化应用中, 该芯片具备以下优势: (1) 采用注射成型的方法和对工艺参数的精确控制来制备高通量(一个芯片大约 40 s)、低成本(0.1 美元)、高质量的微流控检测盒(图 5(A-a)~(A-c)); (2) 使用被动式传递试剂的方式使 ELISA 实验每一步需要的试剂都可以自动加载(图 5(A-d)); (3) 基于银染的技术和廉价小型的光信号检测装置放大信号(图 5(A-e))。在另一项研究中, 多通路容量式的柱形图芯片(V-Chip)通过芯片中注入的红墨水的高度实现了实验结果的定量读取(图 5(B))^[25]。V-Chip 在滑片芯片的基础上, 对流体通道进行了修饰并采用了新颖的信号读取方法^[72,73], 继承了滑片芯片无需泵和阀门的优势, 不需要任何外接装置就可进行信号的读取和分析。近来, 有研究发现铂纳米颗粒的化学性能稳定并且具有良好的催化

性能, 可以用来取代 V-Chip 中的过氧化氢酶^[74]。Zhu 等人^[75]将包有铂的金纳米颗粒包裹到对目标物有响应的水凝胶中, 从而消除了对滑片芯片技术的依赖。此外, Li 等人^[76]充分利用 V-Chip 就可以定量检测到低于 5 pmol/L 的 BNP 浓度, 其检测结果可通过 6 位二进制数表示。众多科研工作者对 V-Chip 的优化和改进, 使得利用 V-Chip 可以方便快捷地实现临幊样本中各种蛋白标志物(包括心肌标志物)的多目标物的定量检测, 并且该芯片还可以与智能手机相结合, 实现心血管疾病的远程医疗以及即时诊断^[25]。

除了 ELISA, 研究者还把更多的检测原理应用于快速检测心肌标志物的实验技术中。例如, 利用磁性纳米颗粒的基于自放大临近效应的磁共振诊断(DMR)传感器(图 5(C-a))^[77], 该传感器的检测机制是利用自旋-自旋弛豫时间(T2)的改变, 而这个改变是由于单分散的磁性纳米颗粒转变为自组装的磁性纳米簇期间引起的(图 5(C-b))。具体地说, 就是当含有目标物的样本液加入时, 磁性纳米颗粒通过具有亲和性的配体与目标物分子结合, 形成水溶性的纳米

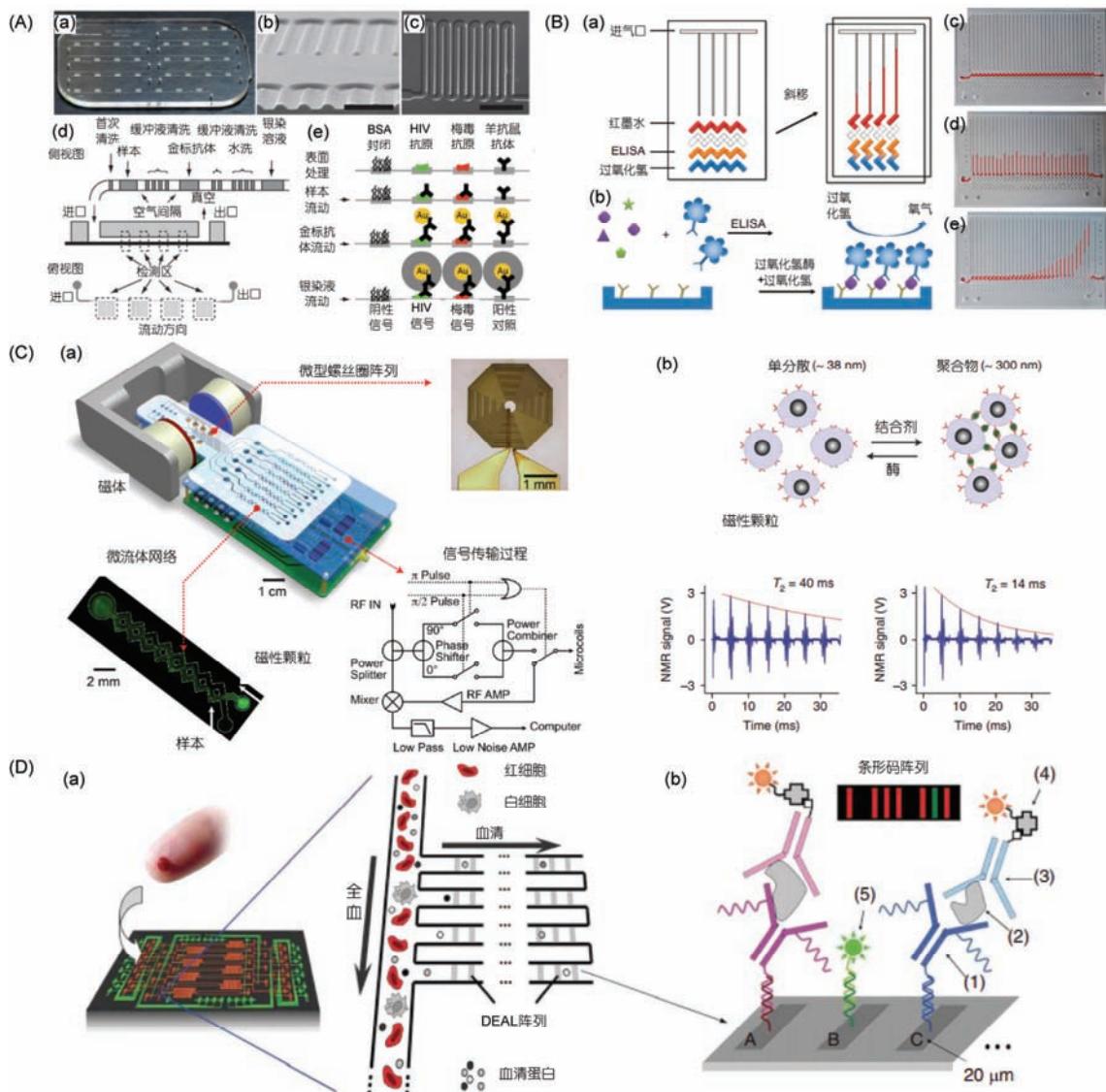


图 5 (网络版彩图)基于微流控芯片的即时诊断检测平台

(A) 可移动的微流控芯片(mChip)^[24]; (B) 柱形图芯片(V-chip)^[25]; (C) 磁共振诊断(DMR)系统^[77]; (D) 集成化的血液条形码芯片(IBBC)^[78]

簇，从而使得周围水质子的自旋-自旋弛豫时间相应减少，且减少的量在一定范围内与目标物浓度呈比例相关。该 DMR 系统利用核磁共振的信号作为读取结果，几乎不需要对样品进行处理就可实现对多种目标物快速、简便以及高通量的检测。由于该系统所耗样本量少(5~10 μL)，因此可能需要对心肌标志物的检测样品进行预浓缩。但是，由于所检测血样中的蛋白质降解较快，所以对于血浆蛋白的检测不仅要有效而且要快。现有一种集成化的血液条形码芯片，既可以在芯片上进行血浆分离，又可以在足够短的

周转时间里现场检测一组血浆蛋白^[78]，简言之，该芯片分离指尖血中的蛋白是基于 Zweifach-Fung 效应，检测蛋白通过芯片管道内的多种 DNA 编码抗体库(DEAL)阵列(图 5(D))，通过典型的三明治夹心反应使目标物血浆蛋白(图 5(D-b)-(2))、DNA 与抗体的结合物(图 5(D-b)-(1))以及生物素标记的检测抗体(图 5(D-b)-(3))发生反应，并且不同的目标物蛋白会与相应的 DNA 编码发生反应(例如编码 A 和 C)。芯片使用荧光作检测信号，如 DNA 编码 B 作质控，整个检测过程 10 min 内就可以完成。因此可作为心血管疾

病即时诊断平台开发的又一理想选择.

2.4 商业化的即时诊断装置

目前, 应用最广泛的便携式微流控检测装置应该是侧流免疫层析试纸^[79]. 第一个商业化的 LFIAs 是早孕试纸条, 通过检测人体绒毛膜促性腺激素(hCG)来诊断是否怀孕^[80]. 由于 LFIAs 可提供定性、半定量和定量的检测, 现在已经广泛应用于生物医学、植物检疫、兽医检查、食品安全、环境监测等方面^[81]. 现有最常用的定量检测方法是利用比色法对基于纳米金为标记物的 LFIAs 进行定量分析(表 1), 例如罗氏的 Cobas h 232 即时诊断系统(<http://www.cobas.com/>), 基蛋的 FIA 8000 免疫定量分析仪(<http://www.bio-gp.com.cn/>), 以及乐普的 Quant-Gold-1(<http://www.lepumedical.com>)等, 这些仪器体积小、便于携带, 已经应用于心血管疾病的诊断和检测中. 以 Quant-Gold-1 为例, 该系统主要组成部分是相机, 可记录试纸条的光学反射信号, 检测线和质控线可通过模式识别算法来确定. 因为纳米颗粒易于制备和修饰, 使得基于比色法的分析技术成本相对低廉. 虽然一些基于纳米金的免疫层析技术具有超高的检测灵敏度(例如, 罗氏对肌钙蛋白 T 的检测灵敏度可达到 0.1 ng/mL), 但是该检测技术仍存在灵敏度受限的情况, 从而阻碍了在检测较低检测限目标物(例如脑钠肽)的进一步应用. 因此, 为了提高 LFIAs 的检测灵敏度, 研究人员利用荧光或磁性颗粒代替纳米金, 使得灵敏度提高 100~1000 倍. 虽然该方法克服了灵敏度受限的问题, 但是所使用的显色颗粒不能直接被肉眼识别, 必须借助装置激发才能读取信号, 导致成本增加, 检测步骤增多, 所以主要应用于诊所和医院的临床样本检测.

除侧流免疫层析试纸外, 用于心血管疾病诊断和检测的微流控芯片也已经商业化. 市场上的主流产品有(表 1): 美艾利尔(Ale)的基于荧光分析的

Triage[®] 系统(<http://www.alere.com/>), 雅培(Abbott)的基于电化学分析的 i-STAT[®] 系统(<https://www.abbottpointofcare.com/>). 这两种系统都是基于三明治夹心法酶联免疫吸附原理, 该原理与三明治夹心法 LFIAs 的检测原理相似, 不同之处在于前者使用酶(例如辣根过氧化物酶和碱性磷酸酶)来代替纳米金颗粒, 并且需要加入相应的底物生成比色、荧光^[82]、化学发光或电化学发光的信号进行读取. 例如, 雅培的 i-STAT[®] 系统通过检测电化学信号获得血样中心肌标志物的浓度. 该系统的检测优势有: (1) 仪器小巧便携; (2) 检测快速(< 5 min); (3) 多重校准, 结果精确; (4) 无线连接, 管理数据方便. 此外, 美艾利尔也开发了一种基于电化学信号分析的心脏标志物检测系统, 该系统仅用 15 min 就可一次性检测五种心肌标志物, 且可灵活检测全血、血浆以及尿液中的目标物. 但是, 该系统所用的测试板需要储存在 2~8°C 冰箱, 在使用时需室温孵育至少 15 min, 其稳定性仅能保持 14 d. 虽然这两个产品已经应用于医院心肌标志物临床样本的检测, 但是检测结果不能作为判定心血管疾病的绝对证据使用, 必须结合临床以及其他检测指标综合评估. 总之, 与纸基微流体装置相比, 微流控芯片的检测灵敏度更高, 但由于涉及更多的反应步骤, 芯片的设计和实现更具难度, 成本也更高.

3 基于智能手机的心血管疾病检测装置

纸基微流体装置和微流控芯片都需要额外的读取装置或分析仪进行结果的定量分析, 尤其是对于非比色法的检测, 如果不借助相应的读取装置甚至不能得到定性的检测结果. 随着检测技术的发展, 很多小型化、微型化甚至是手持的读取仪器已经开发出来并且已经商业化, 例如, Cobas h 即时检测系统和 i-STAT 系统. 但是, 由于它们的成本都比较高昂, 限

表 1 具有代表性的商业化的心血管疾病即时诊断装置

类型	公司	型号	检测方法	检测样本	检测时间(min)
纸基微流体装置	乐普	Quant-Gold-1	比色层析法	全血、血浆、血清	10~15
	基蛋	FIA8000	比色层析法	全血、血清、血浆	2~18
	罗氏(Roche)	Cobas h 232	比色层析法	全血	8~12
	MagnaBioSciences	MICT	磁性免疫分析法	血清、血浆	15~20
	基蛋	Getein1100	免疫荧光定量法	全血、血浆、血清、尿液	2~15
微流控芯片	美艾利尔(Ale) 雅培(Abbott)	Triage Meter Pro i-STAT	免疫荧光定量法 电化学分析法	全血、血浆、尿液 全血、血浆、血清	15~20 5

制了在家庭和社区医院中的应用。同时，彼此之间互不兼容，不同的检测需要不同的设备，也阻碍了其应用范围。因此，亟需一种成本低廉且通用的读取装置。在硬件和软件迅速发展的推动下，手机，特别是智能手机，具有强大的计算能力、丰富的外围设备、客户定制的配件、各种物理传感器和多系统兼容的应用程序，使其成为一个成本低廉，可进行生物医学检测、生理检查以及成像分析的非常强大的平台^[15,83]。已经有研究人员概括了基于智能手机在体内和体外进行即时诊断的研究进展^[15]。在这里，本文还将进一步探讨智能手机在心血管疾病检测中的潜在应用。

3.1 将手机与微流控装置结合用于生化分析

微流控装置结合智能手机在生物医学检测中的应用(图 6)主要分为光学检测应用和电化学检测应用两个方面。

3.1.1 在光学检测方面的应用

光学检测是最常用的检测方法^[84]，又可分为比色法检测、化学发光检测和荧光检测等。例如，在比色法检测时，基于纳米金的 LFIAs，既可以用肉眼观察信号，也可以利用读取仪量化检测信号，量化的机制主要是基于检测区的光学密度，这取决于纳米金颗粒(即目标物)累积在检测区的数量，因此一个可照相的手机就可以做类似的工作(图 6(A))^[85]。为了得到高质量的检测结果，需要统一成像条件。因此，拍照时需要辅助装置来稳固试纸条，并且该装置可消除环境光线的干扰(图 6(A-a))，同时考虑到制造成本和制造技术，树脂是一个很好的选择，可由用户设计并用 3D 打印机制备，从而匹配不同类型的智能手机。随后，可在手机上运行相应的应用程序便于图像的采集和分析(图 6(A-b))。为了处理检测结果，还需要考虑更多的功能，例如账户管理、历史管理、报告和共享。因此，利用智能手机就可以实现实时检测和结果分析，检测结果也可以存储并且传输到中心实验室来做进一步的分析和医疗咨询。例如，仅用一个智能卡配件外加已开发的程序，就可以通过比色分析法定量检测出血液中总胆固醇的水平^[86]。最近，基于智能手机的比色板读取仪也已经开发，可在 1 min 之内给出 96 孔板的检测结果^[87]。除了在纸基平台上的应用，智能手机也可在微流控芯片上实现比色法检测，例如，使用手机对芯片 ELISA 成像(图 6(B))^[88]。

在该研究中，手机只是用于对酶底物颜色变化时的比色分析。例如，Chen 等人^[89]利用手机给电解微泵提供电源，通过一个微型通用串行总线(microUSB)电缆来驱动微流控芯片上 ELISA 的进行。另外，Laksanasopin 等人^[90]基于他们以前的工作(即 mChip)，进一步开发了低功耗转换器，它可以使用智能手机的电源进行三重 ELISA 的检测(图 6(C))。三重 ELISA 的检测时间只需要 15 min，与实验室标准的 ELISA 检测相比，利用该装置检测 HIV 的灵敏度和特异性分别可以达到 100%(95% CI, 59.0~100)和 91%(95% CI, 83.0~96.0)，并且经过临床验证发现，利用该装置分别检测指尖血和静脉血其灵敏度和特异性没有显著影响。此项研究可以看出，将微流体芯片与智能手机相结合也是心血管疾病即时诊断的新思路。

虽然上述研究是关于比色法检测的，但它适用于其他任何类型的检测分析。例如，基于化学发光的 LFIAs 检测(图 6(D))中，化学发光信号可通过相机应用程序(如 Camera FV-5)获取，该程序使手机可像单反相机一样调节和使用 (<http://www.camerafv5.com/>)^[91]，使得照片拍摄更加灵活可控。对于荧光检测来说，由于荧光物质需要特定的激发光才能释放信号，因此最关键的还是配件的开发。例如，Zhu 等人^[92]开发了一种小型配件，通过使用电池供电的发光二极管(LEDs)来激发样本，并且将发射出的荧光用嵌入式的透镜成像(图 6(E))，为各种双色的荧光待测对象提供广域荧光和暗场成像，其分辨率大约在 20 μm 左右，从而满足了荧光检测的要求。经过一些改进，该系统可使智能手机结合便携式荧光显微镜来检测纳米尺度的物体发出的荧光^[93]。事实上，基于手机的荧光读取系统已经可以用来检测微孔芯片上的量子点条形码信号，从而实现多目标物的检测^[94]。所有基于智能手机的光学检测探索都为包括心血管病在内的疾病检测奠定了良好的基础。

3.1.2 在电化学检测方面的应用

电化学检测由于其高特异性和高灵敏度的优势，在心肌标志物检测中与智能手机结合方面得到了广泛的应用^[95]，其中最成功的例子就是血糖仪^[96]。Lillehoj 等人^[97]基于电化学检测法开发了可以与手机结合的外接装置，用于心肌标志物的快速定量检测。该外接装置包含可用于信号处理和数据分析的集成电器元件和用于样品处理和检测的一次性微流控芯

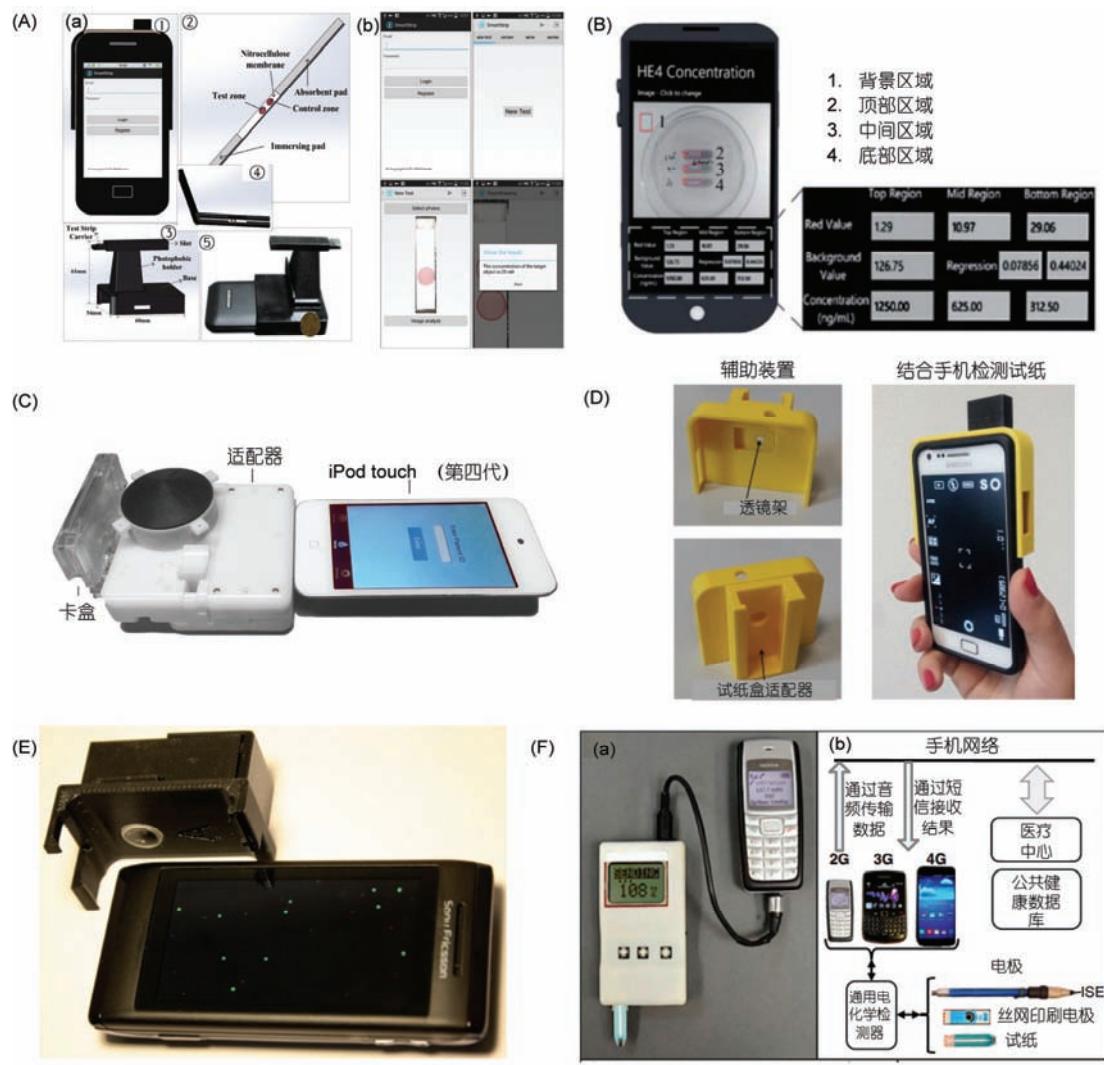


图 6 (网络版彩图)与智能手机集成的检测装置

(A) 基于比色法的试纸检测装置^[85]; (B) 基于微芯片的 ELISA 检测装置^[88]; (C) 手机供能的低功耗转换器 ELISA 检测装置^[90]; (D) 基于化学发光法的试纸检测装置^[91]; (E) 荧光成像检测装置^[92]; (F) 通用的移动电化学检测器^[98]

片。此外, Nemiroski 等人^[98]开发了一个通用的电化学检测器, 可以兼容各种电极格式, 并且可以实现实时样品混合和基于音频的数据传输(图 6(F)), 此设计可确保该检测器适用于所有级别的手机(功能手机到智能手机)和网络(2G 到 4G), 普通的检测器也可以根据实际情况提供一个灵活的电分析技术。总之, 基于智能手机的电化学检测是心肌标志物检测的一个理想选择。

3.2 利用手机读取与心血管疾病相关的生理指标

手机除了可以读取和分析微流控装置检测心肌

标志物的检测结果外, 还在相关的生理指标的监测中起着至关重要的作用(图 7)。一般来说, 该作用可通过以下三个方面实现, 即信息式的读取(图 7(A)~(C))、基于内置组件的读取(图 7(D)~(F))和基于外接装置的读取(图 7(G)~(I))。

3.2.1 信息式的读取

如前所述心血管疾病信息的获取, 如果没有专业的知识, 一般人很难知道如何收集有效信息, 如何利用这些信息, 以及如何采取行动来解决可能存在的问题。由于信息技术的发展, 交互式网站或特定的



图 7 (网络版彩图)基于手机获取与 CVDs 相关的生理信息的方式

(A) MobilePAL 应用程序^[99]; (B) My Heart, My Life 应用程序; (C) 基于智能手机的远程监控系统^[100]; (D) Instant Heart Rate 应用程序; (E) Instant Blood Pressure 应用程序; (F) 植入心率传感器的三星 Galaxy S5 手机; (G) 无线手臂式血压计; (H) AliveCor 移动心电仪; (I) Mobisante 超声检测仪

应用程序给用户提供了有用的信息，专业指南和主题式的问卷调查在一定程度上填补了空白。例如，“Healthy Heart Quizzes”(<http://www.heart.org/>)网站就是旨在帮助用户要注意心血管疾病和其他疾病相关症状的调查问卷。“Your Disease Risk”(<http://www.yourdiseaserisk.wustl.edu>)网站可用于预测用户患冠心病的风险，以及向用户提供个性化的预防提示。但是，这些交互式网站需要上网，在不发达地区或条件受限时可能无法访问。因此，已有研究者在手机上开发了特定的与心血管疾病医疗保健相关的应用程序，例如手机版的身体活动量的调查问卷(MobilePAL，图 7(A))^[99]和“My Heart, My Life”的应用程序(<https://myheartmylife.org.au>，图 7(B))。结果表明：“Mobile-PAL”是在心血管疾病心脏康复方面应用证实了使用手机程序是一个比较可靠和有效的手段^[99]，手机可以成为一种有效的自我报告工具和实时的数据收集器。相比之下，应用程序“My Heart, My Life”的功能则更多，这款应用程序可以帮助用户了解心脏病发作的警告信号和发作时需要做些什么。此外，它也可以被用来管理药品，管理健康状态(例如，体重、血压

和胆固醇)等。但该程序在一些装置上或一些地区无法进行访问，并且无法提供一些生理信息，像血压(不经过测量是无法确定)等。因此，由运动监测仪、GPS 微型接收器以及一个可编程的智能手机组成的远程监测系统正在被开发，该系统可用于心脏康复的监测(图 7(C))^[100]。在使用期间，监测仪可记录用户的心电图和心率，接收器可收集使用者外出经过的路线、当前的位置和行走速度的数据等。所有数据都可以传输到智能手机，再传到服务器，数据一旦在终端显示，专家接收终端信息后就会为用户提供医疗建议。与交互式网站或特定的应用程序相比，该远程监测系统提供的生理信息可能不够完整，但是能够精准地采集单一的信号，使信息采集和疾病监测更加有效和准确。就像图 7(C)中使用的运动监测仪，越来越多的传感器装置在被开发，可通过它们与手机的关系分为内部组件和外接装置。

3.2.2 基于内置组件的读取

由于嵌入式 CMOS 图像传感器和闪光灯的发展，现在智能手机都有一个内置的摄像头。很多研究人

员通过使用手机的摄像头功能就可实现对心血管疾病的监测, 例如, 用于监测心率的“Instant Heart Rate”(<http://www.azumio.com/>, 图 7(D))和用于监测血压以及心率的“Instant Blood Pressure”(<http://www.instantbloodpressure.com/>, 图 7(E)). 使用它们的流程都是先将指尖放在摄像镜头上, 然后运行手机中的应用程序, 保持姿势稳定, 直到手机完成检测, 整个操作耗时一般少于 1 min. 这种能够快速简便检测采用的工作原理是光电容积脉搏波³⁾. 基本原理如下: 当每次心脏跳动时将血液脉冲传送到指尖细小的毛细血管时, 毛细血管就会变大变红³⁾. 然后借助闪光灯的照明功能, CMOS 传感器就可以捕捉到颜色的变化. 该应用程序仅仅是一个综合算法, 用于启动进程、记录并分析数据, 最终显示结果. 现在, 采用这种原理已有了一些应用程序, 如免费的 “Instant Heart Rate”, 收费的 “Instant Heart Rate Pro” 和 “Instant Blood Pressure”, 这些费用的产生可能与额外的专业医疗指导的需求相关. 但是, 这些应用程序仍需进一步完善. 首先, 他们无法像外部监控仪一样提供持续性的监测和足够的灵敏度, 无法进行多种检测的同期实施. 此外, 就像 “Instant Blood Pressure”的开发人员所说的, 该应用程序无法取代现有的血压监测仪, 因为它还需要更多的可靠数据支持. 其次, 没有足够的稳定性. 如果用户的手指没有很好的覆盖镜头, 太近或太松都会导致应用程序停止⁴⁾. 最后, 无法与所有的智能手机系统兼容, 例如, “Instant Blood Pressure”只适用于 ios 系统. 因此, 需针对特定的手机开发特定的传感器, 例如, 三星的 Galaxy S5 手机(<http://www.samsung.com/>, 图 7(F))就是第一个嵌入心率传感器的智能手机, 该心率传感器是在手机背面接近闪光灯的位置, 且所使用的方法类似于 “Instant Heart Rate”. 不同的是, 该传感器是通过捕捉脉搏跳动来测量心率, 最终的结果存储在三星手机的 “Health” 应用程序中. 与基于 CMOS 图像传感器测量心率相比, 基于心率的传感器记录数据的速度更快, 但并没有更多的心率监测价值⁵⁾.

3.2.3 基于外接装置的读取.

由于将传感器与智能手机相结合存在比较大的难度, 所以开发了外接装置作为替代设备, 将外接装置与智能手机相结合用来监测心血管疾病. 图 7(G)~(I)所选的例子展示了一些用于心血管疾病监测的外接装置与智能手机相结合的系统. 在这些系统中, 外接装置用于监测用户发出的信号, 智能手机用于数据存储、显示、分析和传输. 通常, 这些外接装置会基于他们的类似物进行开发和改进, 包括数字化和小型化等. 例如, 图 7(G)所展示的袖带血压监测器(<http://www2.withings.com/>). 套上袖带后, 无线血压监视器会启动手机中的应用程序并自动将结果发送, 与传统的监测器相比更加简单便捷. 与 “Instant Blood Pressure”的应用程序相比, 无线监视器已经得到医学上的认可, 并且其相应的应用程序会对测量结果提供即时专业的反馈. 此外, 该应用程序可以存储所有的历史数据, 并且以简单直接的方式进行呈现, 允许用户将结果共享给医生. 需要指出的是该装置成本高昂, 可能会限制其广泛应用.

另一个例子是 AliveCor 的移动心电仪(<http://www.alivecor.com/>, 图 7(H)). 人类对心电信号的记录已经有超过一个世纪的历史^[101], 移动心电仪作为一种新兴的可移动医疗保健技术, 在记录、存储和使用心电图检查方面取得了重大的突破^[101,102]. AliveCor 的移动心电仪作为其中的代表产品, 可以使用户记录并且传送单导程心电图^[101~103]. 移动心电仪与标准的诊断方法(例如, 12 导联心电图和动态心电图)相比, 能够更有效地找到异常^[101]. 这种能力对于早期诊断是非常关键的, 因为漏诊会大大增加心血管疾病恶化的风险^[101]. 但是, AliveCor 移动心电仪也存在一些弊端: 第一, 只有在用户操作时 ECG 才会被记录, 它提供的只是间歇性的 ECG, 不能用于长期监测; 第二, 如果操作不恰当, 很容易产生噪音. 作为另一种心血管疾病的常用检测手段, 超声检查也有着广泛的应用. Mobisante 超声检查仪由智能手机和一个小型的具有 USB 主机端口的超声换能器组

3) Pappas S. Best Heart Rate Monitor Apps. 2015 (cited 2015 Aug. 20) Available from: <http://www.livescience.com/49653-best-heart-rate-monitor-apps.html>

4) Lee A. Tech Review: Instant Heart Rate App by Azumio. 2015 (cited 2015 Aug. 20) Available from: <http://breakingmuscle.com/tech-tech-review-instant-heart-rate-app-by-azumio>

5) Miles S. Samsung Galaxy S5 heart rate monitor vs iPhone 5S heart rate monitor: What's the difference? 2014 (cited 2015 Aug. 80) Available from: <http://www.pocket-lint.com/news/127656-samsung-galaxy-s5-heart-rate-monitor-vs-iphone-5s-heart-rate-monitor-what-s-the-difference>

成(<http://www.mobisante.com/>, 图 7(I))^[104], 该检查仪实惠、便携、易于操作, 是心血管疾病超声即时检查很好的开端, 填补了该领域的一些空白.

4 结论和展望

本文对心血管疾病及其诊断方法进行了较为详尽的阐述, 介绍了一些具有代表性的产品和原型, 论述了基于智能手机监测生理和生化指标的方法和装置. 在未来的二十年间, 由于心血管疾病仍然会是致死率最高的疾病, 所以与其相关的研究将会越来越受到重视, 并且随着分级诊疗制度的实施, 基于智能手机的集血样检测、疾病诊断和成像处理于一体的即时诊断装置的开发在农村医院、社区医疗以及家庭保健中的意义显得尤为重要. 但是, 目前市场上已

商业化的心血管疾病即时诊断装置仍存在以下挑战: (1) 现有装置功能单一, 疾病检测需分步进行; (2) 针对疾病的精准诊断, 其特异性和灵敏度有限; (3) 检测结果的可读性、稳定性、准确性有待加强. 为了解决上述问题, 很多研究工作者正在研发基于上转换和金磁纳米颗粒的纸基微流体装置, 这些纳米颗粒的检测灵敏度和稳定性明显高于传统的胶体金颗粒. 此外, 为了提高诊断的特异性, 研究人员也将检测目标物由常规的蛋白生物标志物转换为 microRNA 和外泌体生物标志物^[105,106]. 从而通过纳米技术和微流体技术的发展, 结合智能手机实现心血管疾病的早期诊断. 总之, 能够同时检测生化信息和生理指标的基于智能手机的集成系统将会成为心血管疾病监测的理想平台, 并会在不远的未来成为现实.

参考文献

- 1 Yusuf S, Wood D, Ralston J, et al. The World Heart Federation's vision for worldwide cardiovascular disease prevention. *Lancet*, 2015, 386: 399–402
- 2 Naghavi M, Wang H, Lozano R, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015, 385: 117–171
- 3 World Health Organization. A prioritized research agenda for prevention and control of noncommunicable diseases. Geneva: World Health Organization, 2011
- 4 Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: World Health Organization, 2011
- 5 Ouyang H. Africa's top health challenge: Cardiovascular disease. *Atlantic*, 2014, 2014-10-30
- 6 Scardino P T, Hay A M. Point of care testing: A welcome advance? *Nat Clin Pract Urol*, 2007, 4: 401–401
- 7 Myers F B, Lee L P. Innovations in optical microfluidic technologies for point-of-care diagnostics. *Lab Chip*, 2008, 8: 2015–2031
- 8 Chen W, Li T, He S, et al. Recent progress in the application of microfluidic systems and gold nanoparticles in immunoassays. *Sci China Chem*, 2011, 54: 1227–1232
- 9 Ahn C H, Jin-Woo C, Beaucage G, et al. Disposable smart lab on a chip for point-of-care clinical diagnostics. *Proc IEEE*, 2004, 92: 154–173
- 10 Hu J, Wang S, Wang L, et al. Advances in paper-based point-of-care diagnostics. *Biosens Bioelectron*, 2014, 54: 585–597
- 11 Dou M, Sanjay S T, Benhabib M, et al. Low-cost bioanalysis on paper-based and its hybrid microfluidic platforms. *Talanta*, 2015, 145: 43–54
- 12 Choi J R, Tang R, Wang S, et al. Paper-based sample-to-answer molecular diagnostic platform for point-of-care diagnostics. *Biosens Bioelectron*, 2015, 74: 427–439
- 13 Wang J. Electrochemical biosensors: Towards point-of-care cancer diagnostics. *Biosens Bioelectron*, 2006, 21: 1887–1892
- 14 Moore C L, Copel J A. Point-of-care ultrasonography. *New Engl J Med*, 2011, 364: 749–757
- 15 Xu X, Akay A, Wei H, et al. Advances in smartphone-based point-of-care diagnostics. *Proc IEEE*, 2015, 103: 236–247
- 16 汪耀, 李颖, 徐波, 等. 微流控芯片药物诱导细胞凋亡. *中国科学: 化学*, 2011, 41: 1629–1635
- 17 耿照新, 邢冰冰. 微纳流体样品片上分离技术. *中国科学: 信息科学*, 2014, 44: 177–198
- 18 Sackmann E K, Fulton A L, Beebe D J. The present and future role of microfluidics in biomedical research. *Nature*, 2014, 507: 181–189
- 19 Whitesides G M. The origins and the future of microfluidics. *Nature*, 2006, 442: 368–373
- 20 Yager P, Edwards T, Fu E, et al. Microfluidic diagnostic technologies for global public health. *Nature*, 2006, 442: 412–418
- 21 Sia S K, Kricka L J. Microfluidics and point-of-care testing. *Lab Chip*, 2008, 8: 1982–1983

- 22 Karabacak N M, Spuhler P S, Fachin F, et al. Microfluidic, marker-free isolation of circulating tumor cells from blood samples. *Nat Protoc*, 2014, 9: 694–710
- 23 Sarioglu A F, Aceto N, Kojic N, et al. A microfluidic device for label-free, physical capture of circulating tumor cell clusters. *Nat Meth*, 2015, 12: 685–691
- 24 Chin C D, Laksanasopin T, Cheung Y K, et al. Microfluidics-based diagnostics of infectious diseases in the developing world. *Nat Med*, 2011, 17: 1015–1019
- 25 Song Y, Zhang Y, Bernard P E, et al. Multiplexed volumetric bar-chart chip for point-of-care diagnostics. *Nat Commun*, 2012, 3: 1283
- 26 李海芳, 张英, 林金明. 基于微流控芯片-质谱联用的细胞分析研究进展. *中国科学: 化学*, 2014, 5: 777–783
- 27 Nge P N, Rogers C I, Woolley A T. Advances in microfluidic materials, functions, integration, and applications. *Chem Rev*, 2013, 113: 2550–2583
- 28 Han Y L, Wang W, Hu J, et al. Benchtop fabrication of three-dimensional reconfigurable microfluidic devices from paper–polymer composite. *Lab Chip*, 2013, 13: 4745–4749
- 29 Mozaffarian D, Benjamin E J, Go A S, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: A report from the American heart association. *Circulation*, 2015, 131: e29
- 30 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2014》摘要. *中国循环杂志*, 2015, 7: 617–622
- 31 Sanjay S T, Fu G, Dou M, et al. Biomarker detection for disease diagnosis using cost-effective microfluidic platforms. *Analyst*, 2015, 21: 7062–7081
- 32 Sorger P K. Microfluidics closes in on point-of-care assays. *Nat Biotech*, 2008, 26: 1345–1346
- 33 张新超. 心血管生物标记物与即时检验. *中国心血管杂志*, 2015, 2: 81–84
- 34 Sajid M, Kawde A N, Daud M. Designs, formats and applications of lateral flow assay: A literature review. *J Saud Chem Soc*, 2015, 19: 689–705
- 35 Oh Y K, Joung H A, Kim S, et al. Vertical flow immunoassay (VFA) biosensor for a rapid one-step immunoassay. *Lab Chip*, 2013, 13: 768–772
- 36 Xu Q, Xu H, Gu H, et al. Development of lateral flow immunoassay system based on superparamagnetic nanobeads as labels for rapid quantitative detection of cardiac troponin I. *Mater Sci Eng C*, 2009, 29: 702–707
- 37 Ryu Y, Jin Z, Kang M, et al. Increase in the detection sensitivity of a lateral flow assay for a cardiac marker by oriented immobilization of antibody. *BioChip J*, 2011, 5: 193–198
- 38 Zhu J, Zou N, Zhu D, et al. Simultaneous detection of high-sensitivity cardiac troponin I and myoglobin by modified sandwich lateral flow immunoassay: Proof of principle. *Clin Chem*, 2011, 57: 1732–1738
- 39 Choi D H, Lee S K, Oh Y K, et al. A dual gold nanoparticle conjugate-based lateral flow assay (LFA) method for the analysis of troponin I. *Biosens Bioelectron*, 2010, 25: 1999–2002
- 40 Zhu J, Zou N, Mao H, et al. Evaluation of a modified lateral flow immunoassay for detection of high-sensitivity cardiac troponin I and myoglobin. *Biosens Bioelectron*, 2013, 42: 522–525
- 41 Zhu J. Lateral flow immunoassay for detecting cardiac troponin I and myoglobin. 2012, US Patent, 20120308444, 2012-12-06
- 42 Chan C P Y, Sum K W, Cheung K Y, et al. Development of a quantitative lateral-flow assay for rapid detection of fatty acid-binding protein. *J Immunol Meth*, 2003, 279: 91–100
- 43 Hu J, Wang L, Li F, et al. Oligonucleotide-linked gold nanoparticle aggregates for enhanced sensitivity in lateral flow assays. *Lab Chip*, 2013, 13: 4352–4357
- 44 Leung W, Chan C P, Rainer T H, et al. InfectCheck CRP barcode-style lateral flow assay for semi-quantitative detection of C-reactive protein in distinguishing between bacterial and viral infections. *J Immunol Meth*, 2008, 336: 30–36
- 45 Joung H A, Oh Y K, Kim M G. An automatic enzyme immunoassay based on a chemiluminescent lateral flow immunosensor. *Biosens Bioelectron*, 2014, 53: 330–335
- 46 Qin Z, Chan W C, Boulware D R, et al. Significantly improved analytical sensitivity of lateral flow immunoassays by using thermal contrast. *Angew Chem*, 2012, 124: 4434–4437
- 47 Govorov A O, Richardson H H. Generating heat with metal nanoparticles. *Nano Today*, 2007, 2: 30–38
- 48 Lin K Y, Kwong G A, Warren A D, et al. Nanoparticles that sense thrombin activity as synthetic urinary biomarkers of thrombosis. *ACS Nano*, 2013, 7: 9001–9009
- 49 Warren A D, Kwong G A, Wood D K, et al. Point-of-care diagnostics for noncommunicable diseases using synthetic urinary biomarkers and paper microfluidics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 3671–3676

- 50 Martínez-del Campo A, Romano K A, Rey F E, et al. The plot thickens: Diet microbe interactions may modulate thrombosis risk. *Cell Metab*, 2016, 23: 573–575
- 51 张毅, 陈蕊雯, 孙树汉. 一种新的钙依赖性磷脂结合蛋白——Annexin32 对血凝及血栓形成的影响. 中国科学C辑: 生命科学, 2002, 32: 172–173
- 52 Martinez A W, Phillips S T, Whitesides G M, et al. Diagnostics for the developing world: Microfluidic paper-based analytical devices. *Anal Chem*, 2009, 82: 3–10
- 53 Carrilho E, Martinez A W, Whitesides G M. Understanding wax printing: A simple micropatterning process for paper-based microfluidics. *Anal Chem*, 2009, 81: 7091–7095
- 54 Martinez A W, Phillips S T, Whitesides G M. Three-dimensional microfluidic devices fabricated in layered paper and tape. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 19606–19611
- 55 Liu H, Crooks R M. Three-dimensional paper microfluidic devices assembled using the principles of origami. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 17564–17566
- 56 Pollock N R, Rolland J P, Kumar S, et al. A paper-based multiplexed transaminase test for low-cost, point-of-care liver function testing. *Sci Transl Med*, 2012, 4: 152ra129
- 57 Vella S J, Beattie P, Cademartiri R, et al. Measuring markers of liver function using a micropatterned paper device designed for blood from a fingerstick. *Anal Chem*, 2012, 84: 2883–2891
- 58 Cheng C M, Martinez A W, Gong J, et al. Paper-based ELISA. *Angew Chem Inter Ed*, 2010, 49: 4771–4774
- 59 Hsu C K, Huang H Y, Chen W R, et al. Paper-based ELISA for the detection of autoimmune antibodies in body fluid—The case of bullous pemphigoid. *Anal Chem*, 2014, 86: 4605–4610
- 60 Liu X, Cheng C, Martinez A, et al. A portable microfluidic paper-based device for ELISA. In: 2011 IEEE 24th International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS), 2011
- 61 Murdock R C, Shen L, Griffin D K, et al. Optimization of a paper-based ELISA for a human performance biomarker. *Anal Chem*, 2013, 85: 11634–11642
- 62 Wang S, Ge L, Song X, et al. Paper-based chemiluminescence ELISA: Lab-on-paper based on chitosan modified paper device and wax-screen-printing. *Biosens Bioelectron*, 2012, 31: 212–218
- 63 Griss R, Schena A, Reymond L, et al. Bioluminescent sensor proteins for point-of-care therapeutic drug monitoring. *Nat Chem Biol*, 2014, 10: 598–603
- 64 Gervais L, De Rooij N, Delamarche E. Microfluidic chips for point-of-care immunodiagnostics. *Adv Mater*, 2011, 23: H151–H176
- 65 Hitzbleck M, Delamarche E. Reagents in microfluidics: An ‘in’ and ‘out’ challenge. *Chem Soc Rev*, 2013, 42: 8494–8516
- 66 Gervais L, Delamarche E. Toward one-step point-of-care immunodiagnostics using capillary-driven microfluidics and PDMS substrates. *Lab Chip*, 2009, 9: 3330–3337
- 67 Zimmermann M, Hunziker P, Delamarche E. Autonomous capillary system for one-step immunoassays. *Biomed Microdev*, 2009, 11: 1–8
- 68 Gervais L, Hitzbleck M, Delamarche E. Capillary-driven multi-parametric microfluidic chips for one-step immunoassays. *Biosens Bioelectron*, 2011, 27: 64–70
- 69 Mitsakakis K, Gizeli E. Detection of multiple cardiac markers with an integrated acoustic platform for cardiovascular risk assessment. *Anal Chim Acta*, 2011, 699: 1–5
- 70 Kurita R, Yokota Y, Sato Y, et al. On-chip enzyme immunoassay of a cardiac marker using a microfluidic device combined with a portable surface plasmon resonance system. *Anal Chem*, 2006, 78: 5525–5531
- 71 Bottenus D, Jubery T Z, Ouyang Y, et al. 10000-fold concentration increase of the biomarker cardiac troponin I in a reducing union microfluidic chip using cationic isotachophoresis. *Lab Chip*, 2011, 11: 890–898
- 72 Du W, Li L, Nichols K P, et al. SlipChip. *Lab Chip*, 2009, 9: 2286–2292
- 73 Li L, Du W, Ismagilov R. User-loaded SlipChip for equipment-free multiplexed nanoliter-scale experiments. *J Am Chem Soc*, 2009, 132: 106–111
- 74 Song Y, Xia X, Wu X, et al. Integration of Platinum Nanoparticles with a Volumetric Bar-Chart Chip for Biomarker Assays. *Angew Chem*, 2014, 126: 12659–12663
- 75 Zhu Z, Guan Z, Jia S, et al. Au@Pt nanoparticle encapsulated target-responsive hydrogel with volumetric bar-chart chip readout for quantitative point-of-care testing. *Angew Chem Inter Ed*, 2014, 53: 12503–12507
- 76 Li Y, Xuan J, Song Y, et al. A microfluidic platform with digital readout and ultra-low detection limit for quantitative point-of-care diagnostics. *Lab Chip*, 2015, 15: 3300–3306

- 77 Lee H, Sun E, Ham D, et al. Chip-NMR biosensor for detection and molecular analysis of cells. *Nat Med*, 2008, 14: 869–874
- 78 Fan R, Vermesh O, Srivastava A, et al. Integrated barcode chips for rapid, multiplexed analysis of proteins in microliter quantities of blood. *Nat Biotech*, 2008, 26: 1373–1378
- 79 Wong R, Tse H. Lateral Flow Immunoassay. New York: Humana Press, 2009
- 80 Corporation E M. Rapid Lateral Flow Test Strips: Considerations for Product Development. Billerica: Millipore Corporation, 2001
- 81 Posthuma-Trumpie G A, Korf J, van Amerongen A. Lateral flow (immuno) assay: Its strengths, weaknesses, opportunities and threats. A literature survey. *Anal Bioanal Chem*, 2009, 393: 569–582
- 82 Lin M, Zhao Y, Wang S, et al. Recent advances in synthesis and surface modification of lanthanide-doped upconversion nanoparticles for biomedical applications. *Biotech Adv*, 2012, 30: 1551–1561
- 83 Ozcan A. Mobile phones democratize and cultivate next-generation imaging, diagnostics and measurement tools. *Lab Chip*, 2014, 14: 3187–3194
- 84 Borisov S M, Wolfbeis O S. Optical Biosensors. *Chem Rev*, 2008, 108: 423–461
- 85 Xu X, Wang X, Hu J, et al. Smartphone-based Strip (SmartStrip): A lateral flow assay for on-site quantitative detection of nucleic acids. 2015, submitted
- 86 Oncescu V, Mancuso M, Erickson D. Cholesterol testing on a smartphone. *Lab Chip*, 2014, 14: 759–763
- 87 Berg B, Cortazar B, Tseng D, et al. Cellphone-based hand-held microplate reader for point-of-care testing of enzyme-linked immunosorbent assays. *ACS Nano*, 2015, 9: 7857–7866
- 88 Wang S, Zhao X, Khimji I, et al. Integration of cell phone imaging with microchip ELISA to detect ovarian cancer HE4 biomarker in urine at the point-of-care. *Lab Chip*, 2011, 11: 3411–3418
- 89 Chen A, Wang R, Bever C R, et al. Smartphone-interfaced lab-on-a-chip devices for field-deployable enzyme-linked immunosorbent assay. *Biomicrofluidics*, 2014, 8: 064101
- 90 Laksanasopin T, Guo T W, Nayak S, et al. A smartphone dongle for diagnosis of infectious diseases at the point of care. *Sci Transl Med*, 2015, 7: 273re1
- 91 Zangheri M, Cevenini L, Anfossi L, et al. A simple and compact smartphone accessory for quantitative chemiluminescence-based lateral flow immunoassay for salivary cortisol detection. *Biosens Bioelectron*, 2015, 64: 63–68
- 92 Zhu H, Yaglidere O, Su T W, et al. Cost-effective and compact wide-field fluorescent imaging on a cell-phone. *Lab Chip*, 2011, 11: 315–322
- 93 Wei Q, Qi H, Luo W, et al. Fluorescent imaging of single nanoparticles and viruses on a smart phone. *ACS Nano*, 2013, 7: 9147–9155
- 94 Ming K, Kim J, Biondi M J, et al. Integrated quantum dot barcode smartphone optical device for wireless multiplexed diagnosis of infected patients. *ACS Nano*, 2015, 9: 3060–3074
- 95 Li Z, Li F, Hu J, et al. Direct writing electrodes using a ball pen for paper-based point-of-care testing. *Analyst*, 2015, 140: 5526–5535
- 96 Wang J. Electrochemical glucose biosensors. *Chem Rev*, 2008, 108: 814–825
- 97 Lillehoj P B, Huang M C, Truong N, et al. Rapid electrochemical detection on a mobile phone. *Lab Chip*, 2013, 13: 2950–2955
- 98 Nemiroski A, Christodouleas D C, Hennek J W, et al. Universal mobile electrochemical detector designed for use in resource-limited applications. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 11984–11989
- 99 Pfaeffli L, Maddison R, Jiang Y, et al. Measuring physical activity in a cardiac rehabilitation population using a smartphone-based questionnaire. *J Med Internet Res*, 2013, 15: e61
- 100 Worringham C, Rojek A, Stewart I, et al. Development and feasibility of a smartphone, ECG and GPS based system for remotely monitoring exercise in cardiac rehabilitation. *PLOS One*, 2011, 6: e14669
- 101 Antman E M. Saving and improving lives in the information age: Presidential address at the american heart association 2014 scientific sessions. *Circulation*, 2015, 131: 2238–2242
- 102 Mitchell A R J, Le Page P. Living with the handheld ECG. *BMJ Innov*, 2015, 1: 46–48
- 103 Walsh J A, Topol E J, Steinhubl S R. Novel wireless devices for cardiac monitoring. *Circulation*, 2014, 130: 573–581
- 104 Mertz L. Ultrasound? Fetal monitoring? Spectrometer? There's an App for that!: Biomedical smart phone apps are taking healthcare by storm. *IEEE Pulse*, 2012, 3: 16–21
- 105 Wronksa A, Kurkowska-Jastrzebska I, Santulli G. Application of microRNAs in diagnosis and treatment of cardiovascular disease. *Acta Phys*, 2015, 213: 60–83
- 106 Jagadeesh G, Balakumar P, Maung-U K. Pathophysiology and Pharmacotherapy of Cardiovascular Disease. New York: Springer, 2015

Advances in monitoring of cardiovascular diseases at the point of care

GONG Yan^{1,2,3}, HU Jie^{1,2}, GAO Bin^{1,2}, WEN Ting³ & XU Feng^{1,2}

¹ MOE Key Laboratory of Biomedical Information Engineering, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China;

² Bioinspired Engineering and Biomechanics Center, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China;

³ Xi'an Diandi Biotechnology Company, Xi'an 710049, China

Cardiovascular diseases (CVDs) are the leading cause of death globally. Most of them are preventable and treatable, which largely depend on timely and effective diagnosis and interventions. Owing to the rapid growth of nanotechnology and microfluidics, many portable devices are developed for monitoring of CVDs at the point-of-care (POC). In addition, smartphone, as a popular and versatile handheld tool, has been used not only as a reader for microfluidic assays, but also as an analyzer for physiological indexes. In this review, we provide a comprehensive overview of the current status and potential development of POC diagnostics for CVDs, introduce some commercial POC devices and developed prototypes, and present the advances in the monitoring of CVDs based on the smartphone independently or combined with other devices. We envision that an integrated system based on smartphone that enables blood testing, disease examination, and imaging will be the focus of future POC research.

cardiovascular diseases, point-of-care testing, paper-based diagnostics, microfluidics, nanotechnology, mobile health

doi: 10.1360/N092016-00076