

评述与进展

## 基于智能手机的可视化生物传感器在即时检测中的研究进展

向宪昕<sup>1</sup> 孙华悦<sup>1</sup> 柴会宁<sup>\*2</sup> 喻琨<sup>1</sup> 曲丽君<sup>1</sup> 张光耀<sup>\*1</sup> 张学记<sup>3</sup>

<sup>1</sup>(青岛大学纺织服装学院智能可穿戴技术研究中心,

省部共建生物多糖纤维成形与生态纺织国家重点实验室, 青岛 266071)

<sup>2</sup>(青岛理工大学环境与市政工程学院, 青岛 266033) <sup>3</sup>(深圳大学生物医学工程学院, 深圳 518060)

**摘 要** 人体生理指标是衡量健康与否的重要标准。传统的检测方法通常要求单独的实验室、复杂的操作流程且耗费较长的检测时间,难以满足快速诊断和居家健康监测的需求,因此亟需开发便携、快速和精准的现场检测技术。即时检测(Point-of-care testing, POCT)区别于传统实验室检测的主要特征是不需要实验室繁杂的分析过程即可实现生物分子的快速原位检测。智能手机作为日常生活广泛使用的通讯工具,具有独立的操作系统,内置存储功能,还配备高清摄像头,在 POCT 可视化检测方面有巨大的应用潜力。将各种生物传感技术与智能手机相结合已经发展成为 POCT 领域的一个新方向。本文对近年来基于智能手机的可视化生物传感器在 POCT 中的研究进展进行了评述,包括比色传感器、荧光传感器、化学发光传感器和电化学发光传感器等,总结了目前基于智能手机可视化生物传感器在 POCT 应用中面临的问题,并对其未来发展前景进行了展望。

**关键词** 智能手机; 可视化生物传感器; 即时检测; 评述

近年来,随着社会经济的发展,人类的生命健康问题愈发受到关注。传统的人体生理生化指标检测方法通常需要体积较大且昂贵的仪器、复杂的样品处理步骤以及专业的操作人员,存在检测成本较高和分析效率偏低等问题,难以满足快速诊断和居家健康监测的需求。因此,亟需开发便携、快速和精准的现场检测技术。

随着化学、生物学、物理学、工程学和计算机科学等学科在生物检测领域的应用及发展,即时检测(Point-of-care testing, POCT)成为了可能。POCT 是指在采样现场进行实时分析,省去了标本在实验室检验时的复杂处理程序,可快速得到检验结果的一类新方法。POCT 在原位快速检测的同时,避免了样本处理和数据分析等复杂的操作步骤<sup>[1]</sup>,也不必再依赖专业人员的操作和大型的处理仪器。近年来,由于各种新材料新技术的发展和人们对便捷技术的追求,使得具有实验仪器小型化、操作简单化以及报告结果即时化的 POCT 得到了越来越多的发展和应用。从 1993 年我国第一台电子血糖仪上市,到 2017 年全自动 POCT 平台成为热门产品,从最早的血糖、妊娠等监测到心脏功能、凝血功能、毒品/酒精、肿瘤及感染性疾病筛查等领域,标志着 POCT 平台向大规模应用的方向发展。目前,POCT 已成为大多数领域的必备检测技术,呈快速发展的态势。

POCT 的发展经历了侧向免疫层析定性分析、色板卡比色半定量检测、手工操作的全定量系统和智能化的技术平台 4 个阶段,多依赖于肉眼观察或定制开发的仪器达到可视化的效果。2008 年, Martinez 等<sup>[2]</sup>首次利用手机进行远程医疗和场外诊断,采用纸基的微流体装置和具备照相功能的手机,对尿液中的葡萄糖和蛋白质进行检测,定量结果准确且所需样品量少( $\leq 5 \mu\text{L}$ )。自此,基于手机的 POCT 应用逐渐增加。智能手机具有独立的操作系统、内置存储功能以及高清摄像头<sup>[3]</sup>,并且操作简单,与一些便携的实

2023-03-01 收稿; 2023-10-23 接受

国家自然科学基金项目(Nos. 22204089, 21801158)、山东省自然科学基金项目(No. ZR2020QB092)和省部共建生物多糖纤维成形与生态纺织国家重点实验室(青岛大学)基金项目(Nos. ZKT23, KF2020201, GZRC202025)资助。

\* E-mail: chaihuijing@qut.edu.cn; gyzhang@qdu.edu.cn

实验室分析设备相比更易获取并且更便宜。随着智能手机性能的完善,将智能手机与可视化生物传感器结合可实现更便携的 POCT<sup>[4]</sup>,对于发展原位、即时、精确的生物检测具有重要的研究意义和广阔的应用前景。

目前,已有一些基于智能手机的 POCT 研究进展方面的综述报道。Yan 等<sup>[5]</sup>在 2021 年详细介绍了基于智能手机的 POCT 传感器的使用和发展。根据生物液体样本不同, Liu 等<sup>[6]</sup>全面总结了基于智能手机的比色法、荧光法、亮场法和电化学方法,并对目前广泛应用于 POCT 的生物传感器(纸基传感器、柔性器件和微流控芯片等)的特点和未来发展进行了总结。Ma 等<sup>[7]</sup>分析了智能手机在食品分析领域中的最新应用进展,并对未来实际应用的可行性进行了展望。这些研究全面综述了基于智能手机的 POCT 的应用研究和未来发展方向,但是,并未详细介绍基于智能手机的 POCT 可视化生物传感研究。本文基于 4 种可视化传感技术(比色技术、荧光技术、化学发光技术和电化学发光技术),评述了近年来基于智能手机的 POCT 可视化生物传感的研究进展(图 1),总结了基于智能手机的可视化生物传感器在 POCT 领域中面临的挑战,并对其未来发展进行了展望。

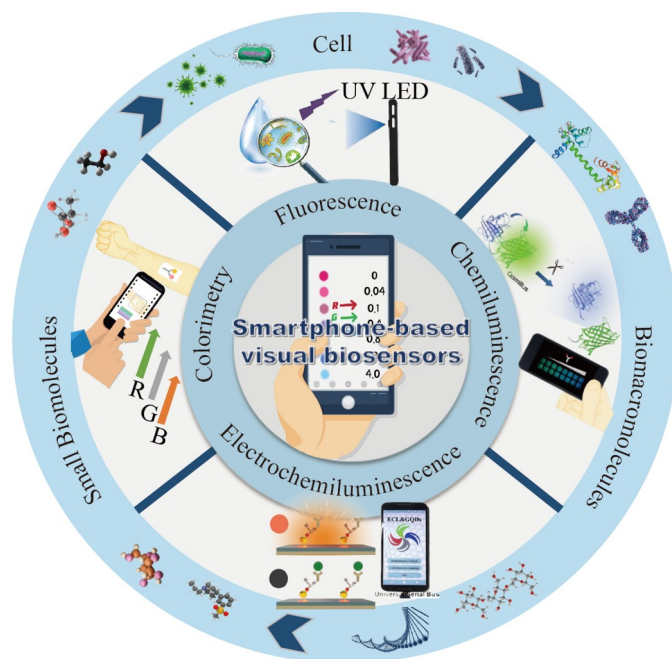


图1 基于智能手机的可视化生物传感器在即时检测(POCT)中的应用

Fig.1 Smartphone-based visual biosensor in point-of-care testing (POCT)

## 1 基于智能手机的比色生物传感

比色技术因具有可视化、低成本和简单实用的优势备受关注。智能手机是人们日常生活中必备的电子产品,手机的相机是一种低成本的互补金属氧化物半导体(CMOS)阵列<sup>[8]</sup>,可以对红、绿、蓝(RGB)光产生反应,而且还集成了如自动白平衡等一系列自动化功能,通过改变检测到的不同 RGB 信号比例而呈现良好的可视化效果。CMOS 图像传感器探测光谱的范围包含了近红外部分,需要加入滤光片滤除,否则图片成像会偏红<sup>[9]</sup>。此外,目前已开发了许多软件和 APP 用于 RGB 颜色分析,当明确了样品浓度与色度值之间的线性关系后,即可利用手机实现待测物的准确定量检测<sup>[10]</sup>。相较于传统比色方法,比色技术与智能手机的结合可以减少肉眼观察带来的误差且更易普及,使检测信息更丰富、分析结果更准确,因此,基于智能手机的比色传感器被广泛应用于 POCT,已成为可视化传感器中常用的测定方法之一。

### 1.1 生物小分子的检测

体内的生物小分子参与许多重要的生命活动,对维持人体健康具有重要作用<sup>[11]</sup>,因此,生物小分子的快速定量分析对健康监测具有重要意义。

1.1.1 过氧化氢的检测

过氧化氢( $\text{H}_2\text{O}_2$ )是一种活性氧,其浓度变化与各种疾病的发生相关,包括癌症、阿尔茨海默病和糖尿病等<sup>[12]</sup>,因此,检测  $\text{H}_2\text{O}_2$  对于医学诊断具有重要意义。Dogan 等<sup>[13]</sup>将碘化物介导的 3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)- $\text{H}_2\text{O}_2$  反应体系应用于纸基微流控分析装置( $\mu\text{PAD}$ )中,用于水样中  $\text{H}_2\text{O}_2$  的非酶促比色测定。 $\text{H}_2\text{O}_2$  与显色剂(TMB+KI 或 KI)在 $\mu\text{PAD}$ s 中发生显色反应,用手机记录图像(图 2),提取其特征信息,然后结合机器学习,将经过训练的分类器集成到特制 APP 中,并将结果呈现给用户。在多种光照条件下, TMB+KI 的分类正确率最高(97.8%),检出限(Limit of detection, LOD)为 5.4  $\mu\text{mol/L}$ 。该工作的创新点是采用了无酶 $\mu\text{PAD}$ ,使检测系统具有更高的化学/热稳定性。

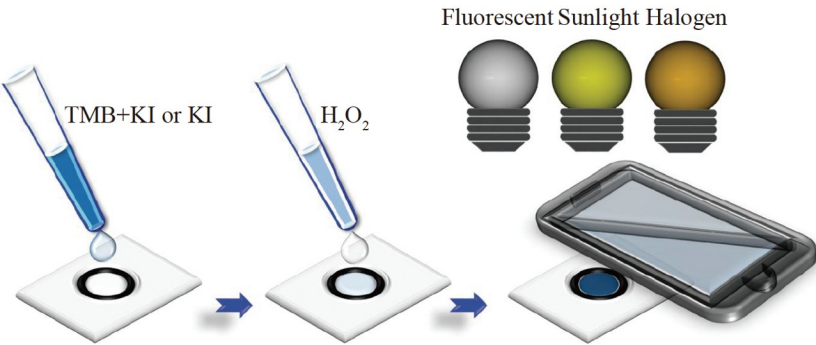


图2 通过智能手机检测  $\text{H}_2\text{O}_2$  的颜色变化示意图<sup>[13]</sup>  
Fig.2 Detection of  $\text{H}_2\text{O}_2$  through color change using a smart phone<sup>[13]</sup>

1.1.2 葡萄糖的检测

葡萄糖是生物体内新陈代谢过程中不可或缺的营养物质之一,血糖水平反映了人体的能量和健康状况,如糖尿病是以高血糖为特征的常见代谢性疾病。因此,及时检测血糖水平有助于实时了解血糖状态,对于预防和治疗糖尿病具有重要意义。目前,最常用的检测血糖的方法是采集血液样本检测葡萄糖或糖化血红蛋白的浓度<sup>[14]</sup>。Xu 等<sup>[15]</sup>开发了一种基于水凝胶的纸基比色分析系统( $c\text{-PAD}$ ),利用藻酸钠水凝胶封装酶和显色试剂进行显色反应。该水凝胶具有纳米级多孔结构,可阻止血液中大分子通过,当小分子进入感应区产生显色反应时,智能手机记录产生的颜色信号,然后由颜色分析软件解析,从而实现血糖的快速检测, LOD 低至 0.12  $\text{mmol/L}$ (图 3)。除了侵入式采集血液样本进行检测的方法以外,非侵入采集

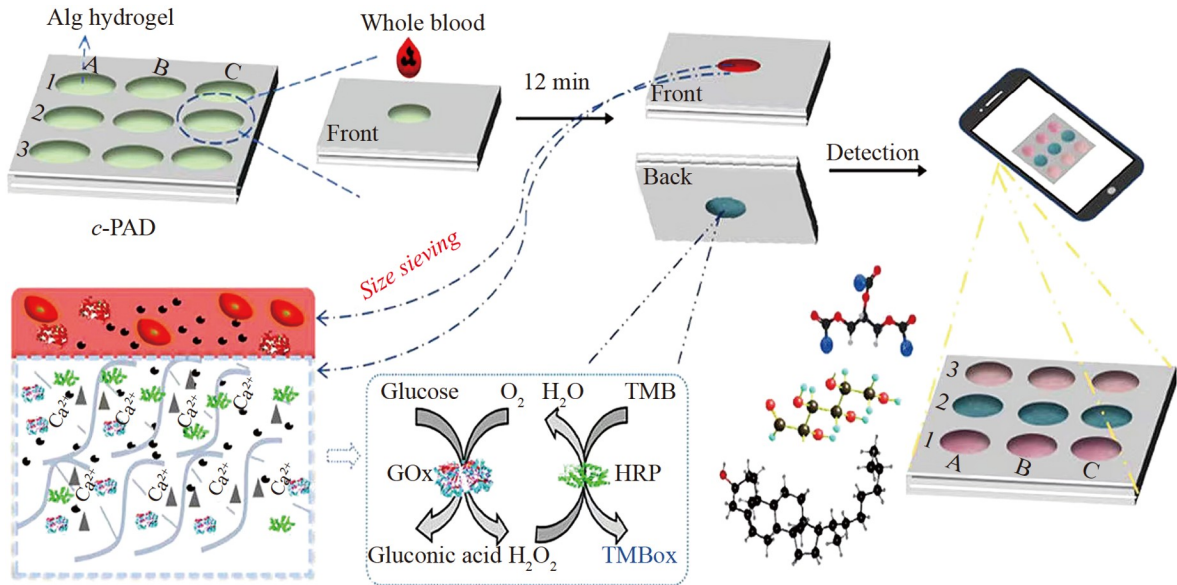


图3 纸基水凝胶分析系统用于葡萄糖检测示意图<sup>[15]</sup>  
Fig.3 Colorimetric paper-based analysis system based on hydrogel for detection of glucose<sup>[15]</sup>

体液样本方法更适合日常健康监测。研究发现,汗液中的葡萄糖浓度与血糖值有很大的相关性<sup>[16]</sup>。Xiao 等<sup>[17]</sup>开发了用于人体汗液中葡萄糖检测的可穿戴设备( $\mu$ TPAD)。该装置使用棉线作为微通道收集汗液,并引导汗液转移到纸张比色传感器上。检测时,汗液中的葡萄糖引发酶催化反应,随着葡萄糖浓度增加,纸张的颜色从淡黄色变为蓝色。使用手机拍照记录颜色变化,并根据 RGB 值对颜色进行比较分析,在 50~250  $\mu\text{mol/L}$  范围内实现了葡萄糖浓度的线性检测,LOD 为 35  $\mu\text{mol/L}$ 。但是, $\mu$ TPAD 为非密闭环境,其检测过程伴随着水分蒸发,可能导致 LOD 偏低。

### 1.1.3 乳酸的检测

乳酸是生物体内的一种重要代谢物,研究发现,汗液中的乳酸浓度与运动强度和组织缺氧程度密切相关<sup>[18]</sup>。Xiao 等<sup>[19]</sup>将两根线拧结形成 Y 形结构,用于将汗液样本从储液器转移和分离到纸基传感器上,基于此构建了原位检测汗液中的 pH 值和乳酸的可穿戴装置。利用自制的手机 APP 获取图像,通过检测待测物引起的颜色变化,实现了 pH 值和乳酸浓度的定量检测,乳酸的 LOD 为 1.0 mmol/L, pH 值的测量范围为 4.0~8.0。

### 1.1.4 其它生物小分子的检测

除了上述 3 种常见的小分子生物标志物之外,基于智能手机的比色传感器也被用于其它重要小分子标志物的检测。Auyoung 等<sup>[20]</sup>开发了由纸和丙烯酸骨架组成的纸基比色装置,通过手机拍照和后端图像处理算法实现了胆红素的定量检测。当加入待测血清时,装置产生颜色变化,由专用手机 APP 捕捉颜色图像,并将其转换为胆红素的浓度值,LOD 为 0.48 mg/dL。Wang 等<sup>[21]</sup>开发了一种具有漆酶和儿茶酚酶活性的非晶态咪唑-Cu 纳米酶(I-Cu),并利用其比色反应实现了原位检测多巴胺。利用手机拍照记录颜色变化,照片中的平均 RGB 值被 APP 识别并代入 R、G 和 B 的不同标准曲线获得多巴胺的浓度,LOD 为 0.412  $\mu\text{mol/L}$ 。Fan 等<sup>[22]</sup>利用手机结合纸基微流控芯片技术成功实现了对唾液中 UA 的定量检测,其原理是具有还原性的 UA 和氧化剂铁氰化钾反应, $\text{Fe}^{3+}$ 与反应产物亚铁氰化钾显色,借助自主开发的 MATLAB 代码和 APP 进行颜色强度测定和定量分析,对 UA 检测的线性范围为 0.1~200 mg/L,LOD 为 0.1 mg/L。

大多数比色生物传感器的检测原理是基于酶的催化反应,而酶在极端条件(如过酸或过碱、高温、有机溶剂和重金属等)下活性会减弱,并且酶的回收和储存稳定性较差,这将会影响传感器的性能。因此,可通过开发更加稳定的纳米酶材料代替天然酶,以期解决天然酶稳定性低、成本高以及难以储存等问题。此外,汗液检测虽然避免了有创检测所致的疼痛和感染风险,但由于汗液易挥发且难收集,个体之间也存在较大差异,因此,在个性化健康医疗领域中的应用受限。

## 1.2 生物大分子的检测

核酸检测对于病毒载量监测和疾病诊断具有重要意义。目前,核酸比色检测多是通过共轭聚电解质(CPEs)实现<sup>[23-24]</sup>,然而,痕量核酸通常无法产生肉眼可辨的颜色变化。基于此,Aydin 等<sup>[25]</sup>利用阳离子聚[N,N,N'-三乙基-3-((4-甲基噻吩-3-基)氧)丙烷-1-溴化铵]作为 CPEs 的检测剂,将其沉积在聚偏氟乙烯(PVDF)膜上,开发了一种可视化检测核酸的方法。采用智能手机拍照记录 PVDF 膜上 CPE 图像的颜色变化,通过 APP 算法分析,实现了模拟临床血浆样本中乙肝病毒(HBV)DNA 的检测,LOD 为 1 nmol/L。微小核糖核酸(miRNA)是在真核生物中发现的一类内源性的具有调控功能的非编码 RNA,已被证明是多种疾病<sup>[26-27]</sup>和传染病<sup>[28]</sup>的重要标志物。Krishnan 等<sup>[29]</sup>开发了一种由智能手机、3D 打印配件和专用 APP 组成的传感设备,利用基于银纳米颗粒(AgNPs)的表面增强拉曼散射方法实现了 miRNA 的比色检测。当 AgNPs 聚集时,由于等离子体耦合效应,吸光度和散射模式发生变化,导致颜色和吸收光谱发生改变,利用手机的图像采集、APP 自动建立曲线实现数据处理、结果显示和数据存储等功能进行样本分析。该方法仅需 100  $\mu\text{L}$  样本即可检测纳摩尔浓度水平的 miRNA-21,并在 1 min 内得到结果。

目前,用于蛋白质或核酸检测的智能手机比色传感器还存在目标物单一、设备组装复杂、成本较高以及测试时间长等缺点,限制了 POCT 的时效性,不适合大规模应用。解决这些问题需要多学科的研究人员合作,发展多组分检测方法和技术,并完善硬件制造工艺。

### 1.3 多组分检测

与单一生物标志物检测相比,生物标志物多组分同时检测不仅可提高疾病诊断的准确性<sup>[30]</sup>,而且可

简化分析程序、提高检测效率和降低成本。人体泪液中含有多种可以反映眼部和全身健康状态的生物标志物,可作为慢性或急性疾病和局部创伤的监测指标<sup>[31]</sup>。Xu 等<sup>[32]</sup>开发了一种无创柔性眼贴式的比色传感器,实现了泪液中的多种生物标志物(人血清白蛋白、葡萄糖、抗坏血酸和 pH 值)的检测(图 4)。该传感器可使用半定量卡进行分析或使用智能手机进行定量分析。通过智能手机拍摄图像,使用颜色分析软件解析并输出 RGB 参数。在输出测试和参考区域的图像之后,通过计算,实现目标分析物的定量检测。人血清白蛋白、葡萄糖和抗坏血酸的 LOD 分别为 0.17 g/L、7.0  $\mu\text{mol/L}$  和 3.0  $\mu\text{mol/L}$ ,对 pH 值的测量精度高于市售的 pH 试纸,并且避免了肉眼判断带来的误差。同时,可借助无线传输和物联网云技术实时更新用户手机上的检测结果,可为未来家庭健康监测和医疗机构快速诊断提供更多的便利。但是,也有研究表明,血糖含量与眼泪中葡萄糖的含量相关性较低<sup>[33]</sup>,同时眼泪的生成和蒸发的不稳定性会影响测量的准确度,而且检测还会受到眨眼的干扰。

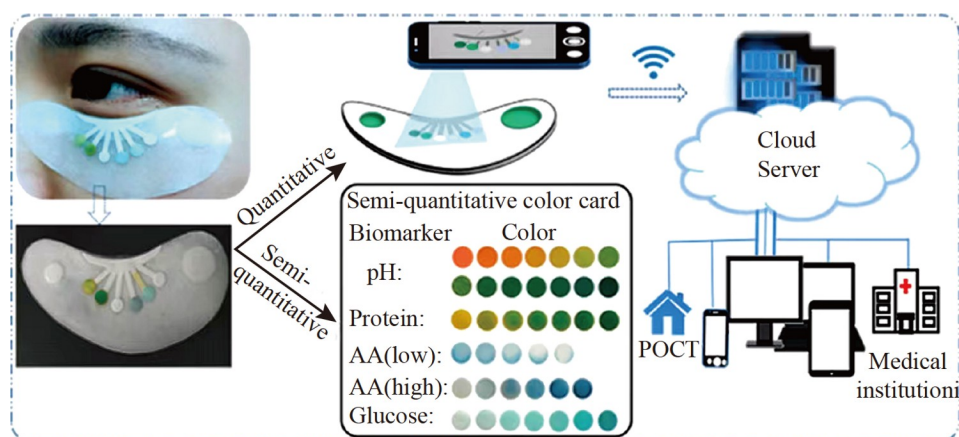


图4 可穿戴式眼罩生物传感器用于无创和同时检测人眼泪中的多种生物标志物<sup>[32]</sup>

Fig.4 Wearable eye patch biosensor for noninvasive and simultaneous detection of multiple biomarkers in human tears<sup>[32]</sup>

## 2 基于智能手机的荧光生物传感

荧光传感技术是基于荧光探针与待测物相互作用引起的荧光信号变化进行分析的技术。相比于比色传感技术,荧光传感技术具有更高的灵敏度和特异性,检出限可达  $\text{fmol/L}$  级别<sup>[34]</sup>。传统的荧光传感技术通常依靠大型的仪器,操作复杂,检测成本较高,不利于推广。因此,发展快速和便携的荧光传感器具有重要的意义和广泛的应用前景。其中,基于智能手机的荧光传感器备受关注,通常采用发光二极管(LED)作为激发光源,具有较高的信噪比水平,便于直接观察,并且可量化荧光标记的生物标志物;或是在有激发光源的暗环境下使用手机拍照获取图片,再通过 Image J 软件或者自主研发的 APP 进行显色强度的分析,通过 RGB 或 HSV 等颜色模型对颜色强度进行定量分析<sup>[35]</sup>。

### 2.1 生物小分子的检测

Hu 等<sup>[36]</sup>基于水凝胶中的上转换光学探针设计了一种检测汗液中尿素含量的荧光传感贴片,对尿素表现出多重色度响应,手机在特制暗盒中拍摄贴片 980 nm 的荧光,随着尿素浓度增加,荧光从黄色转变为红色,通过颜色识别 APP 进行 RGB 分析,实现了尿素的现场快速定量检测。上转换光学探针和水凝胶传感器的 LOD 分别低至 1.4 和 30  $\mu\text{mol/L}$ 。除了前面介绍的通过无创柔性眼贴收集泪液之外,隐形眼镜也可作为眼部诊断和药物输送提供一个快捷的可穿戴平台<sup>[37]</sup>。Deng 等<sup>[38]</sup>开发了用于血糖检测的可穿戴荧光隐形眼镜,将葡萄糖探针和参比探针接入隐形眼镜的 2-甲基丙烯酸羟乙酯(HEMA)水凝胶网络中,实现了颜色变化明显的荧光比率分析,通过智能手机对图像进行采集和分析,直接读出葡萄糖浓度,LOD 为 23  $\mu\text{mol/L}$ 。

与比色传感一样,在荧光传感检测生物小分子过程中,利用汗液和泪液作为待测液的这种非侵入性

检测极大地降低了患者的疼痛感,为生命体征的监测提供了重要的参考,但其准确性还有待考量,有研究者提出将基于微针的可穿戴荧光传感器设备用于生物标志物监测<sup>[39]</sup>,这或许比汗液检测更具前景。

## 2.2 生物大分子的检测

诺如病毒是一种具有高度传染性的 RNA 病毒,具有传播途径多样和环境抵抗力强等特点<sup>[40]</sup>。Chung 等<sup>[41]</sup>开发了基于智能手机的荧光显微镜和纸质微流控芯片检测体系,对水样中的诺如病毒进行了灵敏即时检测。通过毛细管作用将结合抗体的荧光颗粒免疫凝集并散布在纸质微流控芯片上,然后使用基于智能手机外接小型荧光显微镜进行个体计数,通过计数所得颗粒的像素计算出被测样品中诺如病毒的浓度。该方法首次提出了利用低成本材料检测诺如病毒的高灵敏度移动平台,并可用于其它病原体检测。

荧光传感器已成为生物大分子检测和成像的常见工具,将其与智能手机结合,可实现更经济、更具操作性的低成本检测<sup>[42]</sup>,灵敏度高于比色传感器。但是,荧光传感器存在需要外加激发光源、发射波长短和背景荧光强等局限性<sup>[43]</sup>。如果将光学传感芯片植入到智能手机平台,结合物联网、云计算和大数据技术,将极大地提高其 POCT 检测能力。

## 2.3 细菌的检测

霍乱弧菌是人类霍乱的病原体,普通诊断方式有直接镜检和细菌分离培养等<sup>[44]</sup>。Moehling 等<sup>[45]</sup>基于智能手机的颗粒扩散测定法(PD),结合环介导等温扩增(LAMP)技术,开发了检测水中痕量霍乱弧菌的粒子扩散荧光传感器。通过智能手机以 68 倍的放大成像,检测了 400 nm 链霉素和素涂层荧光纳米粒子的扩散情况,在 35 min 内检测到每个反应中有 6 个霍乱弧菌细胞(0.66 amol/L)。大肠杆菌(*E. coli*) O157:H7 是 *E. coli* 的一种血清型,是产生志贺毒素的 *E. coli* 类型之一<sup>[46]</sup>。Zeinhom 等<sup>[47]</sup>开发了由激发光源、样品室和信号采集系统组成的基于智能手机的便携式检测设备,对酸奶和鸡蛋中 *E. coli* O157:H7 的 LOD 分别为 1 CFU/mL 和 10 CFU/mL。

开发高通量的细胞检测技术是未来的发展方向之一,将荧光细胞传感器高灵敏度的优点和智能手机高通量检测的优点结合起来,将具有广阔的应用前景。然而,细胞的存储和活性保持也是值得深入研究的问题,开发用于细胞原位实时监测的 POCT 装置是当前细胞荧光传感器应用研究的重要任务。

## 2.4 多组分检测

抗坏血酸(AA)即维生素 C,具有解毒、预防癌症和清除自由基等生理作用<sup>[48]</sup>。抗坏血酸氧化酶(AAOx)是一种含铜的酶,能催化 AA 氧化,在体内代谢过程中具有重要作用。Han 等<sup>[49]</sup>开发了一种检测液体中 AA 和 AAOx 的方法。如图 5 所示,AA 通过内滤效应(IFE)使锰(II)掺杂锌/氧化锆纳米粒子(Mn@ZnGe NPs)的荧光猝灭,当引入 AAOx 时,AA 被特异地氧化成 1-脱氢抗坏血酸(DHA),体系的内滤效应被消除,荧光恢复。基于此原理,利用手持紫外灯和智能手机,实现了 AA 的“Signal-off”和 AAOx 的“Signal-on”可视化检测,AA 的线性检测范围和 LOD 分别为 5~500  $\mu\text{mol/L}$  和 0.13  $\mu\text{mol/L}$ , AAOx 的线性检测范围和 LOD 分别为 1~4 U/mL 和 0.728 U/mL。

# 3 基于智能手机的化学发光生物传感

化学发光(Chemiluminescence, CL)是一种伴随化学反应的光发射现象<sup>[50]</sup>,若化学发光反应存在于生物体(萤火虫、海洋发光生物)内即称为生物发光(Bioluminescence, BL)。CL 传感技术具有灵敏度高、检测范围广、设备简单及安全易操作等优势,是现场 POCT 的最佳检测手段之一。随着新型纳米材料(如金纳米粒子、量子点和磁性材料)的发展,这种方法在灵敏度方面也取得了重大突破。近年来,结合智能手机的化学发光传感器因具有原位和便携的优势而受到广泛关注<sup>[51]</sup>。

## 3.1 生物小分子的检测

Aguirre 等<sup>[52]</sup>首次采用分散液液微萃取和亚甲基蓝(MB)反萃取法,结合手机的光谱测定系统对 AA 进行定量分析,采用 Statgraphics 统计计算机软件包“Statgraphics Centurion XVI”构建实验矩阵以评估结果,将图像分析软件用于处理手机获取的光谱数据。在优化条件下,5 个校准点的相关系数为 0.998,线性范围为 20~80  $\mu\text{g/mL}$ , LOD 为 5  $\mu\text{g/mL}$ ,定量限(LOQ)为 16  $\mu\text{g/mL}$ 。

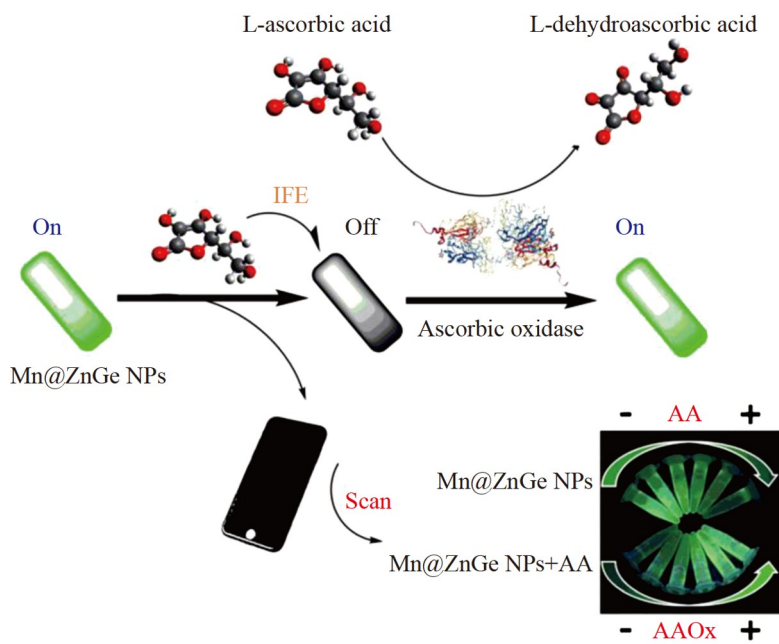


图5 抗坏血酸(AA)和抗坏血氧化酶的荧光测定方法和扫描视觉测定示意图<sup>[49]</sup>  
Fig.5 Schematic presentation of a fluorometric method for determination of ascorbic acid (AA) and ascorbic oxidase and a scanometric visual assay<sup>[49]</sup>

3.2 生物大分子的检测

凝血酶是一种丝氨酸蛋白酶,在继发性止血中起核心作用<sup>[53]</sup>。Hattori 等<sup>[54]</sup>开发了一种比率生物发光指示剂和凝血酶活性传感指示剂(图 6A),通过改变发光颜色(绿色到蓝色)反映血液中凝血酶的裂解活性,可在生物发光颜色变化时检测切割活性。该方法对凝血酶反应的光谱变化具有较高的线性动态范围,在较低浓度下可以更准确地检测凝血酶活性,LOD 小于 10 nmol/L。Li 等<sup>[55]</sup>开发了一个集成生物发光共振能量转移(BRET)和等温扩增技术的纸基传感系统,用于分析血清中与肿瘤相关的循环 miRNA。如图 6B 所示,该系统由放大纸盘和 BRET 传感纸盘组成,当供体和受体接近时,产生 BRET 信号,在

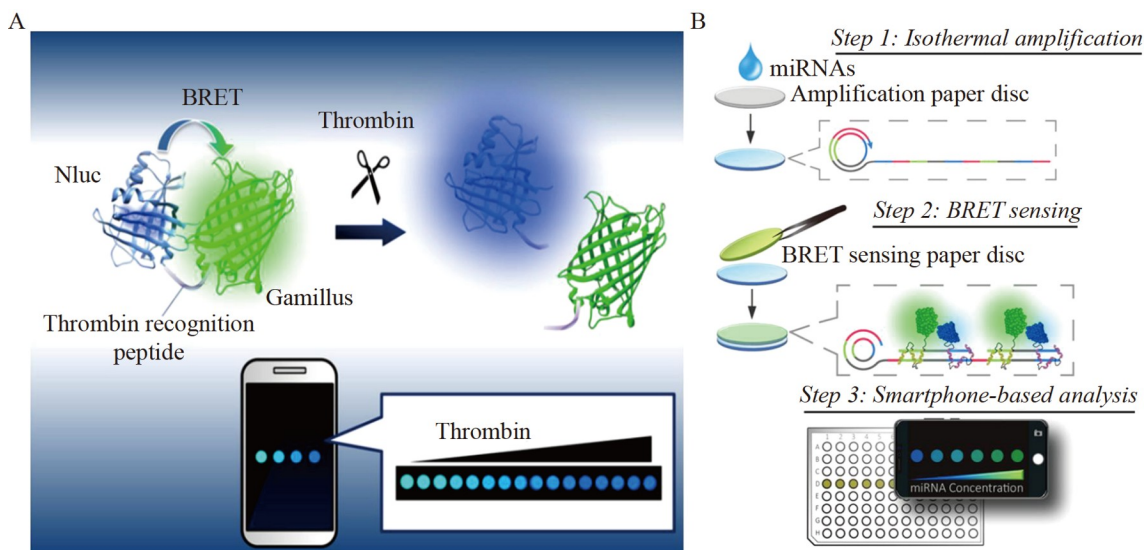


图6 (A) 生物发光凝血酶活性指示剂的示意图<sup>[54]</sup>; (B) 扩增生物发光能量共振转移(BRET)检测 miRNA 的示意图<sup>[55]</sup>  
Fig.6 (A) Schematic of bioluminescent thrombin activity index<sup>[54]</sup>; (B) Schematic of amplified bioluminescence resonance energy transfer (BRET) assay for miRNAs on paper<sup>[55]</sup>

3D 打印的暗室中使用智能手机拍照记录发光信号,并使用 Image J 软件确定每个样品的 G/B 发射比,显示出随 miRNA 浓度增加颜色从蓝色到绿色的转变。该方法的线性范围为 2 fmol/L~50 pmol/L, LOD 低至 1.7 fmol/L。纸基化学发光系统具有柔性、成本低、可回收以及环境可降解等优点,但也存在一些局限性,如待测物在一段时间内的稳定性有限,并且在操作时需要手动添加试剂,在实际应用过程中受限。因此,需要进一步开发一些新材料和多样的应用分析设备,以期更易于终端用户管理。

### 3.3 细胞的检测

Michellini 等<sup>[56]</sup>开发了一种基于智能手机的 BL3D 细胞生物传感器。该传感器设计了一种核因子  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) 信号转导通路,用于参与细胞周期生长、炎症、凋亡和免疫的调节。选择 PpyGR-TS 和 PpyRE-TS 萤光素酶,其催化产生的 BL 发射光谱基本与手机 CMOS 传感器中 Bayer 矩阵的绿色和红色滤光片的光谱透射率重叠,因此可获得灵敏的 BL 信号。使用软件计算不同浓度图像的 R/G 值,得到肿瘤坏死因子的剂量的响应曲线,方法的 LOD 为  $(0.15 \pm 0.05)$  ng/mL。Wu 等<sup>[57]</sup>开发了一个 CL 比率传感平台,用于即时检测病原菌。作者合成了一种新的聚集诱导发射分子(AIEzyme),具有优异的类氧化酶活性,在没有  $\text{H}_2\text{O}_2$  的情况下能催化鲁米诺产生长时间 CL,其发光颜色与病原菌浓度相关,通过手机 APP 将图像颜色信号转换为代表 RGB 的数值, G/B 值与 *E. coli* 浓度在  $10^1 \sim 10^7$  cfu/mL 范围内呈线性关系( $R^2=0.995$ ), LOD 为 1.74 cfu/mL。

## 4 基于智能手机的电化学发光生物传感

电化学发光(Electrochemiluminescence, ECL)是由电化学触发的一种光辐射现象,已成为分析化学和生物传感领域的重要检测策略之一<sup>[58]</sup>。ECL 具有灵敏度高、检出限低和便捷等优点,已广泛应用于环境监测和健康管理。但是, ECL 检测很少用于便携式传感器,因为常用的光电倍增管(PMT)探测器需要高压电源,体积庞大<sup>[59]</sup>,并且反应电池/电极相对昂贵。因此,将智能手机与电化学发光技术结合具有挑战性,但也具有广阔的应用前景。

### 4.1 生物小分子的检测

人体的直接能量来源是三磷酸腺苷(ATP),其含量水平与阿尔茨海默病、贫血和缺氧等多种疾病相关,因此开发检测 ATP 含量的便携装置对健康监测和疾病诊断具有重要价值。Nie 等<sup>[60]</sup>以  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  NP@ZIF-8 络合物为催化剂激发二硫化钼量子点( $\text{MoS}_2$  QDs)产生 ECL 信号,基于此开发了即时检测 ATP 的方法。络合物催化共反应物产生了更多的自由基,阻碍了  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  纳米粒子对 QDs 的猝灭效应,通过智能手机 CMOS 传感器芯片拍摄 ECL 成像的变化,并通过自主开发的软件处理成高分辨率图像。该方法可检测 0.05~200 nmol/L 范围内的 ATP, LOD 为 0.015 nmol/L。

### 4.2 生物大分子的检测

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤<sup>[61]</sup>,其主要病因是人类乳头瘤病毒(HPV)高危型 16 和 18 型的持续感染。Nie 等<sup>[62]</sup>制备了一种检测 HPV 16 的 ECL 传感器。利用含硫空位的锌掺杂  $\text{MoS}_2$  QDs 和还原性催化剂  $\text{Cu}^+$  颗粒,使体系具有更优异的 ECL 性能。整个发光体系置于暗盒中,由手机摄像头内嵌的 CMOS 传感器芯片拍摄发光体系,通过软件处理成高分辨率图像并呈现在手机上,可检测 0.1~200 nmol/L 范围内的 HPV 16 DNA, LOD 为 0.03 nmol/L。Liu 等<sup>[63]</sup>采用 ECL 共振能量转移(ECL-RET)/表面等离子体耦合 ECL(SPC-ECL)传感模式,开发了一种基于 BN 量子点(QDs)的 ECL 生物传感器(图 7)。BN QDs 和金纳米粒子(AuNPs)分别与发夹 DNA 的末端结合, AuNPs 淬灭 BN QDs 的 ECL 信号。当发夹 DNA 特异性识别目标 DNA 后,发夹结构转变为线性构象, BN QDs 与 AuNPs 之间的距离增大。借助智能手机摄像头内的 CMOS 传感器芯片可以很容易地观察到 BN QDs 的 ECL 信号的变化。该传感器对产志贺毒素的 *E. coli* 基因的检测范围为 1 pmol/L~5 nmol/L, LOD 为 0.3 pmol/L。

生物大分子均需要外在刺激才能实现电化学发光和荧光发光<sup>[64-65]</sup>,并且在电极表面的组装多是无序的,因此重现性较差,可通过 DNA 四面体刚性结构进行改进<sup>[66]</sup>。

### 4.3 细菌的检测

石墨烯量子点(GQD)对发光体具有催化和放大作用,在 ECL 检测中显示出巨大的应用潜力。Li 等<sup>[67]</sup>

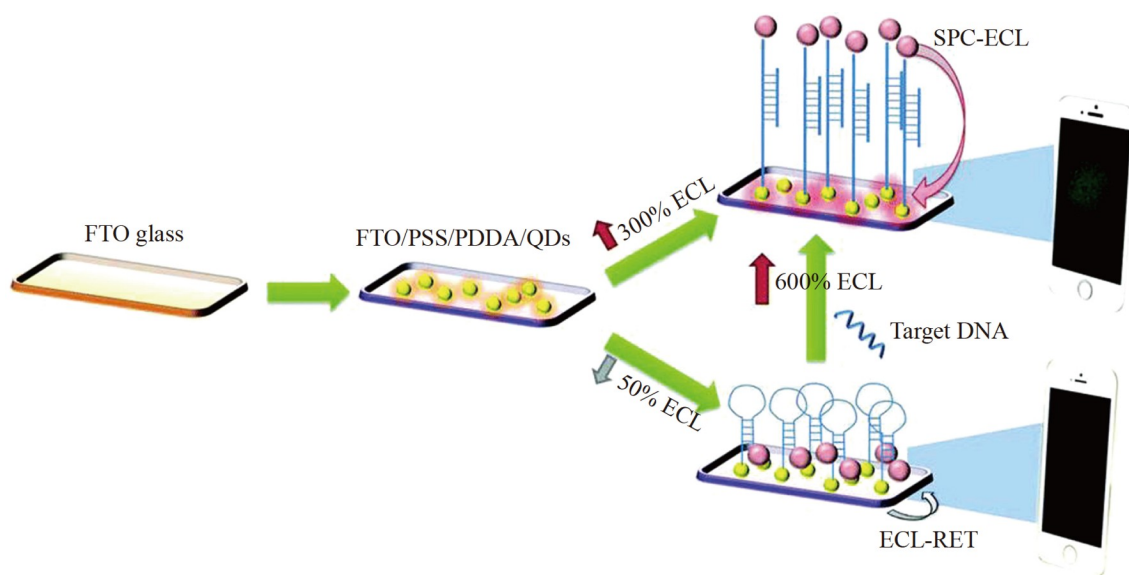


图7 基于电化学发光技术(ECL)的DNA传感器检测示意图<sup>[63]</sup>

Fig.7 Schematic illustration of the electrochemiluminescence (ECL) DNA sensor<sup>[63]</sup>

利用 GQDs 纳米复合材料的放大效应进行 ECL 检测,构建了基于智能手机的 *E. coli* 检测系统。该 GQDs 纳米复合材料可在三异丙基乙磺盐(2,2-联吡啶基)钌(II)/三丙胺检测中起到放大 ECL 信号的作用。经 *E. coli* 抗体修饰后,系统表现出良好的线性响应。采用手机接口作为 ECL 的激励源,发光信号由手机拍摄并采用 APP 进行图像分析,LOD 为 5 CFU/mL。该方法将 GODs 放大发光检测与手机集成在一起,实现了低成本和实时的 ECL 分析。

## 5 结论

本文介绍了基于智能手机的可视化生物传感器在 POCT 中的研究进展,包括比色、荧光、化学发光以及电化学发光生物传感技术,可用于多种生物指标的检测。然而,大多数基于智能手机的可视化生物传感器目前仍处于概念验证的阶段,其 POCT 研究及应用面临诸多挑战。(1)同时检测多组分生物标志物能有效提高疾病诊断的准确性,开发可同时检测多种标志物的智能手机可视化生物传感器是 POCT 未来研究及实际应用的一个重要方向。(2)目前,基于智能手机的可视化传感多是基于单模态信号实现测定,单信号输出易受到外界条件的影响,如操作和仪器效率。双模态传感器可以生成两种不同的信号模式<sup>[68-69]</sup>,降低了不同检测方法对最终结果的影响。因此,开发基于智能手机的双模态或多模态可视化传感器可以进一步提高检测精度和可靠性。(3)基于智能手机可视化传感技术还应结合更多新技术,例如,将微流控芯片的检测功能模块集成到智能手机或附件中,微型、集成和自动化的特点十分符合基于智能手机的 POCT 设备的发展要求;纸基传感器易获取、成本低、可回收、可降解而不产生电子垃圾,因此被广泛应用。(4)在能源供应方面,新的供电方法可以克服快速的能源消耗。目前的储能设备体积较大,不符合微型电子产品的标准。但是,微型传感器的灵敏度、准确度和精确度不及传统的实验室分析仪器。因此,有必要优化储能器件或传感芯片,使其更便携且可提高精确度。(5)制备成本是影响基于智能手机的可视化传感器推广的重要因素。3D 打印技术的出现降低了材料的消耗问题<sup>[70]</sup>,但价格仍然昂贵,因此需要继续探索降低材料成本和试剂消耗的方法。(6)智能手机是传感器实现可视化必不可少的工具,而 CMOS 面积的大小决定像素高低,由于不同手机的 CMOS 面积不同,手机像素存在差异,因此拍照后的检测存在误差。为实现不同手机对同一待测物的检测结果相同,需要开发不同手机的自校准功能。此外,简化并优化智能手机 APP 操作方法也有助于检测方法的推广普及。

## References

- [1] TU J B, TORRENTE-RODRIGUEZ R M, WANG M Q, GAO W. *Adv. Funct. Mater.*, 2019, 30(29): 1906713.
- [2] MARTINEZ A W, PHILLIPS S T, CARRILHO E, THOMAS III S W, SINDI H, WHITESIDES G M. *Anal. Chem.*, 2008, 80(10): 3699-3707.
- [3] PRIYE A, BALL C S, MEAGHER R J. *Anal. Chem.*, 2018, 90(21): 12385-12389.
- [4] WU Z P, CUI F, LI H J, CHEN Y L, RUAN F X, LU H F, XIE X C, CHEN C X, SUN M D, BAN Z L, HE X, SHAO D, ZHANG Y J, ZHEN F M. *Sens. Actuators, B*, 2024, 398: 134684.
- [5] YAN Ting-Yi, ZHANG Guang-Yao, YU Kun, LI Meng-Jie, QU Li-Jun, ZHANG Xue-Ji. *Prog. Chem.*, 2022, 34(4): 884-897.  
颜廷义, 张光耀, 喻琨, 李梦洁, 曲丽君, 张学记. *化学进展*, 2022, 34(4): 884-897.
- [6] LIU J, GENG Z, FAN Z, LIU J, CHEN H. *Biosens. Bioelectron.*, 2019, 132: 17-37.
- [7] REZAZADEH M, SEIDI S, LID M, PEDERSEN-BJERGAARD S, YAMINI Y. *TrAC, Trends Anal. Chem.*, 2019, 118: 548-555.
- [8] CHUNG S, BRESHEARS L E, YOON J Y. *Comput. Electron. Agric.*, 2018, 154: 93-98.
- [9] MENG F L, CHANG Y C, PAN C, LI C Y. *IEEE Photonics Technol. Lett.*, 2023, 35(11): 641-644.
- [10] WANG Chun-Xin, DENG Rong, NIU Xiao-Feng, LI Xiao-Chun. *Chin. J. Anal. Chem.*, 2023, 51(8): 1302-1312.  
王春鑫, 邓荣, 牛晓峰, 李晓春. *分析化学*, 2023, 51(8): 1302-1312.
- [11] ZHANG Hao-Chen, GUO Yong-Ming. *Chin. J. Anal. Chem.*, 2021, 49(1): 14-23.  
张昊晨, 郭永明. *分析化学*, 2021, 49(1): 14-23.
- [12] LYUBLINSKAYA O, ANTUNES F. *Redox Biol.*, 2019, 24: 101200.
- [13] DOGAN V, YÜZER E, KILIC V, SEN M. *Analyst*, 2021, 146(23): 7336-7344.
- [14] GALANT A L, KAUFMAN R C, WILSON J D. *Food Chem.*, 2015, 188: 149-160.
- [15] XU J, KHAN H, YANG L. *Anal. Chem.*, 2021, 93(44): 14755-14763.
- [16] ZHU J, LIU S B, HU Z H, ZHANG X Z, YI N, TANG K R, DEXHEIMER M G, LIAN X J, WANG Q, YANG J, GRAY J, CHENG H Y. *Biosens. Bioelectron.*, 2021, 193: 113606.
- [17] XIAO G, HE J, CHEN X, QIAO Y, WANG F, XIA Q, YU L, LU Z. *Cellulose*, 2019, 26(7): 4553-4562.
- [18] CHOI Y M, LIM H, LEE H N, PARK Y M, PARK J S, KIM H J. *Biosensors*, 2020, 10(9): 111.
- [19] XIAO G, HE J, QIAO Y, WANG F, XIA Q, WANG X, YU L, LU Z, LI C M. *Adv. Fiber Mater.*, 2020, 2(5): 265-278.
- [20] AU YOUNG B, RAVICHANDRAN A G, PATEL D, DAVE N, SHAH A, WRONKO-STEVENSON B, BETTENCOURT F, RAJAN R, MENON N. *Front. Chem.*, 2022, 10: 869086.
- [21] WANG J, HUANG R, QI W, SU R, HE Z. *J. Hazard. Mater.*, 2022, 429: 128404.
- [22] FAN K, ZENG J, YANG C, WANG G, LIAN K, ZHOU X, DENG Y, LIU G. *ACS Sens.*, 2022, 7(7): 2049-2057.
- [23] BAO B, ZHU J, GONG L, CHEN J, PAN Y, WANG L. *RSC Adv.*, 2017, 7(6): 3528-3533.
- [24] BAO B, PAN Y, GU B, CHEN J, XU Y, SU P, LIU Y, TONG L, WANG L. *Analyst*, 2018, 143(18): 4267-4272.
- [25] AYDIN H B, CHEEMA J A, AMMANATH G, TOKLUCU C, YUCEL M, ÖZENLER S, PALANIAPPAN A, LIEBERG B, YILDIZ U H. *Talanta*, 2020, 209: 120581.
- [26] RESS A L, PERAKIS S, PICHLER M. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2015, 889: 89-103.
- [27] SIASOS G, BLETS A E, STAMPOULOGLOU P K, OIKONOMOU E, TSIGKOU V, PASCHOU S A, VLASIS K, MARINOS G, VAVURANAKIS M, STEFANADIS C, TOUSOULIS D. *Hellenic J. Cardiol.*, 2020, 61(3): 165-173.
- [28] DONG H, GAO Q, PENG X, SUN Y, HAN T, ZHAO B, LIU Y, WANG C, SONG X, WU J, YANG L. *Front. Vet. Sci.*, 2017, 4: 186.
- [29] KRISHNAN T, WANG H N, VO-DINH T. *Sensors*, 2021, 21(23): 8044.
- [30] WU S C, TSAI T T, LI T H, TUNG C Y, CHIU P Y, LIN J H, CHEN C F. *Biosens. Bioelectron.*, 2022, 216: 114669.
- [31] ADIGAL S S, RIZVI A, RAYAROTH N V, JOHN R V, BARIK A, BHANDARI S, GEORGE S D, LUKOSE J, KARTHA V B, CHIDANGIL S. *Expert Rev. Mol. Diagn.*, 2021, 21(8): 767-787.
- [32] XU J, TAO X, LIU X, YANG L. *Anal. Chem.*, 2022, 94(24): 8659-8667.
- [33] CHU M X, MIYAJIMA K, TAKAHASHI D, ARAKAWA T, SANO K, SAWADA S, KUDO H, IWASAKI Y, AKIYOSHI K, MOCHIZUKI M, MITSUBAYASHI K. *Talanta*, 2011, 83(3): 960-965.
- [34] CHOPRA A, SWAMI A, SHARMA R, DEVI N, MITTAL S, SHARMA R K, WANGOO N. *Spectrochim. Acta, Part A*, 2022, 287: 122036.
- [35] LI Hui, YING Ying, CAO Zhen, LIU Guang-Yang, WANG Jing. *Chin. J. Anal. Chem.*, 2022, 50(1): 1-11.  
李辉, 盈盈, 曹振, 刘广洋, 王静. *分析化学*, 2022, 50(1): 1-11.

- [36] HU B, KANG X, XU S, ZHU J, YANG L, JIANG C. *Anal. Chem.*, 2023, 95(7): 3587-3595.
- [37] MAULVI F A, SONI T G, SHAH D O. *Drug Delivery*, 2016, 23(8): 3017-3026.
- [38] DENG M, SONG G, ZHONG K, WANG Z C, XIA X, TIAN Y Q. *Sens. Actuators, B*, 2022, 352: 131067.
- [39] WANG Z, LUAN J, SETH A, LIU L, YOU M, GUPTA P, RATHI P, WANG Y, CAO S, JIANG Q, ZHANG X, GUPTA R, ZHOU Q, MORRISSEY J J, SCHELLER E L, RUDRA J S, SINGAMANENI S. *Nat. Biomed. Eng.*, 2021, 5(1): 64-76.
- [40] DEBBINK K, LINDESMITH L C, BARIC R S. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, 58(12): 1746-1752.
- [41] CHUNG S, BRESHEARS L E, GONZALES A, JENNINGS C M, MORRISON C M, BETANCOURT W Q, REYNOLDS K A, YOON J Y. *Nat. Protoc.*, 2021, 16(3): 1452-1475.
- [42] YEO S J, CHOI K, CUC B T, HONG N N, BAO D T, NGOC N M, LE M Q, HANG K N L, THACH N C, MALLIK S K, KIM H S, CHONG C K, CHOI H S, SUNG H W, YU K, PARK H. *Theranostics*, 2016, 6(2): 231-242.
- [43] RONG Z, WANG Q, SUN N, JIA X, WANG K, XIAO R, WANG S. *Anal. Chim. Acta*, 2019, 1055: 140-147.
- [44] ORTEGA D R, KJÆR A, BRIEGEL A. *Mol. Microbiol.*, 2020, 114(3): 367-376.
- [45] MOEHLING T J, LEE D H, HENDERSON M E, MCDONALD M K, TSANG P H, KAAKEH S, KIM E S, WERELEY S T, KINZER-URSEM T L, CLAYTON K N, LINNES J C. *Biosens. Bioelectron.*, 2020, 167: 112497.
- [46] COBO-Simon M, HART R, OCHMIN H. *Mol. Biol. Evol.*, 2023, 40(1): msac273.
- [47] ZEINHOM M M A, WANG Y, SONG Y, ZHU M J, LIN Y, DU D. *Biosens. Bioelectron.*, 2018, 99: 479-485.
- [48] ZHU M, TANG J, TU X, CHEN W. *Molecules*, 2020, 25(23): 5696.
- [49] HAN X Y, CHEN Z H, FAN Q X, LI K N, MU F Y, LUO Q, JIN Z, SHI G, ZHANG M. *Microchim. Acta*, 2019, 186(7): 466.
- [50] AI YAHYAI I, AI-LAWATI H A J. *Luminescence*, 2021, 36(2): 266-277.
- [51] LI F, ZHAO A, LI Z, XI Y, JIANG J, HE J, WANG J, CUI H. *Anal. Chem.*, 2022, 94(5): 2665-2675.
- [52] AGUIRRE M Á, LONG K D, CANALS A, CUNNINGHAM B T. *Food Chem.*, 2019, 272: 141-147.
- [53] KRETZ C, CUDDY K, STAFFORD A, FREDENBURGH J, ROBERTS R, WEITZ J. *Thromb. Haemostasis*, 2010, 103(1): 83-96.
- [54] HATTORI M, SUGIURA N, WAZAWA T, MATSUDA T, NAGAI T. *Anal. Chem.*, 2021, 93(40): 13520-13526.
- [55] LI Y, ZHOU L, NI W, LUO Q, ZHU C, WU Y. *Anal. Chem.*, 2019, 91(23): 14838-14841.
- [56] MICHELINI E, CALABRETTA M M, CEVENINI L, LOPRESIDE A, SOUTHWORTH T, FONTAINE D M, SIMONI P, BRANCHINI B R, RODA A. *Biosens. Bioelectron.*, 2019, 123: 269-277.
- [57] WU H, FANG Y, TIAN L, LIU X, ZHOU X, CHEN X, GAO H, QIN H, LIU Y. *ACS Sens.*, 2023, 8(8): 3205-3214.
- [58] WEI X, ZHU M J, YAN H, LU C, XU J J. *Chem. Eur. J*, 2019, 25(55): 12671-12683.
- [59] SVILAINIS L, CHAZIACHMETOVAS A. *Measurement*, 2020, 151: 107203.
- [60] NIE Y, LIU Y, ZHANG Q, ZHANG F, MA Q, SU X. *Anal. Chim. Acta*, 2020, 1127: 190-197.
- [61] RAMAKRISHNAN S, PARTRICIA S, MATHAN G. *Biomed. Pharmacother.*, 2015, 70: 103-110.
- [62] NIE Y, ZHANG X, ZHANG Q, LIANG Z, MA Q, SU X. *Biosens. Bioelectron.*, 2020, 160: 112217.
- [63] LIU Y, CHEN X, WANG M, MA Q. *Green Chem.*, 2018, 20(24): 5520-5527.
- [64] ZHU L, LI S, LIU W, CHEN J, YU Q, ZHANG Z, LI Y, LIU J, CHEN X. *Biosens. Bioelectron.*, 2021, 187: 113284.
- [65] CALABRIA D, LAZZARINI E, PACE A, TROZZI I, ZANGHERI M, CINTI S, DIFONZO M, VALENTI G, GUARDIGLI M, PAOLUCCI F, MIRASOLI M. *Biosens. Bioelectron.*, 2023, 227: 115146.
- [66] ZHANG K, FAN Z, DING Y, XIE M. *Chem. Eng. J.*, 2022, 429: 132472.
- [67] LI S, LIU J, CHEN Z, LU Y L, LOW S S, ZHU L H, CHENG C, HE Y, CHEN Q M, SU B, LIU Q J. *Sens. Actuators, B*, 2019, 297: 126811.
- [68] NGO Y L T, NGUYEN P L, JANA J, CHOI W M, CHUNG J S, HUR S H. *Anal. Chim. Acta*, 2021, 1147: 187-198.
- [69] YU K, LI M, CHAI H, LIU Q, HAI X, TIAN M, QU L, XU T, ZHANG G, ZHANG X. *Chem. Eng. J.*, 2023, 451: 138321.
- [70] KALKAL A, KUMAR S, KUMAR P, PRADHAN R, WILLANDER M, PACKIRISAMY G, KUMAR S, MALHOTRA B D. *Addit. Manuf.*, 2021, 46: 102088.

## Research Advance on Smartphone-based Visual Biosensor in Point-of-Care Testing

XIANG Xian-Xin<sup>1</sup>, SUN Hua-Yue<sup>1</sup>, CHAI Hui-Ning<sup>\*2</sup>, YU Kun<sup>1</sup>, QU Li-Jun<sup>1</sup>,  
ZHANG Guang-Yao<sup>\*1</sup>, ZHANG Xue-Ji<sup>3</sup>

<sup>1</sup>(State Key Laboratory of Bio-Fibers and Eco-Textiles, Research Center for Intelligent and Wearable  
Technology, College of Textiles and Clothing, Qingdao University, Qingdao 266071, China)

<sup>2</sup>(Department of Environmental and Municipal Engineering, Qingdao University of Technology,  
Qingdao 266033, China)

<sup>3</sup>(School of Biomedical Engineering, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China)

**Abstract** Human physiological indicators have become an important standard for assessing health in modern society. Traditional detection methods often require a separate laboratory, complex operation process and long detection time, so it is urgent to develop portable, fast and accurate on-site detection technologies for bioanalysis. Point-of-care testing (POCT), which differs from traditional laboratory testing, can realize the rapid in situ detection of biomarkers without the complicated analytical process of the laboratory. Smartphones, which are an essential tool in our daily life, not only have independent operating systems and built-in storage functions, but also have high-definition cameras, which have great application potential in POCT visualization. The combination of various biosensing technologies and smartphones has developed into a new direction in the field of POCT. This review mainly introduced the research progress of smartphone-based visual biosensors in POCT in recent years, including colorimetric sensors, fluorescence sensors, chemiluminescence sensors and electrochemiluminescence sensors. Finally, the problems faced by smart-phone-based visual biosensors in the application of POCT were summarized, and their future development was prospected.

**Keywords** Smartphone; Visual biosensor; Point-of-care testing; Review

(Received 2023-03-01; accepted 2023-10-23)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 22204089, 21801158), the Natural Science Foundation of Shandong Province, China (No. ZR2020QB092) and the Opening Fund of State Key Laboratory of Bio-Fibers and Eco-Textiles (Qingdao University) (Nos. ZKT23, KF2020201, GZRC202025).