

Comparison of Electrochemical Enzymatic and Non-enzymatic Glucose Sensors Based on Literature Review

Karami P¹, Babapoor A², Shoghi-Benam M³, Johari-Ahar M^{*1,3}

1. Biosensor Sciences and Technologies Research Center, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

2. Department of Chemical Engineering, University of Mohaghegh Ardabili (UMA), Ardabil, Iran

3. Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

* *Corresponding author.* Tel: +984533522437, Fax: +984533522197, E-mail: johariahar@gmail.com

Received: May 6, 2022

Accepted: Jun 1, 2022

ABSTRACT

Background & objectives: Diabetes is a disease that requires continuous monitoring of blood glucose levels to control its complications. At present, blood glucose is measured using portable devices; most of the electrodes of these devices work using the enzyme glucose oxidase. Due to the high cost of the enzyme and its instability, non-enzymatic electrochemical sensors can significantly contribute to the emergence of new generation devices.

Methods: In this study, keywords of glucose measurement, non-enzymatic electrochemical sensors in the period 1962 -2020, were searched and studied from Elsevier, Scopus, Science Direct and PubMed databases. In this review, first, the different generations of glucose sensors and how they are made are mentioned, and the types of materials used in the preparation of enzyme-based sensors are discussed. The progress made in non-enzymatic sensors is mentioned in the following, and the advantages and challenges of these types of glucose sensors are discussed.

Results: Materials used to prepare non-enzymatic glucose electrochemical sensors are platinum, copper, platinum alloys, gold and platinum nanomaterials, and molecular mold polymers. The main problem of these compounds is the lack of selectivity of these compounds and their weak signal due to the intervention of disturbing species. However, using molecular mold polymers seems an excellent option to solve this problem.

Conclusions: Non-enzymatic glucose electrochemical sensors have the advantage of high stability and low cost, and measuring the amount of glucose in biological fluids can be helpful in controlling diabetes. Advances in nanoscience and nanotechnology and molecularly formulated polymers have made it possible to produce new nanomaterials to create enzyme-free systems for glucose detection, but several studies are needed to bring these sensors to market.

Keywords: Glucose; Electrochemical Sensor; Non-Enzymatic; Molecularly Imprinted Polymer

مقایسه‌ای بر سنسورهای الکتروشیمیایی آنزیمی و غیر آنزیمی گلوکز بر اساس مرور مقالات

پری کرمی^۱، عزیز باباپور^۲، مهدیه شوقی بنام^۳، محمد جوهری اهر^{۳،۱*}

۱. مرکز تحقیقات علوم و فناوری‌های زیست حسگر، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

۲. گروه مهندسی شیمی، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران

۳. گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۳۵۲۲۴۳۷ فاکس: ۰۴۵۳۳۵۲۲۱۹۷ پست الکترونیک: johariahar@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: دیابت بیماری است که برای کنترل عوارض آن نیاز به پایش مداوم سطح گلوکز خون دارد. در حال حاضر اندازه‌گیری گلوکز خون با استفاده از دستگاه‌های پرتابل صورت می‌گیرد که غالب الکترودهای این دستگاه‌ها با استفاده از آنزیم گلوکز اکسیداز کار می‌کند. به دلیل قیمت بالای آنزیم و ناپایداری آن استفاده از سنسورهای الکتروشیمیایی غیر آنزیمی می‌تواند کمک شایانی به پیدایش دستگاه‌های نسل جدید کند.

روش کار: در این مطالعه از پایگاه‌های Elsevier، Scopus، Science Direct و PubMed کلیدواژه‌های اندازه‌گیری گلوکز، سنسورهای الکتروشیمیایی غیر آنزیمی در بازه زمانی ۱۹۶۲ تا ۲۰۲۰ جستجو گردید و مطالعه شدند.

یافته‌ها: در این مقاله مروری، ابتدا به نسل‌های مختلف سنسورهای گلوکز و نحوه ساخت آنها اشاره شده است و انواع مواد بکار رفته در تهیه سنسورهای بر پایه آنزیم مورد بحث قرار گرفته است. در ادامه، به پیشرفت‌های حاصل در زمینه ساخت سنسورهای غیر آنزیمی اشاره شده و مزایا و چالش‌های موجود در زمینه این نوع از حسگرهای گلوکز مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. از جمله مواد بکار رفته در تهیه سنسور الکتروشیمیایی غیر آنزیمی گلوکز می‌توان به پلاتین، مس، آلیاژهای پلاتین، نانومواد طلا و پلاتین و پلیمرهای قالب مولکولی اشاره کرد. مشکل عمده این ترکیبات مربوط به عدم گزینش‌پذیری این ترکیبات و سیگنال ضعیف آنها به علت مداخله گونه‌های مزاحم است. به هر حال، برای حل این مشکل استفاده از پلیمرهای قالب مولکولی گزینه مناسبی به نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری: سنسورهای الکتروشیمیایی غیر آنزیمی گلوکز از مزیت پایداری بالا و قیمت پایین برخوردار هستند و با اندازه‌گیری میزان گلوکز در مایعات بیولوژیکی می‌توانند به کنترل دیابت کمک شایانی کنند. پیشرفت در علم نانو و فناوری نانو و پلیمرهای قالب مولکولی امکان تولید نانومواد جدیدی را برای ایجاد سیستم‌های فاقد آنزیم برای تشخیص گلوکز فراهم کرده است ولی مطالعات متعددی نیاز است تا این سنسورها وارد بازار مصرف شوند.

واژه‌های کلیدی: گلوکز، سنسور الکتروشیمیایی، بدون آنزیم، پلیمر قالب مولکولی

دریافت: ۱۴۰۱/۲/۱۶ پذیرش: ۱۴۰۱/۳/۱۱

مقدمه

در جهان تا سال ۲۰۳۰ باشد. در سال ۲۰۱۲، حدود ۱/۶ میلیون مورد مرگ و در سال ۲۰۱۶، ۲/۲ میلیون مورد مرگ به طور مستقیم به دلیل دیابت ثبت شد

طبق گزارش سازمان بهداشت جهانی (WHO)، پیش‌بینی می‌شود که دیابت هفتمین علت مرگ و میر

[۱]. دیابت در اثر کمبود تولید انسولین ناشی از تخریب سلول‌های β پانکراس (نوع I یا دیابت نوع جوانی) یا به دلیل مقاومت سلول‌های هدف در برابر انسولین و یا کمبود انسولین (نوع ۲ یا دیابت بزرگسالان) ایجاد می‌شود [۲]. دلایل دیابت چند عاملی است و شامل هر دو عامل ژنتیکی و محیطی است که به عنوان مثال توسط ویروس و سبک زندگی ایجاد می‌شوند [۳]. در میان انواع مختلف دیابت، حدود ۵-۱۰٪ مربوط به دیابت نوع ۱ و ۹۰-۹۵٪ مربوط به دیابت نوع ۲ است [۴]. برای حفظ سطح گلوکز خون بیماران دیابتی در محدوده طبیعی (در حالت ناشتا کمتر از ۱۰۰ میلی گرم در دسی لیتر و ۲ ساعت بعد از غذا خوردن کمتر از ۱۴۰ میلی گرم در دسی لیتر) با عملکردهای متابولیکی مناسب، سطح قند باید پنج بار در روز برای نوع ۱ و هفته ای چندین بار برای دیابت نوع ۲ اندازه گیری شود. ساده ترین و اقتصادی ترین روش برای اندازه گیری قند خون بیماران دیابتی، استفاده از دستگاه‌های تشخیص گلوکز پرتابل می-باشند که دقیق، آسان و قابل حمل هستند. برای این منظور، روش‌های مختلف تشخیصی، بر اساس تکنیک-هایی مانند فلورسانس، طیف سنجی اشعه ماورای بنفش، طیف سنجی جرمی و الکتروشیمیایی برای تعیین گلوکز استفاده شده است [۵]. در میان این تکنیک‌ها، روش-های الکتروشیمیایی به دلیل مزیت‌های آن‌ها (مانند: هزینه کم، پاسخ سریع و کاربر پسند بودن) نسبت به سایر تکنیک‌ها، مورد توجه روزافزون قرار گرفته است.

به طور خاص، در روش‌های بالینی، سنسورهای الکتروشیمیایی آنزیمی گلوکز به طور گسترده‌ای مورد استفاده قرار گرفته و تجاری شده‌اند [۶]. اگرچه این سنسورهای آنزیمی دقیق هستند، اما به دلیل از دست دادن فعالیت بیولوژیکی آنزیم، از عدم ثبات طولانی مدت رنج می‌برند [۱]. در واقع، آنزیم گلوکز اکسیداز (GOx) که معمولاً مورد استفاده قرار می‌گیرد دارای پایداری کمی است و به فرآیندهای

تثبیت پیچیده GOx بر روی سطح سنسور نیاز دارد [۷]. علاوه بر این، GOx در دمای بالای ۴۰ درجه سانتیگراد به صورت برگشت ناپذیر آسیب دیده و فعالیت کاتالیزوری خود را در pH پایین تر از ۲ و بالاتر از ۸، از دست می‌دهد و می‌تواند در یک PH خاص تحت تأثیر سورفاکتانت‌ها قرار گیرد [۸]. بنابراین دانشمندان برای غلبه بر این مشکلات، به سنسورهای الکتروشیمیایی غیر آنزیمی برای سنجش گلوکز روی آورده‌اند.

۱. اصول سنسورهای الکتروشیمیایی گلوکز

سنسور الکتروشیمیایی گلوکز دستگاهی است که مقدار گلوکز را به یک سیگنال الکتریکی قابل اندازه گیری، که به طور معمول یک جریان یا ولتاژ است، تبدیل می‌کند. یک سنسور گلوکز الکتروشیمیایی شامل عنصر شناسایی مولکولی، مبدل الکتروشیمیایی و سیستم پردازش و نمایش سیگنال است (شکل ۱) که از چندین نسل تشکیل شده است.

۲. مهمترین قسمت در میان آن‌ها، عنصر شناسایی مولکولی است که با انتخاب و حساسیت بالا، اکسیداسیون گلوکز را کاتالیز می‌کند [۱].

۳. تاریخچه‌ای از سنسورهای الکتروشیمیایی گلوکز بر پایه آنزیم

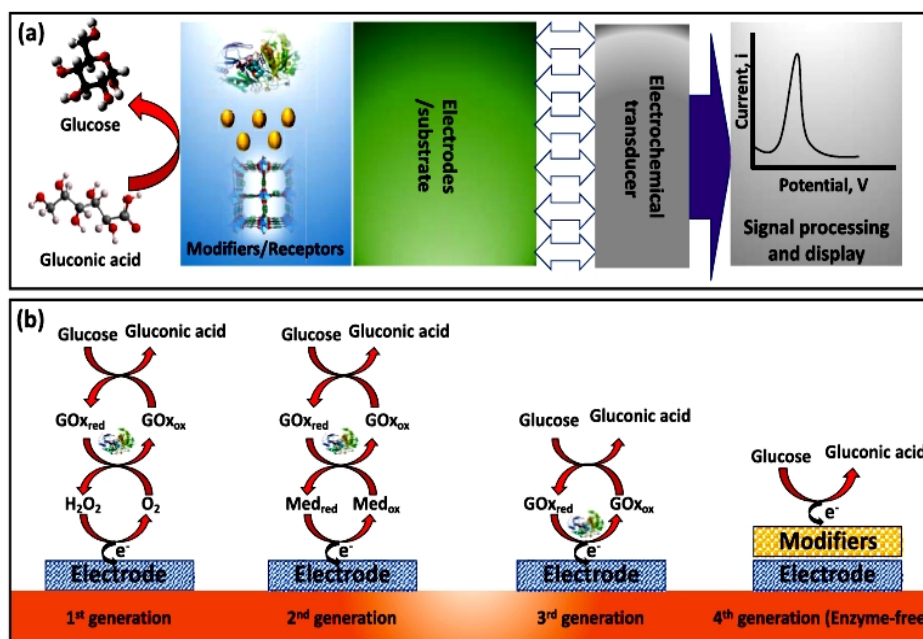
از زمان اعلام اولین الکتروود آنزیمی توسط کلارک و لیونس در طی دهه ۷۰، تلاش‌ها برای تولید و بهبود سنسورهای گلوکز، به ویژه بر اساس آمپرومتری، انجام شده است.

در شکل ۲ نخستین سنسورهای الکتروشیمیایی گلوکز بر پایه آنزیم که توسط کلارک طراحی شده، نشان داده شده است [۹].

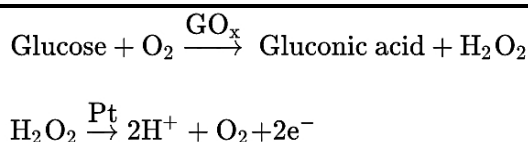
آپدایک و هیکس برای اولین بار GOx را در یک ژل روی الکتروود اکسیژن بی حرکت کردند و غلظت گلوکز را در مایعات بیولوژیکی اندازه گیری کردند [۱۰]. سنسور اوره، که گیلیو و مونتالو با به دام انداختن اوره آز بر روی الکتروود آمونیاک ساخته‌اند، الکتروود آنزیمی پتانسیومتری را به عنوان نوع دیگری

از سنسورهای گلوکز پیشنهاد می‌کند [۱۱]. اولین نمونه سنسور گلوکز پتانسیومتری توسط نیلسون و همکاران گزارش شد که G_{ox} را با pH متر جفت کردند [۱۲]. پیشرفت‌های تاریخی در سنسورهای گلوکز را می‌توان در سه نسل خلاصه کرد. همانطور که در شکل ۳ نشان داده شده است نسل اول سنسورهای گلوکز، از اکسیژن به عنوان یک واسطه الکترون بین G_{ox} و سطح الکتروود در حضور کوآنزیم فلاوین آدنین دی‌نوکلوئید (FAD) استفاده می‌کنند. G_{ox} باعث کاهش O_2 به H_2O_2 در حضور گلوکز می‌شود. میزان کاهش O_2 متناسب با غلظت گلوکز است که می‌تواند با اندازه‌گیری افزایش غلظت H_2O_2 یا کاهش غلظت O_2 تعیین شود. نسل اول

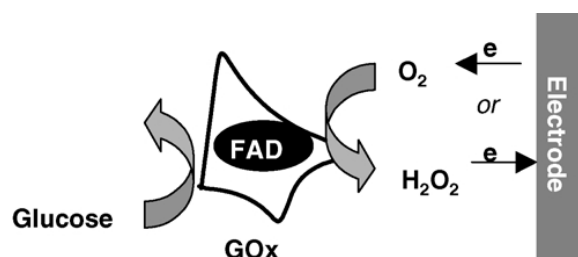
سنسورهای گلوکز از وابستگی اکسیژن یا تداخل گونه‌های الکتروفعال ردوکس رنج می‌برد [۱۱]. شکل ۴ ساختار کلی نسل دوم سنسورهای گلوکز را به تصویر می‌کشد که از واسطه‌های مصنوعی برای غلبه بر محدودیت اکسیژن تحت شرایط فشار کم اکسیژن استفاده می‌کنند. واسطه‌های الکترون با جابجایی الکترون‌ها بین آنزیم و الکتروود به سرعت انتقال الکترون را تسهیل می‌کنند [۱۳]. واسطه‌های الکترونی (M_{ox}/M_{red}) که معمولاً مورد استفاده قرار می‌گیرند، فرو/فری سیانید، هیدروکینون، فروسن و انواع رنگ‌های آلی ردوکس هستند [۱۴]. حضور سایر گونه‌های ردوکس، به عنوان مثال اکسیژن با واسطه‌ها رقابت می‌کنند.



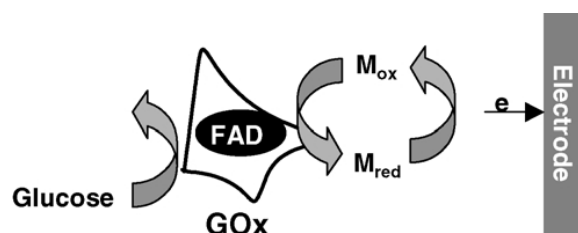
شکل ۱. شماتیکی از قسمت‌ها (a) و نسل‌های (b) مختلف سنسورهای الکتروشیمیایی گلوکز [۱]



شکل ۲. نخستین سنسور الکتروشیمیایی گلوکز بر پایه Pt اصلاح شده با G_{ox} [۹]



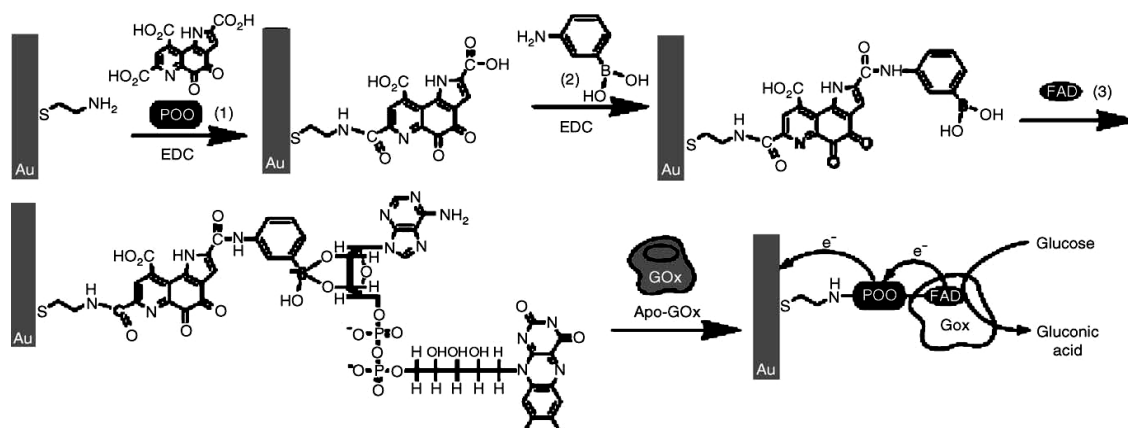
شکل ۳. شماتیکی از سنسورهای گلوکز آنزیمی متعلق به نسل اول [۱۱]



شکل ۴. شماتیکی از سنسورهای گلوکز آنزیمی متعلق به نسل دوم [۱۱]

به‌عنوان یک رله الکترون بود که با موفقیت کار می‌کند. همانطور که در شکل ۵ نشان داده شده است زیابست و همکاران، FAD را به عنوان رله تک لایه الکترونی (یعنی پیرولوکینولین کینون، PQQ) روی الکتروود متصل کرده و سپس GOx را بازسازی کردند [۱۶]. با استفاده از این استراتژی، آنها از آنزیم و الکتروود استفاده کردند. گودینگ و همکاران از نانولوله‌های کربنی برای اتصال محل فعال GOx به سطح الکتروود استفاده کردند [۱۷].

سنسورهای گلوکز نسل سوم بر اساس استراتژی انتقال الکترون مستقیم هستند. در این نوع از سنسور، الکترون‌ها مستقیماً از آنزیم به داخل الکتروود منتقل می‌شوند. با ارزش‌ترین مزیت این سنسورها حذف موفقیت آمیز تداخل‌های احتمالی است. دگانی و هلمر با اتصال کووالانسی تعدادی از مراکز انتقال دهنده الکترون به آنزیم، انتقال مستقیم الکترون از GOx به الکتروود را انجام دادند [۱۵]. یک روش جالب توسط آن‌ها استفاده از پلیمر ردوکس مبتنی بر اوسمیوم



شکل ۵. نمونه ای از سنسورهای گلوکز آنزیمی متعلق به نسل سوم. نحوه طراحی کونژوگه الکتروود-آنزیم برای اکسیداسیون مستقیم گلوکز [۱۷]

۴. معایب تشخیص گلوکز با استفاده از آنزیم

الف) ناپایداری

طی دهه‌های گذشته، مطالعات زیادی برای رفع مشکلات سنسورهای آنزیمی گلوکز انجام شده است. شایع‌ترین و جدی‌ترین مشکل، پایداری ناکافی ناشی از ماهیت آنزیم‌ها است که به سختی برطرف می‌شود؛ اگرچه GOx در مقایسه با سایر آنزیم‌ها کاملاً پایدار است، سنسورهای گلوکز بر اساس GOx همیشه در معرض تغییر شکل حرارتی و شیمیایی احتمالی در هنگام ساخت، ذخیره یا استفاده قرار می‌گیرند. با توجه به بررسی ویلسون و ترنر و منابع موجود در آن، GOx در $pH < 2$ و $pH > 8$ به سرعت فعالیت خود را از دست می‌دهد و درجه حرارت بالای $40^{\circ}C$ می‌تواند آسیب جدی به آنزیم ایجاد کند [۱۸]. علاوه بر این، پاسخ سنسورهای گلوکز تابعی از رطوبت است. رطوبت بالا و پایین ممکن است به میزان قابل‌توجهی برای سنسورهای مورد استفاده و همچنین ذخیره‌سازی مضر باشد. همه این موارد به همین دلیل است که سنسور گلوکز بدون آنزیم (نسل چهارم) بسیار مورد توجه قرار می‌گیرد.

ب) محدودیت اکسیژن

غلظت کم اکسیژن پاسخ اکثر الکترودهای آنزیمی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بر اساس گزارش‌های صورت گرفته، برخی از طراحی‌های پیچیده سیستم رله الکترون می‌توانند وابستگی به اکسیژن را به طور موثری کاهش دهند [۱۹]. اما حتی بهترین آن نیز کاملاً از اثرات فاکتور اکسیژن مستثنی نیستند زیرا مکان‌های واسطه الکترون باید با اکسیژن حل‌شده در محلول رقابت کنند. هر سنسوری که با اکسیداسیون گلوکز به صورت مستقیم در سطح الکتروود، جریان الکتریکی تولید می‌کند، نگرانی در مورد محدودیت اکسیژن را برطرف می‌کند. به نظر می‌رسد که احتمالاً جریان کاهش (احیا) اکسیژن تداخل ایجاد می‌کند زیرا پتانسیل احیای اکسیژن مثبت‌تر از پتانسیل

اکسیداسیون گلوکز است. خوشبختانه، با یافتن پتانسیل مناسب که کاهش مولکول‌های اکسیژن را تا حد ممکن تعدیل کند، چنین تداخلی به راحتی کاهش می‌یابد.

ج) پیچیدگی و عدم تکرارپذیری

برای یک الکتروود آنزیمی، یک یا چند لایه آنزیمی باید از طریق فرآیند بهینه‌سازی دقیق بر روی الکتروود برهنه قرار گیرد. چندین روش برای تثبیت آنزیم گزارش شده است که شامل جذب مستقیم، به دام انداختن سل-ژل، اتصال متقابل، پلیمریزاسیون و غیره می‌باشد [۲۰]. تولید انبوه و تجاری سازی سنسورهای گلوکز نیازمند روش ساده‌تر و تکرارپذیرتر می‌باشد. اکنون بیشتر سنسورهای یکبار مصرف گلوکز، در حال تجاری‌سازی هستند. از آنجا که حساسیت این سنسورهای گلوکز اساساً به فعالیت آنزیم‌های تثبیت‌شده بستگی دارد، تولید مجدد مسئله مهمی در کنترل کیفیت است. از این نظر، سنسورهای غیر آنزیمی (نسل چهارم) جایگزین مناسبی هستند.

۵. سنسورهای گلوکز غیر آنزیمی (نسل چهارم)

تلاش‌های مستمر برای اندازه‌گیری بدون آنزیم گلوکز از زمان مطالعات اولیه در مورد رفتار الکتروشیمی خود گلوکز انجام شده است [۱۱]. محققان بر روی دو موضوع تمرکز می‌کردند. یکی مکانیسم اکسیداسیون گلوکز در سطح پلاتین برهنه و دیگری اکسیداسیون الکتروکاتالیستی گلوکز. مطالعات مکانیسم، که هنوز هم به کارهای بیشتری نیاز دارند، نشان داد که سینتیک کلی اکسیداسیون گلوکز بسیار آهسته است و جریان فارادیک قابل توجهی تولید نمی‌کند. بیشتر فلزات خالص از جمله پلاتین که در حال حاضر بهترین کاتالیزورها محسوب می‌شوند، حساسیت مناسبی به گلوکز از خود نشان نمی‌دهند. علاوه بر حساسیت کم، الکتروود پلاتین دارای انتخاب‌پذیری کم و آلودگی با مواد مزاحم جذب شده است [۲۱]. در الکتروود پلاتین آلودگی توسط یون کلرید و گونه‌های جذب شونده آنقدر جدی است که

سیگنال‌های آمپرومتری با ادامه کار تقریباً ناپدید می‌شوند.

۶. تاریخچه ای از سنسورهای گلوکز غیر آنزیمی اولیه و محدودیت‌های آن‌ها

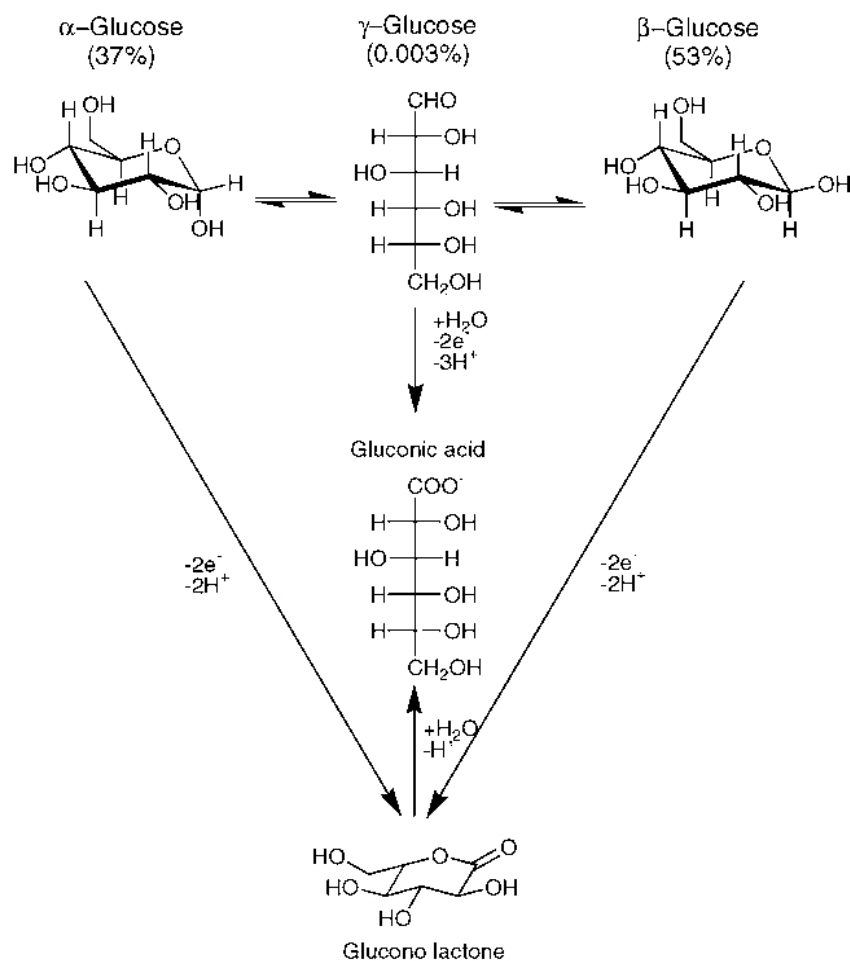
اولین هدف در سنسورهای گلوکز غیر آنزیمی افزایش حساسیت به گلوکز است. برای انجام این کار، تلاش‌های زیادی برای اصلاح سطح فلزات نجیب با سایر فلزات انجام شده است. بر اساس گزارش‌های ارائه شده، سطوح پلاتین اصلاح شده توسط برخی از فلزات سنگین مانند Bi, Pb, Tl یا WO_3 فعالیت کاتالیزوری را برای اکسیداسیون گلوکز نشان می‌دهند [۱۱]. با این حال، اکسیداسیون کاتالیزوری فقط در شرایط اسیدی یا بازی مشاهده شده است. علاوه بر این، سمیت عناصر فلزات سنگین فاکتور مهمی در ممانعت از استفاده عملی آن‌ها به شمار می‌رود. نکته دیگری که باید مورد توجه قرار گیرد تداخل و مزاحمت ناشی از گونه‌های الکتروفعال است. بیشتر سنسورهای گلوکز غیر آنزیمی، که تا به امروز پیشنهاد شده‌اند، هیچ واحد تشخیصی انتخاب پذیر برای گلوکز ندارند. بنابراین تشخیص گلوکز از سایر گونه‌های مزاحم الکتروفعال دشوار است.

چنین مشکلاتی را می‌توان تا حدودی توسط آلیاژ Pt-Pb (Pt_2Pb) برطرف کرد [۲۲]. در مقایسه با سطوح خالص پلاتین، گلوکز در پتانسیل‌های نسبتاً منفی تری بر روی سطوح Pt_2Pb به صورت الکتروشیمیایی اکسید می‌شود. به همین دلیل Pt_2Pb نسبت به گونه‌های تداخل کننده مانند آسکوربیک اسید، اوریک اسید و نسبتاً حساس نیست. علاوه بر این، Pt_2Pb نسبت به پلاتین خالص پاسخ‌های پایدار و بزرگتری تولید می‌کند. با این حال، با وجود چنین مزایای ارزشمندی، آلودگی سطحی Pt_2Pb توسط یون کلرید همچنان یک مشکل اساسی است. سیگنال آمپرومتری در حضور یون سدیم و کلر به سرعت کاهش می‌یابد و در نهایت تقریباً ناپدید می‌شود.

سنسور پتانسیومتری معمولاً برای تعیین غلظت بالاتر از $10^{-5} M$ ، که محدوده مورد نیاز برای اندازه‌گیری در بیشتر موارد است، مناسب هستند. به عنوان مثال سطح گلوکز خون در بدن طبیعی انسان بین ۴ تا ۷ میلی مولار است. پتانسیومتری به مدار عملیاتی بسیار ساده‌ای نیاز دارد. بنابراین، سنسورهای پتانسیومتری گلوکز بدون درگیر شدن آنزیم بخاطر ادغام با الکترودهای یون گزین مانند pH متر جذاب هستند. همچنین انتخاب‌پذیری، مسئله اصلی سنسورهای غیر آنزیمی و پتانسیومتری است. یک سنسور گلوکز پتانسیومتری بدون استفاده از آنزیم توسط شوچی و فروند گزارش شده است که در آن از غشاهای پلیمری با واحدهای بورونیک اسید استفاده می‌کنند که تمایل بالایی به واحد دی اول ساکارید دارند. این سنسور به گلوکز پاسخ داد اما حساسیت آن نسبت به فروکتوز از گلوکز بیشتر بوده است [۲۳].

۷. اکسیداسیون الکتروشیمیایی گلوکز

دو نوع همی استال گلوکز (α - و β -گلوکز) از طریق هیدرولیز کاتالیز شده با اسید از نوع آلدئید گلوکز (γ -گلوکز) به یکدیگر تبدیل می‌شوند. نسبت تعادل α -، β - و γ -گلوکز در شرایط فیزیولوژیکی ۳۷:۵۳:۰/۰۰۳ است. همانطور که در شکل ۶ مشاهده می‌شود، ارنست و همکاران مسیر کلی واکنش را نشان داده‌اند [۲۴]. برای α - و β -گلوکز، اتم هیدروژن متصل به کربن C_1 فعال می‌شود زیرا اسیدیته گروه OH همی استالی ($pK_a=12/3$) از OH الکلی قوی‌تر است ($pK_a=16$). بنابراین محصول اکسیداسیون الکتروشیمیایی α - و β -گلوکز، گلوکونو- γ -لاکتون است که با نیمه عمر تقریباً 10 min و با سرعت ثابت 10^{-3} s^{-1} در $pH = 2$ به اسید گلوکونیک هیدرولیز می‌شود. اکسیداسیون الکتروشیمیایی گلوکز به طور مستقیم اسید گلوکونیک تولید می‌کند. صرف نظر از اینکه گلوکونو- γ -لاکتون به عنوان واسطه درگیر باشد یا نه، اسید گلوکونیک محصول پایدار و نهایی اکسیداسیون دو الکترونی گلوکز است.



شکل ۶. تعادل حالت‌های مختلف گلوکز در یک محلول آبی و مسیرهای انتقال الکترون در واکنش‌های الکتروشیمیایی آن [۲۴]

۸. سطوح فلزی به عنوان سنسور الکتروشیمیایی غیر آنزیمی گلوکز

۹. پلاتین

بر اساس تحقیقات اولیه در مورد اکسیداسیون الکتروشیمیایی گلوکز روی پلاتین در بافر فسفات خنثی، ثابت شد که اکسیداسیون الکتروشیمیایی گلوکز شامل دهیدروژناسیون در کربن C_1 است [۲۵]. β -گلوکز واکنش‌پذیرترین گونه در میان اشکال غیرمعمول احتمالی است. ظاهراً واکنش ضعیف α -گلوکز به جهت هندسی اتم دهیدروژن متصل به کربن آنومریک نسبت داده می‌شود [۲۶]. به طور کلی اکسیداسیون الکتروشیمیایی گلوکز در سه دامنه بالقوه مورد بحث قرار گرفته است. منطقه بین ۰/۱۵ تا V به عنوان «منطقه دهیدروژن» نامیده می‌شود

[۲۴]. وقتی از پلاتین به عنوان الکترود کار استفاده می‌شود، گلوکز رفتار منحصر به فرد اکسیداسیون الکتروشیمیایی را در منطقه دهیدروژن ایجاد می‌کند. این رفتار ولتاژمتری در سطح الکترود غیر از پلاتین مشاهده نمی‌گردد. علاوه بر این، مواد آلی مانند الکل‌ها، اسیدها و آلدئیدها جریان اکسایش در منطقه دهیدروژن را نشان نمی‌دهند. اکسیداسیون گلوکز در منطقه دهیدروژن به اتم‌های دهیدروژن جذب شده مرتبط است.

پلاتین دارای چندین معایب برای تشخیص غیر آنزیمی گلوکز خون است. اول این که فعالیت کاتالیزوری الکترود پلاتین برای اکسیداسیون الکتروشیمیایی گلوکز به طور جدی توسط یون کلرید که در مایعات فیزیولوژیکی وجود دارد، افت پیدا می‌کند [۲۵]. دوم

این که سطح الکتروکاتالیزور پلاتین توسط مواد مختلف آلی مانند اسیدهای آمینه و مواد شیمیایی بیوشیمیایی مانند آسکوربیک اسید، کراتینین، اپی نفرین، اوره و اسید اوریک موجود در خون آلوده می‌شود [۲۷]. به عنوان مثال، پروتئین‌های خون مکان‌های کاتالیزوری سطح پلاتین را اشغال می‌کنند و در نتیجه عملکرد پلاتین به عنوان ماده سنسور گلوکز مختل می‌شود. اکثر مواد شیمیایی بیوشیمیایی و اسیدهای آمینه در خون که در بالا ذکر شد، اکسیداسیون گلوکز را مهار می‌کند و پلاتین حساسیت خود را نسبت به گلوکز از دست می‌دهد. علاوه بر این، محدوده خطی تشخیص گلوکز باریک‌تر می‌شود [۲۷]. سوم این که، الکتروکاتالیزور پلاتین فاقد فعالیت کاتالیزوری انتخاب پذیر است [۲۸]. در محلول‌های اسیدی، یک لایه از فلزاتی مانند Pb، Bi و Tl که به صورت الکتروشیمی بر روی پلاتین ترسیب شده‌اند، جریان اکسیداسیون گلوکز را به میزان قابل توجهی افزایش می‌دهند [۲۹]. فلزات ترسیب شده، اتم‌های هیدروژن جذب شده روی پلاتین برهنه را دفع می‌کنند و از تشکیل گونه‌های مزاحم نوع لاکتون جلوگیری می‌کنند [۳۰].

۱۰. طلا

الکترودهای طلای اصلاح شده با لایه‌ای از Ag [۳۱] و Hg [۳۲] نیز برای اکسیداسیون گلوکز در محلول‌های قلیایی مورد مطالعه قرار گرفتند. عون و همکاران اکسیداسیون گلوکز در محلول 0.1 NaOH میلی مولار در سطح طلا تحت پوشش با اتم‌های مختلف مانند مس، نقره، Ru، Pt، Pd و Cd را بررسی کردند. در این میان، الکتروکاتالیزور Au با تک لایه‌ای از Ag بزرگ‌ترین تغییر پتانسیل در جهت منفی و بالاترین فعالیت کاتالیزوری برای اکسیداسیون گلوکز را نشان داد [۳۱]. الکتروکاتالیزور Au اصلاح شده توسط Hg جریان اکسیداسیون زیادی را در مقایسه با Au برهنه در محلول قلیایی می‌دهد [۳۲]. ظاهراً چنین پیشرفت‌هایی به افزایش مقدار OH جذب شده در

الکتروکاتالیزور Au اصلاح شده توسط اتم حیوه نسبت داده می‌شود.

۱۱. نیکل

بر اساس گزارشات لو و همکارانش گلوکز بر روی سطح الکتروکاتالیزور Ni پاسخ آندی را در محلول بازی نشان می‌دهد [۳۳]. پیشنهاد شده است که مکانیسم این پاسخ آندی بخاطر زوج ردوکس $Ni^{2+/3+}$ در سطح اکسید شده نیکل است. یو و همکارانش پاسخ مخلوط نانوذرات Ni و گرافیت را نسبت به گلوکز بررسی کردند. طبق گزارش آن‌ها، این مخلوط حساسیت و پایداری بالایی به گلوکز نسبت به نیکل خالص را نشان داد [۳۴].

۱۲. آلیاژ

مالوک و همکارانش فعالیت کاتالیزوری آرایه الکترودهای آلیاژی حاوی Pt، Pb، Au، Pd و Rh را با استفاده از روش‌های ترکیبی تبدیل جریان آندی به فلورسانس مرئی بررسی کردند [۲۲]. الکتروکاتالیزور با بهترین ترکیب (به عنوان مثال، Pt_2Pb) اکسیداسیون گلوکز را در نزدیکی پتانسیل استاندارد آن، در یک محلول بدون آنزیم با pH خنثی کاتالیز می‌کند. علاوه بر این نسبت به عوامل تداخلی مانند آسکوربیک اسید، استامیدوفنول و اوریک اسید که در پتانسیل‌های کمی مثبت تر اکسید می‌شوند، حساسیت ندارد. از طرف دیگر یئو و جانسون در مورد پاسخ آندی به گلوکز در آلیاژهای پایه مس، نیکل، آهن و منگنز مطالعه کردند. آلیاژ Mn_5Cu_{95} از الکترودهای آلیاژی آزمایش شده بیشترین حساسیت را در برای تشخیص آندی گلوکز در محیط بازی نشان داد. توضیح داده شد که چنین افزایش حساسیت به گلوکز در Mn_5Cu_{95} ناشی از پیش جذب مولکول‌های گلوکز در سایت‌های Mn است [۳۵].

در محلول اسیدی کامپوزیت Pt و WO_3 فعالیت مداوم برای اکسیداسیون گلوکز در پتانسیل‌های زیر ۰/۲۵ از خود نشان می‌دهند. حد واسط اصلی برای اکسیداسیون گلوکز بر روی Pt/WO_3 ، گلوکون-

لاکتون است، یعنی به راحتی در محلول هیدرولیز شده و اسید گلوکونیک ایجاد می‌کند. اکسیداسیون بیشتر گلوکون-لاکتون به پتانسیل‌های بالاتر از ۰/۲ ولت رخ می‌دهد [۳۶]. در سطح الکترودهای اصلاح شده شیمیایی با فتالوسیانین [۳۷] و اکسید مس [۳۸] اکسیداسیون الکتروکاتالیستی گلوکز در محلول‌های بازی رخ می‌دهد.

۱۳. مس

مس به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است و انواع مختلفی از سنسورهای گلوکز مبتنی بر Cu ایجاد شده است. به عنوان مثال، Cu [۳۹-۴۳]، CuO [۴۴-۴۸]، Cu₂O [۴۹-۵۱] و Cu@CuO [۵۲-۵۴] مکانیسم‌های واکنش مشابه Ni می‌توانند در اکسیداسیون گلوکز بر روی الکترودهای مبتنی بر Cu، با زوج ردوکس Cu^{II}(OH)₂/Cu^{III} یا Cu^{II}O/Cu^{III}OOH و Cu^{III}OOH به عنوان مرکز واکنش اعمال شوند. ولتاموگرام‌های حلقوی مواد مبتنی بر مس دارای پیک اکسیداسیون مس(II) گسترده‌ای در حدود ۰/۳ تا ۰/۵ ولت (نسبت به الکتروود مرجع Ag/AgCl) هستند. با این وجود پیک اکسیداسیون (II) Cu حاوی جریان‌های پس زمینه زیادی است به طوری که در بعضی موارد پیک اکسیداسیون گلوکز تقریباً قابل تشخیص نیست. واکنش‌های رقابتی مانند واکنش الکتروشیمیایی اکسیژن می‌تواند سیگنال آندی حاصل از اکسیداسیون گلوکز را مختل کرده و باعث ایجاد خطا در اندازه‌گیری گلوکز شود.

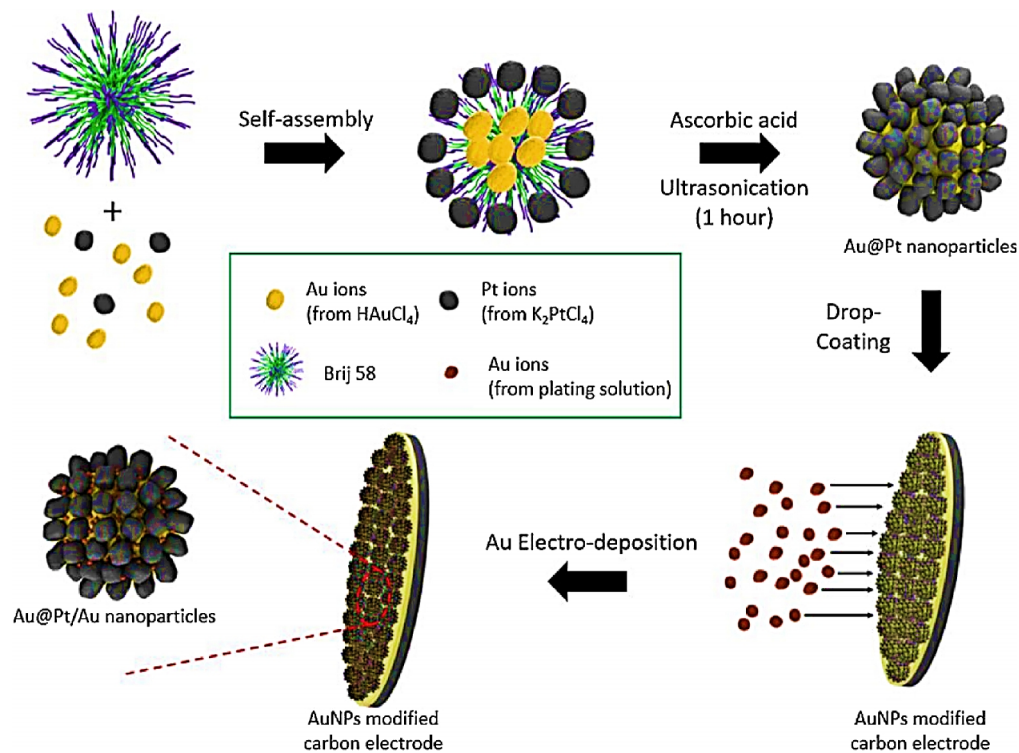
۱۴. کاربرد نانومواد در سنسورهای الکتروشیمیایی غیر

آنزیمی گلوکز

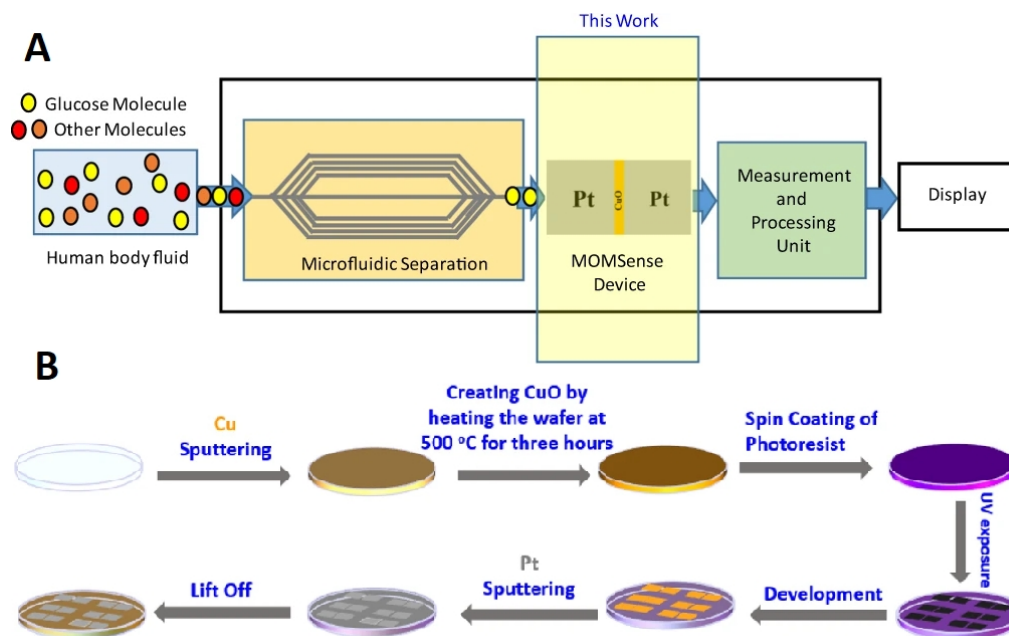
برای ساخت سنسورهای گلوکز بدون آنزیم کارآمد، حساس، انتخابی، کم هزینه و بسیار پایدار، ایجاد الکتروکاتالیزورهای موثر مناسب، برای سنجش الکتروشیمیایی بسیار مهم است. علاوه بر این، آن‌ها باید بتوانند غلظت گلوکز را در نمونه‌های بیولوژیکی تحت شرایط فیزیولوژیکی، بدون هیچ گونه فرایند پس/پیش اصلاحی الکتروود تشخیص دهند [۵۵].

برخلاف سنسورهای مبتنی بر آنزیم، نانو کاتالیزورهای غیر بیولوژیکی یا عناصر تشخیص مولکولی از مزیت پایداری و ارزان بودن برخوردار هستند [۱]. در این راستا، فناوری نانو نقش مهمی دارد. تا به امروز، نانومواد مختلفی برای اکسیداسیون مستقیم الکتروشیمیایی گلوکز تولید شده‌اند مانند: فلزات (Au, Ag, Ni, Cu, Co و غیره) [۵۶، ۵۷]، اکسیدهای فلزی (NiO, CuO, Co₂O₃ و غیره) [۵۸]، سولفیدهای فلزی [۵۷]، چارچوب فلزی-آلی (MOF) [۵۹] و چارچوب آزولات-فلزی (MAF) [۶۰]. حتی اگر این نانومواد بدون نیاز به GOx بتوانند گلوکز را با موفقیت اکسید کنند، اکثر آن‌ها در pH فیزیولوژیکی کار نمی‌کنند، بلکه در pH بسیار بالایی الکتروفعال هستند [۱]. نانومواد مبتنی بر Pt و Au رفتار متفاوتی دارند و در واقع قادر به اکسیداسیون الکتروشیمیایی گلوکز در شرایط pH فیزیولوژیکی هستند. آن‌ها شامل نانو کامپوزیت‌های Au / Pt- black / Nafion [۶۱]، نانوذرات آلیاژ Pt₃Fe با پشتیبانی کربن [۶۲]، نانوذرات Pt₃Pd و کامپوزیت اکسید گرافن کاهش یافته [۶۳]، نانو سیم دی اکسید تیتانیوم-پلی (اسید ۳ آمینوفنیل بورونیک)- نانو کامپوزیت سه تایی نانوذره [۶۴]، و نانوذرات Au ترسیب شده بر روی نانولوله‌های کربنی [۶۴] هستند. نانو ساختارهای بر پایه Pt, Au و آلیاژها/کامپوزیت های آن‌ها فعالیت کاتالیزوری بالایی برای اکسیداسیون گلوکز در pH خنثی نشان دادند. به عنوان مثال، شیم و همکاران از الکتروود کربن اصلاح شده نانوذرات هسته-پوسته Au@Pt برای تشخیص غیر آنزیمی گلوکز در شرایط pH بیولوژیکی (شکل ۷) استفاده کردند. این سنسور دارای دو ناحیه خطی وسیع غلظت، (۵-۱۰ میکرومولار و ۰/۱-۱۰ میلی مولار در محلول بافر فسفات (PBS) با pH=۷/۴) و حد تشخیص (LOD) ۴۴۵ نانومولار برای گلوکز می‌باشد [۶۵]. در گزارش دیگری، آبوناهلا و همکارانش از دستگاه‌های سنسور فلز اکسید فلز (MOMSense) جدید Pt/CuO/Pt

برای تشخیص غیر آنزیمی گلوکز استفاده کردند و می‌توانستند گلوکز را محدوده خطی از ۲/۲-۱۰ میلی‌مولار اندازه‌گیری کنند (شکل ۸).



شکل ۷. مراحل ساخت الکتروود کربن اصلاح شده نانوذرات هسته-پوسته Au@Pt برای تشخیص غیر آنزیمی گلوکز [۶۵]



شکل ۸. A. دستگاه MOMSense و B. روش ساخت Pt/CuO/Pt [۶۶]

جدول ۱. برخی از سنسورهای الکتروشیمیایی غیر آنزیمی گزارش شده برای سنجش گلوکز در pH بیولوژیکی

Working Electrode	Linear range (mM)	LOD (μ M)	Electrolyte	Working potential(V)	Ref.
Pt nanoflower/GO	0.002–20.3	2	PBS (pH=7.4)	0.47	[۶۷]
Cu nanowires-MOFs-GO	0.02–26.6	7	PBS (pH=7.4)	0.3	[۶۸]
Pt/MWCNT	0.0–20	1.1	PBS (pH=7.4)	0.55	[۶۹]
Au nano coral	0.05–30	10	PBS (pH=7.4)	–0.1	[۷۰]
PtAu/C	0.0–10	2	PBS (pH=7.4)	0.35	[۷۱]
Au thin films	0.01–100	10	PBS (pH=7.4)	–0.3 to 0.7	[۷۲]
Pt ₂ Pb alloy	0.0–10	–	PBS (pH=7.4)	–0.15	[۷۲]
3D Cu@Cu ₂ O Aerogels	0.1–10	54	PBS (pH=7.4)	0.6	[۷۳]
Graphene/CuO	5.0–14	5	PBS (pH=7.4)	–0.05	[۷۴]
Au/Pt–black	1.0–40	23	PBS (pH=7.4)	0.12	[۷۳]
Au NP/GONR	0.0005–10	5	PBS (pH=7.0)	0.2	[۷۵]
Pd@Pt CINPs	1.0–8.5	0.82	PBS (pH=7.4)	–0.1	[۷۶]
Pt ₃ Ru NP/GCE	0.0005–10	0.3	PBS (pH=7.4)	0.05	[۷۷]
PtRu/MWCNT/IL	0.2–15	50	PBS (pH=7.4)	–0.1	[۷۸]
PtNi/graphene	up to 35	10	PBS (pH=7.4)	–0.35	[۷۹]
PtPb nanoparticles/MWCNTs	up to 11	7	PBS (pH=7.4)	–0.15	[۸۰]
PtAu/MWCNTs	up to 24.44	10	PBS (pH=7.4)	0.3	[۸۱]
Pt nano cluster/graphene	1.0–25	30	PBS (pH=7.4)	0.05	[۸۲]
Co@Pt	1.0–30	300	PBS (pH=7.4)	–0.05	[۸۳]
Pt NP/Carbon nanotubes	0.05–10	20	PBS (pH=7.4)	–0.3	[۸۴]
Nano porous Pt	1.0–10	800	PBS (pH=7.4)	0.4	[۸۵]
3D honeycomb like nano porous Au	0.02–17.3	200	PBS (pH=7.4)	0.35	[۲]
TiO ₂ -Au	0.05–3	45	PBS (pH=7.4)	–0.8 to 1.2	[۸۶]
PtNPs/BSA-rGO	0.02–7.5	2	PBS (pH=7.4)	0.5	[۸۷]
Mesoporous Pt	0.0–10	9.6	PBS (pH=7.4)	0.45	[۸۸]
Pt@CNOs	2.0–28	90	PBS (pH=7.4)	0.45	[۸۹]
(Pd core/Pt shell)–graphene	1.0–23	5	PBS (pH=7.4)	0.1	[۹۰]
PtPd/rGO	0.1–22		PBS (pH=7.4)	0	[۹۱]
CuNBs	1.13	10	NaOH	+0.6	[۹۲]
CuNWs	3	0.035	NaOH	+0.6	[۹۳]
CuNRs	0.8	0.008	NaOH	+0.55	[۹۴]
CuNPs	7.2	0.038	NaOH	+0.55	[۹۵]
CuNPs	3	0.5	NaOH	+0.65	[۹۶]
Cu nanocluster/MWCNT	3.5	0.21	NaOH	+0.65	[۹۷]
Cu nanocube/MWCNT	7.5	1	NaOH	+0.55	[۹۸]

CuNP/MWCNT	7.5	2	NaOH	+0.63	[۹۹]
CuNP@TiC/C	5.2	0.2	NaOH	+0.6	[۱۰۰]
CuNP@porous carbon matrix	-	0.6	NaOH	+0.55	[۱۰۱]
Cu framework/sandpaper	4.6	0.03	NaOH	+0.45	[۴۲]
CuNP/GO/SWCNT	4.538	0.34	NaOH	+0.5	[۱۰۲]
CuNP/NGr	4.5	1.3	NaOH	+0.5	[۱۰۳]
CuNP/PEDOT/GO	1.3	0.047	NaOH	+0.55	[۱۰۴]
CuNW/rGO	11	0.2	NaOH	+0.58	[۱۰۵]
CuNF/rGO	13	0.5	NaOH	+0.6	[۱۰۶]
CuNP/rGO	1	1.2	NaOH	+0.45	[۱۰۷]
CuAg/NF	3.5	0.08	NaOH	+0.55	[۱۰۸]
AgNP/GO	14	4	NaOH	+0.6	[۱۰۹]
Ni/GO	2.7	5	NaOH	+0.5	[۱۱۰]

دستگاه MOMSense در کانال‌های میکروسیالی گنجانده شده بود، که توسط محلول‌های حاوی گلوکز با استفاده از یک روش جداسازی مناسب استخراج و جدا می‌شود و توسط Pt/CuO/Pt اندازه‌گیری انجام می‌شود [۶۶]. تعداد زیادی از گزارشات مربوط به نانوساختار Pt یا کامپوزیت‌های Pt برای تشخیص الکتروشیمیایی گلوکز در pH فیزیولوژیک است. در جدول ۱ برخی از مقالات منتشر شده در ده سال گذشته برای سنسورهای الکتروشیمیایی غیر آنزیمی سنجش گلوکز در pH بیولوژیکی آمده است. بیشتر سنسورهای گزارش شده برای شناسایی گلوکز در محدوده غلظت معمول در مایعات بیولوژیکی با موفقیت به کار گرفته شدند و به عنوان سیستم‌های امیدوار کننده یا تجاری سازی آینده پیشنهاد شدند. با این حال، در pH فیزیولوژیکی، آنها به دلیل واسطه‌های جذب شده از طریق فرآیند اکسیداسیون از اثر مسمومیت و آلودگی سطح الکترود رنج می‌برند. بعلاوه، الکترودهای مبتنی بر Pt به دلیل توانایی اکسیداسیون سایر مولکول‌های آلی، توانایی زیادی در جذب پروتئین و انتخاب کم در اکسیداسیون گلوکز دارند. به طور کلی، این پدیده‌ها پاسخ‌های ناپایدار ایجاد می‌کنند، و سنجش دقیق غلظت گلوکز در

نمونه‌های واقعی با مشکل مواجه می‌شود [۱۱]. بنابراین، به عنوان جایگزینی برای مواد مبتنی بر Pt، محققان ساختارهای مختلف نانو از Au و کامپوزیت‌های آن را برای تشخیص الکتروشیمیایی غیر آنزیمی گلوکز در pH فیزیولوژیکی ایجاد کردند. این بدان دلیل است که ساختارهای نانو Au با افزایش سطح، گیرنده‌های زیستی متصل به سطح را بیشتر در دسترس قرار می‌دهند، که برای دستیابی به حساسیت بالا برای اکسیداسیون گلوکز نیز سودمند است. باید در نظر گرفته شود که سنسورهای مبتنی بر طلا نیز علی‌رغم عملکرد خوب آنها از نظر حساسیت و LOD، در pH فیزیولوژیک، به دلیل واسطه‌ها نیز از اثر مسمومیت سطح الکترود رنج می‌برند و همچنین گران‌تر از Pt هستند [۱]. بنابراین هنوز تلاش برای تولید نانومواد جدید وجود دارد که می‌توانند اکسیداسیون گلوکز را به صورت غیر آنزیمی، با هزینه کم و عاری از اثرات مسمومیت کاتالیز کنند.

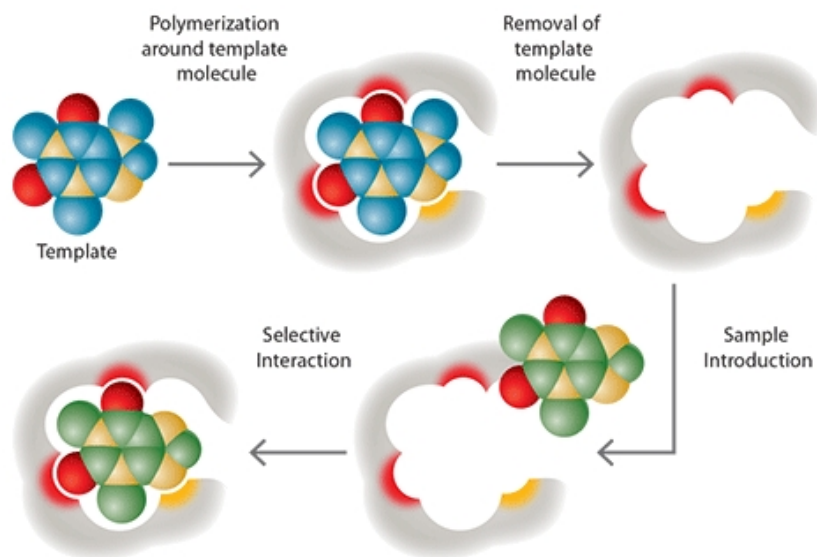
۱۵. پلیمر قالب مولکولی (MIP)

پلیمر قالب مولکولی (MIP) به پلیمرهایی گفته می‌شود که در طول سنتز، مکان‌های مشخص برای یک هدف خاص در پلیمر ایجاد می‌شود. که موجب میل شدید این پلیمر به برهم‌کنش با یک مولکول

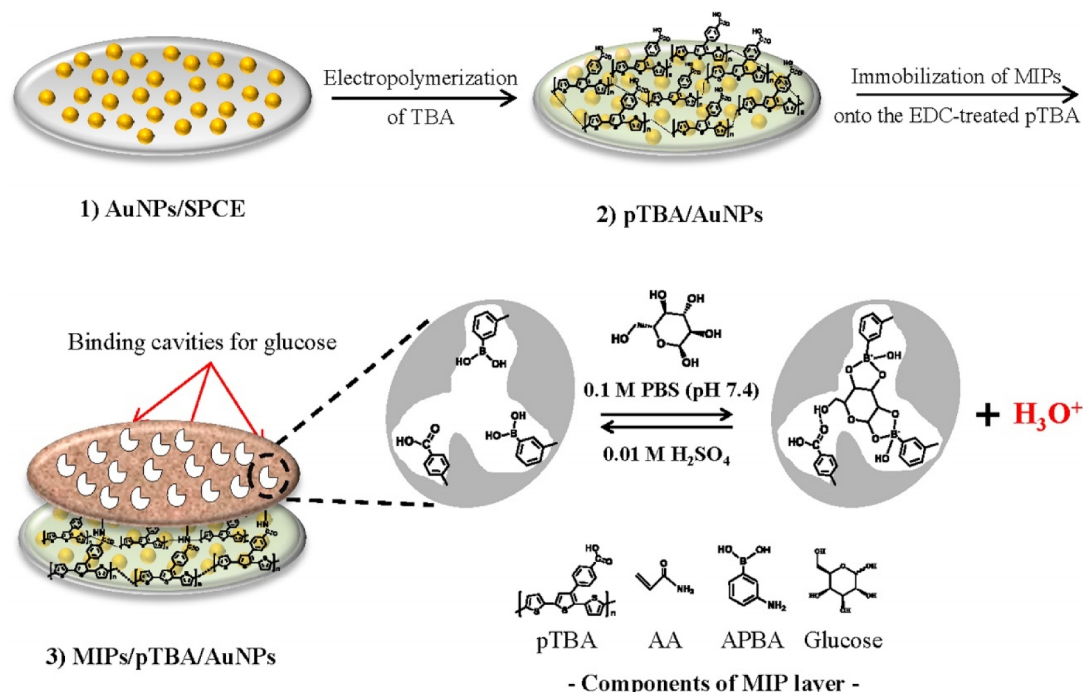
بودن آن‌ها است) را با مزایای ذاتی سنسورهای الکتروشیمیایی (که قابلیت حمل بودن آن، داشتن سرعت آنالیز بالا، کارکرد آسان، سادگی و حساسیت بالا است) ترکیب می‌کنند. تاکنون سنسورهای خیلی محدودی بر پایه MIP برای سنجش گلوکز گزارش شده است [۱۱۱-۱۱۳].

دانگ و همکارانش یک سنسور گلوکز پتانسیومتری غیرآنزیمی برای تعیین گلوکز در سطح میکرومولار در بزاق را بر پایه MIP گزارش کرده‌اند. یک MIP مخصوص بر روی الکتروود کربنی چاپ شده اصلاح شده با نانوذرات طلا ترسیب گردید. پاسخ پتانسیومتری در شرایط بهینه شده یک محدوده خطی وسیع از ۰/۳۲ تا ۱۰۰۰ میکرومولار، با حد تشخیص ۰/۱۹ میکرومولار به نمایش گذاشته است. شماتیک کلی از نحوه ساخت این سنسور در شکل ۱۰ نشان داده شده است [۱۱۱].

خاص می‌شود. این بر هم‌کنش همانند برهم‌کنش آنتی‌بادی-آنتی‌ژن می‌باشد. بنابراین گاهی به MIP آنتی‌بادی مصنوعی هم گفته می‌شود (شکل ۹). طی دهه‌های گذشته، MIP یکی از مهم‌ترین و موثرترین روش‌ها در سنتز مواد با قابلیت گزینش پذیری مولکولی بوده است. در این پلیمرها از یک قالب مولکولی، به منظور ایجاد محل‌های اتصال معین در پلیمرهای شبکه‌ای شده، استفاده می‌شود. مراحل لازم برای رسیدن به MIP شامل شبکه‌ای شدن مونومرهای عامل‌دار یا پیش‌سازهای معدنی بر روی قالب مولکولی است، قالب مولکولی کنترل مکان و جهت‌گیری بلوک‌های ساختمان مولکولی را از طریق برهم‌کنش‌های کووالانسی یا غیرکووالانسی بر عهده دارد. پس از عمل پلیمریزاسیون، قالب مولکولی جدا می‌شود تا مکمل محل‌های اتصال در پلیمر شبکه‌ای شده بدست آید [۱۱۱]. سنسورهای الکتروشیمیایی مبتنی بر MIP، مزایای MIPها (که عمدتاً انتخاب پذیر



شکل ۹. شماتیک کلی از نحوه سنتز MIP



شکل ۱۰. شماتیک کلی از یک سنسور گلوکز بر پایه MIP [۱۱]

نتیجه‌گیری

سنسورهای غیر آنزیمی گلوکز به عنوان یک گزینه جذاب برای غلبه بر محدودیت‌های ذاتی سنسورهای آنزیمی مورد توجه بسیاری قرار گرفته‌اند و انتظار می‌رود راه حلی برای مسئله پایداری و همچنین فرآیند پیچیده و غیرقابل اصلاح برای تولید انبوه سنسورهای آنزیمی ارائه دهند. پیشرفت سریع در فناوری نانو و نانومواد در ۱۰ سال گذشته به پیچیدگی و تنوع بخشیدن به این مبحث تحقیقاتی دامن زده است.

بسیاری از مواد با ساختار نانو مرتباً گزارش می‌شوند و ویژگی‌های جدید آنها نشان دهنده فرصت‌ها جدید است. تجاری سازی سنسورهای غیر آنزیمی گلوکز ممکن است یکی از موضوعات اصلی باشد. تحقیقات آینده در مورد سنسور غیر آنزیمی گلوکز فراتر از نوارهای یکبار مصرف برای تعیین سطح گلوکز خون انسان خواهد بود. به عنوان مثال تراشه‌های

میکروسیال پیشرفته می‌تواند منجر به یک گلوکومتر قابل حمل با قابلیت چندین بار استفاده باشد. با آنکه درک واضح‌تری از مکانیسم اکسیداسیون مستقیم گلوکز در سطح فلزات و الکترودهای کربنی همچنان نامشخص هستند و هیچ مکانیزم مورد توافق جهانی برای اکسیداسیون گلوکز غیر آنزیمی وجود ندارد. ولی سنسورهای غیر آنزیمی گلوکز حساسیت بالا، امکان پایداری طولانی مدت، مقاومت در برابر پیامدهای حرارتی و هزینه ساخت پایین، روش ساخت ساده و قابل تکرار را ارائه می‌دهند و به همین ترتیب نیاز به یک رویکرد جدید در طراحی و توسعه دارند.

تشکر و قدردانی

این مقاله مروری مستخرج از پایان نامه دانشجویی با کد اخلاق IR.ARUMS.REC.1399.446 می‌باشد.

References

- 1- Adeel M, Rahman MM, Caligiuri I, Canzonieri V, Rizzolio F, Daniele S. Recent advances of electrochemical and optical enzyme-free glucose sensors operating at physiological conditions. *Biosens Bioelectron*. 2020 Oct;165:112331.
- 2- Pandey SK, Sharma V. World diabetes day 2018: battling the emerging epidemic of diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Nov;66(11):1652.
- 3- Xiao J, Liu Y, Su L, Zhao D, Zhao L, Zhang X. Microfluidic chip-based wearable colorimetric sensor for simple and facile detection of sweat glucose. *Anal Chem*. 2019 Sep;91(23):14803-7.
- 4- Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, et al. Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes*. 2002 Sep; 51(9):2796-803.
- 5- Hwang DW, Lee S, Seo M, Chung TD. Recent advances in electrochemical non-enzymatic glucose sensors—a review. *Anal Chim Acta*. 2018 Nov;1033:1-34.
- 6- Dincer C, Bruch R, Costa-Rama E, Fernandez-Abedul MT, Merkoci A, Manz A, et al. Disposable sensors in diagnostics, food, and environmental monitoring. *Adv Mater*. 2019 Jul;31(30):1806739.
- 7- Du Toit H, Di Lorenzo M. Glucose oxidase directly immobilized onto highly porous gold electrodes for sensing and fuel cell applications. *Electrochim Acta*. 2014 Aug;138:86-92.
- 8- Mitsou E, Xenakis A, Zoumpanioti M. Oxidation catalysis by enzymes in microemulsions. *Catalysts*. 2017 Feb;7(2):52.
- 9- Clark Jr LC, Lyons C. Electrode systems for continuous monitoring in cardiovascular surgery. *Ann N Y Acad Sci*. 1962 Oct;102(1):29-45.
- 10- Updike SJ, Hicks GP. The enzyme electrode. *Nature*. 1967 Jun;214(5092):986-8.
- 11- Park S, Boo H, Chung TD. Electrochemical non-enzymatic glucose sensors. *Anal Chim Acta*. 2006 Jan. 556(1): p. 46-57.
- 12- Nilsson H, Akerlund AC, Mosbach K. Determination of glucose, urea and penicillin using enzyme-pH-electrodes. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*. 1973 Sep;320(2):529-34.
- 13- Bowers LD, Carr PW. Immobilized enzymes in Anal. Chem Adv Biochem Eng. 1980;15:89-129.
- 14- Cass AE, Davis G, Francis GD, Hill HA, Aston WJ, Higgins IJ, et al. Ferrocene-mediated enzyme electrode for amperometric determination of glucose. *Anal Chem*. 1984 Apr;56(4):667-71.
- 15- 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 Mar;91(6):1285-9.
- 16- Zayats M, Katz E, Willner I. Electrical contacting of glucose oxidase by surface-reconstitution of the apo-protein on a relay-boronic acid-FAD cofactor monolayer. *J Am Chem Soc*. 2002 Mar;124(10):2120-1.
- 17- Liu J, Chou A, Rahmat W, Paddon-Row MN, Gooding JJ. Achieving direct electrical connection to glucose oxidase using aligned single walled carbon nanotube arrays. *Electroanalysis*. 2005 Jan;17(1):38-46.
- 18- Wilson R, Turner AP. Glucose oxidase: an ideal enzyme. *Biosens Bioelectron*. 1992 Jan;7(3):165-85.
- 19- Mano N, Heller A. Detection of glucose at 2 fM concentration. *Anal Chem*. 2005 Jan;77(2):729-32.
- 20- Prodromidis MI, Karayannis MI. Enzyme based amperometric biosensors for food analysis. *Electroanalysis*. 2002 Feb;14(4):241-61.
- 21- Ernst S, Heitbaum J, Hamann CH. The electrooxidation of glucose in phosphate buffer solutions: Part I. Reactivity and kinetics below 350 mV/RHE. *J. electroanal. chem. interfacial electrochem*. 1979 Jun-Jul;100(1-2):173-83.
- 22- Sun Y, Buck H, Mallouk TE. Combinatorial discovery of alloy electrocatalysts for amperometric glucose sensors. *Anal Chem*. 2001 Apr;73(7):1599-604.
- 23- Shoji E, Freund MS. Potentiometric saccharide detection based on the p K a changes of poly (aniline boronic acid). *J Am Chem Soc*. 2002 Oct;124(42):12486-93.
- 24- Ernst S, Heitbaum J, Hamann CH. The electrooxidation of glucose in phosphate buffer solutions: kinetics and reaction mechanism. *Ber Bunsenges Phys Chem*. 1980 Jan;84(1):50-5.

- 25- Skou EM. Inhibition of electrochemical oxidation of glucose at platinum at pH= 7.4 by chloride-ions. *Acta Chem Scand*. 1973 Jan;27(6):2239-41.
- 26- Largeaud F, Kokoh KB, Beden B, Lamy C. On the electrochemical reactivity of anomers: electrocatalytic oxidation of α - and β -D-glucose on platinum electrodes in acid and basic media. *J Electroanal Chem*. 1995 Nov;397(1-2):261-9.
- 27- Gough DA, Anderson FL, Giner J, Colton CK, Soeldner JS. Effect of coreactants on electrochemical glucose oxidation. *Anal Chem*. 1978 Jun;50(7):941-4.
- 28- Vassilyev YB, Khazova OA, Nikolaeva NN. Kinetics and mechanism of glucose electrooxidation on different electrode-catalysts: Part I. Adsorption and oxidation on platinum. *J electroanal chem interfacial electrochem*. 1985 Dec;196(1):105-25.
- 29- Xonoglou N, Kokkinidis G. Catalysis of the oxidation of monosaccharides on platinum surfaces modified by underpotential submonolayers. *Bioelectrochem Bioenergetics*. 1984 Sep;12(5-6):485-98.
- 30- Sakamoto M, Takamura K. Catalytic oxidation of biological components on platinum electrodes modified by adsorbed metals: Anodic oxidation of catecholamines. *J electroanal chem interfacial electrochem*. 1983 Jan;155:251-60.
- 31- Aoun SB, Bang GS, Koga T, Nonaka Y, Sotomura T, Taniguchi I. Electrocatalytic oxidation of sugars on silver-UPD single crystal gold electrodes in alkaline solutions. *Electrochem commun*. 2003 Apr;5(4):317-20.
- 32- Matsumoto F, Harada M, Koura N, Uesugi S. Electrochemical oxidation of glucose at Hg adatom-modified Au electrode in alkaline aqueous solution. *Electrochem commun*. 2003 Jan;5(1):42-6.
- 33- Luo P, Zhang F, Baldwin RP. Comparison of metallic electrodes for constant-potential amperometric detection of carbohydrates, amino acids and related compounds in flow systems. *Anal Chim Acta*. 1991 Jan;244:169-78.
- 34- You T, Niwa O, Chen Z, Hayashi K, Tomita M, Hirono S. An amperometric detector formed of highly dispersed Ni nanoparticles embedded in a graphite-like carbon film electrode for sugar determination. *Anal Chem*. 2003 Oct;75(19):5191-6.
- 35- Yeo IH, Johnson DC. Anodic response of glucose at copper-based alloy electrodes. *J Electroanal Chem*. 2000 Apr;484(2):157-63.
- 36- Zhang X, Chan KY, Tseung AC. Electrochemical oxidation of glucose by PtWO₃ electrode. *J Electroanal Chem*. 1995 Apr;386(1-2):241-3.
- 37- Santos LM, Baldwin RP. Liquid chromatography/electrochemical detection of carbohydrates at a cobalt phthalocyanine containing chemically modified electrode. *Anal Chem*. 1987 Jul;59(14):1766-70.
- 38- Xie Y, Huber CO. Electrocatalysis and amperometric detection using an electrode made of copper oxide and carbon paste. *Anal Chem*. 1991 Sep;63(17):1714-9.
- 39- Guo MM, Xia Y, Huang W, Li Z. Electrochemical fabrication of stalactite-like copper micropillar arrays via surface rebuilding for ultrasensitive nonenzymatic sensing of glucose. *Electrochim Acta*. 2015 Jan;151:340-6.
- 40- Wei C, Liu Y, Li X, Zhao J, Ren Z, Pang H. Nitrogen-doped carbon-copper nanohybrids as electrocatalysts in H₂O₂ and glucose sensing. *Chem Electro Chem*. 2014 Apr;1(4):799-807.
- 41- Mei L, Zhang P, Chen J, Chen D, Quan Y, Gu N, et al. Non-enzymatic sensing of glucose and hydrogen peroxide using a glassy carbon electrode modified with a nanocomposite consisting of nanoporous copper, carbon black and nafion. *Microchimica Acta*. 2016 Apr;183(4):1359-65.
- 42- Hou L, Zhao H, Bi S, Xu Y, Lu Y. Ultrasensitive and highly selective sandpaper-supported copper framework for non-enzymatic glucose sensor. *Electrochim Acta*. 2017 Sep;248:281-91.
- 43- Guo MM, Wang PS, Zhou CH, Xia Y, Huang W, Li Z. An ultrasensitive non-enzymatic amperometric glucose sensor based on a Cu-coated nanoporous gold film involving co-mediating. *Sens Actuators B: Chem*. 2014 Nov;203:388-95.
- 44- Cherevko S, Chung CH. The porous CuO electrode fabricated by hydrogen bubble evolution and its application to highly sensitive non-enzymatic glucose detection. *Talanta*. 2010 Jan;80(3):1371-7.
- 45- Ma X, Zhao Q, Wang H, Ji S. Controlled synthesis of CuO from needle to flower-like particle morphologies for highly sensitive glucose detection. *Int J Electrochem Sci*. 2017 Sep;12:8217-26.

- 46- Wang X, Liu E, Zhang X. Non-enzymatic glucose biosensor based on copper oxide-reduced graphene oxide nanocomposites synthesized from water-isopropanol solution. *Electrochim Acta*. 2014 Jun;130:253-60.
- 47- Xu W, Dai S, Wang X, He X, Wang M, Xi Y, et al. Nanorod-aggregated flower-like CuO grown on a carbon fiber fabric for a super high sensitive non-enzymatic glucose sensor. *J Mater Chem B*. 2015;3(28):5777-85.
- 48- Zhang Y, Liu Y, Su L, Zhang Z, Huo D, Hou C, et al. CuO nanowires based sensitive and selective non-enzymatic glucose detection. *Sens Actuators B: Chem*. 2014 Feb;191:86-93.
- 49- El Khatib KM, Hameed RA. Development of Cu₂O/Carbon Vulcan XC-72 as non-enzymatic sensor for glucose determination. *Biosens Bioelectron*. 2011 Apr;26(8):3542-8.
- 50- Gao Z, Liu J, Chang J, Wu D, He J, Wang K, et al. Mesocrystalline Cu₂O hollow nanocubes: synthesis and application in non-enzymatic amperometric detection of hydrogen peroxide and glucose. *Cryst Eng Comm*. 2012;14(20):6639-46.
- 51- Yan X, Yang J, Ma L, Tong X, Wang Y, Jin G, et al. Size-controlled synthesis of Cu₂O nanoparticles on reduced graphene oxide sheets and their application as non-enzymatic glucose sensor materials. *J Solid State Electrochem*. 2015 Oct;19(10):3195-9.
- 52- Huo H, Guo C, Li G, Han X, Xu C. Reticular-vein-like Cu@ Cu₂O/reduced graphene oxide nanocomposites for a non-enzymatic glucose sensor. *Rsc Adv*. 2014;4(39):20459-65.
- 53- Wang AJ, Feng JJ, Li ZH, Liao QC, Wang ZZ, Chen JR. Solvothermal synthesis of Cu/Cu₂O hollow microspheres for non-enzymatic amperometric glucose sensing. *Cryst Eng Comm*. 2012;14(4):1289-95.
- 54- Zhao Y, Li Y, He Z, Yan Z. Facile preparation of Cu–Cu₂O nanoporous nanoparticles as a potential catalyst for non-enzymatic glucose sensing. *Rsc Adv*. 2013;3(7):2178-81.
- 55- Niu XH, Shi LB, Zhao HL, Lan MB. Advanced strategies for improving the analytical performance of Pt-based nonenzymatic electrochemical glucose sensors: a minireview. *Anal Methods*. 2016;8(8):1755-64.
- 56- Ansari SA, Ahmed A, Ferdousi FK, Salam MA, Shaikh AA, Barai HR, et al. Conducting poly (aniline blue)-gold nanoparticles composite modified fluorine-doped tin oxide electrode for sensitive and non-enzymatic electrochemical detection of glucose. *J Electroanal Chem*. 2019 Oct;850:113394.
- 57- Niu X, Li X, Pan J, He Y, Qiu F, Yan Y. Recent advances in non-enzymatic electrochemical glucose sensors based on non-precious transition metal materials: opportunities and challenges. *Rsc Adv*. 2016;6(88):84893-905.
- 58- Rahman MM, Saleh Ahammad AJ, Jin JH, Ahn SJ, Lee JJ. A comprehensive review of glucose biosensors based on nanostructured metal-oxides. *Sensors*. 2010 May;10(5):4855-86.
- 59- Li Y, Xie M, Zhang X, Liu Q, Lin D, Xu C, et al. Co-MOF nanosheet array: A high-performance electrochemical sensor for non-enzymatic glucose detection. *Sens Actuators B: Chem*. 2019 Jan;278:126-32.
- 60- Lopa NS, Rahman MM, Ahmed F, Ryu T, Lei J, Choi I, et al. A chemically and electrochemically stable, redox-active and highly sensitive metal azolate framework for non-enzymatic electrochemical detection of glucose. *J Electroanal Chem*. 2019 May;840:263-71.
- 61- Lee SJ, Yoon HS, Xuan X, Park JY, Paik SJ, Allen MG. A patch type non-enzymatic biosensor based on 3D SUS micro-needle electrode array for minimally invasive continuous glucose monitoring. *Sens Actuators B: Chem*. 2016 Jan;222:1144-51.
- 62- Vaidya R, Wilkins E. Application of polytetrafluoroethylene (PTFE) membranes to control interference effects in a glucose biosensor. *Biomedical instrumentation & technology*. 1993 Nov;27(6):486-94.
- 63- Zhao L, Wu G, Cai Z, Zhao T, Yao Q, Chen X. Ultrasensitive non-enzymatic glucose sensing at near-neutral pH values via anodic stripping voltammetry using a glassy carbon electrode modified with Pt₃Pd nanoparticles and reduced graphene oxide. *Microchimica Acta*. 2015 Aug;182(11):2055-60.
- 64- Muthuchamy N, Gopalan A, Lee KP. Highly selective non-enzymatic electrochemical sensor based on a titanium dioxide nanowire–poly (3-aminophenyl boronic acid)–gold nanoparticle ternary nanocomposite. *Rsc Adv*. 2018;8(4):2138-47.

- 65- Shim K, Lee WC, Park MS, Shahabuddin M, Yamauchi Y, Hossain MS, et al. Au decorated core-shell structured Au@ Pt for the glucose oxidation reaction. *Sens Actuators B: Chem.* 2019 Jan;278:88-96.
- 66- Abunahla H, Mohammad B, Alazzam A, Jaoude MA, Al-Qutayri M, Abdul Hadi S, et al. MOMSense: metal-oxide-metal elementary glucose sensor. *Sci Rep.* 2019 Apr;9(1):1-10.
- 67- Wu GH, Song XH, Wu YF, Chen XM, Luo F, Chen X. Non-enzymatic electrochemical glucose sensor based on platinum nanoflowers supported on graphene oxide. *Talanta.* 2013 Feb;105:379-85.
- 68- Zang G, Hao W, Li X, Huang S, Gan J, Luo Z, et al. Copper nanowires-MOFs-graphene oxide hybrid nanocomposite targeting glucose electro-oxidation in neutral medium. *Electrochim Acta.* 2018 Jul;277:176-84.
- 69- Rathod D, Dickinson C, Egan D, Dempsey E. Platinum nanoparticle decoration of carbon materials with applications in non-enzymatic glucose sensing. *Sens Actuators B: Chem.* 2010 Jan;143(2):547-54.
- 70- Cheng TM, Huang TK, Lin HK, Tung SP, Chen YL, Lee CY, et al. (110)-exposed gold nanocoral electrode as low onset potential selective glucose sensor. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2010 Oct;2(10):2773-80.
- 71- Singh B, Laffir F, McCormac T, Dempsey E. PtAu/C based bimetallic nanocomposites for non-enzymatic electrochemical glucose detection. *Sens Actuators B: Chem.* 2010 Sep;150(1):80-92.
- 72- Gougis M, Pereira A, Ma D, Mohamedi M. Oxygen gas assisted laser deposition of gold thin films: electrooxidation of glucose. *Int J Electrochem Sci.* 2014 Jul;9:3588-601.
- 73- Gao Y, Yang F, Yu Q, Fan R, Yang M, Rao S, et al. Three-dimensional porous Cu@ Cu₂O aerogels for direct voltammetric sensing of glucose. *Microchimica Acta.* 2019 Mar;186(3):1-9.
- 74- Foroughi F, Rahsepar M, Hadianfard MJ, Kim H. Microwave-assisted synthesis of graphene modified CuO nanoparticles for voltammetric enzyme-free sensing of glucose at biological pH values. *Microchimica Acta.* 2018 Jan;185(1):1-9.
- 75- Ismail NS, Le QH, Yoshikawa H, Saito M, Tamiya E. Development of non-enzymatic electrochemical glucose sensor based on graphene oxide nanoribbon-gold nanoparticle hybrid. *Electrochim Acta.* 2014 Nov;146:98-105.
- 76- Wu YS, Wu ZW, Lee CL. Concave Pd core/island Pt shell nanoparticles: Synthesis and their promising activities toward neutral glucose oxidation. *Sens Actuators B: Chem.* 2019 Feb;281:1-7.
- 77- Yang J, Liang X, Cui L, Liu H, Xie J, Liu W. A novel non-enzymatic glucose sensor based on Pt₃Ru₁ alloy nanoparticles with high density of surface defects. *Biosens Bioelectron.* 2016 Jun;80:171-4.
- 78- Xiao F, Zhao F, Mei D, Mo Z, Zeng B. Nonenzymatic glucose sensor based on ultrasonic-electrodeposition of bimetallic PtM (M= Ru, Pd and Au) nanoparticles on carbon nanotubes-ionic liquid composite film. *Biosens Bioelectron.* 2009 Aug;24(12):3481-6.
- 79- Gao H, Xiao F, Ching CB, Duan H. One-step electrochemical synthesis of PtNi nanoparticle-graphene nanocomposites for nonenzymatic amperometric glucose detection. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2011 Aug;3(8):3049-57.
- 80- Cui HF, Ye JS, Zhang WD, Li CM, Luong JH, Sheu FS. Selective and sensitive electrochemical detection of glucose in neutral solution using platinum-lead alloy nanoparticle/carbon nanotube nanocomposites. *Anal Chim Acta.* 2007 Jul;594(2):175-83.
- 81- Ryu J, Kim K, Kim HS, Hahn HT, Lashmore D. Intense pulsed light induced platinum-gold alloy formation on carbon nanotubes for non-enzymatic glucose detection. *Biosens Bioelectron.* 2010 Oct;26(2):602-7.
- 82- Chang G, Shu H, Huang Q, Oyama M, Ji K, Liu X, et al. Synthesis of highly dispersed Pt nanoclusters anchored graphene composites and their application for non-enzymatic glucose sensing. *Electrochim Acta.* 2015 Mar;157:149-57.
- 83- Mei H, Wu W, Yu B, Li Y, Wu H, Wang S, et al. Non-enzymatic sensing of glucose at neutral pH values using a glassy carbon electrode modified with carbon supported Co@ Pt core-shell nanoparticles. *Microchimica Acta.* 2015 Aug;182(11):1869-75.

- 84- Gao F, Zhou F, Yao Y, Zhang Y, Du L, Geng D, et al. Ordered assembly of platinum nanoparticles on carbon nanocubes and their application in the non-enzymatic sensing of glucose. *J Electroanal. Chem.* 2017 Oct; 803:165-72.
- 85- Weremfo A, Fong ST, Khan A, Hibbert DB, Zhao C. Electrochemically roughened nanoporous platinum electrodes for non-enzymatic glucose sensors. *Electrochim. Acta.* 2017 Mar; 231:20-6.
- 86- Grochowska K, Ryl J, Karczewski J, Śliwiński G, Cenian A, Siuzdak K. Non-enzymatic flexible glucose sensing platform based on nanostructured TiO₂-Au composite. *J Electroanal Chem.* 2019 Mar; 837:230-9.
- 87- Wu F, Xie Q, Yang X, Yuejun O, Hu Y. Facile preparation of PtNPs/BSA-RGO nanostructure for non-enzymatic glucose electrochemical sensing. *Int J Electrochem Sci.* 2018 Oct; 13:9784-93.
- 88- Park S, Chung TD, Kim HC. Nonenzymatic glucose detection using mesoporous platinum. *Anal Chem.* 2003 Jul; 75(13):3046-9.
- 89- Mohapatra J, Ananthoju B, Nair V, Mitra A, Bahadur D, Medhekar NV, et al. Enzymatic and non-enzymatic electrochemical glucose sensor based on carbon nano-onions. *Appl Surf Sci.* 2018 Jun; 442:332-41.
- 90- Zhang H, Xu X, Yin Y, Wu P, Cai C. Nonenzymatic electrochemical detection of glucose based on Pd1Pt3-graphene nanomaterials. *J Electroanal Chem.* 2013 Feb; 690:19-24.
- 91- Li M, Bo X, Zhang Y, Han C, Guo L. One-pot ionic liquid-assisted synthesis of highly dispersed PtPd nanoparticles/reduced graphene oxide composites for nonenzymatic glucose detection. *Biosens Bioelectron.* 2014 Jun; 56:223-30.
- 92- Huang TK, Lin KW, Tung SP, Cheng TM, Chang IC, Hsieh YZ, et al. Glucose sensing by electrochemically grown copper nanobelt electrode. *J Electroanal Chem.* 2009 Nov; 636(1-2):123-7.
- 93- Luo J, Jiang S, Zhang H, Jiang J, Liu X. A novel non-enzymatic glucose sensor based on Cu nanoparticle modified graphene sheets electrode. *Anal Chim Acta.* 2012 Jan; 709:47-53.
- 94- Liu X, Yang W, Chen L, Jia J. Synthesis of copper nanorods for non-enzymatic amperometric sensing of glucose. *Microchimica Acta.* 2016 Aug; 183(8):2369-75.
- 95- Dayakar T, Rao KV, Bikshalu K, Rajendar V, Park SH. Novel synthesis and characterization of pristine Cu nanoparticles for the non-enzymatic glucose biosensor. *J Mater Sci Mater Med.* 2017 Jul; 28(7):1-8.
- 96- Xu Q, Zhao Y, Xu JZ, Zhu JJ. Preparation of functionalized copper nanoparticles and fabrication of a glucose sensor. *Sens Actuators B: Chem.* 2006 Mar; 114(1):379-86.
- 97- Kang X, Mai Z, Zou X, Cai P, Mo J. A sensitive nonenzymatic glucose sensor in alkaline media with a copper nanocluster/multiwall carbon nanotube-modified glassy carbon electrode. *Anal. Biochem.* 2007 Apr; 363(1):143-50.
- 98- Yang J, Zhang WD, Gunasekaran S. An amperometric non-enzymatic glucose sensor by electrodepositing copper nanocubes onto vertically well-aligned multi-walled carbon nanotube arrays. *Biosens Bioelectron.* 2010 Sep; 26(1):279-84.
- 99- Zhao J, Wei L, Peng C, Su Y, Yang Z, Zhang L, et al. A non-enzymatic glucose sensor based on the composite of cubic Cu nanoparticles and arc-synthesized multi-walled carbon nanotubes. *Biosens Bioelectron.* 2013 Sep; 47:86-91.
- 100- Li Y, Fu J, Chen R, Huang M, Gao B, Huo K, et al. Core-shell TiC/C nanofiber arrays decorated with copper nanoparticles for high performance non-enzymatic glucose sensing. *Sens Actuators B: Chem.* 2014 Mar; 192:474-9.
- 101- Zhang X, Luo J, Tang P, Morante JR, Arbiol J, Xu C, et al. Ultrasensitive binder-free glucose sensors based on the pyrolysis of in situ grown Cu MOF. *Sens Actuators B: Chem.* 2018 Jan; 254:272-81.
- 102- Yang T, Xu J, Lu L, Zhu X, Gao Y, Xing H, et al. Copper nanoparticle/graphene oxide/single wall carbon nanotube hybrid materials as electrochemical sensing platform for nonenzymatic glucose detection. *J Electroanal Chem.* 2016 Jan; 761:118-24.
- 103- Jiang D, Liu Q, Wang K, Qian J, Dong X, Yang Z, et al. Enhanced non-enzymatic glucose sensing based on copper nanoparticles decorated nitrogen-doped graphene. *Biosens Bioelectron.* 2014 Apr; 54:273-8.

- 104-Hui N, Wang W, Xu G, Luo X. Graphene oxide doped poly (3, 4-ethylenedioxythiophene) modified with copper nanoparticles for high performance nonenzymatic sensing of glucose. *J Mater Chem B*. 2015;3(4):556-61.
- 105-Ju L, Wu G, Lu B, Li X, Wu H, Liu A. Non-enzymatic amperometric glucose sensor based on copper nanowires decorated reduced graphene oxide. *Electroanalysis*. 2016 Oct;28(10):2543-51.
- 106-Wang B, Wu Y, Chen Y, Weng B, Li C. Flexible paper sensor fabricated via in situ growth of Cu nanoflower on RGO sheets towards amperometrically non-enzymatic detection of glucose. *Sens Actuators B: Chem*. 2017 Jan;238:802-8.
- 107-Hsieh CT, Lin WH, Chen YF, Tzou DY, Chen PQ, Juang RS. Microwave synthesis of copper catalysts onto reduced graphene oxide sheets for non-enzymatic glucose oxidation. *J Taiwan Inst Chem Eng*. 2017 Feb;71:77-83.
- 108-Li H, Guo CY, Xu CL. A highly sensitive non-enzymatic glucose sensor based on bimetallic Cu-Ag superstructures. *Biosens Bioelectron*. 2015 Jan;63:339-46.
- 109-Shervedani RK, Karevan M, Amini A. Prickly nickel nanowires grown on Cu substrate as a supersensitive enzyme-free electrochemical glucose sensor. *Sens Actuators B: Chem*. 2014 Dec;204:783-90.
- 110-Chekin F, Bagheri S, Hamid SB. Synthesis of graphene oxide nanosheet: A novel glucose sensor based on nickel-graphene oxide composite film. *Russ J Electrochem*. 2014 Nov;50(11):1044-9.
- 111-Kim DM, Moon JM, Lee WC, Yoon JH, Choi CS, Shim YB. A potentiometric non-enzymatic glucose sensor using a molecularly imprinted layer bonded on a conducting polymer. *Biosens Bioelectron*. 2017 May;91:276-83.
- 112-Diouf A, Bouchikhi B, El Bari N. A nonenzymatic electrochemical glucose sensor based on molecularly imprinted polymer and its application in measuring saliva glucose. *Mater Sci Eng C*. 2019 May;98:1196-209.
- 113-Parmpi P, Kofinas P. Biomimetic glucose recognition using molecularly imprinted polymer hydrogels. *Biomaterials*. 2004 May;25(10):1969-73.