



用于凝血检测的声波传感器研究及应用进展*

王小丽^{1,2)} 庞义全^{1,3)} 侯立威^{1,3)} 何薪宇^{1,3)} 葛 闯⁴⁾ 牟笑静^{1,2)} 徐 溢^{1,2)**}⁽¹⁾ 重庆大学新型微纳器件与系统技术重点学科实验室, 光电技术与系统教育部重点实验室, 重庆 400044;⁽²⁾ 重庆大学光电工程学院, 重庆 400044; ⁽³⁾ 重庆大学化学化工学院, 重庆 400030;⁽⁴⁾ 重庆大学肿瘤医院癌症转移和个体化治疗转化研究重点实验室, 重庆 400030)

摘要 针对大力发展灵敏准确、实时快速及不受场地环境限制的床旁(POC)凝血检测需求, 本文基于凝血过程主要物理化学变化及相应参数变化, 对声波传感器在凝血检测中的传感分析原理及模型进行了分析总结。凝血过程是内源性或者外源性的激活剂激活凝血因子引发的一系列酶联反应, 血液的黏度、剪切阻力、密度等物理参数随之发生变化, 声波传感器通过感应凝血过程中这些物理参数的变化, 建立待测样本与凝血时间、血凝块的形成动力学及蛋白质分子含量等的关系, 以反映患者的凝血状态。本文重点对石英晶体微天平(QCM)、声表面波(SAW)传感器、薄膜体声波谐振器(FBAR)和兰姆(Lamb)波传感器的传感原理及数学模型进行了介绍; 从传感器的结构、压电材料、敏感膜、加工等角度出发, 对声波传感器的设计思路及研究重点进行了探讨; 结合血液样本特色, 剖析了声波传感器的检测信号与凝血过程的对应关系, 并综述声波传感器在凝血过程中的应用进展; 基于声波传感器快速灵敏、体积小、测试所需样品量少等特点, 将其集成到微流控芯片中, 以控制凝血检测环境、测试条件等, 并适应床旁凝血测试应用需求, 对集成声波传感器的微流控芯片在凝血检测中的应用进展和研究重点进行了分析, 并对声波传感器在凝血检测中面临的挑战及发展趋势进行了讨论和展望。

关键词 声波传感器, 凝血, 石英微晶体天平, 声表面波传感器, 薄膜体声波谐振器, 兰姆波传感器, 微流控芯片**中图分类号** TP212, Q5-3, O65**DOI:** 10.16476/j.pibb.2021.0318

凝血检测对凝血相关疾病诊断、抗凝药物筛查、围手术期凝血状态评估具有重要的意义^[1-4]。凝血过程是由内源性或者外源性的激活剂激活凝血因子而发生的一系列酶联反应(图1a)^[5]。纤维蛋白生成期是凝血过程的核心, 其本质是可溶的纤维蛋白原(凝血因子I)在凝血酶的作用下变成不可溶的纤维蛋白, 纤维蛋白再聚合成纤维蛋白聚合物, 随着侧向聚合程度加深, 血块显得黏稠, 由透明转向不透明。在Ca²⁺存在下, 凝血因子XIII被迅速激活, 能使聚合的纤维蛋白在邻近的肽链间形成桥键, 从而形成稳定的交联纤维蛋白多聚体(图1b)^[6]。在凝血过程中, 血液的黏度、剪切阻力、密度等参数变化与凝血过程中凝血时间、血凝块的形成动力学及蛋白质分子含量等高度关联。在凝血检测中, 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thrombin time, aPTT)、活化凝血时间(activated

coagulation time, ACT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)是研究凝血疾病和药物监测最有效的测试指标^[7]。

传统的凝血检测方法包括光学法、机械法、电化学法等, 存在易受样品本底干扰、操作过程复杂、需要专业技术人员和昂贵的大型仪器等缺点, 越来越难以满足人们对快速、高灵敏的凝血检测要求^[8-9]。床旁检测(point of care test, POCT)是指采用手持式或台式分析仪快速获取测试结果的方法

* 国家重点研发计划(2020YFB2009001), 国家自然科学基金(62071072), 中央高校基本科研业务费专项资金(2021CD-JKYJH006), 智能传感与微纳生化系统(2019年研究生导师团队)项目和光电工程学院2020年重庆市研究生科研创新项目(GDYKC202005)资助。

** 通讯联系人。

Tel: 023-65111022, E-mail: xuyibbd@cqu.edu.cn

收稿日期: 2021-10-20, 接受日期: 2021-12-17

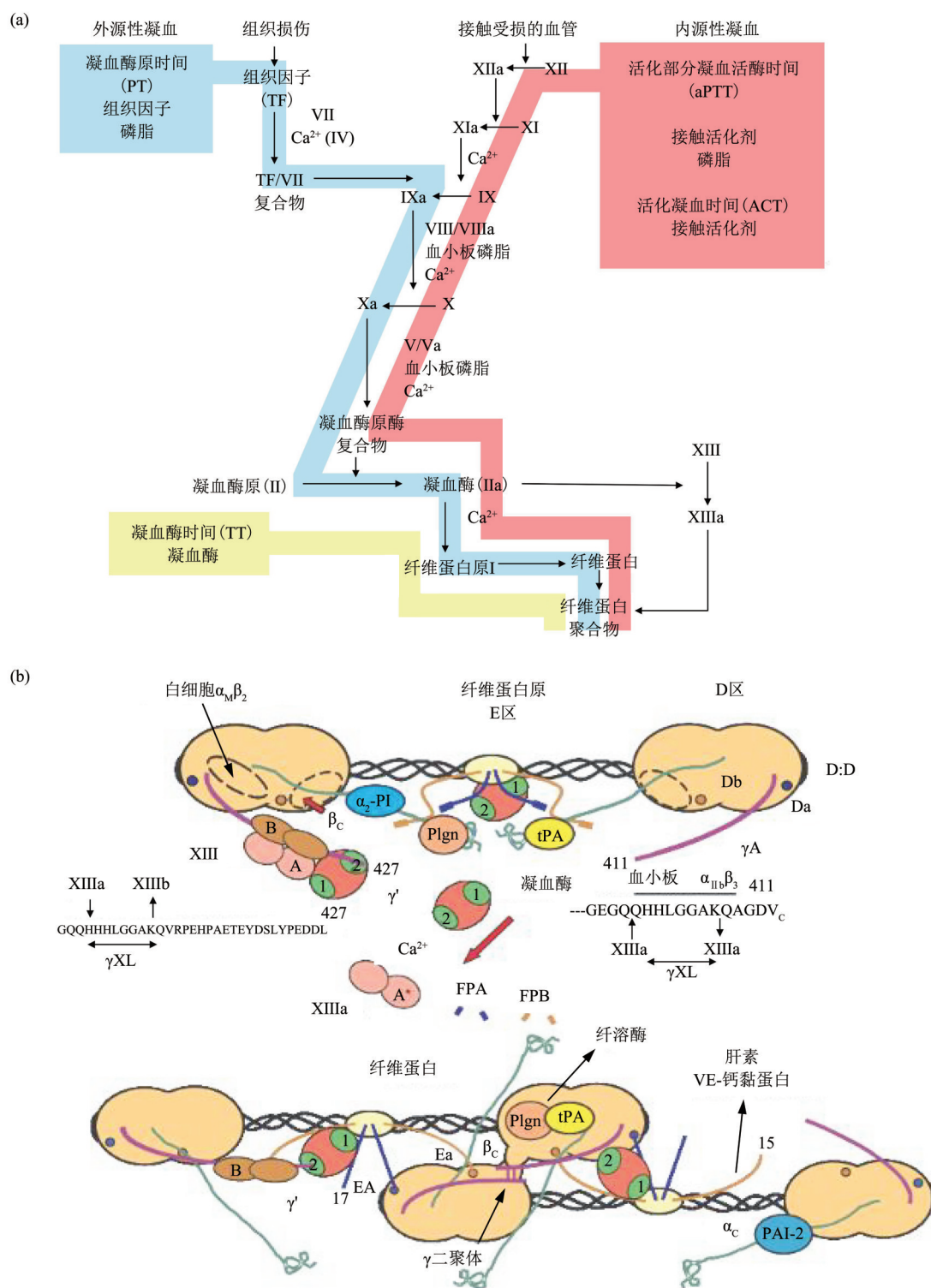


Fig. 1 The coagulation cascade and clotting time (a)^[5] and the major chemical reactions (b)^[6]

图1 凝血过程和凝血时间 (a)^[5] 及发生的主要化学反应 (b)^[6]

法, 不受时间、场地环境的限制, 开发准确、快速、高灵敏的 POCT 方法有利于快速做出医疗决策, 已成为凝血测试方法研究的新趋势^[10-11]。众所

周知, 生化传感器具有样品用量少、分析速度快、易于自动化、集成化和微型化等特点, 由此发展起来的生化传感技术可为床旁 (POC) 凝血检测提供

新的方法和技术途径。目前, 已有许多生化传感器用于凝血检测, 包括微悬臂梁传感器^[12]、电化学传感器^[13]、声学传感器^[14]、介电常数传感器^[15]、应变传感器等^[16]。其中, 声波传感技术在凝血检测中显示出独有的优势, 比如不会破坏凝血进程, 不易受黄疸、糜乳等异常样品的干扰, 所需样品量仅几微升到十微升。同时, 声波传感器具有抗电磁干扰能力强、可实时在线监测、快速准确、易于集成和微型化等优势, 在凝血检测中备受关注。目前, 石英晶体微天平 (quartz microcrystal balance, QCM)、声表面波 (surface acoustic wave, SAW) 传感器、薄膜体声波谐振器 (thin film bulk acoustic resonator, FBAR)、兰姆 (Lamb) 波谐振器、超声波传感器等声波传感器已在核酸、微生物、生物小分子的分析检测中多有应用^[17]。本课题组也进行了相关研究^[18-20], 所研制的基于氮化铝 (AlN) 膜的双模态兰姆波传感器, 在凝血检测显示出响应速度快、样品用量极少等优点^[21]。研究发现, 声波传感器由于可以感受凝血过程中多个参数的细微变化, 可快速获得丰富的凝血信息, 使得其在凝血检测方面具有极大的优势。

据此, 本文在对凝血过程中发生的主要物理化学变化及相应参数进行简要介绍基础之上, 分析总结声波传感器在凝血检测中的传感检测原理, 重点对QCM、SAW传感器、FBAR和Lamb波传感器的设计及其应用进展进行分析与总结, 对集成声波传感器的微流控芯片在凝血检测中的应用进展进行综述, 并对声波传感器在凝血检测中面临的挑战及发展趋势进行讨论和展望。

1 凝血检测中的声波传感器研制进展

1.1 石英晶体微天平 (QCM)

QCM是最常见的基于厚度剪切模式的压电晶体传感器, 也是应用最为广泛的声波传感器件。QCM由夹在两个电极之间的压电材料组成, 对其表面的质量 (液体环境中的微克级) 和黏度密度非常敏感^[22]。

$$\Delta f = -f^{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{\rho\eta}{\pi\mu_q\rho_q}} \quad (1)$$

$\pi\mu_q\rho_q$ 为石英本身的声学 (机电) 阻抗, ρ 为血浆密度, η 为血浆黏度。本课题组^[23-25]在QCM气体传感器方面做了大量工作, 并将其用于VOC、NH₃等有毒气体的检测。QCM也用于各种基于液体的

传感应用中, 比如精液^[26]、黄曲霉毒素B1^[27]及凝血时间^[28]等的检测。在晶体中传播的弹性横波与液体之间的耦合产生阻尼剪切-水平振荡, 在横波穿透深度内呈指数衰减:

$$\delta = \sqrt{\frac{\eta}{\pi f \rho}} \quad (2)$$

在水介质中, 当谐振频率 5 MHz、传感深度 $\delta \sim 250$ nm 时, 波能阻尼 (耗散) 表现为动态电阻 R ^[29-30] 的增加:

$$\Delta R = \left(\frac{n\omega L}{\pi} \right) \cdot \left(\sqrt{\frac{2\omega\rho\eta}{\mu_q\rho_q}} \right) \quad (3)$$

其中 n 为与液体接触的边数, ω 为串联谐振的角频率, L 为空载 (干) 传感器处的电感, 然而这个理论仅支持亲水性表面无滑移边界条件。在血液凝固过程中, 纤维蛋白原变成纤维蛋白, 附着在QCM传感表面形成黏弹性膜, 其深度超过QCM传感深度, 使其不能完全随着晶体的振动而运动, 部分能量会损耗在内摩擦中。因此, 早期QCM对凝血检测的效果并不理想^[28, 31]。为此, 有研究提出耗散型石英晶体微天平 (dissipative quartz crystal microbalance, QCM-D), 通过间歇地打开/断开电路, 记录芯片频率的变化 (Δf) 以及基频从振荡到恢复静止的快慢, 即耗散值 (ΔD), 可实现黏弹性吸附量的精确测量。根据Kevin-Voigt模型, QCM-D的耗散变化^[32]可以表示为:

$$\Delta D \approx \frac{1}{\pi f_0 \rho_0 h_0} \left\{ \frac{\eta}{\delta} + 2h_1 \left(\frac{\eta}{\delta} \right)^2 \frac{\eta_1 \omega}{\mu_1^2 + \omega^2 \eta_1^2} \right\} \quad (4)$$

其中, f_0 、 ρ_0 和 h_0 是谐振频率、传感器的密度和厚度, h_1 、 μ_1 、 η_1 分别代表蛋白质层的厚度、剪切弹性和黏度, η 是血浆黏度, δ 是横波的穿透深度, ω 是共振角频率。基于QCM-D的凝血过程及检测参数变化如图2a所示, 除了QCM-D自身参数外, 传感界面通过改变 h_1 、 μ_1 、 η_1 等参数而影响传感器的响应速度和灵敏度^[33]。

Hussain等^[34]采用肝素分子对QCM-D电极表面进行分子印迹处理后, 用于凝血时间的快速检测和抗凝剂肝素的治疗监测, 测试所需血浆量为 2 μ l, 测试时间较常规血凝仪分别缩短 3 倍和 2.5 倍。Oberfrank等^[35]采用滴涂法在QCM-D传感电极表面上修饰一层来自受检者自身提供的贫血小板血浆, 可在 1 min 内测得凝血时间, 其值与凝血仪测试结果一致。此外, 通过在QCM传感电极上修

饰不同的配体和蛋白质,还可将其用于纤维蛋白原(1~6 g/L)、肝素、凝血因子 VIII^[36-37] 等的检测,研究血小板聚集和组织因子对血液凝固的影响^[38-39]。Kim 等^[40] 通过镍钛诺/肝素/抗增殖药物修饰耗散型石英晶体纳米天平 (quartz crystal nanobalance-dissipation, QCN-D), 使 QCN-D 对负载在其电极表面的物质做出频率和耗散响应, 将其

用于研究支架表面动态条件下的凝血行为 (图 2b), 能很好地模拟支架表面的血流动力学条件, 为评估支架血栓形成风险提供了更加可靠的方式。总之, QCM-D 结构更为简单、价格相对便宜, 发展成熟, 当前研究的重点主要集中在通过传感电极表面的修饰来加快检测速度和提高灵敏度。

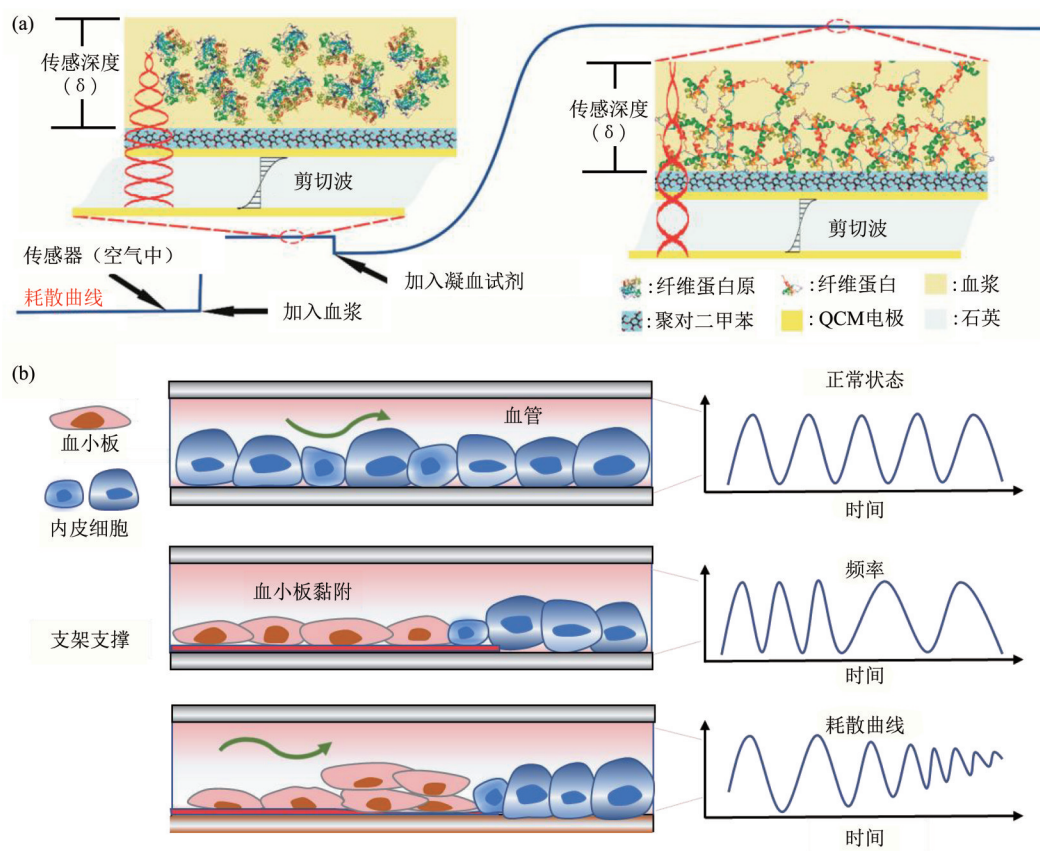


Fig. 2 Principle of blood coagulation detection based on QCM and the signal it generates

图2 基于QCM的凝血测试原理及信号响应

(a) 基于QCM-D的凝血测试原理示意图^[33], (b) QCN-D对血液凝固过程的频率响应曲线和耗散响应曲线^[40]。

1.2 声表面波 (SAW) 传感器

SAW 传感器已广泛用于蛋白质、核酸、细胞等的检测以及凝血过程的监测^[41-43]。SAW 传感器可将声波限制在传感表面传播, 因而对表面质量变化高度敏感, 其质量灵敏度为^[17]:

$$\Delta f = k \times \frac{\Delta m f_0^2}{A} \quad (5)$$

k 为传感系统常数, Δm 为质量荷载, f_0 为基频, A 为传感面积。Guhr 等^[44] 研制了以 $36^\circ\text{YX-LiTaO}_3$ 为压电基底的单端口声表面波谐振器, 其可对血液粘弹性变化做出频率响应。为排除电扰动对检测凝血

过程中的机械变化的影响, Nagayama 等^[45] 设计了以 $36^\circ\text{YX-LiTaO}_3$ 为压电基底的双延迟线型结构的水平剪切型 SAW (SH-SAW) 声表面波传感器, 以金属化传感界面为参比, 自由化传感界面对微量质量变化做出相位响应^[46]:

$$\Delta Ph = 36^\circ fl \left(\frac{1}{V_0} - \frac{1}{V_1} \right) \quad (6)$$

ΔPh 为 SH-SAW 生物传感器相移 ($^\circ$), f 为频率 (Hz), l 是传播长度 (m), V_0 是加载前声波速度 (m/s), 加载后声波速度 V_1 (m/s)。根据公式 (5)

可知, 提高 SAW 传感器灵敏度的有效策略是增加工作频率 f 、传播长度 l 以及加载前后声波速度变化值。

基于 Love 模式的声表面波传感器在声表面波传感器压电基底上引入聚合物材料、玻璃或无定形石英等波导层, 将声波限定在离传感表面更近的区域中传播, 以减少能量损耗, 可有效提高 f 、 l 值, 从而提高灵敏度, 同时保护电极不受生化液体的影响。本课题组^[19-20]研制了多种声表面波生物传感器, 在生化检测中展示出高灵敏、实时检测等优势。所研制基于单层石墨烯/纳米金的 Love 模式声表面波生物传感器, 使核酸的检出限低至 12.4 $\mu\text{g/L}$ ^[18]。Hohmann 等^[47]通过将聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 和聚苯乙烯 (PS) 修饰到 LiTaO_3 压电基底上, 构建了双通道声表面波谐振器, 采用差频信号处理技术, 极大提升该传感器频率响应的稳定性。Rupp 等^[48]等构建了以 LiTaO_3 为基底、以玻璃为波导层的基于 Love 模式的声表面波免疫传感器, 通过在波导层上修饰聚乙烯胺来固定抗体, 实现了血浆、血清或者全血中纤维蛋白原的定量检测, 其检出限为 4 mg/L 。Gronewold 等^[49]设计了以 AT-石英晶体为压电基底的基于 Love 模式的声表面波传

感器阵列, 通过在传感电极表面上修饰适配体, 实现凝血过程中的凝血酶和凝血酶抑制剂的定量检测。研究表明, 大多数用于凝血检测的基于 Love 模式的声表面波传感器为延迟线型结构, 其通过感应传感界面上的微弱质量变化而作出相位响应。

一种新的基于 Love 波模式的单端口谐振型声表面波传感器在 POC 凝血检测中展示出极大的优势和发展潜力, 其可以对凝血级联反应中微弱质量变化作出频率响应^[50]:

$$\frac{\Delta f}{f_0} = \frac{\Delta v}{v_0} = -S \sqrt{\frac{\omega \eta \rho}{2}} \quad (7)$$

f_0 是加载前工作频率, Δf 是加载后的频移, v_0 为加载前的声速, Δv 为加载后的声速差, ω 为角频率, ρ 为密度, η 为黏度。Chen 等^[51]将研制的基于 Love 模式的单端口声表面波 (single-port love-mode surface acoustic wave, SLSAW) 谐振器, 用于凝血时间的检测以及凝血动力学研究, 且 SLSAW 谐振器件被设计成可一次性使用的即插即用型结构 (图 3)。与其他声波传感器相比, SLSAW 传感器显示出更强的频率响应, 测试结果与标准 TEG 分析仪测试结果具有很好的相关性。

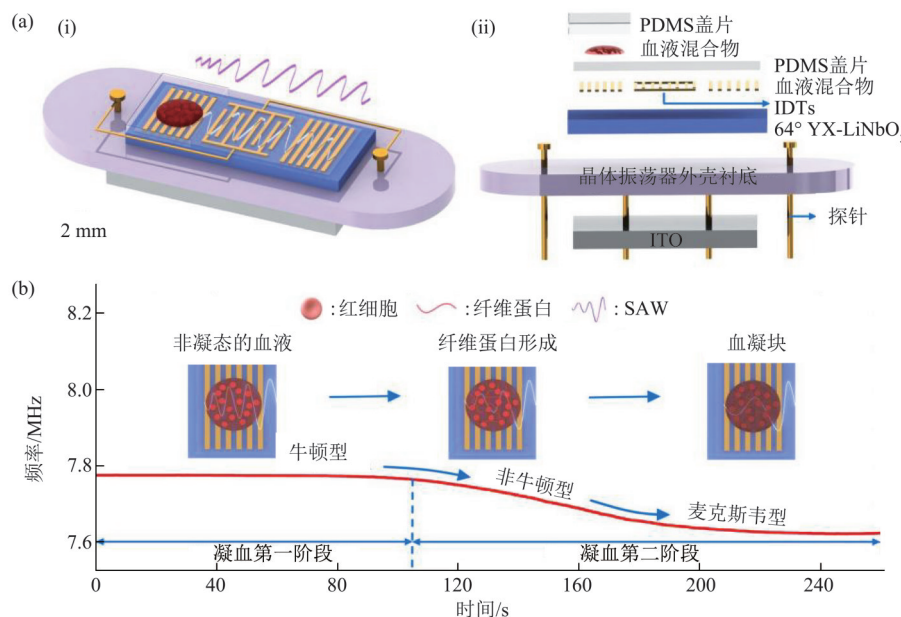


Fig. 3 Structure and measurement principle of SLSAW sensor^[51]

图3 SLSAW传感器的结构和检测原理示意图^[51]

可以看到, 延迟线型 SAW 传感器在凝血指标测试中的灵敏度和稳定性还有待进一步提升, 新发

展的谐振型 SAW 传感器有望突破了这一局限。

1.3 薄膜体声波谐振器 (FBAR)

FBAR由两个金属层以及夹在金属层之间的一个压电薄膜构成^[52-54]。压电薄膜(100 nm至几 μm)使FBAR可实现GHz工作频率,常见的压电薄膜包括AlN^[55]、ZnO^[56]、Pb(Zr, Ti)O₃^[57]、Ba_xSr_{1-x}TiO₃^[58]等。在液体环境中,FBAR共振状态会受到相邻介质阻尼的影响,使其可以有效监测生物反应过程中的粘弹性变化^[59-60]。FBAR在牛顿型液体中的频率响应为^[61]:

$$\Delta f_N = -f_R^{\frac{3}{2}} \sqrt{\frac{\rho_l \eta_l}{\rho_0 \mu_0 \pi}} \quad (8)$$

Δf_N 为牛顿型流体中的频移, f_R 是空气中的共振频率, ρ_0 和 μ_0 分别表示压电层的密度和弹性模量, ρ_l 为加载液体密度, η_l 为加载液体的黏度。在麦克斯韦黏弹性流体中的频率响应为^[62]:

$$\Delta f_M = \Delta f_N + \frac{f_R \Delta D}{2} \quad (9)$$

$$\text{其中 } \Delta D \approx -2f_R^{\frac{1}{2}} \sqrt{\frac{\rho_l \eta_l}{\rho_0 \mu_0 \pi}} \quad (10)$$

Δf_M 为在麦克斯韦黏弹性流体中的频移, ΔD 为高黏弹流体引起的耗散变化。FBAR的 Q 因子的计算公式为^[63]:

$$Q = \left| \frac{f}{FWHM} \right| \quad (11)$$

f 为液体介质中的工作频率, $FWHM$ 为半峰全宽。因此,工作频率和 Q 因子是FBAR谐振器的核心。

较早用于凝血检测的FBAR谐振器是counter-mode FBAR (C-FBAR)^[60]。C-FBAR通过压电AlN悬浮环形成径向共振模式,在半无限深度液体中的 Q 因子较低(水中为189和人全血中为77),难以满足凝血测试要求^[64]。为提高FBAR在液体环境下的灵敏度,研究者提出研制C轴倾斜的压电薄膜,并与位于薄膜相对两侧的两个电极耦合^[65]。通过共面电极,使用横向场激发C轴取向的压电薄膜,是产生厚度剪切模式的有效方法^[66]。Chen等^[67]研制了用于实时监测血液凝固过程和测量凝血参数的FBAR谐振器。该谐振器由Au/ZnO/Si₃N₄薄膜叠层制成(图4a),其传感表面修饰了有利于纤维蛋白原吸附的聚乙烯薄层,可产生1.42 GHz的剪切模式共振,在血液中的品质因数高达342。在血液凝固过程中,FBAR谐振器共振频率随血液黏度的变化而降低,呈现明显的阶梯曲线,凝血酶原时间(PT)测试结果与标准凝血测定方法具有良好的一致性。Chen等^[68]采用类似的FBAR谐振

器对凝血过程动力学进行研究,通过拟合时间-频率曲线,获得酶联反应时间、凝血速率、凝血时间和凝血程度等丰富的凝血信息。Chen等^[14]研制了具有声学布拉格反射器的AlN基FBAR谐振器,工作频率高达1.9 GHz(图4b),SiO₂/W反射器表面更光滑,使波散射减少,FBAR的 Q 因子从313提高到了430。在凝血测试中,FBAR谐振器的黏度检测灵敏度高达-337 kHz/cP,样品用量低至1 μl 。

可见,FBAR具有很高的灵敏度,但结构相对复杂、工艺难度比其他声波传感器大,FBAR谐振器在凝血测试中极具优势,有可能发展为微型化、在线、自动化凝血检测工具。

1.4 兰姆(Lamb)波谐振器

Lamb波谐振器(Lamb wave resonator)的基频由平面内尺寸决定,制造采用MEMS技术平台,具有CMOS工艺兼容性,可成批地在同一个芯片上制造出不同谐振频率的微谐振器阵列,已用于生物化学检测中^[67]。Lamb波谐振器最初在凝血检测中应用不起传感作用,而是代替SAW作为声波流发生器。Nam等^[69]通过Lamb波产生声波流,快速混合血液和凝血试剂,混合液滴中的荧光颗粒随着声波流运动,随着血液的凝固,荧光颗粒逐渐停止运动,根据荧光颗粒的运动状态,判断凝血酶原时间PT。

Lamb波谐振器具有极高灵敏度和低信号衰减,在凝血检测中已展示出极大的优势。当Lamb波谐振器浸入液体中时,其传感界面上会产生消逝波层。在血液凝固过程中,消逝波的穿透深度会随着血液的凝固而发生变化,从而引起频率偏移。消逝波的穿透深度^[70]为:

$$\delta = \lambda / \left(2\pi \sqrt{1 - (C_p / C_L)^2} \right) \quad (12)$$

其中 λ 和 C_p 分别为兰姆波的波长和相速度, δ 消逝波层厚度, C_L 为液体的体声速,而 C_p 由频率 f 决定($C_p = \lambda f$)。图4c显示了Lamb波谐振器监测凝血过程的原理。随着纤维蛋白的产生,消逝波层厚度发生变化,影响Lamb波的传播速度 V ,从而引起频率发生偏移。

Kong等^[71]研制了聚乙烯-C修饰的Lamb波传感器(P-Lamb波传感器),使其在aPTT检测中的稳定性和灵敏度得到有效改善,其频率变化值大约是QCM的200倍。本课题组^[21]通过研制双模态Lamb波传感器,设计了以AlN为压电晶体的双模态Lamb波传感器,其谐振频率为860 MHz,瑞利

波模式的谐振频率为 444 MHz。由于 Lamb 波对血浆黏度和温度都敏感, 而瑞利波只对温度有频率响应, 可以获取更加丰富的凝血信息, Lamb 传感器

在凝血检测中初步展示出很高的灵敏度, 作为后起之秀具有较好的发展前景。

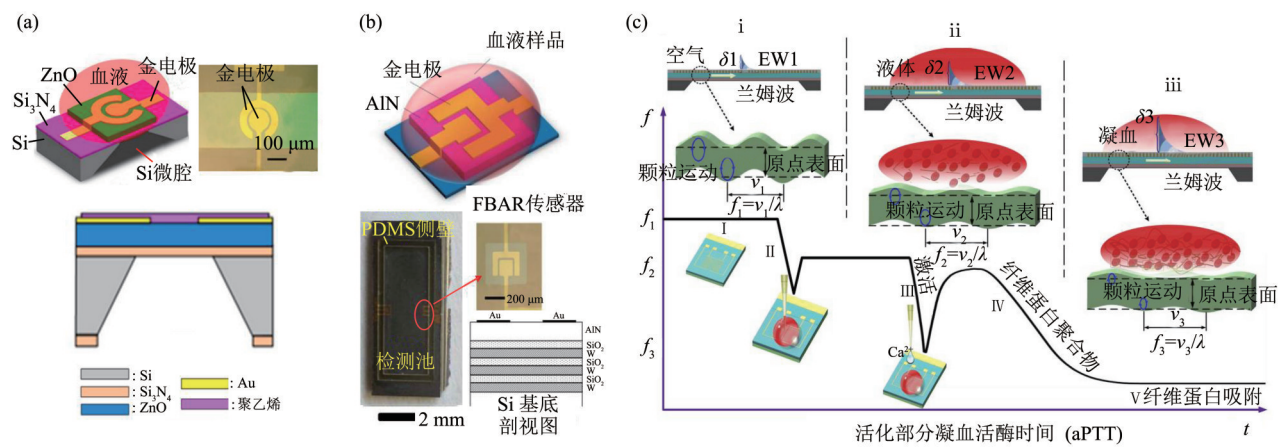


Fig. 4 FBAR and Lamb wave sensor for coagulation detection
图4 用于凝血检测的FBAR谐振器和Lamb波谐振器
(a) 基于ZnO压电薄膜的FBAR谐振器^[66], (b) 基于AlN压电薄膜和SiO₂/W反射器的FBAR谐振器^[14], (c) Lamb波谐振器检测凝血过程的示意图^[71]。

综上所述, 表1列出了用于凝血检测的各种声波传感器、物理参数及其在凝血测试中的应用。QCM和SAW传感器通过感知传感界面上凝血过程中的微弱质量变化而实现凝血检测, QCM还能对

血液的黏弹性做出响应。FBAR谐振器和Lamb波传感器则通过感应血液的黏度变化而产生共振频率的移动。

Table 1 Summary of acoustic sensors for blood coagulation measurement and their main parameters					
表1 用于凝血检测的声波传感器及其关键参数					
传感器	物理参数	传感参数	应用	样本 体积/ μl	参考文献
QCM/QCM-D	液体介质中的质量变化 ($\Delta m/\mu\text{g}$) 引起频移; 液体介质中的耗散因子 ΔD	凝血因子VIII: 0.018 5 mg/L; 纤维蛋白原: 1 g/L	PT、aPTT、 INR	2~700	[34-35, 37]
SAW传感器	液体介质中的质量变化 ($\Delta m/\mu\text{g}$) 引起相移; 液体介质中的质量变化 ($\Delta m/\mu\text{g}$) 引起频移	纤维蛋白原: 4 mg/L	aPTT、 复钙时间	1~20	[45, 48, 51]
FBAR谐振器	液体介质中的黏度变化 ($\Delta\gamma/(\text{mPa}\cdot\text{s})$) 引起频移	-337 kHz/cP	PT	1~5	[14, 68]
Lamb波传感器	液体介质中的黏度变化 ($\Delta\gamma/(\text{mPa}\cdot\text{s})$) 引起频移	-100 KHz/ $(\text{mPa}\cdot\text{s})$	aPTT、 复钙时间	1.5~5	[21, 71]
超声波传感器	声速 (m/s), 位移 (μm)	3 cm/s	aPTT	~15 000	[72-73]

可以看到, 声波传感器在凝血时间及其相关蛋白质的检测、凝血过程动力学研究、抗凝药物评估

与筛选中展示出快速准确、高灵敏、样品用量少等优势。其中, QCM发展最早, 其工艺及配套设备

也较为成熟, SAW传感器对质量响应灵敏度相比QCM更高, FBAR谐振器和Lamb波传感器, 具有很高的工作频率和灵敏度, 且传感器体积极小, 样品用量为1至几微升, 未来极有可能发展为临床POC凝血测试装置。然而, 要将声波传感器用于POC凝血测试中, 还需要进一步提高灵敏度、稳定性和抗干扰能力等。

2 集成声波传感器的微流控芯片在凝血检测中的应用进展

微流控技术以样品和试剂消耗量低、反应速率快速等受到人们的广泛关注, 微流控芯片因具有小型化、便携性及高效性等优势, 在POCT的应用上展示出极大优势^[74]。集成原位传感技术的微流控芯片已应用于凝血检测^[75], 这类微流控芯片上集成的检测模式包括荧光、电化学、微悬臂梁传感器、FBAR传感器等^[76-78], 也是未来微流控技术与传感检测技术融合研究的趋势和热点之一。Dos Santos等^[79]设计了集成声表面波(SAW)混合功能的凝血检测小型装置, 通过位于检测区域下方的SAW芯片可使血浆和激活剂迅速混合而发生凝血反应, 采用图像相关分析法对血栓形成动力学进行了量化。Ohashin等^[80]设计了集成声波技术的微流控电化学阻抗芯片, 通过其底层的8YX-LiNbO₃声波芯片调控传感层温度, 使其与人体温度尽量保持一致。在早期用于凝血检测的集成声波技术的微流控芯片中, 声波主要实现混合和控温等功能。Chen等^[14]研制了集成FBAR传感器的微流控芯片用于凝血检测, 通过设计微流控芯片的微通道, 控制血液样本与传感器表面的有效接触和液体深度, 从而提高凝血检测的灵敏度和准确性。虽然集成声波传感技术的微流控芯片在凝血检测中的研究还不足, 但在分子构象研究、癌症标志物和细胞的检测中已显示出良好的应用前景^[81-83]。

可以看到, 集成声波传感器的微流控芯片的研究重点将主要聚焦于微流控芯片结构与功能设计, 以保证凝血测试条件的一致性和稳定性, 提高凝血测试的稳定性和重现性^[79, 84]; 针对POCT的应用需求, 研发一体化微流控芯片, 将血细胞分离、孵育、混合和衍生等多种功能集成到微流控芯片中, 以期提高检测效率; 同时, 研发集成声波传感器的仿生芯片, 模拟体内外凝血过程以及血管尺寸及表面性质、血液流动条件等因素对凝血过程的综合影响^[85-86], 以进一步提高凝血检测的准确性和可靠

性, 深化凝血过程的研究。

3 总结与展望

声波传感器具有灵敏度高、快速准确、种类多、传感器体积小、测试所需样品量少, 易于集成和批量生产等特点, 在凝血检测中展示出极大的优势。尽管当前用于凝血测试的声波传感器发展还面临诸多挑战, 但因其可适应人们对健康管理的需求, 适合于门诊和自检的POC凝血测试应用需求, 有望发展为适用于临床诊断和研究的POC凝血专门系统和设备。目前, 开发新原理、新结构和新材料是实现新型声波传感器的研发主流, 相关传感器及装备的发展呈现出微型化、智能化和仿生化趋势。

参 考 文 献

- [1] Korte W, Gabi K, Rohner M, *et al.* Preoperative fibrin monomer measurement allows risk stratification for high intraoperative blood loss in elective surgery. *Thromb Haemostasis*, 2005, **94**(1): 211-215
- [2] Thorn S, Lefering R, Maegele M, *et al.* Early prediction of acute traumatic coagulopathy: a validation of the COAST score using the German Trauma Registry. *Eur J Trauma Emerg S*, 2021, **47**(2): 333-341
- [3] Kasper A, Lindhoff-Last E. Monitoring of coagulation during treatment with direct oral anticoagulants. *Deut Med Wochenschr*, 2013, **138**(40): 1997-2000
- [4] Despotis G J, Goodnough L T. Management approaches to platelet-related microvascular bleeding in cardiothoracic surgery. *Ann Thorac Surg*, 2000, **70**(2): S20-S32
- [5] Harris L F, Castro-Lopez V, Killard A J. Coagulation monitoring devices: past, present, and future at the point of care. *Trac-Trend Anal Chem*, 2013, **50**: 85-95
- [6] Mosesson M W. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost*, 2005, **3**: 1894-1904
- [7] Ambiga N, Nagarajan A. Analysis of human serum and whole blood for transient biometrics using minerals in the human body// Mallick P K, Balas V E, Bhoi A K, *et al.* *Cognitive Informatics and Soft Computing*: 1040. Singapore: Springer, 2020: 157-166
- [8] Ganter M T, Hofer C K. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg*, 2008, **106**(5): 1366-1375
- [9] Venkatesh K, Nair P S, Hoechter D J, *et al.* Current limitations of the assessment of haemostasis in adult extracorporeal membrane oxygenation patients and the role of point-of-care testing. *Anaesth Intens Care*, 2016, **44**(6): 669-680
- [10] Munroe-Pearl S, Kitchen D, Jennings I, *et al.* Quality assessment of point of care testing in haemostasis. *Brit J Haematol*, 2018, **181**: 196-197

- [11] Kendall J, Reeves B, Clancy M. Point of care testing: randomised controlled trial of clinical outcome. *Brit Med J*, 1998, **316**(7137): 1052-1057
- [12] Padovani F, Duffy J, Hegner M. Microrheological coagulation assay exploiting micromechanical resonators. *Anal Chem*, 2017, **89**(1): 751-758
- [13] De Zanet D, Battiston M, Lombardi E, *et al.* Impedance biosensor for real-time monitoring and prediction of thrombotic individual profile in flowing blood. *PLoS One*, 2017, **12**(9): e0184941
- [14] Chen D, Song S, Ma J, *et al.* Micro-electromechanical film bulk acoustic sensor for plasma and whole blood coagulation monitoring. *Biosens Bioelectron*, 2017, **91**: 465-471
- [15] Maji D, Nayak L, Martin J, *et al.* A novel, point-of-care, whole-blood assay utilizing dielectric spectroscopy is sensitive to coagulation factor replacement therapy in haemophilia A patients. *Haemophilia*, 2019, **25**(5): 885-892
- [16] Li Z, Wang Y, Xue X, *et al.* Carbon nanotube strain sensor based hemoretractometer for blood coagulation testing. *ACS Sensors*, 2018, **3**(3): 670-676
- [17] Fu Y Q, Luo J K, Nguyen N T, *et al.* Advances in piezoelectric thin films for acoustic biosensors, acoustofluidics and lab-on-chip applications. *Prog Mater Sci*, 2017, **89**: 31-91
- [18] Ji J, Pang Y, Li D, *et al.* Single-layered graphene/Au-nanoparticles-based Love wave biosensor for highly sensitive and specific detection of staphylococcus aureus gene sequences. *ACS Appl Mater Inter*, 2020, **12**(11): 12417-12425
- [19] Ji J, Yang C, Zhang F, *et al.* A high sensitive SH-SAW biosensor based 36 degrees Y-X black LiTaO₃ for label-free detection of *Pseudomonas Aeruginosa*. *Sensor Actuat B-Chem*, 2019, **281**: 757-764
- [20] Ji J, Pang Y, Li D, *et al.* An aptamer-based shear horizontal surface acoustic wave biosensor with a CVD-grown single-layered graphene film for high-sensitivity detection of a label-free endotoxin. *Microsyst Nanoeng*, 2020, **6**: 4
- [21] Zhang F, Wang X L, Chen C, *et al.* Temperature monitorable kinetics study of human blood coagulation by utilizing a dual-mode AlN-based acoustic wave resonator. *IEEE T Ultrason Ferr*, 2020, **67**(1): 131-135
- [22] Kanazawa K K, Gordon J G. Frequency of a quartz microbalance in contact with liquid. *Anal Chem*, 1985, **57**(8): 1770-1771
- [23] 徐溢, 沈小群, 张文品, 等. 一种 MOFs 材料修饰的氯仿气体 QCM 传感器: 中国, 10138189.3. 2019-05-24
Xu Y, Shen X Q, Zhang W P, *et al.* A QCM modified by MOFs for chloroform gas detection. *China*, 10138189.3. 2019-05-24
- [24] 沈小群, 陈李, 李顺波, 等. VOCs 传感器敏感膜材料及敏感机理研究进展. *材料工程*, 2019, **47**(11): 64-70
Shen X Q, Chen L, Li S B, *et al.* *Journal of Materials Engineering*, 2019, **47**(11): 64-70
- [25] 徐溢, 侯立威, 陈李, 等. 一种 GO-MOF 复合材料和二甲胺 QCM 传感器及其制备方法: 中国, 10593089.7. 2021-08-31
Xu Y, Hou L W, Chen L, *et al.* A QCM modified by GO-MOF composite materials and the preparation method thereof. *China*, 10593089.7. 2021-08-31
- [26] Esmeryan K D, Stamenov G S, Chaushev T A. An innovative approach for *in-situ* detection of postejaculatory semen coagulation and liquefaction using superhydrophobic soot coated quartz crystal microbalances. *Sensor Actuat A Phys*, 2019, **297**: 111532-111532
- [27] Gu Y, Wang Y, Wu X, *et al.* Quartz crystal microbalance sensor based on covalent organic framework composite and molecularly imprinted polymer of poly(o-aminothiophenol) with gold nanoparticles for the determination of aflatoxin B1. *Sensor Actuat B Chem*, 2019, **291**: 293-297
- [28] Efremov V, Killard A J, Byrne B, *et al.* The modelling of blood coagulation using the quartz crystal microbalance. *J Biomech*, 2013, **46**(3): 437-442
- [29] Esmeryan K D, McHale G, Trabi C L, *et al.* Manipulated wettability of a superhydrophobic quartz crystal microbalance through electrowetting. *J Phys D Appl Phys*, 2013, **46**(34): 345307
- [30] Martin S J, Granstaff V E, Frye G C. Characterization of a quartz crystal microbalance with simultaneous mass and liquid loading. *Anal Chem*, 1991, **63**(20): 2272-2281
- [31] Mueller L, Sinn S, Drechsel H, *et al.* Investigation of prothrombin time in human whole-blood samples with a quartz crystal biosensor. *Anal Chem*, 2010, **82**(2): 658-663
- [32] Liu S X, Kim J T. Application of Kevin-Voigt model in quantifying whey protein adsorption on polyethersulfone using QCM-D. *Jala-J Lab Autom*, 2009, **14**(4): 213-220
- [33] Yao J, Feng B, Zhang Z, *et al.* Blood coagulation testing smartphone platform using quartz crystal microbalance dissipation method. *Sensors (Basel)*, 2018, **18**(9): 3073-3085
- [34] Hussain M. Ultra-sensitive detection of heparin *via* aPTT using plastic antibodies on QCM-D platform. *RSC Adv*, 2015, **5**(68): 54963-54970
- [35] Oberfrank S, Drechsel H, Sinn S, *et al.* Utilisation of quartz crystal microbalance sensors with dissipation (QCM-D) for a claus fibrinogen assay in comparison with common coagulation reference methods. *Sensors (Basel)*, 2016, **16**(3): 282-305
- [36] Lakshmanan R S, Efremov V, Cullen S, *et al.* Monitoring the effects of fibrinogen concentration on blood coagulation using quartz crystal microbalance (QCM) and its comparison with thromboelastography//Tserepi A, Delgado-Restituto M, Makarona E. *Bio-MEMS and Medical Microdevices*: 8765. Washington: SPIE-Int Soc Optical Engineering, 2013: 87650Q
- [37] Yao C, Qu L, Fu W. Detection of fibrinogen and coagulation factor VIII in plasma by a quartz crystal microbalance biosensor. *Sensors (Basel)*, 2013, **13**(6): 6946-6956
- [38] Sinn S, Mueller L, Drechsel H, *et al.* Platelet aggregation monitoring with a newly developed quartz crystal microbalance system as an alternative to optical platelet aggregometry. *Analyst*, 2010, **135**(11): 2930-2938
- [39] Lakshmanan R S, Efremov V, O'Donnell J S, *et al.* Measurement of the viscoelastic properties of blood plasma clot formation in response to tissue factor concentration-dependent activation. *Anal*

- Bioanal Chem, 2016, **408**(24): 6581-6588
- [40] Kim M J, Hwang T I, Park C H, *et al.* Quartz crystal nanobalance-dissipation based simulation model as pre-clinical modality for blood coagulation behavior forevaluation of the risk of thrombosis. J Nanosci Nanotechno, 2020, **20**(9): 5322-5328
- [41] Delsing P, Cleland A N, Schuetz M, *et al.* The 2019 surface acoustic waves roadmap. J Phys D Appl Phys, 2019, **52**(35): 353001-353041
- [42] Guhr G, Bruenig R, Schmidt H, *et al.* Surface acoustic wave resonators as novel tools for multiparametric blood analysis// IEEE. 2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology. New York: IEEE, 2010: 3499-3502
- [43] Guhr G, Kunze R, Martin G, *et al.* Monitoring blood coagulation with QCM and SH-SAW sensors// IEEE. 2005 IEEE Ultrasonics Symposium: 1-4. New York: IEEE, 2005: 58-61
- [44] Guhr G, Bruenig R, Schmidt H, *et al.* Novel sensor combining impedance spectroscopy and surface acoustic waves to detect blood coagulation time and hematocrit value//IEEE. 2011 IEEE Sensors. New York: IEEE, 2011: 1413-1416
- [45] Nagayama T, Kondoh J, Oonishi T, *et al.* Measurement of plasma clotting using shear horizontal surface acoustic wave sensor. Jpn J Appl Phys, 2013, **52** (7): 07HD09.1-07HD09.5
- [46] Goto M, Yatsuda H, Kondoh J, *et al.* SH-SAW Biosensor on Quartz//IEEE. 2016 IEEE International Frequency Control Symposium (IFCS). New York: IEEE, 2016: 54-59
- [47] Hohmann S, Koegel S, Brunner Y, *et al.* Surface acoustic wave (SAW) resonators for monitoring conditioning film formation. Sensors (Basel), 2015, **15**(5): 11873-11888
- [48] Rupp S, von Schickfus M, Hunklinger S, *et al.* A shear horizontal surface acoustic wave sensor for the detection of antigen-antibody reactions for medical diagnosis. Sensor Actuat B Chem, 2008, **134**(1): 225-229
- [49] Gronewold T M A, Glass S, Quandt E, *et al.* Monitoring complex formation in the blood-coagulation cascade using aptamer-coated SAW sensors. Biosens Bioelectron, 2005, **20**(10): 2044-2052
- [50] Turton A, Bhattacharyya D, Wood D. Liquid density analysis of sucrose and alcoholic beverages using polyimide guided Love-mode acoustic wave sensors. Meas Sci Technol, 2006, **17**(2): 257-263
- [51] Chen X, Wang M, Zhao G. Point-of-care assessment of hemostasis with a Love-mode surface acoustic wave sensor. ACS Sensors, 2020, **5**(1): 282-291
- [52] Zhao X, Pan F, Ashley G M, *et al.* Label-free detection of human prostate-specific antigen (hPSA) using film bulk acoustic resonators (FBARs). Sensor Actuat B Chem, 2014, **190**: 946-953
- [53] Chen D, Wang J, Xu Y, *et al.* A pure shear mode ZnO film resonator for the detection of organophosphorous pesticides. Sensor Actuat B Chem, 2012, **171**: 1081-1086
- [54] Chang Y, Tang N, Qu H, *et al.* Detection of volatile organic compounds by self-assembled monolayer coated sensor array with concentration-independent fingerprints. Sci Rep, 2016, **6**: 23970-23982
- [55] Wingqvist G. AlN-based sputter-deposited shear mode thin film bulk acoustic resonator (FBAR) for biosensor applications - a review. Surf Coat Tech, 2010, **205**(5): 1279-1286
- [56] Flewitt A J, Luo J K, Fu Y Q, *et al.* ZnO based SAW and FBAR devices for bio-sensing applications. J Non-Newton Fluid, 2015, **222**: 209-216
- [57] Zinck C, Defay E, Volatier A, *et al.* Design, integration and characterization of PZT tunable FBAR// IEEE. 14th IEEE International Symposium on Applications of Ferroelectrics (ISAF-04). New York: IEEE, 2004: 29-32
- [58] Lee S, Mortazawi A. An intrinsically switchable ladder-type ferroelectric BST-on-Si Composite FBAR filter. IEEE T Ultrason Ferr, 2016, **63**(3): 456-462
- [59] Chen D, Wang J, Xu Y, *et al.* A lateral field excited ZnO film bulk acoustic wave sensor working in viscous environments. J Micromech Microeng, 2013, **23**(9): 1267-1267
- [60] Xu W, Appel J, Chae J. Real-time monitoring of whole blood coagulation using a microfabricated contour-mode film bulk acoustic resonator. J Microelectromech S, 2012, **21**(2): 302-307
- [61] Kanazawa K K, Gordon J G. The oscillation frequency of a quartz resonator in contact with a liquid. Anal Chim Acta, 1985, **175**(SEP): 99-105
- [62] Parlak Z, Biet C, Zauscher S. Decoupling mass adsorption from fluid viscosity and density in quartz crystal microbalance measurements using normalized conductance modeling. Meas Sci Technol, 2013, **24**(8): 085301-085310
- [63] Satoh Y, Nishihara T, Yokoyama T, *et al.* Development of piezoelectric thin film resonator and its impact on future wireless communication systems. Jpn J Appl Phys, 2005, **44**(5A): 2883-2894
- [64] Xu W, Choi S, Chae J. A contour-mode film bulk acoustic resonator of high quality factor in a liquid environment for biosensing applications. Appl Phys Lett, 2010, **96**(5): 053703-053706
- [65] Wingqvist G, Anderson H, Lennartsson C, *et al.* On the applicability of high frequency acoustic shear mode biosensing in view of thickness limitations set by the film resonance. Biosens Bioelectron, 2009, **24**(11): 3387-3390
- [66] Li X Y, Li Y X, Yang H X. Two families of Liouville integrable lattice equations. Appl Math Comput, 2011, **217**(21): 8671-8682
- [67] Chen D, Wang J, Wang P, *et al.* Real-time monitoring of human blood clotting using a lateral excited film bulk acoustic resonator. J Micromech Microeng, 2017, **27**(4): 045013-045022
- [68] Chen D, Zhang Z, Ma J, *et al.* ZnO film bulk acoustic resonator for the kinetics study of human blood coagulation. Sensors (Basel), 2017, **17**(5): 1015-1027
- [69] Nam J, Choi H, Kim J Y, *et al.* Lamb wave-based blood coagulation test. Sensor Actuat B Chem, 2018, **263**: 190-195
- [70] Zhou L, Wu Y, Xuan M, *et al.* A multi-parameter decoupling method with a Lamb wave sensor for improving the selectivity of label-free liquid detection. Sensors (Basel), 2012, **12**(8): 10369-10380

- [71] Kong H, Li C, Guo Z, *et al.* Sensitivity improved with parylene-c passivized on Lamb wave sensor for aPTT measurement through monitoring whole blood reaction. *Sensor Actuat B Chem*, 2019, **285**: 479-486
- [72] McLoughlin E, Ferrante E, Viola F, *et al.* Sonic estimation of elasticity *via* resonance sonorheometry to predict thrombotic risk in patients with cancer. *Blood*, 2016, **128**(22): 4996-4996
- [73] Voleisis A, Kazys R, Mazeika L, *et al.* Ultrasonic method for the whole blood coagulation analysis. *Ultrasonics*, 2002, **40**(1-8): 101-107
- [74] Harris L F, Killard A J. Microfluidics in coagulation monitoring devices: a mini review. *Anal Methods*, 2018, **10**(30): 3714-3719
- [75] Bluecher A, dos Santos S M, Ferreiros N, *et al.* Microfluidic coagulation assay for monitoring anticoagulant therapy in acute stroke patients. *Thromb Haemostasis*, 2017, **117**(3): 519-528
- [76] 段煜. 无线无源兰姆波谐振式传感器的研究[D]. 天津: 天津大学精密仪器与光电子工程学院, 2017
- Duan Y. Study on Wireless and Passive Sensors Based on Lamb Wave Resonators [D]. Tianjin: College of Precision Instrument and Optoelectronic Engineering, Tianjin University, 2017
- [77] Ramaswamy B, Yeh Y T T, Zheng S Y. Microfluidic device and system for point-of-care blood coagulation measurement based on electrical impedance sensing. *Sensor Actuat B Chem*, 2013, **180**: 21-27
- [78] Yaras Y S, Gunduz A B, Saglam G, *et al.* Coagulation measurement from whole blood using vibrating optical fiber in a disposable cartridge. *J Biomed Opt*, 2017, **22**(11): 1-8
- [79] dos Santos S M, Zorn A, Guttenberg Z, *et al.* A novel mu-fluidic whole blood coagulation assay based on Rayleigh surface-acoustic waves as a point-of-care method to detect anticoagulants. *Biomicrofluidics*, 2013, **7**(5): 56502-56514
- [80] Ohashin N, Kondoh J. Temperature control of a droplet on disposable type microfluidic system based on a surface acoustic wave device for blood coagulation monitoring//IEEE. 2015 IEEE International Ultrasonics Symposium (IUS). New York: IEEE, 2015: 1-4
- [81] Hao H C, Chang H Y, Wang T-P, *et al.* Detection of cells captured with antigens on shear horizontal surface-acoustic-wave sensors. *J Lab Autom*, 2013, **18**(1): 69-76
- [82] Zhang F, Li S, Cao K, *et al.* A microfluidic Love-wave biosensing device for psa detection based on an aptamer beacon probe. *Sensors (Basel)*, 2015, **15**(6): 13839-13850
- [83] Raimbault V, Rebiere D, Dejous C, *et al.* Molecular weight influence study of aqueous poly(ethylene glycol) solutions with a microfluidic Love wave sensor. *Sensor Actuat B Chem*, 2010, **144**(1): 318-322
- [84] Yu J, Tao D, Ng E X, *et al.* Real-time measurement of thrombin generation using continuous droplet microfluidics. *Biomicrofluidics*, 2014, **8**(5): 052108-052115
- [85] Govindarajan V, Zhu S, Li R, *et al.* Impact of tissue factor localization on blood clot structure and resistance under venous shear. *Biophys J*, 2018, **114**(4): 978-991
- [86] Ciciliano J C, Abbaspour R, Woodall J, *et al.* Probing blood cell mechanics of hematologic processes at the single micron level. *Lab Chip*, 2017, **17**(22): 3804-3816

Research and Application Progress of Acoustic Sensors for Coagulation Detection*

WANG Xiao-Li^{1,2)}, PANG Yi-Quan^{1,3)}, HOU Li-Wei^{1,3)}, HE Xin-Yu^{1,3)}, GE Chuang⁴⁾,
MU Xiao-Jing^{1,2)}, XU Yi^{1,2)**}

¹⁾Key Disciplines Lab of Novel Micro-Nano Devices and System Technology, Key Laboratory of Optoelectronic Technology and Systems,
Ministry of Education, Chongqing University, Chongqing 400030, China;

²⁾School of Optoelectronics Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China;

³⁾School of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 400030, China;

⁴⁾Key Laboratory of Translational Research for Cancer Metastasis and Individualized Treatment, Chongqing University Cancer Hospital,
Chongqing 400030, China)

Abstract For the urgent need to develop a point-of-care test (POCT) method for coagulation detection that is rapid, sensitive, accurate, real-time, and environment-independent, the sensing principles and models of acoustic sensors used in coagulation detection were analyzed and summarized following the introduction of the main physical and chemical changes and corresponding parameters in the process of coagulation. The coagulation process consists of a series of enzyme-linked reactions promoted by coagulation factors triggered by endogenous or exogenous activators and the physical parameters such as blood viscosity, shear resistance, and density change accordingly. Acoustic sensors were adopted to detect the physical parameters in the coagulation process. The relationship between the samples and the coagulation time, thrombus dynamics, protein content, and so on was elaborated and provided information for the patient's clotting state. In this paper, the sensing principle and mathematical model of quartz crystal microbalance (QCM), surface acoustic wave (SAW) sensor, thin-film bulk acoustic resonator (FBAR), and Lamb wave sensor were introduced. The design idea and hot points of the acoustic sensors were discussed in terms of structure, piezoelectric material, sensitive film, and processing technology. Combined with the characteristics of blood samples, the relationship between acoustic signals and the coagulation process was analyzed, and the application of acoustic sensors in coagulation detection was summarized and prospected. In addition, the application and research hotspots of microfluidic chips integrated with acoustic sensors for coagulation detection have been included, because the integration of the acoustic sensors into the microfluidic chip can help to control the environment and operation conditions for coagulation testing, which can better meet the needs of POC coagulation testing. Finally, the challenges and future development for coagulation detection of acoustic sensors were discussed and prospected.

Key words acoustic sensor, blood coagulation, quartz crystal microbalance, surface acoustic wave, thin-film bulk acoustic resonator, Lamb wave sensor, microfluidic chip

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0318

* This work was supported by grants from the National Key Research and Development Plan (2020YFB2009001), The National Natural Science Foundation of China (62071072), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (2021CDJKYJH006), Project of Intelligent Sensing and Micro-nano Biochemical System (2019 Graduate Tutor Team), and 2020 Chongqing Graduate Research and Innovation Project of School of Optoelectronic Engineering (GDYKC202005).

** Corresponding author.

Tel: 86-23-65111022, E-mail: xuyibbd@cqu.edu.cn

Received: October 20, 2021 Accepted: December 17, 2021