

石墨纸基电化学传感器在生物分子检测上的研究进展

苏梦杰, 张宇璇, 姜梦媛, 李 静, 田 亮, 于春梅*

南通大学公共卫生学院, 江苏 南通
Email: *cmyu@ntu.edu.cn

收稿日期: 2021年6月15日; 录用日期: 2021年6月29日; 发布日期: 2021年7月16日

摘 要

因为生物分子在人体内扮演着不可或缺的角色, 例如多巴胺、葡萄糖、5-羟色胺, 所以对生物分子的检测具有至关重要的意义。对生物分子进行检测有很多种方法, 其中电化学检测方法因其独特的优点受到越来越多的关注。将石墨与纸组合起来构建的石墨纸基电化学分析系统是一种新型的电化学检测装置。由于其具有制作简单, 成本低, 灵敏度高等优点, 可应用于许多领域。本文介绍了纸和石墨在传感器上的应用以及石墨纸基电化学传感器在生物分子检测上的研究进展。

关键词

石墨, 纸, 电化学传感器, 生物分子检测

Research Progress on Graphite Paper-Based Electrochemical Sensor in Biomolecules Detection

Mengjie Su, Yuxuan Zhang, Mengyuan Jiang, Jing Li, Liang Tian, Chunmei Yu*

School of Public Health, Nantong University, Nantong Jiangsu
Email: *cmyu@ntu.edu.cn

Received: Jun. 15th, 2021; accepted: Jun. 29th, 2021; published: Jul. 16th, 2021

Abstract

Because biomolecules, such as dopamine, glucose, serotonin, play an indispensable role in the

*通讯作者。

文章引用: 苏梦杰, 张宇璇, 姜梦媛, 李静, 田亮, 于春梅. 石墨纸基电化学传感器在生物分子检测上的研究进展[J]. 分析化学进展, 2021, 11(3): 83-90. DOI: 10.12677/aac.2021.113009

human body, so the detection of biomolecules is of great importance. There are many methods for the detection of biomolecules, among them, the electrochemical detection method has attracted more and more attention owing to its unique advantages. The graphene-based electrochemical analysis system, which is constructed by combining graphite with paper, is a novel electrochemical detection device. Since it has many strong points, for example easy to make, low cost, high sensitivity, it can be applied in many aspects. This paper introduces the application of paper and graphite in sensors and the research progress of graphite paper-based electrochemical sensors in biomolecules detection.

Keywords

Graphite, Paper, Electrochemical Sensor, Biomolecules Detection

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

在人体内,有许多生物小分子物质,它们在维持机体正常的生理功能上发挥关键作用。这些小分子物质在体内含量的异常经常与某些疾病的发生有关。因此实现人体内小分子物质的实时快速检测在疾病的预防与治疗上起着至关重要的作用[1]。能用于生物分子的检测方法非常多,表1列出了其中的一部分。传统的生物分子检测方法,例如气相色谱法[2]、毛细管电泳法[3]、化学发光法[4]等,具有测定准确,选择性好等优点。然而,这些方法也普遍存在仪器价格昂贵、运行费用高、不易携带等缺点,在连续监测及现场测定等方面受到很大限制,因而达不到样品分析中快速、简便、实时分析的要求。电化学方法由于在高灵敏度、短测量周期、高可靠性等方面的传统优势而得到人们的极大关注,已经被大量应用于现场快速分析检测[5][6]。电化学传感器起源于上个世纪的五六十年代,它是随着电化学、材料学等科学技术的发展而发展起来的[7]。近年来,随着纳米材料学的兴起,科研工作者们利用新原理、新材料和新方法制作出了新型传感器,具备各种功能和优势的电化学传感器不断涌现出来[8][9]。其中,以石墨作为电极材料的纸基电化学传感器因其制作简单,操作方便,价格低廉,灵敏度高等优点成为了科研工作者们研究的热点[10]。本文对石墨纸基电化学传感器进行了介绍,并且讨论了石墨纸基电化学传感器在生物分子检测上的应用。

Table 1. Comparison of several methods in biomolecules detection

表 1. 几种生物分子检测方法的比较

测量方法	优点	缺点
气相色谱法	高灵敏度,高选择性,高效能,速度快,所需试样量小,应用范围广	设备复杂、昂贵,使用成本高;操作复杂,对人员要求高;对固体样品、部分无机样品不适用
毛细管电泳法	毛细管柱效率高,成本低,操作简便,可定性定量,精密度高,所需样品量小	制备能力差,分离能力较弱,对pH值要求较高,重现性差
化学发光法	灵敏度高,检测时间短,检测范围宽,敏感度高,安全性好及使用期长	发光过程短,本底较高,仪器故障率较高,试剂稳定性差,检测精度不高
石墨纸基电化学传感器	制作简单,操作方便,价格低廉,灵敏度高,特异性好,具有机械灵活性	若保护不当则寿命不长,预处理较耗时

2. 石墨在传感器上的应用

众所周知,石墨中含有石墨烯,石墨是多层石墨烯层叠后得到的结构。它是一种非常好的导电材料,价格与其他常规导电材料相比较低廉,稳定性也优于一些常规电极材料[11]。石墨铅笔是一种日常使用的工具,其本质是由细石墨粉和粘土组成的纳米复合材料。它可以很轻易地在纸上留下石墨痕迹,所获得的铅笔痕迹呈现相对高的导电性,因此用铅笔描画是获得导电轨迹最简单的方法,并且可以在制造纸基功能器件时被广泛使用[12]。通过铅笔在纸上绘画提供了一种极其轻便,绿色和快速的方法来制造电极原型,而且其几何形状可以自由设计。在绘制时,铅笔和纸张之间的摩擦使得石墨烯脱落在纸张上,而这脱落的石墨烯能形成导电轨迹。另外,铅笔绘图对油墨没有严格要求,易于操作。迄今为止,铅笔导电的特性已成功应用于锂-空气电池和氧化锌的紫外线传感器[13][14]。近几年,铅笔石墨电极也被应用在电化学传感器中,Hamid 等人[15]采用脱氧核糖核酸/聚 L-蛋氨酸-金纳米粒子/铅笔石墨电极建立了一种超灵敏的电化学传感器,用于测定汞离子。为了制备这种生物传感器,L-蛋氨酸在 PGE 表面电聚合,同时电化学俘获金纳米粒子。然后,通过施加 0 V 电位将 DNA 固定在聚 L-蛋氨酸-金纳米粒子/铅笔石墨电极上。该传感器对 Hg^{2+} 具有良好的选择性。此外,Khan 等人[16]描述了一种简单的电共沉积方法构建了石墨基纳米复合电极,成功地利用方波伏安法将所开发的传感器用于鸟嘌呤(G)、腺嘌呤(A)、胸腺嘧啶(T)和胞嘧啶(C)的多重检测。该电化学传感器具有良好的灵敏度,较高的选择性。

3. 纸在传感器上的应用

纸主要由纤维素构成,是人类文明最重要的发明之一。然而,纸的作用不仅仅用于记录。它的优点有:柔韧性好,复杂的三维结构使其在扭转时不会断裂损坏,适合打印等技术处理;质地柔软,与其他物质可以很好的接触,易于富集分析物;多孔、亲水的性能,其表面含有大量的羧基和羟基等亲水基团,可以吸附比自身重量大得多的水分,还不会与纤维素内层分子发生反应。独特的网状结构使其渗透性好,比表面积较其他材料的基地大,使其易于吸附酶或其他小分子物质,还可以使空气自由通过,避免气泡的产生。此外,纸还具有成本低、易于加工和获取、方便携带等优点,与其他基底板相比,其最大的优点是作为惰性材料使用后能够被生物降解,对环境没有任何危害。纸张的这些独特优点使其成为良好的电化学反应平台[17]。2007 年,美国哈佛大学化学系 Whitesides 等人在他们的研究中创造性的开发了微流控纸基分析系统,将其成功应用于生化分析[18]。在此基础上,Chen 等人[19]构建了一种基于微流控纸的电化学生物传感器阵列,用于多路检测生理相关代谢标志物。该生物传感器阵列可以检测样品溶液中的多个分析物,并在一次运行中对每个分析物进行多次测量,使用该设备可以同时检测尿液中的葡萄糖、乳酸和尿酸。而 Po 等人[20]在研究中通过简单高效的真空过滤系统,开发了一种基于纸张的、廉价的、一次性的亚硝酸盐电化学传感平台。与工业金电极和玻碳电极的电化学响应相比,纸基传感界面的电流信号大得多,显著提高了亚硝酸盐检测的灵敏度。特别是纸基电极作为一次性传感装置,有效避免了氧化产物吸附所产生的污垢效应。

4. 石墨纸基电化学传感器

纤维素纸具有柔性、生物相容性、生态友好、可广泛使用、重量轻、亲水性好等优点。此外,它的表面可以很容易地进行化学和物理改性、切割、折叠或堆叠。这种纸最重要的特性之一是它的孔隙度,可以允许溶液通过毛细管作用流动,而不需要外部泵送源[21]。由于纸的这些独特的优点,近年来,基于纸的电子和电化学器件得到了广泛的研究。它在晶体管、电容器、电池和电化学传感器上的实际应用已经被成功开发[22]。电化学检测方法具有体积小、成本低、功耗低、可移植性好、选择性高、灵敏度高等优点,可适用于不同的分析检测方案。纸基分析设备,结合了纸基和电化学检测,在不同医疗保健场景

的应用上非常方便。由于纸张中含有大量的纤维素，并且其表面形态是粗糙多孔的，所以有利于石墨颗粒的吸附[23]。因此，将石墨、纸和电化学检测方法结合，构建一次性纸基电化学分析装置具有低成本、便携性等优点。石墨纸基电化学分析系统的工作原理是以纸作为检测平台，石墨作为三电极材料，通过被检测物质的电化学信号与该物质浓度的关系从而客观的分析出被测物质的各种信息，而电化学信号可以非常直观的反映在工作站的显示器上，因此可以实现对小分子物质的直接实时检测[24]。如图1所示，Li 等人[25]研究了一种基于折纸的葡萄糖生物传感器分析装置，该装置的三电极体系是直接铅笔在纸上绘制而成的。这种全绘图纸基装置在资源有限的条件下实际使用提供了极大的便利。该装置将纸基分析装置、一次性石墨电极及电化学检测集成，构建可用于测定多种小分子的石墨纸基电化学分析系统。

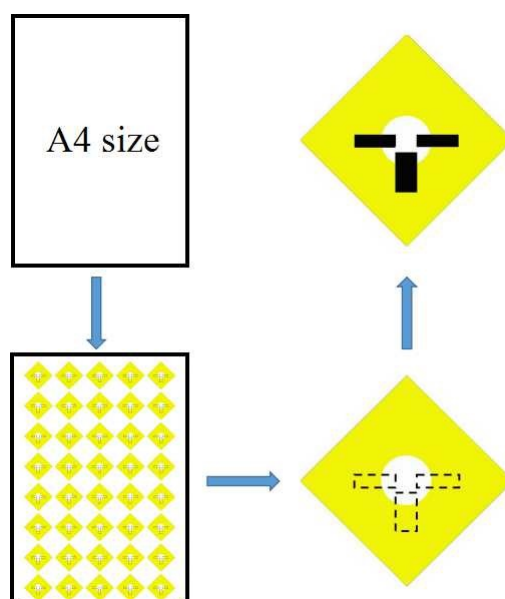


Figure 1. Scheme of constructing the graphite paper-based electrochemical sensor
图1. 构建石墨纸基电化学传感器的流程图

5. 石墨纸基电化学传感器在生物分子检测上的应用

5.1. 多巴胺

多巴胺(Dopamine, DA)是下丘脑和脑垂体腺中的一种关键神经递质，广泛存在于脊椎和非脊椎动物中，是一种用来帮助细胞传送脉冲的化学物质。这种脑内分泌物和人的情欲、感觉有关，它传递兴奋及开心的信息。缺乏多巴胺会让人感到懒散乏力、头昏眼花。多巴胺含量的异常可导致帕金森综合症和精神分裂症等许多疾病[26] [27]。因此，多巴胺的检测对于临床上实现快速诊断相关疾病，神经生理学研究及相关药物的质量控制等方面都有着非常重要的意义[28] [29]。因此设计一种简单、准确、快速、灵敏、易操作的多巴胺检测方法引起了许多研究者的兴趣。Özcan [30]等人研究了吡咯-3-羧酸在电化学过氧化的铅笔石墨电极上电化学聚合制备多巴胺的一次性电化学传感器。该传感器通过将多巴胺氧化电位与抗坏血酸、尿酸等常见干扰物质区分，对多巴胺具有较高的选择性。在 0.025~7.5 μM 浓度范围内，它对多巴胺的电化学氧化呈线性响应，已成功应用于血清和药物样品中多巴胺的分析检测。

5.2. 葡萄糖

葡萄糖(Glucose, GLC)是一种能直接被人体吸收利用，给人体补充热能的碳水化合物，是人体所需能

量的主要来源。它在体内被氧化成二氧化碳和水的同时释放出大量能量，这些能量大部分用来维持人体的各项功能的正常运行，还有一部分以糖原形式贮存在人体内。除此之外，葡萄糖能促进肝脏的解毒功能，对肝脏有保护作用。血液中葡萄糖浓度受神经系统和激素的调节而保持相对稳定，当这些调节失去原有的相对平衡时，则会出现高血糖或低血糖。体内葡萄糖含量的异常与许多疾病密切相关，如葡萄糖代谢障碍和胰岛细胞癌[31]。目前，大部分葡萄糖电流生物传感器都是基于葡萄糖氧化酶催化反应[32][33]。由于葡萄糖氧化酶不具有长期稳定性，因此实现对葡萄糖氧化酶的有效固定是制造灵敏、稳定生物传感器的关键步骤。纤维素纸含有细纤维基质和合理的机械强度，并且有着多孔的微结构，可在纤维内存储活性试剂[34]。因此，通过纸纤维简单的吸附机理可以为酶的固定化提供有利的支持，使得纸张既能作为合适的电极反应基底，又能作为储存酶的微结构反应器。例如 Maedeh [35]等人发明了一种新型的电化学葡萄糖传感器，用于半定量的尿液葡萄糖浓度视觉筛查。这种非侵入性葡萄糖生物传感器把一次性纸基传感条和一个带有视觉读出的简易放大器整合在一起，可以进行一次性、现场快速检测。而 Fen 等人[36]利用一次性丝网印刷碳电极与纸盘相结合，采用石墨烯/聚苯胺/金纳米粒子/葡萄糖氧化酶生物复合材料对一次性丝网印刷电极进行修饰，然后将其覆盖在浸渍样品的纸盘上，建立了一种原位检测人全血中葡萄糖的方法。这种新的基于纸张的电化学葡萄糖传感器在全血检测中应用点护理设备方面显示出了前景，尤其适合在发展中国家和资源有限的环境中使用。Sudkate 等人[37]首次通过酞菁钴、石墨烯和离子液体修饰丝网印刷碳电极构建了纸基分析装置，用于葡萄糖的非酶检测。实验结果表明该电极对葡萄糖的氧化具有良好的电催化活性。这种非酶性纸基分析装置对于开发可应用于医疗保健监测的即时检测设备具有巨大的潜力。

5.3. 唾液酸

唾液酸(Sialic acid, SA)是一种天然存在的碳水化合物。人体体液中含有唾液酸，包括唾液、胃液、眼泪和人乳[38]。唾液酸为 N-乙酰神经胺酸或任何其他酯或其醇羟基的衍生物，位于细胞膜糖蛋白侧链末端，是细胞膜表面受体的重要组成部分，在发生各种炎症性疾病及恶性肿瘤病时增高。事实上，细胞表面唾液酸的过表达与许多不同类型的癌症的恶性和转移表型有关，并且在糖尿病的红细胞中也发现了唾液酸表达的降低。对细胞表面唾液酸的表达的监测为肿瘤恶性程度、转移潜能、糖尿病症状和其他唾液酸相关的生物学事件的动态变化提供了合理的指标[39]，因此实现对唾液酸的快速准确检测有着重要的临床意义。Yanli Zhou 等人[40]利用分子印迹聚合物与 3-氨基苯基硼酸单体分子在碳布电极上进行电聚合，在模板分子存在的情况下，建立了一种高灵敏度和选择性唾液酸分析的电化学平台，该传感器具有良好的选择性、重现性和稳定性，目前已成功应用于婴幼儿配方奶粉中唾液酸含量的检测。

5.4. 5-羟色胺

5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是人类重要的单胺类神经递质之一，在人类许多行为和生理功能的调控方面起着至关重要的作用。人体内 5-羟色胺缺乏会导致抑郁，偏头疼，性功能障碍，类癌综合征，帕金森等疾病，然而体内 5-羟色胺水平过高则可能会导致 5-羟色胺综合征[41][42]。因此，5-羟色胺水平的检测对于诊断 5-羟色胺相关疾病有着至关重要的作用。例如 Maliwan 等人[43]通过在石墨电极表面滴涂 $\text{Fe}_3\text{O}_4@Au@SiO_2$ -分子印迹聚合物纳米复合材料构建了一种高灵敏度和选择性的三维电化学纸基分析装置来检测 5-羟色胺，具有较高的灵敏性，适用于药物胶囊和尿液样品中 5-羟色胺的测定。此外 Orzaria 等人[44]详细介绍了新型电化学一次性器件的研究进展，这种电化学器件由石墨和汽车清漆混合物组成的新型导电油墨沉积在自粘纸上构成，广泛应用于个体 5-羟色胺的电化学测定。该项研究所提出的黏附电极具有易于制备，成本低，一次性使用等优点，这为电化学传感和生物传感提供了一种新的装置。

5.5. 尿酸

尿酸(Uric acid, UA)是嘌呤代谢的终产物, 为三氧基嘌呤, 其醇式呈弱酸性, 各种嘌呤氧化后生成的尿酸随尿排出。正常人体内尿酸的生成与排泄速度基本恒定, 体液中尿酸含量变化可以充分反映出人体内代谢、免疫等机能的状况。人体内尿酸水平过高会导致痛风或高尿酸血症等疾病的发生, 而体内尿酸水平过低则可引起坏血病[45] [46]。因此, 对体内尿酸水平的检测在生理学研究、疾病诊断和药物研究中具有重要意义。Huang 等人[47]在氧化铟锡(indium tin oxide, ITO)基底上电聚合 3,4-乙炔二氧噻吩单体(3,4-ethylenedioxythiophene, EDOT)和氧化石墨烯(graphene oxide, GO)复合材料, 开发了一种基于纸的分析装置, 用于检测人类唾液中的尿酸。基于纳米复合材料的传感器显示了优异的电催化活性, 具有较高的灵敏度和稳定性。该纸质的电分析装置可以在未稀释的唾液中直接检测尿酸, 而不受通常存在于生物液体中的抗坏血酸和多巴胺的干扰。实验结果表明, 该装置有望用于人体唾液尿酸的无创监测。此外, Cai 等人[48]构建了一种剥离型的柔性石墨纸作为工作电极的电化学传感器并将它应用于抗坏血酸、多巴胺、尿酸的检测, 该传感器具有良好的选择性和灵敏度, 且具有机械灵活性。

6. 结论与展望

纸因其天然的纤维结构, 具有其他材料无法比拟的多孔亲水的性能, 又有较好的吸附性和柔韧性, 仅需要数微升的液体即可满足电化学分析检测。而导电性良好的石墨中含有分布均匀的石墨烯, 易制作成稳定的电极。因此将纸作为基底材料进行化学修饰, 与石墨电极构建成电化学传感器来进行生物分子检测具有低成本、高灵敏度、可便携、易操作等优点。随着科技的发展以及对检测性能更高的要求, 相信未来石墨纸基电化学传感器会越来越受到科学家们的重视。

参考文献

- [1] Suhito, I.R., Koo, K.M. and Kim, T.H. (2020) Recent Advances in Electrochemical Sensors for the Detection of Biomolecules and Whole Cells. *Biomedicines*, **9**, 15. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9010015>
- [2] Nahar, L., Guo, M. and Sarker, S.D. (2020) Gas Chromatographic Analysis of Naturally Occurring Cannabinoids: A Review of Literature Published during the Past Decade. *Phytochemical Analysis: PCA*, **31**, 135-146. <https://doi.org/10.1002/pca.2886>
- [3] Zhu, Z., Lu, J.J. and Liu, S. (2012) Protein Separation by Capillary Gel Electrophoresis: A Review. *Analytica chimica acta*, **709**, 21-31. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2011.10.022>
- [4] Qi, H. and Zhang, C. (2020) Electrogenated Chemiluminescence Biosensing. *Analytical Chemistry*, **92**, 524-534. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b03425>
- [5] 朱建中, 周衍. 电化学生物传感器的进展[J]. 专家论坛, 1997(4): 1-8.
- [6] 邹绍芳, 门洪, 王平. 微型电化学传感器研究的最新进展[J]. 传感技术学报, 2004, 6(2): 336-341.
- [7] Ashley, K. (2003) Developments in Electrochemical Sensors for Occupational and Environmental Health Applications. *Journal of Hazardous Materials*, **102**, 1-12. [https://doi.org/10.1016/S0304-3894\(03\)00198-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3894(03)00198-5)
- [8] Guth, U., Vonau, W. and Zosel, J. (2009) Recent Developments in Electrochemical Sensor Application and Technology—A Review. *Measurement Science & Technology*, **20**, 1-14. <https://doi.org/10.1088/0957-0233/20/4/042002>
- [9] Miao, P. and Tang, Y.G. (2020) Cascade Toehold-mediated Strand Displacement Reaction for Ultrasensitive Detection of Exosomal MicroRNA. *CCS Chemistry*, **2**, 2331-2339. <https://doi.org/10.31635/ccschem.020.202000458>
- [10] Yang, H.M., Kong, Q.K. and Wang, S. (2014) Hand-Drawn & Written Pen-On-Paper Electrochemiluminescence Immunodevice Powered by Rechargeable Battery for Low-Cost Point-of-Care Testing. *Biosensors and Bioelectronics*, **61**, 21-27. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2014.04.051>
- [11] Guo, X.L., Wang, Q. and Li, J.L. (2015) A Mini-Electrochemical System Integrated Micropipet Tip and Pencil Graphite Electrode for Detection of Anticancer Drug Sensitivity *In Vitro*. *Biosensors and Bioelectronics*, **64**, 594-596. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2014.09.086>
- [12] He, J.G. and Hu, L. (2014) Flexible Lead Sulfide Colloidal Quantum Dot Photodetector Using Pencil Graphite Elec-

- trodes on Paper Substrates. *Journal of Alloys and Compounds*, **596**, 73-78. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2014.01.194>
- [13] Mandal, P., Deya, R. and Chakraborty, S. (2012) Electrokinetics with “Paper-and-Pencil” Devices. *Lab on a Chip*, **12**, 4026-4028. <https://doi.org/10.1039/c2lc40681k>
- [14] Wang, Y.G. and Zhou, H.S. (2011) To Draw an Air Electrode of Li-Air Battery by Pencil. *Energy & Environmental Science*, **4**, 1704-1707. <https://doi.org/10.1039/c0ee00759e>
- [15] Akbari Hasanjani, H.R. and Zarei, K. (2019) An Electrochemical Sensor for Attomolar Determination of Mercury(II) Using DNA/Poly-L-Methionine-Gold Nanoparticles/Pencil Graphite Electrode. *Biosensors & Bioelectronics*, **128**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.12.039>
- [16] Ng, K.L. and Khor, S.M. (2017) Graphite-Based Nanocomposite Electrochemical Sensor for Multiplex Detection of Adenine, Guanine, Thymine, and Cytosine: A Biomedical Prospect for Studying DNA Damage. *Analytical Chemistry*, **89**, 10004-10012. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b02432>
- [17] Andres, W.M., Scott, T.P., Manish, J.B., *et al.* (2007) Patterned Paper as a Platform for Inexpensive, Low-Volume, Portable Bioassays. *Communications*, **46**, 1318-1320. <https://doi.org/10.1002/anie.200603817>
- [18] Thom, N.K., Lewis, G.G., DiTucci, M.J., *et al.* (2013) Two General Designs for Fluidic Batteries in Paper-Based Microfluidic Devices That Provide Predictable and Tunable Sources of Power for On-Chip Assays. *RSC Advances*, **3**, 6888-6895. <https://doi.org/10.1039/c3ra40701b>
- [19] Zhao, C., Thuo, M.M. and Liu, X. (2013) A Microfluidic Paper-Based Electrochemical Biosensor Array for Multiplexed Detection of Metabolic Biomarkers. *Science and Technology of Advanced Materials*, **14**, Article ID: 054402. <https://doi.org/10.1088/1468-6996/14/5/054402>
- [20] Wang, P., Wang, M.Y., Zhou, F.Y., *et al.* (2017) Development of a Paper-Based, Inexpensive, and Disposable Electrochemical Sensing Platform for Nitrite Detection. *Electrochemistry Communications*, **81**, 74-78. <https://doi.org/10.1016/j.elecom.2017.06.006>
- [21] Gutiérrez-Capitán, M., Baldi, A. and Fernández-Sánchez, C. (2020). Electrochemical Paper-Based Biosensor Devices for Rapid Detection of Biomarkers. *Sensors*, **20**, 967. <https://doi.org/10.3390/s20040967>
- [22] Santhiago, M., Strauss, M., Pereira, M.P., *et al.* (2017) Direct Drawing Method of Graphite onto Paper for High-Performance Flexible Electrochemical Sensors. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **9**, 11959-11966. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b15646>
- [23] Ren, T.L., Tian, H., Xie, D., *et al.* (2012) Flexible Graphite-on-Paper Piezoresistive. *Sensors*, **12**, 6685-6694. <https://doi.org/10.3390/s120506685>
- [24] Santhiago, M., Henry, C.S. and Kubota, L.T. (2014) Low Cost, Simple Three Dimensional Electrochemical Paper-Based Analytical Device for Determination of P-Nitrophenol. *Electrochimica Acta*, **130**, 771-777. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2014.03.109>
- [25] Li, W.B., Qian, D.P., Li, Y.B., Bao, N., Gu, H.Y. and Yu, C.M. (2016) Fully-Drawn Pencil-On-Paper Sensors for Electroanalysis of Dopamine. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, **769**, 72-79. <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2016.03.027>
- [26] Nikos, G. and Tsierkezos, U.R. (2012) Oxidation of Dopamine on Multi-Walled Carbon Nanotubes. *Journal of Solid State Electrochemistry*, **16**, 2217-2226. <https://doi.org/10.1007/s10008-012-1647-1>
- [27] Kasetty, R., Matti, M.R., Pamula, R., *et al.* (2013) An Electrochemical Sensor Based on Poly Film Coated Electrode for the Determination of Dopamine and Simultaneous Separation in the Presence of Uric Acid and Ascorbic Acid: A Voltammetric Method. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **106**, 145-150. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.01.025>
- [28] Zhou, Y.Z., Zhang, H.Y., Zhang, J., *et al.* (2013) Electrochemically Sensitive Determination of Dopamine and Uric Acid Based on Poly (Beryllon II)/Nanowires-Lapo4 Modified Carbon Paste Electrode. *Sensors and Actuators B*, **182**, 610-617. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2013.03.057>
- [29] Contreras, F., Lares, M. and Magaldi, L. (2010) Influence of Dopamine and Metoclopramide on Hemodynamic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Revista Latinoamericana de Hipertension*, **5**, 43-52.
- [30] Özcan, A., İlkbaş, S. and AtılırÖzcan, A. (2017) Development of a Disposable and Low-Cost Electrochemical Sensor for Dopamine Detection Based on Poly(Pyrrole-3-Carboxylic Acid)-Modified Electrochemically Over-Oxidized Pencil Graphite Electrode. *Talanta*, **165**, 489-495. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.01.007>
- [31] Nomura, Y. and Segawa, M. (2003) Neurology of Tourette’s Syndrome (TS) TS as a Developmental Dopamine Disorder: A Hypothesis. *Brain & Development*, **25**, 37-42. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(03\)90007-6](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(03)90007-6)
- [32] Yang, P.H., Wang, L.S. and Wu, Q. (2014) A Method for Determination of Glucose by an Amperometric Bienzyme Biosensor Based on Silver Nanocubes Modified Au Electrode. *Sensors and Actuators B*, **194**, 71-78.

- <https://doi.org/10.1016/j.snb.2013.12.074>
- [33] Soni, A. and Jha, S.K. (2014) A Paper Strip Based Non-Invasive Glucose Biosensor for Salivary Analysis. *Biosensors & Bioelectronics*, **67**, 763-768. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2014.09.042>
- [34] Gutierrez, E.A., Mundhada, H. and Meier, T. (2013) Reengineered Glucose Oxidase for Amperometric Glucose Determination in Diabetes Analytics. *Biosensors and Bioelectronics*, **50C**, 84-90. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2013.06.029>
- [35] Mohammadifar, M., Tahernia, M. and Choi, S. (2019) An Equipment-Free, Paper-Based Electrochemical Sensor for Visual Monitoring of Glucose Levels in Urine. *SLAS Technology*, **24**, 499-505. <https://doi.org/10.1177/2472630319846876>
- [36] Kong, F.Y., Gu, S.X., Li, W.W., *et al.* (2014) A Paper Disk Equipped with Graphene/Polyaniline/Au Nanoparticles/Glucose Oxidase Biocomposite Modified Screen-Printed Electrode: Toward Whole Blood Glucose Determination. *Biosensors & bioelectronics*, **56**, 77-82. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2013.12.067>
- [37] Chaiyi, S., Mehmeti, E., Siangproh, W., *et al.* (2018) Non-Enzymatic Electrochemical Detection of Glucose with a Disposable Paper-Based Sensor Using a Cobalt Phthalocyanine-Ionic Liquid-Graphene Composite. *Biosensors & bioelectronics*, **102**, 113-120. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.11.015>
- [38] Matsumoto, A., Sato, N., Kataoka, K., *et al.* (2009) Noninvasive Sialic Acid Detection at Cell Membrane by Using Phenylboronic Acid Modified Self-Assembled Monolayer Gold Electrode. *Journal of the American Chemistry Society*, **131**, 12022-12023. <https://doi.org/10.1021/ja902964m>
- [39] Marzouk, S.A.M., Ashraf, S.S. and Tayyari, K. A.A. (2016) Prototype Amperometric Biosensor for Sialic Acid Determination. *Analytical Chemistry*, **4**, 1668-1674. <https://doi.org/10.1021/ac061886d>
- [40] Zhou, Y., Huangfu, H., Yang, J., *et al.* (2019) Potentiometric Analysis of Sialic Acid with a Flexible Carbon Cloth Based on Boronate Affinity and Molecularly Imprinted Polymers. *The Analyst*, **144**, 6432-6437. <https://doi.org/10.1039/C9AN01600G>
- [41] Perry, M., Li, Q. and Kennedy, R.T. (2009) Review of Recent Advances in Analytical Techniques for the Determination of Neurotransmitters. *Analytica Chimica Acta*, **653**, 1-22. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2009.08.038>
- [42] JMadhurantakam, S., Karnam, J.B., Brabazon, D., *et al.* (2020) "Nano": An Emerging Avenue in Electrochemical Detection of Neurotransmitters. *ACS Chemical Neuroscience*, **11**, 4024-4047. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.0c00355>
- [43] Amatongchai, M., Sitanurak, J., Sroysee, W., *et al.* (2019) Highly Sensitive and selective Electrochemical Paper-Based Device Using a Graphite Screen-Printed Electrode Modified with Molecularly Imprinted Polymers Coated Fe₃O₄@Au@SiO₂ for Serotonin Determination. *Analytica Chimica Acta*, **1077**, 255-265. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.05.047>
- [44] Orzari, L.O., Cristina de Freitas, R., Aparecida de Araujo Andreotti, I., *et al.* (2019) A Novel Disposable Self-Adhesive Inked Paper Device for Electrochemical Sensing of Dopamine and Serotonin Neurotransmitters and Biosensing of Glucose. *Biosensors & Bioelectronics*, **138**, Article ID: 111310. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.05.015>
- [45] Minta, D., Moysowicz, A., Gryglewicz, S., *et al.* (2020) A Promising Electrochemical Platform for Dopamine and Uric Acid Detection Based on a Polyaniline/Iron Oxide-Tin Oxide/Reduced Graphene Oxide Ternary Composite. *Molecules*, **25**, 5869. <https://doi.org/10.3390/molecules25245869>
- [46] Yang, Y., Li, M. and Zhu, Z. (2019) A Novel Electrochemical Sensor Based on Carbon Nanotubes Array for Selective Detection of Dopamine or Uric Acid. *Talanta*, **201**, 295-300. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.03.096>
- [47] Huang, X., Shi, W.S., Li, J., *et al.* (2020) Determination of Salivary Uric Acid by Using Poly(3,4-Ethylenedioxythiophene) and Graphene Oxide in a Disposable Paper-Based Analytical Device. *Analytica Chimica Acta*, **1103**, 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.12.057>
- [48] Cai, W.H., Lai, T. and Du, H.J. (2014) Electrochemical Determination of Ascorbic Acid, Dopamine and Uric Acid Based on an Exfoliated Graphite Paper Electrode: A High Performance Flexible Sensor. *Sensors and Actuators B*, **193**, 492-500. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2013.12.004>