Vietnam Journal of Food Control

A Scientific Journal of National Institute for Food Control

Journal homepage: https://vjfc.nifc.gov.vn

Research Article

Highly sensitive electrochemical sensor based on flexible porous graphene for cortisol detection

Nguyen Van Anh, Le Khanh Toan, Nguyen Van Thuc, Pham Quang Trung, Vu Ngoc Duy, Nguyen Minh Ngoc, Nguyen Xuan Viet*

Faculty of Chemistry, University of Science, Vietnam National University, Hanoi, Vietnam

(Received: 08 Apr 2024; Revised: 07 May 2024; Accepted: 08 May 2024)

Abstract

This report presents the development of an electrochemical sensor for detecting cortisol in sweat, utilizing a flexible porous graphene electrode (fPGE). The fPGE was created using the laser-induced graphene technique on a polyimide substrate. The characterization of the porous graphene material was conducted through SEM and Raman spectroscopy. The graphene surface of the fPGE was modified with cortisol-aptamer with the assistance of linker molecules, PASE, to form the cortisol sensor. The electrochemical properties of the sensor were assessed using cyclic voltammetry technique (CV). Cortisol detection in the sensor was achieved indirectly via the reaction of the redox couple $K_4[Fe(CN)_6]/K_3[Fe(CN)_6]$ on the surface of the cortisol aptamer-modified fPGE. As the concentration of cortisol in the solution increased, the corresponding current in the CV decreased. Under optimized conditions, the electrochemical cortisol sensor demonstrated a wide dynamic range of cortisol concentration from femtomolar (fM) to micromolar (µM) with a low limit of detection (LOD) of 100 fM.

Keywords: *Electrochemical sensor, flexible porous graphene, cortisol, stress, sweat.*

* *Corresponding author: Nguyen Xuan Viet (E-mail: vietnx@vnu.edu.vn)*

Doi https://doi.org/10.47866/2615-9252/vjfc.4356

Copyright © 2024 The author(s). This article is licensed under CC BY-NC 4.0

Cảm biến điện hoá phân tích cortisol có độ nhạy cao dựa trên vật liệu graphene xốp trên đế dẻo

Nguyễn Vân Anh, Lê Khánh Toàn[1] Nguyễn Văn Thức, Phạm Quang Trung, Vũ Ngọc Duy, Nguyễn Minh Ngọc, Nguyễn Xuân Viết*

Khoa Hóa học, Trường Đại học Khoa học tự nhiên, Đại học Quốc gia Hà Nội, Hà Nội, Việt Nam

Tóm tắt

Trong nghiên cứu này, cảm biến sinh học điện hóa với điện cực graphene xốp trên đế dẻo (fPGE) và aptamer được phát triển nhằm xác định cortisol trong mồ hôi. Nghiên cứu sử dụng năng lượng từ chùm tia laser tổng hợp vật liệu graphene với cấu trúc xốp cao trực tiếp trên nền đế dẻo và biến tính với aptamer để tạo nên cảm biến fPGE/PASE/aptamer. Hình thái học và đặc trưng hóa lý của graphene trên đế dẻo được phân tích bằng kính hiển vi quét (SEM) và phổ Raman. Tính chất điện hóa của cảm biến được đánh giá bằng phương pháp quét thế tuần hoàn (CV). Liên kết đặc hiệu giữa aptamer-cortisol sẽ làm tín hiệu cường độ dòng điện giảm dần với sự tăng dần của nồng độ cortisol trên điện cực thông qua phản ứng oxi hóa-khử của cặp chất $K_4[Fe(CN)_6]/K_3[Fe(CN)_6]$. Trong điều kiện tối ưu, cảm biến có phạm vi hoạt động rất rộng và giới hạn phát hiện (LOD) thấp, trong khoảng 10^9 lần nồng độ cortisol và tuyến tính từ 100 fM đến 1 µM. Với giới hạn phát hiện rất thấp, cảm biến sinh học điện hóa dựa trên aptamer trên điện cực graphene trên đế dẻo hứa hẹn sẽ trở thành một thiết bị chăm sóc sức khỏe để phát hiện chính xác nồng độ cortisol trong mồ hôi với độ nhạy cao, kỹ thuật chế tạo đơn giản và giá thành rẻ.

Từ khóa: *Cảm biến điện hóa, graphene trên đế dẻo, cortisol, trầm cảm, mồ hôi.*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Physiological stress là một trạng thái căng thẳng tâm lý khi một người phải trải qua áp lực, lo lắng hoặc phải đối mặt với tình huống khó khăn [1]. Các nguyên nhân gây ra căng thẳng tâm lý có thể bắt nguồn từ áp lực công việc, các mối quan hệ xã hội, vấn đề tài chính và nhiều tác nhân khác [2]. Khi cơ thể đối mặt với mức độ căng thẳng tương đối nhỏ, cơ thể có thể phản ứng tích cực và tăng cường khả năng đối mặt. Tuy nhiên, khi căng thẳng kéo dài, stress có thể gây ra các vấn đề có hại cho sức khỏe. Vì vậy, việc hiểu và kiểm soát được stress là vô cùng quan trọng để bảo vệ sức khỏe toàn diện. Cortisol, hay còn gọi là "stress hormone", nó thường được sử dụng như một chỉ số của mức độ căng thẳng, thuộc nhóm hormone corticosteroid [3]. Nó được sản xuất bởi tuyến thượng thận, cụ thể là tuyến vỏ thượng thận. Khi một người trải qua stress, hệ thần kinh kích thích tuyến vỏ thượng thận sản xuất cortisol [4]. Sau đó, cortisol giúp cung cấp năng lượng cho cơ thể để đối mặt với tình huống khó khăn. Tuy nhiên, nếu căng thẳng kéo dài hoặc không thể giải quyết, mức cortisol trong cơ thể có thể tiếp tục cao, dẫn đến các tác động tiêu cực như trầm cảm, lo âu, tăng cân, rối loạn giấc ngủ, giảm sức đề kháng và tăng nguy cơ mắc các bệnh liên quan đến tim mạch,

tiểu đường, rối loạn tiêu hóa và hậu quả là tổn thương đến các cơ quan trong cơ thể [5]. Nồng độ cortisol trong cơ thể thay đổi theo chu kì giảm dần từ sáng đến tối [6]. Ở người bình thường, nồng độ cortisol trong máu dao động từ 275,9 đến 551,8 nmol/L vào buổi sáng và giảm dần về khoảng từ 82,8 đến 275,9 nmol/L lúc 16 giờ [7], đối với mẫu nước tiểu, nồng độ cortisol dao động trong khoảng từ 27,5 đến 151,7 nmol/24h [8]. Tương tự, nồng độ cortisol trong nước bọt cũng thay đổi theo chu kì tăng ở buổi sáng (28,1 đến 75,4 nmol/L) và giảm dần vào buổi tối (6,1 đến 11,3 nmol/L) [8]. Một mẫu dịch cơ thể không xâm lấn khác là mồ hôi cũng có nồng độ cortisol ở người bình thường trong khoảng từ 22,5 đến 390,6 nmol/L [9]. Do đó, khi nồng độ cortisol trong cơ thể không nằm trong khoảng nồng độ ở các ngưỡng bên trên là cơ thể đang phải đối mặt với trạng thái stress. Hiện nay có rất nhiều phương pháp có thể xác định được nồng độ cortisol trong cơ thể thông qua máu [10], nước tiểu [11], nước bọt [12] và mồ hôi [9]. Mặc dù việc xác định cortisol trong máu, nước tiểu và nước bọt là những phương pháp thông thường để định lượng cortisol trong cơ thể, nhưng chúng cũng có một số nhược điểm như thời gian phân tích lâu, chuẩn bị mẫu phức tạp, thiết bị cồng kềnh và chi phí cao [13, 14]. Do đó, để giải quyết các nhược điểm trên, nhóm nghiên cứu đã phát triển một cảm biến sinh học điện hóa có thể phân tích xác định cortisol trong mồ hôi với độ nhạy cao và tiết kiệm chi phí.

Hiện nay, cảm biến sinh học điện hóa xác định cortisol là một kỹ thuật chẩn đoán tiên tiến, giúp đo lường mức độ cortisol trong các mẫu dịch cơ thể không xâm lấn một cách nhanh chóng, hiệu quả [15, 16]. Với các ưu điểm như độ nhạy và độ chính xác cao, thời gian phân tích ngắn, thiết bị nhỏ gọn, quy trình chuẩn bị mẫu đơn giản cho phép theo dõi các biến động nhỏ của nồng độ cortisol trong cơ thể một cách hiệu quả. Trong nghiên cứu này, cảm biến điện hóa được phát triển dựa trên hệ điện cực graphene xốp và aptamer xác định cortisol trong mồ hôi. Như đã biết, aptamer là một loại acid nucleic (ADN hoặc ARN) hoặc các phân tử polypeptide có khả năng nhận diện và gắn kết với một chất cụ thể, như một phân tử sinh học hay hóa học mà cụ thể ở đây là cortisol [17]. Liên kết đặc hiệu giữa aptamer-cortisol sẽ tạo ra sự thay đổi tín hiệu cường độ dòng điện trên cảm biến thông qua phản ứng oxi-hóa khử của dung dịch $K_4[Fe(CN)_6]/K_3[Fe(CN)_6]$ với sự thay đổi của nồng độ cortisol [18]. Chùm tia laser được sử dụng để tổng hợp graphene trực tiếp trên nền đế dẻo PI ứng dụng làm điện cực trong cảm biến [19]. Các điện cực graphene thu được thể hiện hình thái có độ xốp cao, giàu mạng lưới liên kết ba chiều (3D), độ dẫn điện tốt, độ bên cơ học, thích hợp cho các ứng dụng cảm biến điện hóa. Hơn nữa, điện cực có thể được sản xuất hàng loạt với chất lượng đồng đều và giá thành rẻ.

2. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Hóa chất

$K_3[Fe(CN)_6]$ và $K_4[Fe(CN)_6].3H_2O$ được cung cấp bởi hãng Shanghai Zhanyun Chemical; KCl, KH_2PO_4 (VWR Chemicals BDH); NaCl, Na_2HPO_4 (Scharlau); dimethylformamide (DMF) (Fisher Scientific); 1-Pyrenebutanoic Acid Succinimidyl Ester (PASE); aptamer cortisol: (5'-/5AmMC6/ATG GGC AAT GCG TGG AGA ATG GTT GCC

GCA CTT CGG C-3') (Integrated DNA Technologies IDT); cortisol, polyimide (PI). Nước được sử dụng trọng thí nghiệm là nước cất 2 lần.

2.2. Thiết bị

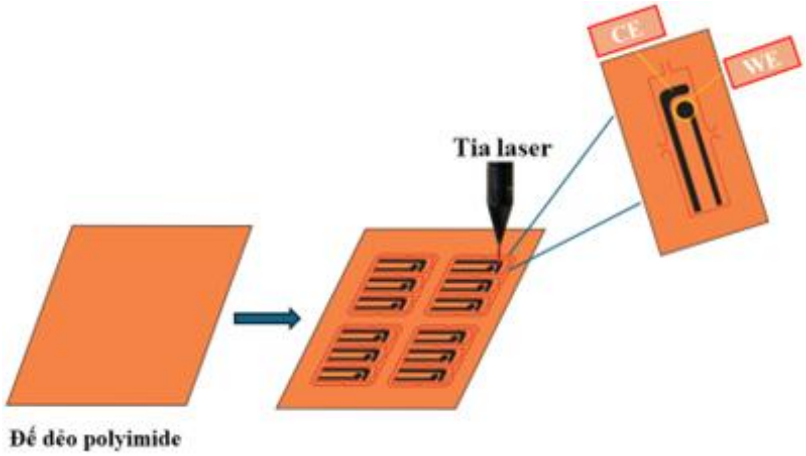
Điện cực graphene xốp (fPGE) dùng trong nghiên cứu này được chế tạo trên máy laser VLS3.50 được cung cấp bởi Universal Laser Systems (Mỹ). Thiết bị đo điện hóa là máy AUTOLAB PGSTAT30 của METROHM. Điện cực so sánh Ag/AgCl EQCM.REF.EL.S được cung cấp bởi METROHM.

Ngoài ra, phổ Raman được đo trên máy quang phổ Horiba labRam 800 với tia laser có bước sóng 732 nm. Hình ảnh kính hiển vi điện tử quét (SEM) được quan sát bằng thiết bị Hitachi S4300 với điện thế gia tốc 20 kV.

2.3. Các bước chế tạo điện cực dẻo và cảm biến cortisol

2.3.1. Quy trình chế tạo điện cực graphene xốp trên đế dẻo (fPGE)

Chế tạo graphene bằng tia laser trên đế polyimide là một kỹ thuật được sử dụng để tạo ra các lớp graphene trên bề mặt của đế dẻo. Đầu tiên, chuẩn bị đế polyimide, bắt đầu bằng cách chia tấm PI dày 125 µm, kích thước 210 x 297 mm^2, thành 30 tấm PI nhỏ hơn, mỗi tấm có kích thước 42 x 49 mm^2. Sau đó làm sạch các tấm PI bằng cách rung siêu âm trong ethanol và sấy khô trong tủ sấy chân không. Cài đặt máy laser với công suất 3,12 W, tốc độ 6,6%, tần số 1000 PPI để chế tạo điện cực graphene xốp dẻo (fPGE) trên nền đế polyimide (PI) [20, 21]. Cuối cùng, điện cực fPGE được làm sạch bằng cách loại bỏ mọi tạp chất còn sót lại. Sơ đồ minh họa quy trình chế tạo điện cực graphene bằng laser được đưa ra tại Hình 1.



Hình 1. Sơ đồ minh họa quy trình chế tạo điện cực graphene bằng laser

2.3.2. Quy trình gắn phân tử aptamer lên điện cực fPGE

Đầu tiên, điện cực được làm sạch và sấy khô ở 130°C trong 5 phút. Bước 1, điện cực fPGE được biến tính bề mặt bằng cách ủ trong linker 1-pyrenebutanoic acid succinimidyl ester (PASE), ở nồng độ 2 mg/mL trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Điện cực sau khi biến tính bề mặt với PASE được rửa trong dimethylformamid (DMF) và làm khô bằng dòng khí argon. Bước 2, để cố định aptamer cortisol lên bề mặt điện cực, fPGE được ủ với aptamer ở nồng độ 5 µM qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau đó, điện cực được rửa bằng dung dịch đệm PBS 10 mM, pH 7,0 và làm khô bằng dòng khí argon. Khi không sử dụng cảm biến được bảo quản trong tủ lạnh (5°C).

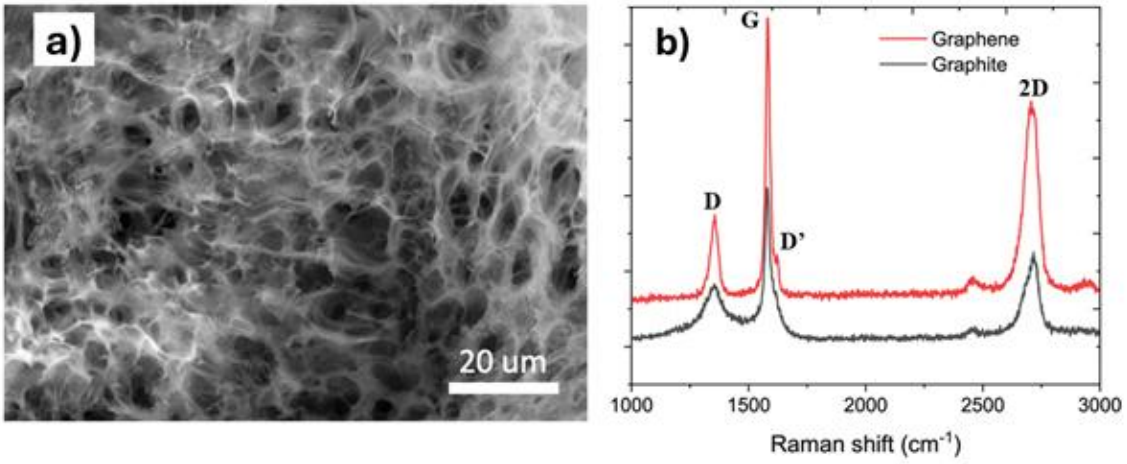
2.3.3. Đặc trưng tính chất điện hoá

Hệ đo điện hoá ba điện cực được thiết lập gồm điện cực so sánh Ag/AgCl (RE), điện cực đối (CE) và điện cực làm việc (WE). Các phép đo được thực hiện bằng máy đo điện hóa đa năng AutoLab (METROHM) trên phần mềm Nova 2.1. Phép đo quét thế tuần hoàn (CV) được quét từ -0,2 V đến 0,6 V so với điện cực Ag/AgCl ở tốc độ quét 50 $mV.s^{-1}$.

3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Khảo sát hình thái học của bề mặt điện cực graphene xốp trên đế dẻo (fPGE)

Ảnh SEM lớp graphene trên điện cực Fpge, phổ Raman của graphene và graphite được đưa ra tại Hình 2.

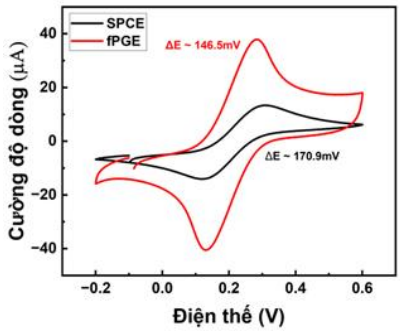


Hình 2. *a) Ảnh SEM lớp graphene trên điện cực fPGE; b) Phổ Raman của graphene và graphite*

Trên Hình 2a thể hiện ảnh SEM của bề mặt lớp graphene trên điện cực fPGE. Hình ảnh cho thấy lớp graphene được tạo ra có bề mặt đồng đều và độ xốp cao. Các lỗ xốp sinh ra do sự hình thành các khí như N_2, H_2, C_nH_x trong quá trình quét laser cường độ cao trên bề mặt tấm PI. Ảnh SEM cho thấy việc sử dụng năng lượng của tia laser có thể phân hủy polyme thành vật liệu graphene, kết quả được các nhà nghiên cứu công bố lần đầu tiên vào năm 2014 [19]. Phổ Raman trong Hình 2b (đường màu đỏ) có thể khẳng định sự hình thành của graphene bằng đỉnh peak đặc trưng ở vị trí 2D (2700 cm^{-1}). Điểm nổi bật của đỉnh peak 2D này là tính đối xứng của đỉnh, thường được sử dụng để phân biệt graphene đơn lớp với graphene hoặc graphite đa lớp. Phổ Raman của graphite cũng được thể hiện trên Hình 2b (đường màu đen) cho thấy tính bất đối xứng của đỉnh peak ở vị trí 2D, đây là điểm đặc trưng của graphite khi phân biệt với graphene.

3.2. So sánh tính chất điện hóa của điện cực graphene xốp trên đế dẻo (fPGE) và điện cực in carbon (SPCE)

Đường CV của điện cực SPCE và fPGE trong đệm PBS có chứa 3 mM $K_4[Fe(CN)_6]/K_3[Fe(CN)_6]$ với tốc độ quét 50 $mV.s^{-1}$ được đưa ra tại Hình 3.

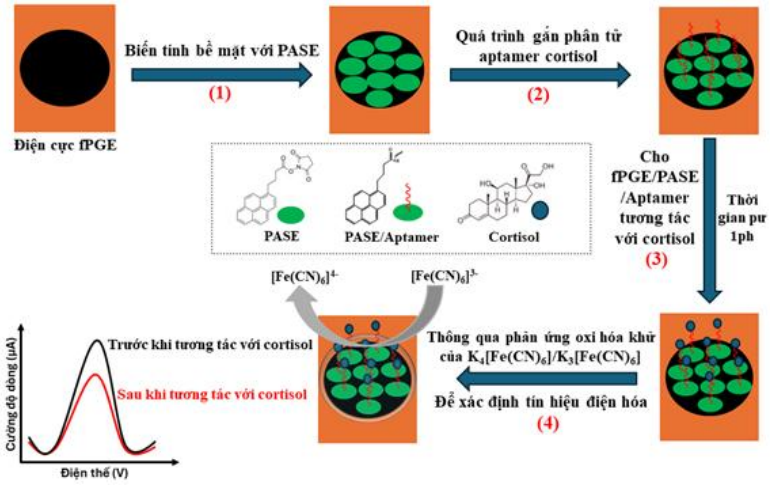


Hình 3. *Đường CV của điện cực SPCE và fPGE trong đệm PBS có chứa 3 mM $K_4[Fe(CN)_6]/K_3[Fe(CN)_6]$ với tốc độ quét 50 mV.s^{-1}*

Hình 3 biểu diễn các đường quét thế tuần hoàn (CV) của điện cực fPGE và điện cực SPCE, điện cực mực in carbon, khi có mặt 3mM $K_4[Fe(CN)_6]/K_3[Fe(CN)_6]$. Khoảng cách giữa hai đỉnh peak và cường độ dòng điện thể hiện rõ tính chất điện hóa của fPGE và SPCE đối với quá trình oxy hóa-khử $K_4[Fe(CN)_6]/K_3[Fe(CN)_6]$ trong dung dịch. Giá trị cường độ dòng điện của điện cực SPCE (đường màu đen) thấp, cho thấy sự chuyển điện tử chậm ở bề mặt điện cực và điều này có thể do độ dẫn điện kém của vật liệu carbon trong mực in trên điện cực SPCE. Cường độ dòng điện của điện cực fPGE (đường màu đỏ) cao hơn nhiều so với SPCE. Cường độ đỉnh peak anot của fPGE lớn hơn so với SPCE ~2,86 lần. Tương tự, cường độ đỉnh peak catot của fPGE cũng cao hơn SPCE ~2,89 lần. Khoảng cách giữa hai đỉnh peak oxy hóa-khử của điện cực fPGE là ΔE (~146,4 mV) gần với giá trị lý tưởng (59 mV) hơn và nhỏ hơn nhiều so với SPCE (ΔE ~ 170,9 mV), chứng cho khả năng trao đổi eletron và tính chất điện hóa vượt trội của điện cực graphene so với điện cực in carbon (SPCE).

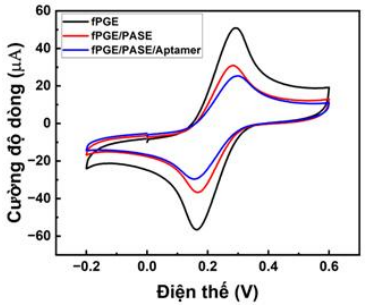
3.3. Cơ chế bắt giữ phân tử sinh học lên bề mặt điện cực và cách hoạt động của cảm biến

Như đã biết, PASE là một hợp chất có vòng pyrene, vòng này có thể tương tác với bề mặt graphene qua tương tác π-π, trong đó các hệ π liên kết của trong vòng benzen của pyrene tương tác với các cấu trúc π của carbon của graphene do đó giúp gắn chặt PASE lên bề mặt graphene [22]. Quy trình biến tính bề mặt graphene với phân tử bắt giữ cortisol, aptamer, và sự thu tín hiệu điện hoá được thể hiện trên Hình 4.



Hình 4. *Các bước chế tạo và cơ chế hoạt động của cảm biến cortisol*

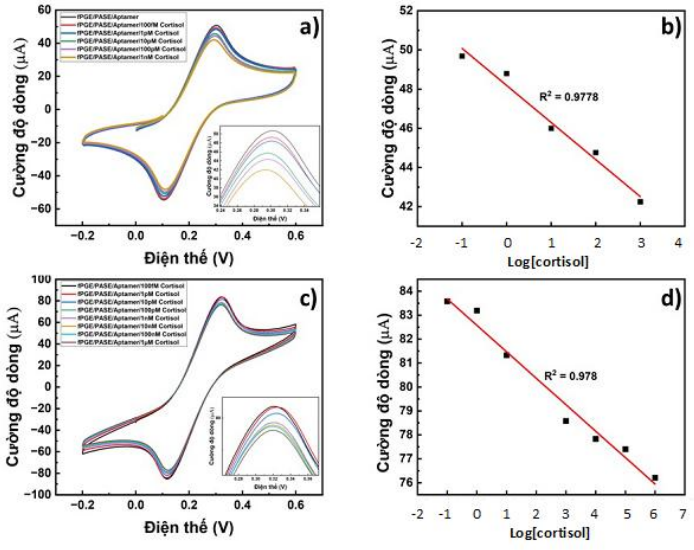
Sau đó, aptamer cortisol được gắn lên bề mặt điện cực thông qua phản ứng hóa học. PASE có nhóm succinimidyl, có thể tạo liên kết ester với các nhóm amino bậc nhất trên aptamer cortisol [23]. Hình 5 cho thấy khi PASE và aptamer cortisol gắn kết lên bề mặt điện cực fPGE thì làm giảm cường độ dòng thông qua phản ứng oxi hóa-khử của điện cực đối với 5 mM $K_4[Fe(CN)_6]/K_3[Fe(CN)_6]$, có thể điều này là do quá trình gắn kết PASE và aptamer cortisol lên bề mặt fPGE có thể làm thay đổi cấu trúc bề mặt của graphene của fPGE. Sự thay đổi này có thể làm giảm sự di chuyển của các electron làm giảm cường độ dòng điện.



Hình 5. *Đường CVs trước và sau khi gắn kết PASE/aptamer đo trong 5 mM $K_4[Fe(CN)_6]/K_3[Fe(CN)_6]$ với tốc độ quét 50 mV.s^{-1}*

3.4. Cảm biến fPGE/PASE/Apatmer khi tương tác với cortisol

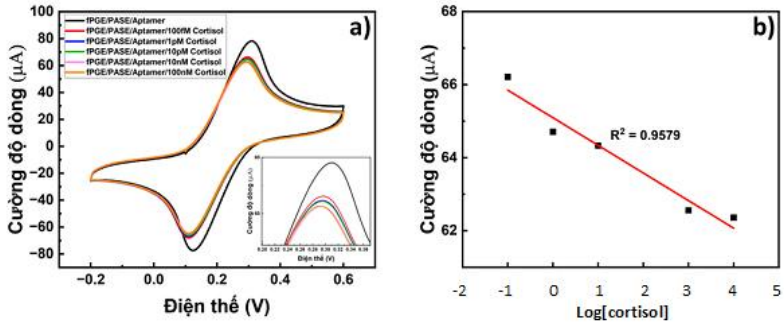
Trong nghiên cứu này, các phép đo xác định nồng độ cortisol được thực hiện dưới cùng một điều kiện đó là thời gian phản ứng giữa cortisol và phân tử aptamer trên cảm biến fPGE/PASE/aptamer là 1 phút. Dung dịch $K_4[Fe(CN)_6]/K_3[Fe(CN)_6]$ 5 mM và phương pháp quét thế tuần hoàn (CV) được sử dụng để xác định sự thay đổi tín hiệu điện hóa của fPGE/PASE/aptamer sau khi tương tác với cortisol. Hệ thống đo gồm một điện cực so sánh Ag/AgCl, điện cực fPGE/PASE/aptamer được sử dụng làm điện cực làm việc và điện cực đối. Đường CVs của điện cực fPGE/PASE/aptamer/cortisol trong đệm PBS đo trong 5 mM $K_4[Fe(CN)_6]/K_3[Fe(CN)_6]$ với các tốc độ quét khác nhau được đưa ra tại Hình 6.



Hình 6. *Đường CVs của điện cực fPGE/PASE/aptamer/cortisol trong đệm PBS đo trong 5 mM $K_4[Fe(CN)_6]/K_3[Fe(CN)_6]$ với tốc độ quét 50 mV.s^{-1} a) 100 fM đến 1nM, c) 100 fM đến 1 µM; b), d) Đường chuẩn quan hệ giữa cường độ dòng và nồng độ cortisol (pM)*

Hình 6a cho thấy cường độ dòng giảm dần khi nồng độ cortisol tăng tuyến tính từ 100 fM đến 1 nM. Điều này là do cortisol gắn kết với aptamer cortisol trên bề mặt graphene thông qua cơ chế bắt dính đặc thù giữa aptamer và cortisol làm thay đổi cấu trúc của aptamer dẫn tới sự cản trở không gian cho việc trao đổi electron của cặp $K_4[Fe(CN)_6]/K_3[Fe(CN)_6]$ trên bề mặt graphene. Kết quả dẫn đến giảm cường độ dòng khi tăng nồng độ cortisol. Đường chuẩn giữa cường độ dòng và nồng độ cortisol (Hình 6b) tóm tắt sự thay đổi cường độ dòng với nồng độ cortisol tính bằng pM với R^2 = 0,9778. Tương tự, khi tăng khoảng hoạt động của cảm biến lên đến 1 µM, cảm biến vẫn hoạt động tốt và cho ra R^2 = 0,978. Cảm biến fPGE/PASE/aptamer thể hiện phạm vi tuyến tính rộng trong khoảng từ 100 fM đến 1 µM, với giới hạn phát hiện ~100 fM.

Các phép đo cũng được thực hiện đối với mẫu cortisol trong mồ hôi nhân tạo. Trong nghiên cứu này, mẫu mồ hôi nhân tạo được sử dụng có thành phần là các ion Na^+, Zn^{2+}, Ca^{2+}, Fe^{3+}, Mg^{2+}, K^+, Cl^- và SO_4^{2-} tương tự với các thành phần ion có trong mồ hôi của người bao gồm Na^+, Ca^{2+}, K^+, Mg^{2+} và các nguyên tố vi lượng như đồng, sắt, kẽm…[24, 25]. Từ Hình 7a, b cho thấy kết quả của các phép đo cortisol trong mồ hôi nhân tạo tương tự với kết quả đo trong mẫu cortisol trong đệm PBS. Từ đó cho thấy khi cố định các điều kiện đo, kết quả của mẫu cortisol trong mồ hôi nhân tạo cho thấy sự ổn định và lặp lại đáng tin cậy khi so sánh với mẫu cortisol trong đệm PBS. Các kết quả ban đầu cho thấy cảm biến có khả năng xác định cortisol trong mẫu mồ hôi.



Hình 7. *a) Đường CVs của điện cực fPGE/PASE/aptamer/cortisol trong mồ hôi nhân tạo đo trong 5 mM $K_4[Fe(CN)_6]/K_3[Fe(CN)_6]$ với tốc độ quét 50 $mV.s^{-1}$; b) Đường chuẩn quan hệ giữa cường độ dòng và nồng độ cortisol (pM)*

So sánh khoảng hoạt động và giới hạn phát hiện của cảm biến cortisol trong nghiên cứu này và các cảm biến đã được công bố được đưa ra tại Bảng 1.

Bảng 1*. So sánh khoảng hoạt động và giới hạn phát hiện của cảm biến cortisol trong nghiên cứu này và các cảm biến đã được công bố*

Cảm biến	Khoảng hoạt động	Giới hạn phát hiện	Tài liệu tham khảo
fPGE/PASE/aptamer cortisol	100 fM-1 µM	100 fM	Nghiên cứu này
Anti-C_{mab}/ MWCNT/CuTPP	50 fM-100 nM	50 fM	[25]
MWNT-Cu-PP/aptamer cortisol	100 pM-50 nM	10 pM	[26]
Molecular Imprinted/MIP-Ppy-SPCE	1 pM-100 nM	1 pM	[27]

4. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã chế tạo thành công điện cực graphene xốp trên đế dẻo polyimide bằng phương pháp khắc laser. Cảm biến cortisol đã được chế tạo dựa trên hệ điện cực fPGE/PASE/aptamer. Cảm biến có phạm vi tuyến tính rộng và độ nhạy cao, giới hạn phát hiện thấp (100 fM). Ngoài ra, cảm biến có khả năng đo được nồng độ cortisol trong mồ hôi nhân tạo. Các kết quả ban đầu cho thấy cách tiếp cận rất hứa hẹn để chế tạo thiết bị điện tử có thể đeo được và linh hoạt cho ứng dụng chăm sóc sức khỏe tại chỗ với giá thành rẻ.

LỜI CẢM ƠN

Công trình này được thực hiện với sự tài trợ của Bộ Khoa học công nghệ thông qua đề tài mã số ĐTĐL.CN-110 21.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1]. I. Kyrou and C. Tsigos, “Stress hormones: physiological stress and regulation of metabolism,” *Current Opinion in Pharmacology*, vol. 9, no. 6, pp. 787–793, 2009.

[2]. K. Bhui, S. Dinos, M. Galant-Miecznikowska, B. de Jongh, and S. Stansfeld, “Perceptions of work stress causes and effective interventions in employees working in public, private and non-governmental organisations: a qualitative study,” *BJPsych Bulletin*, vol. 40, no. 6, pp. 318–325, 2016.

[3]. F. Holsboer and M. Ising, “Stress hormone regulation: biological role and translation into therapy,” *Annual Review Psychology*, vol. 61, pp. 81–109, 2010.

[4]. H. Yaribeygi, Y. Panahi, H. Sahraei, T. P. Johnston, and A. Sahebkar, “The impact of stress on body function: A review,” *EXCLI Journal*, vol. 16, pp. 1057–1072, 2017.

[5]. J. M. H. M. Reul *et al.*, “Glucocorticoids, epigenetic control and stress resilience,” *Neurobiology of Stress*, vol. 1, no. 1, pp. 44–59, 2015.

[6]. J. M. Smyth *et al.*, “Individual differences in the diurnal cycle of cortisol,” *Psychoneuroendocrinology*, vol. 22, no. 2, pp. 89–105, 1997.

[7]. University of Rochester Medical Center, “Cortisol (Blood) - Health Encyclopedia,”. [Online]. Available: https://www.urmc.rochester.edu/encyclopedia/content.aspx?contenttypeid=167&contentid=cortisol_serum. [Accessed: Apr 25, 2024].

[8]. National Library of Medicine, “Cortisol Test: Understanding High vs. Low Cortisol Levels,”. [Online]. Available: https://www.webmd.com/a-to-z-guides/cortisol-test. [Accessed: Apr 25, 2024].

[9]. E. Russell, G. Koren, M. Rieder, and S. H. M. Van Uum, “The detection of cortisol in human sweat: implications for measurement of cortisol in hair,” *Therapeutic Drug Monitoring*, vol. 36, no. 1, pp. 30–34, 2014.

[10]. A. Kaushik, A. Vasudev, S. K. Arya, S. K. Pasha, and S. Bhansali, "Recent advances in cortisol sensing technologies for point-of-care application," *Biosensors Bioelectronics*, vol. 53, pp. 499–512, 2014.

[11]. S. D. Moffat, Y. An, S. M. Resnick, M. P. Diamond, and L. Ferrucci, "Longitudinal Change in Cortisol Levels Across the Adult Life Span," *The Journals of Gerontology: Series A*, vol. 75, no. 2, pp. 394–400, 2020.

[12]. N. Ljubijankić, R. Popović-Javorić, S. Šćeta, A. Šapčanin, I. Tahirović, and E. Sofić, "Daily fluctuation of cortisol in the saliva and serum of healthy persons," *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, vol. 8, no. 2, pp. 110–115, 2008.

[13]. B. J. Sanghavi *et al.*, "Aptamer-functionalized nanoparticles for surface immobilization-free electrochemical detection of cortisol in a microfluidic device," *Biosensors Bioelectronics*, vol. 78, pp. 244–252, 2016.

[14]. S. Kämäräinen *et al.*, "Disposable electrochemical immunosensor for cortisol determination in human saliva," *Talanta*, vol. 188, pp. 50–57, 2018.

[15]. A. J. Bandodkar and J. Wang, "Non-invasive wearable electrochemical sensors: a review," *Trends in Biotechnology*, vol. 32, no. 7, pp. 363–371, 2014.

[16]. V. Mani *et al.*, "Electrochemical sensors targeting salivary biomarkers: A comprehensive review," *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, vol. 135, p. 116164, 2021.

[17]. H. Y. Kong and J. Byun, "Nucleic Acid aptamers: new methods for selection, stabilization, and application in biomedical science," *Biomolecules Therapeutics (Seoul)*, vol. 21, no. 6, pp. 423–434, 2013.

[18]. P. Pusomjit, P. Teengam, N. Thepsuparungsikul, S. Sanongkiet, and O. Chailapakul, "Impedimetric determination of cortisol using screen-printed electrode with aptamer-modified magnetic beads," *Microchimica Acta*, vol. 188, no. 2, pp. 1–8, 2021.

[19]. J. Lin *et al.*, "Laser-induced porous graphene films from commercial polymers," *Nature Communications*, vol. 5, no. 1, pp. 1–8, 2014.

[20]. N. T. H. Le *et al.*, "Non-enzymatic electrochemical sensor based on ZnO nanoparticles/porous graphene for the detection of hypoxanthine in pork meat," *AIP Adv*, vol. 14, no. 2, p. 25034, 2024.

[21]. T. N. Bach *et al.*, "Research and development of non-enzymatic electrochemical sensors utilizing porous ZnO/graphene electrodes to determine xanthine," *Vietnam Journal of Food Control*, vol. 7, no. 1, pp. 12–23, 2024.

[22]. Y. Liu, X. Dong, and P. Chen, "Biological and chemical sensors based on graphene materials," *Chemical Society Reviews*, vol. 41, no. 6, pp. 2283–2307, 2012.

[23]. F. V. Oberhaus, D. Frense, and D. Beckmann, "Immobilization Techniques for Aptamers on Gold Electrodes for the Electrochemical Detection of Proteins: A Review," *Biosensors*, vol. 10, no. 5, 2020.

[24]. S. J. Montain, S. N. Cheuvront, and H. C. Lukaski, "Sweat mineral-element responses during 7 h of exercise-heat stress," *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, vol. 17, no. 6, pp. 574–582, 2007.

[25]. P. Manickam *et al.*, "Salivary cortisol analysis using metalloporphyrins and multi-walled carbon nanotubes nanocomposite functionalized electrodes," *Sensors and Actuators B: Chemical*, vol. 274, pp. 47–53, 2018.

[26]. R. E. Fernandez *et al.*, "Disposable aptamer-sensor aided by magnetic nanoparticle enrichment for detection of salivary cortisol variations in obstructive sleep apnea patients," *Publish with Scientific Reports*, vol. 7, no. 1, pp. 1–9, 2017.

[27]. P. Manickam, S. K. Pasha, S. A. Snipes, and S. Bhansali, "A Reusable Electrochemical Biosensor for Monitoring of Small Molecules (Cortisol) Using Molecularly Imprinted Polymers," *Journal of the Electrochemical Society*, vol. 164, no. 2, pp. B54–B59, 2017.