

局域表面等离激元纳米光学传感器的原理与进展

徐娅, 边捷, 张伟华*

南京大学现代工程与应用科学学院, 江苏 南京 210093

摘要 局域表面等离激元(LSP)纳米结构可将自由空间传播的光场高效地收集并会聚在其近场区域的纳米“热点”内,实现分子的高效激发,反之也可将热点内分子的光谱信息“广播”到远场。这一过程伴随着光吸收、辐射、散射及光力、共振偏移、光热等效应的极大增强,这些丰富的现象一方面为 LSP 纳米结构在传感领域带来了一系列应用,包括表面增强红外吸收光谱、表面拉曼光谱、表面荧光光谱、LSP 折射率传感器、纳米光镊与 LSP 基质辅助激光解吸/电离等;但同时其行为的复杂性也给研究者理解该领域的机理与应用带来困难。针对这一状况,本文从理论与应用两方面对各类 LSP 传感器进行回顾和梳理,一方面利用基于准静态近似下的本征模式理论为各类 LSP 相关的现象提供一个统一的解析理论框架,同时对各类相关的应用,包括拉曼散射、红外吸收、荧光、折射率传感与激光解吸/离子化等领域的进展与挑战进行简要的回顾,为该领域的研究者提供一个清晰简洁的入门综述。

关键词 表面光学; 局域表面等离激元; 光学天线; 生化传感; 表面增强拉曼光谱; 表面增强红外吸收光谱; 等离激元辅助激光解吸/离子化

中图分类号 O436

文献标识码 A

doi: 10.3788/LOP56.202407

Principles and Processes of Nanometric Localized-Surface-Plasmonic Optical Sensors

Xu Ya, Bian Jie, Zhang Weihua*

College of Engineering and Applied Sciences, Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210093, China

Abstract Localized-surface-plasmonic (LSP) nanostructures can efficiently collect light propagating in free space and converge it onto nanoscale “hot spots” in the near-field region, enabling efficient excitation of molecules. Conversely, spectral information about molecules in the hot spots can be “broadcast” to the far field. This process is accompanied by the enhancement of light absorption, radiation, scattering, light force, resonance migration, and photothermal effects. The rich phenomena associated with LSP nanostructures have resulted in a series of applications in the field of sensing, including surface-enhanced infrared-absorption spectroscopy, surface Raman spectroscopy, surface fluorescence spectroscopy, LSP refractive-index sensors, nano-optical tweezers, and LSP matrix-assisted laser desorption/ionization. However, the complexity of LSP behavior also makes it difficult for researchers to understand the mechanisms and applications of this field. For this reason, we review and sort out all types of LSP sensors from the perspectives of both theory and applications. For example, the eigenmode theory based on the quasi-static approximation provides a unified analytical theoretical framework for all kinds of LSP-related phenomena. We provide a brief review of the progress and challenges of various related applications, including Raman scattering, infrared absorption, fluorescence, refractive-index sensing, and laser desorption/ionization, to provide a clear and concise overview for researchers in this field.

Key words surface optics; localized surface plasmon; optical antenna; biochemical sensing; surface-enhanced Raman spectroscopy; surface-enhanced infrared-absorption spectroscopy; plasmon-assisted laser desorption/ionization

OCIS codes 240.6695; 280.4788; 300.6170

收稿日期: 2019-06-12; 修回日期: 2019-07-10; 录用日期: 2019-07-22

基金项目: 国家重点研发计划“纳米科技”重点专项(2016YFA0201104)、国家自然科学基金(11574142, 11621091)

* E-mail: zwh@nju.edu.cn

1 引言

复杂样品中各类痕量成分的快速定量测量一直是科学家们的梦想,在生命、健康、材料、能源等领域中具有广阔的应用,但其在原理、技术与操作层面也给研究者带来了前所未有的挑战。当面对小量且具有复杂结构的微纳材料/结构样品(譬如单个细胞、微量血样、复杂的多聚物混合等)时,由于样品量与尺度的限制,传统的基于分离、富集、检测、分析的方法体系不再适用^[1-2]。为解决上述问题,在过去几十年间人们发展了各类新型的超灵敏的检测方式,将极小量分子的信息转换为可测量的力学、电学或光学信号,而局域表面等离子激元生化传感器就是其中重要的一个方法。

相比于其他方法,局域表面等离子激元传感器作为一种光学分析方法具有一系列独特的优势。在原理上,作为现代分析技术中的重要一支,光学拥有众多的谱学分析手段,如原子光谱、吸收/荧光光谱、振动光谱等,为了解原子构成、分子骨架及电子性质提供了较为完备的方法体系^[3-4]。从技术角度看,新型的光电探测器已实现单个电子与单个光子的探测,这为光学的超灵敏检测提供了基础。然而,由于分子的尺度与光波相差多个数量级,光-物质相互作用普遍较弱,造成了痕量样品光学测量中的灵敏度问题,一种本质的解决方法就是将光局域在纳米尺度范围内,从而增强光-物质相互作用,达到超灵敏分析的目的^[5-6]。局域表面等离子激元传感器就是一种可将光局域在远小于波长的纳米器件^[7-9]。

表面等离子激元(SP)是电磁波与电子耦合所形成的集体振荡模式。它可分为可传播的表面等离子激元(SPP)与局域表面等离子激元(LSP)。这两者

所对应的共振模式又称为表面等离子激元共振(SPR)和局域表面等离子激元共振(LSPR)。SPP发生并局限在金属/电介质界面,可沿界面传播。其产生条件对周边环境折射率非常敏感,因此可用于测量界面处的折射率变化。而后者LSP则不能传播,在三个维度上均限制在金属纳米结构邻近的纳米区域^[10-12]。同时,LSPR伴随着强烈的局域电场增强效应,引起各类纳米尺度内光-物质相互作用的剧烈增强。基于SPR的生化传感器现已非常成熟,并已成为生化检测领域的金标准之一^[13-16];而基于LSPR的各类传感器至今仍在快速发展,新的设计、制造与检测方案被不断地报道,为此本文着重讨论LSPR传感技术。

LSPR模式伴随着异乎寻常的光学特性。比如,在共振波长附近,等离子激元纳米颗粒的光吸收和散射截面远大于其几何截面,从而能够高效地俘获传播光场并将其聚集在其近场区域^[10-11]。这一性能使等离子激元纳米颗粒可以被用作高效的分子光谱信号放大器,当一个分子处于其邻近区域时,分子的拉曼散射、荧光、吸收信号均可被提高数个量级,如图1所示,甚至可测到单个分子的拉曼光谱信号,也就是说利用等离子激元纳米颗粒可将分子光谱的分析灵敏度直接推进到单分子水平^[17-18]。与此同时,LSP振荡的波长对其周围环境极为敏感,为此LSP纳米颗粒也可作为一个超灵敏的折射率传感器的平台^[19-21]。此外,通过优化,LSPR传感器还可用于检测单个生物分子的吸附作用^[22-23]。最后,LSP具有超大的光吸收截面与极小的热容,在激光的激发下可产生极强的光热效应^[24-25],这让其在原子光谱与离子源领域也有着重要的应用。

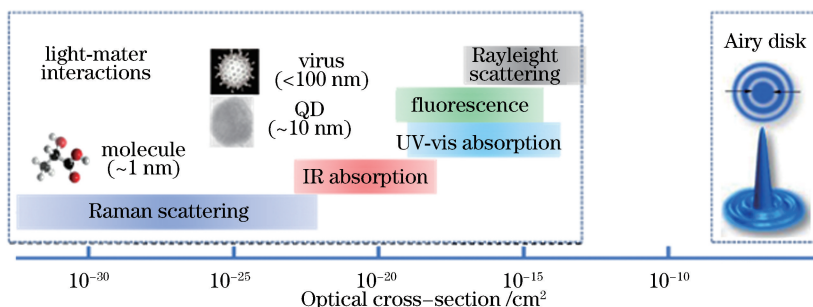


图1 LSP纳米结构可将传播场高效地会聚在纳米“热点”中,从而实现纳米被测物的高效激发

Fig. 1 Efficient excitation of measured nano-objects achieved by using LSP nanostructures to efficiently gather propagation field in “hot spot”

LSP所涉及的应用极广,涉及到诸多不同种类的谱学方法,同时在具体的设计、制造与检测平台等方面均有大量的工作^[26-28]。为避免陷入过多的细节

讨论,本文将从理论角度对LSP传感器的基本原理进行梳理,并针对LSP纳米结构在表面增强拉曼光谱(SERS)、表面增强吸收谱(SEAS)、表面增强荧

光(SEF)及质谱领域的基本发展趋势与挑战进行讨论。

2 局域表面等离子共振理论

等离子元纳米结构在理论上可被处理为亚波长光学共振腔^[29-30],而LSP振荡是亚波长结构的本征解模式^[29,31]。对于传统介电材料构成的光学腔,如要支持共振模式,其尺寸需要在波长以上。但金属材料在光学波段具有负介电常数^[32],为此亚波长金属纳米结构可支持共振模式。这一特殊性质使得等离子元纳米结构可将传播场收集到亚波长尺度、乃至几个纳米范围内,从而带来常规介电纳米材料所不具备的超大光学截面、局域场增强、及光热效应等特性。

2.1 准静电模型

最简单的模型是球形纳米颗粒,当其尺寸远小于波长时其吸收散射行为都可用简单的偶极子模型来描述。这里颗粒与电磁场的相互作用完全由极化强度 α 决定。在外场 \mathbf{E} 的作用下,颗粒被极化,而极化所导致的偶极子的强度 \mathbf{P} 由 α 决定。

$$\mathbf{P} = \epsilon_0 \alpha \mathbf{E}, \quad (1)$$

式中, ϵ_0 表示真空介电常量。而所伴随的吸收散射过程可唯象地由散射截面 A_{sca} 与吸收截面 A_{abs} 两个参数描述,可表示为

$$A_{\text{sca}} = \frac{k^4}{6\pi} |\alpha|^2, \quad (2)$$

$$A_{\text{abs}} = k \text{Im}(\alpha), \quad (3)$$

式中, k 表示波矢大小, $\text{Im}(\cdot)$ 表示对复数取虚部。对于球形深亚波长颗粒(颗粒的半径为 r)来讲, α 有一个简单形式即

$$\alpha = 4\pi r^3 \frac{\epsilon - \epsilon_0}{\epsilon + 2\epsilon_0}, \quad (4)$$

式中, ϵ 表示颗粒所属介质的介电常数。

有趣的是对于金属材料,在等离子体共振频率之下, ϵ 的实部为负,这样 α 的分母的实部可为零,从而产生共振吸收与散射现象。

上述在纳米结构远小于波长的情况下可推广至任意的形状^[29,31]。利用格林函数与准静电近似(远小于波长时成立)可证明,任意形状纳米颗粒均存在一组完备正交的本征模式 $|\mathbf{E}_j\rangle$ ($|\mathbf{E}_j\rangle$ 表示这组本征模式的各基底电场, j 表示各基底的序号),任意的激发情况下所得散射场均可写为这组本征模式的线性叠加,可表示为

$$\mathbf{E} = \sum_j a_j \mathbf{E}_j \quad (5)$$

$$a_j = \frac{s}{s - s_j} \langle \mathbf{E}_j | \mathbf{E}_0 \rangle \quad (6)$$

式中, $s = \epsilon_0 / (\epsilon - \epsilon_0)$ 是与材料相关的参数, s_j 是本征值, \mathbf{E}_0 是入射光的电场。有趣的是,可证明 s_j 存在于 $[-1, 0]$ 之间,故亚波长共振模式的激发需要材料具有负的介电常数。而在光学频段内,金属的介电常数为负值,为此总能支持这些模式的激发,即所谓的等离子元共振模式。

在准静电模型中,电场的分布取决于两个因素,共振增强和模式分布,即 $|\mathbf{E}_i\rangle$ 所对应的场分布。共振增强由材料本征的性质决定,在共振波长处, $s/(s - s_i)$ 的分母项实部为零,材料损耗所决定的介电常数虚部越小,共振增强效应就越大;而模式分布完全由纳米结构的几何特性所决定,譬如在材料的尖角处(避雷针效应)或在纳米狭缝中^[33]。

上述的理论描述也可通过简单的物理图像来理解,在共振模式下,等离子元纳米结构可将空间中自由传播的光场从比自己实际几何面积更大的截面上收集起来,并聚焦到一些具备特殊几何特性的纳米“热点”中,如尖角、介面交汇处或纳米狭缝。这样的物理图像与微波天线的功能直接对应,即将传播场收集并传导至馈线所在处,这也就是等离子元纳米结构也被称为光学天线的原由^[34-36]。

2.2 光学天线与互易原理

天线作为连接远场与近场的器件,其在功能上是双向的,不仅可以用来实现远场到近场的纳米聚焦,同时也可以将近场区域的信号广播到远场区域^[37]。在数学上,这样可逆的双向功能对应着所谓的互易原理^[37-38],即

$$\mathbf{G}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \mathbf{G}(\mathbf{r}_2, \mathbf{r}_1), \quad (7)$$

式中, $\mathbf{G}(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2)$ 是麦克斯韦方程所对应的并矢格林函数,其含义是 \mathbf{r}_1 处的偶极子源在 \mathbf{r}_2 处的响应(即场强)与 \mathbf{r}_2 处的偶极子源在 \mathbf{r}_1 处的响应相同。

这在表面增强散射中有着重要的推论,即分子的激发和散射过程均会由于等离子元纳米结构或光学天线的存在而被增强。假定一个分子被吸附于等离子元纳米天线的表面 \mathbf{r}_1 处,而探测器在远场 \mathbf{r}_2 处,考虑入射光场由位于 \mathbf{r}_2 处的偶极子发出,由于光学天线的存在电场强度可被增强 g 倍(光强增强 g^2 倍),而在散射过程中,由于互易原理,在 \mathbf{r}_2 处测量到的 \mathbf{r}_1 处分子发出的散射光强度也将被放大 g^2 倍,所以散射光的强度将放大 g^4 倍(此处忽略激发光和散射光的波长不同导致的 g 值的差异)。这就

是表面增强拉曼光谱中的四次方定律^[38]。

2.3 辐射速率与局域态密度

与散射不同,荧光的辐射过程并不能简单地使用互易定律,而需要使用费米黄金定律描述^[3, 8],即分子的跃迁(辐射)速率 γ 完全由局域的态密度(光学态密度)来决定,即

$$\gamma_{i-f} = \frac{2\pi}{h} |\langle f | H | i \rangle|^2 \rho(E_f), \quad (8)$$

式中, γ_{i-f} 为从初态 i 到终态 f 的分子跃迁(辐射)速率, H 为哈密顿算符, h 为普朗克常数, ρ 为态密度, E_f 为终态的能量。

而等离激元纳米结构的存在可以极大地改变局域光学态密度的分布。有趣的是,虽然态密度是一种量子的概念,其完全可由经典场的格林函数导出,即

$$\rho(\mathbf{r}, \omega) = \frac{2\omega}{\pi c^2} \text{Im}\{\text{Tr}[\mathbf{G}(\mathbf{r}, \mathbf{r}; \omega)]\}, \quad (9)$$

式中, $\mathbf{G}(\mathbf{r}, \mathbf{r}; \omega)$ 为源电荷与场电荷都处于位置 \mathbf{r} 处的格林函数, ω 为光子的频率, c 为真空中的光速, Tr 为对中括号中的张量求迹, Im 为对大括号中的变量取虚部。(9)式的有效性已被多个精密实验验证^[8]。

2.4 光力效应与折射率传感

局域增强效应的一个直接后果就是在相同的人射光强下,热点附件的场强梯度相比远场激发系统提高了三个数量级以上,这会对纳米颗粒及周边的分子带来不可忽略的吸附作用。事实上通过特殊设计,等离激元增强光力作用甚至可以在毫瓦的激光照明下高效地俘获单个生物分子。鉴于“热点”尺寸极小,如何有效地利用近场光力作用,提升“热点”对分子的富集效应,将其与其他表面增强光谱技术结合是一个有趣的研究方向^[23, 39]。

分子或纳米颗粒被俘获时也将对等离激元纳米天线本身的共振模式产生扰动,导致共振频率的漂移,这一现象可被用于超灵敏的无标记检测。利用微扰理论可以导出共振频率的偏移与模式的局域光强成正比^[33],即

$$\Delta\lambda = \frac{1}{3} s_n \Delta\epsilon_{\text{an}} V_{\text{an}} |\mathbf{E}_n(\mathbf{r}_{\text{an}})|^2 \left(\frac{ds'}{d\lambda} \right)^{-1}_{s'=s_n}, \quad (10)$$

式中, $\Delta\lambda$ 表示共振波长的偏移量, s 表示与材料相关的参数,下标 n 表示各种不同的振荡模式, s' 表示 s 的实部,下标 an 表示被分析物(即分子或纳米颗粒), $\Delta\epsilon_{\text{an}}$ 表示被分析物的介电常数与真空介电常数

之差,即 $\Delta\epsilon_{\text{an}} = \epsilon_{\text{an}} - \epsilon_0$, V_{an} 表示被分析物的体积, $\mathbf{E}_n(\mathbf{r}_{\text{an}})$ 表示被分析物在位置 \mathbf{r}_{an} 的局域场强。

换句话说,“热点”不仅可以有效地俘获颗粒,同时具有非常高的灵敏度。

2.5 强耦合区域

上述讨论中采用一个基本假定,即被测分子远小于纳米颗粒,因此对LSPR模式只起到微扰作用,为此可使用等离激元本征场强分布进行计算。但随着研究的深入,人们发现通过更精细的组装和加工技术可以获得极小的纳米狭缝,比如纳米结构间亚纳米尺度的近接触点、聚焦氦离子显微镜技术刻蚀的狭缝、扫描隧道显微镜探针与衬底间的狭缝等,对于这些系统,LSPR模式可被“聚焦”到纳米尺度,这一尺度与分子的光学截面可比,为此微扰方法将不再适用。

微扰的失效将带来一系列有趣的现象,由于其讨论已经超出一般意义上的传感领域,在这里仅举例供读者参考。在物理中最常讨论的是偶极子和光学腔的强耦合现象,代表现象就是模式的劈裂,该现象在单分子水平上被报道^[40],同时不同科研组在不同系统中也发现类似的现象^[43]。在光力作用中,微扰的局限也很早被发现,研究者注意到纳米颗粒的俘获常会带来局域场的巨大改变,从而导致比理论预言更好的光俘获效果(势阱更深、俘获更稳定)^[44]。最后一个有趣的例子是拉曼散射中高阶效应,董振超研究组^[45]成功演示亚纳米分辨的针尖增强拉曼光谱(TERS)成像,由此引发出一个自然的问题是,为什么光学分辨本领可以远小于针尖的尺度?其中一个解释是分子本身能将探针下局域模式的扰动分辨率进一步提高^[46]。

2.6 热点工程

LSP的核心在于共振激发与模式的调控,共振激发完全由材料本身性质决定,为此过去的几十年间,该领域研究的很大精力集中在等离激元纳米结构的设计与实现方面。

有两个趋势值得探讨,天线理论的介入^[42]和微纳加工领域新方法的引入。前者通过使用天线理论的框架,讨论了散射、吸收、局域增强、特别是大面积上“平均局域增强”的关系,为后续的工作提供了基础。后者引入自上而下的加工手段,特别是纳米压印,干涉曝光等,使得大面积上获得均匀的、高密度的热点分布成为可能^[41, 47]。其中一个代表就是2010年左右Stephen Chou与合作者提出的D2PA结构^[41, 48],该结构一方面匹配了共振、集合增强效

应,同时适合大规模的制造,该方法被不同组采用。图 2 所示是几种不同耦合系统的具体结构设计。

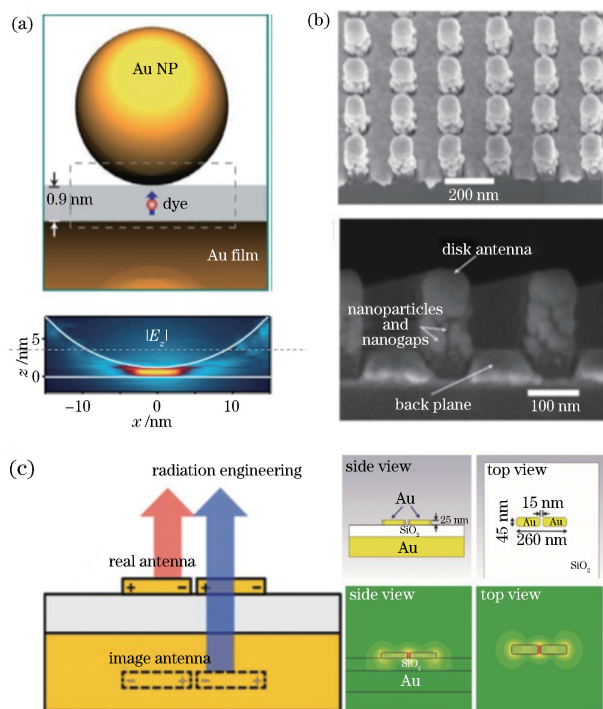


图 2 基于垂直耦合的“热点”设计。(a) 化学合成金属纳米颗粒-金属衬底耦合系统^[40]; (b) 大规模三维等离激元纳米天线阵列^[41]; (c) 垂直耦合纳米天线结构^[42]

Fig. 2 Design of “hot spot” based on vertical coupling. (a) Chemically synthesized metal-nanoparticle-metal-substrate coupling system^[40]; (b) large-scale three-dimensional plasmonic nanoantenna array^[41]; (c) vertically coupled nanoantenna structures^[42]

此外,材料学的进步在 LSP 领域也起到了推动作用,比如利用化学合成方法制备原子尺度的尖锐棱角,在可控“热点”制造方面具有很好的应用价值,另外一类工作是石墨烯等二维材料的引入,这些材料天生具备原子级的边角,有助于其在红外光谱领域中的应用^[49]。

2.7 光热效应

除去极小的光学模式与增强外,等离激元纳米颗粒的局域共振同时也伴随着超强的光学吸收作用。一方面颗粒可从大于自身物理界面的区域吸收能量,同时颗粒的散热速率(传导、对流、辐射)正比于颗粒表面积,为此等离激元纳米颗粒常伴随着意想不到的光热效应。特别是作为纳米材料,大量界面的存在,尤其是点接触的界面存在,导致热传导这一高效的散射机制被抑制,为此利用等离激元纳米

材料在较弱的光照下得到意想不到的高温,为各类传统的高能耗过程提供新的绿色解决方案,包括淡化水、污水处理等。而在分析领域^[24],则可用于提高光致解吸附、离子化、甚至等离子体生成的效率^[50]。

3 局域表面等离激元共振在生化传感与分析中的应用

3.1 拉曼光谱

SERS 是人们最早注意到的一类等离激元增强光谱,其历史可以回溯到 20 世纪 70 年代^[51-53]。作为分子的指纹光谱,拉曼光谱是一类重要的分子光谱分析手段,但苦于信号极弱这一缺陷,应用一直颇为受限。为此,表面增强现象一经报道,就很快引起了研究者的注意。1997 年, Nie 和 Kneipp 课题组^[17-18]关于单分子拉曼谱的实验直接将振动光谱的灵敏度推进到了单分子层面,这让整个分析化学领域都为之兴奋——人类首次拥有了室温大气下对单个分子进行化学分析的工具。在此鼓舞下,众多研究人员在之后的十年间进行了大量的研究,力图把表面增强光谱发展成为一个定量、稳定、可靠的超灵敏分析检测方法,但发现由于其本身机理的限制, SERS 在实际应用中仍然有着一系列限制^[25,54]。

早期最主要的限制来源于 SERS 衬底,直到 2018 年左右,所有具备单分子检测灵敏度的 SERS 衬底都存在着“热点”稀疏、分布不均匀、不可控的问题^[54],这一问题来源于“热点”对局域纳米尺度、甚至原子尺度形貌的敏感。在电镜下没有显示出差别的结构,其 SERS 性能可以相差甚远。比如作者曾使用 TERS 演示 1 nm 的表面起伏,带来一个数量级的拉曼信号的变化,且其结构在光照下由于局域光热效应并不稳定^[55-56]。但从微纳加工角度来看,传统的横向耦合的天线设计在技术上不可能实现大面积的制造。为解决此问题,各类纵向耦合的设计被大量地应用。利用现有技术中对纵向膜厚的精确控制,及利于组装法或纵向耦合的天线结构^[57],各类具有高密度且大面积均匀的“热点”的结构在近十年被大量报道,这也为 SERS 通向定量测量提供了基础。

SERS 的另一瓶颈问题为高信号增强往往需要分子与金属表面的直接接触,但光催化及其他复杂的物理过程造成 SERS“热点”的信号非常不稳定且易被污染。为避免这个问题,人们发展了金属表面的保护技术,此技术极大地提高了信号的

稳定性^[54,58]。

除自上而下的微纳加工技术外,自下而上的加工方法也为 SERS 领域带来了大量的革新。一种有着良好实用前景的 SERS 技术是化学与微流体技术的结合,在溶液中大量制造颗粒的团簇,通过测量平均结果以实现 SERS 信号的稳定^[51]。该方式基于微流芯片,因此可方便地与其他样品的各类前处理功能结合,实现复杂样品的分离、富集与定量检测。

在应用方面,将单颗粒 SERS 的光学成像光谱技术应用于细胞内检测是一个重要的领域。细胞内的各类化学物质的原位实时检测与示踪对于理解生命的基本过程至关重要,当前主要的方法是通过荧光显微镜,利用基因编辑技术让特定蛋白质具有发光特性并在荧光显微镜下进行观察分析。在取得巨大成功的同时,荧光方法由于需要标定也有其限制,譬如对于小分子的检测等,而 SERS 则不受这些问题的困扰。SERS 信号的强度与分子在金属表面的吸附直接相关,这也让 SERS 在小分子特别是代谢相关的小分子的检测中具有重要的应用^[59-63]。这为理解细胞的运转机制提供了独特的检测工具。

提及 SERS,必须要提到作为单颗粒或单热点的一个极端情况——针尖增强拉曼,其使用纳米探针制造并通过扫描单个热点最终实现逐点成像,其分辨本领可达到亚纳米,而其灵敏度足以探测到单个化学键,为研究表界面上的各类化学成分以及化学反应提供了一个强大的工具^[45]。事实上,现今TERS 最大的问题仍是其探针的可靠性问题,如何高效率得到高性能、化学稳定且不易被损坏和污染的探针依旧是一个重要的课题。

3.2 表面增强吸收光谱

吸收光谱是分析实验室中最常用的一类光谱手段,按原理可分为电子吸收谱(即常用的紫外-可见吸收谱)以及红外吸收谱(或振动谱)。红外光谱与拉曼光谱同属于振动光谱,通过特征峰的分析可精确获得分子功能团的信息,在材料、表面等领域有非常多的应用。

传统的增强红外吸收光谱多使用金属等离激元天线^[64-65]。但在红外光区,金属的性质趋近于完美的导体,性能趋近于传统的天线。而前面所讨论的材料共振引起的增强并不显著。为此,与 SERS 的衬底的发展相类似,新的基于垂直耦合的设计也被引入,这大大提高了增强光谱的性能^[66]。

随着二维材料领域的发展,人们发现石墨烯在红外区域具有传统金属结构所不具备的优异性质。

一方面其电子浓度可以实现材料在红外的共振;同时由于其几何上接近理想的 2D,在边沿处可造成极强的局域场强,这对表面强光谱至关重要。由于上述优点,石墨烯衬底在红外增强光谱领域获得了诸多关注^[49,67]。但相比 SERS,灵敏度尚未达到单分子水平,同时该领域受到读出设备昂贵、石墨烯器件的大面积加工困难等限制,距离商用仍有很长的距离。

相比于表面增强红外吸收谱,表面增强紫外-可见吸收谱鲜有报道。这涉及多种原因,包括紫外区等离激元材料的限制、紫外光区光学设备价格昂贵、紫外-可见本身光谱区分度不够等。同时,有机分子本身在紫外光区的吸收截面较大,因此很多时候灵敏度已经能够满足需求。

3.3 荧光光谱

SEF 效应与 SERS 相似,具有近半个世纪的发展史。但由于常用的荧光标记分子的信号强度远强于拉曼散射和红外信号,无需借助于其他方法即可实现室温环境下的单分子检测与示踪,SEF 在化学分析中所受到的关注远不如表面增强拉曼和表面增强红外光谱。

这一情况随着近红外区荧光光谱在生化分析成像中的广泛应用而发生了很大变化。相比于传统可见光区的荧光,近红外的荧光标记由于其荧光背景极小而在检测中得到越来越广泛的应用,特别是在生物的原位活体成像及酶联免疫吸附实验(ELISA)中。但近红外荧光标记的吸收截面远小于可见-紫外区间的荧光分子,同时其荧光产率多小于 10%,直接带来了低信号的问题,为此如何实现近红外染料荧光信号的放大在实际应用中变得非常重要。

针对该问题,Chou 课题组^[41]发展了基于垂直耦合天线技术,可将近红外的荧光增强数千倍,单点的荧光强度增强达百万倍^[68-70]。利用该方法,成功地将埃博拉病毒的检测限推进至亚飞摩尔数量级^[71]。此外,该技术与现有的 ELISA 检测设备兼容,结合了纳米压印技术,且等离激元衬底本身可大量制备,相信 SEF 技术在需要高灵敏度检测的领域,特别是重大疾病的早期诊断领域会发挥重要作用。

3.4 折射率传感

SPR 传感器至今仍是等离激元在传感器领域应用的黄金标准,其灵敏度可达到 10^{-7} RIU(RIU 是折射率单元),即每平方厘米几个蛋白质分子的水

平。由于 SPR 传感器在市场上的巨大成功,研究者在折射率传感器领域投入了巨大精力,发展了大量的基于不同原理的等离激元传感器,包括光栅结构、周期结构、纳米天线周期阵列及基于单个纳米等离激元纳米结构的传感器件。同时也围绕着不同结构发展了不同的读取与处理技术,包括光谱、角谱、强度、成像等方法。

对基于周期性结构的工作已有大量的介绍,这里主要关注单纳米结构(单颗粒、单纳米孔或其他独立的纳米结构),由于其尺度与限制在 0 维与 2 维的周期性结构不同,为此所处理的问题也具有其独特性。前者关注空间分辨率与离散信号的检测,而后者则更关心溶液的浓度与整体的折射率这些平均特性。这些差别让单等离激元折射率传感器具有传统传感器所不具备的优势,特别是在基于单分子检测技术与需要高空间分辨的应用中有着很大的潜力^[72-73]。

上述优势在单分子检测与分析领域具有很好的应用前景。利用纳米金属棒,研究者演示了单蛋白分子的检测^[22,74]。当进一步结合 LSP 纳米天线与传统的回音壁模式微腔时,其灵敏度可进一步提高^[75-77]。通过特殊的纳米孔设计,亦可实现分子的光学俘获与检测,并可直接通过单色光的成像,避免使用复杂昂贵的成像光谱设备^[73,78]。

此外,分散的纳米颗粒也可被加入到生物体系中。利用暗场成像光谱系统追踪每个纳米颗粒的共振峰漂移,可以实现超高分辨的局域化学环境的检测^[79-80]。该方法迄今只有少量报道,但其在分辨本领和稳定性方面的独特优势,使其在细胞原位实时分析中将会发挥愈加重要的作用。

3.5 光热效应及其在原子光谱和质谱中的应用

LSP 纳米结构与光的共振作用一方面导致纳米尺度光场的增强,同时也带来了宏观材料所不具备的光热性能。巨大的光吸收截面与其纳米尺度的体积使等离激元纳米结构在较弱的激光驱动下即可迅速达到上百度甚至数千度的高温,导致样品物态的变化甚至化学键的断裂,这让等离激元纳米结构成为质谱领域高性能离子源的一个选择。

在质谱分析领域,基质辅助激光解吸附/离子化(MALDI)一直是最主要的离子源之一^[81-82],其利用易被紫外脉冲激光解吸/电离的有机小分子作为基质与被测生化分子混合,辅助生物分子的解吸附与离子化。具体来说,当被紫外激光照射时,基质分子吸收光子能量发生电离,并将电荷传递给待测生

物分子。由于能量主要被基质分子吸收,不会对有机分析物的结构造成损伤,这对生物分析至关重要。但该过程由于小分子的存在给低质荷区域带来大量的背景噪音,不适合小分子的测量,为此人们发展了表面辅助激光解吸附/离子化(SALDI)技术,如图 3 所示,利用微纳结构的光热效应实现有机分子高效、无背景的解吸与电离^[83]。

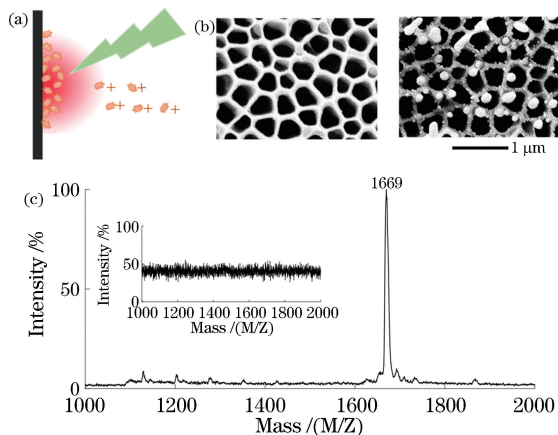


图 3 等离激元辅助激光解吸附/离子源^[50]。(a)等离激元辅助激光解吸附/离子化原理图;(b)等离激元衬底在激光照射前后的变化;(c)等离激元衬底具有良好的离子化效率,而平面的无结构衬底无法离子化有机分子

Fig. 3 Plasmon-assisted laser desorption/ionization source^[50]. (a) Principle of plasmon-assisted laser desorption/ionization; (b) changes of plasmonic substrate before and after laser irradiation; (c) plasmonic substrate with good ionization efficiency and planar structure-free substrate with non-ionization of organic molecules

事实上,LSP 辅助的解吸/电离方法可以追溯到 20 年前,但当时并没有显示出纳米结构的优势^[84-85]。近些年随着人们对等离激元光热效应理解的深入,新型的高性能等离激元光热结构不断被报道,比如多孔等离激元纳米结构,在宽谱范围内具有极高的吸收能力,同时由于多孔的特性其具有比传统块体材料小得多的热容与热导^[24-25]。利用该特性,作者使用 Au/AAO 结构实现了有机分子高效的离子化,实验显示其离子化效率相比于传统 MALDI 衬底高出数倍,同时在低质荷区没有背景噪音,显示了等离激元衬底结构在质谱分析中的应用潜力^[50]。

等离激元光热效应不仅可用于分子的解吸/电离,其在激光照射时产生的瞬时高温也可导致分子的彻底解离,形成等离子体。这使得等离激元结构

亦可应用于原子光谱分析(LIPS)。

3.6 手持设备

随着信息技术的发展,人们开始设想通过各类穿戴设备与即时检测(POCT)设备的结合将诊疗设备个人化、去中心化^[88],而近年来各类新型的高性能、小型化生化传感器的出现让这一梦想成为现实。特别是等离激元纳米结构尺寸小、信号强度高的特点,使其非常适合于各类集成与手持设备的应用^[88-90]。

另一方面,随着智能手机、智能手表等消费电子产品的大规模普及,也为该梦想的实现提供了底层硬件与软件的支持。今天,智能手机不再只限于通讯,而变成了一个集成大量传感器(包括超大幅面成像传感器)、优质的成像系统、超强运算能力及网络通讯能力的信息处理中心。事实上,由于市场的推动,智能手机甚至可以搭载多颗不同分辨率、不同灵敏度的成像芯片及多个具有不同焦长的光学镜头,其成像性能包括分辨本领、感光度、成像速度等

多个指标已接近科研级或医用级,这些光学传感方法,特别是 SPR 传感器与手机的集成在医疗健康领域具有不错的前景。

SPR 的核心在于将传感器周边的折射率转化为可被光学检测设备读取的光谱或角谱^[91]。但不论是光谱还是角谱的读取均需额外的设备,这带来了读取器体积增大的问题,为此在实际测量中,人们往往采用更加渐变的强度变化作为测量量,比如纳米孔阵列在固定波长的透射与反射信号的变化。但由于传感器的动态范围及光源稳定性的限制,该方法的精度难以达到传统 SPR 传感器的水平。为此,人们提出利用渐变等离激元结构(等离激元超表面)获得基于图像的超灵敏传感方法^[87]。具体来说,如图 4 所示,该方法使用共振频率随空间变化的纳米结构阵列作为传感器,当周边环境变化时,固定波长,其等离激元共振波长线将发生漂移。这样的图样变化可以由手机精确记录分析,从而达到超灵敏传感的目的。

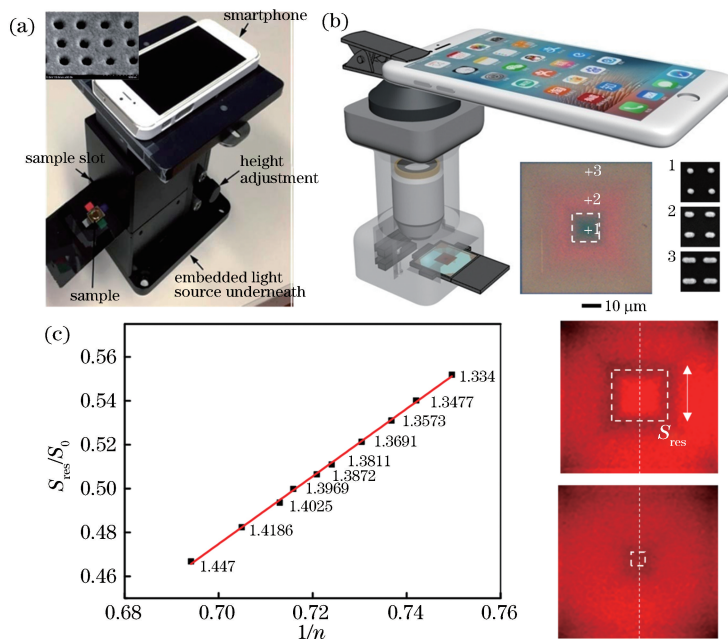


图 4 基于智能手机的等离激元传感器。(a)基于纳米孔阵列的传感器与手机读取器^[86]；(b)(c)等离激元梯度结构传感器和读取器及其在不同折射率环境下的图案变化^[87]

Fig. 4 Plasmonic sensor based on smartphone. (a) Sensor and smartphone reader based on nanohole array^[86]; (b)(c) plasmonic gradient-structure sensor and reader, and variations of their patterns under different refractive index conditions^[87]

除了基于 LSPR 的折射率传感器外,人们也尝试了结合手持光谱仪与表面增强荧光传感器,其优势主要在于荧光的灵敏度理论上更高,但由于其对光源、激发光和荧光的分离、照明方式等要求较高,相关报道较基于等离激元共振的折射率手机传感器

要少很多。

4 结束语

等离激元纳米结构本质上是一种连接纳米尺度局域光场与宏观世界光场间的信息转换器件,可以

有效地弥补光波长与分子间三个数量级尺度的差别,为在复杂体系中窥探到纳米区域痕量样品,甚至单个分子的化学/物理特性提供了有效的工具。在过去的 20 多年间,随着人们对等离激元共振现象认识的深入,在经典电磁学层面上,局域等离激元共振现象的原理已经清晰;在微纳加工层面,随着自上而下的合成、组装技术的发展成熟,及自下而上的加工技术的普及,各类等离激元传感器制备已经不存在瓶颈;在检测方面,随着各类器件价格的下降及开源系统的流行,各类传统的成像、谱学乃至新型的基于手机的读取系统的获取也变得方便。基于上述的认识,等离激元传感领域已经步入到一个相对成熟的阶段,该领域的核心已经转移到探测器具体性能(包括灵敏度、稳定性、可靠性)及其在不同应用场景中的具体问题方面。与此同时,新材料的引入也给该领域带来了新的可能,一个典型的例子就是石墨烯在中红外增强光谱领域显示了传统金属结构所不具备的优势,其前景值得期待。

审视该领域的未来,一个有趣的视角是传感器领域整个的发展状况。当今各类物理信号的传感器已经相对成熟,但小型、可集成、高选择性的生化传感器仍是一片空白,与此同时,随着物联网的爆炸式发展,对环境、公共安全、健康等方面生化信息的实时可靠的监控手段的需求也越发紧迫。在此背景下,等离激元传感器在其尺寸、灵敏度、化学区分能力等方面的优势让其有望成为物联网终端不可或缺的基础元件。相信在市场的推动下,可靠、高选择、可集成的等离激元生化传感器的研制将是未来 10 年行业发展的一个重要趋势。

参 考 文 献

- [1] Nie Y X. Modern biological analysis instruments [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2014: 1-150.
聂永心. 现代生物仪器分析[M]. 北京: 化学工业出版社, 2014: 1-150.
- [2] Zhang Y X. Biological drug analysis [M]. 2nd ed. Beijing: China Medical Science Press, 2015: 1-396.
张怡轩. 生物药物分析[M]. 2 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 1-396.
- [3] McHale J L. Molecular spectroscopy [M]. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press, 2017: 1-582.
- [4] Koleżyński A, Król M. Molecular spectroscopy-experiment and theory [M]. Switzerland: Springer International Publishing, 2019, 26: XI, 524.
- [5] Willets K A, van Duyne R P. Localized surface plasmon resonance spectroscopy and sensing [J]. Annual Review of Physical Chemistry, 2007, 58(1): 267-297.
- [6] Lal S, Link S, Halas N J. Nano-optics from sensing to waveguiding [J]. Nature Photonics, 2007, 1(11): 641-648.
- [7] Maier S A. Plasmonics: fundamentals and applications [M]. NY: Springer, 2007: 1-347.
- [8] Novotny L, Hecht B. Principles of nano-optics [M]. UK: Cambridge University Press, 2012: 273-276.
- [9] Kawata S. Near-field optics and surface plasmon polaritons [M]. Berlin, Heidelberg: Springer, 2001: 1-439.
- [10] Bohren C F, Huffman D R. Absorption and scattering of light by small particles [M]. USA: John Wiley & Sons, 1998: 100-101.
- [11] Kreibig U, Vollmer M. Optical properties of metal clusters [M]. Berlin, Heidelberg: Springer, 1995: 1-489.
- [12] Raether H. Surface plasmons on smooth and rough surfaces and on gratings [M]. Berlin, Heidelberg: Springer, 1988: 1-583.
- [13] Abdulhalim I, Zourob M, Lakhtakia A. Surface plasmon resonance for biosensing: a mini-review [J]. Electromagnetics, 2008, 28(3): 214-242.
- [14] Hoa X D, Kirk A G, Tabrizian M. Towards integrated and sensitive surface plasmon resonance biosensors: a review of recent progress [J]. Biosensors and Bioelectronics, 2007, 23(2): 151-160.
- [15] Nguyen H, Park J, Kang S, *et al.* Surface plasmon resonance: a versatile technique for biosensor applications [J]. Sensors, 2015, 15(5): 10481-10510.
- [16] Wijaya E, Lenaerts C, Maricot S, *et al.* Surface plasmon resonance-based biosensors: from the development of different SPR structures to novel surface functionalization strategies [J]. Current Opinion in Solid State and Materials Science, 2011, 15(5): 208-224.
- [17] Kneipp K, Wang Y, Kneipp H, *et al.* Single molecule detection using surface-enhanced Raman scattering (SERS) [J]. Physical Review Letters, 1997, 78(9): 1667-1670.
- [18] Nie S. Probing single molecules and single nanoparticles by surface-enhanced Raman scattering [J]. Science, 1997, 275(5303): 1102-1106.

- [19] Englebienne P. Use of colloidal gold surface plasmon resonance peak shift to infer affinity constants from the interactions between protein antigens and antibodies specific for single or multiple epitopes[J]. *The Analyst*, 1998, 123(7): 1599-1603.
- [20] Mirkin C A, Letsinger R L, Mucic R C, *et al.* A DNA-based method for rationally assembling nanoparticles into macroscopic materials[J]. *Nature*, 1996, 382(6592): 607-609.
- [21] Mulvaney P. Surface plasmon spectroscopy of nanosized metal particles[J]. *Langmuir*, 1996, 12(3): 788-800.
- [22] Ament I, Prasad J, Henkel A, *et al.* Single unlabeled protein detection on individual plasmonic nanoparticles[J]. *Nano Letters*, 2012, 12(2): 1092-1095.
- [23] Pang Y J, Gordon R. Optical trapping of a single protein[J]. *Nano Letters*, 2012, 12(1): 402-406.
- [24] Zhou L, Tan Y L, Wang J Y, *et al.* 3D self-assembly of aluminium nanoparticles for plasmon-enhanced solar desalination[J]. *Nature Photonics*, 2016, 10(6): 393-398.
- [25] Huang X H, Jain P K, El-Sayed I H, *et al.* Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles[J]. *Lasers in Medical Science*, 2008, 23(3): 217-228.
- [26] Graham D, Moskovits M, Tian Z Q. SERS - facts, figures and the future[J]. *Chemical Society Reviews*, 2017, 46(13): 3864-3865.
- [27] Zong C, Xu M X, Xu L J, *et al.* Surface-enhanced Raman spectroscopy for bioanalysis: reliability and challenges[J]. *Chemical Reviews*, 2018, 118(10): 4946-4980.
- [28] Mayer K M, Hafner J H. Localized surface plasmon resonance sensors[J]. *Chemical Reviews*, 2011, 111(6): 3828-3857.
- [29] Gu Y, Chen L L, Zhang H X, *et al.* Resonance capacity of surface plasmon on subwavelength metallic structures[J]. *EPL (Europhysics Letters)*, 2008, 83(2): 27004.
- [30] Wang F, Shen Y R. General properties of local plasmons in metal nanostructures [J]. *Physical Review Letters*, 2006, 97(20): 206806.
- [31] Zhang W H, Gallinet B, Martin O J F. Symmetry and selection rules for localized surface plasmon resonances in nanostructures[J]. *Physical Review B*, 2010, 81(23): 233407.
- [32] Huang K, Han R Q. *Solid state physics* [M]. Beijing: Higher Education Press, 1998: 1-469.
- [33] Zhang W H. A general theory for plasmonic nanosensor[J]. *Proceedings of SPIE*, 2015, 9620: 96200J.
- [34] Mühlischlegel P, Eisler H J, Martin O J F, *et al.* Resonant optical antennas[J]. *Science*, 2005, 308(5728): 1607-1609.
- [35] Novotny L. Effective wavelength scaling for optical antennas[J]. *Physical Review Letters*, 2007, 98(26): 266802.
- [36] Bharadwaj P, Deutsch B, Novotny L. Optical antennas[J]. *Advances in Optics and Photonics*, 2009, 1(3): 438-483.
- [37] Milligan T A. *Modern antenna design* [M]. USA: John Wiley & Sons, 2005: 1-293.
- [38] Le Ru E C, Etchegoin P G. *Surface enhanced Raman spectroscopy and related plasmonic effects* [M]. UK: Elsevier, 2009: 1-437.
- [39] Zhang W H, Martin O J F. Optical trapping and sensing with plasmonic dipole antennas [J]. *Proceedings of SPIE*, 2010, 7757: 775712.
- [40] Chikkaraddy R, de Nijs B, Benz F, *et al.* Single-molecule strong coupling at room temperature in plasmonic nanocavities [J]. *Nature*, 2016, 535(7610): 127-130.
- [41] Li W D, Ding F, Hu J, *et al.* Three-dimensional cavity nanoantenna coupled plasmonic nanodots for ultrahigh and uniform surface-enhanced Raman scattering over large area[J]. *Optics Express*, 2011, 19(5): 3925-3936.
- [42] Seok T J, Jamshidi A, Kim M, *et al.* Radiation engineering of optical antennas for maximum field enhancement[J]. *Nano Letters*, 2011, 11(7): 2606-2610.
- [43] Leng H X, Szychowski B, Daniel M C, *et al.* Strong coupling and induced transparency at room temperature with single quantum dots and gap plasmons[J]. *Nature Communications*, 2018, 9: 4012.
- [44] Juan M L, Gordon R, Pang Y J, *et al.* Self-induced back-action optical trapping of dielectric nanoparticles [J]. *Nature Physics*, 2009, 5(12): 915-919.
- [45] Zhang R, Zhang Y, Dong Z C, *et al.* Chemical mapping of a single molecule by plasmon-enhanced Raman scattering[J]. *Nature*, 2013, 498(7452): 82-86.
- [46] Zhang C, Chen B Q, Li Z Y. Optical origin of subnanometer resolution in tip-enhanced Raman

- mapping[J]. The Journal of Physical Chemistry C, 2015, 119(21): 11858-11871.
- [47] Caldwell J D, Glemboki O, Bezares F J, *et al.* Plasmonic nanopillar arrays for large-area, high-enhancement surface-enhanced Raman scattering sensors[J]. ACS Nano, 2011, 5(5): 4046-4055.
- [48] Chou S Y, Zhou L C. Structures for enhancement of local electric field, light absorption, light radiation, material detection and methods for making and using of the same: US20140154668 [P/OL]. 2014-06-05 [2019-08-01]. <https://patents.glgoo.top/patent/US20140154668A1/en>.
- [49] Rodrigo D, Limaj O, Janner D, *et al.* Mid-infrared plasmonic biosensing with graphene [J]. Science, 2015, 349(6244): 165-168.
- [50] Zhu J J, Meng X, Zhang C, *et al.* Tailoring a nanostructured plasmonic absorber for high efficiency surface-assisted laser desorption/ionization [J]. Physical Chemistry Chemical Physics, 2018, 20(5): 3424-3429.
- [51] Fleischmann M, Hendra P J, McQuillan A J. Raman spectra of pyridine adsorbed at a silver electrode[J]. Chemical Physics Letters, 1974, 26(2): 163-166.
- [52] Jeanmaire D L, van Duyne R P. Surface Raman spectroelectrochemistry: Part I. Heterocyclic, aromatic, and aliphatic amines adsorbed on the anodized silver electrode [J]. Journal of Electroanalytical Chemistry, 1977, 84(1): 1-20.
- [53] Moskovits M. Surface roughness and the enhanced intensity of Raman scattering by molecules adsorbed on metals [J]. The Journal of Chemical Physics, 1978, 69(9): 4159-4161.
- [54] Panneerselvam R, Liu G K, Wang Y H, *et al.* Surface-enhanced Raman spectroscopy: bottlenecks and future directions[J]. Chemical Communications, 2018, 54(1): 10-25.
- [55] Zhang W H, Cui X D, Yeo B S, *et al.* Nanoscale roughness on metal surfaces can increase tip-enhanced Raman scattering by an order of magnitude[J]. Nano Letters, 2007, 7(5): 1401-1405.
- [56] Zhang W H, Schmid T, Yeo B S, *et al.* Near-field heating, annealing, and signal loss in tip-enhanced Raman spectroscopy [J]. The Journal of Physical Chemistry C, 2008, 112(6): 2104-2108.
- [57] Ciraci C, Hill R T, Mock J J, *et al.* Probing the ultimate limits of plasmonic enhancement [J]. Science, 2012, 337(6098): 1072-1074.
- [58] Li J F, Huang Y F, Ding Y, *et al.* Shell-isolated nanoparticle-enhanced Raman spectroscopy [J]. Nature, 2010, 464(7287): 392-395.
- [59] Stuart D A, Yuen J M, Shah N, *et al.* *In vivo* glucose measurement by surface-enhanced Raman spectroscopy [J]. Analytical Chemistry, 2006, 78(20): 7211-7215.
- [60] Hsu P H, Chiang H K. Surface-enhanced Raman spectroscopy for quantitative measurement of lactic acid at physiological concentration in human serum [J]. Journal of Raman Spectroscopy, 2010, 41(12): 1610-1614.
- [61] Ma K, Yuen J M, Shah N C, *et al.* *In vivo*, transcutaneous glucose sensing using surface-enhanced spatially offset Raman spectroscopy: multiple rats, improved hypoglycemic accuracy, low incident power, and continuous monitoring for greater than 17 days [J]. Analytical Chemistry, 2011, 83(23): 9146-9152.
- [62] Hu P, Zheng X S, Zong C, *et al.* Drop-coating deposition and surface-enhanced Raman spectroscopies (DCDRS and SERS) provide complementary information of whole human tears [J]. Journal of Raman Spectroscopy, 2014, 45(7): 565-573.
- [63] Shen W, Lin X, Jiang C Y, *et al.* Reliable quantitative SERS analysis facilitated by core-shell nanoparticles with embedded internal standards [J]. Angewandte Chemie International Edition, 2015, 54(25): 7308-7312.
- [64] Neubrech F, Pucci A, Cornelius T W, *et al.* Resonant plasmonic and vibrational coupling in a tailored nanoantenna for infrared detection [J]. Physical Review Letters, 2008, 101(15): 157403.
- [65] Brown L V, Zhao K, King N, *et al.* Surface-enhanced infrared absorption using individual cross antennas tailored to chemical moieties [J]. Journal of the American Chemical Society, 2013, 135(9): 3688-3695.
- [66] Wang C, Zhang Q, Song Y, *et al.* Plasmonic bar-coupled dots-on-pillar cavity antenna with dual resonances for infrared absorption and sensing: performance and nanoimprint fabrication [J]. ACS Nano, 2014, 8(3): 2618-2624.
- [67] Hu H, Yang X X, Zhai F, *et al.* Far-field nanoscale infrared spectroscopy of vibrational fingerprints of molecules with graphene plasmons [J]. Nature Communications, 2016, 7: 12334.
- [68] Zhang W H, Ding F, Chou S Y. Large enhancement of upconversion luminescence of $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}/\text{Er}^{3+}$

- nanocrystal by 3D plasmonic nano-antennas [J]. *Advanced Materials*, 2012, 24(35): OP236-OP241.
- [69] Zhang W H, Ding F, Li W D, *et al.* Giant and uniform fluorescence enhancement over large areas using plasmonic nanodots in 3D resonant cavity nanoantenna by nanoimprinting[J]. *Nanotechnology*, 2012, 23(22): 225301.
- [70] Zhou L C, Ding F, Chen H, *et al.* Enhancement of immunoassay's fluorescence and detection sensitivity using three-dimensional plasmonic nano-antenna-dots array[J]. *Analytical Chemistry*, 2012, 84(10): 4489-4495.
- [71] Zang F H, Su Z J, Zhou L C, *et al.* Ultrasensitive ebola virus antigen sensing via 3D nanoantenna arrays [J]. *Advanced Materials*, 2019, 31(30): 1902331.
- [72] Al Balushi A A, Gordon R. A label-free untethered approach to single-molecule protein binding kinetics [J]. *Nano Letters*, 2014, 14(10): 5787-5791.
- [73] Yoo D, Gurunatha K L, Choi H K, *et al.* Low-power optical trapping of nanoparticles and proteins with resonant coaxial nanoaperture using 10 nm gap [J]. *Nano Letters*, 2018, 18(6): 3637-3642.
- [74] Zijlstra P, Paulo P M R, Orrit M. Optical detection of single non-absorbing molecules using the surface plasmon resonance of a gold nanorod [J]. *Nature Nanotechnology*, 2012, 7(6): 379-382.
- [75] Dantham V R, Holler S, Barbre C, *et al.* Label-free detection of single protein using a nanoplasmonic-photonic hybrid microcavity[J]. *Nano Letters*, 2013, 13(7): 3347-3351.
- [76] Bozzola A, Perotto S, de Angelis F. Hybrid plasmonic-photonic whispering gallery mode resonators for sensing: a critical review [J]. *The Analyst*, 2017, 142(6): 883-898.
- [77] Liang F, Guo Y Z, Hou S C, *et al.* Photonic-plasmonic hybrid single-molecule nanosensor measures the effect of fluorescent labels on DNA-protein dynamics[J]. *Science Advances*, 2017, 3(5): e1602991.
- [78] Al Balushi A A, Kotnala A, Wheaton S, *et al.* Label-free free-solution nanoaperture optical tweezers for single molecule protein studies[J]. *The Analyst*, 2015, 140(14): 4760-4778.
- [79] Rosman C, Pierrat S, Henkel A, *et al.* A new approach to assess gold nanoparticle uptake by mammalian cells: combining optical dark-field and transmission electron microscopy[J]. *Small*, 2012, 8(23): 3683-3690.
- [80] Ye W X, Celiksoy S, Jakab A, *et al.* Plasmonic nanosensors reveal a height dependence of MinDE protein oscillations on membrane features[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2018, 140(51): 17901-17906.
- [81] Karas M, Hillenkamp F. Laser desorption ionization of proteins with molecular masses exceeding 10, 000 daltons[J]. *Analytical Chemistry*, 1988, 60(20): 2299-2301.
- [82] Karas M, Krueger R. Ion formation in MALDI: the cluster ionization mechanism [J]. *ChemInform*, 2003, 34(18): 427-439.
- [83] Chiang C K, Chen W T, Chang H T. ChemInform abstract: nanoparticle-based mass spectrometry for the analysis of biomolecules[J]. *ChemInform*, 2011, 42(3): 1269-1281.
- [84] Sekuła J, Nizioł J, Rode W, *et al.* Gold nanoparticle-enhanced target (AuNPET) as universal solution for laser desorption/ionization mass spectrometry analysis and imaging of low molecular weight compounds [J]. *Analytica Chimica Acta*, 2015, 875: 61-72.
- [85] Hinman S S, Chen C Y, Duan J C, *et al.* Calcinated gold nanoparticle arrays for on-chip, multiplexed and matrix-free mass spectrometric analysis of peptides and small molecules [J]. *Nanoscale*, 2016, 8(3): 1665-1675.
- [86] Wang X H, Chang T W, Lin G H, *et al.* Self-referenced smartphone-based nanoplasmonic imaging platform for colorimetric biochemical sensing [J]. *Analytical Chemistry*, 2017, 89(1): 611-615.
- [87] Bian J, Xing X, Zhou S, *et al.* Patterned plasmonic gradient for high-precision biosensing using a smartphone reader [J]. *Nanoscale*, 2019, 11(26): 12471-12476.
- [88] Zarei M. Advances in point-of-care technologies for molecular diagnostics [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2017, 98: 494-506.
- [89] Quesada-González D, Merkoçi A. Mobile phone-based biosensing: an emerging “diagnostic and communication” technology [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2017, 92: 549-562.
- [90] Gao X F, Wu N Q. Smartphone-based sensors [J]. *The Electrochemical Society Interface*, 2016, 25(4): 79-81.
- [91] Preechaburana P, Gonzalez M C, Suska A, *et al.* Surface plasmon resonance chemical sensing on cell phones [J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2012, 51(46): 11585-11588.