

# 激光与光电子学进展

## 微光纤干涉型生物传感器

孙立朋, 黄贇贇, 关柏鸥\*

暨南大学光子技术研究院, 广东省光纤传感与通信技术重点实验室, 广东 广州 510632

**摘要** 光纤生物传感器利用倏逝场效应与待测物质发生相互作用, 通过检测生物识别分子与目标分子特异性结合反应引起的光信号变化实现对待测物的检测。光纤传感器由于具有尺寸小巧、可柔性弯曲等优点, 从而有望为现代医学提供一种在体原位检测的新手段。微光纤干涉型生物传感器以微光纤模式干涉仪作为换能器, 通过光学波导增敏和界面增敏, 可实现超高灵敏度生物分子检测, 甚至可达到单分子检测水平。因此, 介绍了微光纤模式干涉仪原理、制备技术、折射率敏感特性、生物传感器实现和界面增敏技术。

**关键词** 光纤光学; 光纤传感器; 模式干涉仪; 生物传感器

中图分类号 TN253

文献标志码 A

doi: 10.3788/LOP202158.1306004

## Microfiber Interferometric Biosensors

Sun Lipeng, Huang Yunyun, Guan Baiou\*

Guangdong Provincial Key Laboratory of Optical Fiber Sensing and Communications, Institute of Photonics Technology, Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510632, China

**Abstract** Fiber-optic biosensors have the capability of detecting chemical or biological substance relying on the interaction of the evanescent wave to the surrounding, which probe the light signal change as a result of the specific binding of the biological recognition molecule and the target molecule. With the advantages such as small size and flexibility, fiber-optic sensors are promising to serve as an advanced methodology for *in-situ* bio/chemical detection. In particular, the microfiber interferometric biosensor with the microfiber modal interferometer as the energy converter can achieve ultra-high sensitivity for biomolecule detection even down to the level of single-molecule, through signal amplification by optimizing the optical waveguide structure and the interface. This review introduces the microfiber modal interferometer in terms of the principle, preparation, sensitivity characteristics, biosensor implementation and interface sensitivity enhancement.

**Key words** fiber optics; fiber optics sensors; modal interferometer; biosensors

**OCIS codes** 060.2310; 060.2370; 120.3180; 280.1415

## 1 引言

生物传感器以电学、光学、化学或机械元件为换能器, 以酶、抗原/抗体、核酸等为生物识别分子, 实现对目标生物分子的检测, 在疾病生物标志物检

测以及食品和水中病原体、毒素和残留物检测等领域具有广泛的应用前景。例如将生物传感器应用于疾病特异性生物标志物检测, 能够为疾病的早期发现与判定提供依据。然而在疾病早期, 生物标志物含量很低。能否将含量极低的标志物检测出来,

收稿日期: 2021-03-01; 修回日期: 2021-03-26; 录用日期: 2021-03-31

基金项目: 国家自然科学基金(U1701268, 51773084, 61705083)、“广东特支计划”本土创新创业团队(2019BT02X105)、广州市科技计划项目(201904020032)

通信作者: \*tguanbo@jnu.edu.cn

很大程度上取决于传感器的灵敏度水平。光纤生物传感器使用光纤作为换能器,依赖光学传导机制实现生物检测。其因尺寸小巧、可挠曲、不受电磁干扰、适用于介入式检测、成本低廉等优点,在生物医学检测方面具有独特优势。但是,如何提高光纤生物传感器的响应灵敏度,以满足疾病早期发现与诊断的实际需求,是当前光纤生物传感器技术面临的一个难点问题。本文总结了微光纤干涉型生物传感器研究进展,介绍了微光纤模式干涉仪(MMI)原理与制备、传感器实现及应用,重点讨论 MMI 设计与生物传感器增敏技术。

## 2 微光纤模式干涉仪原理及制备

MMI 的典型结构如图 1 所示,由两侧锥形过渡区和中间均匀区组成。光纤中传输的光经过第一个锥形过渡区时,部分基模能量耦合到高阶模式,经过中间均匀区后到达第二个锥形过渡区时,高阶模式耦合回来与基模发生干涉。锥形过渡区在这里起到了分束和合束的作用。不论是单模光纤、少模光纤还是其他特种光纤,锥形过渡区的几何轮廓对 MMI 的光传输特性起到了决定作用。要实现模式干涉,微光纤几何轮廓应满足非绝热条件,即两侧锥形过渡区需要满足局部拉锥长度( $z_l = \Omega/d$ )的倒数大于或等于拍长( $z_b = (\beta_1 - \beta_2)/2\pi$ )的基本条件,其中  $\Omega$  为局部锥角,  $d$  为局部直径,  $\beta_1$  与  $\beta_2$  分别为局部耦合模式的传播常数<sup>[1]</sup>。当光纤锥形过渡区局部锥角  $\Omega$  大于临界角( $\Omega_c = d(\beta_m - \beta_n)/2\pi$ )时<sup>[2]</sup>,锥形过渡区域才会引起基模到高阶模之间的耦合和能量转换。当外界环境改变时,满足干涉条件所需的临界角也会发生变化,如干涉仪在水溶液环境下比空气环境下所需的临界角更小<sup>[3]</sup>。微光纤中传输的光在第二个锥形过渡区域再次耦合后,基模和高阶模发生干涉,其透射光谱与双臂 Mach-Zehnder 干涉仪(MZI)相同,也与耦合器<sup>[4]</sup>、少模光纤<sup>[5-6]</sup>以及高双折射光纤干涉仪<sup>[7-8]</sup>类似,差别在于发生干涉的模式不同。在耦合器中是偶模和奇模发生干涉<sup>[4]</sup>,少模光纤中是  $LP_{01}$  与  $LP_{11}$  模发生干涉<sup>[6]</sup>,高双折射光纤中是  $HE_{11r}$  与  $HE_{11y}$  模发生干涉<sup>[7-8]</sup>,而 MMI 通常是  $HE_{11}$  与  $HE_{12}$  模。在弯曲等特殊条件下,也可以实现

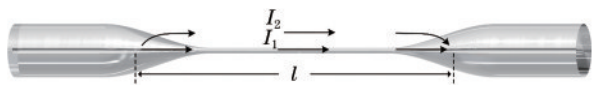


图 1 MMI 结构图

Fig. 1 Scheme of MMI

$HE_{11}$  与  $HE_{21}$  模之间的模式干涉<sup>[9]</sup>。MMI 干涉光谱可以表示为<sup>[10]</sup>

$$I = I_1 + I_2 + 2\sqrt{I_1 I_2} \cos \varphi, \quad (1)$$

式中,  $I_1$  和  $I_2$  分别是发生耦合的  $HE_{11}$  模和  $HE_{12}$  模的功率,  $\varphi$  是两阶模式之间的相位差。考虑光纤拉锥导致波导结构渐变,因此  $\varphi$  可以表示为

$$\varphi = \frac{2\pi}{\lambda} \int_0^l \Delta n_{\text{eff}} dz, \quad (2)$$

其中,  $\Delta n_{\text{eff}} = n_{\text{eff}1} - n_{\text{eff}2}$  为发生干涉两阶模式等效折射率差,  $l$  为总长度。相位差  $\varphi$  是由光经过 MMI 锥形过渡区和均匀区的总长度  $l$  累积起来的,因此调节微光纤几何结构就可以调节 MMI 的输出光谱特性。

为了实现 MMI 的可控制备,研究人员已经开发出多种 MMI 制备技术。其中火焰加热法<sup>[11]</sup>、微电炉法<sup>[12]</sup>和激光加热法<sup>[13]</sup>能有效降低微光纤波导表面粗糙度和提升直径均匀度,从而获得更低的传输损耗,使微光纤器件透过率可以达到  $(99.95 \pm 0.02)\%$ <sup>[14]</sup>。基于电弧放电技术,利用商用的特种光纤熔接机(如藤仓 FSM-100P+熔接机),通过控制软件设置拉锥角度和均匀区微光纤直径,可实现 MMI 的可重复性制备,均匀区的直径误差可以小于 6%,锥形过渡区域的直径误差可小于 3%<sup>[15]</sup>。但要制备均匀区直径更细的 MMI,熔接机电弧放电功率就变得越难以控制,熔断率急剧提高。因此,在制备小直径微光纤器件方面,火焰加热等方法相较于电弧放电法更具有优势。Sun 等<sup>[16]</sup>利用火焰加热法实现了均匀区直径 50  $\mu\text{m}$  到 1.8  $\mu\text{m}$ 、干涉光谱对比度高于 30 dB 的 MMI 制备。随着光纤直径的进一步减小和光纤外界折射率的增加,高阶模式会逐次截止,此时干涉光谱会逐渐消失。氢氟酸腐蚀方法也可以实现小直径 MMI 的制备,并且可以精确控制干涉仪的相位和光谱,实现干涉拐点的调节<sup>[17]</sup>。随着研究的深入,多种高效可控的 MMI 制备技术将不断被研究人员们开发出来。

## 3 微光纤模式干涉仪折射率增敏

MMI 用作生物传感器,主要是基于折射率检测原理,即生物识别分子与目标分子特异性结合反应引起光纤表面折射率变化<sup>[18]</sup>。要提高生物传感器灵敏度,一个最直接的方法就是增强 MMI 的折射率灵敏度。由(2)式可推导出 MMI 的折射率灵敏度公式<sup>[19]</sup>

$$S = \frac{\partial \lambda}{\partial n_{\text{ext}}} = \lambda \cdot \frac{1}{\Gamma} \cdot \frac{1}{\Delta n_{\text{eff}}} \cdot \frac{\partial \Delta n_{\text{eff}}}{\partial n_{\text{ext}}}, \quad (3)$$

式中,  $\Gamma = 1 - (\lambda/\Delta n_{\text{eff}}) \cdot (\partial \Delta n_{\text{eff}}/\partial \lambda)$  是色散因子。由

(3)式可知,MMI的折射率灵敏度由波长 $\lambda$ 、色散因子 $\Gamma$ 和外界折射率诱导等效折射率差变化 $((1/\Delta n_{\text{eff}}) \cdot (\partial \Delta n_{\text{eff}} / \partial n_{\text{ext}}))$ 三部分决定。Sun等<sup>[16]</sup>系统研究了 $\text{HE}_{11}$ 模与 $\text{HE}_{12}$ 模干涉的模式干涉仪色散因子 $\Gamma$ 和折射率灵敏度 $S$ 与光纤直径之间的关系。随着光纤直径的减小,理论计算的色散因子 $\Gamma$ 在不同直径下存在两个“零”值,由(3)式可知,此时干涉仪折射率灵敏度存在极大值。从干涉光谱上看,在色散拐点处 MMI 的自由光谱范围出现反向变化,如图 2 所示。Sun等<sup>[16]</sup>制备的均匀区直径为 $43.6 \mu\text{m}$ 和 $1.87 \mu\text{m}$ 的微光纤干涉仪在 $1410 \text{ nm}$ 和 $1320 \text{ nm}$ 处获得了拐点干涉光谱。进一步研究该传感器在拐点附近的折射率响应特性,发现越趋近拐点处,干涉仪折射率灵敏度越大。但在大直径拐点处,因为波长偏离拐点位置后折射率灵敏度急剧下降,获得的折射率灵敏度最大值仅为 $846.0 \text{ nm/RIU}$ ,RIU为单位折射率。在小直径拐点处,空气环境下可获得 $95836.0 \text{ nm/RIU}$ 的超高折射率灵敏度,从而使该器件具备了响应空气折射率变化的能力。

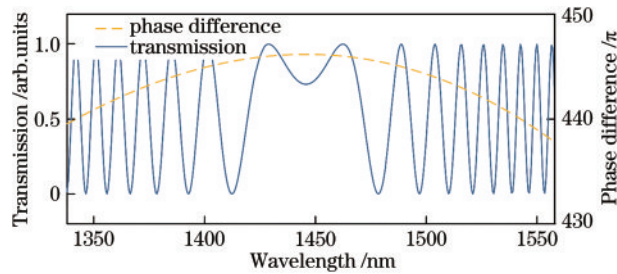


图2 MMI色散拐点处附近的干涉光谱

Fig. 2 Interference spectrum of MMI near the dispersion turning point

由于MMI的工作原理与耦合器、少模光纤以及高双折射光纤干涉仪类似,所以色散拐点增敏方法对于这几类器件也同样适用。图3给出了近些年报道的

微光纤折射率传感器灵敏度对比。Li等<sup>[20]</sup>利用拐点增敏,实现了 $1.333$ 附近灵敏度达 $59624.0 \text{ nm/RIU}$ 和 $-58470.0 \text{ nm/RIU}$ 的微光纤耦合器(MFC)折射率传感器研制,同时在空气环境下也获得了 $46470.0 \text{ nm/RIU}$ 的灵敏度<sup>[21]</sup>。Sun等<sup>[7-8, 22-23]</sup>利用矩形和椭圆形高双折射微光纤实现了灵敏度达到 $195348.0 \text{ nm/RIU}$  ( $@1.358$ )和 $160939.0 \text{ nm/RIU}$  ( $@1.000$ )的Sagnac干涉型折射率传感器。尽管微光纤长周期光栅(LPG)结构和原理与MMI不同,但谐振耦合高阶模式传播常数随外界环境折射率变化的规律与干涉仪相同,因此理论上也可通过调节光纤结构来匹配色散拐点,最终实现灵敏度提升<sup>[24-25]</sup>。Liang等<sup>[26-27]</sup>将微光纤与毛细管贴合并熔融拉锥制备微光纤干涉型光微流传感器,并通过色散拐点增敏实现了折射率灵敏度的提升。该传感器的毛细管的壁厚仅几微米,传感器借助管壁传导模式的倏逝场响应管内液体折射率变化。优化微光纤直径和毛细管的壁厚等参数趋近色散拐点,传感器的折射率灵敏度可以达到 $1.6 \times 10^4 \text{ nm/RIU}$ 。通过外部封装后,该传感器具备更加稳固的结构,并且毛细管内径仅 $20 \sim 30 \mu\text{m}$ ,为痕量试剂检测提供了可能。虽然已有众多工作报道了采用拐点增敏技术能实现MMI折射率灵敏度提升,但从图2可知,趋近于拐点时干涉光谱的自由光谱范围也在急剧加宽,同时光谱对比度下降<sup>[28]</sup>。这种灵敏度与分辨率的矛盾关系在所有基于色散拐点增敏的传感器中都存在,为设计更高性能的传感器带来了挑战。即便如此,色散拐点对于MMI的增敏设计仍然有着重要的指导意义。在实际应用中,通过合理设计的色散拐点增敏器件,可以在 $600 \text{ nm}$ 宽的光谱范围内获得高达 $10^4 \text{ nm/RIU}$ 的折射率灵敏度,能够满足多种条件下的生化传感应用需求<sup>[28]</sup>。

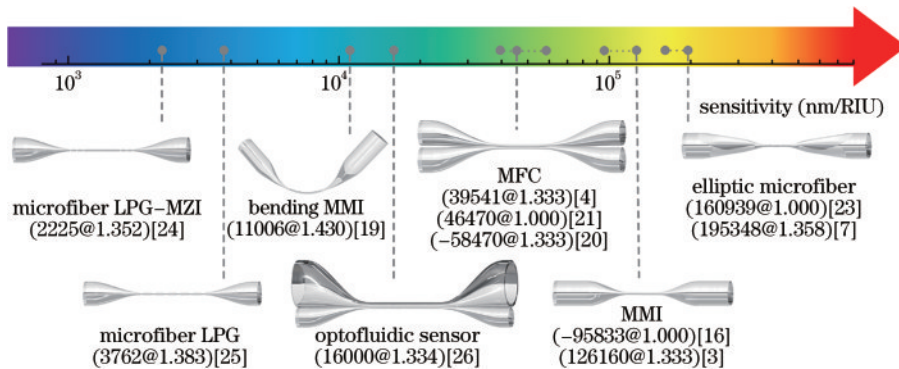


图3 不同微光纤折射率传感器灵敏度对比

Fig. 3 Comparison between different microfiber refractive index sensors in terms of sensitivities



拐点增敏方法需要精确控制微光纤的直径去匹配色散“零”点。对于已经制备好的 MMI, 光纤直径已经固定, 为了进一步提高干涉仪的折射率灵敏度, Sun 等<sup>[19]</sup>提出弯曲增敏的 MMI 传感器灵敏度提升方法。在弯曲 MMI 时, 引入弯曲曲率  $\xi = 1/R$  ( $R$  为弯曲半径), 此时等效折射率  $n'$  就可以表述为

$$n' = n\sqrt{1 + 2x\xi}, \quad (4)$$

式中:  $n$  为实际折射率分布;  $x$  是以纤芯为零点, 沿着弯曲径向的坐标位置。结合(3)式, 理论计算不同曲率下干涉仪的折射率灵敏度特性发现, 在特定曲率下干涉仪折射率灵敏度同样存在极大值点。在实验上, Sun 等采用均匀区直径为  $20 \mu\text{m}$  的 MMI, 通过弯曲光纤曲率从 0 调节到  $0.283 \text{ mm}^{-1}$ , 器件的折射率灵敏度从  $342.5 \text{ nm/RIU}$  提高到  $1192.7 \text{ nm/RIU}$  (@1.333) 和从  $3847.1 \text{ nm/RIU}$  提高到  $11006.0 \text{ nm/RIU}$  (@1.430)。弯曲增敏与色散拐点增敏技术具有兼容性, 从而为 MMI 灵敏度调节和传感应用带来了更大的灵活性。

#### 4 生物分子识别机制

MMI 对分子的感测并不具备特异性, 要感测特定生物分子, 需要在微光纤表面装配分子识别元件。分子识别元件能够选择性地与目标分子特异性结合, 引起微光纤表面折射率变化, 接着干涉仪

将折射率变化转换为光学输出。分子识别元件作为敏感元件, 是传感器的关键部分, 赋予了传感器识别功能, 是传感器能够避免其他物质干扰而具备高度选择性的基础<sup>[29]</sup>。已报道的光纤生物传感器中, 使用比较多的生物分子识别元件有核酸<sup>[30-32]</sup>、抗体<sup>[33-34]</sup>、酶等。例如 Sun 等<sup>[31]</sup>通过核酸适体修饰的 MMI 实现了对凝血酶的检测, 检测极限为  $1 \times 10^{-7} \text{ mol/L}$ 。Li 等<sup>[35]</sup>利用 MMI 探针修饰核酸实现了检测极限为  $1 \times 10^{-11} \text{ mol/L}$  的微光纤 DNA 传感器。Liang 等<sup>[33]</sup>利用微光纤干涉型光微流传感器管壁传导模式消逝场响应微流管内液体微弱变化, 将抗体识别引起的相位变化转化为干涉光谱漂移, 实现了对 P53 蛋白的检测, 如图 4(a) 所示。Sun 等<sup>[36]</sup>将高折射率灵敏度 MMI 与酶联免疫分析技术 (ELISA) 结合实现了对 C 反应蛋白 (CRP) 和白介素-6 (IL-6) 的检测。该工作利用 ELISA 中的抗原抗体特异性识别实现对目标物的识别, 利用标记辣根过氧化物酶 (HRP) 的抗体构建待测目标物浓度与酶催化产物浓度之间的依赖关系, 最终将待识别的 CRP 和 IL-6 的浓度信息转换为 HRP 催化底物引起的折射率变化信息, 并借助高折射率灵敏度 MMI 进行读取, 实现了不基于底物颜色识别的 MMI-ELISA 传感器, 如图 4(b) 所示。与酶标仪检测结果相比, 该传感器具有更高的检测能力, 检测极限达到了  $9.75 \text{ pg/mL}$ 。该工作

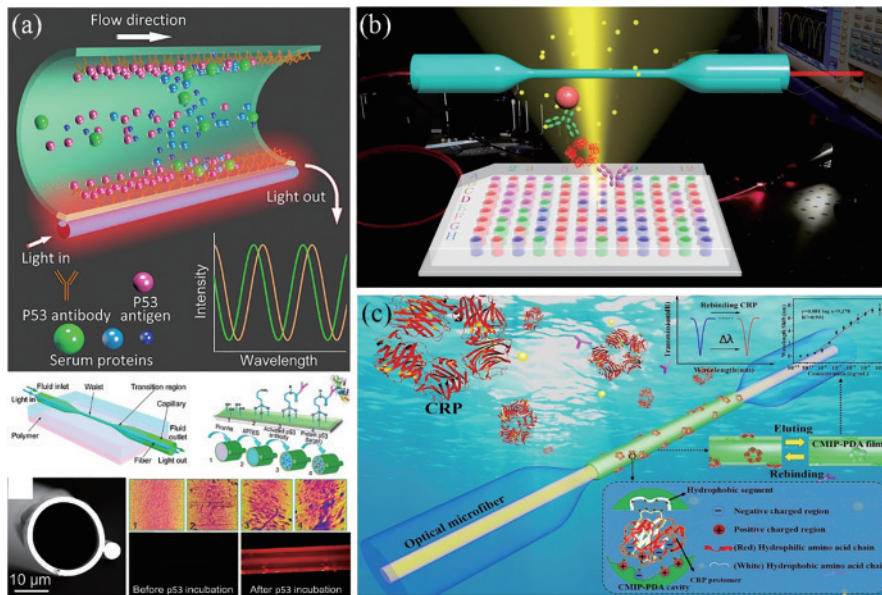


图 4 基于生物结合增敏的不同微光纤干涉型生物传感器。(a) 微光纤干涉型光微流生物传感器<sup>[33]</sup>; (b) MMI-ELISA 生物传感器<sup>[36]</sup>; (c) 聚多巴胺分子印迹微光纤生物传感器<sup>[37]</sup>

Fig. 4 Different microfiber interferometric biosensors based on bio-binding enhancement. (a) Microfiber interferometric optofluidic biosensor<sup>[33]</sup>; (b) MMI-ELISA biosensor<sup>[36]</sup>; (c) polydopamine-based molecular imprinted microfiber biosensor<sup>[37]</sup>

利用识别反应转导和酶催化放大实现了传感器性能的提升,还可以通过酶和催化底物的选取来进一步放大反应效果,为光纤生物传感器研究提供了新思路。

分子印迹技术通过聚合反应将目标分子的模板构建到聚合物内部,再将模板解离,得到与目标分子高度互补的识别腔体。这种仿生的人造结构借助空间构型上的互补以及亲和性也能完成类似抗原抗体的特异性识别功能,既具备类比自然抗体的选择特异性,也具备聚合物自身的稳定性,在生物检测等领域引起了广泛的研究兴趣。Liu等<sup>[37]</sup>将高折射率灵敏度 MMI 与多巴胺(DA)的分子印迹聚合物(MIP)结合,选择 CRP 作为模板分子,实现了基于 MMI 的分子印迹传感器,如图 4(c)所示。目标分子 CRP 会通过结构上的互补以及正负电荷的吸引等方式被微光纤表面的聚多巴胺识别腔体识别进而被倏逝场检测到,传感器检测极限达到  $10^{-10}$  ng/mL,较抗原抗体识别的光纤 CRP 传感器检测极限提高了 5 个数量级。循环检测与特异性检测表明该方法具备高可重复性与选择性。分子印迹技术具有优越的预定性、识别性和适用性,能够取代生物分子作为识别元件,在研制耐受性强、成本低廉的光纤分子印迹传感器方面具有广阔的研究空间。

## 5 微光纤干涉型生物传感器界面增敏

### 5.1 增大光纤表面可装配面积

MMI 对目标分子的检测,是通过装配在微光纤界面上的分子识别元件与目标分子特异性结合实现的。在光纤界面上装配尽可能多的分子识别元件,形成尽可能多的结合位点,增强对目标分子的结合反应能力,能够有效提升传感器的灵敏度。光纤界面上能够装配分子识别元件的多少,与其表面积大小有关。表面积越大,能够装配的分子识别元件越多,捕获目标分子的能力就越强,传感器就越灵敏<sup>[38]</sup>。

MMI 对折射率敏感的部分仅是直径数微米腰间均匀区域,其表面积相对较小,可装配的分子识别元件的数量有限,限制了传感器灵敏度的提升。增大可装配面积,装配更多的生物识别分子,可有效提升光纤灵敏度。基于这一思路,在光纤上构建褶皱膜或介孔微球界面,以增加光纤可结合面积,进而实现光纤增敏,如图 5 所示。例如, Li 等<sup>[39]</sup>在微

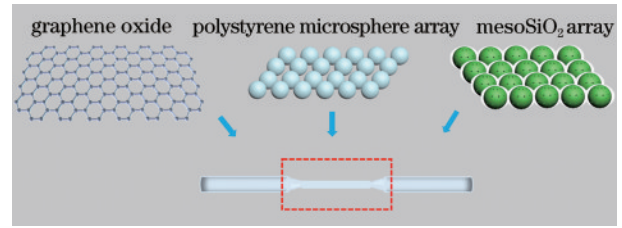


图 5 用于增大识别分子可装配面积的褶皱界面及微球阵列界面

Fig. 5 Wrinkle interface and microsphere array interface for increasing the assembly area of identifying molecules

光纤表面构建氧化石墨烯膜,氧化石墨烯表面的氧化基团和缺陷态结构赋予传感器更多的结合位点,而其褶皱结构也增大了光纤表面的可结合面积,由此,光纤的传感灵敏度得到明显提升。除褶皱膜以外,在界面组装微球结构也可有效提升光纤传感灵敏度。Xiao等<sup>[40]</sup>在微光纤界面组装聚苯乙烯微球,计算表明,当微球在光纤界面非致密堆积时,光纤表面可结合面积至少增大 2.3 倍;而当微球致密堆积时,可结合面积的增大更为可观,而微球上的共轭结构也使识别分子在光纤上的结合难度明显下降。进一步地, Huang 等<sup>[41]</sup>在光纤上构建介孔微球阵列,二氧化硅微球表面布满具有孔道均匀和尺寸分布狭窄的纳米孔,进一步提升光纤表面的可结合面积,所得光纤传感器实现了对神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)达到  $3.51 \times 10^{-15}$  mol/L 的检测极限。综上所述,界面褶皱膜或微球阵列的构建,可有效提升光纤的可装配面积,降低识别分子的结合难度,从而有效提升传感器灵敏度。

### 5.2 增强光纤表面倏逝场

光纤生物传感器的物理基础是光纤通过倏逝场与待测物质发生相互作用,倏逝场强度是传感器灵敏度的另一个决定因素。增强光纤倏逝场,是提高传感器灵敏度的有效途径<sup>[42]</sup>。减小微光纤的直径,可增大倏逝场能量比例,但是,当倏逝场能量比例增大到一定程度时,对于工作在液体环境中的光纤,其损耗会急剧增大。因此,不能简单地靠减小光纤直径的方式来增大倏逝场能量比例,需要在光场能量主体部分限制在光纤中的前提下,增强倏逝场与周围介质之间的相互作用。一个有效的途径是,对微光纤的表面进行改性,借此增强倏逝场的能量密度。

对于微光纤生物传感器而言,分子识别元件与目标分子的结合发生在光纤表面,传感器对生物分



子结合响应可表示为<sup>[27]</sup>

$$\Delta\lambda = \frac{\alpha_{\text{ex}}\sigma_p |E(x,y)|^2 \Delta\beta}{2\epsilon_s D}, \quad (5)$$

式中,  $\alpha_{\text{ex}}$  代表单个结合分子引起的过度极化,  $\sigma_p$  表示生物分子的表面密度,  $\epsilon_s$  是相对介电常数,  $\Delta\beta$  代表两种模式之间的传播常数之差,  $D$  是由微光纤的折射率和几何形状决定的色散系数。微光纤的灵敏度与表面能量密度  $|E(x,y)|^2$  成正比。因此, 增强光纤表面倏逝场能量密度, 比简单地增大倏逝场的整体能量比例更有意义。贵金属纳米粒子中表面电子与光的相互作用能增强电子的集体振动, 形成表面等离子体共振, 若能利用金属中自由电子振荡所诱发的金属表面的局域电磁场, 就有可能改变与金属界面结合的具有光学活性的原子、分子等的物理、化学性质, 从而形成表面等离子体共振效应<sup>[43]</sup>。这种表面电荷振荡与光波电磁场之间的相互作用具有表面局域和近场增强的特性, 有望应用于光纤倏逝场能量密度的增强。如图 6 中所示, Li 等<sup>[39]</sup> 在 5.1 节中提及的氧化石墨烯界面修饰的微光纤表面负载直径为 10 nm 的银纳米颗粒, 银纳米颗粒的电磁场增强效应增强了光纤表面倏逝场的能量密度, 从而使传感器灵敏度进一步提升, 实现对蛋白质细胞色素 c (cyt c) 达到  $6.82 \times 10^{-17}$  mol/L 的检测极限, 可在细胞外对细胞凋亡过程进行实时监测。然而, 此处使用的银纳米粒子为传统研究的等离子共振材料, 传统等离子共振多发生在可见光波段, 对于生物传感而言, 可见光在生物体内具有较大的散射及危害性, 且商业化的石英单模光纤的传输波长在近红外波段, 与可见光波段的共振耦合效率低, 若能将界面等离子共振材料的共振频率调控至近

红外, 有望进一步提升传感灵敏度。基于此, Huang 等将直径为 5~10 nm 的金或银纳米粒子覆盖于 150~170 nm 的微球表面形成核壳结构, 微球核壳结构的构建将金属的共振频率从可见光波段调控至近红外波段。将核壳结构的微球修饰到光纤上形成界面, 通过微球的近红外等离子体电磁场增强效应增强光纤倏逝场, 使传感器灵敏度进一步提升, 可实现对小分子神经递质 GABA 达到  $1.65 \times 10^{-15}$  mol/L<sup>[44]</sup> 及蛋白质 CEACAM5 达到  $3.54 \times 10^{-17}$  mol/L 的检测极限<sup>[40]</sup>。由于等离子体材料的共振频率可以通过材料的组分和形貌来进行调节, 而许多非金属纳米粒子, 如硫化铜、磷化铜等, 同样在近红外波段具有局域表面等离子共振效应, 因此可以从界面材料的组分和形貌入手, 进一步调节微光纤界面的等离子共振频率, 使其刚好落在光纤倏逝波的传输波段, 以更好地增强倏逝场。沿着这一思路, Huang 等<sup>[45]</sup> 设计并制备了在近红外二区具有等离子共振效应的  $\text{Cu}_{2-x}\text{S}$  纳米界面, 通过调控其结构参数, 可成功将其共振频率调节至光纤倏逝场频率范围内, 并利用氧化石墨烯作为 spacer 层, 获得热点位置处倏逝场能量 10000 倍的提升, 从而实现在血清中  $1 \times 10^{-17}$  mol/L 的 microRNA 分子的检测。Li 等<sup>[46]</sup> 在金纳米三角片表面生长金纳米粒子粗糙外壳, 将金纳米三角片的等离子共振峰从 1064 nm 调控至 1480 nm (在光纤倏逝波波段范围内), 并将该纳米结构构建于石英微光纤上形成等离子共振界面, 并使用黑磷作为 spacer 层, 实现共振增强效应的优化, 进而明显提高传感器灵敏度, 实现对乳腺癌标志物 (ErbB2 分子) 的单分子检测。Chen 等<sup>[47]</sup> 不仅将界面共振频率调控至倏逝场波段范围内, 同时利用

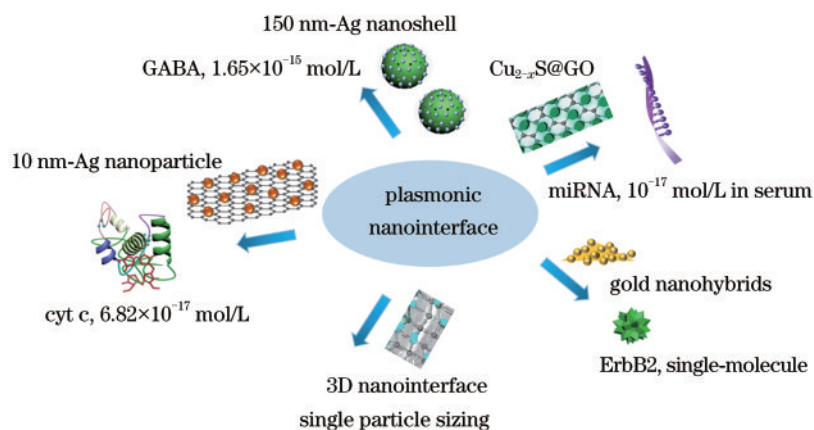


图 6 等离子共振界面增强倏逝场方法

Fig. 6 Methods of plasma resonance interface enhanced evanescent field

CuBTC 材料构建三维界面,将倏逝场局域及增强限制在目标分子与光纤结合的三维空间,所得传感器不仅能感知 48~500 nm 尺寸范围内单个纳米颗粒的结合,并能对颗粒尺寸进行测量。由此可见,利用局域表面等离子共振界面增强光纤倏逝场能量密度,能将能量局域与增强限定于光纤表面,为光纤生物传感器的增敏提供了广阔的应用前景。

综上所述,界面增敏将纳米材料引入光纤生物传感器的增敏领域,发挥纳米材料多样化、灵活、易于调控的特点,展现了光纤界面设计的强大能力和潜力,为光纤生物传感器的性能发挥及应用提供了巨大的可能。

## 6 微光纤模式干涉仪在其他方面的应用

利用 MMI 的折射率敏感特性,研究者们还演示了化学传感器、磁场传感器以及高灵敏度的温度传感器等。Tan 等<sup>[48]</sup>利用高折射率灵敏度 MMI 直接检测相对湿度引起的折射率变化,实现了检测灵敏度为 97.97 pm/%RH(%RH 是相对湿度的单位)、响应速度优于 188 ms 的快速响应微光纤相对湿度传感器。Sun 等<sup>[49]</sup>利用参考光纤增敏技术,将无膜增敏的高双折射微光纤干涉型相对湿度传感器的灵敏度提高了近 1 倍,达到 422.2 pm/%RH。而通过在 MMI 表面修饰功能性材料,还可以实现对气体参量的测量。Yu 等<sup>[15]</sup>通过磁控溅射方法在微光纤表面形成金属钼薄膜,借助金属钼特异性响应氢气分子引起 MMI 表面薄膜体积和折射率变化,实现基于 MMI 的氢气传感器。Fu 等<sup>[50]</sup>利用多芯 MMI 修饰氧化锌/氧化石墨烯复合材料,实现了灵敏度为 31 pm/ $10^{-6}$ ( $10^{-6}$  表示氨气体积分数)的氨气传感器。Fu 等<sup>[51]</sup>还将光纤表面修饰材料更换为  $\text{Fe}_2\text{O}_3$  纳米管,实现了灵敏度为 1.30 pm/ $10^{-6}$  的微光纤干涉型氨气传感器。Li 等<sup>[52]</sup>利用磁流体封装 MMI 实现了一种光纤磁场传感器,磁场强度在 50~100 Oe (1 Oe  $\triangleq$  79.578 A/m) 范围内,测得的灵敏度分别为 88.0 pm/Oe 和 -0.1419 dB/Oe。对 MMI 进行液封或聚合物封装,可以将干涉仪的超高折射率灵敏度特性转换为高温灵敏度特性。Xue 等<sup>[53]</sup>利用异丙醇(热光系数:  $-4.5 \times 10^{-4} / ^\circ\text{C}$ ) 液体封装 MMI 实现了灵敏度为  $-3.88 \text{ nm}/^\circ\text{C}$  的温度传感器。Hernández-Romano 等<sup>[54]</sup>以 PDMS(热光系数:  $-4.5 \times 10^{-4} / ^\circ\text{C}$ ) 为封装材料制备的微光纤干涉型温

度传感器灵敏度为  $3.1 \text{ nm}/^\circ\text{C}$ 。Huang 等<sup>[55]</sup>利用温敏聚合物 N-异丙基丙烯酰胺(pNIPAM)修饰微光纤表面,pNIPAM 在过临界温度后会发生相变,导致较大的折射率变化。基于该效应,在人体生理温度 35~42 $^\circ\text{C}$  范围内,获得了  $18.74 \text{ nm}/^\circ\text{C}$  的灵敏度响应。

## 7 结 论

MMI 具有体积小巧轻便、柔韧性强和灵敏度高等特点,凭借巧妙设计的光学波导结构,如直径调谐或微弯调谐匹配色散拐点,MMI 的光学灵敏度能够得到极大的提升;凭借生物识别或仿生识别互补结构修饰,功能化的 MMI 能够提供特异性选择的高灵敏生物量检测功能;借助新型纳米材料的物理光电功能特性,微光纤干涉型生物传感性能还能够得到进一步的提升,达到单分子检测水平,为面向生命科学、生物化学、环境健康等领域的高灵敏度、快速响应、低成本的痕量消耗传感器研究提供了新平台。在微光纤干涉型传感器研究和未来发展的过程中,还存在诸多机遇和挑战:1) 要实现 MMI 的大规模标准化制备还有待制备工艺的进一步改进;2) 传感器灵敏度、分辨率、稳定性和特异性的进一步提升和相互平衡还有待进一步研究;3) 荧光、拉曼、等离子激元等技术的发展为多模态、多参量微光纤干涉型传感器研究提供了机会;4) 人工智能、机械学习、深度学习的发展,有望为微光纤可穿戴和智能仿生器件开发提供可行途径。最后,随着单细胞、单颗粒、单分子等方面传感应用研究的深入,微光纤干涉型传感器在生物、医学、物理、化学等研究领域还具有更为广阔的应用前景。

## 参 考 文 献

- [1] Snyder A W, Love J D. Optical waveguide theory [M]. Boston, MA: Springer, 1984.
- [2] Love J D, Henry W M, Stewart W J, et al. Tapered single-mode fibres and devices. Part 1: adiabaticity criteria [J]. IEE Proceedings J (Optoelectronics) 1991, 138(5): 343.
- [3] Wang J, Liao Y P, Wang S S, et al. Ultrasensitive optical sensing in aqueous solution based on microfiber modal interferometer [J]. Optics Express, 2018, 26(19): 24843-24853.
- [4] Li K W, Zhang T, Liu G G, et al. Ultrasensitive optical microfiber coupler based sensors operating near the turning point of effective group index

- difference [J]. *Applied Physics Letters*, 2016, 109 (10): 101101.
- [5] Lu C X, Su J, Dong X P, et al. Simultaneous measurement of strain and temperature with a few-mode fiber-based sensor [J]. *Journal of Lightwave Technology*, 2018, 36(13): 2796-2802.
- [6] Kreit D, Youngquist R C, Davies D E N. Two-mode fiber interferometer/amplitude modulator [J]. *Applied Optics*, 1986, 25(23): 4433-4438.
- [7] Sun L P, Li J, Gao S, et al. Fabrication of elliptic microfibers with CO<sub>2</sub> laser for high-sensitivity refractive index sensing [J]. *Optics Letters*, 2014, 39 (12): 3531-3534.
- [8] Li J, Sun L P, Gao S, et al. Ultrasensitive refractive-index sensors based on rectangular silica microfibers [J]. *Optics Letters*, 2011, 36(18): 3593-3595.
- [9] Luo H M, Li X W, Zou W W, et al. Temperature-insensitive microdisplacement sensor based on locally bent microfiber taper modal interferometer [J]. *IEEE Photonics Journal*, 2012, 4(3): 772-778.
- [10] Lacroix S, Gonthier F, Black R J, et al. Tapered-fiber interferometric wavelength response: the achromatic fringe [J]. *Optics Letters*, 1988, 13(5): 395-397.
- [11] Tong L M, Gattass R R, Ashcom J B, et al. Subwavelength-diameter silica wires for low-loss optical wave guiding [J]. *Nature*, 2003, 426(6968): 816-819.
- [12] Ding L, Belacel C, Ducci S, et al. Ultralow loss single-mode silica tapers manufactured by a microheater [J]. *Applied Optics*, 2010, 49 (13): 2441-2445.
- [13] Dimmick T E, Kakarantzas G, Birks T A, et al. Carbon dioxide laser fabrication of fused-fiber couplers and tapers [J]. *Applied Optics*, 1999, 38 (33): 6845-6848.
- [14] Hoffman J E, Ravets S, Grover J A, et al. Ultrahigh transmission optical nanofibers [J]. *AIP Advances*, 2014, 4(6): 067124.
- [15] Yu Z P, Jin L, Sun L P, et al. Highly sensitive fiber taper interferometric hydrogen sensors [J]. *IEEE Photonics Journal*, 2016, 8(1): 1-9.
- [16] Sun L P, Huang T S, Yuan Z H, et al. Ultra-high sensitivity of dual dispersion turning point taper-based Mach-Zehnder interferometer [J]. *Optics Express*, 2019, 27(16): 23103-23111.
- [17] Wei Y L, Zhou W C, Wang Y, et al. On-demand fabrication of optical microfiber couplers with precisely controlled dispersion turning points: towards sensing application in liquids [J]. *Journal of Lightwave Technology*, 2021, 39(2): 667-673.
- [18] Xu Y, Zhang L, Tong L M. Optofluidic micro-nanofiber sensors [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2019, 56(17): 170614.
- 许悦, 张磊, 童利民. 光流控微纳光纤传感器 [J]. *激光与光电子学进展*, 2019, 56(17): 170614.
- [19] Sun L P, Li J, Tan Y Z, et al. Bending effect on modal interference in a fiber taper and sensitivity enhancement for refractive index measurement [J]. *Optics Express*, 2013, 21(22): 26714-26720.
- [20] Li K W, Zhang N M Y, Zhang N, et al. Spectral characteristics and ultrahigh sensitivities near the dispersion turning point of optical microfiber couplers [J]. *Journal of Lightwave Technology*, 2018, 36 (12): 2409-2415.
- [21] Li K W, Zhang N, Zhang N M Y, et al. Ultrasensitive measurement of gas refractive index using an optical nanofiber coupler [J]. *Optics Letters*, 2018, 43(4): 679-682.
- [22] Sun L P, Li J, Tan Y Z, et al. Miniature highly-birefringent microfiber loop with extremely-high refractive index sensitivity [J]. *Optics Express*, 2012, 20(9): 10180-10185.
- [23] Sun L P, Yuan Z H, Huang T S, et al. Ultrasensitive sensing in air based on Sagnac interferometer working at group birefringence turning point [J]. *Optics Express*, 2019, 27 (21): 29501-29509.
- [24] Tan Y Z, Sun L P, Jin L, et al. Microfiber Mach-Zehnder interferometer based on long period grating for sensing applications [J]. *Optics Express*, 2013, 21 (1): 154-164.
- [25] Fan P C, Sun L P, Yu Z P, et al. Higher-order diffraction of long-period microfiber gratings realized by arc discharge method [J]. *Optics Express*, 2016, 24(22): 25380-25388.
- [26] Liang L L, Zhao C J, Xie F, et al. Sensitivity enhancement of a fiber-based interferometric optofluidic sensor [J]. *Optics Express*, 2020, 28 (17): 24408-24417.
- [27] Liang L L, Jin L, Ran Y, et al. Interferometric detection of microRNAs using a capillary optofluidic sensor [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2017, 242: 999-1006.
- [28] Xu S Y, Chang W J, Zhang Y A, et al. Ultrasensitive enhanced fabrication-tolerance refractometer based on



- PANDA-air-hole microfiber at the birefringent dispersion turning point[J]. *Optics Express*, 2021, 29(3): 3694-3707.
- [29] Tan T, Yuan Z Y, Chen Y F, et al. Graphene-based fiber functional sensors and laser devices[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2019, 56(17): 170613.  
谭腾, 袁中野, 陈远富, 等. 基于石墨烯的光纤功能化传感器件和激光器件[J]. *激光与光电子学进展*, 2019, 56(17): 170613.
- [30] Sun D D, Guo T, Ran Y, et al. *In-situ* DNA hybridization detection with a reflective microfiber grating biosensor[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2014, 61(15): 541-546.
- [31] Sun D D, Sun L P, Guo T, et al. Label-free thrombin detection using a tapered fiber-optic interferometric aptasensor[J]. *Journal of Lightwave Technology*, 2019, 37(11): 2756-2761.
- [32] Gao S, Sun L P, Li J, et al. High-sensitivity DNA biosensor based on microfiber Sagnac interferometer[J]. *Optics Express*, 2017, 25(12): 13305-13313.
- [33] Liang L L, Jin L, Ran Y, et al. Fiber light-coupled optofluidic waveguide (FLOW) immunosensor for highly sensitive detection of p53 protein [J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90(18): 10851-10857.
- [34] Xiao P, Sun Z, Huang Y, et al. Development of an optical microfiber immunosensor for prostate specific antigen analysis using a high-order-diffraction long period grating[J]. *Optics Express*, 2020, 28(11): 15783-15793.
- [35] Li Y P, Fang F, Yang L Y, et al. *In-situ* DNA hybridization detection based on a reflective microfiber probe[J]. *Optics Express*, 2020, 28(2): 970-979.
- [36] Sun L P, Huang Y, Huang T S, et al. Optical microfiber reader for enzyme-linked immunosorbent assay [J]. *Analytical Chemistry*, 2019, 91(21): 14141-14148.
- [37] Liu X, Lin W F, Xiao P, et al. Polydopamine-based molecular imprinted optic microfiber sensor enhanced by template-mediated molecular rearrangement for ultra-sensitive C-reactive protein detection[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2020, 387: 124074.
- [38] Guo C Y, Wang D D, Mu C L. Progress on optical fiber sensors based on graphene/graphene oxide[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2020, 57(15): 150003.  
郭晨瑜, 王豆豆, 穆长龙. 基于石墨烯/氧化石墨烯的光纤传感器研究进展[J]. *激光与光电子学进展*, 2020, 57(15): 150003.
- [39] Li H T, Huang Y Y, Chen C Y, et al. Real-time cellular cytochrome C monitoring through an optical microfiber: enabled by a silver-decorated graphene nanointerface[J]. *Advanced Science*, 2018, 5(8): 1701074.
- [40] Xiao A X, Huang Y Y, Zheng J Y, et al. An optical microfiber biosensor for CEACAM5 detection in serum: sensitization by a nanosphere interface [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2020, 12(1): 1799-1805.
- [41] Huang Y Y, Ding M F, Guo T, et al. Ultrasensitive and label-free detection of  $\gamma$ -aminobutyric acid using fiber-optic interferometric sensors functionalized with size-selective molecular sieve arrays[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2017, 244: 934-940.
- [42] Lou J Y, Wang Y P, Tong L M. Microfiber optical sensors: a review[J]. *Sensors*, 2014, 14(4): 5823-5844.
- [43] Ozbay E. Plasmonics: merging photonics and electronics at nanoscale dimensions [J]. *Science*, 2006, 311(5758): 189-193.
- [44] Huang Y Y, Ding M F, Guo T, et al. A fiber-optic sensor for neurotransmitters with ultralow concentration: near-infrared plasmonic electromagnetic field enhancement using raspberry-like meso-SiO<sub>2</sub> nanospheres [J]. *Nanoscale*, 2017, 9(39): 14929-14936.
- [45] Huang Y Y, Chen P W, Liang H, et al. Nucleic acid hybridization on a plasmonic nanointerface of optical microfiber enables ultrahigh-sensitive detection and potential photothermal therapy [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2020, 156: 112147.
- [46] Li H T, Huang Y Y, Hou G H, et al. Single-molecule detection of biomarker and localized cellular photothermal therapy using an optical microfiber with nanointerface[J]. *Science Advances*, 2019, 5(12): eaax4659.
- [47] Chen P W, Huang Y Y, Bo Y, et al. 3D nanointerface enhanced optical microfiber for real-time detection and sizing of single nanoparticles[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2021, 407: 127143.
- [48] Tan Y Z, Sun L P, Jin L, et al. Temperature-insensitive humidity sensor based on a silica fiber taper interferometer[J]. *IEEE Photonics Technology Letters*, 2013, 25(22): 2201-2204.
- [49] Sun L P, Li J, Jin L, et al. High-birefringence microfiber Sagnac interferometer based humidity sensor [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2016, 231(1): 696-700.

- [50] Fu H W, Jiang Y H, Ding J J, et al. Zinc oxide nanoparticle incorporated graphene oxide as sensing coating for interferometric optical microfiber for ammonia gas detection[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 254: 239-247.
- [51] Fu H W, Wang Q Q, Ding J J, et al. Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> nanotube coating micro-fiber interferometer for ammonia detection [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2020, 303(15): 127186.
- [52] Li J, Fan P C, Tian Z, et al. Potential for simultaneous measurement of magnetic field and temperature utilizing fiber taper modal interferometer and magnetic fluid [J]. *IEEE Photonics Journal*, 2016, 8(6): 1-9.
- [53] Xue Y, Yu Y S, Yang R, et al. Ultrasensitive temperature sensor based on an isopropanol-sealed optical microfiber taper[J]. *Optics Letters*, 2013, 38(8): 1209-1211.
- [54] Hernández-Romano I, Monzón-Hernández D, Moreno-Hernández C, et al. Highly sensitive temperature sensor based on a polymer-coated microfiber interferometer [J]. *IEEE Photonics Technology Letters*, 2015, 27(24): 2591-2594.
- [55] Huang Y Y, Guo T, Tian Z, et al. Nonradiation cellular thermometry based on interfacial thermally induced phase transformation in polymer coating of optical microfiber [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(10): 9024-9028.