

激光与光电子学进展

基于表面等离子体共振的光子晶体光纤生物传感

范雨艳, 施伟华*

南京邮电大学电子与光学工程学院、微电子学院, 江苏 南京 210023

摘要 为解决电化学生物传感的电磁干扰, 提高光学生物传感的灵敏度, 提出了一种基于表面等离子体共振 (SPR) 的光子晶体光纤 (PCF) 传感结构并将其应用于脱氧核糖核酸的检测中。为了易于检测, 将 Au 膜镀在 PCF 的外表面直接接触待测溶液。利用全矢量有限元法结合各向异性的完美匹配层对该结构进行数值研究。结果表明, 在 1.333~1.347 折射率范围内, 该结构具有明显的 SPR 效应, 在 1300~1400 nm 波长范围内形成了不同位置的共振损耗峰。当 Au 膜厚度为 60 nm、占空比为 0.6、孔直径为 1.2 μm 时, 该结构的灵敏度可达到 7250 nm/RIU (RIU 为折射率单元), 检测限可达到 10^{-6} 量级, 品质因数为 145 RIU $^{-1}$ 。该结构在生物传感、液态物质检测等领域具有潜在的应用前景。

关键词 光纤光学; 折射率传感; 生物传感; 表面等离子体共振

中图分类号 O439

文献标志码 A

doi: 10.3788/LOP202158.2106003

Photonic Crystal Fiber Biosensors Based on Surface Plasmon Resonance

Fan Yuyan, Shi Weihua*

College of Electronics and Optical Engineering & College of Microelectronics, Nanjing University of Posts and Telecommunications, Nanjing, Jiangsu 210023, China

Abstract To solve the electromagnetic interference of electrochemical biosensing and improve the sensitivity of optical biosensing, this paper proposes photonic crystal fiber (PCF) sensing structure based on surface plasmon resonance (SRR) and applies to the detection of deoxyribonucleic acid. A thin Au film is coated on the outer layer of the PCF to make direct contact with the solution to be tested. The full vector finite element method combined with an anisotropic perfect matching layer is used to numerically study the structure. The results show that obvious SPR effect is gotten in the refractive index range of 1.333-1.347, and the resonance loss peaks are shifted in the wavelength range of 1300-1400 nm. When the Au film thickness is 60 nm, the duty ratio is 0.6 and the diameter of the air hole is 1.2 μm , the sensitivity of the structure can reach 7250 nm/RIU (RIU is a refractive index unit), the detection limit can reach the order of 10^{-6} , and the quality factor can be 145 RIU $^{-1}$.

Key words fiber optics; refractive index sensing; biosensor; surface plasmon resonance

OCIS codes 060.2370; 060.5295; 280.1415; 280.4788

1 引言

随着科学技术的不断进步, 生物传感技术得

到了迅速发展。其中, 脱氧核糖核酸 (DNA) 生物传感方法是一种相对简便的分析手段, 主要基于 DNA 探针与待测物的碱基互补配对反应, 将与

收稿日期: 2021-01-19; 修回日期: 2021-01-30; 录用日期: 2021-03-10

基金项目: 国家自然科学基金 (61571237, 61275067)、江苏省研究生科研与实践创新计划 (SJCX19_0280)

通信作者: *shihw@njupt.edu.cn

DNA 杂交的生物反应信息转换为易于检测的信号,如电学方法的电信号^[1]、光学方法的光信号^[2]。其中,光学方法在克服电磁干扰方面更具优势,常用的技术有基于荧光的基因芯片技术^[3]、表面等离子体共振(SPR)技术^[4]等。SPR 技术对金属表面附近的电介质折射率(RI)变化比较敏感,因此,可实现灵敏度高、响应速度快的传感器,光纤 SPR 传感器也被广泛应用于生物传感领域的研究中^[5-8]。

相比普通光纤的 SPR 传感,基于光子晶体光纤(PCF)的 SPR 传感技术具有灵敏度高、多参数测量等优良特性,在生物传感领域的研究中得到了广泛应用^[9-11]。基于 SPR 的 PCF 传感器可大致分为空气孔内金属涂层的 PCF^[12]、微流控开槽的 PCF^[13]、D 形 PCF^[14] 和包层外表面金属涂层的 PCF^[15] 四种结构。孔内镀膜方式^[10]需将待测分析物渗透到微孔中,而金属的涂覆与待测分析物的填充都增加了工艺制备的难度;而 D 形 PCF^[11]需经过精细研磨,降低了光纤的机械强度。针对这些问题,本文提出了一种将 Au 膜镀在 PCF 外表面的 SPR-PCF 生物传感结构。该传感结构可直接接触待测物,且具有检测速度快、灵敏度高优点。

2 传感结构的设计与系统模型

2.1 结构设计

基于 SPR 的 PCF 传感结构的截面如图 1(a) 所示,其中,空气孔间距 Λ 为 $2\ \mu\text{m}$,空气孔直径 d 为 $1.2\ \mu\text{m}$ 。该结构整体呈正六边形,中心的两层空气孔呈正六边形结构排列;最外层具有完整的一层空气孔,中间一层的空气孔全部缺失,从而将主要能量限制在空气孔缺失的这一层,形成环形纤芯。该结构可通过堆叠法制备,堆叠示意图如图 1(b) 所示。首先,将相同直径的石英棒和石英毛细管紧密排列,构成控制 PCF 的预制棒。然后,用一根管

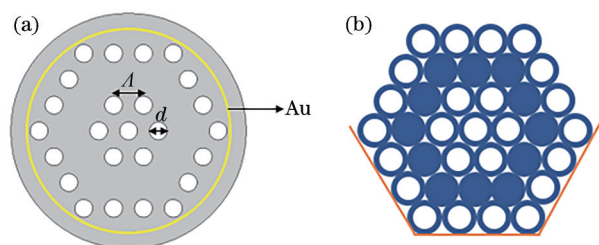


图 1 PCF 传感器的结构。(a) 截面图;(b) 堆叠制备法的示意图
Fig. 1 Structure of the PCF sensor. (a) Sectional view; (b) schematic diagram of the stacking manufacturing method

壁非常薄(厚度小于等于 $1\ \text{mm}$ ^[16])的玻璃管固定石英棒和石英毛细管,进行整体拉丝,最终形成环形纤芯的 PCF。最后,在拉制完成的 PCF 表面镀上一层厚度为 $60\ \text{nm}$ 的 Au 膜,与待测物直接接触;PCF 的两端通过单模光纤分别与宽带光源和光谱仪相连,将透射光耦合到光谱仪中,以分析透射光谱中损耗峰的变化情况,进而间接分析待测物。其中,Au 的折射率由 Drude 模型^[17]给出。光纤基底材料为石英玻璃,其折射率可根据 Sellmeier 方程^[18]计算。

2.2 传感检测模型

设计的 PCF 在进行 DNA 杂交检测传感之前,需将单链 DNA(ssDNA)修饰在 PCF 表面。采用多聚腺嘌呤修饰 DNA 链,原因是 DNA 的碱基 A 对 Au 的亲合力最强,当 DNA 的末端序列为一段重复的碱基 A 时,碱基 A 与其他碱基竞争吸附 Au 上的位点,从而通过多点吸附固定 DNA^[19];且末端带有一段重复碱基 A 的 DNA 合成方便、价格较低。为了叙述方便,下文统一将固定在金表面的 ssDNA 称为 DNA 探针。

将含有非互补链的 ssDNA 溶液置于 PCF 外层时,传感示意图如图 2(a) 所示。此时,非互补的待测 ssDNA 与 DNA 分子探针不会结合形成双链 DNA(dsDNA),溶液的折射率也保持不变^[20]。将含有互补链的待测 ssDNA 溶液置于 PCF 外层时,传感示意图如图 2(b) 所示。此时,根据碱基互补配对原则,互补的待测 ssDNA 与 DNA 分子探针会发生杂交,形成 dsDNA。随着 dsDNA 的形成,溶液的折射率会发生变化^[21],为获得待测 DNA 的相关信息提供了检测与分析依据。由于实际测量前对 Au 膜表面进行了修饰,使 Au 膜表面的折射率产生了变化。此时,可记录变化后的共振峰位置 λ ,并将 λ 作为测量待测样品折射率变化的起始波长。

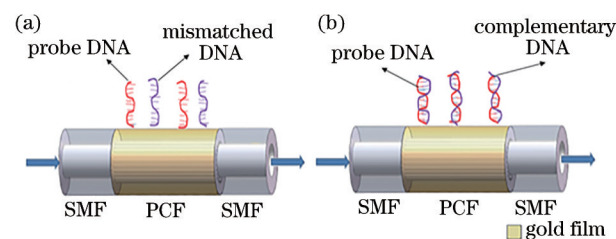


图 2 PCF 的传感示意图。(a) 非互补链;(b) 互补链
Fig. 2 Schematic diagram of the PCF sensing. (a) Mismatched strand; (b) complementary strand

3 传感性能分析

用 COMSOL Multiphysics 有限元软件配合各向异性的完美匹配层(PML)对该 PCF 的传感特性进行数值模拟。图 3 为 Au 膜表面折射率 $n=1.333$ 时发生共振的光谱损耗图,其中,插图为对应波长的模场分布图,标注点 B 的实线和标注点 A 的虚线分别为纤芯模和激发的表面等离子体激元(SPP)模的有效折射率实部 $\text{Re}(n_{\text{eff}})$,可表示纤芯模和 SPP 模的色散特性;标注点 C 的曲线为纤芯模损耗随波长的变化情况。可以发现,纤芯模在短波长 B 处的模场分布图与 A 处 SPP 模的模场分布图相对独立,没有发生相互作用;随着波长的增加,纤芯模和 SPP 模逐渐满足匹配条件,表现为两者的 $\text{Re}(n_{\text{eff}})$ 相等,即在两条曲线的交点处产生 SPR 效应。此时,纤芯的能量大部分转移到金属膜层中,表现为纤芯模的损耗达到最大值,并产生一个共振损耗峰(峰 C),位于 1300 nm 波长处纤芯模与 SPP 模发生共振,产生能量交换。

PCF 传感的共振波长随 Au 膜表面折射率的变化而变化,如图 4(a)所示。其中,损耗峰的共振波长随 Au 膜表面折射率的增大发生红移。DNA 溶液的浓度会影响 Au 膜表面的折射率,从而改变损耗峰的位置,因此,可通过纤芯模的损耗峰位置间接测量 DNA 溶液的浓度。待测物折射率与传感结构的共振波长线性相关,如图 4(b)所示。传感结构在 1300~1400 nm 范围内的灵敏度可达到 7250 nm/RIU,其中,RIU 为折射率单元。

调整传感结构的各项参数时,纤芯模与 SPP 模的匹配条件会发生变化,即结构参数(如 Au 膜厚

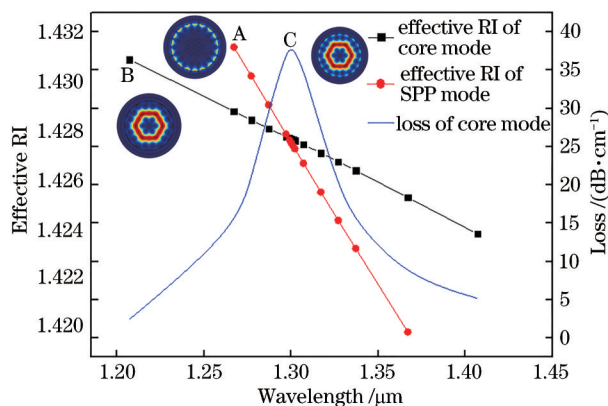


图 3 $n=1.333$ 时纤芯模的色散特性、损耗特性以及 SPP 的色散特性

Fig. 3 Dispersion characteristics and loss characteristics of the core mode, and dispersion characteristics of SPP when $n=1.333$

度、PCF 的占空比和孔直径)会影响 SPR 的产生,以此实现对共振损耗峰位置和共振强度的有效调控。为了进一步优化该传感结构的性能,分析了各参数对传感性能的影响。

当 Au 膜厚度 d_g 分别为 40, 50, 60, 70 nm, 占空比为 0.6, 孔直径为 1.2 μm 时,相同待测溶液折射率下纤芯模损耗随波长的变化曲线如 5(a)所示,不同 d_g 下共振波长随待测溶液折射率的变化曲线如图 5(b)所示。可以发现,随着 d_g 的增加,共振损耗峰发生蓝移、损耗峰值逐渐增大且整个谱的半峰全宽呈减小趋势;当 d_g 增至 60 nm 时,半峰全宽不再继续减小。不同 d_g 的共振波长随待测物折射率的变化情况几乎一致,这表明 Au 膜厚度对灵敏度的影响较小;当 d_g 分别为 60 nm 和 70 nm 时,损耗峰值相差不多,因此,选择的 Au 膜厚度为 60 nm。

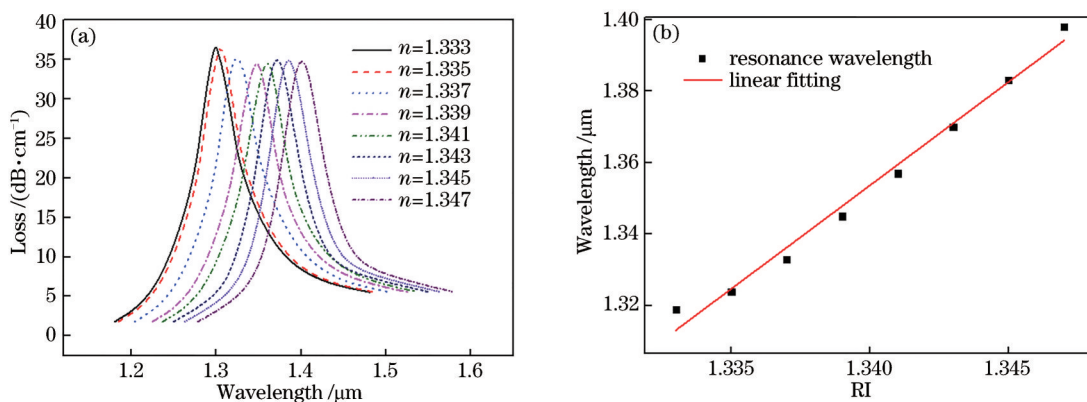


图 4 传感特性图。(a)不同待测溶液折射率的损耗;(b)共振波长与待测溶液折射率的关系

Fig. 4 Sensing characteristic diagram. (a) Loss of the refractive index of different solutions; (b) relationship between resonance wavelength and refractive index of solution to be tested

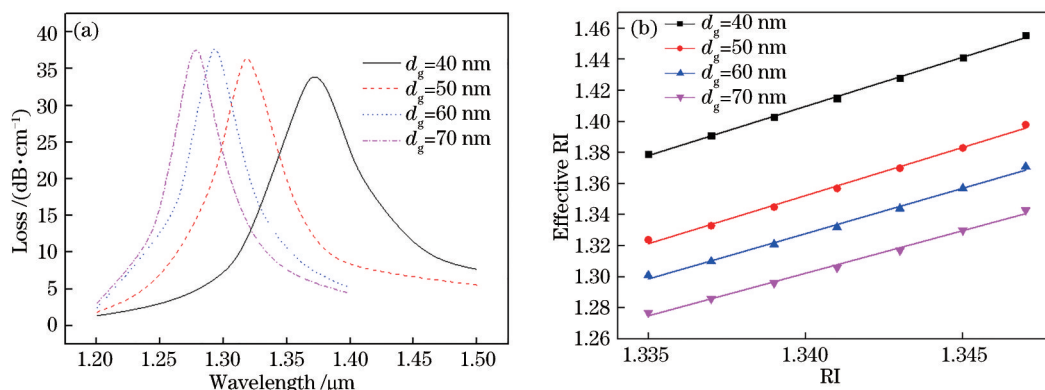


图5 Au膜厚度对传感特性的影响。(a)纤芯导模的损耗曲线;(b)共振波长随待测溶液折射率的变化曲线
Fig. 5 Effect of Au film thickness on sensing characteristics. (a) Loss curve of core guided mode; (b) variation curve of resonance wavelength with refractive index of the solution to be measured

当占空比 d/L 分别为 0.5、0.6、0.7, d_g 为 60 nm, 孔直径为 1.2 μm 时, 相同待测物折射率下纤芯模损耗随波长的变化曲线如图 6(a) 所示, 不同占空比对应的共振峰位置随待测溶液折射率的变化曲线如图 6(b) 所示。可以发现, 随着 d/L 的增加, 损耗峰值急剧下降, 原因是 d/L 的增加会导致包层的等效折

射率减小, 纤芯与包层的折射率差增加, 纤芯区域对能量的限制能力变强。当 d/L 增至 0.7 时, 损耗很小, 但此时的半峰全宽很宽, 不利于检测; 当 d/L 分别为 0.5 和 0.6 时, 两者的半峰全宽趋于一致, 共振波长随待测物折射率的变化情况几乎一致。因此, 综合考虑传感性能和光纤损耗, 选择的占空比为 0.6。

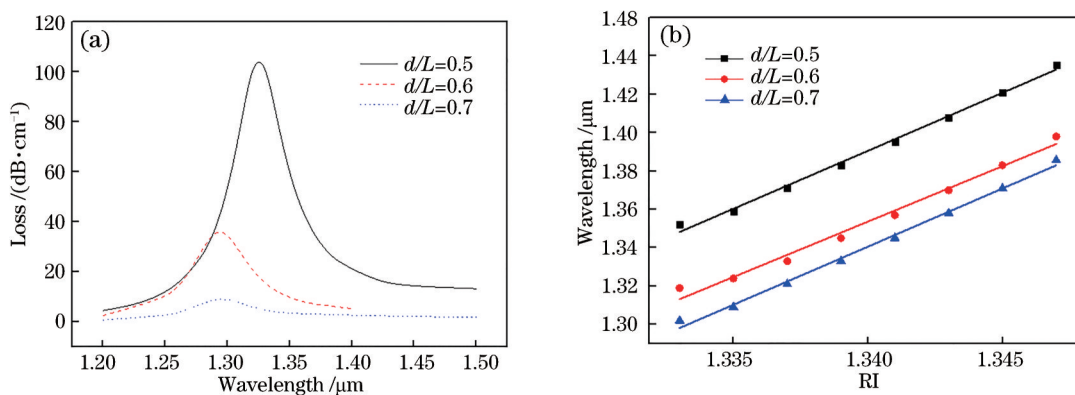


图6 占空比对传感特性的影响。(a)纤芯导模的损耗曲线;(b)共振波长随待测溶液折射率的变化曲线
Fig. 6 Effect of duty cycle on sensing characteristics. (a) Loss curve of core guided mode; (b) variation curve of resonance wavelength with refractive index of the solution to be measured

当孔直径 d 分别为 0.6, 1.2, 1.8 μm , d_g 为 60 nm, d/L 为 0.6 时, 相同待测物折射率下纤芯模损耗随波长的变化曲线如图 7(a) 所示, 不同孔直径大小对应的共振峰位置随待测溶液折射率的变化曲线如图 7(b) 所示。可以发现, 随着 d 的增大, 纤芯导模的损耗峰值有大幅降低且向短波长方向移动; 半峰全宽起初保持不变, 当 d 增至 1.8 μm 时, 开始逐渐增大。此外, 两者的共振波长随待测物折射率的变化趋势几乎一致。综合考虑传感性能和光纤损耗, 最终选择的孔直径为 1.2 μm 。

(FOM) 和检测限 (LOD) 等, 对于光纤 SPR 生物传感器, 检测限就是在显著区别于背景信号的情况下, 能检测出待测物的最小变化, 可以用待测物最小折射率表征。品质因数与半峰全宽成反比, 半峰全宽越窄, 传感器的品质因数就越好。表 1 为该传感器与其他传感器结构的性能, 可以发现, 相比其他结构, 该 PCF 传感结构在灵敏度、品质因数和检测限上均有一定提升; 且该传感结构更换金属表面附着的生物敏感膜后还可应用到其他生物物质的传感检测中, 具有广泛的应用潜力。

传感器的性能参数主要有灵敏度、品质因数

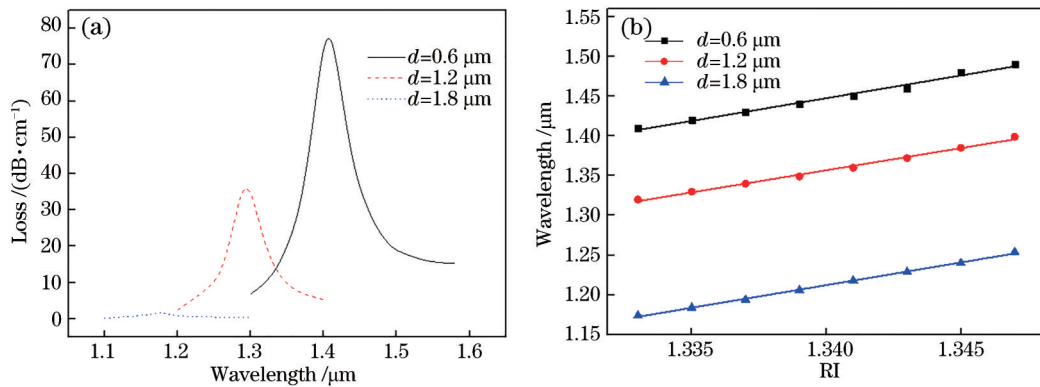


图 7 孔直径对传感特性的影响。(a) 纤芯导模的损耗曲线; (b) 共振波长随待测溶液折射率的变化曲线
Fig. 7 Effect of hole diameter on sensing characteristics. (a) Loss curve of core guided mode; (b) variation curve of resonance wavelength with refractive index of the solution to be measured

表 1 不同传感结构的相关参数

Table 1 Related parameters of different sensing structures

| Sensor type | Detection | Sensitivity / (nm·RIU ⁻¹) | FOM /RIU ⁻¹ | LOD /10 ⁻⁶ | Ref. |
|--|-------------------|--|------------------------|-----------------------|------|
| SPR biosensors based on Fabry-Perot interference | specific binding | 1648 | NA | 6.068 | [5] |
| SPR biosensor based on D-type fiber composite film coating | BSA | 6558 | 120.1 | 1.525 | [6] |
| SPR-PCF biosensors based on Ag/TiN and Ag/ZrN configurations | NA | 5400 | 119.6 | 1.852 | [9] |
| Ours | DNA hybridization | 7250 | 145 | 1.379 | NA |

4 结 论

基于 SPR 传感机理,提出了一种 PCF 生物传感结构,该 PCF 传感结构采用光纤表面镀膜方式,可用于 DNA 浓度检测。使用全矢量有限元法对提出的 PCF 传感结构进行数值模拟和分析,并讨论了金属层的厚度、占空比和孔直径对其折射率传感特性的影响。实验结果表明,该传感结构的波长灵敏度可达到 7250 nm/RIU,检测限可保持 10⁻⁶量级水平,品质因数为 145 RIU⁻¹。此外,该传感结构的工艺制作难度较低,且具有灵敏度高、操作方便、实时检测等优点。

参 考 文 献

[1] Wang L J, Wang R H, Chen F, et al. QCM-based aptamer selection and detection of Salmonella typhimurium[J]. Food Chemistry, 2017, 221: 776-782.

[2] Han G Y, Xu Z, Li Q S, et al. Detection of hereditary hearing loss gene by DNA microarray[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2017, 21(16): 3538-3542.

[3] Bally M, Halter M, Vörös J, et al. Optical microarray biosensing techniques[J]. Surface and Interface Analysis, 2006, 38(11): 1442-1458.

[4] Gray D E, Case-Green S C, Fell T S, et al. Ellipsometric and interferometric characterization of DNA probes immobilized on a combinatorial array[J]. Langmuir, 1997, 13(10): 2833-2842.

[5] Chen S M, Liu Y, Liu Q, et al. Temperature-compensating fiber-optic surface plasmon resonance biosensor[J]. IEEE Photonics Technology Letters, 2016, 28(2): 213-216.

[6] Du B B, Yang Y, Zhang Y, et al. SPR label-free biosensor with oxide-metal-oxide-coated D-typed optical fiber: a theoretical study[J]. Plasmonics, 2019, 14(2): 457-463.

[7] Shuai Y H, Qi P, Li Y, et al. Detection of interaction between peach-gum polysaccharides and galectin-3 via surface plasmon resonance imaging[J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2019, 56(9): 092402.

帅玉环, 齐攀, 李莹, 等. 表面等离子体共振成像检测桃胶多糖与半乳糖凝集素-3的相互作用[J]. 激光

- 与光电子学进展, 2019, 56(9): 092402.
- [8] Zhao J, Wang Y, Wang Y P. Graphene-oxide-enhanced surface plasmon resonance fiber sensor[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2019, 56(23): 230601.
赵静, 王英, 王义平. 氧化石墨烯增强型表面等离子体共振光纤传感器[J]. *激光与光电子学进展*, 2019, 56(23): 230601.
- [9] El-Saeed A H, Khalil A E, Hameed M F O, et al. Highly sensitive SPR PCF biosensors based on Ag/TiN and Ag/ZrN configurations[J]. *Optical and Quantum Electronics*, 2019, 51(2): 1-18.
- [10] Tong K, Dang P, Wang M T, et al. Enhancement of sensitivity of photonic crystal fiber surface plasmon resonance biosensor using TiO₂ film[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2018, 45(6): 0610002.
童凯, 党鹏, 汪梅婷, 等. 采用 TiO₂ 薄膜增强光子晶体光纤表面等离子体共振生物传感器灵敏度的建模分析[J]. *中国激光*, 2018, 45(6): 0610002.
- [11] Lidiya A E, Raja R V J, Pham V D, et al. Detecting hemoglobin content blood glucose using surface plasmon resonance in D-shaped photonic crystal fiber [J]. *Optical Fiber Technology*, 2019, 50: 132-138.
- [12] Gao D, Guan C Y, Wen Y W, et al. Multi-hole fiber based surface plasmon resonance sensor operated at near-infrared wavelengths[J]. *Optics Communications*, 2014, 313: 94-98.
- [13] Otupiri R, Akowuah E K, Haxha S. Multi-channel SPR biosensor based on PCF for multi-analyte sensing applications[J]. *Optics Express*, 2015, 23(12): 15716-15727.
- [14] Xiao G L, Zhang K F, Yang H Y, et al. Refractive index sensor with double resonance peaks for D-type symmetric two-core photonic crystal fiber[J]. *Acta Optica Sinica*, 2020, 40(12): 1206001.
肖功利, 张开富, 杨宏艳, 等. D型对称双芯光子晶体光纤双谐振峰折射率传感器[J]. *光学学报*, 2020, 40(12): 1206001.
- [15] Liu H, Bai B B, Zhang Y Z, et al. High-sensitivity temperature measurement based on SPR in gold-PDMS-coated photonic crystal fiber[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2020, 47(4): 0404003.
刘海, 白冰冰, 张砚曾, 等. 基于 SPR 效应的金-PDMS 涂覆光子晶体光纤高灵敏度温度测量[J]. *中国激光*, 2020, 47(4): 0404003.
- [16] Zhou X, Cheng T L, Li S G, et al. Practical sensing approach based on surface plasmon resonance in a photonic crystal fiber[J]. *OSA Continuum*, 2018, 1(4): 1332-1340.
- [17] Rifat A A, Mahdiraji G A, Sua Y M, et al. Surface plasmon resonance photonic crystal fiber biosensor: a practical sensing approach[J]. *IEEE Photonics Technology Letters*, 2015, 27(15): 1628-1631.
- [18] Santos D F, Guerreiro A, Baptista J M. SPR microstructured D-type optical fiber sensor configuration for refractive index measurement[J]. *IEEE Sensors Journal*, 2015, 15(10): 5472-5477.
- [19] Liu H L. Novel highly-sensitive modified-free LC-based biosensor and its application for DNA target detection[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2018.
刘慧龙. 新型高灵敏免修饰液晶型 DNA 生物传感器及其应用[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [20] Shushama K N, Rana M M, Inum R, et al. Graphene coated fiber optic surface plasmon resonance biosensor for the DNA hybridization detection: simulation analysis [J]. *Optics Communications*, 2017, 383: 186-190.
- [21] Patil P O, Pandey G R, Patil A G, et al. Graphene-based nanocomposites for sensitivity enhancement of surface plasmon resonance sensor for biological and chemical sensing: a review[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2019, 139: 111324.