激光写光电子学进展

基于光子晶体光纤的生物质量浓度与温度双参量传感

施伟华*,穆蓉秋,张凌

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 提出了一种基于表面等离子体共振和定向耦合效应的 D 型光子晶体光纤生物双参量传感结构。首先,用光子晶体光纤纤芯与金属膜层之间的表面等离子体共振效应检测生物液体的质量浓度。然后,用光子晶体光纤纤芯与缺陷芯之间的定向耦合效应和温敏材料的温敏效应作为温度传感机制测量环境温度。最后,用 COMSOL Multiphysics 有限元软件 建立光子晶体光纤传感结构模型并进行数值分析。结果表明,基于表面等离子体共振的质量浓度传感和基于定向耦合的温 度传感相互独立,该传感器在 34.6~186.7 mg/mL 人血清白蛋白质量浓度范围内的灵敏度可达 5.44 nm/(mg·mL⁻¹),在 20~45 ℃温度范围内的灵敏度可达 17.3 nm/℃。

Biological Mass Concentration and Temperature Dual Parametric Sensing Based on Photonic Crystal Fiber

Shi Weihua^{*}, Mu Rongqiu, Zhang Ling

School of Electronic and Optical Engineering, School of Microelectronics, Nanjing University of Posts and Telecommunications, Nanjing 210023, Jiangsu, China

Abstract A biological dual parametric sensing structure of D-type photonic crystal fiber based on surface plasmon resonance and directional coupling effects is presented in this paper. First, the surface plasmon resonance effect between the core of photonic crystal fiber and the metal film layer is used to detect the mass concentration of the biological liquid. Then, the directional coupling effect between the core of photonic crystal fiber and the temperature-sensitive effect of the temperature-sensitive material are used as the temperature sensing mechanism to measure the ambient temperature. Finally, the photonic crystal fiber sensing structure model is established and numerically analyzed by the finite element software COMSOL Multiphysics. The results show that the mass concentration sensing based on surface plasmon resonance and temperature sensing based on directional coupling are independent of each other. The sensitivity of the sensor can reach 5.44 nm/(mg·mL⁻¹) in the concentration range of 34.6–186.7 mg/mL human serum albumin, and the sensitivity can reach 17.3 nm/°C in the temperature range of 20–45 °C.

Key words sensors; biosensor; photonic crystal fiber; temperature sensing; surface plasmon resonance; directional coupling

1引言

生物传感器是信息科学与生命科学结合而快速发展起来的一门新兴学科,在生命科学研究^[1]、医学诊断^[2]、药物开发^[3]等领域具有广泛的应用。传统的生物 传感器^[4]存在检测系统体积庞大、结构繁冗、检测过程 复杂、检测成本高等问题,如生物酶传感器和微生物传 感器。为了解决上述问题,人们在原有生物传感技术的基础上提出了将表面等离子体共振(SPR)¹⁵⁷⁷技术与生物传感相结合的传感器。基于 SPR 效应的传感器具有灵敏度高、响应速度快以及实时检测、无需荧光标记和多参量检测等优势。

国内外学者对于SPR生物传感的研究越来越多, 在生命科学领域的检测方面取得了许多突破。刘瑾

收稿日期: 2021-07-02; 修回日期: 2021-07-28; 录用日期: 2021-08-04

基金项目:国家自然科学基金(61571237,61275067)

通信作者: *shiwh@njupt.edu.cn

研究论文

等^[8]采用SPR生物传感器检测牛奶中的氨苄青霉素残 留,在一定的实验条件下对不同质量浓度的氨苄青霉 素水溶液和牛奶溶液进行了检测,最低检测限分别为 1.7 ng/mL 和 1.8 ng/mL,低于氨苄青霉素的最大残 留检测限4.1 ng/mL。李广等^[9]将纳米金颗粒和混合 巯基自组装于金膜表面上,研制了一种快速检测缺血 修饰白蛋白(IMA)的SPR生物传感器,将质量浓度的 检测限降低到 5.0 ng/L 以下。刘云^[10]针对光纤 SPR 生物传感器及其系统化和小型化进行了理论和实验研 究,通过对棱镜和光纤结构 SPR 传感模型的理论分析 和仿真模拟,设计并制作了光纤及毛细管SPR传感元 件,实现了基于智能手机的微型集成化光纤 SPR 生物 传感系统,该传感系统的灵敏度和折射率检测限分别 为1136 %/RIU和7.04×10⁻⁵ RIU,其中,RIU为折射 率单元。高文慧等^[11]提出了一种建立了 SPR 生物传 感器检测 3-吲哚乙酸的方法,传感实验检测 3-吲哚乙 酸的质量浓度范围为17.5~250 µg/L,质量浓度与其 波数位移值呈线性关系,检测限为2.2 μg/L。

为了进一步提高传感器的检测性能,人们提出了 SPR技术与光子晶体光纤(PCF)相结合的生物传感系 统。PCF具有无截止单模传输、高非线性、大模场面 积、色散可调、低损耗、高双折射等特性[12],在其空气孔 中填充特定介质,利用介质折射率随外界生物、物理场 变化的特性改变光在纤芯中的传输特性,实现不同的 传感功能,如选择性填充温敏材料实现温度传感^[13],在 PCF 表面镀金属膜并将金属膜层作为 SPR 的传感通 道检测生物液体的折射率,从而达到检测生物液体质 量浓度的目的。刘海等^[14]提出了一种基于 SPR 效应 的高灵敏度温度传感器,通过在PCF包层外侧填镀金 纳米膜及聚二甲基硅氧烷(PDMS)温敏薄膜使该传感 器的温度灵敏度达到-8.1820 nm/℃。Wang等^[15]提 出了一种PCF-SPR生物传感器,用于检测非生理细胞 的密度变化,最大光谱灵敏度可达到9000 nm/RIU,对 应的分辨率高达1.11×10⁻⁵ RIU。在检测人类急性白 血病细胞的密度变化时,该传感器的光谱灵敏度为

第 59 卷 第 13 期/2022 年 7 月/激光与光电子学进展

2000 nm/RIU。童凯等^[16]提出了一种利用 TiO₂膜增 强双纤芯单通道 PCF-SPR 传感器灵敏度的设计方案, 在传感器银膜表面增加了一层 TiO₂薄膜,不仅可以隔 绝氧气,防止银的氧化,还可以提高传感器的灵敏度, 使该传感器的平均灵敏度达到 4200 nm/RIU。 Mahfuz等^[17]提出并分析了一种高灵敏度 PCF-SPR生 物传感器,涂敷金膜和银膜时的最大振幅灵敏度为 1086 RIU⁻¹。

基于 PCF-SPR 的生物传感器能有效提高传感灵 敏度,但大多只能检测单一的生物参量,没有考虑温度 对测量过程的影响。本文采用一种基于 SPR 效应的 PCF 生物传感结构,对人血清白蛋白(HSA)的质量浓 度和环境温度进行检测,同时对人体其他生物组织的 质量浓度、温度进行检测,实现了多参量传感,在医药、 生命科学领域有潜在的应用价值。该结构在 34.6~ 186.7 mg/mL的 HSA 质量浓度范围内,质量浓度灵敏 度可达 5.44 nm/(mg·mL⁻¹),在 20~45 ℃温度范围内 的温度灵敏度可达 17.3 nm/℃。

2 结构设计与理论建模

图 1(a) 为 D 型 PCF 传感结构的截面示意图。 D 型 PCF 的一侧为抛磨面,抛磨面上镀有金纳米薄膜,PCF 中相邻空气孔的间距为Λ,内层有直径为d₁的 7个小空气孔,最外层大空气孔的直径为d₃,其他空气 孔的直径为d₂,温敏介质填充在空气孔A内,金纳米薄 膜表面滴覆 HSA 溶液。该传感器的基底材料为二氧 化硅(SiO₂),利用 Sellmeier 方程^[18]可以得到 SiO₂的折 射率,利用 Drude模型可以得到金的介电常数^[19]。

由 Sellmeier 方程和折射率温度线性关系^[20]得到 甲苯的折射率,可表示为

$$n(\lambda) = 1.474775 + 6990.31/\lambda^2 + 2.1776 \times 10^8/\lambda^4 - \alpha(T - 20.15),$$
(1)

式中, λ为入射光的波长, T为环境温度。甲苯的温敏 系数 α^[21]为 5.273×10⁻⁴/℃。由于 SiO₂的温敏系数^[22] 比甲苯小两个量级, 因此可以忽略基底材料 SiO₂的温



图1 传感器的结构。(a)基于SPR的生物集成传感器截面图;(b)堆叠制备法的示意图

Fig. 1 Structure of the sensor. (a) Cross-sectional view of the SPR-based biointegrated sensor; (b) schematic diagram of the stacking fabrication method

该传感器结构可以采用堆叠法和轮式抛磨法制备,其堆叠示意图如图1(b)所示。不同孔径的毛细管按照等六边形排布堆叠,然后将制备好的预制棒进行 拉丝^[23],先得到常规圆形光纤,再利用轮式抛磨法将圆型PCF抛磨成传感应用中的D型PCF^[24]。

3 实验结果与分析

利用 COMSOL Multiphysics 有限元软件结合各向异性的完美匹配层边界条件对该 D型 PCF 的传感特性进行数值模拟。在A孔中填充温敏液体甲苯溶液,该溶液的折射率高于传感器的基底材料 SiO₂,可将通道A 作为一个高折射率的波导纤芯,在一定的波长条件下会与纤芯发生定向耦合,表现出狭窄的损耗峰。由于定向耦合损耗峰的位置与通道A 中液体的折射率相关,且在一定波长下温敏液体甲苯的折射率会受到温度影响,因此可以通过测量损耗峰值的位置间接测量温度的变化^[13]。优化后的 PCF 结构参数: d_1 =0.8 μ m, d_2 =1.5 μ m, d_3 =1.9 μ m,金膜厚度 t=40 mm。

环境温度为20℃,环境折射率为1.37时,SPR和 定向耦合的共振损耗曲线如图2所示。待测生物液体 HSA的质量浓度为186.7 mg/mL,在输出谱中产生了 两个相互分离的共振损耗峰W₁和W₂。其中,损耗峰 W₁对应 SPR通道,用于待测生物液体质量浓度的检 测;损耗峰W₂对应填充温敏介质的定向耦合通道,用 于温度的检测。为了验证 SPR和定向耦合两个传感通 道的相互独立性,进行了数值仿真分析。结果表明:有 无定向耦合通道的 SPR共振损耗曲线略微发生移动, 整体随 SPR通道中的生物质量浓度变化而漂移;有无 SPR通道的定向耦合损耗曲线略微发生移动,整体随 定向耦合通道中温度变化而漂移的规律不变,进而验 证了 SPR和定向耦合两种传感机制的相对独立性。



图 2 温度为 20 ℃时传感器的共振损耗曲线 Fig. 2 Resonance loss curve of the sensor when the temperature is 20 ℃

图 3 为常温(温度为 20 ℃)条件下,金纳米薄膜表面 滴覆质量浓度为 186.7 mg/mL 待测液体 HSA 时 SPR 的传感特性曲线图。其中,实线 I 表示激发的等离子





体模式有效折射率的实部 Re(n_{eff}),实线 Ⅱ表示纤芯模的折射率实部 Re(n_{eff}),实线 Ⅲ表示纤芯模的损耗曲线。

保持温度不变,改变待测液体的质量浓度时,损耗 共振峰随着待测液体质量浓度的增大逐渐向长波长方 向移动,不同待测生物液体质量浓度下对应折射率的纤 芯导模损耗曲线如图4(a)所示。通过折射率和液体质 量浓度的对应公式^[25]得到待测生物液体折射率分别为 1.340、1.350、1.360、1.365、1.370时HSA的质量浓度 分别为34.6、85.3、136.0、161.4、186.7 mg/mL。纤芯 导模损耗曲线如图4(b)所示,线性拟合结果表明,在 34.6~186.7 mg/mL质量浓度范围内传感器的质量浓 度灵敏度为5.44 nm/(mg·mL⁻¹)。

图 5(a)为改变环境温度时 D型 PCF 生物双参量 传感结构基于定向耦合效应的温度传感特性。可以发现,待测生物液体 HSA 的质量浓度为 186.7 mg/mL 时,在A孔中填充甲苯溶液得到的波导与纤芯发生定 向耦合效应并产生共振损耗,随着温度的减小,其耦合 曲线发生了漂移,峰值逐渐变大,且耦合波长向长波方 向移动。原因是随着温度的减小,波导 A 中填充的甲 苯溶液折射率变大,波导模的有效折射率实部变大,从 而导致纤芯模与波导模的波矢匹配点发生红移。共振 波长随外界温度的变化关系如图 5(b)所示。对共振波 长与温度的变化关系进行线性拟合,得到外界温度为 20~45 ℃时的温度灵敏度 $S_T = \partial \lambda / \partial T = 17.3 \text{ nm/℃}.$

为了解决温度对生物溶液质量浓度的影响,一方面, 可以通过计算验证 SPR通道和定向耦合通道的相对独 立性;另一方面,可以利用双波长矩阵法^[26]对HSA溶液 质量浓度和温度双参量传感进行解调,得到灵敏度系数 矩阵,再求解该矩阵的逆矩阵。将拟合得到的温度、HSA 溶液质量浓度引起的共振波长漂移灵敏度数值代入逆 矩阵,得到环境温度与溶液质量浓度的变化量,再由初 始值得到HSA溶液的质量浓度和温度,从而消除生物溶 液质量浓度和温度的交叉敏感。表1为实验设计的传感 结构与其他检测物质传感结构的性能,其中,DANCE为 非生理性细胞的密度变化。可以发现,所提出的PCF传 感结构在灵敏度、检测参量上均有一定提高。



图 4 T=20 ℃时纤芯导模的折射率特性曲线。(a)不同质量浓度下的纤芯导模损耗特性图;(b)共振波长和质量浓度的变化点 及线性拟合图





图 5 *n*=1.37 时纤芯导模的温度特性曲线。(a)不同温度下的共振损耗图;(b)共振波长和温度的变化点及线性拟合图 Fig. 5 Temperature characteristic curve of core guided mode when *n*=1.37. (a) Resonance loss diagram at different temperatures; (b) change point and linear fitting diagram of resonance wavelength and temperature

	表1 不同传感器的性能对比
Table 1	Performance comparison of different sensors

Sensor type	Detection	Range	Sensitivity	Reference
SPR PCF sensor based on gold-PDMS coating	temperature	22–47 °C	−8.18 nm/℃	[14]
SPR PCF biosensor	DANCE	1.33-1.53	9000 nm/RIU	[15]
SPR PCF biosensor based $onTiO_2$ film	RIU	1.33-1.38	4200 nm/RIU	[16]
SPR PCF biosensor based on gold film	RIU	1.33-1.40	12000 nm/RIU	[17]
	mass concentration	34.6–186.7 mg/mL	5.44 nm/mg·mL $^{-1}$	
Ours	RIU	(1.34 - 1.37)	(12667 nm/RIU)	_
	temperature	20−45 °C	17.3 nm/℃	

4 结 论

基于 SPR 和定向耦合两种传感机理,提出了一种 基于 PCF 的生物集成传感。该传感单元通过抛磨 PCF 的部分包层并在抛磨平面上镀上金膜实现待测液体的 质量浓度传感;通过在 PCF 包层的一个空气孔中填充 高折射率温敏液体甲苯形成定向耦合通道,实现对环 境温度的检测。设计的传感器在 34.6~186.7 mg/mL 质量浓度范围内的灵敏度为 5.44 nm/(mg·mL⁻¹),在 20~45 ℃温度范围内的灵敏度为17.3 nm/℃。基于 PCF的生物集成传感器不仅具有简单的传感结构,也 具有较高的灵敏度,在质量浓度测量、环境检测、生化反 应检测等领域具有潜在的应用价值。

参考文献

 [1] 方佳如.海洋生物毒素检测的细胞传感器及手持式检测 仪的研究[D].杭州:浙江大学,2017:25-47.
 Fang J R. Research on cell sensor and handheld detector

第 59 卷 第 13 期/2022 年 7 月/激光与光电子学进展

研究论文

for detection of marine toxins[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2017: 25-47.

- [2] Soldatkin O O, Kucherenko I S, Marchenko S V, et al. Application of enzyme/zeolite sensor for urea analysis in serum[J]. Materials Science and Engineering: C, 2014, 42: 155-160.
- [3] Dey S, Baba S A, Bhatt A, et al. Transcription factor based whole-cell biosensor for specific and sensitive detection of sodium dodecyl sulfate[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2020, 170: 112659.
- [4] 武宝利,张国梅,高春光,等.生物传感器的应用研究 进展[J].中国生物工程杂志,2004,24(7):65-69.
 Wu B L, Zhang G M, Gao C G, et al. Application and development of biosensors[J]. Progress in Biotechnology, 2004,24(7):65-69.
- [5] Homola J, Yee S S, Gauglitz G. Surface plasmon resonance sensors: review[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 1999, 54(1/2): 3-15.
- [6] Tian M, Lu P, Chen L, et al. All-solid D-shaped photonic fiber sensor based on surface plasmon resonance [J]. Optics Communications, 2012, 285(6): 1550-1554.
- [7] 肖士妍, 贾大功, 聂安然, 等. 开放式多通道多芯少模 光纤表面等离子体共振生物传感器[J]. 物理学报, 2020, 69(13): 137802.
 Xiao S Y, Jia D G, Nie A R, et al. Multi-channel few-

mode multicore fiber based surface plasmon resonance biosensor with open air-hole[J]. Acta Physica Sinica, 2020, 69(13): 137802.

[8] 刘瑾,张婉洁,王文,等.利用SPR生物传感器检测牛奶中的氨苄青霉素残留[J].化学研究与应用,2013,25
 (5):754-759.

Liu J, Zhang W J, Wang W, et al. Study on ampicillin residue detection in milk based on SPR biosensors[J]. Chemical Research and Application, 2013, 25(5): 754-759.

- [9] 李广,陈龙聪,李贤,等.利用SPR生物传感器检测缺血修饰白蛋白[J].传感器与微系统,2014,33(1):144-146,156.
 LiG, Chen L C, Li X, et al. Detection of ischemia modified albumin using SPR biosensor[J]. Transducer and Microsystem Technologies, 2014, 33(1): 144-
- 146, 156.
 [10] 刘云.小型化光纤表面等离子激元共振生物传感器系统的研究[D].大连:大连理工大学, 2016: 14-16.
 Liu Y. Investigation of miniaturized optical fiber surface plasmon resonance biological sensor systems[D]. Dalian: Dalian University of Technology, 2016: 14-16.
- [11] 高文慧, 王兆群, 泮俊青, 等. 基于金属纳米粒子增敏的 SPR 生物传感器检测吲哚乙酸[J]. 影像科学与光化学, 2017, 35(6): 843-852.
 Gao W H, Wang Z Q, Pan J Q, et al. Determination of indole acetic acid by SPR biosensor based on the metal nanoparticles sensitization[J]. Imaging Science and Photochemistry, 2017, 35(6): 843-852.
- [12] Broderick N G, Monro T M, Bennett P J, et al. Nonlinearity in holey optical fibers: measurement and future opportunities[J]. Optics Letters, 1999, 24(20):

1395-1397.

- [13] Liu Y C, Li S G, Chen H L, et al. Surface plasmon resonance induced high sensitivity temperature and refractive index sensor based on evanescent field enhanced photonic crystal fiber[J]. Journal of Lightwave Technology, 2020, 38(4): 919-928.
- [14] 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.
 Liu H, Bai B B, Zhang Y Z, et al. High-sensitivity temperature measurement based on SPR in gold-PDMScoated photonic crystal fiber[J]. Chinese Journal of Lasers, 2020, 47(4):0404003.
- [15] Wang F, Sun Z, Liu C, et al. A high-sensitivity photonic crystal fiber (PCF) based on the surface plasmon resonance (SPR) biosensor for detection of density alteration in non-physiological cells (DANCE)[J]. Opto-Electronics Review, 2018, 26(1): 50-56.
- [16] 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.
 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.
- [17] Mahfuz M A, Mollah M A, Momota M R, et al. Highly sensitive photonic crystal fiber plasmonic biosensor: design and analysis[J]. Optical Materials, 2019, 90: 315-321.
- [18] Jerman M, Qiao Z H, Mergel D. Refractive index of thin films of SiO₂, ZrO₂, and HfO₂ as a function of the films' mass density[J]. Applied Optics, 2005, 44(15): 3006-3012.
- [19] Chen K P, Drachev V P, Borneman J D, et al. Drude relaxation rate in grained gold nanoantennas[J]. Nano Letters, 2010, 10(3): 916-922.
- [20] Reinecke B N, Shan J W, Suabedissen K K, et al. On the anisotropic thermal conductivity of magnetorheological suspensions[J]. Journal of Applied Physics, 2008, 104 (2): 023507.
- [21] 吴倩,张诸宇,郭晓晨,等.基于光子晶体光纤交叉敏 感分离的磁场温度传感研究[J].物理学报,2018,67 (18):184212.
 Wu Q, Zhang Z Y, Guo X C, et al. Simultaneous measurement of magnetic field and temperature based on

measurement of magnetic field and temperature based on photonic crystal fiber with eliminating cross-sensitivity[J]. Acta Physica Sinica, 2018, 67(18): 184212.

- [22] Yu Y Q, Li X J, Hong X M, et al. Some features of the photonic crystal fiber temperature sensor with liquid ethanol filling[J]. Optics Express, 2010, 18(15): 15383-15388.
- [23] 王德荣.光纤拉丝技术理论综述(续)[J]. 网络电信, 2002
 (8): 34-38.
 Wang D R. Review of fiber drawing theory (continued)
 [J]. Network Telecom, 2002(8): 34-38.
- [24] Chen Z, Bai C H. Effect of overlaid material on optical transmission of side-polished fiber made by wheel side

研究论文

polishing[C]//2008 1st Asia-Pacific Optical Fiber Sensors Conference, November 7-9, 2008, Chengdu, China. New York: IEEE Press, 2008: 10844293.

[25] 敬云江.折光法快速测定人血白蛋白中蛋白含量[C]// 2013中国生物制品年会暨第十三次全国生物制品学术 研讨会论文集.北京:中华预防医学会,中国药学会,中 国微生物学会,2013:290-292.

Jing Y J. Rapid determination of protein content in human serum albumin by refraction[C]//Proceedings of 2013

第 59 卷 第 13 期/2022 年 7 月/激光与光电子学进展

China Annual Conference on Biological Products and the 13th National Symposium on Biological Products. Beijing: Chinese Preventive Medicine Association, Chinese Pharmaceutical Association, Chinese Society for Microbiology, 2013: 290-292.

[26] Xu M G, Reekie L, Dakin J P, et al. Discrimination between strain and temperature effects using dualwavelength fibre grating sensors[J]. Electronics Letters, 1994, 30(13): 1085-1087.