

激光与光电子学进展

表面等离子共振生物传感器研究进展

沈常宇^{1*}, 隋文博¹, 周俊¹, 韩伟², 董洁¹, 方彬¹, 王兆坤¹

¹中国计量大学光学与电子科技学院, 浙江 杭州 310018;

²肯特大学工程学院, 英国 肯特郡 CT2 7NZ

摘要 表面等离子共振(SPR)现象因其对表面折射率变化的敏感而受到广泛关注,相应的SPR传感器以其独特的无标记、高灵敏度和快速检测的优势,在生物标志物检测、食品过敏原筛查和环境监测等领域具有广阔的应用潜力。本文介绍了SPR生物传感器的3种主要结构类型:棱镜耦合结构、光栅耦合结构、光纤耦合结构;着重研究了3种结构的检测原理、典型结构等传感特性及其进展;重点论述了SPR生物传感技术中生物功能化的研究现状和技术难题以及不同材料表面特性的SPR传感器;分析了目前SPR生物传感实际应用遇到的问题以及探讨了未来的研究方向;最后,结合实际情况,从结构和材料等方面展望了新型生物传感器的发展趋势。

关键词 生物传感;表面等离子共振;生物敏感材料;生物功能化

中图分类号 O436

文献标志码 A

DOI: 10.3788/LOP230715

Review of Biosensors Based on Surface Plasmon Resonance

Shen Changyu^{1*}, Sui Wenbo¹, Zhou Jun¹, Han Wei², Dong Jie¹, Fang Bin¹, Wang Zhaokun¹

¹College of Optical and Electronic Technology, China Jiliang University, Hangzhou 310018, Zhejiang, China;

²School of Engineering, University of Kent, Kent CT2 7NZ, United Kingdom

Abstract The surface plasmon resonance (SPR) phenomenon has attracted considerable attention because of its sensitivity to the changes in the surface refractive index of materials. Sensors based on SPR have broad application potential in the fields of biomarker detection, food allergen screening, and environmental monitoring as they have advantages such as unmarked, high sensitivity and rapid detection. We review SPR biosensors based on three types of structures, namely prism coupling, grating coupling, and fiber coupling structures. The detection principle, typical structures and other sensing characteristics of the three structures and the advancements in their development are emphatically studied. Furthermore, the research status and technical problems related to biological functionalization in SPR biosensor technology are discussed. SPR sensors with different material surface characteristics are also discussed. The problems encountered in the practical application of SPR biosensors are analyzed, and the future research directions are presented. Finally, the prospects for the development trend of new biosensors are discussed based on the aspects of the structure and materials used.

Key words biological sensing; surface plasmon resonance; biosensitive material; biofunctionalization

1 引言

生物传感器能够直接或间接捕获待检测生物信息或受体生物信息,并提供定量或定性的生物信息数据,研究人员可以利用生物传感器所捕获相应的生物信息作为辅助工具来提高生物研究的准确性和科学性^[1]。

近年来,随着医疗和工业等领域对生物传感器的需求不断增加,新型生物传感器的不断发展并在各种

临床应用或检测实践中的突出表现,引起了科研人员极大的兴趣。在诸多类型的生物传感器中,基于光学检测原理的生物传感器凭借其快速、高灵敏度、高通量和不受电磁干扰等优点,发展迅速^[2]。光学生物传感器的主要原理为研究生物分子相互作用时所引起的光波强度、波长、偏振态等多维信息的变化实现生物传感和检测,主要包括基于光谱或折射率检测两种类型。基于光谱检测的生物传感器具有灵敏度高、获取信息

收稿日期: 2023-02-27; 修回日期: 2023-04-17; 录用日期: 2023-04-20; 网络首发日期: 2023-05-05

基金项目: 国家自然科学基金(12274386)、国家重点研发计划(2021YFF0600203)、浙江省重点研发计划(2021C01179)

通信作者: *shenchangyu@cjlu.edu.cn

全面、检测过程简易等优点;基于折射率传感的生物传感器则具有结构简单、可靠性强、响应速度快等优点。其中,基于表面等离子共振(SPR)的光学传感器因其实时性好、检测精度高等优势成为科研人员的研究重点^[3]。

本文结合近年来国内外主流 SPR 生物传感器研究,介绍 SPR 工作原理,基于 SPR 原理的棱镜耦合结构、光栅耦合结构和光纤耦合结构的光学生物传感器以及 SPR 生物传感器表面生物功能化的相关研究,总结目前 SPR 生物传感技术的进展并展望未来的研究方向。

2 SPR 传感机理

当入射光波到达金属层与介质层的交界面时,光波在发生全反射的同时也会以倏逝波的形式进入金属层。如果入射到金属层的倏逝波满足其表面等离子波的共振条件,则会发生 SPR 现象,如图 1 所示^[4]。

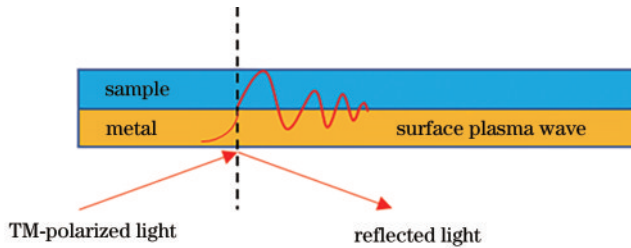


图 1 SPR 原理图

Fig. 1 Schematic diagram of SPR

1902 年,Wood^[5]第一次观察到 SPR 现象的发生。1941 年,Fano^[6]从理论上解释了 SPR 现象。1968 年,Otto^[7]实验验证了 SPR 理论,提出了棱镜型 SPR 传感结构,如图 2 所示。同年,Kretschmann 等^[8]根据 Otto 型结构提出了一种新型棱镜型 SPR 结构,如图 3 所示。

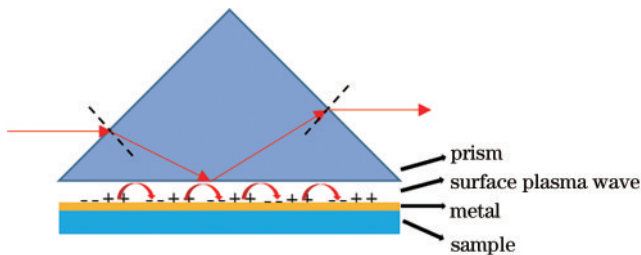


图 2 Otto 模型原理图

Fig. 2 Schematic diagram of the Otto model

1988 年,Cullen^[9]等首次通过覆有金薄膜的衍射光栅的 SPR 效应,来探测复合免疫物的形成,标志着光栅 SPR 传感技术取得重大进展。1993 年,Jorgenson 等^[10]提出了一种利用 SPR 激发的光纤化学传感器,实验过程中将传感区域的包层去掉一部分,在剥离区沉积一层薄金属膜,制造能够激发 SPR 的传感器结构。

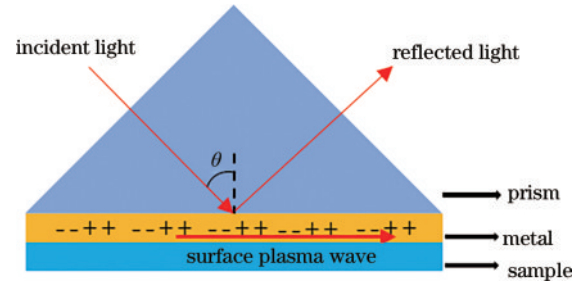


图 3 Kretschmann 模型原理图

Fig. 3 Schematic diagram of the Kretschmann model

2002 年,Ahn 等^[11]通过倏逝波在金属层与介质分界面激发出表面等离子体波。

随着食品安全和环境保护等对检测要求的进一步提高,生物传感器的检测目标由原来的大分子提升到小分子检测。但小分子物质引起的 SPR 变化远小于大分子物质,常规的 SPR 传感器存在不能完全吸收小分子检测的情况,这种情况会导致测量不准确或检测下限(LoD)升高。针对小分子溶液检测,研究人员提出了一些改进的 SPR 传感器方法,大大提高了检测灵敏度。Liedberg 等^[12-13]首次把棱镜型 SPR 传感器用于检测免疫球蛋白 G 抗体(IgG 抗体),传感器允许选择性结合来对抗体进行检测,这是 SPR 传感技术首次用于生化检测。1990 年瑞典 Biacore AB 公司开发出了首台商用 SPR 检测仪。此后 SPR 技术逐渐用于生物、化学、食品安全、医学诊断等各个领域并得到了快速的发展。目前该技术已被用于乙醇^[14]、葡萄糖^[15]、DNA^[16]、尿蛋白^[17]、病毒^[18]、蝇毒磷^[19]、抗原抗体的识别^[20-22],受体配体的选择,蛋白质和核酸的相互作用,药物筛选^[23-24]、农药残留分析^[25]、生物分子之间反应的动力学过程分析^[26]。尤其该技术用于生物分子间相互作用的研究时,显示出极大的优势,已经成为生物传感器研究领域的热点^[27]。

按照传感系统中 SPR 不同的激发方式,基于 SPR 的生物检测系统可大致分为 3 种:棱镜耦合型、光栅耦合型以及光纤耦合型,三者也可以统一为“衬底-薄膜-介质”模型^[28]。

3 几种典型的光学 SPR 生物传感结构

3.1 棱镜耦合结构 SPR 生物传感器

棱镜耦合法是利用高折射率材料制成的棱镜来实现入射光波与表面等离子波之间的耦合。Otto 和 Kretschmann 等研究了金属-介质界面处表面等离子波的激发问题,利用高折射率的棱镜材料作为波矢补偿,通过调整入射角,使入射光在界面方向的波矢分量等于表面等离子体波的波矢,从而激发表面等离子波。棱镜耦合法在最佳条件下,可以达到很高的耦合效率,且棱镜耦合装置可以根据需要进行调整,在平面光波导和条形光波导中均适用^[29]。

2004 年, Wu 等^[30]设计了一种基于马赫-曾德尔干涉仪(MZI)的高灵敏度 SPR 生物传感器, 如图 4 所示。SPR 只受 P 偏振影响, 因此 S 偏振的信号可以作为参考。P 和 S 两个偏振态之间的相位差可以消除共模相

位噪声, 同时保持 SPR 效应引起的相位变化。这种结构成功地检测到生物分子牛血清白蛋白(BSA)与抗体的特异结合, 经过测试该系统的折射率分辨率达到 5.5×10^{-8} RIU(RIU 为折射率单元)。

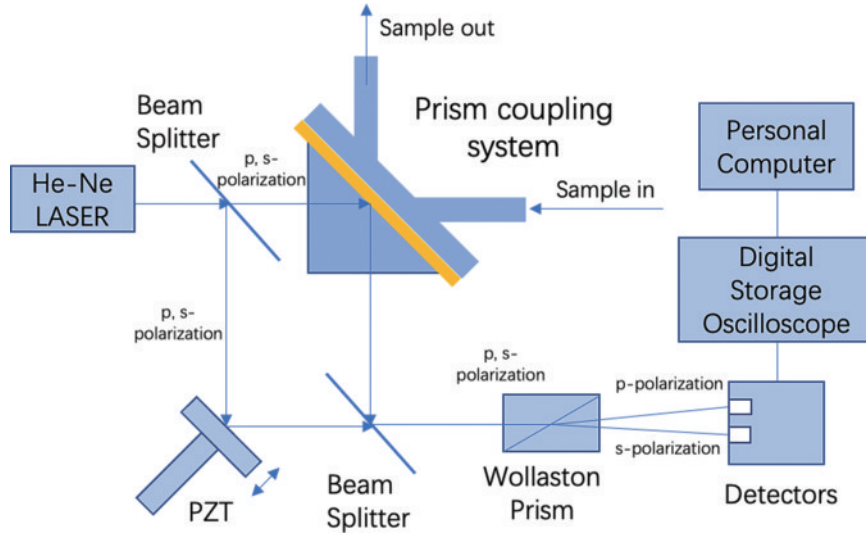


图 4 基于 S 和 P 偏振差分的 SPR 相移检测实验装置^[30]

Fig. 4 Experimental setup of the SPR phase shift based on the differential between the s and p polarizations^[30]

2008 年 Rong 等^[31]报道了一种基于 Kretschmann 棱镜结构的无标记的多孔硅薄膜波导生物传感器, 如图 5 所示。该传感器使用一种厚度为 $1 \mu\text{m}$ 的直径孔为 100 nm 的独立多孔硅薄膜, 采用 Formvar 聚合物膜将多孔硅膜与棱镜的牢固粘合, 并能够限制多孔硅膜中的导模。通过 DNA 杂交实验研究了传感器的灵敏度, 其中 24 个碱基对的 DNA 寡核苷酸的检测限为 $42 \times 10^{-9} \text{ mol/L}$ 。

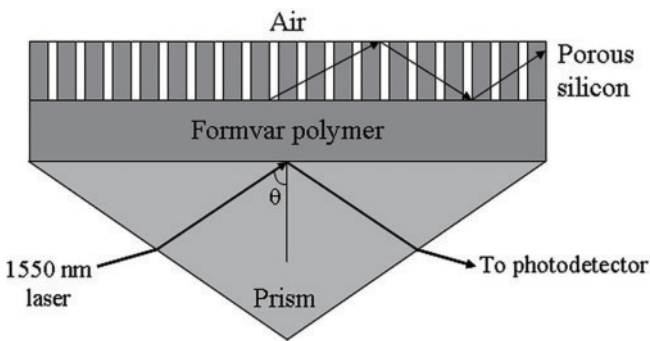


图 5 多孔硅薄膜波导生物传感器示意图^[31]

Fig. 5 Schematic of porous silicon membrane waveguide biosensor^[31]

2012 年 Shalabney 等^[32]报道了一种基于 Kretschmann-Raether 结构的 SPR 传感器, 如图 6 所示。其在金属 Ag 层上添加了具有高折射率的 Si 薄介电层, 实现了共振波长的红移、共振倾角的缩小以及光谱灵敏度的增强。

2017 年, Mukhtar 等^[33]设计了一种基于折射率为 1.51 的 BK7 玻璃的半球形或半圆柱形棱镜, 如图 7 所

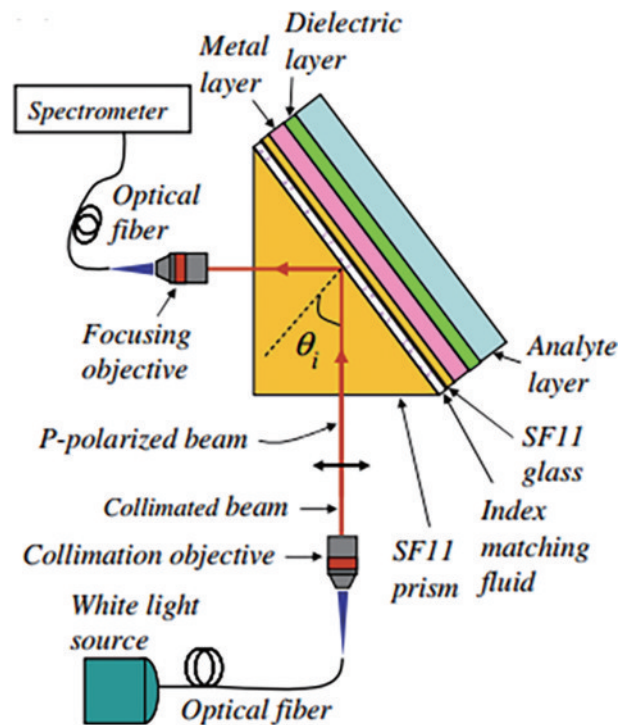


图 6 光谱诊断模式下的 SPR 装置示意图^[32]

Fig. 6 Schematic illustration of the SPR setup in the spectral interrogation mode^[32]

示, 该装置可以获得强烈的 SPR 信号, 其中 82.98% 的光子被激发为 SPR, 获得了具有小半峰全宽值的尖锐 SPR 曲线。

2018 年, Qi 等^[34]提出了一种简单、紧凑、相位灵敏度加倍的自混合干涉(SMI)的 SPR 传感方法, 如图 8

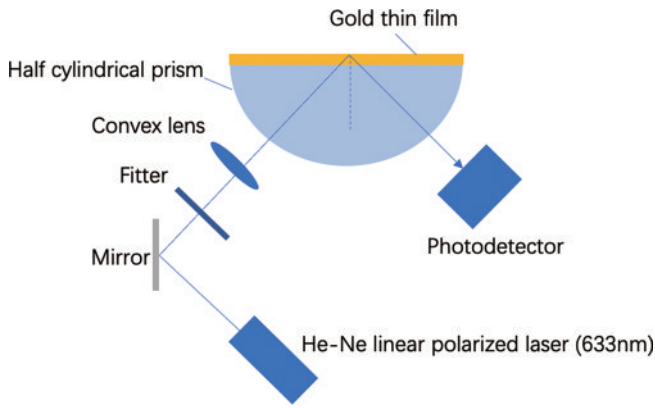


图 7 半柱面棱镜型光耦合器的 SPR 装置^[33]

Fig. 7 SPR setup using half cylindrical prism as light coupler^[33]

所示。其主要原理是激光器的输出光被腔外物体反射到激光腔中,并与腔中的光发生干涉,从而使激光器的最终输出光被外部物体的某些特性所调制,通过检测

反馈光可以解调待测对象的信息。

2019年,Shan等^[35]提出了一种新的 SPR 配置,如图 9 所示。该装置由棱镜、介电层、金属涂层和匹配液(PDML)组成,其中 PDML 配置位于虚线内。将该装置与椭圆偏仪相结合,改变介电层的厚度,可以将 SPR 波长调整到所需的波长从而进行高精度探测。

2020年,Xu等^[36]采用了 SPR 和弱值放大(WVA)的新型组合来测量糖和氨基酸等手性对映体的旋光角和折射率,如图 10 所示。实现了极低的旋光度变化(2.73×10^{-4} rad),相应的分辨率达到 6.75×10^{-7} rad,该分辨率比使用弱值放大和强度调制获得的分辨率高一个数量级。同时,在折射率测量方面,分辨率达到 1.99×10^{-9} RIU,比基于 MZI 的弱测量提高了近一个数量级。SPR-WVA 传感方案的组合填补了检测分子溶液光学活性能力的空白,这是单独使用传统 SPR 无法实现的。

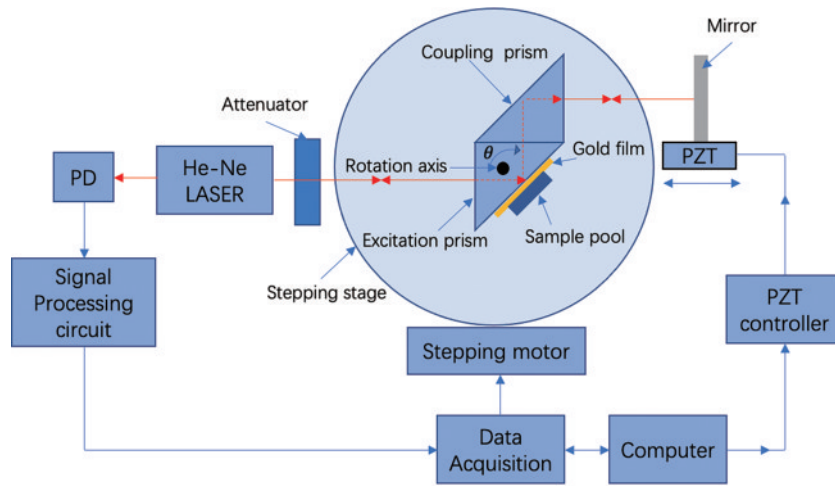


图 8 基于 SMI 的 SPR 系统^[34]

Fig. 8 SMI-based SPR system^[34]

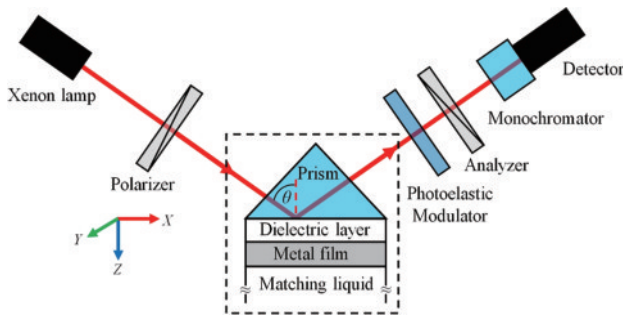


图 9 SPR 椭圆偏振光谱仪装置示意图^[35]

Fig. 9 Schematic diagram of an SPR spectroscopic ellipsometry setup^[35]

3.2 光栅型 SPR 生物传感器

光栅型 SPR 传感器的原理是光栅表面金属的介电常数随待测物含量改变引起其折射率变化,则所对应吸收峰的位置也将产生一定的偏移。2009年,Piliarik等^[37]报道了一种高性能 SPR 传感器,如图 11 所

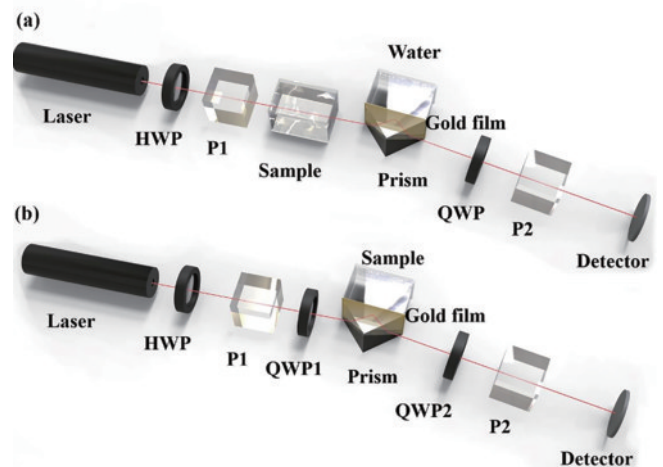


图 10 SPR 结合 WVA 测量糖和氨基酸的旋光角和折射率^[36]

Fig. 10 Measurement of optical rotation angle and refractive index of sugar and amino acid by SPR combined with WVA^[36]

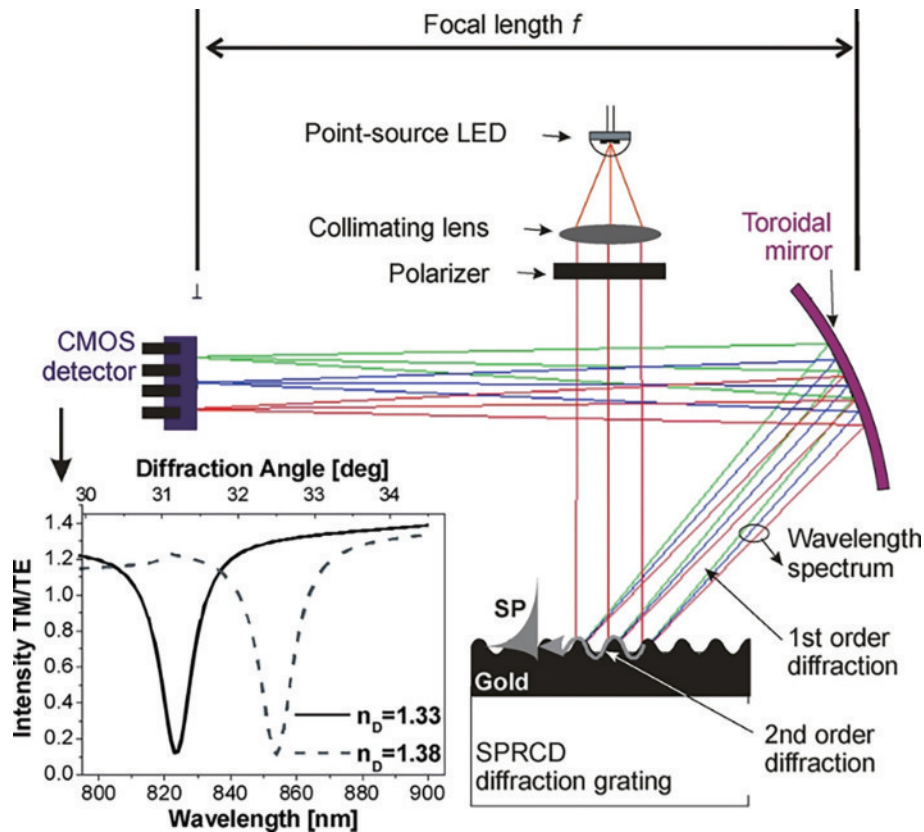


图 11 SPRCD 传感器原理图^[37]

Fig. 11 Schematic diagram of the SPRCD sensor^[37]

示。该方法采用 SPR 耦合色散器 (SPRCD) 的特殊的衍射光栅结构, 将光耦合到表面等离子体中并分散衍射光以读取 SPR 信号的光谱。SPRCD 传感器能够测量小至 3×10^{-7} RIU 的体积折射率变化, 并检测浓度低至 2×10^{-10} mol/L 的短寡核苷酸。

2013 年, Pasqualotto 等^[38]研究了基于偏振调制的光栅耦合 SPR (GCSPR) 传感器, 如图 12 所示。传感器通过对等离子体光栅进行方位旋转产生偏振偏移, 当达到最佳偏振偏移时引起的对称性破缺会激发

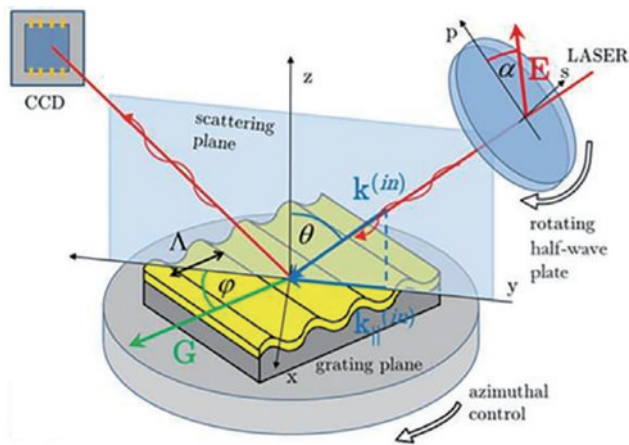


图 12 基于偏振调制的光栅耦合 SPR 传感器^[38]

Fig. 12 Grating-coupled SPR sensor based on polarization modulation^[38]

SPR 的共振。扫描入射偏振并收集反射率数据, 输出信号对偏振表现出谐波依赖性, 传感参数是相位项。该传感器在空气中对 b-PEO-Cys 功能化的样品进行检测, 获得的 LoD 约为 10^{-6} RIU。

2017 年, Guner 等^[39]展示了一个与智能手机集成的 SPR 成像平台, 可用于高通量生物检测领域, 如图 13、图 14 所示。通过应用商业蓝光存储光盘表面的周期性刻痕金属涂层生产出一次性 SPR 基板, 实现了等效的折射率变化低至 4.12×10^{-5} RIU 的 LoD, 可与商业仪器的检测性能相媲美。

2018 年, Sun 等^[40]从 DVD-R 光盘上剥离金属层来制造金属光栅, 如图 15 所示。金属层光栅的周期和深度分别为 740 nm 和 86 nm。该波长调制 SPR 传感器的灵敏度高达 637 nm/RIU, 与当时的光栅耦合传感器效果相当, 甚至更高。

2022 年, Kuo 等^[41]通过使用金纳米粒子 (AuNPs) 的镜像偶极子和周期性封装金纳米狭缝 (CGNs) 的 Fano 共振耦合来进行小分子检测, 如图 16 所示。通过三维有限差分域计算和实验验证了耦合机制。光栅共振的峰值强度受镜像偶极子的影响而降低, 当 Fano 共振与镜像偶极子的共振匹配时, 光栅共振的峰值强度变化最大。使用强度变化作为检测信号, 可以检测表面密度小于每平方微米一个金纳米粒子 (粒子直径为 50 nm)。通过 Fano 共振和镜像偶极消光之间的共

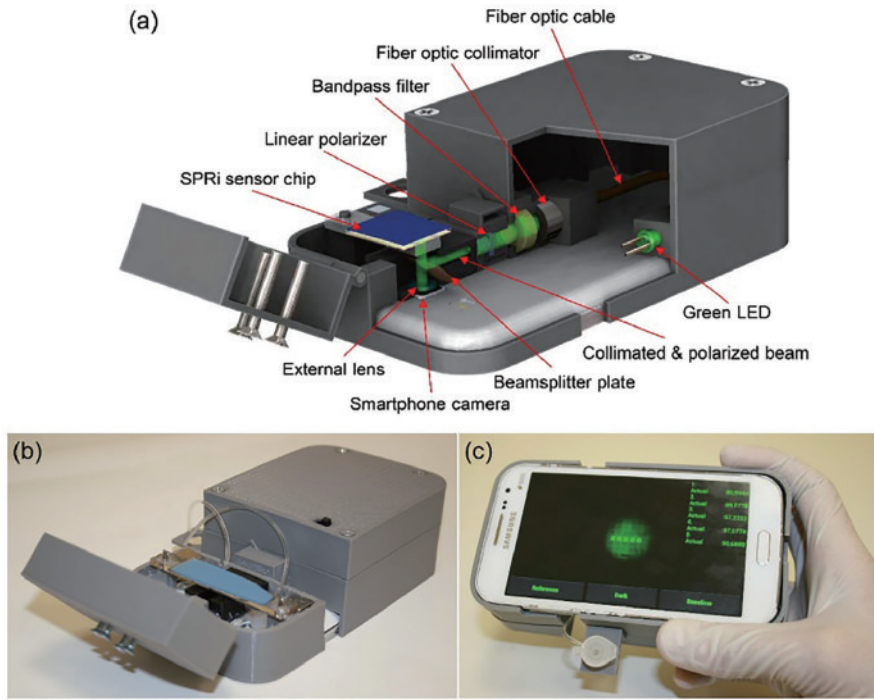


图 13 与智能手机集成的 SPR 成像平台实验装置^[39]

Fig. 13 Schematic illustration of surface plasmon resonance imaging platform integrated with a smartphone^[39]

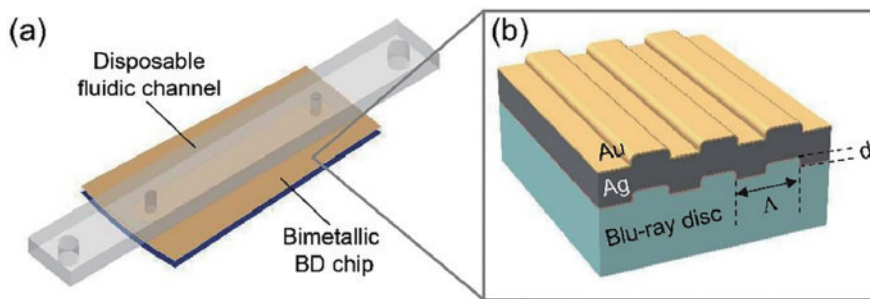


图 14 光栅耦合 SPRi 传感器芯片。(a)通过集成双金属蓝光光盘芯片和一次性流体通道制造的 SPRi 芯片组件示意图^[39];

(b)截面示意图^[39]

Fig. 14 Grating coupled SPRi sensor chip. (a) Schematic of the SPRi chip assembly fabricated by integrating a bimetallic blu-ray disc chip and a disposable fluidic channel^[39]; (b) cross-section schematic view^[39]

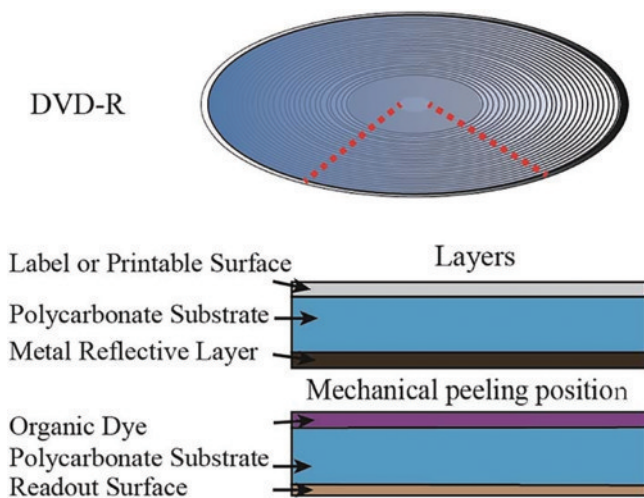


图 15 基于 DVD-R 光盘金属光栅示意图^[40]

Fig. 15 Schematic showing the metal grating based on the DVD-R disc^[40]

振耦合,可以在 100×10^{-15} mol/L 的浓度下检测到分子量为 5.5 kDa (1 Da=1 u) 的寡核苷酸。LoD 比基于棱镜的 SPR 低 3 个数量级。

光栅耦合结构的 SPR 传感器较传统棱镜耦合结构在性能和体积上有了较大的进步,目前关于 GCSPR 传感器的研究仍存在一些亟待解决的问题:首先,已有的光栅型 SPR 传感器大多只针对某一种结构,且并不是在一个连续区间内采集数据进行分析,因而观察变量对性能变化趋势的影响不够精准;其次,已有研究表明,光栅周期越大,灵敏度也将会随之增加,但由于波矢匹配等问题,灵敏度的增加存在一定限制;最后,GCSPR 传感器成本较低且便于集成和批量生产,但难以检测有色和不透明溶液,这依旧是限制其广泛应用的短板^[42]。

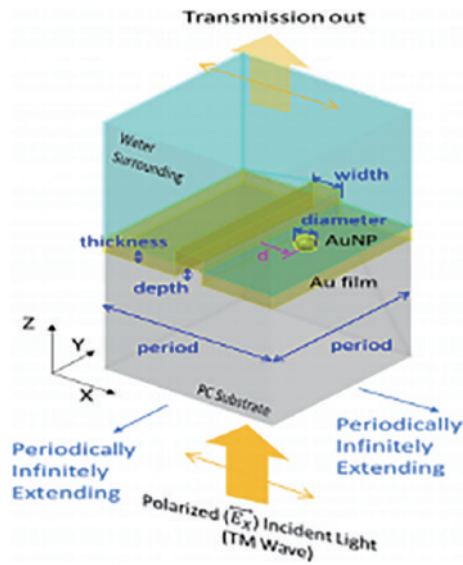


图 16 使用 Lumerical 软件模拟的 CGN 表面 50 nm 金纳米粒子的三维布局^[41]

Fig. 16 Layout of Lumerical software 3D simulation of 50 nm AuNP on the CGN surface^[41]

3.3 光纤型 SPR 生物传感器

光纤型 SPR 传感器具有抗电磁干扰、耐腐蚀、体积小、灵活性强等优点,可以通过级联或其他方式方便地组成传感器网络,实现对目标分析物的实时、在线、远程和多参数检测。为适应各种检测的需求,不同种类的光纤也被不断研发,如单模光纤、少模光纤、多模光纤和保偏光纤等^[43-45]。同时衍生出的光纤 SPR 传感器如拉锥型 SPR 光纤传感器、侧抛型 SPR 传感器、U 型 SPR 传感器、光子晶型 SPR 传感器等,广泛应用于如生物、化学、环境保护、食品安全和医药等领域^[46-53]。

2005 年,Chiu^[54]提出了一种基于 SPR 和外差干涉法的 D 型光纤生物传感器,如图 17 所示。传感装置是一根单模光纤,其中一半的纤芯被磨掉,并沉积了一层金薄膜。通过测量相位差变化,获得了灵敏度为

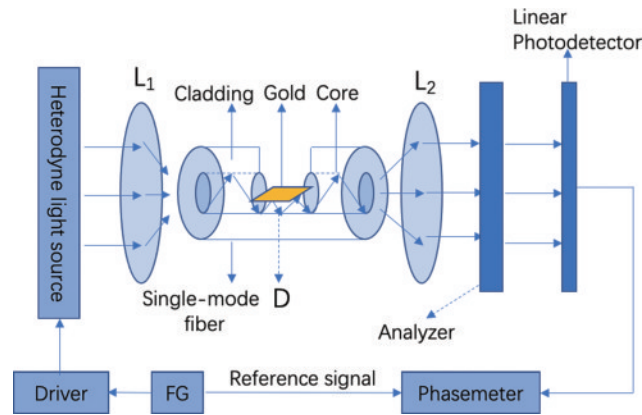


图 17 外差源耦合进出 D 型光纤生物传感器^[54]

Fig. 17 Heterodyne source coupled in and out of a D-type optical fiber biosensor^[54]

2×10^{-6} RIU 的生物传感。

2007 年, Wang 等^[55]提出了一种基于外差干涉法多次全内反射的光纤生物传感器,如图 18 所示。该传感器由一根弯曲呈 U 型的多模光纤制成。通过外差干涉测量 P 和 S 偏振之间的多重全内反射(MTIR)效应导致的相移差,并通过菲涅耳方程计算出被测介质的折射率,传感器分辨率达到 1.58×10^{-6} RIU。

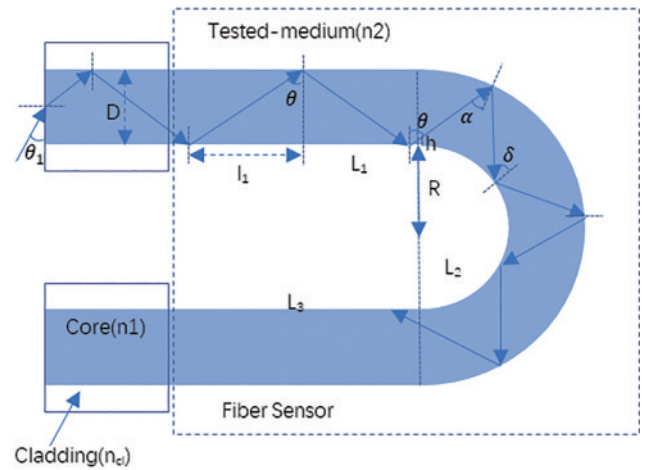


图 18 U 型光纤传感器的结构^[55]

Fig. 18 Structure of the U-shaped optical fiber sensor^[55]

2011 年, Srivastava^[56]研究了“多锥形”光纤 SPR 折射率传感器,如图 19 所示。对不同锥度周期进行分析,发现具有最小锥度周期的传感探头是最灵敏的。同时,该传感器比常规的锥形光纤 SPR 传感器更牢固。

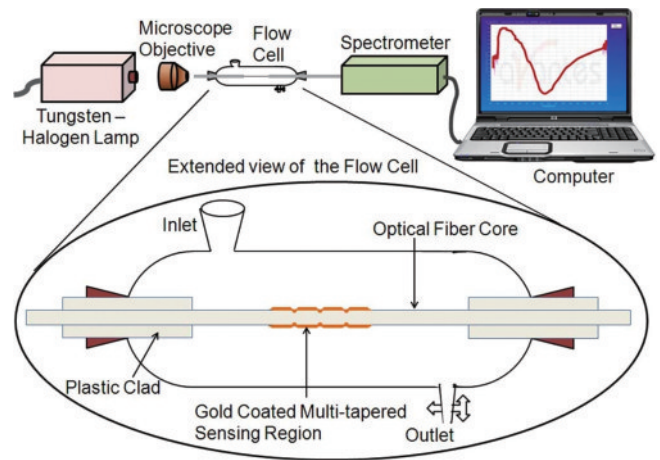


图 19 “多锥形”光纤 SPR 传感器实验装置示意图^[56]

Fig. 19 Schematic of the experimental setup of the multitapered fiber-optic SPR sensor^[56]

2014 年, Yu 等^[57]报告了一种基于 MZI 结构的超小型和高灵敏度折射率传感器,如图 20 所示。该传感器使用直径为 700 nm 的柔性聚对苯二甲酸丙二醇酯纳米纤维组装而成。测量了由 MZI 结构区域周围环境介质的变化引起的传感器输出光谱的波谷波长偏

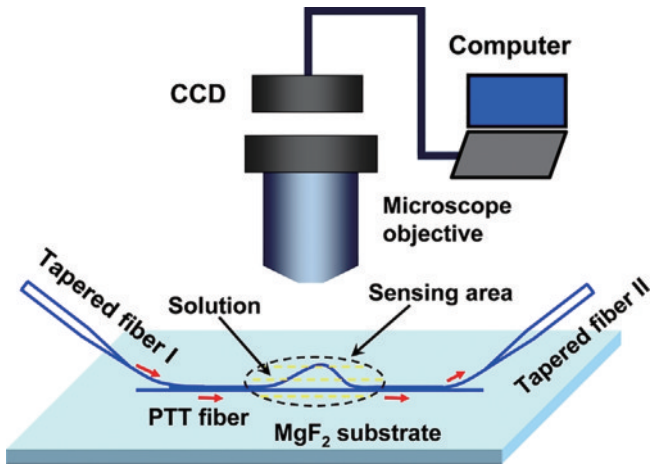


图 20 基于 MZI 的传感器示意图^[57]

Fig. 20 Schematic of the sensor based on MZI^[57]

移。在 1.34~1.39 的折射率范围内,传感器的最高测量灵敏度约为 1100 nm/RIU,折射率检测限达到 1.8×10^{-6} RIU。

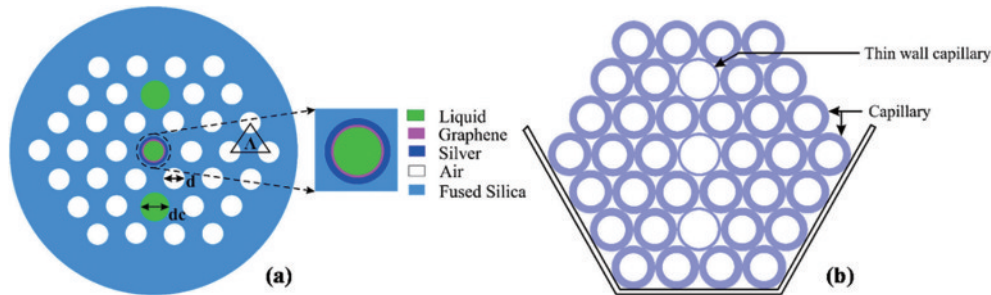


图 21 PCF 传感器结构图^[58]。(a)传感器的横截面;(b)堆叠预成型件的横截面

Fig. 21 Structure of fiber optic sensors^[58]. (a) Cross-section of the proposed sensor; (b) cross-section of the stacked preform

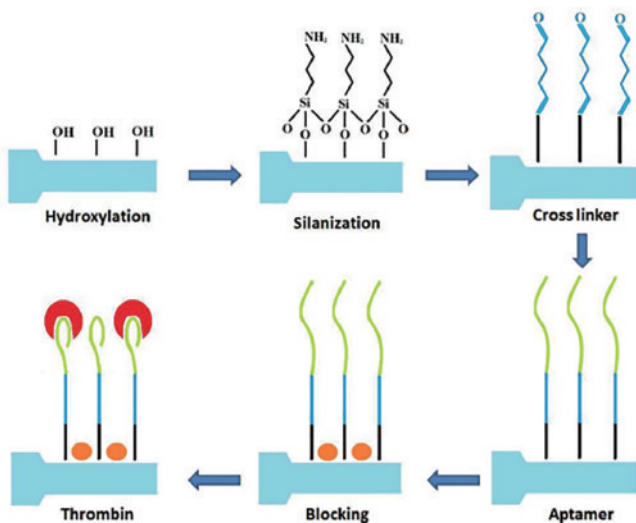


图 22 基于蚀刻 FBG 开发用于凝血酶检测的生物传感器的示意图^[59]

Fig. 22 Schematic representation of developing a biosensor based on etched FBG for thrombin detection^[59]

2020 年,Udos 等^[60]研究了基于 SPR 倾斜光纤布拉格光栅 (SPR-TFBG) 的生物传感器,如图 23 所示。通

2015 年,Rifat 等^[58]提出了一种基于具有选择性填充分析物通道的光子晶体光纤 (PCF) 的 SPR 传感器,如图 21 所示。采用银来激发 SPR,并在其表面涂有薄石墨烯层以防止氧化。充满液体的磁芯放置在靠近金属通道的位置,以便于激发自由电子以产生表面等离子体波 (SPW)。在 1.46~1.49 的传感范围内,传感器的灵敏度达到 3000 nm/RIU,分辨率达到 2.4×10^{-5} RIU。

2018 年,Bekmurzayeva^[59]报道了一种基于蚀刻光纤布拉格光栅 (EFBG) 的用于凝血酶检测的生物传感器,如图 22 所示。传感系统基于布拉格波长为 1550 nm 的光纤布拉格光栅 (FBG),在氢氟酸 (HF) 中湿蚀刻约 27 min,获得了 17.4 nm/RIU 的折射率测量灵敏度。随后,为了对凝血酶进行选择性检测,在 EFBG 表面采用硅烷偶联剂 3-(氨基丙基)三乙氧基硅烷 (APTES) 和交联剂戊二醛进行功能化,以固定凝血酶结合适体。该传感器可检测浓度范围为 $10 \times 10^{-9} \sim 80 \times 10^{-9}$ mol/L 的凝血酶。

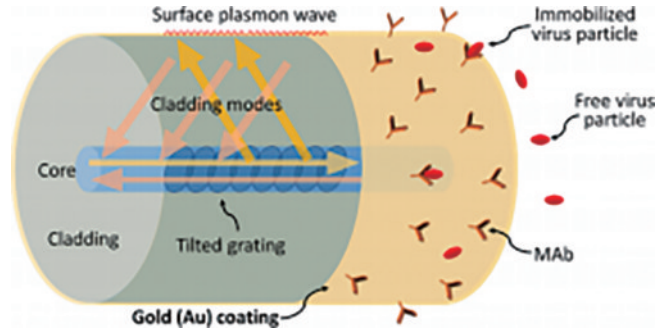


图 23 SPR-TFBG 生物传感器^[60]

Fig. 23 Schematic diagram of the SPR-TFBG biosensor^[60]

过在 TFBG 表面用单克隆抗体 (MAb) 生物功能化,实现了手足口病的病原体之一的肠道病毒 A71 的检测。

2022 年,Li 等^[61]研究了一种具有温度和 pH 补偿功能的新 DNA 杂交光纤传感器,如图 24 所示。采用光纤布拉格光栅 (FBG) 中的双 SPR,并将探针 DNA 序列 (pDNA) 和 PAA/CS (一种 pH 敏感材料) 被固定在传感器表面,检测了表皮生长因子受体 (EGFR) 基因中常见的肺癌基因,实现了单根光纤 DNA 序列、温度和 pH 值的三参数检测。

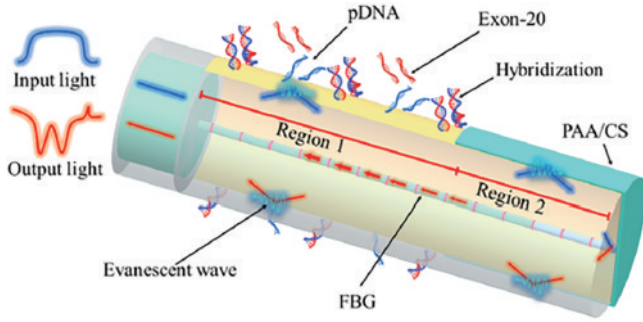


图 24 温度和 pH 补偿功能的新型 DNA 杂交光纤传感器^[61]
Fig. 24 DNA hybrid optical fiber sensor with temperature and pH compensation^[61]

2023 年, Chen 等^[62]在高反射率 FBG 上开发了一种基于超窄带包层模式共振的光纤生物传感平台, 用于靶向生物分子检测, 如图 25 所示。通过多模光纤的前向传播纤芯模式与 FBG 的反向传播导包层模式之间的耦合, 在 FBG 中激发了对折射率具有高灵敏度的多个包层模式。所开发的传感器在蛋白质检测中表现出高灵敏度, 在血清样品检测中具有高选择性。只需在传感表面涂上氧化石墨烯(GO)片, 不需要使用信号放大, 即可进一步提高该传感器的灵敏度。其中, 用于检测免疫球蛋白(IgG)的 GO 涂层 FBG 传感器获得了 32×10^{-9} mol/L 的超低检测限。

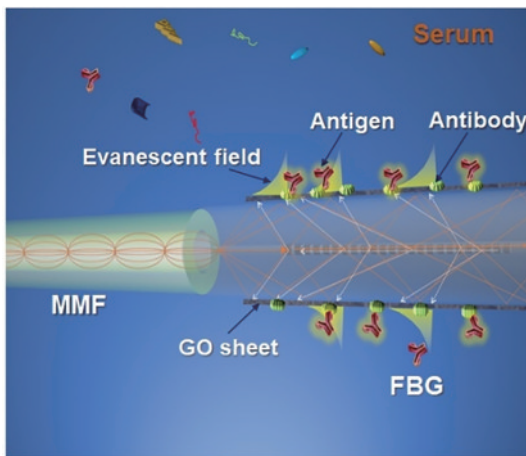


图 25 基于超窄带包层模式共振的光纤生物传感^[62]
Fig. 25 Optical fiber biosensor based on ultra-narrow band cladding mode resonance^[62]

近年来, 沈常宇课题组提出了一种基于镀金倾斜光纤光栅的光谱梳超低限快速响应核酸(NA)检测系统, 如图 26 所示。为了增强折射率的局部敏感性, 金纳米颗粒作为“折射率标签”结合在靶 NA 上, 使靶 NA 与探针 NA 结合时, 该传感器出现强烈的光谱响应。传感器实现了 30 s 的快速响应和 $1 \times 10^{-18} \sim 1 \times 10^{-7}$ mol/L 的超宽 NA 检测范围。在 $1 \times 10^{-12} \sim 1 \times 10^{-7}$ mol/L 的 NA 浓度范围内, 获得了 $1.39 \text{ dB}/(10^{-12} \text{ mol/L})$ 的超高灵敏度, 并实现了低至 1.0×10^{-18} mol/L 的超低检

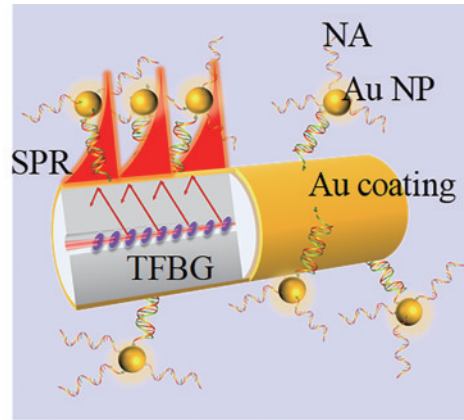


图 26 金纳米颗粒增强的倾斜光纤光栅 SPR 核酸传感器
Fig. 26 Gold nanoparticles enhance spectral responses of TFBG-SPR sensor for NA detection

测极限。

4 SPR 传感器表面生物功能化研究

生物检测高度依赖于结合在传感器表面的生物标志物数量与共振波长之间的关系。因此, 传感区表层的处理对传感器的性能至关重要。近年来, 许多新型材料被用于处理 SPR 传感器的表面层, 以提高其灵敏度、特异性和生物样品的固定率, 实现高精度测量。例如, 采用高折射率介电材料如氧化石墨烯和过渡金属二硫化物(TMDC)在 SPR 生物传感器的表面进行修饰, 其高电子迁移率和大表面积可以增加靶标界面和靶标与传感器接触区域的电场强度, 提高传感器的灵敏度或降低生物标志物的 LoD。金属纳米粒子、纳米线、纳米孔阵列和其他金属微纳结构也可以应用于 SPR 生物传感器, 通过使用局部 SPR 和 SPR 之间的耦合来增加局部电场强度, 从而增强这些传感器的灵敏度。另外, 应用表面防污材料进行表面改性, 特别是聚合物薄膜和生物材料, 用于 SPR 生物传感增强特异性吸附并创造低污染表面, 使 SPR 生物传感可以直接应用于生物样品并跳过复杂的样品处理步骤^[63]。

石墨烯及其衍生物具有高电子迁移率、宽波长吸收、大表面积和丰富的 π 共轭结构等优越特性, 被广泛应用于棱镜、光纤和光栅衬底等领域。在棱镜结构中, Panda 等^[64]设计了一种基于石墨烯的棱镜耦合表面 SPR 生物传感器, 用于检测人体血液样品中浓度范围在 $25 \sim 175 \text{ mg/dL}$ 的葡萄糖。该 SPR 生物传感器使用 N-FK51A 的玻璃棱镜并添加了金层和薄石墨烯层, 石墨烯材料显著增加了葡萄糖的吸收, 对葡萄糖的检测灵敏度可达 $275.15 (^{\circ})/\text{RIU}$ 。Daher 等^[65]使用一种由棱镜、银、石墨烯、亲和层和传感介质组成的高灵敏 SPR 生物传感器, 用于水中细菌的快速检测。该生物传感器同样使用 N-FK51A 棱镜结构, 对霍乱弧菌和大肠杆菌的检测分别可达约 $221.63 (^{\circ})/\text{RIU}$ 和 $178.12 (^{\circ})/\text{RIU}$ 。Hu 等^[66]提出了一种在镀金纤维表面

使用单层石墨烯涂层用选择性 DNA 适配体功能化,用于高灵敏度检测目标分子的 TFBG 传感器。该传感器对在 $10^{-13} \sim 10^{-8}$ mol/L 范围内多巴胺浓度的响应呈线性, LoD 为 10^{-13} mol/L。Wang 等^[67]提出在倾斜的光纤布拉格光栅的外侧涂覆氧化石墨烯和葡萄球菌蛋白 A (SPA), 用于检测 IgG, 获得的灵敏度和 LoD 分别为 $0.096 \text{ dB}(\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})^{-1}$ 和 $0.5 \text{ dB}(\text{g}\cdot\text{mL}^{-1})^{-1}$ 。Hossain 等^[68]提出了一种用于遗传乳腺癌检测的石墨烯涂覆的光纤 SPR 生物传感器。该传感器通过检测 BRCA-1 和 BRCA-2 基因中的单点突变来判断乳腺癌患病情况, 石墨烯可以提高检测的灵敏度。Sadeghi 等^[69]研究了一种基于石墨烯-金矩形光栅的 SPR 多级传感器, 其中传感器级数与光栅阶数有关, 实现了生物分子 AG 蛋白和鸟嘌呤的高精度检测, 二级传感器的灵敏度达到 15583 nm/RIU , 更高精度的三级传感灵敏度达到 42944 nm/RIU 。用不同的组装方法在 SPR 生物传感器上涂覆石墨烯及其氧化物已被证明是提高传感器性能的有效方法。然而, 实现均匀且坚固的改性层以优化传感器的传感特性仍然是此类石墨烯及其衍生物 SPR 型生化传感器的一个未解决的挑战。

在激发 SPR 现象的金属表面沉积金属氧化物, 可通过改变其氧含量来调节自由电子浓度和迁移率, 也可以实现广泛的传感器检测范围。其稳定的化学性质, 覆盖在激发 SPR 的金属表面(银、铜和钠)上, 有助于提升传感器的稳定性。Kaur 等^[70]设计了一种基于 SPR 的 D 型光子晶体光纤(PCF)生物传感器。该传感器用涂有氧化铟锡(ITO)和氧化锌(ZnO)的 D 型 PCF 平坦层进行传感, 最大波长灵敏度为 10000 nm/RIU , 折射率分辨率为 2.0×10^{-5} 。Lao 等^[71]使用厚度为 50 nm 的金涂层中激发微米级 SPR 的 TFBG 生物传感器对目标蛋白凝血酶进行检测。该传感器对凝血酶浓度的响应稳定且可重复性好, 也消除了 TFBG 器件固有温度带来的影响, 检测限为 10^{-9} mol/L 。Dolci 等^[72]提出了用氧化铁纳米粒子来优化 SPR 生物传感器的方法。该方法将氧化铁纳米粒子组装到金薄膜上, 再将生物敏感材料连接在氧化铁纳米粒子的表面。通过检测链霉亲和素(SA)发现, 该方法成功提高了 SPR 的灵敏度。Islam 等^[73]在 PCF 上涂上金或偶氮(铝掺杂氧化锌)以激发 SPR。当基底为金时, 在模拟结果中观察到振幅灵敏度为 4358.09 nm/RIU , 每个 RIU 的最大波长灵敏度为 21000 nm , 传感器波长和振幅分辨率分别为 $4.76 \times 10^{-6} \text{ RIU}$ 和 $2.29 \times 10^{-6} \text{ RIU}$ 。

与金膜相比, 银膜在 SPR 传感中具有更高的灵敏度, 但其化学稳定性较差。制作高度稳定的银基 SPR 生物传感器仍是一个挑战, 在银膜外包覆一层金属氧化物以实现银膜 SPR 生物传感器的稳定检测是一种行之有效的办法。Haes 等^[74]提出了一种基于 Ag 纳米三角光学特性的 LSPR 纳米传感器, 用于检测抗淀粉样蛋白 β 衍生扩散配体(ADDL)抗体(可能参与阿尔

茨海默病发展的分子)。该传感器对 ADDL 和抗 ADDL 相互作用进行检测, 表面受限结合常数为 $3.0 \times 10^7 \text{ mol/L}$ 。Du 等^[75]数值模拟了 D 型光纤 SPR 生物传感, 采用氧化铝-银-氧化铝薄膜, 该薄膜的折射率灵敏度达到 6558 nm/RIU , 分辨率为 $1.5 \times 10^{-6} \text{ RIU}$, 用于检测牛血清白蛋白浓度时 LoD 达到 $23 \times 10^{-9} \text{ mol/L}$ 。

二维过渡金属硫化物(TDMs)材料常被用作修饰膜与金属膜结合来激发 SPR, Ashrafi 等^[76]提出了一种利用角度解调技术, 采用异质结构 GaN-WS₂ 作为激发材料的 SPR 生物传感器, 通过在厚度为 55 nm 银层上涂覆 5 nm GaN 和单层 WS₂ 的异质结构, 传感器的灵敏度达到了 $186.59(^{\circ})/\text{RIU}$ 。Wang 等^[77]提出了一种 WS₂ 纳米片覆盖层修饰金属膜的灵敏度增强的 SPR 传感器, 金膜上涂覆的 WS₂ 纳米片覆盖层显著提高了传感灵敏度, 实验中最高灵敏度最高可达 2459.3 nm/RIU 。Kaushik 等^[78]提出了一种用于大肠杆菌检测的二硫化钼(MoS₂)纳米片功能化的光纤 SPR 传感器, 该生物传感器的灵敏度可达 1646 nm/RIU 。

5 总结与展望

生物传感检测对重大疾病的早期筛查诊断、辅助用药、预后评估等具有重要意义, 但其低浓度特性对传感系统的分辨率提出了很高的要求。基于 SPR 的生物检测技术具有灵敏度高、无需标记、操作简便等优点, 在生物标志物的检测方面潜力巨大。基于 SPR 的棱镜、光栅、光纤 3 种结构的生物传感器各有优势和特长: 在棱镜-耦合结构中, 利用棱镜和光路结构的变化, 可以实现传感器的大范围、小型化检测; 在光栅结构中, 采用光栅参数优化和特殊光栅结构设计, 可以实现传感器的高精度检测; 光纤耦合结构具有灵敏和灵活等优势, 采用各种功能型光纤和光纤光栅, 可以实现多种的生物分子检测。基于 SPR 的生物传感器发展趋于高精度、集成化和智能化, 但 SPR 生物传感器仍有两个关键问题需要解决: 如何进一步提升传感器对生物分子的检测极限; 预处理复杂导致原始样品的直接检测难以实现。

1) 使用高折射率介电薄膜, 可以通过高电子迁移率和电场耦合实现高灵敏度和宽检测范围。2) 利用金属微纳米结构, 可以实现两种共振现象之间的电场耦合, 降低检出限, 实现小分子生物样品的分型。3) 使用表面防污材料, 可以增强传感器的特异性吸附, 实现高抗干扰性和低检测限。在过去的研究中, 研究人员提出了多种方法来实现生物样品的高精度检测, 利用光纤实现便携式高精度传感器在未来大有潜力。随着工艺的成熟以及人工智能的发展, SPR 生物传感在实现生物分子的高精度检测和简化检测步骤方面取得了长足进展^[63]。最后, 为满足在医疗诊断、食品安全、环境监测等领域实际应用的需求, SPR 生物传

感器未来的研究还应致力于进一步提高多参数测量和长时间实时监测的稳定性能。

参 考 文 献

- [1] Soler M, Huertas C S, Lechuga L M. Label-free plasmonic biosensors for point-of-care diagnostics: a review[J]. *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 2019, 19(1): 71-81.
- [2] Caucheteur C, Guo T, Albert J. Review of plasmonic fiber optic biochemical sensors: improving the limit of detection[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2015, 407(14): 3883-3897.
- [3] Miura N, Sasaki M, Gobi K V, et al. Highly sensitive and selective surface plasmon resonance sensor for detection of sub-ppb levels of benzo[a]pyrene by indirect competitive immunoreaction method[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2003, 18(7): 953-959.
- [4] 马金英, 刘铁根, 江俊峰, 等. 光纤表面等离子体共振传感灵敏度提高研究进展[J]. *中国激光*, 2021, 48(19): 1906002.
Ma J Y, Liu T G, Jiang J F, et al. Progress in sensitivity enhancement for optical fibre surface plasmon resonance sensing[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2021, 48(19): 1906002.
- [5] Wood R W. XLII. On a remarkable case of uneven distribution of light in a diffraction grating spectrum[J]. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 1902, 4(21): 396-402.
- [6] Fano U. The theory of anomalous diffraction gratings and of quasi-stationary waves on metallic surfaces (Sommerfeld's waves)[J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 1941, 31(3): 213-222.
- [7] 段媛媛, 杨成丽, 周建刚, 等. 基于 SPR 生物传感器的免疫学检测[J]. *生物技术通讯*, 2002, 13(4): 264-268.
Duan Y Y, Yang C L, Zhou J G, et al. Surface plasmon resonance biosensor-based immunoassays[J]. *Letters in Biotechnology*, 2002, 13(4): 264-268.
- [8] Kretschmann E, Raether H. Notizen: radiative decay of non radiative surface plasmons excited by light[J]. *Zeitschrift Für Naturforschung A*, 1968, 23(12): 2135-2136.
- [9] Cullen D C, Brown R G W, Lowe C R. Detection of immuno-complex formation via surface plasmon resonance on gold-coated diffraction gratings[J]. *Biosensors*, 1987, 3(4): 211-225.
- [10] Jorgenson R C, Yee S S. A fiber-optic chemical sensor based on surface plasmon resonance[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 1993, 12(3): 213-220.
- [11] Ahn S W, Steier W H, Kuo Y H, et al. Integration of electro-optic polymer modulators with low-loss fluorinated polymer waveguides[J]. *Optics Letters*, 2002, 27(23): 2109-2111.
- [12] Liedberg B, Nylander C, Lunström I. Surface plasmon resonance for gas detection and biosensing[J]. *Sensors and Actuators*, 1983, 4: 299-304.
- [13] Nylander C, Liedberg B, Lind T. Gas detection by means of surface plasmon resonance[J]. *Sensors and Actuators*, 1982, 3: 79-88.
- [14] 赵晓君, 王珍, 许汉英, 等. 表面等离子体激元共振光化学传感器的研究[J]. *高等学校化学学报*, 1998, 19(8): 1214-1218.
Zhao X J, Wang Z, Xu H Y, et al. Studies on surface plasmon resonance sensor[J]. *Chemical Research in Chinese Universities*, 1998, 19(8): 1214-1218.
- [15] 赵晓君, 王珍, 梁枫, 等. 基于表面等离子体激元共振的葡萄糖光化学传感器的研究[J]. *分析化学*, 1998, 26(11): 1320-1323.
Zhao X J, Wang Z, Liang F, et al. Optical chemical glucose sensor based on surface plasmon resonance[J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 1998, 26(11): 1320-1323.
- [16] 牟颖, 赵晓君, 王珍, 等. γ -干扰素 DNA 传感器组装过程的表面等离子体共振研究[J]. *化学学报*, 2000, 58(5): 500-504.
Mu Y, Zhao X J, Wang Z, et al. The study on assembling process of IFN- γ DNA sensor by surface plasmon resonance[J]. *Acta Chimica Sinica*, 2000, 58(5): 500-504.
- [17] 赵晓君, 牟颖, 王珍, 等. 基于表面等离子体共振的白蛋白免疫传感器的研究[J]. *高等学校化学学报*, 1999, 20(5): 704-708.
Zhao X J, Mu Y, Wang Z, et al. Studies on an immunosensor of albumin based on surface plasmon resonance[J]. *Chemical Journal of Chinese Universities*, 1999, 20(5): 704-708.
- [18] 徐厚祥, 徐彬, 熊吉川, 等. 表面等离子体共振和局域表面等离子体共振技术在病毒检测领域的研究进展[J]. *中国激光*, 2022, 49(15): 1507401.
Xu H X, Xu B, Xiong J C, et al. Research progress of surface plasmon resonance and local surface plasmon resonance in virus detection[J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2022, 49(15): 1507401.
- [19] 齐攀, 马骁, 钟金钢, 等. 无标记快速检测蝇毒磷的表面等离子体共振生物传感器[J]. *激光与光电子学进展*, 2014, 51(8): 082801.
Qi P, Ma X, Zhong J G, et al. Surface plasmon resonance biosensor for rapid unmarked coumaphos detection[J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2014, 51(8): 082801.
- [20] 王健, 王丽英, 孙颖, 等. 核壳型 Fe₃O₄/Au 粒子的制备及其在表面等离子体共振传感器中的应用[J]. *化学学报*, 2010, 68(3): 263-268.
Wang J, Wang L Y, Sun Y, et al. Preparation of core/shell Fe₃O₄/Au nanocomposite and its application to surface plasmon resonance biosensor[J]. *Acta Chimica Sinica*, 2010, 68(3): 263-268.
- [21] Ying M, Zhang H Q, Zhao X J, et al. An optical biosensor for monitoring antigen recognition based on surface plasmon resonance using avidin-biotin system[J]. *Sensors*, 2001, 1(3): 91-101.
- [22] 孙颖, 曹彦波, 王兴华, 等. 小型波长检测型表面等离子体共振分析仪的设计与研制[J]. *分析化学*, 2011, 39(10): 1537-1542.

- Sun Y, Cao Y B, Wang X H, et al. Design and development of miniaturized wavelength modulation surface plasmon resonance analyzer[J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2011, 39(10): 1537-1542.
- [23] 田媛, 陈艳华, 毕淑云, 等. 表面等离子体共振传感器研究头孢菌素类药物与白蛋白的相互作用[J]. 分析化学, 2006, 34(7): 967-970.
- Tian Y, Chen Y H, Bi S Y, et al. Study of interaction of cephalosporins with human serum albumin by acousto-optic tunable filter-surface plasmon resonance biosensor [J]. Chinese Journal of Analytical Chemistry, 2006, 34(7): 967-970.
- [24] 刘霞, 孙颖, 宋大千, 等. 蒽醌类药物与人血清白蛋白相互作用的研究[J]. 分析科学学报, 2006, 22(4): 393-396.
- Liu X, Sun Y, Song D Q, et al. Investigation of the interaction between anthraquinone and human serum albumin[J]. Journal of Analytical Science, 2006, 22(4): 393-396.
- [25] 张婉洁, 苏洋, 徐可欣, 等. 一种利用同一表面等离子体共振传感器检测多种残留物的方法[J]. 化学学报, 2010, 68(24): 2574-2580.
- Zhang W J, Su Y, Xu K X, et al. A method for the detection of various residues based on the same surface plasmon resonance sensor[J]. Acta Chimica Sinica, 2010, 68(24): 2574-2580.
- [26] 刘霞, 孙颖, 宋大千, 等. 波长检测型表面等离子体共振生物传感器测定 β -环糊精与血清白蛋白的相互作用[J]. 化学学报, 2007, 65(22): 2544-2548.
- Liu X, Sun Y, Song D Q, et al. Use of wavelength modulation surface plasmon resonance biosensor to study interaction of β -CD with serum albumin[J]. Acta Chimica Sinica, 2007, 65(22): 2544-2548.
- [27] 于永江. 面向小分子检测的 SPR 传感器研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- Yu Y J. Research on SPR sensor for small molecule detection[D]. Changchun: Jilin University, 2013.
- [28] Ong B H, Yuan X C, Tjin S C, et al. Optimised film thickness for maximum evanescent field enhancement of a bimetallic film surface plasmon resonance biosensor[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2006, 114(2): 1028-1034.
- [29] 宋贵才, 全薇. 光波导原理与器件[M]. 北京: 清华大学出版社, 2012: 125-129.
- Song G C, Quan W. Optical waveguide principle and devices[M]. Beijing: Tsinghua University Press, 2012: 125-129.
- [30] Wu S Y, Ho H P, Law W C, et al. Highly sensitive differential phase-sensitive surface plasmon resonance biosensor based on the Mach-Zehnder configuration[J]. Optics Letters, 2004, 29(20): 2378-2380.
- [31] Rong G, Ryckman J D, Mernaugh R L, et al. Label-free porous silicon membrane waveguide for DNA sensing[J]. Applied Physics Letters, 2008, 93(16): 161109.
- [32] Shalabney A, Abdulhalim I. Figure-of-merit enhancement of surface plasmon resonance sensors in the spectral interrogation[J]. Optics Letters, 2012, 37(7): 1175-1177.
- [33] Mukhtar W M, Halim R M, Hassan H. Optimization of SPR signals: monitoring the physical structures and refractive indices of prisms[J]. EPJ Web of Conferences, 2017, 162: 01001.
- [34] Qi P, Zhou B W, Zhang Z B, et al. Phase-sensitivity-doubled surface plasmon resonance sensing via self-mixing interference[J]. Optics Letters, 2018, 43(16): 4001-4004.
- [35] Shan Y, Hu G H, Grilli M L, et al. Measuring ultrathin metal coatings using SPR spectroscopic ellipsometry with a prism-dielectric-metal-liquid configuration[J]. Optics Express, 2019, 27(6): 7912-7921.
- [36] Xu L P, Luo L, Wu H, et al. Measurement of chiral molecular parameters based on a combination of surface plasmon resonance and weak value amplification[J]. ACS Sensors, 2020, 5(8): 2398-2407.
- [37] Piliarik M, Vala M, Tichý I, et al. Compact and low-cost biosensor based on novel approach to spectroscopy of surface plasmons[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2009, 24(12): 3430-3435.
- [38] Pasqualotto E, Ruffato G, Sonato A, et al. Plasmonic platforms for innovative surface plasmon resonance configuration with sensing applications[J]. Microelectronic Engineering, 2013, 111: 348-353.
- [39] Guner H S, Ozgur E, Kokturk G, et al. A smartphone based surface plasmon resonance imaging (SPRI) platform for on-site biodetection[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2017, 239: 571-577.
- [40] Sun Y, Sun S W, Wu M, et al. Refractive index sensing using the metal layer in DVD-R discs[J]. RSC Advances, 2018, 8(48): 27423-27428.
- [41] Kuo C W, Wang S H, Lo S C, et al. Sensitive oligonucleotide detection using resonant coupling between Fano resonance and image dipoles of gold nanoparticles[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2022, 14(12): 14012-14024.
- [42] 龙思琪. 光栅耦合型 SPR 传感器性能提升的研究[D]. 无锡: 江南大学, 2021.
- Long S Q. Study on performance improvement of grating coupled SPR sensor[D]. Wuxi: Jiangnan University, 2021.
- [43] Mao P L, Luo Y H, Chen C Y, et al. Design and optimization of surface plasmon resonance sensor based on multimode fiber[J]. Optical and Quantum Electronics, 2015, 47(6): 1495-1502.
- [44] Suzuki H, Sugimoto M, Matsui Y, et al. Effects of gold film thickness on spectrum profile and sensitivity of a multimode-optical-fiber SPR sensor[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2008, 132(1): 26-33.
- [45] Dong J L, Zhang Y X, Wang Y J, et al. Side-polished few-mode fiber based surface plasmon resonance biosensor[J]. Optics Express, 2019, 27(8): 11348-11360.
- [46] Piliarik M, Homola J, Maníková Z, et al. Surface plasmon resonance sensor based on a single-mode polarization-maintaining optical fiber[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2003, 90(1/2/3): 236-242.
- [47] 王一晴, 齐跃峰, 曹子尧, 等. 基于银/高纯铜复合膜的表面等离子体共振折射率传感器[J]. 光学学报, 2023,

- 43(3): 0328001.
Wang Y Q, Qi Y F, Cao Z Y, et al. Surface plasmon resonance refractive index sensor based on silver/high-purity indium composite film[J]. Acta Optica Sinica, 2023, 43(3): 0328001.
- [48] 吕清明, 罗彬彬, 杨琪, 等. 基于双通道探针式 81° 倾斜光纤光栅的甲胎蛋白免疫检测[J]. 光学学报, 2021, 41(7): 0706004.
Lü Q M, Luo B B, Yang Q, et al. Immunodetection of alpha-fetoprotein based on dual-channel probe type 81° tilted fiber grating[J]. Acta Optica Sinica, 2021, 41(7): 0706004.
- [49] 施伟华, 穆蓉秋, 张凌. 基于光子晶体光纤的生物质量浓度与温度双参量传感[J]. 激光与光电子学进展, 2022, 59(13): 1328001.
Shi W H, Mu R Q, Zhang L. Biological mass concentration and temperature dual parametric sensing based on photonic crystal fiber[J]. Laser & Optoelectronics Progress, 2022, 59(13): 1328001.
- [50] Pollet J, Delpont F, Janssen K P F, et al. Fast and accurate peanut allergen detection with nanobead enhanced optical fiber SPR biosensor[J]. Talanta, 2011, 83(5): 1436-1441.
- [51] Zhang L D, Fang M. Nanomaterials in pollution trace detection and environmental improvement[J]. Nano Today, 2010, 5(2): 128-142.
- [52] Cennamo N, D' Agostino G, Pesavento M, et al. High selectivity and sensitivity sensor based on MIP and SPR in tapered plastic optical fibers for the detection of l-nicotine[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2014, 191: 529-536.
- [53] Mouvet C, Harris R D, Maciag C, et al. Determination of simazine in water samples by waveguide surface plasmon resonance[J]. Analytica Chimica Acta, 1997, 338(1/2): 109-117.
- [54] Chiu M H, Wang S F, Chang R S. D-type fiber biosensor based on surface-plasmon resonance technology and heterodyne interferometry[J]. Optics Letters, 2005, 30(3): 233-235.
- [55] Wang S F, Chiu J S, Wang M J. Optical fiber biosensor based on multiple total internal reflections in heterodyne interferometry[J]. Proceedings of SPIE, 2007, 6423: 64231H.
- [56] Srivastava S K, Gupta B D. A multitapered fiber-optic SPR sensor with enhanced sensitivity[J]. IEEE Photonics Technology Letters, 2011, 23(13): 923-925.
- [57] Yu H Q, Xiong L B, Chen Z H, et al. Ultracompact and high sensitive refractive index sensor based on Mach-Zehnder interferometer[J]. Optics and Lasers in Engineering, 2014, 56: 50-53.
- [58] Rifat A A, Mahdiraji G A, Chow D M, et al. Photonic crystal fiber-based surface plasmon resonance sensor with selective analyte channels and graphene-silver deposited core[J]. Sensors, 2015, 15(5): 11499-11510.
- [59] Bekmurzayeva A, Dukenbayev K, Shaimerdenova M, et al. Etched fiber Bragg grating biosensor functionalized with aptamers for detection of thrombin[J]. Sensors, 2018, 18(12): 4298.
- [60] Udós W, Ooi C W, Tan S H, et al. Label-free surface-plasmon resonance fiber grating biosensor for Hand-foot-mouth disease (EV-A71) detection[J]. Optik, 2021, 228: 166221.
- [61] Li X G, Gong P Q, Zhao Q M, et al. Plug-in optical fiber SPR biosensor for lung cancer gene detection with temperature and pH compensation[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2022, 359: 131596.
- [62] Chen S M, Zhang C, Wang J H, et al. A fiber Bragg grating sensor based on cladding mode resonance for label-free biosensing[J]. Biosensors, 2023, 13(1): 97.
- [63] Wang Q, Ren Z H, Zhao W M, et al. Research advances on surface plasmon resonance biosensors[J]. Nanoscale, 2022, 14(3): 564-591.
- [64] Panda A, Pukhrambam P D, Keiser G. Performance analysis of graphene-based surface plasmon resonance biosensor for blood glucose and gas detection[J]. Applied Physics A, 2020, 126(3): 153.
- [65] Daher M G, Taya S A, Colak I, et al. Surface plasmon resonance biosensor based on graphene layer for the detection of waterborne bacteria[J]. Journal of Biophotonics, 2022, 15(5): 202200001.
- [66] Hu W J, Huang Y Y, Chen C Y, et al. Highly sensitive detection of dopamine using a graphene functionalized plasmonic fiber-optic sensor with aptamer conformational amplification[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2018, 264: 440-447.
- [67] Wang Q, Jing J Y, Wang B T. Highly sensitive SPR biosensor based on graphene oxide and staphylococcal protein a co-modified TFBG for human IgG detection[J]. IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement, 2019, 68(9): 3350-3357.
- [68] Hossain M B, Akib T B A, Abdulrazak L F, et al. Numerical modeling of graphene-coated fiber optic surface plasmon resonance biosensor for BRCA1 and BRCA2 genetic breast cancer detection[J]. Optical Engineering, 2019, 58(3): 037104.
- [69] Sadeghi Z, Hajiani T, Shirvani H. Optical properties of anisotropic phosphorene-graphene nanotubes and their application as label-free SPR biosensors in IR[J]. Materials Science and Engineering: B, 2022, 278: 115615.
- [70] Kaur V, Singh S. Design of D-Shaped PCF-SPR sensor with dual coating of ITO and ZnO conducting metal oxide [J]. Optik, 2020, 220: 165135.
- [71] Lao J J, Han L Z, Wu Z, et al. Gold nanoparticle-functionalized surface plasmon resonance optical fiber biosensor: *in situ* detection of thrombin with 1 n·M detection limit[J]. Journal of Lightwave Technology, 2019, 37(11): 2748-2755.
- [72] Dolci M, Bryche J F, Moreau J, et al. Investigation of the structure of iron oxide nanoparticle assemblies in order to optimize the sensitivity of surface plasmon resonance-based sensors[J]. Applied Surface Science, 2020, 527: 146773.
- [73] Islam M R, Iftekher A N M, Hasan K R, et al. Design and analysis of a biochemical sensor based on surface plasmon resonance with ultra-high sensitivity[J]. Plasmonics, 2021, 16(3): 849-861.

- [74] Haes A J, Hall W P, Chang L, et al. A localized surface plasmon resonance biosensor: first steps toward an assay for Alzheimer's disease[J]. *Nano Letters*, 2004, 4(6): 1029-1034.
- [75] 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.
- [76] Ashrafi T M S, Mohanty G. Highly sensitive GaN-WS₂-based surface plasmon resonance sensor: a theoretical approach[J]. *Plasmonics*, 2022, 17(4): 1673-1680.
- [77] Wang H, Zhang H, Dong J L, et al. Sensitivity-enhanced surface plasmon resonance sensor utilizing a tungsten disulfide (WS₂) nanosheets overlayer[J]. *Photonics Research*, 2018, 6(6): 485-491.
- [78] Kaushik S, Tiwari U K, Pal S S, et al. Rapid detection of *Escherichia coli* using fiber optic surface plasmon resonance immunosensor based on biofunctionalized Molybdenum disulfide (MoS₂) nanosheets[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2019, 126: 501-509.