

# 基于纳米磁珠放大的高灵敏度纳米光纤生化传感器

代 方<sup>1,2</sup> 李凯伟<sup>1</sup> 周文超<sup>1</sup> 张 威<sup>3</sup> 余慕欣<sup>1,2</sup> 柳常清<sup>4</sup> 吴一辉<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 中国科学院长春光学精密机械与物理研究所应用光学国家重点实验室, 吉林 长春 130033

<sup>2</sup> 中国科学院大学, 北京 100049; <sup>3</sup> 中国科学院苏州生物医学工程技术研究所, 江苏 苏州 215163

<sup>4</sup> 长春理工大学机电工程学院, 吉林 长春 130033

**摘要** 为满足临床诊断对生化传感器灵敏度和特异性的要求,研究了纳米磁珠对纳米光纤光传输特性的影响,以及纳米磁珠作为标记物同时完成目标待测物提纯和高灵敏度检测的可能性。详细介绍了锥形纳米光纤传感器的制备过程、表面处理方法和纳米磁珠的处理方法,设计实验检测到了直径200~300 nm的单个纳米磁珠,验证了纳米磁珠的强信号放大作用,并通过实验验证了磁珠同时用作分离提纯和灵敏度增强的方案在纳米光纤传感器上的可行性。

**关键词** 传感器;纳米光纤;纳米磁珠;单纳米粒子检测;生化检测

**中图分类号** O439 **文献标识码** A **doi**: 10.3788/AOS201434.1206003

## Highly Sensitive Optical Nanofiber Bio-Chemical Sensor Based on Magnetic Nanoparticles Amplification

Dai Fang<sup>1,2</sup> Li Kaiwei<sup>1</sup> Zhou Wenchao<sup>1</sup> Zhang Wei<sup>3</sup> Yu Muxin<sup>1,2</sup>  
Liu Changqing<sup>4</sup> Wu Yihui<sup>1</sup>

<sup>1</sup> State Key Laboratory of Applied Optics, Changchun Institute of Optics, Fine Mechanics and Physics, Chinese Academy of Sciences, Changchun, Jilin 130033, China

<sup>2</sup> University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

<sup>3</sup> Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, Suzhou, Jiangsu 215163, China

<sup>4</sup> College of Mechanical & Electrical Engineering, Changchun University of Technology and Science, Changchun, Jilin 130033, China

**Abstract** In order to meet the requirements of high sensitivity and specificity of clinical diagnosis, the effects of magnetic nanoparticles (MNPs) on the transmission performance of optical nanofiber are studied, as well as the possibility of MNPs functioned as labels to enhance the sensitivity of bio-chemical detection and the purification of the determinand. The fabrication process of tapered optical nanofiber sensors, functionalization of optical nanofiber biosensors and MNPs are presented. Experiments are designed, the amplification function of MNPs is verified, and single MNP with the diameter from 200 nm to 300 nm is successfully resolved by optical nanofiber biosensor. The results of experiments demonstrate that the project of using MNPs as separation, purification and enhancing of sensitivity, can work well on optical nanofibers.

**Key words** sensors; optical nanofiber; magnetic nanoparticle; single particle detection; biochemical detection

**OCIS codes** 060.2370; 060.4005; 170.3890; 290.2200

**收稿日期**: 2014-06-04; **收到修改稿日期**: 2014-07-18

**基金项目**: 国家863计划(2012AA040503)、国家自然科学基金重点基金(11034007)、国家青年科学基金项目(61102023)、吉林省科技发展计划项目(20120329)、吉林省自然科学基金(20101502)、中国科学院科研装备研制项目(yz201353)

**作者简介**: 代 方(1990—),女,硕士研究生,主要从事高灵敏度纳米光纤生物传感器方面的研究。

E-mail: dai\_fang@yahoo.com

**导师简介**: 吴一辉(1965—),女,研究员,博士生导师,主要从事微光机电系统、光学传感器、声波传感器等方面的研究。

E-mail: yihuiwu@ciomp.ac.cn(通信联系人)

本文电子版彩色效果请详见中国光学期刊网 www.opticsjournal.net

## 1 引 言

纳米光纤消逝场传感器以其灵敏度高、结构简单、成本低廉、便于集成、抗电磁干扰能力强等优点,受到日益广泛的关注。纳米光纤生化传感器与其他免疫检测手段相比具有响应快、灵敏度高、体积小等优势,且具备阵列化和多目标同时检测的巨大潜力,是一种功能强大的光学生化检测手段<sup>[1-5]</sup>。随着纳米技术的进步,高灵敏度生物传感器逐渐涌现,在复杂检测环境中,如在血清、唾液、尿液、食物、污水等环境中,实现高选择性、高可靠性检测的需要显得尤为迫切。纳米磁珠因其磁性分离技术目前已被广泛地应用于生物医学的快速分离纯化和检测等领域中,利用磁性纳米微粒载体结合的抗原或抗体进行免疫分析,具有特异性高、分离快、重现性好等特点<sup>[6-7]</sup>。为满足生化检测对选择性和灵敏度的要求,有研究工作者通过复杂的表面处理技术将纳米磁珠与其他生物标志物结合用于光学生化检测,如纳米磁珠与酶结合<sup>[8]</sup>或与量子点<sup>[9-10]</sup>结合用于光纤生化传感器检测食品或环境中细菌的浓度,上述研究在获得良好的检测性能的同时带来了操作步骤繁琐、设备复杂、检测速率慢等缺点。

基于以上问题,本文从理论和实验两方面验证了纳米磁珠也可作为光学生化检测的标记物放大生物检测信号,采用热拉伸法制备出表面光滑的低损耗纳米光纤,解决了传感探头封装的难题。在本实验室前期工作<sup>[11]</sup>的基础上,提出了基于纳米磁珠放大的高灵敏度纳米光纤生化传感器,进一步改善了纳米光纤生化传感器的性能,为研制出成本低、尺寸小、灵敏度高、特异性好的微生化分析仪器提供了一种具有良好应用前景的设计方案。

## 2 纳米磁珠对纳米光纤传输特性影响的理论分析

当光在光纤中传输时,在低折射率的包层中会有在垂直于轴向传播方向迅速衰减的消逝场。纳米小球对光纤传输特性的影响是通过其对光纤消逝场的散射和吸收造成的。采用有限差分光束传播法(FD-BPM)<sup>[12]</sup>模拟分析了小球与光纤消逝场相互作用,结果如图1所示,左图为某时刻直径为500 nm的纳米光纤剖面上电磁场的电场分量分布情况,右图为纳米光纤表面存在纳米小球时,小球对光纤消逝场的散射和吸收作用。从图中可看出小球对于光纤消逝场有明显的散射作用,且光纤输出端的电场分量相比

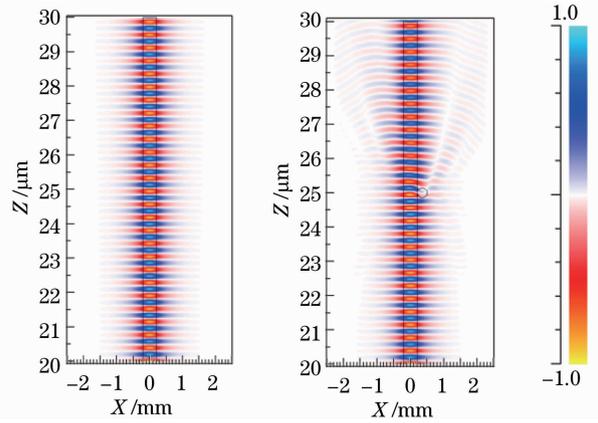


图1 纳米小球对光纤消逝场散射和吸收的仿真结果  
Fig. 1 Numerical results showing the pattern of the evanescent field scattered and absorbed by a nanoparticle adsorbed on a nanofiber

输入端相应变弱。

纳米小球对光纤消逝场能量吸收和散射的总和称为消光度。纳米光纤消逝场的散射损耗与外界吸收媒质对消逝场的吸收损耗具有相同的效果,因此可以用相同的数学模型表示。当小球之间间隔足够远时,可以认为小球是相互独立的,即小球之间不会相互影响局域场分布,因此多个小球的共同散射效果就是所有小球散射的线性叠加<sup>[13]</sup>。则

$$P_{\text{out}} = P_{\text{in}} \exp(-\eta_s Q_{\text{ext}} N). \quad (1)$$

式中  $P_{\text{in}}$ 、 $P_{\text{out}}$  分别为纳米光纤的输入光功率和输出光功率,  $Q_{\text{ext}}$  为微纳米小球的消光效率,  $\eta_s$  为有效消逝场功率占有率,  $N$  为纳米小球的总数目。

纳米小球的消光效率  $Q_{\text{ext}}$  与颗粒的大小、介电常数和磁导率相关,其对光的散射和吸收, Mie 早于1908年通过解麦克斯韦方程组给出了精确的数学解<sup>[14]</sup>。米氏因子  $a_n$ 、 $b_n$  的表达式如下:

$$a_n = \frac{\mu n^2 J_n(mx) [x J_n(x)]' - \mu_1 J_n(x) [mx J_n(mx)]'}{\mu m^2 J_n(mx) [x H_n^{(1)}(x)]' - \mu_1 H_n^{(1)}(x) [mx J_n(mx)]'}, \quad (2)$$

$$b_n = \frac{\mu_1 J_n(mx) [x J_n(x)]' - \mu J_n(x) [mx J_n(mx)]'}{\mu_1 J_n(mx) [x H_n^{(1)}(x)]' - \mu H_n^{(1)}(x) [mx J_n(mx)]'}, \quad (3)$$

式中  $\mu$ 、 $\mu_1$ 、 $J_n$  和  $H_n^{(1)}$  分别为小球外界介质的磁导率、小球的磁导率、第一类  $n$  阶贝塞尔函数和汉克函数,且有

$$x = \frac{2\pi n_{\text{medium}} a}{\lambda}, \quad (4)$$

$$m = \frac{n_{\text{sphere}}}{n_{\text{medium}}}. \quad (5)$$

根据米氏因子,微纳米小球的散射效率  $Q_{\text{sca}}$ 、消光效率  $Q_{\text{ext}}$ 、吸收效率  $Q_{\text{abs}}$  具体表达式如下:

$$Q_{\text{sca}} = \frac{2\pi \sum_{n=1}^{\infty} (2n+1) (|a_n|^2 + |b_n|^2)}{\pi a^2}, \quad (6)$$

$$Q_{\text{ext}} = \frac{2\pi \sum_{n=1}^{\infty} (2n+1) \text{Re}\{a_n + b_n\}}{\pi a^2}, \quad (7)$$

$$Q_{\text{abs}} = Q_{\text{ext}} - Q_{\text{sca}}. \quad (8)$$

式中  $a$  为纳米小球半径,  $\text{Re}$  为取实部。

纳米小球对光纤传输能量的损耗除与单个小球本身的消光效率有关,还取决于轴向入射到小球几何横截面上的消逝场功率占有率,即有效消逝场功率占有率  $\eta_s$ 。小球在消逝场内的有效功率占有率主要与光纤消逝场的空间分布和小球在消逝场中的位置相关<sup>[12,15]</sup>。对于本文研究对象,认为纳米小球直接吸附在光纤表面,因此,小球的有效功率占有率由光纤直径和入射波长决定。

令  $\Omega_s$  为微纳米小球的几何横截面,则

$$\eta_s = \iint_{\Omega_s} \frac{p(r, \varphi) r dr d\varphi}{P}, \quad (9)$$

式中  $p(r, \varphi)$  为微纳米小球几何横截面内任意一点的消逝场功率密度,则  $\int_{\Omega_s} p(r, \varphi) r dr d\varphi$  表示轴向入射到微纳米小球几何横截面上的消逝场功率;而  $P$  为该光纤横截面内总功率占有率。

$Q_{\text{ext}} \eta_s$  为纳米磁珠对光纤消逝场的有效消光效率  $Q_{\text{eff}}$ ,则可表示为

$$Q_{\text{eff}} = Q_{\text{ext}} \iint_{\Omega_s} \frac{p(r, \varphi) r dr d\varphi}{P}. \quad (10)$$

基于上述理论分析,分别计算直径为 50、100、200、300、400、500 nm 的纳米磁珠对直径为 500 nm 的纳米光纤的有效消光效率随工作波长的变化关系,如图 2 所示,其中  $D_s$  为纳米小球直径。50 nm 和 100 nm 的纳米磁珠对 500 nm 纳米光纤的消光效率分别为  $1.54 \times 10^{-4}$  和  $1.89 \times 10^{-3}$ ,若要用纳米光纤检测到单个 50 nm 和 100 nm 的纳米磁珠,对探测器的要求较高,难以实现。400 nm 和 500 nm 的磁珠对纳米光纤有很高的消光效率,分别为 0.055 和 0.08,但是考虑到其质量较大,在溶液中易沉淀,不适合用作生化检测标记物。而直径为 200~300 nm 的磁珠,其对 500 nm 纳米光纤的消光效率分别为 0.015 和 0.035,作为光学检测标记物时,500 nm 的纳米光纤和普通的探测器即能满足单纳米粒子检

测的要求,且在溶液中能保持较好悬浮性。综合对纳米磁珠消光效率和溶液中悬浮性的考虑,200~300 nm 的纳米磁珠最适合与纳米光纤传感器结合实现前处理和信号放大的双重功能,因而本文选择 200~300 nm 的纳米磁珠作为研究对象从理论和实验两方面验证纳米磁珠作为生化检测标记物的功能。

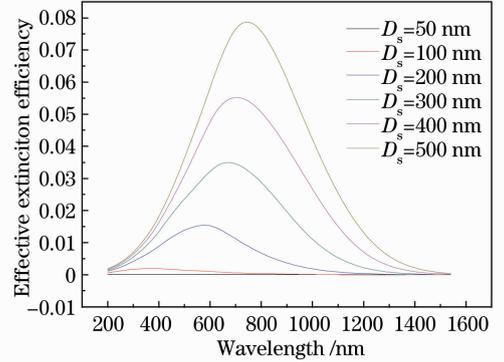


图 2 纳米磁珠的有效消光效率随波长变化的关系  
Fig. 2 Variation of effective extinction efficiency as a function of wavelength

图 3(a)为根据上述理论分析计算得 200 nm 和 300 nm 的纳米磁珠的吸收效率  $Q_{\text{abs}}$ 、散射效率  $Q_{\text{sca}}$  和消光效率  $Q_{\text{ext}}$  随工作波长变化的关系。从图中可看出,磁珠的吸收效率随着波长的增加先增大再减小,在可见光波段有较为平坦的吸收峰;散射效率随着波长增大而减小。在可见光波段,对于所研究范围内的纳米磁珠,其散射作用明显比吸收作用强,因而采用纳米磁珠对生化检测信号进行放大主要利用其散射原理。且在同一波长下,300 nm 的磁珠对光的散射、吸收及总消光作用均比 200 nm 的磁珠强,意味着 300 nm 磁珠放大效果更明显。

根据(9)式可计算出当光纤直径为 500 nm 时,直径为 200 nm 和 300 nm 小球横截面内有效消逝场功率占有率随工作波长变化的关系,如图 3(b)所示。图 3(c)为直径 200 nm 和 300 nm 的磁珠对直径 500 nm 的纳米光纤的有效消光效率  $Q_{\text{eff}}$  与工作波长的关系。可见,对于 200 nm 的磁珠和直径 500 nm 的纳米光纤,工作波长为 600 nm 时消光作用最明显,而 300 nm 的磁珠在工作波长为 680 nm 时消光作用最强,该计算结果对具体生化检测时的纳米磁珠尺寸和工作波长的选取具有指导意义。

图 3(d)显示,当工作波长为 525 nm 时,纳米磁珠对纳米光纤的有效消光效率随纳米光纤直径变化的关系。显然,并非纳米光纤直径越细,磁珠的消光作用就会越强。对于 200 nm 和 300 nm 的磁珠,当

纳米光纤直径在 300~500 nm 时消光作用最明显,且直径在 380 nm 左右时,消光效率有最大值,分别为 0.02047 和 0.03924。理论上,采用直径 380 nm 的纳米光纤和信噪比高于 50:1 的光探测器,当工作

波长为 525 nm 时便能实现单个纳米磁珠检测,从理论上证明了纳米磁珠作为前处理载体的同时也可用于生化检测信号放大,可以大大提高纳米光纤传感器的灵敏度。本文设计实验进一步验证了该结论。

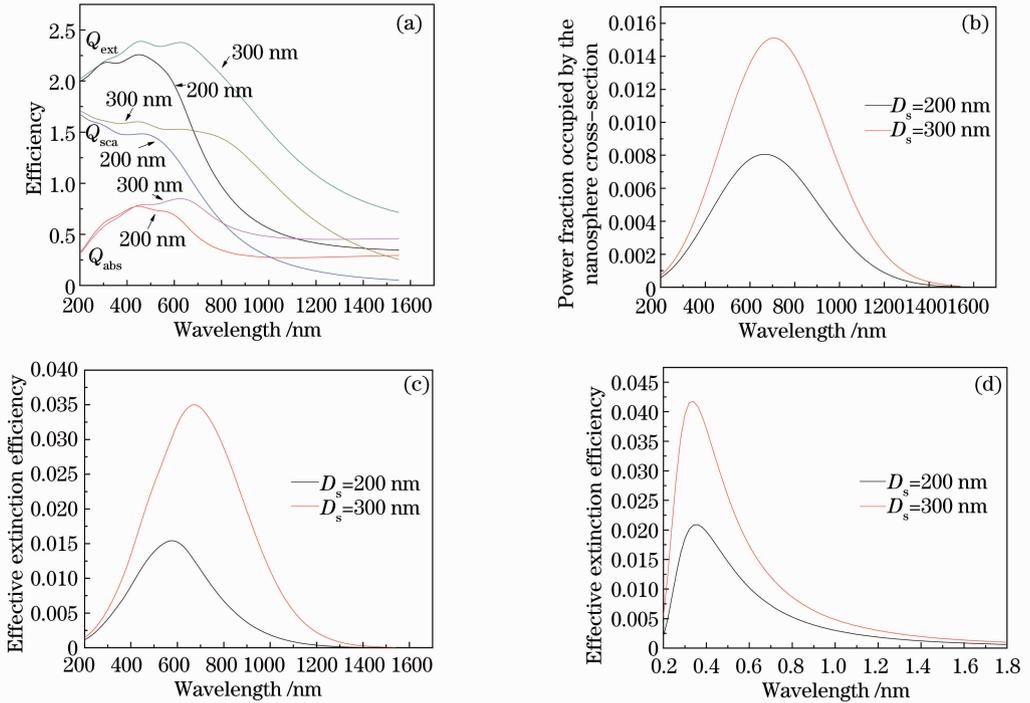


图 3 (a)磁珠的吸收效率、散射效率和消光效率与光波长的关系;(b)纳米磁珠截面内的有效消逝场功率占有率与光波长的关系;(c)纳米磁珠的有效消光系数随波长变化的关系;(d)纳米磁珠的有效消光系数与纳米光纤直径的关系

Fig. 3 (a) Variation of  $Q_{abs}$ ,  $Q_{sca}$ ,  $Q_{ext}$  as a function of wavelength; (b) variation of  $\eta_s$  as a function of wavelength; (c) variation of  $Q_{eff}$  as a function of wavelength; (d) variation of  $Q_{eff}$  of magnetic nanoparticles as a function of nanofiber diameter

### 3 纳米磁珠用于纳米光纤生化传感器的实验研究

#### 3.1 纳米锥形光纤传感器的制备

本文采用热拉伸法制备纳米光纤。热拉伸法不仅加工效率高,而且可控性好,光纤表面质量好,能获得比湿法腐蚀更强的输出光强,为生物修饰和生

化检测提供了良好的前提条件。不同于电弧加热或氢氧焰加热,本实验中采用酒精灯对光纤加热来制备传感光纤。由于酒精灯火焰温度相对低,当拉伸速度足够小时,加工出的纳米锥形光纤锥形过渡区域约有 8 mm,能保证低损耗的绝热传输<sup>[16-17]</sup>。

实验中所使用的光纤为康宁 SMF-28e 型单模光

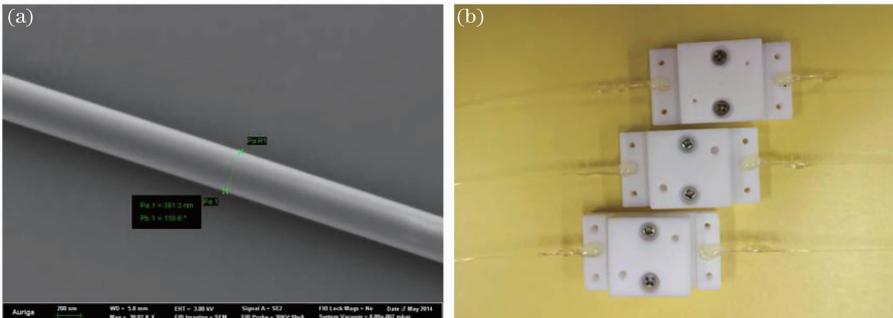


图 4 (a)纳米光纤的扫描电镜图;(b)封装完成的纳米光纤传感器

Fig. 4 (a) SEM image of an optical nanofiber; (b) image of well-encapsulated sensors

纤。图 4(a)为热拉伸法制备的纳米光纤的扫描电镜图(SEM),可见当纳米光纤直径在 500 nm 以下时,仍具备良好的表面性质。为避免污染、方便传感器的使用和携带,制备好的传感光纤必须被封装在样品池中。实验中使用的样品池是机械加工聚四氟乙烯材料得到的带密封盖的样品池。使用三个自由度的位移平台将制备好的纳米光纤两端固定在样品池内,盖上密封盖。封装好的纳米光纤传感器如图 4(b)所示。

### 3.2 纳米光纤传感器和磁珠的表面修饰

#### 3.2.1 光纤表面处理

光纤表面功能化的步骤为:1)清洗,使用浓硫酸与双氧水体积比为 3:1 的混合溶液于 70 °C 处理光纤 10 min。再热水清洗表面 10 min。清洗后光纤表面生成带活性的羟基。2)硅烷化,用丙酮清洗光纤表面,直到彻底清除样品池内的水。采用丙酮与硅烷体积比为 19:1 的混合液处理 2 min,用丙酮多次清洗,移除未参与反应的硅烷。再用去离子水清洗,使硅烷水解 30 min,使光纤表面生成一层活性官能团氨基。3)固定抗体,采用体积比为 10% 的戊二醛水溶液对纳米光纤处理 60 min,处理后光纤表面形成醛基,去离子水清洗光纤表面,再用 0.1 mol/L 的磷酸盐(PBS)缓冲液清洗样品池。加入质量浓度为 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$  的抗体,本次实验为生物素化牛血清蛋白与醛基反应 60 min。使用 10 mg/mL 的牛血清蛋白溶液处理 30 min,封闭光纤表面的空白位点,最后用 PBS 缓冲液清洗 3 次。

#### 3.2.2 磁珠表面处理

理想的磁珠为大小一致的球形颗粒,一般包括两个部分:1)核心顺磁性粒子,形成磁性载体的作用;2)磁珠最外层的化学功能基团(如羟基、氨基、羧基、环氧基等),既可以结合蛋白质成为具有免疫活性的磁珠,同时又保持了磁珠原有的磁性。本文中使用的磁珠(天津贝思乐,直径 0.2~0.3  $\mu\text{m}$ )是表面官能团为环氧基的 FEO 纳米磁珠。取 10  $\mu\text{L}$  纳米磁珠溶液,超声处理 3 min,减少磁珠聚集的可能性。用 0.1 mol/L 的 PBS 缓冲溶液反复清洗 3 次,洗掉悬浮剂等杂质,加入 40  $\mu\text{L}$  PBS 溶液、50  $\mu\text{L}$  饱和硫酸铵溶液和 10  $\mu\text{L}$  质量浓度为 1 mg/mL 的抗原,本次实验采用链霉亲和素,混合均匀,使亲和素与磁珠表面的环氧基在饱和硫酸铵作用下充分反应,制备亲和素包被的免疫纳米磁珠。

### 3.3 基于纳米磁珠放大的纳米光纤传感器实验

实验装置如图 5 所示,光源为绿光 LED,中心

波长为 525 nm,经 40 倍放大显微物镜聚焦后,通过 FC 接口耦合进纳米传感光纤,在光纤的输出端,采用光谱仪进行信号探测,该小型光谱仪对相对光强的分辨率为 0.003,足以满足第二部分理论分析对光探测器提出的要求。

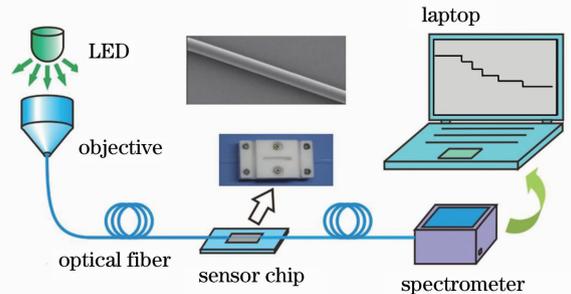


图 5 纳米光纤探测装置图

Fig. 5 Illustration of the experimental setup

## 4 实验结果与分析

将纳米光纤硅烷化,带环氧基的纳米磁珠做开环处理后,向样品池中加入一滴该纳米磁珠悬浊液。由于光谱仪的实时采集速率为每秒 20 次,实验中使用的纳米磁珠悬浊液浓度很低,向去离子水浸泡的样品池中滴入一滴磁珠悬浊液后,纳米磁珠会在溶液中扩散开,从而在一个采样区间内观察到两个以上磁珠吸附到光纤上的可能性大大减小<sup>[18]</sup>。图 6 是纳米光纤的输出光强随时间变化,即输出光强随着纳米磁珠吸附到纳米光纤表面的变化关系,纵坐标为纳米光纤实时输出光强,横坐标为时间。当没有磁珠吸附到光纤上时,输出光强稳定不变;当有纳米磁珠吸附到光纤表面时会带来散射和吸收损耗使输出光强下降。反应进行到 65 s 时,吸附磁珠数量和加入的磁珠数量比例约为 28/1000。

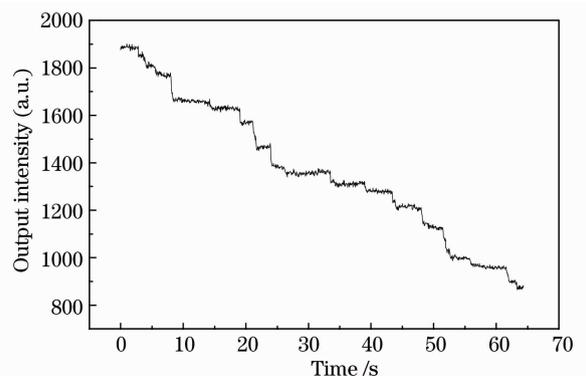
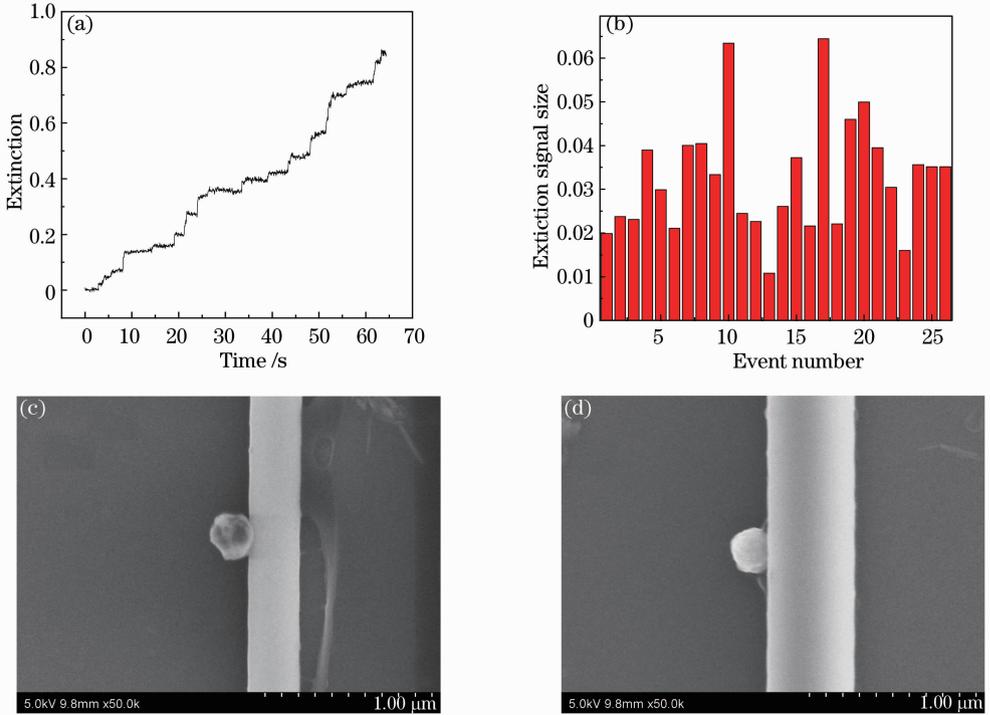


图 6 纳米光纤输出光强随着纳米磁珠吸附的变化  
Fig. 6 Change of the output intensity with magnetic nanoparticles bind to an optical nanofiber

为方便与第2节理论计算结果进行比较,按照(1)式将输出光强转换成消光度,结果如图7(a)所示,每一个离散的阶跃信号表示一个吸附到光纤表面磁珠的消光度。阶跃信号的高度反映了有效消光效率的大小<sup>[19-20]</sup>。图7(a)中,每一个阶跃信号高度都略有不同。第一个影响因素是纳米磁珠尺寸的不均一性,实验所用磁珠直径为200~300 nm,不同



尺寸的磁珠对纳米光纤的消光效率不同。二是磁珠所吸附在纳米光纤上的位置也有差异,双锥形光纤锥形过渡区的直径比其锥腰直径要大,相应地光纤周围的消逝场深度和能量更小,因而同样大小的磁珠吸附在锥腰部分比其吸附在锥形过渡区带来的散射损失更大。另一个可能的影响因素是已经吸附在光纤上的磁珠对消逝场局域场分布的改变。

图7 (a)消光度随时间变化的关系;(b)消光效率阶跃响应大小的统计图;(c)纳米磁珠吸附在光纤锥腰上的示意图和 (d)纳米磁珠吸附在锥形过渡区域的示意图

Fig.7 (a) Change of the extinction with time; (b) distribution of extinction signal size; (c) SEM image of magnetic nanoparticles adsorbed on taper waist; (d) SEM image of magnetic nanoparticles adsorbed on transition areas

实验所用纳米光纤的锥腰直径为381.3 nm,如图4(a)所示,根据第二部分计算结果,当工作波长为525 nm时,200 nm的磁珠和300 nm的磁珠对380 nm纳米光纤的有效消光效率分别为0.02047和0.03924。图7(b)中统计了每个阶跃信号所表示有效消光效率的大小,大部分都集中在0.02~0.04之间,与理论计算吻合良好;第17个、第20个阶跃信号,其表示的消光损耗分别是0.06448和0.04997,略大于理论计算的结果,造成这种现象的可能原因是磁珠的聚集,虽然在实验之前进行了超声处理,磁珠的聚集依然难以避免。而第13个、第23个阶跃信号略小于理论计算结果,可能原因是磁珠并未吸附在纳米光纤锥腰处,而是吸附在直径比较粗的锥形过渡区,图7(c)、(d)分别为纳米磁珠吸附在光纤锥腰区域和锥形过渡区域扫描电镜图。综

上所述,实验结果充分验证了理论分析,证明了纳米光纤对单个纳米磁珠的响应能力,证明了纳米磁珠作为标记物可用于光学生化检测,增强检测灵敏度。

图8为基于纳米磁珠放大的纳米光纤传感器的生化检测响应曲线,纵坐标为相对输出光强,横坐标为反应时间。纳米光纤生化传感器和纳米磁珠按照3.2节所述进行表面功能化处理,在光纤表面固定一层生物素化的牛血清蛋白,纳米磁珠表面包被链霉菌亲和素制成免疫磁珠,进行免疫生化检测。如图8可见,纳米磁珠和纳米光纤生化传感器结合进行生化检测时有很明显的响应,说明免疫磁珠能通过抗原抗体反应吸附在纳米光纤表面,引起光纤传输特性改变,采用纳米磁珠进行前处理和生化检测信号放大的双重功能可以在纳米光纤传感器上发挥作用。虽然纳米磁珠与纳米光纤生化传感器结合用

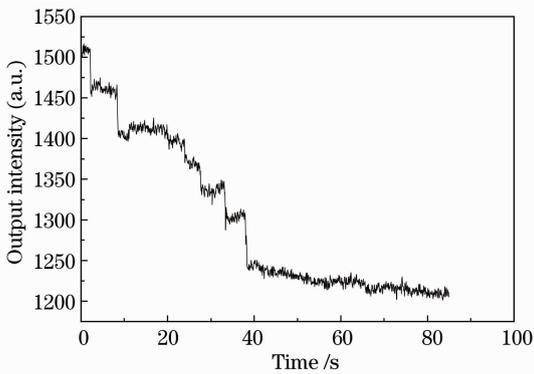


图 8 纳米光纤输出光强随着免疫磁珠吸附的变化

Fig. 8 Variation of output intensity as immuno-magnetic nanoparticles bind to nanofiber

于生化检测的具体参数仍需要优化,如选择最合适的锥形纳米光纤传感器的锥腰直径、纳米磁珠的尺寸、磁珠上固定抗体时磁珠与抗体的最优浓度比等,本节实验结果已经可以说明基于纳米磁珠放大的纳米光纤生化传感器是一个很有前景的高灵敏度生化检测手段。

## 5 结 论

提出了一种基于纳米磁珠放大的高灵敏度纳米光纤生化传感器。基于米氏散射原理计算了光纤表面的纳米磁珠对纳米光纤光传输特性的影响,预测出采用纳米光纤可实现纳米磁珠的单粒子探测,并从实验上得以验证。进一步通过免疫生化实验证实了纳米磁珠作为标记物的信号放大作用可用于纳米光纤传感器。结合纳米磁珠的磁性免疫分离技术,能快速有效地从复杂环境中提纯待测物,进一步提高传感器的选择性。本文提出的传感器具有灵敏度高、特异性好、成本低、尺寸小、抗电磁干扰等优点,适用于复杂环境中的高灵敏度检测,如对人血清中前列腺特异抗原(PSA)的检测,结合纳米锥形光纤传感器和纳米磁珠实现低浓度的 PSA 检测。由于纳米光纤、纳米磁珠的制备工艺及纳米磁珠的磁性免疫分离技术都已经相当成熟,因而本文所提出的检测手段易于实用化,将会在医学临床诊断、食品安全检测、环境监测和国防反恐等领域发挥作用。

## 参 考 文 献

- Ning Wang, Yong Zhu, Tiancheng Gong, *et al.*. Multichannel fiber optic Fabry-Perot non-scanning correlation demodulator [J]. *Chin Opt Lett*, 2013, 11(7): 070601.
- Zhengdong Wei, Zhangqi Song, Xueliang Zhang, *et al.*. Miniature temperature sensor based on optical microfiber [J]. *Chin Opt Lett*, 2013, 11(11): 110602.
- Wang Ning, Mao Jieying, Zhu Huafeng, *et al.*. Theoretical

research of intrinsic Fabry-Pérot interferometric fiber pressure sensor [J]. *Laser & Optoelectronics Progress*, 2012, 49(5): 050601.

- 王 宁,毛洁莹,朱化凤,等. 本征法布里珀罗腔光纤压力传感器理论研究[J]. *激光与光电子学进展*, 2012, 49(5): 050601.
- Han Yuqi, Chen Zhe, Yu Jianhui, *et al.*. Side-polished fiber sensing for measurement of nematic liquid crystal orientation [J]. *Acta Optica Sinica*, 2014, 34(2): 0206006.
- 韩玉琪,陈 哲,余健辉,等. 用于向列液晶取向测量的侧边抛磨光纤传感特性研究[J]. *光学学报*, 2014, 34(2): 0206006.
- Jin Shaoshen, Chen Zhe, Wei Qingsong, *et al.*. Add-drop filter by coupling between micro-nano fiber ring and side polished fiber [J]. *Chinese J Lasers*, 2014, 41(8): 0805008.
- 金绍深,陈 哲,卫青松,等. 微纳光纤环与侧边抛磨光纤耦合的上下载滤波器[J]. *中国激光*, 2014, 41(8): 0805008.
- Miriam Colombo, Susana Carregal-Romero, Maria F Casula, *et al.*. Biological applications of magnetic nanoparticles [J]. *Chem Soc Rev*, 2012, 41(11): 4306-4334.
- Sophie Laurent, D Forge, A Roch, *et al.*. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications [J]. *Chem Rev*, 2008, 108(6): 2064-2110.
- Yongcheng Liu, Yanbin Li. Detection of escherichia coli O157:H7 using immunomagnetic separation and absorbance measurement [J]. *J Microbiol Methods*, 2002, 51(3): 369-377.
- Xiaoli Su, Yanbin Li. Quantum dot biolabeling coupled with immunomagnetic separation for detection of escherichia coli O157:H7 [J]. *Anal Chem*, 2004, 76(16): 4806-4810.
- Yu Zhao, Mingqiang Ye, Qiangguo Chao. Simultaneous detection of multifood-borne pathogenic bacteria based on functionalized quantum dots coupled with immunomagnetic separation in food samples [J]. *J Agric Food Chem*, 2009, 57(2): 517-524.
- Kaiwei Li, Guigen Liu, Yihui Wu. Gold nanoparticle amplified optical microfiber evanescent wave absorption biosensor for cancer biomarker detection in serum [J]. *Talanta*, 2014, 120: 419-424.
- Shanshan Wang, Xinyun Pan, Limin Tong. Modeling of nanoparticle-induced Rayleigh-Gans scattering for nanofiber optical sensing [J]. *Opt Commun*, 2007, 276(2): 293-297.
- Liu Guigen. Studies on the Enhancement of Dynamic Range and Sensitivity for Fiber-Optic Biosensor [D]. Beijing: Chinese Academy of Science, 2013. 51-60.
- 刘桂根. 光纤生物传感的动态范围及灵敏度增强效应研究[D]. 北京: 中国科学院大学, 2013. 51-60.
- C F Bohren, D R Huffman. *Absorption and Scattering of Light by Small Particles* [M]. New York: John Wiley & Sons, 1983.
- I D Chremmos, N K Uzunoglu. Integral equation analysis of scattering by a spherical microparticle coupled to a subwavelength-diameter wire waveguide [J]. *J Opt Soc Am A*, 2006, 23(2): 461-467.
- Gao Shujuan. The Propagation Properties of Optical Fiber Tapers and Relative Characteristics [D]. Zhejiang: Zhejiang University, 2008. 18-47.
- 高淑娟. 锥形微纳光纤传输特性研究[D]. 浙江: 浙江大学, 2008. 18-47.
- Alexander Hartung, Sven Brueckner, Hartmut Bartelt. Limits of light guidance in optical nanofibers [J]. *Opt Express*, 2010, 18(4): 3754-3761.
- Andrea M Armani, Rajan P Kulkarni, Scott E Fraser. Label-free, single-molecule detection with optical microcavities [J]. *Science*, 2007, 317(5839): 783-787.
- Jiangang Zhu, Sahin Kaya Özdemir, Lan Yang. Optical detection of single nanoparticles with a subwavelength fiber-taper [J]. *Photon Technol Lett*, 2011, 23(18): 1346-1348.
- Zhengdong Wei, Zhangqi Song, Xueliang Zhang. Microparticle detection with optical microfibers [J]. *IEEE Photon Technol Lett*, 2013, 25(6): 568-571.

栏目编辑: 王晓琰