

等离子体共振光纤光栅生物传感器综述

郭 团

暨南大学光子技术研究院, 广东 广州 510632

摘要 等离子体共振传感技术是当今实用化最强、最有可能实现单分子检测的生物医学检测技术之一。高灵敏度的等离子体共振传感技术与细如发丝的光纤载体相结合,为现代生物传感研究提供了一种可实现在体原位检测的全新方法。系统介绍了基于光纤光栅的等离子体共振生物医学传感机理与关键技术,通过能量汇聚的表面共振场实现了 $10^{-6} \sim 10^{-8}$ RIU 的超高精度折射率测量,为生物医学提供了超低检出限(pM~fM 量级)、特异性及原位实时检测新方法。此外,此类传感器还可提供绝对式/相对式多参量同时检测手段,能有效消除环境干扰影响,确保传感器的稳定性和可靠性。最后,回顾了近些年等离子体共振光纤光栅生物医学传感领域取得的研究进展(包括蛋白、血糖、微生物、气体等样本原位检测),并进行总结和展望。

关键词 传感器; 光纤光栅; 表面等离子激元; 生物医学传感

中图分类号 TU113.6+68; TM923.01

文献标识码 A

doi: 10.3788/AOS201838.0328006

Review on Plasmonic Optical Fiber Grating Biosensors

Guo Tuan

Institute of Photonics Technology, Jinan University, Guangzhou, Guangdong 510632, China

Abstract Plasmonics is one of the most powerful technology for biomedical detection which may realize single molecule detection. The combination of high sensitive plasmonic technology and flexible fiber-optic sensors opens up a multitude of opportunities for cost-effective and relatively simple-to-implement bio-sample detection. The miniaturized size and remote operation ability offer them a multitude of opportunities for single-point sensing in hard-to-reach spaces, even possibly *in vivo*. We briefly review the principle of fiber grating based plasmonic biosensors, and the key properties to achieve unprecedented sensitivities (10^{-6} - 10^{-8} RIU) and limits of detection (pM-fM). Meanwhile, we also demonstrate such sensors provide very controllable cross-sensitivities, absolute and relative measurements of various parameters, and their self-calibration ability to the environmental cross-talk (especially to the temperature fluctuations). Finally, we briefly review the recent developments of the surface and localized affinity studies of the biomolecules for real life problems, the electrochemical actives of electroactive biofilms for clean energy resources and the ultra-highly sensitive sensing in gas.

Key words sensors; fiber gratings; surface plasmons; biochemical sensing

OCIS codes 280.1415; 060.2370; 060.3735; 240.6680

1 引 言

生物传感器可以满足在基因组学、蛋白质组学、医学诊断、环境监测、食品安全等众多领域对快速、准确和原位检测的需求。免标记的光学生物传感器能够实时和直接地观察分子相互作用,归因于它们无需标记就可以感测分子间相互结合引起的折射

率(SRI)变化,实现对生物分子物理与化学作用过程的实时检测。光学传感方法通过提取光波的波长、强度、相位、偏振态等信息获取多维度检测信息,可实现微创、无创安全检测。此外,该光学传感器主要工作于可见和近红外光波波段,此光频范围不仅与待测生物体具有天然的生物相容性(相对于可见光探测,光纤光栅工作的近红外波段对生物组织的损伤

收稿日期: 2017-10-31; **收到修改稿日期:** 2017-12-07

基金项目: 国家优秀青年科学基金(61722505)、广东省特支计划科技创新青年拔尖人才项目(2014TQ01X539)、广州市产学研协同创新重大专项(201604030084)

作者简介: 郭团(1979—),男,博士,教授,博士生导师,主要从事光纤传感器、生物光子学方面的研究。

E-mail: tuanguo@jnu.edu.cn

小、穿透力更强)并且可继承现代通信和显示技术及相关设备(光源、调制器、探测器等),发展潜力巨大。

2 光纤光栅等离子体共振波工作机理与分类

在一系列的光学生物传感器中(基于吸光度、反射率、荧光、折射率变化等),基于电介质和金属相结合的等离子体激元器件特别地引人注目。等离子体激元(金属—电介质界面上的电子振荡)对金属表面上附着的生物分子作用非常敏感,能够精确地提供分子作用过程(附着、结合、解离等)的量化结果。本质上,这是通过监测表面等离子体共振波(SPR)的有效折射率改变实现了精确量化测量。现行标准批量等离子体共振测量通常是使用 Kretschmann 棱镜来完成的,如图 1(a)所示。其工作原理是将玻璃介质中高于反射临界角,并符合 SPR 耦合条件的光束耦合到底部金属薄膜层中,其余光被完全反射。在这种情况下,倏逝波会在金属层和周围的介质层中传播,其穿透深度不会超过工作光波波长^[1]。在满足相位匹配条件^[2-3]下,部分入射光耦合等离子体激元,就减少了特定角度的光反射[图 1(b)中的 θ_0 , 其中 θ_c 表示临界入射角]。该装置通常通过改变波长但保持入射角恒定或通过使用单色光但改变入射角的方法来进行测量。在这两种情况下,光的偏振状态都被设置为平行于入射平面,以保证等离子体波相对于界面正交极化。在此条件下,金属薄膜表面发生的生物分子作用等微观物理化学反应将引起局部 SPR 有效折射率的改变,体现为 SPR 光谱偏移[对应于从 θ_0 到 θ_1 的角度变化,如图 1(b)所示]。这种方法可以实现 $10^{-6} \sim 10^{-7}$ RIU(折射率单位)量级的高灵敏度折射率测量^[1-4]。

虽然基于 Kretschmann 棱镜结构的 SPR 传感器仍然是当今商业应用中最常用的装置,但由于光纤传感器具有许多突出优势,因此已成为科学研究与技术开发的重点。基于光纤的 SPR 传感器具有体积小、结构紧凑的优点,可进入空间狭小的测量环境,进行微量目标检测物的实时检测,甚至体内原位测量,如图 2 所示;与此同时,低损耗的全光纤传导也为远程检测提供了可行性,这使得诸如环境检测(水质、排放物)等宽地域、大面积的远程监测成为可能;在信号提取中,光纤 SPR 传感器还可综合利用光波的波长、强度、相位及偏振态等信息获取多参量检测信息,基于多维度编码、组网方式实现传感区域的多点、多参量、多维度传感。

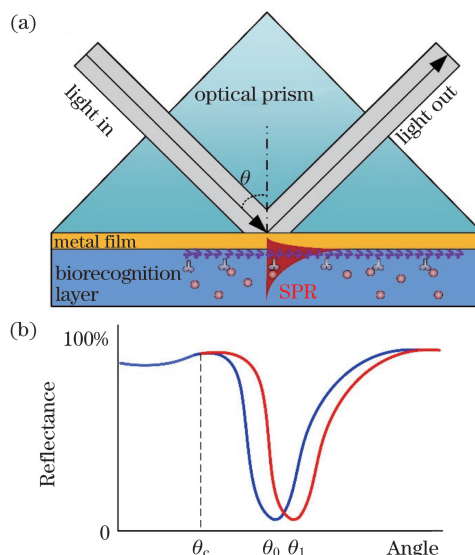


图 1 (a)基于 Kretschmann 棱镜的等离子体传感器; (b)工作原理示意图

Fig. 1 (a) Sketch of the Kretschmann prism configuration used for plasmonic sensing; (b) its sensing principle

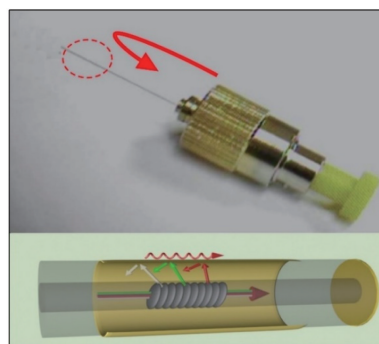


图 2 基于光纤光栅的等离子体传感器示意图

Fig. 2 Sketch of the plasmonic sensor based on fiber grating

为了在光纤表面激发 SPR,需要将在纤芯内传输的光部分耦合到光纤外,使其能够与周围的介质相互作用。最直接的方法是将光纤弯曲^[5-6],或者通过光纤侧剖、蚀刻、拉锥等方法^[7-11]将纤芯能量直接或部分耦合至周围介质中。区别于上述方法,通过在光纤纤芯内刻写新型光纤光栅,可以在不改变光纤自身结构的前提下,实现光波能量从光纤纤芯到光纤包层的有效耦合,进而实现高效率和高稳定度的光纤 SPR 传感。

从光栅结构及模式耦合方式上看,光纤光栅总体上可分为如下类型:1)按光栅周期长短可分为短周期型光栅[图 3(a)~(c)]和长周期型光栅[图 3(d)~(e)];2)按光波耦合模式可分为纤芯-纤芯耦合型光栅[图 3(a)],纤芯-后向包层耦合型光栅[图 3(b)~(c)]和纤芯-前向包层耦合型光栅[图 3(d)~(e)]。

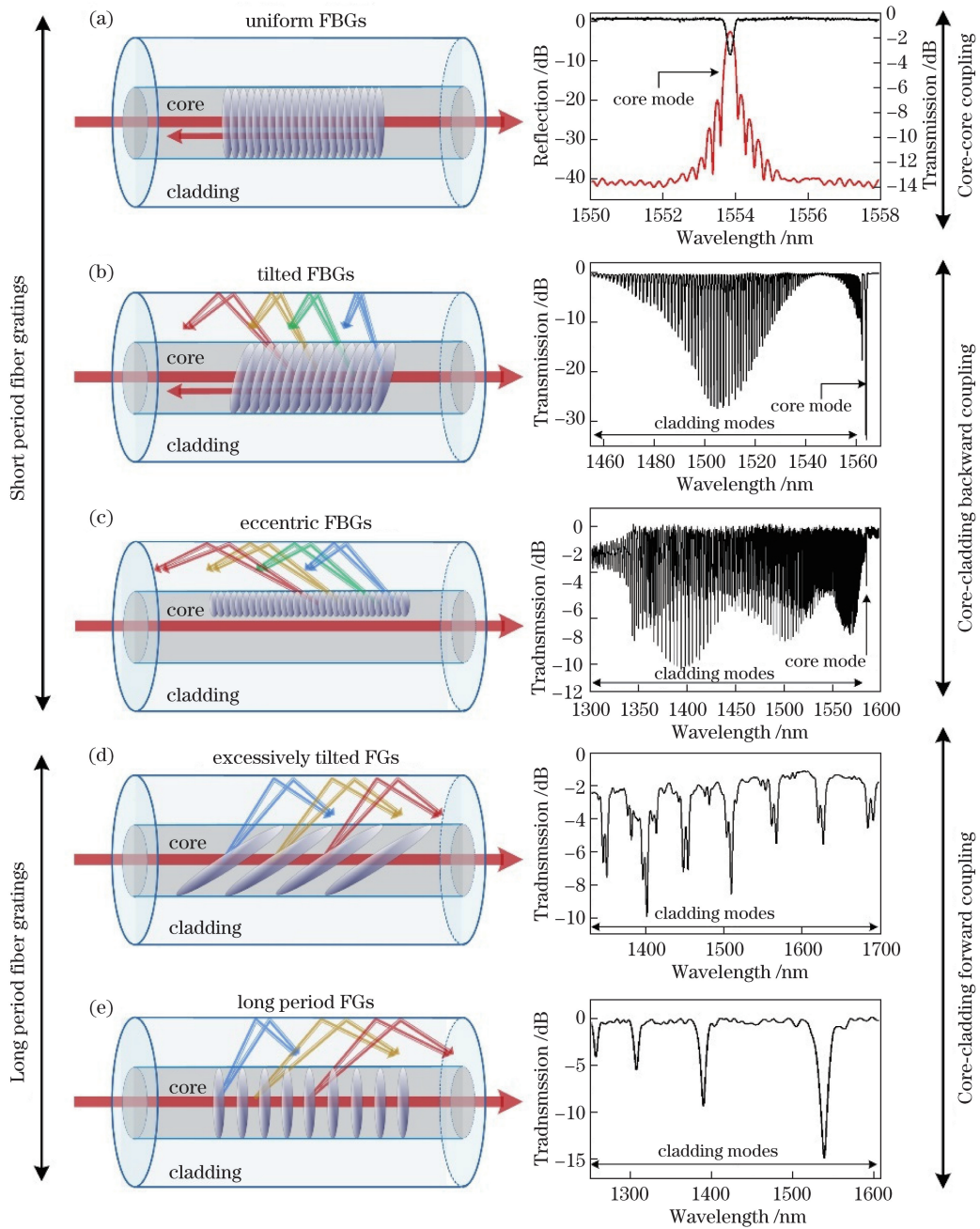


图 3 (a)均匀光纤光栅结构及其透射(黑色)反射(红色)光谱;(b)倾斜光纤光栅结构及其光谱;

(c)偏心光纤光栅结构及其光谱;(d)极大角度倾斜光纤光栅结构及其光谱;(e)长周期光纤光栅结构及其光谱

Fig. 3 (a) Sketch of the uniform fiber grating and its transmission (black curve) and reflection (red curve) spectra;

(b) sketch of the tilted fiber gratings and its transmission; (c) sketch of the eccentric fiber gratings and its transmission;

(d) sketch of the excessively tilted fiber gratings and its transmission;

(e) sketch of the long-period fiber gratings and its transmission

2.1 均匀光纤布拉格光栅

光纤布拉格光栅(FBGs)是通过在光纤纤芯进行永久的周期性折射率调制制成^[12-13],其折射率调制方向垂直于光纤轴向,如图 3(a)所示。入射光波传输至光纤光栅,将有选择性地反射特定波长的光波,表现为以布拉格波长为中心的窄带光谱。根据

相位匹配条件,布拉格波长为

$$\lambda_{\text{Bragg}} = 2n_{\text{core}}\Lambda, \quad (1)$$

式中 n_{core} 为纤芯模式的有效折射率,与二氧化硅的折射率相近,在 1550 nm 光波长下约为 1.45; Λ 是光栅的栅距,通常为 550 nm;计算可得布拉格波长在 1550 nm 附近。通过改变光栅栅距或者有效折射率

的调制深度,也可将光栅反射的布拉格波长调谐至其他波段^[14-15]。

由于布拉格反射光受限传输于纤芯内,无法穿过光纤包层与周围环境相互作用,因此无法在光纤表面直接激发出 SPR。为了解决这一问题,实验中可以通过氢氟酸化学蚀刻^[16-25]或光纤侧面抛光^[26-31]等方式,使纤芯直接暴露在周围介质中,实现其倏逝波与周围环境的相互作用。基于此类方法的 FBG 可通过检测布拉格波长漂移实现 1.30 ~ 1.45 RIU 的折射率测量。因为对于标准单模光纤,纤芯的有效折射率约为 1.45^[32],所以通常在 SRI 高于 1.40 时,能获得较高的检测灵敏度。

2.2 倾斜光纤布拉格光栅

倾斜光纤布拉格光栅 (TFBGs) 是折射率调制相对于纤芯轴垂直线成一定角度 ($\theta < 45^\circ$) 的短周期光栅 (栅距约 500 nm)^[33],如图 3(b) 所示。除了可将纤芯内布拉格波长反射外,TFBG 还可将部分纤芯能量后向耦合到光纤包层。这些后向耦合的包层模,每一个都有自己特定的耦合波长(对应不同的有效折射率)和模场分布(对应不同的传感响应特性)^[34],并以不同角度出射。基于弱波导近似电磁理论,每一个包层模式的有效折射率与其耦合波长之间的关系可用相位匹配条件表示:

$$\lambda_{\text{clad},i} = (n_{\text{clad},i} + n_{\text{core}})\Lambda / \cos\theta, \quad (2)$$

式中下标 i 表示模数, n_{core} 和 $n_{\text{clad},i}$ 分别为纤芯和包层模式(第 i 阶)的有效折射率, θ 是光栅的倾斜角度,即栅格与光纤轴向法线之间的夹角。图 3(b) 展示了长为 1 cm、倾斜角度为 15° 的 TFBG 透射光谱。TFBG 透射谱呈光梳状,其中每个共振峰均对应一个阶次包层模式,其光谱位置(波长)取决于相应包层模式的有效折射率,并对光纤表面介质的光学特性(环境折射率等)敏感。因此,每一个包层模谐振峰均可作为一个独立的传感信息载波,其波长漂移量可以直观反映光纤所处环境或周围介质的有效折射率。

第一次使用 TFBG 进行 SRI 传感可以追溯到 2001 年^[35],其工作描述了 16° TFBG 在外界折射率从 1.32 变化到 1.42 的过程中整个包层模包络的变化,以及不同倾斜角度 TFBG 的折射率响应特性。实际上,可以使用两种主要的解调技术来标定 TFBG 包层模光谱变化与环境 SRI 值之间的定量关系。第一种方法是基于整体光谱包络的演变分析,通过观察 TFBG 透射光谱的上下包络光谱面积来定量光谱变化(与透射光总能量相关);另一种方

法是更为常用的直接监测截止模式,当环境 SRI 与 TFBG 某个包层模的有效折射率相同时^[36-37],该模式将成为截止模式,此时该包层模谐振条件处在被破坏的边缘且其能量将逐渐外溢出光纤^[38],从光谱上看,截止模谐振峰表现为在泄露模和包层模之间存在一个强度陡变的模式。第二种解调方式更为直观,并且所监测信号的品质因数(Q值)高,解调精度也更为优越。当使用裸光纤 TFBG 时,上述两种方法的 SRI 检测极限(LOD)都在 10^{-4} RIU 量级。

需要特别指出的是,TFBG 同时提供给了纤芯布拉格反射模。由于该纤芯模对环境折射率变化不敏感,仅对温度(及应变)等参量敏感,因此 TFBG 传感器在通过包层模测量环境折射率变化的同时,其布拉格纤芯反射模可提供绝对波长和功率参考,可以有效消除环境温度波动以及传感系统不稳定(如光源输出抖动以及光路传输随机损耗等)影响^[39],极大地提高了传感器的稳定性和可靠性(自校准功能)。

此外,随 TFBG 倾斜角增大,将会激发更高阶的包层模(对应有效折射率越低)。对于倾斜超过 30° 的 TFBG,可实现有效折射率低于 1.00 的包层模激发,这为光纤气体测量提供了全新手段^[40-41]。

2.3 偏心光纤布拉格光栅

偏心光纤布拉格光栅 (EFBGs) 是在偏移纤芯轴心位置且靠近包层的区域进行周期性折射率调制的光纤光栅(光栅仍在纤芯内、也可部分覆盖到包层区域)^[42-45],如图 3(c) 所示。EFBGs 主要通过飞秒脉冲激光器逐点刻写制成^[44-46],通过精密位移平台控制刻写位置。由于此类光栅的折射率调制区域靠近包层(或部分进入包层)导致光栅波矢变小,光容易耦合至包层,因此其光谱特性很类似于 TFBG 光栅,透射振幅谱看起来像一个密集的谱梳,具有数百个包层模式谐振,如图 2(c) 所示。值得注意的是,EFBG 与 TFBG 最大的区别在于:当光栅置于空气环境时(SRI 接近于 1.00),EFBG 可激发有效折射率涵盖 1.45(光谱右侧)至 1.00(光谱左侧)的宽波段范围(200 nm 以上)的包层模共振耦合,主要取决于光栅的偏心度^[47]和光栅径向折射率调制长度(垂直于光纤轴向)。而对于 TFBG 来说,包层模耦合仅发生在特定波长范围内,取决于光栅的倾斜角度^[41]。但总体而言,他们的共同特点在于:两类光栅均可激发大量包层模,并且保留了纤芯模。这些包层模对折射率敏感(EFBG 与 TFBG 非常相似^[43]),而纤芯模可用于校准(温度、光源抖动等),因此成为

研究热点。

2.4 极大角度倾斜光纤光栅

极大角度倾斜光纤光栅 (ETFGs) 的特点在于其光栅倾斜角度大于 45° ^[48-51], 如图 3(d) 所示。对于这种倾斜角度非常大的光栅而言, 入射光会前向耦合到光纤包层, 其透射光谱由多个共振包层模式 (FWHM 通常为几纳米) 组成, 分布在数百纳米的波长范围内。因此 ETFG 兼具了 2.2 节小倾斜角度 TFBG 和 2.5 节长周期光纤光栅的光谱特性。ETFG 可选用准分子激光通过相位掩模方法制备, 但所使用的相位掩模板栅格周期大于传统 FBG 相位掩模板周期, 也可以使用振幅掩模板刻写^[52]。

2.5 长周期光纤光栅

长周期光纤光栅 (LPFGs) 的特点在于其折射率调制周期较大, 通常为几百微米, 如图 3(e) 所示。LPFG 可将向前传输的纤芯模耦合到前向传输的包层模中^[53,54]。其透射谱由多个带宽较宽的谐振峰构成 (FWHM 大于 20 nm), 分布在数百纳米的波长范围内。这些谐振峰出现的波长位置与光纤纤芯和包层的有效折射率对应关系为

$$\lambda_{\text{clad},i} = (n_{\text{core}} - n_{\text{clad},i})\Lambda \quad (3)$$

由于 LPFG 的包层谐振模波长取决于光纤纤芯与包层有效折射率差, 因此其对环境折射率非常敏感^[55-57]。同时, LPFG 对光纤微弯曲、温度变化等环境干扰极其敏感, 因此在折射率传感时, 要避免弯曲引起的频谱波动以及环境温度干扰^[58]。

2.6 光纤光栅 SPR 工作机理

实现基于光纤的 SPR 激发, 要同时满足三个条件: 首先, 要将纤芯能量耦合到光纤包层, 且包层模式能量可以部分倏逝到光纤外表面; 其次, 要选择合适的镀膜材料, 并对膜层厚度及均匀性进行精确控制; 第三也是极为关键的, 就是要对光纤包层模的偏振态进行精确控制, 使满足相位匹配条件的包层模耦合进入光纤表面金属膜, 形成 SPR 共振波。

对于第一个条件, 上述各类不同结构的光纤光栅, 通过光栅倾角、栅距、偏心等参数的灵活设计, 可实现将特定波长的光波模式由纤芯耦合至包层。对于第二个条件, 3.2 节的镀膜工艺部分将会详细介绍。对于第三个条件中的包层模的偏振控制, 图 4 给出了直观的解释: 仅有 P 偏振态可激发“射线方向”(垂直于光纤圆柱表面)的包层模场, 实现光纤表面金属镀膜 SPR 激发; 而 S 偏振态激发“圆环方向”(平行于光纤圆柱表面)的包层模场, 无法实现 SPR

激发。在对包层模的偏振控制方面, TFBG 具有天然优势。由于引入了倾斜角度, TFBG 在刻写过程中即引入了较强的偏振选择性, 对于与 TFBG 刻写方向一致的偏振入射光 (即 P 偏振态入射光), 可以容易地耦合出垂直于光纤圆柱表面的“射线方向”包层模, 可实现电场径向极化, 进而高效率的激发出 SPR 共振波 (理论计算转化效率超过 90%); 而对于与 TFBG 刻写方向垂直的偏振入射光 (即 S 偏振态入射光), 其耦合出的平行于光纤圆柱表面的“圆环方向”包层模, 可实现电场切向极化, 因此无法实现 SPR 激发。

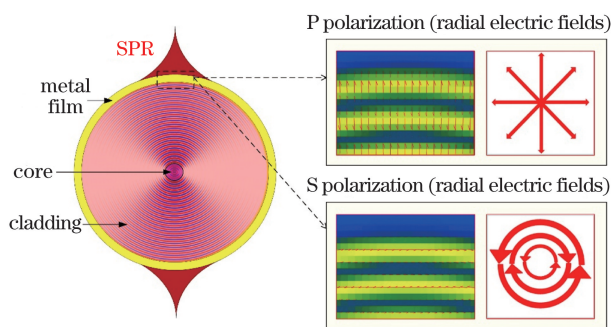


图 4 光纤表面 SPR 激发及所需的电场极化示意图

Fig. 4 Sketch of the SPR excitation around an optical fiber showing the required polarization of the electric field

对于第三个条件中的相位匹配条件^[59], SPR 的传播常数 β_{SPR} 可表示为

$$\beta_{\text{SPP}} = \frac{\omega}{c} \sqrt{\frac{\epsilon_m \epsilon_s}{\epsilon_m + \epsilon_s}} \quad (4)$$

式中 c 为真空中的光速, ω 为表面等离子体激元 (SPP) 的角频率, ϵ_m 和 ϵ_s 分别镀膜材料与材料表面介质 (SPR 能量区域的环境介质) 的相对介电常数。以 TFBG 结构激发的 SPR 为例, 当 TFBG 的第 i 阶包层模的传输常数实部 $\beta_{\text{clad},i}$ 与 SPR 相等时, 且满足上述偏振条件 (P 偏振态), 可激发出 SPR。相位匹配条件可表示为

$$\beta_{\text{clad},i} = \beta_{\text{SPR}} \quad (5)$$

上述分析表明, SPR 可以实现两类微观场测量: 1) 光纤镀膜表面的折射率变化, 对于生物检测, 主要是指待测溶液的体折射率变化和待测生物分子作用 (分子附着、结合、解离等) 引起的局域面折射率调制; 2) 光纤镀膜内部介电特性的变化。第一类测量即是以折射率调制为基础的生物分子检测, 可归类为生物化学 SPR 共振检测; 第二类测量主要是基于镀膜材料内的感应电流和双层充电电流引起的镀膜材料介电常数改变, 进而调制了 SPR 谐振波长, 可归类为电化学等 SPR 检测。

相比传统棱镜 SPR, 光纤光栅 SPR 不仅体积小, 而且具有两个优点: 1) 信号 Q 值高, 提高了检测精度; 2) 工作在近红外波段, 相比于可见光波段, 其在生物组织内的穿透深度更强。相对于传统倏逝场检测, SPR 大大增强了光纤外表面的光场能量密度。以 TFBG 为例, 裸光纤 TFBG (光纤无形变) 倏逝至光纤外表面的场能约为 2%~5%, 而依据理论计算, 优化膜厚的镀金 TFBG 激发出 SPR 后, 其光纤外表面能量可提高至 70% 以上 (图 5), 因此提高了其对周围介质折射率变化的灵敏度, 折射率灵敏度可达 $10^2 \sim 10^4 \text{ nm} \cdot \text{RIU}^{-1}$ 量级^[11,59-60]。近来, 对于基于 ETFGs 的 SPR 研究表明, 其折射率灵敏度理论上可超过 $10000 \text{ nm} \cdot \text{RIU}^{-1}$ ^[61]。SPR 光谱表现为一个宽带衰减包络 (覆盖几个至数十个纳米光谱范围), 如图 6 所示。需要指出的是, 基于光纤光栅激发的 SPR 共振波能量并非均匀分布于圆柱体光纤表面, 而是主要汇聚于光纤表面的两个极端, 这种非均匀模场分布是由倾斜光栅自身的结构非对称性 (写入方向) 决定的, 如图 4 所示。这种特殊的“两极”SPR 能量场分布也为测量具有方向感知能力的矢量场提供了可能^[62]。

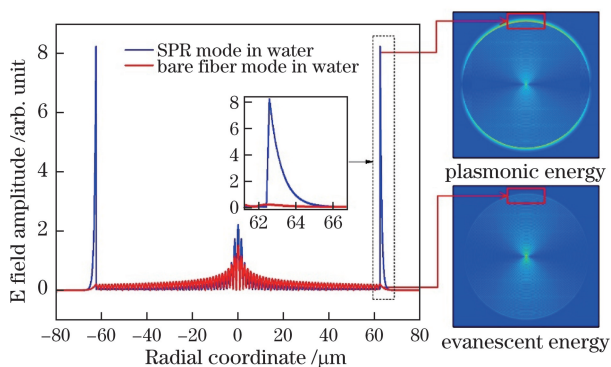


图 5 镀金膜光纤光栅 SPR 表面场能量增强相对于裸光纤光栅倏逝场

Fig. 5 Plasmonic enhancement in gold-coated TFBG (blue curve and right-up inset) versus evanescent field TFBG in a normal bare fiber (red curve and right-down inset)

3 传感器制作与生物功能化

3.1 光纤光栅刻写

目前, 光纤光栅制备方法主要包括三种: 掩模法^[63]、逐点写入法^[64,65]和干涉法 (托尔伯特干涉仪^[66]和洛埃镜^[67]), 其中应用最为广泛的是掩模法^[12-15]。这里主要介绍基于掩模法的光栅刻写方法。常用的刻写激光器是连续倍频离子激光器 (244 nm 氩离子激光) 和脉冲准分子激光器 (248 nm 氟化氙和

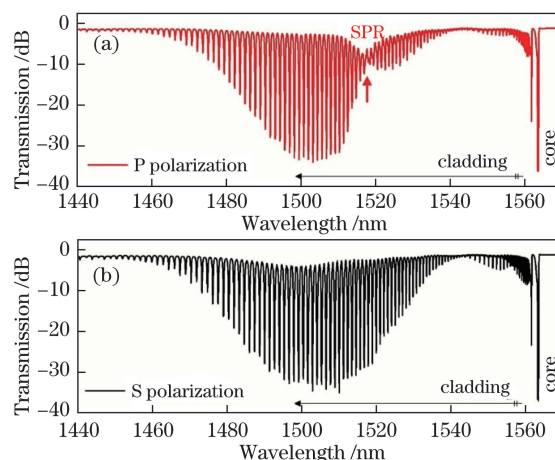


图 6 镀金倾斜光纤光栅透射谱。(a) P 偏振态激发 SPR; (b) S 偏振态无 SPR

Fig. 6 Transmission spectra of a gold coated TFBG.

(a) P-polarized incident light with SPR excited; (b) S-polarized incident light without SPR excited

193 nm 氟化氩激光)。刻写原理如图 7 所示, 采用准分子激光器产生高能量、高重复频率的紫外激光脉冲, 通过一个与入射光方向成 45° 的反射镜, 再经聚焦透镜聚焦到掩模板上。激光束经过掩模板后在光纤表面形成 ± 1 级近场干涉条纹, 从而在光纤纤芯形成相同周期的永久性折射率调制。在此基础上, 通过使用不同的掩模板 (短周期相位掩模板、长周期幅度掩模板)、引入倾斜角度 (入射光与掩模之间的相对角度) 或偏心错位 (主要基于飞秒逐点写制), 即可获得前文所述的各类光纤光栅。

3.2 光纤镀膜

SPR 光纤传感器可以由薄金属膜 (通常为金或银) 包覆上述光栅结构构成制成。膜层或纳米颗粒阵列厚度或直径通常为 $30 \sim 70 \text{ nm}$ ^[11]。连续的金属薄膜可激发出 SPR, 从频谱中可看出特定包层谐振模式和 SPP 模式之间发生了耦合。此外, 光纤表面附着纳米颗粒, 也可激发出局域 SPR^[68-70]。在表面折射率测量中, 它们可以达到与 SPR 传感器相当的灵敏度。金属纳米颗粒的性质高度依赖于其构成材料及形状尺寸。通过调整这些参数可以优化其检测性能^[71]。

光纤表面镀膜的厚度、形状及均匀性直接决定了 SPR 的光谱特性及其传感特性。通常, 光纤表面镀膜的最佳厚度为 50 nm 左右。较为成熟的光纤镀膜及表面修饰工艺包括: 纳米颗粒附着^[72]、纳米结构生长^[73]、化学沉积^[74]、热蒸镀和离子溅射^[75]。其中热蒸镀和离子溅射因其成膜质量高、可重复性强, 成为使用最广泛的平面镀膜技术。然而, 光纤是

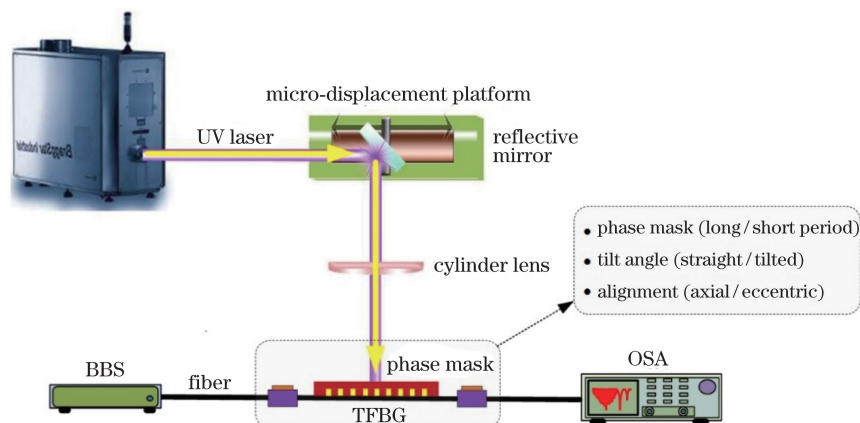


图 7 基于相位掩模法的光纤光栅刻写装置示意图

Fig. 7 Sketch of phase mask based fiber grating inscription system

圆柱形表面,为获得厚度均匀的膜层,需要改进镀膜工艺。最为直接的方式是,在相同的条件下完成两次镀膜,在首次镀膜的基础上,将光纤光栅进行 180° 旋转进行第二次镀膜沉积。这种方式仅能基本确保镀膜材料覆盖整个光纤表面,但均匀性仍无法保证。为了解决这一问题,设计可在镀膜过程中实现光纤样品旋转的改进工艺,从根本上确保了镀膜厚度的均匀性,如图 8 所示。

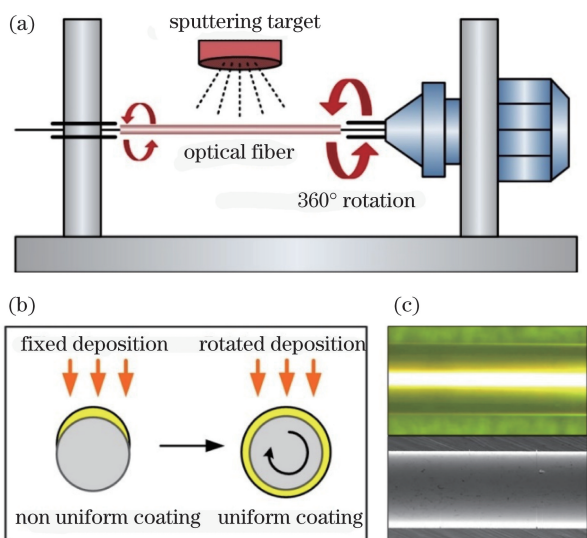


图 8 (a)基于离子溅射技术的光纤镀膜系统示意图;

(b)通过光纤旋转获得均匀厚度膜层;

(c)镀金光纤的显微镜和扫描电镜图

Fig. 8 (a) Sketch of the sputtering deposition of optical fiber coating; (b) principle of rotation coating method to obtain uniform thickness film layer; (c) microscope and scanning electron microscope view of a gold coated fiber surface

此外,为了增强光纤表面镀膜材料的附着力,提出了一些处理方式,例如在金属膜层下首先沉积 $2\sim 3$ nm的铬或钛^[76]、离子束轰击^[77]或使用聚合物

和粘合剂分子等^[78]。另一方面,通过对金膜进行热退火,重塑其表面形貌^[79],也可达到增强附着力的效果^[80]。最近的文献还提到使用非金属材料膜层(如半导体和氧化物^[81])用于 SPR 激发,这些新功能材料为光纤 SPR 传感带来了更为广阔的发展空间。

3.3 表面生物功能化

光纤传感器表面生物功能化是其实现高灵敏度、特异性生物检测的关键。针对不同的检测对象,光纤表面的生物功能化修饰与检测方法各不相同,这其中使用最为广泛的是抗体/抗原配对、适配体识别、DNA 碱基配对^[82,83]、分子自组装^[84](SAM)、以及酶催化和微生物氧化还原^[85]等方法,如图 9 所示。一些新兴技术也开始应用于发现新的目标检测物以及增强传感器灵敏度中,如纳米抗体、亲和素以及雌激素等^[86-88]。而对于临床检测、疾病诊断而言,各种疾病的特征标志物,更成为光纤表面修饰的首选。值得注意的是,在光纤表面生物功能化修饰前,首先需要将镀膜光纤用无水乙醇清洗并浸入到硫醇溶液中。实际操作中,为防止溶液蒸发,可将光纤插入到含有上述溶液的毛细管中做预处理。之后,再次冲洗功能化光纤光栅并使用选定的生物分子激活其表面。功能化后还需要对传感器进行有效保护,以确保其在随后样品测量中不会失效或性能下降。

4 传感器解调

SPR 光纤光栅生物传感器的功能本质上是通过对测量光纤表面生物分子相互作用引起的折射率变化实现的。通过监测光纤光栅光谱变化(模式波长、强度、偏振态等)^[89-91],可定量获得光纤表面折射率变化量,进而精确定量分析出生物分子的相互作用。

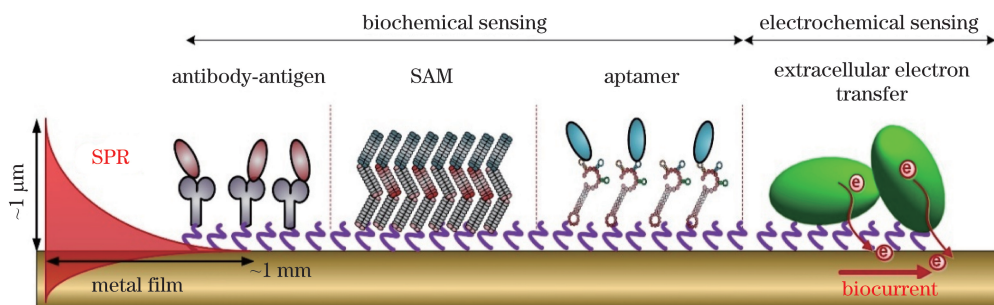


图 9 常用的光纤传感器表面生物功能化和特异性测量方法

Fig. 9 Sketch of typical fiber optic sensor for bio-functionalization and specific measurement methods

4.1 波长解调

波长解调技术是通过检测 SPR 调制光波模式的中心波长来实现环境折射率的测量。该技术是最为普遍和市场化的光纤光栅及 SPR 解调方法。从图 10(a)可以看出,传统 SPR 波长解调方式是解调光纤光栅的透射谱,由宽带光源(BBS)、偏振控制装置及光谱分析仪(OSA)组成。

4.2 光强解调

强度解调的特点在于解调成本低、响应速度快,

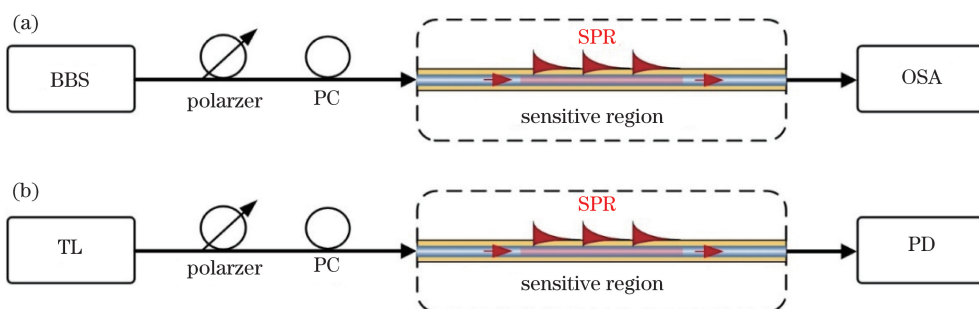


图 10 光纤 SPR 传感器解调方案。(a)波长解调;(b)光强解调

Fig. 10 Scheme of fiber SPR sensors interrogation. (a) Wavelength interrogation; (b) intensity interrogation

4.3 其他解调

如前所述,满足光纤 SPR 激发的一个重要条件是偏振控制^[98]。由于光纤表面生物分子作用,SPR 的偏振态可能被调制甚至弱化,因此通过偏振相关损耗(PDL)也可实现高灵敏度 SPR 解调。在已报道的检测技术中,已证明通过匹配 SPR 波长位置的光波相位检测^[99]和偏振相关损耗检测^[100]具有可行性,特别是结合检测具有较强偏振特性的纳米颗粒^[101-103]。

4.4 解调校准

无论是波长解调技术还是光强解调技术,均需要克服环境干扰(特别是温度变化引起的光谱漂移)以及传感系统自身的噪声^[104](主要是光学输出抖动以及光路损耗)。可通过纤芯模实现腐蚀 FBG^[105-106]、ETFG^[107-109]和 EFBG^[42-44]的波长校准,

其典型结构如图 10(b)所示。通过窄线宽可调谐激光器注入(TLS)取代宽带光源(BBS),将其输出波长调谐至光纤光栅最灵敏的光波模式相匹配,进而将待测光波模式的波长漂移转变为光强变化,再通过光电二极管(PD)和模数转换器获取相应数据^[39,92]。基于光强检测的反射式^[93]和透射式^[94-96]光栅 SPR 解调方法已有诸多报道。值得一提的是,光强解调技术最有可能与智能手机相结合,为光纤传感移动检测提供可能^[97]。

对于 LPG 则需要提供额外的传感单元或解调设计做补偿^[110]。而 TFBG 可同时提供反映环境折射率变化(生物分子作用)的包层模和 SPR 信息,以及用于消除环境干扰及系统自身抖动的纤芯模信息,如图 11(a)的光谱响应和图 11(b)的线性响应关系。此外,倾斜光纤光栅 SPR 共振波随环境折射率变化呈良好的线性关系,其折射率响应灵敏度约为 $500 \text{ nm} \cdot \text{RIU}^{-1}$ 。

4.5 传感器品质因数

值得注意的是,在比较不同类型传感器性能时,仅考虑响应灵敏度(即波长漂移灵敏度)表征传感器的测量精度是不够的,需要重点关注传感器品质因数(FOM)这一重要综合参量。FOM 的定义是传感器波长灵敏度与其光谱线宽的比值。对于光谱线宽窄的传感器信号,解调设备可获得信号波长的精确

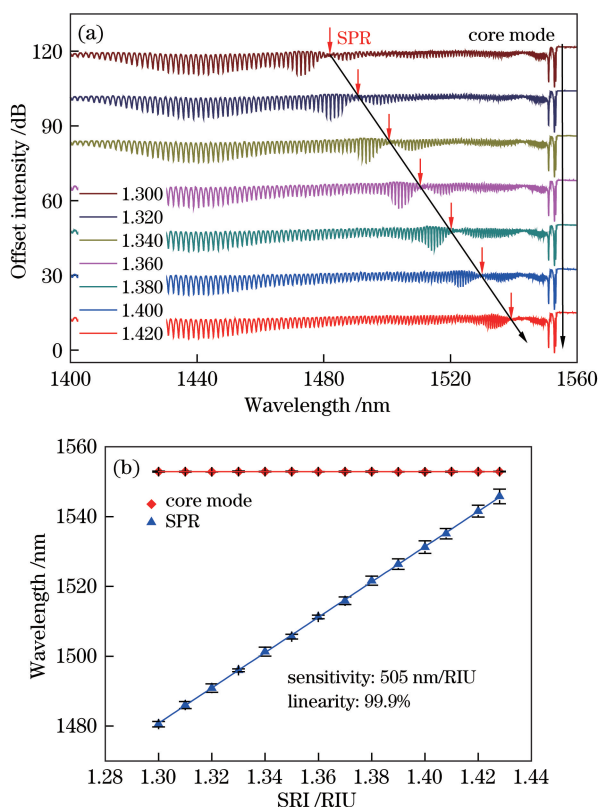


图 11 (a) 倾斜光栅 SPR 折射率响应光谱;
(b) 倾斜光栅 SPR 折射率线性关系图

Fig. 11 (a) TFBG SPR refractive index response spectral;
(b) linear relationship between TFBG SPR refractive index and SRI changes

位置,进而可以分辨非常微小的波长变化。但对于光谱线宽较宽的传感器信号,由于波长位置不易确定,测量精度自然下降^[111]。因此,相对于光纤侧剖、腐蚀、拉锥、以及光纤端面纳米修饰等方法获得的 SPR 信号而言,光栅类 SPR 传感器(LPFG^[112]除外)由于光栅自身共振效应可获得线宽极窄的包层模式谐振(例如,TFBG 为 0.1 nm),可极大提高 SPR 的检测精度,进而实现超低检出限测量^[11]。本段评论不是为了比较光栅结构与其他光纤装置的优劣,而是鼓励读者参考这些补充性评论文献^[60,113]。

5 生物传感进展

基于光纤光栅的生物医学传感研究可追溯到 2000 年初^[114-115],而随着其与等离子共振技术的结合,各种新思路、新结构、新工艺的光纤光栅 SPR 生物传感器如雨后春笋般出现,不胜枚举,成为一门方兴未艾的研究领域。对近些年光纤光栅 SPR 生物、医学、化学传感领域取得的代表性成果进行汇总(表 1),并简要介绍该技术在活体细胞、蛋白质、血糖、微生物、神经递质、特种气体检测以及癌症诊

断领域取得的研究进展,这些新成果将为微创诊断铺平道路^[116]。

5.1 细胞检测

细胞密度是判断细胞健康状况的重要依据。非生理性细胞内密度改变(DANCE)是细胞对环境变化和药物等因素存在下所表现出来的生物学改变,其微观变化为细胞病理分析和细胞抗药性研究提供重要依据。现有的显色成像方法需要标记,对细胞带来不可恢复的损伤;不连续蔗糖浓度梯度离心方法仅能区分出几个细胞密度带,无法实现定量测量。光纤免标记检测手段可在保证细胞活性的前提下,精确定量地分析细胞受药物干预的微观变化。利用 TFBG 正交偏振差分检测手段,实现了对细胞 DANCE 的免标记、高精度检测,如图 12 所示。具体地,基于 TFBG 倾角写入引入的纤芯折射率非对称调制,将平行于 TFBG 写入平面(P 偏振态)和垂直于 TFBG 写入平面(S 偏振态)的两束正交光分别注入 TFBG,获得正交 PDL 光谱。通过分析截止波长附近包层模光强差分谱,实现了 1.8×10^4 dB·RIU⁻¹ 的高灵敏度折射率测量,成功地实现了具有不同生理密度的人类急性白血病细胞株区分检测^[130],证明了同类细胞中密度较大的细胞更年轻的 DANCE 科学命题,也为药物干预下的细胞密度调制提供了实验验证数据。

5.2 蛋白质检测

尿液中水通道蛋白(AQPs)浓度变化与肾脏疾病的发生和发展密切相关,其异常表达是导致尿液代谢失衡的重要因素。在诸多水通道蛋白中,AQP2 对肾脏受抗利尿激素调控最为重要,是维持体内水平衡调节的必需物质。尿液中 AQP2 含量变化检测结果对于评估肾脏功能及机体水液平衡调节状态具有重要的临床实用价值。然而,由于人体尿液中 AQP2 浓度极低,且其浓度随着患者早晚作息动态变化,传统的化验方法需经过样本采集、移送、预处理、标记、催化及比对等繁琐程序,不仅测量精度遇到瓶颈,而且容易错过检测的最佳时间窗口,无法提供连续的 AQP2 实时动态变化数据,严重制约了肾病的早期发现。文献^[127-128]提出了利用 TFBG 的截止模和 SPR 模共同激发实现对 AQP2 的高精度检测的方法。该方法的关键点在于膜层厚度的精确控制。如图 13 所示,通过将金属膜的厚度控制在 30 nm 左右(略低于传统使用的 50 nm 最佳膜厚),可在激发 SPR 的同时,将部分包层模以倏逝场的形式透过金属层。这样就可以通过 SPR 和倏逝

表 1 近年等离子体光纤光栅生物医学传感器研究汇总
Table 1 Summary of the recent study of plasmonic fiber grating biosensors

Grating architecture	Functional materials	Analyte and sensor performances	Reference
LPFG	SiO ₂ :Au NPs modified with biotin	Streptavidin detection Sensitivity: $6.88 \text{ nm} \cdot (\text{ng} \cdot \text{mm}^{-2})^{-1}$	Ref. [117]
LPFG	Self-assembled Au colloids+dinitrophenyl compound (DNP)	Detection of anti-DNP LOD: 950 pM	Ref. [118]
TFBG	Au layer+ thiol-modified aptamers	Thrombin detection in buffer and serum solutions LOD: 22 nM	Ref. [119-120]
TFBG	Au layer+SAM+anti-transferrins	Transferrin detection LOD: $10^{-6} \text{ g} \cdot \text{ml}^{-1}$	Ref. [121]
TFBG	Au layer+fibronectin	Analysis of cellular behavior under different stimuli	Ref. [122]
TFBG	APTMS, glutaraldehyde and cysteamine thin films+ Au nanocages/nanospheres	Biotin detection LOD: 11 pM (nanospheres)-8 pM (nanocages)	Ref. [72]
TFBG	Au layer+boronic acid	Glycoprotein detection LOD: $2 \times 10^{-5} \text{ g} \cdot \text{ml}^{-1}$	Ref. [123]
TFBG	Au layer+SAM+anti-cytokeratins+BSA	Detection of cytokeratins 7 and 17 for lung cancer diagnosis LOD: 1 pM	Ref. [124-125]
TFBG	Au layer+SAM+EGFR (epidermal growth factor receptor) antibodies	Detection of epithelial cells through their EGFR LOD: $3 \times 10^6 \text{ cells} \cdot \text{ml}^{-1}$	Ref. [126]
TFBG	Au layer with different thicknesses	Detection of proteinuria in rat urine LOD: $1.5 \times 10^{-3} \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$	Ref. [127]
TFBG	Au layer+SAM+aquaporin-2 antibodies	Detection of aquaporin-2 for nephrotic syndrome analysis LOD: $1.5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$	Ref. [128]
ETFG	Au NPs+cysteamine+activated staphylococcal protein A	Detection of Newcastle disease virus LOD: $25 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ in a $200 \mu\text{L}$ volume	Ref. [109]
FBG	Oligonucleotide-functionalized Au NPs	DNA target sequences	Ref. [129]

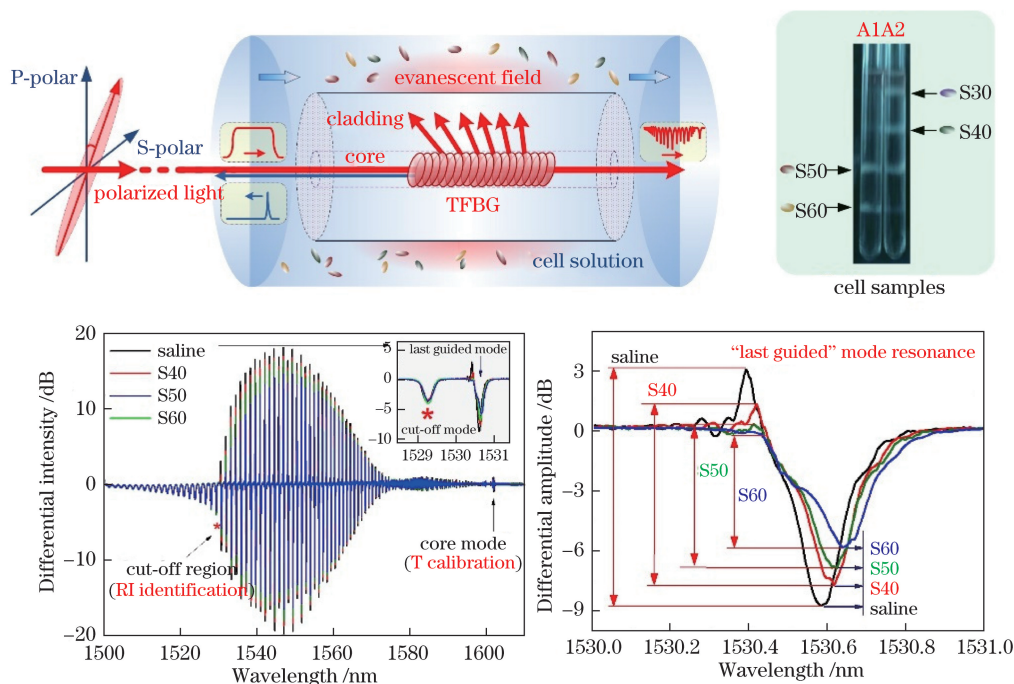
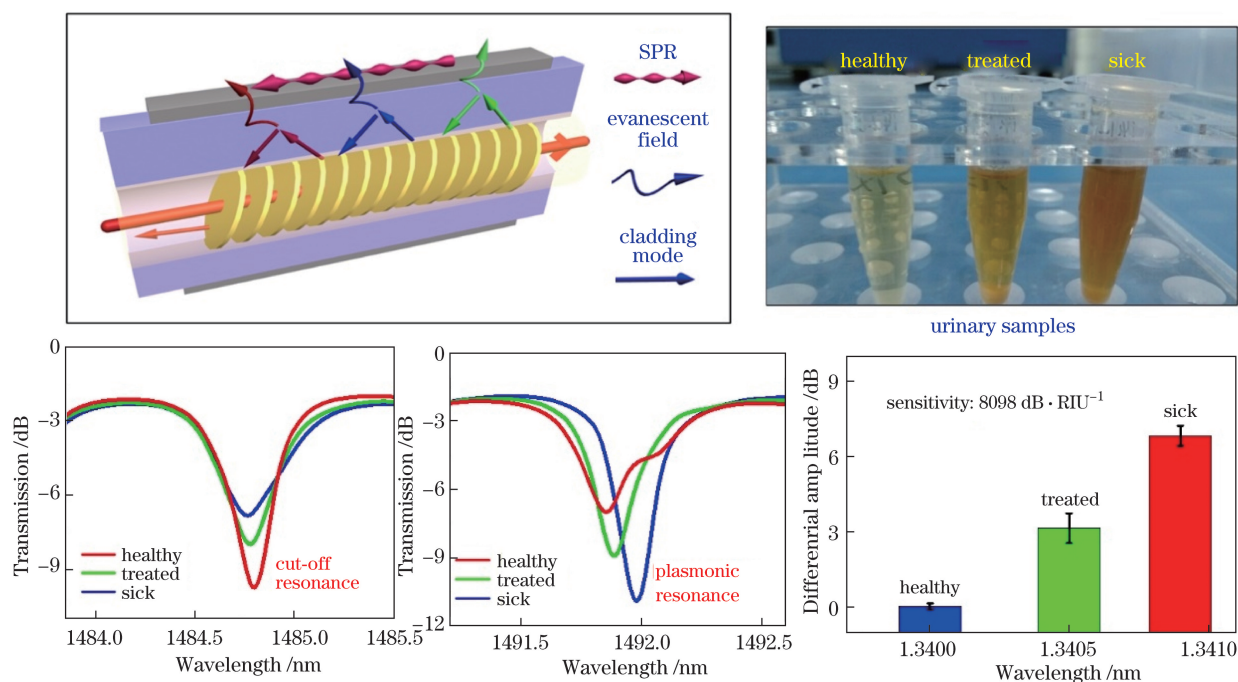


图 12 等离子体共振 TFBG 细胞密度传感器^[130]
Fig. 12 Plasmonic TFBG cell intensity sensor^[130]

图 13 等离子体共振 TFBG 尿蛋白传感器^[127,128]Fig. 13 Plasmonic TFBG urinary protein sensor^[127,128]

场共同监测环境折射率的变化。由于两者对环境折射率的幅度响应特性正好相反,通过两个模式的幅度差分可实现灵敏度的双重叠加,将灵敏度提高至 $8000 \text{ dB} \cdot \text{RIU}^{-1}$ 。此方法成功实现了健康组、患病组及治疗康复组不同小鼠尿液样品中 AQP2 含量的精确量化检测,尿蛋白总含量检测精度为 $1.5 \mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ ^[127],特异性 AQP2 含量检测精度为 $1.5 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ ^[128]。

5.3 血糖检测

血糖传感器被认为是人体检测需求量最大的传感器之一。据世界卫生组织调查,全球糖尿病患者人数从 1980 年的 1.08 亿增加到 2014 年的 4.22 亿。仅 2015 年,糖尿病直接造成 160 万例死亡,另有 220 万例死亡可归咎于高血糖。由于传统的电化学传感器很难实时监测血糖变化,迫切需要快速、实时、微创(无创)式血糖检测方法。区别于传统的光纤 SPR 传感方式(金属薄膜固定不变),文献[131]通过调制 TFBG-SPR 金属膜的厚度及形貌实现血糖含量的精确检测。如图 14 所示,人体血清中的葡萄糖和 GOx 酶(酶氧化作用)作用后会产生 H_2O_2 , H_2O_2 可以腐蚀银层从而影响 SPR 的激发,腐蚀的速度正比于血清中葡萄糖的浓度,因此可根据腐蚀引起 SPR 的衰减速率定量标定葡萄糖的含量。此传感器在 $0 \sim 12 \text{ mM}$ 的血糖浓度变化范围内,可提供灵敏度为 $0.5 \text{ dB} \cdot \text{mM}^{-1}$ 的线性响应,其检测精度为 $20 \mu\text{M}$ 。

5.4 微生物检测

微生物产电技术作为一种绿色环保的生物产能方式,以微生物为催化剂,将储存在有机物中的化学能直接转化为电能,具有产电与废水净化的双重功效,成为近年来国际环境能源领域新兴的研究热点。胞外电子传递是微生物燃料电池产电的关键,细胞氧化有机物(电子供体)产生电子并将电子传递给细胞外的最终电子受体。此过程中的电化学特性检测尤为重要,即如何在原位微生物表面实时检测生物活性膜的电子产生与转移效率。已有的方法主要采用光电化学手段来检测细胞外围的电子转移,例如拉曼、近红外吸收光谱,然而由于仪器设备的限制,这些检测手段不易实现现场环境(废水、土壤、沉积物等)的实时监测。光纤光栅 SPR 传感器具有天然的远程检测能力,能够很好的弥补上述缺陷。如图 15 所示,光纤表面的金属镀膜不仅可实现 SPR 激发,而且可以有效汇聚微生物代谢过程中产生的自由电子,并通过外加电势形成生物电流,生物电流的大小可通过 SPR 实时精确测量。依据该原理,光纤传感器不仅完成了导电电极功能,而且实现了原位实时电流测量,能够精确测量电活性生物膜的电子转移性能,实现微安量级的生物膜原位电荷检测^[132]。

5.5 神经递质

在突触传递中,神经递质是担当“信使”的特定化学物质,它们通过传递各种信息实现调节机体生理

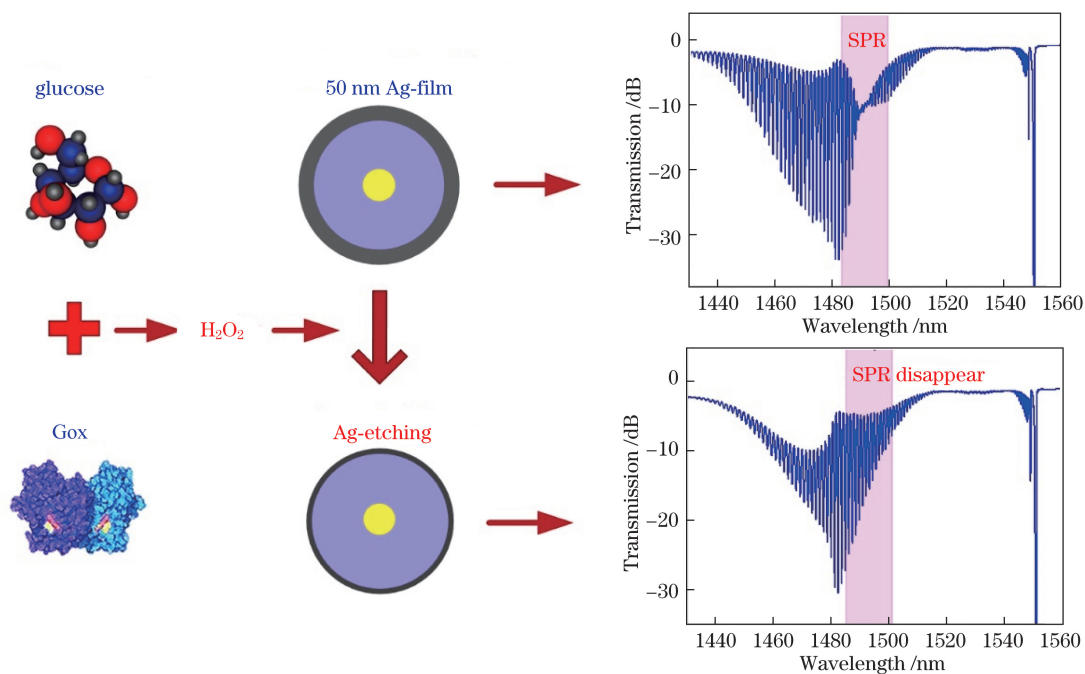


图 14 等离子体共振 TFBG 血糖含量传感器^[131]

Fig. 14 Plasmonic TFBG glucose concentration sensor^[131]

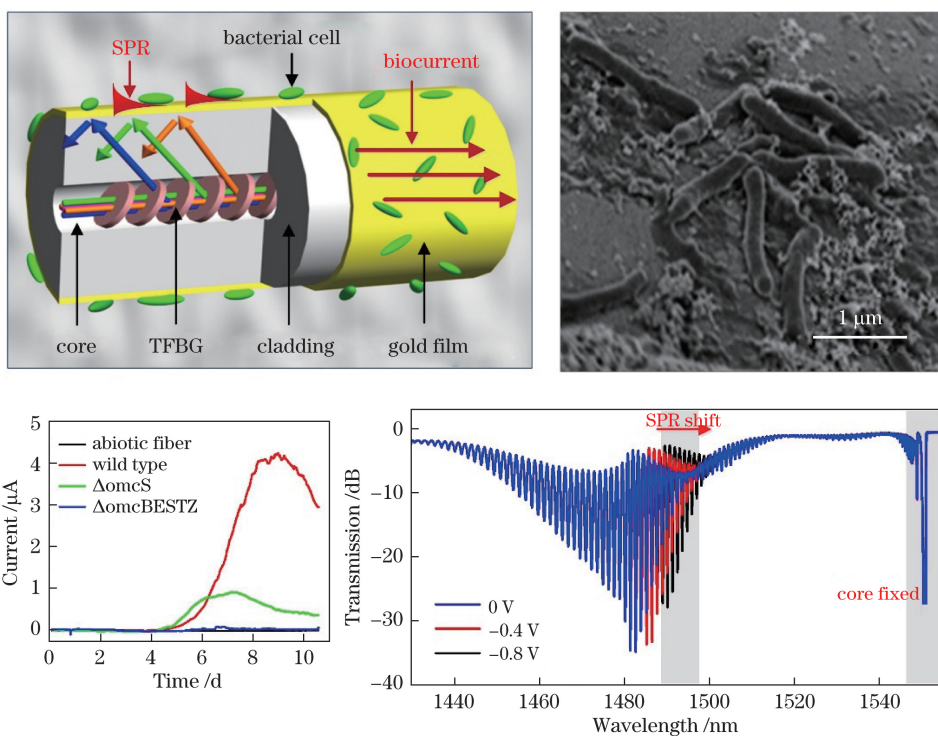


图 15 等离子体共振 TFBG 产电微生物传感器^[132]

Fig. 15 Plasmonic TFBG electroactive microbe sensor^[132]

功能的作用。多巴胺作为神经递质的一种,与人的情欲、感觉密切相关。由于多巴胺属于小分子,检测信号弱,现有的检测手段测量精度始终受限在 nM 量级。相对于光学检测手段而言, nM 量级的多巴胺浓度变化仅能引起 $10^{-7} \sim 10^{-8}$ RIU 的微弱折

射率变化,这对光纤传感技术也提出了挑战。文献[133]首次提出了通过 DNA 相变方法放大多巴胺小分子的折射率调制量,进而实现超低浓度的多巴胺检测,该技术可将多巴胺最低检测精度提升到 10^{-13} M 量级,如图 16 所示。

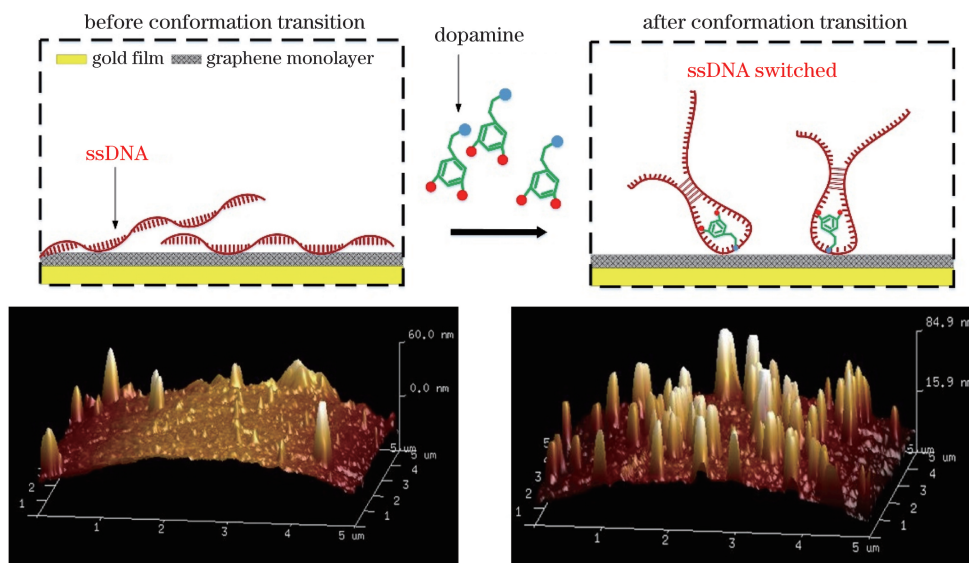


图 16 等离子体共振 TFBG 神经递质传感器^[133]

Fig. 16 Plasmonic TFBG neurotransmitter sensor^[133]

5.6 气体检测

光纤气体测量的难点在于,由于光纤的有效折射率(1.45)远大于气体(1.00),因此光纤与气体之间的耦合效率较低^[134]。在近红外波段,已报道的等离子体共振光纤传感器通常仅能适用于液体介质,无法适用于气体介质,并且最高测量精度受限在 10^{-6} RIU 量级。针对此问题,文献[40]通过在光纤

纤芯内刻写大角度倾斜光栅(倾斜角度大于 35°),实现了有效折射率低于 1.0 的包层模激发,这些包层模可容易地耦合进入环境气体中,实现对气体折射率的直接测量。在此基础上,通过光纤镀膜,首次实现了在空气环境下的光纤等离子体共振激发,将气体测量精度提升到了 10^{-8} RIU 量级,如图 17 所示。

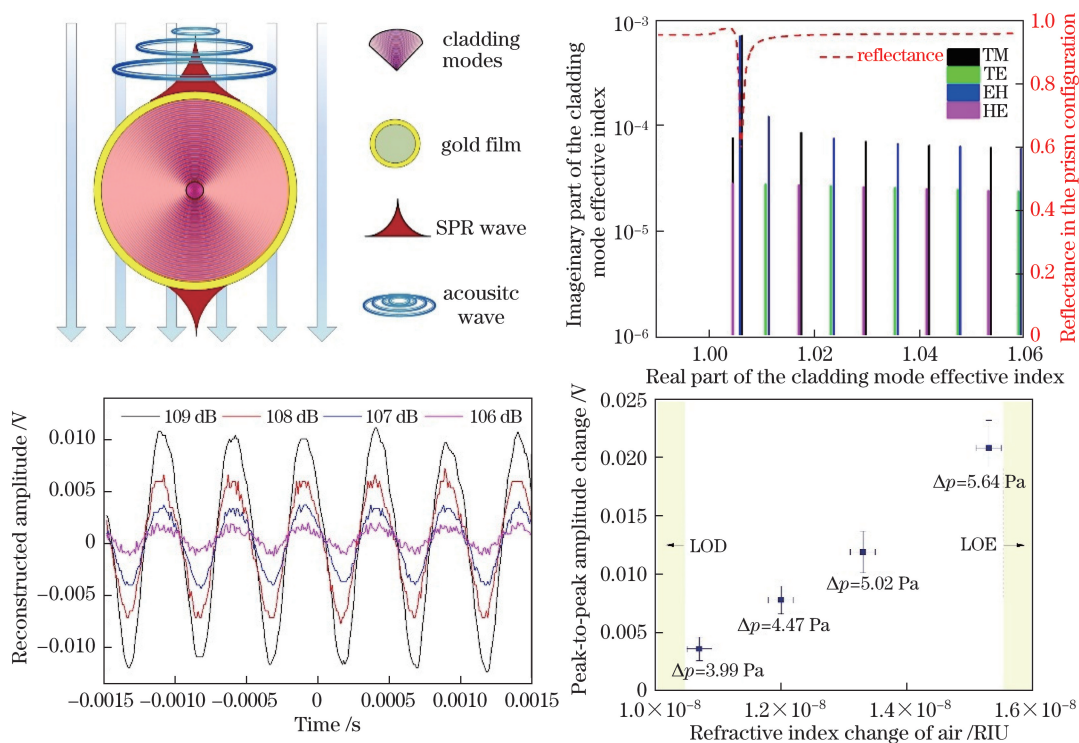


图 17 等离子体共振 TFBG 气体传感器^[40]

Fig. 17 Plasmonic TFBG gas sensor^[40]

5.7 癌症生物标志物检测

肺癌是目前全球最常见的恶性肿瘤之一,也是最主要的肿瘤死亡原因。在文献[120-121]中,细胞角蛋白(CK7 和 CK17)通常用于肺癌的鉴别诊断,这是因为原发性和转移性肿瘤存在不同的特征:原发性肺肿瘤表达细胞角蛋白 CK7,而转移性肿瘤缺乏 CK7。此外,已经证明细胞角蛋白片段可以从恶性细胞释放并进入血液循环。因此,可通过优化光纤传感器生物识别能力及医用封装方法在血液中原位检测到它们。在修饰抗体之前,在金膜表面上产生硫醇的自组装单层,并进一步修饰阻断剂(牛血清白蛋白),从而避免非特异性反应。然后,将功能化

光栅小心地插入聚甲醛 C2521 中空圆柱形针筒的特殊封装设计中。如图 18 所示,该封装可以使传感器与肿瘤紧密接触,也可以使用插入内窥镜的操作方式。研究证明,在体积分数为 10% 血清的磷酸盐缓冲盐水培养基中,免疫传感器达到 1 pM 的检测限,可以插入从活体组织得到的新鲜组织中进行原位测量。目前这样的测试已应用到医院中,并且已经在肿瘤组织检测中得到了良好的反馈。这个结果是验证使用等离子体光纤生物传感器在体内诊断可能性的重要里程碑。为了实现这个目标,还有许多进展和验证测试需要进行,包括检测大量不同类型的肿瘤,充分证明生物特异性^[135]。

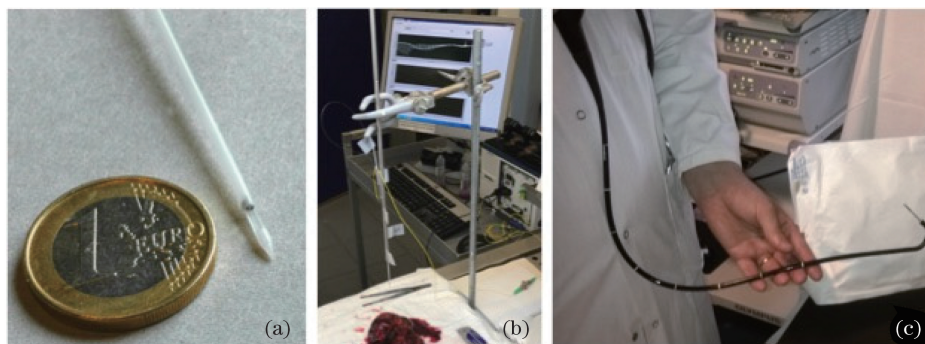


图 18 (a)封装后的等离子体光纤光栅传感器;(b)插入新鲜活组织中的生物传感器及其对应的振幅谱;(c)结合内窥镜封装的可插入式传感器^[125]

Fig. 18 (a) Picture of the packaged plasmonic fiber grating sensor; (b) biosensor inserted in a freshly biopsied tissue and its corresponding amplitude spectrum; (c) packaged sensor inserted in the operating channel of an endoscope^[125]

6 结束语

光纤光栅等离子体共振传感器已在生物、医学、化学、环境及食品等领域进行了深入而系统的研究,相关技术转化也在有序开展^[136]。上述研究成果的取得受益于包括工程领域、物理领域、化学领域以及生物医学领域等多学科团队的紧密合作。因此,跨学科合作是充分挖掘光纤传感潜力、拓展测量对象、提高测量精度的内生源泉和外延驱动。以材料学科交叉为例,适合生物医学检测的新材料光纤成为未来光纤生物传感器发展的重点^[137]。相对于传统石英光纤,微结构光纤和塑料光纤具有更好的生物相容性^[138-143],甚至还可以使用天然纤维^[144]。此外,另一个重要研究领域是光纤传感器与新型纳米功能材料的结合(修饰于光纤表面或光纤内孔隙),诸如金属纳米结构^[102,145-146]、碳纳米管^[147]、石墨烯^[148]以及氧化物和氮化物等二维材料^[149-150]。这些纳米尺度的功能材料为光纤传感器带来了丰富的新物理机制^[151-154],势必极大提升光纤传感器的性能,拓展其

应用范围。

面向未来发展,光纤生物传感器需要从“检测极限+特异性+重复性”三个方面入手开展深入研究,解决内在的关键科学问题:

1) LOD,传感器的检测极限不仅取决于其灵敏度(单位折射率变化引起的波长改变量),而且取决于传感信号的光谱线宽(FWHM,光波模式的 3 dB 带宽)。综合上述两个因素,通常使用 FOM^[155] 衡量传感器的综合性能,FOM 也决定了传感器的检测极限。由于医学检测中不同生物样品的折射率差别非常微小,检测得到的信号微弱且随时间动态变化,传统“倏逝场”型光纤检测方式(与生物分子单次作用且能量递减)在进一步提升检测灵敏度方面遇到瓶颈。发展新型光纤传感机制和传感结构,将光纤表面弱倏逝场转变为能量增强的共振场(如薄膜等离子体共振^[156])或谐振场(如波导光栅谐振^[157]、环形腔谐振^[158]以及微盘、微环、微球回音壁谐振^[143]),不仅可实现光纤探针对其表面附着生物分子的“多次+高效”感测,而且可极大压窄待测信号的光谱线

宽,实现超低 LOD,甚至单分子检测。

2) 特异性,“特异性识别”是生物医学检测的核心要求。如何在复杂多样的生物溶液中精确辨别出目标靶分子,实现对基因、蛋白质及细胞的特异性识别,对于肿瘤、病毒及癌症等重大疾病的早前发现至关重要,也是光纤传感器在生物医学检测应用中需要特别关注的问题。为实现这一目标,需重点研究适合光纤载体的生物标识物修饰手段(抗原-抗体、适配体、层层自组装、免疫标记等),并引入“微流控”等生物微操作技术^[159],提升对目标分子的微观操控和特异性识别能力。

3) 重复性及成本,生物医学检测的大部分应用属于一次性使用(避免样品污染或病毒交叉感染)。因此,传感器需要满足大批量、可重复制备能力。对于光纤生物传感器而言,需要使用商用化光纤(最好无结构改变)、成熟的光栅刻写工艺(可使用标准化相位掩模技术)、标准的镀膜工艺(电镀或离子溅射涂覆技术)以及稳定的生物标志物修饰能力(需针对光纤特殊结构和基底材料改进传统生物修饰方法),以确保产品的批量生产能力和产品性能的重复性。与此同时,光源和解调设备的标准化也需重点考虑,这决定了系统成本。

最后,需要特别指出,光纤生物传感器的发展需扎根于生物、医学及环境检测的实际需求,无论是研究课题的选取,还是成果能效的评估,均需考虑使用主体(生物医学工作者)的意见。为使这一技术被更多非专业人士所接受,在提高传感器灵敏度和稳定性的同时,还需进一步考虑操作使用的简易性,为其在生物医学检测领域的拓展应用提供基础。希望这一综述有助于推动我国光纤生物传感技术的研究与发展。

参 考 文 献

- [1] Kretschmann E, Raether H. Radiative decay of non radiative surface plasmon excited by light[J]. Zeitschrift für Naturforschung A, 1968, 23(12): 2135-2136.
- [2] Hecht B, Bielefeldt H, Novotny L, *et al.* Local excitation, scattering, and interference of surface plasmons[J]. Physical Review Letters, 1996, 77(9): 1889.
- [3] Homola J, Yee S S, Gauglitz G. Surface plasmon resonance sensors: review[J]. Sensors & Actuators B Chemical, 1999, 54(1/2): 3-15.
- [4] Barnes W L, Dereux A, Ebbesen T W. Surface plasmon subwavelength optics[J]. Nature 2003, 424(6950): 824-830.
- [5] Taylor H. Bending effects in optical fibers[J]. Journal of Lightwave Technology, 1984, 2(5): 617-628.
- [6] Gupta B D, Dodeja H, Tomar A K. Fibre-optic evanescent field absorption sensor based on a U-shaped probe[J]. Optical & Quantum Electronics, 1996, 28(11): 1629-1639.
- [7] Sharma A K, Jha R, Gupta B D. Fiber-optic sensors based on surface plasmon resonance: a comprehensive review[J]. IEEE Sensors Journal, 2007, 7(8): 1118-1129.
- [8] Gupta B D, Verma R K. Surface plasmon resonance-based fiber optic sensors: principle, probe designs, and some applications[J]. Journal of Sensors, 2009, 2009(2): 12.
- [9] Pollet J, Delpont F, Janssen K P F, *et al.* Fiber optic SPR biosensing of DNA hybridization and DNA-protein interactions[J]. Biosensors & Bioelectronics, 2009, 25(4): 864-869.
- [10] Baldini F, Brenci M, Chiavaioli F, *et al.* Optical fibre gratings as tools for chemical and biochemical sensing[J]. Analytical & Bioanalytical Chemistry, 2012, 402(1): 109-116.
- [11] Caucheteur C, Guo T, Albert J. Review of recent plasmonic fiber optic biochemical sensors: improving the limit of detection[J]. Analytical & Bioanalytical Chemistry, 2015, 407(14): 3883-3897.
- [12] Othonos A, Kalli K. Fiber Bragg gratings: fundamentals and applications in telecommunications and sensing[M]. London: Artech House, 1999.
- [13] Erdogan T. Fiber grating spectra[J]. Journal of Lightwave Technology, 1997, 15(8): 1277-1294.
- [14] Carver G E, Farkas D L, Porque J, *et al.* Visible wavelength fiber Bragg grating arrays for high speed biomedical spectral sensing[C]//Proceedings of the Advanced Photonics & Renewable Energy Congress, Optical Society of America Technical Digest, 2010: BthB5.
- [15] Becker M, Elsmann T, Schwuchow A, *et al.* Fiber Bragg gratings in the visible spectral range with ultraviolet femtosecond laser inscription[J]. Photonics Technology Letters, 2014, 26(16): 1653-1656.
- [16] Lyons E R, Lee H P. Demonstration of an etched cladding fiber Bragg grating filter with reduced tuning force requirement[J]. Photonics Technology Letters, 1999, 11(12): 1626-1628.
- [17] Liu X, Zhang X, Cong J, Xu J, *et al.* Demonstration of etched cladding fiber Bragg grating-based sensors with hydrogel coating[J]. Sensors & Actuators B Chemical, 2003, 96(1): 468-472.
- [18] Iadicco A, Cusano A, Cutolo A, *et al.* Thinned fiber Bragg gratings as high sensitivity refractive index

- sensor[J]. *Photonics Technology Letters*, 2004, 16(4): 1149-1151.
- [19] Zhou K, Chen X, Zhang L, *et al.* Implementation of optical chemsensors based on HF-etched fibre Bragg grating structures[J]. *Measurement Science & Technology*, 2006, 17(5): 1140.
- [20] Chen N, Yun B, Wang Y, *et al.* Theoretical and experimental study on etched fiber Bragg grating cladding mode resonances for ambient refractive index sensing[J]. *Journal of the Optical Society of America B*, 2007, 24(3): 439-445.
- [21] Sheng D R, Zhou H, Chen J, *et al.* Design and characteristics of refractive index sensor based on thinned and microstructure fiber Bragg grating[J]. *Applied Optics*, 2008, 47(4): 504-511.
- [22] Kim K T, Kim I S, Lee C H, *et al.* A temperature-insensitive cladding-etched fiber Bragg grating using a liquid mixture with a negative thermo-optic coefficient[J]. *Sensors*, 2012, 12(6): 7886-7892.
- [23] Luo B B, Zhao M F, Zhou X J, *et al.* Etched fiber Bragg grating for refractive index distribution measurement[J]. *Optik-International Journal for Light and Electron Optics*, 2013, 124(17): 2777-2780.
- [24] Zhong N, Liao Q, Zhu X, *et al.* High-quality fiber fabrication in buffered hydrofluoric acid solution with ultrasonic agitation[J]. *Applied Optics*, 2013, 52(7): 1432-1440.
- [25] Zhong N, Liao Q, Zhu X, *et al.* Fiber Bragg grating with polyimide-silica hybrid membrane for accurately monitoring cell growth and temperature in a photobioreactor[J]. *Analytical Chemistry*, 2014, 86(18): 9278-9285.
- [26] Schroeder K, Ecke W, Mueller R, *et al.* A fibre Bragg grating refractometer[J]. *Measurement Science & Technology*, 2001, 12(7): 757.
- [27] Tien C L, Chen H W, Liu W F, *et al.* Hydrogen sensor based on side-polished fiber Bragg gratings coated with thin palladium film[J]. *Thin Solid Films*, 2011, 516(16): 5360-5363.
- [28] Yang M, Dai J, Li X, *et al.* Side-polished fiber Bragg grating refractive index sensor with TbFeCo magnetoptic thin film[J]. *Journal of Applied Physics*, 2010, 108(3): 033102.
- [29] Dai J, Yang M, Chen Y, *et al.* Side-polished fiber Bragg grating hydrogen sensor with WO₃-Pd composite film as sensing materials[J]. *Optics Express*, 2011, 19(7): 6141-6148.
- [30] Liao C, Wang Q, Xu L, *et al.* D-shaped fiber grating refractive index sensor induced by an ultrashort pulse laser[J]. *Applied Optics*, 2016, 55(7): 1525-1529.
- [31] Ying Y, Si G Y, Luan F J, *et al.* Recent research progress of optical fiber sensors based on D-shaped structure[J]. *Optics & Laser Technology*, 2017, 90: 149-157.
- [32] Hill K, Meltz G. Fiber Bragg grating technology: fundamentals and overview[J]. *Journal of Lightwave Technology*. 1997, 15(8): 1263-1276.
- [33] Sipe J E, Erdogan T. Tilted fiber phase gratings[J]. *Journal of the Optical Society of America A*, 1996, 13(2): 296-313.
- [34] Guo T, Liu F, Guan B O, *et al.* Tilted fiber grating mechanical and biochemical sensors[J]. *Optics & Laser Technology*, 2016, 78: 19-33.
- [35] Laffont G, Ferdinand P. Tilted short-period fibre-Bragg-grating-induced coupling to cladding modes for accurate refractometry[J]. *Measurement Science & Technology*, 2001, 12(7): 765.
- [36] Guo T, González-Vila A, Mégret P, *et al.* Plasmonic optical fiber grating immunosensing: a review[J]. *Sensors*, 2017, 17(12): 2732.
- [37] Caucheteur C, Mégret P. Demodulation technique for weakly tilted fiber Bragg grating refractometer[J]. *Photonics Technology Letters*, 2005, 17(12): 2703-2705.
- [38] Chan C F, Chen C, Jafari A, *et al.* Optical fiber refractometer using narrowband cladding-mode resonance shifts[J]. *Applied Optics*, 2007, 46(7): 1142-1149.
- [39] Chen C, Albert J. Strain-optic coefficients of individual cladding modes of singlemode fibre: theory and experiment[J]. *Electronics Letters*, 2006, 42(18): 1027-1028.
- [40] Caucheteur C, Guo T, Liu F, *et al.* Ultrasensitive plasmonic sensing in air using optical fibre spectral combs[J]. *Nature Communications*, 2016, 7: 13371.
- [41] Chen X, Xu J, Zhang X, *et al.* Wide range refractive index measurement using a multi-angle tilted fiber Bragg grating[J]. *Photonics Technology Letters*. 2017, 29(9): 719-722.
- [42] Thomas J, Jovanovic N, Becker R G, *et al.* Cladding mode coupling in highly localized fiber Bragg gratings: modal properties and transmission spectra[J]. *Optics Express*, 2011, 19(1): 325-341.
- [43] Thomas J, Jovanovic N, Krämer R G, *et al.* Cladding mode coupling in highly localized fiber Bragg gratings II: complete vectorial analysis[J]. *Optics Express*, 2012, 20(19): 21434-21449.
- [44] Chah K, Voisin V, Kinet D, *et al.* Surface plasmon resonance in eccentric femtosecond-laser-induced fiber Bragg gratings[J]. *Optics Letters*, 2014, 39(24): 6887-6690.
- [45] Rong Q, Qiao X, Guo T, *et al.* Orientation-dependent fiber-optic accelerometer based on grating

- inscription over fiber cladding[J]. *Optics Letters*, 2014, 39(23): 6616-6619.
- [46] Feng D, Albert J, Qiao X. Off-axis ultraviolet-written fiber Bragg gratings for directional bending measurements[J]. *Optics Letters*, 2016, 41(6): 1201-1204.
- [47] Chah K, Kinet D, Caucheteur C. Negative axial strain sensitivity in gold-coated eccentric fiber Bragg gratings[J]. *Scientific Reports*, 2016, 6: 38042.
- [48] Zhou K, Zhang L, Chen X, *et al.* Low thermal sensitivity grating devices based on ex-45° tilting structure capable of forward-propagating cladding modes coupling[J]. *Journal of Lightwave Technology*, 2006, 24(12): 5087-5094.
- [49] Suo R, Chen X, Zhou K, *et al.* In-fibre directional transverse loading sensor based on excessively tilted fibre Bragg gratings[J]. *Measurement Science & Technology*, 2009, 20(3): 034015.
- [50] Zhou K, Zhang L, Chen X, *et al.* Optic sensors of high refractive-index responsivity and low thermal cross sensitivity that use fiber Bragg gratings of >80° tilted structures[J]. *Optics Letters*. 2006, 31(9): 1193-1195.
- [51] Jiang B, Yin G, Zhou K, *et al.* Graphene-induced unique polarization tuning properties of excessively tilted fiber grating[J]. *Optics Letters*, 2016, 41(23): 5450-5453.
- [52] Yan Z, Wang H, Wang C, *et al.* Theoretical and experimental analysis of excessively tilted fiber Bragg gratings[J]. *Optics Express*, 2016, 24(17): 12107-12115.
- [53] Vengsarkar A M, Lemaire P J, Judkins J B, *et al.* Long-period fiber gratings as band-rejection filters[J]. *Journal of Lightwave Technology*, 1996, 14(1): 58-65.
- [54] Bhatia V, Vengsarkar A M. Optical fiber long-period grating sensors[J]. *Optics Letters*, 1996, 21(9): 692-694.
- [55] Heather J P, Alan D K, Frank B. Analysis of the response of long period fiber gratings to external index of refraction[J]. *Journal of Lightwave Technology*, 1998, 16(9): 1606-1612.
- [56] Chong J H, Ping S, Haryono H, *et al.* Measurements of refractive index sensitivity using long-period grating refractometer[J]. *Optics Communications*, 2004, 229(1/2/3/4/5/6): 65-69.
- [57] Tsuda H, Urabe K. Characterization of long-period grating refractive index sensors and their applications[J]. *Sensors*, 2009, 9(6): 4559-4571.
- [58] Patrick H J, Chang C, Vohra S T. Long period fibre gratings for structural bend sensing[J]. *Electronics Letters*, 1998, 34(18): 1773-1775.
- [59] Guo T. Fibergrating-assisted surface plasmon resonance for biochemical and electrochemical sensing[J]. *Journal of Lightwave Technology*, 2017, 35(16): 3323-3333.
- [60] Chiavaoli F, Gouveia C A J, Jorge P A S, *et al.* Towards a uniform metrological assessment of grating-based optical fiber sensors: from refractometers to biosensors[J]. *Biosensors*, 2017, 7(2): 23.
- [61] Li Z, Shen J, Ji Q, *et al.* Turning the resonance of the excessively tilted LPFG assisted surface plasmon polaritons: optimum design rules for ultra-sensitive refractometric sensor[J]. *IEEE Photonics Journal*, 2018.
- [62] Zhang Z, Guo T, Zhang X, *et al.* Plasmonic fiber-optic vector magnetometer[J]. *Applied Physics Letters*, 2016, 108(10): 101105.
- [63] Hill K O, Malo B, Bilodeau F, *et al.* Bragg grating fabricated in monomode photosensitive optical fiber by UV exposure through a phase mask[J]. *Applied Physics Letters*, 1993, 62(10): 1035-1037.
- [64] Malo B, Hill K O, Bilodeau F, *et al.* Point-by-point fabrication of micro-Bragg gratings in photosensitive fiber using single excimer pulse refractive-index modification techniques[J]. *Electronics Letters*, 1993, 29(18): 1668-1669.
- [65] Marshall G D, Williams R J, Jovanovic N, *et al.* Point-by-point written fiber-Bragg gratings and their application in complex grating designs[J]. *Optics Express*, 2010, 18(19): 19844-19859.
- [66] Meltz G, Morey W W, Glen W H. Formation of Bragg gratings in optical fibers by a transverse holographic method[J]. *Optics Letters*, 1989, 14(15): 823-825.
- [67] Limberger H G, Fonjallaz P Y, Lambelet P, *et al.* Optical low-coherence reflectometry (OLCR) characterization of efficient Bragg gratings in optical fiber[J]. *Photosensitivity and Self-Organization in Optical Fibers and Waveguides*, 1993, 2044: 272-283.
- [68] Cheng S F, Chau L K. Colloidal gold-modified optical fiber for chemical and biochemical sensing[J]. *Analytical Chemistry*, 2003, 75(1): 16-21.
- [69] Tang J L, Cheng S F, Hsu W. *Tet al.* Fiber-optic biochemical sensing with a colloidal gold-modified long period fiber grating[J]. *Sensors & Actuators B Chemical*, 2006, 119(1): 105-109.
- [70] Ni W H, Chen H J, Kou X S, *et al.* Optical fiber-excited surface plasmon resonance spectroscopy of single and ensemble gold nanorods[J]. *Journal of Physical Chemistry C*, 2008, 112(22): 8105-8109.
- [71] Cao J, Tu M H, Sun T, *et al.* Wavelength-based localized surface plasmon resonance optical fiber biosensor[J]. *Sensors & Actuators B Chemical*, 2013, 181(5): 611-619.

- [72] Lepinay S, Staff A, Ianoul A, *et al.* Improved detection limits of protein optical fiber biosensors coated with gold nanoparticles[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2014, 52: 337-344.
- [73] Sanders M, Lin Y, Wei J, *et al.* An enhanced LSPR fiber-optic nanoprobe for ultrasensitive detection of protein biomarkers[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2014, 61(20): 95-101.
- [74] Shi S, Wang L, Wang A *et al.* Bioinspired fabrication of optical fiber SPR sensors for immunoassays using polydopamine-accelerated electroless plating[J]. *Journal of Materials Chemistry C*, 2016, 4(32): 7554-7562.
- [75] Feng D, Zhou W, Qiao X, *et al.* High resolution fiber optic surface plasmon resonance sensors with single-sided gold coatings[J]. *Optics Express*, 2016, 24(15): 16454-16464.
- [76] Audino R, Destefanis G, Gorgellino F, *et al.* Interface behaviour evaluation in Au/Cr, Au/Ti and Au/Pd/Ti thin films by means of resistivity and stylus measurements[J]. *Thin Solid Films*, 1975, 36(2): 343-347.
- [77] Guzman L, Miotello A, Checchetto R, *et al.* Ion beam-induced enhanced adhesion of gold films deposited on glass[J]. *Surface and Coating Technology*, 2002, 159: 558-562.
- [78] Chen W, Tseng Y, Hsieh S, *et al.* Silanization of solid surfaces via mercaptopropylsilatrane: a new approach of constructing gold colloid monolayers[J]. *Royal Society of Chemistry Advances*, 2014, 4(87): 46527-46535.
- [79] Švorčík V, Siegel J, Šutta P, *et al.* Annealing of gold nanostructures sputtered on glass substrate[J]. *Applied Physics A*, 2011, 102(3): 605-610.
- [80] Antohe I, Schouteden K, Goos P, *et al.* Thermal annealing of gold coated fiber optic surfaces for improved plasmonic biosensing[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2016, 229: 678-685.
- [81] Naik G V, Kim J, Boltasseva A. Oxides and nitrides as alternative plasmonic materials in the optical range[J]. *Optics Express*, 2011, 1(6): 1090-1099.
- [82] Daems D, Peeters B, Delpoort F, *et al.* Identification and quantification of celery allergens using fiber optic surface plasmon resonance PCR[J]. *Sensors*, 2017, 17(8): 1754.
- [83] Zhu X, Wang R, Zhou X, *et al.* Free-energy-driven lock/open assembly-based optical DNA sensor for cancer-related microRNA detection with a shortened time-to-result[J]. *Applied Materials Interfaces*, 2017, 9(31): 25789-25795.
- [84] Wink T, van Zuilen S J, Bult A, *et al.* Self-assembled monolayers for biosensors[J]. *Analyst*, 1997, 122(4): 43R-50R.
- [85] Narsaiah K, Jha S N, Bhardwaj R, *et al.* Optical biosensors for food quality and safety assurance - a review[J]. *Journal of Food Science and Technology*, 2012, 49(4): 383-406.
- [86] Ta D T, Guedens W, Vranken T, *et al.* Enhanced biosensor platforms for detecting the atherosclerotic biomarker VCAM1 based on bioconjugation with uniformly oriented VCAM1-targeting nanobodies[J]. *Biosensors*, 2016, 6(3): 34.
- [87] Ferrigno P K. Non-antibody protein-based biosensors[J]. *Essays in Biochemistry*, 2016, 60: 19-25.
- [88] Liu L, Zhou X, Lu Y, *et al.* Facile screening of potential xenoestrogens by an estrogen receptor-based reusable optical biosensor[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2017, 97: 16-20.
- [89] Klantsataya E, Jia P, Ebendorffheidepriem H, *et al.* Plasmonic fiber optic refractometric sensors: from conventional architectures to recent design trends[J]. *Sensors*, 2017, 17(1): 12.
- [90] Caucheteur C, Voisin V, Albert J. Polarized spectral combs probe optical fiber surface plasmons[J]. *Optics Express*, 2013, 21(3): 3055-3066.
- [91] Baiad M D, Gagné M, Madore W J, *et al.* Surface plasmon resonance sensor interrogation with a double-clad fiber coupler and cladding modes excited by a tilted fiber Bragg grating[J]. *Optics Letters*, 2013, 38(22): 4911-4914.
- [92] Qiu X, Chen X, Liu F, *et al.* Plasmonic fiber-optic refractometers based on a high Q-Factor amplitude interrogation[J]. *IEEE Sensors Journal*, 2016, 16(15): 5974-5978.
- [93] Burgmeier J, Feizpour A, Schade W, Reinhard, *et al.* Plasmonic nanoshell functionalized etched fiber Bragg gratings for highly sensitive refractive index measurements[J]. *Optics Letters*, 2015, 40(4): 546-549.
- [94] Zheng J, Dong X, Ji J, *et al.* Power-referenced refractometer with tilted fiber Bragg grating cascaded by chirped grating[J]. *Optics Communications*, 2014, 312(4): 106-109.
- [95] Coelho L C C, de Almeida J M M M, Moayyed H, *et al.* Multiplexing of surface plasmon resonance sensing devices on etched single-mode fiber[J]. *Journal of Lightwave Technology*, 2015, 33(2): 432-438.
- [96] González-Vila Á, Kinet D, Mégret M, *et al.* Narrowband interrogation of plasmonic optical fiber biosensors based on spectral combs[J]. *Optics & Laser Technology*, 2017, 96: 141-146.
- [97] Bremer K, Roth B. Fibre optic surface plasmon resonance sensor system designed for smartphones[J]. *Optics Express*, 2015, 23(13): 17179-17184.

- [98] Caucheteur C, Guo T, Albert J. Polarization-assisted fiber Bragg grating sensors: tutorial and review[J]. *Journal of Lightwave Technology*, 2017, 35(16): 3311-3322.
- [99] Moayyed H, Leite I T, Coelho L, *et al.* Analysis of a plasmonic based optical fiber optrode with phase interrogation[J]. *Photonic Sensors*, 2016, 6(3): 221-233.
- [100] Caucheteur C, Shevchenko Y, Shao L Y, *et al.* High resolution interrogation of tilted fiber grating SPR sensors from polarization properties measurement[J]. *Optics Express*, 2011, 19(2): 1656-1664.
- [101] Bialiaeyu A, Caucheteur C, Ahamad N, *et al.* Self-optimized metal coatings for fiber plasmonic by electroless deposition[J]. *Optics Express*, 2011, 19(20): 18742-18753.
- [102] Renoirt J M, Debliquy M, Albert J, *et al.* Surface plasmon resonances in oriented silver nanowire coatings on optical fibers[J]. *Journal of Physical Chemistry C*, 2014, 118(20): 11035-11042.
- [103] Bette S, Caucheteur C, Wuilpart M, *et al.* Theoretical and experimental study of differential group delay and polarization dependent loss of Bragg gratings written in birefringent fiber[J]. *Optics Communications*, 2007, 269(2): 331-337.
- [104] Xiong Y L, Ren N K, Wu M Z, *et al.* Sensitivity-enhanced FBG demodulation system with multi-sideband filtering method[J]. *Optics Communications*, 2017, 382: 246-252.
- [105] Dai J, Yang M, Yu X, *et al.* Optical hydrogen sensor based on etched fiber Bragg grating sputtered with Pd/Ag composite film[J]. *Optical Fiber Technology*, 2013, 19(1): 26-30.
- [106] Sridevi S, Vasu K S, Jayaraman N, *et al.* Optical bio-sensing devices based on etched fiber Bragg gratings coated with carbon nanotubes and graphene oxide along with a specific dendrimer[J]. *Sensors & Actuators B Chemical*, 2014, 195(5): 150-155.
- [107] Zhang Y, Wang F, Duan Z, *et al.* A novel low-power-consumption all-fiber-optic anemometer with simple system design[J]. *Sensors*, 2017, 17(9): 2107.
- [108] Chiu Y D, Wu C W, Chiang C C. Tilted fiber Bragg grating sensor with grapheme oxide coating for humidity sensing[J]. *Sensors*, 2017, 17(9): 2129.
- [109] Luo B, Xu Y, Wu S, *et al.* A novel immunosensor based on excessively tilted fiber grating coated with gold nanospheres improves the detection limit of Newcastle disease virus[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2017, 100: 169-175.
- [110] Chiavaioli F, Baldini F, Trono C. Manufacturing and spectral features of different types of long period fiber gratings: phase-shifted, turn-around point, internally tilted, and pseudo-random[J]. *Fibers*, 2017, 5(3): 29-41.
- [111] Offermans P, Shaafsma M C, Rodriguez S R K, *et al.* Universal scaling of the figure of merit of plasmonic sensors[J]. *ACS Nano*, 2011, 5(6): 5151-5157.
- [112] Pilla P, Trono C, Baldini F, *et al.* Giant sensitivity of long period gratings in transition mode near the dispersion tuning point: an integrated design approach[J]. *Optics Letters*, 2012, 37(19): 4152-4154.
- [113] Vaiano P, Carotenuto B, Pisco M, *et al.* Lab on fiber technology for biological sensing applications[J]. *Laser Photonics Rev*, 2016, 10(6): 922-961.
- [114] DeLisa M P, Zhang Z, Shiloach M, *et al.* Evanescent wave long-period fiber Bragg grating as an immobilized antibody sensor[J]. *Analytical Chemistry*, 2000, 72(13): 2895-2900.
- [115] Chryssis A N, Saini S S, Lee S M, *et al.* Detecting hybridization of DNA by highly sensitive evanescent field etched core fiber Bragg grating sensors[J]. *IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics*, 2005, 11(4): 864-872.
- [116] Fan X, White I M, Shopova S I, *et al.* Sensitive optical biosensors for unlabeled targets: a review[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2008, 620(1/2): 8-26.
- [117] Marques L, Hernandez F U, James S W, *et al.* Highly sensitive optical fibre long period grating biosensor anchored with silica core gold shell nanoparticles[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2016, 75: 222-231.
- [118] Tang J L, Cheng S F, Hsu W T, *et al.* Fiber-optic biochemical sensing with a colloidal gold-modified long period fiber grating[J]. *Sensors and Actuators B Chemical*, 2006, 119(1): 105-109.
- [119] Shevchenko Y, Francis T J, Blair D A D, *et al.* In situ biosensing with a surface plasmon resonance fiber grating aptasensor[J]. *Analytical Chemistry*, 2011, 83(18): 7027-7034.
- [120] Albert J, Lepinay S, Caucheteur C, *et al.* High resolution grating-assisted surface plasmon resonance fiber optic aptasensor[J]. *Methods*, 2013, 63(3): 239-254.
- [121] Voisin V, Pilate J, Damman P, *et al.* Highly sensitive detection of molecular interactions with plasmonic optical fiber grating sensors[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2014, 51(2): 249-254.
- [122] Shevchenko Y, Camciunel G, Cuttica D F, *et al.* Surface plasmon resonance fiber sensor for real-time and label-free monitoring of cellular behavior[J].

- Biosensors & Bioelectronics, 2014, 56(1): 359-367.
- [123] Zhang Y, Liu Z, Gu Y, *et al.* Detection of glycoprotein using fiber optic surface plasmon resonance sensors with boronic acid[C]. Optical Fiber Sensors Conference (OFS), IEEE, 2017: 1-4.
- [124] Ribaut C, Voisin V, Malachovská V, *et al.* Small biomolecule immunosensing with plasmonic optical fiber grating sensor[J]. Biosensors & Bioelectronics, 2016, 77: 315-322.
- [125] Ribaut C, Loyez M, Larrieu J C, *et al.* Cancer biomarker sensing using packaged plasmonic optical fiber gratings: towards *in vivo* diagnosis[J]. Biosensors & Bioelectronics, 2016, 92: 449-456.
- [126] Malachovská V, Ribaut C, Voisin V, *et al.* Fiber-optic SPR immunosensors tailored to target epithelial cells through membrane receptors[J]. Analytical Chemistry, 2015, 87(12): 5957-5965.
- [127] Guo T, Liu F, Liang X, *et al.* Highly sensitive detection of urinary protein variations using tilted fiber grating sensors with plasmonic nanocoatings[J]. Biosensors & Bioelectronics, 2016, 78(68): 221-228.
- [128] Han L, Guo T, Xie C, *et al.* Specific detection of aquaporin-2 using plasmonic tilted fiber grating sensors[J]. Journal of Lightwave Technology, 2017, 35(16): 3360-3365.
- [129] Candiani A, Bertucci A, Giannetti S, *et al.* Label-free DNA biosensor based on a peptide nucleic acid-functionalized microstructured optical fiber-Bragg grating[J]. Journal of Biomedical Optics, 2013, 18(5): 057004.
- [130] Guo T, Liu F, Liu Y, *et al.* *In-situ* detection of density alteration in non-physiological cells with polarimetric tilted fiber grating sensors[J]. Biosensors & Bioelectronics, 2014, 55(9): 452-458.
- [131] Zhang X J, Wu Z, Liu F, *et al.* Hydrogen peroxide and glucose concentration measurement using optical fiber grating sensors with corrodible plasmonic nanocoatings[J]. Biomedical Optics Express, 2018, 9(4):1735-1744.
- [132] Yong Y, Guo T, Qiu X, *et al.* Electrochemical surface plasmon resonance fiber-optic sensor: *in-situ* detection of electroactive biofilms[J]. Analytical Chemistry, 2016, 88(15): 7609-7616.
- [133] 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/OL]. Sensors and Actuators B:Chemical, 2018[2018-03-02]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925400518304830>.
- [134] Wei W, Nong J, Zhang G, *et al.* Graphene-based long-period fiber grating surface plasmon resonance sensor for high-sensitivity gas sensing[J]. Sensors, 2017, 17(1): 2-12.
- [135] Quero G, Consales M, Severino R, *et al.* Long period fiber grating nano-optrode for cancer biomarker detection[J]. Biosensors & Bioelectronics, 2016, 80: 590-600.
- [136] Schuster T, Herschel R, Neumann N, *et al.* Miniaturized long-period fiber grating assisted surface plasmon resonance sensor[J]. Journal of Lightwave Technology, 2012, 30(8): 1003-1008.
- [137] Alwis L, Bremer K, Sun T, *et al.* Analysis of the characteristics of PVA-coated LPG-based sensors to coating thickness and changes in the external refractive index[J]. IEEE Sensors Journal, 2013, 13(3): 1117-1124.
- [138] Berghmans F, Geernaert T, Baghdasaryan T, *et al.* Challenges in the fabrication of fibre Bragg gratings in silica and polymer microstructured optical fibres[J]. Laser & Photonics Reviews, 2013, 8(1): 27-52.
- [139] Zhong N, Zhao M, Zhong L, *et al.* A high-sensitivity fiber-optic evanescent wave sensor with a three-layer structure composed of Canada balsam doped with GeO₂ [J]. Biosensors & Bioelectronics, 2016, 85: 876-882.
- [140] Xin X, Zhong N, Liao Q, *et al.* High-sensitivity four-layer polymer fiber-optic evanescent wave sensor[J]. Biosensors & Bioelectronics, 2017, 91: 623-628.
- [141] Caucheteur C, Mégret P, Hu X. Surface plasmon excitation at near-infrared wavelengths in polymer optical fibers[J]. Optics Letters, 2015, 40(17): 3998-4001.
- [142] Lacraz A, Polis M, Theodosiou A, *et al.* Femtosecond laser inscribed Bragg gratings in low loss CYTOPpolymer optical fiber[J]. IEEE Photonics Technology Letters, 2015, 27(7): 693-696.
- [143] Vollmer F, Swaim J D, Foreman M R. Whispering gallery mode sensors[J]. Advances in Optics and Photonics, 2015, 7(2): 168-240.
- [144] Tow K H, Chow D M, Vollrath F, *et al.* Exploring the use of native spider silk as an optical fibre for chemical sensing[J]. Journal of Lightwave Technology, 2017, PP(99): 1-1.
- [145] Trevisanutto J O, Linhananta A, Das G. Plasmonic structure: fiber grating formed by gold nanorods on a tapered fiber[J]. Optics Letters, 2016, 41(24): 5789-5792.
- [146] Ianoul A, Robson M, Pripotnev V, *et al.* Polarization-selective excitation of plasmonic resonances in silver nanocube random arrays by optical fiber

- cladding mode evanescent fields[J]. RSC Advances, 2014, 4(38): 19725-19730.
- [147] Villanueva G E, Jakubinek M B, Simard B, *et al.* Linear and nonlinear optical properties of carbon nanotube-coated single-mode optical fiber gratings[J]. Optics Letters, 2011, 36(11): 2104-2106.
- [148] Jiang B, Lu X, Gan X, *et al.* Graphene-coated tilted fiber-Bragg grating for enhanced sensing in low-refractive-index region[J]. Optics Letters, 2015, 40(17): 3994-3997.
- [149] Zhang Y, Wang F, Liu Z, *et al.* Fiber-optic anemometer based on single-walled carbon nanotube coated tilted fiber Bragg grating[J]. Optics Express, 2017, 25(20): 24521-24530.
- [150] Wu Y, Yao B, Zhang A, *et al.* Graphene-coated microfiber Bragg grating for high-sensitivity gas sensing[J]. Optics Letters, 2014, 39(5): 1235-1237.
- [151] Sridevi S, Vasu K S, Jayaraman N, *et al.* Optical bio-sensing devices based on etched fiber Bragg gratings coated with carbon nanotubes and graphene oxide along with a specific dendrimer[J]. Sensors & Actuators B Chemical, 2014, 195(5): 150-155.
- [152] Arasu P T, Noor A S M, Shabaneh A A, *et al.* Fiber Bragg grating assisted surface plasmon resonance sensor with graphene oxide sensing layer[J]. Optics Communications, 2016, 380: 260-266.
- [153] Grigorenko A N, Polini M, Novoselov K S. Graphene plasmonics[J]. Nature Photonics, 2012, 6(11): 749-758.
- [154] Gan X, Wang Y, Zhang F, *et al.* Graphene-controlled fiber Bragg grating and enabled optical bistability[J]. Optics Letters, 2016, 41(3): 603-606.
- [155] White I, Fan X. On the performance quantification of resonant refractive index sensors[J]. Optics Express, 2008, 16(2): 1020-1028.
- [156] Caucheteur C, Guo T, Albert J. Review of plasmonic fiber optic biochemical sensors: improving the limit of detection[J]. Analytical & Bioanalytical Chemistry, 2015, 407(14): 3883-3897.
- [157] Shamah S M, Cunningham B T. Label-free cell-based assays using photonic crystal optical biosensors[J]. Analyst, 2011, 136(6): 1090-1102.
- [158] Densmore A, Xu D X, Janz S, *et al.* Spiral-path high-sensitivity silicon photonic wire molecular sensor with temperature-independent response[J]. Optics Letters, 2008, 33(6): 596-598.
- [159] Kuswandi B, Nuriman, Huskens J, *et al.* Optical sensing systems for microfluidic devices: a review[J]. Analytica Chimica Acta, 2007, 601(2): 141-155.