

一种基于功能化修饰磁性纳米颗粒的石墨烯基光学生物传感器

张慧琴¹, 孙立勋³, 杨艺哲¹, 吴晓静^{2*}, 杨勇^{1**}, 朱思伟², 袁小聪³

¹南开大学现代光学研究所, 天津 300071;

²天津市人民医院, 天津 300121;

³深圳大学深圳微尺度光信息技术重点实验室纳米光子学研究中心, 广东 深圳 518060

摘要 提出了一种利用石墨烯基光学生物传感器对特异性生物小分子实现高灵敏检测的方法, 采用易于修饰的磁性纳米颗粒作为生物探针载体, 通过磁场控制实现磁性颗粒在石墨烯表面的吸附, 优化了石墨烯表面复杂的改性过程。利用搭建的基于功能化修饰磁性纳米颗粒的石墨烯基光学生物传感器, 实现了 $0.01 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的赭曲毒素 A 的检测, 在 $0.01 \sim 5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 微小浓度范围内具有良好的响应, 且表现出较好的特异性。该方法扩展了石墨烯基的光学生物传感器的应用范围, 简化了生物分子的传感过程, 提高了光学生物传感器的灵敏度。

关键词 生物光学; 折射率传感; 石墨烯; 磁性纳米颗粒; 生物毒素

中图分类号 O436

文献标志码 A

doi: 10.3788/AOS202040.1117001

Graphene-Based Optical Biosensor Using Functionalized Magnetic Nanoparticles

Zhang Huiqin¹, Sun Lixun³, Yang Yizhe¹, Wu Xiaojing^{2*}, Yang Yong^{1**},
Zhu Siwei², Yuan Xiacong³

¹Institute of Modern Optics, Nankai University, Tianjin 300071, China;

²Tianjin Union Medical Centre, Tianjin 300121, China;

³Nanophotonics Research Centre, Shenzhen Key Laboratory of Micro-Scale Optical Information Technology, Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518060, China

Abstract This study presents a high-sensitivity detection method for a specific biological molecule using a graphene-based optical biosensor. The use of functionalized magnetic nanoparticles as biological molecule carriers, which can be immobilized on the graphene surface under a magnetic field, improves the graphene surface-modification process. The effectiveness of our proposed method was successfully verified in an Ochratoxin A detection experiment. We obtained a detection limit of $0.01 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ for Ochratoxin A, a good response in the range of $0.01 \sim 5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$, and a good function of the biomolecule specificity. We believe that the proposed method can expand the scope of applications of graphene-based optical biosensors, simplify the biomolecule-sensing process, and improve the sensitivity of graphene-based optical biosensors.

Key words biological optics; refractive index; graphene; magnetic nanoparticles; biotoxins

OCIS codes 170.1530; 040.1880; 160.4236

1 引 言

二维材料石墨烯具有很多独特的光电特性, 研究发现, 在全内反射条件下, 利用石墨烯的偏振选择

吸收特性^[1-2], 可构建出一种高折射率灵敏度的石墨烯基生物传感器^[3]。同现有的基于表面等离子激元 (SPR) 的传感技术相比^[4-5], 石墨烯基的光学生物传感器具有灵敏度高、纵向探测深度大和结构简单等

收稿日期: 2019-12-23; 修回日期: 2020-03-04; 录用日期: 2020-03-10

基金项目: 国家自然科学基金(11774256)、国家自然科学基金青年项目(61805157)、天津市卫健委科技基金项目(2015KY30)

* E-mail: xiaojingwu@nankai.edu.cn; ** E-mail: yangyong@nankai.edu.cn

优点。在细胞检测、免疫识别和药物敏感性等领域具有广阔的应用前景^[6-9]。

利用折射率敏感的生物传感器进行特异性生物小分子检测具有重要的应用价值。传统的 SPR 生物传感器可以在金膜表面直接修饰生物探针,且这种制备工艺已相对成熟。文献[10]中利用 SPR 传感器的金膜表面巯基(-SH)直接与适配体(aptamer)形成共价键结构,成功地实现了赭曲毒素 A(OTA)的检测。文献[11]中采用 SPR 生物传感器对山羊 IgMt 抗体进行检测,检测过程中同样采用金膜表面巯基(-SH)直接与适配体形成共价键的连接方式。然而对于石墨烯基的生物传感器,不同实验室制备的石墨烯参差不齐,不同方式合成的石墨烯表面带有不同的官能团,修饰方法各异,如:采用石墨烯基光学传感器检测兔 I=gG 蛋白时,需对氧化还原石墨烯功能团进行活化处理,然后再与适配体连接^[8];利用石墨烯基光学传感器对特定气体 NO₂检测时,需要对石墨烯表面进行特殊的磺基化处理后才能进行特异性检测^[12]。Fe₃O₄基磁性纳米颗粒经常被用于分离纯化大分子试剂、药物递送载体等^[13],由于 Au 具有较好的生物相容性能,且易与巯基结合,因此带有 Au 核壳结构的 Fe₃O₄ 基复合纳米颗粒常被用于修饰生物分子,通过外界磁场的控制,可实现快速生物分子的递送^[14-17],如 Guo^[18]将 Fe₃O₄@Au 磁性纳米颗粒用于 SPR 传感系统中,实现了样品分子至金膜表面的快速吸附。

本文给出了一种于功能化修饰磁性纳米颗粒的石墨烯基光学生物传感器,在全内反射条件下,将修饰有生物探针磁性纳米颗粒,通过磁场控制吸附在石墨烯基的传感器表面,基于石墨烯偏振选择吸收特性,实现高灵敏度、特异性的生物小分子的实时检测,替代了在石墨烯表面直接修饰生物探针的复杂过程。研究发现,吸附的磁性纳米颗粒相比于传统 SPR 传感器的金膜表面具有更大的表面积,由于石墨烯基光学生物传感器的纵向探测深度较大^[3,6-7,10,19-22],故可进一步提高传感灵敏度,使其更加适用于低浓度生物小分子的检测。利用上述方法对小浓度的 OTA 的检测结果表明,实现了动态范

围 0.01~5 ng·mL⁻¹的 OTA 实时检测。

2 基于功能化修饰磁性颗粒的折射率传感

2.1 石墨烯偏振选择吸收特性

石墨烯具有独特的电子结构,其导带和价带在狄拉克点相遇,因此本征石墨烯在不同频率的入射光波激发时具有固定的电导率。多层石墨烯可看作单层石墨烯的动态叠加,则 N 层石墨烯的介电常数 $\sigma_g^{(N)}$ 可表示为

$$\sigma_g^{(N)} = N\sigma_g, \quad (1)$$

式中: σ_g 为单层石墨烯的介电常数; N 为石墨烯的层数。研究表明,当光波波长为 532 nm 时,可以计算出单层石墨烯的动态介电常数为 $\sigma_g = 60.853 - 0.078i$ ^[20]。

基于石墨烯偏振选择吸收特性,构建全内反射(TIR)条件下含有石墨烯的三明治结构模型,示意图如图 1(a)所示。在光密介质(BK7 玻璃基体)与光疏介质(水)界面加入石墨烯材料,当入射光线以大于临界角入射时,在界面产生的隐失波沿石墨烯表面传输,其振幅沿 z 轴方向以指数形式衰减。根据 Maxwell 界面传输理论,可以获得 TE 偏振模式下的电磁波反射率 r_s 、透射率 t_s 和吸收率 α_s ,表达式为

$$\begin{cases} r_s = \left| \frac{n_1 \cos \theta_1 - n_2 \cos \theta_2 - \gamma \mu_0 \sigma_g^{(N)}}{n_1 \cos \theta_1 + n_2 \cos \theta_2 + \gamma \mu_0 \sigma_g^{(N)}} \right|^2 \\ t_s = \frac{n_2 \cos \theta_2}{n_1 \cos \theta_1} \left| \frac{2n_1 \cos \theta_1}{n_1 \cos \theta_1 + n_2 \cos \theta_2 + \gamma \mu_0 \sigma_g^{(N)}} \right|^2, \\ \alpha_s = 1 - r_s - t_s \end{cases} \quad (2)$$

式中: μ_0 为真空磁导率; γ 为真空电导率; θ_1 、 θ_2 分别为光由光密介质入射到光疏介质的入射角和折射角; n_1 和 n_2 分别为光密介质和光疏介质的折射率。本研究采用光密介质为 BK7 玻璃($n_1 = 1.517$),光疏介质为水($n_2 = 1.333$)。因为单层石墨烯的厚度仅为 0.34 nm,所以在计算过程中其厚度相对于周围的电介质可以忽略。

同理,对于 TM 偏振模式下的电磁波,反射率 r_p 、透射率 t_p 和吸收率 α_p 可表示为

$$\begin{cases} r_p = \left| \frac{n_2 \cos \theta_1 - n_1 \cos \theta_2 + \gamma \mu_0 \sigma_g^{(N)} \cos \theta_2 \cos \theta_1}{n_2 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_2 + \gamma \mu_0 \sigma_g^{(N)} \cos \theta_2 \cos \theta_1} \right|^2 \\ t_p = \frac{n_2 \cos \theta_2}{n_1 \cos \theta_1} \left| \frac{2n_1 \cos \theta_1}{n_2 \cos \theta_1 + n_1 \cos \theta_2 + \gamma \mu_0 \sigma_g^{(N)} \cos \theta_2 \cos \theta_1} \right|^2. \\ \alpha_p = 1 - r_p - t_p \end{cases} \quad (3)$$

基于上述模型可以测量光疏介质的折射率变化,实验中采用的入射光的波长为 532 nm,采用化学沉积法(CVD)制备的石墨烯(层数 $N=10$)。理论模拟得到入射光为不同偏振态时的反射率与入射角的关系曲线,如图 1(b)所示,当入射角大于临界角时($\theta_1=61.48^\circ$),石墨烯表现出偏振选择吸收特性,即对 TE 偏振光的吸收明显高于对 TM 偏振光的吸收。基于该特性,可以通过测量 TM 与 TE 的反射率差值来表征光疏介质的折射率变化。从

图 1(b)中实线可以看出,在临界角附近时反射率差值的变化最剧烈,其对光疏介质的折射率变化也最灵敏。相比于传统的 TIR 系统,即无石墨烯材料($\sigma_g^{(N)}=0$),根据(2)式和(3)式,同理可以计算出不同偏振模式下反射率差值与光疏介质折射率的关系,如图 1(c)中曲线所示。通过对比可以看出,有石墨烯的情况下反射率差值对光疏介质折射率变化的敏感性远远大于传统的无石墨烯的 TIR 系统。

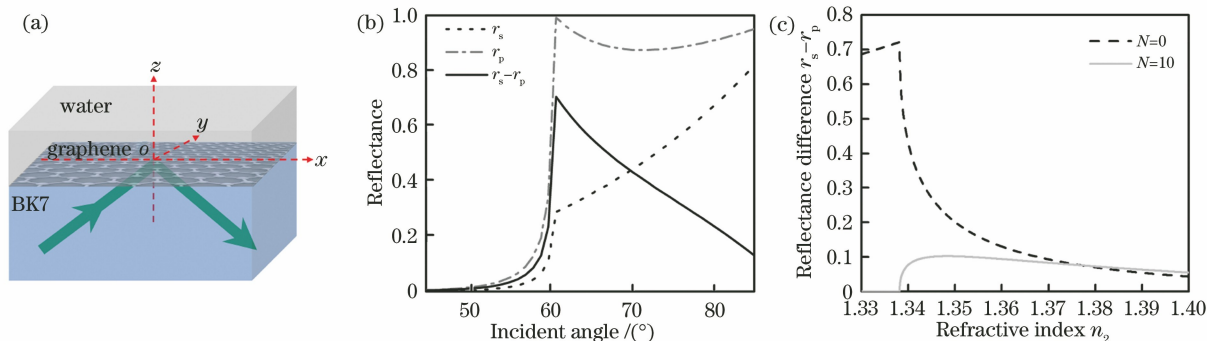


图 1 TIR 条件下的石墨烯偏振选择吸收特性。(a) TIR 条件下含有石墨烯的三明治结构模型;(b) TIR 条件下含有石墨烯时不同偏振态反射率与入射角的关系;(c)有无石墨烯两种情况下反射率差值与光疏介质折射率的关系

Fig. 1 Polarization-sensitive absorption of graphene under TIR condition. (a) Sandwich structure model with graphene under TIR condition; (b) relationship between the reflectance at TE/TM polarization states and the incident angle with graphene under TIR condition; (c) relationship between the reflectance difference and the refractive index of the optically thinner medium with/without graphene

2.2 石墨烯基的光学生物传感器

基于上述原理搭建了石墨烯的光学生物传感器,其原理如图 2 所示。在 BK7 玻璃($n_1=1.517$)的直角棱镜表面铺设 CVD 石墨烯材料,形成传感芯片。在棱镜表面制作 PDMS (Polydimethylsiloxane) 材料的微流腔并与微流泵连接,充入待测介质。采用功率为 20 mW、波长为 532 nm 的固体激光器作为光源,其输出光束经过准直后,经过 1/4 波片和 1/2 波片调制为圆偏振光。经过分束镜(BS)和反射镜 M1,以大于临界角的 61.5° 入射到棱镜与待测介质的界面,发生全内反射。出射光经反射镜 M2 反射原路返回,经过分束器的反射,在偏振分光棱镜(PBS)上被分束为 TE 偏振光和 TM 偏振光。通过平衡探测器(型号为 Thorlabs PDB210A)采集 TE 和 TM 光强的差值,其差分结果以电压信号的形式输出。基于上述的石墨烯偏振选择吸收特性,该光强的差分结果可用于表征被测介质的折射率的实时变化,折射率测量灵敏度可达 10^{-8} RIU(RIU 为单位折射率)^[21]。

利用上述折射率传感器可在分子水平实现特异

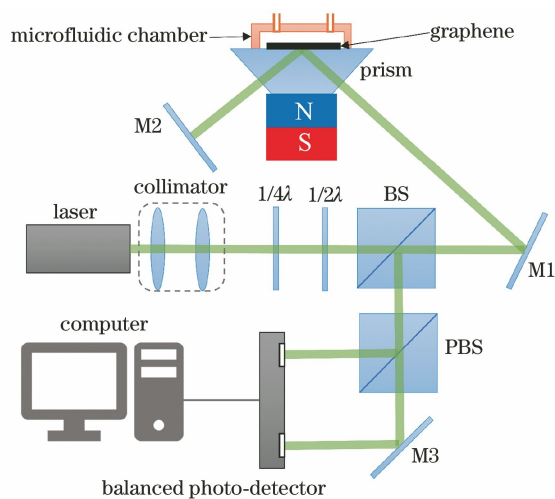


图 2 石墨烯基的光学生物传感器光路示意图

Fig. 2 Schematic diagram of graphene-based optical biosensor. 性生物小分子的高灵敏检测。为了克服直接在石墨烯表面直接修饰生物探针的技术手段不成熟的问题,本研究采用 Au 纳米颗粒包裹三氧化二铁磁性颗粒($\text{Fe}_3\text{O}_4@Au$)作为生物探针载体,其表面的 Au 具有较好的生物相容性,常用于修饰生物分子。测量流程如图 3 所示:1) 将预先修饰生物探针的

Fe₃O₄@Au 纳米颗粒,注入微流腔;2)在传感芯片下方固定一个磁块,形成磁场,磁铁两端磁性最强,磁场强度与离磁铁表面的距离成反比,磁铁对磁性纳米颗粒的吸引力会阻碍磁性纳米颗粒的热运动^[23],将磁性纳米颗粒稳定地吸附在传感芯片表面,其中,磁铁大小为 50 mm×50 mm×25 mm,磁铁与传感芯片的距离为 10 mm,传感表面磁场强度约为 80 mT;3)将待测生物小分子注入微流腔;4)具有特异性的待测生物小分子与修饰在磁性颗粒表面的生物探针相互作用,引起传感芯片表面折射率的变化。

2.3 纳米磁性颗粒的功能化修饰

Fe₃O₄@Au 纳米颗粒(100 nm)的制备是由 Fe₃O₄ 磁性纳米颗粒(70 nm)修饰聚吡咯,再由 Au 纳米颗粒(5 nm)包覆^[24],其电镜显微图(TEM)如图 4(a)所示。表面修饰 Au 纳米颗粒不仅便于修

饰,还能提高磁性纳米颗粒的分散性,进一步增强光学传感的表面积,以提供更多的结合位点。采用的适配体核苷酸序列为 5'-SH-GATCGGGTGTGGC-GTAAAGGGAGCATCGGACA-3',通过 Au 表面与巯基修饰的适配体脱氧核糖核酸(DNA)所形成的 Au-S 键,在 Au 颗粒表面捆绑适配体 DNA 链,实现 Fe₃O₄@Au 磁性纳米颗粒的功能化修饰,得到 Fe₃O₄@Au-aptamer 胶体溶液。利用紫外可见光谱仪分别测量修饰前后的磁性纳米颗粒胶体溶液的紫外可见吸收光谱,如图 4(b)所示。可以看出,对于未修饰适配体 DNA 的溶液,Au 纳米颗粒表面的等离子体共振,会导致其光谱在 523 nm 附近存在一个共振峰。对于修饰有适配体 DNA 的 Fe₃O₄@Au-aptamer 溶液,其共振峰位于 527 nm 附近,产生了一个微小的红移,这表明适配体 DNA 成功修饰在 Fe₃O₄@Au 纳米颗粒表面。

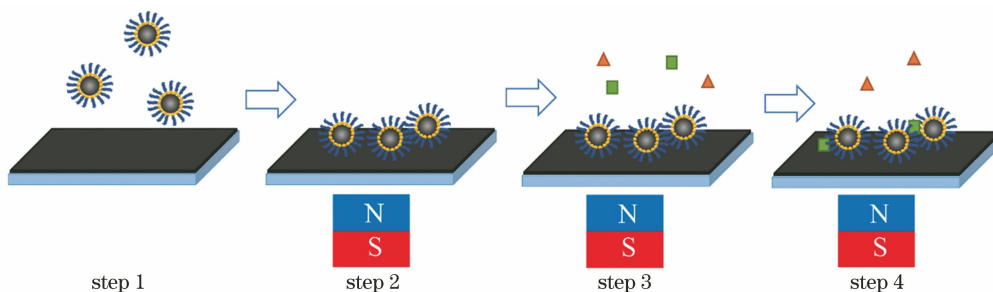


图 3 功能化修饰的磁性纳米颗粒的折射率传感流程图

Fig. 3 Flowchart of refractive index sensing for functionalized magnetic nanoparticles

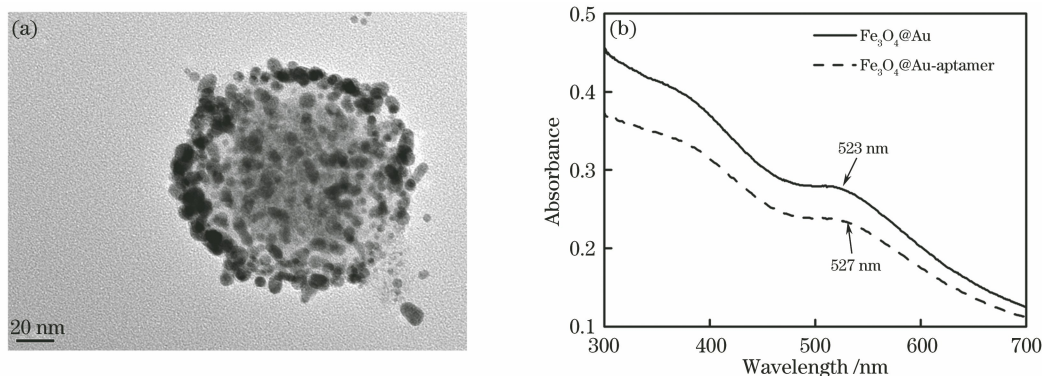


图 4 Fe₃O₄@Au 磁性纳米颗粒的修饰。(a) Fe₃O₄@Au 纳米颗粒的 TEM 图;(b) Fe₃O₄@Au 纳米颗粒的紫外可见光谱

Fig. 4 Modification of Fe₃O₄@Au magnetic nanoparticles. (a) TEM image of Fe₃O₄@Au nanoparticles;

(b) UV-visible spectrum of Fe₃O₄@Au nanoparticles

3 实验结果与分析

3.1 折射率传感特性分析

首先对搭建的石墨烯基光学生物传感器实验平台的传感特性进行测量,配制了质量分数分别为 0%、0.005%、0.01%、0.05%、0.1%、0.5%、1% 的氯

化钠溶液,溶剂为去离子水,氯化钠溶液的质量分数与折射率满足

$$n_{\text{NaCl}} = n_{\text{water}} + 0.00185c, \quad (4)$$

式中: n_{NaCl} 为氯化钠溶液的折射率; n_{water} 为去离子水的折射率; c 为氯化钠溶液的质量分数。

该生物传感器的灵敏度 $S(n)$ 可以表示为

$$S(n) = \frac{\Delta u}{\Delta n}, \quad (5)$$

式中： Δu 为电压变化值； Δn 为微小折射率。实验中采用配制不同浓度的氯化钠溶液来实现折射率的微小变化。

分辨率 R 可以表示为

$$R = \frac{3\sigma}{S(n)}, \quad (6)$$

式中： σ 为多次采样计算得到的标准差。

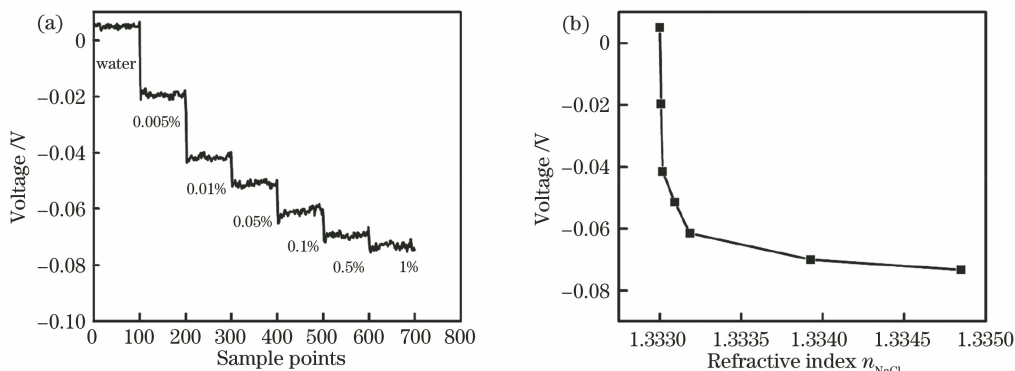


图 5 不同浓度氯化钠溶液对应折射率的电压响应。(a)实时电压变化；(b)折射率与电压关系

Fig. 5 Voltage response of refractive index at different sodium chloride concentrations.

(a) Real-time voltage change; (b) relationship of refractive index and voltage

3.2 Fe₃O₄@Au-aptamer 磁性纳米颗粒的吸附

在石墨烯基的光学生物芯片的微流腔中，注入质量浓度为 1 mg/mL 的 Fe₃O₄@Au-aptamer 磁性颗粒悬浮液，首先在不加入磁铁时，静置 22 min，测量传感器输出电压值随时间的变化，其结果如图 6 所示，根据图中曲线可以看出，随着时间的变化，传感器输出电压值几乎没有变化，这表明磁性颗粒以悬浊液的形式分散在微流腔中，没有吸附在石墨烯表面。接着，采用磷酸盐缓冲液进行清洗后，重新注入 Fe₃O₄@Au-aptamer 磁性颗粒悬浮液，然后加入磁铁，在传感层表面的磁场强度约为 80 mT 时，发现传感器输出电压随时间变化缓慢下降。这表明 Fe₃O₄@Au-aptamer 磁性颗粒在磁场的作用下被缓慢地吸附到石墨烯传感表面，磁性纳米颗粒的介电常数较大，在吸附石墨烯表面过程中，引起石墨烯表面折射率的缓慢增加。此外，又对有无添加磁场时石墨烯传感器表面进行了显微成像，其结果如图 7 所示，从图 7(b) 存在磁场时石墨烯表面显微图像可以看出，颗粒在磁场的作用下吸附于在石墨烯表面并形成了自组装长链。对比图 7(a) 所示的无磁场情况下的结果，磁性纳米颗粒由于热运动，很难固定于石墨烯表面。上述实验结果表明，通过磁场控制能快速有效地将修饰有适配体 DNA 的磁性颗

将不同质量分数的氯化钠溶液依次分别通入微流腔中，得到实时电压信号与氯化钠溶液折射率的关系如图 5(a) 所示，其中采样频率为 10 Hz，并计算出系统的标准差为 $\sigma = 0.56$ mV，随着氯化钠溶液折射率的增加，TE/TM 强度差分电压响应增大。图 5(b) 为不同浓度氯化钠溶液折射率与电压关系，其中质量分数为 0.005% 的氯化钠溶液带来的电压信号响应为 0.0245 V。未加颗粒的石墨烯光学传感系统的灵敏度和分辨率分别为 2.65×10^6 mV/RIU 和 6.57×10^{-7} RIU。

粒吸附在石墨烯光学传感表面，该方法代替了在石墨烯表面直接修饰的复杂工艺，且由于磁性颗粒的表面积大于传统的平面结构，间接增加了光学传感的表面积，故可有效提高传感灵敏度。

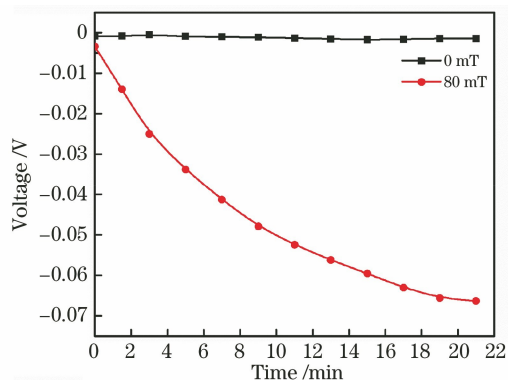


图 6 磁性纳米颗粒固定的实时电压响应

Fig. 6 Real-time voltage response when magnetic nanoparticles was immobilized on the surface of graphene

3.3 OTA 的检测

为了验证所提方法的有效性，对小浓度的 OTA 进行检测。OTA 是一种对人体健康有害且分子量只有 403 g/mol 的生物小分子，由于其广泛存在于各种作物和食品中，故实现其高灵敏检测尤为重要^[25-26]。本研究配制质量浓度分别为 0.01、0.5、1、

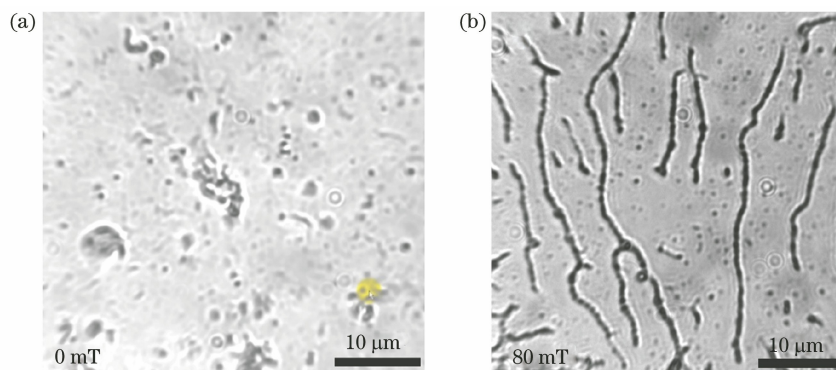


图 7 不同磁场强度下磁性颗粒吸附在石墨烯表面的明场显微图像。(a) 0 mT; (b) 80 mT
Fig. 7 Bright-field micrograph of magnetic nanoparticles adsorbed on the surface of graphene under different magnetic field intensities. (a) 0 mT; (b) 80 mT

2、5 $\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 OTA 溶液,采用磷酸盐缓冲液作为溶剂。在微流腔内充入修饰有适配体 DNA 的 $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{Au}$ -aptamer 磁性颗粒,在磁场作用下将其吸附在石墨烯传感表面。分别将不同浓度的 OTA 样品以 $20 \mu\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ 的速度注入微流腔中,测量传感器输出电压值随响应时间的变化,实验结果如图 8 所示,从图中可以看出,随着时间的推移,传感器输出的电压值不断减小,表明石墨烯传感器表面的折射率不断增大。其原因为游离的 OTA 分子逐渐与修饰在颗粒表面的生物探针 OTA 适配体相结合,将适配体的结构由无规则卷曲结构变为 G-四重结构,引起石墨烯表面折射率变大。图 9 给出了不同浓度 OTA 样品与传感器输出电压的关系曲线,可以看出石墨烯基生物传感器输出的电压信号随着 OTA 分子浓度增加而增加,质量浓度为 $5 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 OTA 样品引起电压信号的改变量为 18 mV,最低质量浓度的 $0.01 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 OTA 样品引起电压信号的改变量为 5 mV,这表明本文所提出的方法可实现最小质量浓度为 $0.01 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的探测,目前已报道的 OTA 光学传感方式的探测极限为 $0.01 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ [27],该实验结果与目前已报道的最好探测极限数值相当。

为了验证修饰有适配体 DNA 的 $\text{Fe}_3\text{O}_4 @ \text{Au}$ -aptamer 磁性颗粒的特异性,采用黄曲霉毒素 B₁ (Aflatoxin B₁, AFB₁) 在相同条件下进行了对照实验。在微流腔内分别充入质量浓度为 $0.01 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和 $2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 AFB₁ 样品,测量传感器输出电压值,并将其与充入同样浓度 OTA 样品时的输出电压值进行比较,实验结果如图 10 所示,可以看出,传感器对 AFB₁ 样品的响应远远低于对 OTA 样品的响应。质量浓度达到 $2 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$

的 AFB₁ 样品引起的电压信号变化与质量浓度仅为 $0.01 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 OTA 样品带来的电压信号变化相当。由此可见,在磁性颗粒表面修饰的 OTA 适配体探针具有较好的特异性,虽然对大浓度的 AFB₁ 对照样品有少许响应,但其数值远远小于同样浓度 OTA 样品的响应。

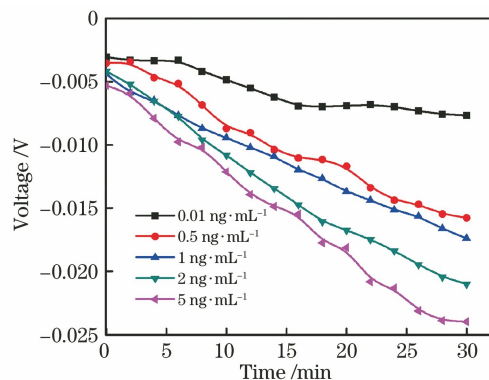


图 8 不同浓度 OTA 实时电压响应
Fig. 8 Real-time voltage response of Ochratoxin A at different concentrations

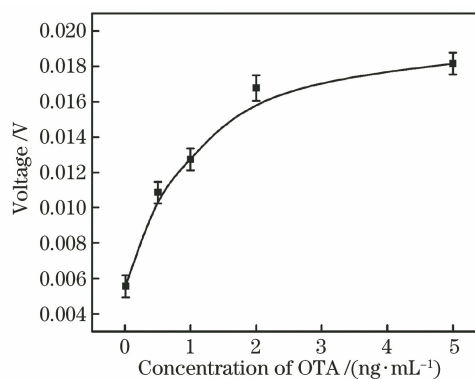
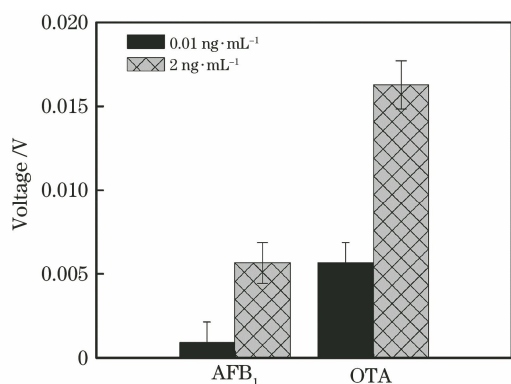


图 9 不同浓度 OTA 与传感器输出电压的关系
Fig. 9 Relationship between different concentrations of Ochratoxin A and output voltage

图 10 AFB₁ 与 OTA 电压响应的比较Fig. 10 Comparison of voltage response of aflatoxin B₁ and ochratoxin A

4 结 论

研究表明,采用生物相容性好的 Fe₃O₄@Au 纳米复合材料作为探针适配体的载体,通过控制磁场使其吸附在石墨烯传感器表面,有效地克服了直接在石墨烯表面修饰生物探针困难的问题,扩展了石墨烯基的光学生物传感器的应用范围。利用自行搭建的基于功能化修饰磁性颗粒的石墨烯基光学生物传感器,实现了 0.01 ng·mL⁻¹ 的超低浓度 OTA 分子的检测,且在 0.01~5 ng·mL⁻¹ 浓度范围内具有良好的响应。与 AFB₁ 样品对照实验表明,在磁性颗粒表面修饰的 OTA 适配体探针具有较好的特异性。本文所提出的基于功能化修饰磁性颗粒的石墨烯基光学生物传感器,作为一种实现特异性生物小分子的高灵敏检测方法,具有一定的普适性,不仅可实现本文给出的低浓度 OTA 的检测,还可以通过改变适配体核苷酸的顺序,实现其他毒素小分子的特异性高灵敏检测,其在食品安全、药物开发与筛选、细胞检测、免疫识别和遗传分析等领域具有广阔的应用前景。

参 考 文 献

[1] Bao Q L, Zhang H, Wang B, et al. Broadband graphene polarizer [J]. *Nature Photonics*, 2011, 5 (7): 411-415.

[2] Ye Q, Wang J, Liu Z B, et al. Polarization-dependent optical absorption of graphene under total internal reflection [J]. *Applied Physics Letters*, 2013, 102(2): 021912.

[3] Xing F, Liu Z B, Deng Z C, et al. Sensitive real-time monitoring of refractive indexes using a novel graphene-based optical sensor [J]. *Scientific Reports*, 2012, 2: 908.

[4] Peterson A W, Halter M, Tona A, et al. High resolution surface plasmon resonance imaging for single cells [J]. *BMC Cell Biology*, 2014, 15: 35.

[5] Chen Q H, Liu J H, Luo H F, et al. Refractive index measurement system of liquid based on surface plasmon resonance [J]. *Acta Optica Sinica*, 2015, 35 (5): 0512002.
陈强华, 刘景海, 罗会甫, 等. 一种基于表面等离子共振的液体折射率测量系统 [J]. *光学学报*, 2015, 35(5): 0512002.

[6] Sun L X, Zhang Y Q, Wang Y J, et al. Real-time subcellular imaging based on graphene biosensors [J]. *Nanoscale*, 2018, 10(4): 1759-1765.

[7] Wang Y J, Zhang S W, Xu T, et al. Ultra-sensitive and ultra-fast detection of whole unlabeled living cancer cell responses to paclitaxel with a graphene-based biosensor [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 263: 417-425.

[8] Jiang W S, Xin W, Xun S, et al. Reduced graphene oxide-based optical sensor for detecting specific protein [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2017, 249: 142-148.

[9] Liu L, Wu X J, Sun J L, et al. Study on large penetration depth refractive index sensor to drug susceptibility of living cells [J]. *Acta Optica Sinica*, 2018, 38(11): 1104001.
刘璐, 吴晓静, 孙伽略, 等. 大穿透深度折射率传感器对活细胞药物敏感性的研究 [J]. *光学学报*, 2018, 38(11): 1104001.

[10] Bianco M, Sonato A, de Girolamo A, et al. An aptamer-based SPR-polarization platform for high sensitive OTA detection [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2017, 241: 314-320.

[11] Zhang H, Sun Y, Wang J, et al. Preparation and application of novel nanocomposites of magnetic-Au nanorod in SPR biosensor [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2012, 34(1): 137-143.

[12] Xing F, Zhang S, Yang Y, et al. Chemically modified graphene films for high-performance optical NO₂ sensors [J]. *The Analyst*, 2016, 141 (15): 4725-4732.

[13] Singamaneni S, Bliznyuk V N, Binek C, et al. Magnetic nanoparticles: recent advances in synthesis, self-assembly and applications [J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2011, 21(42): 16819-16845.

[14] Miao P, Tang Y G, Wang L. DNA modified Fe₃O₄@Au magnetic nanoparticles as selective probes for simultaneous detection of heavy metal ions [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(4): 3940-3947.

[15] Chen H X, Qi F J, Zhou H J, et al. Fe₃O₄@Au

- nanoparticles as a means of signal enhancement in surface plasmon resonance spectroscopy for thrombin detection [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2015, 212: 505-511.
- [16] Cai H D, Li K G, Shen M W, et al. Facile assembly of $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$ nanocomposite particles for dual mode magnetic resonance and computed tomography imaging applications [J]. *Journal of Materials Chemistry*, 2012, 22(30): 15110-15120.
- [17] Li C M. Applications of AuNPs, Fe_3O_4 Nanoparticles and $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$ nanorose in biosensing and cell imaging [D]. Chongqing: Southwest University, 2013: 69-87.
李春梅. 金纳米与磁纳米颗粒及其复合物的生物传感和细胞成像研究[D]. 重庆: 西南大学, 2013: 69-87.
- [18] Guo X W. $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{Au}$ nanoparticles enhanced surface plasmon resonance for ultrasensitive immunoassay [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2014, 205: 276-280.
- [19] Sun L X, Zhang Y Q, Wang Y J, et al. Refractive index mapping of single cells with a graphene-based optical sensor [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2017, 242: 41-46.
- [20] Sun L X, Zhang Y Q, Zhang C L, et al. Refractive index sensing and imaging based on polarization-sensitive graphene [J]. *Optics Express*, 2019, 27(20): 29273-29286.
- [21] Xing F, Meng G X, Zhang Q, et al. Ultrasensitive flow sensing of a single cell using graphene-based optical sensors [J]. *Nano Letters*, 2014, 14(6): 3563-3569.
- [22] Yang Y, Sun J L, Liu L, et al. Research of detection depth for graphene-based optical sensor [J]. *Optics Communications*, 2018, 411: 143-147.
- [23] Chikazawa J I, Uwada T, Furube A, et al. Flow-induced transport via optical heating of a single gold nanoparticle [J]. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2019, 123(7): 4512-4522.
- [24] Zhang H, Zhong X, Xu J J, et al. $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{polypyrrole}/\text{Au}$ nanocomposites with core/shell/shell structure: synthesis, characterization, and their electrochemical properties [J]. *Langmuir*, 2008, 24(23): 13748-13752.
- [25] Meulenberg E P. Immunochemical methods for ochratoxin A detection: a review [J]. *Toxins*, 2012, 4(4): 244-266.
- [26] Mateo R, Medina Á, Mateo E M, et al. An overview of ochratoxin A in beer and wine [J]. *International Journal of Food Microbiology*, 2007, 119(1/2): 79-83.
- [27] Al Rubaye A, Nabok A, Catanante G, et al. Detection of ochratoxin A in aptamer assay using total internal reflection ellipsometry [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 263: 248-251.