

高灵敏太赫兹双谐振法诺传感器检测透明质酸

姜去寒^{1,2}, 马毅^{1,2}, 黄俐皓^{1,2}, 陈麟^{1,2*}¹上海理工大学光电信息与计算机工程学院, 上海 200093;²上海市现代光学系统重点实验室, 上海 200093

摘要 透明质酸在临床医药等领域具有极高的价值,其浓度变化可直接反映机体健康程度。但由于透明质酸在机体内浓度较低,传统检测方法存在检测速度慢和灵敏度低等缺点,故快速与高灵敏的微量透明质酸检测技术具有重大意义。设计并实验验证了一种基于法诺和偶极子双波段的非对称刀切谐振环传感器,用于快速、有效、灵敏地检测低浓度透明质酸,分析了传感器的灵敏度。仿真结果表明,选择合适的非对称参数后,传感器的双波段灵敏度保持接近,且均大于 $150 \text{ GHz} \cdot \text{RIU}^{-1}$ (RIU 为折射率单位)。实验结果表明,不同浓度的透明质酸溶液样品在刀切谐振环传感器上产生的两个共振峰频移均可用希尔模型拟合,相关度大于 0.99,检测极限可达 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。本研究为快速、准确、高效地检测透明质酸提供了一种新的方法。

关键词 太赫兹; 超表面传感器; 透明质酸; 法诺共振; 刀切非对称谐振环

中图分类号 O439 **文献标志码** A

DOI: 10.3788/AOS222107

1 引言

透明质酸,又名玻尿酸,分子式为 $(\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_{11})_n$,在药品中称为玻璃酸钠。透明质酸是一种大分子酸性黏多糖,广泛存在于关节、玻璃体、滑液、脐带、软骨、皮肤等动物的结缔组织中^[1]。不同分子量大小的透明质酸具有不同的生物学和物理学特性,大分子透明质酸可塑性强、黏弹性高、生物相容性好,可用于眼用制剂、补充缺失的支撑、调节肌肉运动的脂肪和真皮组织、提高药物治疗效果的增稠剂和缓释制剂等^[2-5]。大分子透明质酸和寡聚透明质酸保湿性高、透皮性强,具有消炎和促进组织修复的作用,可用于皮肤烧伤愈合、术后防粘连等。另外寡聚透明质酸还可以作为抗肿瘤药物的靶向载体,使抗肿瘤药物能在肿瘤和淋巴结中更好地被吸收,透明质酸具有极高的医学价值^[2-3]。

传统的透明质酸检测方法如抗体或生物素标记法^[6-7]、分离结合蛋白法^[8]、色谱法^[9]、特性黏度法^[10]、电泳法^[11]等存在操作复杂、受外界影响大、易受杂质干扰、分析速度慢、对检测人员的专业素质要求高等缺点。另外,透明质酸是人体重要的组成因子,其质量浓度变化可直接反映机体健康程度。但是透明质酸在体内的质量浓度较低,如在关节滑液中仅为 $1.4 \sim 3.6 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$,故如何快速、有效、灵敏地测量低质量

浓度的透明质酸具有重大的意义。

太赫兹波频率范围为 $0.1 \sim 10 \text{ THz}$,介于红外和微波频段之间。太赫兹波具有高时间分辨率,它的典型脉冲宽度为皮秒级,可以进行瞬态物质现象研究。另外,大多数极性分子、生物大分子等有机分子的振动能级和转动能级位于太赫兹波段,因此太赫兹波具备指纹谱特性与瞬态性的优点^[12-14]。此外,太赫兹波又具有穿透能力强、光子能量低、安全性好等特点,所以在生物医学检测方面具有显著优势。近年来,超表面传感器因体积小、速度快、检测下限低、灵敏度高等优点广泛应用于高灵敏度物质检测^[15-18]。因此,结合太赫兹时域光谱技术与超表面传感器可以高效、快速地检测透明质酸^[19-22]。

目前,超表面传感器在生物医学领域已经得到了广泛的研究。2019年,Li等^[23]提出了一种基于4个相同谐振器的太赫兹超材料生物传感器,该传感器用于测量牛血清白蛋白溶液的质量浓度,检测灵敏度为 $85 \text{ GHz} \cdot \text{RIU}^{-1}$ 。2021年,Lin等^[24]提出了一种抗体修饰的太赫兹超材料生物传感器,检测癌胚抗原的浓度,该生物传感器在一个单元中有4个金属分裂环谐振器,灵敏度达 $76.5 \text{ GHz} \cdot \text{RIU}^{-1}$ 。2022年,Zeng等^[25]提出了一种适配体修饰的太赫兹超表面生物传感器,将其用于特异性检测乳腺癌标志物(人类表皮生长因子

收稿日期: 2022-12-07; 修回日期: 2023-01-03; 录用日期: 2023-01-11; 网络首发日期: 2023-02-07

基金项目: 国家重点研发计划重点专项(2018YFF01013000)、国家自然科学基金(62275157)、上海市教育发展基金会“曙光计划”(18SG44)、上海市青年拔尖人才开发计划

通信作者: *linchen@usst.edu.cn

受体), 该传感器的灵敏度可以达 $108 \text{ GHz} \cdot \text{RIU}^{-1}$ 。2022 年, Lin 等^[26]提出了一种结合金纳米颗粒的太赫兹超表面免疫传感器, 将其用于检测癌症生物标志物 CA125 和 CA199, 该传感器具有良好的生物相容性和较高的生物标志物比表面积, 灵敏度可以达 $65 \text{ GHz} \cdot \text{RIU}^{-1}$ 。然而, 这些超材料传感器的灵敏度都不高, 且大多为单波段传感, 有较大的局限性。本文设计了一种用于低浓度透明质酸检测的刀切非对称谐振环传感器。刀切谐振环传感器具有 2 个非对称谐振环, 可同时激发法诺模式和偶极子模式, 通过选择合适的非对称因子, 两个模式的灵敏度接近, 且大于 $150 \text{ GHz} / \text{RIU}$ 。耦合模型分析结果表明, 非对称因子与两个模式的耦合系数密切相关。实验结果表明, 双波段的频率漂移与透明质酸的质量浓度满足希尔模型要求, 相关度大于 0.99, 检测极限为 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。以上结果表明太赫兹超表面芯片可快速定量地检测痕量

透明质酸溶液。

2 结 构

刀切谐振环传感器具有 2 个分裂谐振环(SRR), 包括 C1-SRR 与 C2-SRR。单个单元的刀切谐振环结构参数如图 1(f) 所示, 黄色部分为 200 nm 厚的金膜。传感器基本单元的相关几何尺寸: 传感器的周期结构 $W=90 \mu\text{m}$; 谐振环外半径 $R_2=30 \mu\text{m}$, 内半径 $R_1=27 \mu\text{m}$, 因此谐振环宽度 $w=3 \mu\text{m}$ 。在单元结构中, 衬底所用的材料为聚酰亚胺薄膜, 介电系数 $\epsilon=3.5$, 厚度为 $25 \mu\text{m}$ 。谐振环所用的金膜的电导率为 $4.561 \times 10^7 \text{ S} \cdot \text{m}^{-1}$, C1-SRR 与 C2-SRR 的切口间隙 $a=2 \mu\text{m}$, g 代表不对称度, 为谐振环中心到刀切间隙中心的相对距离。图 1(a)~(e) 为环在不对称度 $g=0, 5, 9, 13, 17 \mu\text{m}$ 下的光学显微照片。电场方向平行于谐振环间隙。

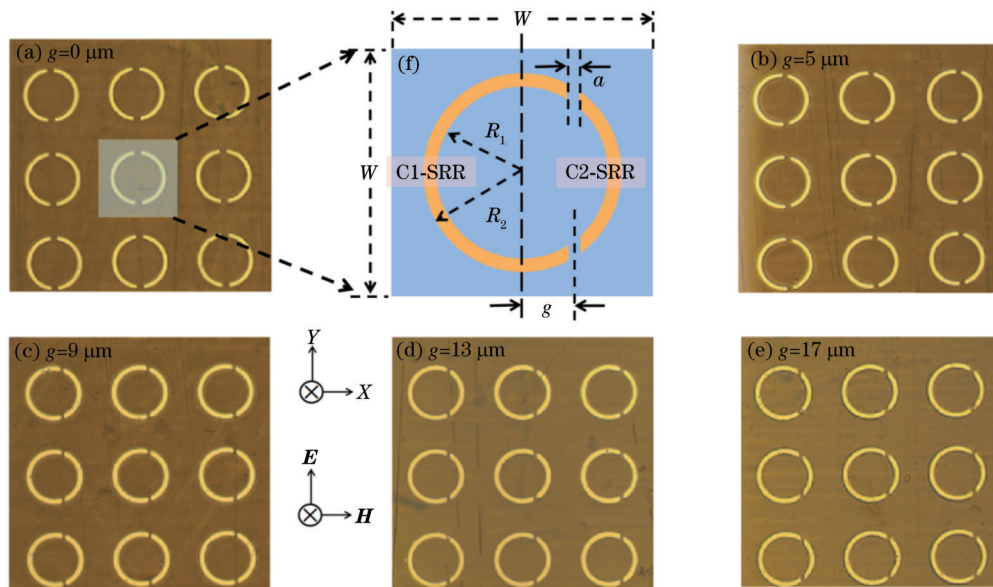


图 1 传感器显微照片。(a)~(e)刀切谐振环在不对称度 $g=0, 5, 9, 13, 17 \mu\text{m}$ 下的显微照片; (f)单元刀切谐振环结构示意图
Fig. 1 Micrographs of a sensor. (a)~(e) Micrographs of the cut induced SRRs with the asymmetric factor $g=0, 5, 9, 13, 17 \mu\text{m}$; (f) schematic of the cut-induced SRR structure

3 理论分析

为了探究不同不对称度对刀切谐振环传感器透射光谱的影响, 使用 CST Microwave Studio 软件的频域求解器对所使用的刀切谐振环传感器进行仿真。刀切谐振环传感器在横电波(TE)模式下的透射光谱出现 2 个共振模式, 如图 2 所示。当不对称度 $g=5 \mu\text{m}$ 时有 2 个共振点, 第一共振点为 0.885 THz , 第二共振点为 1.4575 THz ; 当不对称度 $g=9 \mu\text{m}$ 时, 第一共振点为 0.865 THz , 第二共振点为 1.545 THz , 相比不对称度 $g=5 \mu\text{m}$ 的情况, 第一共振点共振峰深度加强; 当不对称度 $g=13 \mu\text{m}$ 时, 第一共振点为 0.8275 THz , 第二共振点为 1.68 THz ; 当不对称度 $g=17 \mu\text{m}$ 时, 第一共振

点为 0.7875 THz , 第二共振点为 1.88 THz 。此外, 还可以通过改变谐振环的其他结构参数来调节传感器的两个谐振峰的谐振频率和共振强度, 如图 3 所示, 随着 a 与 w 的增加, 两个共振峰都向高频方向移动, 谐振强度绝对值减小。所以, 结构参数 a 和 w 是传感器的双波段谐振频率的重要影响参数。

为了探究双波段背后的物理机理, 在 CST 软件中对 TE 模式下的共振频点设置了监视器, 其表面电流分布如图 4 所示。结果表明, 在 TE 模式下的两个共振频点的表面电流分布分别为表面电流形成一个闭合电路和表面电流方向由下向上。表面电流分布为一个环状电流, 将导致出现磁偶极子模式即法诺(Fano)共振, 而电偶极子是由一正一负的两个电子形成的, 故表

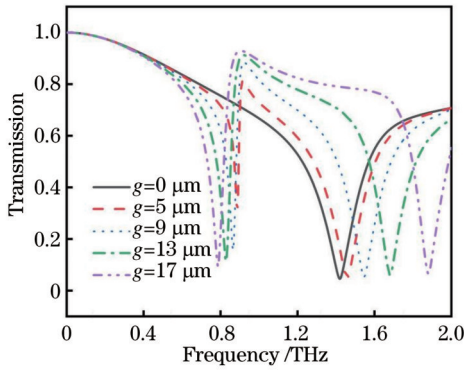


图 2 刀切谐振环传感器在不同不对称度下的透射光谱
Fig. 2 Transmission spectra of the cut-induced SRR sensor at different degrees of asymmetry

面电流分布为指向一个方向。所以在 TE 模式下的两个共振模式分别为磁偶极子模式和电偶极子模式。由于系统中的磁耦合,在法诺共振时可以观察到 C1-SRR 和 C2-SRR 之间反平行表面电流形成了一个闭环,入射电场平行于垂直间隙极化。继续对比不对称度 $g=5, 9 \mu\text{m}$ 时的刀切谐振环结构,可由图 4 得知, C1-SRR 和 C2-SRR 之间的表面电流差异越大,法诺共

振越强。

由于入射电磁波直接激发 C1-SRR 为亮模式,而 C2-SRR 的本征共振频率远离法诺共振频率,所以可认为 C2-SRR 被间接激发为暗模式。亮模首先被激发,然后通过近场效应激发暗模。在整个刀切谐振环结构中,谐振环的电磁诱导透明效应是较长的 C1-SRR 的宽带耦合偶极模式和泄漏模式(定义为 C1-SRR 和 C2-SRR 之间的表面电流差异)之间的干涉。

建立双耦合谐振模型对两种模式进行解释,亮模的物理机制是偶极共振,其作用为连续体,暗模是漏模式。在系统中,可用来描述明模和暗模相互作用的二阶偏微分方程^[27]为

$$\ddot{x}_b(t) + \gamma_b \dot{x}_b(t) + \omega_b^2 x_b(t) + \Omega^2 x_d(t) = \frac{qE_0 \exp(i\omega t)}{m}, \quad (1)$$

$$\ddot{x}_d(t) + \gamma_d \dot{x}_d(t) + \omega_d^2 x_d(t) + \Omega^2 x_b(t) = 0, \quad (2)$$

式中: (x_b, x_d) 、 (γ_b, γ_d) 、 (ω_b, ω_d) 分别为亮模和暗模的散射振幅、角共振频率、阻尼率; Ω 表示通过数值计算可以提取的亮模和暗模之间的有效耦合系数。通过求解耦合方程(1)和(2),可以得到光与物质相互作用的

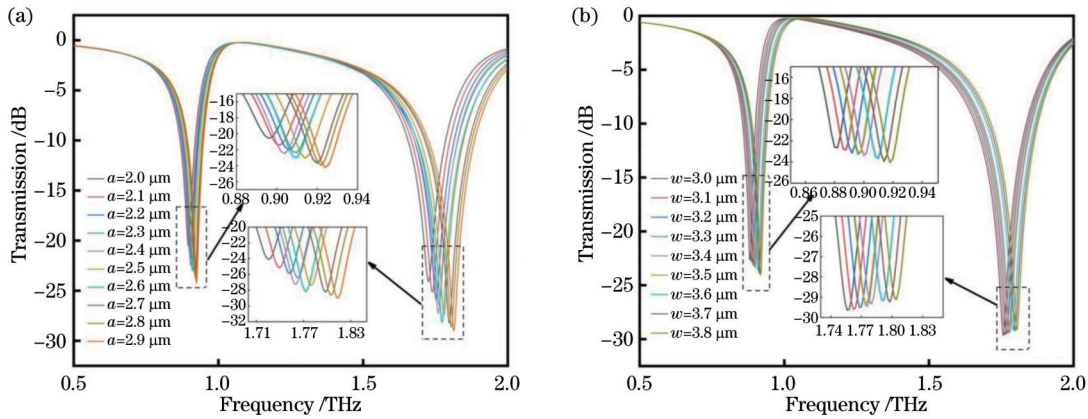


图 3 参数 a 和参数 w 对传感器双波段谐振峰的影响。(a) a ; (b) w
Fig. 3 Influence of parameter a and parameter w on dual-band resonant peak of a sensor. (a) a ; (b) w

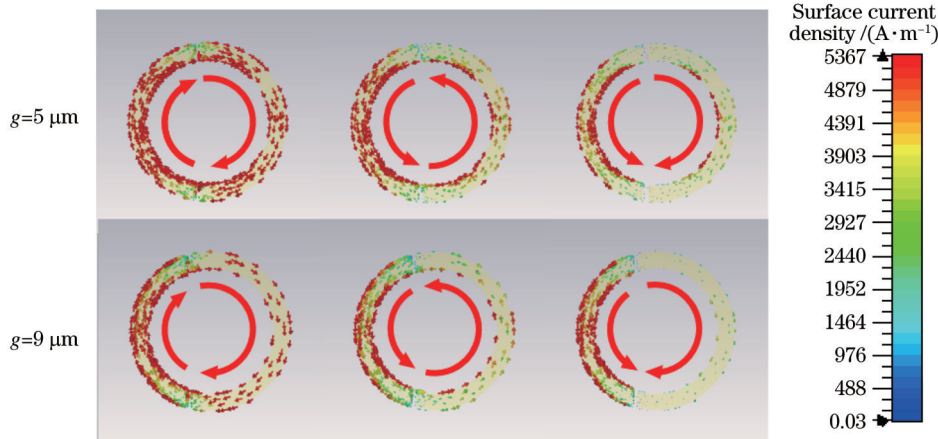


图 4 $g=5, 9 \mu\text{m}$ 时刀切谐振环传感器的表面电流分布
Fig. 4 Surface current distribution of the cut-induced SRR sensor at $g=5, 9 \mu\text{m}$

表达式:

$$\chi = K \left[\frac{(\omega^2 - \omega_d^2) + i\omega\gamma_d}{\Omega^4 - (\omega^2 - \omega_b^2 + i\omega\gamma_b)(\omega^2 - \omega_d^2 + i\omega\gamma_d)} \right], \quad (3)$$

式中:实部 $\text{Re}[\chi]$ 代表着系统的色散;虚部 $\text{Im}[\chi]$ 代表着系统的损耗; K 为归一化系数; $1 - \text{Im}[\chi]$ 为系统的透射谱;有效耦合强度 Ω 代表磁偶极子共振的强度。从式(3)可以得出:当双耦合谐振子之间的耦合系数增加,磁偶极子共振的调制深度随之增加;当谐振子 d 中的阻尼系数增加,相消相干的振幅随之下降;当双耦合谐振子被阻尼时,双耦合谐振子之间的耦合系数和谐振子 d 的固有阻尼增加,磁偶极子共振的线宽随之增

加。为了探究不对称度 g 和耦合强度 Ω 之间的关系,通过改变不对称度 g 进行调制与分析。图 5(a)~(d) 为 CST 软件仿真结果,图 5(e)~(h) 为利用式(3)的计算结果。从图 5 可以看出,当不对称度 g 增大时,明暗模式之间的耦合增强,导致共振频点发生红移。图 6 表示了不对称参数与耦合系数之间的对应关系。由图 6 可知,磁偶极子共振的耦合强度会随着不对称度的改变而发生变化,两者近似成正比关系,耦合强度可以通过双耦合谐振子模型得到理论推导,以实现磁偶极子共振的调谐。当 $g = 5 \mu\text{m}$ 时,能够激发磁偶极子共振,并且随着不对称度 g 的增加,磁偶极子共振强度增强。

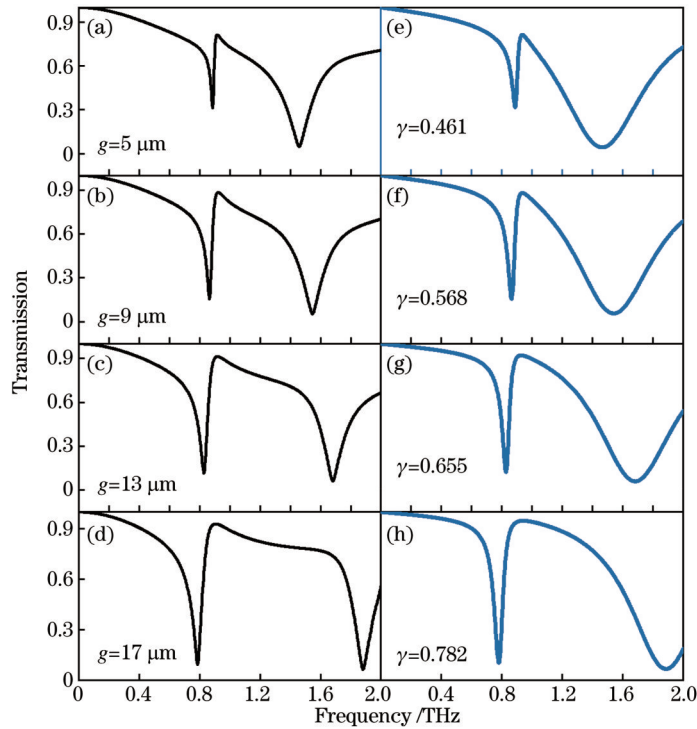


图 5 刀切谐振环传感器的仿真与拟合图。(a)~(d) CST 软件仿真图;(e)~(h) 耦合谐振模型的拟合图

Fig. 5 Simulation and fitting of the cut-induced SRR sensors. (a)~(d) CST software simulation diagram; (e)~(h) fitting diagram of the coupled resonance model

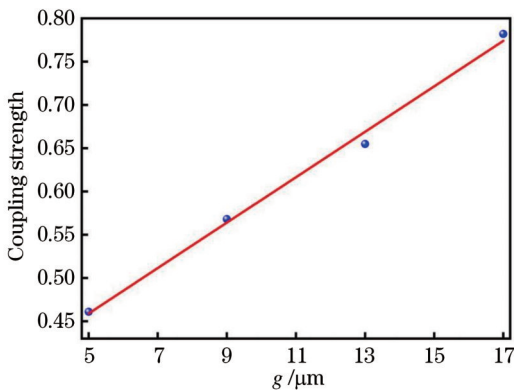


图 6 在不同不对称度 g 下的耦合强度 Ω

Fig. 6 Coupling strength Ω at different asymmetry degree g

进一步研究具有不同不对称度的刀切谐振环传感器中法诺共振和电偶极子共振的灵敏度,表 1 列出了传感器在不同不对称度时法诺共振和偶极子共振的灵敏度和 Q 值。由表 1 可知,当不对称度增加时,法诺共振灵敏度从 $208 \text{ GHz} \cdot \text{RIU}^{-1}$ 降低到 $133 \text{ GHz} \cdot \text{RIU}^{-1}$,而偶极子共振灵敏度从 $158 \text{ GHz} \cdot \text{RIU}^{-1}$ 增加到 $164 \text{ GHz} \cdot \text{RIU}^{-1}$,在不对称度 $g = 13 \mu\text{m}$ 时法诺共振灵敏度接近偶极子共振灵敏度。灵敏度决定待测物质与模式的表面电磁场之间的空间交叠相互作用的强弱。图 7 为 $g = 5, 17 \mu\text{m}$ 时刀切谐振环传感器的电场图。由图 7 可见:随着 g 的增加,法诺模式的表面电磁场变弱,灵敏度变小;偶极子模式的表面电磁场变强,灵敏度变大。根据双耦合谐振模型,当不对称度增加时,法

诺共振和偶极子共振的 Q 值发生变化,如表 1 所示。当不对称度 $g=13 \mu\text{m}$ 时,法诺共振和偶极子共振的灵敏度接近,且均大于 $150 \text{ GHz}/\text{RIU}$,这有利于同时利用两个共振定量检测痕量透明质酸浓度,消除可能存

在的单个峰产生的误差。因此,选择不对称度 $g=13 \mu\text{m}$ 时的刀切谐振环结构用于痕量透明质酸溶液实验。

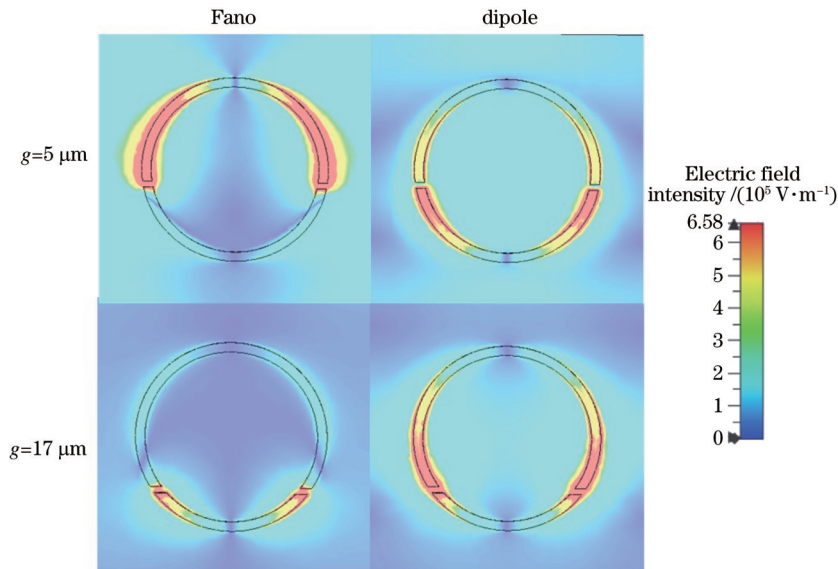


图 7 $g=5, 17 \mu\text{m}$ 时刀切谐振环传感器的电场图

Fig. 7 Electric field diagrams of the cut-induced SRR sensor at $g=5, 17 \mu\text{m}$

表 1 具有不同不对称度的刀切谐振环传感器的法诺共振和偶极子共振的灵敏度和 Q 值

Table 1 Sensitivity and Q value of Fano and dipole resonances of cut-induced SRR sensors with different degrees of asymmetry

$g / \mu\text{m}$	Fano		Dipole	
	Sensitivity / $(\text{GHz} \cdot \text{RIU}^{-1})$	Q	Sensitivity / $(\text{GHz} \cdot \text{RIU}^{-1})$	Q
5	208	26.61	158	6.63
9	185	16.90	161	7.81
13	152	10.80	163	9.94
17	133	8.78	164	12.93

4 透明质酸实验

4.1 材料与仪器

本实验使用的透明质酸样品购自 Sigma Aldrich 公司。实验所使用的测试系统为日本 Advantest 公司生产的 TAS7400 太赫兹时域光谱系统 (THz-TDS), 其光谱范围为 $0.03 \sim 7 \text{ THz}$, 系统的动态范围为 $\sim 60 \text{ dB}$ 内, 分辨率为 7.9 GHz 。在 $0.1 \sim 4.0 \text{ THz}$ 的光谱范围内系统在 1 s 内采集 512 次光谱数据, 对这些数据求平均值得到实验中的一组光谱数据。所有实验均在室温 ($\sim 22 \text{ }^\circ\text{C}$) 和湿度小于 3% 的条件下进行, 以消除湿度与温度对实验的影响。

4.2 溶液的配制及其实验方法

采用去离子水把标准透明质酸溶液稀释成不同浓度的透明质酸溶液并均匀混合。稀释后的透明质酸的

质量浓度分别为 $0, 1, 2, 4, 8, 16 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。在实验前, 首先将传感器用空气干燥; 其次使用电动移液管采集 $5 \mu\text{L}$ 样品溶液, 并将其滴在传感器表面; 接着将传感器置于室温环境中干燥 5 min ; 接着, 在室温下, 将传感器放置在 TAS7400 THz-TDS 进行测量, 得到实验数据。每次测量后都使用超声波清洁仪对传感器进行时间为 30 min 的清洗。清洗完成后, 用干燥的空气吹干传感器。

4.3 结果与分析

图 8 表示一次测量的不同质量浓度的透明质酸透射谱。从图 8 可知, 当透明质酸溶液的质量浓度从 $0 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 增加到 $16 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时, 谐振峰往低频率移动。因为法诺谐振器对透明质酸的质量浓度非常敏感, 当继续滴加不同质量浓度的透明质酸溶液时, 法诺谐振器的共振峰随透明质酸溶液样品质量浓度的变化而产生位移。其共振峰与透明质酸溶液样品质量浓度的依赖变化如图 9 所示。随着透明质酸样品质量浓度的增加, 样品的共振峰向着低频方向移动 (红移), 最低检测质量浓度可达 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。随着透明质酸溶液质量浓度的增加, 相对频移量逐渐变小并趋于一个平稳的值。根据图 9 曲线的变化趋势, 谐振峰的频移与溶液质量浓度之间的关系不是线性的^[28-29], 对于这种现象, 通常使用希尔 (Hill) 模型^[30]来拟合谐振频率和透明质酸溶液质量浓度的关系曲线。法诺共振与偶极子共振的频移与透明质酸质量浓度的关系分别表示为

$$f_1(x) = v_1 \cdot \frac{x^{n_1}}{k_1^{n_1} + x^{n_1}}, \quad (4)$$

$$f_2(x) = v_2 \cdot \frac{x^{n_2}}{k_2^{n_2} + x^{n_2}}, \quad (5)$$

式中: $f_1(x)$ 和 $f_2(x)$ 分别为法诺共振与偶极子共振的频移; x 为透明质酸质量浓度; 最大峰值位移 v_1 和 v_2 分别为法诺共振和偶极子共振的饱和值; n_1 和 n_2 为希尔系数; k_1 和 k_2 为解离常数。根据实验数据, 拟合参数的数值分别为 $v_1=49.27$ 、 $k_1=1.765$ 、 $n_1=2.013$ 、 $v_2=82.4$ 、 $k_2=1.547$ 、 $n_2=2.075$ 。法诺和偶极子谐振峰频移与透明质酸溶液质量浓度的希尔拟合结果的相关度分别为 0.996 和 0.994。根据希尔拟合, 可以实现对痕量透明质酸质量浓度的定量检测。

另外, 图 8 中的振幅值为一次测量的结果, 由于振幅值的干扰因素较多(如源强度的变化、干燥后溶液残留的水渍等), 结果中的振幅值呈现一定的上下跳动特性。利用 10 次测试取平均的方法, 法诺共振和偶极子共振的振幅值共振频率点的透射振幅值随着质量浓度的增加而缓慢增加, 如图 10 所示。基于以上原因, 主要以频移的变化来预测透明质酸质量浓度值。

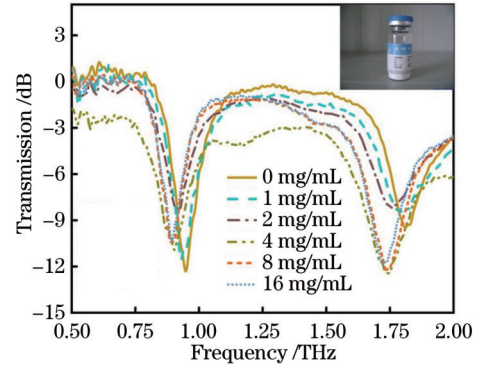


图 8 不同质量浓度的透明质酸透射谱, 插图为透明质酸样品
Fig. 8 Transmission spectra of hyaluronic acid with different mass concentrations, inset is the hyaluronic acid sample

此外, 质量浓度为 0 的透明质酸的透射谱与仿真结果存在一定的偏差, 实验中两个谐振峰的共振频率往高频方向偏移。仔细观察制备的样品, 发现金属谐振环宽度 w 和谐振环的间隙 a 与仿真的参数有一定的误差, 根据图 3 的仿真结果, 随着 a 参数和 w 参数的增加, 两个谐振峰的共振频率将往高频方向移动。传感器的共振峰与仿真结果的偏差可归结为样品光刻过程中参数 a 和参数 w 加工工艺的误差。

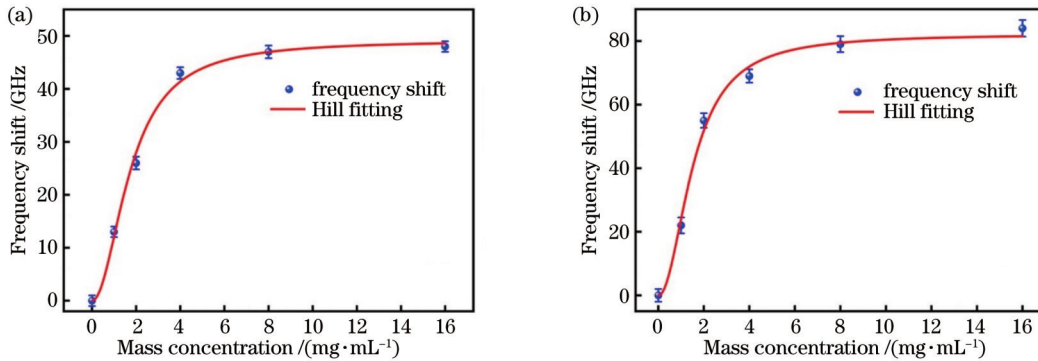


图 9 共振峰位移对不同质量浓度的透明质酸溶液的依赖关系。(a) 法诺共振; (b) 偶极子共振

Fig. 9 Dependence of resonance peak shift on hyaluronic acid solution with different mass concentrations. (a) Fano resonance; (b) dipole resonance

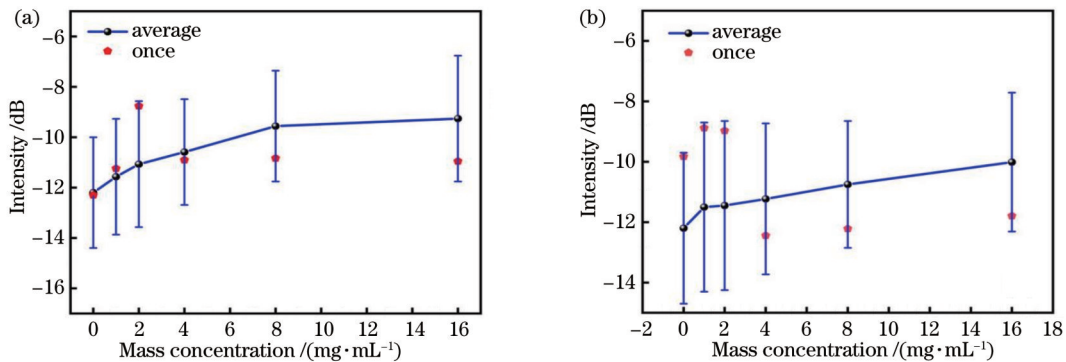


图 10 共振峰峰值强度与透明质酸质量浓度的关系, 五角星为图 8 实验数据中的谐振峰的振幅值。(a) 法诺共振; (b) 偶极子共振
Fig. 10 Relationship between the peak intensity of the resonance peak and mass concentration of hyaluronic acid, the five-pointed star is the amplitude value of the resonance peak in the experimental data in Fig. 8. (a) Fano resonance; (b) dipole resonance

5 结 论

通过打破谐振环的对称性,提出了一种具有高灵敏度的太赫兹双谐振超表面传感器并将其应用于痕量透明质酸的快速定量检测,克服了传统方法操作复杂、受外界影响大、易受杂质干扰、分析速度慢、对检测人员的专业素质要求高等缺点。通过选择合适的不对称度,法诺共振和偶极子共振两个谐振峰的灵敏度可以接近,且均大于 150 GHz/RIU。在实验中,通过将不同低质量浓度的透明质酸溶液样品滴在超表面传感器上进行实验,发现随着透明质酸样品质量浓度的增加,共振峰会往低频方向移动,并且频移逐渐变小直至趋于一个平稳的值,该趋势可以用希尔模型拟合,两个谐振的相关度均大于 0.99,检测下限可达 $1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。所提方法为透明质酸痕量检测提供了一种新的方法,具有快速、准确和高灵敏优势。

参 考 文 献

- [1] 张文强, 黄岳山, 支晓兴. 透明质酸在临床医学中的应用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(23): 4515-4518.
Zhang W Q, Huang Y S, Zhi X X. Application of hyaluronic acid in clinical medicine[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2008, 12(23): 4515-4518.
- [2] 傅超萍, 张黎明. 基于透明质酸的抗肿瘤药物载体研究进展[J]. 高分子通报, 2019(2): 103-111.
Fu C P, Zhang L M. Hyaluronic acid-based carriers for antitumor drug delivery[J]. Polymer Bulletin, 2019(2): 103-111.
- [3] 杨桂兰, 郭学平, 栾贻宏. 不同相对分子质量透明质酸钠的应用[J]. 食品与药品, 2005, 7(12): 1-3.
Yang G L, Guo X P, Luan Y H. Applications of sodium hyaluronate with different relative molecular mass[J]. Food and Drug, 2005, 7(12): 1-3.
- [4] 刘兰婷, 吴琳, 曾戴琳, 等. 注射用透明质酸的应用进展[J]. 实用皮肤病学杂志, 2020, 13(6): 352-355.
Liu L T, Wu L, Zeng D L, et al. The progress in the application of hyaluronic acid for injection[J]. Journal of Practical Dermatology, 2020, 13(6): 352-355.
- [5] 蒙亮亮, 杜桐, 王欣欣, 等. 透明质酸在化妆品中的应用研究进展[J]. 山东化工, 2018, 47(18): 52-54, 56.
Meng L L, Du T, Wang X X, et al. Study on the application of hyaluronic acid in cosmetics[J]. Shandong Chemical Industry, 2018, 47(18): 52-54, 56.
- [6] Lokeshwar V B, Obek C, Soloway M S, et al. Tumor-associated hyaluronic acid: a new sensitive and specific urine marker for bladder cancer[J]. Cancer Research, 1997, 57(4): 773-777.
- [7] Suzuki A, Angulo P, Lymp J, et al. Hyaluronic acid is an accurate serum marker for severe hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease[J]. Liver International, 2005, 25(4): 779-786.
- [8] Lokeshwar V B, Rubinowicz D, Schroeder G L, et al. Stromal and epithelial expression of tumor markers hyaluronic acid and HYAL1 hyaluronidase in prostate cancer[J]. Journal of Biological Chemistry, 2001, 276(15): 11922-11932.
- [9] Karlsson G, Bergman R. The determination of the distribution of molecular masses of sodium hyaluronate by high-performance anion-exchange chromatography[J]. Journal of Chromatography A, 2003, 986(1): 67-72.
- [10] Balazs E A, Sundblad L. The viscosity of hyaluronic acid solutions containing proteins[J]. Acta Societatis Medicorum

- Upsaliensis, 1959, 64: 137-146.
- [11] Hayase S, Oda Y, Honda S, et al. High-performance capillary electrophoresis of hyaluronic acid: determination of its amount and molecular mass[J]. Journal of Chromatography A, 1997, 768(2): 295-305.
- [12] Fano U. Effects of configuration interactions on intensities and phase shifts[J]. Physical Review, 1961, 124(6): 1866-1878.
- [13] Yang Y P, Xu D Q, Zhang W L. High-sensitivity and label-free identification of a transgenic genome using a terahertz meta-biosensor[J]. Optics Express, 2018, 26(24): 31589-31598.
- [14] Cui Z J, Wang Y, Shi Y Q, et al. Significant sensing performance of an all-silicon terahertz metasurface chip for bacillus thuringiensis Cry1Ac protein[J]. Photonics Research, 2022, 10(3): 740-746.
- [15] 王莹莹, 汪丽平, 李恬, 等. 同型半胱氨酸的太赫兹特征吸收光谱分析[J]. 光学学报, 2019, 39(10): 1030003.
Wang Y Y, Wang L P, Li T, et al. Terahertz characteristic absorption spectrometric analysis of homocysteine[J]. Acta Optica Sinica, 2019, 39(10): 1030003.
- [16] Chen L, Zhu Y M, Zang X F, et al. Mode splitting transmission effect of surface wave excitation through a metal hole array[J]. Light: Science & Applications, 2013, 2(3): e60.
- [17] 王庆芳, 王泽云, 韩超, 等. 基于太赫兹超材料芯片的生物混合物定量检测研究[J]. 中国激光, 2021, 48(23): 2314001.
Wang Q F, Wang Z Y, Han C, et al. Quantitative detection of biological mixtures based on a terahertz metamaterial chip[J]. Chinese Journal of Lasers, 2021, 48(23): 2314001.
- [18] Xu J, Liao D G, Gupta M, et al. Terahertz microfluidic sensing with dual-torus toroidal metasurfaces[J]. Advanced Optical Materials, 2021, 9(15): 2100024.
- [19] 燕芳, 刘同华, 张俊林. 糖类同分异构体的太赫兹吸收峰形成机理研究[J]. 光学学报, 2022, 42(5): 0530001.
Yan F, Liu T H, Zhang J L. Formation mechanism of the terahertz absorption peaks of carbohydrate isomers[J]. Acta Optica Sinica, 2022, 42(5): 0530001.
- [20] 张俊卿, 吴毅萍, 陈晟皓, 等. 改进型蝴蝶结超表面及在痕量铅离子检测中的应用[J]. 光电工程, 2021, 48(8): 210123.
Zhang J Q, Wu Y P, Chen S H, et al. Optimized bow-tie metasurface and its application in trace detection of lead ion[J]. Opto-Electronic Engineering, 2021, 48(8): 210123.
- [21] Chen L, Xu N, Singh L, et al. Defect-induced Fano resonances in corrugated plasmonic metamaterials[J]. Advanced Optical Materials, 2017, 5(8): 1600960.
- [22] Chen L, Liao D G, Guo X G, et al. Terahertz time-domain spectroscopy and micro-cavity components for probing samples: a review[J]. Frontiers of Information Technology & Electronic Engineering, 2019, 20(5): 591-607.
- [23] Li Y, Chen X Y, Hu F R, et al. Four resonators-based highly sensitive terahertz metamaterial biosensor was used for measuring the concentration of protein[J]. Journal of Physics D: Applied Physics, 2019, 52(9): 095105.
- [24] Lin S J, Xu X L, Hu F R, et al. Using an antibody-modified terahertz metamaterial biosensor to detect the concentration of carcinoembryonic antigen[J]. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2021, 27(4): 6900207.
- [25] Zeng Q P, Liu W T, Lin S J, et al. Aptamer HB5-modified terahertz metasurface biosensor was used for the specific detection of HER2[J]. Sensors and Actuators B: Chemical, 2022, 355: 131337.
- [26] Lin S J, Wang Y L, Peng Z Y, et al. The detection of cancer biomarkers CA125 and CA199 via a terahertz metasurface immunosensor[J]. Talanta, 2022, 248: 123628.
- [27] Cong L Q, Manjappa M, Xu N, et al. Fano resonances in terahertz metasurfaces: a figure of merit optimization[J]. Advanced Optical Materials, 2015, 3(11): 1537-1543.
- [28] Wang Z B, Luk'yanchuk B S, Guo W, et al. The influences of particle number on hot spots in strongly coupled metal

- nanoparticle chain[J]. The Journal of Chemical Physics, 2008, 128(9): 094705.
- [29] Cui N, Guan M, Xu M K, et al. Design and application of a terahertz metamaterial sensor based on DSRRs in the clinical quantitative detection of carcinoembryonic antigen[J]. Optics Express, 2020, 28(11): 16834-16844.
- [30] Cai J X, Zhang C P, Liang C W, et al. Solution-processed large-area gold nanocheckerboard metasurfaces on flexible plastics for plasmonic biomolecular sensing[J]. Advanced Optical Materials, 2019, 7(19): 1900516.

Highly Sensitive Terahertz Dual-Band Fano Sensor for Detecting Hyaluronic Acid

Jiang Quhan^{1,2}, Ma Yi^{1,2}, Huang Lihao^{1,2}, Chen Lin^{1,2*}

¹*School of Optical-Electrical and Computer Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China;*

²*Shanghai Key Laboratory of Modern Optical Systems, Shanghai 200093, China*

Abstract

Objective Hyaluronic acid is a large acidic mucopolysaccharide that is commonly found in the connective tissues of animals, including joints, the vitreous body, synovial fluid, the umbilical cord, cartilage, and skin. Different molecular weight variations of hyaluronic acid exhibit distinct biological and physical properties, including plasticity, high viscoelasticity, and excellent biocompatibility. Hyaluronic acid has various applications, such as in eye preparations, supplementing missing support, regulating muscle movement of fat and dermal tissue, and improving the effects of drug treatments in slow-release preparations. Additionally, macromolecular hyaluronic acid and oligohyaluronic acid have high moisturizing and transdermal properties, making them useful for antiinflammatory and promoting tissue repair, particularly in skin burn healing and postoperative antiadhesion. Moreover, oligohyaluronic acid can serve as a targeting carrier for antitumor drugs that can be better absorbed in tumors and lymph nodes. Given its medical value in clinical medicine and other fields, the concentration change of hyaluronic acid can directly reflect the body's health status. However, due to its low concentration in the body, it is challenging to detect hyaluronic acid using traditional methods. Therefore, there is a need for rapid and highly sensitive trace detection methods of hyaluronic acid.

Methods For this experiment, hyaluronic acid samples were obtained from Sigma Aldrich Corporation. A terahertz time-domain spectrum system (THz-TDS) (TAS7400), produced by Advantest in Japan, was used with a spectral range of 0.03-7 THz and a dynamic range of approximately 60 dB. To obtain transmission responses, 512 measurements were cumulatively averaged within the spectral range of 0.1-4.0 THz, with a resolution of 7.9 GHz. To minimize experimental error, the four repeated measurements method was employed for each sample. All experiments were performed at room temperature ($\sim 22^\circ\text{C}$) and with a humidity level of less than 3% to eliminate the effects of humidity and temperature on the experiment. The sensor used consisted of two-gap cut-induced split ring resonators with an asymmetry of $g=13\ \mu\text{m}$ for testing the hyaluronic acid sample. Standard hyaluronic acid solution was diluted into different concentrations by mixing it evenly with deionized water to obtain 0, 1, 2, 4, 8, and 16 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ concentration diluted hyaluronic acid solution. The sensor was dried with air and 5- μL sample solution was dropped onto the metasurface using a motorized pipette. The sensor was dried for 5 min and then measured using THz-TDS at room temperature to obtain the transmission responses. To reduce error, five repeated measurements were performed for each sample solution, and after each measurement, the sensor was cleaned and dried for half an hour.

Results and Discussions The transmission spectrum of the cut-induced asymmetric split ring resonator shows two resonances: the Fano resonance at low frequency and the dipole resonance at high frequency. The sensitivity of the resonator is influenced by the spatial overlap between the analyte and the electromagnetic field. With an increase in the asymmetric parameter g , the sensitivity of the Fano resonance decreases, while the sensitivity of the dipole resonance increases. For this experiment, a value of $g=13\ \mu\text{m}$ was chosen because both resonances have similar sensitivity, enabling better quantification of the hyaluronic acid solution using both resonances. As the mass concentration of the hyaluronic acid solution increased from 0 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ to 16 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, both resonances showed a redshift. To analyze the relationship between dual resonance frequency changes and hyaluronic acid solution concentration, we used the Hill model, which is commonly used in the biomedical field. The correlations of Hill fitting for dual resonances were found to be 0.996 and 0.994, respectively. The limit of detection is as low as 1 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$. These results demonstrate that hyaluronic acid solution can be

detected quickly and accurately using the proposed method.

Conclusions We present an innovative approach to detect hyaluronic acid at trace levels, using an ultrasensitive THz dual-band Fano metasurface sensor that breaks the symmetry of cut-induced split ring resonators. By carefully selecting the symmetric parameter, we achieved sensitivities of both the Fano and dipole modes that reach ~ 150 GHz/RIU. In our experiment, we achieve a remarkable limit of detection of $1 \text{ mg} \cdot \text{ml}^{-1}$. The correlation of Hill fitting between resonance frequency shifts and hyaluronic acid concentrations is higher than 0.99, demonstrating the potential for accurate and quantitative analysis of hyaluronic acid at trace levels.

Key words terahertz; metasurface sensor; hyaluronic acid; Fano resonance; cut-induced split ring resonator