

引用格式: WANG Ya-jie, LUO Bin-bin, SHI Sheng-hui, *et al.* Biosensor Based on Cladding-etched 81° Tilted Fiber Grating Coated with Graphene Oxide[J]. *Acta Photonica Sinica*, 2019, 48(12): 1206001

王亚杰, 罗彬彬, 石胜辉, 等. 氧化石墨烯集成腐蚀型 81° 倾斜光栅生物传感器[J]. 光子学报, 2019, 48(12): 1206001

氧化石墨烯集成腐蚀型 81° 倾斜光栅生物传感器

王亚杰¹, 罗彬彬¹, 石胜辉¹, 蒋上海¹, 吴德操¹, 吴胜昔²,
鲁友铭², 巫涛江³, 赵明富¹

(1 重庆理工大学 光纤传感与光电检测重庆市重点实验室, 重庆 400054)

(2 重庆理工大学 药物化学与分子药理学重庆市重点实验室, 重庆 400054)

(3 重庆能源职业学院, 重庆 402247)

摘要: 为了改善普通 81° 倾斜光纤光栅在生化检测中灵敏度低、检测极限不理想等问题, 提出一种基于氧化石墨烯修饰腐蚀型 81° 倾斜光纤光栅的牛血清蛋白生物传感器, 分析了该传感器的原理与传感特性. 使用氢氟酸溶液腐蚀减小光栅直径, 提高其对折射率的灵敏度, 并用氧化石墨烯修饰光栅, 然后将牛血清蛋白单克隆抗体固定于光栅表面, 用于对牛血清蛋白的特异性检测. 实验结果表明, 氧化石墨烯集成腐蚀型 81° 倾斜光纤光栅生物传感器对牛血清蛋白的检测范围为 0.15~15 nmol/L, 检测极限为 ~0.165 nmol/L, 其线性响应区域的灵敏度为 ~182 pm/(nmol·L⁻¹), 传感器的检测范围较氧化石墨烯集成标准直径 81° 倾斜光纤光栅有所降低, 但其灵敏度提高了 5.3 倍, 且检测极限有较大的改善.

关键词: 光纤光学; 倾斜光纤光栅; 氧化石墨烯; 牛血清蛋白; 生物传感器

中图分类号: TN253

文献标识码: A

doi: 10.3788/gzxb20194812.1206001

Biosensor Based on Cladding-etched 81° Tilted Fiber Grating Coated with Graphene Oxide

WANG Ya-jie¹, LUO Bin-bin¹, SHI Sheng-hui¹, JIANG Shang-hai¹,
WU De-cao¹, WU Sheng-xi², LU You-ming², WU Tao-jiang³, ZHAO Ming-fu¹

(1 Chongqing Key Laboratory of Optical Fiber Sensor and Photoelectric Detection,
Chongqing University of Technology, Chongqing 400054, China)

(2 School of Pharmacy and Bioengineering, Chongqing University of Technology, Chongqing 400054, China)

(3 Chongqing Energy College, Chongqing 402247, China)

Abstract: In order to improve the sensitivity and limit of detection of 81° tilted fiber grating, bovine serum albumin immunosensor based on graphene oxide modified cladding-etched 81° tilted fiber grating was proposed, the principle and sensing properties of the sensor were analyzed. Refractive index sensitivity of 81° tilted fiber grating was improved by etching with hydrofluoric acid. Then the etched 81° tilted fiber grating was coated with graphene oxide, and bovine serum albumin monoclonal antibody were modified on the surface of 81° tilted fiber grating for the specific detection of bovine serum albumin. Experimental results show that the detection range of the immunosensor is 0.15~15 nmol/L, limit of detection ~0.165 nmol/L, and the sensitivity in its linear response region is ~182 pm/(nmol·L⁻¹). Although the detection range decrease, the sensitivity is ~5.3 times of that of the un-etched graphene

基金项目: 国家自然科学基金 (Nos. 61875026, 61505017), 重庆市科委基础研究与前沿探索项目 (Nos. cstc2018jcyjAX0122, cstc2019jcyj-msxmX0093), 重庆市教委科技项目 (No. KJQN201801121), 重庆理工大学研究生创新项目 (No. ycx2018231)

第一作者: 王亚杰 (1993—), 男, 硕士研究生, 主要研究方向为光纤传感技术. Email: WYJ_cqut@163.com

导师 (通讯作者): 罗彬彬 (1981—), 男, 教授, 博士, 主要研究方向为光纤传感技术. Email: luobinbin@cqut.edu.cn

收稿日期: 2019-06-10; **录用日期:** 2019-07-23

<http://www.photon.ac.cn>

oxide coated 81° tilted fiber grating, and the limit of detection is also improved.

Key words: Fiber optics; Tilted fiber grating; Graphene oxide; Bovine serum albumin; Biosensor

OCIS Codes: 060.2370; 060.2370; 060.3735; 120.0280; 280.1415

0 引言

生物传感器在医疗诊断、环境监测、食品安全等领域发挥着越来越重要的作用。光纤光栅传感技术具有抗电磁干扰、小型化与波长调制等优点,是新型生物传感器的重要发展方向^[1-3]。其中,81°倾斜光栅(Tilted Fiber Grating, TFG)兼具光纤 Bragg 光栅(Fiber Bragg Grating, FBG)和长周期光纤光栅(Long Period Fiber Grating, LPFG)的优点,具有较高的折射率(Refractive Index, RI)灵敏度和极低的温度系数,是制作生化传感器的优良平台^[4-5]。

近年,石墨烯(Graphene)和氧化石墨烯(Graphene Oxide, GO)因其具有独特的化学和电学性质,被应用于电化学领域^[6]、激发表面等离子体共振效应^[7-8]或修饰生物传感器表面^[9],其目的都是为了提高传感器的检测灵敏度和检测范围等性能。GO 是石墨烯的一种衍生物,具有良好的生物兼容性,除了具有石墨烯的二维片层结构外,还富含羧基、羟基等各种含氧基团,因而具有远高于用其他纳米粒子载体的固载率,可溶于多种溶剂,容易通过共价偶联方式与蛋白质结合,可直接方便地用于各种新型生物传感器中^[10-11]。

本课题组在标准直径的 81° TFG 上涂覆 GO 并修饰牛血清蛋白(Bovine Serum Albumin, BSA)单克隆抗体(Monoclonal Antibodies, MAbs),对 BSA 抗原进行检测,得到检测范围为 1.5~75 nmol/L,并且在 0~15 nmol/L 有着较好的线性响应,但其检测极限(Limit Of Detection, LOD)和灵敏度分别为 0.88 nmol/L 和 34.14 pm/(nmol·L⁻¹),相对较低^[12]。针对该问题,本文对 81°TFG 进行腐蚀增敏处理,并采用 GO 修饰包覆其表面,然后将 BSA-MAbs 固定于光栅表面,用于对 BSA 抗原检测,并对传感器的灵敏度、LOD 和检测范围等参数进行分析。

1 基本原理

1.1 81°TFG 传感原理与特性

81°TFG 的轴向光栅周期为~32 μm,因此可视为周期很短的 LPFG,其耦合光路如图 1(a)。81°TFG 的倾斜光栅条纹使得光栅截面不对称,从而使每个包层模式都是具有 TM 模与 TE 模的简并模,并可通过偏振控制器来调节线偏光的偏振方向,激发 TM 模或 TE 模^[13-14],81°TFG 在 C-L 波段的偏振相关光谱如图 1(b)。

根据 TFG 的相位匹配条件得到波长谐振式为^[14]

$$\lambda_{\text{res}} = (n_{\text{eff}}^{\text{co}} - n_{i,\text{eff}}^{\text{cl},m}) \frac{\Lambda_G}{\cos \theta} \quad i = \text{TE or TM} \quad (1)$$

式中, λ_{res} 为谐振波长, $n_{\text{eff}}^{\text{co}}$ 、 $n_{i,\text{eff}}^{\text{cl},m}$ 分别为纤芯基模和第 m 阶 TE 或 TM 包层模的有效折射率。 Λ_G 和 θ 分别为原始的光栅周期和光栅的倾斜角度,包层模的灵敏度表达式为^[14]

$$\Delta\lambda = \frac{1}{1 - \left(\frac{dn_{\text{co}}^{\text{eff}}}{d\lambda} - \frac{dn_{\text{cl},m}^{\text{eff}}}{d\lambda} \right) \Lambda} \left[\frac{(\delta n_{\text{co}}^{\text{eff}} - \delta n_{\text{cl},m}^{\text{eff}})}{n_{\text{co}}^{\text{eff}}(\lambda) - n_{\text{cl},m}^{\text{eff}}(\lambda)} + \frac{d\Lambda}{\Lambda} \right] \lambda = \gamma(\Gamma + \alpha)\lambda \quad (2)$$

式中, γ 为波导色散, Γ 是波导色散对环境的依赖关系, α 为材料膨胀系数, λ 为工作波长。式(2)中波导色散与 RI 的关系为

$$\Gamma_{\text{RI}} = \frac{u_m^2 \lambda \Lambda n_{\text{sur}}}{8\pi^3 r^3 n_{\text{cl},m}^{\text{eff}} (n_{\text{cl}}^2 - n_{\text{sur}}^2)^{3/2}} \quad (3)$$

式中, u_m 是零阶贝塞尔方程 $[J(0)_u = 0]$ 的 m 阶根, r 为包层半径, n_{sur} 为外部环境的折射率, n_{cl} 与 $n_{\text{cl}}^{\text{eff}}$ 分别为包层折射率和包层模有效折射率, λ 是包层模式的工作波长。由式(3)可知, Γ_{RI} 与 r^3 成反比关系,因此对 81° TFG 进行腐蚀减小包层半径 r ,可大大地提高传感器的 RI 灵敏度。

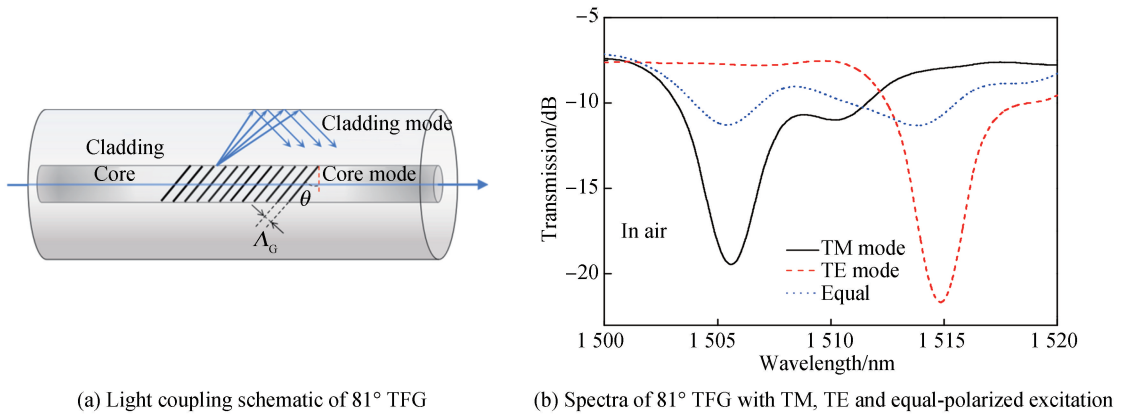


图 1 81°TFG 耦合光路原理图及偏振相关光谱

Fig.1 Light coupling schematic and polarized dependence spectra of 81°TFG

1.2 实验系统

本实验所用系统如图 2.由光源(ASE,1 250~1 650 nm)发出的宽带光,经起偏器(Polarizer)和偏振控制器(Polarization Controller,PC)传输到 GO 修饰的 81° TFG 传感区,透射光谱由光谱分析仪(MS9740A, 600~1 800 nm)实时分析.其中,起偏器的作用是产生线偏光,通过 PC 控制其偏振态,可使 81°TFG 工作在 TM 模或者 TE 模.

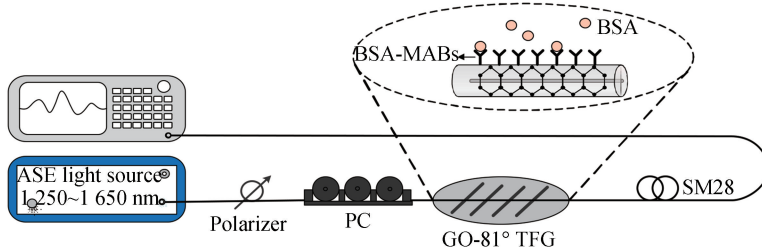


图 2 实验系统

Fig.2 Experimental setup

2 传感器的制作

2.1 试剂准备

实验所用化学试剂均为分析级纯度,各工作液均由灭菌的去离子水配制.1-乙基-3-[3-二甲基氨基丙基]碳二酰亚胺(EDC)、N-羟基琥珀酰亚胺(NHS)、BSA 和 BSA-MABs 均购自西格玛奥德里奇(Sigma-Aldrich)公司;4-吗啉乙烷-磺酸水合物(MES,0.1 mol/L, pH=6.0)缓冲液购自上海通用化学试剂厂;三羟甲基氨基甲烷(Tris)和吐温(Tween)购自美国 GEN-View 公司;磷酸缓冲液(PBS)(0.01 mol/L, pH7.4)从武汉博士德生物公司购买;GO 混悬液(2 mg/mL)从中国南京市先锋公司购买.实验中,用脱脂奶粉封闭液(Skimmed Milk Powder Seal Fluid, SMPSF)来对光栅表面的 GO 羧基端进行封闭处理,SMPSF 为脱脂奶粉、Tween 和三乙醇胺缓冲盐水(Tris Buffered Saline, TBS, 0.1 mol/L, pH=7.4)按一定比例混合而成.用于对照测试的牛 IgG 和羊抗牛 IgG 样品购自北京索莱宝公司.

2.2 81°TFG 的腐蚀增敏效果

使用氢氟酸(HF)溶液腐蚀光栅,在室温 25 °C 条件下测得浓度为 20% 的 HF 对光纤的腐蚀速率为 0.71 $\mu\text{m}/\text{min}$,在 81°TFG 腐蚀过程中可以通过控制腐蚀时间来制作不同直径的传感器.因腐蚀速率与温度有关,所以在实验中应保持温度不变.腐蚀前后光栅的显微图如图 3,腐蚀后光栅直径为 $\sim 80 \mu\text{m}$.

将腐蚀后的 81°TFG 在不同浓度的 NaCl 溶液(折射率 1.33~1.38)中进行折射率标定,结果如图 4,表明为 TM 模腐蚀后的 RI 灵敏度,为 $\sim 238.46 \text{ nm}/\text{RIU}$,相比于腐蚀前 TM 模的 RI 灵敏度提高 $\sim 77\%$,TE 模的 RI 灵敏度在腐蚀之后提高 $\sim 79\%$.

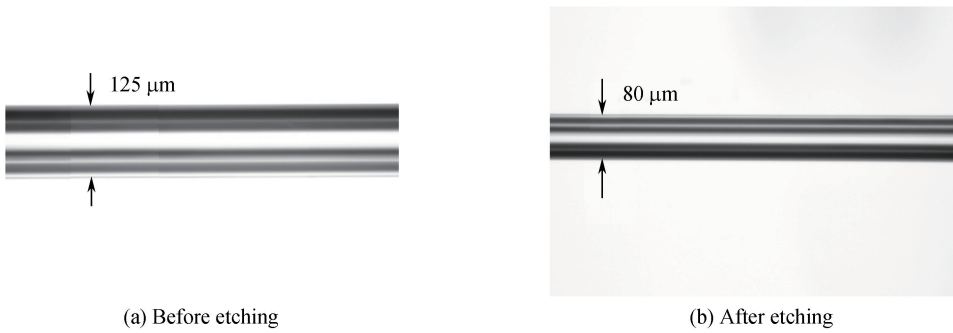


图3 腐蚀前后的81°TFG的显微镜图

Fig.3 Microscope photo of 81°TFG before and after etching

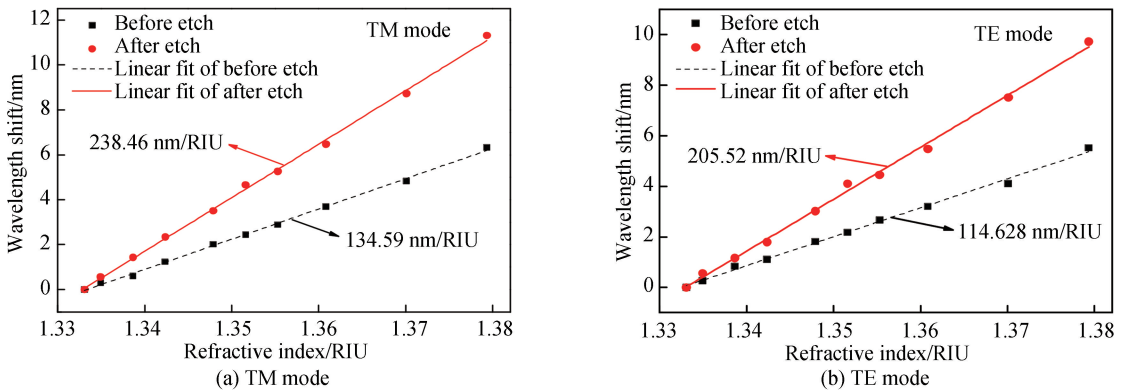


图4 腐蚀前后81°TFG的RI灵敏度

Fig.4 Calibration of RI sensitivity before and after etching

2.3 GO涂覆腐蚀型81°TFG及生物功能化

将腐蚀型81°TFG浸泡在5%的 HNO_3 溶液中1 h,然后用去离子水与无水乙醇反复清洗光栅并晾干;将晾干后的81°TFG固定在洁净的器皿中,使用8 mg/mL的NaOH溶液将光栅完全浸泡,置于40°C的恒温箱中反应3.5 h,然后在常温下反应0.5 h激活光栅表面的羟基(-OH);羟基化结束之后用去离子水将光栅清洗晾干,然后将离心处理过后的GO分散液(2 mg/mL,400 μL)浸泡光栅,静置6 h.通过以上步骤,便在光栅表面涂覆了一层GO薄膜,其修饰过程如图5(a)、(b).

81°TFG表面涂覆GO完成之后,还需对其羧基(-COOH)进行活化处理.将GO-81°TFG在室温下浸入EDC/NHS活化液中1 h,以活化GO层的羧基.活化液由1.04 nmol/L的EDC溶液100 μL 、3.47 nmol/L的NHS溶液100 μL 与0.1 mol/L的MES (pH 6.0)溶液300 μL 混合配制而成.随后将光栅浸入BSA-MAb溶液(300 μL ,65 $\mu\text{g}/\text{mL}$,在PBS中)1 h,BSA-MAb便通过共价键结合在GO膜表面,其修饰过程如图5(c)、(d).此外,为了使传感器能对BSA抗原有特异性,还应对光栅进行封闭处理.将GO-81°TFG浸泡于200 μL 的SMPSF封闭液中1 h,将GO表面未结合BSA-MAb的羧基封闭,排除其他杂蛋白在BSA检测过程中的干扰,其封闭结果如图5(e).

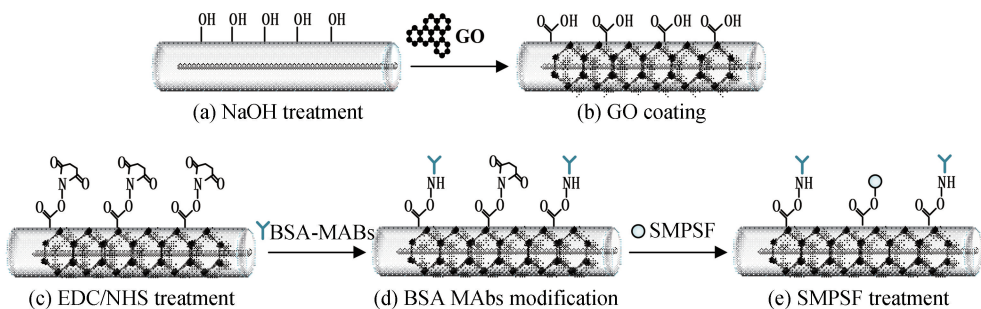


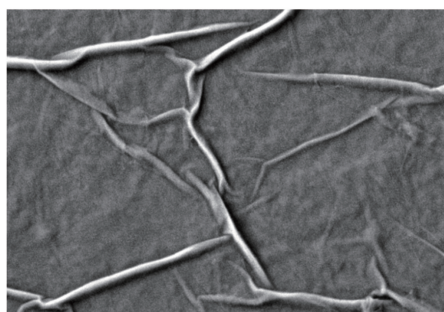
图5 81°TFG的表面修饰过程示意图

Fig.5 Schematic diagram of 81°TFG surface immobilization

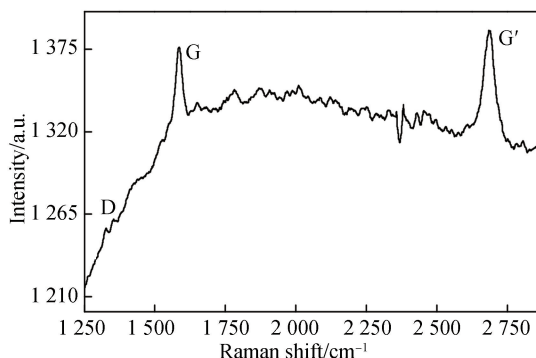
3 实验分析与讨论

3.1 GO 修饰腐蚀型 81°TFG 的电子显微镜图像及拉曼光谱

在场致发射扫描电子显微镜(Scanning Electron Microscope, SEM)和拉曼光谱仪下对腐蚀型 81°TFG 表面 GO 的涂覆效果进行鉴定.图 6(a)为其 SEM 图像,表明光纤表面形成了一层致密的 GO 膜.图 6(b)为传感器表面的拉曼光谱,图中 G 峰为 GO 的主要特征峰,是由 sp^2 碳原子的面内振动引起的,能够反映 GO 涂覆的层数,双声子共振二阶拉曼峰 G' 峰可用于表征涂覆在光栅表面的 GO 中碳原子层间堆垛方式,如果 GO 的结构存在较多缺陷,1350 cm^{-1} 附近还会出现 D 峰.因此,由图 6(b)可知光纤表面形成一层均匀致密且缺陷较少的 GO 薄膜.



(a) SEM image of the GO-coated 81° TFG (26.65KX)



(b) Raman spectra of GO-coated 81° TFG

图 6 GO 修饰腐蚀型 81°TFG 的 SEM 及拉曼光谱图

Fig.6 SEM and Raman spectra of GO-coated etched 81°TFG

3.2 GO 集成腐蚀型 81°TFG 的传感特性

使用图 2 的系统观测腐蚀型 81°TFG 涂覆 GO 前后的 TM 和 TE 模光谱,结果如图 7,图中虚线为直径未涂覆 GO 的腐蚀型 81°TFG 的 TM 模与 TE 模光谱,实线为涂覆 GO 之后的 TM 和 TE 模光谱.可见,在涂覆 GO 之后 TM 与 TE 模式谐振峰分别红移 ~ 0.85 nm 与 ~ 1.352 nm,强度衰减 ~ 2.97 dB 和 ~ 2.55 dB,与研究文献[12]的变化趋势相同,但由于腐蚀过后的 81°TFG 对 RI 的变化更加敏感,所以其谐振峰的红移量与衰减量更明显.

使用相同方法对涂覆 GO 的腐蚀型 81°TFG 进行 RI 标定,结果如图 8, TM 模与 TE 模的 RI 灵敏度均略有提高. TM 模从原来的 238.46 nm/RIU 提高到 255.13 nm/RIU ($\sim 7\%$), TE 模从原来的 205.518 nm/RIU 提高到 225.71 nm/RIU ($\sim 10\%$).虽然涂覆 GO 后传感器的 RI 灵敏度增幅不大,但 GO 层能够为 BSA 单克隆抗体提供丰富的结合位点,这在很大程度上会对传感器的检测极限和检测范围产生影响.

3.3 腐蚀型 81°TFG 表面修饰过程的光谱演变

利用图 2 的实验装置监测传感器表面修饰过程中 TM 模光谱变化,即在每一次表面修饰步骤结束之后,记录传感器在 PBS(0.01 nmol/L, pH=7.4)缓冲液中的光谱,并记录谐振波长红移量,结果如图 9.可见,传感器经过羟基化、涂覆 GO、修饰 BSA-MAB 及 SMPSF 封闭表面羧基位点的几个步骤, TM 模谐振峰波长相对于上一步修饰分别红移了 ~ 0.252 nm、 ~ 0.602 nm、 ~ 0.394 nm 和 ~ 0.294 nm.这是由于每在光栅表面修饰一层附加物,都会改变包层的有效折射率 n_{cl}^{eff} ,使得纤芯模与包层模的耦合条件发生改变.因此,传感器谐振波长的红移效应也证明了每一步表面修饰的有效性.

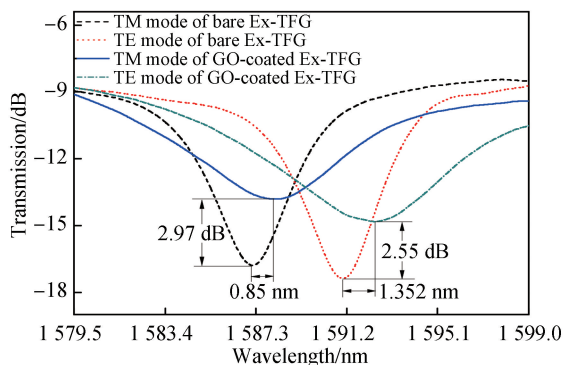


图 7 GO 涂覆 TFG 前后 TM 模和 TE 模光谱变化

Fig.7 Spectral changes of TM mode and TE mode before and after TFG coating GO

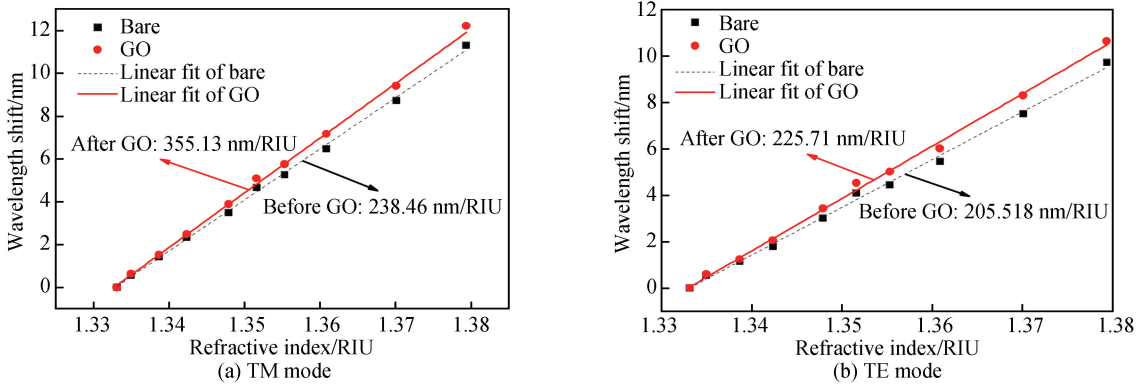


图 8 涂覆 GO 前后腐蚀型 81°TFG 的 RI 灵敏度变化(RI 范围:1.33~1.38)
Fig.8 RI sensitivity of 81°TFG before and after GO coated (RI range: 1.33~1.38)

3.4 生物分子检测与分析

在测定开始之前,用空白 PBS 溶液浸泡栅区,所记录的传感器 TM 模的谐振波长做为参考点.然后在栅区依次加入不同的浓度(0.007 5, 0.015, 0.15,0.75,1.5,7.5,15,75,150 nmol/L)的 BSA 抗原溶液(200 μ L,PBS 为缓冲液)各进行生物分子测定.此过程中,通过光谱仪来记录和监测免疫反应的动态过程.

图 10(a)是传感器免疫测定过程中的光谱变化,可见随着 BSA 抗原浓度的增加,传感器谐振波长呈红移趋势.为了更清楚地反映检测过程中谐振波长的变化,图 10(b)为谐振波长漂移量随时间的变化曲线,表明当 BSA 抗原在低浓度区域(0~150 pmol/L),谐振波长红移量较小;在中等浓度区域(150~1.5 nmol/L),谐振波长红移量较高,灵敏度较高;在高浓度区域(1.5~150 nmol/L),由于传感器表面的 BSA 结合位点达到饱和,谐振波长的变化曲线趋于平坦.整个检测过程的总红移量为~0.308 nm.

由于所测试的 BSA 浓度非常低,BSA 抗原对 PBS 缓冲液的折射率影响基本上可忽略不计,因此,检测过程中的波长红移主要是由光栅表面附近的 BSA 抗原分子与固定在光栅表面上的 BSA-MABs 分子的特异性结合所引起的.

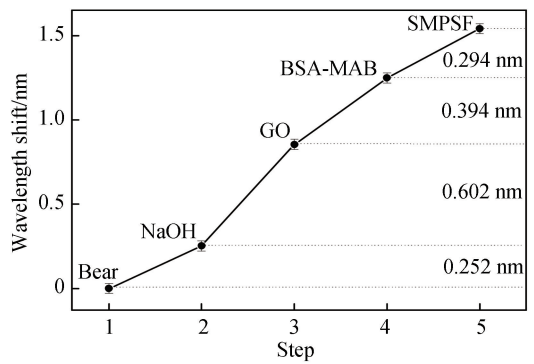
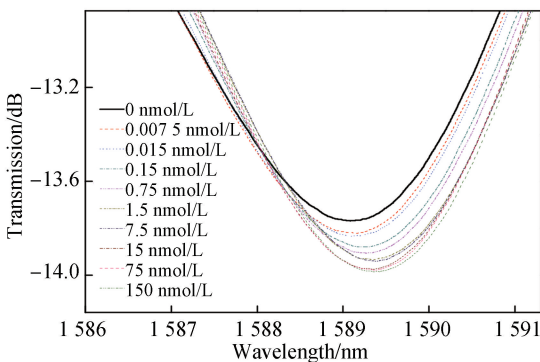
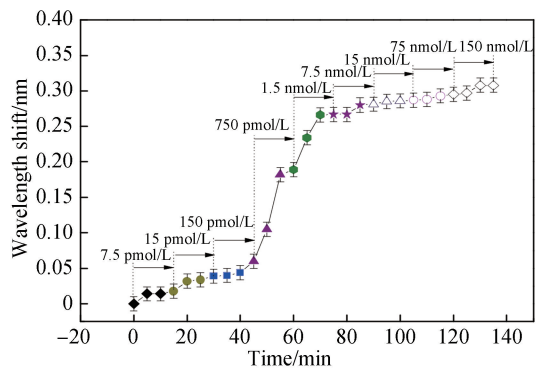


图 9 腐蚀型 81°TFG 表面修饰过程中的谐振波长红移量
Fig.9 Wavelength red shift during the surface modification of etched 81°TFG



(a) Spectral evolution of the biosensor for BSA detection



(b) Wavelength red-shift against time for different concentration of BSA solution

图 10 BSA 免疫检测过程中传感器的光谱及谐振波长漂移量随时间的变化
Fig.10 Spectral evolution and wavelength shift against time of the biosensor for BSA detection

为了更加清楚地分析免疫测定过程,图 11 绘制了该生物传感器的谐振波长漂移与 BSA 抗原浓度的关系,并用 Langmuir 模型进行拟合.从图 11 中可知,在 BSA 浓度为 0~1.5 nmol/L 的范围内,传感器呈近似的线性响应,在此区域的灵敏度为 ~182 pm/(nmol·L⁻¹),比标准直径的 GO-81°TFG 的 BSA 传感器的灵敏度^[12]提高~5 倍.由于所用光谱仪的波长分辨率为 0.03 nm,理论计算得到该传感器对 BSA 的 LOD 为~0.165 nmol/L,该值与标准直径 GO-81°TFG 的 BSA 传感器的检测极限~0.88 nmol/L^[12]相比降低了~5 倍.此外,当 BSA 的浓度大于 15 nmol/L 时,波长红移曲线趋于平坦,因此可认为该免疫传感器的饱和浓度为 15 nmol/L.由于当 BSA 浓度为 0.15 nmol/L 时,谐振波长红移量为~0.044 nm(>0.03nm),因此该传感器的检测范围为 0.15~15 nmol/L.该检测范围比标准直径 GO-81°TFG 的 BSA 传感器的检测范围^[12]要小.这主要是由于本研究中采用的是包层直径为~80 μm 的 81°TFG,其表面积减少了很多,GO 层的羧基数量及 BSA-MAbs 分子的固定数量也会相应的减小,从而导致检测范围的降低.

解离系数 K_D 是表示生物传感器性能的一个重要因素,免疫传感器对 BSA 抗原的吸附遵循 Langmuir 模型^[15],可表示为

$$\frac{C}{\Delta\lambda} = \frac{C}{\Delta\lambda_{\max}} + \frac{K_D}{\Delta\lambda_{\max}} \quad (4)$$

式中, C 为 BSA 抗原溶液的浓度; $\Delta\lambda$ 为对浓度相对应的谐振波长漂移量; $\Delta\lambda_{\max}$ 为生化测定过程中波长漂移的最大量; K_D 为解离系数,与 K_A 互为倒数关系.通过图 11 的结果和式(4),求得的该生物传感器的对 BSA 的解离系数 K_D 和亲和系数 K_A 分别为~ 0.54×10^{-9} mol/L 和~ 1.85×10^9 L/mol,因此,该传感器对 BSA 分子的亲和性良好.

为鉴定该生物传感器对 BSA 抗原的特异性,使用参数相同的 GO 涂覆腐蚀型 81°TFG 的 BSA 传感器分别对含有牛 IgG 的 PBS 溶液(0.1 mg/mL, 200 μL)以及含有羊抗牛 IgG 的 PBS 溶液(0.12 mg/mL, 200 μL)进行检测 20 min,检测完成后使用空白 PBS 溶液冲洗其表面,再将传感器浸入空白 PBS 溶液中测定其光谱.结果显示,传感器的光谱相对于参考波长未发生红移,表明所制作的 GO 涂覆腐蚀型 81°TFG 生物传感器对 BSA 的特异性反应具有良好的性能.

4 结论

本文提出一种高灵敏度的基于 GO 集成腐蚀型 81°TFG 的生物传感器,用于 BSA 抗原的检测以鉴定其传感性能.结果表明,该传感器对 BSA 抗原的检测极限~0.165 nmol/L,在 BSA 抗原浓度为 0~15 nmol/L 范围内的线性灵敏度为~182 pm/(nmol·L⁻¹),检测范围为 0.15~15 nmol/L,对 BSA 的解离系数 K_D 和亲和系数 K_A 分别为~ 0.54×10^{-9} mol/L 和~ 1.85×10^9 L/mol,亲和性良好,并具有很好的特异性.相比于本课题组之前提出的 GO 修饰标准直径 81°TFG 免疫传感器,虽然检测范围有所降低,但是检测灵敏度提高了~5 倍,且拥有更低的检测极限和更好的亲和性.本文研究也验证了 GO 是生物传感器表面生物功能化的优良材料,为生物传感器的发展和进一步的研究提供了实验基础.

参考文献

- [1] CHIAVAIOLI F, BALDINI F, TOMBELLI S, *et al.* Biosensing with optical fiber gratings[J]. *Nanophotonics*, 2017, **6** (4): 663-679.
- [2] GONG C, GONG Y, KHAING O M K, *et al.* Sensitive sulfide ion detection by optofluidic catalytic laser using horseradish peroxidase (HRP) enzyme[J]. *Biosensors and Bioelectron*, 2017, **96**(96): 351-357.
- [3] WO J, WANG G, CUI Y, *et al.* Refractive index sensor using microfiber based Mach-Zehnder interferometer[J]. *Optics*

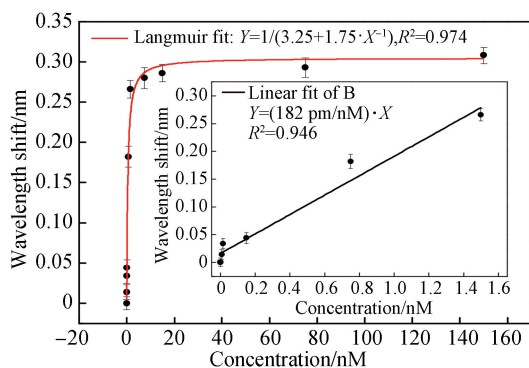


图 11 GO 集成的 81°TFG 生物传感器的波长红移与 BSA 抗原溶液浓度的关系(插图为 0~1.5 nmol/L 范围的线性拟合)

Fig.11 Wavelength red-shifts of the GO-81° TFG biosensor for different BSA concentration levels (Inset: Linear fit for BSA concentration of 0~1.5 nmol/L)

- Letters*, 2012, **37**(1): 67-69.
- [4] LUO Bin-bin, YAN Zhi-jun, SUN Zhong-yuan, *et al.* Novel glucose sensor based on enzyme immobilized 81° tilted fiber grating[J]. *Optics Express*, 2014, **22**(25): 30571-30578
- [5] YAN Zhi-jun, SUN Zhong-yuan, ZHOU Kai-ming, *et al.* Numerical and experimental analysis of sensitivity-enhanced RI sensor based on ExTFG in thin cladding Fiber[J]. *Journal of Lightwave Technology*, 2015, **33**(14): 3023-3027.
- [6] WANG Lu, XIONG Q, XIAO Fei, *et al.* 2D nanomaterials based electrochemical biosensors for cancer diagnosis[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2017, **89**(Pt 1): 136-151.
- [7] ZHANG Jia, SUN Ying, WU Qiong, *et al.* Preparation of graphene oxide-based surface plasmon resonance biosensor with Au bipyramid nanoparticles as sensitivity enhancer[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2014, **211**(116): 211-218.
- [8] WU Qiong, SUN Ying, MA Pin-yin, *et al.* Gold nanostar-enhanced surface plasmon resonance biosensor based on carboxyl-functionalized graphene oxide[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2016, **913**(913): 137-144.
- [9] LEI Yong-ming, XIAO Meng-meng, LI Yun-tao, *et al.* Detection of heart failure-related biomarker in whole blood with graphene field effect transistor biosensor[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2017, **91**(91): 1-7.
- [10] CHENG Zhou. Localized surface plasmonic resonance study of silver nanocubes for photonic crystal fiber sensor[J]. *Optics and Lasers in Engineering*, 2012, **50**(11): 1592-1595.
- [11] MEYER J C, SUNDARAM R S, CHUILIN A, *et al.* Atomic structure of reduced graphene oxide[J]. *Nano Letters*, 2010, **10**(4): 1144-1148.
- [12] LUO Bin-bin, LU Hua-feng, SHI Sheng-hui, *et al.* Immunosensing platform with large detection range using excessively tilted fiber grating coated with graphene oxide[J]. *Applied Optics*, 2018, **57**(30): 8805-8810.
- [13] ZHOU Kai-ming, ZHANG Lin, CHEN Xian-feng, *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.
- [14] YAN Zhi-jun, WANG Hu-shan, WANG Chang-le, *et al.* Theoretical and experimental analysis of excessively tilted fiber gratings[J]. *Optics Express*, 2016, **24**(11): 12107-12116.
- [15] LI B R, CHEN C W, YANG WL, *et al.* Biomolecular recognition with a sensitivity-enhanced nanowire transistor biosensor[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2013, **45**(45): 252-259.

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (Nos.61875026, 61505017), the Foundation and Cutting-edge Research Projects of Chongqing Science and Technology Commission (Nos. cstc2018jcyjAX0122, cstc2019jcyj-msxmX0093), Science and Technology Project of Chongqing Education Commission (No.KJQN201801121), Graduate Student Innovation Program of Chongqing University of Technology (No.ycx2018231).