

基于表面等离子体共振的光子晶体光纤癌胚抗原浓度传感器

李青枫, 姜如珊, 张汇一, 施伟华*

(南京邮电大学 电子与光学工程学院、微电子学院, 南京 210023)

摘要: 为了提高生物参量检测的灵敏度和避免电磁干扰, 提出一种基于表面等离子体共振的光子晶体光纤传感器应用于癌胚抗原(CEA)溶液的检测。该传感器采用不同直径空气孔进行三层排列的结构, 将金薄膜作为金属层镀在纤芯表面, 并在金薄膜和待测 CEA 溶液间增加一层基于核酸适配子的特异性适配层, 采用全矢量有限元法对该传感器进行数值模拟与仿真。仿真结果表明: 在折射率 1.33~1.41 范围内, 该传感器具有明显的表面等离子体共振效应, 灵敏度可达 10000 nm/RIU, 线性度为 0.94919。

关键词: 癌胚抗原; 折射率传感; 光子晶体光纤; 灵敏度; 线性度

中图分类号: TN29; O436 **文献标志码:** A **文章编号:** 1002-5561(2022)02-0075-04

DOI: 10.13921/j.cnki.issn1002-5561.2022.02.015

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Photonic crystal fiber carcinoembryonic antigen concentration sensor based on surface plasmon resonance

LI Qingfeng, JIANG Rushan, ZHANG Huiyi, SHI Weihua*

(College of Electronic and Optical Engineering & College of Microelectronics,
Nanjing University of Posts and Telecommunications, Nanjing 210023, China)

Abstract: In order to improve the sensitivity of biological parameter detection and avoid electromagnetic interference, a photonic crystal fiber sensor based on surface plasmon resonance is proposed for the detection of carcinoembryonic antigen (CEA) solution. The sensor adopts a three-layer arrangement structure of air holes with different diameters. The gold film is plated on the surface of the fiber core as a metal layer, and a specific adaptation layer based on nucleic acid aptamer is added between the gold film and the CEA solution. The full vector finite element method is used to numerical simulate and emulate the sensor. The simulation results show that the sensor has obvious surface plasmon resonance effect in the refractive index range of 1.33~1.41. The sensitivity of the structure can reach 10000 nm/RIU and the linearity is 0.94919.

Key words: carcinoembryonic antigen, refractive index sensing, photonic crystal fiber, sensitivity, linearity

0 引言

癌胚抗原(CEA)^[1]是一种有重要价值的肿瘤标志物, 已广泛应用于临床多种恶性肿瘤的检测和治疗。为了有效检测 CEA 浓度, 需要研发一种高效的生物传

收稿日期: 2021-04-29。

基金项目: 国家自然科学基金项目(61571237)资助; 江苏省重点(国家级)大学生创新训练计划项目(SZDG2019013)资助。

作者简介: 李青枫(1998—), 男, 本科, 现就读于南京邮电大学电子与光学工程学院、微电子学院光电信息科学与工程专业, 参加了江苏省重点(国家级)大学生创新训练计划项目和 2019 年全国大学生电子设计竞赛, 主要从事光子晶体光纤方面的研究工作。

* **通信作者:** 施伟华(1969—), 女, 江苏南通人, 硕士, 教授, 主要研究方向为从事光电子器件、光通信器件。



感器。生物传感器主要由生物敏感膜和信号转化器组成, 其中生物敏感膜和待测物直接接触时就会发生物理化学反应, 从而实现生物分子识别^[2]。核酸适配子(Aptamer)^[3]是一段寡核苷酸链, 能与对应的配体靶分子进行高亲和力和强特异性的结合, 因其具有特异性、稳定性好和易于化学修饰等优点^[4], 是构建 CEA 生物传感器中生物敏感膜的理想材料。

信号转化器的作用是将待测溶液中的生物反应信息转化为易测量的信息, 现有的 CEA 生物传感器的信号转化器主要基于电信号^[5]和光信号^[6], 例如电压、电流、散射光谱强度和共振波长等^[7], 但都存在易受电磁干扰、设备体积大和操作困难等不足。因此, 人们需要开发一种抗电磁干扰、高精度和易于小型化的 CEA

生物传感器。

在众多传感检测技术中,表面等离子体共振 (SPR) 技术具有实时性强、精度高和免标记等优势^[8]受到了广泛关注;而光子晶体光纤 (PCF) 具有不受电磁干扰、灵敏度高和易于小型化等特点^[9],因此结合两者优势的 SPR-PCF 生物传感器成为研究热点。SPR-PCF 生物传感器通过探测 PCF 表面倏逝场区内折射率的变化来分析被测生物分子的特性,当倏逝场区域内生物分子发生识别反应时,金属膜表面的折射率会随之变化从而改变 PCF 的共振波长^[10]。2018 年,WANG Q 等人^[11]通过在金膜表面修饰氧化石墨烯和葡萄球蛋白 A (SPA) 设计了一种 PCF-SPR 生物传感器,实现了对人体 IgG 浓度的检测,该传感器的折射率灵敏度可达 4649.8 nm/RIU,对人体 IgG 检测限低至 10 ng/mL;同年,WANG F 等人^[12]通过将不同大小的空气孔规则排列设计了一种用于检测人类急性白血细胞密度变化的 PCF-SPR 生物传感器,该生物传感器在 1.33~1.53 的折射率范围内最大折射率灵敏度达 9000 nm/RIU。2019 年,党鹏^[13]设计了一种双通道 PCF-SPR 生物传感器,该设计通过差动测量方法降低外界环境对测量结果的影响,使传感器在 1.33~1.38 范围内的最大折射率灵敏度为 2798 nm/RIU。2020 年,ISLAM M R 等人^[14]设计了一种外镀金属膜的新型六方晶格结构的 SPR-PCF 生物传感器,该传感器在 1.33~1.41 的折射率范围内,x 极化方向的最大波长灵敏度为 16000 nm/RIU,y 极化方向的最大折射率灵敏度为 17000 nm/RIU。2021 年,RAKIBUL I M 等人^[15]提出了一种基于 SPR 的 PCF 生物传感器,通过包层一系列不等大小的空气孔限制了纤芯的能量,金膜则直接镀在 PCF 的外表面,在折射率为 1.35~1.41 的范围内折射率灵敏度达到了 14500 nm/RIU。由此可见,SPR-PCF 生物传感器具有检测精度高、设计灵活等特点。基于此,本文提出一种针对 CEA 的 SPR-PCF 生物传感器。

1 结构和材料

SPR-PCF 生物传感器示意图如图 1 所示。包层由三层共计 36 个(由里向外第一层 6 个,第二层 12 个,第三层 18 个)直径 $d_1=1.6 \mu\text{m}$ 的空气孔、中层 2 个直径 $d_2=2 \mu\text{m}$ 的大空气孔和最外层 2 个直径 $d_3=1.2 \mu\text{m}$ 的小空气孔组成;晶格间距 $\Lambda=4 \mu\text{m}$;PCF 基底材料为二氧化硅,半径为 $14 \mu\text{m}$;光纤外表面为金涂层,中间是 CEA 特异性适配层,适配层外围是待测 CEA 液体层,三者厚度依次为 40 nm、1.96 μm 和 2 μm 。

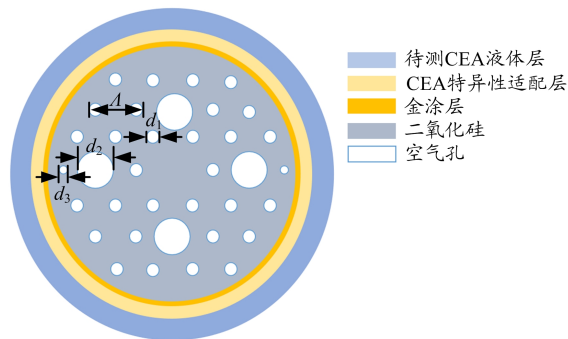


图 1 SPR-PCF 生物传感结构示意图

考虑到生物传感和适配体层附着生物活性的需要,本文采用金涂层作为传感外涂层。金的相对介电常数^[16]如式(1)所示。

$$\varepsilon_{\text{Au}} = 1 - \frac{\omega_{\text{pAu}}^2}{\omega^2 + i\omega\omega_{\text{cAu}}} \quad (1)$$

其中, ω_{pAu} 为金的等离子共振频率, ω_{cAu} 为金的碰撞频率。

传感器的基底材料为石英玻璃,其折射率可由 Sellmeire 方程求解出^[17],如式(2)所示。

$$n(\lambda) = \sqrt{1 + \frac{a_1 \lambda^2}{\lambda^2 - b_1^2} + \frac{a_2 \lambda^2}{\lambda^2 - b_2^2} + \frac{a_3 \lambda^2}{\lambda^2 - b_3^2}} \quad (2)$$

其中, λ 为入射光波长, $a_1 \sim a_3, b_1 \sim b_3$ 均为 Sellmeier 系数,对应于石英玻璃,它们的值分别为: $a_1=0.6961663$ 、 $a_2=0.4079426$ 、 $a_3=0.8974794$ 、 $b_1=0.0684043$ 、 $b_2=0.1162414$ 、 $b_3=9.896161$ 。

为了使设计的传感器能够通过特异性检测 CEA,需要将特定碱基序列的核酸适配子固定于金膜表面。核酸适配子能与对应的配体靶分子进行高亲和力和强特异性的结合,从而实现对 CEA 的特异性检测。采用金硫键自组装膜法来固定核酸适配子^[18],Au-S 键的键能很强,这使其具有了特异性吸附的特点,保证了吸附的选择性。通过对核酸适配子进行巯基化处理,从而使核酸适配子与金膜之间形成 Au-S 键固定核酸适配子到金膜表面,示意图如图 2 所示。

经过核酸适配子修饰后传感器表面的折射率发生了改变,导致光纤的共振波长产生移动。将修饰后的传感器放入含有 CEA 的待测溶液中,CEA 核酸适配子将与 CEA 分子进行抗原抗体免疫反应,从而特异性识别并捕获 CEA^[19]分子,抗原抗体免疫反应将使传感器表面的折射率进一步变化,而且不同浓度的 CEA 分子产生的折射率变化量不同^[21]。实验证明上述过程具有极强的特异性,其它种类的生物分子基本不会干扰到对 CEA 的特异性捕获,从而可以针对性地获得待

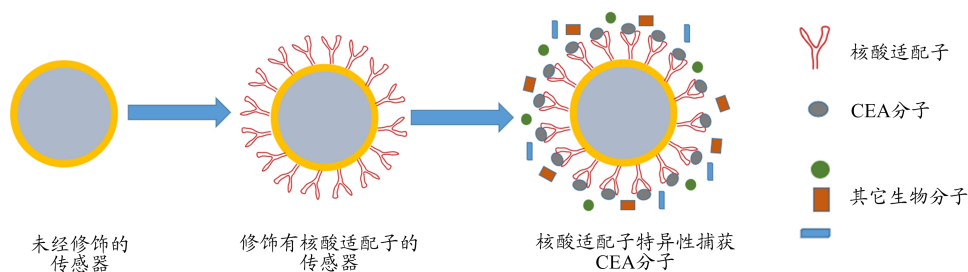


图2 核酸适配子与 CEA 特异性结合示意图

测溶液中 CEA 分子的信息^[20]。如果以修饰后传感器的共振波长为起始点,就可以通过共振波长的变化量来确定待测溶液中 CEA 的浓度。

2 分析与讨论

本文使用有限元软件 COMSOL 对 PCF 的传感特性进行数值模拟与仿真。在 CEA 溶液折射率为 1.37 时,纤芯模的色散特性、损耗特性和 SPR 模的色散特性与波长的关系如图 3 所示,其中左、右侧 Y 轴分别表示有效折射率 n_{eff} 的实部和虚部(代表损耗大小)。黑色、红色实线分别表示纤芯模的有效折射率 $n_{\text{eff}}^{\text{CO}}$ 实部、表面等离子体(SPP)模的折射率 $n_{\text{eff}}^{\text{SPP}}$ 实部与入射波长的变化关系,表征了模式的色散特性;黑色虚线表示纤芯中导模的折射率虚部与入射波长之间的变化关系,体现了纤芯模式的损耗特性。

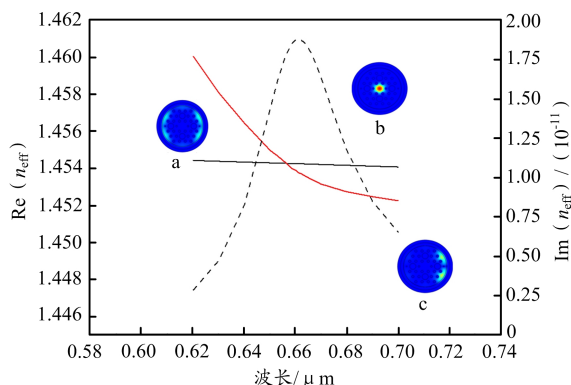


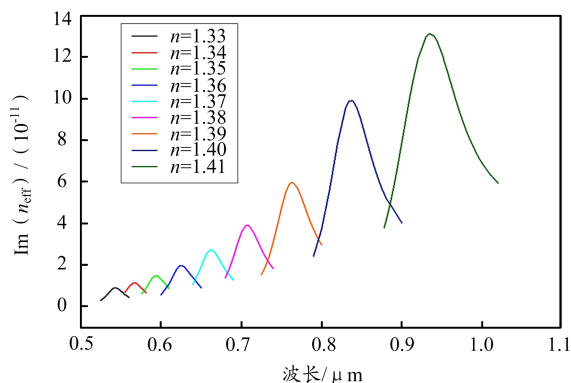
图3 CEA 溶液折射率为 1.37 时, 纤芯模的色散特性、损耗特性和 SPR 模的色散特性与波长的关系

当入射光波长达到 $0.62 \mu\text{m}$ 时,纤芯模与 SPP 模之间相对独立,两者未发生相互作用, $n_{\text{eff}}^{\text{CO}} < n_{\text{bg}} < n_{\text{eff}}^{\text{SPP}}$, 其中, n_{bg} 为 PCF 基底折射率,SPR 模式图如图 3 中 a 图所示,此时能量被很好地限制于纤芯中,无法满足共振匹配条件,纤芯模式与 SPP 模式未发生明显的能量交换。随着波长的增加,纤芯模式和 SPP 模式的色散

特性曲线在 $0.662 \mu\text{m}$ 附近有效折射率 $n_{\text{eff}}^{\text{CO}} = n_{\text{eff}}^{\text{SPP}}$, 满足共振匹配条件,即在两者交点处发生 SPR 效应,此时纤芯能量大部分转移到金属膜层,纤芯中导模的损耗增加,纤芯模式图如图 3 中 b 图所示。当波长达到 $0.7 \mu\text{m}$ 时,芯波导模式与 SPP 模式的匹配减弱,纤芯中导模的损耗减小,能量再次集中在纤芯中,SPR 模式图如图 3 中 c 图所示。由于光纤损耗小,仅部分能量在共振时传输到 SPP 模式,因此在 c 图中能量变化不明显。以上变化过程在输出光谱上表示为:纤芯中导模的损耗先增加后减小,在共振时出现峰值;在长波长处有 $n_{\text{eff}}^{\text{SPP}} < n_{\text{eff}}^{\text{CO}} < n_{\text{bg}}$, 此时 SPP 模式截止。

除了共振峰值点和相位匹配点外,灵敏度亦为 PCF-SPR 折射率传感器的一个重要指标。CEA 溶液在 1.33~1.41 的折射率区间对应的灵敏度 $^{[22]}S_{\lambda} = \frac{\Delta\lambda_{\text{peak}}}{\Delta n_a} = 10000 \text{ nm/RIU}$, 其中, $\Delta\lambda_{\text{peak}}$ 是待测物折射率的变化引起的峰值偏移量, Δn_a 是折射率的变化量。

CEA 溶液的浓度变化影响金膜表面的折射率,从而改变损耗峰的位置,因此能够通过纤芯模的损耗峰位置间接测量 CEA 的浓度数值。随着金膜表面的折射率发生变化,PCF 传感的共振波长也发生变化,在保持其它结构参数不变的情况下,本文依次改变待测 CEA 液体层的折射率 n (1.33~1.41),寻找对应折射率的基模和 SPP 模式,记录共振损耗峰对应的波长位置,绘制传感特性图。不同 CEA 折射率的损耗谱如图 4(a) 所示,可以看出,损耗峰对应的共振波长随着金膜表面的折射率的增大而产生红移。共振波长与 CEA 溶液



(a) 不同 CEA 折射率的损耗谱

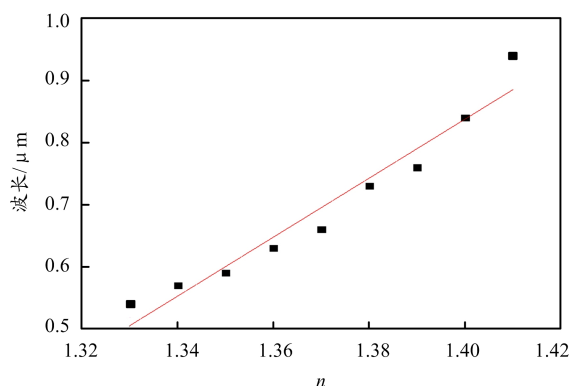
(b) 共振波长与 CEA 溶液折射率 n 的线性拟合图

图 4 传感特性图

折射率的线性拟合图如图 4(b)所示,可以看出,所设计的传感器线性度为 0.94919,体现了共振波长变化量与 CEA 浓度良好的线性关系,这为通过共振波长变化量表示 CEA 浓度提供了依据。

3 结束语

本文提出了一种基于 SPR 传感机理的 PCF 生物传感传感器,可用于癌症标志物溶液的检测。该传感器采用光纤表面镀膜的方式,便于生物参量检测。建立了 CEA-核酸适配子的传感模型,并结合有限元法分析了 PCF 的传感特性,其折射率灵敏度可达 10000 nm/RIU,且具有良好的线性度。该传感器的制作工艺难度较低,适用于利用光学手段的生物医学检测,且具有灵敏度高、操作方便和可实时检测等优点。

参考文献:

- [1] 邢福军,查成喜,王小萍,等. 癌胚抗原 ssDNA 核酸适配子的体外筛选及鉴定[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(14):1694-1697.
- [2] 郭璇. 微结构光纤光栅免标记生物传感特性的理论研究[D]. 秦皇岛:燕山大学,2013.
- [3] 杨慧. 基于核酸适配子的生物传感器的研究 [D]. 上海:复旦大学,2009.
- [4] 赵运旺. 胃癌血清核酸适配体的筛选及鉴定 [D]. 西安:西北师范大学,2017.
- [5] LI W T, WANG Y, DENG F F, et al. Electrochemical immunosensor for carcinoembryonic antigen detection based on Mo-Mn₃O₄/MWCNTs/Chits nanocomposite modified ITO electrode[J]. Nano, 2015, 10(8): 1550111-1-1550111-12.
- [6] SU F Y, XU C Y, TAYA M, et al. Detection of carcinoembryonic anti-

gens using a surface plasmon resonance biosensor [J]. Sensors, 2008, 8(7): 4282-4295.

[7] HASANZADEH M, SHADJOU N. Advanced nanomaterials for use in electrochemical and optical immunoassays of carcinoembryonic antigen. a review[J]. Microchimica Acta, 2017, 184(2): 1-26.

[8] 李丽霞. 金属微纳结构光纤表面等离子体激元传感器件的研究 [D]. 大连:大连理工大学,2017.

[9] CAUCHETEUR C, GUO T, ALBERT J, et al. Review of plasmonic fiber optic biochemical sensors: improving the limit of detection[J]. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 2015, 407(14): 3883-3897.

[10] 关春颖,苑立波,史金辉. 微孔光纤表面等离子体共振传感特性分析[J]. 光学学报,2011,31(2):0206003-1-0206003-4.

[11] WANG Q, WANG B. Sensitivity enhanced SPR immunosensor based on graphene oxide and SPA co-modified photonic crystal fiber[J]. Optics & Laser Technology, 2018, 107: 210-215.

[12] WANG F, SUN Z, LIU C, et al. A high-sensitivity photonic crystal fiber (PCF) based on the surface plasmon resonance (SPR) biosensor for detection of density alteration in non-physiological cells [J]. Opto-Electronics Review, 2018, 26(1): 50-56.

[13] 党鹏. 光子晶体光纤表面等离子体共振生物传感器特性研究[D]. 秦皇岛:燕山大学,2019.

[14] ISLAM M R, JAMIL A, ZAMAN S, et al. Design and analysis of birefringent SPR based PCF biosensor with ultra-high sensitivity and low loss [J]. Optik, 2020, 221: 165311-1-165311-14.

[15] RAKIBUL I M, IFTEKHER A N M, RAKIBUL H K, et al. Surface plasmon resonance based highly sensitive gold coated PCF biosensor [J]. Applied Physics A, 2021, 127(2): 1-12.

[16] HASSANI A, SKOROBOGATIY M. Design criteria for microstructured-optical-fiber-based surface-plasmon-resonance sensors [J]. Journal of the Optical Society of America B, 2007, 24(6): 1423-1429.

[17] RIFATA A, MAHDIRAJI G A, SUA Y M, et al. Surface plasmon resonance photonic crystal fiber biosensor: a practical sensing approach [J]. IEEE Photonics Technology Letters, 2015, 27(15): 1628-1631.

[18] BAI J G, WEI H, LI B L, et al. [Ru(bpy)₂(dcbpy)NHS] labeling/ap-tamer-based biosensor for the detection of lysozyme by increasing sensitivity with gold nanoparticle amplification[J]. Chemistry, 2008, 3(11): 1935-1941.

[19] 相文文. 基于核酸适配体传感器对癌胚抗原高灵敏检测的研究[D]. 镇江:江苏大学,2020.

[20] 杨高建. 基于纳米材料的新型癌胚抗原免疫传感器和镉离子适配体传感器的研究[D]. 株洲:湖南工业大学,2020.

[21] 姚继阳. 肿瘤标志物 CEA 检测—光纤适体传感器研究[D]. 重庆:重庆理工大学,2018.

[22] MISHRA A K, MISHRA S K, VERMA R K. Graphene and beyond graphene MoS₂: a new window in surface-plasmon-resonance-based fiber optic sensing[J]. Journal of Physical Chemistry C, 2016, 120(5): 2893-2900.