



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101846621 A

(43) 申请公布日 2010.09.29

(21) 申请号 201010172816.4

(22) 申请日 2010.05.17

(71) 申请人 中国科学院长春光学精密机械与物理研究所

地址 130033 吉林省长春市东南湖大路
3888 号

(72) 发明人 吴一辉 刘桂根 张志强 宣明

(74) 专利代理机构 长春菁华专利商标代理事务所 22210

代理人 南小平

(51) Int. Cl.

G01N 21/41 (2006.01)

G01N 21/25 (2006.01)

G02B 6/02 (2006.01)

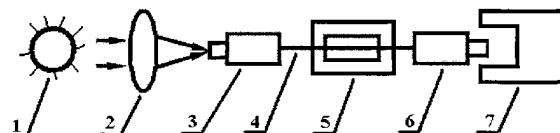
权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 2 页

(54) 发明名称

无标泄漏模光纤消逝场生物传感器系统及光纤制备方法

(57) 摘要

本发明无标泄漏模光纤消逝场生物传感器系统及光纤制备方法属于光纤微生化传感器技术领域,该生物传感器系统包括光源(1)、准直透镜(2)、第一裸纤转换器(3)、泄漏模光纤(4)、样品池(5)、第二裸纤转换器(6)和光纤光谱仪(7),其中,泄漏模光纤(4)表面具有突起或凹坑形貌,并固定于可回收利用的样品池(5)中,由第一裸纤转换器(3)和第二裸纤转换器(6)接入光路分析系统。本发明无需荧光标记,在保证高灵敏度的前提下,大大简化了实验过程;所用元器件均容易获得,光路结构简单,样品池能回收利用,耗材极少,成本低廉。



1. 无标泄漏模光纤消逝场生物传感器系统,包括光源(1)、准直透镜(2)、第一裸纤转换器(3)、泄漏模光纤(4)、样品池(5)、第二裸纤转换器(6)和光纤光谱仪(7),其特征在于,所述泄漏模光纤(4)表面具有突起或凹坑形貌,并固定于可回收利用的样品池(5)中,泄漏模光纤(4)的一端连接第一裸纤转换器(3),另一端连接第二裸纤转换器(6);第二裸纤转换器(6)与光纤光谱仪(7)连接;光源(1)发出的光经过准直透镜(2)照射到第一裸纤转换器(3)后耦合进泄漏模光纤(4)中,光传播到样品池(5)中被检测物调制,调制后的光信号经过第二裸纤转换器(6)传入光纤光谱仪(7)中进行分析。

2. 无标泄漏模光纤消逝场生物传感器系统中泄漏模光纤的制备方法,其特征在于,该方法包括如下步骤:

1) 取一段30cm长的SM-28光纤,将中间20mm长的一段用光纤剥皮钳去除保护层,并用酒精棉球拭擦干净,光纤包层裸露,用PDMS将其固定在样品池(5)中;

2) 用氢氟酸:乙酸:水=1:1:1配制的腐蚀液加入样品池(5)中,将光纤包层腐蚀殆尽,并继续腐蚀纤芯直径至 $5\mu\text{m}$;

3) 用浓硫酸:双氧水=3:1配比的溶液加热至 80°C ,加入样品池(5)中,对腐蚀好的光纤进行清洗20min,然后用高纯去离子水冲洗干净;用5%的氨丙基三乙氧基硅烷甲醇溶液对清洗干净的光纤进行硅烷化,再用高纯去离子水水解聚合的硅烷,并冲洗干净;

4) 加入纳米金溶液至样品池(5)中,随着反应的进行,纳米金将逐渐被固定在光纤表面上,随后用高纯去离子水冲洗干净;

5) 加入步骤2)中所述腐蚀液对表面固有纳米金的光纤进行轻度腐蚀,然后用高纯去离子水冲洗干净;

6) 用王水将步骤5)中的纳米金颗粒溶解,然后清洗干净,最终制备出具有凹坑结构的泄漏模光纤(4)。

3. 无标泄漏模光纤消逝场生物传感器系统中泄漏模光纤的制备方法,其特征在于,该方法包括如下步骤:

1) 取一段30cm长的SM-28光纤,将中间20mm长的一段用光纤剥皮钳去除保护层,并用酒精棉球拭擦干净,光纤包层裸露,用PDMS将其固定在样品池(5)中;

2) 用氢氟酸:乙酸:水=1:1:1配制的腐蚀液加入样品池(5)中,将光纤包层腐蚀殆尽,并继续腐蚀纤芯直径至 $5\mu\text{m}$;

3) 用浓硫酸:双氧水=3:1配比的溶液加热至 80°C ,加入样品池(5)中,对腐蚀好的光纤进行清洗20min,然后用高纯去离子水冲洗干净;用5%的氨丙基三乙氧基硅烷甲醇溶液对清洗干净的光纤进行硅烷化,再用高纯去离子水水解聚合的硅烷,并冲洗干净;

4) 将 SiO_2 小球加入样品池(5)中,随着反应的进行, SiO_2 小球将逐渐被固定在光纤表面上,制备出具有突起结构的泄漏模光纤(4)。

无标泄漏模光纤消逝场生物传感器系统及光纤制作方法

技术领域

[0001] 本发明属于光纤微生化传感器技术领域,涉及用于医疗检测、环境监控和生物战剂排查等领域的光纤生物传感器的制作,尤其涉及一种具有特殊的传感光纤表面形貌的光纤消逝场生物传感器的结构及其制作方法。

背景技术

[0002] 光纤消逝场传感器技术是随着光纤的实用化和光通信技术的发展而形成的,是利用光纤波导中的消逝场来感知被测物信息的一种技术。而生物传感器是以抗原抗体、酶、核酸、细胞等生物材料作为敏感元件组成的一类传感器。光纤消逝场生物传感器以光纤作为光信号传导和收集的载体,而利用抗体、酶等生物敏感元件对光信号进行调制,由光检测器识别调制前后的光信号的变化来达到分析被测物信息的目的。由于光纤本身良好的绝缘屏蔽作用,使得光纤生物传感器具有抗电磁干扰的优点,同时还具有响应速度快,灵敏度高,微型化,能远程监测和实时在线动态检测等突出优点。光纤生物传感器是一个强大的检测和分析工具,在生物医学研究,卫生保健,药品,环境监测,国防安全和战场上具有广泛的应用。

[0003] 总体来说,光纤生物传感器的实现方法有两种,一种是荧光标记检测,另一种是无标检测。前者是用荧光染料对目标分子或识别分子进行标记,对反应后荧光信号强弱的检测以实现定量分析。荧光标记检测具有极高的灵敏度,能够实现对单个分子的检测,然而其碰到的问题也是很明显的:标记过程繁杂;标记对分子功能的影响;每个分子上被标记的荧光量不能精确控制,这就使定量检测面临极大挑战。相比之下,无标检测的灵敏度较低,但其优势是:检测过程简单经济;生物分子保持自然状态和活性;能定量和动态测试反应过程。这两种形式的传感器各有优缺点,它们均在光学传感器中获得广泛应用,并且能实现良好的互补。

[0004] 针对无标光纤消逝场生物传感器灵敏度相对有标检测较低的问题,近年来已提出了很多种解决方法,如制作组合双锥形传感光纤,纳米线光纤,光纤光栅,光纤法布里-帕罗腔等。这些传感光纤的形式均可以在一定程度上提高灵敏度,然而也会带来一些相应的问题。比如,组合双锥形传感光纤对灵敏度的提高很有限;纳米线光纤的直径接近或小于1微米,因此其制作比较困难,随后的处理和检测过程中光纤的稳定性很差;光纤光栅的制作过程复杂成本高;光纤法布里-帕罗腔在生物传感中的应用还须进一步研究等。

发明内容

[0005] 本发明的目的是提供一种无标泄漏模光纤消逝场生物传感器系统及光纤制作方法,该生物传感器灵敏度高,结构简单,制作方法简单,耗材少。

[0006] 为了达到上述目的,本发明的技术方案如下:

[0007] 无标泄漏模光纤消逝场生物传感器系统,包括光源、准直透镜、第一裸纤转换器、泄漏模光纤、样品池、第二裸纤转换器和光纤光谱仪,所述泄漏模光纤表面具有突起或凹

坑形貌,并固定于可回收利用的样品池中,泄漏模光纤的一端连接第一裸纤转换器,另一端连接第二裸纤转换器;第二裸纤转换器与光纤光谱仪连接;光信号在各元件中的传递关系是:光源发出的光经过准直透镜照射到第一裸纤转换器后耦合进泄漏模光纤中,当光传播到样品池中被检测物调制,调制后的光信号继续往前传播经过第二裸纤转换器进入光纤光谱仪进行分析。

[0008] 泄露模光纤是由光纤经过特殊加工处理而成,这种特制的传感光纤是将单模光纤的保护层去除后通过湿法化学腐蚀的方法把直径腐蚀至 $5\mu\text{m}$,并对其表面进行修饰,制作出突起或凹坑。

[0009] 本发明的有益效果是:不需要进行荧光标记,大大简化了操作步骤,还能够获得很高的灵敏度;所采用的元器件都是很容易获得的,操作方便,成本低廉。

附图说明

[0010] 图1是本发明无标泄漏模光纤消逝场生物传感器系统的结构示意图。图中,1、光源,2、准直透镜,3、第一裸纤转换器,4、泄漏模光纤,5、样品池,6、第二裸纤转换器,7、光纤光谱仪。

[0011] 图2是本发明去除中间一段包层后光纤的结构示意图。图中,401为芯层,402为包层,403为传感区芯层。

[0012] 图3是本发明将纤芯继续腐蚀至 $5\mu\text{m}$ 后的结构示意图。

[0013] 图4是本发明光纤表面固定有纳米金的结构示意图。图中黑色小球为纳米金。

[0014] 图5是本发明光纤表面轻度腐蚀后的结构示意图。

[0015] 图6是本发明光纤表面轻度腐蚀后再把纳米金腐蚀掉,剩下最终具有凹坑形貌的泄漏模光纤的结构示意图。

[0016] 图7是本发明具有突起形貌的泄漏模光纤结构示意图。图中小圆圈为 SiO_2 小球。

具体实施方式

[0017] 下面结合附图和具体实施例对本发明作进一步详细的描述。

[0018] 本发明提出了一种泄漏模光纤消逝场生物传感器进行无标检测的方法。其原理是对于非均匀光纤,表面微扰会造成光信号的辐射损耗,这种损耗可以通过感应电流的方法以泄露模形式来计算。对于具有正弦函数形式微扰的光纤,其半径可以表示为:

$$[0019] \quad \rho(z) = \rho_0 + \zeta \sin(\Omega z) \quad (1)$$

[0020] 其中, ρ_0 为无扰动光纤半径, ζ 是扰动幅值, Ω 是空间频率。

[0021] 扰动引起的感应电流为:

$$[0022] \quad \vec{J} = -i \sqrt{\frac{\epsilon_0}{\mu_0}} k(n_{co}^2 - n_{cl}^2) \delta(r - \rho_0) \zeta \sin(\Omega z) a \vec{e} \exp(i\beta z) \quad (2)$$

[0023] 其中, i 为虚数单位, ϵ_0 和 μ_0 分别为自由空间中的介电常数和磁导率, n_{co} 和 n_{cl} 分别为纤芯和包层折射率, $\delta(r - \rho_0)$ 是 δ -函数, a 是无扰动光纤中的模式幅值, β 为纵向传播常数。

[0024] 则第 j 个泄露模式的幅值为

$$[0025] \quad a_j^r(Q) = -\frac{1}{4N_j^r(Q)} \int_0^L \int_{A_{\infty}} \overline{e_j^r(Q)} \cdot \vec{J} \exp(-i\beta(Q)z) dAdz \quad (3)$$

[0026] 式中, N_j^r 为归一化因子, * 号表示取共轭, Q 为包层参量。

[0027] 从而总的泄露能量为:

$$[0028] \quad P_{rad} = \sum_{j=1}^n \int_0^{k_{\rho n_j}} |a_j^r(Q)|^2 N_j^r(Q) dQ \quad (4)$$

[0029] 其中, n 表示泄露模式个数。

[0030] 对于任意函数形式的光纤表面微扰, 可以通过傅里叶变换转换成各级正弦函数的叠加, 分别计算各正弦微扰的泄露能量后相加即可获得总泄露能量。

[0031] 结合以上分析可知, 突起或凹坑形貌的光纤表面将带来三方面的影响: 光纤表面的微扰使光能量以泄露模式大量进入被测溶液中, 使之对被测物的感知能力大大加强; 纤芯的有效直径减小, 传导模式数目减少, 外界变化时引起模式的变化所占的比重加大; 表面积的增加使固定的抗体增多, 消逝场与被测物的相互作用加强。这三方面的影响将使传感器的灵敏度提高, 响应范围扩展。

[0032] 本发明的无标泄露模光纤消逝场生物传感器是应用特制的传感光纤制作而成的。整个系统包括光源 1、准直透镜 2、第一裸纤转换器 3 和第二裸纤转换器 6、样品池 5、泄漏模光纤 4 和光纤光谱仪 7 七个部分, 这些结构的体积和重量都很小, 能顺利集成为一台微型便携式生化分析仪器。

[0033] 上述泄漏模光纤 4 制作的主要工艺过程如下:

[0034] 1) 取一段 30cm 长的 SM-28 光纤, 将中间 20mm 长的一段用光纤剥皮钳 (型号 CFS-2) 去除保护层, 并用酒精棉球拭擦干净, 光纤包层裸露, 用 PDMS 将其固定在样品池 5 中;

[0035] 2) 用氢氟酸: 乙酸: 水 = 1 : 1 : 1 配制的腐蚀液加入样品池 5 中, 将光纤包层腐蚀殆尽, 形成如图 2 所示的结构; 并继续腐蚀纤芯直径至 5 微米, 光纤直径可以通过显微镜观察测量, 其结构如图 3 所示;

[0036] 3) 用浓硫酸: 双氧水 = 3 : 1 配比的溶液加热至 80 摄氏度, 加入样品池 5 中对腐蚀好的光纤进行清洗 20 分钟, 然后用高纯去离子水冲洗干净; 用 5% 的氨丙基三乙氧基硅烷 (APTES) 甲醇溶液对清洗干净的光纤进行硅烷化, 最后用高纯去离子水水解聚合的硅烷, 并冲洗干净;

[0037] 4) 加入纳米金溶液至样品池 5 中, 随着反应的进行, 纳米金将逐渐被固定在光纤表面上, 如图 4 中黑色小球所示, 随后用高纯去离子水冲洗干净;

[0038] 5) 加入步骤 2) 中所述腐蚀液对表面固有纳米金的光纤进行轻度腐蚀, 形成图 5 所示的结构, 然后用高纯去离子水冲洗干净;

[0039] 6) 用王水将步骤 5) 中的纳米金颗粒溶解, 然后清洗干净, 最终留下具有凹坑结构的传感光纤, 如图 6 所示。

[0040] 以上六步就完成对表面具有凹坑形貌的传感光纤的制作, 表面具有突起形貌的传感光纤的制作步骤的前三步同上, 第 4 步是将 SiO_2 小球加入样品池 5 中, 随着反应的进行, SiO_2 小球将逐渐被固定在光纤表面上, 形成图 7 所示的突起传感光纤结构。

[0041] 在生物分子测试过程中, 传感光纤表面固定有识别生物分子, 样品池中待测溶液

中的目标分子与光纤表面的识别分子相互结合,引起表层折射率的变化,通过消逝场调制光纤中的光强。待测溶液中目标分子浓度越大,这种相互结合作用越强烈,光纤输出光强变化就越大。光纤表面的突起或凹坑增大了感应面积,能固定更多的识别分子,一方面增加了传感器的灵敏度,另一方面扩展了传感器的响应范围。实验结果表明,对相思子毒素和乙肝病毒的检出限均达到 10pg/ml,并且在 10pg/ml 至 100ng/ml 浓度范围内具有良好的线性。

[0042] 如图 1 所示,光源 1 发出的光经过准直透镜 2 汇聚后,聚焦到第一裸纤转换器 3 上,耦合进泄漏模光纤 4 中,泄漏模光纤 4 与样品池 5 中样品发生作用,引起光的吸收或泄漏,携带待测物信息的光由第二裸纤转换器 6 出射进入光纤光谱仪 7 中,转换为电信号,然后传入电脑中进行数据处理,即可获得被测溶液中目标分子的浓度信息。

[0043] 本发明的泄漏模光纤 4 采用的是美国康宁公司生产的单模光纤 SM-28,每次制作仅需 30cm 长的光纤,光源 1 采用红光 LED,普通的显微镜物镜为准直透镜 2,光纤的连接采用第一裸纤转换器 3 和第二裸纤转换器 6,其型号均为 :AD-B-FC,光检测器为微型光纤光谱仪 7。

[0044] 操作过程为 :用光纤剥皮钳 (型号 CFS-2) 将光纤两端 20mm 长的涂覆层剥离,用酒精棉球擦洗干净,再用光纤切割刀 (cleaver MAX C103B) 切割出平整端面,以使光能够顺利进入和射出光纤,两端分别装入裸纤转换器中。在这之前提前半小时将光源 1 打开,使之在测试前达到稳定状态。

[0045] 在完成一组测试后,可以用解离液对结合在抗体上的抗原解离,解离完后就可以进行下一轮的测试,这样重复操作的次数可以到达 10 次。当有效解离次数已到时,传感光纤不能再重复利用,这时只需将光纤从样品池 5 上取下,清洗样品池,装入新光纤,即可组成新的探测芯片。在此过程中样品池被保留,废弃的只是光纤,耗材少,成本低廉,而且操作方便。

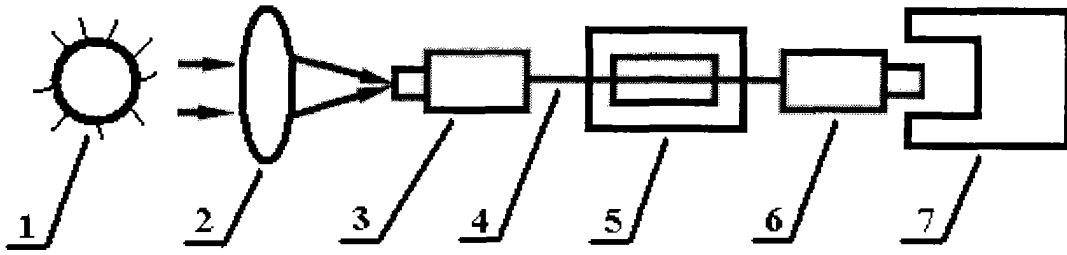


图 1

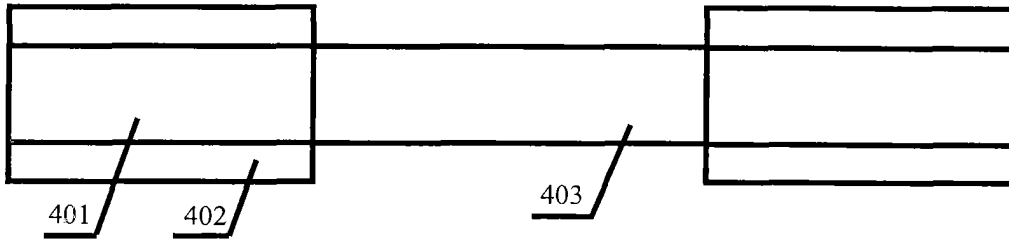


图 2

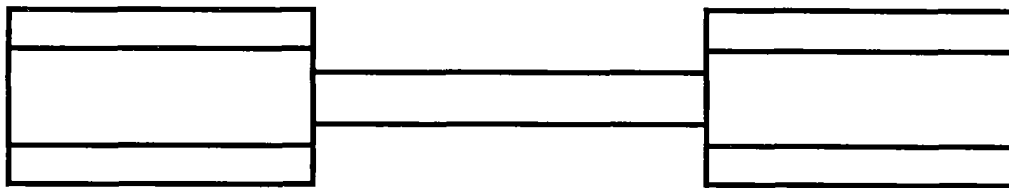


图 3

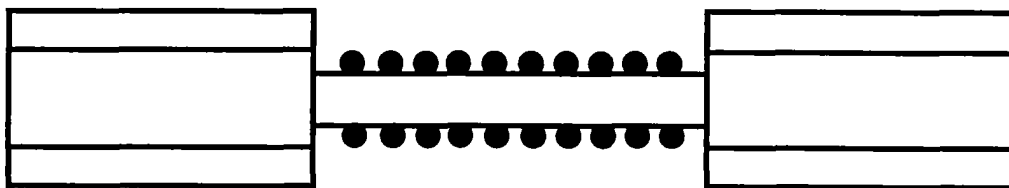


图 4

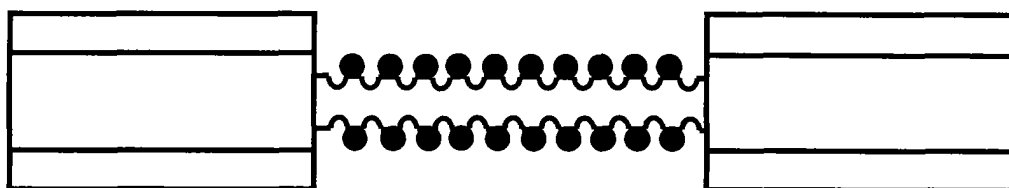


图 5

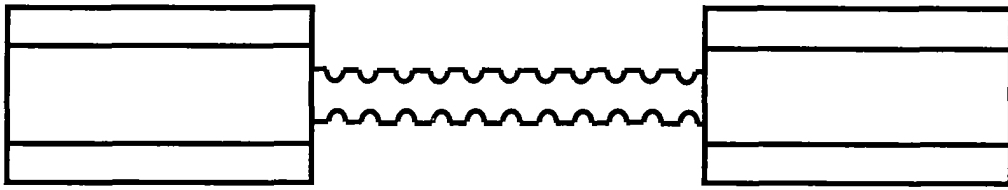


图 6

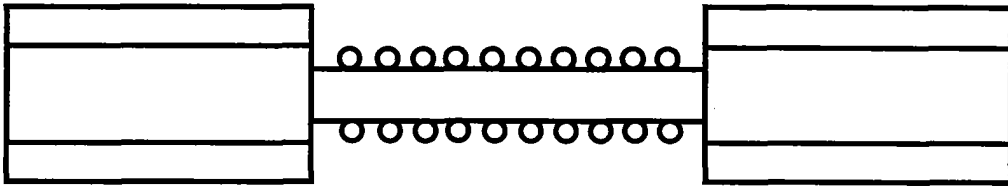


图 7