

文章编号:1001-5078(2024)11-1791-08

· 光纤传感及光通讯技术 ·

长周期光纤光栅生物检测技术研究进展

杜永东¹, 张汇元², 王少杰³, 杨艳¹, 杨俊慧¹, 蔡雷¹, 李秋顺¹

(1. 齐鲁工业大学(山东省科学院)生物研究所, 山东 济南 250103; 2. 长春理工大学 光电工程学院 光学工程系, 吉林 长春 130022;
3. 山东省农业机械试验鉴定站, 山东 济南 250013)

摘要:长周期光纤光栅通过纤芯基模与包层模之间的耦合感应环境介质的变化, 从而实现对外界环境的感知。其具有灵敏度高、体积小、背向反射低、抗电磁干扰等优点, 已被应用于食品安全、环境检测、疾病诊断等各个领域。本文对近年来长周期光纤光栅在生物检测技术方面的应用进展做了总结, 首先阐明了长周期光纤光栅生物检测的原理, 其次, 介绍了长周期光纤光栅表面生物功能膜的常用固定方法, 然后对长周期光纤光栅在 DNA、葡萄糖、细菌、癌症、病毒等生物物质检测方面的应用进行了总结。最后, 分析了目前长周期光纤光栅在生物检测技术方面所面临的挑战, 并对长周期光纤光栅生物检测技术的未来发展做了展望。

关键词:长周期光栅; 光纤; 生物检测; 进展

中图分类号: TN247; TH74 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1001-5078.2024.11.021

Research progress in biodetection technology based on long period fiber grating

DU Yong-dong¹, ZHANG Hui-yuan², WANG Shao-jie³, YANG Yan¹, YANG Jun-hui¹,
CAI Lei¹, LI Qiu-shun¹

(1. Biology Institute, Qilu University of Technology (Shandong Academy of Sciences), Ji'nan 250103, China;
2. Department of Optical Engineering, School of Opto-Electronic Engineering, Changchun University of Science and Technology, Changchun 130022, China; 3. Shandong Agricultural Machinery Test and Appraisal Station, Ji'nan 250013, China)

Abstract: Long period fiber gratings (LPFGs) can sense changes in the environmental medium through the coupling between core fundamental modes and cladding modes, thereby achieving perception of the external environment. They have many advantages such as high sensitivity, small size, low back reflection, and resistance to electromagnetic interference, etc., and have been applied in various fields such as food safety, environmental detection, disease diagnosis, and so on. In this paper, the progress of the application of LPFGs in biological detection technology in recent years is summarized. Firstly, the principle of LPFGs for biological detection is elucidated. Secondly, the common fixing methods of the biological functional films on the surface of LPFGs are introduced, and then the applications of LPFGs in the detection of biological substances such as DNA, glucose, bacteria, cancer, and viruses are summarized. Finally, the challenges faced by LPFGs in biological detection technology are analyzed, and the future development of LPFGs in biological detection technology is prospected.

Keywords: long-period grating; fiber; biological detection; progress

基金项目:国家重点研发计划项目(No. 2022YFC2403500); 国家重大科研仪器研制项目(No. 62027825); 山东省自然科学基金项目(No. ZR2019MC069)资助。

作者简介:杜永东(1998-), 男, 硕士研究生, 主要从事纳米光电生化分析等方面的研究。E-mail: 2735405898@qq.com

通讯作者:李秋顺(1969-), 男, 博士, 副研究员, 主要从事纳米光子生物技术等方面的研究。E-mail: liqs@sdas.org

收稿日期: 2024-02-09; **修订日期:** 2024-05-17

1 引言

光纤由于具有良好的抗电磁干扰、抗酸碱腐蚀、远距离实时监测等优点,在生物检测方面具有良好的应用。目前,用于生物检测的光纤技术主要有光纤干涉仪^[1]、光纤表面等离子体共振^[2]、布里渊拉曼散射^[3]、布拉格光栅^[4]、长周期光纤光栅^[5]等。

光纤干涉仪的灵敏度通常较低,为了提高其灵敏度,通常需要进行后处理,如锥形加工和蚀刻等^[6],但这会降低器件的抗机械强度。而且光纤干涉仪由多路光纤组成,易受外界环境干扰,增加了系统的复杂性和不稳定性。光纤表面等离子体共振是一种具有高灵敏度的技术,但这种技术依赖于金属薄膜,而金属薄膜在光纤结构中存在不稳定和高损耗问题。布里渊拉曼散射传感器具有灵敏度高、实时监测和非侵入性等优点,但也存在着系统设计复杂、成本高和信号处理复杂等缺点^[3]。光纤布拉格光栅结构简单、易于制造、稳定性高,但其对外部的折射率变化不敏感,通常仅仅被用于对温度、应力和应变等物理量的测量^[7]。

长周期光纤光栅(Long Period Fiber Gratings, LPFGs)是将光前向传输的纤芯基模与同向传输的包层模耦合的一类无源光学器件。与上述光纤生物检测技术相比,LPFG 对周围折射率的变化更灵敏^[5],且具有背向反射低、插入损耗少等优点,因此,LPFG 非常适合检测生物物质。2000 年,DeLisa 等人首次将 LPFG 用于检测生物物质 IgG^[8],开启了 LPFG 生物检测技术的开发之旅。随着科研工作者的不断开发,迄今为止,LPFG 已被用于 DNA^[9]、蛋白质^[10]、病毒^[11]等许多生物物质的检测。

本文对 LPFG 在生物检测技术方面的应用进展做了简要总结。首先阐述了 LPFG 的检测原理,其次,介绍了 LPFG 表面的生物敏感膜的固定方法,再者,总结了 LPFG 在生物检测方面的应用,最后,对 LPFG 生物检测技术未来的发展作了展望。

2 长周期光纤光栅生物检测原理

长周期光纤光栅是通过周期性调制光纤纤芯折射率制作而成,其能将前向传输的纤芯基模与同向传输的包层模耦合,根据耦合模理论,模式耦合相位匹配条件可表示如下^[12-13]:

$$\lambda_m = (n_{\text{eff}}^{\text{co}} - n_{\text{eff}}^{\text{cl},m})\Lambda$$

式中, λ_m 为 m 阶包层模谐振峰波长; $n_{\text{eff}}^{\text{co}}$ 、 $n_{\text{eff}}^{\text{cl},m}$ 分别为光纤纤芯基模和 m 阶包层模的有效折射率; Λ 为 LPFG 的周期。从上式可以看出,纤芯基模可以与多个不同阶包层模耦合,因而在透射谱中可以产生两个或多个不同的损耗峰^[14]。

LPFG 生物检测装置一般主要由光源、微流控器件、长周期光栅光纤、光谱仪等组成,如图 1 所示。光源发出的光沿着光纤传播,经过微流控器件中的 LPFG,光栅表面的生物识别元件(如抗体、DNA 探针、酶等)与待检测的生物分子之间发生特异性相互作用,进而引起 LPFG 透射光谱的变化^[15]。通过谐振峰强度、谐振波长等信号的变化,可以推知和判断待测物质及其浓度,从而实现 LPFG 对生物物质的检测。

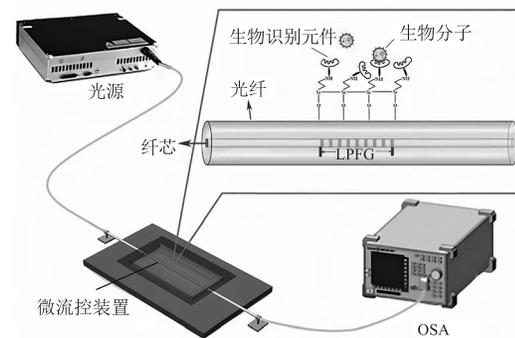


图 1 LPFG 生物检测示意图

Fig. 1 Schematic diagram of long period fiber grating bioassay

3 长周期光纤光栅表面生物敏感元件的固定

将生物敏感元件(如酶、靶 DNA、抗体等)牢固地结合在 LPFG 表面,可以提高生物元件的稳定性、活性和使用的可重复性。生物元件的固定是至关重要的,它直接关系到 LPFG 对生物物质检测的性能和检测的灵敏度。生物敏感元件常见的固定方法有吸附法、包埋法、共价键合法、层层自组装法、生物素-链霉亲和素法和交联法等。

3.1 吸附法

吸附法是指通过范德华力、氢键、离子键、配位键等非共价相互作用将生物分子吸附粘附到固体基质表面的方法。这种方法一般不需要对生物分子进行专门修饰、对生物分子的活性影响较小、成本低、实验条件温和。早在 2007 年 Nanduri 等人就利用噬菌体与 β -半乳糖苷酶的相互作用把 β -半乳糖苷酶吸附在石英晶体微天平表面,用于噬菌体的检测^[16]。2013 年, Moyo 研究组通过静电相互作用,以玉米穗子-多壁碳纳米管复合材料作为基底,成功

将辣根过氧化物酶吸附到玻碳电极表面^[17]。但吸附法存在固定的敏感元件稳定性相对较弱、易脱落、使用寿命短等缺点,导致后续生物特异性结合效率低,在实际应用中不够理想。

3.2 共价键合法

共价键合法是指通过化学官能团(如氨基、羧基、羟基等)将生物活性分子共价偶联到固体基质表面的方法。这种方法的特点是生物活性分子与基底结合牢固,不易脱落降解,使用寿命长。这种方法能显著增强生物元件的稳定性,维持生物元件的活性,提升生物元件的抗洗脱性能,提高生物检测的可重复性。因此,共价固定法被广泛应用于多种生物元件的固定。2015年,Chen等人利用1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳酰亚胺和咪唑试剂使氨基硅化光纤表面和寡核苷酸上的5'-磷酸基团之间形成磷酸胺共价键,将探针寡核苷酸共价偶联固定在光纤表面^[18],如图2所示。

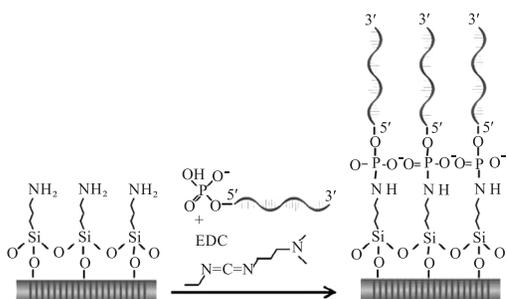


图2 寡核苷酸固定到氨基化光纤表面示意图

Fig.2 Schematic representation of oligonucleotides immobilized onto the surface of an aminated optical fiber

2019年,Feizabadi 研究组利用N-羟基琥珀酰亚胺将多壁碳纳米管的羧基转化为丁二酰酯,并通过丁二酰酯与 γ -氨基丁酸的氨基端发生共价反应形成酰胺键。然后以同样的方式激活 γ -氨基丁酸的羧基端的羧基,被激活后的羧基与辣根过氧化物酶表面的氨基形成酰胺键,将辣根过氧化物酶牢固地固定得多壁碳纳米管表面^[19]。Hu等人将共价键合法用于检测肿瘤标志物CEA蛋白探针的固定。他们将光纤浸泡在5% APTES酒精溶液中,通过APTES与光纤表面的羟基发生反应而形成氨基。然后将光纤浸泡在5%戊二醛溶液中,使光纤表面与醛基相连。最后将光纤浸入抗CEACAM5抗体溶液中1h,将该抗体共价结合在光纤表面^[20],如图3所示。

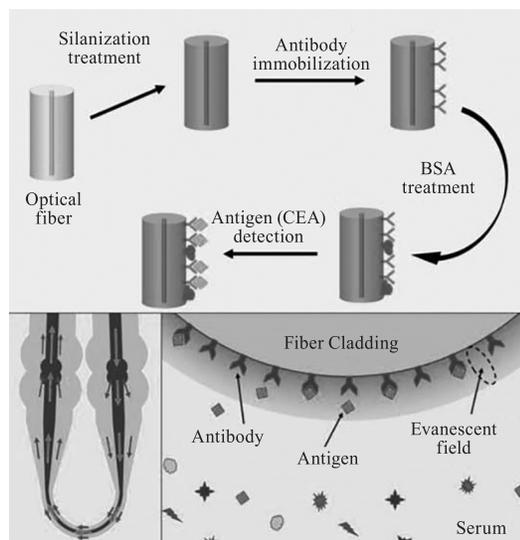


图3 光纤表面固定抗体过程示意图

Fig.3 Schematic diagram of the process of fixing antibodies on the surface of an optical fiber

共价键合法的缺点是生物活性分子固定过程繁琐复杂,生物分子的活性可能受化学反应条件(如温度、pH值等)的影响而降低。化学修饰过程还可能导致生物分子部分失活或完全失活,且化学共价固定的过程和方式也可能会降低生物活性分子对待测物的选择性。

3.3 层层自组装法

静电层层自组装是基于带相反电荷的物质之间的静电相互作用,在基底表面交替沉积形成多层超薄膜的技术。自组装多层膜是由两种或多种互补的分子层交替组成的有序的、可控的多层结构,可以改善生物元件固定的稳定性和膜的生物相容性。2021年Correia等人将带负电的叶酸和带正电的聚烯丙胺盐酸盐交替组装在氧化铟锡电极上,形成多层膜,用于叶酸受体的检测^[21]。层层自组装法操作简便,不受基底形状和环境温度的影响,但强酸强碱高浓度盐会破坏自组装薄膜形状、性能及膜中生物分子的稳定性和生物活性。

3.4 生物素-链霉亲和素法

生物素-链霉亲和素法是指利用生物素与链霉亲和素之间强大的非共价亲和能力($K = 1.0 \times 10^{15}$)固定生物敏感元件^[22]。2020年,Xia研究组通过生物素与链霉亲和素之间的强相互作用,将生物素化Asp-Glu-Val-Asp的肽底物固定在金电极表面^[23]。2023年,Murillo等人将生物素分子附着在抗牛血清白蛋白抗体上,然后利用生物素-链霉亲和素的相

互作用进行增强干涉,结果显示使用生物素化抗体比非生物素化形式的传感器灵敏度增强了四倍^[22]。但由于生物素-链霉亲和素法使用了链霉亲和素蛋白,固定生物元件的使用寿命有限。

3.5 包埋法

包埋法是指将生物活性材料包埋并固定在溶胶-凝胶或高分子聚合物三维空间网状结构基质中的一种方法。此方法的优点是一般不产生化学修饰,包埋过程对生物分子的活性影响较小。2007年,Di等人制备了一种二氧化硅溶胶-凝胶薄膜,并将氧化物歧化酶和金纳米粒子固定在二氧化硅溶胶-凝胶网络中,从而制备出氧化物歧化酶生物传感器^[24]。Somchob等人利用聚[2-甲基丙烯酰氧乙基磷胆碱-共-N-甲基丙烯酰氧乙基酪氨酸甲酯]合成了可控交联的PMM两性离子共聚物,并将葡萄糖氧化酶和乳酸氧化酶包埋于PMM聚合物三维空间网状结构中,保持了葡萄糖氧化酶和乳酸氧化酶的稳定性和生物活性^[25]。包埋法虽然能保持生物分子的活性,但分子量大的生物分子在凝胶网格内扩散较为困难,这一缺点严重影响了生物活性分子后续与相应待测物的结合与识别。

4 长周期光纤光栅在生物检测方面的应用

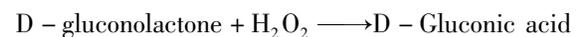
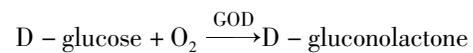
4.1 DNA检测方面的应用

DNA是生物体内携带遗传信息的主要大分子,DNA检测可用于疾病诊断和预测、亲子鉴定、药物个体化治疗、法医学、基因编辑等众多领域。因此,DNA检测成为LPFG的主要应用方向之一。2004年,Yang等人用吸附法将单链DNA固定化在光纤的表面,制作出了一种基于长周期光栅的DNA传感器,通过光学实时监测检测单链DNA与目标之间的相互作用。结果显示,谐振峰波长红移0.178 nm^[9]。2009年,Soo等人先是通过光刻工艺在侧面抛光的光纤表面形成LPFG,然后用吸附法将聚L-赖氨酸包覆在LPFG表面,随后通过聚L-赖氨酸与DNA的静电吸附作用,将带负电荷的单链DNA探针固定在光栅光纤表面,单链DNA探针和单链靶DNA结合后,共振波长发生红移,DNA杂交后的总波长位移为1.82 nm^[26]。2016年,Chen等人基于双峰长周期光栅光纤利用三乙氧基硅烷将5'-磷酸化寡核苷酸共价固定在光栅上,检测到的

寡核苷酸浓度为4 nM,灵敏度提高了50倍^[27]。2017年,Czamecka等人设计的长周期光栅光纤可以检测0.1~10 pM浓度的DNA^[28]。

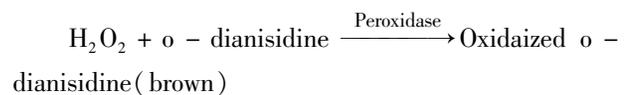
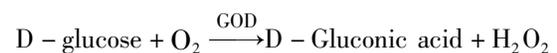
4.2 葡萄糖检测方面的应用

由于LPFG实时监测、稳定可靠的优势,其在葡萄糖检测方面已取得了可喜的进展。2008年,Sun等人利用溶胶-凝胶包埋法将葡萄糖氧化酶固定在LPFG表面,用于检测葡萄糖的浓度^[29]。葡萄糖氧化酶(GOD)和D-葡萄糖有两种反应机理。第一种是D-葡萄糖分子在葡萄糖氧化酶的催化下最终形成葡糖糖酸(D-gluconic acid),原理如下:



结果显示,随着葡萄糖浓度的增加,LPFG的波长向蓝色方向移动,长周期光栅对葡萄糖的响应灵敏度系数为39.8 mM/nm,相关系数为0.9752。

第二种是D-葡萄糖分子在葡萄糖氧化酶的催化下直接形成葡糖糖酸,但是伴有中间产物过氧化氢的产生。接着中间产物将葡萄糖氧化酶试剂盒中无色的邻连茴香胺(o-dianisidine)还原为氧化的棕色的邻连茴香胺。具体反应式如下:



结果显示,在这种情况下,长周期光栅对葡萄糖的响应灵敏度系数和相关系数分别为93.5 mM/nm和0.9472。

2020年,Wu等人采用光刻工艺制备了一种S形LPFG,然后使用氨基烷基化技术将葡萄糖氧化酶固定在光栅表面,并用于葡萄糖浓度的测定。结果表明,该光栅对0~1 wt%葡萄糖范围内的最佳灵敏度为6.229 dB/wt%,线性度为0.949^[30]。同年,Xu等人首先在LPFG表面涂覆氧化石墨烯,然后利用化学交联法将葡萄糖氧化酶偶联固定在氧化石墨烯涂层上,成功用于葡萄糖的检测,修饰过程如图4所示。该LPFG在0~1.2 mg/mL葡萄糖浓度范围内具有良好的线性响应,灵敏度约为0.77 nm/(mg·mL⁻¹),响应时间仅为2.16 s,且具有良好的选择性,可用于实际样品的检测^[31]。

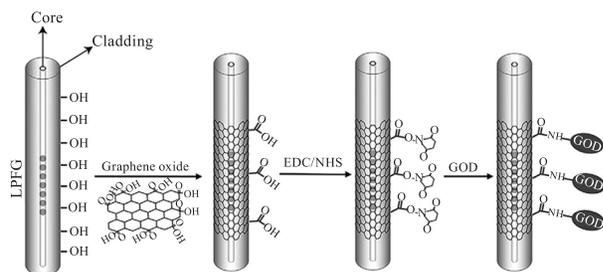


图4 LPFG 涂层表面固定葡萄糖氧化酶示意图

Fig. 4 Schematic representation of LPFG coated surface immobilized glucose oxidase

4.3 蛋白质检测方面的应用

蛋白质是生命活动的主要承担者,在体内参与了众多生命活动过程,如生长发育、免疫防御、信号转导、细胞凋亡等。许多研究者将 LPFG 用于蛋白的检测。2023 年, Li 等人将聚多巴胺-氧化石墨烯沉积在 LPFG 表面。这些沉积材料具有大的比表面积,可以提供了大量的结合位点来吸附血红蛋白。该 LPFG 对血红蛋白的灵敏度为 3.14 mg/mL,对血红蛋白的检测限可达 0.057 mg/mL^[10]。2023 年, Kang 等人采用了 CO₂ 激光加热法制备了锥形 LPFG,然后在 1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基)碳二亚胺和 N-羟基琥珀酰亚胺活化下将氧化石墨烯沉积在光栅表面,用于胃蛋白酶的检测,如图 5 所示。

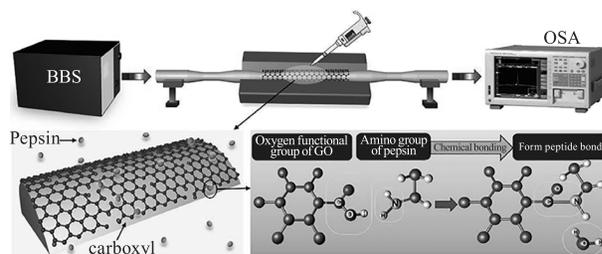


图5 检测胃蛋白酶的实验系统和检测原理示意图

Fig. 5 Schematic diagram of the experimental system and assay principle for the detection of pepsin

该传感器对胃蛋白酶的有效高灵敏检测范围为 1 ~ 1000 ng/ml,检测限达到 25.79 ng/ml^[32]。该传感器在多次使用时具有很高的可靠性。严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 型 (SARS-CoV-2) 引起的新型冠状病毒疾病 (新冠肺炎) 曾在全球范围内威胁到人类健康。快速高灵敏地直接检测 SARS-CoV-2,可以给治疗新冠肺炎的医疗团队提供有价值的信息。2021 年, Lee 研究组利用 CO₂ 激光制作了相移长周期光纤光栅 (PS-LPFG),然后通过 APTES 和 GA 化学修饰将 SARS-CoV-2 刺突抗体交联固定在 LPFG

表面,成功地实现了对 SARS-CoV-2 刺突蛋白无标记选择性检测。该传感器不受外部温度的干扰,并具有良好的重复使用性和存储稳定性^[33]。

4.4 细菌检测方面的应用

自然界存在许多细菌如金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、链球菌等,严重地危害着人们的健康,快速可靠的细菌检测对维护人们的健康具有重要意义。近年来,许多科研工作者尝试将 LPFG 用于细菌的检测。2019 年, Yang 等人采用纳米聚电解质涂层和黄色葡萄球菌抗体将 LPFG 表面进行功能化,实现了 LPFG 对金黄色葡萄球菌的无标记快速检测,在 30 分钟的短时间内能检测低至 224 CFU/mL 浓度的金黄色葡萄球菌^[34]。2012 年, Tripathi 等人利用 APTES 和 GA 将 T4 噬菌体共价固定在 LPFG 表面,并用于大肠杆菌的检测。该 LPFG 最低能检测到 10³ cfu/ml 浓度的大肠杆菌,实验精度大于 99 %^[35]。2022 年 Gan 等人从鸡蛋中提取出蛋黄抗体 (IgY),然后用戊二醛将 IgY 交联固定在 LPFG 表面,利用金黄色葡萄球菌与 IgY 抗体之间否的免疫反应来检测金黄色葡萄球菌。结果表明,该光栅对金黄色葡萄球菌的检测具有良好的选择性和敏感性,检出限约为 33 CFU/ml,检测时间约为 20 min。该方法可以满足食品安全控制现场筛选微量致病菌的需要^[36]。

4.5 维生素方面的应用

维生素是人和动物为维持正常的生理功能的必需的一类微量有机物质,其参与人体的生化反应,调节人体的代谢功能,在人体生长、代谢、发育过程中发挥着重要作用。如果维生素摄入不足,会导致人体新陈代谢失去平衡,免疫力下降,并可能导致营养不良,患各种疾病。因此,维生素检测有助于预防维生素缺乏症及其相关疾病。2021 年, Esposito 等人在具有 W 型折射率分布的双包层光纤中写入 LPFG,然后通过外部包层的化学蚀刻,使器件的工作点被调谐到模式转换区域。该 LPFG 的灵敏度高达 1400 nm/RIU,谐振带共振深度高于 11 dB。随后用浸渍镀膜法在光栅表面沉积氧化石墨烯,再用 EDC/NHS 交联剂将 25-羟基维生素 D3 特异性抗体固定在 LPFG 表面,用于检测维生素 D3,检测示意图如图 6 所示。结果表明,该 LPFG 在 1 ~ 1000 ng/mL 临床相关浓度范围内,检测限低于 1.0 ng/mL^[37]。

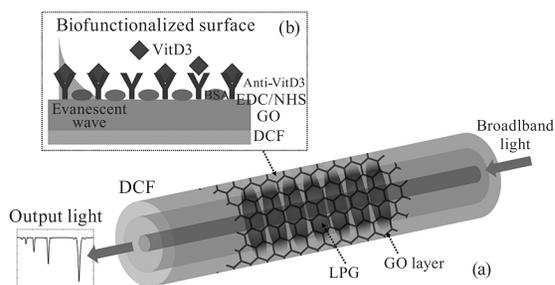


图6 W型折射率分布的双包层光纤中LPFG检测维生素D3示意图

Fig. 6 Schematic diagram of long period fiber grating detection vitamin D3 in double clad fiber with W-type refractive index distribution

4.6 病毒方面的应用

病毒会影响人体或其他动物的免疫系统功能、损伤器官组织、导致疾病发生、增加患癌的风险等,严重时还会危及生命安全。因此,快速可靠地检测病毒至关重要。2021年,Luo等人通过吸附法将氧化石墨烯功能膜涂覆在LPFG表面,并用EDC/NHS双功能交联剂在LPFG的氧化石墨烯表面固定抗H5N1单克隆抗体,用于检测禽流感病毒H5N1。该LPFG对H5N1病毒的检测范围为1 ng/ml ~ 25 μ g/ml,检测限低至1.05 ng/mL^[11],并对H5N1病毒显示出高度的特异性。由于病毒在生产 and 储存中存在风险,2017年Janczuk-Richter研究组采用T7噬菌体作为病毒的替代品,他们首先制备了灵敏度为 4.3×10^3 nm/RIU的LPFG,然后用(3-三乙氧基硅丙基)丁二酸酐将抗T7抗体固定于光栅表面,用于检测T7噬菌体。该光栅对T7噬菌体具有良好的选择性,检测限小于 5×10^3 PFU/mL^[38]。2020年,他们进一步制备了灵敏度为2000 nm/RIU的LPFG,通过在光栅表面修饰抗诺如病毒主外壳蛋白的抗体,以相似的方法无标记地检测了诺如病毒,检测限达到1 ng/mL^[39]。

4.7 其他方面的应用

三酰甘油酯又称甘油三酯,可用于辅助诊断动脉粥样硬化、糖尿病、肾病综合征、脑梗塞等多种疾病。Baliyan等人用点对点方法在光敏硼锆共掺杂光纤上制备了LPFG,然后用APTES使光栅表面氨基化,再通过与脂肪酶的羧基共价结合将脂肪酶固定于光栅表面,用于检测三酰甘油酯。结果表明,该LPFG响应时间短,在37°C的温度和7.4的pH值条件下,在1 min内就给出最佳响应,对三酰甘油酯显示出0.5 nm/mM的高灵敏度和17.71 mg/dL的低检测限。并对三酰甘油酯表现出高度的特异性,

不受血清中许多其他干扰物质的影响^[40]。

胆固醇是人体不可或缺的成分,它在体内有许多功能,可以形成胆酸、参与形成细胞膜、合成荷尔蒙等。然而,如果胆固醇过高,也会对身体有害,会引起动脉硬化和胆结石等各种疾病。Mathews等人将LPFG用于检测胆固醇。该LPFG在500 ppm至4000 ppm的胆固醇浓度范围内显示出良好的线性响应,对胆固醇的灵敏度约为2.1 pm/ppm。由于正常人的胆固醇水平在1400 ~ 2000 ppm的范围,该LPFG对于胆固醇的检测有望商业化^[41]。

微囊藻毒素LR(MC-LR)是一种水中藻类分泌的有毒物质,长期饮用含过量MC-LR的水会引发肝癌,因此对MC-LR的检测十分必要。2019年Tripathi等人首先通过涂覆适当厚度的金层来增强LPFG传感器的灵敏度(3891.5 nm/RIU),然后将作为生物受体的巯基化MC-LR靶向适配体共价固定在LPFG表面,利用MC-LR与DNA适配体的特异性结合,将LPFG用于MC-LR毒素的检测。结果显示,当MC-LR浓度在5 ~ 250 nM之间变化时,LPFG的共振波长位移在0.02 ~ 1.6 nm之间,检测限为5 ng/mL^[42]。

5 总结与展望

本文对LPFG在生物检测技术方面的应用做了概述,并介绍了LPFG表面生物敏感元件的常用固定方法。虽然LPFG在生物检测方面取得了很大的进展,但是目前面临着一些挑战,期待改进:(1)电化学传感器对生物物质的检测已达到pM或fM数量级,与电化学传感器等其他检测技术相比,LPFG的灵敏度还有待进一步提高。要实现LPFG对生物物质的高灵敏检测,需要在制作方法及制作工艺等方面改进其灵敏度。(2)自然界中生物样品众多,目前,LPFG在生物检测方面的应用还非常有限,还需要在检测生物种类的多样性方面下功夫。(3)LPFG的制作方法已从CO₂激光刻制技术、紫外激光刻制技术发展到了飞秒激光制作技术,但制作成本较高,制作需要的实验设备和实验条件较复杂。如何改进LPFG的制作工艺和降低LPFG制作的成本,也是需要解决的一大问题。(4)LPFG对生物待测物的选择性,特别是在复杂生物体系中的应用,也仍然需要改进。LPFG体积小,易集成,可远距离传输,可快速实时反馈监测信号,在生物检测领域有着巨大的潜力。随着科技的进步和科研工作者的进一

步研发,有望实现 LPFG 对生物样品多模式、多通道的检测,在癌症诊断、药物筛选、食品检测等诸多领域发挥出更大作用。

参考文献:

- [1] Li X, Nguyen L V, Zhao Y, et al. High-sensitivity Sagnac-interferometer biosensor based on exposed core microstructured optical fiber [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2018, 269: 103 – 109.
- [2] Ribeiro J A, Sales M G F, Pereira C M. Electrochemistry combined-surface plasmon resonance biosensors: a review [J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2022, 157: 116766.
- [3] Jebakumari K A E, Murugasenapathi N K, Peixoto L P F, et al. Surface-enhanced Raman scattering in biosensing technologies [M]//*Health and Environmental Applications of Biosensing Technologies*. Elsevier, 2024: 355 – 391.
- [4] Ngiejunghwen L A, Hamdaoui H, Chen M Y. Polymer optical fiber and fiber Bragg grating sensors for biomedical engineering applications: a comprehensive review [J]. *Optics & Laser Technology*, 2024, 170: 110187.
- [5] Bandyopadhyay S, Biswas P, Chiavaioli F, et al. Long-period fiber grating: a specific design for biosensing applications [J]. *Applied Optics*, 2017, 56(35): 9846 – 9853.
- [6] Caldas P, Rego G. Optical fiber interferometers based on arc-induced long period gratings at INESC TEC [J]. *Sensors*, 2021, 21(21): 7400.
- [7] Zhang A P, Gao S, Yan G, et al. Advances in optical fiber Bragg grating sensor technologies [J]. *Photonic Sensors*, 2012, 2: 1 – 13.
- [8] DeLisa M P, Zhang Z, Shiloach M, et al. Evanescent wave long-period fiber Bragg grating as an immobilized antibody biosensor [J]. *Analytical Chemistry*, 2000, 72(13): 2895 – 2900.
- [9] Yang J, Xu C Q, Nutiu R, et al. Immobilized DNA biosensor based on evanescent wave long-period fiber gratings [J]. *Proceedings of SPIE-the International Society for Optical Engineering*, 2004, 5578.
- [10] Li Y, Du M, He S, et al. Sensitive label-free hemoglobin detection based on polydopamine functionalized graphene oxide coated micro-tapered long-period fiber grating [J]. *Optik*, 2023, 275: 170626.
- [11] Luo B, Liu Z, Wang X, et al. Dual-peak long period fiber grating coated with graphene oxide for label-free and specific assays of H5N1 virus [J]. *Journal of Biophotonics*, 2021, 14(1): e202000279.
- [12] Vengsarkar A M, Pedrazzani J R, Judkins J B, et al. Long-period fiber-grating-based gain equalizers [J]. *Optics Letters*, 1996, 21(5): 336 – 338.
- [13] Shu X, Zhang L, Bennion I. Sensitivity characteristics of long-period fiber gratings [J]. *Journal of Lightwave Technology*, 2002, 20(2): 255.
- [14] Du C, Wang Q, Zhao S, et al. Biological sensors based on long period fiber grating [J]. *Optics & Laser Technology*, 2023, 158: 108936.
- [15] Liu F, Zhang X, Li K, et al. Discrimination of bulk and surface refractive index change in plasmonic sensors with narrow bandwidth resonance combs [J]. *ACS Sensors*, 2021, 6(8): 3013 – 3023.
- [16] Nanduri Viswaprakash, Sorokulova Iryna B, Samoylov Alexandre M, et al. Phage as a molecular recognition element in biosensors immobilized by physical adsorption [J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2007, 22(6): 986 – 992.
- [17] Moyo M. Horseradish peroxidase biosensor to detect zinc ions in aqueous solutions [J]. *Open Journal of Applied Biosensor*, 2014, 3(1): 31001.
- [18] Chen X, Liu C, Hughes M D, et al. EDC-mediated oligonucleotide immobilization on a long period grating optical biosensor [J]. *Journal of Biosensors and Bioelectronics*, 2015, 6(2): 1000173.
- [19] Feizabadi M, Soleymanpour A, Faridnouri H, et al. Improving stability of biosensor based on covalent immobilization of horseradish peroxidase by γ -aminobutyric acid and application in detection of H_2O_2 [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, 136: 597 – 606.
- [20] Hu J, He P, Zhao F, et al. Magnetic microspheres enhanced peanut structure cascaded lasso shaped fiber laser biosensor for cancer marker-CEACAM5 detection in serum [J]. *Talanta*, 2024, 271: 125625.
- [21] Correia A R, Sampaio I, Comparetti E J, et al. Optimized PAH/Folic acid layer-by-layer films as an electrochemical biosensor for the detection of folate receptors [J]. *Bioelectrochemistry*, 2021, 137: 107685.
- [22] Murillo A M M, Holgado M, Laguna M. Reports on the sensitivity enhancement in interferometric based biosensors by biotin-streptavidin system [J]. *Heliyon*, 2023, 9(12): e23123.
- [23] Xia N, Huang Y, Cui Z, et al. Impedimetric biosensor for assay of caspase-3 activity and evaluation of cell apoptosis using self-assembled biotin-phenylalanine network as signal enhancer [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2021, 14(1): e202000279.

- 2020,320:128436.
- [24] Di J, Peng S, Shen C, et al. One-step method embedding superoxide dismutase and gold nanoparticles in silica sol-gel network in the presence of cysteine for construction of third-generation biosensor [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2007, 23(1):88–94.
- [25] Somchob B, Promphet N, Rodthongkum N, et al. Zwitterionic hydrogel for preserving stability and activity of oxidase enzyme for electrochemical biosensor [J]. *Talanta*, 2024, 270:125510.
- [26] Soo J H, No P K, Kim J P, et al. Sensitive DNA biosensor based on a long-period grating formed on the side-polished fiber surface [J]. *Opt. Express*, 2009, 17(5):3855–3860.
- [27] Chen X, Liu C, Cardoso M R, et al. Label-free oligonucleotide biosensor based on dual-peak long period fiber grating [C]//*Optical Fibers and Sensors for Medical Diagnostics and Treatment Applications XVI*. SPIE, 2016, 9702:140–145.
- [28] Czarnecka K H, Dominik M, Janczuk-Richter M, et al. Specific detection of very low concentrations of DNA oligonucleotides with DNA-coated long-period grating biosensor [C]//*Optical Fiber Sensors Conference*. IEEE, 2017.
- [29] Sun J, Ho H L. Glucose optical biosensor with sol-gel-coated long-period gratings [J]. *Proceedings of SPIE-the International Society for Optical Engineering*, 2008, 7134:713443–713443–6.
- [30] Wu C W. S-shaped long period fiber grating glucose concentration biosensor based on immobilized glucose oxidase [J]. *Optik*, 2020, 203:163960.
- [31] Xu B, Huang J, Ding L, et al. Graphene oxide-functionalized long period fiber grating for ultrafast label-free glucose biosensor [J]. *Materials Science and Engineering:C*, 2020, 107:110329.
- [32] Kang X, Wang R, Jiang M, et al. A label-free biosensor for pepsin detection based on graphene oxide functionalized micro-tapered long period fiber grating [J]. *Sensors and Actuators Reports*, 2023, 5:100139.
- [33] Lee S L, Kim J, Choi S, et al. Fiber-optic label-free biosensor for SARS-CoV-2 spike protein detection using bio-functionalized long-period fiber grating [J]. *Talanta*, 2021, 235:122801.
- [34] Yang F, Chang T L, Liu T, et al. Label-free detection of *Staphylococcus aureus* bacteria using long-period fiber gratings with functional polyelectrolyte coatings [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2019, 133:147–153.
- [35] Tripathi Saurabh Mani, Bock Wojtek J, Mikulic Predrag, et al. Long period grating based biosensor for the detection of *Escherichia coli* bacteria [J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2012, 35(1):308–312.
- [36] Gan W, Xu Z, Li Y, et al. Rapid and sensitive detection of *Staphylococcus aureus* by using a long-period fiber grating immunosensor coated with egg yolk antibody [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2022, 199:113860.
- [37] Esposito F, Sansone L, Srivastava A, et al. Label-free detection of vitamin D by optical biosensing based on long period fiber grating [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2021, 347:130637.
- [38] Janczuk-Richter M, Dominik M, Roźniecka E, et al. Long-period fiber grating sensor for detection of viruses [J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2017, 250:32–38.
- [39] Janczuk-Richter M, Gromadzka B, Richter Ł, et al. Immunosensor based on long-period fiber gratings for detection of viruses causing gastroenteritis [J]. *Sensors*, 2020, 20(3):813.
- [40] Baliyan A, Sital S, Tiwari U, et al. Long period fiber grating based sensor for the detection of triacylglycerides [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2016, 79:693–700.
- [41] Mathews C B, Libish T M, Linesh J, et al. A Long Period Grating based biosensor for the detection and estimation of cholesterol [C]//*International Conference on Fibre Optics and Photonics*. Optica Publishing Group, 2012.
- [42] Tripathi S M, Dandapat K, Bock W J, et al. Gold coated dual-resonance long-period fiber gratings (DR-LPFG) based aptasensor for cyanobacterial toxin detection [J]. *Sensing and Bio-Sensing Research*, 2019, 25:100289.