



## (12)实用新型专利

(10)授权公告号 CN 208520876 U

(45)授权公告日 2019.02.19

(21)申请号 201820613394.1

(22)申请日 2018.04.27

(73)专利权人 山西大学

地址 030051 山西省太原市小店区坞城路  
92号

(72)发明人 孙丹丹 李吴璇

(74)专利代理机构 太原市科瑞达专利代理有限  
公司 14101

代理人 李富元

(51)Int.Cl.

G01N 33/532(2006.01)

G01N 33/574(2006.01)

G01K 11/32(2006.01)

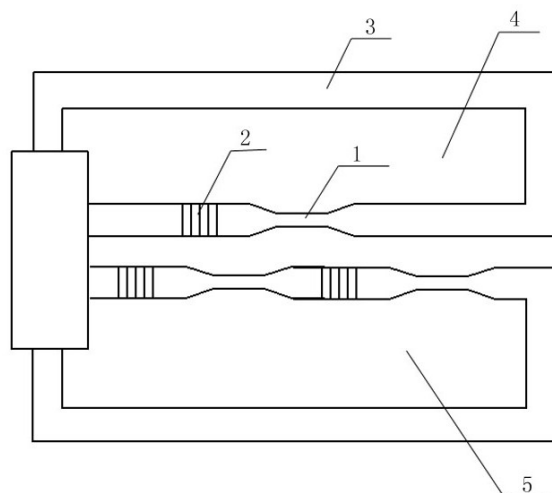
权利要求书1页 说明书4页 附图1页

### (54)实用新型名称

一种免标记干涉型微纳光纤乳腺癌标志物  
免疫生物传感器

### (57)摘要

本实用新型涉及光纤生物技术领域,特别涉及光纤生物传感器领域。一种免标记干涉型微纳光纤乳腺癌标志物免疫生物传感器,由在同一根光纤上形成串联结构的干涉型微纳光纤器件1和光纤光栅器件2组成,干涉型微纳光纤器件1通过熔接机对光纤熔融拉锥加工得到,干涉型微纳光纤器件1中间腰部直径为 $10\mu\text{m}$ ,长度为3mm,两端锥区长度为2mm;光纤光栅器件2为周期为1070.49nm的为长度3mm的光纤布拉格光栅。本实用新型通过在同一根光纤上形成干涉和光栅结构,可实现多参量检测。



1. 一种免标记干涉型微纳光纤乳腺癌标志物免疫生物传感器,其特征在于:由在同一根光纤(3)上形成串联结构的干涉型微纳光纤器件(1)和光纤光栅器件(2)组成,干涉型微纳光纤器件(1)通过熔接机对光纤熔融拉锥加工得到,干涉型微纳光纤器件(1)中间腰部直径为 $10\mu\text{m}$ ,长度为 $3\text{mm}$ ,两端锥区长度为 $2\text{mm}$ ;光纤光栅器件(2)为周期为 $1070.49\text{nm}$ 的为长度 $3\text{mm}$ 的光纤布拉格光栅。

2. 根据权利要求1所述的一种免标记干涉型微纳光纤乳腺癌标志物免疫生物传感器,其特征在于:光纤(3)为直径为 $125\mu\text{m}$ 的石英光纤。

3. 一种免标记干涉型微纳光纤乳腺癌标志物免疫生物传感器,其特征在于:由并联结构的两个检测单位构成,两个检测单元的两头都连接到检测设备上,第一检测单元(4)由一根光纤(3)上形成串联结构的干涉型微纳光纤器件(1)和光纤光栅器件(2)组成,第二检测单元(5)由一根光纤(3)上形成串联结构的干涉型微纳光纤器件(1)、光纤光栅器件(2)、干涉型微纳光纤器件(1)、光纤光栅器件(2)组成,干涉型微纳光纤器件(1)通过熔接机对光纤熔融拉锥加工得到,干涉型微纳光纤器件(1)中间腰部直径为 $10\mu\text{m}$ ,长度为 $3\text{mm}$ ,两端锥区长度为 $2\text{mm}$ ;光纤光栅器件(2)为周期为 $1070.49\text{nm}$ 的为长度 $3\text{mm}$ 的光纤布拉格光栅。

4. 根据权利要求3所述的一种免标记干涉型微纳光纤乳腺癌标志物免疫生物传感器,其特征在于:光纤(3)为直径为 $125\mu\text{m}$ 的石英光纤。

## 一种免标记干涉型微纳光纤乳腺癌标志物免疫生物传感器

### 技术领域

[0001] 本实用新型涉及光纤生物技术领域,特别涉及光纤生物传感器领域。

### 背景技术

[0002] 乳腺癌(breast cancer)已成为当今女性最常见的恶性肿瘤之一,是第三大常见癌症,被认为是目前全世界对人类健康与生命威胁较大的恶性肿瘤,给患者本身和家庭都造成了极大的痛苦,也占用了大量的社会资源和财富,成为日益严重的公共卫生问题。为此,各国政府和众多领域的研究人员,均投入了大量的人力物力,以期在乳腺癌研究领域上有所突破。乳腺癌的早期诊断最为重要,其目的在于早发现早治疗,从而减轻患者痛苦和精神、经济负担。癌症生物标志物通常存在于体液中如血液,血清,尿液和肿瘤细胞。测量某些标记物的含量可以有助于确定某些类型的存在或进展癌症。HER2是一种文献记载良好的生物标志物,大约25%-30%的乳腺癌患者伴有HER2的过度表达。乳腺癌标志物检测方法中常用到荧光标记或染色标记,可以提供极高的灵敏度甚至单分子水平。然而,依然存在成本高,程序复杂性和标记影响生物分子本身性质等挑战。因此,以智能化和微型化为特征的现代光纤生物医学传感技术为提升非损伤途径早期乳腺癌诊断的“准确性”和“可实现性”提供有力手段。

[0003] 凭借着近年来的不断进步,光纤传感技术从最初的物理量测量逐渐渗透到生命、化学、医学检测等领域,体现出优越的生物医学检测性能,比如结构小巧灵活、低成本、可远程检测、抗电磁干扰、可复用、生物兼容性、灵敏度高、响应快速等。作为一种有前途的光纤传感器件,干涉型微纳光纤传感器提供较强的倏逝波能够完成高灵敏度检测,然而通常在生物传感测量中存在温度交叉敏感,影响检测准确性。因此,同时在实际监控系统中实时检测肿瘤标志物浓度和温度至关重要。

### 发明内容

[0004] 本实用新型所要解决的技术问题是:如何克服现有技术的缺点与不足,构建一种高灵敏度、高特异性、免标记、简便、可在体检测的微型化光纤生物传感器。

[0005] 本实用新型所采用的技术方案是:一种免标记干涉型微纳光纤乳腺癌标志物免疫生物传感器,由在同一根光纤上形成串联结构的干涉型微纳光纤器件1和光纤光栅器件2组成,干涉型微纳光纤器件1通过熔接机对光纤熔融拉锥加工得到,干涉型微纳光纤器件1中间腰部直径为 $10\mu\text{m}$ ,长度为3mm,两端锥区长度为2mm;光纤光栅器件2为周期为1070.49nm的为长度3mm的光纤布拉格光栅。一种免标记干涉型微纳光纤乳腺癌标志物免疫生物传感器,由并联结构的两个检测单位构成,两个检测单元的两头都连接到检测设备上,第一检测单元4由一根光纤3上形成串联结构的干涉型微纳光纤器件1和光纤光栅器件2组成,第二检测单元5由一根光纤3上形成串联结构的干涉型微纳光纤器件1、光纤光栅器件2、干涉型微纳光纤器件1、光纤光栅器件2组成,干涉型微纳光纤器件1通过熔接机对光纤熔融拉锥加工得到,干涉型微纳光纤器件1中间腰部直径为 $10\mu\text{m}$ ,长度为3mm,两端锥区长度为2mm;光纤光

栅器件2为周期为1070.49nm的为长度3mm的光纤布拉格光栅。

[0006] 作为一种优选方式：光纤为直径为125 $\mu$ m的石英光纤。

[0007] 由于干涉型微纳光纤器件的大倏逝场特性提供高灵敏地感知外界环境的变化。干涉型微纳光纤器件1由中间直径均匀的束腰区域和两个锥形过渡区域构成，一个锥形过渡区域激发的基模和高阶模在束腰区域传播，与另一个锥形过渡区域耦合，由于基模和高阶模传输系数不同，在满足干涉条件下才形成干涉条纹。干涉总强度为

$$[0008] \quad I = I_{co} + I_{cl} + 2\sqrt{I_{co}I_{cl}} \cos(\Delta\phi) \quad (1)$$

[0009]  $I_{co}$ 和 $I_{cl}$ 分别为第一基模 $HE_{11}$ 和第二基模 $HE_{12}$ 高阶模的强度。 $\phi$ 是两个干涉模式之间的相位差。

[0010] 干涉型微纳光纤器件感知外界环境的灵敏度公式为

$$[0011] \quad \frac{d\lambda}{dn_{ex}} = \frac{\lambda}{\Gamma} \left( \frac{1}{\Delta n} \frac{d\Delta n}{dn_{ex}} \right) \quad (2)$$

[0012]  $\Gamma = 1 - \frac{\lambda}{\Delta n} \frac{d\Delta n}{d\lambda}$ 为色散因子，对于石英光纤来说一般为负值，体现折射率差和波长之间的关系。 $\Delta n$ 是基模 $HE_{11}$ 和 $HE_{12}$ 高阶模的折射率差。等号右侧括号中依赖于外界环境折射率的变化。外界环境折射率 $n_{ex}$ 增加时，通常 $HE_{12}$ 比 $HE_{11}$ 的有效折射率有更大的增量，因此 $\partial\Delta n/\partial n_{ex} < 0$ 。由公式(2)推得随着外界环境折射率的增加，波长会发生红移(向长波方向漂移)。

[0013] 同时，干涉型微纳光纤器件的温度响应公式为

$$[0014] \quad \frac{d\lambda}{dT} = \frac{\lambda}{\Gamma} \left( \alpha + \frac{\beta_{si}}{\Delta n} \frac{d\Delta n}{dn_{si}} \right) \quad (3)$$

[0015] 其中 $\alpha = 0.55 \times 10^{-6}$ 为石英玻璃的热膨胀系数， $\beta_{si} = dn_{si}/dT = 6 \times 10^{-6}$ 为石英玻璃的热光系数。由计算可知，折射率差随着石英折射率 $n_{si}$ 的增加而减小，而且括号中第二项的值为 $-1.04 \times 10^{-4}$ 。考虑到色散系数 $\Gamma$ 为负值，因此干涉条纹随着温度增加向短波漂移。采用有限元软件计算，在波长1520nm时色散系数 $\Gamma$ 为-0.91，温度响应灵敏度为17.3pm/ $^{\circ}$ C。综上，干涉型微纳光纤器件对外界环境的折射率具有高灵敏度，可以用于乳腺癌肿瘤标志物浓度的检测，但是干涉型微纳光纤器件的温度响应会干扰生物样品的监测结果，这就需要对系统温度进行测定，实时监测生物传感中温度的影响。

[0016] 而光纤光栅传感器件工作在基模模式，对外界环境的折射率变化不敏感，但是其能够响应温度变化，温度灵敏度公式为

$$[0017] \quad \frac{d\lambda_B}{dT} = \lambda_B (\alpha + \beta) \quad (4)$$

[0018] 其中 $\alpha = 0.55 \times 10^{-6}$ 为石英玻璃的热膨胀系数， $\beta_{si} = dn_{si}/dT = 6 \times 10^{-6}$ 为石英玻璃的热光系数，与上述一致。得到光纤光栅传感器件可以作为温度标定计使用。因此，本专利将光纤光栅传感器件引入到干涉型微纳光纤生物传感器中构成一个整体，同时监测肿瘤标志物浓度和系统温度。

[0019] 本实用新型的有益效果是：(1) 本实用新型通过在同一根光纤上形成干涉和光栅

结构,可以同时监测肿瘤标志物浓度和系统温度,可见本实用新型光纤生物传感器的结构紧凑,实现多参量检测;本实用新型光纤生物传感器的直径均为微米或纳米量级的,故本实用新型新型的传感器结构非常的小巧。(2) 本实用新型的光纤生物传感器无需标记,简化程序流程,解决操作专业性强、成本高、背景信号强等问题。可以实时监测生物分子相互作用的响应,能够迅速的对分析物做出评估,并能够再生可重复使用。(3) 本实用新型的光纤生物传感器拥有广阔的应用前景,例如肺癌肿瘤标志物等其他癌症早期诊断。

## 附图说明

[0020] 图1是本实用新型结构示意图。

## 具体实施方式

[0021] 如图1所示(仅看第一检测单元4),一种免标记干涉型微纳光纤乳腺癌标志物免疫生物传感器,包括干涉型微纳光纤器件1和光纤光栅器件2,通过在一根光纤3上制作干涉型微纳光纤器件1和光纤光栅器件2形成级联的光纤传感器;可见本实施例的光纤生物传感器的组成结构和制备过程都非常简单。

[0022] 其中干涉型微纳光纤器件1是将125 $\mu\text{m}$ 石英光纤通过熔接机熔融拉锥加工得到。光纤光栅器件2是193nm准分子激光器结合相位掩模板的方式实现制作,随后用熔融拉锥方法实现干涉型微纳光纤器件制备,这样就实现一根光纤串联两个传感器,故本实施例的光纤传感器的结构非常小巧。

[0023] 其中本发明的干涉型微纳光纤器件1的中间腰部直径为10 $\mu\text{m}$ ,长度为3mm,两端锥区长度为2mm;光纤光栅器件2为长度3mm的光纤布拉格光栅。

[0024] 其中本实施例的干涉型微纳光纤器件1具有大倏逝场特性,其感知外界环境折射率的灵敏性强,其折射率灵敏度为2400nm/RIU,而光纤光栅器件2对外界环境折射率改变不敏感。干涉型微纳光纤器件1和光纤光栅器件2对温度都有一定的响应。所以级联光纤传感器在生物检测过程中,光纤光栅器件2可以作为温度标定计来实时监测系统温度,而干涉型微纳光纤器件1可以高灵敏度检测生物分子相互作用的响应。

[0025] 本实例中采用共价键合法对级联光纤传感器件进行表面功能化处理,同过食人鱼溶液( $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}_2=7:3$ ,体积比)可使光纤表面带有羟基(-OH),之后与硅烷偶联剂APTES连接,而APTES分子上带有 $\text{NH}_2$ -基团,其可以与戊二醛一端的醛基(-CHO)连接,而戊二醛分子另一端的醛基与修饰 $\text{NH}_2$ -基团的乳腺癌肿瘤标志物HER2抗体(浓度10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )结合。之后级联光纤传感器件可以用于监测乳腺癌肿瘤HER2标志物的响应。本实例中光纤传感器实时监测乳腺癌肿瘤标志物浓度(10ng/mL)和系统温度变化的实时输出光谱图,图下方为干涉型微纳光纤器件监测肿瘤标志物的放大图。从图中可以得到60min内肿瘤标志物浓度(10ng/mL)时干涉型微纳光纤器件1的干涉峰向右漂移1.4nm,期间10min内响应非常迅速;而光纤光栅2的峰值不变监测到整个过程中温度变化极小,所以本实例中级联光纤传感器能同时实现肿瘤标志物浓度和系统温度的实时监测功能。

[0026] 实施例2

[0027] 本实施例2与实施例1不同之处在于,使用可两个并联结构的检测单元,第一检测单元4与实施例1相同,第二检测单元5相等两个第四检测单元4的串联,两个检测单元的结

果进行对比分析,可以提高检测的灵敏度。

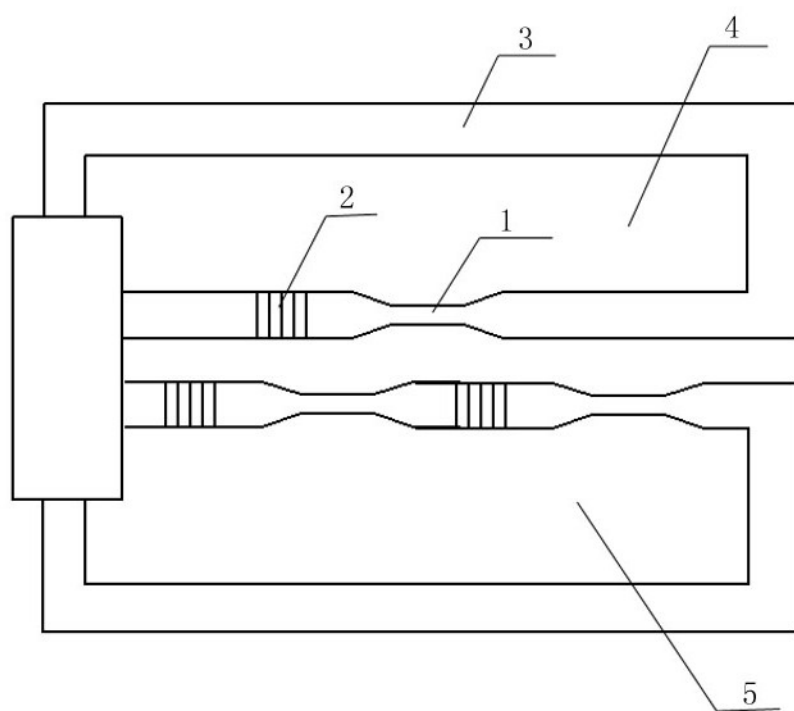


图1

专利名称(译)	一种免标记干涉型微纳光纤乳腺癌标志物免疫生物传感器		
公开(公告)号	<a href="#">CN208520876U</a>	公开(公告)日	2019-02-19
申请号	CN201820613394.1	申请日	2018-04-27
[标]申请(专利权)人(译)	山西大学		
申请(专利权)人(译)	山西大学		
当前申请(专利权)人(译)	山西大学		
[标]发明人	孙丹丹 李吴璇		
发明人	孙丹丹 李吴璇		
IPC分类号	G01N33/532 G01N33/574 G01K11/32		
代理人(译)	李富元		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

#### 摘要(译)

本实用新型涉及光纤生物技术领域，特别涉及光纤生物传感器领域。一种免标记干涉型微纳光纤乳腺癌标志物免疫生物传感器，由在同一根光纤上形成串联结构的干涉型微纳光纤器件1和光纤光栅器件2组成，干涉型微纳光纤器件1通过熔接机对光纤熔融拉锥加工得到，干涉型微纳光纤器件1中间腰部直径为10 $\mu$ m，长度为3mm，两端锥区长度为2mm；光纤光栅器件2为周期为1070.49nm的为长度3mm的光纤布拉格光栅。本实用新型通过在同一根光纤上形成干涉和光栅结构，可实现多参量检测。

