



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102262051 B

(45) 授权公告日 2015.04.08

(21) 申请号 201110159237.0

(22) 申请日 2011.05.23

(30) 优先权数据

61/348,131 2010.05.25 US

(73) 专利权人 香港城市大学

地址 中国香港九龙

专利权人 香港中文大学

(72) 发明人 胡志文 吴兆鹏 何浩培 胡树源

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司 11204

代理人 余滕 王艳春

(51) Int. Cl.

G01N 21/01(2006.01)

G01N 21/45(2006.01)

(56) 对比文件

CN 101398378 A, 2009.04.01, 说明书第5-6页、附图1-3.

US 2008/0304072 A1, 2008.12.11, 全文.

S. P. Ng 等. A white-light interferometric surface plasmon resonance sensor with wide dynamic range and phase-sensitive response. 《International Conference on Electron Devices and Solid-State Circuits》. 2008, 第1-3页.

Siu Pang Ng 等. White-light spectral interferometry for surface plasmon resonance sensing applications. 《OPTICS EXPRESS》. 2011, 第19卷(第5期), 第4522-4525页.

审查员 崔秀艳

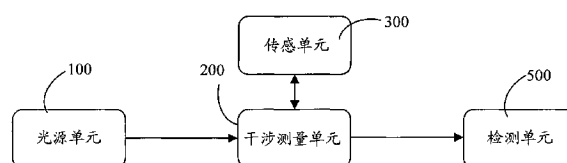
权利要求书3页 说明书7页 附图7页

(54) 发明名称

光学传感装置和使用该光学传感装置检测样本的方法

(57) 摘要

公开了一种光学传感装置以及使用该光学传感装置检测目标样本的特性的方法。该光学传感装置包括光源单元,生成包含p极化分量和s极化分量的多色光束;干涉测量单元,将所述光束分割为通过第一通路的探测束和通过第二通道的参考束,并将从所述第一通路输出的所述探测束和从所述第二通路输出的所述参考束重新组合;传感单元,设置于所述第一通路中,以将与目标样本相关联的第一SPR效应引入至所述探测束;以及检测单元,通过获得重新组合的光束的强度谱来检测所述目标样本的特性。通过在光学传感装置中引入多色光源,增大了检测动态范围和检测灵敏度。



1. 一种光学传感装置,包括:

光源单元,生成包含 p 极化分量和 s 极化分量的多色光束;

干涉测量单元,将所述光束分割为通过第一通路的探测束和通过第二通路的参考束,并将从所述第一通路输出的所述探测束和从所述第二通路输出的所述参考束重新组合,所述探测束和所述参考束均包括 p 极化分量和 s 极化分量;

传感单元,设置于所述第一通路中,以将与目标样本相关联的第一 SPR 效应引入至所述探测束;

检测单元,通过获得重新组合的光束的强度谱来检测所述目标样本的特性,其中所述检测单元包括双通道分析器,所述双通道分析器的每个通道包括:

色散格栅,将光束分离为空间色散的波长;以及

具有多个像素的检测器阵列,其中的每个像素用于对所述空间色散的波长中的一个波长的强度振荡信号进行测量;

以及

参考单元,设置于所述第二通路中,以将与参考样本相关联的第二 SPR 效应引入至所述参考束,从而对所述传感单元引入的谱传播提供光路补偿。

2. 如权利要求 1 所述的光学传感装置,其中,所述传感单元和所述参考单元均包括:

棱镜;

转换层,覆盖于所述棱镜的表面以用作传感表面;以及

样本流腔室,与所述棱镜相关联并允许所述样本流过所述传感表面。

3. 如权利要求 1 所述的光学传感装置,其中,所述传感单元和所述参考单元均为长程 SPR 传感单元。

4. 如权利要求 3 所述的光学传感装置,其中,所述长程 SPR 传感单元包括:

棱镜;

转换层,覆盖于所述棱镜的表面以用作传感表面,并由夹在两个传导层之间的介电层制成;以及

样本流腔室,与所述棱镜相关联并用于引导样本在所述传感表面上流动。

5. 如权利要求 1 所述的光学传感装置,其中,所述光源单元包括:

光源,发射包含随机极化的多色光束;

校准器,将所述光束转换为具有平面波前的平行光束;以及

极化器,选择所述 p 极化分量和所述 s 极化分量之间的含量比。

6. 如权利要求 5 所述的光学传感装置,其中,所述光源单元进一步包括:

滤波器,选择从所述光源发射的所述多色光束的波长。

7. 如权利要求 1 所述的光学传感装置,其中,所述光源单元包括石英卤钨灯、固态白光发光二极管、宽带超辐射发光二极管、或超连续激光光源。

8. 如权利要求 1 所述的光学传感装置,其中,所述干涉测量单元是马赫曾德尔干涉仪,并包括:

分波器,将所述光束分为所述探测束和所述参考束;

位于所述第一通路中的第一反射单元,反射所述探测束以使所述探测束两次通过所述传感单元;

位于所述第二通路中的第二反射单元,反射所述参考束以使所述参考束两次通过所述参考单元,

其中,所述分波器将反射后的探测束和反射后的参考束重新组合。

9. 如权利要求 1 的光学传感装置,其中,所述检测单元包括:

光学探测单元,获得重新组合后的光束的强度谱;以及
处理单元,基于所述强度谱确定所述样本特性。

10. 如权利要求 9 所述的光学传感装置,其中,所述光学探测单元包括:

分波器,从重新组合的光束中分离出所述 p 极化分量和所述 s 极化分量;以及
所述双通道分析器,捕获所述 p 极化分量和所述 s 极化分量的谱强度振荡信号。

11. 如权利要求 9 所述的光学传感装置,其中,所述处理单元收集所述 p 极化分量和所述 s 极化分量的谱强度振荡信号,并通过计算所述 p 极化分量和所述 s 极化分量之间的差分相位来检测与所述目标样本相关联的折射率的改变从而确定所述目标样本特性。

12. 如权利要求 1 所述的光学传感装置,进一步包括:

相位步进单元,用于对所述第一通路和所述第二通路之间的所述 p 极化分量和所述 s 极化分量引入共同的时延。

13. 如权利要求 12 所述的光学传感装置,其中,所述相位步进单元是压电驱动镜。

14. 一种用于检测目标样本的特性的方法,包括:

从光源单元生成包含 p 极化分量和 s 极化分量的多色光束;

将所述光束分割为通过第一通路的探测束和通过第二通路的参考束,并将从所述第一通路输出的所述探测束和从所述第二通路输出的所述参考束重新组合,所述探测束和所述参考束均包括 p 极化分量和 s 极化分量;

将与所述目标样本相关联的第一 SPR 效应引入至所述第一通路中的所述探测束;

获得重新组合的光束的强度谱,包括:

从重新组合的光束中分离出 p 极化分量和 s 极化分量;

将所述 p 极化分量分离为空间色散的波长,并将所述 s 极化分量分离为空间色散的波长;以及

通过测量所述 p 极化分量的空间色散的波长中的每个波长的强度振荡信号、并测量所述 s 极化分量的空间色散的波长中的每个波长的强度振荡信号,捕获所述谱强度振荡信号;

基于所获得的强度谱检测所述目标样本的特性;以及

将与参考样本相关联的第二 SPR 效应引入至所述第二通路中的所述参考束,从而对在所述第一通路中引入的谱传播提供光路补偿。

15. 如权利要求 14 所述的方法,其中,引入的所述第一 SPR 效应是与所述目标样本相关联的第一长程 SPR 效应,引入的所述第二 SPR 效应是与所述参考样本相关联的第二长程 SPR 效应。

16. 如权利要求 14 所述的方法,其中,生成所述多色光束的步骤包括:

发射包含随机极化的多色光束;

将所述光束转换为具有平面波前的平行光束;以及

选择所述 p 极化分量和所述 s 极化分量之间的含量比。

17. 如权利要求 16 的方法,其中,生成所述多色光束的步骤还包括:
选择所发射的光束的波长。

18. 如权利要求 17 所述的方法,其中,基于获得的强度谱检测目标样本特性的步骤包括:

收集所述 p 极化分量和所述 s 极化分量的谱强度振荡信号;以及

通过计算所述 p 极化分量和所述 s 极化分量之间的差分相位来确定与所述目标样本相关联的折射率的改变从而检测所述目标样本特性。

19. 如权利要求 18 所述的方法,进一步包括:

在所述第一通路和所述第二通路之间、对所述 p 极化分量和所述 s 极化分量引入共同的时延。

光学传感装置和使用该光学传感装置检测样本的方法

技术领域

[0001] 本申请涉及用于化学和生物检测的光学装置以及使用该光学装置检测样本的方法。

背景技术

[0002] 通过几十年的研究和完善,表面等离子共振 (SPR) 技术已广泛应用于化学和生物传感。该技术提供了取代传统的基于荧光的生物传感技术的可能性。这是因为,SPR 生物传感器可通过监控功能化的传感表面的光学响应的改变,通常是角反射率、谱特性或相应的相移的改变,对生物分子交互提供无标记的实时定量分析。

[0003] 根据对由表面等离子调制的光波的测量方案,目前多数 SPR 生物传感器的工作被大致分为三类:(1) 角反射率;(2) 光谱学;以及 (3) 相移干涉测量。

[0004] 例如 Biacore™ 的 T100 或德州仪器的 Spreeta 等装置是基于在 SPR 传感表面被单色光束以入射角度范围照射时对角反射率曲线的最小值的位置进行监控来实现的 (Enzyme and Microbial Technology, 32, 3-13, 2003)。表面等离子共振是指在一定的入射角度下,入射光的 p 极化分量可与沿着玻璃棱镜上的纳米级传导层和样本媒介之间的界面的表面等离子波 (SPW) 相耦合的效应。这种光子到等离子体激元的能量转换表现为反射率的急剧衰减,并且共振角依赖于样本媒介的折射率。这意味着,可通过连续监控共振角的改变,来实现对生物分子固定于功能化的生物传感器表面的实时监测。然而,这类 SPR 生物传感器的测量精度 (或检测限 LOD) 仅在大约 10^{-6} 到 10^{-7} RIU 之间,并且对于多数的生物传感应用来说,该 LOD 级也不能顺利地与基于荧光的技术相比较。

[0005] 用于 SPR 生物检测的另一方法是采用谱测量。在这种情况下,将来自卤素灯的多色光校准为指向棱镜耦合器的大直径的平行光束。与角度方法类似,入射光波的 p 极化分量转移至 SPW,这种转移表现为反射谱的急剧谱衰减下降。对于进一步提高灵敏度,可通过在生物传感器薄膜堆中并入长程表面等离子共振 (LRSPR) 激励来用其它可能的技术来提高检测精度。当传感器层堆叠被设计为使得介电层可夹在具有适当性质的两个金属层之间,并使金属薄膜 (即, LRSPR) 的两侧的 SPW 传播相耦合。这是 SPR 的特例,其表现出非常急剧的共振,并因此提供了具有很大改进的检测精度。Homola 等提出了实现精度改进至 10^{-8} RIU 的长程 SPR 传感器 (Sensors and Actuators B, 123, 10-12, 2007),但其谱测量方案维持不变。

[0006] 另一方面, Nelson 等人在 1996 年首次提出了一种用于测量 SPR 相位的可行的系统 (Sensors and Actuators B, 35-36, 187-191, 1996)。测量相位的益处在于,当系统经受共振时,相位变化具有陡斜率。该变化的速率远高于由测量与 SPR 相关的角度或谱强度所引起的变化率。这就意味着,相位测量在理论上可提供更高的检测精度。

[0007] 香港中文大学的 Ho 等人提出了一种基于马赫曾德尔干涉计的非常灵敏的相位敏感的 SPR 传感器并证明了其精度在 10^{-8} 的数量级 (Optics Letter, 29, 2378-2380, 2004)。在该设计中,将 Wollaston 棱镜置于干涉计的输出臂,用于分析 p 极化分量和 s 极化分量的

相位变化。尽管仅 p 极化的相位改变与 SPR 相关联,但是将 s 极化的相位改变用为基准参考。p 极化分量和 s 极化分量之间的微分相位应该没有任何的共模噪声,而共模噪声可以比相位信号本身大很多倍。这还意味着,可实际地实现相位敏感的方法提供的理论精度限制。最近,该研究小组还提出了,通过使用 Michelson 干涉计得到的系统灵敏度可以是单通马赫曾德尔装置的两倍 (IEEE Sensors Journal, 7, 70-73, 2007)

[0008] 尽管相位敏感的 SPR 生物传感器由于在共振中的陡斜率提供了更好的检测精度,但是其测量范围与角度或谱敏感的 SPR 生物传感器相比较窄。因此,在单个装置上同时实现宽动态范围和高灵敏度仍然是对全部相位检测 SPR 传感器的挑战。

发明内容

[0009] 根据本申请的一个方面,提供了一种光学传感装置。该光学传感装置包括:光源单元,生成包含 p 极化分量和 s 极化分量的多色光束;干涉测量单元,将光束分割为通过第一通路的探测束和通过第二通道的参考束,并将从第一通路输出的探测束和从第二通路输出的参考束重新组合;传感单元,设置于第一通路中,以将与目标样本相关联的第一 SPR 效应引入至探测束;以及检测单元,通过获得重新组合的光束的强度谱来检测目标样本的特性。

[0010] 在一个实施方式中,该装置可进一步包括设置于第二通路中的参考单元,以将与参考样本相关联的第二 SPR 效应引入至参考束。根据本申请,用于引入第二 SPR 效应的参考单元可对传感单元引入的谱色散提供光路补偿。参考单元用于通过在从探测束获得的相位值之间进行直接相减来消除共模噪声,从而增强检测精度。

[0011] 在一个实施方式中,传感单元和参考单元均为长程 SPR 传感单元。

[0012] 根据本申请的另一方面,提供了一种用于检测目标样本特性的方法。该方法包括:从光源单元生成包含 p 极化分量和 s 极化分量的多色光束;将光束分割为通过第一通路的探测束和通过第二通道的参考束,并将从第一通路输出的探测束和从第二通路输出的参考束重新组合;将与目标样本相关联的第一 SPR 效应引入至第一通路中的探测束;获得重新组合的光束的强度谱;以及基于所获得的强度谱检测目标样本的特性。

[0013] 在一个实施方式中,该方法可进一步包括将与参考样本相关联的第二 SPR 效应引入至第二通路中的参考束。

[0014] 在一个实施方式中,引入的第一 SPR 效应是与目标样本相关联的第一长程 SPR 效应,引入的第二 SPR 效应是与参考样本相关联的第二长程 SPR 效应。

附图说明

[0015] 图 1a 是根据本申请的一个实施方式的宽动态范围的谱相位敏感的 LRSPR 生物传感器的框图。

[0016] 图 1b 是根据本申请的另一实施方式的宽动态范围的谱相位敏感的 LRSPR 生物传感器的框图。

[0017] 图 2 是图 1 示出了多色光源单元、空间滤波单元、波束校准单元和宽带线性极化单元的示意图。

[0018] 图 3 是根据本申请的光谱干涉计的示意图。

[0019] 图 4 是根据本申请的 LRSPR 传感表面配置的示意图。

- [0020] 图 5a 是跟本申请的 SPR 传感器的示意图。
- [0021] 图 5b 是根据本申请的具有临时时间相位步进的 SPR 传感器。
- [0022] 图 6 是从本申请获得的原始谱振荡信号。
- [0023] 图 7a 示出了从使用不同浓度的氯化钠溶液的实验所获得的 LRSPR 传感表面配置的微分谱相位结果,其中,溶液中氯化钠的重量比为 0%、2%、4%、6%、8%、10%和 12%。
- [0024] 图 7b 示出了从使用不同浓度的氯化钠溶液的实验所获得的标准 SPR 传感表面配置的微分谱相位结果,其中,溶液中氯化钠的重量比为 0%、0.5%、1%、2%、4%、6%、8%、10%和 10.5%。
- [0025] 图 8 示出了在 SPR 和 LRSPR 传感表面配置中的相位响应的仿真结果。
- [0026] 图 9 示出了具有 SPR 传感表面配置的宽动态范围的谱相位灵敏的 SPR 传感器中的相位响应的仿真结果。
- [0027] 图 10 示出了具有 LRSPR 传感表面配置的宽动态范围的谱相位灵敏的 SPR 传感器中的相位响应的仿真结果。

具体实施方式

- [0028] 下面将结合附图参照示例性的实施方式对本申请及其各种有益效果进行说明。
- [0029] 图 1a 示出了根据本申请的传感器的一个实施方式。在此实施方式中,传感器包括光源单元 100、干涉测量单元 200、传感单元 300、和检测单元 500,其中,光源单元 100 被配置为生成包含 p 极化分量和 s 极化分量的多色光束,干涉测量单元 200 被配置为将该光束分为通过第一通道的探测束和通过第二通道的参考束、并将从第一通道输出的探测束和从第二通道输出的参考束重新组合,传感单元 300 设置在第一通道中以将与目标样本相关联的第一 SPR 效应引入至探测束,检测单元 500 通过检测重新组合得到的光束的强度谱来确定目标样本特性。强度谱包括重新组合的光束的波长范围内的光强度分布。在本申请中,多色光源的使用可增大入射波长的范围,从而增大相位敏感的 SPR 生物传感器的动态范围。
- [0030] 图 1b 示出了根据本申请的传感器的另一实施方式。如图 1b 所示,该装置可进一步包括参考单元 400,其位于第二通道中以将与参考样本相关联的第二 SPR 效应引入至参考束。用于引入第二 SPR 效应的参考单元 400 可对传感单元引入的谱传播提供光路补偿。参考单元可用于通过在从参考束获得的相位值之间进行直接相减来消除共模噪声,从而得到检测精度的提高。
- [0031] 如图 2 所示,光源单元 100 可包括宽带多色电磁辐射源 101、空间滤波器 102、校准器 103、以及宽带线性极化器 104。
- [0032] 多色电磁辐射源 101 可包括石英卤钨 (QTH) 灯、固态白光发光二极管 (WLED)、宽带超辐射发光二极管 (SLD)、通过在微结构光纤中传播超短激光脉冲来生成超连续谱的超连续激光光源、或任何其它适当的多色电磁辐射源。辐射源 101 发射包含随机极化分量的光束。例如,可采用电功率为 250 瓦的 QTH 灯,其极化被视为是随机的。
- [0033] 空间滤波器 102 用来选择从光源发射的光束的波长。可选地,空间滤波器 102 是用于选择波长的可调节滤波器。这样,获得的强度谱可包括在整个所选波长范围内的光强度分布。校准器 103 将输入的光束转换为具有平面波前的平行波束。通过旋转极化器 104 的极化角,极化器 104 可用来选择光源的 p 极化分量和 s 极化分量之间的含量比例。极化

器 104 的极化角可设为相对于 p 极化光轴偏移 45 度,以获得等含量的 p 极化分量和 s 极化分量。如图 2 所示,还可对极化角进行调整以补偿探测束中的 SPR 谱衰减效应。

[0034] 图 3 中示出了谱干涉测量单元 200,其能够提取出由于目标分析物或生物分子类型的存在而产生的 SPR 相位变化。如图 3 所示,干涉测量单元 200 可以是典型的 Michelson 干涉仪,其包括宽带非极化分波器 201 和两个反射单元 202 和 203,例如,两个高精度反射镜 202 和 203。分波器 201 用来将光束分割为第一通路中的第一部分和第二通路中的第二部分。第一通路用于探测束,第二通路用于参考束。两个波束都包括 p 极化和 s 极化分量。第一反射镜 202 位于第一通路的末端,用来反射光以使第一通路中的光束可通过传感单元两次。被第一通路中的镜 202 反射的光束和被第二通路中的镜 203 反射的光束在干涉测量单元 200 的分波器 201 处重新组合。反射镜 202 和 203 被放置为在两个通路之间引入足够的 OPD,以便能够观察到足够的谱振荡用于信号分析。在一个实施方式中,可提供线性微位移台,将一个反射镜置于其上。线性微位移台是可调整的,以便提供第一通路和第二通路之间的光路差。在当前设置中,Michelson 干涉仪可用于在探测束和参考束之间引入自干扰。由于多色光束具有非常短的相干长度,因此两臂之间的路径差应控制在非常小的范围内。线性位移台可用来调节路径差以获得可能的最高条纹衬度。

[0035] 对于传感单元 300,可使用传统的 SPR 配置。可选地,也可使用 LRSPR 配置。

[0036] 在此实施方式中,使用了 LRSPR 配置(棱镜/金属层/介电层/金属层/样本)的棱镜耦合方案,LRSPR 配置在图 4 中示出。在 LRSPR 配置中,棱镜耦合方案包括棱镜 301、传感表面 302 的转换层、以及与棱镜 301 相关联的样本流腔室 304,其中,传感表面转换层由介电层 306 制成,介电层 306 由两种传导材料 305 和 307(例如棱镜 301 上的金或银)夹在中间,样本流腔室 304 用于引导样本 303 流过传导材料 307 的表面。

[0037] 棱镜 301 可由例如塑料或玻璃等透明的介电材料制成,以便增强光动量从而与 SPW 的动量匹配。在此实施方式中,采用了由 BK7 玻璃制成的直角三角形棱镜。在此实施方式中,形成棱镜表面的第一层传导材料 305 是厚度为 48nm 的金。第二层介电材料 306 是厚度为 453nm 的二氧化硅。第三层传导材料 307 是厚度为 2nm 的金。各层厚度的选择依赖于应用和材料的选择。样本 303 通常以水状形式使用。在实验性的例证中,使用了重量百分比为从 0%到 8%以 1%递增的氯化钠溶液。样本流腔室 304 被设计为允许样本 303 流入和流出腔室 304,并且与传感表面接触。在 SPR 传感表面中引入 LRSPR 效应可使共振峰值更加尖锐,从而可进一步提高相位敏感的 SPR 生物传感器的检测精度。

[0038] 对于参考单元 400,除了流腔室中的样本之外,其余均与传感单元 300 相同,并且由相同的材料、结构和尺寸制成。参考单元 500 可用于两个目的:(1) 补偿由于棱镜的设置而引入到探测干涉测量路径的光路中的过度散射;以及(2) 在整个过程中与参考样本接触并且折射率保持恒定,从而在探测通路中出现的未知的折射率变化可与固定的参照相比较。参考样本可以是参考溶液或具有固定的折射率的参考气体,即,处于标准温度、体积和压力下的空气。

[0039] 检测单元 500 可包括光探测单元 510 和处理单元 520,其中,光探测单元 510 被配置为获得重新组合的光束的强度谱,处理单元 520 被配置为基于光探测单元 510 获得的强度谱确定样本特性。

[0040] 如图 5a 所示,光探测单元 510 可包括分波器 511 和双通道分析仪 512,其中,分波

器 511 被配置为从重新组合的波束中分离出 p 极化分量和 s 极化分量,双通道分析仪 512 被配置为捕获 p 极化分量和 s 极化分量各自的谱强度振荡信号。

[0041] 分波器 511 可以是宽带极化分波器或 Wollaston 棱镜, Wollaston 棱镜在重新组合的波束进入差分谱分析仪单元 512 之前从重新组合的波束中分离出 p 极化分量和 s 极化分量,以使这两个分量可在其自身之间进行干涉。谱分析仪 512 的两个通道中的每个都可包括用于将光束分离为空间色散的波长的色散格栅、以及具有多个像素的检测器阵列,其中每个像素用于测量空间色散的波长中的一个波长的强度振荡信号。检测器阵列可以是线性电荷耦合器件 (CCD) 检测器阵列,用于分别捕获 p 极化分量和 s 极化分量的谱强度振荡。来自整个光学检测器阵列的信号轨迹包含了计算由于与固定角度的全部入射波长下的 SPR 效应相关的能量转换所引起的谱相位变化和谱强度下降所需的全部信息。

[0042] 为了说明从探测单元 510 获得的谱振荡,图 6 示出了待由单元 520 处理的未加工的强度谱信号。由检测器阵列中的每个像素记录的强度是图 6 所示的沟槽强度谱,其可由下式描述:

$$[0043] \quad I(\lambda) = I_0(\lambda) \left\{ 1 + V(\lambda) \cos \left[2\pi \left(\frac{\Delta\lambda}{\lambda} \right) \right] \right\},$$

[0044] 其中, $I_0(\lambda)$ 是参考谱, $V(\lambda)$ 是谱条纹的可见度, $\Delta\lambda$ 是与目标样本的 SPR 条件直接相关的谱相位信息。通过由于折射率改变引起的 SPR 波长的改变以及在两个光路之间引入的固定时延,可用适当的信号处理方法提取出相位项 $\Delta\lambda$, 以确定折射率的改变。

[0045] 如图 5a 所示,处理单元 520 连接于光学探测单元 510。处理单元 520 可包括个人微计算机或任何其它处理器。其用来计算参考通道和探测通道的相位,从而获得相位差并因而获得与将生物分子结合到传感器表面相关联的折射率变化。在一个实施方式中,处理单元 520 可从探测单元 510 收集 p 极化分量和 s 极化分量的谱强度振荡信号,然后通过计算 p 极化分量和 s 极化分量之间的差分相位以检测与目标样本相关联的折射率变化来确定目标样本。

[0046] 如上所述,传感单元 300 可以是传统的 SPR 传感单元。为了说明本申请的宽动态范围,进行了使用电介质 / 金属 / 电介质 SPR 传感结果的实验。采用了由 BK7 玻璃制成的三角形棱镜。在传统的 SPR 配置中,传感表面的转换层由例如金等传导材料制成。例如,可使用标称厚度为 48nm 的金薄层,其具有良好的耐化学性。目标样本是氯化钠溶液。图 7a 和图 7b 分别示出了用 LRSPR 的相应仿真结果和用标准 SPR 得到的实验结果。这些溶液的浓度从 0% 到 12% (从图 7a 中的曲线 711 到曲线 717) 并以 2% 的重量递增,相应的单位折射率 (RIU) 从 1.3330 到 1.3541。图 7b 中的曲线 (从曲线 721 到曲线 729) 分别表示重量比为 0%、0.5%、1%、2%、4%、6%、8%、10% 和 10.5% 的溶液。从这些曲线图可见,系统覆盖了 2×10^{-2} RIU 的动态范围,并且谱范围覆盖了 600nm 到 800nm。

[0047] 图 8 示出了 SPR 和 LRSPR 配置的相位响应的仿真结果。用于 SPR 配置的传感器层结构是厚度为 48nm 的金薄层,用于 LRSPR 配置的传感器结构层是厚度分别为 48nm、620nm 和 2nm 的金 / 二氧化硅 / 金的多层堆叠。结果显示,对于 1° 的谱相位改变,SPR 配置的相应折射变化是 8.53×10^{-7} RIU, LRSPR 配置的相应折射变化是 1.95×10^{-8} RIU。这意味着,LRSPR 配置的检测精度大约比 SPR 配置的检测精度高 44 倍。图 9 和图 10 示出了 SPR 和 LRSPR 配置分别并入宽动态范围的相位敏感的 SPR 传感器时的谱相位响应的仿真结果。仿真中使

用的入射角固定为大约 65.5° ，并且由 3648 元件的光谱分析仪对得到的信号轨迹进行检测，该分析仪对 SPR 和 LRSPR 配置都覆盖从 600nm 到 800nm 的范围且以大约 0.05nm 为间隔。曲线（从曲线 901 到曲线 910）表示传感层在每个波长间隔处的谱相位响应，该响应时在谱分析仪内的每个谱元件检测到的相位信号。具体地，曲线 901 到曲线 910 分别表示传感层在波长为 655nm、660nm、665nm、670nm、674nm、679nm、684nm、689nm、694nm 和 699nm 时的谱相位响应。图 9 示出了 SPR 配置下得到的相位响应曲线，折射率传感范围为 1.333RIU 到 1.375RIU（即，动态范围为大约 4×10^{-2} RIU）。

[0048] 当折射率远离优化值偏移时，精度从 3.57×10^{-6} RIU/度逐渐减小至 8.41×10^{-5} RIU/度。图 10 示出了具有 LRSPR 传感表面配置的宽动态范围谱相位敏感的 SPR 传感器中的相位响应的仿真结果。曲线 1001 至曲线 1015 分别表示传感层在每个波长下的谱相位响应，具体地，分别表示传感层在波长为 660nm、665nm、670nm、674nm、679nm、684nm、689nm、694nm、699nm、704nm、709nm、714nm、718nm、723nm、728nm 和 733nm 时的谱相位响应。如图 10 所示，LRSPR 配置的相位响应显示出，在 4×10^{-2} RIU 的动态范围内，精度仅从 3.36×10^{-8} RIU/度改变至 7.73×10^{-8} RIU/度。因此，多波长谱相位询问系统可与标准 SPR 和 LRSPR 配置兼容，从而对于两种配置都可极大地扩展可测量动态范围。

[0049] 在另一实施方式中，可在本申请中实现相位步进技术。例如，可提供相位步进单元 204，对第一通路和第二通路之间的 p 极化分量和第一通路和第二通路之间的 s 极化分量引入共同的时延。也就是，相位步进单元可在重新组合的波束的 p 极化分量和 s 极化分量进入各自的通道之前在谱干涉计的出口处对 p 极化分量和 s 极化分量引入共同的时延，从而使分析器单元 512 的检测器阵列的每个像素都可检测器自身的时域振荡。如图 5b 所示，相位步进单元 204 可为位于镜 203 中的压电驱动镜。作为一种选择，相位驱动单元可为位于镜 202 中的压电驱动镜。其用于提供额外的数据点，从而可以以更高的精确度来估计谱相位。相位步进技术可理解为：

$$[0050] \quad I(\lambda) = I_0(\lambda) \left\{ 1 + V(\lambda) \cos \left[2\pi \left(\frac{\Delta\lambda}{\lambda} \right) + \tau \right] \right\},$$

[0051] 其中， τ 是由压电驱动镜引入的时延。因此，谱 CCD 阵列上的每个像素均包括其自身在时域的振荡。然而，SPR 相位信息被保存以便可提取沿时间维度的差分相位。时间周期的数量越多，提取 SPR 相位的精确度就越好。图 5b 示出了增加压电控制的相位步进镜的方案。

[0052] 根据本申请的另一面，提供了用于检测目标样本的特性的方法。该方法包括：从光源单元生成包含 p 极化分量和 s 极化分量的多色光束；将该光束分割为通过第一通路的探测束和通过第二通道的参考束，并将从第一通路输出的探测束和从第二通路输出的参考束重新组合；

[0053] 将与目标样本相关联的第一 SPR 效应引入至第一通路中的探测束；获得重新组合的光束的强度谱；以及基于所获得的强度谱检测目标样本的特性。该强度谱包括在重新组合的光束的整个波长范围上的光强分布。

[0054] 在一个实施方式中，该方法进一步包括将与参考样本相关联的第二 SPR 效应引入至第二通路中的参考束。

[0055] 在一个实施方式中，引入的第一 SPR 效应是与目标样本相关联的第一长程 SPR 效

应,引入的第二 SPR 效应是与参考样本相关联的第二长程 SPR 效应。

[0056] 在一个实施方式中,从光源单元生成包含 p 极化分量和 s 极化分量的多色光束的步骤包括:发射包含随机极化的多色光束;将该光束转换为具有平面波前的平行光束;以及选择 p 极化分量和 s 极化分量之间的含量比。可选地,该步骤还包括选择从所发射的光束的波长。

[0057] 在一个实施方式中,获得重新组合的光束的强度谱的步骤包括:从重新组合的光束中分离出 p 极化分量和 s 极化分量;以及捕获 p 极化分量和 s 极化分量的谱强度振荡信号。可选地,捕获的步骤包括将 p 极化分量分离为空间色散的波长,并将 s 极化分量分离为空间色散的波长;以及通过测量 p 极化分量的空间色散的波长中的每个波长下的强度振荡信号、以及 s 极化分量的空间色散的波长中的每个波长下的强度振荡信号,来捕获谱强度振荡信号。

[0058] 在一个实施方式中,基于所获得的强度谱检测目标样本特性的步骤包括:收集 p 极化分量和 s 极化分量的谱强度振荡信号;以及通过计算 p 极化分量和 s 极化分量之间的差分相位来确定与目标样本相关联的折射率的改变从而检测目标样本特性。

[0059] 在一个实施方式中,该方法进一步包括对第一通路和第二通路之间的 p 极化分量和第一通路和第二通路之间的 s 极化分量引入共同的时延。

[0060] 本申请基于通过差分谱干涉测量采用谱询问 SPR 系统的波长依赖性的相位。为了实现宽动态范围,可将多色光源校准并以固定角度指向 SPR 传感表面,且覆盖大的波长范围。事实上,发出的由 SPW 选择性地调制的波束包含由多色光源的谱带宽所附带的 SPR 信息。通过使用光谱检测单元收集整个反射谱的光能量,来自各个检测器元件的信号等同于用大量单色光源执行 SPR 检测。通过执行谱干涉测量,由检测单元所收集的信号轨迹包含了获得谱 SPR 反射率下降、并同时获得多色谱的谱 SPR 相位所需要的全部信息。

[0061] 相对于传统的基于单色激光的相位敏感 SPR 方案,根据本申请的传感器在折射率测量的工作动态范围方面具有优势。在谱相位敏感的 SPR 传感器系统中引入多色光源增加了系统的检测动态范围。还允许引入 LRSPR 传感器层设计,其由于具有窄的共振峰而已知能够提供高的相位检测精度,从而可通过多波长法补偿受限的工作范围。因此,得到的系统可提供高的测量精度和宽的动态范围,从而使得该系统能够广泛用于各种生物检测应用中。

[0062] 尽管上文描述了本申请的实施方式,但是应该理解,可以对基本构造进行改变以提供利用本申请的处理和组成部分的其它实施方式。因此,将认识到,本申请的范围由所附的权利要求限定,而不是由本文以示例方式提供的具体实施方式限定。

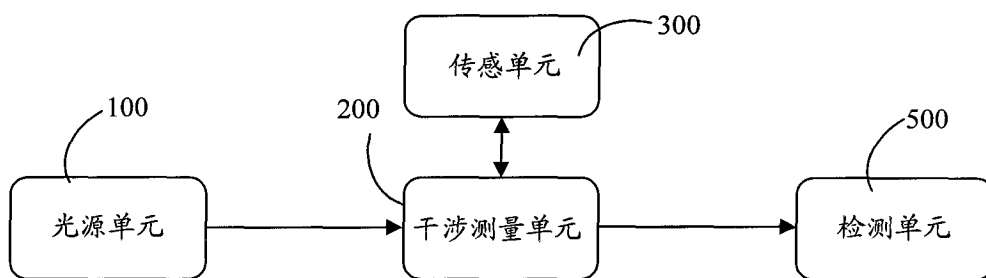


图 1a

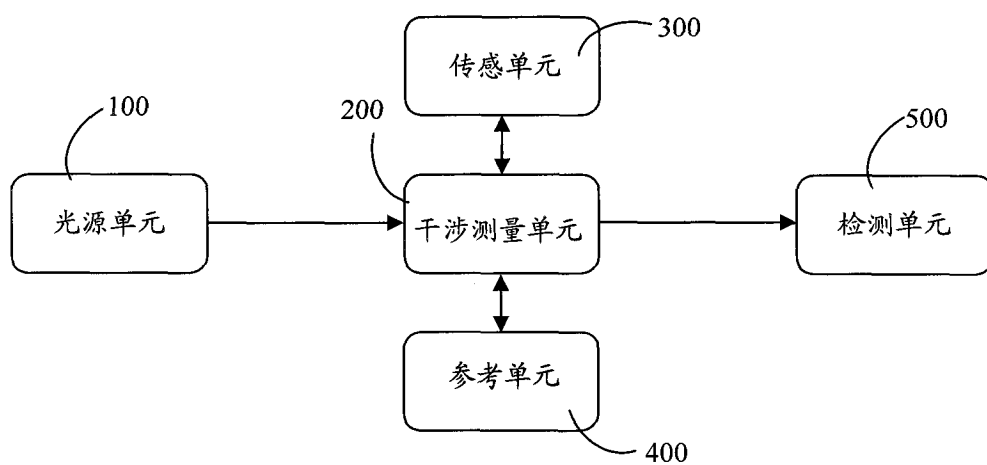


图 1b

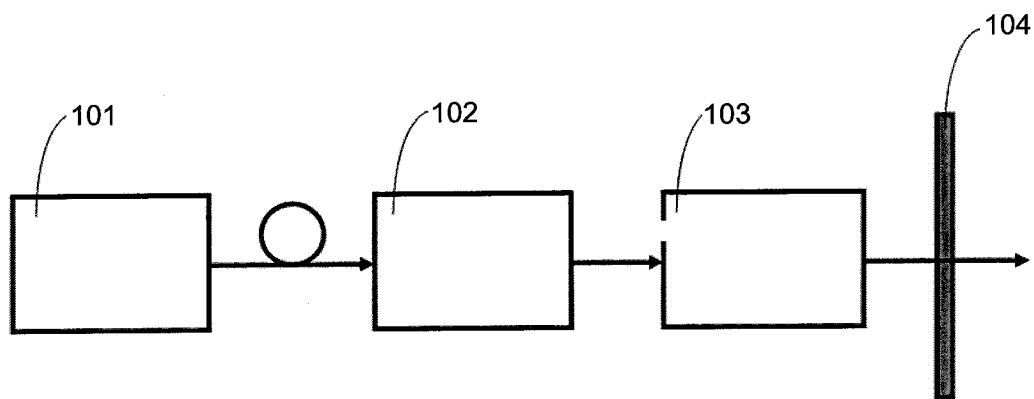


图 2

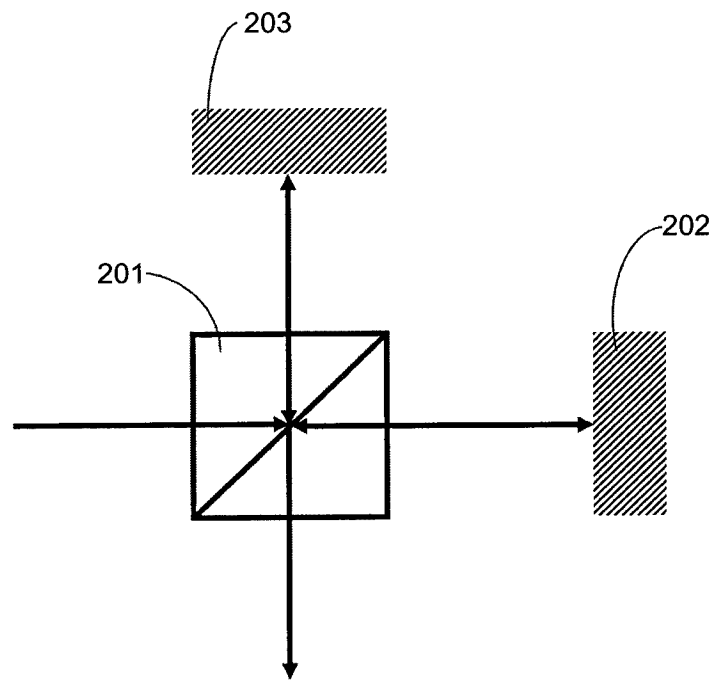


图 3

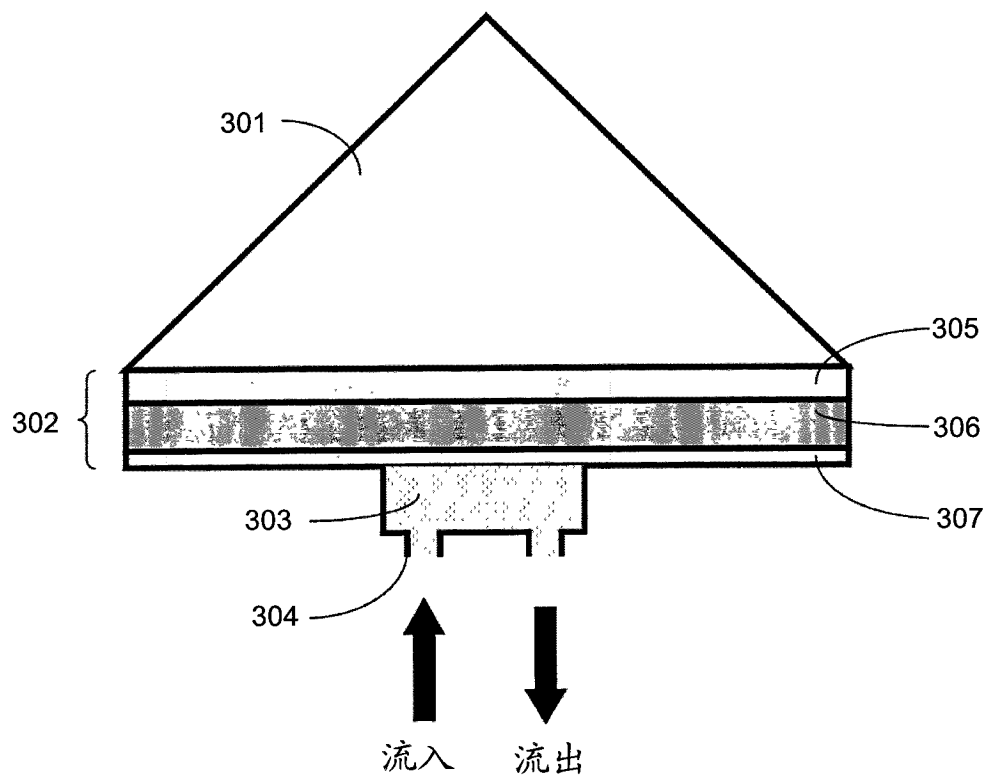


图 4

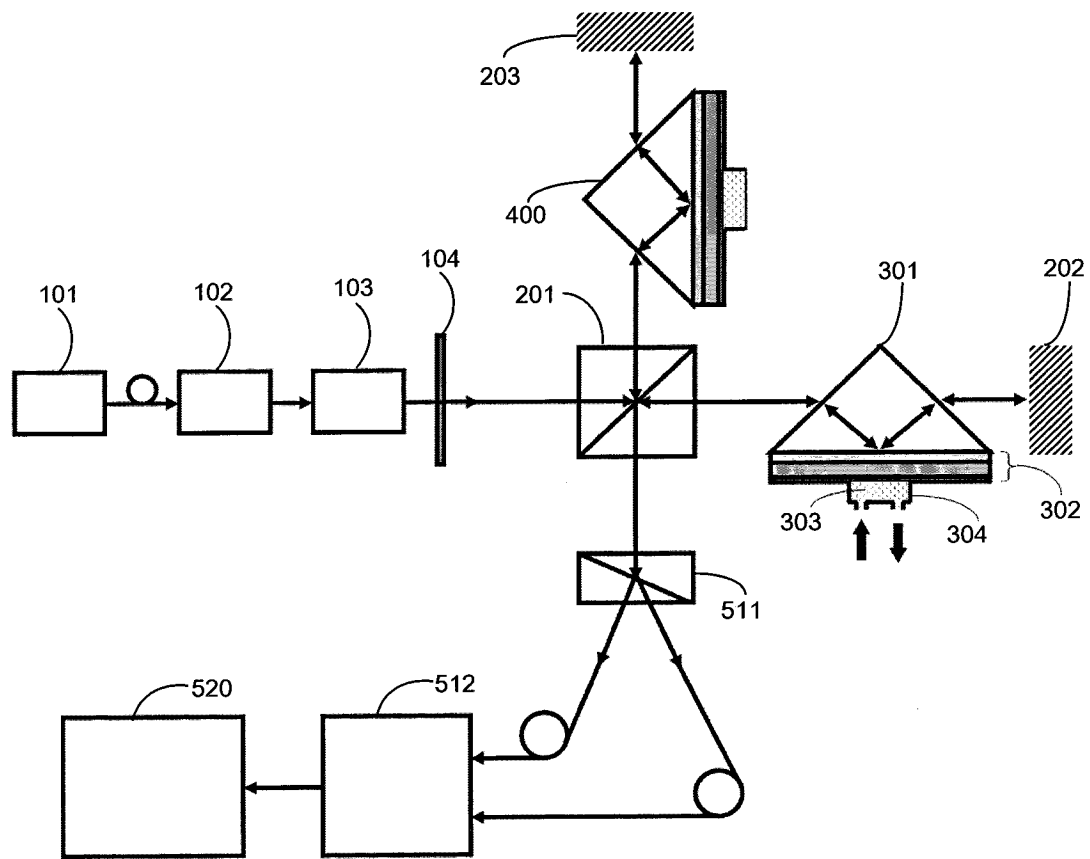


图 5a

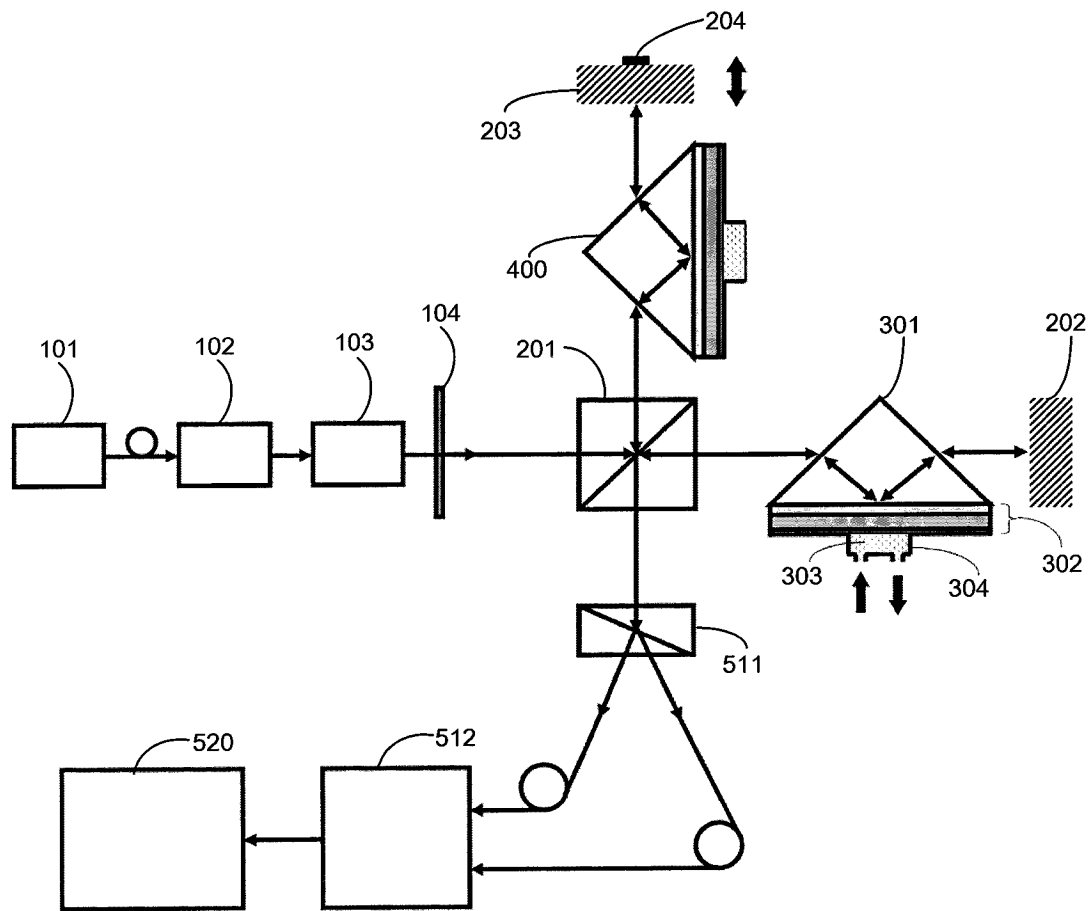


图 5b

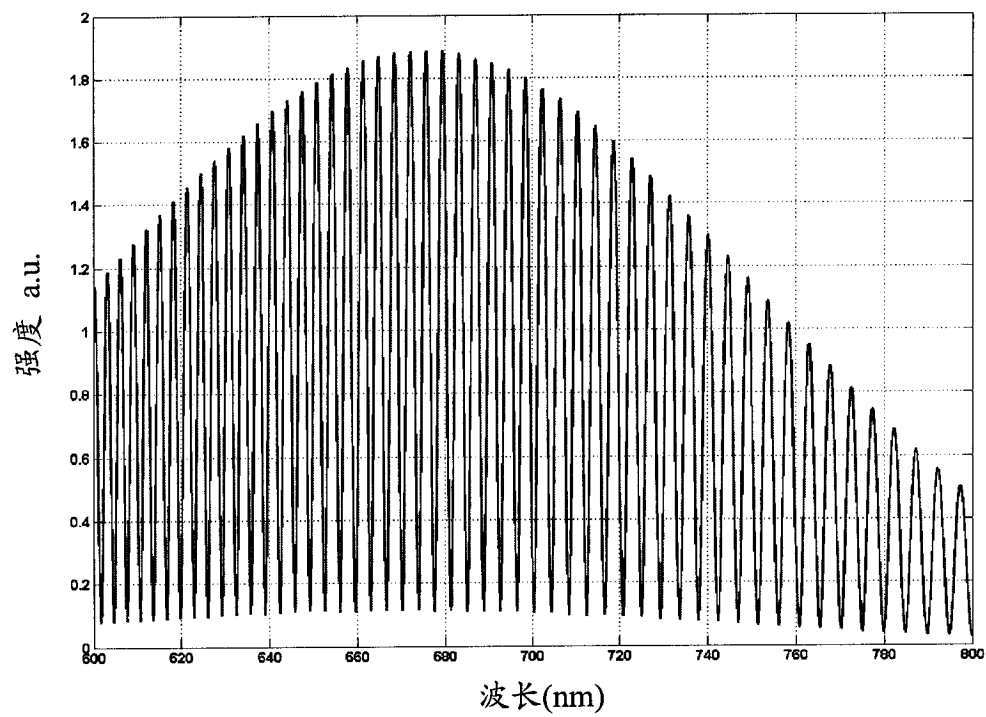


图 6

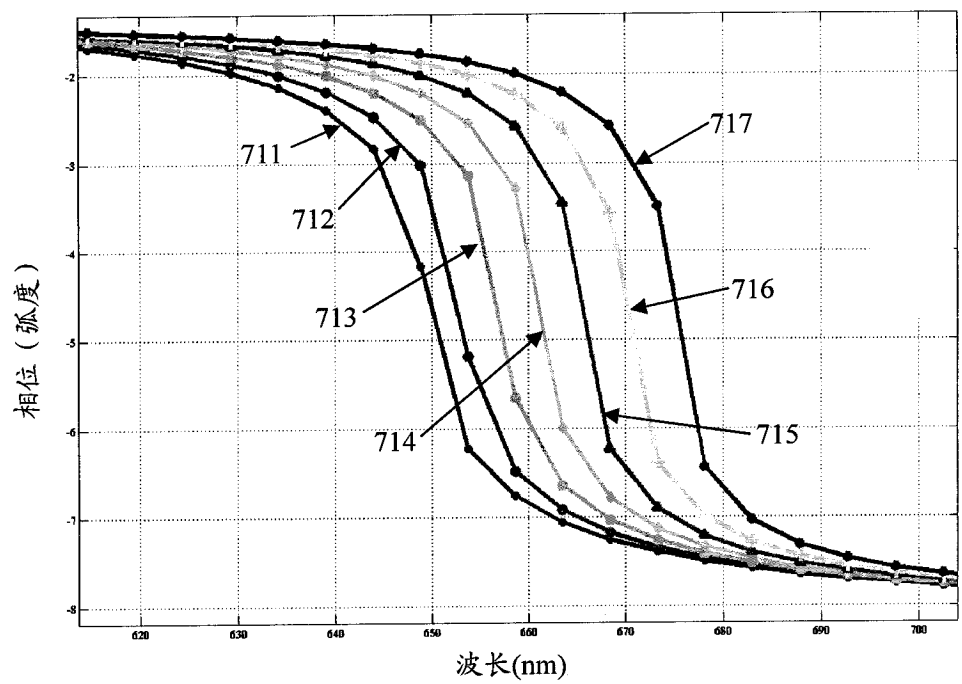


图 7a

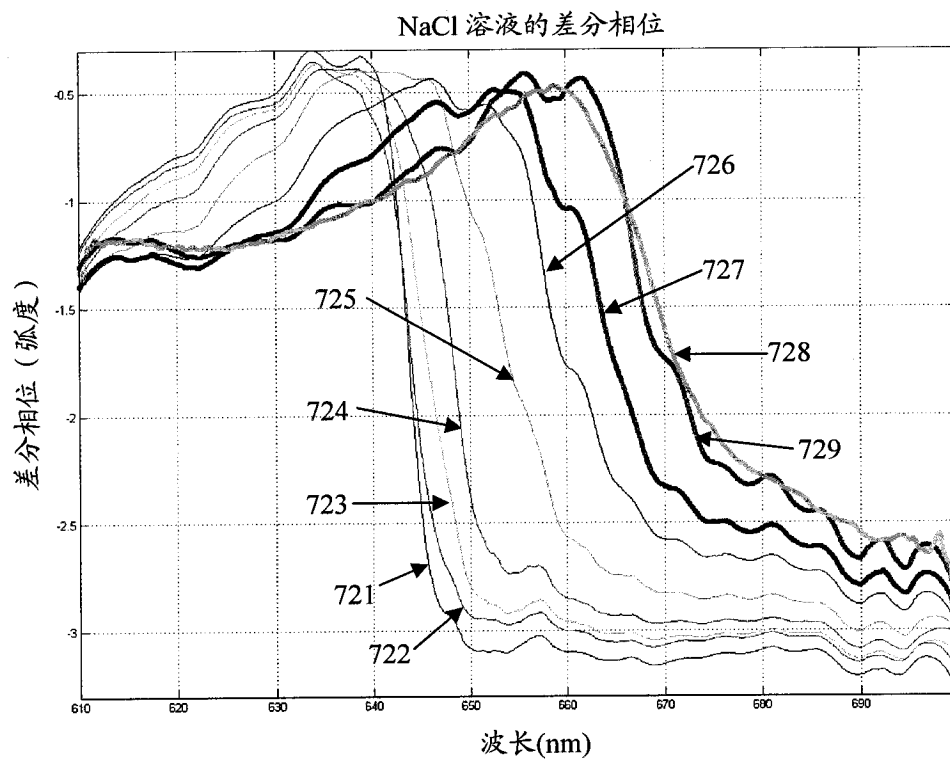


图 7b

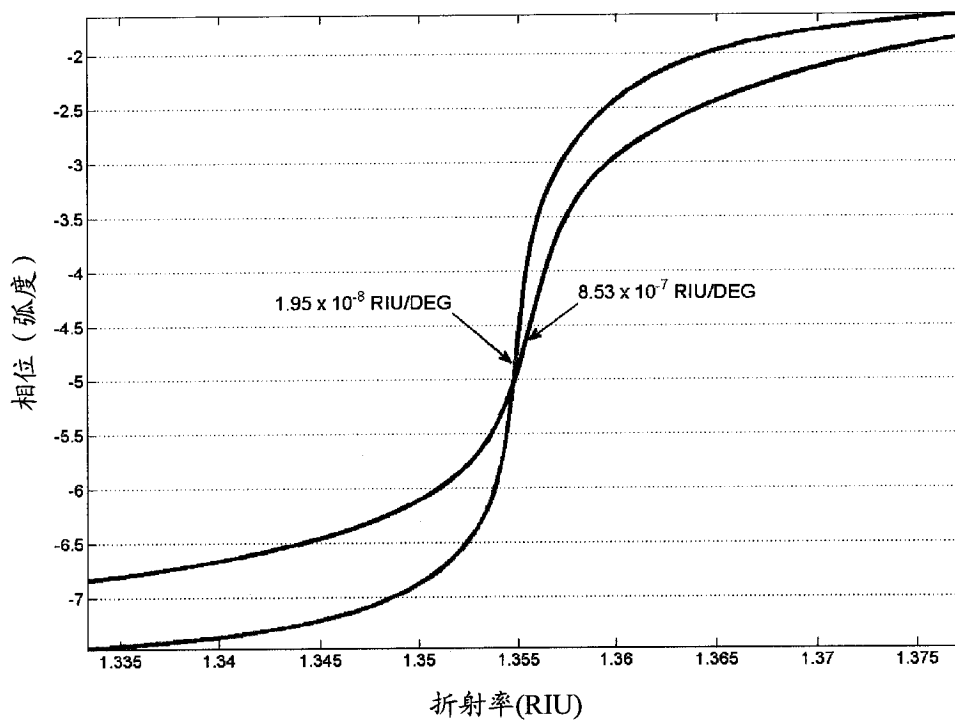


图 8

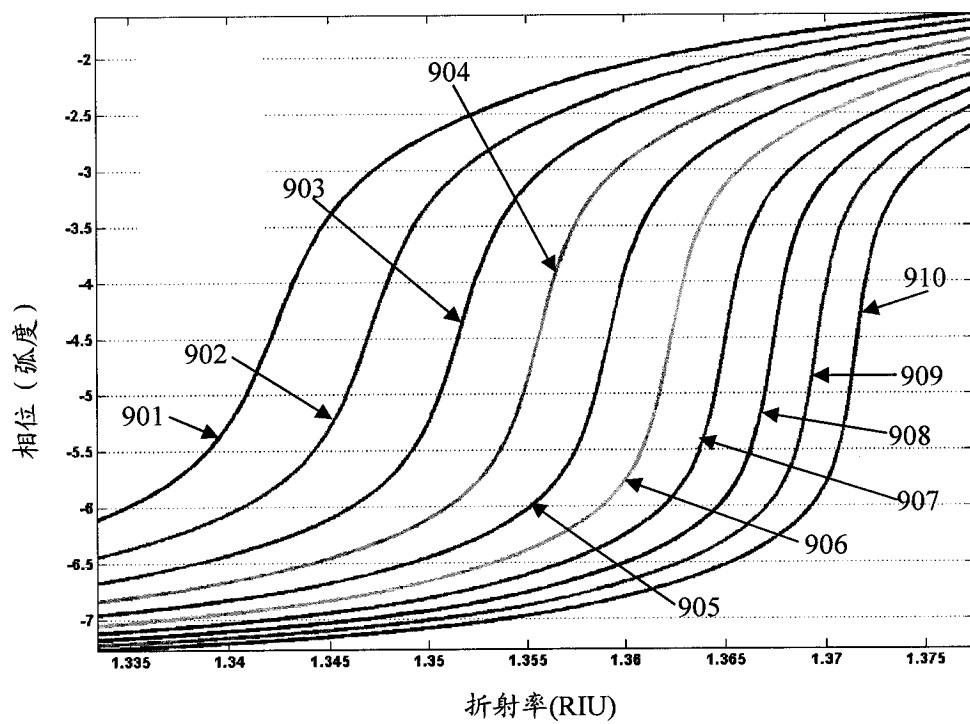


图 9

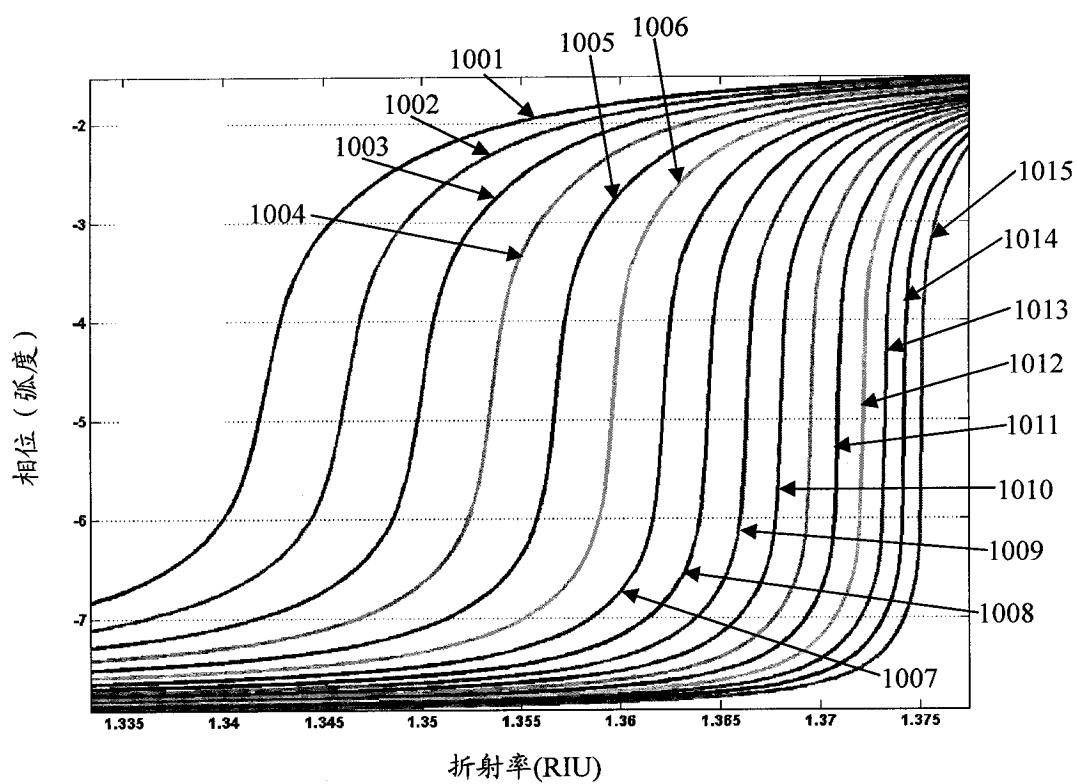


图 10