

基于级联双环生物传感器在糖尿病酮症诊断中的研究

谢佳一, 王朝宇, 赵凯浩, 陈鑫, 苏国帅, 何泽南, 李明宇

(长春理工大学, 吉林 长春 130012)

摘要: 提出了基于级联双环生物传感器的糖尿病酮症诊断方法。利用级联双环传感结构高灵敏度、低探测极限的特点, 采用波长探测的方法对不同浓度的丙酮溶液进行测试, 并使用高斯拟合的方法对双环透射谱线的包络进行拟合以进一步提高探测精度。测试结果表明, 该级联双环生物传感器在进行丙酮溶液浓度检测时的灵敏度为 2470.58nm/RIU, 理论探测极限为 8.9mM, 适用于糖尿病酮症诊断。

关键词: 酮症诊断;级联双环;灵敏度;探测极限

Research based on bicyclic cascading biosensors in the diagnosis of diabetic ketosis

Lu Xiaobo, Ling Xiaojing, Liu Bin

(Changchun University of Science and Technology Chang chun 130012)

Abstract: A method for the diagnosis of diabetic ketosis based on cascaded bicyclic biosensors is proposed. Taking advantage of the high sensitivity and low detection limit of the cascaded double-ring sensing structure, the wavelength detection method was used to test acetone solutions of different concentrations, and the Gaussian fitting method was used to fit the envelope of the double-ring transmission line to further improve detection accuracy. The test results show that the cascaded bicyclic biosensor has a sensitivity of 2470.58 nm/RIU and a theoretical detection limit of 8.9mM in the detection of the concentration of acetone solution, which is suitable for the diagnosis of diabetic ketosis.

Keywords: Ketosis diagnosis; Double Ring Cascade; Sensitivity; Detection limit

1 传感器设计背景和应用价值

1.1 设计背景

据不完全统计，全球现有逾四亿糖尿病患者，糖尿病已经成为危害人类身体健康的一大疾病。糖尿病酮症作为一种可致命的糖尿病并发症，多见于I型糖尿病患者。患者血液和尿液中的酮体水平能够准确反映出疾病进展，为早期的预防、诊断和治疗提供可靠依据，所以，酮体水平的检测对于患者的救治意义重大。

1.2 应用价值

目前，糖尿病酮症的主要诊断方式为血液检测和尿液检测。尿液检测通常作为辅助检测手段存在，一般以血液检测结果为准。而血液检测往往需要耗费患者大量等待时间。因此，使用一种快速而又准确的糖尿病酮症检测方法是十分有必要的。

级联双环生物传感器具有灵敏度高、探测极限低、稳定性好等特点，将其应用在糖尿病酮症的血液和尿液检测中，可以大幅减少患者等待检测结果的时间，同时保证检测结果的准确。

2 创新点与优势

级联双环生物传感器具有灵敏度高、探测极限低、稳定性好等特点，将其应用在糖尿病酮症的血液和尿液检测中，并使用高斯拟合的方法对双环透射谱线的包络进行拟合以进一步提高探测极限和探测精度。与传统方法相比，该方法可以大幅减少患者等待检测结果的时间，同时保证检测结果的准确。

3 实现方案简介

3.1 设计原理

如图 3.1 所示，光从输入端输入，经过与参考环和传感环发生谐振后的光，从传感器的输出端输出。根据环形谐振腔的理论，光经过参考环谐振腔后由 droop 端输出的透射谱为：

$$T_{drop,ref} = 10 \times \left| \frac{k_1 k_2 \exp(-j(\beta - j\alpha_R)\pi R)}{1 - t_1 t_2 \exp(-j(\beta - j\alpha_R)2\pi R)} \right|^2 \quad (3-1)$$

式中， k_1 和 k_2 为参考环两个耦合区的交叉耦合系数， t_1 和 t_2 为直通耦合系数， α_R

和 β 分别为参考环的传输损耗和传播常数， R 为环半径。

传感环 **droop** 端的透射光谱 $T_{drop,sen}$ 和参考环 **droop** 端的透射光谱 $T_{drop,ref}$ 形式相同，双环级联透射光谱 T_{DMRR} 是两者的乘积，由式 (3-2) 确定，图 3.1 (b) 中箭头所示的位置传感环和参考环的透射谱重合，因此对应位置级联双环透射谱线出现最大值，也是包络的最大值。

$$T_{DMRR} = T_{drop,ref} \times T_{drop,sen} \quad (3-2)$$

由图 3.1 的单环和级联双环输出光谱可以看出，自由光谱范围(Free Spectral Range, FSR)不等的双环结构对传感环波长移动产生了一个放大作用，放大系数 F 为：

$$F = \frac{F_{ref}}{|F_{ref} - F_{sen}|} \quad (3-3)$$

式中， F_{ref} 为参考环的自由光谱范围， F_{sen} 为传感环的自由光谱范围。

理论上，当被测样品折射率变化引起的传感环透射谱谐振峰移动量大于参考环和传感环的之差时，输出总透射谱的包络发生变化。

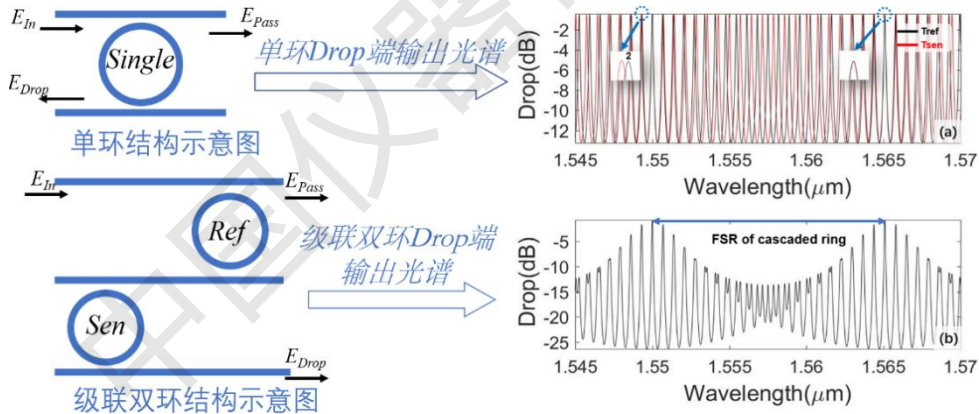


图 3.1 单环、级联双环传感结构示意图及其输出光谱

通过对输出总透射谱的包络进行曲线拟合，计算得到包络曲线漂移量，便可建立起被测样品折射率变化量与包络曲线漂移量的线性关系。

当被测样品折射率变化引起 n_{eff} 变化 Δn_{eff} ，传感环透射谱线谐振峰发生移动，记其波长移动量为 $\Delta\lambda_s$ ，级联双环透射谱主谐振峰的移动量为 $\Delta\lambda$ ，可得传感环灵敏度 S_{sen} 为：

$$S_{sen} = \frac{\Delta\lambda_s}{\Delta n_{eff}}$$

(3-4)

级联双环结构的灵敏度 S 为:

$$S = \frac{\Delta\lambda}{\Delta n_{eff}}$$

(3-5)

其中, S 为 S_{sen} 的 F 倍。

3.2 设计方法

分析糖尿病酮症检测的需求并根据相关文献报道,可知现有诊断所依赖的测试技术手段仍然存在不足之处。结合本课题组长期研究方向和现有条件,确定使用级联双环传感结构作为糖尿病酮症血液和尿液中酮体物质检测的基本传感结构。接着引入高斯拟合的输出光谱包络方法,进一步提高检测精度。通过对不同浓度的丙酮溶液进行测试,最后得到所设计的级联双环生物传感器在检测酮体物质时的灵敏度和理论探测极限。

3.3 实验验证过程

图 3.2 为实验所使用的硅波导传感器芯片实物图及级联双环结构光学显微镜图,图 3.2 (a) 为芯片实物图;图 3.2 (b) 为级联双环结构光学显微镜图,其中左侧是半径为 $122\mu\text{m}$ 的传感环,其所处的方形区域为芯片开窗区,用于检测通过开窗区的物质的折射率变化;右侧是半径为 $123\mu\text{m}$ 的参考环。

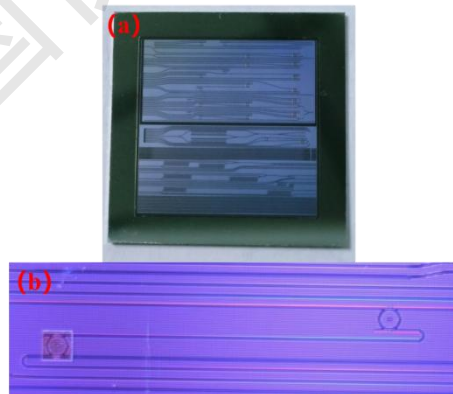


图 3.2 硅波导传感器芯片及双环结构

级联双环传感器的探测系统如图 3.3 所示,包括可调谐激光器、偏振控制器、级联双环传感器、探测器和计算机。偏振控制器用于保证输入光为 TM_{00} 模式, TM_{00} 电场主要分布在微环波导芯层上下表面,对制作工艺粗糙度要求小,灵敏度高。可调谐激光

器为入射光源，通过偏振控制器后进入到级联双环传感器中，最后从级联双环 Drop 端输出的光进入到探测器中。探测器记录每一波长的输出功率，在计算机上得到最终的输出光谱。

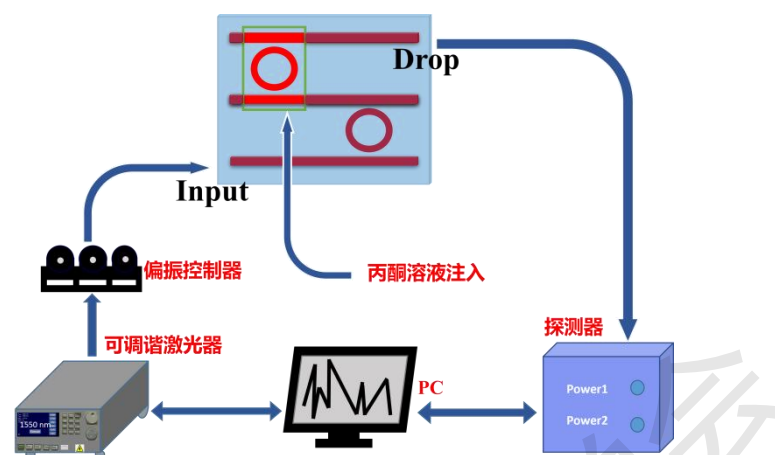


图 3.3 探测系统

因为丙酮溶液沸点低、易挥发，所以对丙酮溶液浓度进行波长探测时需要借助微流通道以及温控装置（TEC）来进行。集成温控系统的微流装置如图 3.4 所示，电脑软件操控微流注射泵（Fluid pump）来注入和推出不同浓度的丙酮溶液。

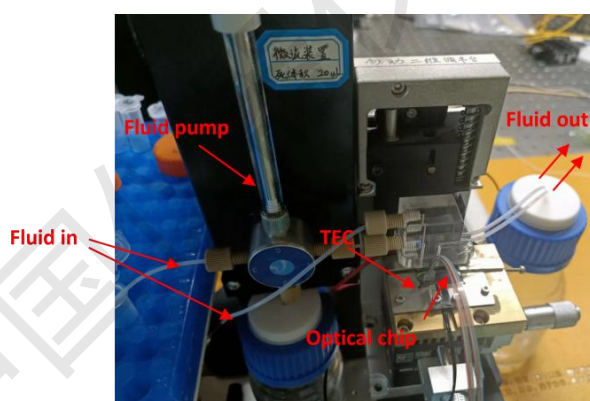


图 3.4 集成温控系统的微流装置

如图 3.5 所示为级联双环传感器对不同丙酮溶液在波长探测的透射谱和包络，图 3.6(a)、(b)、(c)、(d) 中蓝色谱线是级联双环在丙酮溶液浓度分别为：10%、20%、30%、40% 时的透射谱；图 3.6 (a)、(b)、(c)、(d) 中红色曲线为在以上四个浓度时对级联双环透射谱同一包络进行高斯拟合所得上包络。结合本课题组研究经验，双环透射谱线的高斯拟合方法更有利于提高灵敏度精度，进而提高传感器的探测精度。

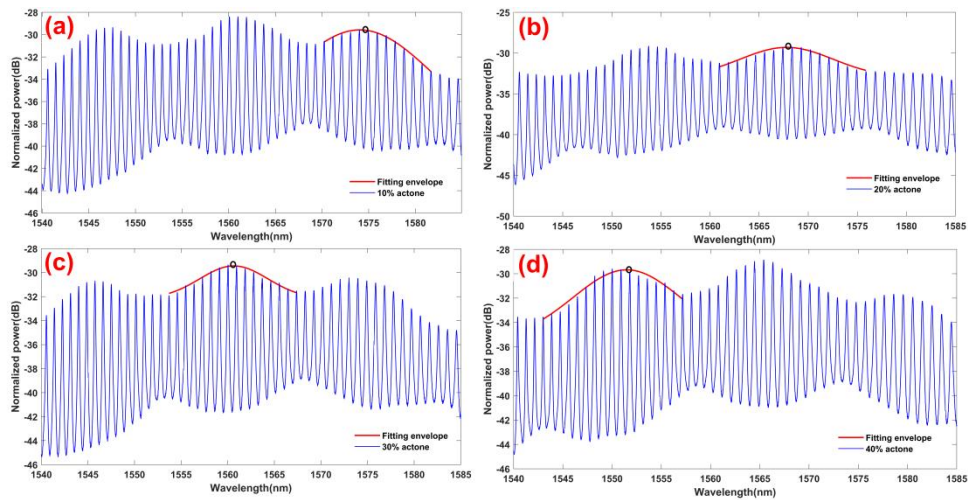


图 3.5 级联双环传感器对不同浓度丙酮溶液的透射谱及其包络

容易看出随着丙酮浓度的不断增大，级联双环透射谱依次向左漂移，红色曲线上的黑色空心圆对应的纵坐标为拟合包络功率的最大值（峰值功率），横坐标为峰值功率时对应的波长。

级联双环对不同浓度丙酮溶液的波长探测结果如图 3.6 所示，测试浓度区间选择 0%-100%，浓度梯度为 10%。100%丙酮溶液的折射率为 1.3588，水的折射率为 1.333，可以根据十字相乘法算出不同浓度丙酮溶液的折射率，将图 3.7 中实验数据点的丙酮溶液浓度与对应的折射率列于表 3.1 中。在图 3.6 中蓝色直线为对菱形所示数据点拟合的直线，斜率的绝对值为 0.63741，拟合优度 $R^2=0.9853$ 。波长探测灵敏度为就是将图 3.6 横坐标转换成折射率时的拟合直线斜率，在表 3.1 中浓度每增大 10%，折射率增大 0.00258。经过换算，此时波长探测灵敏度 S 为 2470.58nm/RIU。

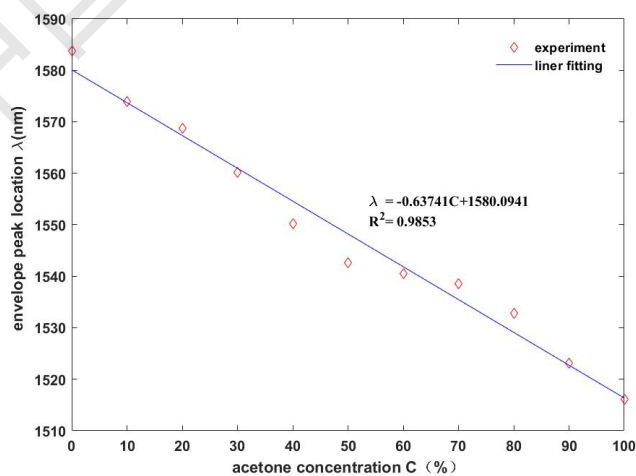


图 3.6 级联双环对于不同浓度的丙酮溶液的波长探测结果

表 3.1 不同浓度丙酮溶液的折射率

acetone concentration (%)	refractive index (RIU)
10	1.33558
20	1.33816
30	1.34074
40	1.34332
50	1.3459
60	1.34848
70	1.35106
80	1.35364
90	1.35622

该传感器的理论探测极限（LOD）由下式决定：

$$DL = \frac{3\delta}{S}$$

(3-6)

其中 δ 为标准差。

控制温度为 25°C，对浓度为 10%的丙酮溶液进行五次检测，将每次探测时的包络峰值记录与表 3.2 中，求得波长探测探测极限为 1.49×10^{-5} RIU，转换为浓度单位为 8.9mM。

表 3.2 10%的丙酮溶液重复探测光谱峰值位置

实验次数	1	2	3	4	5
峰值波长位置 (nm)	1574.55	1574.54	1574.54	1574.52	1574.55

参考文献：

- [1] 苏畅, 朱慧慧, 曹紫葳, 等. 双环级联谐振腔传感器透射谱线包络拟合方法[J]. 光子学报, 2018, 47(10): 1023002-1023010.
- [2] Bawankar Y R, Singh A. Microring Resonators Based Applications in Silicon Photonics-A Review[C]//2021 5th Conference on Information and Communication Technology (CICT). IEEE, 2021: 1-6.
- [3] Lei Jin, Mingyu Li, Jian-Jun He. Highly-sensitive silicon-on-insulator sensor based on two

cascaded micro-ring resonators with vernier effect[J]. Optics
Communications,2010,284(1):21-28

中国仪器仪表学会