

# 一种新型表面等离子共振成像装置的研制

王倩<sup>1</sup>, 朱先伟<sup>1,2</sup>, 黎奇<sup>1</sup>, 张雪绒<sup>2</sup>

(1.北京大学药学院天然药物及仿生药物全国重点实验室, 北京 100191; 2.山东中医药大学组织再生与创面修复研究院, 山东济南 250300)

**摘要:** 目前基于表面等离子共振 (SPR) 技术的两类科学设备均存在不足, 一类基于检测 SPR 共振角的变化, 尽管检测灵敏度和准确度高, 但通量低; 另一类基于检测 SPR 反射光强度的变化 (SPR 成像技术), 虽然检测通量高, 但准确度和灵敏度差。为解决上述问题, 首次探索性地将 SPR 和 SPR 成像技术进行融合, 成功研制了共振角检测型 SPR 成像装置, 开创了生物分子互作检测的新模式, 助力了国产科学仪器的示范推广。基于该装置构建的单个活细胞药物筛选和验证体系, 为膜蛋白或肥大细胞脱颗粒相关蛋白的药物发现提供了新技术和新思路。

**关键词:** 表面等离子共振技术; 表面等离子共振成像技术; 共振角; 单个活细胞; 药物筛选和验证

中图分类号: Q6-33

文献标识码: J

## Development of a new surface plasmon resonance imaging instrument

WangQian<sup>1</sup>, Zhu Xianwei<sup>1,2</sup>, Li Qi<sup>1</sup>, Zhang Xuerong<sup>2</sup>

(1. State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University, Beijing, 100191, China; 2. Institute of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, 250300, China)

**Abstract:** Currently, two types of scientific instruments based on surface plasmon resonance (SPR) technology have shortcomings. One is based on detecting changes in SPR resonance angle, which is characterized by high sensitivity and accuracy, but low detection throughput. The other type is based on detecting changes in the intensity of the reflected light of the SPR (SPR imaging technology), which is characterized by high detection throughput and can be used in combination with biological microarray chip technology, but the accuracy and sensitivity are slightly worse. In order to solve the above scientific problems, SPR and SPR imaging technology were integrated for the first time, and the novel SPR imaging instrument based on resonance angle detection was

successfully developed, which created a new model of biomolecular interaction detection and assisted the demonstration and promotion of domestic scientific instruments. The single living cell drug screening and verification system based on this instrument provides a new technology and a new idea for drug discovery of membrane proteins or mast cell degranulation related proteins.

**Keywords:** Surface plasmon resonance technology, Surface plasmon resonance imaging technology, Resonance angle, Single living cell, Drug screening and verification system

## 1 研发背景

表面等离子共振 (SPR) 技术是一种新型光学分析技术, 可以实时、无标记地检测生物分子间的相互作用<sup>1, 2</sup>。它的基本原理为, 当一束 P 偏振光以一定的角度入射进棱镜, 若棱镜表面镀有一层金膜时, 入射光将在金膜表面产生一个消逝波和一个表面等离子波。当两个波发生共振时, 全内反射的反射光的强度将减小。反射光强度最小的角度称为 SPR 共振角。SPR 共振角随金膜表面的生物分子质量的变化而改变, 因而可基于检测 SPR 共振角的动态变化来获取生物分子相互作用的特异信号。同时, 当 SPR 共振角变化时, 特定角度的反射光的强度将发生改变, 因此也可以基于检测特定角度的反射光强度的动态变化来获取生物分子相互作用的特异信号。基于检测 SPR 共振角变化的 SPR 分析仪具有准确度高, 线性范围大的优点, 但同时具有检测通量低与使用成本高的缺点, 并且主要应用于纳米尺度的样本检测<sup>3, 4</sup>。例如, 美国 Cytiva SPR 分析仪。而基于某一特定角度下反射光强度变化的 SPR 成像分析仪可与生物微阵列芯片结合使用<sup>5, 6</sup>, 具备检测通量高和使用成本低的优势, 但同时由于反射光强度的变化只是 SPR 共振角变化时产生的衍生物, 所以导致 SPR 成像分析仪具有准确率低, 线性范围小等的缺点<sup>7, 8</sup>。例如, 日本 HORIBA Xelplex 等。

但是随着新药研发技术的发展, 临床医疗诊断需求的提高, 现有 SPR 技术已经无法满足应用需求, 因此迫切需要具备准确度高、线性范围大、检测通量高及使用成本低的 SPR 分析仪。此外, 在过去的 30 年里, SPR 仪器虽然已广泛应用于医学研究的各个领域, 但由于此类仪器的局限性, 它们更偏向应用于分子或蛋白质等纳米尺寸的样本, 在细胞领域的应用很少。为解决上述问题, 我们研制了基于检测 SPR 共振角变化的 SPR 显微成像装置。

## 2 研发内容

### 2.1 技术路线及光学结构示意图

基于共振角检测的 SPR 显微成像装置的光学结构由 SPR 入射光单位、SPR 传感器单元和 SPR 检测单元组成(图 1)。其中 SPR 入射光单位包括: 准直光源 (a)、线形偏振光片 (b)、聚焦透镜 (c)、扫描振镜 (d)、角度滑台和反射镜; SPR 传感器单元包括: 半圆棱镜 (i) 和 SPR 检测芯片 (j); SPR 检测单元包括: 扫描振镜 (e)、聚焦透镜 (f)、物镜元件 (g)、检测