

文章编号 1004-924X(2019)06-1378-09

光干涉生物亲和性检测系统设计

张 硕¹, 嵇晓强^{1*}, 常知强¹, 史健松¹, 李 琦¹, 张 昊¹, 李美萱^{2,3*}

(1. 长春理工大学 生命科学技术学院, 吉林 长春 130022;

2. 吉林工程技术师范学院 量子信息技术交叉学科研究院, 吉林 长春 130052;

3. 吉林省量子信息技术工程实验室, 吉林 长春 130052)

摘要: 分子互作检测是目前食品安全检测、临床癌症病理筛查等检测领域的研究热点。为了对生物分子间相互作用进行实时、快速检测, 本文以光干涉技术为理论基础, 设计了基于光纤生物传感器的分子互作检测系统。采用了石英光纤与自聚焦透镜耦合结构, 提高了光源与干涉光的传输光路耦合效率。采用 STM32 微处理器作为主控制器, 实现了数据采集、三维传动机构控制、恒温震荡控制、通讯等功能。最后, 采用所设计的分子互作检测系统及美国 ForteBio 公司的 BLItz 分子互作检测系统, 分别进行不同浓度的定量检测实验, 实时检测 IgG 与抗原分子蛋白 A 的结合与解离反应。实验结果表明: 本文设计的系统检测极限达到 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 重复性 CV 值小于 6%, 与 BLItz 接近。所设计系统检测的自动化程度高、检测过程中无需清洗、不产生交叉污染、成本低, 能够满足药代动力学研究需要。

关键词: 分子亲和性检测; 光干涉; 光纤生物传感器; 光纤耦合结构; STM32; 免疫球蛋白 IgG

中图分类号: TH741 **文献标识码:** A **doi:** 10.3788/OPE.20192706.1378

Design of bioaffinity detection system based on optical interference

ZHANG Shuo¹, JI Xiao-qiang^{1*}, CHANG Zhi-qiang¹,
SHI Jian-song¹, LI Qi¹, ZHANG Hao¹, LI Mei-xuan^{2,3*}

(1. *School of Life Science and Technology,*

Changchun University of Science and Technology, Changchun 130022, China;

2. *Institute for Interdisciplinary Quantum Information Technology,*

Jilin Engineering Normal University, Changchun 130052, China;

3. *Jilin Engineering Laboratory for Quantum Information Technology, Changchun 130052, China)*

* *Corresponding author, E-mail: zuoanmulan@163.com; limx@jlenu.edu.cn*

Abstract: Molecular interaction detection is a hot topic in the fields of food safety detection, clinical cancer pathological screening, and other areas of research. To realize real-time and rapid detection of interactions between biomolecules, a molecular interaction detection system based on a fiber biosensor was designed in this study. The coupling structure of a self-focusing lens and quartz fiber was adopted to improve the coupling efficiency of optical transmission between the light source and interference light. A STM32 microprocessor was used as the main controller to realize data acquisition, 3D transmission mechanism control, constant temperature oscillation control, and other functions.

收稿日期: 2019-04-16; 修订日期: 2019-04-25.

基金项目: 吉林省科技发展计划资助项目(No. 20170309003YY); 吉林省教育厅计划资助项目(No. JJKH20181142KJ)

Finally, the designed and BLItz molecular interaction detection systems were used to detect the different concentrations of immunoglobulin IgG and protein A, respectively. The binding and dissociation reactions of the IgG molecule and antigen molecule protein A were detected in real time. The experimental results show that the detection limit of the system could reach $10 \mu\text{g}/\text{mL}$, and the repeatability CV value was less than 6%, which was close to that of the BLItz. The designed system has the advantages of high automation, no need for cleaning, no cross contamination in the detection process, and low cost. Therefore, it can meet the needs of pharmacokinetics research.

Key words: bioaffinity detection; optical interference; fiber biosensor; fiber coupling structure; STM32; immunoglobulin igg

1 引言

生物亲和性检测通过采用光纤生物传感器监测分子间相互作用过程,获得分子间是否发生作用以及作用强度等信息,定性或定量得到分子间相互作用的动力学参数分析结果。该方法具有测量精度高、检测时间短等优点,在生物监测、水质监测、食品安全检测、药品研制等领域,受到越来越广泛地关注^[1-3]。

目前,生物亲和性检测方法主要有标记物检测和无标记物检测两类。引入标记物检测的方法需要在检测开始前对目标分子进行前期处理,完成处理后才能进行分析,会对标记分子和目标生物分子之间的亲和力产生影响,进而影响到检测结果的准确性;无标记物介入的检测是一种新型的检测方式,可直接对待检样本进行检测,取消了前处理过程,大大缩短了检测时间,在生物分子互作的表征和定性定量分析检测中得到了广泛地研究和应用。其中,生物膜干涉技术作为一种无标记检测手段,以光干涉现象为理论基础的无标记物介入的检测方式,在保证检测稳定性和准确性的同时,提高了检测灵敏度,能够对生物分子的相互作用进行实时测量,近年来受到国内外的广泛关注。除了应用于结合动力学研究之外,还可以应用于蛋白和小分子的定量测定。美国 Fortebio 公司创新研发基于光干涉技术的生物薄膜光纤传感器^[4],改进了传统检测方法所使用的样本承载方式。Zhengyong Li 等人^[5]提出并实

验验证了基于马赫-曾德尔干涉仪的新型无标记光纤生物传感器用于牛血清白蛋白(BSA)浓度检测。该生物传感器是亚微升剂量,具有超灵敏性,在 DNA 杂交、癌症筛选、药物检测和环境工程等生物化学领域具有广阔的应用前景。山东大学的薛孟伟等人^[6]设计了一种反射式生物传感器,具有免标记、耐腐蚀、性能稳定等特点,而且已经将该传感器应用到 DNA 分子实验和蛋白质分子实验中。天津大学唐春晓等^[7]研制了一种基于无芯光纤多模干涉(MMI)的反射式光纤生物传感器,实现了对溶液折射率的定量检测及对抗原抗体的定性检测。综上,目前国内对基于光纤生物传感器的分子互作检测研究基本处于原理验证阶段,相关的成型设备未见报道。本文基于生物膜干涉原理,设计了基于光纤生物传感器的分子互作检测系统,实现了对目标分子的定性、定量检测。

2 基于生物膜干涉技术的生物亲和性检测原理

生物膜干涉技术使用光纤生物探针作为传感器,其底端附着生物分子相容层,可以固定住相互作用分子中的一个,形成生物膜层。光束垂直入射生物膜层时,两部分反射光形成干涉波,被光谱仪所检测。当有目标分子吸附在传感器表面时,其上附着的生物膜层厚度会发生改变,分子结合或解离都会导致干涉曲线的漂移,对干涉光谱的漂移程度进行实时监测,即可获得传感器表面目标分子的吸附或再生过程^[7,8],如图 1 所示。

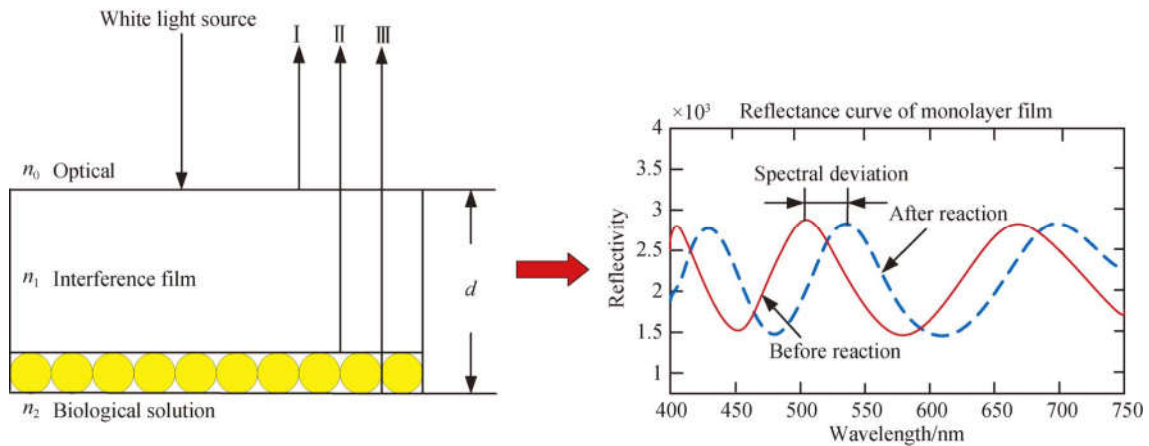


图 1 光干涉分子互作检测原理

Fig. 1 Molecular interaction detection principle based on light interference

实验前将光纤探针侵入到待检测样本中。光源以垂直角度入射,在干涉膜层的上下表面会产生反射光 I、II 和 III,其中两束反射光会发生干涉。当干涉层表面固化的生物特异性分子与目标分子间相互作用,端面生物膜层厚改变,使得干涉光谱会发生一定位移。生物薄膜的厚度会直接影响反射光的频率。生物膜层未吸附目标分子前曲线为图 1 中蓝色波(彩图见期刊电子版),吸附目标分子后为图 1 中红色波,使用光谱仪对生物膜层吸附目标分子前波与吸附目标分子后波进行监测,会产生干涉光谱,以干涉光谱的相对位移强度(nm)来表示^[9-10]。根据单层薄膜光干涉简单化简模型,当干涉膜层为无吸收、无散射、折射率均匀等理想情况下,光源垂直入射,干涉膜层折射率为定值时,通过式(1)可以表达出在同一波长下,两束反射光 I 和 II 到达某点的光程差与相位差只与干涉膜层的厚度相关:

$$I = I_1 + I_2 + 2 \sqrt{I_1 I_2} \cos \left[\frac{4\pi}{\lambda} n_1 d \right], \quad (1)$$

其中: I 为干涉光强, I_1 和 I_2 分别为反射光 I 和 II 的光强, λ 为干涉膜层折射率。由此可推导出干涉光强处于顶峰时干涉膜层厚度,如公式(2)所示:

$$d = \frac{m\lambda}{2n_1}. \quad (2)$$

干涉光强处于谷峰时干涉膜层厚度如公式(3)所示:

$$d = \frac{(2m+1)\lambda}{4n_1}. \quad (3)$$

由公式(2)和公式(3)可知,极值点处波长与干涉膜层厚度存在一次方函数关系,因此获得极

值点处波长就能通过计算获得干涉膜层相对厚度值。随着吸附到传感器表面的目标分子数量发生变化,干涉光谱的位移情况会被光谱仪实时监测到,进而反应出传感器表面生物膜厚度变化的情况,从而获得由生物分子相互作用产生的生物膜层厚度相对增加量,即可建立相对厚度测量方法与生物分子定性、定量的联系^[11-12],这就是基于光的薄膜干涉生物分子互作检测原理。

生物膜干涉技术即插即读的检测方式大大减少检测过程中的实验步骤,在生物检测领域被广泛应用。本文基于光干涉生物亲和性检测原理,采用光纤生物传感器实现生物亲和性检测。该方法首先由光学传输单元、光纤探针、微型光纤光谱仪实时监测生物分子相互作用干涉光谱,然后处理干涉光谱噪声信号,接下来计算光纤探针端面的生物分子膜层厚度,最终实现对生物分子间是否发生相互作用、相互作用特异性与亲和性、生物分子的定性定量等信息的快速测定。

3 光干涉生物亲和性检测系统设计

3.1 系统总体方案设计

分子互作检测系统主要用于检测样本中生物膜厚度的变化量,实现生物分子相互作用的过程中,干涉光谱信号的发生、传输、采集、处理以及生物膜层厚度的实时监测,从而实现生物分子间是否发生相互作用,相互作用特异性与亲和性、定性、定量等信息的快速检测。主要由光源、“Y”型分叉光纤、光纤生物探针、光谱仪、电控系统、各个

执行机构以及上位机等组成。由 TiO₂、SiO₂、生物分子层 3 部分组成的光纤探针顶端表面作为检测系统的传感器,是实现生物分子间相互作用并产生生物膜干涉现象的重要单元。全波段卤钨灯 HL-2000 作为光源,提供 360~2 000 nm 波长的稳定光源。由“Y”型分叉光纤将光源、光纤探针与光谱仪连接组成检测系统的光学传输单元。后分光系统选用 QE65Pro 型光谱仪,具有高灵敏度、高量子效率、高稳定性等优点,在光线强度较差的检测环境下表现更加突出,其核心单元是

FFT-CCD 探测器。电控系统负责数据采集、数据传输与通讯、各个执行单元的控制等;执行单元包括 X 轴、Y 轴和两个 Z 轴组成的三维传动机构、微量移液机构、光电检测单元以及供电系统等,图 2 所示为检测系统总体方案原理框图。

随着光纤生物传感器表面生物膜厚度变化,会引起干涉光谱的位移变换,被光谱仪实时监测。再对光谱仪采集到的背景光谱、参考光谱与光纤探针光谱进行处理获得相对干涉光谱,再计算获得生物分子膜层厚度,继而获得分子结合力。

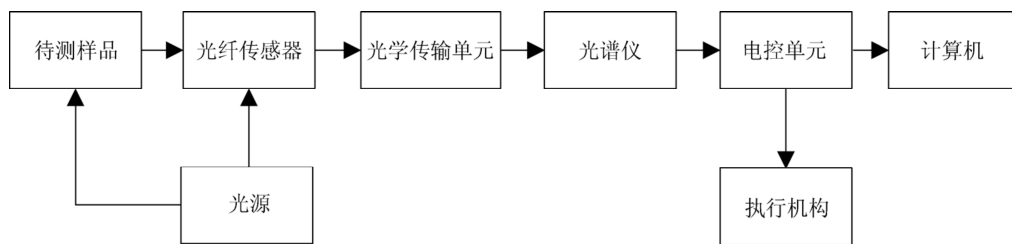


图 2 系统总体方案原理框图
Fig. 2 Schematic block diagram of the system

3.2 自聚焦透镜与石英光纤的光耦合结构设计

检测系统中光学传输系统是关键部分。光源与干涉光的光学传输由“Y”型分叉光纤与光纤生物探针连接实现,其光路耦合效率决定了系统的测试性能。实际加工时,虽然“Y”型光纤与光谱仪、光源三者能较好连接,但与光纤探针连接时,入射光在连接端面会被杂散光所干扰,同时,不同光纤探针与“Y”型传输光纤的人为装调连接,不可避免会带来误差,大大降低了光耦合效率^[13]。为了克服上述问题,提高检测系统性能,保证光耦合效率,在充分对比单一石英光纤光耦合效率后,光学传输系统采用石英光纤探针与自聚焦透镜耦合方式;根据自聚焦透镜与光纤的光传输原理,获得最佳结构参数的近似值。

自聚焦透镜又称梯度变折射率透镜,呈平面结构,其数值孔径大、聚焦好、焦距短、直径小,光束沿传输方向逐渐平滑汇聚到光轴方向的一点,适用于加工及与光纤连接,能够起到几个普通透镜的聚焦功效^[14-17]。根据实验要求,设定 K9 自聚焦透镜半径为 10 mm 的正光焦度,厚度为 1 mm;石英光纤直径为 21 mm,利用 ZEMAX 光学设计软件进行光耦合效率模拟。实验模拟的光斑足迹分布如图 3 所示,自聚焦透镜作为石英光纤与“Y”

型传输光纤间的耦合元件后,光纤探针输出端面光斑足迹分别特别均匀,光耦合效率最高。如图 4 所示,相对照度能够达到 1.0,可以充分利用光源。

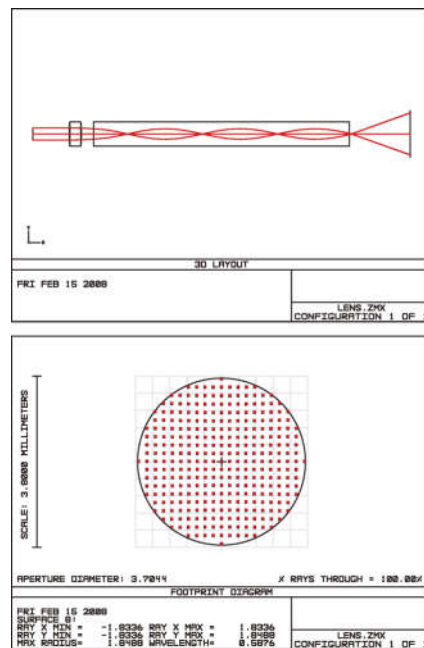


图 3 自聚焦透镜与石英光纤匹配的光耦合效率
Fig. 3 Simulation block diagram of optical path efficiency of the self-focusing lens and quartz optical fiber probe coupling structure

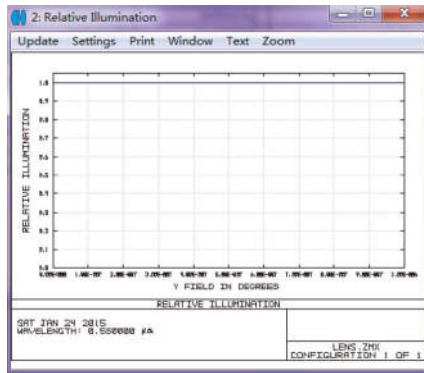


图 4 自聚焦透镜与石英光纤匹配的相对照度(%)
Fig. 4 Relative illumination matched of the self-focusing lens and quartz optical fiber probe

当左右调整光源入射位置、初射光线和接收位置,石英光纤长度在单位公差 19.5~21.5 mm 内调节,长度误差在±1 mm 时,光斑足迹分布图中的光点分布特别均匀。因此,梯度折射率自聚焦透镜与阶跃型多模石英光纤耦合结构的光耦合效率达到最高。采用自聚焦透镜与石英光纤的耦合结构作为模型,在高效耦合的前提下,选取最优的结构参数,使耦合结构尽量体积小、紧凑。在分析完像差后,需要根据加工情况进行公差分析。在加工条件允许的情况下,为了尽可能提升光耦合效率,需要罗列出各项公差,分析光学结构耦合效率的变化情况,最终确定系统的公差范围。模拟给定的公差如表 1 所示。

表 1 给定系统理论公差

Tab. 1 Theoretical tolerance of proposed system

光学参数	精度数值
元件厚度和空气间隔公差(TTHI)	±0.05 mm
表面偏心公差(TSDX TSDY)	±0.01 mm
表面倾斜公差(TSTX TSTY)	±0.01°

根据给定的理论公差,通过 Monte Carlo 算法,对各个面在实际装调加工工艺所生成的误差综合分析模拟,分析实验数据,分别对透镜与光纤探针耦合时的偏心和倾斜公差进行分析。

首先研究偏心公差对光耦合效率的影响。设计过程中在透镜与光纤之间加入打断面,拟定 X、Y 轴偏心公差 0.02 mm,系统整体足迹图变化很小,对光耦合效率影响不大,说明给定公差合理。

当系统倾斜公差 X、Y 轴放大到 0.1°时,观测足迹图变化情况,如图 5 所示,足迹图变化情况微乎其微,基本可以忽略,由上述实验分析可知,在加入自聚焦透镜后,系统整体不受倾斜公差的影响,从而降低了加工装调时的难度。

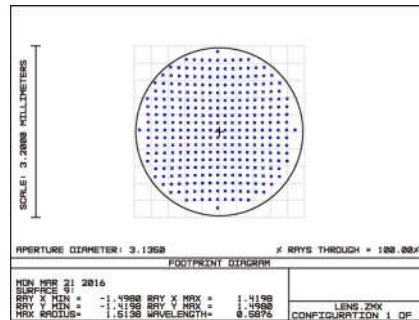


图 5 透镜与光纤耦合结构给定倾斜 0.1°公差后光斑足迹图

Fig. 5 Spot footprint of self-focusing lens and quartz optical fiber probe coupling structure given tilt 0.1 degrees of tolerance

3.3 电控系统设计

电控系统是是整个检测系统的设计核心,负责控制各个执行单元的运行,通过串口与上位机通讯实现数据传输;执行单元包括 X 轴、Y 轴和两个 Z 轴组成的三维传动机构、微量移液机构、光电检测单元以及供电系统等,主控系统原理框图如图 6 所示。其中,光电检测单元将光信号转换为电信号;三维传动机构完成对移液器 Tip 头的抓取、移除、样本传送;微量移液机构负责对微量样本进行吸取、添加;恒温震荡机构负责给样本提供恒定的反应温度及恒定的震荡环境;供电系统负责为检测系统的各个部分提供相应的供电电压。

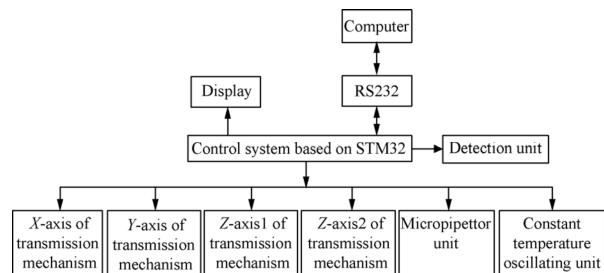


图 6 主控模块原理框图

Fig. 6 Principle block diagram of system

检测系统的电路部分实现伺服电机和步进电机的驱动、恒温及震荡控制、数据采集以及与上位

机通信等功能。系统的主控制单元采用以 STM32F103 为核心的控制平台^[18],能够满足硬件需求并具有一定的性价比。STM32 芯片在本文所述检测系统的开发过程中,使得该检测系统的运行效率、稳定性、功耗、开发周期和开发成本等方面有了较大提升。系统执行机构的全部功能都是通过 STM32 芯片的多个 I/O 管脚驱动的,包括三维传动机构的运行、电磁阀的通断控制、温度控制及震荡等;信号检测接口用于接收光电检测单元检测到的信号;上位机实现数据显示和操作设置等功能,上、下位机采用串口通讯。检测系统的电路部分,实现电机的驱动、恒温及震荡控制、数据采集以及和上位机软件通信等功能。

3.4 机械结构设计

检测系统机械结构如图 7 所示。其中,移液器 Tip 头转载仓位于检测系统工作台面左侧后端位置,用来装载一次性移液器头,共 96 个;光纤探针装载仓位于检测系统工作台面左侧前端位置,共 96 个;检测单元放置在工作台面的右侧,由恒温震荡机构和黑色酶标板组成;台面的中间部分放置 5 个样本架,每个样本架可以放置 10 个样本,一共可以放置 50 个待检样本,内部存放待检测的液体样本。X 轴、Y 轴完成水平方向的传送,两个 Z 轴垂直运动,Z₁ 负责抓取及卸载一次性移液器 Tip 头,其后端通过管路连接微量移液泵,吸取样本并通过导轨的运动把样本放入检测单元的黑色酶标板相应孔内;Z₂ 轴负责抓取光纤探针,其后端与“Y”型光纤相连接,通过导轨的运动将光纤生物探针浸入已添加样本的酶标板孔内进行检测。

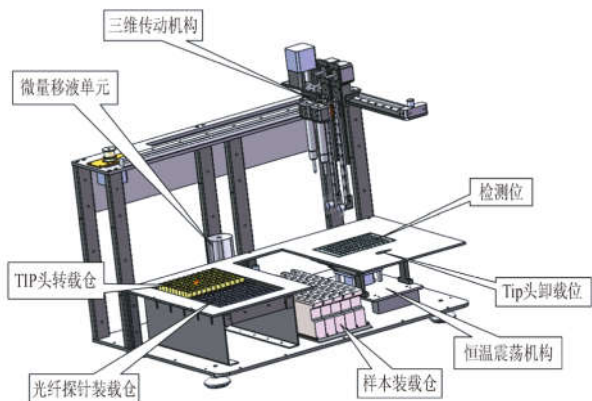


图 7 检测系统机械结构示意图

Fig. 7 Schematic diagram of mechanical structure of detect ion system

3.5 三维传动机构设计

系统三维传动机构负责对微量样本进行自动移液,把待检测的微量样本自动的转移到设定的检测孔内,是系统自动加样及检测的核心部分,避免手工移液可能引起的误差和外界干扰。图 8 为三维传动机构结构示意图,其中,机械臂的 3 个运动方向分别是 X 轴的左右运动、Y 轴的前后运动和两个 Z 轴的上下运动。Z 轴的垂直方向两个取样臂在 X、Y 轴运动到相应位置时做垂直运动,分别抓取一次性移液器 Tip 头或者光纤生物探针。

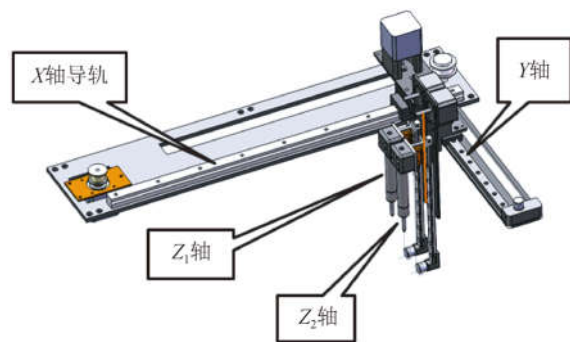


图 8 三维传动机构结构示意图

Fig. 8 Structural sketch of 3D transmission mechanism

为减小 3 个方向运动的摩擦力,与导轨接触的滑块采用滚珠轴承。X 轴的运动主要由伺服电机驱动,实现平面上的机械臂定位。运动单元的驱动主要由伺服电机、驱动器、反馈装置及处理器等组成,主控制系统通过驱动器驱动电机实现闭环控制,步进电机的稳定控制直接影响整个检测系统的精确定位,并决定反应过程中加样量的精度。Y 轴和两个 Z 轴采用步进电机驱动,在没有超载的工作状态下,步进电机的转动速度、启停位置只由脉冲频率和脉冲数量控制^[18]。步进电机驱动器选用 DM442 数字式驱动器,将驱动器的细分设置为 32,工作电流为 1 A。

步进电机的稳定控制同时决定反应过程中加样量的精度。为了克服步进电机启停阶段的失步和过冲,本文引入改进的 S 型曲线算法^[19],通过调节脉冲发送的速度来实现步进电机的速度增减。STM32 微控制器通过输出不同频率的 PWM 波作为脉冲频率,实现电机转动速度的变化,用脉冲的输出速度代表电机的转动速度,脉冲的输出数量代表电机的转动角度。同时,占空比固定设置为 50%,在达到循环次数的情况下,对输出电平进行调整。

4 实验结果及分析

采用前文所述搭建的生物亲和性检测系统监测蛋白 A 与人血清免疫球蛋白 IgG 抗原的相互作用情况,获得结合与解离反应曲线及相互作用动力学参数。分子探针使用美国 BLItz 公司的表面包被有蛋白 A 的光纤探针。为了验证所验证系统的检测的准确性,同时采用目前国际先进的同类型检测系统——美国 Fortebio 公司的 BLItz 分子互作检测系统进行了对比实验。图 9 为本文所设计的分子互作检测系统。



图 9 分子互作检测系统

Fig. 9 Molecular interaction detection system

实验过程如下:

(1)将蛋白 A 光纤生物传感器放入检测系统内部,整机初始化,确定各个传动部件的初始位置;

(2)将事先配置好的不同浓度(100,150,300 和 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$)的样本依次放入样本位;

(3)检测系统通过三维传动机构先抓取 Tip 头,再抓取光纤生物探针,运动到样本位后,由微量移液机构自动吸取 20 μL 样本,并将样本放入检测位中;

(4)恒温震荡机构开始对样本进行震荡,并保持检测位温度恒定为 37 $^{\circ}\text{C}$;

(5)将光纤探针放入检测孔内,使光纤探针与样本进行结合反应,检测单元同时进行数据采集,并以串口通信的方式发送给上位机显示相关实验结果曲线,完成一次检测;

(6)检测结束后,三维传动机构自动卸载 Tip 头和探针,系统再次初始化。整个检测过程不需要对管路进行清洗,不会产生交叉污染。实验结果如图 8 所示,其中 a,b,c,d 分别为样本一、样本二、样本三、样本四的亲合性曲线,其中横坐标是检测时间,纵坐标是结合率,每种样本检测时间为 200 s。图 10 表明:结合率随着反应时间增长而不断增加,当达到 200 s 左右时不再继续增加。基线时间为 50 s,反应时间大约 150 s。

表 2 所示为两种检测系统结合率对照表,表明两者检测精度十分相近。采用上述检测方法,两种检测系统分别对 4 种浓度的样本各检测 10 次,并记录其结合率,计算其重复性 CV 值。表 3 所示为两种检测系统结合率重复性对照表,很明显本文检测系统重复性 CV 值与 BLItz 系统接近。

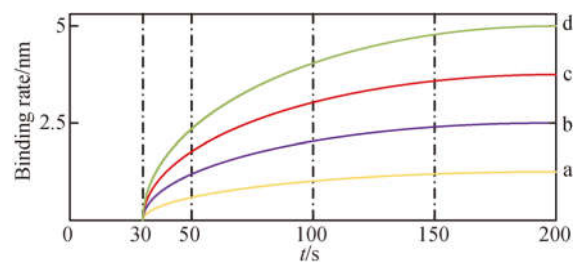


图 10 本文所述系统检测亲和性实验结果

Fig. 10 Experimental results of system affinity testing in this paper

表 2 两种系统检测结合率对照表

Tab. 2 Binding rate of two detection systems

检测系统	样本	浓度 $/(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	基线 时间/s	反应 时间/s	结合率 /nm
美国 BLItz 系统	a	100	50	150	1.8
	b	150	50	150	2.7
	c	300	50	150	4.3
	d	500	50	150	5.2
本文设计系统	a	100	50	150	1.7
	b	150	50	150	2.5
	c	300	50	150	4.3
	d	500	50	150	4.9

表3 两种检测系统结合率重复性对照表
Tab.3 Eetection repeatability of two systems

检测系统	样本	浓度 / $(\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1})$	基线 时间/s	反应 时间/s	例数	CV/%
BLItz 系统	a	100	50	150	10	3.86
	b	150	50	150	10	3.01
	c	300	50	150	10	2.95
	d	500	50	150	10	2.86
本文设计系统	a	100	50	150	10	6.12
	b	150	50	150	10	5.84
	c	300	50	150	10	5.05
	d	500	50	150	10	4.98

5 结 论

本文对生物亲和性检测系统开展研究与设计,首先介绍了基于生物膜干涉技术的亲和性检测的基本原理,接着设计了系统的整体结构,包括主控电路单元、传动及微量移液机构、光电检测单元等。设计了“Y”型分叉光纤与光纤探针连接结构、自聚焦透镜与石英光纤探针耦合的光学传输系统。以STM32为核心芯片,完成三维传动机构控制、数据采集以及通讯。最后,采用所搭建的

参考文献:

- [1] POLLET J, DELPORT F, JANSSEN P F, *et al.*. Fiber optic SPR biosensing of DNA hybridization and DNA-protein interactions [J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2009, 25(4): 864-869.
- [2] 郭团. 等离子体共振光纤光栅生物传感器综述[J]. *光学学报*, 2018, 38(3): 75-95.
GUO T. Review on plasmonic optical fiber grating biosensors [J]. *Acta Optica Sinica*, 2018, 38(3): 75-95. (in Chinese)
- [3] POLLET J, DELPORT F, JANSSEN K P F, *et al.*. Fiber optic SPR biosensing of DNA hybridization and DNA-protein interactions [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2009, 25(4): 864-869.
- [4] JOY C, KRISTA W, CHARLES W, *et al.*. Label-free detection of biomolecular interactions using Biolayer interferometry for kinetic characterization[J]. *Silico Biology*, 2009, 5(4): 407-413.
- [5] LI ZH Y, LIAO CH R, CHEN DN, *et al.*. Label-free detection of bovine serum albumin based on an in-fiber Mach-Zehnder interferometric biosensor [J]. *Optics Express*, 2017, 25(15): 17105-17113.

分子互作检测系统以及 BLItz 分子互作检测系统,以免疫球蛋白 IgG 与蛋白 A 作为检测对象,进行定量检测,系统检测极限达到 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$,重复性 CV 值小于 6%,与 BLItz 接近。本文所设计的系统在精测准确率和重复性上与国外同类产品接近,能够满足实际需求。首先,不同于 BLItz 分子互作检测系统的单通道,一次只能检测一个样本,本文所设计的系统为多通道(64 通道),检测效率更高,满足我国人口多患者多样本多的国情。其次,国外产品进样和出样需要人工操作,本文系统采用自动控制进样和出样,自动化程度高。再次,本文设计的系统检测过程中无需清洗,不产生交叉污染,成本更低,操作过程更简单,效率更高,能够替代国外产品应用于药代动力学研究中。基于生物膜干涉原理的光纤生物探针传感检测技术已经成为研究生物分子相互作用的热门技术。随着分子互作检测分析技术的不断发展和完善,该技术的应用将更加趋向多样化,具有广阔的前景。本文虽然在基于光纤生物传感器的分子互作检测系统设计方面做了相应的工作,但系统还存在一些亟待改进的方面,如需要增加检测单元的通道数量,进一步提高检测速度等。

- [6] 薛孟伟. 反射式光纤 SPR 生物传感器的研究及测试实验[D]. 济南:山东大学,2017.
XUE M W. *Research and Experiment of Reflective Fiber SPR Biosensor* [D]. Jinan: Shandong university, 2017. (in Chinese)
- [7] 唐春晓,李恩邦,王长乐,等. 基于多模干涉的反射式光纤生物传感器的研究[J]. *光电子激光*, 2011, 22(8): 1138-1142.
TANG C X, LI E B, WANG CH L, *et al.*. Reflection-type fiber-optic biosensor based on multimode interference [J]. *Journal of Optoelectronics. Laser*, 2011, 22(8): 1138-1142. (in Chinese)
- [8] 王弋嘉,张崇磊,王蓉,等. 差分干涉表面等离子体共振传感器的优化与验证[J]. *光学精密工程*, 2013, 21(3): 672-679.
WANG G J, ZHANG CH L, WANG R, *et al.*. Optimization and validation of differential interferometric surface plasmon resonance sensor [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2013, 21(3): 672-679. (in Chinese)
- [9] 衡磊,王冲,钱卫珠,等. 生物薄膜干涉技术和 ELISA 法检测抗体药物免疫原性的方法学比较[J]. *现代免疫学*, 2012, 32(4): 282-286.
HENG L, WANG CH, QIAN W ZH, *et al.*. Meth-

- odological comparison of ELISA and BLI for the quantitation of anti-drug antibodies in human serum [J]. *Current Immunology*, 2012, 32(4):282-286. (in Chinese)
- [10] 童凯, 党鹏, 汪梅婷, 等. 采用 TiO₂ 薄膜增强光子晶体光纤表面等离子体共振生物传感器灵敏度的建模分析[J]. 中国激光, 2018, 45(6):0610002. TONG K, DANG P, WANG M T, *et al.*. Enhancement of sensitivity of photonic crystal fiber surface plasmon resonance biosensor using TiO₂ film [J]. *Chinese Journal of Lasers*, 2018, 45(6):0610002. (in Chinese)
- [11] MARAGOS C M. Signal amplification using colloidal gold in a bilayer interferometry-based immunosensor for the mycotoxin deoxynivalenol [J]. *Food Additives&Contaminants; Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure&Risk Assessment*, 2012, 29(7):1108-1117.
- [12] MCGRATH F, CAMPBELL K, FODEY T L, *et al.*. An evaluation of the capability of a bilayer interferometry biosensor to detect low-molecular-weight food contaminants[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2013, 405(8):2535-2544.
- [13] DYSINGER M, KING L E. Practical quantitative and kinetic applications of bio-layer interferometry for toxicokinetic analysis of a monoclonal antibody therapeutic[J]. *Journal of Immunological Methods*, 2012, 379(1-2):30-41.
- [14] 史健松, 于源华, 王美娇, 等. 光纤生物传感器在 HER3 抗体药物定量检测中的应用[J]. 中国光学, 2018, 11(3): 503-512. SHI J S, YU Y H, WANG M J, *et al.*. Application of optical fiber biosensor in quantitative detection of HER3 antibody [J]. *Chinese Optics*, 2018, 11(3): 503-512. (in Chinese)
- [15] SA J I, CHEN Y P, ZHANG G ZH. Gas cell based on cascaded GRIN lens for optical fiber gas sensor-art [J]. *Proceedings of SPIE-The International Society for Optical Engineering*, 2007, 12(3):231-237.
- [16] 王驰, 许婷婷, 毕书博, 等. 测量自聚焦光纤透镜聚焦常数的曲线拟合法[J]. 光学精密工程, 2015, 23(12): 3309-3315. WANG CH, XU T T, BI SH B, *et al.*. curve-fitting algorithm measuring focusing constant of gradient-index fiber lens [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2015, 23(12): 3309-3315. (in Chinese)
- [17] 卞海溢, 高万荣, 廖九零. 内窥式扫频光源光学相干层析系统的探头设计[J]. 光子学报, 2016, 45(9):0911001. BIAN H Y, GAO W R, LIAO J L. Design of the probe of swept source optical coherence tomography for endoscope imaging [J]. *Acta Photonica Sinica*, 2016, 45(9):0911001. (in Chinese)
- [18] 丁力, 宋志平, 徐萌萌, 等. 基于 STM32 的嵌入式测控系统设计[J]. 中南大学学报(自然科学版), 2013, 44(1): 260-265. DING L, SONG ZH P, XU M M, *et al.*. Design of embedded measurement and control system based on STM32 [J]. *Journal of Central South University(Science and Technology)*, 2013, 44(1): 260-265. (in Chinese)
- [19] 翟少雄, 王长胜, 谭立, 等. 空间高精度扫描伺服系统的驱动控制[J]. 光学精密工程, 2016, 24(5): 1105-1111. ZHAI SH X, WANG CH SH, TAN L, *et al.*. Driving and controlling of high accuracy scanning servo-system in space [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2016, 24(5):1105-1111. (in Chinese)

作者简介:



张 硕(1994—),男,河北唐山人,硕士研究生,主要从事光电医学仪器及生物检测技术研究。E-mail:2246382487@qq.com

第二通讯作者:



李美莹(1984—),女,吉林梅河口人,讲师,博士,2007年、2010年、2017年于长春理工大学分别获得学士、硕士、博士学位,主要从事多光谱关联成像、光谱学与光谱分析研究。E-mail:limx@jlenu.edu.cn

第一通讯作者:



嵇晓强(1982—),女,吉林德惠人,博士,副教授,2012年于中科院长春光机所光学工程获得博士学位,主要从事光电医学仪器设计及图像处理。E-mail:zuoanmulan@163.com