

文章编号 1004-924X(2022)01-0062-09

## 倏逝场照明的集成零模波导纳米孔芯片

俞鹏飞<sup>1,2</sup>, 付博文<sup>2,3</sup>, 李传宇<sup>2,4</sup>, 李超<sup>1,2</sup>, 周连群<sup>1,2\*</sup>, 郭振<sup>2,5\*</sup>

1. 中国科学技术大学, 安徽合肥 230026;
2. 中国科学院苏州生物医学工程技术研究所 中国科学院生物医学检验技术重点实验室, 江苏苏州 215163;
3. 复旦大学, 上海 200433;
4. 苏州国科芯感医疗科技有限公司, 江苏苏州 215163;
5. 季华实验室, 广东佛山 528200)

**摘要:** 为了降低零模波导照明系统的成本、缩小尺寸, 设计并完成衍射光栅、光波导以及零模波导的片上集成, 并对集成化芯片的微纳结构及性能进行验证。采用时域有限差分法对集成化芯片进行了仿真设计, 基于微纳加工手段制备出片上衍射光栅、光波导以及零模波导阵列结构, 对微观结构进行表征, 并借助荧光微球对芯片的性能进行验证。通过荧光微球测试, 制备的集成化芯片可以实现荧光微球的有效激发; 通过微观结构表征, 衍射光栅周期为 $(352.8 \pm 2.6)$  nm, 齿宽为 $(155.3 \pm 2.4)$  nm, 刻蚀深度为 $(67.8 \pm 3.5)$  nm; 光波导芯层的宽度为 $(504.05 \pm 10.35)$  nm, 高度为 $(184.9 \pm 8.9)$  nm; 零模波导直径为 $(200.2 \pm 6.4)$  nm, 深度为 $(301.3 \pm 7.6)$  nm, 满足设计要求。芯片尺寸为 $22 \text{ mm} \times 22 \text{ mm}$ , 最小线宽为155 nm, 通过8个衍射光栅、约1000条光波导以及数十万个零模波导阵列结构的片上集成, 为零模波导的照明提供了一种紧凑且有效的解决方案。

**关键词:** 集成光学; 光波导; 衍射光栅; 零模波导阵列

**中图分类号:** TP212.3 **文献标识码:** A **doi:** 10.37188/OPE.2021.0138

## Integrated zero-mode waveguide nanopore chip illuminated by evanescent field

YU Pengfei<sup>1,2</sup>, FU Bowen<sup>2,3</sup>, LI Chuanyu<sup>2,4</sup>, LI Chao<sup>1,2</sup>, ZHOU Lianqun<sup>1,2\*</sup>, GUO Zhen<sup>2,5\*</sup>

1. *University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China;*
2. *Key Laboratory of Biomedical Detection Technology Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology, Chinese Academy of Sciences, Suzhou 215163, China;*
3. *Fudan University, Shanghai 200433, China;*
4. *Suzhou CASENS Co., Ltd, Suzhou 215263, China;*

**收稿日期:** 2021-03-18; **修订日期:** 2021-04-23.

**基金项目:** 国家重点研发计划资助项目(No. 2018YFF01011003); 国家自然科学基金青年基金资助项目(No. 61874133, No. 61901469, No. 22005331); 江苏省重点研究开发项目(No. BE2019684, No. BE2018080, No. BE2020768); 江苏省政策引导类计划(No. BZ2019069); 季华实验室资助项目(No. X190181TD190); 中科院青年创新促进会资助项目(No. 2019322, No. 2018360, No. 201856); 中国科学院科研仪器设备研制项目(No. YJKYYQ20200046, No. YJKYYQ20190057); 中国科学院重大科研仪器研制项目(No. ZD-KYYQ20210004); 苏州市科技支撑计划资助项目(No. SYG201907); 中国科学院苏州生物医学工程技术研究所自主部署项目(No. Y851591105, No. E055011301)

5. Ji Hua Laboratory, Foshan 528200, China)

\* Corresponding author, E-mail: zhoulq@sibet. ac. cn; guozhen@sibet. ac. cn

**Abstract:** To reduce the cost and size of zero-mode waveguide lighting systems, the on-chip integration of diffraction gratings, optical waveguides, and zero-mode waveguides was designed and completed, and the micro-nanostructure and performance of the integrated chip were verified. The FDTD method was used to simulate and design the integrated chip. The on-chip diffraction grating, optical waveguide, and zero-mode waveguide array were fabricated by micro-nano machining methods, and the micro-nanostructure was characterized. A fluorescent microsphere test was performed to verify the performance of the chip. The test shows that the prepared integrated chip can realize the effective excitation of the fluorescent microsphere. The micro-nanostructure characterization shows that the diffraction grating period, tooth width, and etching depth are  $(352.8 \pm 2.6)$  nm,  $(155.3 \pm 2.4)$  nm, and  $(67.8 \pm 3.5)$  nm, respectively. The width and height of the waveguide core layer are  $(504.05 \pm 10.35)$  nm and  $(184.9 \pm 8.9)$  nm, respectively. The diameter and depth of the zero-mode waveguide are  $(200.2 \pm 6.4)$  nm and  $(301.3 \pm 7.6)$  nm, respectively, which meet the design requirements. The  $22 \text{ mm} \times 22 \text{ mm}$  chip, with a minimum linewidth of 155 nm, provides a compact and efficient solution for zero-mode waveguide illumination through the on-chip integration of eight diffraction gratings, approximately 1 000 optical waveguides, and hundreds of thousands of zero-mode waveguide array structures.

**Key words:** integration optics; optical waveguide; diffraction grating; zero-mode waveguide array

## 1 引 言

零模波导 (Zero-Mode Waveguide, ZMW) 是在透明衬底上由金属包层薄膜构成的圆孔, 孔径一般为  $50 \sim 250 \text{ nm}$ <sup>[1]</sup>。ZMW 的横截面尺寸足够小, 它存在一个截止波长, 大于该波长的光无法穿过它进行传输, 进入 ZMW 内的光强度随着距孔开口的距离呈 e 指数规律衰减<sup>[2]</sup>。当入射光从衬底方向照射时, ZMW 的底部可以形成体积在仄升 ( $10^{-21} \text{ L}$ ) 量级的薄层光场<sup>[3]</sup>, 相比于传统的共聚焦显微镜的观测体积小了 3~4 个数量级<sup>[4]</sup>。ZMW 通常是阵列化后大规模并行使用的<sup>[5-7]</sup>, 由于具有超越光学衍射极限的空间分辨率、高的时间分辨率、良好的信噪比, ZMW 可广泛应用于单分子实时 DNA 测序<sup>[8]</sup>,  $\lambda$ -阻遏齐聚反应动力学研究<sup>[9]</sup>, 利用双色荧光互相关光谱快速筛选 DNA 限制酶活性<sup>[10]</sup>, 标记膜蛋白在模型膜和活细胞脂质双层膜中的扩散分析<sup>[11]</sup>。

在实际应用中, ZMW 需要被同时照明, Paul 等率先采用全息相位掩膜 (Holographic Phase Masks, HPM) 将准直激光束分离成数万个子光束组成的二维阵列, 该阵列的几何形状与照明方案

焦点处的 ZMW 阵列重合, 使每个子光束照亮一个对应的 ZMW<sup>[12]</sup>。Zhao 等采用基于锥形透镜的暗场照明方式, 通过定制光路将光束渲染成“甜甜圈”的形状, 再聚焦于 60 倍物镜的后焦平面上以照亮 ZMW 阵列<sup>[13]</sup>。Bessmeltsev 等又提出采用改进的衍射聚焦扇出元件 (Diffractive Focusing Fan-out Element, DFFE) 将准直激光束分离成二维阵列子光束, 但当 ZMW 阵列尺寸为  $125 \mu\text{m} \times 125 \mu\text{m}$ , 间距为  $5 \mu\text{m}$  时, 由于子光束阵列与 ZMW 阵列不一致而产生的  $0.5 \mu\text{m}$  误差会导致 ZMW 照明失败<sup>[14]</sup>。ZMW 的照明系统需要通过复杂的光具组引导、聚焦, 它们的鲁棒性差、昂贵, 并且具有较高的空间要求; 同时难以灵活构造和拓展 ZMW 阵列, 因为这需要变动几乎所有的光学元件, 并且由于激光束总功率与 ZMW 的数量呈线性关系, 还需要改变系统的激光源。因此, 本文设计并完成了衍射光栅、光波导以及 ZMW 的片上集成, 为 ZMW 的照明提供了一种紧凑且有效的方案。利用衍射光栅将光源耦合进入光波导阵列<sup>[15]</sup>, ZMW 排布在波导芯附近, 用波导发出的倏逝场完成对 ZMW 的照明<sup>[16]</sup>, 照明区域与 ZMW 集成在同一部件上, 照明区与待照

明的 ZMW 对准更简便;利用倏逝场指数衰减的特点,不需要额外的光学滤波器就可以分离照明光和 ZMW 中物质被激发的荧光;每条光波导可以集成上千个 ZMW,光波导阵列可照明数十万 ZMW。

## 2 实验

### 2.1 集成芯片的设计

图 1 为集成化芯片的结构及工作流程。芯片尺寸为  $22\text{ mm} \times 22\text{ mm}$ ,将芯片分为光源耦合区域与 ZMW 区域,光源耦合区域是外部光源进入芯片的区域,尺寸为  $3.5\text{ mm} \times 5.5\text{ mm}$ ,ZMW 区域由波导阵列与 ZMW 构成,尺寸为  $8\text{ mm} \times 16\text{ mm}$ 。两个区域分开排布的目的是使光进入光源耦合区域后可以弯曲进入 ZMW 区域,这样防止了光源耦合区域发生表面散射和模式失配等问题,从而增加 ZMW 区域的背景噪声。考虑到生物方向的实际应用,光波长定为  $532\text{ nm}$ ,光源耦合区域设计了衍射耦合光栅、波导、对准特征 3 种结构。衍射光栅将外部光源耦合进入波导,波导完成光传输,对准特征是为了使外部光源有效耦合,并保持入射光束与芯片间亚微米精度的动态对准,

如图 1(b) 所示。对准特征包括两组对称的用于粗对准的图案化区域及两组对称的用于精对准的对准光栅,每组对准光栅包含了 3 个子光栅,3 个子光栅将光分别引导进入对应的 3 条对准波导中,外部激光源会被分成 12 个子光束,经过准直透镜入射在芯片的光源耦合区域上。通过观察图案化区域的位置,使边缘两束光分别对准两组图案化区域,中间的光束与两组对准光栅和 8 个衍射耦合光栅对准,完成粗对准;对准光栅中的光进入对准波导,通过功率计收集对准波导发射光的功率,当测量功率最大时完成精对准。接着,衍射耦合光栅中的光进入波导,路径中会经过多级 Y 型分支波导,分开多次进入 ZMW 区域。由于光能通过不同的路径有不同的路径长度,为了补偿由此导致的不同传播损耗,8 个衍射耦合光栅对称分为两组,分别代表两个路径。在 ZMW 区域,两条路径的光在通过相关波导阵列后从相反的方向被引导到相同的 ZMW 内,如图 1(c) 所示。最后,波导的倏逝场将光能传送到 ZMW 内,该区域包含了约 1 000 条波导阵列,每条波导上集成了约 1 000 个 ZMW,该区域中总计有约 100 万个 ZMW,如图 1(d) 所示。

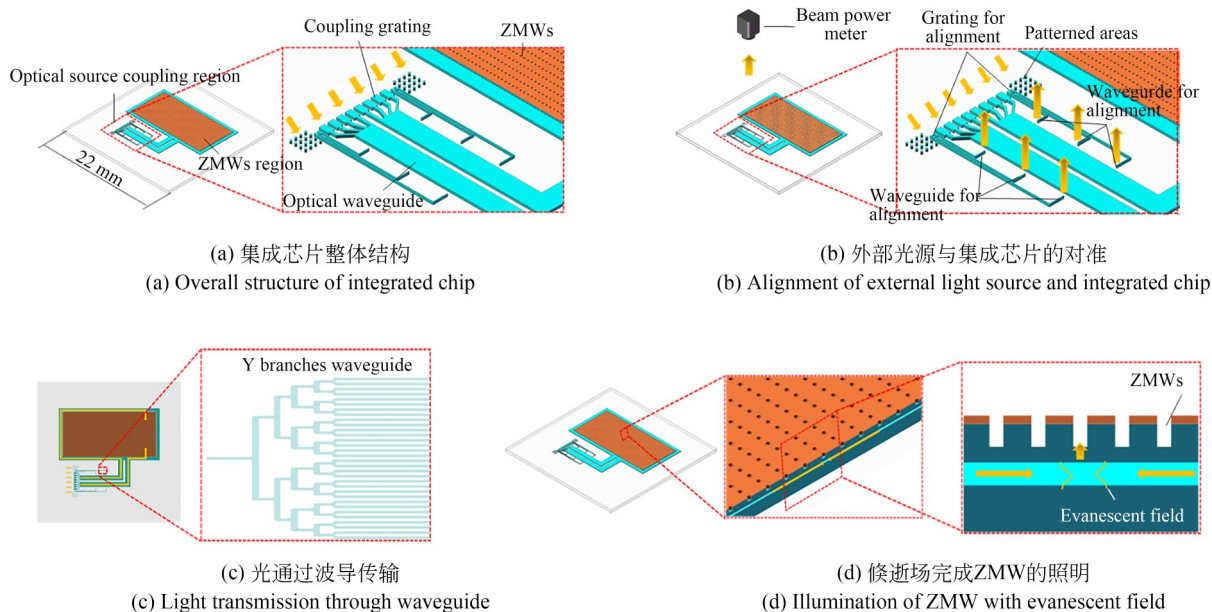


图 1 集成芯片的结构及工作流程

Fig. 1 Structure and work flow of integrated chip

综合考虑材料折射率及微纳加工工艺的要求,光栅及波导包层材料采用二氧化硅(532 nm 激光下折射率  $n=1.46$ ),波导和光栅芯层材料采用氮化硅(532 nm 激光下折射率  $n=1.9$ )。可以采用端接耦合、棱镜耦合、光栅耦合多种方法将来自光源的光耦合进入波导中,为了使阵列波导之间的光能强度归一化,本文采用光栅耦合器作为波导的输入耦合器。光栅的表面积与光源入射到芯片上的光斑大小相匹配,耦合光栅的表面积约为  $4\ 900\ \mu\text{m}^2$ ,对准光栅的表面积约为  $1\ 600\ \mu\text{m}^2$ ,两种光栅的形状和截面尺寸相同,形状为光栅线弯曲成焦点位于光栅-波导界面处一系列共焦椭圆。这样可以让光学模式以更小的距离直接从光栅聚焦到波导中,光栅通过平板波导和锥形波导使模式大小匹配地进入矩形波导中。为了提

高光栅的耦合效率,在光栅下方的二氧化硅层中掩埋了金属作为光栅的反射层,根据时域有限差分(Finite-Difference Time-Domain, FDTD)的数值分析结果(Lumerical FDTD 软件),当金属铝掩埋在二氧化硅层中的合适位置时,相对于不掩埋铝,光栅的耦合效率提高了 1.44 倍,由于金属铝的热传导系数较二氧化硅大,铝层对于光栅的散热也是有利的<sup>[17]</sup>。光栅的耦合效率与光栅的参数关系如图 2 所示。最终采用的光栅耦合器截面尺寸为:光栅周期  $L_1=355\ \text{nm}$ ,光栅刻蚀深度  $L_2=68\ \text{nm}$ ,光栅齿宽  $L_3=155\ \text{nm}$ ,顶部包层沉积  $\text{SiO}_2$ ,厚度  $L_4=280\ \text{nm}$ ,采用  $100\ \text{nm}$  厚度的铝作为光栅的反射层,铝位于光栅芯层下方  $L_5=260\ \text{nm}$  处。当光源波长为  $532\ \text{nm}$  时,该衍射耦合光栅的耦合效率为  $63.6\%$ 。

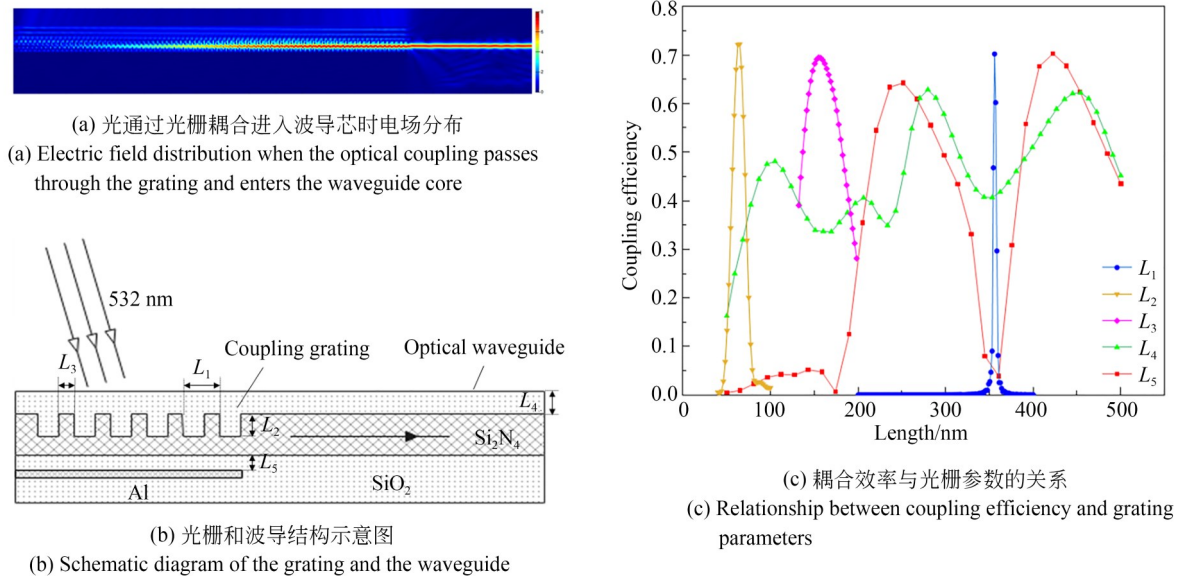


图 2 衍射光栅仿真结果

Fig. 2 Simulation result of coupled grating

波导结构由波导芯层和波导包层构成,包围波导芯的波导包层具有比波导芯低的折射率,用于将被引导的光波的模态轮廓(或直径)限制在亚微米(或仅几微米)范围内。由于光波导倏逝场幅值呈指数衰减,光波仅在波导芯外部延伸亚微米到几微米的距离,为纳米尺寸的 ZMW 提供照明。根据:

$$V = \frac{\pi d}{\lambda} \sqrt{n_{\text{core}}^2 - n_{\text{clad}}^2} < \frac{\pi}{2}, \quad (1)$$

可得:

$$d < \frac{\lambda}{2} \cdot \frac{1}{\sqrt{n_{\text{core}}^2 - n_{\text{clad}}^2}}, \quad (2)$$

其中:光波长  $\lambda=532\ \text{nm}$ ,波导芯层折射率  $n_{\text{core}}=1.9$ ,波导包层折射率  $n_{\text{clad}}=1.46$ , $d$  为波导芯层厚度。由式(2)得, $d < 217\ \text{nm}$ ,对于矩形波导,综合考虑功率容量、传播模式以及加工工艺要求等因素,采用的波导芯层厚度为  $180\ \text{nm}$ ,宽度为  $500\ \text{nm}$ 。

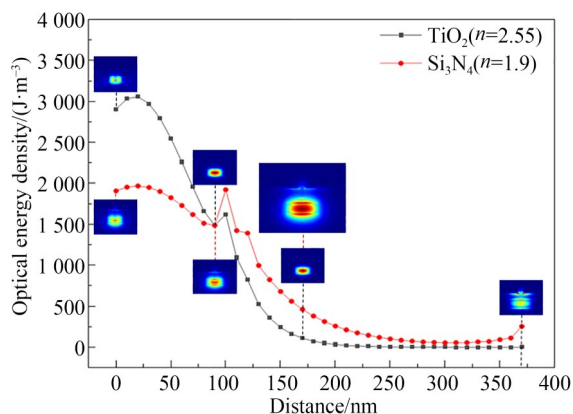


图3 ZMW底部和波导芯中心的距离与ZMW底部光能量密度的关系

Fig. 3 Relationship of distance between bottom of ZMWs and center of waveguide core with optical energy density at bottom of ZMWs

ZMW底部和波导芯中心的距离是芯片设计的参数之一。图3显示了波导芯层材料分别为 $\text{TiO}_2$ 和 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 时,通过FDTD数值分析结果(Lumerical FDTD软件)得到该参数与ZMW底部光能量密度的关系,以及几个典型参数时波导和ZMW截面电场分布。综合考虑到加工工艺难度及波导传输中的损耗等因素,该距离取

为170 nm。由于波导芯顶部包层 $\text{SiO}_2$ 厚度为280 nm,波导芯厚度为180 nm,ZMW延伸进入波导包层200 nm,ZMW的金属包层采用金,厚度为100 nm,ZMW的深度共为300 nm,考虑到加工过程中刻蚀倾角,ZMW的孔径确定为200 nm。

## 2.2 集成芯片的加工

图4为集成化芯片的具体加工工艺。采用四英寸JGS1玻璃作为基底,直径为101.6 mm,厚度为 $(500 \pm 10) \mu\text{m}$ ,可见光透过率 $>90\%$ 。采用丙酮、异丙醇和无水乙醇分别超声清洗,去除基底表面杂质;接着采用Lift-off工艺镀Al(图4(a)),旋涂紫外光刻胶AZ5214,使用光刻机进行曝光并显影,使用电子束蒸镀机沉积Cr和Al,厚度分别为10,100 nm,剥离残留的光刻胶及其表面覆盖的金属Al;之后沉积 $\text{SiO}_2$ (图4(b)),采用气体 $\text{SiH}_4(100 \text{ mL/min}) + \text{N}_2\text{O}(710 \text{ mL/min})$ PECVD沉积;再沉积 $\text{Si}_3\text{N}_4$ (图4(c)),采用气体 $\text{SiH}_4(350 \text{ mL/min}) + \text{NH}_3(23 \text{ mL/min}) + \text{N}_2(300 \text{ mL/min})$ PECVD沉积;再采用电子束光刻光栅(图4(d)),旋涂电子束正胶后进行电子束曝光,束流为2 nA,曝光剂量为 $200 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ ,使用刻蚀机对 $\text{Si}_3\text{N}_4$ 反应离子刻蚀,刻蚀气体是 $\text{CHF}_3(50 \text{ mL/min}) +$

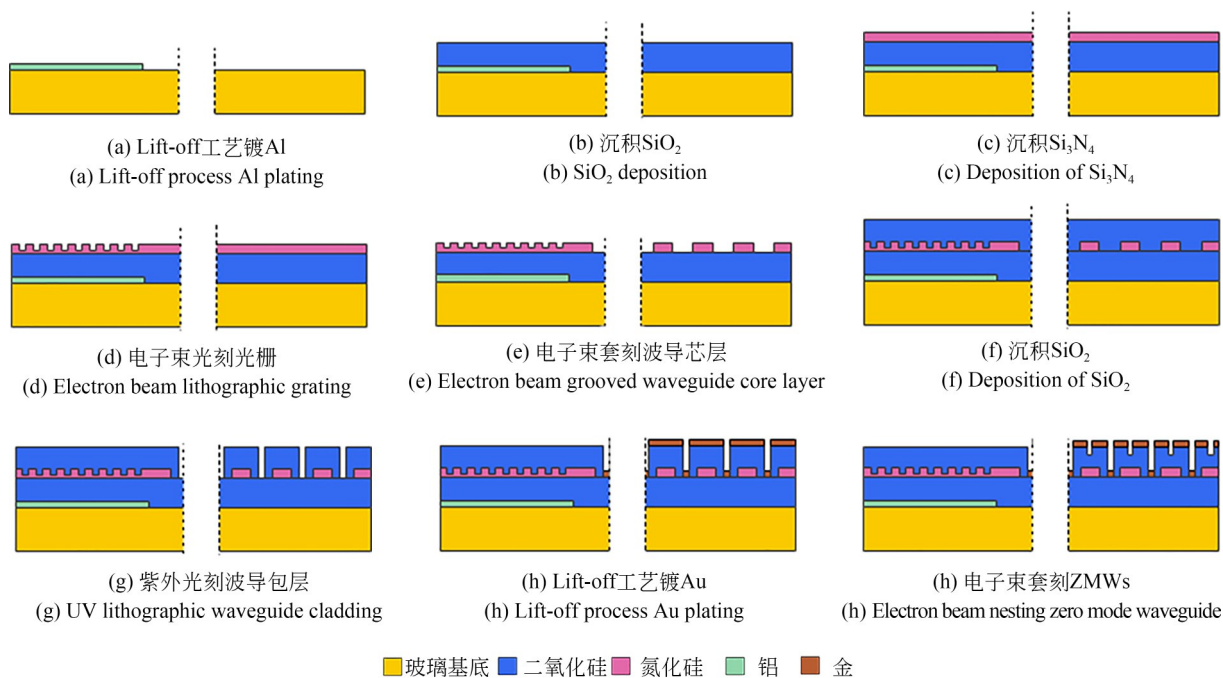


图4 芯片加工工艺(每张图左右分别显示不同角度的芯片截面)

Fig. 4 Fabrication process of chip (The left and right sides of each image show different angles of the chip cross section)

$O_2$  (5 mL/min), 得到刻蚀深度 68 nm 的光栅阵列结构; 除胶后电子束套刻波导芯层(图 4(e)), 旋涂电子束负胶, 后进行电子束曝光, 束流 10 nA, 曝光剂量为  $350 \mu\text{C}/\text{cm}^2$ , 后烘坚膜, 使用刻蚀机对  $\text{Si}_3\text{N}_4$  反应离子刻蚀, 刻蚀气体是  $\text{CHF}_3$  (50 mL/min) +  $O_2$  (5 mL/min), 得到刻蚀深度为 180 nm 的波导阵列结构; 除胶后 PECVD 沉积  $\text{SiO}_2$  (图 4(f)); 之后, 紫外光刻波导包层(图 4(g)), 旋涂紫外光刻胶 AZ5214 并前烘, 使用光刻机进行曝光并显影, 接下来继续反应离子刻蚀, 刻蚀气体是  $\text{SF}_6$  (25 mL/min) +  $O_2$  (25 mL/min), 得到刻蚀深度为 280 nm 的  $\text{SiO}_2$  包层结构; 清洗后 Lift-off 工艺镀 Au (图 4(h)), 旋涂紫外光刻胶 AZ5214, 使用光刻机进行光刻, 在光刻胶上使用电子束蒸镀机沉积 Ti 和 Au, 厚度分别为 10, 100 nm, 剥离残留的光刻胶及表面覆盖的金属 Au; 之后进行电子束光刻套刻(图 4(i)), 旋涂电子束正胶后进行电子束曝光, 使用刻蚀机对 Au 离子束刻蚀, 将图案转移到金属 Au 层, 接着对 Au 下方的  $\text{SiO}_2$  进行刻蚀, 刻蚀深度为 200 nm, 最终得到刻蚀深度为 300 nm 的 ZMW 结构。

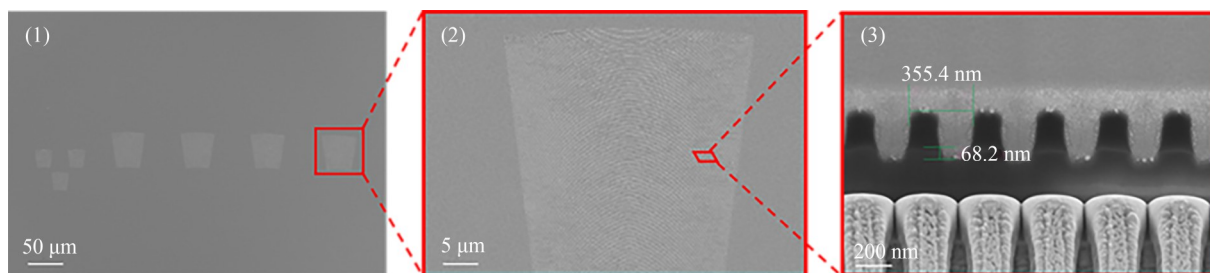
### 3 结果与讨论

#### 3.1 集成芯片的加工结果

集成芯片加工完成后, 对重要结构进行了扫描电子显微镜 (Scanning Electron Microscopy, SEM)、显微镜表征, 部分表征结果如图 5 所示。光栅结构上覆盖的为光刻胶以及在 FIB 切割过程起保护作用的金属铂, 表征后统计得光栅周期为  $(352.8 \pm 2.6) \text{ nm}$ , 齿宽为  $(155.3 \pm 2.4) \text{ nm}$ , 刻蚀深度为  $(67.8 \pm 3.5) \text{ nm}$ 。图 5(b) 为集成化芯片中波导芯结构的表征, 波导阵列包含了 Y 型分支波导和 L 型波导等, 波导芯上覆盖光刻胶以及金属铂, 表征后统计得波导芯宽度为  $(504.05 \pm 10.35) \text{ nm}$ , 高度为  $(184.9 \pm 8.9) \text{ nm}$ 。图 5(c) 为集成化芯片中 ZMW 及位于其下方的波导芯结构, 表征后统计得 ZMW 孔径为  $(200.2 \pm 6.4) \text{ nm}$ , 深度为  $(301.3 \pm 7.6) \text{ nm}$ 。表征结果显示, 集成化芯片的衍射光栅、光波导及 ZMW 均满足设计要求。

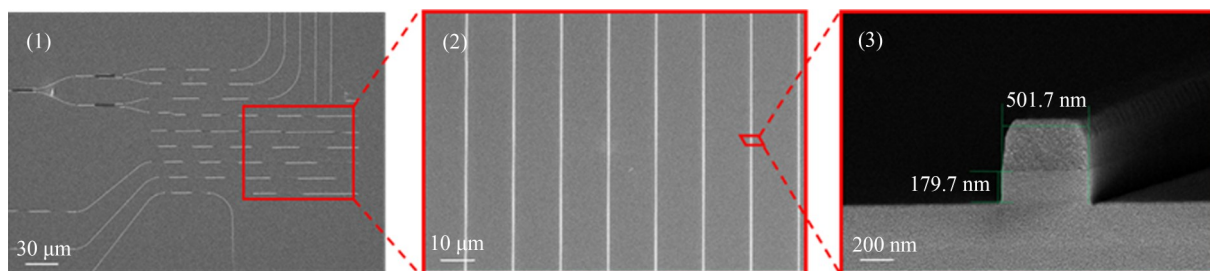
#### 3.2 集成芯片性能验证

为了验证芯片性能, 实验装置示意图如图 6(a) 所示。实验中将荧光微球 (Fluospheres Carboxylate-Modified Microspheres,  $0.1 \mu\text{m}$ ) 散落在



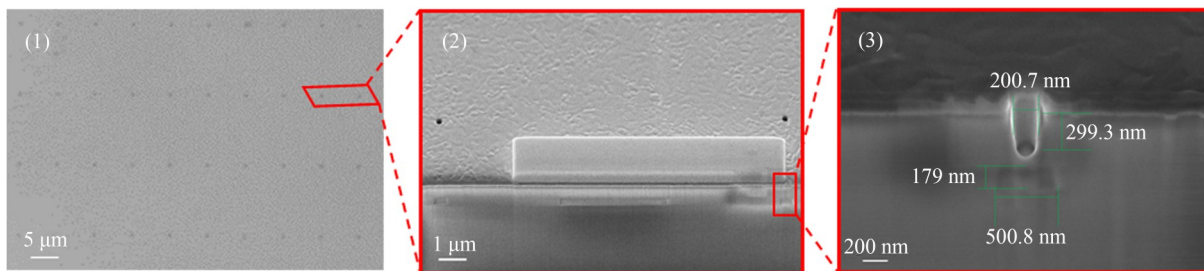
(a) 光栅结构的表征

(a) Characterization of grating structures



(b) 波导芯结构的表征

(b) Characterization of waveguide structures



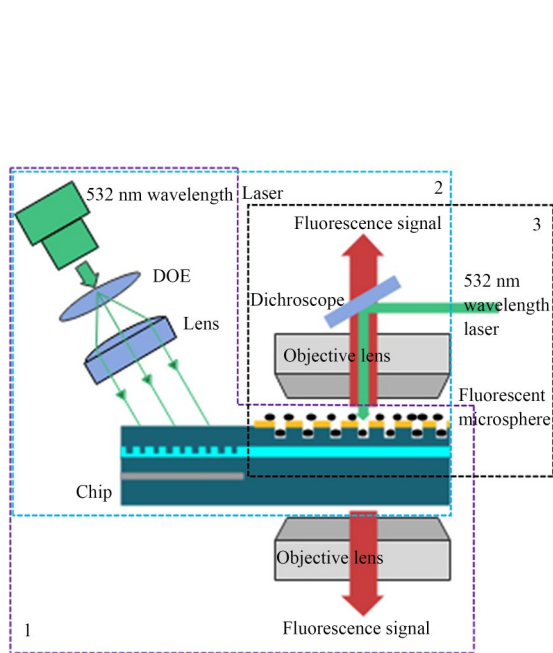
(c) ZMW结构的表征  
(c) Characterization of zero mode waveguide structures

图 5 芯片的表征结果

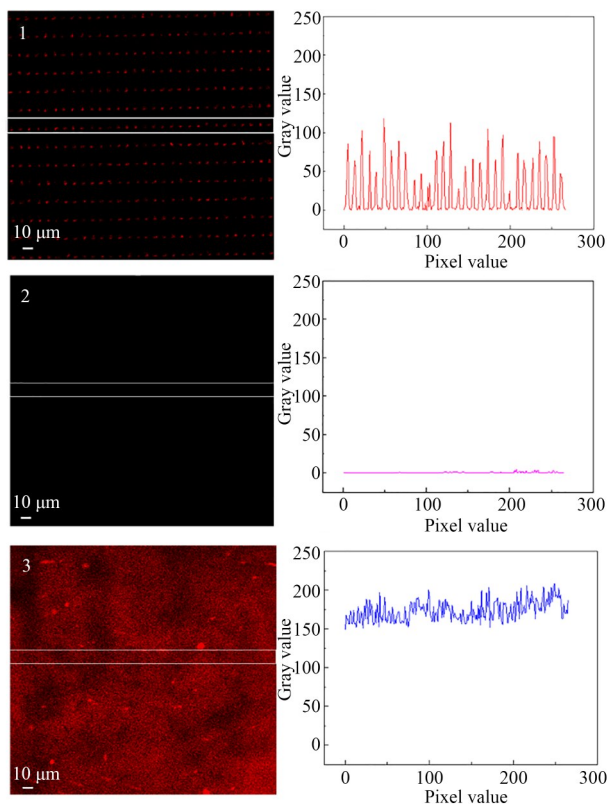
Fig. 5 Chip characterization results

芯片上,它们部分进入ZMW中,图6a(1)中光源由激光器提供,入射激光功率为120 mW,波长为532 nm。当激光器的光经由1×12一维分束镜(Diffractive Optical Element, DOE)时,光源被分成12个子光束,经过准直透镜后,子光束入射在芯片的光源耦合区域上,外部光源经由光栅耦合

进入波导,由波导中的倏逝场完成对ZMW的照明。激发ZMW底部的荧光微球后通过芯片下方的物镜收集荧光信号,再通过CMOS相机拍照,由于芯片的基底足够厚(500 μm),波导芯中的倏逝场不会干扰芯片下方检测的荧光信号,因此不需要额外的光学滤波器将激发光和荧光信号分



(a) 不同实验装置  
(a) Different experimental equipment



(b) 对应的实验照片及相应区域灰度值  
(b) Corresponding experimental photos and the gray value of the corresponding area

图 6 集成芯片性能验证实验装置及结果

Fig. 6 Experimental apparatus and results for characteristic verification of integrated chips

离开。图 6a(2)为相同的外部光源经由光栅耦合进入波导,波导中的倏逝场照明 ZMW,但荧光信号由芯片上方的物镜收集,再通过 CMOS 相机拍照。图 6a(3)中光源由相同的激光器提供,激发光通过二向色镜后,从上方激发散落在芯片上未进入 ZMW 的荧光微球,被激发的荧光信号由芯片上方的物镜收集,再通过二向色镜过滤激发光后由 CMOS 相机拍摄荧光照片。实验结果及白色线框区域内灰度值分析如图 6(b)所示,荧光点阵间距与 ZMW 阵列尺寸一致,灰度值的变化曲线存在明显规律的起伏,当无法检测到荧光信号时,灰度值接近于 0;图 6b(3)中全部为荧光信号,且灰度值高于图 6b(1),对比可知,图 6b(1)中的荧光点阵对应着每个 ZMW 中的荧光信号,表明荧光微球进入 ZMW,并且倏逝场完成了对 ZMW 的照明,激发了 ZMW 底部的荧光微球。图 6b(1)和 6b(2)对比,表明进入 ZMW 底部的荧光微球发出的荧光信号无法在芯片上方检测到,证明了 ZMW 对其底部发射荧光信号有限制作用,从而说明 ZMW 可以降低背景噪声的干扰。该实验验证了集成芯片的性能,说明利用倏逝场完成了对于 ZMW 阵列的照明。由此表明,在使用倏

逝场的情况下,不需要额外的光学滤波器就可以将激发光和荧光信号分离开,这会简化荧光检测模块的光学系统,同时还验证了 ZMW 具有降低背景噪声干扰的作用。

## 4 结 论

本文采用 FDTD 对衍射光栅、光波导以及 ZMW 阵列集成的芯片进行了仿真设计,基于微纳加工手段制备出集成芯片,并借助荧光微球对集成芯片进行了性能验证。集成芯片最小线宽 155 nm,通过 8 个衍射光栅完成光波耦合,约 1 000 条波导完成光波传输,再利用波导中的倏逝场实现对数十万个 ZMW 阵列的照明。实验结果表明,集成芯片可以实现荧光微球的有效激发。通过上千条光波导以及数十万个 ZMW 阵列结构的片上集成,为 ZMW 的照明提供了一种紧凑且有效的解决方案,解决了 ZMW 照明系统存在的鲁棒性差、复杂、昂贵,空间要求高的问题。未来将对集成芯片进行结构优化,并与 CMOS 工艺结合<sup>[18]</sup>,直接完成荧光信号的片上读取与分析,具有较广阔的应用前景。

## 参考文献:

- [1] LEVENE M J, KORLACH J, TURNER S W, *et al.* Zero-mode waveguides for single-molecule analysis at high concentrations [J]. *Science*, 2003, 299 (5607): 682-686.
- [2] MIYAKE T, TANII T, SONOBE H, *et al.* Real-time imaging of single-molecule fluorescence with a zero-mode waveguide for the analysis of Protein-Protein interaction [J]. *Analytical Chemistry*, 2008, 80 (15): 6018-6022.
- [3] ARDUI S, AMEUR A, VERMEESCH J R, *et al.* Single molecule real-time (SMRT) sequencing comes of age: applications and utilities for medical diagnostics [J]. *Nucleic Acids Research*, 2018, 46 (5): 2159-2168.
- [4] KIM S H. TIRF-based single-molecule detection of the RecA presynaptic filament dynamics [J]. *Methods in Enzymology*, 2018, 600: 233-253.
- [5] AKKILIC N, GESCHWINDNER S, HÖÖK F. Single-molecule biosensors: Recent advances and applications [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2020, 151: 111944.
- [6] TAYLOR A B, ZIJLSTRA P. Single-molecule plasmon sensing: current status and future prospects [J]. *ACS Sensors*, 2017, 2(8): 1103-1122.
- [7] PATRA S, BAIBAKOV M, CLAUDE J B, *et al.* Surface passivation of zero-mode waveguide nanostructures: benchmarking protocols and fluorescent labels [J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1): 5235.
- [8] LARKIN J, HENLEY R Y, JADHAV V, *et al.* Length-independent DNA packing into nanopore zero-mode waveguides for low-input DNA sequencing [J]. *Nature Nanotechnology*, 2017, 12(12): 1169-1175.
- [9] BARULIN A, CLAUDE J B, PATRA S, *et al.* Deep ultraviolet plasmonic enhancement of single protein autofluorescence in zero-mode waveguides [J]. *Nano Letters*, 2019, 19(10): 7434-7442.
- [10] MASUD AAL, MARTIN W E, MOONSCHI F H, *et al.* Mixed metal zero-mode guides (ZMWs) for tunable fluorescence enhancement [J]. *Na-*

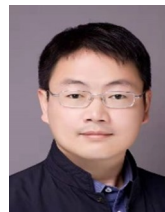
- noscale Advances*, 2020, 2(5): 1894-1903.
- [11] KURMOO Y, HOOK A L, HARVEY D, *et al.* Real time monitoring of biofilm formation on coated medical devices for the reduction and interception of bacterial infections [J]. *Biomaterials Science*, 2020, 8(5): 1464-1477.
- [12] ZAMBRANA-PUYALTO X, PONZELLINI P, MACCAFERRI N, *et al.* A hybrid metal-dielectric zero mode waveguide for enhanced single molecule detection [J]. *Chemical Communications (Cambridge, England)*, 2019, 55(65): 9725-9728.
- [13] ZHAO Y, CHEN D, YUE H, *et al.* Dark-field illumination on zero-mode waveguide/microfluidic hybrid chip reveals T4 replisomal protein interactions[J]. *Nano Letters*, 2014, 14(4): 1952-1960.
- [14] BESSMELTSEV V P, ZAVYALOV P S, KOROLKOV V P, *et al.* Diffractive focusing fan-out element for the parallel DNA sequencer[J]. *Optoelectronics, Instrumentation and Data Processing*, 2017, 53(5): 457-465.
- [15] 刘全, 黄爽爽, 鲁金超, 等. 用于飞秒激光制备光纤光栅的相位掩模研制[J]. *光学精密工程*, 2020, 28(4): 844-850.
- LIU Q, HUANG SH SH, LU J CH, *et al.* Phase mask for fabrication of fiber Bragg gratings by femtosecond laser[J]. *Opt. Precision Eng.*, 2020, 28(4): 844-850. (in Chinese)
- [16] 计吉焘, 翟雨生, 吴志鹏, 等. 基于周期性光栅结构的表面等离子激元探测[J]. *光学精密工程*, 2020, 28(3): 526-534.
- JI J T, ZHAI Y SH, WU ZH P, *et al.* Detection of surface plasmons based on periodic grating structure[J]. *Opt. Precision Eng.*, 2020, 28(3): 526-534. (in Chinese)
- [17] 王汉斌, 杨依枫, 袁志军, 等. 光纤激光光谱合束及光栅热效应研究进展[J]. *强激光与粒子束*, 2020, 32(12): 29-48.
- WANG H B, YANG Y F, YUAN ZH J, *et al.* Research progress on fiber laser spectral beam combining system and grating thermal analysis [J]. *High Power Laser and Particle Beams*, 2020, 32(12): 29-48. (in Chinese)
- [18] 宁永慧, 刘辉, 赵庆磊, 等. 大面阵高帧频 CMOS 成像电子学系统设计[J]. *光学精密工程*, 2019, 27(5): 1167-1177.
- NING Y H, LIU H, ZHAO Q L, *et al.* High-frame frequency imaging system of large area CMOS image sensor [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2019, 27(5): 1167-1177. (in Chinese)

## 作者简介:



俞鹏飞(1994—),男,安徽滁州人,硕士研究生,2016年于大连理工大学获得学士学位,主要从事微机电系统与微纳加工工艺方面的研究。E-mail: ypf@mail.ustc.edu.cn

## 通讯作者:



周连群(1981—),男,山东金乡人,博士,研究员,博士生导师,主要从事生物医学传感器和仪器的开发工作。E-mail: zhoulq@sibet.ac.cn