

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.
G01N 21/27 (2006.01)



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780041644.3

[43] 公开日 2009 年 12 月 30 日

[11] 公开号 CN 101617211A

[22] 申请日 2007.9.7

[21] 申请号 200780041644.3

[30] 优先权

[32] 2006.9.8 [33] US [31] 60/825,066

[32] 2007.1.22 [33] US [31] 11/656,612

[86] 国际申请 PCT/US2007/077936 2007.9.7

[87] 国际公布 WO2008/031071 英 2008.3.13

[85] 进入国家阶段日期 2009.5.8

[71] 申请人 罗伯特·马格努松

地址 美国得克萨斯州

共同申请人 黛布拉·D·沃夫罗

[72] 发明人 罗伯特·马格努松

黛布拉·D·沃夫罗

[74] 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司

代理人 颜 涛 郑 霞

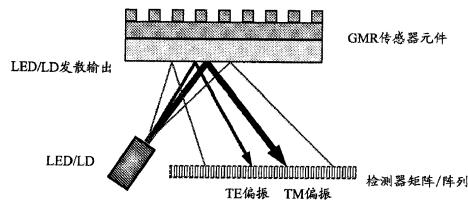
权利要求书 3 页 说明书 18 页 附图 17 页

[54] 发明名称

利用角、光谱、模态和偏振分集的用于高精度感测的紧凑形式导模共振传感器

[57] 摘要

本发明提供了一种导模共振(GMR)传感器组件和系统。所述GMR传感器包含：一个波导结构，其被配置为在一个或更多漏模处或附近工作；一个接收器，其用于将来自光源的输入光接收到波导结构上，以产生一个或更多泄露 TE 和 TM 共振模式；以及一个检测器，其用于检测每个 TE 共振和 TM 共振中的相位、波形和/或的幅值中的一个或更多的变化，以允许区分所述波导结构或其直接环境中的第一物理状态和第二物理状态。



1. 一种 GMR 传感器组件，包括：

波导结构，其被配置为在一个或更多漏模处或附近工作；

接收装置，其用于从光源将输入光接收到所述波导结构上，以产生一个或更多泄露 TE 共振模式和 TM 共振模式；

检测装置，其用于检测 TE 共振和 TM 共振中的每一个的相位、波形和/或幅度中的一个或更多的变化，以允许区分所述波导结构或其直接环境的第一物理状态和第二物理状态。

2. 如权利要求 1 所述的 GMR 传感器组件，其中，所述 GMR 传感器组件被进一步配置为工作在带阻模式。

3. 如权利要求 1 所述的 GMR 传感器组件，其中，所述 GMR 传感器组件被进一步配置为工作在带通模式。

4. 如权利要求 1 所述的 GMR 传感器组件，其中，所述 GMR 传感器组件被配置为工作在所述输入光包括发散光的情形中。

5. 如权利要求 1 所述的 GMR 传感器组件，其中，所述 GMR 传感器组件被配置工作在所述输入光包括会聚光的情形中。

6. 如权利要求 1 所述的 GMR 传感器组件，进一步包括波束整形元件，所述波束整形元件用于形成具有已知的幅度和相位特性的输入光的输入波阵面。

7. 如权利要求 1 所述的 GMR 传感器组件，其中，产生所述输入光的输入波阵面的照射源从下述各项组成的组中选择：发光二极管、激光二级管、垂直腔面发射激光器，和已过滤的宽带光源。

8. 如权利要求 1 所述的 GMR 传感器组件，其中，所述波导结构被配置为用实质上非偏振的输入光进行工作。

9. 如权利要求 1 所述的 GMR 传感器组件，进一步包括用于在第一已

知时间应用第一已知偏振态和在第二已知时间应用第二已知偏振态的装置。

10. 如权利要求 1 所述的 GMR 传感器组件，进一步包括用于选择性地将不同波长的输入光输入到所述波导结构的装置。

11. 如权利要求 1 所述的 GMR 传感器组件，其中，所述检测装置被布置成使得待被检测的所述 TE 共振和所述 TM 共振是从所述波导结构反射到所述检测装置上的共振。

12. 如权利要求 1 所述的 GMR 传感器组件，其中，所述检测装置被布置成使得待被检测的所述 TE 共振和所述 TM 共振是通过穿过所述波导结构的平面透射到所述检测装置上的共振。

13. 如权利要求 1 所述的 GMR 传感器组件，其中，所述检测装置是光探测器元件的矩阵。

14. 如权利要求 1 所述的 GMR 传感器组件，其中，所述传感器被配置为以多于一个的共振漏模进行工作。

15. 如权利要求 1 所述的 GMR 传感器组件，进一步包括用于衍射所述输入光的全息衍射元件。

16. 如权利要求 1 所述的 GMR 传感器组件，其中，所述输入光能够以任意角度入射，并且所述检测装置以任意角度接收所述 TE 共振和所述 TM 共振。

17. 一种 GMR 传感器组件，其包括：

波导结构，其被配置为在输入光的一个或更多漏模处或附近工作，以及

检测器，其用于 TE 共振和 TM 共振，其包括具有至少 NxM 传感器元件的传感器阵列。

18. 如权利要求 17 所述的 GMR 传感器组件，其中，所述波导结构被配置为接收输入光的发散波束。

19. 如权利要求 17 所述的 GMR 传感器组件，其中，所述检测器被布

置在穿过所述波导结构的平面的与所述输入光相对的一侧，以便接收通过所述波导结构的所述平面透射的共振信号。

20. 如权利要求 17 所述的 GMR 传感器组件，其中，所述输入光具有已知的幅度和相位特性。

21. 如权利要求 17 所述的 GMR 传感器组件，其中，所述波导结构被配置为接收输入光的发散光束。

22. 如权利要求 17 所述的 GMR 传感器组件，其中，所述检测器被布置在穿过所述波导结构的平面的与所述输入光相同的一侧，以便接收从所述波导结构反射的共振信号。

23. 如权利要求 17 所述的 GMR 传感器组件，其中，每个传感器元件被输入光源照射，所述输入光源取自发光二极管、激光二极管或腔面发射激光器的组。

24. 如权利要求 17 所述的 GMR 传感器组件，其中，所述 NxM 传感器元件被配置为由通过光整形端口输入的单光源照射。

利用角、光谱、模态和偏振分集的用于高精度感测的紧凑形式导模共振传感器

优先权

本申请要求享有 1999 年 11 月 5 日提交的临时专利申请序列号为 60/163,705 的优先权，其完整内容通过引用被明确地并入本文而不弃权。本申请还要求享有 1999 年 11 月 6 日提交的临时专利申请序列号为 60/164,089 的优先权，其完整内容通过引用被明确地并入本文而不弃权。本申请还要求享有 2006 年 9 月 8 日提交的临时专利申请序列号为 60/825,066 的优先权，其完整内容通过引用被明确地并入本文而不弃权。本申请还要求享有 2000 年 11 月 6 日提交的美国专利申请序列号为 09/707,435 的优先权，其要求了临时专利申请序列号为 60/163,705 和 60/164,089 的优先权，其完整内容通过引用被明确地并入本文而不弃权。

发明背景

发明领域

本公开提供了以周期性结构工作在共振漏模的光学传感器，其中，角分集、谱分集、模态（modal）分集和偏振分集被有利地以紧凑系统形式应用于高精度感测。这样所获得的、被拟合到数值模型的交叉参照数据集提供增加的精确度和准确度，以在各种各样的应用中增强感测操作的质量。

相关知识的描述

用于生物和化学检测的多种光学传感器在商业上已经被开发出来，并见诸于研究文献中。实例器件包括表面等离子体共振传感器，基于 MEMS

的悬臂传感器，共振镜，布拉格光栅传感器，波导传感器，波导干涉型传感器，椭圆偏振（ellipsometry）及光栅耦合传感器。尽管在概念、功能以及性能上有极大差别，表面等离子体共振（SPR）传感器在这些器件中最接近于本公开的内容主题的导模共振（GMR）传感器。GMR 传感器和 SPR 传感器二者都提供无标签生物化学检测能力。

术语表面等离子体（SP）指可发生在导体和电介质之间的界面（例如，黄金/玻璃界面）的由电磁场感应出的电荷密度振荡。一个 SP 模式可通过平行偏振的 TM 偏振光（TM 偏振指电场矢量在入射平面中的光）共振激发产生，而不是通过 TE 偏振光（TE 偏振指 TE 矢量正交于入射平面的光）产生。相位匹配通过以下方式产生：采用金属化衍射光栅；或如在棱镜耦合中，通过使用由高折射率材料获得的全内反射；或由一个导波获得的渐逝场。当 SPR 表面波被激发时，吸收最小值出现在特定的波段中。尽管对于这些传感器来说，角灵敏度和光谱灵敏度非常高，但分辨率受到传感器响应的信噪比和宽共振谱线宽度（约 50nm）的限制。此外，当传感器工作动态范围增加时，传感器灵敏度通常降低。由于物理上仅单个偏振（TM）可以被用于检测，因此，折射率和厚度的变化不能在一次测量中同时确定。这在化学传感器应用中非常重要，其中，结合动力学（binding kinetics）包含传感器表面的厚度变化，而本底（background）折射率可根据分析物浓度而变化。在这里提供的本公开能够改善现有技术的一些局限。

Magnusson 等人发现了导模共振滤波器，其对共振结构参数的变化是可调的。因此，通过层厚度的变化或周围介质或器件层中折射率的变化引起的谱变化或角变化能够用于感测这些变化。Wawro 等人发现了新的 GMR 传感器实施方式以及当与光纤集成时应用这些 GMR 传感器的新的可能。在不同应用场景中还有 GMR 传感器的附加方面。

内容概述

本公开提供了无标签共振传感器，其以反射方式工作（也就是，带阻滤波器）或以透射方式工作（也就是，带通滤波器），其中被整形的角谱照射 GMR 传感器元件。这些光谱用直接照射线性检测器阵列、或 CCD 矩

阵或其他检测器的所接收到的信号同时覆盖了所关心的入射角范围。当发生生物分子附着时，或在感测区域内发生所关心的其他变化时，这些相对窄的反射或透射角谱改变了它们在检测器矩阵上的位置，从而产生对所关心的分子事件的定量测量。此外，当共振来自于不同的 TE 和 TM 偏振响应时，通过获取双 TE/TM 共振数据，切换输入光偏振态可以被用于改善感测操作的质量，或者用于测量附加参数。另外，如果需要，可以调谐输入光的光谱通过一组离散的波长，从而将被测量的光谱在检测器上的位置进行空间上的移动，提供额外增加测量精度的可能性。最后，由于多个波导漏模 (leaky waveguide mode) 的存在，具有多个共振峰值的传感器操作能够进一步增加测量精度。

这些操作形态 (operational modality) (角，光谱，模态以及偏振) 可以根据需要以各种组合来使用。传感器可以布置到需要最小的试剂量的紧凑的高密度平台中。因此，正如本公开中所说明的，本方法在用于高精度测量应用的实际传感器系统中具有多种有利的用途。

附图说明

为了帮助本领域技术人员对本公开的使用与实现的理解，出于清楚和方便的考虑，参考在此附上的多个附图。

图 1 表示在生物传感器表面上的生物分子结合事件的实例。

图 2 提供了一个实例性的细菌检测的示意图。

图 3 给出了共振光子-晶体波导结构的衍射的解释，其中清楚定义了零阶状态以及漏模共振激发。

图 4 提供了电介质共振元件的实验与理论之间的比较。

图 5 显示了关于图 4 中的元件共振时漏模的电场分布。

图 6 显示了计算出的与图 5 中的处在最大值的漏模相关联的电磁驻波图的瞬时“快照”。

图 7 表示利用 TE 和 TM 偏振分集的导模共振折射率传感器，并描述

了产生所计算出的响应的结构。

图 8 显示了对于图 7 中实例的大动态范围感测的相应的 TE 偏振共振波长偏移。

图 9 表示在空气中的厚度感测。

图 10 提供了空气中对于 TE 偏振（左上）器件表面的测量的 GMR 传感器光谱响应，器件表面用硅烷化学连接器（左下）改性。同样示出了一个扫描电子显微照片（SEM）（右上）以及一个器件模型（左下）。

图 11 描述了亚微米光栅接触晒印（contact printing）技术以及被接触晒印在光学胶粘剂介质中的周期为 520-nm 的光栅的电子显微图像。

图 12 表示对于生物材料的不同的附加厚度（dbio），所计算出的 GMR 传感器的 TE 偏振角响应，而图 13 表示相应的 TM-偏振响应。

图 14 为提出的带有双偏振检测的共振传感器系统的示意图。来自光源，如 LED 或 LD 或 VCSEL 的发散光束同时以不同角度入射到传感器上。

图 15 给出一个示例性 GMR 传感器实施方式，带有发散输入光束以及采用偏振分集检测的相关检测器。

图 16 是任意大小的 $N \times M$ 微孔阵列的示意图，其集成了如图 15 详细示出的 GMR 传感器/检测器单元。

图 17 解释了在透射模式下的偏振感测，其中，TE 峰值（或最小值）与 TM 峰值（或最小值）借助于微孔壁处的反射被导引到检测器阵列。

图 18 是将 GMR 传感器偏振分集实验性地用于对生物素结合到涂有硅烷的传感器表面进行量化的图解。分子附着事件作为时间的函数被监控。显示了对于 TE 和 TM 偏振的结果。

图 19 示出了一个示例性元件结构，其达到带通滤波器的特性，并且因此实现以透射方式工作的 GMR 传感器。此元件能够在绝缘体上硅（SOI）材料系统中实现。

图 20 提供了对于增加的生物材料的不同厚度计算出的透射型 SOI 共振传感器光谱。所述传感器在空气中工作，具有如图 19 所示的入射波，

反射波 (R)，以及透射波 (T)。在这一示例中，入射波是 TM 偏振的。传感器的设计显示在图 19 中。

图 21 描述了与以直接透射方式进行感测操作相关的传感器/检测器结构。

图 22 给出了对于生物材料增加的不同厚度计算出的与例如图 21 所示的 GMR 传感器设计相关的 TE 角响应。

图 23 显示的是，对于变化的输入波长所计算出的图 21 中的 GMR 传感器结构的 TE 角响应，以示出波长分集。在这一计算中， $d_{bio}=100\text{nm}$ 。发散输入光束自动覆盖了所关心的角度范围。

图 24 给出了对于不同生物层厚度所计算出的图 19 中示意性显示的 GMR 带通型传感器的 TM 角响应。发散入射光束自动覆盖了所关心的角度范围。在本例中，参数与图 19 中相同，并且输入波长设置为 $\lambda=1.5436 \text{ }\mu\text{m}$ 。

图 25 显示的是在紧凑的布局中的、以直接的、偏振增强的检测进行感测操作的相关的传感器/检测器架构。在检测器阵列上的 TE 和 TM 共振零值（或峰值）的位置通过虚线箭头示意性地指示出来。

图 26 表示以直接透射穿过微流体的生物或化学感测系统中的流动通道进行感测操作的相关的传感器/检测器架构。图 27 显示了一个 HTS 平台，其具有单源平面波输入和用透镜阵列整形的波阵面，以实现角度可寻址的 GMR 传感器阵列，而无需移动部件。

图 28 属于一种 HTS 平台，其有单源输入和用透镜阵列整形的波阵面，以实现在微流体环境中的角度可寻址 GMR 传感器阵列。图 29 表示通过印刻法和模塑法在塑料或玻璃介质中制造的 GMR 传感器。

图 30 属于在绝缘体上硅材料系统中制造的 GMR 传感器阵列。

图 31 提供了对于增加的生物材料的不同厚度 (d_{bio}) 计算得到的 GMR 多模传感器的 TE-反射系数角响应。

图 32 提供了计算得到的相应于图 31 的多模传感器的角透射率光谱。

图 33 显示了计算得到的对应于图 31 中器件参数的透射率光谱，其中，以法线入射， $\square=0$ ，呈现出多模共振特性。在所示波长范围内，这一多模生物传感器以漏模 TE0，TE1 和 TE2 工作。本示例性情况中，最高灵敏度由 TE2 模提供。

图 34 表示采用分光器和光纤传输的单源系统。

图 35 表示用于检测结合到抗体的化学或生物分析物的无标签导模共振传感器系统的单通道示意图。

图 36 表示一个反射架构，其采用一个光纤阵列用于光传输。图 37 表示一个反射传感器系统，其采用一个扫描线源。

示例性实施方式的详述

背景

发明人已经提出，通过改变共振波导光栅的折射率和/或厚度，其共振频率可以被改变，或被调谐。本发明人已经发现，这一思想能够应用于生物传感器，因为通过用光谱仪跟踪相应的共振波长的偏移，附着生物层的累积能够被实时地监测，而无需使用化学标签。因此，被分析物与其指定受体之间的结合速率能被确定数量；事实上，整个结合周期的特性，包括结合、离解，以及再生能够被记录下来。类似地，在周围介质或者在任一波导光栅层中的折射率的小变化，能够被测量。因此能够实现新的一类高灵敏度的生物和化学传感器。这一传感器技术被广泛地应用到医疗诊断、药物开发、工业过程控制、基因组学、环境监测，以及国土安全。

比较详细地陈述一个实施例的应用，高性能、无标签光子晶体 GMR 传感器对于药物开发应用中改善的过程控制是非常有吸引力的。这一方法非常有用，是因为这一传感器技术能够提供检测精确度的提高，以推进药物开发和筛选的过程。在这一产业中，数百万截然不同的化学化合物需要被快速准确地筛选，以确定哪些化合物结合到特定蛋白质或抑制目标反应。高通量筛选（HTS）的目的是在进一步开发成本产生之前排除没有前景的化合物。目前的 HTS 技术通常使用荧光化学标签或放射性化学标签作

为生物活性的指示剂。由于指示剂-化合物结合的复杂性，有时必须采用新的指示剂技术或反应化学仔细设计全新的化验。对于新颖的传感器技术有越来越多的要求，其无需标签，以及允许以最少的化验开发（使用容易获取的抗体-抗原、核酸以及其它高选择性生物材料）来对多种材料实时地进行选择性地筛选。降低来自筛选变量（如温度、和本底（background）流体变化）误差的能力，以及用简单的阵列架构实时地监测结合动力学的能力是其他所期望的特性。高精度 GMR 传感器方法，如本文在这里所公开的这些，能够满足对于高通量筛选应用的这些需求。

传感器包括周期性电介质波导（也被称为光子晶体），其中，共振漏模（leaky mode）是被入射光波激发的。入射宽带光在一个窄光谱波段内被有效地反射，该窄光谱波段的中心波长对于在传感器元件表面发生的化学反应非常敏感。目标分析物与传感器表面的生化层的相互作用产生可测量的光谱移动，其直接识别结合事件，而不用附加的处理或外来标签。生物选择层（如抗体）能够被结合到传感器表面以便在操作中给予特异性，如图 1 所示。具有对从纳米级（<0.1 埃）到几微米大的厚度变化的灵敏度的传感器设计已经被做了分析。因此，同样的传感器技术可以用于检测小分子药物（<1nm）和蛋白质（<10nm）以及较大的细菌分析物（>1 μm ）的结合事件，如图 2 所示。高分辨率（通过窄的、轮廓分明的共振峰获得）和高灵敏度（与表面局部漏模相关）对于准确地检测一个事件提供了高可能性。此外，两种主偏振态具有独立的共振峰以准确地感测生物材料结合事件。这一特性使在发生在传感器表面的平均厚度变化和平均密度变化之间进行区分的能力成为可能。因此，对目标化学结合事件（其包括分子构象变化）的传感器共振响应是能够与非结合材料停留于传感器表面的传感器共振响应区分开的，从而降低了错误的实际读数（false positive reading）的出现。

GMR 传感器技术非常通用。与一个独立传感器、或一个阵列中的传感器元件相关的生物分子反应，可利用光的多种特性包括角谱，波长谱和偏振而被同时测量出来。此外，GMR 元件本身可以被设计成，在单种漏模（称为 TE_0 基模）产生的单峰中，或在多种漏模（如 TE_0 , TE_1 和 TE_2

模)产生的多峰中,呈现不同偏振共振。通过正确的传感器设计,在所关心的角谱和波长谱区域内,将可激发这样的多种模式。共振模的电磁场结构能够被构建成,使传感器工作在感测区域内的渐逝尾,或者,可选择地,使之作为体模式传感器(bulk mode sensor)工作,在后者中,漏模完全包含了感测区域。事实上,可选择一个特定的工作漏模以最大化光-被测物(measurand)的相互作用,以提高检测灵敏度。例如,在特定设计中,在 TE_2 模中的操作可以产生优于 TE_0 模的结果。相比于那些通过其他手段收集的关于分子事件信息而言,这里所总结的检测方案增大了所收集到的关于分子事件的信息的数量和可靠性。

这一传感器设想能够根据材料、工作波长和设计结构被广泛的应用。它是多功能的,因为只有敏化表层(sensitizing surface layer)需要被化学地改变,以检测不同物种。工作在空气中和液体环境中都是可能的。由于材料选择的灵活性,环境友好的电介质可以被选择用于传感器元件的制造。可应用材料包括聚合体,半导体,玻璃,金属和电介质。

导模共振效应

图3显示了一个薄膜波导光栅(光子晶体平板)和一个入射平面波的相互作用。随着周期 Λ 降低,高阶传输波越来越多地被截止,直到获得图3(b)中的零阶状态(zero-order regime)。如果所述结构包含一个合适的波导,此刻渐逝或截止的一阶波能够通过耦合到漏模引起共振。实际上,零阶状态通常是优选的,因为在传输如图3(a)所示的高阶衍射波中没有能量浪费。

这种包含波导层和周期元件(光子晶体)的薄膜结构在正确的条件下呈现导模共振(GMR)效应。当入射波通过周期元件与如图3(c)显示的波导漏模相位匹配时,在其沿着波导传输且与直接反射的波相长地干涉时,它被以反射系数R在镜面反射方向上再辐射,如图3(c)所示。反之,对等地,在图3(c)中的前向、直接透射波(透射率T)方向中的再辐射漏模的相位,与直接无导向T波是 π 弧度异相,因此消除了透射光。

实验的带阻滤波器示例

图 4 表示电介质导模共振器件的测量的和计算出的光谱反射率。这种器件作为一个带阻滤波器，其中，所关心的光谱被以窄带反射，且具有相对小的边带。尽管理论计算预测，一个平面入射波的峰值效率为 100%，但实际上，由于不同因素使得峰值效率减小，所述因素如材料和散射损耗，入射光束发散，以及横向器件尺寸；这里的实验的峰值效率在 90%。这种共振元件通过在一个熔融石英衬底（直径 1 英寸）上沉积一个 HfO_2 层（约 210nm）和一个 SiO_2 层（约 135nm）制造。 SiO_2 光栅通过一系列处理获得，包括在劳埃德镜干涉（Lloyd mirror interference）设置中以 Ar+UV 激光（ $\lambda = 364\text{nm}$ ）对光刻胶掩模光栅（周期 $\lambda = 446\text{nm}$ ）进行全息记录，在光刻胶光栅上生长、沉积约 10nm Cr 掩模层，剥离光刻胶光栅，以及随后用 CF4 对 SiO_2 层进行反应式离子蚀刻。SEM 中明显的表面粗糙度对峰值效率的降低做出了贡献。

漏模场结构

除了传播的电磁波的反射/透射特性外，共振周期点阵（lattice）的近场特性，包括局域化和场强增强，都是传感器应用中所关心的。与图 4 所示的制造的示例结构相关的计算出的近场图在图 5 中表示。用严格耦合波分析（RCWA）获取数值结果，以提供与近场有关的相对场强和空间范围（spatial extent）的量化信息。如图 5 所示，零阶 S_0 波（ S_0 表示零阶的电场）以接近于单位 1 的反射波幅传播，通过与单位幅度输入波的干涉，产生所示的驻波图。因此，在共振时，大部分能量被反射回来。同时， S_1 和 S_{-1} 表示的一阶渐逝衍射波在本例中组成对向传播的漏模。在这一特定的传感器中，最大场值位于均质层，且渐逝尾逐渐透入到衬底和面层，如图 5 中清楚表示的。图 6 表示在某一时刻由对向传播的 S_{-1} 和 S_{+1} 波形成的驻波图。由于 $S_{\pm 1}$ 空间谐波相当于局域波，在共振时，它们能够非常强。根据光栅调制的水平（level）($\Delta\epsilon = n_H^2 - n_L^2$)，场幅度在层中可以为入射波幅度的约 10-1000 倍，这表示区域强度 $I \sim S^2$ 的大的增加。 S_1 的最大幅度约与调

制强度成反比例。 S_1 的最大幅度约与调制强度成反比例。一般地，小频偏调制（small modulation）意味着窄谱线宽度 $\Delta\lambda$ 和大的共振器 Q 因子 $Q=\lambda/\Delta\lambda$ 。

示例性传感器响应和灵敏度

关于设计用于液体环境中的单层传感器的计算出的光谱响应在图 7 中给出。这一传感器可以用 Si_3N_4 制造且通过等离子蚀刻图案化，从而产生衍射层。一维共振导波光栅结构对于 TE（电矢量与平面正交）和 TM 偏振的入射波有不同的反射系数峰值。计算表明，假设光谱仪分辨率为 0.01nm，则本设计能够分辨 3×10^{-5} 折射率单位（RIU）的平均折射率变化。对于与光栅结构 ($n_C=n_L=1.3$ 至 1.8) 相接触的介质的宽折射率变化，接近线性的波长偏移能够得以保持(图 8)，使这成为具有大的动态范围的通用传感器。生物传感器的灵敏度被定义为：对于特定量的被检测的材料测量到的响应（如峰值波长偏移）。这表示对被检测分析物的最大可获得的灵敏度。传感器分辨率包括实际的组件的限制，如光谱设备的分辨率，功率表准确度，生物选择试剂反应，和峰值形状或谱线宽度。谱线宽度是反射峰值响应的半高全宽 (FWHM)。它影响光谱传感器的准确度，因为窄的谱线通常可以改善对波长偏移的分辨率；共振波导光栅传感器通常具有约 1nm 量级的窄谱线宽度，这可通过设计来控制。尽管共振传感器能够监测微小的折射率变化，但是它们也可以用于检测传感器表面的厚度变化，对于实际的材料和波长，如图 9 中的计算结果表示。

示例性传感器结果

如图 10 所示，GMR 传感技术用于生物感测应用已经被用于分析空气中蛋白质结合的研究，其中，利用一个以法线入射照射的 2-层共振元件。在本例中，干净的光栅表面首先通过用甲醇中的氨基三甲氧基硅烷 (Sigma) 的 3% 溶液处理，而被用氨基进行化学改性 (图 10 左上)。此器件然后用牛血清蛋白 (BSA, 100mg/ml, Sigma) 溶液冲洗，并且，所沉积

的 38nm 厚的 BSA 层产生 6.4nm 的反射的共振峰光谱偏移（图 10 左下）。注意到最小的信号衰减是由传感器表面上的生物材料层产生的，且在 BSA 附着前后反射率保持在约 90%。

通过接触晒印制造共振传感元件

除了至此描述的方法外，对于以期望的亚微米光栅图案印刻光学聚合物来说，经济的接触晒印方法是具有吸引力的。硅树脂光栅压印（silicone grating stamp）能够用于将光栅印刻到可 UV 固化的光学胶粘剂的薄层（图 11 (a)）。通过喷涂一薄层 Si_3N_4 或其他合适的介质，波导层被沉积到光栅顶面上。可选择地，光栅被涂上高指数旋涂（high index spin-on） TiO_2 聚合物薄膜，以产生高质量共振传感元件。接触晒印的光栅的示例如图 11(b) 所示。

双模 TE/TM 偏振 GMR 传感器

对附着到传感器的生物层上的 TE 和 TM 共振偏移进行同时检测能够极大改善感测操作的质量。这允许准确确定全部生物层性能；也就是折射率和厚度。图 12 和 13 显示的是表示对于两种偏振的角度的共振偏移的计算结果。事实上，可用适当的元件设计实现适中的角 TE/TM 共振分离，这使得在使用由发光二极管（LED，可能被滤波以实现光谱收缩），或垂直腔面发射激光器（VCSEL），或 $\lambda=850\text{nm}$ 的激光二极管（LD）所提供的自动覆盖所关心的角的范围的发散照射时，能够对线性检测器阵列上的两个信号进行同时检测，如图 14 所示。在本例中，测定光束（interrogating light beam）进入通过覆盖介质，如熔融石英或塑料薄片（折射率 n_c ）。所关心的光分布表现为检测器上的反射峰。本例说明了高折射率聚合体材料作为均质层和周期层的使用。这可以例如通过以下方式制造：使用硅树脂模具来将光栅形成在旋涂到支撑晶片上的、商用的富 TiO_2 的、可用热的方法固化或 UV 固化的聚合物介质中。可选择地，高折射率波导层能够被沉积到支撑晶片上，并且将周期层模制到其顶部。

图 15 说明了本发明的一种实施方式在生物分子感测环境中的应用。尽管非偏振光将在检测器阵列或矩阵上提供 TE 和 TM 共振峰，但信噪比 (S/N) 能够通过以下方式改善：如图 15 所示，在偏振态之间切换，并在时间上与偏振切换同步地扫描检测器，以获得独立的 TE 和 TM 信号。此外，为了进一步提高信噪比，光源可以安装有光束整形元件，从而以最佳方式塑造传感器上的光分布。事实上，在一些应用中，可能希望使用汇聚的而不是发散的波阵面。这样的波束整形可以例如通过合适的全息或衍射光元件来完成。这允许任意幅度和相位分布的波阵面能够被产生。图 16 表示将图 15 中的器件用于多孔系统。在制药行业，微孔板被用于对药物化合物进行有效地筛选，而本系统应用可在其中发现有利的使用方式。图 17 表示一个附加的架构，其中，检测器矩阵现在被安装到孔顶部，并且与 TE 和 TM 共振相关的透射零值（或峰值）被测量。当生物层添加到传感器时，检测器上零值位置发生偏移，从而允许对结合事件的量化。在这一示例中，入射波以一个角度入射，并且信号恢复借助于离开微孔壁的反射。

初步试验已经证实了该技术的偏振分集特性，其为每个偏振（TE 和 TM）提供独立的共振峰偏移，从而提供了一种方法以获得如上文所述的高检测准确性。图 18 显示了关于 GMR 生物传感器应用的示例结果。

带通 GMR 传感器

透射共振传感器元件，或带通共振传感器元件能够用多种介质制造，包括绝缘体上硅 (SOI)、蓝宝石上硅 (SOS)，和直接可印刻的可热固化或可 UV 固化的聚合物。周期层的形成能够用传统方法实现，包括用预制母版的电子束写 (e-beam writing) 和蚀刻、全息干涉法和纳米压印光刻技术。为了阐明这一实施方式，图 19 显示了以示例性 SOI 结构设计的透射传感器。图 20 表示传感器对厚度为 d_{bio} 的生物分子层增加到传感器表面的响应。透射峰值以灵敏的方式改变其光谱位置。该图应该例如与图 12-14 中的工作在反射状态的传感器进行对照。当生物材料附着到传感器表面时，共振波长偏移的速率基本上是材料每增加 1 纳米，光谱偏移约 1.6nm。注意在本例中获得这一性能的独特的外形 (profile) 设计。

平坦紧凑的 GMR 传感器和阵列传感器系统

为了容易制造并降低成本，我们现在披露上面提出的平坦系统形式的本发明实施方式的实现。传感器以透射方式工作。因此，光进入传感器，其与介质接触，介质与传感器的相互作用是所关心的。光穿过介质传输到达检测器，在检测器上对透射强度最小值（带阻滤波器）或强度最大值（带通滤波器）进行测量。这些光分布位置的空间偏移允许对生物分子结合反应的主要特性的量化。

图 21 针对用发散波束进行测定（interrogate）的单个传感器说明这一概念，其中发散波束来自激光二极管（LD），发光二极管（LED），或垂直腔面发射激光器（VCSEL）。偏振化、波束整形或谱线窄化功能可以根据需要被集成到光源。检测器位于感测体的相反侧，如图所示。图 22 显示的是，对于工作在带阻模式的 GMR 传感器，所计算出的检测器矩阵上的强度分布（信号），因此产生在反射中的峰值以及伴随的在透射中的最小值。在本例中，输入波长为 850nm。两个最小值出现在相对于传感器法线对称的角位置，这是因为以法线入射的共振波长不同于非法线入射的共振波长。这两个同时存在的最小值能够用于增强感测操作的准确度，这是因为获取了两个角偏移。在图 22 的本例中，对于增加的生物层厚度 $d_{bio}=0$ ，最小值出现在 $\theta \sim 6^\circ$ ，而对于 $d_{bio}=100nm$ 角共振在 $\theta \sim 5^\circ$ 。图 23 表示波长分集；也就是，通过调谐输入波长到离散的一组波长，能够收集附加的数据点，以改善数据分析以及拟合到数值模型的准确性。由于波长变化，因此传感器的共振角和光分布也在变化。此外，波长控制最小值在检测器上的位置，这在为传感器阵列中每个 GMR 传感器像素指定专用的检测器面积用量中提供了灵活性。

如结合图 20 所解释的，我们已经设计了很多工作在透射峰，也就是作为带通滤波器的共振滤波器。在本例中对于如图 21 的设计，将会在检测器阵列上出现强度最大值（而不是最小值）。这样的透射元件能够非常有效地以高折射率介质如硅进行设计。图 24 表示用带通滤波器进行的角分集的生物感测。通过设置波长使得器件对于不受干扰的表面维持透射峰

值，就获得了超高灵敏度的布置。当生物层累积引起的去谐（detuning）在法线入射时将传感器从带通状态转变为带阻状态时，透射角谱发生最快的变化，如图 24 所示。因此，亚纳米生物膜的增加将会通过在检测器上在输出侧的简单的强度变化而可被直接测量。由检测器矩阵所接收到的前向透射光分布的形状是生物层厚度的灵敏的函数，如图 24 清楚地所示。

而另一个偏振分集实施方式如图 25 中示意性所示，其中四个同时存在的最小值（或峰值）被监测，用于高精度生物感测。图 26 提供了可用于在微流体系统中进行感测的实施方式。

由于面临生物和药物对象数量的增长，日益需要发明新的方法来用大规模并行方式描绘化学活性。同时，需要通过为化验分配最少量的试剂来降低 HTS 费用。因此，在业界有向奈升（nanoliter）级液体分配发展的趋势。这里提出的 GMR 传感器技术能够用于满足这些需求。上文提出并解释的平坦透射形式能够使多通道传感器系统的开发成为可能。现有的和正在开发的像素低至 $5-10\text{ }\square\text{m}$ 级的 CCD 和 CMOS 检测器矩阵技术使得对强度分布及其变化的精密测量成为可能。纳米压刻技术和精密薄膜方法使所需要的 GMR 传感器阵列的制造成为可能。模塑法可以应用于这些阵列中较大部分的规格制作（formatting）与拼装（imposition）。

图 27 显示了根据本公开内容中所描述的本发明的实施方式能够进行并行生物感测的系统。安装到微孔板的 GMR 传感器由角谱来寻址，角谱是通过用适当设计的衍射或折射微型透镜阵列将入射平面波转化为球面或柱面波而产生的，如图所示。安装在上方的检测器阵列接收信号以实现精确的生物感测。图 28 显示了类似的操作，其中传感器受微流体组件中的流动通道内的定向流的激励；图 28 省略了与实际微流体设备相关的复杂的通道结构和细节。

实际的成本有效的 GMR 阵列能够用玻璃或塑料介质制造。举一个例子，在塑料衬底上的具有给定焦距和直径的衍射或折射透镜阵列能够从几个厂商以便宜的价格买到。在衬底的与透镜阵列相对的空白侧，应用高折射率旋涂的 TiO_2 聚合物薄膜。接着，如图 11 所述，用一个特殊设计的、具有适当的周期的硅树脂印（silicone stamp）印刻出光栅图案，从而产生

GMR 传感器。接着，可通过模塑法来安装分离不同溶液以及避免交叉污染的溢液隔墙（spill wall）。可选择地，高折射率薄膜首先沉积在衬底上，随后，光栅图案被应用到顶部。产生的 GMR 阵列显示在图 29 中。图 30 显示了一个概念性的 GMR 阵列，其用 SOI 制造，以利用现有的基于硅的微加工方法。

多模 GMR 传感器

另一种改进检测可靠性的方法是增加操作的共振漏模的数量并且因此应用更丰富光谱用于进行感测和精密曲线拟合。这样，可以产生和监测因多个波导模式的存在而出现的多个共振峰。这些多个模式提供不同光谱特征，这些光谱特征可被用在精密感测中。图 31 显示了双层 GMR 传感器的 TE 偏振响应，其参数用图中文字说明，且假设没有侧壁附着。采用固定的输入波长，反射谱表现出源于不同漏模的几个共振峰值。如图 31 所示，当添加了生物层时，光谱以角谱中可测量的变化进行响应。这一光谱将会例如用图 16 所示的架构在反射中被监测。图 32 给出例如在图 27 的系统中被监测的相应的透射谱。图 33 表示对于这一传感器在法线入射下的波长谱，表示出在所示的光谱波段内的三个漏模。由于在这一传感器中电磁场的特定分布，在 TE_2 模的操作给出最高灵敏度，也就是，每增加单位厚度，产生最大角偏移和光谱偏移，如图 31-33 所示。

现在参考图 34、35 和 36，首先参考其中的图 34，描述了在 GMR 传感器平台中采用光纤耦合的光传输的传感器/检测器架构。图 1 显示的是采用了分光器和光纤传输的单源系统。单个光源被（用分光器）分为“M”个通道并通过光纤入射到传感器阵列。从每个光纤出来的光通过集成的或外部透镜/DOE 整形，然后，在自由空间中入射到传感器元件上。可选择地，离开光纤的发散光可直接入射到传感器元件上，而不使用波束整形元件。作为系统设计的一部分，可以基于光纤的数值孔径或其他特性来选择光纤。偏振元件或偏振保持光纤能够被用在系统中，以控制入射到传感器元件上的一个偏振态（多个偏振态）。入射波长可以是可调的，因此允许在单个系统中的角和光谱调谐。

系统能够被构建为透射系统，其中，用位于与传感阵列的入射光的相对侧上的检测器矩阵检测通过该阵列透射的光，如描述的。系统同样能够被构建为反射系统，其中光以一个角度入射到阵列，且用布置在与阵列的入射光同一侧上的检测器矩阵检测从阵列反射的光束。

图 35 描述用于检测结合到抗体的化学或生物分析物的无标签导模共振传感器系统的单通道示意图。抗体用“Y”表示，并且抗体用“Y”的杯形部分中的球表示。抗体应该基于被检测的一种分析物或多种分析物来选择。在一些实施方式中，使用牛、骆驼或羊驼血清抗体，而本发明不限于这些抗体。

在操作时，从光纤耦合激光二极管出来的发散光束以一个连续角度范围入射到传感器。当结合事件在传感器表面发生（通过分析物与抗体结合）时，作为入射角的函数，共振峰的变化能够被跟踪。对于入射光的 TE 和 TM 偏振态，共振发生在不同的角度，这使高准确性、交叉参照检测成为可能。

图 36 表示一个多通道阵列。它具有反射架构，其采用光纤阵列用于光传输。光纤阵列也可以跨过传感器阵列被扫描（对于无论是反射还是透射）。

例如，为了筛选一个 $M \times N$ 传感器阵列，可以跨过 N 排传感器元件的底部扫描一个 M -光纤阵列。扫描能够通过以下方式进行：(a) 跨过传感器板移动光纤阵列+检测器矩阵，或 (b) 跨过光纤阵列+检测器矩阵移动传感器板。

图 37 描述了采用扫描线源的传感器/检测器架构。虽然图 37 描述的是反射传感器，但是，它也可以通过将检测器元件放置到阵列板的与入射光的相对的那一侧而被构建为透射传感器。

光源可以是单波长（或波长可选择的）源，其用一个线调焦元件（例如柱面透镜）来整形。线调焦光同时照射在 $M \times N$ 传感器阵列中的 M -传感器元件。反射响应在检测器矩阵的 M 行上（如一行 CCD 检测器元件）测量。跨过传感器板的底部能够扫描光线源（light line source）和检测器元件

组件，以有效地读取 $M \times N$ 传感器阵列。注意：线调焦元件还可以作为波束整形元件（例如，能够是发散、会聚或任何设计的波阵面）。

下面附加的实施方式也是可以预期的：

一种 GMR 传感器组件，其包括波导结构以及用于 TE 和 TM 共振的检测器，所述波导结构被构建成在入射光的一个或多个漏模处或附近工作，所述检测器包括具有至少 $N \times M$ 个传感器元件的传感器阵列。

上面 76 段定义的 GMR 传感器组件，进一步包括折射透镜以整形照射光。

上面 76 段定义的 GMR 传感器组件，进一步包括折射透镜的阵列，以整形照射光。

上面 76 段定义的 GMR 传感器组件，进一步包括衍射透镜，以整形照射光。

上面 76 段定义的 GMR 传感器组件，进一步包括用于确定输入光的波阵面的偏振态和波形特性的装置。

上面 76 段定义的 GMR 传感器组件，进一步包括用于提供具有至少两个不同波长的输入光的装置。

上面 76 段定义的 GMR 传感器组件，进一步包括，用于提供具有至少第一偏振特性和第二偏振特性的输入光的装置。

上面 76 段定义的 GMR 传感器组件，进一步包括，用于检测至少两个共振模式的装置。

上面 76 段定义的 GMR 传感器组件，进一步包括，与所述波导结构相邻的集成的微流体流动通道。

上面 76 段定义的 GMR 传感器组件，进一步包括，集成到透明介质中的衬底、光调节元件和微管瓶（microvial）。

上面 76 段定义的 GMR 传感器组件，其中，所述阵列被布置到集成的介质上，其选自半导体、半导体/电介质混合物、半导体/电介质/金属混合物以及电介质的组。

上面 76 段定义的 GMR 传感器组件，其中，所述阵列传感器元件与照射源物理上相分离。

上面 76 段定义的 GMR 传感器组件，其中，所述阵列传感器元件与照射输入光源集成在一起。

上面 76 段定义的 GMR 传感器组件，进一步包括，读出检测器，其具有紧凑的生物芯片或微台面（microbench）形式。

一种导模共振传感器，其中，照射源是耦合的光纤或波导。

一种导模共振传感器，其中，波导或光纤按设计被选择为具有特定数值孔径、偏振保持特性或材料规格。

一种导模共振传感器，其中，照射源用线调焦元件聚焦到一条线。

一种导模共振传感器，其中，所述照射源用线调焦元件聚焦到一条线，线调焦元件包含柱面透镜。

一种导模共振传感器，其中，跨过所述传感器阵列扫描所述照射源和检测器元件。

一种导模共振传感器，其中，单光源用分光器分为几个通道。

一种导模共振传感器，其具有光纤/波导阵列，其被用于将光传输到传感器元件阵列。

从上述描述进一步理解，不同修改和变化可以用于本发明的优选实施方式，而不背离其真正的精神。这一描述目的仅仅是为了说明且不应该作为限制解释。本发明的范围应当仅仅受下列权利要求的语言所限制。

俘获的生物分子=>光谱偏移

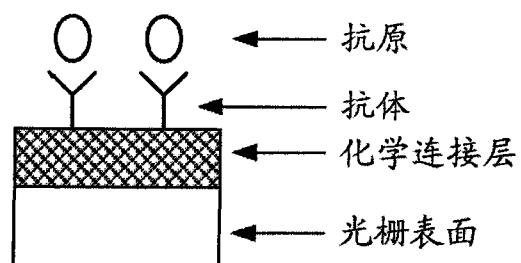


图 1

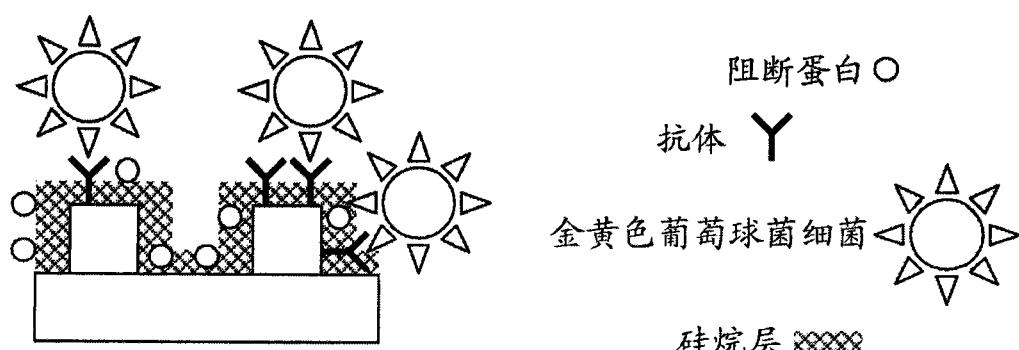


图 2

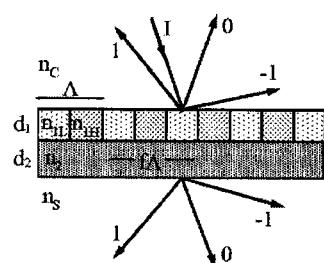


图 3A

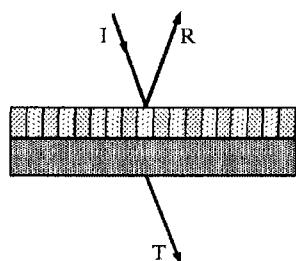


图 3B

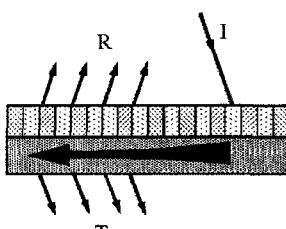


图 3C

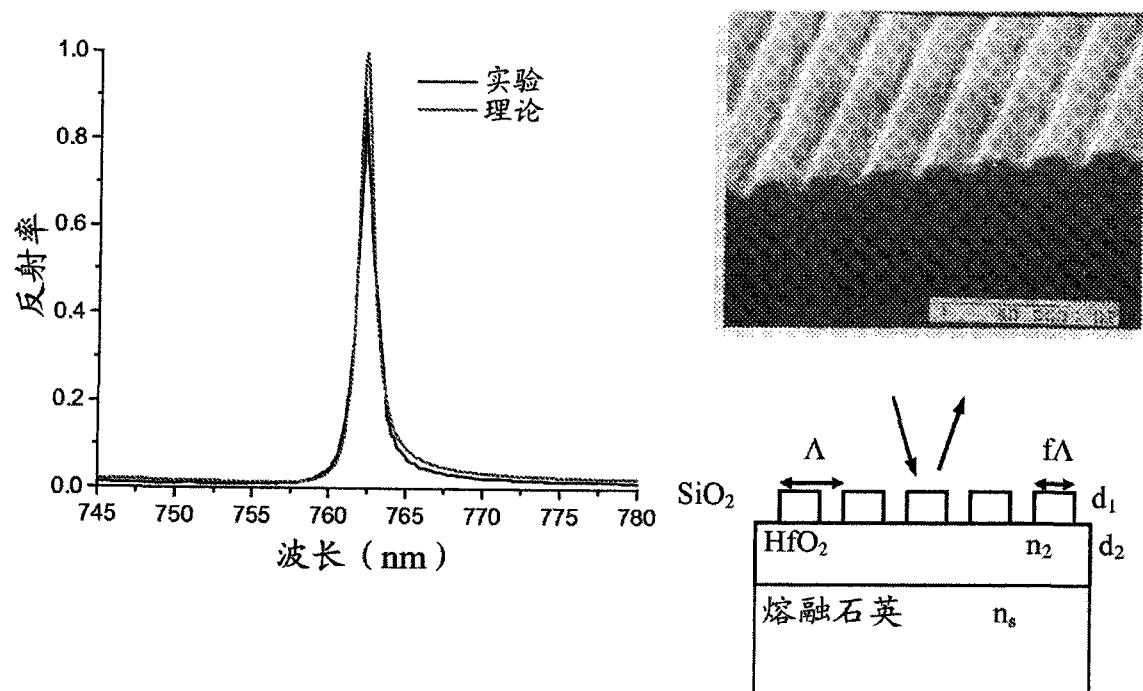


图 4

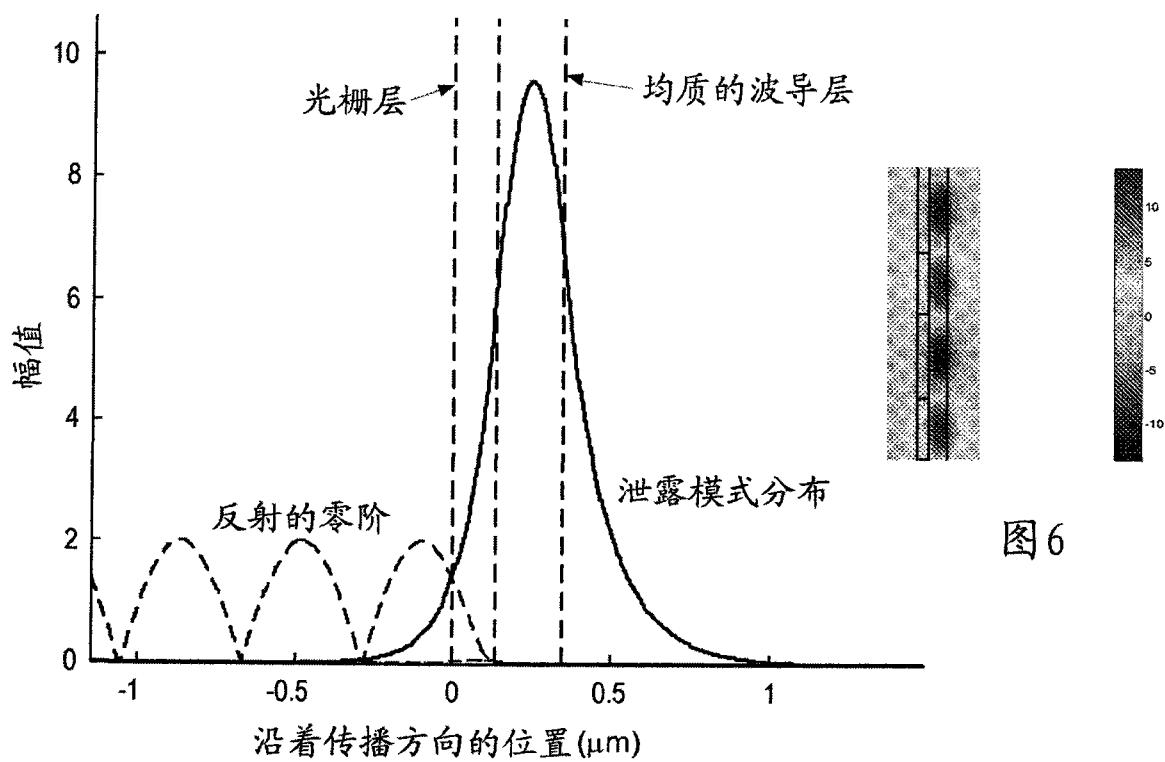


图 5

图 6

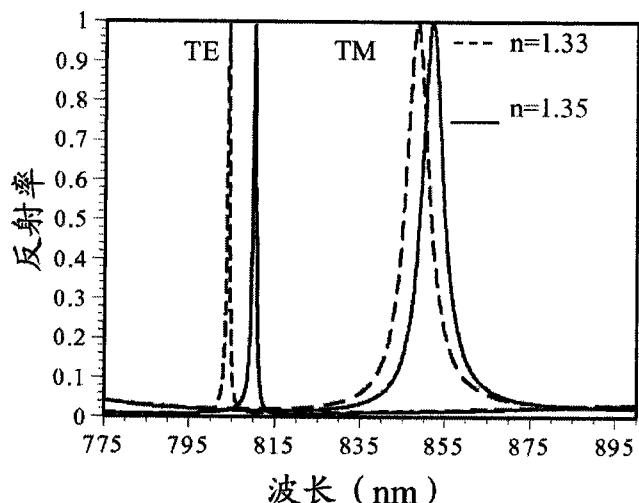


图 7A

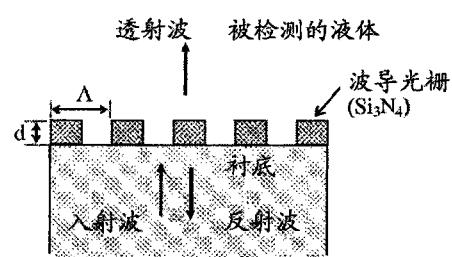


图 7B

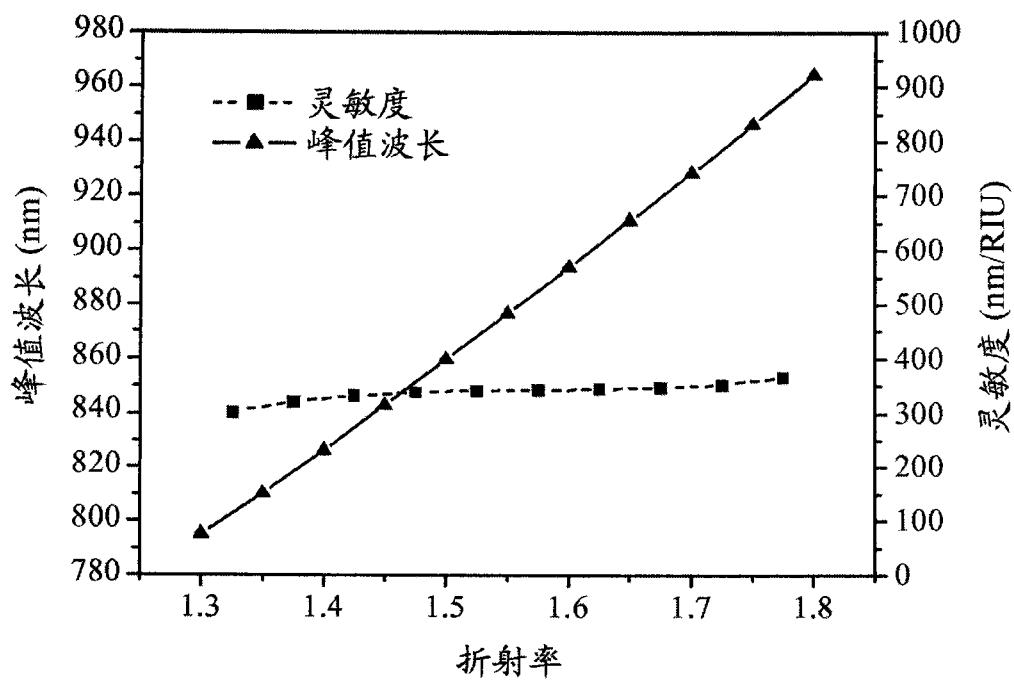


图 8

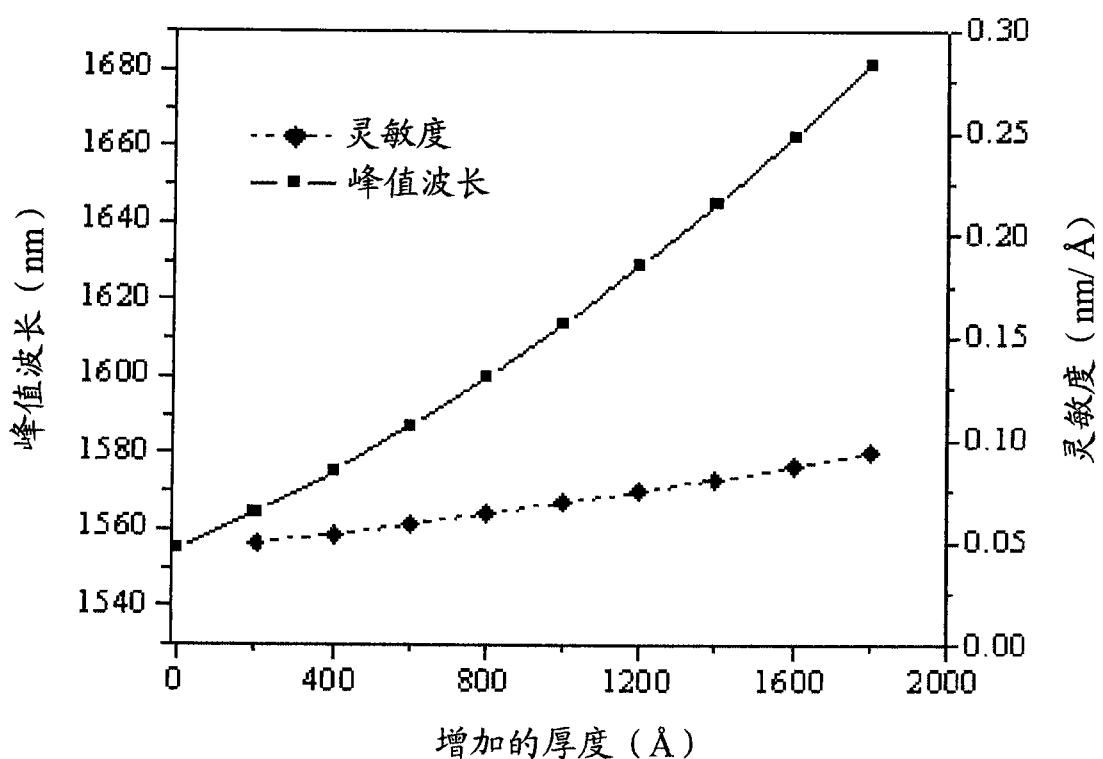


图 9

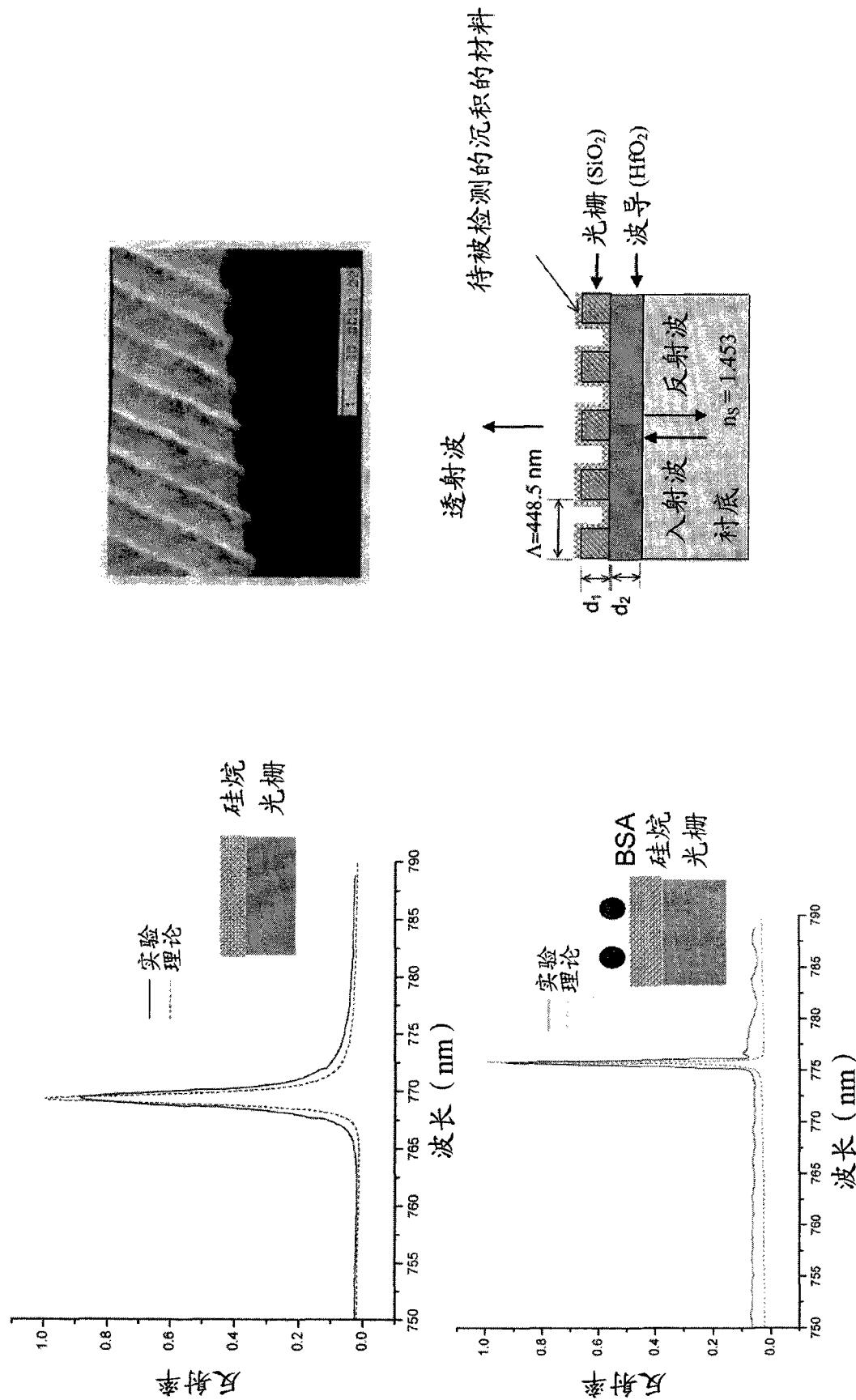


图 10

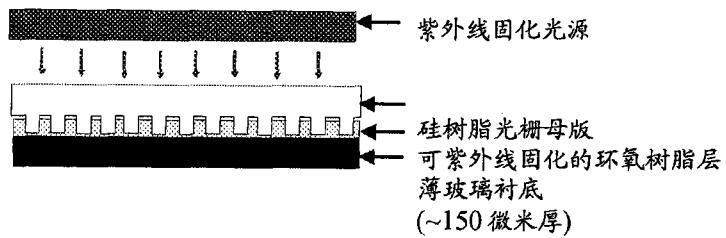


图11A

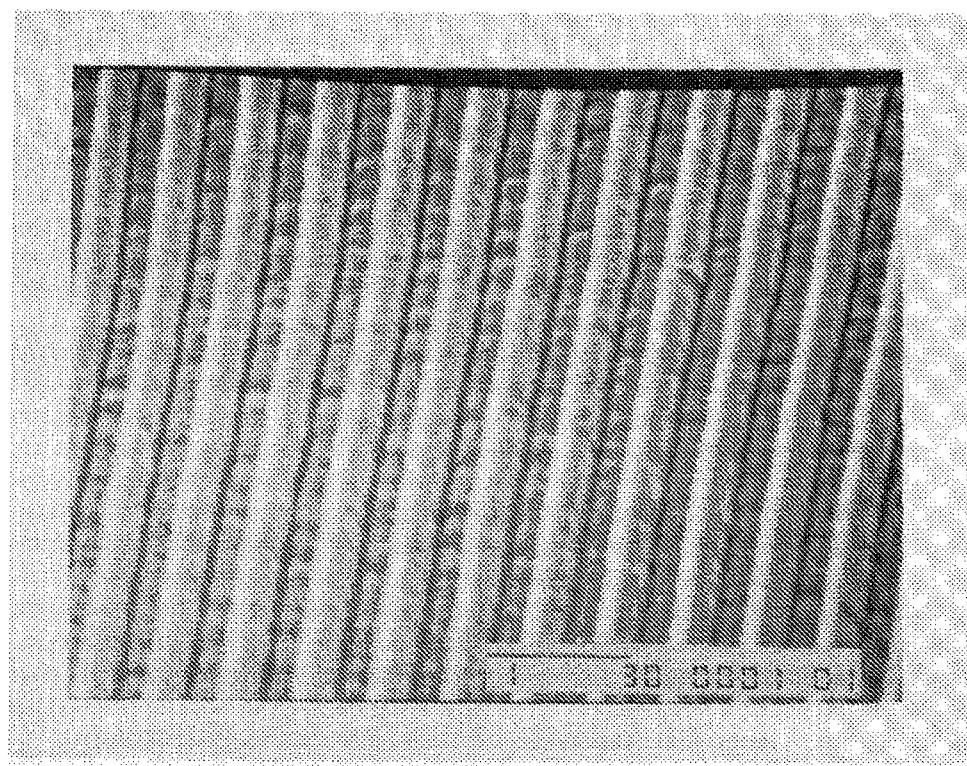


图11B

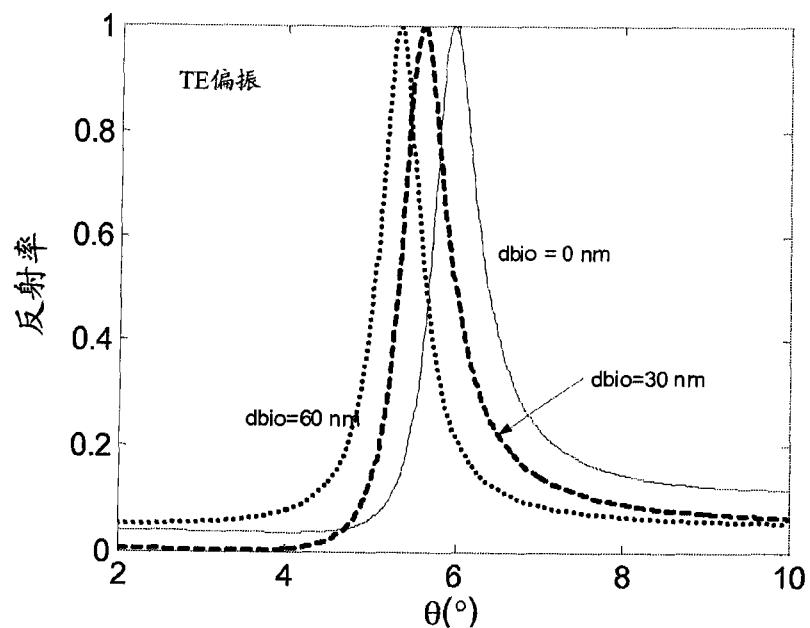


图 12

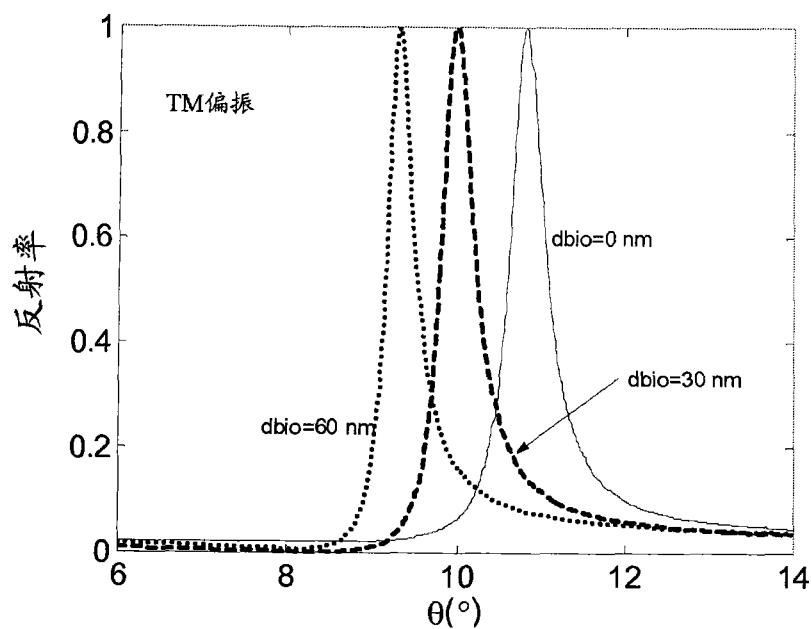


图 13

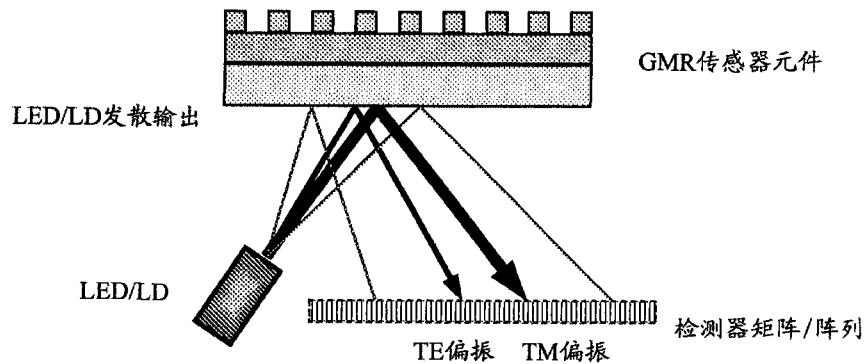


图 14

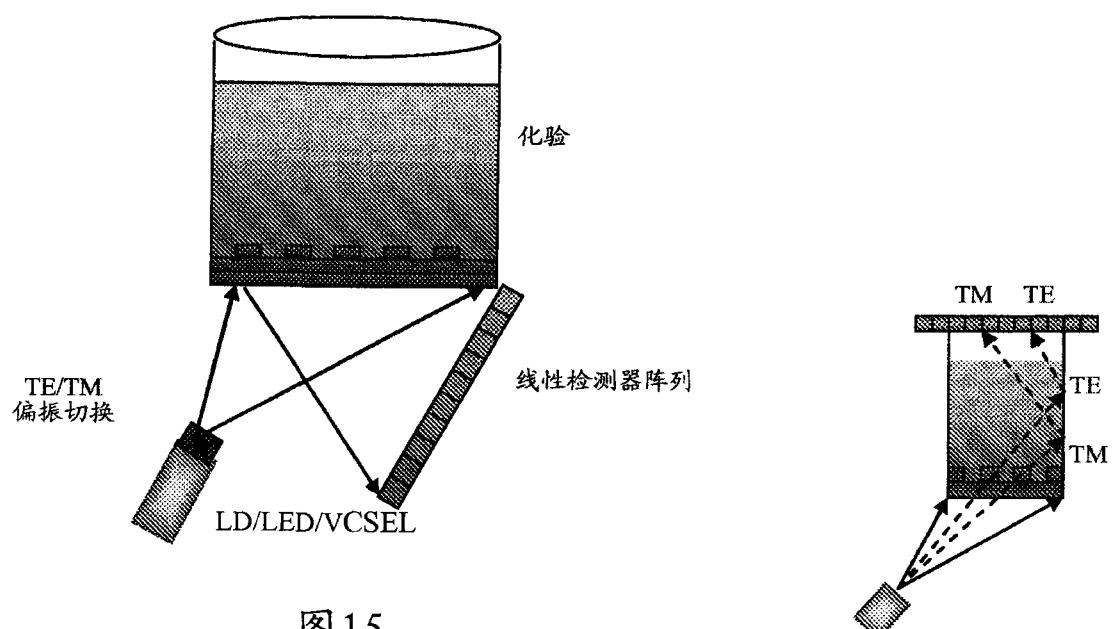


图 15

图 17

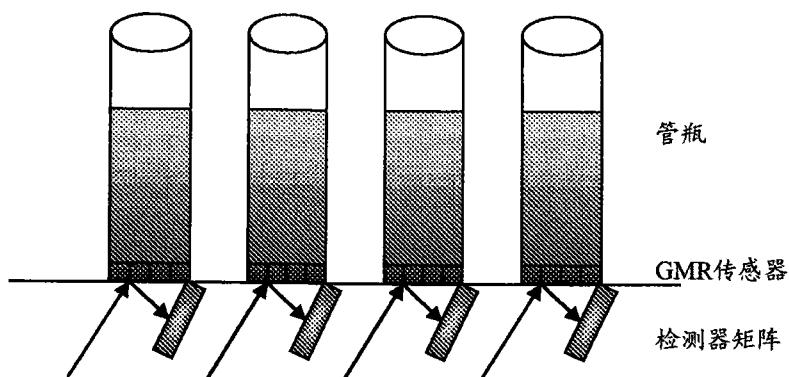


图 16

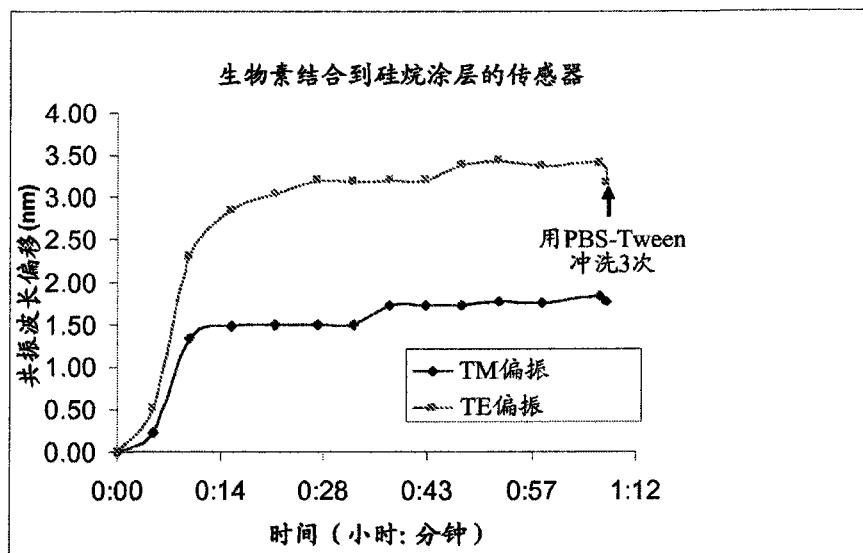


图 18

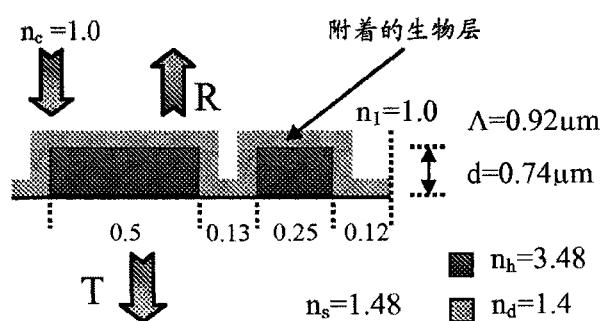


图 19

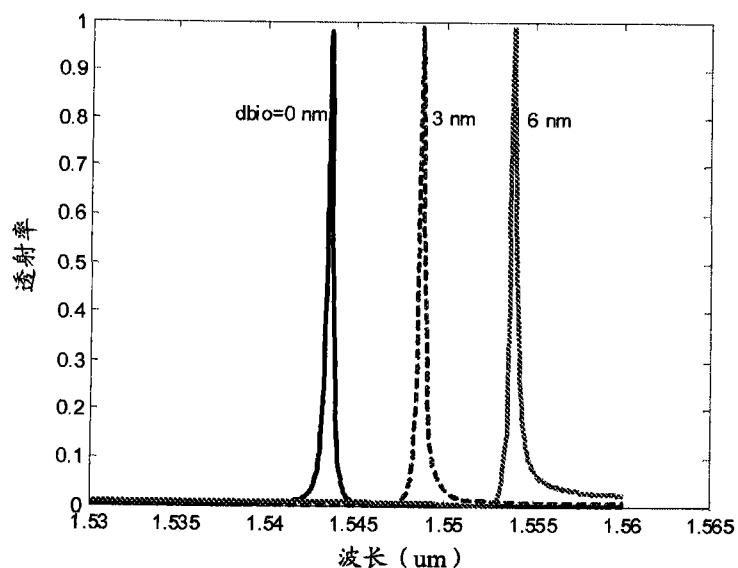


图 20

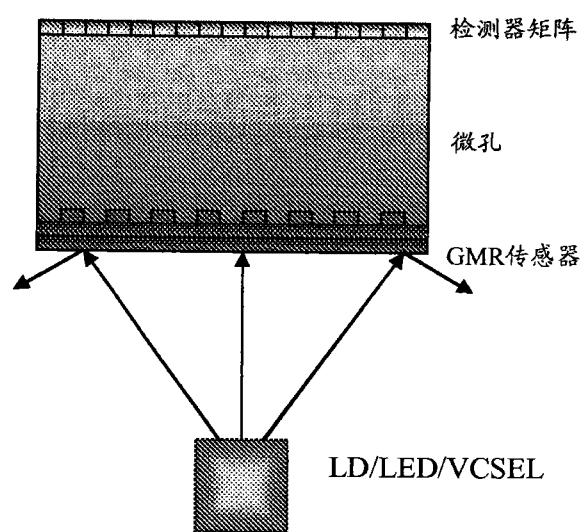


图 21

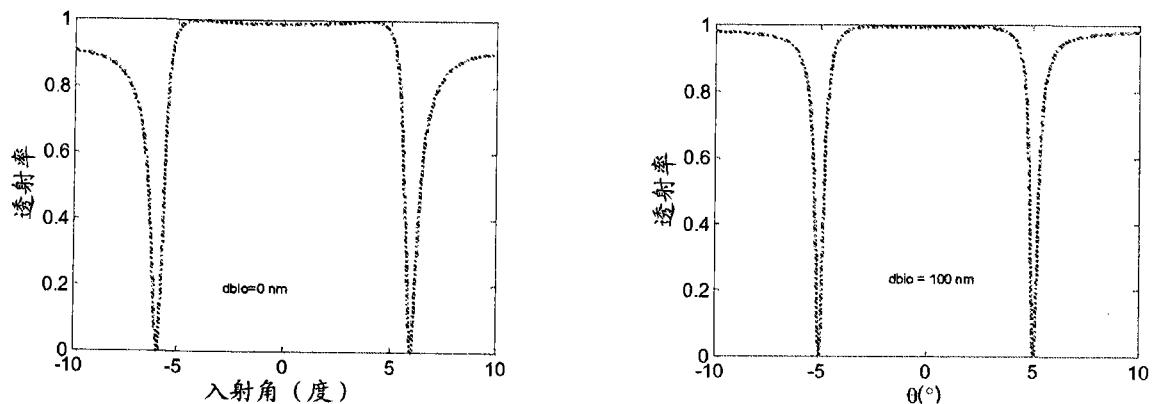


图 22

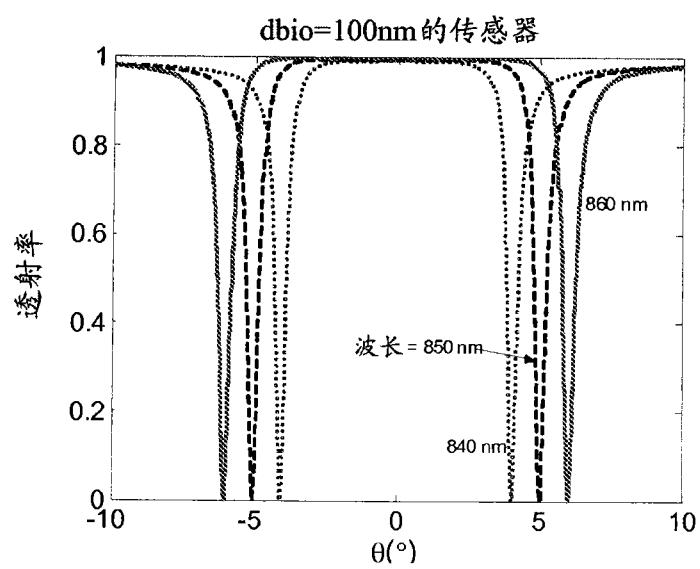


图 23

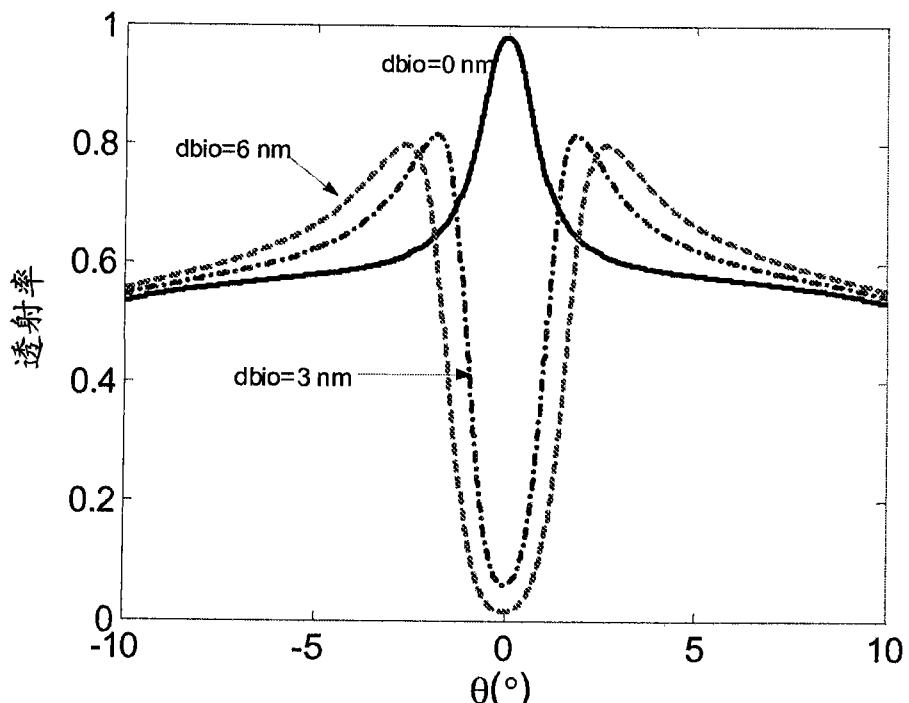


图 24

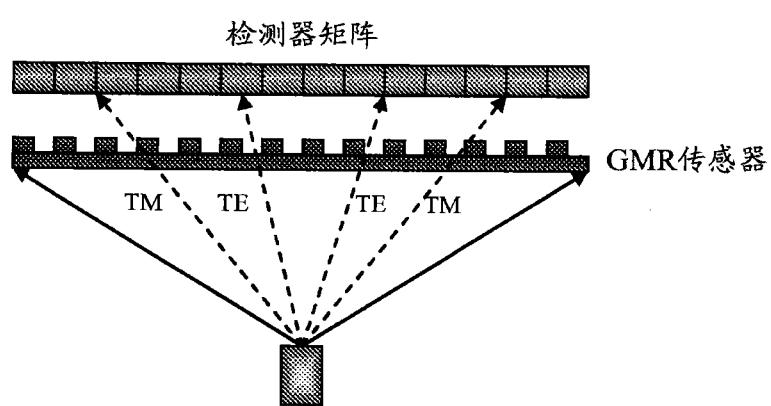


图 25

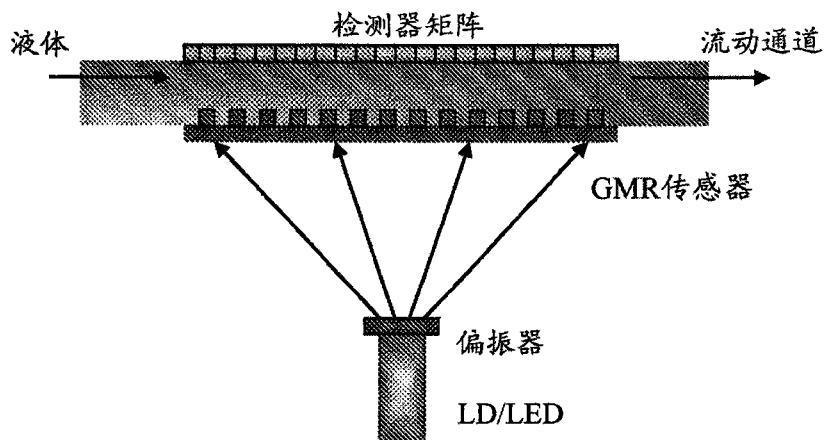


图 26

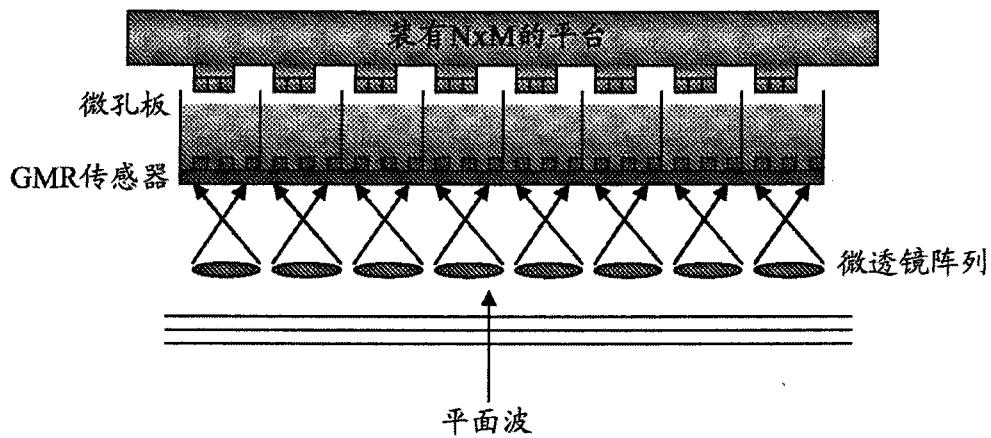


图 27

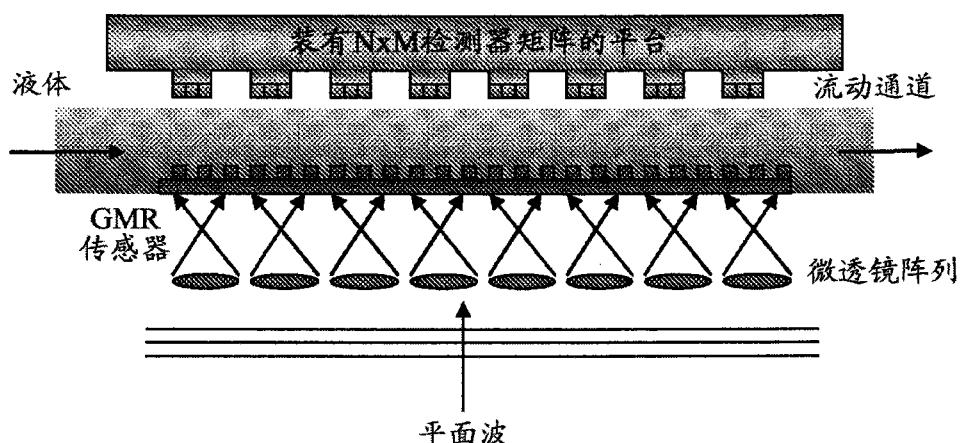


图 28

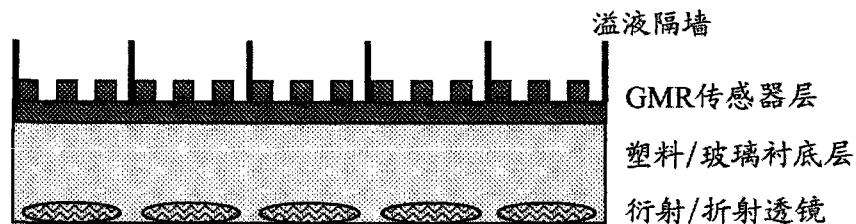


图 29

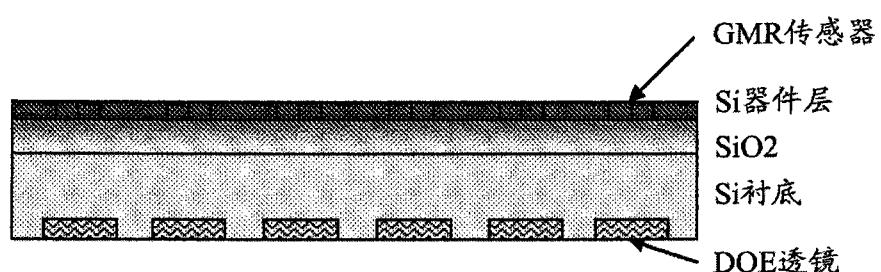


图 30

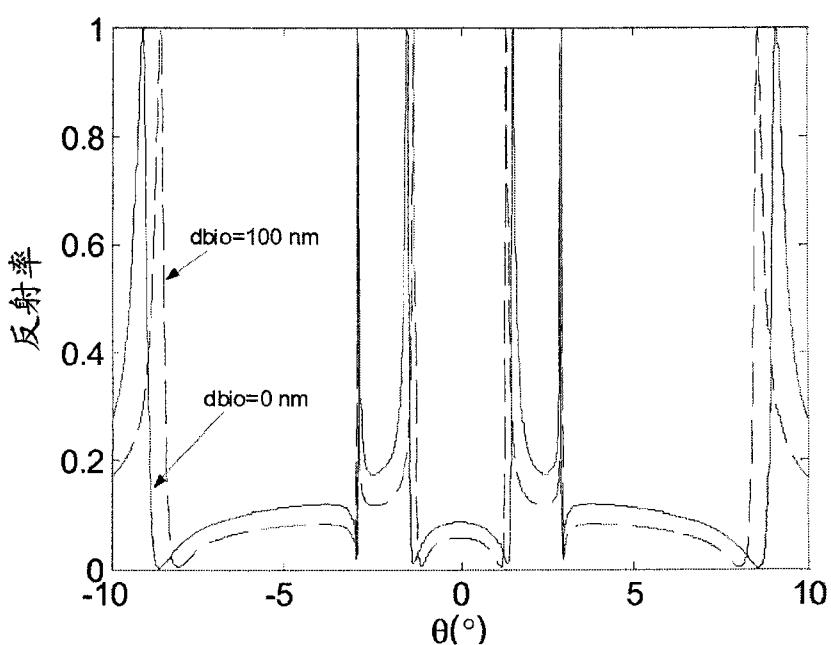


图 31

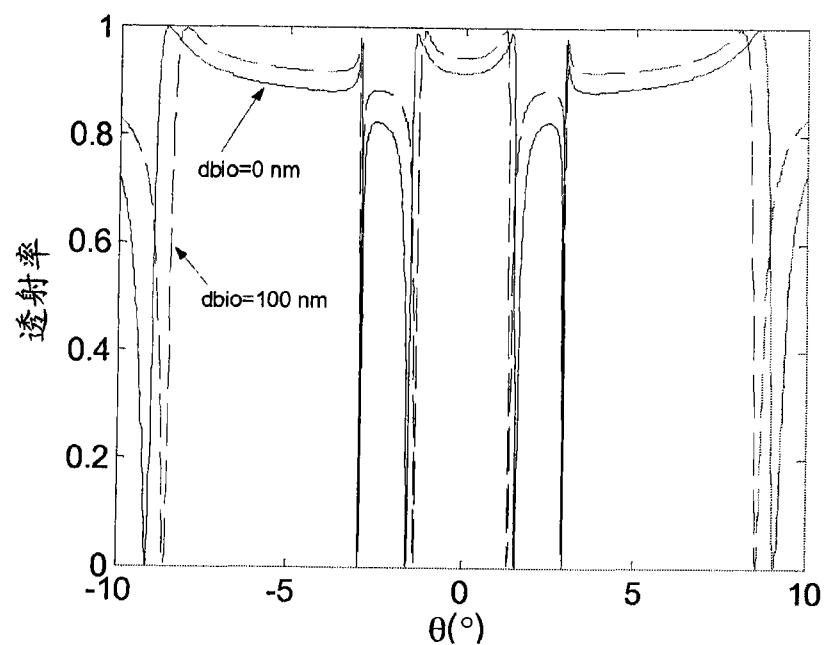


图 32

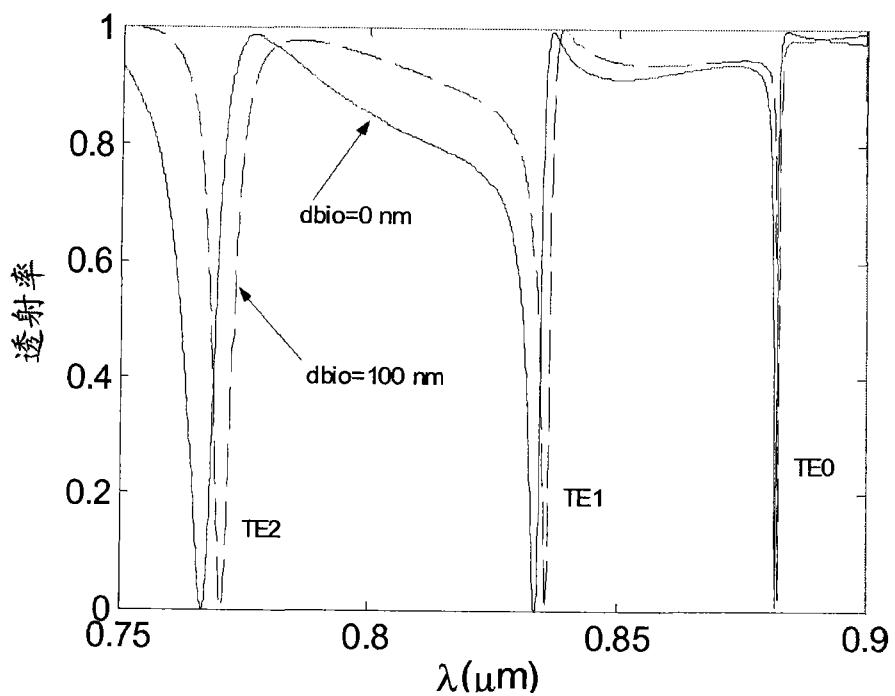


图 33

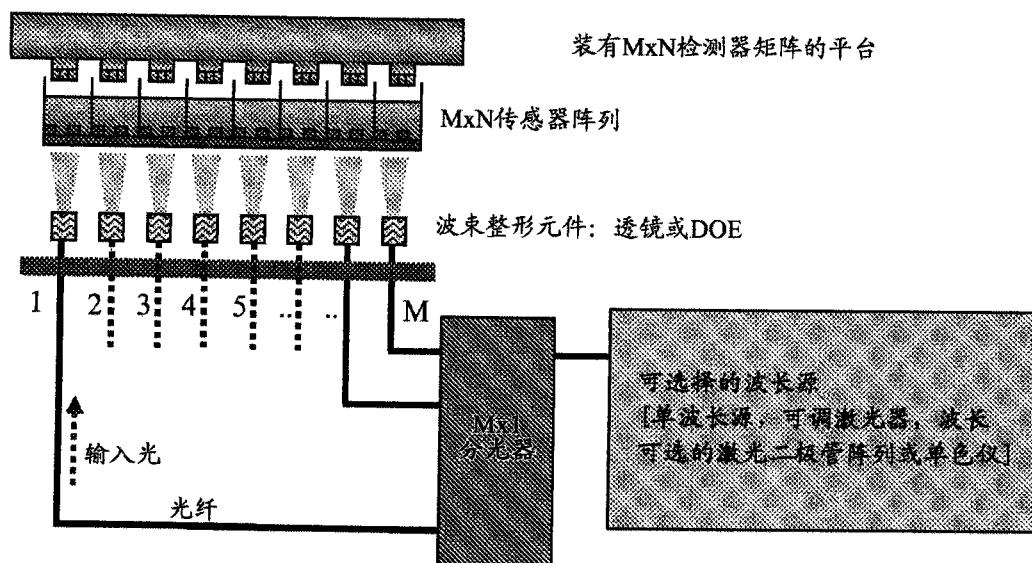


图 34

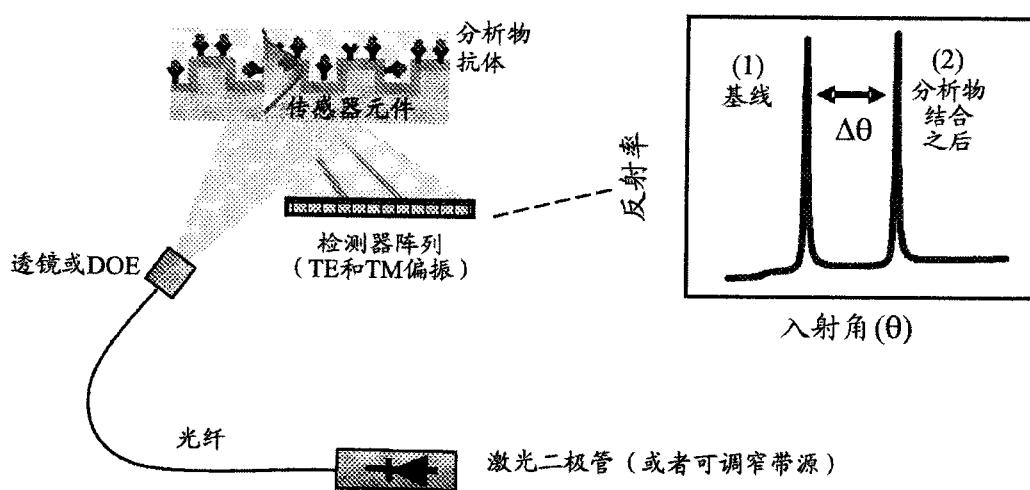


图 35

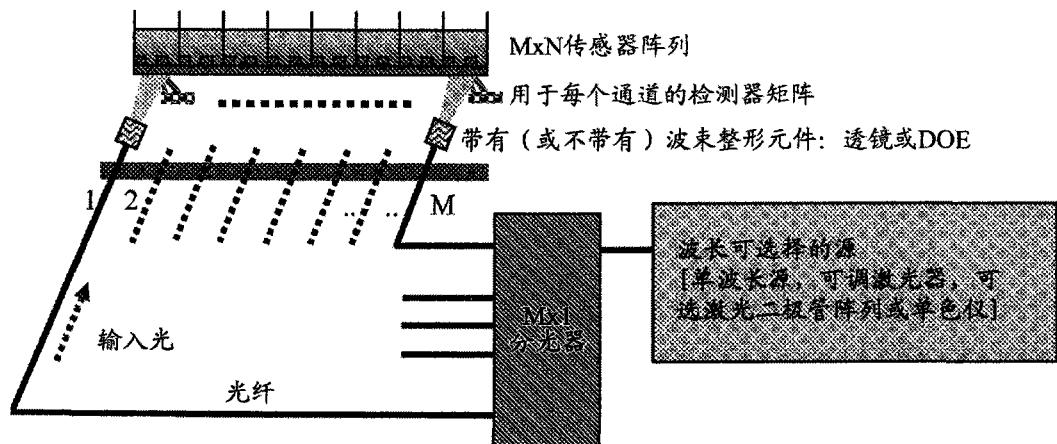


图 36

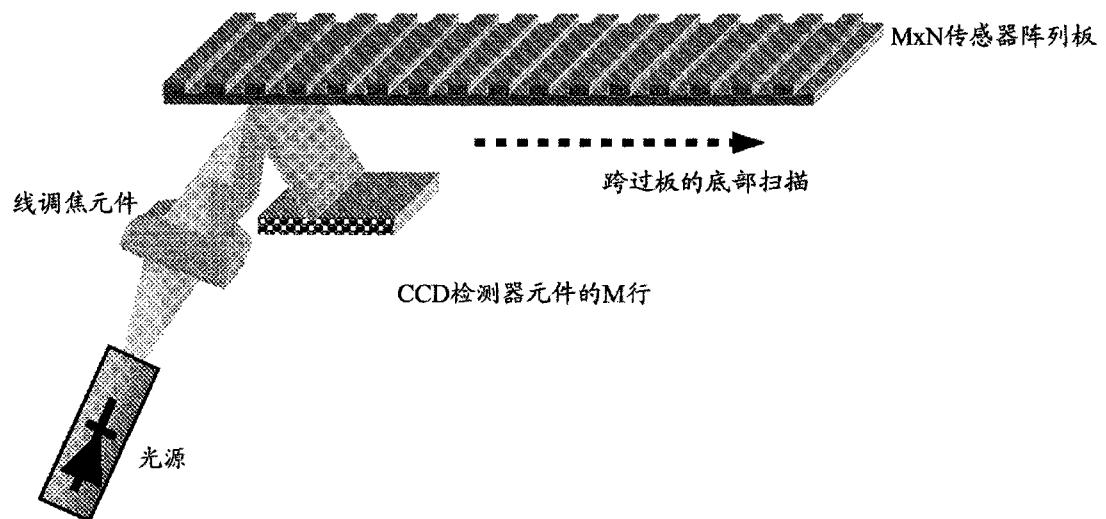


图 37