



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112964648 B

(45) 授权公告日 2022. 04. 05

(21) 申请号 202110308022.4

审查员 关键

(22) 申请日 2021.03.23

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 112964648 A

(43) 申请公布日 2021.06.15

(73) 专利权人 中国科学院力学研究所

地址 100190 北京市海淀区北四环西路15号

(72) 发明人 刘巍 牛宇 罗子人

(74) 专利代理机构 北京和信华成知识产权代理

事务所(普通合伙) 11390

代理人 胡剑辉

(51) Int. Cl.

G01N 21/21 (2006.01)

G01N 21/17 (2006.01)

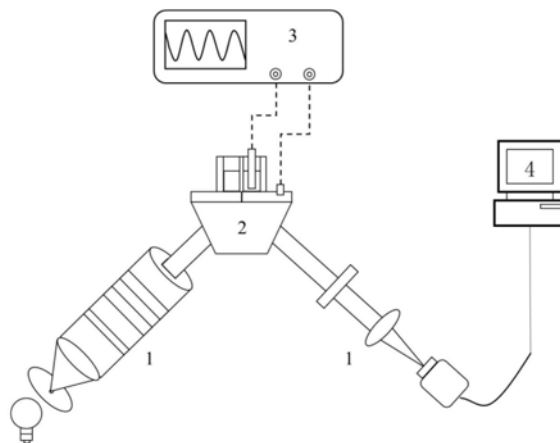
权利要求书2页 说明书4页 附图3页

(54) 发明名称

一种单离子检测方法和装置

(57) 摘要

本发明属于光学精密测量技术领域,针对光学生物传感器灵敏度不足、无法对单个离子或带电小分子相互作用分析的问题,本发明公开了一种基于单离子成像检测方法和装置,全内反射椭圆偏成像仪的探测光束,经电调制奇点耦合差分成像反应单元反射后,汇聚于CCD或CMOS探测器,所采集的传感表面图像数据传输给信号处理单元,通过对工作传感表面和参比传感表面的差分信号进行频谱分析,消除共模噪声,在频谱上选取调制信号所在峰值强度进行滤波,获得固液界面处单个离子或带电分子间的相互作用实时信号。本申请基于椭圆偏相位在表面等离子体共振角处的奇点效应及相应光学信号噪声抑制方案,能够实时观测单个离子或带电分子在固相表面的吸附及其物化反应。



1. 一种单离子成像检测方法,其特征在于,包括如下步骤:

(1) 信号发生器对电调制奇点耦合差分成像反应单元的工作传感表面施加一高频正弦调制信号;

其中,所述信号发生器的正极与工作单元传感表面连接,负极与工作单元的铂丝对电极连接,用于在工作单元表面施加正弦调制信号;

(2) 全内反射椭偏成像仪的探测光束,经电调制奇点耦合差分成像反应单元反射后,汇聚于全内反射椭偏成像仪的探测器;

(3) 经CCD或CMOS探测器所采集的传感表面图像数据传输给信号处理单元;

(4) 信号处理单元通过选取电调制奇点耦合差分成像反应单元中工作传感表面和参比传感表面相同大小的区域图像,分别获得特定积分时间内工作区域信号强度 $I_0(t)$ 及其平均值 $\bar{I}_0$ 和参比区域信号强度 $I_r(t)$ 及其平均值 $\bar{I}_r$ ,由 $S = I_0(t) - \frac{\bar{I}_0}{\bar{I}_r}(I_r(t) - \bar{I}_r)$ 反演得到反应单元传感表面固液界面处单个离子或带电分子差分信号 $S$ ,对差分信号 $S$ 进行傅里叶变换,选取频谱上调制信号所在峰值进行滤波降噪。

2. 根据权利要求1所述的一种单离子成像检测方法,其特征在于:所述步骤(1)中通过微流道单元向电调制奇点耦合差分成像反应单元内输运含有靶标离子的溶液及参比溶液。

3. 一种单离子成像检测装置,采用权利要求1或2所述的一种单离子成像检测方法,包括全内反射椭偏成像仪,其特征在于:还包括电调制奇点耦合差分成像反应单元、信号发生器以及信号处理单元;

所述全内反射椭偏成像仪产生探测光束,并获取传感表面固液界面处单个离子或带电分子相互作用的实时图像数据;

所述电调制奇点耦合差分成像反应单元在表面等离子体共振角邻域内,椭偏相变奇点附近获取工作单元和参比单元的实时信号;

所述信号发生器的正极与工作单元传感表面连接,负极与工作单元的铂丝对电极连接,通过信号发生器在工作单元表面施加正弦调制信号;

所述信号处理单元对所采集的奇点耦合差分成像反应单元的工作传感表面及参比传感表面的光学图像信号进行差分频谱分析,反演得到固液界面单个离子和带电分子物化反应信息。

4. 根据权利要求3所述的单离子成像检测装置,其特征在于:所述电调制奇点耦合差分成像反应单元,包含倾角为探测光束表面等离子体共振角的耦合棱镜,全内反射传感基片,以及差分成像反应单元,耦合棱镜的反射面与全内反射传感基片的玻璃基底重合,全内反射传感基片的镀膜层与差分成像反应单元接触。

5. 根据权利要求4所述的单离子成像检测装置,其特征在于:所述耦合棱镜针对633 nm入射的探测光束,棱镜倾角约为 $58^\circ$ 。

6. 根据权利要求4所述的单离子成像检测装置,其特征在于:所述差分成像反应单元至少包含两独立反应腔,两独立反应腔的直径均设置为5mm,两独立反应腔的两腔间距 $\leq 1$  mm,一反应腔作为工作单元,另一反应腔作为参比单元。

7. 根据权利要求4所述的单离子成像检测装置,其特征在于:所述全内反射传感基片沿着中心线划开,将全内反射传感基片分隔为两个基片表面,其中一个是工作表面,另外一个

是参比表面。

8. 根据权利要求3所述的单离子成像检测装置,其特征在于:包括微流道单元,所述微流道单元向电调制奇点耦合差分成像反应单元的工作感应表面输运含有靶标离子的溶液,向参比感应表面输运参比溶液。

9. 根据权利要求3所述的单离子成像检测装置,其特征在于:包括噪声隔离系统,所述全内反射椭偏成像仪和奇点耦合差分成像反应单元装配在噪声隔离系统内。

## 一种单离子检测方法和装置

### 技术领域

[0001] 本发明涉及光学精密测量技术领域,具体涉及一种单离子检测方法和装置。

### 背景技术

[0002] 离子或带电分子在固相表面相互作用的分析对于揭示诸多物理、化学、生物过程的分子机制具有重要的意义。然而在溶液中,单个离子尺寸较小,且容易受到液相扰动的影响,难以表征,特别是缺乏有效的成像分析工具来系统分析溶液中离子或带电分子的相互作用。

[0003] 目前常见的光学传感技术包括斜入射反射差扫描成像装置、反射干涉光谱成像仪和共振波导光栅传感器等。但对于检测单个离子或带电分子,上述技术都难以实现或者达到理想的效果。

[0004] 全内反射椭偏成像生物传感器是一种可用于研究生物分子在固相表面吸附行为的光学生物传感器。该传感器利用生物分子在固相表面吸附时引起的光谱吸收、反射以及折射率等光学性质的改变作为检测手段,具有高通量,对生物样品破坏小,可对亚纳米厚度的膜层进行检测等优点。同时,由于其检测用的样品通常可以避免繁复的预处理步骤。因此,全内反射椭偏成像生物传感器可用于实时、高通量的样品检测,从而在生物医学研究、疾病诊断、制药、食品安全以及环境监测等诸多领域具有广泛的应用。

[0005] 然而,随着医疗水平的不断提高和人们健康环保意识的觉醒,人们在疾病早期检测、药理学分析和微量污染检测方面,对全内反射椭偏成像生物传感器提出了更高的要求。现有的全内反射椭偏成像生物传感器,针对蛋白质等生物大分子具有较高的检测灵敏度,针对单离子,或者诸如氨基酸等带电生物小分子,存在灵敏度低、无法进行有效的带电小分子相互作用分析的问题。

### 发明内容

[0006] 针对现有技术中存在的光学生物传感器灵敏度不足、无法对单个离子或带电小分子相互作用分析的问题,本发明的目的在于提供一种基于单离子成像检测方法和装置,可用于溶液中单个离子、带电分子的实时检测。本申请基于椭偏相位在表面等离子体共振角处的奇点效应及相应光学信号噪声抑制方案,能够实时观测单个离子或带电分子在固相表面的吸附及其物化反应。

[0007] 本发明的目的是通过下述技术方案实现的。

[0008] 一种单离子成像检测方法,包括如下步骤:

[0009] (1) 信号发生器对电调制奇点耦合差分成像反应单元的工作传感表面施加一高频正弦调制信号,用以对所采集的信号进行傅里叶分析和滤波;

[0010] (2) 全内反射椭偏成像仪的探测光束,经电调制奇点耦合差分成像反应单元反射后,汇聚于全内反射椭偏成像仪的CCD或CMOS探测器,用以获得含有靶标的样品在表面吸附的原始图像;

[0011] (3) 经CCD或CMOS探测器所采集的传感表面图像数据传输给信号处理单元,用以对步骤(1)所采集的原始图像信号进行处理;

[0012] (4) 信号处理单元通过选取差分成像反应单元中工作传感表面和参比传感表面相同大小的区域图像,分别获得工作区域信号强度 $I_0(t)$ 及其平均值 $\bar{I}_0$ 和参比区域信号强度 $I_r$

(t)及其平均值 $\bar{I}_r$ ,由 $S = I_0(t) - \frac{\bar{I}_0}{\bar{I}_r}(I_r(t) - \bar{I}_r)$ 反演得到反应单元传感表面固液界面

处单个离子或带电分子差分信号S,对差分信号S进行傅里叶变换,选取频谱上调制信号所在峰值进行滤波降噪,用以获得单个离子在传感表面吸附时所获得的传感信号。

[0013] 进一步的,所述步骤(1)中通过微流道单元向电调制奇点耦合差分成像反应单元内输运含有靶标离子的溶液及参比溶液。

[0014] 一种单离子成像检测装置,采用所述的一种单离子成像检测方法,包括全内反射椭偏成像仪,还包括电调制奇点耦合差分成像反应单元、信号发生器以及信号处理单元;

[0015] 所述全内反射椭偏成像仪产生探测光束,并获取传感表面固液界面处单个离子或带电分子相互作用的实时图像数据;

[0016] 所述电调制奇点耦合差分成像反应单元在表面等离子体共振角邻域内,椭偏相变奇点附近获取工作单元和参比单元的实时信号;

[0017] 所述信号发生器的正极与工作单元传感表面连接,负极与工作单元的铂丝对电极连接,通过信号发生器在工作单元表面施加正弦调制信号;

[0018] 所述信号处理单元对所采集的奇点耦合差分成像反应单元的工作传感表面及参比传感表面的光学图像信号进行差分频谱分析,反演得到固液界面单个离子和带电分子物化反应信息。

[0019] 进一步的,所述电调制奇点耦合差分成像反应单元,包含倾角为探测光束表面等离子体共振角的耦合棱镜,全内反射传感基片,以及差分成像反应单元,耦合棱镜的反射面与全内反射传感基片的玻璃基底重合,全内反射传感基片的镀膜层与差分成像反应单元接触。

[0020] 进一步的,所述差分成像反应单元至少包含两独立反应腔,两独立反应腔的直径均设置为5mm,两独立反应腔的两腔间距 $\leq 1$ mm,一反应腔作为工作单元,另一反应腔作为参比单元。

[0021] 进一步的,所述全内反射传感基片沿着中心线划开,将全内反射传感基片分隔为两个基片表面,其中一个为工作表面,另外一个为参比表面。

[0022] 进一步的,包括微流道单元,所述微流道单元向电调制奇点耦合差分成像反应单元的工作感应表面输运含有靶标离子的溶液,向参比感应表面输运参比溶液。

[0023] 进一步的,包括噪声隔离系统,所述全内反射椭偏成像仪和奇点耦合差分成像反应单元装配在噪声隔离系统内。

[0024] 本发明的有益效果为:

[0025] 本发明可以获得固液界面处单个离子在表面吸附时所产生的实时信号,其检测灵敏度可以达到单分子检测的水平,同时不同于常见的基于光学散射技术的检测手段,本发明不受靶标分子散射界面大小的限制,可以探测诸如锂离子等微小离子。

[0026] 作为一种单离子成像检测装置,包含有一全内反射椭偏成像仪,用于产生探测光

束,并获取传感表面固液界面处单个离子或带电分子相互作用的实时图像数据,一电调制奇点耦合差分成像反应单元,用于在表面等离子体共振角邻域内,椭圆相变奇点附近获取工作单元和参比单元的实时信号,一信号发生器,用于在工作单元表面施加正弦调制信号,一信号处理单元,用于对所采集的奇点差分成像反应单元的工作传感表面及参比传感表面的光学信号进行差分频谱分析,反演得到固液界面单个离子和带电分子物化反应信息。

[0027] 与现有技术相比,本发明利用全内反射椭圆成像技术实时、高通量、对固相表面介电常数敏感的特点,利用椭圆相位在表面等离子体共振角处的奇点效应,同时在传感表面引入正弦调制信号,采用相应光学信号噪声抑制方案,能够实时观测单个离子或其他带有电荷分子在固相表面的吸附及其物化反应。

### 附图说明

[0028] 图1为单离子成像检测方法示意图;

[0029] 图2为单离子成像检测装置示意图;

[0030] 图3为电调制奇点耦合差分成像反应单元示意图;

[0031] 图4为单离子成像检测装置实施例的示意图;

[0032] 图5为单离子成像反应单元示例图;

[0033] 其中,1、全内反射椭圆成像仪;2、正弦电势调制奇点耦合差分成像反应单元;3、信号发生器;4、信号处理单元;5、噪声隔离系统;6、工作腔;7、参比腔;

[0034] 图5中,区域1为选取的工作传感表面图像,区域2为选取的参比传感表面图像。

### 具体实施方式

[0035] 下面结合附图和实施例,对本申请的具体实施方式作进一步说明。以下实例用于说明本申请,但不用来限制本申请的范围。

[0036] 如图1所示,本实施例的一种单离子成像检测方法,包括如下步骤:

[0037] (1) 信号发生器对电调制奇点耦合差分成像反应单元的工作传感表面施加一高频正弦调制信号,用以对所采集的信号进行傅里叶分析和滤波;

[0038] (2) 全内反射椭圆成像仪的探测光束,经电调制奇点耦合差分成像反应单元反射后,含有感应表面单离子吸附信息的反射光波汇聚于全内反射椭圆成像仪的CCD或CMOS探测器;用以获得含有靶标的样品在表面吸附的原始图像;

[0039] (3) 经CCD或CMOS探测器所采集的传感表面图像数据传输给信号处理单元;用以对步骤(1)所采集的原始图像信号进行处理;

[0040] (4) 信号处理单元通过选取差分成像反应单元中工作传感表面和参比传感表面相同大小的区域图像,分别获得工作区域信号强度 $I_0(t)$ 及其平均值 $\bar{I}_0$ 和参比区域信号强度 $I_r$

(t)及其平均值 $\bar{I}_r$ ,由 $S = I_0(t) - \frac{\bar{I}_0}{\bar{I}_r}(I_r(t) - \bar{I}_r)$ 反演得到反应单元传感表面固液界面处单个离子或带电分子差分信号S,对差分信号S进行傅里叶变换,选取频谱上调制信号所在峰值进行滤波降噪,用以获得单个离子在传感表面吸附时所获得的传感信号。

[0041] 采用附图2,附图3和附图4所示的装置实施单离子成像检测,该装置包括一全内反射椭圆成像仪1、一电调制奇点耦合差分成像反应单元2,一信号发生器3,一信号处理单元

4,以及一噪声隔离系统5。

[0042] 本实施例中的全内反射椭偏成像仪用于产生探测633纳米的准平行探测光束,以 $58^\circ$ 入射至一电调制奇点耦合差分成像反应单元,反射光波经由CCD记录成像,其成像时间分辨率为0.1s。

[0043] 电调制奇点耦合差分成像反应单元2,包含倾角为探测光束表面等离子体共振角的耦合棱镜,全内反射传感基片,以及差分成像反应单元,耦合棱镜的反射面与全内反射传感基片的玻璃基底重合,全内反射传感基片的镀膜层与差分成像反应单元接触。

[0044] 所述全内反射传感基片沿着中心线划开,将全内反射传感基片分隔为两个基片表面,如图5所示,其中一个是工作表面,另外一个为参比表面。

[0045] 更为具体的是,本实施例中正弦电势调制奇点耦合差分成像反应单元,包含一倾角为 $58^\circ$ 的SF10奇点耦合棱镜,一镀有48纳米金膜的SF10基片,一差分成像反应单元,该单元包含一个工作腔6及一个参比腔7,两腔各自独立。所述工作腔6及参比腔7直径 $\leq 5$ 毫米,且两腔间距 $\leq 1$ 毫米,容量约为200微升。工作腔6与传感表面接触部有一导线,与信号发生器正极连接,工作腔6中有一铂丝,作为对电极,与信号发生器负极连接,用于获取含有靶标离子的溶液在固液界面处吸附的实时光学信号,参比腔7用于获取采样过程中,溶剂在固液界面处的光学信号。

[0046] 信号发生器,信号发生器的正极与工作单元传感表面连接,负极与工作单元的铂丝对电极连接,用于在工作单元表面施加正弦调制信号,本实施例中,信号发生器的调制频率为1.1Hz,信号幅值为1V,信号基准偏置为0V。

[0047] 信号处理单元,用于对图5所采集的工作区域1及参比区域2的光学信号进行差分,并做频谱展开,针对调制信号处的峰值进行滤波,反演得到固相表面单个离子和带电分子物化反应信息。

[0048] 还包括微流道单元,所述微流道单元向电调制奇点耦合差分成像反应单元的工作感应表面输运含有靶标离子的溶液,向参比感应表面输运参比溶液。

[0049] 如图4所示,噪声隔离系统,用于隔绝温度及地基震动等低频噪声,该系统保证测量周期内温度漂移小于 $<0.1^\circ\text{C}$ 。

[0050] 最后,本申请的方法仅为较佳的实施方案,并非用于限定本申请的保护范围。凡在本申请的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本申请的保护范围之内。

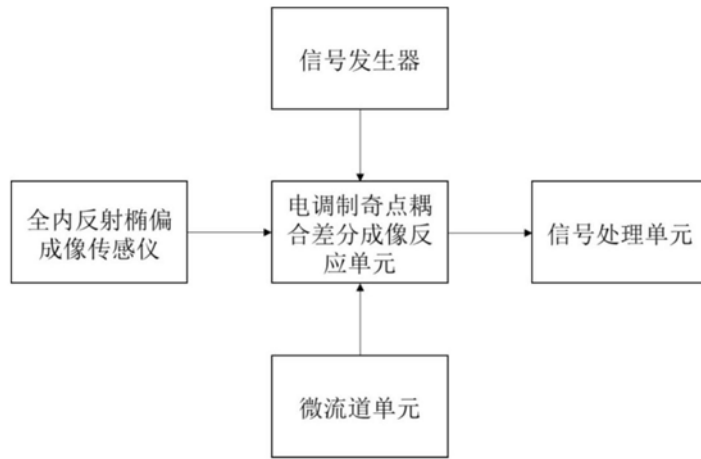


图1

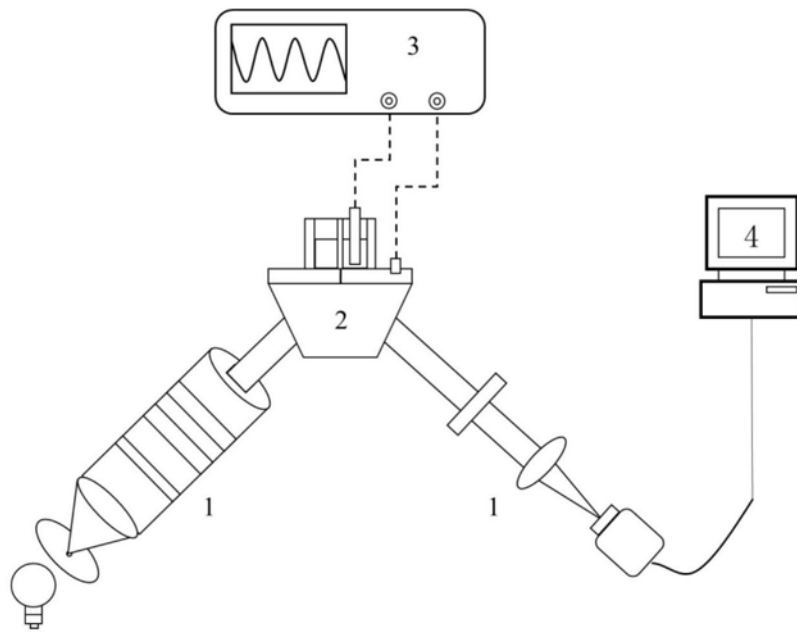


图2



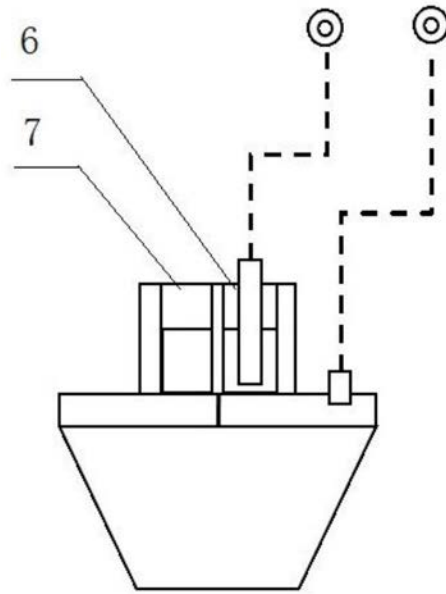


图3

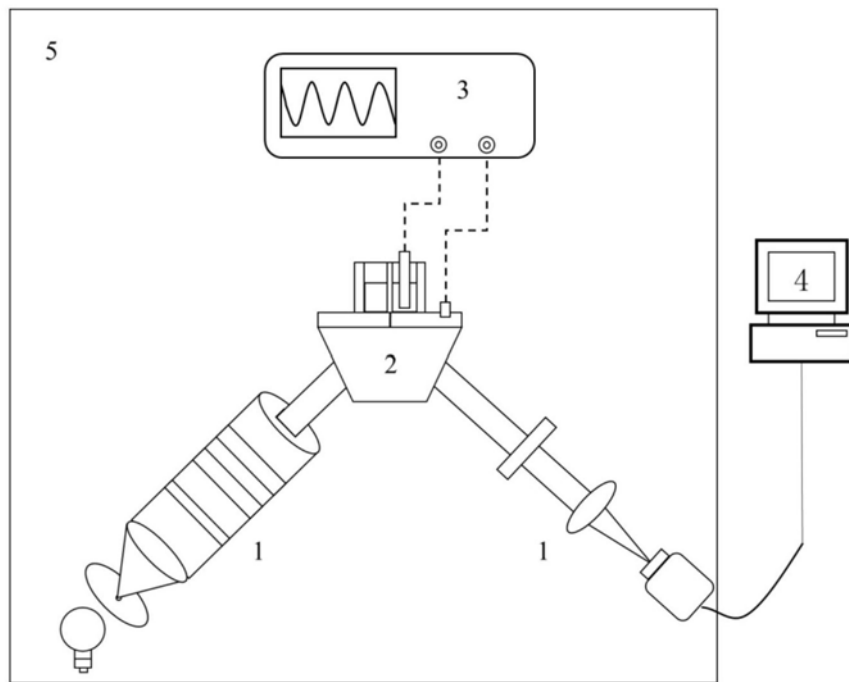


图4

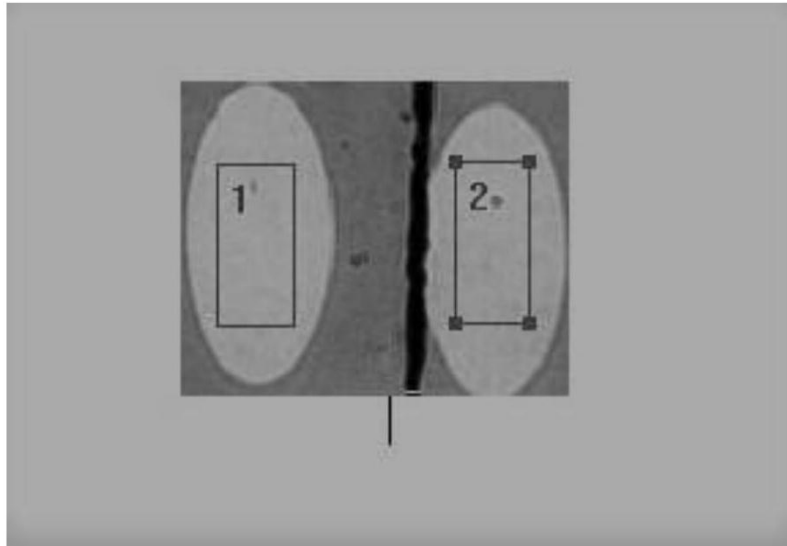


图5