

文章编号: 2095-4980(2022)11-1113-10

太赫兹超材料生物检测应用研究进展

邓新新^{1,2}, 刘炳伟^{2,3}, 刘竞博², 章勤男², 何小勇², 凌东雄², 刘东峰¹, 魏东山²(1. 广东工业大学 信息工程学院, 广东 广州 510006; 2. 东莞理工学院 电子工程与智能化学院, 广东 东莞 523808;
3. 上海理工大学 光电信息与计算机工程学院, 上海 200093)

摘 要: 超材料作为一种具备超常物理性质的人工复合材料, 能够突破常规材料的限制, 为设计先进功能材料开辟一种全新的思路。太赫兹波由于具有光子能量低、对生物物质无电离损害和分子指纹谱等特性, 通过与超材料结合, 可实现对生物物质高灵敏检测, 越来越受到国内外学者的广泛关注。本文总结了近几年来太赫兹超材料传感器在生物分子和细胞检测领域上取得的进展, 首先介绍了太赫兹超材料传感器的传感原理和性能指标, 其次从超材料结构设计、衬底选择、以及与微流控和新材料结合等方面阐述了太赫兹超材料传感器在生物检测领域的发展。通过对超材料结构进行优化、采用低介电常数薄型衬底、结合微流控技术或在传感器上粘附新材料涂层, 可进一步提高超材料传感器的灵敏度, 并丰富其在生物医学检测上的功能。最后, 对太赫兹超材料传感器的发展趋势和前景进行了展望。

关键词: 太赫兹; 超材料; 生物检测; 传感

中图分类号: O657.61

文献标志码: A

doi: 10.11805/TKYDA2021343

Research progress of terahertz metamaterials in biological detection applications

DENG Xinxin^{1,2}, LIU Bingwei^{2,3}, LIU Jingbo², ZHANG Qinnan², HE Xiaoyong², LING Dongxiong²,
LIU Dongfeng¹, WEI Dongshan²

(1.School of Information Engineering, Guangdong University of Technology, Guangzhou Guangdong 510006, China;

2.School of Electrical Engineering & Intelligentization, Dongguan University of Technology, Dongguan Guangdong 523808, China;

3.School of Optoelectronic Information and Computer Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China)

Abstract: As an artificial composite material with extraordinary physical properties, metamaterials can break through the limitations of conventional materials and open up a new way to design advanced functional materials. Terahertz waves have the characteristics of low photon energy, no ionization damage to biological substances, and molecular fingerprints etc. By combining with metamaterials, high-sensitivity detection of biological substances can be achieved, and it has attracted more and more attention from scholars at home and abroad. This article summarizes the progress made by terahertz metamaterial sensors in the field of biomolecule and cell detection in recent years. Firstly, the sensing principle and performance indices of the terahertz metamaterial sensors are introduced. Secondly, the development of the terahertz metamaterial sensors in the field of biological detection is described from the aspects of metamaterial structure design, substrate selection, and combination with microfluidics and new materials. The sensitivity of the metamaterial sensors can be further improved by optimizing the structure of the metamaterial, using a thin substrate with low dielectric constant, combining microfluidic technology or attaching a new material coating to the sensor, and their functions in biomedical detection can be enriched. Finally, the development trend and prospect of terahertz metamaterial sensors are envisioned.

Keywords: terahertz; metamaterials; biological detection; sensor

收稿日期: 2021-09-25; 修回日期: 2021-12-06

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(61771138)

太赫兹波是介于红外波与微波之间的频率为 0.1~10 THz 的电磁波^[1]。近 20 年来,太赫兹技术在各个领域的应用不断深入,在无损检测与成像^[2-3]、反恐与安检^[4]、材料科学^[5-6]、通信^[7-8]等方面具有重大的科学应用前景^[9-10]。由于太赫兹波具有低散射特点^[11-12],光子能量(4.1 meV)远小于 X 射线光子能量(0.12~120 keV)且远低于生物分子间的各种化学键的键能,对生物体组织无有害电离和化学损伤,因此太赫兹波是进行生物检测的理想光源,在生物医学领域具有很大的应用前景。

超材料^[13-15]作为一种周期性的人工复合型材料,一般是由制作在电介质或者半导体基底上的亚波长金属结构构成。通过精确的设计,超材料可表现出自然界中天然材料所不具有的超常物理特性,例如负折射率^[16]、负磁导率、异常透射和超吸收^[17]等。此外,超材料对电磁场有良好的局域场增强特性^[18],这种电磁特性并非来源于构成材料本身的物理性质,而是取决于人工构建的超材料结构,具有较强的可设计性。目前可用于太赫兹波段的功能器件较为缺乏,这成为限制太赫兹技术进一步发展的瓶颈。超材料能够灵活控制太赫兹波的相位、振幅、偏振,为太赫兹器件实现其功能提供了有效载体^[19]。因此,太赫兹技术和超材料的发展是相辅相成的^[20]。

太赫兹超材料有几种常见的结构:亚波长金属块阵列^[21]、亚波长金属共振环^[22]和亚波长金属光栅^[23]。由于超材料的共振频率响应与周围介质的介电常数密切相关,将待分析物覆盖在超材料上,可通过共振频率的红移量实现对待分析物定性分析与定量分析,来作为物质微量检测的传感器,检测流程简单^[24],因此,超材料常作为信号增强载体用于生物分子^[25-26]、病毒^[27]、细菌^[28]、细胞^[29]和小囊泡^[30]样本的高灵敏探测。进一步,结合实际临床数据,可为医学临床诊断提供技术指导。因此,结合太赫兹超材料传感器是一种新型的生物医学检测手段,具有高灵敏性、样品用量少、可无标记检测、低成本、快速分析、操作简单等优点。

1 太赫兹超材料的传感原理

随着太赫兹技术的不断发展,太赫兹波已逐步成为未来生物医学检测领域的一种新型检测和诊断手段。对太赫兹超材料传感器的理论机制研究表明,其传感原理是将超材料周围环境的介电常数的改变转化为电磁信号频谱变化,在光谱中则实际表现为谐振峰的偏移量。超材料有低频谐振和高频谐振两种谐振方式,低频谐振可认为是电容和电感同时工作产生的 LC 振荡。其中心谐振频率为^[31]:

$$\omega_{LC} = (LC)^{-1/2} = \frac{1}{\sqrt{L} \int_{\varepsilon_0}^{\nu} \varepsilon(\nu) E(\nu) d\nu} \quad (1)$$

式中电感 L 和电容 C 共同决定谐振频率。其中,影响电感 L 的因素主要为超材料传感器单元结构的尺寸,影响电容 C 的因素为开口处介电常数的变化。当待分析物覆盖在超材料传感器表面时,会导致周围介电环境发生变化,从而超材料总体电容发生变化,并引起中心谐振频率位置发生移动。

超材料传感器的高频共振则可等效为等离子体共振,其中心谐振频率为^[32]:

$$\omega_d \propto 1/(2d\varepsilon_{\text{eff}}^{1/2}) \quad (2)$$

式中: d 为超材料传感器单元结构边界尺寸; ε_{eff} 为周围介质的介电常数,其表达式为:

$$\varepsilon_{\text{eff}} = \Phi\varepsilon_{\text{air}} + (1 - \Phi)\varepsilon_a + \varepsilon_{\text{sub}} \quad (3)$$

式中: ε_{air} 为空气介电常数; ε_a 为结构周围介质的介电常数; ε_{sub} 为基底的介电常数; Φ 代表空气在附近媒介中的比例。相应地, ε_{eff} 的改变量为:

$$\Delta\varepsilon_{\text{eff}} = (1 - \Phi)(\varepsilon_a - \varepsilon_{\text{air}}) \quad (4)$$

当空气的介电常数小于覆盖在超材料传感器表面的被测分析物时,会导致元件附近介电常数 ε_{eff} 增大 ($\Delta\varepsilon_{\text{eff}} > 0$),导致中心频率发生红移。所以,当超材料加工的结构尺寸都确定时,影响传感器灵敏度的主要因素是元件周围介质的介电常数 ε_{eff} 。

2 太赫兹超材料传感器的性能评价指标

超材料传感器通过检测元件周围介电环境的变化,从而间接分析待测物的介电常数、折射率等信息,其性能的好坏取决于谐振峰对元件结构周围介电常数的变化敏感程度。传感器的性能指标通常采用品质因子(Quality, Q)和灵敏度(Sensitivity, S)来表征, Q 和 S 值越高,代表传感器的传感性能越好。

Q 反映了传感器的共振特性, Q 值越大, 特征光谱曲线越尖锐, 传感器灵敏度越高。 Q 的表达式为:

$$Q = \frac{f}{FWHM} \quad (5)$$

式中: f 表示谐振频率; $FWHM$ 表示谐振峰的半宽高。

S 定义为单位量分析物折射率变化对应的谐振频率的偏移量, 单位为 THz/RIU (Refractive Index Unit)。其表达式为:

$$S = \Delta f / \Delta n \quad (6)$$

式中: Δf 表示为谐振峰位置的频移量; Δn 表示分析物折射率变化量。

3 太赫兹超材料传感器在生物检测领域的研究进展

太赫兹超材料传感器通常选择特殊的图案结构设计、低介电常数的薄基底以及结合新材料来实现传感器的高灵敏度, 当痕量样品被加入超材料表面时, 改变了超材料周围环境的有效折射率, 导致共振频率发生偏移。下面将从近几年来不同衬底选择、与微流控技术结合和插入石墨烯涂层等方面概述太赫兹超材料传感器在生物检测方面的应用研究进展。

3.1 不同衬底开口环型(SRR)太赫兹传感器

2017 年, Hu 等^[33]利用基于 350 μm 的高阻厚硅衬底和 0.1 μm 铝金属的开口环谐振器超表面传感器实现了对牛血清白蛋白 (BSA) 溶液与 4 种药物溶液相互作用的实时监测, 并提取了化学反应前后的折射率和吸收系数, 该研究对新药的研发提供了科学指导。2018 年, 胥欣等^[34]利用 350 μm 高阻硅衬底的欧姆环超材料传感器检测了早期肺癌病人的正常组织和癌变组织。如图 1 所示, 覆盖癌变组织的传感器比覆盖正常组织的传感器产生更大的光谱红移, 且其两个谐振峰均向低频移动; 另外, 因为癌细胞中含有更多的水分会对太赫兹波吸收更强。该欧姆环型传感器对介质折射率微弱变化响应较好, 但在方位角为 90° 时才能体现出最佳谐振特性, 其偏振敏感性有待改善。

在实际生物检测中, 太赫兹波经过不同的分析层后, 太赫兹波的偏振态可能会发生变化, 同时, 有些传感器对放置的位置有局限性, 稍有偏差很有可能激发不出最佳的传感性能。因此, 研发偏振不敏感的超材料在太赫兹生物传感中的应用很有必要。在此基础上, Zhang 等^[35]在 2021 年设计了一种类电磁感应透明 (Electromagnetically Induced Transparency, EIT) 的新型超材料生物传感器用于对胶质瘤细胞高灵敏检测和快速分析。该材料结构采用 500 μm 厚的石英玻璃衬底和 100 nm 厚的由金属切割线和开口谐振环阵列组成的金结构图案层, 开口谐振环阵列是基于传统开口谐振环旋转组合得到的。金属切割线作为明模式可以被太赫兹激发产生等离子谐振, 而开口谐振环作为暗模式可通过与明模式产生近场耦合的方式激发出 LC 谐振, 所以传感器因为明暗两种模式的破坏性干涉在透射光谱 2.24 THz 处产生了透明窗口。通过计算传感器的理论灵敏度可达 496.01 GHz/RIU。图 2(a) 给出模拟超材料 x 偏振和 y 偏振入射波下的透射光谱。它们有很好的重叠性, 这是由于周期排列的传感器在 x, y 方向上的分布是对称的, 在这两个方向上表现都为 THz 波以同一入射角进入超材料, 具有四重旋转对称性, 表明所设计的超材料具有很好的偏振无关性。图 2(b) 为频移 (Δf) 和幅值 (ΔA) 在不同细胞浓度下的变化。研究结果表明可以根据它们的差异直接区分突变型和野生型胶质瘤细胞。该传感器在胶质瘤分子分类中显示出巨大的应用潜力, 为快速和低成本的细胞检测提供了一种新途径。

传统的超材料设计由于辐射损失引起的共振频率响应较宽而导致 Q 值较低。为了获得高的灵敏度和 Q 值, 2017 年, Al-Naib^[36]设计了一种可以抑制辐射损失并实现高 Q 因子的超材料传感器, 该传感器单元包含了两个通过微带导线连接的分裂环谐振器。如图 3 所示, 在固定厚度为 5 μm 的分析物全覆盖超材料和分析物只覆盖 SRR 开口间隙两种情况下, 折射率从 $n=1$ 到 $n=2$ 变化会使共振频移发生红移分别偏移 38 GHz 和 12 GHz, 而折射率与表面分析物的电磁性质密切相关, 当分析物的厚度不变而折射率增加时, 分析物对太赫兹光波的吸收也会增大, 则透射率减少, 透射光谱图中的幅度值也随之减小。将分析物单位面积的灵敏度计算为:

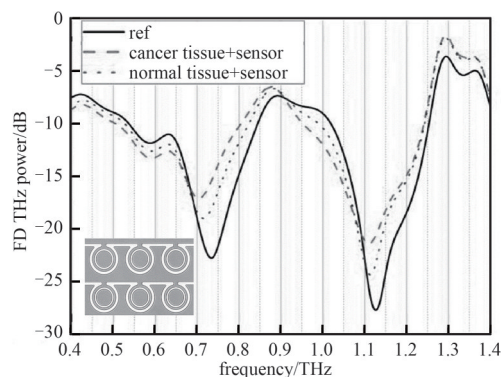


Fig.1 Frequency shift spectra of metamaterials covering samples^[34]

图 1 覆盖样本的欧姆型超材料的频移谱^[34]

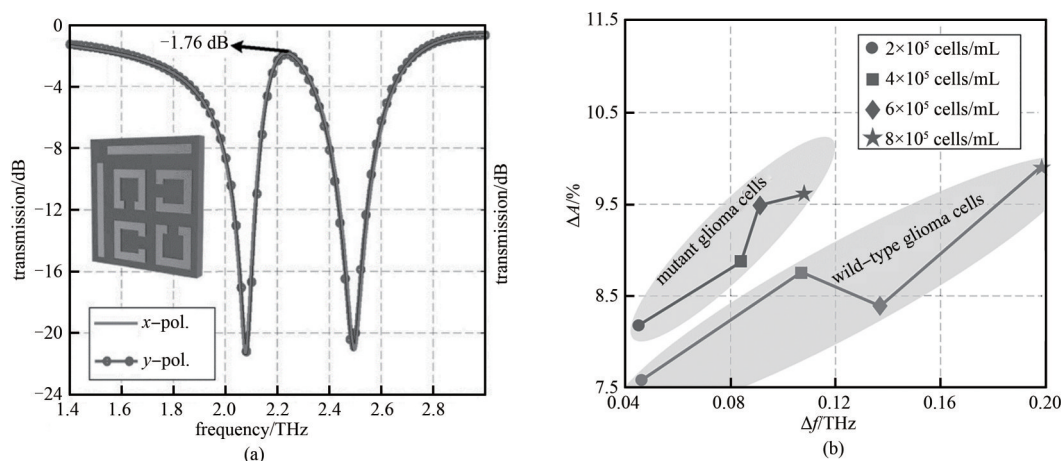


Fig.2 (a) Simulated transmission spectra of the EIT-like metamaterial under x - and y -polarized incident waves; (b) relation between the resonance frequency shift and the peak magnitude variation for mutant and wild-type glioma cells at different concentrations^[35]

图2 (a) 模拟超材料在 x 方向偏振和 y 方向偏振入射波作用下的透射谱;(b) 突变型和野生型胶质瘤细胞的频移和峰值幅度的变化图^[35]

$$\left| \frac{dy}{dn} \right| = \frac{c \cdot df}{f_0^2 \cdot dn} \quad (7)$$

式中： c 是光速； f_0 是共振频率； n 表示分析物的折射率。

当被分析物覆盖整个传感器区域时，灵敏度为每单位体积 3×10^4 nm/RIU；当被分析物仅覆盖两个点时，灵敏度为每单位体积 5.7×10^5 nm/RIU，灵敏度提高了19倍，即在太赫兹波段下，超材料特定的点被覆盖时会使共振频率发生更明显的偏移。

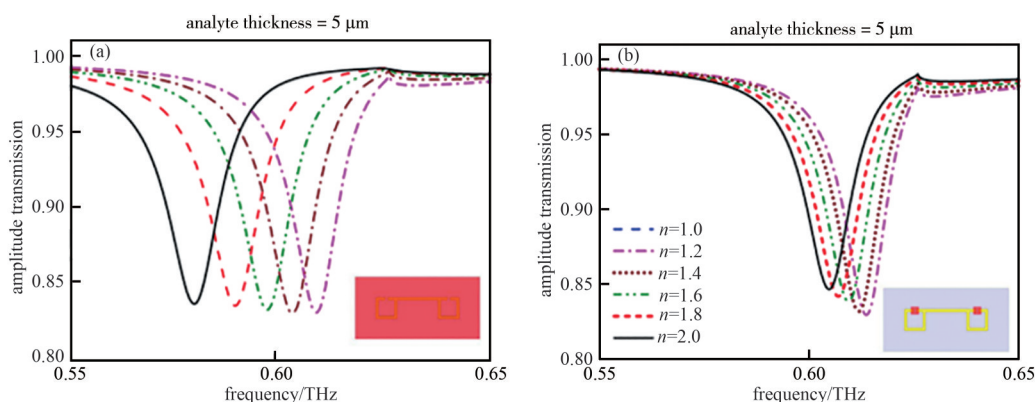


Fig.3 Resonance frequency shift spectra of the whole unit cell (a) and two spots only (b) covered by samples as depicted in insets of the figure^[36]

图3 分析物分别覆盖整个传感器(a)和覆盖开口间隙的两个点(b)的共振频移^[36]

为了进一步增强传感器的灵敏度和传感性能，学者们引入更薄的衬底或具有较低折射率的衬底。如图4所示，2010年Hu等^[37]设计了两组分别采用500 μm的硅衬底(Si-SRR)和400 nm的超薄氮化硅衬底(SiN_x-SRR)制作的SRR超材料来检测生物分子膜(丝素蛋白 silk fibroin)的共振响应。研究发现，与从不覆盖生物样本相比，旋涂丝素蛋白厚度从0.5 μm增加至1.5 μm时，Si-SRR超材料太赫兹光谱透射的共振峰移动了10 GHz，而SiN_x-SRR超材料共振峰最大偏移量为116 GHz。分析物因为厚度的增加而对太赫兹波的吸收增加，使得透射峰的幅度值减小。结果表明基于SiN_x衬底的超材料无论是幅度值还是共振频率的偏移量都比较明显，表明在薄膜SiN_x衬底上制造的SRR超材料比在厚Si衬底上制造的超材料表现出更好的生物检测灵敏性。

2018年，Yan^[38]设计了基于类电磁诱导透明(EIT)超材料的薄衬底新型生物传感器，在25 μm厚的PI薄衬底上排布有非对称开口双分裂环型谐振器阵列，并用于检测口腔癌细胞(HSC3)浓度。仿真模拟和实验结果如图5所示。除了在1.15 THz和1.87 THz的强度因为模拟条件与实际差异和实验误差所引起略有不同外，实验与模拟结果吻合较好，透明窗口出现在1.67 THz。当固定折射率为1.6且分析物厚度接近11 μm时，灵敏度最高为455.71 GHz/RIU。此外，随着不对称的增加，传输窗口便显示出更高的传输效率。2019年，Yang等^[39]采用更薄的PI衬底来设计类EIT超材料传感器用于检测肺癌细胞(A545)浓度。从图6中发现透明窗口出现在1.18 THz，当肺癌细胞浓度从 0.5×10^5 cell/mL 增加到 5×10^5 cell/mL 时，共振峰在频率范围内逐渐红移，计算出的最大灵敏度在 5×10^5

cell/mL 时接近 $580 \text{ kHz}/(\text{cell} \cdot \text{mL}^{-1})$ ，表明每毫升的细胞会导致峰值频率 580 kHz 的变化。研究结果表明，通过确定共振频率偏移，可以在类 EIT 电磁超材料中检测到细胞浓度的微小变化，为从物理角度实现快速、低成本细胞检测提供了一种新的途径。

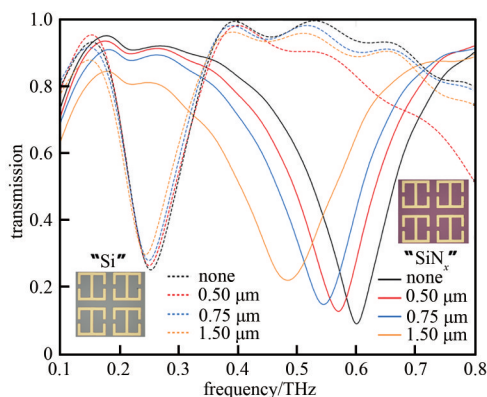


Fig.4 Frequency-dependent transmission spectra of SiN_x -SRR and Si-SRR metamaterials without and with an overlayer of silk fibroin film at different thicknesses of 500 nm, 750 nm, and 1.50 μm ^[37]

图4 不同厚度(500 nm、750 nm 和 1.50 μm)丝素膜覆盖后的 SiN_x -SRR 和 Si-SRR 超材料的透射光谱^[37]

3.2 结合微流控技术的太赫兹超材料传感器

在太赫兹波段，水的强吸收会对生物分子检测造成障碍，为了克服水的吸收和提高太赫兹超材料传感器的灵敏度，将待分析物覆盖在传感器表面的传统检测方式被改变，学者们研究设计了可以将超材料和微流控技术^[40-44]结合的太赫兹超材料传感器，形成可以精准控制液体样本厚度和减少水对太赫兹波吸收的微米级微流通道。在生物传感中，为了获得清晰的透射光谱，超材料可以被设计成不对称结构，形成 Fano 共振。通过顺时针旋转每个微纳结构发现，改变旋转角度或改变结构件间的相对位置可以使传感 Q 值得到提高。2017 年，Geng 等^[45]利用微流控技术用于肝癌早期生物标志物分子的检测，他们设计了一种方形间隙 SRR 和 PDMS(聚二甲基硅氧烷)微通道组成的传感器，如图 7 所示。当 SRR 间隙为 $2 \mu\text{m}$ ，灵敏度达到 $140 \text{ GHz}/\text{RIU}$ 。图 8 所示的是陈淑瑜等^[46]于 2020 年设计的结合超材料与微流控技术的“C”型超材料传感器，传感器的覆盖层和基底采用聚乙烯材料。研究发现：当微纳金属结构的角为 75° ，上下平移距离为 $3 \mu\text{m}$ ，且微流通道的高度为 $45 \mu\text{m}$ 时， Q 值达到最大，传感器的灵敏度达到 $936 \text{ GHz}/\text{RIU}$ ，这比直接将待分析物涂敷在传感器表面的传统检测灵敏度提高了一个数量级。在此基础上，保持 Q 值最大时的结构几何尺寸，将覆盖层和基底的材料替换成二氧化硅时，仅达到 $450 \text{ GHz}/\text{RIU}$ 的灵敏度。因为水对太赫兹的强吸收是痕量生物分子检测应用的主要障碍，因此传统太赫兹传感器

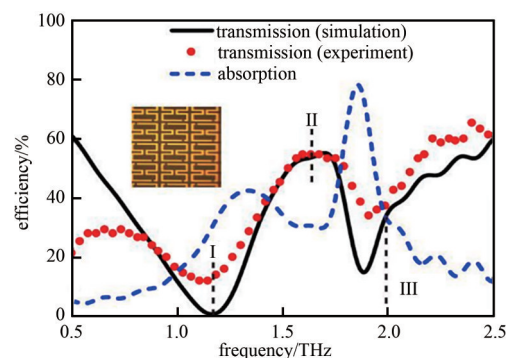


Fig.5 Transmission curves obtained by simulation (black line) and experiment (red dots line), respectively. The absorption (blue dash line) was also given here^[38]

图5 模拟(黑线)、实验(红点线)和吸收(蓝色虚线)得到的透射曲线^[38]

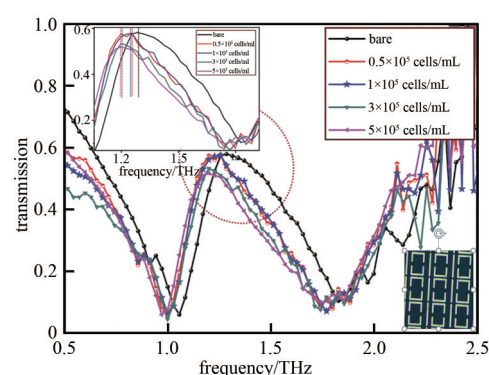


Fig.6 Terahertz spectra of the lung cancer cell A545 at different concentrations^[39]

图6 不同浓度下肺癌细胞 A545 的太赫兹光谱图^[39]

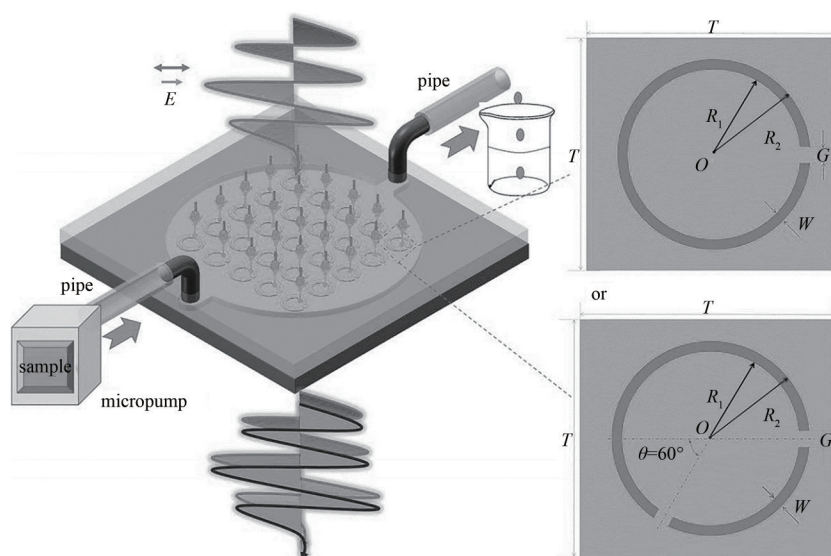


Fig.7 Schematic of THz metamaterials biosensor chip integrated with microfluidics^[45]

图7 微流控太赫兹超材料生物传感器示意图^[45]

通常局限于干燥或者部分水合物样品的检测。结合微流控技术可以限制液体样本的厚度，克服水的张力，使得样本均匀平铺在超材料上，减少对太赫兹波的吸收损耗从而提高超材料的检测灵敏度，证明了微流控作为辅助手段用于生物分子痕量检测的能力。

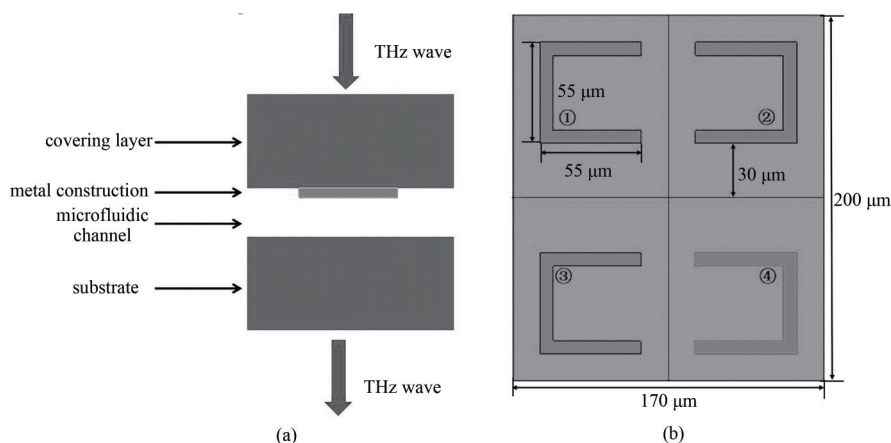


Fig.8 (a) Schematic of the sensor section structure; (b) schematic of metal unit structure^[46]

图 8 (a)传感器截面结构示意图;(b)金属单元结构示意图^[46]

综上所述，采用集成微流控技术的太赫兹超材料传感器有利于进行生物分子检测太赫兹光谱高灵敏分析，因为微流控芯片可以容易地与 SRRs 组件集成以实现多功能光谱平台，而且小体积的微流控技术与超材料结合的传感器有利于低功率太赫兹时域光谱系统的应用，且能控制待测液体的厚度，避免过量的水吸收。此外，采用 PE 基底的超材料比硅和二氧化硅基底的超材料传感器灵敏度有明显提高。

3.3 插入石墨烯涂层的超材料传感器

为了进一步提高超材料的传感性能，可以在超材料传感表面镀上一层薄薄的石墨烯材料^[47-50]，石墨烯的共振结构和电光特性的结合可以实现前所未有的生物分子超高灵敏检测。其超高检测灵敏度是通过显著增加石墨烯与目标生物分子的吸收截面来获得的。图 9 是 Lee 等^[51]2021 年设计的太赫兹纳米狭缝超材料对单链脱氧核糖核酸 (ssDNA) 进行检测与分辨。图 9(a),(b) 分别描述了太赫兹纳米狭缝对 ssDNA 进行光学研究的原理和几何结构。石墨烯层可以被看作是生物分子的捕捉垫，每个 ssDNA 都能灵活扩散到石墨烯表面并紧紧结合在一起^[52]，它会通过 N 掺杂效应来改变石墨烯的电子结构^[53]。尺寸从 $\lambda/10$ 至 $\lambda/10\,000$ 范围内的纳米狭缝共振结构诱导的太赫兹近场增强，可以显著增加吸附生物分子的石墨烯吸收截面，使得即使在单链脱氧核糖核酸低浓度水平上也可以观察到小分子结构^[54-55]。

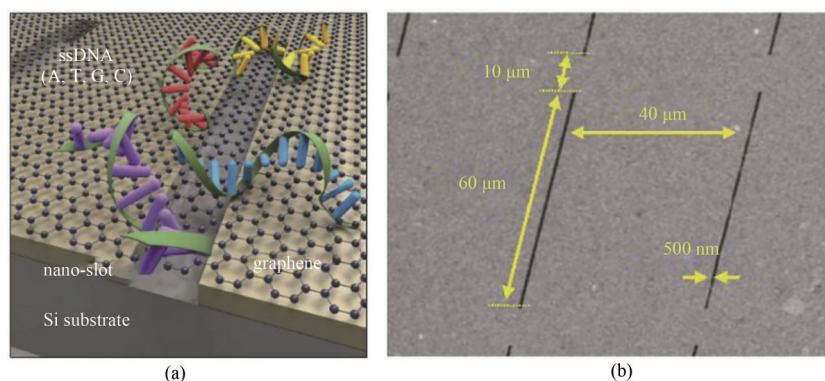


Fig.9 (a) DNA adsorption on the graphene-combined nano-slot metamaterial; (b) geometry of the sensor chip^[50]

图 9 (a)石墨烯结合纳米狭缝超材料对 DNA 的吸附;(b)传感芯片的几何形状^[50]

为了研究石墨烯的作用和加入石墨烯薄层之后的纳米狭缝超材料吸收截面的增加规律，设计了 4 个混合 ssDNA 样品的 4 种不同配置的传感平台，如图 10 所示：(a)裸硅衬底；(b)纳米狭缝超材料；(c)石墨烯涂层的硅衬底；(d)石墨烯涂层的纳米狭缝超材料。

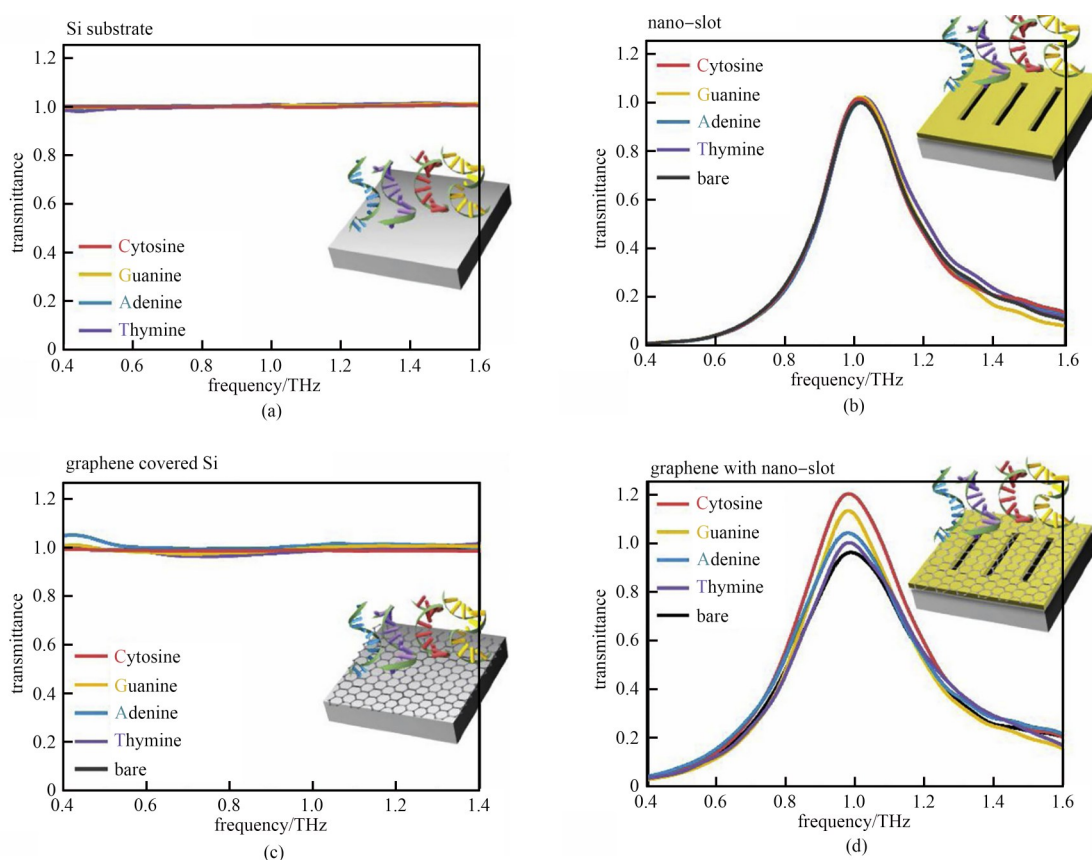


Fig.10 Transmission spectra of control tests: (a) on the Si substrate; (b) on the nano-slot; (c) on the graphene covered Si substrate; (d) on the graphene covered nano-slit^[50]

图 10 四个混合 ssDNA 样品对照试验的透射光谱: (a)在硅衬底上; (b)在纳米狭缝上; (c)在石墨烯覆盖的硅衬底上; (d)在石墨烯覆盖的纳米狭缝上^[50]

裸硅衬底(图 10(a))和涂有石墨烯薄层的硅衬底(图 10(b))几乎没有显现出太赫兹透射率的差异。即使对于高灵敏的纳米狭缝超材料,图 10(b)中的结果也没有显示低浓度水平下的样本之间的显著差异。然而,和其他的传感器不同的是,与石墨烯结合的纳米狭缝超材料(图 10(d))显示出 ssDNA 类型的光谱增强,表现出高灵敏特性。与裸露的纳米狭缝超材料相比,石墨烯覆盖的纳米狭缝超材料显著提高了胞嘧啶的太赫兹透射率(24%)。结果表明使用石墨烯的硅片引起的太赫兹波光学变化很小,但是与石墨烯结合的超材料使得生物分子紧紧结合在石墨烯表面,改变了其超材料表面的光电特性,在凹槽附近的局域电场(E)大大增强,而磁场(H)几乎不变,因此 E 和 H 的比值增大;该比值与生物分子在凹槽附近的吸收截面成正比,透射光谱发生了明显的偏移,显示了高灵敏特性。这一结果表明石墨烯在超材料传感器的研究中具有重要应用地位。

4 太赫兹超材料传感器在生物医学检测应用的发展与趋势

近年来,太赫兹波段对生物的无损特性使得其被广泛应用于生物检测并且已经取得了很好的进展,国内外学者在超材料的结构设计与优化、衬底材料的选择以及与功能材料结合等方面做了大量工作。其中,基于相同的金属图案,使用薄膜 SiN_x 衬底比厚衬底超材料表现出更好的传感性能;样本只覆盖传感器开口环处比全覆盖传感器表面时的灵敏度高出 19 倍;基于电磁感应透明(ETI)并与太赫兹偏振光无关的超材料灵敏度可达 496.01 GHz/RIU,可以精确地检测到细胞浓度的微小变化;结合微流控技术的传感器可以精准操控液体样本厚度,并实时监测生物分子的状态变化,灵敏度可以进一步提高到 936 GHz/RIU;使用石墨烯涂层不仅增大了生物分子与超材料的结合率还增加了太赫兹透射率,可用于检测低浓度的小分子结构。上述几种超材料的优劣势分析如表 1 所示。

这些研究结果为超材料传感器的应用发展提供了新的方向,但是在检测待测溶液的密度变化时,很难达到纳摩尔量级。因此,为了生物医学的实际检测需求,还需要再进一步地提高检测灵敏度和准确度。未来太赫兹超材料传感器在生物医学检测中的应用可从以下几个方向展开:

表1 超材料优劣势对比

Table1 Advantages and disadvantages of different types of metamaterials

metamaterial type	advantages	disadvantages
thick substrate	simple preparation process	lower sensitivity
thin substrate	reduce absorption and improve sensitivity	fragile
EIT-like	have a transparent window and the sensitivity up to 496 GHz/RIU	transparent window frequency is not fixed
microfluidic	liquid sample thickness can be controlled and the sensitivity up to 936 GHz/RIU	need to integrate with a microfluidic channel
graphene	adsorb small DNA nucleotide molecules to improve detection sensitivity	insensitive to molecules without π - π bonds

1) Pendry 等提出的开口谐振环(SRR)在超材料传感器领域中有诸多应用, 主要机理是金属结构产生 LC 振荡电路而产生谐振峰, 但是这种谐振方式的传感性能 Q 值还不足以达到传感应用的要求。因此未来的研究方向还是在于设计更多高灵敏、强谐振的超材料传感器应用于生物微量检测上的研究。

2) 目前的太赫兹超材料传感器在 0.1~3.0 THz 只有单一共振模式, 而在实际检测中, 可能会有不同的分析物对相同的单一共振模式响应, 因此不能进行有效区分。所以研究者未来可以设计在 0.1~3.0 THz 波段内产生多波段共振的太赫兹超材料传感器芯片, 以满足检测的多种实际需求。

3) 具有高介电常数衬底比低介电常数的薄膜衬底有更大的基极电容, 降低了由于覆盖分析物而产生的共振位移的大小。通过设计特殊结构的超材料传感器和使用超薄且介电常数小的衬底, 比如说 PI 衬底和氮化硅衬底, 会大大提高传感器的灵敏度。因此发现新的更薄和介电常数更小的衬底也是未来的一个重点研究方向。

4) 传统的超材料传感器都是平面结构, 通过加入分析物来改变超材料周围的介电特性, 进而改变它的谐振峰频移, 但是, 它们无法精确控制液体样本的厚度进行传感分析。因此, 超材料传感器结合微流控技术, 可以形成微纳米通道, 不仅能精准把控液体样本的厚度, 减弱样本对太赫兹光波的吸收, 而且还能实时监测生物分子反应过程的变化, 所以在生物医疗和药物的开发上可以重点利用微流控技术。

5) 目前, 石墨烯等新型二维材料作为一种新型的活性材料引起了众多研究人员的广泛关注, 二维材料涂层的提出也为超材料传感器的研究开辟了新方向。在太赫兹波段, 可以通过改变二维材料的电导率, 从而灵活调节其对太赫兹波的电磁响应。因此, 如何设计能够最佳激发二维材料作用的传感器结构也是未来的研究方向。

参考文献:

- [1] WALLACE V P, FITZGERALD A J, SHANKAR S, et al. Terahertz pulsed imaging of basal cell carcinoma ex vivo and in vivo[J]. British Journal of Dermatology, 2015, 151(2):424-432.
- [2] KALTENECKER K J. Gouy phase shift of a tightly focused, radially polarized beam[J]. Optica, 2016:35-41.
- [3] ISLAM R, HASANUZZAMAN G, HABIB M S, et al. Low-loss rotated porous core hexagonal single-mode fiber in THz regime[J]. Optical Fiber Technology, 2015(24):38-43.
- [4] CHENG Y, WANG Y, NIU Y, et al. Concealed object enhancement using multi-polarization information for passive millimeter and terahertz wave security screening[J]. Optics Express, 2020, 28(5):6350-6366.
- [5] IBRAHIM M E, HEADLAND D, WITHAYACHUMNANKUL W, et al. Nondestructive testing of defects in polymer-matrix composite materials for marine applications using terahertz waves[J]. Journal of Nondestructive Evaluation, 2021, 40(2):1-11.
- [6] MITSUHASHI R, MURATE K, NIJIMA S, et al. Low-cost terahertz tag identifiable through shielding materials using deep learning[J]. Optics Express, 2020, 28(3):3517-3527.
- [7] PETROV V, MOLTCHANOV D, KOUCHERYAVY Y, et al. Capacity and outage of terahertz communications with user micro-mobility and beam misalignment[J]. IEEE Transactions on Vehicular Technology, 2020(99):1-1.
- [8] TEKBYK K, EKI A R, KURT G K, et al. Modeling and analysis of short distance sub-terahertz communication channel via mixture of Gamma distribution[J]. IEEE Transactions on Vehicular Technology, 2021, 70(4):2945-2954.
- [9] NAGATSUMA T, DUCOURNAU G, RENAUD C C. Advances in terahertz communications accelerated by photonics[J]. Nature Photonics, 2016, 10(6):371-379.
- [10] SEEDS A J, SHAMS H, FICE M J, et al. TeraHertz photonics for wireless communications[J]. Journal of Lightwave Technology, 2015(3):33.
- [11] ROUHI K, RAJABALIPANAH H, ABDOLALI A. Real-time and broadband terahertz wave scattering manipulation via polarization-insensitive conformal graphene-based coding metasurfaces[J]. Annalen Der Physik, 2018, 530(4):1700310.
- [12] JIANG Y S, NIE M Y, ZHANG C H, et al. Terahertz scattering property for the coated object of rough surface[J]. Acta Physica Sinica(Chinese Edition), 2015, 64(2):024101.
- [13] 鲍迪, 沈晓鹏, 崔铁军. 太赫兹人工电磁媒质研究进展[J]. 物理学报, 2015, 64(22):28-36. (BAO DI, SHEN Xiaopeng, CUI

- Tiejun. Research progress of terahertz artificial electromagnetic media[J]. Chinese Journal of Physics, 2015,64(22):28–36.)
- [14] GIUSEPPE Trainiti, XIA Yiwei, MARCONI Jacopo, et al. Time-periodic stiffness modulation in elastic metamaterials for selective wave filtering:theory and experiment[J]. Physical Review Letters, 2019,122(12):124301.
- [15] ZHENG X,ZHENG L,LI X,et al. Origin of strain-induced resonances in flexible terahertz metamaterials[J]. Chinese Physics B, 2016,25(5):57802.
- [16] LING F, ZHONG Z, ZHANG Y, et al. Broadband negative-refractive index terahertz metamaterial with optically tunable equivalent-energy level[J]. Optics Express, 2018,26(23):30085.
- [17] SHI C,ZANG X F,WANG Y Q,et al. A polarization-independent broadband terahertz absorber[J]. Applied Physics Letters, 2014, 105(3):031104-1-4.
- [18] JAHANI S,JACOB Z. All-dielectric metamaterials[J]. Nature Nanotechnology, 2016,11(1):23–36.
- [19] 张学迁,张慧芳,田震,等. 利用介质超材料控制太赫兹波的振幅和相位[J]. 红外与激光工程, 2016,45(4):68–73. (ZHANG Xueqian,ZHANG Huifang,TIAN Zhen,et al. Using dielectric metamaterials to control the amplitude and phase of terahertz waves[J]. Infrared and Laser Engineering, 2016,45(4):68–73.)
- [20] WANG B X,XIE Q,DONG G,et al. Simplified design for broadband and polarization-insensitive terahertz metamaterial absorber[J]. IEEE Photonics Technology Letters, 2018,30(12):1115–1118.
- [21] 施依琳,杨素英,高亚臣. 基于二硫化碳的超材料太赫兹透射特性调控[J]. 电子技术应用, 2019,45(7):23–26,31. (SHI Yilin, YANG Suying,GAO Yachen. Modulation of terahertz transmission characteristics of metamaterials based on carbon disulfide[J]. Application of Electronic Technology, 2019,45(7):23–26,31.)
- [22] 王中飞,张大伟,王琦,等. 亚波长金属光栅的发展趋势[J]. 激光与光电子学进展, 2015,52(1):010002. (WANG Zhongfei, ZHANG Dawei, WANG Qi, et al. The development trend of subwavelength metal gratings[J]. Progress in Laser and Optoelectronics, 2015,52(1):010002.)
- [23] SHIRAISHI K,MURAKI K. Metal-film subwavelength-grating polarizer with low insertion losses and high extinction ratios in the terahertz region[J]. Optics Express, 2015,23(13):16676–16681.
- [24] 杨君,亓丽梅,武利勤,等. 太赫兹超材料生物传感器的应用研究进展[J]. 光谱学与光谱分析, 2021,41(6):1669–1677. (YANG Jun,QI Limei,WU Liqin,et al. Application research progress of terahertz metamaterial biosensors[J]. Spectroscopy and Spectral Analysis, 2021,41(6):1669–1677.)
- [25] SMOLYANSKAYA O A,CHERNOMYRDIN N V,KONOVKO A A,et al. Terahertz biophotonics as a tool for studies of dielectric and spectral properties of biological tissues and liquids[J]. Progress in Quantum Electronics, 2018(62):1–77.
- [26] LEE S H,CHOE J H,KIM C,et al. Graphene assisted terahertz metamaterials for sensitive bio-sensing[J]. Sensors and Actuators B Chemical, 2020(310):127841.
- [27] GORYACHUK A. Gastrointestinal cancer diagnostics by terahertz time domain spectroscopy[C]// IEEE International Symposium on Medical Measurements and Applications. Rochester,MN:IEEE, 2017:134–137.
- [28] YANG X, WEI D, YAN S, et al. Rapid and label-free detection and assessment of bacteria by terahertz time-domain spectroscopy[J]. Journal of Biophotonics, 2016:1050–1058.
- [29] XIN Y,MY A,ZHANG Z B,et al. The terahertz electromagnetically induced transparency-like metamaterials for sensitive biosensors in the detection of cancer cells[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2019(126):485–492.
- [30] JI Y B. Terahertz spectroscopic imaging and properties of gastrointestinal tract in a rat model[J]. Biomedical Optics Express, 2014,5(12):4162–4170.
- [31] DRISCOLL T,ANDREEV G O,BASOV D N,et al. Tuned permeability in terahertz split-ring resonators for devices and sensors [J]. Applied Physics Letters, 2007,91(6):062511-1–3.
- [32] PADILLA W J,TAYLOR A J,HIGHSTRETE C,et al. Dynamical electric and magnetic metamaterial response at terahertz frequencies[J]. Physical Review Letters, 2006,96(10):107401.
- [33] HU F,GUO E,XU X,et al. Real-time monitoring the interaction between bovine serum albumin and drugs in aqueous with terahertz metamaterial biosensor[J]. Optics Communications, 2016:62–67.
- [34] XU X,WU Y,HE T,et al Metamaterials-based terahertz sensor for quick diagnosis of early lung cancer[J]. Chinese Optics Letters, 2017,11(5):88–90.
- [35] ZHANG J,MU N,LIU L,et al. Highly sensitive detection of malignant glioma cells using metamaterial-inspired THz biosensor based on electromagnetically induced transparency[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2021(185):113241.
- [36] Al-NAIB I. Biomedical sensing with conductively coupled terahertz metamaterial resonators[J]. IEEE Journal of Selected Topics in Quantum Electronics, 2017(99):1–1.

- [37] TAO H, STRIKWERDA A C, LIU M, et al. Performance enhancement of terahertz metamaterials on ultrathin substrates for sensing applications[J]. Applied Physics Letters, 2010,97(26):261909.
- [38] XIN Y, MY A, ZHANG Z B, et al. The terahertz electromagnetically induced transparency-like metamaterials for sensitive biosensors in the detection of cancer cells[J]. Biosensors and Bioelectronics, 2019(126):485–492.
- [39] YANG M, LIANG L, ZHANG Z, et al. Electromagnetically induced transparency-like metamaterials for detection of lung cancer cells[J]. Optics Express, 2019,27(14):19520.
- [40] YANG Z, MAEDA R. A world-to-chip socket for microfluidic prototype development[J]. Electrophoresis, 2015,23(20):3474–3478.
- [41] RUI Z, CHEN Q, KAI L, et al. Terahertz microfluidic metamaterial biosensor for sensitive detection of small volume liquid samples[J]. IEEE Transactions on Terahertz Science and Technology, 2019(99):1–1.
- [42] HUANG, HSU, TANG, et al. Application of a terahertz system combined with an X-shaped metamaterial microfluidic cartridge [J]. Micromachines, 2020,11(1):74.
- [43] ASL Y A, YAMINI Y, SEIDI S. Development of a microfluidic-chip system for liquid-phase microextraction based on two immiscible organic solvents for the extraction and preconcentration of some hormonal drugs[J]. Talanta, 2016:592–599.
- [44] YANG Jieping, DENG Hu, XIONG Zhonggang, et al. Terahertz sensor based on a three-dimensional double I-type metamaterial integrated microfluidic channel[J]. Applied Optics, 2021,60(13):3816–3822.
- [45] GENG Z, ZHANG X, FAN Z, et al. A route to terahertz metamaterial biosensor integrated with microfluidics for liver cancer biomarker testing in early stage[J]. 2017,7(1):16378.
- [46] 陈淑瑜, 王俊兴, 韦德泉, 等. 基于C型太赫兹超材料的高灵敏度生物传感器[J]. 电子元件与材料, 2020,39(4):44–50. (CHEN Shuyu, WANG Junxing, WEI Dequan, et al. High-sensitivity biosensor based on C-type terahertz metamaterials[J]. Electronic Components and Materials, 2020,39(4):44–50.)
- [47] HE Xiaoyong. Tunable terahertz graphene metamaterials[J]. Carbon, 2015(82):229–237.
- [48] TVHAB C, BST A, BXK A, et al. Controlling the absorption strength in bidirectional terahertz metamaterial absorbers with patterned graphene-ScienceDirect[J]. Computational Materials Science, 2019(166):276–281.
- [49] XIAO S, WANG T, JIANG X, et al. Strong interaction between graphene layer and Fano resonance in terahertz metamaterials[J]. Journal of Physics D Applied Physics, 2017,50(19):195101.
- [50] CHEN Shuyu, WANG Junxing, WEI Dequan, et al. High-sensitivity biosensor based on C-type terahertz metamaterials[J]. Electronic Components and Materials, 2020,39(4):44–50.
- [51] LEE S H, CHOE J H, KIM C, et al. Graphene assisted terahertz metamaterials for sensitive bio-sensing[J]. Sensors and Actuators B Chemical, 2020(310):127841.
- [52] HU Y, LI F, HAN D, et al. Biocompatible graphene for bioanalytical applications[M]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2015.
- [53] LIM, CHAEHYUN, LEE, et al. Broadband characterization of charge carrier transfer of hybrid graphene-deoxyribonucleic acid junctions[J]. Carbon: An International Journal Sponsored by the American Carbon Society, 2018(130):525–531.
- [54] PARK H R, AHN K J, HAN S, et al. Colossal absorption of molecules inside single terahertz nanoantennas[J]. Nano Letters, 2013, 13(4):1782–1786.
- [55] LEE D K, KANG J H, LEE J S, et al. Highly sensitive and selective sugar detection by terahertz nano-antennas[J]. Scientific Reports, 2015(5):15459.

作者简介:

邓新新(1996–), 女, 硕士, 主要从事太赫兹检测方面的研究。

刘炳伟(1995–), 男, 在读博士研究生, 主要从事太赫兹光谱成像技术研究。

刘竞博(1988–), 男, 博士, 副教授, 主要从事光电材料与器件研究。

章勤男(1989–), 男, 博士, 讲师, 主要从事计算光学研究。

何小勇(1990–), 男, 博士, 讲师, 主要从事激光诱导击穿光谱研究。

凌东雄(1964–), 男, 博士, 教授, 主要从事激光技术研究。

刘东峰(1969–), 男, 博士, 教授, 主要从事太赫兹检测方面的研究。

魏东山(1979–), 男, 博士, 研究员, 主要从事太赫兹技术与光电材料研究。