

硅基微环谐振器在生物医学检测领域的研究进展及临床应用潜力

王一妃¹, 赵飞^{1,2*}

1 天津大学 医学工程与转化医学研究院, 天津 300072

2 天津大学 天津市脑科学与神经工程重点实验室, 天津 300072

王一妃, 赵飞. 硅基微环谐振器在生物医学检测领域的研究进展及临床应用潜力[J]. 生物工程学报, 2025, 41(4): 1309-1322.

WANG Yifei, ZHAO Fei. Research progress and clinical application potential of silicon-based microring resonators in biomedical detection[J]. Chinese Journal of Biotechnology, 2025, 41(4): 1309-1322.

摘 要: 硅基微环谐振器(silicon-based microring resonator, SMRR)作为光学生物传感器中的无标签检测典型应用, 具备小尺寸、高灵敏度、易集成等优势, 适用于物理、化学及生物信号的检测。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的神经退行性疾病, 隐匿性高, 而早期干预可以有效缓解 AD 进程。针对 AD 的早期诊断, 基于 SMRR 的光学检测平台能有效克服血液筛查中的低丰度标志物和干扰因素问题, 展现出超灵敏、低假阳性的检测应用潜力。但目前 SMRR 在 AD 检测上的临床应用受限, 主要因其存在优化设计差异大、缺乏商用成品芯片、统一检测平台及高成本等问题。同时, AD 早期诊断生物标志物存在争议, 限制了其辅助诊断作用。本文综述了 SMRR 的传感原理, 总结了其在生物医学领域的研究进展, 并以 AD 为研究对象, 探讨了基于 SMRR 的检测技术主要的应用局限及其在 AD 早期诊断领域的临床应用潜力。未来, 硅基微环谐振器技术的标准化、集成性和普适性可能成为主要的发展方向, 本文可为开发成熟的商用检测仪器提供参考, 推动其在临床诊断领域的广泛应用。

关键词: 硅基微环谐振器; 生物标志物; 阿尔茨海默病; 临床应用潜力

资助项目: 国家自然科学基金(21904096)

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (21904096).

*Corresponding author. E-mail: feizhao@tju.edu.cn

Received: 2024-08-31; Accepted: 2024-12-24; Published online: 2024-12-25

Research progress and clinical application potential of silicon-based microring resonators in biomedical detection

WANG Yifei¹, ZHAO Fei^{1,2*}

1 Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China

2 Tianjin Key Laboratory of Brain Science and Neuroengineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China

Abstract: Silicon-based microring resonator (SMRR), as a typical application of label-free detection in optical biosensors, performs advantages such as small size, high sensitivity, and ease of integration, making it suitable for detecting physical, chemical, and biological signals. Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disorder with high concealment, while early intervention can effectively slow its progression. For early diagnosis of AD, optical detection platforms based on SMRR can effectively overcome the challenges posed by low-abundance biomarkers and interfering factors in blood screening, demonstrating the potential for ultra-sensitive detection with low false positives. However, the clinical application of SMRR in AD detection is currently limited due to significant differences in optimized designs, the lack of commercial off-the-shelf chips and unified detection platforms, and high costs. Additionally, the biomarkers for early AD diagnosis are controversial, limiting their diagnostic utility. This paper reviews the sensing principles of SMRR and summarizes its research progress in the biomedical field. With AD as the research focus, we have discussed the main application limitations of SMRR-based detection technology and its clinical potential in early AD diagnosis. In the future, the standardization, integration, and universal applicability of silicon-based microring resonator technology may emerge as key development directions, aiming to develop mature commercial detection instruments and promote their widespread application in clinical diagnosis.

Keywords: silica-based microring resonators; biomarkers; Alzheimer's disease; clinical application potential

硅基微环谐振器(silicon-based microring resonator, SMRR)是以硅为基础材料的微型光学组件,其结构特征在于一个闭合的光学波导环形设计,通过精细调整环的尺寸和材料的折射率,实现光的共振传输机制。具体而言,当输入光的频率与谐振模式相匹配时,光信号将在环形波导内经历多次反射与传输,进而引发显著的谐振增强效应^[1]。SMRR 的共振特性显著延长了光与附着在其表面分子间的相互作用路径,进而将这种增强转化为可探测的物理、化学乃至生物信号。这一特性使其成为一种高

度灵敏的无标签检测技术^[2],已成功用于医疗、环境、生物等多个领域^[3]。SMRR 由于其高灵敏度、高准确度、多路复用和实时无标记检测而成为光学生物传感器领域的研究重点之一。

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是常见的神经退行性疾病,多数患者表现为认知功能障碍、记忆障碍、语言障碍和人格改变等^[4-6]。患者一般在 AD 后期才会在行为和认知方面表现异常,并多数伴有脑组织病变,可以通过医学影像检测诊断如计算机断层扫描(computed tomography, CT)、磁共振成像(magnetic resonance

imaging, MRI)、正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)等^[7]。目前尚无有效的药物可以根治 AD,但在早期对 AD 进行干预治疗可以有效延缓 AD 进程。针对 AD 生物标志物的诊断方式主要分为侵入式和非侵入式^[8]。侵入式主要是通过腰椎穿刺获得病人的脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF),或在病人死后提取脑组织进行脑切片检测。虽然脑脊液含量丰富,但此种检测方法伤害性大、可重复性差。非侵入式主要是获取病人体液如血液、泪液、尿液等,对里面含有的生物标志物进行检测,但其生物标志物的含量极低,对检测设备的灵敏度和准确度要求极高。基于 SMRR 的检测技术具备高灵敏度和高准确度的特性,可以很好地解决这一问题。越来越多的研究人员聚焦于 SMRR 的生物医学检测应用,包括与 AD 相关的生物标志物的超灵敏检测。SMRR 技术在 AD 的早期诊断上展现出优秀的临床应用潜力。

1 硅基微环谐振器结构

SMMR 是一种基于光的全反射现象,利用闭合的光学波导形成一个环形结构,通过调节环的尺寸和材料的折射率来实现光的共振传输。微环谐振器的基本结构包括一个环形波导和一个直波导。基础的微环谐振器一般分为 2 种:单波导耦合微环,即全通型微环谐振器;双直波导耦合微环,即 Add-drop 型微环谐振器^[9]。除此之外,微环谐振器在实际应用中也有其他结构,例如基于游标效应的级联微环谐振器^[10]。其可将自由光谱检测范围放大,有效提升了检测灵敏度^[11]。设计微环谐振器时首先要确定波导特性,要根据材料、薄膜厚度和制作质量等来选择参数^[12]。这些参数,如微环粗糙度和损耗系数,通常为设计的先决条件。对于半径、波导宽度、弯曲波导与直波导之间的

耦合间隙等几何参数在设计中可以依据实验要求和预期精度进行较大范围的修改^[13]。

1.1 全通型微环谐振器

全通型微环谐振器的基本形式由一个定向耦合器的输出输入与一个接入波导的环形谐振器所构成,如图 1 所示。 E_{i1} 为输入振幅,在直波导中传播时,与环波导产生近场耦合,部分光 E_{i2} 进入环波导后振幅衰减为 E_{i2} ,并在耦合区发生干涉,产生谐振增强, E_{t1} 为光的输出振幅。 t 和 k 分别为振幅透射系数和振幅耦合系数,无损耗条件下两者平方和为 1^[14]。

1.2 Add-drop 型微环谐振器

Add-drop 型微环谐振器含 2 个直波导,如图 2 所示。相比全通型结构,第 2 个波导可以将谐振波长处的信号丢弃或添加到输入波导中的信号。下降端口(图 2D)将显示共振波长上的传输峰值。接入波导管的输出,即通过端口(图 2B),具有谐振时发射功率下降的特点。非共振时,通过端口传输最大,下降端口为暗。Add-drop 型谐振器含 2 个传输描述功能:一个用于通过端口,一个用于下降端口^[15]。

1.3 级联微环谐振器

光学游标效应利用周期性的错位现象显著放大微小的差异,进而实现光子传感灵敏度的

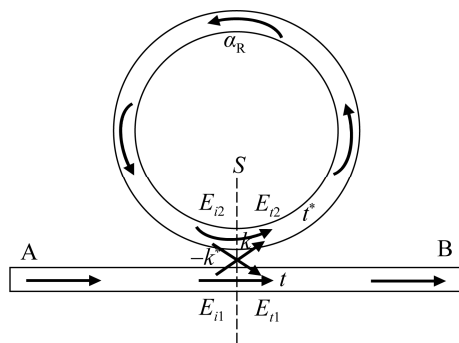


图 1 全通型微环谐振器结构

Figure 1 Structure diagram of the all-pass silica-based microring resonator.

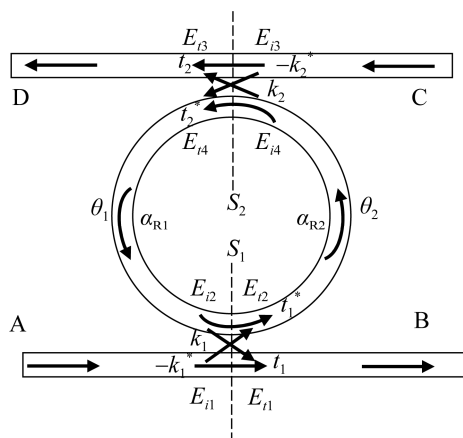


图2 Add-drop型微环谐振器结构

Figure 2 Structure diagram of the Add-drop silica-based microring resonator.

显著提升^[16]。与单环谐振器相比,多环级联的结构能够实现提高谐振峰品质因子(Q-factor, 即Q值)、形成平顶型谐振曲线、减小15 dB带宽对3 dB带宽的比值等功能。当级联微环半径不同时,利用2个微环频谱间的游标效应,能够大大提高灵敏度。如图3所示的游标型双环传感器^[17]由圆环I和圆环II这2个具有不同弯曲半径R的圆环组成,圆环I作为参考环,圆环II作为传感环,参考环的半径要略微大于或小于传感环的半径。根据自由光谱范围(free spectral range, FSR)的定义,由其组成的级联环谐振器的输出频谱的FSR相似但也略有不同^[17]。当圆环I和圆环II通过图3中结构级联时,谐振峰位置相互错开的波长将被互相抑制,导致输出光强变小;而谐振峰位置互相对齐的波长,输出光强保持不变。由此,可以通过输出端所呈现的强度变化的谐振峰实现检测目的。具体而言,对待测物特异性响应的组分被组装到圆环I与圆环II的表面。而圆环II上设计有如图3中虚线所示的传感窗口,该窗口允许波导内部的一部分光场倏逝场与待测物质发生相互作用。当待测物质引发环表面折射率变化时,圆环I对应的单环谐振峰保持恒定不变,而圆环

II的单环谐振峰则会发生显著漂移,如图4中从实线到虚线的变化所示。这一变化导致原本在圆环I和圆环II频谱中对齐的波长位置发生错位。相应地,由圆环I和圆环II共同构成的双环谐振结构中的谐振主峰位置也会发生漂移。这种现象与游标卡尺的工作原理类似,被称为游标效应。通过设计特异性响应待测物所引发的环表面折光率变化的条件,可以实现对待测物的高精准检测。

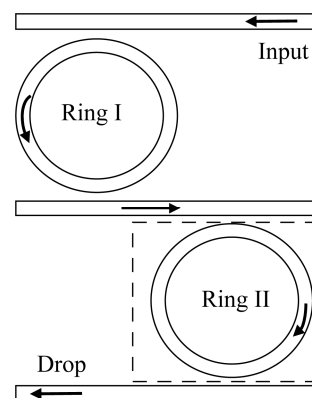


图3 级联微环谐振器结构

Figure 3 Structure diagram of the cascaded silica-based microring resonator.

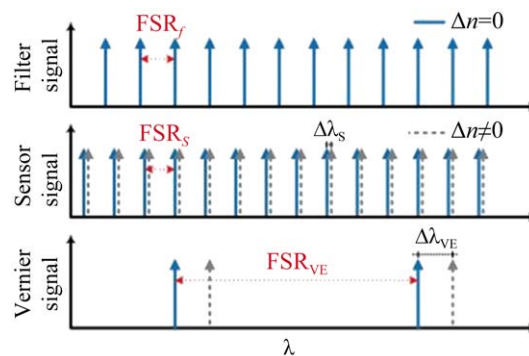


图4 游标效应工作原理图^[17] 图片经参考文献[17]许可转载(改编)。版权所有© 2013 多学科数字出版机构(MDPI)。

Figure 4 Working principle diagram of vernier effect^[17]. Reprinted (adapted) with permission from Ref. [17]. Copyright© 2013 Multidisciplinary Digital Publishing Institution (MDPI).

1.4 其他类型微环谐振器

除了传统单环和级联的结构, 还出现了其他改进的微环谐振器形式, 例如部分锥形微环^[18]、钻孔微环^[19]、同心微环^[20]、亚波长光栅微环^[21]等, 这些微环的设计目的是通过改变结构或形状, 提高传感准确度并降低检出限。

2 微环谐振器传感原理

微环谐振器是以光学为基础的生物传感器。微环表面接触的分析物可以改变微环的有效折射率, 而折射率的变化可直接导致输出光波发生共振偏移, 进而实现检测目的。本节主要综述光的全反射现象和光波导共振耦合检测原理。

2.1 光的全反射

在微环谐振器中, 光的传播是以全内反射的方式来进行的。光的全内反射, 即当光波从光密介质射向光疏介质时, 如果入射角超过某一角度 C (临界角), 折射光完全消失, 只剩下反射光线的现象叫作全反射。如图 5 所示, 光从折射率高的物质 n_1 射入折射率低的 n_2 物质, 当入射角度为 θ_1 (小于临界) 时, 光既发生反射又发生折射; 但当入射角增大到 θ_2 (大于临界角) 时, 此时只发生反射, 全部的光又反射回高折射率物质 n_1 中。

2.2 硅基光波导理论

光波导是 SMRR 中光的传播路径, 由 3 层组成, 分为上包层、芯层和下包层, 多为硅或

硅的氧化物。硅具有良好的生物兼容性、高的耐热性和较高的折射率。常见光波导结构有条形、脊形和槽形^[22]等。如图 6 所示, 为了实现光的全内反射, 光波导芯层的折射率 n_0 要大于上包层 n_2 和下包层 n_1 的折射率, 这样当光通过芯层时就会因为折射率的不同将光限制在光波导内, 从而不产生光损失。

在医学、环境及生化等多个领域, SMRR 结构中的脊形波导与条形波导因其加工简便、刻蚀步骤少而备受青睐, 这有助于减少表面粗糙度, 提升器件性能。不同波导结构在光穿透至包层的强度上存在差异, 且与光损耗紧密相关。光穿透包层越多, 因吸收和散射导致的光学损失也随之增大。具体而言, 条形波导中的光主要被局限在硅芯区域, 而槽形波导则能显著地将光限制在 2 个硅轨的邻近区域。相比之下, 脊形波导虽然灵敏度相对较低, 但其工作损耗最小。相反, 槽形波导由于加工过程中的刻蚀步骤, 导致表面粗糙度增加, 会产生较大的光学损耗^[22]。总之, 在实际应用中, 选择何种波导结构需根据具体需求权衡灵敏度与光损耗之间的平衡。通常对光波导的结构和尺寸进行优化可以有效降低波导损耗并提升其检测准确度和检测限^[23-24]。

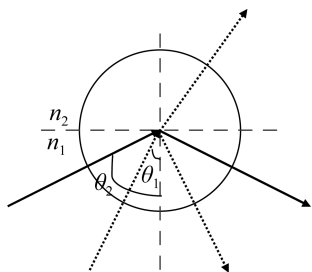


图 5 光全反射原理

Figure 5 Principle of the light reflection.

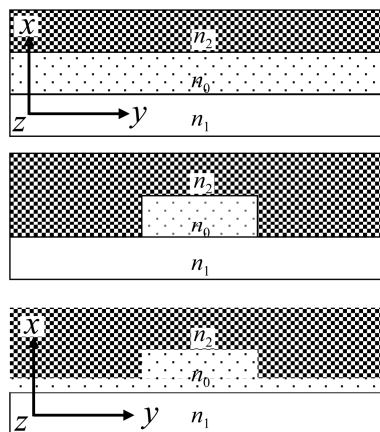


图 6 三种结构光波导

Figure 6 Three types of structured optical waveguides.

2.3 微环谐振器工作原理

在微环谐振腔中,光波可以在直波导与环波导之间循环直至平衡。这一特性使其面对循环路径的任何细微变化时都可以被放大检测。光波在微环中传播一周所产生的相位差值是 2π 的整数倍。这个共振条件在数学上满足谐振方程,如公式(1)所示:

$$2\pi R n_{\text{eff}} = m\lambda \quad (1)$$

式中: n_{eff} 代表有效折射率, R 为微环半径, m 代表谐振级数(一般为正整数), λ 为光的波长。谐振条件满足时,谐振腔中会产生相干干涉,导致入射光谐振增强^[14]。

微环光学传感器通常基于波导光学特性的变化。其常见的传感机制是基于波导有效折射率的变化所引发的谐振波长偏移。微环表面修饰目标分析物后,波导包层折射率发生变化,进而改变了光在环中传播的路径,引发谐振波长偏移^[25]。

2.4 微环谐振器光谱特性

微环谐振器的光谱特性由对应的特征参数来体现,它们取决于损耗和耦合系数。其中重要的特征参数包括FSR、Q值、消光比(extinction ratio, ER)、半峰宽度(full width at half maxima, FWHM)等^[26]。在波长域中,相邻2个共振波长之间的波长差即FSR,表示为相邻的2个谐振峰之间的距离。FSR越大,工作频率越高,灵敏度也会随之增加,其与微环的半径成反比,也就是说FSR会因半径的增加而缩短。在微环谐振器中,Q值通常定义为谐振腔内储存的光能与每周期耗散的光能之比。它反映了谐振器在谐振状态下,保持振荡能量而不被外界因素(如散射、吸收等)快速消耗的能力。高Q值的谐振器能够提供更高的灵敏度、更低的噪声和更好的稳定性。ER用来衡量谐振峰深度或高度,定义为谐振峰强度最大值和最小值的差值,

即输出端的最大值与最小值的比值。高品质的谐振器通常具有更高的消光比,这反映了其在光学性能上的优越性和稳定性。FWHM半峰宽度是指在谐振曲线上,当曲线高度下降至峰值的一半时,对应的频率范围或波长范围。FWHM越小意味着谐振峰越尖锐,分辨率越高。此外还有特征参数灵敏度、检测限等重要的参数,一般可以通过上面描述的特征参数来确定。

3 硅基微环谐振器的应用

SMRR作为一种光学生物传感器,其检测机制依赖于共振波长的偏移。当硅芯区域的光学特性受到外部因素影响时,如温度、压力、电场、浓度等波动变化,或微环表面因添加不同分析物而发生改变,导致折射率发生变化,均会引起共振波长的偏移^[27]。其中,微环谐振器在生物、医学和化学领域的结合应用展现出最为广阔的发展前景,为特定生物分子的传感检测提供了可能^[28-31]。

对于传统单环或级联结构的SMRR,微环表面改性都是实现检测的首要步骤。这通常通过表面功能化来实现,使硅基微环表面能够特异性地响应目标分析物。

3.1 硅基微环表面功能化

表面功能化包括锚定、间隔和识别部分。待测物只与传感器上的特定识别区域结合。同时,周围区域应保持惰性,以确保周围区域不与待测物结合,避免对实验结果造成影响。物理吸附的方式容易受温度、pH值、化学试剂等因素的影响,且在吸附过程中容易导致生物分子的空间结构变形而失活。化学吸附通过电子相互作用固定目标分子,待测物与微环表面的受体共价键合。常见修饰法是抗原抗体结合,或者采用双功能偶联剂键合特定的官能团,进而改变微环表面折射率^[32-33]。

微环的表面功能化通常先采用等离子体处理,使之生成大量的表面羟基,再缩合具有水解基团 R (OCH_3 、 CH_2CH_3 、Cl、F、SH)的有机硅烷 $\text{R}_3\text{-Si-(CH}_2)_n\text{-X}$,例如(3-氨基丙基)三乙氧基硅烷 (3-aminopropyltriethoxysilane, APTES)^[34] (图 7A),形成牢固的硅氧烷键(Si-O-Si)。氨基化的微环进一步利用交联剂,例如琥珀酰亚胺-6-胍烟酰胺(succinimidyl-hynic hydrochloride, S-HyNic)连接 4-甲酰基苯甲酰胺(4-formylbenzamide, 4FB)修饰的抗体(图 7B、7D),最终实现对抗原蛋白特异性响应的检测目的。相比之下,通过离子键或范德华力相互作用的物理吸附固定技术操作简单且无需交联剂,但其物理吸附作用较弱导致实验抗干扰能力差,准确度较低。

3.2 SMRR 在生物医学中的应用

SMRR 的工作传感单元含有一个微环结构,与参比微环共同构成检测单元。将 SMRR 与核酸固相扩增技术相结合,可以创建一个实时监测核酸扩增的传感平台。这种平台能够实现实时、无标记的核酸扩增检测,且灵敏度极高。通过对扩增引物的设计,可以有效地移除

假阳性扩增,从而极大地提升了检测准确度。在实际应用中,可以将引物序列固定在微环表面,添加包含目的基因、酶等成分的反应体系,在微环表面扩增靶标 DNA 序列,从而改变表面折射率,实现对 DNA 的超灵敏检测^[35-36]。并且,由于采用等温固相扩增技术,该装置无需复杂的热元件,进一步简化了操作过程。这种扩增策略允许 2 种结核病生物标志物序列的多重检测,在 10 mL 反应体积中检测到低至 3.2 或 12 个拷贝数的目标序列^[35]。该技术还能通过靶基因扩增来识别 *HRAS* 基因的单点突变,显示出其在检测基因突变方面的潜力^[36]。

SMRR 技术在 RNA 检测领域同样展现出了卓越的性能。众所周知,相较于 DNA, RNA 的扩增面临更大的挑战,这主要由于 RNA 本身的极易降解特性以及扩增体系的复杂性更高。上述研究团队进一步开发了一种基于 SMRR 的新型多目标拱形扩增传感器,能直接在临床样本中扩增并快速识别病原体。该技术将等温扩增酶和寡核苷酸引物固定在 SMRR 表面,形成拱形扩增,无需探针杂交,提高了检测率和灵敏度。对中东呼吸综合征、冠状病毒、寨卡病毒和埃博拉病毒等多种感染性病原体都能在 20 min 内精准识别,有效地扩展了 SMRR 技术的应用场景^[37]。此外,SMRR 技术具备区分 Q 热与其他具有相似临床症状的发热性疾病的能力。在一项研究中^[38],科研人员采用相同的方法对 2 组样本进行了 DNA 检测:一组包含 16 例感染了贝氏柯克斯菌的急性 Q 型 Q 热患者的血液样本;另一组则包含 19 例患有其他发热性疾病的样本。检测结果显示,该技术展现出了较高的灵敏度(87.5%)和特异性(89.5%),从而有效地区分了 Q 热与其他发热性疾病。

CRISPR-Cas 是大多数古细菌和对抗病毒的细菌中的适应性免疫系统^[39]。病毒入侵激活

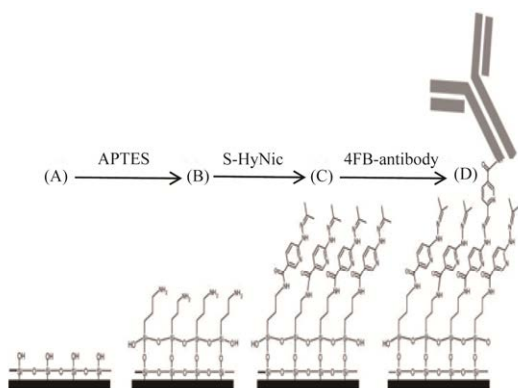


图 7 共价固定表面功能化过程^[34] 图片经参考文献[34]许可转载(改编)。版权所有© 2009 美国化学学会。

Figure 7 The process of covalent-based surface function^[34]. Reprinted (adapted) with permission from Ref. [34]. Copyright© 2009 American Chemical Society.

CRISPR-Cas 机制, 进行 3 步免疫反应(适应-表达-干扰), 以清除噬菌体。CRISPR-Cas 系统分为 1 类和 2 类, 分别需要多单元效应器和单单元效应器进行干扰。但单一单元效应器的干扰能力远不如多单元效应器, 因此, Cas9、Cas12、Cas13 和 Cas14 组装成的多单元效应器成为 CRISPR-Cas 中最有价值的核酸靶向类别。由于进化多样性, Cas9、Cas12、Cas13 和 Cas14 分别靶向 dsDNA、dsDNA/ssDNA、ssRNA 和 ssDNA。简单来说, Cas9 表现为 dsDNA 的钝

端顺式切割, Cas12 表现为 dsDNA/ssDNA 的交错顺式切割和 ssDNA 的完全跨切, Cas13 表现为 ssRNA 的特异性顺式切割和完全非特异性 ssRNA 的切割, Cas14 和 Cas12 一样对 ssDNA 有反应。由于这些特点, 第 2 类效应子的范围已超出基因编辑, 扩展到监测核酸和非核酸样本的分子分析平台。如图 8 所示, 该技术是通过被靶标严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2 型(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)标记的 CRISPR-Cas12a/13 对

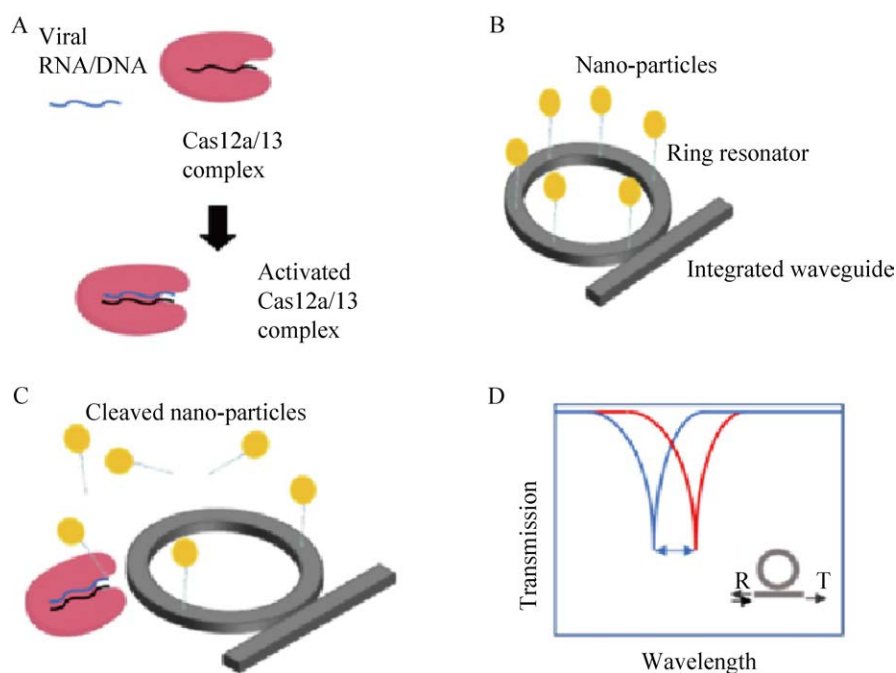


图 8 CRISPR-Cas 系统检测新型病毒原理示意图^[42] A: 病毒 RNA/DNA 与 CRISPR 复合物携带的 RNA 碱基互补配对激活 CRISPR 复合物; B: 将激活的 CRISPR 复合物扩散到被单链 DNA 纳米颗粒报告分子功能化到微环表面; C: 碱基互补配对后被激活的 CRISPR 复合物非特异性地切割多个报告分子; D: 微环透射光谱中检测到共振波长位移。图片经参考文献^[42]许可转载(改编)。版权所有© 2021 Optics Letters。

Figure 8 Schematic diagram of the CRISPR-Cas system for detecting novel viruses^[42]. A: The complementary pairing of RNA bases carried by viral RNA/DNA and CRISPR complexes activates CRISPR complexes; B: Diffusion of activated CRISPR complexes onto the surface of microrings functionalized by single stranded DNA nanoparticles as reporter molecules; C: The CRISPR complex activated after complementary base pairing non specifically cleaves multiple reporter molecules; D: Resonance wavelength shift was detected in the micro ring transmission spectrum. Reprinted (adapted) with permission from Ref. [42]. Copyright© 2021 Optics Letters.

SMRR 表面的与序列互补的核酸报告分子进行裂解^[40], 从而得到共振波长的偏移。首先通过与 CRISPR-Cas12a/13 复合物携带的 RNA 相匹配的目标激活 CRISPR-Cas12a/13 复合物, 然后扩散到装饰有单链 DNA 纳米颗粒报告子的谐振腔表面。激活的 CRISPR-Cas12a/13 复合物与单链 DNA 碱基互补配对后, Cas 酶非特异性地切割多个报告分子, 导致在环的传输光谱中产生可检测的共振位移。向微环表面添加 Cas12a/13 系统进行识别, 在病毒 RNA/DNA 未与被激活的 CRISPR-Cas12a/13 复合物碱基互补配对时, Cas12a/13 只是一段碱基序列和蛋白质组成, 没有使核酸报告分子裂解的能力, 也没有出现共振偏移^[41-42]。当病毒碱基序列被用作引导来标记 Cas12/13 时, 该酶会被激活并特异性地与 SMRR 表面的单链 DNA 进行碱基互补配对。当 Cas 酶发挥其切割活性时, 与之相连的报告器分子会被裂解, 在光谱上会出现一个显著的 8 nm 共振波长偏移^[40]。值得注意的是, 对于常规的单环 SMRR, 其共振波长偏移通常在皮米尺度, 而这种 CRISPR-Cas 增强的 SMRR 技术实现的高达 8 nm 偏移, 极大地提升了检测灵敏度^[40]。

综上, SMRR 技术与核酸固相扩增技术的结合, 使得由核酸扩增引发的折射率变化能够高效地反映在 SMRR 检测体系中。此外, 基于抗原-抗体特异性识别的原理, 同样能为 SMRR 体系带来显著的折射率变化。这种方法的优势在于无需引入额外的扩增体系, 设计更为简洁明了。然而, 相较于核酸扩增, 其引发的折射率变化差异较小。为此, 研究人员倾向于采用更为复杂的级联微环设计来提升检测灵敏度。在一项专注于大肠杆菌病毒快速检测技术的探索性研究中, 科研人员巧妙地运用了级联 SMRR 技术, 实现了对靶标大肠杆菌的高效捕获与快速响应; 该技术通过特异性抗体与目

标病原菌的精确结合, 能够在饮用水样品中迅速且准确地反映大肠杆菌的浓度水平^[43]。此外, 还有研究设计了 FSR 相近的参考环与传感环, 通过光强探询法, 该系统能依据折射率变化精准测量黄体酮的有效成分, 其检出限较单环 SMRR 更低, 低至 83.5 fg/mL^[44]。总之, SMRR 技术的优化设计正日益成为研究人员的关注焦点, 旨在不断提升其灵敏度与检测结果的精确度。然而, 当前 SMRR 技术的应用主要局限于实验室环境, 尚未实现商品化, 各研究团队所构建的检测体系缺乏统一的标准和规范化流程。这一现状极大地制约了 SMRR 技术在临床领域的广泛应用与深入发展。因此, 推动 SMRR 技术的标准化、商品化进程, 并加强其在临床应用场景下的研究, 将是未来该领域发展的关键方向^[45]。

4 硅基微环谐振器在 AD 早期诊断中的临床应用潜力

4.1 硅基微环谐振器在 AD 早期诊断上的研究现状

SMRR 的精准检测特性源于恰当的传感环表面功能化, 其上修饰特异性响应待测物的化学基团、蛋白、扩增引物等, 以此确保检查的高准确度, 例如抗原抗体特异性结合。基于 SMRR 开发的光学生物传感器大多依赖于检测共振波长的偏移。这一通用型检测技术依赖于特定的表面功能化修饰, 可以响应温度、压力、电场、浓度、重量等多种因素, 或响应由蛋白聚合、核酸扩增等传感环表面变化而引发的折射率的变化。该技术在化学、生物和医学等相关领域都展现出强大的应用潜力^[46-48]。AD 诊断的生物标志物一直是领域内关注的重点, 特别是国际阿尔茨海默病协会于 2023 年修订了 AD 诊断临床标准后强调应通过特异性生物标志物确诊 AD^[49]。目前, AD 早期诊断生物标志物的

研究大多集中在 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)、总 tau 蛋白(total tau, t-tau)、磷酸化 tau 蛋白(phosphorylated tau, p-tau)。核心标志物是基于 AD 主要病理特征的相关标志物,如反映淀粉样蛋白沉积的生物标志物(CSF/血浆 A β 42/40)和 tau 病理神经退行性病变的生物标志物(CSF/血浆 p-tau181 和 p-tau217)^[50-52]。但目前对淀粉样 β 蛋白作为 AD 诊断的生物标志物存在较多质疑,认为是 AD 疾病的发生而引发 A β 的错误沉积,一个有力的辅助证据在于,研究发现在正常人的脑脊液中同样存在大量的 A β 蛋白^[53]。并且 2006 年发表在 *Nature* 上的一篇关于 A β 作为 AD 生物标志物奠基性的文章^[54]因数据存疑而被撤稿。这极大地影响了 A β 作为 AD 早期诊断生物标志物的研究价值。越来越多的研究兴趣聚焦在 AD 的另一个主要生物标志物-磷酸化 tau 蛋白之上。此外,microRNAs、神经肽 Y 以及免疫或炎症标志物等 AD 早诊生物标志物成为近年来研究热点。目前,基于 SMRR 进行 A β 肽^[55-57]、磷酸化 tau 蛋白^[58-66]、microRNAs^[67-70]、白细胞介素^[71]、神经肽 Y^[72-74]等 AD 生物标志物的检测虽然有少量的实验室研究,但其尚未标准化,目前仍处于研究的极早期阶段,还未应用于临床检测。

4.2 硅基微环谐振器在 AD 早期诊断上的临床应用潜力

SMRR 检测技术在 AD 相关生物标志物诊断领域当前主要集中于对其高灵敏度、低假阳性特性的研究优化。但由于其相关检测平台尚无标准化仪器设备,各研究组自主设计加工搭建,使其研究局限于实验室的极早期阶段,缺少临床应用实例。但这种超精准、实时无标记的检查诊断技术已经展现出极高的应用潜力。目前,与其工作原理相似的、已具备标准化的光学检测技术如表面增强拉曼散射(surface-enhanced

Raman scattering, SERS)传感检测和表面等离子体共振(surface plasmon resonance, SPR)传感检测等光学生物传感器已经应用于临床检测诊断。对比这 2 种相关性极高的光学检测技术,可以预见硅基微环检测技术的未来发展前景。

SERS 生物传感器是一种通过收集单分子水平的分子光谱信号来识别分子物种的技术^[75],对于基于 SERS 的免疫传感器,SERS 通过在某些位置的局部表面等离子体共振将拉曼信号放大 10 到 14 个数量级以上^[76],从而为每个目标分析物提供特定图谱。其在环境科学、医学诊断、食品安全、生物分析等领域取得了实质性进展^[77-79]。目前,SERS 灵敏度已经实现了单分子检测,基本仅局限于贵金属二聚体或尖端增强拉曼光谱^[80-81]。此外,还可以通过一些特殊效果将微分子的检测限降低到 fmol/L 水平^[82-83]。

SPR 技术能够检测配体与被分析物的相互作用^[84-85],目前已经商业化,集成到光学检测仪器中,使检测更加简单、便捷。SPR 的工作原理是一种基于金属表面的光学现象,当光线照射到金属表面时,金属中的自由电子与光子相互作用,产生表面等离子体波动^[86-87]。由于无创和成本较低的特点,在血液中鉴定 AD 生物标志物比在 CSF 中更广泛适用^[88-89]。目前 SPR 传感器已经实现了实时的、无标记的准确检测 AD 生物标志物 A β 、tau 蛋白、ApoE 蛋白以及 BACE1 等^[90]。

SERS 生物传感器和 SPR 生物传感器与 SMRR 生物传感器在原理上存在共通之处:它们均依赖于表面功能化技术来固定捕获探针,当探针与待测物结合时,会引起光路特性的变化,从而实现检测目标。尽管 SERS 和 SPR 生物传感器已在 AD 的临床诊断中得到了广泛应用,SMRR 生物传感器却尚未涉足临床领域。这一现状可能归因于 SERS 和 SPR 技术的相对成熟。这 2 项技术已具有标准化的商用规格尺寸,便于

集成到现有的检测仪器中,为医生提供了稳定可靠的检测手段。相比之下 SMRR 生物传感器则需要针对特定实验定制尺寸,缺乏普遍适用的集成检测平台。SMRR 技术应聚焦于标准化与集成性的提升,探索 SMRR 相关技术的商用转化。

5 总结与展望

早期诊断和干预阿尔茨海默病对改善患者生活质量意义重大,但其早期症状不明显,诊断难度大。AD 的生物标志物是辅助筛查早期 AD 的重要手段,但其一直受限于规模和成本。而血液检查是实现 AD 的大规模早期筛查的重要发展方向。其难点在于血液样品复杂、AD 相关生物标志物含量极低,准确率和灵敏度都亟待提升。基于 SMRR 构建的传感检测平台具备准确度高、灵敏度高和检测限低的特点,满足 AD 生物标志物特别是针对血液样品的早期筛查需求。

近年来,SMRR 在生物检测领域中的应用不断拓展,具有广阔的发展前景。本课题组在从事 AD 早期诊断的研究中选取的生物标志物是血液样品中的磷酸化 tau 蛋白表达变化量。通过持续追踪 AD 进程中血液样品中的靶标表达变化趋势来构建 AD 早期诊断模型。在这个过程中,基于 SMRR 所构建的光学检测平台很好地解决了血液样品中靶标丰度低的问题。但在开展相关实验过程中也发现 SMRR 技术在 AD 早期诊断领域的诊断特异性仍需进一步检验,相关研究的延伸性和重复性都有所欠缺,这可能是由于 SMRR 的优化设计差异大,不具备普适性。其影响因素有很多,如 SMRR 设计加工自主性高,无商用成品芯片;SMRR 检测技术相关光路平台由课题组自主设计搭建,缺乏统一的检测平台;而 SMRR 的加工成本高,其重复利用需移除表面功能化修饰,没有循环使用标准。这些都极大地限制了 SMRR 技术在 AD 检测上的临床

应用。此外,AD 早期诊断相关生物标志物还存在争议,在临床上主要是辅助诊断。总之,SMRR 技术的标准化、集成性、普适性将是未来发展的主要方向。未来的研究可以致力于探索标准化的器件设计,以及广泛兼容各种尺寸的集成光路,以期最终开发出成熟的 SMRR 商用检测仪器。这一目标的实现,将有望推动 SMRR 生物传感器在临床诊断领域的广泛应用。

作者贡献声明

王一妃:文献调研、初稿写作等;赵飞:稿件润色修改等。

作者利益冲突公开声明

作者声明没有任何可能会影响本文所报告工作的已知经济利益或个人关系。

REFERENCES

- [1] SHWETHA M, NIRANJAN SWAMY S, M SARASHETTI V, NARAYAN K. Design and analysis of optical ring resonator for bio-sensing application[C]. Microfluidics, BioMEMS, and Medical Microsystems XVII. San Francisco, USA. SPIE, 2019, 10875: 169-172.
- [2] HERRERA-DOMÍNGUEZ M, MORALES-LUNA G, MAHLKNECHT J, CHENG Q, AGUILAR-HERNÁNDEZ I, ORNELAS-SOTO N. Optical biosensors and their applications for the detection of water pollutants[J]. Biosensors, 2023, 13(3): 370.
- [3] NORDIN A. Optical-resonator-based biosensing systems: current status and future prospects[J]. Nanobiosensors in Disease Diagnosis, 2016, 5: 41-50.
- [4] MATTSSON-CARLGREN N, SALVADÓ G, ASHTON NJ, TIDEMAN P, STOMRUD E, ZETTERBERG H, OSSENKOPPELE R, BETTHAUSER TJ, CODY KA, JONAITIS EM, LANGHOUGH R, PALMQVIST S, BLENNOW K, JANELIDZE S, JOHNSON SC, HANSSON O. Prediction of longitudinal cognitive decline in preclinical Alzheimer disease using plasma biomarkers[J]. JAMA Neurology, 2023, 80(4): 360-369.
- [5] COSTANZO E, LENGUEL I, PARRAVANO M, BIAGINI I, VELDSMAN M, BADHWAR A, BETTS M, CHERUBINI A, LLEWELLYN DJ, LOURIDA I, MacGILLIVRAY T, RITTMAN T, TAMBURIN S, TAI XY, VIRGILI G. Ocular biomarkers for Alzheimer disease dementia: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses[J]. JAMA Ophthalmology, 2023, 141(1): 84-91.
- [6] HANSSON O, BLENNOW K, ZETTERBERG H, DAGE J. Blood biomarkers for Alzheimer's disease in clinical

- practice and trials[J]. *Nature Aging*, 2023, 3(5): 506-519.
- [7] SHAHZADI M, SAEED B, KHAN MA, RASHID A, BILAL M, IMTIAZ R, FARIDI TA. A review on the techniques for early diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Lahore Garrison University Journal of Life Sciences*, 2022, 6(3): 268-281.
 - [8] HUYNH RA, MOHAN C. Alzheimer's disease: biomarkers in the genome, blood, and cerebrospinal fluid[J]. *Frontiers in Neurology*, 2017, 8: 102.
 - [9] BARUA B. Design of a low index silicon micro ring resonators[J]. *International Journal of Optics and Photonics*, 2020, 14(2): 187-194.
 - [10] ZHANG WW, ZHANG H. Probing ring resonator sensor based on vernier effect[EB/OL]. 2023. <https://arxiv.org/abs/2305.17620v1>.
 - [11] 金磊. 基于 SOI 的级联双环谐振腔光波导传感器研究[D]. 杭州: 浙江大学博士学位论文, 2012.
JIN L. Research on cascaded double-ring resonator optical waveguide sensor based on SOI[D]. Hangzhou: Doctoral Dissertation of Zhejiang University, 2012 (in Chinese).
 - [12] MO WQ, LIU HY, JIN F, SONG JL, DONG KF. Theoretical analysis of a microring resonator array with high sensitivity and large dynamic range based on a multi-scale technique[J]. *Sensors*, 2018, 18(7): 1987.
 - [13] ZHANG PN, WANG ZR, PENG FC, LIN ZY, PENG ZM, LI Y, YUAN GH. Introducing waveguide loss: another way to realize a high-sensitivity microring biosensor[J]. *Optik*, 2020, 203: 163339.
 - [14] CHEN GP, JIANG C. Transmittance prediction and inverse design of microring resonator channel dropping filters with deep learning[J]. *IEEE Photonics Journal*, 2022, 14(2): 8518911.
 - [15] OKAMOTO K. *Fundamentals of Optical Waveguides*[M]. Elsevier, 2021.
 - [16] RAKIB UDDIN M, YAZID M, LAW FK, RASHIDI CM. Characterizations of cascaded micro-ring resonators[J]. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, 2020, 767(1): 012028.
 - [17] ZAMORA V, LÜTZOW P, WEILAND M, PERGANDE D. A highly sensitive refractometric sensor based on cascaded SiN microring resonators[J]. *Sensors (Basel)*. 2013, 13(11):14601-14610.
 - [18] SAHRAEIBELVERDI T, GUO LJ, VELADI H, MALEKSHAHI MR. Polymer ring resonator with a partially tapered waveguide for biomedical sensing: computational study[J]. *Sensors*, 2021, 21(15): 5017.
 - [19] WU NS, XIA L. High-Q and high-sensitivity multi-hole slot microring resonator and its sensing performance[J]. *Physica Scripta*, 2019, 94(11): 115512.
 - [20] LI XH, ZHANG ZY, QIN SY, WANG T, LIU FF, QIU M, SU YK. Sensitive label-free and compact biosensor based on concentric silicon-on-insulator microring resonators[J]. *Applied Optics*, 2009, 48(25): F90-F94.
 - [21] SONI V, CHANG CW, XU XC, WANG C, YAN H, D'AGATI M, TU LW, CHEN QY, TIAN HP, CHEN RT. Portable automatic microring resonator system using a subwavelength grating metamaterial waveguide for high-sensitivity real-time optical-biosensing applications[J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2021, 68(6): 1894-1902.
 - [22] STEGLICH P, HÜLSEMAN M, DIETZEL B, MAI A. Optical biosensors based on silicon-on-insulator ring resonators: a review[J]. *Molecules*, 2019, 24(3): 519.
 - [23] YAN SB, LI MH, LUO L, MA KZ, XUE CY, ZHANG WD. Optimisation design of coupling region based on SOI micro-ring resonator[J]. *Micromachines*, 2014, 6(1): 151-159.
 - [24] BEDI A, SINGH S, KUMAR S, CHEN NK. Design of microring resonator sensor for liquid chemical sensing applications[C]. *Frontiers in Optics/Laser Science*. Washington, DC. Washington, D.C.: OSA, 2018: JTU2A. 109.
 - [25] MUKHERJEE P, DAS NR. Approach to design of optical microring resonator for biosensing with enhanced efficiency[J]. *Microsystem Technologies*, 2021, 27(10): 3629-3637.
 - [26] ZHOU ZP, YI HX. Silicon microring sensors[C]. *Laser Resonators, Microresonators, and Beam Control XIV*. San Francisco, California, USA. SPIE, 2012: 8236: 240-249.
 - [27] BRYAN MR, MILLER BL. Silicon optical sensor arrays for environmental and health applications[J]. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 2019, 10: 22-29.
 - [28] 陈朋鑫. 硅基微环谐振器特性研究及其应用[D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
CHEN PX. Study on characteristics of silicon-based micro-ring resonator and its application[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2015 (in Chinese).
 - [29] BAÑULS MJ, PUCHADES R, MAQUIEIRA Á. Chemical surface modifications for the development of silicon-based label-free integrated optical (IO) biosensors: a review[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2013, 777: 1-16.
 - [30] KAUR B, KUMAR S, KAUSHIK BK. Recent advancements in optical biosensors for cancer detection[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2022, 197: 113805.
 - [31] ROHITH CHANDRASEKAR, ZACHARY J. LAPIN, ANDREW NICHOLS, REBECCA BRAUN, AUGUSTUS W. FOUNTAIN III. Photonic integrated circuits for department of defense-relevant chemical and biological sensing applications: state-of-the-art and future outlooks[J]. *Optical Engineering*, 2019, 58(2): 020901-020901.
 - [32] CARDENOSA-RUBIO MC, ROBISON HM, BAILEY RC. Recent advances in environmental and clinical analysis using microring resonator-based sensors[J]. *Current Opinion in Environmental Science & Health*, 2019, 10: 38-46.
 - [33] BAÑULS MJ, PUCHADES R, MAQUIEIRA Á. Chemical surface modifications for the development of silicon-based label-free integrated optical (IO) biosensors: a review[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2013, 777: 1-16.
 - [34] WASHBURN AL, GUNN LC, BAILEY RC. Label-free quantitation of a cancer biomarker in complex media using silicon photonic microring resonators[J]. *Analytical Chemistry*, 2009, 81(22): 9499-9506.
 - [35] SHIN Y, PERERA AP, KIM KW, PARK MK. Real-time, label-free isothermal solid-phase amplification/detection (ISAD) device for rapid detection of genetic alteration in cancers[J]. *Lab on a Chip*, 2013, 13(11): 2106-2114.
 - [36] SHIN Y, SOO RA, YOON J, PROMODA PERERA A, YOON YJ, PARK MK. Rapid and label-free amplification and detection assay for genotyping of cancer biomarker[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2015, 68: 107-114.
 - [37] KOO B, HONG KH, JIN CE, KIM JY, KIM SH, SHIN Y. Arch-shaped multiple-target sensing for rapid diagnosis

- and identification of emerging infectious pathogens[J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2018, 119: 79-85.
- [38] KOO B, JIN CE, BAE M, JANG YO, KIM JY, KIM SH, SHIN Y. Detection of *Coxiella burnetii* using silicon microring resonator in patient blood plasma[J]. *Micromachines*, 2019, 10(7): 427.
- [39] SOHAIL M, QIN LY, LI SX, CHEN Y, ZAMAN MH, ZHANG X, LI BZ, HUANG H. Molecular reporters for CRISPR/cas: from design principles to engineering for bioanalytical and diagnostic applications[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2022, 149: 116539.
- [40] LIU L, DUBROVSKY M, GUNDAVARAPU S, VERMEULEN D, DU K. Viral nucleic acid detection with CRISPR-Cas12a using high contrast cleavage detection on micro-ring resonator biosensors[C]. *Frontiers in Biological Detection: From Nanosensors to Systems XIII*. March 6-12, 2021. Online Only, USA. SPIE, 2021: 11662: 1166207.
- [41] SOHAIL M, XIE SY, ZHANG X, LI BZ. Methodologies in visualizing the activation of CRISPR/cas: the last mile in developing CRISPR-based diagnostics and biosensing-a review[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2022, 1205: 339541.
- [42] DUBROVSKY M, BLEVINS M, BORISKINA SV, VERMEULEN D. High contrast cleavage detection[J]. *Optics Letters*, 2021, 46(11): 2593-2596.
- [43] SANATI P, HASHEMI SS, BAHADORAN M, BABADI AA, AKBARI E. Detection of *Escherichia coli* K12 in water using slot waveguide in cascaded ring resonator[J]. *Silicon*, 2022, 14(3): 851-857.
- [44] XIE ZY, CAO ZW, LIU Y, ZHANG QW, ZOU J, SHAO LY, WANG Y, HE JJ, LI MY. Highly-sensitive optical biosensor based on equal FSR cascaded microring resonator with intensity interrogation for detection of progesterone molecules[J]. *Optics Express*, 2017, 25(26): 33193.
- [45] SHI SC, CHENG Q, LIN R, SU D, HUANG Y. Micro-ring sensor used in the diagnosis of gastric cancer[C]. *International Conference on Optoelectronics and Microelectronics Technology and Application*. Shanghai, China. SPIE, 2017: 10244: 372-375.
- [46] BESBES H, OUEGHUI F, OMRI M, HAXHA S, AbdelMALEK F. Label-free microring biosensor with enhanced sensitivity for detection of influenza A viruses H1N1 and H9N2[J]. *Alexandria Engineering Journal*, 2023, 77: 255-264.
- [47] GROSMA A, DUANIS-ASSAF T, MAZURSKI N, ZEKTZER R, FRYDENDAHL C, STERN L, RECHES M, LEVY U. On-chip multivariant COVID 19 photonic sensor based on silicon nitride double-microring resonators[J]. *Nanophotonics*, 2023, 12(14): 2831-2839.
- [48] NING SP, CHANG HC, FAN KC, HSIAO PY, FENG CH, SHOEMAKER D, CHEN RT. A point-of-care biosensor for rapid detection and differentiation of COVID-19 virus (SARS-CoV-2) and influenza virus using subwavelength grating micro-ring resonator[J]. *Applied Physics Reviews*, 2023, 10(2): 021410.
- [49] JACK CR Jr, ANDREWS JS, BEACH TG, BURACCHIO T, DUNN B, GRAF A, HANSSON O, HO C, JAGUST W, McDADE E, MOLINUEVO JL, OKONKWO OC, PANI L, RAFII MS, SCHELTENS P, SIEMERS E, SNYDER HM, SPERLING R, TEUNISSEN CE, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's association workgroup[J]. *Alzheimers & Dementia*. 2024, 20(8): 5143-5169.
- [50] NODA K, LIM Y, SENGOKU S, KODAMA K. Global biomarker trends in Alzheimer's research: a bibliometric analysis[J]. *Drug Discovery Today*, 2023, 28(8): 103677.
- [51] TEUNISSEN CE, VERBERK IMW, THIJSSSEN EH, VERMUNT L, HANSSON O, ZETTERBERG H, van der FLIER WM, MIELKE MM, del CAMPO M. Blood-based biomarkers for Alzheimer's disease: towards clinical implementation[J]. *The Lancet Neurology*, 2022, 21(1): 66-77.
- [52] ZETTERBERG H, BURNHAM SC. Blood-based molecular biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Molecular Brain*, 2019, 12(1): 26.
- [53] JIANG HL, LIU JH, GUO SL, ZENG L, CAI ZD, ZHANG JX, WANG LL, LI ZR, LIU R. MiR-23b-3p rescues cognition in Alzheimer's disease by reducing tau phosphorylation and apoptosis via GSK-3 β signaling pathways[J]. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 2022, 28: 539-557.
- [54] LESNÉ S, KOH MT, KOTILINEK L, KAYED R, GLABE CG, YANG A, GALLAGHER M, ASHE KH. A specific amyloid-beta protein assembly in the brain impairs memory[J]. *Nature*, 2006, 440(7082): 352-357.
- [55] CHEN C, WANG KF, HOU X. Protein conformation characterization via a silicon resonator-based optical sensor based on the combination of wavelength interrogation and dual polarization detection[J]. *Optics Express*, 2022, 30(25): 44472-44486.
- [56] JUAN-COLÁS J, KRAUSS TF, JOHNSON SD. Real-time analysis of molecular conformation using silicon electrophotonic biosensors[J]. *ACS Photonics*, 2017, 4(9): 2320-2326.
- [57] MA ZT, ZHANG Z, LV XQ, ZHANG H, LU KW, SU GS, HUANG BJ, CHEN HD. Dual sensitivity-enhanced microring resonance-based integrated microfluidic biosensor for A β 42 detection[J]. *Talanta*, 2024, 275: 126111.
- [58] GONZALEZ-ORTIZ F, KAC PR, BRUM WS, ZETTERBERG H, BLENNOW K, KARIKARI TK. Plasma phospho-tau in Alzheimer's disease: towards diagnostic and therapeutic trial applications[J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2023, 18(1): 18.
- [59] CONGDON EE, JI CY, TETLOW AM, JIANG YX, SIGURDSSON EM. Tau-targeting therapies for Alzheimer disease: current status and future directions[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2023, 19(12): 715-736.
- [60] ASHTON NJ, BENEDET AL, PASCOAL TA, KARIKARI TK, LANTERO-RODRIGUEZ J, BRUM WS, MATHOTAARACHCHI S, THERIAULT J, SAVARD M, CHAMOUN M, STOOPS E, FRANCOIS C, VANMECHELEN E, GAUTHIER S, ZIMMER ER, ZETTERBERG H, BLENNOW K, ROSA-NETO P. Cerebrospinal fluid p-tau231 as an early indicator of emerging pathology in Alzheimer's disease[J]. *eBioMedicine*, 2022, 76: 103836.
- [61] ZHOU RZ, VETRANO DL, GRANDE G, DUELL F, JÖNSSON L, LAUKKA EJ, FREDOLINI C, WINBLAD B, TJERNBERG L, SCHEDIN-WEISS S. A glycan epitope correlates with tau in serum and predicts progression to Alzheimer's disease in combination with APOE4 allele status[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2023,

- 19(7): 3244-3249.
- [62] VESTERGAARD M, KERMAN K, KIM DK, HIEP HM, TAMIYA E. Detection of Alzheimer's tau protein using localised surface plasmon resonance-based immunochip[J]. *Talanta*, 2008, 74(4): 1038-1042.
- [63] ZHANG ZH, HU JJ, ZHU H, CHEN Q, KOH K, CHEN HX, XU XH. A facile and effective immunoassay for sensitive detection of phosphorylated tau: the role of flower-shaped TiO₂ in specificity and signal amplification[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2022, 366: 132015.
- [64] NU TTV, TRAN NHT, NAM E, NGUYEN TT, YOON WJ, CHO S, KIM J, CHANG KA, JU H. Blood-based immunoassay of tau proteins for early diagnosis of Alzheimer's disease using surface plasmon resonance fiber sensors[J]. *RSC Advances*, 2018, 8(14): 7855-7862.
- [65] CHEN C, HOU X, SI JH. Design of a multi-analyte resonant photonic platform for label-free biosensing[J]. *Nanotechnology*, 2019, 30(27): 275501.
- [66] WADE JH, ALSOP AT, VERTIN NR, YANG HW, JOHNSON MD, BAILEY RC. Rapid, multiplexed phosphoprotein profiling using silicon photonic sensor arrays[J]. *ACS Central Science*, 2015, 1(7): 374-382.
- [67] QAVI AJ, BAILEY RC. Multiplexed detection and label-free quantitation of microRNAs using arrays of silicon photonic microring resonators[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2010, 49(27): 4608-4611.
- [68] QAVI AJ, KINDT JT, GLEESON MA, BAILEY RC. Anti-DNA: RNA antibodies and silicon photonic microring resonators: increased sensitivity for multiplexed microRNA detection[J]. *Analytical Chemistry*, 2011, 83(15): 5949-5956.
- [69] LAI MM, SLAUGHTER G. Label-free microRNA optical biosensors[J]. *Nanomaterials*, 2019, 9(11): 1573.
- [70] GRAYBILL RM, PARA CS, BAILEY RC. PCR-free, multiplexed expression profiling of microRNAs using silicon photonic microring resonators[J]. *Analytical Chemistry*, 2016, 88(21): 10347-10351.
- [71] KINDT JT, LUCHANSKY MS, QAVI AJ, LEE SH, BAILEY RC. Subpicogram per milliliter detection of interleukins using silicon photonic microring resonators and an enzymatic signal enhancement strategy[J]. *Analytical Chemistry*, 2013, 85(22): 10653-10657.
- [72] KOIDE S, ONISHI H, HASHIMOTO H, KAI T, YAMAGAMI S. Plasma neuropeptide Y is reduced in patients with Alzheimer's disease[J]. *Neuroscience Letters*, 1995, 198(2): 149-151.
- [73] ALOM J, GALARD R, CATALAN R, CASTELLANOS JM, SCHWARTZ S, TOLOSA E. Cerebrospinal fluid neuropeptide Y in Alzheimer's disease[J]. *European Neurology*, 1990, 30(4): 207-210.
- [74] DAS S, SAMUDRALA SC, LEE KJ, ABDALLAH MG, WENNER BR, ALLEN JW, ALLEN MS, MAGNUSSON R, VASILYEV M. SiN-microring-resonator-based optical biosensor for neuropeptide Y detection[J]. *IEEE Photonics Technology Letters*, 2021, 33(16): 888-891.
- [75] LIN CL, LI YY, PENG YS, ZHAO S, XU MM, ZHANG LX, HUANG ZR, SHI JL, YANG Y. Recent development of surface-enhanced Raman scattering for biosensing[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2023, 21(1): 149.
- [76] YANG SJ, LEE JU, JEON MJ, SIM SJ. Highly sensitive surface-enhanced Raman scattering-based immunosensor incorporating half antibody-fragment for quantitative detection of Alzheimer's disease biomarker in blood[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2022, 1195: 339445.
- [77] HALVORSON RA, VIKESLAND PJ. Surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) for environmental analyses[J]. *Environmental Science & Technology*, 2010, 44(20): 7749-7755.
- [78] HAN ZZ, LIU HL, MENG J, YANG LB, LIU J, LIU JH. Portable kit for identification and detection of drugs in human urine using surface-enhanced Raman spectroscopy[J]. *Analytical Chemistry*, 2015, 87(18): 9500-9506.
- [79] WEN BY, WANG A, LIN JS, GUAN PC, RADJENOVIC PM, ZHANG YJ, TIAN ZQ, LI JF. A new approach for quantitative surface-enhanced Raman spectroscopy through the kinetics of chemisorption[J]. *Small Methods*, 2021, 5(3): 2000993.
- [80] KNEIPP K, WANG Y, KNEIPP H, PERELMAN LT, ITZKAN I, DASARI RR, FELD MS. Single molecule detection using surface-enhanced Raman scattering (SERS)[J]. *Physical Review Letters*, 1997, 78(9): 1667-1670.
- [81] MOSKOVITS M. Surface roughness and the enhanced intensity of Raman scattering by molecules adsorbed on metals[J]. 1978, 69(9): 4159-4161.
- [82] HAO R, YOU HJ, ZHU J, CHEN T, FANG JX. "Burning lamp"-like robust molecular enrichment for ultrasensitive plasmonic nanosensors[J]. *ACS Sensors*, 2020, 5(3): 781-788.
- [83] LUO X, PAN R, CAI MY, LIU WJ, CHEN CH, JIANG GC, HU XY, ZHANG HJ, ZHONG ML. Atto-Molar Raman detection on patterned superhydrophilic-superhydrophobic platform via localizable evaporation enrichment[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2021, 326: 128826.
- [84] HE L, MUSICK MD, NICEWARNER SR, SALINAS FG, BENKOVIC SJ, NATAN MJ, KEATING CD. Colloidal Au-enhanced surface plasmon resonance for ultrasensitive detection of DNA hybridization[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2000, 122(38): 9071-9077.
- [85] LIU BS, LIU X, SHI S, HUANG RL, SU RX, QI W, HE ZM. Design and mechanisms of antifouling materials for surface plasmon resonance sensors[J]. *Acta Biomaterialia*, 2016, 40: 100-118.
- [86] WANG Q, REN ZH, ZHAO WM, WANG L, YAN X, ZHU AS, QIU FM, ZHANG KK. Research advances on surface plasmon resonance biosensors[J]. *Nanoscale*, 2022, 14(3): 564-591.
- [87] HOMOLA J. Surface plasmon resonance sensors for detection of chemical and biological species[J]. *Chemical Reviews*, 2008, 108(2): 462-493.
- [88] PRADHAN R, SINGH AK, KUMAR P, BAJPAI S, PATHAK M, CHATTERJEE P, DWIVEDI S, DEY AB, DEY S. Blood circulatory level of seven sirtuins in Alzheimer's disease: potent biomarker based on translational research[J]. *Molecular Neurobiology*, 2022, 59(3): 1440-1451.
- [89] KIM K, LEE CH, PARK CB. Chemical sensing platforms for detecting trace-level Alzheimer's core biomarkers[J]. *Chemical Society Reviews*, 2020, 49(15): 5446-5472.
- [90] YI XY, CHEN HH, HE YH, WANG JX. Assay of biomarkers for Alzheimer's disease by surface plasmon resonance[J]. *Journal of Analysis and Testing*, 2024, 8(3): 251-261.