

文章编号: 2095-4980(2024)10-1081-07

手性 THz 超表面传感器对乳酸对映体的灵敏检测

杨君^{1,2,3}, 陈学权^{*1,2}, 王天武^{1,2,4}, 方广有^{1,2,4}, 齐丽梅³

(1.中国科学院 广东大湾区空天信息研究院, 广东 广州 510530; 2.广东省太赫兹量子电磁学重点实验室, 广东 广州 510530;
3.北京邮电大学 电子工程学院, 北京 100876; 4.中国科学院大学, 北京 100049)

摘要: 基于柔性扭曲双层手性超表面传感器, 采用太赫兹时域光谱技术, 以手性乳酸(LA)对映体为研究对象, 提出一种在太赫兹波段实现手性物质浓度传感和对映体识别的方法。结果表明, 手性超表面传感器的圆二色谱(TCD)会随着浓度的增加而发生偏移, 且不同的手性对映体偏移量不同, 左旋性 LA(L-LA)和右旋性 LA(D-LA)的最高检测灵敏度分别为 2.6 GHz/(mg/mL)和 1.9 GHz/(mg/mL), 检测限低至 0.01 mg/mL。手性超表面传感器在 LA 传感和手性识别方面的巨大潜力, 为手性对映体的灵敏检测提供了一种高效、低成本的技术方法。

关键词: 乳酸识别; 对映体检测; 太赫兹传感器; 手性超表面; 圆二色谱

中图分类号: O441

文献标志码: A

doi: 10.11805/TKYDA2024256

Sensitive determination of lactic acid enantiomers by a chiral terahertz metasurface sensor

YANG Jun^{1,2,3}, CHEN Xuequan^{*1,2}, WANG Tianwu^{1,2,4}, FANG Guangyou^{1,2,4}, QI Limei³

(1.GBA branch of Aerospace Information Research Institute, Chinese Academy of Sciences, Guangzhou Guangdong 510530, China;
2.Guangdong Provincial Key Laboratory of Terahertz Quantum Electromagnetics, Guangzhou Guangdong 510530, China;
3.School of Electronic Engineering, Beijing University of Posts and Telecommunications, Beijing 100876, China;
4.University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Based on a flexible twisted bilayer chiral metasurface sensor, utilizing terahertz time-domain spectroscopy technology, with chiral Lactic Acid(LA) enantiomers as the research subjects, a method for sensing the concentration of chiral substances and enantiomer recognition in the terahertz band is proposed. The results show that the Transmission Circular Dichroism(TCD) of the chiral metasurface sensor shifts with the increase of concentration, and the shift amounts are different for different chiral enantiomers. The highest detection sensitivity for Levorotatory Lactic Acid(L-LA) and Dextrorotatory Lactic Acid(D-LA) are 2.6 GHz/(mg/mL) and 1.9 GHz/(mg/mL), respectively, with a detection limit as low as 0.01 mg/mL. The great potential of the chiral metasurface sensor in LA sensing and chiral recognition provides an efficient, low-cost technical method for the sensitive detection of chiral enantiomers.

Keywords: lactic acid recognition; enantiomer recognition; terahertz sensor; chiral metasurface; Transmission Circular Dichroism

乳酸是人体内无氧糖酵解的最终产物^[1], 主要以左旋的形式(L-LA)存在, 右旋乳酸(D-LA)的含量约为 L-LA 的 1% 左右。血液和尿液中 D-LA 水平升高可能是由肠道细菌过度产生引起的, 或在 2 型糖尿病^[2]、感染^[3]、缺血^[4]或创伤性休克^[5]的情况下引起, 这最终会导致代谢性酸中毒并导致严重的神经系统症状。因此, 建立灵敏、有效的分析方法对区分和检测乳酸对映体具有重要的临床意义。测定乳酸的分析方法有酶反应法^[6]、高效液相色谱法^[7]和毛细管电泳法^[8]等, 但这些方法通常需要高成本、复杂的仪器和额外的手性试剂等, 且非常耗时。因此迫切需要开发更高效、灵敏和准确的手性乳酸对映体检测技术。

收稿日期: 2024-06-05; 修回日期: 2024-07-31

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(61988102; 62175016); 广州市科技计划资助项目(62305069)

*通信作者: 陈学权 email:chenxq@aircas.ac.cn

太赫兹波是指频率范围为 0.1~10 THz 的电磁波^[9], 具有非电离、光子能量低等优点, 且大部分生物分子的旋转和振动能级处于 THz 波段内, 不同种类的生物分子也有各自独特的指纹光谱。因此, THz 波有望成为识别生物分子手性的一种有效方法, 但由于 THz 百微米级的波长远大于待测分子样品尺度, 无法产生有效的光物质相互作用, 加之大多数互为对映体手性分子的特征谱极为相似, 基于 THz 光谱直接识别手性分子具有一定的困难, 无法满足相关疾病精确诊断的需求。为提高识别精确度, 超表面成为一种被广泛采用的技术方法。超表面基于人工周期性结构, 可通过局部共振增强电场^[10], 实现亚波长场约束与增强, 显著提高对痕量分析物的检测灵敏度。目前, 基于超表面的大多数传感应用都集中在对不同类型的分子进行分类或浓度识别^[11], 使用超表面传感器识别手性对映体的报道相对较少。

由于对映体对左旋和右旋圆偏振光的响应不同^[12], 旋光法和圆二色性测量通常用于区分对映体。因此, 本文研制了一种双层手性 THz 超表面传感器, 以手性乳酸对映体为研究对象, 结合太赫兹时域光谱技术, 基于圆二色谱(TCD)的变化对手性乳酸对映体进行检测。

1 实验材料与方法

1.1 样本制备

手性乳酸对映体及无水乙醇均购自上海麦克林生化科技有限公司, 最高浓度的样品通过溶质和溶剂直接混合制备, 较低浓度的样品则通过进一步稀释而成。根据人体内 LA 的正常浓度 0.5~1.7 mmol/L(0.01~0.1 mg/mL), 制备涵盖该浓度范围的样品。以 L-LA 为例, 制备过程如下: 称取 0.13 g L-LA 加入烧杯中, 与 10.05 g 无水乙醇混合后密封, 并用搅拌棒搅拌 30 min, 得到浓度为 10 mg/mL 的均匀 L-LA 溶液; 较低浓度的 L-LA 溶液制备时, 取 0.5 g 10 mg/mL 的 L-LA 溶液放入烧杯中, 添加 4.5 g 无水乙醇, 将混合物密封搅拌 30 min, 得到浓度为 1 mg/mL 的均匀的 L-LA 溶液; 应用相同的方法进一步制备更低浓度的 L-LA 溶液。D-LA 溶液的制备方法同 L-LA。

1.2 传感器设计

图 1 为手性乳酸识别的检测示意图及传感器的单元结构图。其中, 灰色部分为聚酰亚胺介质基底, 黄色部分为金属, 附于聚酰亚胺的上下两个表面。上层的周期性金属结构由一个开口的矩形金属环和金属条构成。下层的金属结构与上层结构相同, 但相对于上层结构, 以中心法线为轴, 顺时针旋转 90°。聚酰亚胺的介电常数为 3.4, 金属材料选用电导率为 $\sigma = 4.7 \times 10^7 \text{ S/m}$ 的金。在商用全波电磁仿真软件 CST(Computer Simulation Technology) 中进行结构的仿真和优化, 软件仿真过程中, THz 波沿 z 轴方向垂直入射到传感器表面, z 方向上设置为 “open” 边界, x 和 y 方向上均设置为 “unit cell” 边界条件。单元周期大小为 P , 介质基底的厚度为 h , 金属层的厚度为 h_1 , 其他结构的具体参数如图 1 所示, 几何参数如表 1 所示。

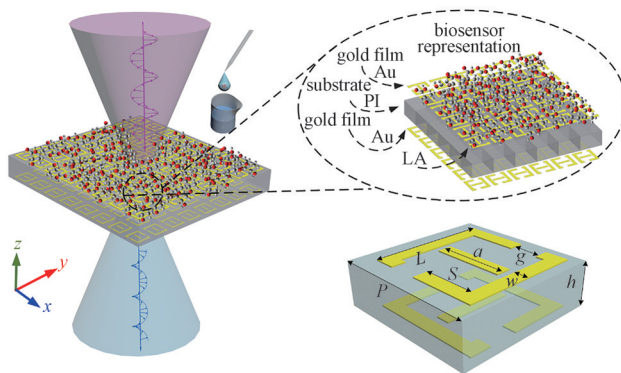


Fig.1 Schematic diagram of chiral lactic acid recognition and unit structure diagram of the sensor

图 1 手性乳酸识别示意图及传感器的单元结构图

表 1 超表面传感器单元的尺寸(单位: μm)

Table1 Size of the metasurface unit(unit: μm)

parameter	value
P	260
L	210
g	80
s	75
a	120
w	32.5
h	50
h_1	0.02

1.3 实验测试

根据圆二色谱公式(1)可知, TCD 取决于左右旋圆极化波的透射差异。因此, 通过 TCD 光谱表征传感性能, 需分别测量右旋圆极化波和左旋圆极化波的透射系数(T_- 和 T_+)。

$$TCD = \frac{1}{2} \arctan \left(\frac{|T_+|^2 - |T_-|^2}{|T_+|^2 + |T_-|^2} \right) \quad (1)$$

式中下标-和+分别表示左旋和右旋。

实验测试过程中使用线偏振的全光纤太赫兹时域光谱测试系统，根据圆极化波与线极化波的关系^[13]，测试过程中可通过分别测试 4 个线极化波的透射系数得到圆极化波透射系数，进而得到 TCD 谱。

$$\begin{pmatrix} T_{++} & T_{+-} \\ T_{-+} & T_{--} \end{pmatrix} = \frac{1}{2} \begin{pmatrix} T_{xx} + T_{yy} + i(T_{xy} - T_{yx}) & T_{xx} - T_{yy} - i(T_{xy} + T_{yx}) \\ T_{xx} - T_{yy} + i(T_{xy} + T_{yx}) & T_{xx} + T_{yy} - i(T_{xy} - T_{yx}) \end{pmatrix} \quad (2)$$

式中： T_{-} 、 T_{++} 、 T_{-+} 和 T_{+} 分别表示从左到左、从右到右、从左到右和从右到左的圆极化波传输效率； T_{xx} 和 T_{yy} 为沿 x 和 y 方向的同极化传输系数； T_{yx} 和 T_{xy} 为交叉极化传输系数。

2 结果与讨论

2.1 超材料数值模拟与分析

图 2(a)为太赫兹超表面在圆极化波入射时的透射频谱特性。 T_{-} 在 0.355 THz 处具有一个幅度为 0.14 的谐振峰， T_{++} 在 0.44 THz 处具有降至接近于零的谐振峰， T_{-+} 和 T_{+} 交叉极化透射曲线几乎完全重合，说明该超表面对圆极化波的同极化透射具有不同的响应，而交叉透射系数几乎相等。实际测试过程中，得到的是线极化波的透射结果，因此，需进一步观察线极化波与超表面的相互作用。如图 2(b)所示，同极化传输系数完全相同，这是由贴附于基板上下表面金属结构的 90° 旋转对称性引起的；相反，交叉极化透射系数明显不同： T_{yx} 在 0.4 THz 处有一个幅度为 0.8 左右的吸收峰，而 T_{xy} 在 0.2~0.6 THz 处的透射率小于 0.15。说明太赫兹波在超表面中传播时，超表面的特殊结构会使其发生极化转换，从而产生手性特性。图 2(c)~(d)为该超表面传感器测试得到的圆极化波和线极化波透射结果，与仿真结果相比，线极化波入射时，同极化传输系数有轻微的偏差，这可能是由于加工过程中基板上下表面的金属结构对称性存在一定的偏差，导致得到的圆极化波透射系数也产生一定的偏差。

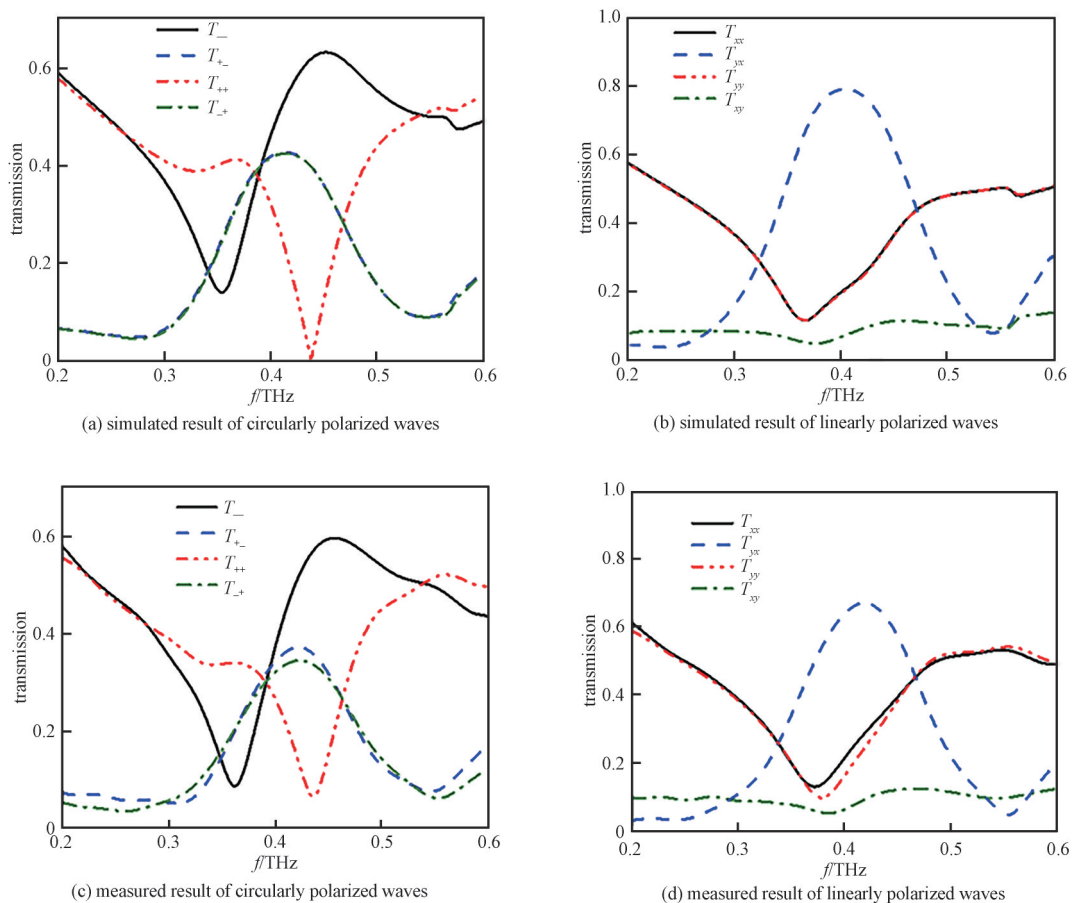


Fig.2 Simulated and measured results of the chiral metasurface

图 2 手性超材料仿真和测试结果

为更好地理解超表面的响应机制,图3给出了超表面上下层金属结构不同线极化波的传输系数及场分布。对于上层金属,如图3(a)所示, T_{yy} 在0.41 THz处有0.05的谐振峰,而 T_{xx} 没有明显的谐振,其振幅大于0.6,交叉极化系数在0.1左右,表明上层金属具有极化选择性,且产生一定的交叉极化。对于下层金属,由于金属结构相对上层金属结构旋转 90° , x 和 y 分量的传输特性与上层的传输特性相反。图3(b)为 x 极化波在上层金属中的场分布。电场方向与开口环两侧未开口的金属条垂直,与中间的金属条和外侧开口的金属条平行,平行部分的金属条等效为电感,电场主要集中于外框金属条开口处和中间金属条与外部金属框相近的地方。当电磁波入射时,金属条之间的耦合产生谐振,导致传输率下降。图3(e)为 y 极化模式下上层金属的场分布,电磁波与中间的金属条和外部开口的金属条垂直,电磁波直接与金属结构相互作用。因此 T_{yy} 有一个明显的透射波谷,而 T_{xx} 的传输只有一定幅度的降低。对于下层金属,由于存在上层金属结构产生的交叉极化波,金属条和外侧的开口金属条与电磁场相互耦合产生谐振,如图3(c)~(f)所示。图3(d)中还给出了下层金属结构的反射谱,下层金属的反射谱入射到上层金属上,仍会有一定的反射和透射,传感器相当于一个FP(Fabry-Pérot)谐振腔,经过多重散射得到最终的传输特性(R_{xx} 和 R_{yy} 为沿 x 和 y 方向的同极化反射系数)。

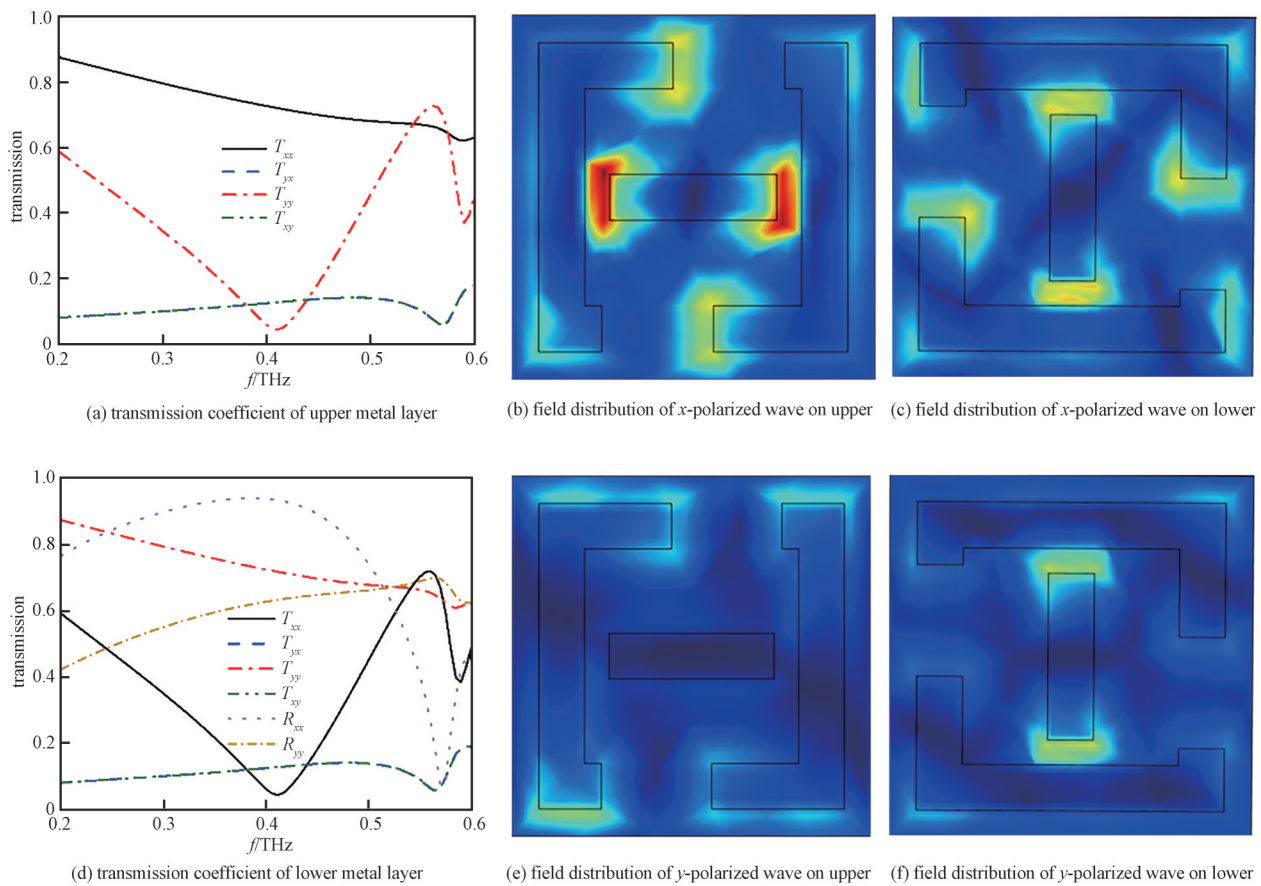


Fig.3 Simulated analysis of transmission coefficient and field distribution for single layer metal

图3 单层金属线性传输系数和场分布的仿真分析

2.2 传感器性能研究

图4为手性THz超表面传感器加载不同分析物的圆二色谱模拟结果,背景环境为空气,分析物厚度 $h=10\ \mu\text{m}$,折射率范围设为1.2~1.8,以0.2为步长进行模拟。可以看出,传感器圆二色谱随着分析物折射率的增加,呈现规律的红移。根据谐振等效电路理论,当待测物加载到传感器表面时,传感器表面的介电环境发生变化,改变了超表面周围的场分布,使谐振发生变化。频移量和折射率变化曲线如图4(b)所示,当分析物的折射率从1.2增加至1.8时,波峰的频点从0.344 THz移至0.322 THz,圆二色谱幅度从0.557下降至0.384;波谷的频点从0.446 THz移至0.421 THz,圆二色谱幅度从-0.467下降至-0.555。表明该超表面器件具有传感能力。

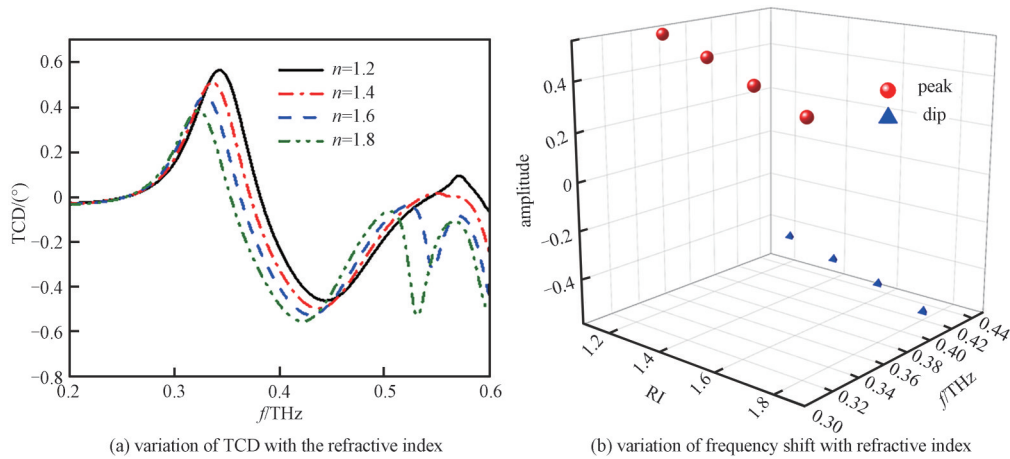


Fig.4 Analysis of sensing characteristics of the chiral metasurface
图4 手性超表面的传感特性分析

2.3 实验测试结果

实验采用 Toptica Teraflash Pro 测试系统，该系统基于中心频率为 1 560 nm 的飞秒激光泵浦 InGaAs 光导天线，可实现大于 5 THz 带宽的频谱测量。为保障检测信号的信噪比，测量时域信号取 1 000 次平均值，总测量时长约 50 s，在空气参考信号中可获得 >80 dB 的信噪比。将制备的 10 μL 无水乙醇-乳酸溶液滴加到传感器上表面，待乙醇完全挥发后进行测试，测试的超表面圆二色谱如图 5(a)所示。当 THz 入射到超材料表面时，在 0.35 THz 和 0.46 THz 处有 2 个明显的波峰和波谷，与仿真结果相吻合，但与仿真结果相比，波峰处幅值偏低，波谷处测试结果发生了一定的偏移。图 5(b)为不同金属框长度 L 对应的圆二色谱，L 的微小变化会引起圆二色谱波谷的明显偏移。此外，图 2(c)~(d)中的测试结果也说明上下两层金属结构对称性若是存在偏差，会导致通过超表面的圆极化波交叉极化透射系数发生改变，从而导致圆二色谱也产生相应的偏移。因此加工过程中不可避免的误差是可能导致仿真与实际测试结果存在轻微偏差的根本原因。

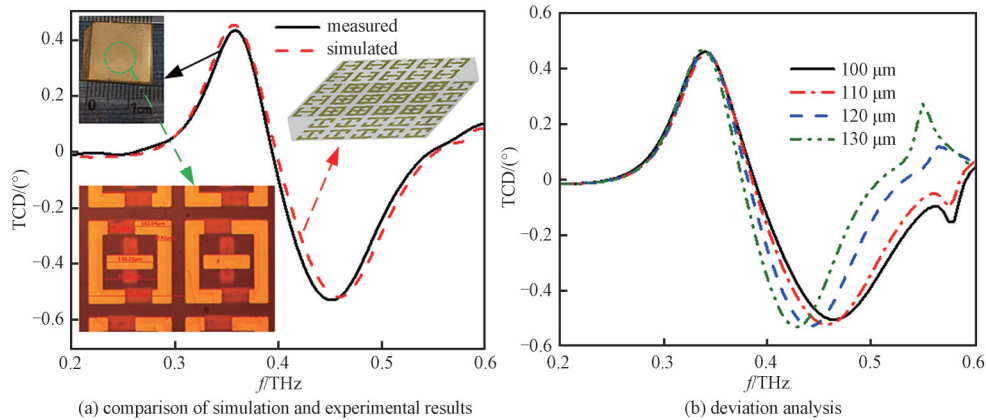


Fig.5 Measured results and deviation analysis
图5 测试结果与误差分析

图 6(a)~(b)表示加载浓度为 0.01 mg/mL、0.1 mg/mL 和 1 mg/mL 的 L-LA 和 D-LA 后，手性 THz 超表面传感器圆二色谱波峰的变化情况。可以看到，对于不同浓度的手性乳酸溶液，随着浓度的增加，圆二色谱逐渐往低频方向移动，这主要由于乳酸含量的变化导致传感器表面介电环境发生了改变。L-LA、D-LA 的圆二色谱的波峰位置分别从 0.355 7 THz 移至 0.354 6 THz、0.354 8 THz，波谷位置分别从 0.445 2 THz 移至 0.442 6 THz、0.443 3 THz，如图 6(c)~(d)所示。由于基于圆二色谱进行传感的研究工作较少，其灵敏度目前没有统一的定义，本文将其定义为圆二色谱频移量与浓度变化率之间的比值，即： $S = \Delta TCD / \Delta c$ 。在波峰位置，传感器对两种手性乳酸对映体的灵敏度分别为：1.1 GHz/(mg/mL)、0.9 GHz/(mg/mL)，在波谷位置分别为：2.6 GHz/(mg/mL)、1.9 GHz/(mg/mL)。结果表明，该手性超表面传感器圆二色谱的波峰和波谷都可用于手性乳酸的检测，最低检测限度可达 0.01 mg/mL。此外，同一浓度不同手性乳酸溶液与传感器的耦合结果不同，会导致不同手性乳酸的频移量不同。图 7

为加载相同浓度的乳酸对映体溶液样品后, 传感器透射谱的频移量的变化情况, 可以看到, L-LA 始终处于 D-LA 的下侧, 表明随着浓度的增加, 频移量的变化始终是 L-LA > D-LA, 展示了超表面对分子手性的特异性响应。对于相同浓度的不同乳酸分子溶液, 可根据频移量变化的大小实现对手性乳酸对映体的区分。手性介质在电磁耦合时需满足色散关系 $k_{\pm} = k_0(n \pm \kappa)$, 其中手性参数 κ 表征磁场和电场之间的交叉耦合强度^[14], 手性对映体对左/右旋圆极化波吸收的不同, 表明它们与电磁场的耦合强度存在差异, 表面等效介电常数发生变化, 从而导致传感器频移量不同。实验结果验证了所设计的手性 THz 超表面同时兼顾优异灵敏度与特异性, 为手性介质的识别提供了一种新的技术方法。

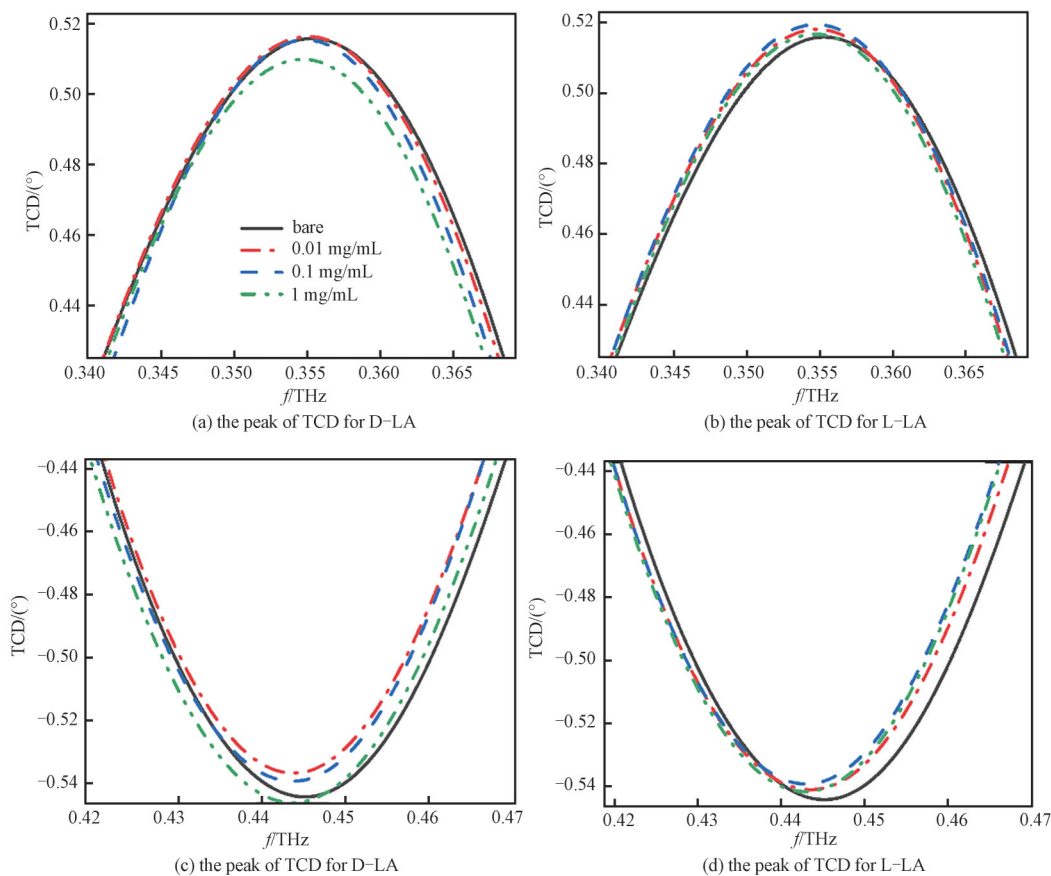


Fig.6 TCD of the chiral metamaterial coated with different concentrations of lactic acid enantiomer

图6 超材料加载不同浓度乳酸对映体后的圆二色谱

3 结论

本文提出了一种基于手性 THz 超表面传感器实现定性和定量分析的手性乳酸对映体的方法。首先通过数值仿真优化传感器设计并分析传感性能, 进行微纳加工制备。利用该传感器开展了手性乳酸分子样品的太赫兹光谱测量。实验结果表明, 随着手性乳酸样本浓度的增加, 圆二色谱逐渐红移。对于不同浓度的手性乳酸样品, 可根据其圆二色谱的频移量来检测 LA 的浓度, 最低检测限低至 0.01 mg/mL。对于相同浓度不同手性的乳酸, 频移量遵循 L-LA > D-LA 的规则, 可用于手性识别。所提出器件兼具优异的灵敏度与特异性, 可为乳酸和其他分子对映体的鉴定提供一种高效、低成本、无标记的检测方法, 在食品工业、化学和临床研究中具有巨大的潜力。目前该传感器对乳酸对映体的识别精确度较低, 在后续的工作中, 可通过探索基于如电磁透明、连续域束缚态等设计, 获得更窄半峰全宽、

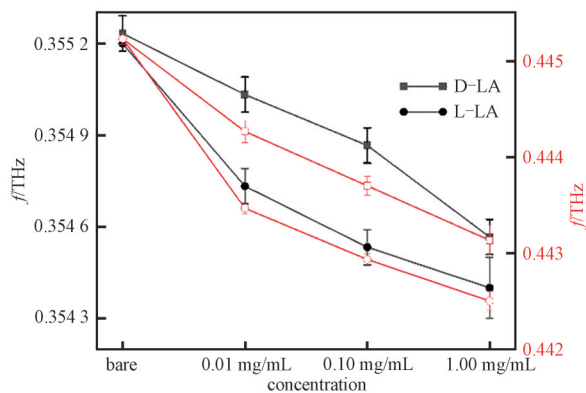


Fig.7 Relationship between TCD and concentration

图7 圆二色谱谐振频率与浓度关系曲线

更高质量因数的手性传感器，提升对测量误差的抗干扰能力；或通过结合金属纳米颗粒增强场效应等方式，提升样品所能引起的介电环境变化量，增大手性对映体的识别精确度。

参考文献：

- [1] HUANG H C,LEE I J,HUANG C,et al. Lactic acid bacteria and lactic acid for skin health and melanogenesis inhibition[J]. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2020,21(7):566–577. doi:10.2174/1389201021666200109104701.
- [2] MAESSEN D E,SCHIEJEN J L,GAENS K H,et al. Higher plasma concentrations of the methylglyoxal metabolite D-lactate are independently associated with insulin resistance:the CODAM study[J]. *Journal of Diabetes and Metabolism*, 2014,5(11):1–4. doi:10.4172/2155–6156.1000457.
- [3] SMITH S M,ENG R H,BUCCINI F. Use of D-lactic acid measurements in the diagnosis of bacterial infections[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 1986,154(4):658–664. doi:10.1093/infdis/154.4.658.
- [4] MURRAY M J,GONZE M D,NOWAK L R,et al. Serum D(-)-lactate levels as an aid to diagnosing acute intestinal ischemia[J]. *American Journal of Surgery*, 1994,167(6):575–578. doi:10.1016/0002–9610(94)90101–5.
- [5] SZALAY L,UMAR F,KHADEM A,et al. Increased plasma D-lactate is associated with the severity of hemorrhagic/traumatic shock in rats[J]. *Shock*, 2003,20(3):245–250. doi:10.1097/00024382–200309000–00008.
- [6] BRANDT R B,SIEGEL S A,WATERS M G,et al. Spectrophotometric assay for D-(-)-lactate in plasma[J]. *Analytical Biochemistry*, 1980,102(1):39–46. doi:10.1016/0003–2697(80)90314–0.
- [7] TODOROKI K,GOTO K,NAKANO T,et al. 4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride as an enantioseparation enhancer for fluorescence chiral derivatization-liquid chromatographic analysis of DL-lactic acid[J]. *Journal of Chromatography A*, 2014(1360):188–195. doi:10.1016/j.chroma.2014.07.077.
- [8] TSUTSUI H,MOCHIZUKI T,MAEDA T,et al. Simultaneous determination of DL-lactic acid and DL-3-hydroxybutyric acid enantiomers in saliva of diabetes mellitus patients by high-throughput LC-ESI-MS/MS[J]. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 2012,404(6/7):1925–1934. doi:10.1007/s00216–012–6320–0.
- [9] SUN Lan,LI Yangmei,YU Yun,et al. Inhibition of cancer cell migration and glycolysis by terahertz wave modulation via altered chromatin accessibility[J]. *Research*, 2022(2022):9860679. doi:10.34133/2022/9860679.
- [10] FAN K,PADILLA W J. Dynamic electromagnetic metamaterials[J]. *Materials Today*, 2014,18(1):39–50. doi:10.1016/j.mattod.2014.07.010.
- [11] ZHONG Changzhi,FAN Fei,ZHANG Ziyang,et al. Terahertz polarization sensing based on the saccharide-PVA mixture film coated on the flexible metasurface sensor[J]. *Optics and Lasers in Engineering*, 2022(149):106798. doi:10.1016/j.optlaseng.2021.106798.
- [12] RODGER A,NORDÉN B. Circular dichroism and linear dichroism[M]. Oxford,New York:Oxford University Press, 1997.
- [13] CAO Tun,CHEN Weiwei,LI Yang. Dual-band strong extrinsic 2D chirality in a highly symmetric metal-dielectric-metal achiral metasurface[J]. *Optical Materials Express*, 2016,6(2):303–311. doi:10.1364/OME.6.000303.
- [14] MARTÍN-RODRÍGUEZ E,MUÑOZ J,GARCÍA-COLLADO Á J,et al. Chiral retrieval method based on right circularly polarized and left circularly polarized waves[J]. *Measurement Science & Technology*, 2014,25(11):115004. doi:10.1088/0957–0233/25/11/115004.

作者简介：

杨 君(1994–)，女，博士，助理研究员，主要研究方向为太赫兹器件、生物传感等。email:jun_young@163.com.

陈学权(1991–)，男，博士，副研究员，主要研究方向为太赫兹宽频功能性器件、太赫兹光谱与成像系统设计、太赫兹数据处理算法等。

王天武(1984–)，男，博士，研究员，主要研究方向为超快太赫兹时域波谱、太赫兹强场非线性、太赫兹产生与探测技术、新型低维材料超快动力学等。

方广有(1963–)，男，博士，研究员，主要研究方向为超宽带雷达成像理论方法与技术、探地雷达方法与技术、太赫兹成像方法与技术等。

亓丽梅(1979–)，女，博士，教授，主要研究方向为太赫兹通信、太赫兹器件、人工智能和生物传感等。