

文章编号 1004-924X(2025)07-1091-09

高信噪比荧光检测微反射器零模波导器件的研制

刘轩硕^{1,2}, 李传宇^{1,2}, 焦春笑^{1,2}, 黄润虎^{1,2}, 周连群^{1,2*}, 郭 振^{1,2*}

(1. 中国科学技术大学, 安徽 合肥 230026;

2. 中国科学院苏州生物医学工程技术研究所

中国科学院生物医学检验技术重点实验室, 江苏 苏州 215163)

摘要:针对零模波导器件在荧光信号检测中信号收集效率受限、信噪比低的问题,设计并研制了一种实现高信噪比荧光检测的微反射器零模波导器件。通过电磁场有限元仿真数值计算,模拟了该器件在荧光检测中显示出更优的激发光与发射光场强分布。采用厚胶工艺进行曝光刻蚀,结合聚焦离子束打孔等微纳工艺,制备了零模波导孔以及高度为 6.48 μm 、底部直径为 4.24 μm 的“三段式”微反射器结构。利用荧光微球对所制备的器件荧光效果进行信号检测性能评估,并对荧光检测成像结果进行灰度量化和信噪比计算。结果显示,该微反射器零模波导器件荧光检测信噪比达到 119.6,相较于仅有零模波导孔的器件,荧光检测信噪比提升约 4.27 倍。所研制的高信噪比零模波导器件有望应用在微弱荧光检测等领域。

关键词:零模波导;微反射器;信噪比;荧光信号检测

中图分类号:TP212.3 **文献标识码:**A

doi:10.37188/OPE.20253307.1091

CSTR:32169.14.OPE.20253307.1091

Development of zero-mode waveguide device with micro-reflector for high signal-to-noise fluorescence detection

LIU Xuanshuo^{1,2}, LI Chuanyu^{1,2}, JIAO Chunxiao^{1,2}, HUANG Runhu^{1,2},

ZHOU Lianqun^{1,2*}, GUO Zhen^{1,2*}

(1. University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China;

2. Suzhou Institute of Biomedical Engineering and Technology,

Chinese Academy of Sciences, Suzhou 215163, China)

* Corresponding author, E-mail: zhoulq@sibet.ac.cn; guozhen@sibet.ac.cn

Abstract: This study addresses the limitations of low signal collection efficiency and suboptimal signal-to-noise ratio in zero-mode waveguide (ZMW) devices employed for fluorescence detection. A micro-reflector ZMW device was designed and fabricated to enhance the signal-to-noise ratio in fluorescence measurements. Finite element electromagnetic simulations demonstrated a significant improvement in the spatial distribution and intensity of excitation and emission fields within the device. The ZMW apertures and a three-stage micro-reflector structure, with a height of 6.48 μm and a bottom diameter of 4.24 μm , were

收稿日期:2025-02-24;修订日期:2025-03-07.

基金项目:江苏省前沿技术研发计划资助项目(No. BF2024030);江苏省高端医疗器械技术创新中心项目(No. BM2022012)

fabricated using a thick adhesive process followed by exposure etching, complemented by focused ion beam perforation and additional micro-nano fabrication techniques. Fluorescence performance was evaluated using fluorescent microspheres, and detection efficiency was assessed through fluorescence imaging. Quantitative analysis of grayscale intensity and signal-to-noise ratio revealed that the developed device achieved a fluorescence detection signal-to-noise ratio of 119.6, representing an approximate 4.27-fold enhancement compared to conventional ZMW devices without the micro-reflector. This high signal-to-noise ratio ZMW device demonstrates significant potential for applications in weak fluorescence detection and related fields.

Key words: zero-mode waveguide; micro-reflector; signal-to-noise ratio; fluorescence signal detection

1 引 言

高灵敏度光学检测在分子生物学和细胞生物学等领域至关重要^[1-3],目前通常采用全内反射^[4-5]等检测方法。全内反射荧光显微成像是一种单分子水平的检测手段,但其几百纳米的激发深度和至少 10^{-16} L 的检测体积限制,面向高浓度反应物体系时,难以有效控制背景噪声,无法实现单分子水平实时检测^[6]。相比之下,零模波导(Zero-Mode Waveguide, ZMW)可以将激发体积控制到更低。零模波导是基于光的衍射原理,在金属薄膜上制作直径为 50~200 nm 的孔并形成厚度为 10~20 nm 的消逝场,激发光可以在轴向上呈现指数衰减,孔内的激发体积限制在 10^{-18} ~ 10^{-21} L,这一极低的观测体积,显著降低了背景噪声的干扰,为高灵敏检测奠定了坚实的基础^[7]。鉴于其卓越的性能,零模波导目前已经在 DNA 与 RNA 测序^[8-10]、蛋白-蛋白相互作用检测^[11-13]、配体-受体结合^[14]、生物膜相关检测^[15]、纳米孔检测^[16]和膜蛋白研究^[17]中得到了广泛应用,并逐步成为深入理解生物分子间复杂作用机制不可或缺的有力工具。

近年来,国内外研究人员针对零模波导孔检测性能的进一步提升开展了大量研究。Mikhail 等通过优化矩形纳米孔,最大限度地利用激光的线偏振来提高零模波导的性能^[16]。Paolo 等通过改变金属层的成分和比例,使得荧光分子物理性质受到影响,调整了零模波导的增强特性,能匹配可见光谱不同波段荧光的共振特性,使得该结构平均近场强度在其谐振频率处得到显著提高^[18]。Yu 等通过将衍射光栅、零模波导与光波导进行集成,实现了零模波导孔的高通量激

发^[19]。Abhay 等基于等离子体共振激发下产生的强大近场增强效应,提出了“金纳米岛-零模波导孔”结构,构建多个电磁热点,以大幅增强纳米孔径内的局部场强度并提高零模波导孔增强荧光光谱的性能^[20]。

在荧光检测中,零模波导器件的发射光具有全向发散性,导致荧光信号的收集效率受限,信噪比偏低。为解决这一问题,本文提出了一种集成微反射器的零模波导器件,通过优化光场分布实现了信号的高效收集与信噪比提升。具体地,通过电磁场有限元数值计算,模拟了含有微反射器的零模波导器件激发光和发射光的场强分布,实现了激发场和发射场的有效调控,有望实现荧光的高效激发及发射光的高信噪比检测。进一步,通过微纳工艺制备出微反射器零模波导器件。根据实验比对测试,相比仅有零模波导孔的器件,微反射器零模波导器件显著提升了检测信噪比。

2 实 验

2.1 理论模型

零模波导器件的工作原理如图 1 所示。激发光从器件底部石英基底射向表面金薄膜中的零模波导孔内,零模波导孔内荧光物质被激发,产生的发射光被高灵敏度 EMCCD 相机接收。

在荧光检测过程中,激发场和发射场的强度分布等因素会影响荧光信号的收集效率,进而影响信噪比和检测结果。为解决零模波导器件在微弱荧光信号检测时发射光收集效率受限的问题,并实现高信噪比的微弱荧光检测,本文提出了一种集成微反射器的零模波导孔结构理论模

型。图1分别为仅有零模波导孔的器件与微反射器零模波导器件的荧光激发和发射过程理论模型示意图。通过在零模波导孔下方增加聚光微反射器,可以改变光线的传播方向与干涉状态,从而实现光路的调控。具体而言,激发光从底部射向微反射器,微反射器将激发光会聚,实现荧

光的高效激发;同时,孔内荧光物质被激发产生的发射光从零模波导孔内向下射出,微反射器将发射光聚拢并准直,从而限制荧光信号的发散。通过微反射器对激发光和发射光的调控,荧光检测的收集效率得以提高,信噪比低的问题也得到了有效解决。

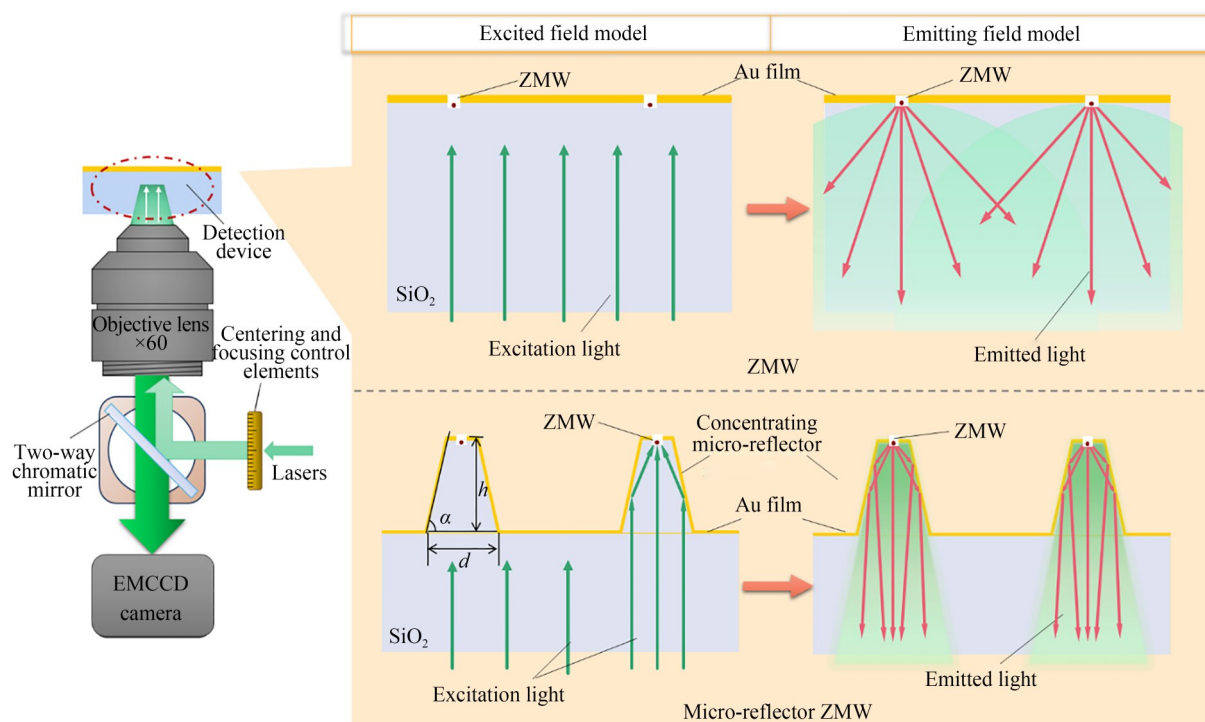


图1 零模波导器件与微反射器零模波导器件的工作原理与理论模型

Fig. 1 Operating principle and theoretical model of zero-mode waveguide devices zero-mode and micro-reflectors waveguide devices

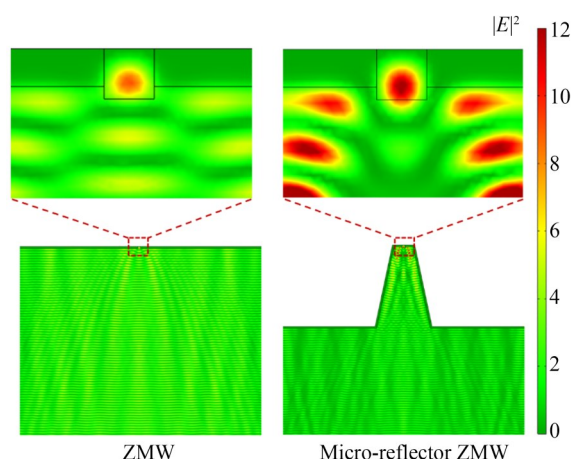
2.2 有限元仿真

为了在理论上模拟微反射器对荧光信号强度的局域增强与会聚效果,使用 COMSOL Multiphysics 软件的波动光学模块对器件进行二维建模与电磁场强度的有限元仿真,模拟器件在荧光检测时的电磁场强度分布情况。在网格划分方面,对于纳米孔附近区域,由于是荧光激发的目标点和荧光发射的光源点,电磁场强度变化剧烈,选择较小的 2 nm 尺寸网格可以更精确地捕捉场强的局部分布和细节特征,从而提高仿真的准确性。而在其他区域,电磁场变化相对平缓,选择稍大的 5 nm 尺寸网格,可以在保证计算精度的同时显著减少计算量和资源消耗。场强分布计算采用电偶极子模

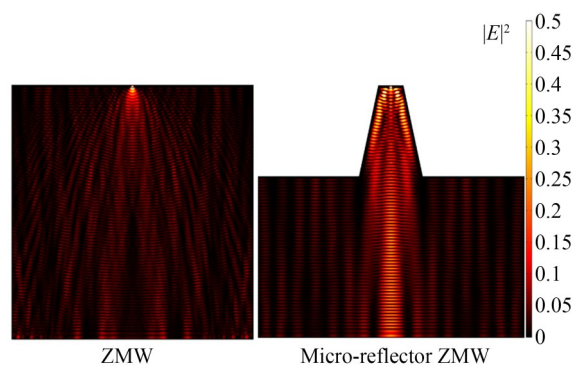
型。针对多变量参数耦合条件进行参数化扫描。

结合实际微纳加工工艺的可行性,确定微反射器的重要参数如下:底部直径 d 为 4 μm ,高度 h 为 6 μm ,工艺可实现的侧坡角 α 为 78° 。根据上述微反射器参数进行建模,选用波长为 532 nm 的激光作为激发光,对零模波导孔及微反射器零模波导器件分别进行有限元仿真。

仿真结果如图 2 所示,微反射器零模波导器件结构相较于仅有零模波导孔的器件,激发场与荧光发射场强度分布有明显提升。如图 2(a)所示,通过零模波导孔中将激发区域限制在孔底有限范围内。在微反射器对光传播方向的调控过程中,多个光波重叠,其振幅达到最大,从而产生



(a) 两种零模波导器件的激发场强度分布
(a) Excitation field strength distribution of two zero-mode waveguide devices



(b) 两种零模波导器件的发射场强度分布
(b) Emission field intensity distribution of two zero-mode waveguide devices

图 2 不同结构零模波导器件的仿真结果

Fig. 2 Simulation results of zero-mode waveguide devices with different structures

相长干涉现象。对仅有零模波导孔器件和微反射器零模波导器件的激发区域场强进行积分量化,通过将激发区域场强积分值除以积分区间内的样本点数量,计算得出两种器件有效激发区域的电场强度均值分别为 $1.22 (\text{V}/\text{m})^2$ 和 $24.05 (\text{V}/\text{m})^2$ 。由图 2(b)可知,发射光通过微反射器的约束使得发射光存在明显的会聚准直效果,对图 2(b)两种器件仿真结果进行积分量化得到的有效发射光收集效率分别为 34.75% 和 83.68%。通过有限元仿真从理论上可以得出,微反射器零模波导器件在激发场强度与发射光收集效率上相较于仅有零模波导孔的器件都有着明显的提升。

2.3 器件制备工艺

在结构设计和仿真计算的基础上,对微反射器零模波导器件进行工艺开发与制备。微反射器零模波导器件的具体工艺步骤如图 3 所示。本实验采用 2 英寸 JGS1 石英玻璃作为透明基底,厚度为 $(200 \pm 10) \mu\text{m}$ 。首先,使用丙酮、异丙醇和去离子水依次对基底进行超声清洗,以去除表面杂质和水汽。随后,在基底表面涂覆 AZ 4620 光刻胶,并以 3 500 转每分钟的转速旋涂 30 s,然后在温度 100°C 下进行前烘,如图 3(a) 所示。接着,使用 MA-6 光刻机进行 UV 紫外曝光,曝光剂量为 $207 \text{ J}/\text{m}^2$,曝光时间为 25 s;曝光后显影 145 s,并用去离子水冲洗定影,如图 3(b) 所示。后烘坚膜过程在 110°C 下进行,随后使用先进氧离子刻蚀机 (Advanced Oxide Etch, AOE) 对微反射器结构进行刻蚀。刻蚀参数设置如下: CF_4 气体流速为 $25 \text{ mL}/\text{min}$,系统压力为 0.25 Pa ,石英与光刻胶刻蚀比为 1:1,刻蚀时间为 16 min,如图 3(c) 所示。刻蚀完成后,沉积 Cr/Au 金属膜,厚度分别为 20 nm 和 140 nm,如图 3(d) 所示。最后,采用 Crossbeam 350 设备在微反射器顶部表

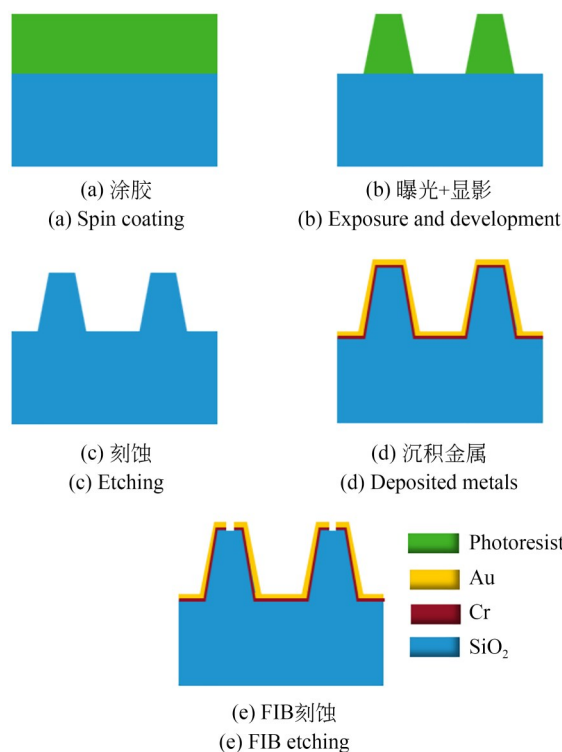


图 3 微反射器零模波导结构的主要工艺流程

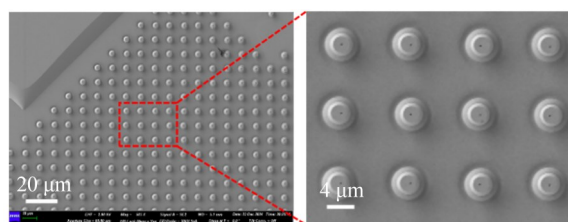
Fig. 3 Main process flow of zero-mode waveguide structure for micro-reflector

面进行金膜中心刻蚀,使用 Outside Counter-clockwise Loop 刻蚀模式,束流设置为 1 pA,如图 3(e)所示。通过上述制备工艺流程,得到微反射器零模波导器件样品。

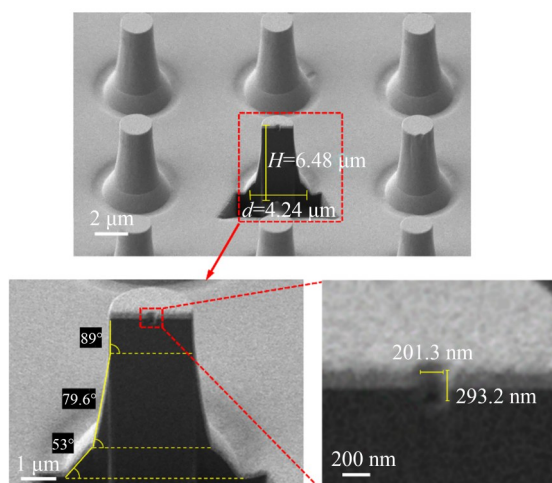
3 实验结果与讨论

3.1 微反射器零模波导器件表征

微反射器零模波导器件加工完成后,利用扫描电子显微镜(Scanning Electron Microscopy, SEM)对微反射器零模波导器件阵列及结构进行表征。在俯视视角下,对微反射器的阵列结构进行表征,如图 4(a)所示,可见微反射器表面光滑、金属膜覆盖完整,且结构均一性良好。本文设计的微反射器零模波导器件在工艺上可以实现稳定批量的制备。



(a) 微反射器零模波导阵列的SEM表征图
(a) SEM characterization of a zero-mode waveguide array for a micro-reflector



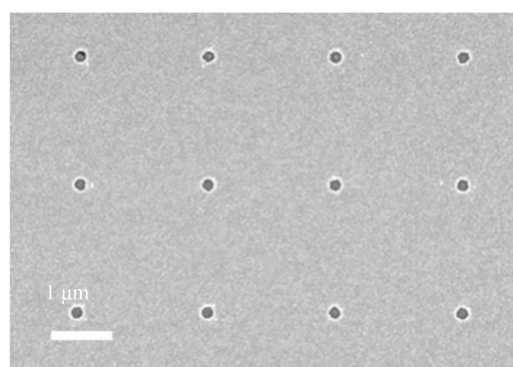
(b) 微反射器零模波导轴测方向的剖面表征图
(b) Characterization of zero-mode waveguide axial orientation profiles for micro-reflectors

图4 微反射器零模波导器件表征

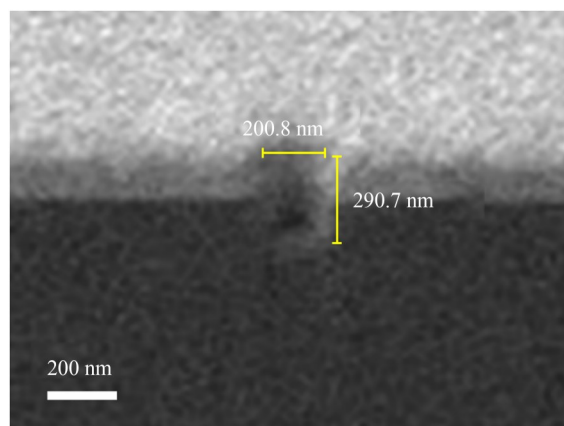
Fig.4 Characterization of zero-mode waveguide device for micro-reflector

针对微反射器零模波导器件结构尺寸的关键参数也进行了表征,如图 4(b)所示。微反射器的制备结果符合设计要求,其中 $h \approx 6.48 \mu\text{m}$, $d \approx 4.24 \mu\text{m}$,顶部纳米孔孔径约为 201.3 nm。对于侧坡角 α ,可以看到微反射器剖面侧边母线实际是由三段倾斜角不同的边线组成的一段折线,其中较长主体边线(中间)与底面夹角 $\alpha_2 \approx 79.6^\circ$,另两条较短边线的水平夹角分别为 $\alpha_1 \approx 53^\circ$ 和 $\alpha_3 \approx 89^\circ$,呈现出“三段式”微反射器结构。

为确保后续荧光信号检测对比实验的准确性,对仅有零模波导孔阵列的器件进行了 SEM 表征,以排除零模波导孔差异的影响。两种器件的零模波导孔制备参数(包括深度、刻蚀模式和束流等)严格一致,确保变量可控。图 5(a)展示



(a) 零模波导孔阵列的SEM表征图
(a) SEM characterization of control zero-mode waveguide aperture array



(b) 零模波导孔轴测方向的剖面表征图
(b) Characterization of zero-mode waveguide aperture axial orientation profile for control group

图5 对照组零模波导器件表征

Fig.5 Characterization of control zero-mode waveguide device

了对照组零模波导孔阵列的俯视 SEM 表征图,图中可见零模波导孔阵列无明显毛刺或其他表面缺陷,表面形貌良好。图 5(b)展示了对照组零模波导孔剖面的 SEM 表征图,孔径约为 200.8 nm,深度约为 290.7 nm。所表征的对照组仅有零模波导孔的器件和微反射器零模波导器件中孔直径及深度差异(约 1~2 nm)在微纳加工误差范围内,且通过阵列检测取均值可有效抑制离散性(离散系数 $<2\%$)。因此,后续实验结果可以忽略零模波导孔尺寸差异的影响。

3.2 微反射器零模波导器件制备结果讨论

为验证实际制备器件的发射光调控效果符合前期设计,这里基于实际制备器件的表征参数重新对“三段式”微反射器结构的发射场强分布进行仿真计算。通过对图 6 所示仿真结果进行积分量化,测得发射场信号的收集效率为 82.24%,与前期实验结果相比仅存在约 1.8% 的差异。这一差异主要源于实际制备的“三段式”微反射器结构改变了光反射路径,尽管 79.6°的主体边线与仿真结果接近,但末端 53°的折线导致发射光发散增强,从而降低了光信号的收集效率。此外,多角度耦合效应使部分光路偏离理想会聚方向,累计误差导致收集效率差异约为 1.8%。实际制备器件在发射光调试上的效果与前期设计结构相近,总体场强的分布趋势未发生显著变化,显著提升了发射光收集效率。

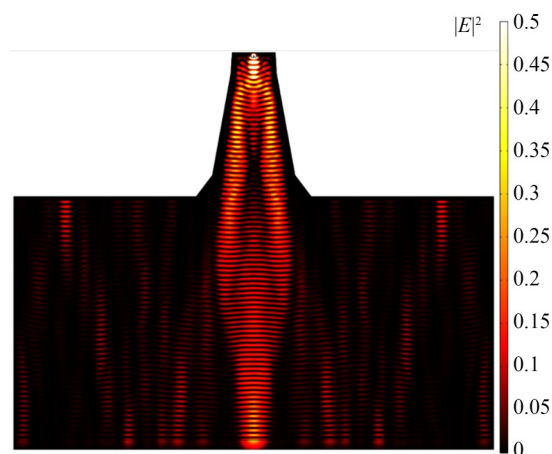


图 6 “三段式”微反射器零模波导器件的发射场强度分布
Fig. 6 Emission field intensity distribution of zero-mode waveguide device with three-segment micro-reflector

3.3 器件性能测试

实验采用微反射器零模波导器件进行荧光信号检测,以获得荧光强度和信噪比测试结果。通过与仅有零模波导孔的器件检测结果做对比,进一步评估本文研制器件的光学性能。

实验中,将荧光微球(Fluorescent microsphere, 50 nm)分别填充到微反射器零模波导器件和仅有零模波导孔的器件样品的纳米孔中。通过对金膜表面进行氧等离子体亲水处理,增强样本溶液与零模波导孔界面的结合力,从而进一步降低孔中空气间隙出现的概率。通过优化微球溶液浓度(约 0.1 pM),并结合离心辅助装载,提高单颗粒捕获率,有效抑制个体差异的影响。同时,通过阵列检测取均值来抑制由少数孔内进样差异和空间间隙带来的离散性。本实验采用的荧光显微镜系统主要由以下几个部分组成:工作波长为 532 nm 的激光器作为激发光源,激发功率设置为 40 mW;配备有 20×(数值孔径 0.8)和 60×(数值孔径 1.5)两种规格的显微物镜。由于消逝波在孔内的传播距离有限,这一特性有效限制了观测体积的范围。器件样品中荧光微球被激发后产生的荧光,经过物镜和滤光片最终到达图像采集系统。利用 EMCCD(iXon Life 888, Andor)相机来对荧光信号进行采集和处理,每帧曝光时间为 0.2 s。

图 7 展示了仅有零模波导孔的器件与微反射器零模波导器件样品在不同倍率物镜下的拍摄结果。图中从左到右依次为仅有零模波导孔的器件和微反射器零模波导器件在 20 倍和 60 倍显微物镜下的荧光信号测试结果。相较于仅有零模波导孔的器件,改进后的微反射器零模波导器件在荧光区域与非荧光区域的灰度值区分更为明显,荧光信号边界清晰且具有更大的荧光信号强度,从而提升了数据分析时信号提取的能力。在仅有零模波导孔的器件与微反射器零模波导器件样品的荧光反应区域中,在 20 倍物镜下分别选取 60 组样本区域进行对比分析。利用 ImageJ 软件对两种不同器件所选样本,区域信号和噪声的灰度值进行量化处理分析。上述两种器件的样本区域的信噪比公

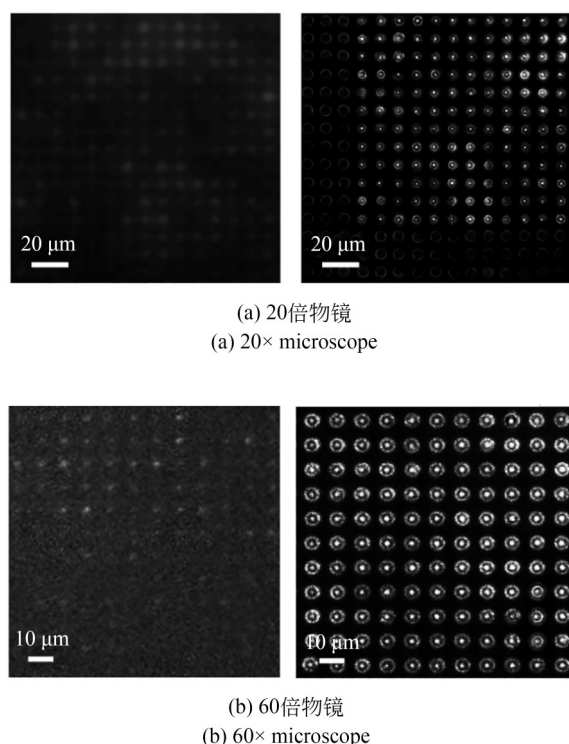


图7 两种零模波导器件在不同倍镜下的荧光测试结果
Fig. 7 Fluorescence test results of three zero-mode waveguide devices at different magnifications

式为^[21]:

$$SNR = \frac{signal}{\sqrt{2(signal + background)}}. \quad (1)$$

绘制样品荧光信号区域内的信噪比均值统计曲线,如图8所示。量化两组图片荧光信号区域和背景区域的灰度,计算得出仅有零模波导孔的器件信噪比均值为27.98,微反射器零模波导器件信噪比均值为119.6。微反射器零模波导器件相较于仅有零模波导孔的器件,在荧光检测中信噪比有明显的提升,约提升至改进前的4.27倍。

4 结 论

本文针对荧光信号检测中存在的荧光信号收集效率受限和信噪比低的问题,设计并研制了

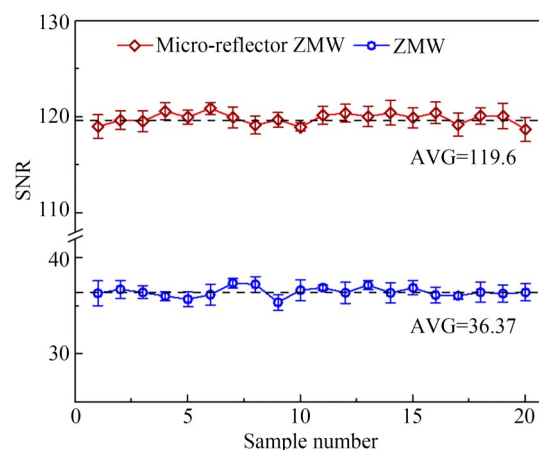


图8 两种零模波导器件荧光检测信噪比比
Fig. 8 Comparison of fluorescence detection signal-to-noise ratio of two zero-mode waveguide devices

一种微反射器零模波导器件。通过电磁场有限元数值计算,模拟了该器件在荧光检测中更优的激发光与发射光场强分布。结合紫外光刻、AOE刻蚀与FIB刻蚀打孔的工艺流程制备了孔径为201.3 nm的零模波导孔和高度为6.48 μm、底部直径为4.24 μm的“三段式”微反射器。采用荧光微球对所制备器件的荧光效果进行了信号检测及性能评估,并对成像结果进行了灰度量化和信噪比计算。实验结果表明,该微反射器零模波导器件的荧光检测信噪比达到119.6,约是仅有零模波导孔器件的4.27倍,有望在微弱荧光检测等领域实现应用。

作者贡献声明:

刘轩硕:模型建立,实验设计,论文构思和撰写;

李传宇:论文审核与指导,项目管理;

焦春笑:协助实验验证;

黄润虎:提供资源(搭建测试装置);

周连群:资源提供,项目管理;

郭振:论文指导及审核编辑。

参考文献:

[1] STRACK R. Profiling single molecules in solution

[J]. *Nature Methods*, 2024, 21(6): 928.

[2] DÍEZ E M, LOW P J, DÍEZ-PÉREZ I, *et al.* Advances in single-molecule junctions as tools for chem-

- ical and biochemical analysis [J]. *Nature Chemical Biology*, 2023, 15(5):600-614.
- [3] LI Y, ZHAO L, YAO Y, *et al.* Single-molecule nanotechnologies: an evolution in biological dynamics detection [J]. *ACS Applied Bio Materials*, 2019, 3(1): 68-85.
- [4] MOHAPATRA S, LIN C T, FENG X A, *et al.* Single-molecule analysis and engineering of DNA motors [J]. *Chemical Reviews*, 2020, 120: 36-78.
- [5] WHITE D S, SMITH M A, CHANDA B, *et al.* Strategies for overcoming the single-molecule concentration barrier [J]. *ACS Measurement Science Au*, 2023, 3(4): 239-257.
- [6] KIM S H. TIRF-based single-molecule detection of the reca presynaptic filament dynamics [J]. *Methods in Enzymology*, 2018, 600: 233-253.
- [7] LEVENE J M, KORLACH J, TURNER W S, *et al.* Zero-mode waveguides for single-molecule analysis at high Concentrations [J]. *Science*, 2003, 299 (5607): 682-686.
- [8] LARKIN J, HENLEY R Y, JADHAV V, *et al.* Length-independent DNA packing into nanopore zero-mode waveguides for low-input DNA sequencing [J]. *Nature Nanotechnology*, 2017, 12(12): 1169-1175.
- [9] BURKE J, ROCHA J, FEDAK R, *et al.* High throughput multiomic analysis for human genomics on PacBio Revio system [J]. *European Journal of Human Genetics*, 2024, 32: 631.
- [10] WANG L, ZANG P L, LI J Z, *et al.* Single effective complex loading into zero-mode waveguides optimized with fluorescence evaluation at quenching and accumulation checkpoints [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2024, 16 (20) : 25676-25685
- [11] GAO Q X, ZANG P L, LI J Z, *et al.* Revealing the binding events of single proteins on exosomes using nanocavity antennas beyond zero-mode waveguides [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2023, 15(42): 49511-49526.
- [12] BAEK S, HAN D, KWON S R, *et al.* Electrochemical zero-mode waveguide potential-dependent fluorescence of glutathione reductase at single-molecule occupancy [J]. *Analytical Chemistry*, 2022, 94(9): 3970-3977.
- [13] KUSCHKE S, THON S, SATTLER C, *et al.* cAMP binding to closed pacemaker ion channels is cooperative [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(9): e2315132121.
- [14] THOMAS P, SATOKO Y, DOMINIQUE F. DNA-guided delivery of single molecules into zero-mode waveguides [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9(36): 30561-30566.
- [15] YANG S R, KLUGHAMMER N, BARTH A, *et al.* Zero-mode waveguide nanowells for single-molecule detection in living cells [J]. *ACS Nano*, 2023, 17(20): 20179-20193.
- [16] BAIBAKOV M, BARULIN A, ROY P, *et al.* Zero-mode waveguides can be made better: fluorescence enhancement with rectangular aluminum nanoapertures from the visible to the deep ultraviolet [J]. *Nanoscale Advances*, 2020, 2(9): 4153-4160.
- [17] WAYNE Y, MADELEINE D V, CHRISTIAN P, *et al.* FIB-milled plasmonic nanoapertures allow for long trapping times of individual proteins [J]. *iScience*, 2021, 24(11): 103237.
- [18] PONZELLINI P, ZAMBRANA-PUYALTO X, MACCAFERRI N, *et al.* Plasmonic zero mode waveguide for highly confined and enhanced fluorescence emission [J]. *Nanoscale*, 2018, 10 (36) : 17362-17369.
- [19] 俞鹏飞, 付博文, 李传宇, 等. 倏逝场照明的集成零模波导纳米孔芯片 [J]. *光学 精密工程*, 2022, 30 (1): 62-70.
- YU P F, FU B W, LI CH Y, *et al.* Integrated zero-mode waveguide nanopore chip illuminated by evanescent field [J]. *Optics and Precision Engineering*, 2022, 30(1): 62-70. (in Chinese)
- [20] ABHAY K, HONGRU D, YUEBING Z, Enhancing single-molecule fluorescence spectroscopy with simple and robust hybrid nanoapertures [J].

ACS Photonics, 2021, 8(6): 1673-1682.

[21] EID J, FEHR A, GRAY J, *et al.* Real-time

DNA sequencing from single polymerase molecules

[J]. *Science*, 2009, 323(5910): 133-138.

作者简介:



刘轩硕(2000—),男,吉林长春人,硕士研究生,2022年于长春理工大学获得学士学位,主要从事微纳光学器件与微纳加工工艺方面的研究。E-mail: lxs0514@mail.ustc.edu.cn

通讯作者:



郭 振(1984—),男,宁夏隆德人,博士,研究员,博士生导师,主要研究方向为微纳米材料组装及光电器件设计、组装,集成光电芯片设计及制造。E-mail: guozhen@sibet.ac.cn

通讯作者:



周连群(1981—),男,山东金乡人,博士,研究员,博士生导师,主要研究方向为微纳生物传感器及系统。E-mail: zhoulq@sibet.ac.cn