KNO-1001-3905

تشخیص گلوکز خاص با طیف‌سنجی رامان بر اساس فیبر کریستال فوتونی

مهران کریمیان‌ریزی [1] mehrankarimian97@ms.tabrozu.ac.ir
مریم فریور [2] farivar.maryam@yahoo.com

[1] کارشناسی ارشد مهندسی پزشکی دانشگاه تبریز، ایران
[2] مربی سازمان‌آموزش فنی‌وحرفه‌ای کشور، اصفهان، ایران

چکیده: این مقاله اولین گام را در جهت توسعه حسگر زیستی گلوکز بر اساس طیف سنجی رامان و کاوشگر فیبر کریستال فوتونی (PCF) گزارش می‌دهد. از نظر تاریخی، تشخیص مستقیم گلوکز توسط طیف سنجی رامان به دلیل سطح مقطع پراکندگی رامان، بسیار چالش برانگیز بوده است. در این کار، تشخیص کمی گلوکز رامان در محدوده غلظت فیزیولوژیکی (۰ تا ۲۵ میلی مولار) با قدرت لیزر کم (۲ میلی وات)، زمان ادغام کوتاه (۳۰ ثانیه) و حجم نمونه گیری بسیار کم (~ 50 nL) با استفاده از پروب PCF پر از مایع و حساس است. به عنوان اثبات مفهوم، ما همچنین ویژگی مولکولی این تکنیک را در حضور قند رقیب، مانند فروکتوز نشان می‌دهیم. حساسیت بالا، انعطاف پذیری، تکرارپذیری، هزینه کم، حجم نمونه برداری کوچک و قابلیت سنجش از راه دور، PCF را به یک پلتفرم بسیار قدرتمند برای تشخیص گلوکز بالقوه بر اساس طیف سنجی رامان تبدیل می‌کند.

کلید واژه: تشخیص گلوکز، طیف‌سنجی رامان، فیبر کریستال فوتونیکی، حسگر فیبر

۱. مقدمه

دیابت شیرین (انواع I و II) یک بیماری همه گیر است که در حال حاضر جهان را فرا گرفته است و بیش از ۱۷۱ میلیون نفر در سراسر جهان (۲٫۸٪ از جمعیت) را درگیر کرده است و سالانه بیش از ۱۳۲ میلیارد دلار برای ایالات متحده هزینه دارد. پیش بینی می‌شود که تعداد بیماران به سرعت به ۳۶۶ میلیون نفر تا سال ۲۰۳۰ افزایش یابد [۱]. اگرچه هیچ درمان شناخته شده‌ای برای دیابت وجود ندارد، اما دیابتی‌ها سطح قند خون خود را به روش‌های مختلف برای حفظ سلامتی خود کنترل می‌کنند، از جمله نظارت روزانه، رژیم غذایی، ورزش و استفاده از داروها (انسولین در مورد نوع اول، داروهای خوراکی و همچنین پتانسیل مصرف انسولین در نوع. II)به خوبی شناخته شده است که هنگامی که بدن قادر به تولید انسولین نیست، اختلال متابولیک باعث می‌شود غلظت گلوکز خون از محدوده طبیعی ۴٫۴-۶٫۶ میلی مولار خارج شود. بنابراین، تشخیص و مدیریت دیابت نیاز به اندازه گیری مکرر سطح قند خون دارد. در حقیقت، حسگرهای زیستی گلوکز ۸۵ درصد از کل بازار حسگرهای زیستی را به دلیل جمعیت زیاد دیابتی‌ها تشکیل می‌دهند [۲]. رایج ترین فناوری نظارت بر گلوکز شامل "ضربه‌های انگشتی" است که تکامل پراکسید هیدروژن ناشی از اکسیداسیون گلوکز با گلوکز اکسیداز را کنترل می‌کند. با این حال، این یک تشخیص الکتروشیمیایی غیر مستقیم است و برای نمونه گیری ناراحت کننده نیست [۲]. بنابراین، توسعه یک سیستم تشخیص گلوکز که مخصوص مولکول‌ها، حساس، قابل اعتماد، انعطاف پذیر، مقرون به صرفه و مناسب است در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب کرده است. در میان تکنیک‌های حسگر زیستی، حسگرهای زیستی نوری جذاب هستند زیرا معمولاً حساس هستند، غالباً غیرتهاجمی هستند، در برخی موارد مختص مولکول ها و هزینه نسبتاً پایینی دارند. در گذشته، چندین روش نوری برای تشخیص گلوکز ایجاد شده است [۳]. یک تکنیک، شامل جذب مادون قرمز میانی، حساسیت به دما و pH را نشان می‌دهد و تداخل جذب آب را نشان می‌دهد [۴-۶]. پلاریمتری

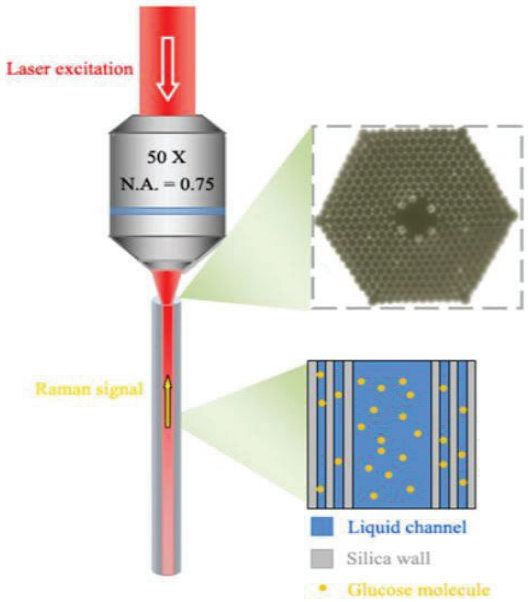
لیزری یکی دیگر از روش‌های تشخیص گلوکز است که در آن نور قطبی از طریق مایع آب چشم عبور می‌کند و قطبش توسط مولکول‌هایی مانند گلوکز می‌چرخد [۷]. با این حال، این روش دارای اشکالاتی مانند چرخش قطبش توسط مولکول‌های دیگر به غیر از گلوکز است. علاوه بر این، روش‌های تشخیصی برای نظارت بر تغییرات فلورسانس مولکول‌های رنگ حاوی اسیدهای آریل بورونیک هنگام اتصال به گلوکز توسعه داده شده است [۸، ۹]. با این حال، مولکول‌هایی با ساختار یا خواص مشابه گلوکز، مانند قندهای دیگر مانند فروکتوز، می‌توانند بر تشخیص خود گلوکز تأثیر منفی بگذارند. در مقایسه با سایر تکنیک‌های نوری، طیف سنجی Raman مزیت منحصر به فرد ویژگی مولکولی را ارائه می-دهد و اطلاعات "اثر انگشت" را در مورد مولکول‌های خاص ارائه می‌دهد، زیرا هر مولکول مجموعه‌ای از حالت‌های ارتعاشی منحصر به فرد خود را دارد [۱۰]. با این حال، سیگنال‌های رامان معمولاً ضعیف هستند و تشخیص یک آنالیت با غلظت کم مشکل است. تشخیص رامان گلوکز در غلظت های فیزیولوژیکی به قدرت لیزر بالا و زمان ادغام طولانی (به ترتیب معمولاً به ترتیب ۲۵۰ میلی وات و ۵ دقیقه) نیاز دارد. این سطح از قرار گرفتن در معرض لیزر به طور قابل توجهی برای بدن انسان زیاد است و برای اندازه گیری های بالینی عملی نیست [۱۱،۱۲]. یکی از روش‌های امیدوارکننده برای غلبه بر این مشکلات، استفاده از سطح فلز نانوساختار برای افزایش سیگنال گلوکز رامان است که به پراکندگی رامان افزایش یافته سطح (SERS) معروف است [۱۳، ۱۴]. ون دوین و همکارانش کار گسترده ای در زمینه تشخیص گلوکز SERS انجام داده اند. در مطالعه خود، SERS با موفقیت برای تشخیص گلوکز در غلظت های فیزیولوژیکی با استفاده از تیول‌ها برای لنگر زدن گلوکز به یک لایه نقره‌ای روی لایه نانوسفرها [۱۵-۱۹] استفاده شده است. در مطالعه‌ای دیگر، Dinish et al. [۲۰] یک لایه نانوگاپ SERS را با تکنیک لیتوگرافی عمیق UV برای سنجش گلوکز پیاده سازی کرد. با این حال، دستیابی به قابلیت تکرارپذیری بالا، یکنواختی خوب و ثبات طولانی مدت برای لایه های SERS چالش برانگیز است.

علاوه بر این، ساخت بسترهای SERS زمان بر و گران است. علاوه بر این، سنجش گلوکز به زمان طولانی (معمولاً ۱۰ دقیقه) نیاز دارد تا مولکول ها به سطح فلز نزدیک شوند، که ذاتاً به کل زمان اندازه‌گیری می‌افزاید. یکی از راه حل های بالقوه برای مسائل فوق، استفاده از فیبر کریستال فوتونی (PCF) برای تشخیص گلوکز بر اساس طیف سنجی معمولی رامان است. از آنجا که اولین بار در دهه ۱۹۹۰ گزارش شد، [۲۱،۲۲]، PCF به عنوان یک سکوی قوی و امیدوار کننده برای تکنیک‌های مختلف حس نوری، از جمله جذب [۲۳، ۲۴]، فلورسانس [۲۵]، رامان [۲۶، ۲۷] و SERS [۳۵- ۲۸] ریزساختارهای منحصر به فرد کانال‌های هوایی تراز محوری در PCF نه تنها یک باند باند فوتونی برای محدود کردن نور داخل فیبر ایجاد می‌کند، بلکه منجر به تعامل قوی بین نور و آنالیز محلول می‌شود. یک مطالعه اخیر نشان داد که کاوشگرهای PCFمی‌توانند سیگنال رامان را در تشخیص رامان و SERS مولکول‌های رنگ تا ۵۰-۱۰۰ افزایش دهند [۳۳]. در این راستا، ما ایده PCF برای تشخیص گلوکز را گسترش می‌دهیم، که در طیف سنجی Raman بسیار چالش برانگیز بوده است. در اینجا، ما برای اولین بار، تشخیص مستقیم و کمی رامان گلوکز در محدوده غلظت فیزیولوژیکی با استفاده از یک کاوشگر جدید PCF پر از مایع را گزارش می‌کنیم. اندازه‌گیری‌ها تحت قدرت لیزر بسیار پایین‌تر (۲ میلی وات)، زمان ادغام کوتاه‌تر (۳۰ ثانیه) و حجم نمونه برداری کوچکتر (۵۰ نانولتر) نسبت به اندازه‌گیری‌های قبلی رامان انجام شد [۱۱، ۱۲]. علاوه بر این، ما ویژگی مولکولی این روش را در انگشت نگاری گلوکز و تمایز آن از مخلوط گلوکز-فروکتوز نشان می‌دهیم.

۲- بخش تجربی – مواد شیمیایی

D-Glucose از Fisher Scientific و Dfructose از Sigma Aldrich استفاده شده است. آب Milli-Q برای آماده‌سازی محلول‌های آنالیت در غلظت‌های مختلف در طول مطالعات استفاده شده است. تهیه پروب الیاف و اندازه‌گیری‌های رامان PCF از Crystal Fiber A/S (مدل AIR-6-800) مورد استفاده قرار گرفته است که مقطع آن در شکل ۱ نشان داده شده است. قطر هسته مرکزی حدود ۶ میکرومتر بود، طول جانبی آن کانال‌های روکش ۰,۷۵ میکرون و فاصله گام بین کانال‌های روکش ۱,۶ میکرون می‌باشد. یک قطعه PCF 8 سانتی متری در دو طرف آن با دقت بریده شد و یک سر آن به مدت ۱ دقیقه در محلول نمونه فرو رفت و با عمل مویرگی امکان پر شدن مجاری هوایی PCF را فراهم کرده است. سپس، انتهای غوطه‌ور برای اندازه‌گیری زیر میکروسکوپ رامان قرار داده شد. سیگنال‌های رامان با استفاده از سیستم Renishaw Raman (Renishaw Inc.، مدل RM2000) با یک لنز عینی ۵۰ پوندی در هندسه پراکندگی عقب

جمع آوری شده است و داده ها از مقالات جمع آوردی شده‌اند. لیزر تحریک در ۶۳۲,۸ نانومتر با قدرت لیزر ۲ مگاوات کار می‌کرد. زمان ادغام برای هر اندازه‌گیری رامان ۳۰ ثانیه بود. برای تشخیص قله، نور تحریک لیزری مستقیماً روی سطح محلول نمونه با همان قدرت لیزر و زمان ادغام متمرکز شد. تمام طیف‌های رامان ارائه شده در این مطالعه با اصلاح اولیه انجام شد.



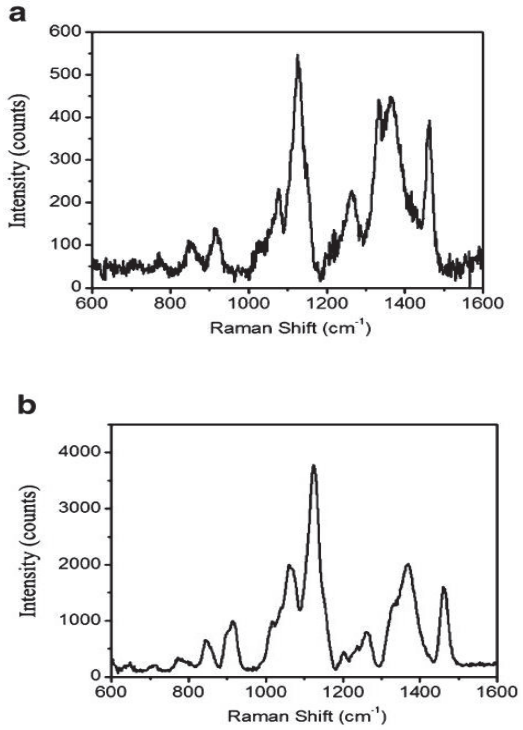
شکل ۱ شماتیک یک پروب PCF پر از مایع برای تشخیص گلوکز. بالا سمت راست نمای مقطعی کاوشگر PCF (ارائه شده توسط Crystal Fiber A/S). پایین سمت راست کانال‌های هوای PCF پر از محلول گلوکز

۴- بحث

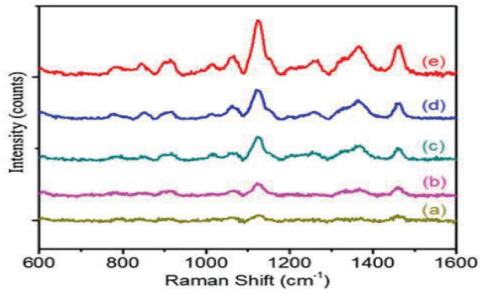
شکل ۱ شماتیک پروب PCF پر از مایع را که در تشخیص گلوکز آبی کار می‌کند نشان می‌دهد. به طور خاص، نور لیزر توسط لنز شیئی به PCF متصل شد و متعاقباً به دلیل اثر باند فوتونی فوتونی و مایع درون کانال‌های فیبر، داخل PCF هدایت شد است[۳۳]. تجزیه و تحلیل دقیق‌تر انتشار نور در داخل یک PCF پر از مایع را می‌توان در [۳۳] یافت. با محدود کردن نور لیزر و محلول نمونه در طول فیبر، می‌توان حجم متقابل لیزر - آنالیت بسیار بیشتری را در مقایسه با تشخیص قله معمولی به دست آورد که در آن حجم موثر توسط اندازه نقطه نور لیزر محدود می‌شود. جهت جانبی و عمق تمرکز در جهت طولی مشابه نور لیزری تحریک، سیگنال پراکنده رامان نیز محدود شده و (تا حدی) در PCF پر از مایع در طیف سنج رامان پخش می‌شود، که منجر به کارایی جمع آوری بالاتر از تشخیص فله می‌شود. بنابراین، به طور معمول، پروب PCF پر شده با مایع می‌تواند حساسیت را تا ۵۰-۱۰۰ برابر در مقایسه با تشخیص فله افزایش دهد [۳۳]. لازم به ذکر است که در این آزمایش، آب بندی کانال‌های روکش PCF برای ایجاد PCF هسته مایع، که به طور گسترده در گزارش‌های قبلی تشخیص PCF SERS [۲۹، ۳۱-۳۵] استفاده شده است، ضروری نیست. این به این دلیل است که هیچ نگرانی در مورد زمینه بزرگ ایجاد شده توسط برهم کنش بین نانوذرات فلزی و دیواره های سیلیس وجود ندارد که در آزمایش SERS وجود دارد [۳۳]. به این ترتیب، آماده سازی کاوشگر PCF بسیار ساده شده است. همچنین، طول معمولی فیبر ۸ سانتی متر انتخاب شده است که نه تنها برای جابجایی آسان بلکه به اندازه کافی بزرگ است تا سیگنال اشباع شده رامان را دریافت کند. شکل ۲ طیف رامان محلول های گلوکز را که در تشخیص قله و با استفاده از PCF پر از مایع در غلظت های مختلف گلوکز به دست آمده نشان می‌دهد. طیف‌ها قله‌های مشخص رامان گلوکز را نشان می‌دهند که با طیف استاندارد مطابقت دارند [۱۸]. با درنظر گرفتن قله اصلی رامان در ۱۲۷۲ سانتی متر به عنوان مرجع، PCF پر از مایع به شدت سیگنال ۳۶۴۷ (گام) در غلظت ۵۰ میلی مولار می‌رسد، در حالی که طرح تشخیص انبوه تنها شدت ۵۲۵ (گام) در غلظت ۱میلی مولار. واحدهای مورد استفاده در این دو اندازه‌گیری یکسان هستند. افزایش حساسیت برای PCF پر از مایع در تشخیص گلوکز ۱۳۹ مطابق با نتایج قبلی ما محاسبه شده است [۳۲، ۳۳]. با توجه به شدت سیگنال پایین در تشخیص انبوه، که مشابه مطالعات قبلی است و ناشی از سطح مقطع پراکندگی ذاتی رامان از گلوکز است، بنابراین پیش بردن محدودیت تشخیص گلوکز به محدوده غلظت فیزیولوژیکی (۰-۲۵ میلی مولار) بسیار زیاد است. مشکل است و عموماً نیاز به قدرت لیزر بالا و زمان ادغام طولانی دارد که برای اندازه‌گیری‌های عملی مطلوب نیست [۱۱، ۱۲]. نکته مهم این است که پروب PCF پر شده با مایع دو مرتبه حساسیت بیشتری در مقایسه با روش تشخیص رایج رامان نشان می‌دهد و حد تشخیص در محدوده غلظت فیزیولوژیکی گلوکز است. همانطور که در شکل ۳ نشان داده شده است، یک سری اندازه‌گیری محلول گلوکز رامان در غلظت‌های مختلف فیزیولوژیکی از جمله ۱، ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۵ میلی مولار انجام شد. بدیهی است که قله‌های اصلی گلوکز رامان شامل ۱,۰۶۵، ۱,۱۲۷، و ۱,۴۵۹ سانتی متر در غلظت های ۱ میلی مولار قابل مشاهده است. شدت رامان وابسته به

غلظت گلوکز در شکل ۴ با استفاده از قله قوی رامان در ۱۱۷۲ سانتی متر در شکل یک رسم شده است. یک رابطه خطی روشن بین شدت رامان و غلظت مشهود است، که برای اندازه گیری کمی سطح گلوکز بسیار مهم است. همچنین، پنج اندازه‌گیری برای هر نمونه PCF در غلظت‌های مختلف انجام شد. نشان داده شده است که تغییرات سیگنال رامان تنها ۰/۶ در غلظت ۱۵ میلی مولار است که عمدتا به دلیل نوسان قدرت لیزر، سر و صدای سیستم و تغییر جزئی در موقعیت PCF در زیر میکروسکوپ است. نتایج فوق تشخیص گلوکز را در غلظت های فیزیولوژیکی با طیف سنجی رامان، با کمترین قدرت لیزر (۲ میلی وات) و کوتاه ترین زمان ادغام (۳۰ ثانیه) نشان می‌دهد. این سطح عملکرد قابل مقایسه و حتی پایین‌تر از پروتکل های SERS گزارش شده است [۱۵-۲۰]. علاوه بر این، روش تشخیص PCF دارای مزایای زیر است: (۱) تشخیص PCF بدون یکنواختی و مسائل ناپایداری بستر (مشکلات رایج در تشخیص SERS) بسیار قابل تکرار است، بنابراین مشخصه کمی غلظت گلوکز را ممکن می‌سازد. (۲) آماده سازی و اندازه-گیری پروب PCF ساده‌تر از تشخیص SERS است که شامل مراحل پیچیده و زمان بری مانند ساخت بستر SERS و جذب آنالیت می‌شود. (۳) حجم نمونه مورد نیاز بسیار کم است. حداکثر حجم نمونه برداری با در نظر گرفتن حجم کل کانال‌های هوا در PCF 50 نانولتر برآورد شده است.

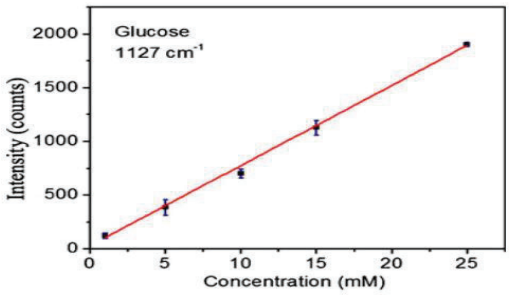
حجم نمونه برداری موثر کمتر از حداکثر مقدار است [۳۳]. (۴) مشابه دیگر سنسورهای فیبر، کاوشگر PCF دارای مزایای منحصر به فرد انعطاف پذیری و قابلیت سنجش از راه دور بالقوه است. برای نشان دادن ویژگی مولکولی طیف سنجی Raman با کاوشگر مایع PCF، ما فروکتوز را به عنوان قند رقیب در محلول انتخاب کردیم. شکل ۵ به ترتیب طیف رامان گلوکز (۱۰ میلی مولار)، فروکتوز (۱۰ میلی مولار) و مخلوطی از گلوکز (۵ میلی مولار) و فروکتوز (۵ میلی مولار) را نشان می‌دهد. طیف رامان گلوکز و فروکتوز را می‌توان به راحتی تشخیص داد و با گزارشات قبلی سازگار است [۱۱، ۳۶]. سیگنال رامان مخلوط تقریباً نیمی از مجموع سیگنال-های رامان جداگانه این دو مولکول در ۱۰ میلی مولار است، زیرا غلظت‌ها به میزان ۲ کاهش می‌یابد. این کار نشان می‌دهد که کاوشگر PCF می‌تواند گلوکز را در غلظت‌های فیزیولوژیکی به خوبی تشخیص دهد. به عنوان اثر گلوکز و آن را از فروکتوز متمایز کنید. اجرای این روش PCF در سرم یا نمونه خون به وضوح مورد توجه است، اما بسیار پیچیده‌تر است و در مرحله بعدی دنبال خواهد شد. مطالعه اخیر توسط تانی و همکاران [۳۷] نتایج امیدوار کننده‌ای در مورد عملکرد طرح PCF در نمونه‌های سرم نشان داده است. علاوه بر این، استفاده از مجموعه داده‌های طیف سنجی Raman با ابعاد بالا در چنین مایعات بیولوژیکی بسیار پیچیده است و یک روش طبقه بندی مناسب، مانند تجزیه و تحلیل اجزای اصلی، در مطالعات آینده اعمال می شود [۳۸،۳۹].



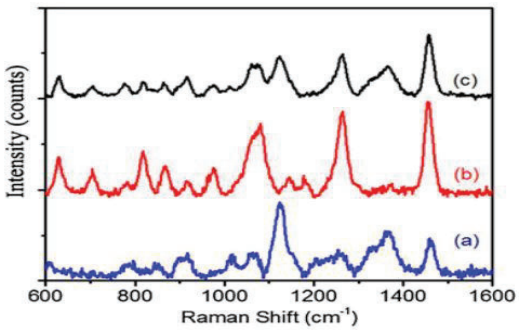
شکل ۲ طیف رامان محلول های گلوکز جمع آوری شده توسط طیف سنجی معمولی رامان در غلظت گلوکز ۱میلی مولار (a) و پروب PCF مایع پر شده در غلظت گلوکز ۵۰ میلی مولار (b)



شکل ۳ طیف رامان محلول‌های گلوکز جمع آوری شده توسط کاوشگر مایع PCF در غلظت‌های مختلف: ۱ میلی مولار (a)، ۵ میلی مولار (ب)، ۱۰ میلی مولار (ج)، ۱۵ میلی متر (د)، ۲۵ میلی مولار (ه)



شکل ۴ شدت رامان وابسته به غلظت گلوکز ($1/127 \times cm^{-1}$) که توسط کاوشگر PCF پر از مایع اندازه‌گیری می‌شود. هر داده پنج اندازه گیری را برای هر نمونه PCF نشان می‌دهد. هر نوار خطا انحراف استاندارد را نشان می‌دهد



شکل ۵ طیف رامان گلوکز (۱۰ میلی مولار) (الف)، فروکتوز (۱۰ میلی مولار) (ب)، و مخلوطی از گلوکز (۵ میلی مولار) و فروکتوز (۵ میلی مولار) (ج) اندازه‌گیری شده بوسیله کاوشگر PCF پر از مایع

۵- نتیجه‌گیری

به طور خلاصه، ما نشان داده ایم که PCF یک ابزار قدرتمند برای تشخیص کمی گلوکز در محدوده غلظت فیزیولوژیکی مربوطه با استفاده از طیف سنجی Raman است. با توجه به حساسیت بالا و فشردگی پروب PCF پر شده با مایع، اندازه‌گیری‌ها را می‌توان تحت قدرت لیزر کم (۲ میلی وات)، زمان ادغام کوتاه (۳۰ ثانیه) و حجم نمونه‌گیری کوچک (۵۰ نانولتر) انجام داد. ویژگی مولکولی این روش تشخیص گلوکز را در محلول مخلوط گلوکز-فروکتوز امکان پذیر می‌کند. با بهینه سازی طراحی کاوشگر PCF جهت به حداقل رساندن جذب و اتلاف انتشار، می‌توان به بهبود بیشتر در حد تشخیص دست یافت. علاوه بر این، پروب PCF را می‌توان با تکنیک‌های SERS برای افزایش حساسیت ادغام کرد، که برای تشخیص بالقوه گلوکز در ادرار، اشک یا عرق مهم است. علاوه بر این، اجرای بالقوه یک سیستم قابل حمل PCF Raman برای نظارت بر بالینی گلوکز مهم خواهد بود. [۴۰]

۶- منابع

[1] Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (2004) Diabetes Care 27:1047–1053
[2]WangJ (2008) Chem Rev 108:814–825
[3] Steffes PG(1999)Diabetes Technol Ther 1:129–133
[41] Klonoff DC, Braig J, Sterling B, Kramer C, Goldberger D,Trebino R (1998) IEEE LEOS Newsletter 12:13–14
[5] Lambrecht A, Beyer T, Hebestreit K, Mischler R, Petrich W(2006) Appl Spectrosc 60:729736
[6] Vrančić C, Fomichova A, Gretz N, Herrmann C, Hoecker S, PucciA, Petrich W (2011) Analyst 136:1192–1198
[7] Cameron BD, Gorde HW, Satheesan B, Cote GL (1999) DiabetesTechnol Ther 1:125–143
[8] Russell RJ, Pishko MV, Gefrides CC, McShane MJ, Cote GL(1999) Anal Chem 71:3126–3132
[9] Tong A, Yamauchi A, Hayashita T, Zhang Z, Smith B, Teramae N(2001) Anal Chem73:1530–1536
[10] Schrader B, Bougeard D (1995) Infrared and Raman spectroscopy: methods and applications.Weinheim,VCH,787pp
[11] Berger AJ, Koo TW, Itzkan I, Horowitz G, Feld MS (1999) ApplOpt 38:2916–2926
[12]LambertJ,Storrie-LombardiM,BorchertM(1998)IEEELEOSNewsletter12:19–22
[13] Campion A, Kambhampati P (1998) Chem Soc Rev 27:241–250
[14] Kneipp K, Kneipp H, Itzkan I, Dasari RR, Feld MS (2002) J Phys:Condens Matter 14:R597–R624
[15] Shafer-Peltier KE, Haynes CL, Glucksberg MR, Van Duyne RP(2003) J Am Chem Soc 125:588–593
[16] Yonzon CR, Haynes CL, Zhang XY, Walsh JT, Van Duyne RP(2004) Anal Chem 76:78–85
[17] Stuart DA, Yonzon CR, Zhang X, Lyandres O, Shah NC,Glucksberg MR, Walsh JT, Van DuyneRP(2005)AnalChem77:4013–4019
[18] Lyandres O, Yuen JM, Shah NC, Van Duyne RP, Walsh JT,Glucksberg MR (2008) Diabetes TechnolTher10:257–265
[19] Yuen JM, Shah NC, Walsh JT, Glucksberg MR, Duyne RP (2010)Anal Chem 82:8382–8385
[20] Dinish US, Yaw FC, Agarwal A, Olivo M (2011) BiosensBioelectron 26:1987–1992
[21]. Birks TA, Roberts PJ, Russell PSJ, Atkin DM, Shepherd TJ(1995) Electron Lett 31:1941–1943
[22] Cregan RF, Mangan BJ, Knight JC, Birks TA, Russell PSJ,Roberts PJ, Allan DC (1999) Science285:1537–1539
[23] Ritari T, Tuominen J, Ludvigsen H, Petersen JC, SorensenT, Hansen TP, Simonsen HR (2004)OptExpress12:4080–4087
[24] Jensen JB, Pedersen LH, Hoiby PE, Nielsen LB,

Hansen TP,Folkenberg JR, Riishede J, Noordegraaf D, Nielsen K, Carlsen A,Biarkley A (2004) Opt Lett 29:1974–1976
[25] Smolka S, Barth M, Benson O (2007) Appl Phys Lett 90:111101
[26] Konorov SO, Addison CJ, Schulze HG, Turner RFB, Blades MW(2006) Opt Lett 31:1911–1913
[27]PristinskiD,DuH(2006)OptLett31:3246–3248
[28] Amezua-Correa A, Yang J, Finlayson CE, Peacock AC, Hayes JR,Sazio PJA, Baumberg JJ,HowdleSM(2007)AdvFunctMater14:2024–2030
[29] Han Y, Tan S, Oo MKK, Pristinski D, Sukhishvili S, Du H (2010)Adv Mater 22:2647 2651
[30] Yan H, Liu J, Yang C, Jin G, Gu C, Hou L (2008) Opt Express16:8300–8305
[31] Zhang Y, Shi C, Gu C, Seballos L, Zhang JZ (2007) Appl PhysLett 90:193504
[32] Shi C, Lu C, Gu C, Tian L, Newhouse R, Chen S, Zhang JZ(2008) Appl Phys Lett93:153101
[33] Yang X, Shi C, Wheeler D, Newhouse R, Chen B, Zhang JZ, GuC (2010) J Opt Soc AmA977–984
[34] Yang X, Shi C, Newhouse R, Zhang JZ, Gu C (2011) Int J Opt2011:754610
[35] Yang X, Gu C, Qian F, Li Y, Zhang JZ (2011) Anal Chem83:5888–5894
[36] Mathlouthi M, Luu DV (1980) Carbohydr Res 78:225–233
[37] Khetani A, Tiwari VS, Harb A, Anis H (2011) Opt Express19:15244–15254
[38] Patel II, Martin FL (2010) Analyst 135:3060–3069
[39] Patell II, Trevisan J, Singh PB, Nicholson CM, Krishnan RK,Matanhelia SS, Martin FL (2011)AnalBioanalChem401:969–982
[40] Yang X, Tanaka Z, Newhouse R, Xu Q, Chen B, Chen S, ZhangJZ, Gu C (2010) Rev Sci Instrum 81:123103