用于苯妥英治疗药物监测的中红外锗覆硅波导传感器

David J. Rowe[*+]、*Siyu Chen*[+]、*Mihai-Adrian Panainte*[^]、*Callum J. Stirling*[+]、*Pin Dong*[o]、*Monika Bakalarz*[+]、*Hanuushah Vizabaskaran*[+]、*Glenn Churchill*[+]、*Weilin Jin*[+]、*Georgia Mourkioti*[+]、*Martin Ebert*[+]、*Graham T. Reed*[+]、*Saul N. Faust*[^]、*James S. Wilkinson*[+]、*Milos Nedeljkovic*[+]、*Daniel R. Owens*[^] 和 *Goran Z. Mashanovich*[+]。

[+] 光电子研究中心，南安普顿大学，南安普顿 SO17 1BJ，英国[^] 医学院与生命科学研究所，南安普顿大学，南安普顿 SO16 6YD，以及 NIHR 南安普顿临床研究设施与生物医学研究中心，南安普顿大学医院 NHS 基金会信托，南安普顿 SO16 6YD，英国[o] 物理、工程与技术学院，约克大学，赫斯灵顿，约克 YO10 5DD，英国

关键词：中红外光子学、治疗药物监测、生物传感、红外光谱学、可调谐二极管激光光谱学。

摘要 我们报告了用于治疗药物监测（TDM）的倏逝波中红外锗覆硅波导传感器的设计、制造与表征。治疗药物监测需要快速、准确地定量测定血清药物浓度，但现有临床检测依赖于

实验室仪器，这限制了即时检测部署。本研究采用可调谐二极管激光吸收光谱，在 λ = 5.6–6.0 μm 光谱区域分析抗癫痫药物苯妥英的干燥样品。对于经萃取的样品，检测限达到 2.20 mg/L；这些样品先将苯妥英加入人血清中，随后通过液液萃取将其分离。该检测限显著低于苯妥英 10–20 mg/L 的治疗窗，因此能够检测低于治疗浓度的样品。同时，传感器在浓度最高达 40 mg/L 时仍保持稳定的剂量依赖性响应，展现出对治疗窗内及高于治疗上限的浓度进行定量测定的能力。这验证了硅光子学用于生物医学红外光谱学的可行性，可服务于接受药物治疗且血清药物浓度过高或过低的患者。这些结果凸显了中红外集成光子学作为紧凑、可扩展的即时检测治疗药物监测平台基础的潜力。

引言 治疗药物监测（TDM）是测量接受药物治疗的患者血清中药物浓度的过程，旨在确保给药剂量安全有效。临床医生可据此调整药物剂量和给药时间，具体取决于药物浓度是过高还是过低。对于治疗窗狭窄且可能导致毒性的药物，这一点尤为重要，例如用于治疗癫痫的抗惊厥药苯妥英。

用于开展治疗药物监测的传统分析方法通常采用色谱法和质谱法等实验室技术。这些方法需要依托集中式基础设施和专业人员来处理样本并操作设备。这些方法的批处理效率很高，可以同时处理大量样本，但通常会导致

常规检测延迟数小时[1]。免疫分析试剂盒通过逐个检测患者样本缩短了周转时间，但存在特异性不足和交叉反应等问题[2]，且由于采用微孔板格式，仍然属于实验室检测方法。相比之下，非专业用户也能操作的即时检测方法可使临床医生直接在医院、初级保健机构或患者家中获取相关信息。对本地检测服务的这一需求，与英国政府当前推动英国国家医疗服务体系（NHS）服务从医院护理转向以社区为中心的服务供给的政策方向一致，旨在改善医疗服务可及性并减少对急症医疗机构的依赖[3]。

光学方法适合用于即时检测实施，因为与化学方法相比，光与样品相互作用更易于实现自动化和小型化。两种此类方法分别是表面增强拉曼光谱（SERS）和中红外（mid-IR）吸收光谱。

表面增强拉曼光谱利用局域表面等离激元共振的高强度电磁场，与靶分子发生强烈相互作用以实现检测，从而在治疗药物监测应用中获得较低的检测限[4-6]。然而，由于分析物需要在复杂的生物基质中占据纳米尺度等离激元共振，治疗药物监测所需的可重复性会受到显著影响[5]。此外，这种较小的重叠因不同药物在传感器表面上的竞争吸附而使多重检测变得困难[6]。

采用倏逝波导传感器进行中红外吸收光谱的研究，已探索其在蛋白质传感[7, 8]，（可用于癌症筛查）[9], 和非法药物监测[10]等方面的应用。研究人员将可卡因加入唾液中，并使用锗覆硅 (GoS) 波导通过单波长测量 ($\lambda = 5.8\ \mu m$) 检测到浓度为 500 mg/L 的可卡因

。这表明，中红外光子学可用于急诊医学中的药物过量检测[11], ，但其检测限远高于治疗药物监测的相关检测限。

我们选择采用集成光子学实现用于治疗药物监测（TDM）的中红外光谱学，因为该平台能够调节光与样品相互作用，以获得适当的灵敏度，同时使用远大于表面增强拉曼光谱（SERS）的相互作用体积，从而避免可重复性差和难以进行多重检测的问题。得益于微电子产业的制造方法，该平台可实现大规模生产，因此能够生产一次性换能器，而无需采用免疫分析所需的微孔板流程。这类微型传感器也无需配备液相色谱-质谱联用（LC-MS）所需大型昂贵设备的集中式实验室基础设施。

利用中红外光谱学分析生物流体的一个潜在问题是生物基质中的干扰物，尤其是水和蛋白质；二者在中红外区域都有宽而强的吸收[12]。在这项研究中，我们采用此前报道的提取方法提取疏水性药物[13], ，该方法可去除样品中的水和蛋白质，并将分析物分离到光谱特征干扰较少的溶剂中。尽管提取过程目前在实验室中进行，但我们正在开展工作，利用微流控平台实现这一流程的自动化。

治疗药物监测有助于医生将药物浓度维持在安全有效的治疗范围内，并根据每位患者的情况进行个体化调整。苯妥英就是一个很好的例子，因为其最低有效浓度与毒性水平之间的范围很窄。年龄、遗传因素、器官功能或其他药物等因素导致的个体差异，可能会使血清浓度出现显著变化。如果浓度过低，癫痫发作可能无法得到控制；如果过高，则存在显著的毒性风险，可能迅速引发神经系统症状，例如言语含糊

和意识混乱、心律失常，甚至死亡，尤其是在老年人或危重症患者中[14]。治疗药物监测能够在症状出现前，及早发现药物浓度不足或可能造成伤害的情况。苯妥英的治疗窗为 10 – 20 mg/L[15]。

方法 针对硫化锗材料平台，使用Lumerical（Ansys，美国）仿真设计了脊形波导。选用该材料平台是因为其具有宽透明范围。通过对脊宽进行参数扫描，设计了在可调谐激光源波长范围λ = 5.5 – 11 μm内实现单模运行的波导。由于一系列脊宽均满足该条件，故采用最大宽度3.0 μm，以获得最大模场约束，从而减少侧壁相互作用及相应的传播损耗。波导高度为3.2 μm，刻蚀深度为1.8 μm。渐缩边缘耦合器和波导弯曲部也在Lumerical中进行了仿真。锥形设计针对最小耦合损耗进行了优化，从波导宽度逐渐加宽至端面处的16 μm，锥形长度为3 mm。对于波导弯曲部，额外传播损耗与弯曲半径成反比，因此选择300 μm的最小弯曲半径，作为电路紧凑性与可接受的额外弯曲损耗之间的折中。仿真得到的额外弯曲损耗为：TM偏振下每个90°弯曲0.1 dB，TE偏振下每个90°弯曲0.54 dB。采用TM偏振是因为其与干燥在波导表面上的分析物之间的倏逝场相互作用更强。

芯片布局示意图如图1所示，蓝色阴影区域表示刻蚀区域。十五条脊形波导排列成嵌套阵列，使所有波导具有相同的总长度和90°弯曲次数，从而获得相同的传播损耗和耦合损耗。设计了一个流体约束区域，使沟槽环绕波导阵列的一部分，

旨在限制滴落在其中心的液滴扩散。每条波导在约束区域内都有不同的光学相互作用长度。

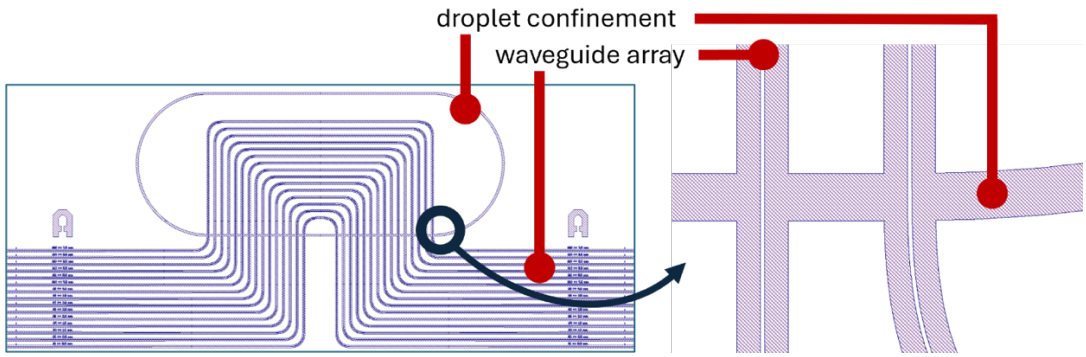


图1：光子集成电路示意图，显示波导阵列被流体约束沟槽部分环绕。蓝色区域表示刻入锗层的区域；白色区域表示未刻蚀的锗。

器件采用200 mm GoS晶圆制造，作为南安普顿大学CORNERSTONE多项目晶圆流片的一部分。图形采用深紫外光刻进行图案化，并采用电感耦合等离子体反应离子刻蚀进行刻蚀。波导脊与流体约束沟槽在同一步刻蚀中一并完成。刻蚀后的晶圆采用延性划片分割成芯片，所得端面光学质量足以满足要求，包括低粗糙度、低正面崩边、高平整度和高垂直度，从而实现向锥形耦合器的端面耦合[16]。

用于进行吸收光谱测量的装置示意图如图 2 所示。吸收测量采用一台 MIRcat 可调谐量子级联激光器（Daylight Solutions，美国）进行，该激光器以连续波模式运行，波长范围为 5.6–6.0 μm。选择这一范围是为了充分覆盖所关注的苯妥英吸收峰[13]，同时在其两侧包含狭窄的零吸收区，以便可靠地进行基线校正。此外，扫描范围足够窄，可实现激光源的快速波长

扫描。激光器的平均输出功率约为 450 mW（3R类），可能会损坏探测器和 FLIR Boson 中红外相机（FLIR，美国）。为降低这一风险，在激光器之后放置了楔形中性密度（ND）滤光片，以衰减光功率。楔形结构还有助于抑制光学系统内不需要的反向反射。

由于脊形波导专为 TM偏振工作而设计，以实现较强的表面相互作用，因此在中性密度滤光片之后放置了一片线偏振片，以确保入射光束具有较高的偏振纯度。随后，使用一枚放大倍率为 40× 、数值孔径为 0.5 的反射式物镜，将光束聚焦到波导输入锥形区，从而形成紧聚焦光斑，并提高光耦合进入波导的耦合效率。在波导的输出端，使用第二枚反射式物镜收集透射光，并将其引导至中红外相机。中红外相机拍摄的图像可用于确认量子级联激光器激发的是脊形波导中预期的导模，而非不需要的平板模。确认模式激发和对准正确后，使用可折叠反射镜将透射光束转向碲镉汞光电探测器（VIGO Photonics，波兰）；该探测器在峰值响应处的典型探测率 D* 为 ~4.0 × 109 cm·Hz1⁄2/W。随后进一步优化光学对准，以最大化光谱测量时检测到的功率。

所有光学元件均紧密布置，以避免在空气中进行不必要的光束传播，从而最大限度地减少与环境水蒸气的相互作用长度。该方法抑制了背景吸收特征，确保测量光谱主要由波导-分析物相互作用决定，而非环境因素造成。自由空间光程总长约为 120 cm。

进行光谱测量时，在确定优化后的对准状态后，激光器以恒定的 0.1 μm s^{-1} 扫描速率，在 5.6–6.0 μm 波长范围内进行线性扫描，从而建立时间与波长之间的确定性映射。在此条件下，记录的探测器信号表示光学吸收光谱的时域编码。为抑制由电子波动和残余干涉条纹引起的高频噪声，同时保留固有的吸收线形，对每次独立的波长扫描均采用低通滤波器（LPF）程序进行处理。滤波器截止频率根据该光谱区域内所关注的最窄吸收特征（约为 5 nm）进行选择；在所采用的扫描速率下，这对应于约 20 Hz 的特征时间频率。因此，选择 40 Hz 作为截止频率，以确保完整保留吸收轮廓，同时降低高频噪声。滤波采用五阶巴特沃斯滤波器，并进行零相位前向-后向处理，以避免相位失真或吸收特征的人为展宽。为进一步提高信噪比，在相同实验条件下重复进行 100 次波长扫描。随后对所有扫描得到的滤波后光谱进行平均，以降低不相关噪声，同时保持测量吸收特征的可重复性。该结果被视为一次测量。使用典型芯片测得 TDM芯片在 5.85 μm 波长处的总插入损耗为 16.2 dB。

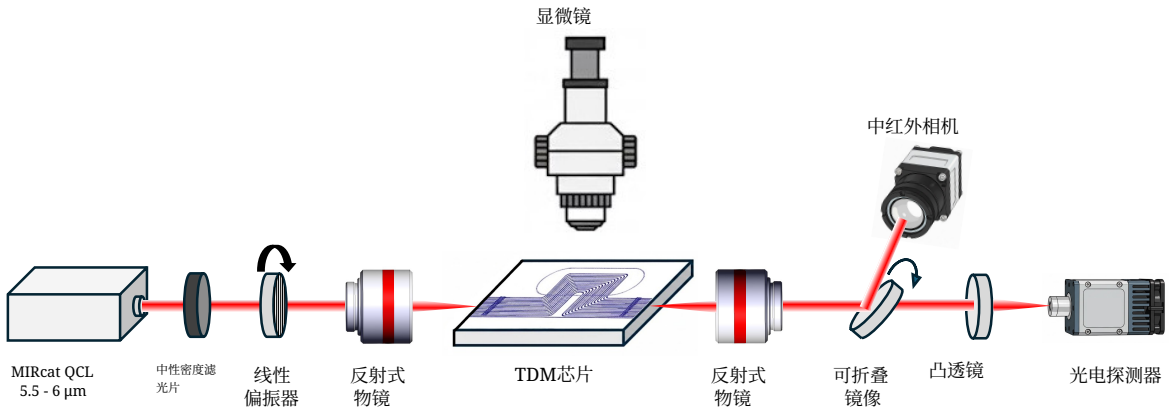


图2：用于进行吸收光谱的测量装置示意图。TDM芯片安装在三轴位移台上以便对准。

将苯妥英（纯度≥ 98%；Cayman Chemical，美国）配制于人血清（男性AB型血浆，美国来源，无菌过滤；默克，英国）中，浓度分别为5、10、20和40 mg/L。随后按照先前发表的方法[13]将溶液萃取至乙酸乙酯中。空白血清对照经历相同的萃取程序，但不添加苯妥英。

采用多步萃取从血清溶液中去除主要内源性干扰物，步骤可概括如下。首先加入氯化镁–硫酸葡聚糖钠溶液使脂蛋白沉淀，从而去除脂质结合组分。随后用饱和硫酸铵处理上清液，使白蛋白盐析析出，蛋白结合型苯妥英保留于其中；含有小分子水溶性分子的上清液被弃去。将白蛋白沉淀重新悬浮于水中，并用乙酸乙酯萃取两次，以分离苯妥英并去除残留蛋白质。合并有机萃取液并蒸发溶剂，将干燥残留物重新溶解于乙酸乙酯中以供后续分析。

每次测量时，首先测量每个波导的功率透射光谱，并记录参考光谱。在所有情况下，该参考光谱均对应于液滴沉积前洁净波导的透射光谱。对于含分析物的样品和空白血清对照，均采用相同的参考程序。

随后将0.5 μL样品移液至波导阵列上，并在环境条件下干燥。实际操作中，干燥耗时数秒。以相同方式对波导进行第二次测量，以获得样品光谱。吸光度按$10\log_{10}$计算，即以下两者之比

样品光谱与参考光谱。所有样品均一式三份测定；即，将每个样品的等分样品移液至三个波导阵列上并分别进行表征。每个等分样品均使用一个新的波导阵列进行表征。

系统噪声通过空白血清对照重复测量结果的标准差进行估算。为此，对每个波导中的三份空白血清对照等分样品，分别重复完整的测量流程二十次；每次流程均对 100 次扫描进行滤波并取平均，以获得单个光谱。

结果 为确定检测限（LoD）并观察其对波导相互作用长度的依赖性，我们对四个波导测量了提取的苯妥英样品。波导 6 的相互作用长度为l = 3.44 mm，波导 8 l = 4.44 mm，波导 10 l = 5.44 mm，波导 12 l = 6.44 mm。每个波导的总长度均为 11.79 mm。

图 3 展示了使用相互作用长度不同的波导测得的多种浓度提取苯妥英样品的吸光度光谱。实线表示平均光谱，阴影区域表示 ± 一个标准差，数据取自各样品的重复测量。实验装置自由空间光路中的水蒸气所产生的干涉条纹以灰色阴影区域标示。

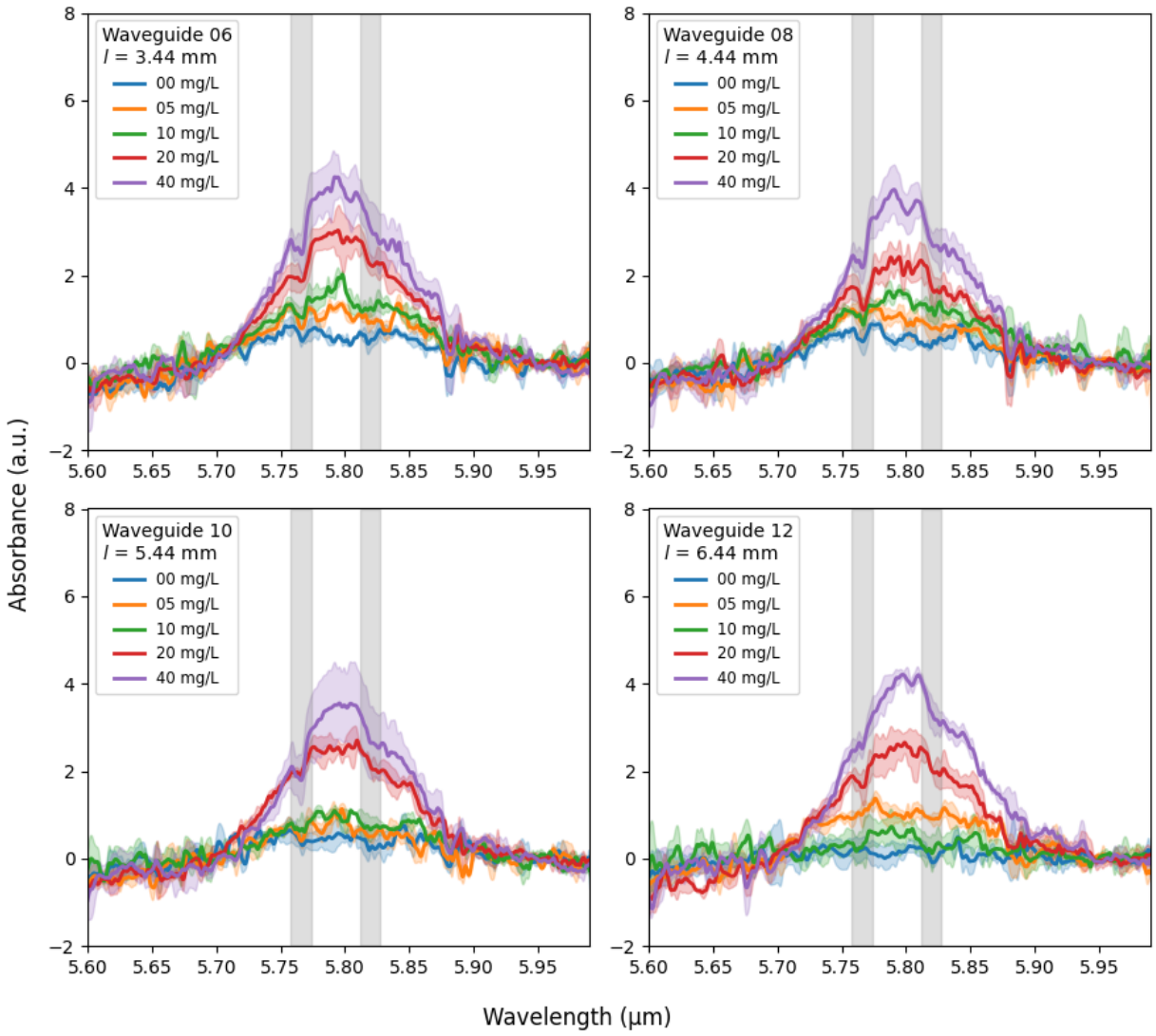


图 3：不同浓度的提取苯妥英的吸光度光谱。每个子图代表一种波导，对应不同的相互作用长度 *l*。误差棒表示对多个等分样品进行测量所得的 ± 一个标准差。零浓度曲线表示空白测量，即对未添加苯妥英的血清应用提取方案后进行的测量。灰色阴影区域表示大气水蒸气造成的干扰，在后续的曲线下面积计算中予以排除。

图4展示了图3中波长范围 5.71–5.87 μm 内曲线下面积（AUC）的积分结果；该范围涵盖苯妥英的主要吸收峰。结果以浓度为横坐标绘出，并分别展示了具有不同相互作用长度的波导。图3中以灰色阴影区域标示的水蒸气干扰带未纳入积分。对于图4中的每个子图，阴影区域的高度表示 3s噪声限，该值根据重复空白测量所得的AUC计算得出；其中，对三个空白样品等分样品各测量了20次。检测限（LoD）根据拟合线，取与该3s噪声限对应的浓度计算得出。

由于空白样品经历了完整的提取方案，干燥后仍有少量残留有机物质留在波导表面，形成了微弱但可重复的宽带吸光度背景。该背景未予扣除，因此在图4所示的校准曲线中表现为非零y轴截距。正因如此，提取检测限（LoD）时采用y轴截距作为3s噪声限。

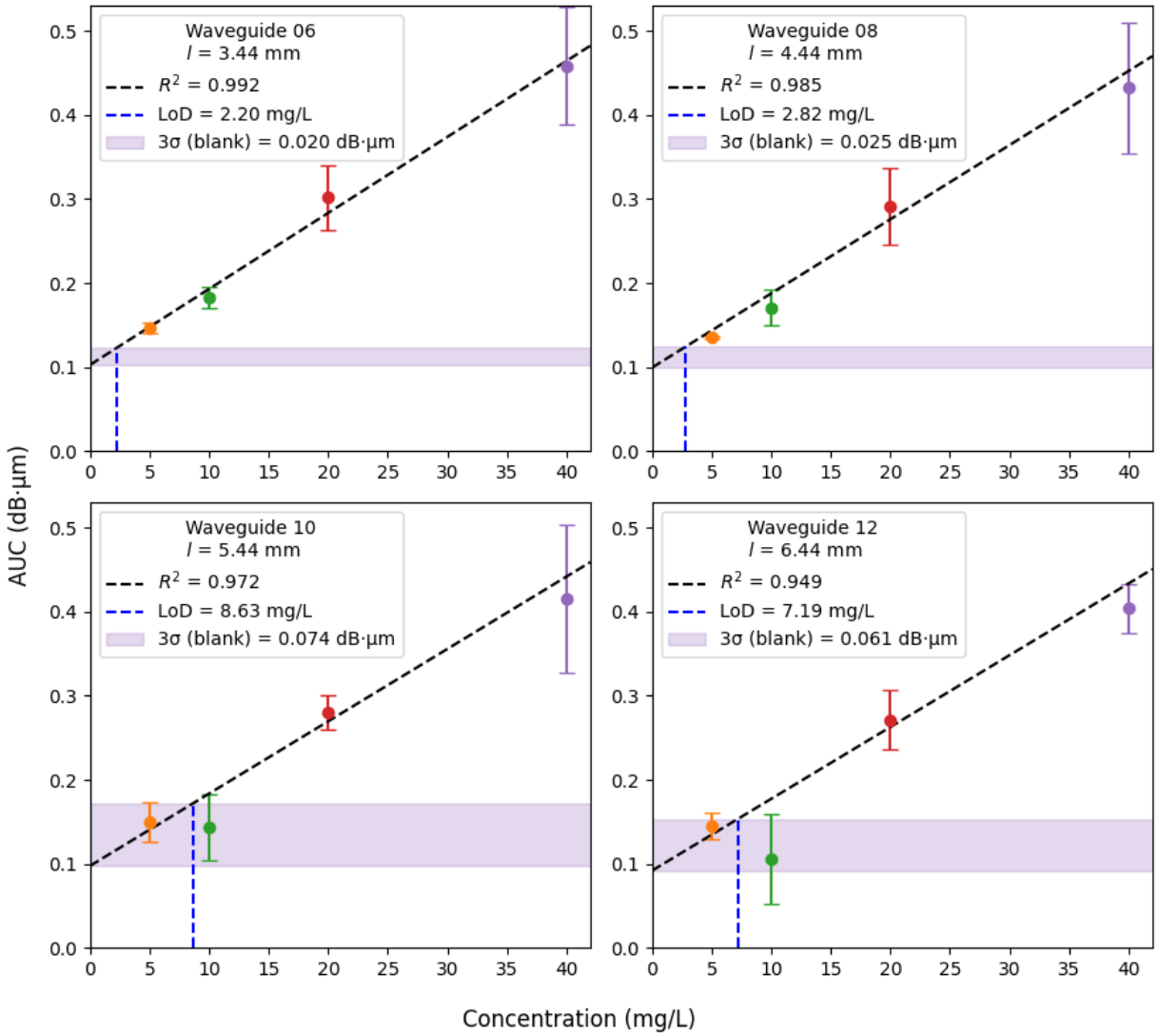


图4：提取的苯妥英的曲线下面积与浓度的关系。每个子图代表一条具有不同相互作用长度的波导。误差棒表示对多个等分样品进行测量所得结果的± 一个标准差。阴影区域的高度表示空白测量的3s噪声限。检测限（LoD）是通过计算校准曲线y轴截距上方曲线下面积等于3s噪声限时对应的浓度得出的。

图4显示，最短波导所达到的检测限低至2.20 mg/L，所有波导的检测限均低于9 mg/L，均低于10-20 mg/L的治疗范围。在该范围内未见浓度响应饱和，且在20 mg/L以上，浓度响应持续呈现线性，直至40 mg/L。

讨论 图4表明，就检测限、样品误差和测量噪声而言，检测提取苯妥英的最佳性能是使用最短的两个相互作用长度（波导6和8）获得的。最佳检测限为2.20 mg/L，显著低于苯妥英10–20 mg/L的治疗窗，表明该方法在临床上最可能出现的患者给药剂量不足情况下，对治疗药物监测具有适当的灵敏度。在测量精度范围内，浓度响应至少在40 mg/L以内呈现线性行为；由于提取过程后残留的痕量有机物、盐类和残留溶剂引起的非特异性吸收，零浓度截距偏移了0.1 dB·μm，如未加标样品所示（图3中的0 mg/L曲线）。虽然较低的检测限有助于识别低于治疗浓度，但高达40 mg/L的响应表明正常及高于治疗水平也可被定量，从而能够控制给药剂量，使浓度处于治疗范围内。

与此前报道的用于生物流体分析的中红外波导传感器相比，性能有所提升，这可能源于两个因素。首先，锗覆硅肋形波导具有较强的倏逝场重叠，因此与干燥分析物薄膜之间的相互作用强度较高。其次，提取方案去除了血清中的主要中红外干扰物，包括水和蛋白质，从而显著降低了背景吸收。这些效应共同提高了信噪比，并使检测限达到临床相关水平。

空白样品测得的3σ 噪声主要由系统级效应主导，且高于根据探测器的噪声等效功率所预期的水平。相反，主要噪声源来自激光器相关的波动，包括量子级联激光器快速扫频期间的相对强度噪声和波长抖动，以及样品干燥和毛细渗吸导致的有效波导相互作用长度变化。自由空间光路中残留的大气水蒸气吸收进一步加剧了这些影响。因此，检测限由这些综合系统级因素决定。

对于相关系数（R）最佳的浓度响应，样品误差会随浓度系统性增加。误差随浓度变化的这种趋势，很可能是由样品制备的差异或样品干燥过程的性质所致。

所有波导拟合直线的斜率几乎相同，而原本预期相互作用长度增加时，给定浓度下的斜率也会增大。这表明，尽管限域沟槽内包含的波导长度不同，样品干燥所覆盖的波导长度并无差异。使用这些 TDM芯片开展的初步实验表明，所采用的液体限域方法适用于接触角较大且液滴钉扎作用较强的水样，但对于乙酸乙酯这类接触角较小的液体，控制其铺展的效果似乎要差得多。据推断，在这种情况下，样品会沿着限域沟槽外的波导“浸润”扩散。为避免这一情况，可以在芯片上沉积一层中红外透明包层，并在包层上刻蚀一个窗口，以露出所需长度的波导。这样，样品边界便可通过设计精确设定，而不再取决于液滴形状。将此类腔体完全注满液体，自然有助于提高样品均匀性，因为这会在腔体边缘形成钉扎，抑制径向毛细流

并使蒸发通量更加均匀。目前正在开发合适的材料和工艺。

检测限由空白样品的 3s 测量误差以及曲线下面积-浓度响应的斜率决定。可以观察到，空白样品的 3s 测量误差（在图 4 中直观地表现为阴影区域的高度）通常会随波导设计长度的增加而增大。我们认为，空白样品的这一误差主要由以下因素造成： (i) 样品沿波导毛细渗吸导致有效光程发生变化；如上所述，引入包层可减小这一变化；或 (ii) 激光功率波动；可通过加入片上分光器，将输入光分为独立的传感波导和参考波导来应对。随后，可使用两个平衡探测器同时测量这两路信号，也可将两路信号重新合并至单个波导，并在两者之间切换，使用单个探测器依次测量[17]。通过在样品中采用更长的波导，还可进一步降低检测限；这会增大曲线下面积-浓度曲线的斜率，从而在测量误差性能不变的情况下降低检测限。

这些结果表明，中红外硅光子学具有适用于血清中苯妥英治疗药物监测的灵敏度，并指出了若干改进方向。

结论 本研究报告了采用加标血清样品对用于苯妥英治疗药物监测的倏逝场GoS波导传感器进行设计与验证。其检测限为 2.20 mg/L，低于 10 – 20 mg/L 的治疗窗，因此能够识别低于治疗浓度的情况；同时，浓度高达 40 mg/L 时仍呈线性响应，表明其能够定量检测高于治疗浓度的水平。综上，这些结果表明，中红外GoS

波导具备临床相关治疗药物监测所需的灵敏度和动态范围。

本研究还强调了优化器件性能时的实际考量，包括控制样品扩散和相互作用长度。这些方面为进一步改进提供了明确途径，例如采用直波导和集成包层来精确界定样品区域。未来的工作将着重于扩展波长范围，并使用含有代谢物及其他药物的患者来源样本验证这一方法，从而逐步构建稳健的中红外光子平台，用于即时治疗药物监测。

作者信息

通讯作者

* 通讯 请联系 David J. Rowe 博士，邮箱：d.rowe@soton.ac.uk .

作者贡献

本手稿由所有作者共同撰写。所有作者均已批准手稿的最终版本。

致谢

作者感谢英国工程与物理科学研究委员会提供资助（资助编号：EP/V047663/1）。

缩略语

QCL，量子级联激光器；ATR-FTIR，衰减全反射傅里叶变换红外光谱。

参考文献

(1) Xiao, Y.; Xu, L.; Qian, Y.; Xu, Y. 治疗药物监测中临界值的识别与表征：一项回顾性分析。*Scientific Reports* **2024年**, *14* (1), 11520. DOI: 10.1038/s41598-024-62402-7. (2) Sotnikov, D. V.; Zherdev, A. V.; Zvereva, E. A.; Eremin, S. A.; Dzantiev, B. B. 使用相同抗体的不同免疫分析中交叉反应性的变化：理论描述与实验验证。载于*Applied Sciences*, 2021; Vol. 11, p 6581. (3) Anderson, M.; Pitchforth, E.; McGuire, A.; Mossialos, E. 英国国家医疗服务体系的十年计划：愿景与落实之间。*Lancet*. DOI: 10.1016/S0140-6736(26)00035-8. (4) Göksel, Y.; Zor, K.; Rindzevicius, T.; Thorhauge Als-Nielsen, B. E.; Schmiegelow, K.; Boisen, A. 使用表面增强拉曼散射定量测定人血清中的甲氨蝶呤——迈向治疗药物监测。*ACS Sensors* **2021年**, *6* (7), 2664-2673. DOI: 10.1021/acssensors.1c00643. (5) Jaworska, A.; Fornasaro, S.; Sergo, V.; Bonifacio, A. 表面增强拉曼光谱（SERS）在治疗药物监测（TDM）中的潜力：批判性综述。载于生物传感器, 2016; Vol. 6, p 47. (6) Li, C.; Ye, Z.; Xu, Y.; Bell, S. E. J. 基于表面增强（共振）拉曼光谱（SE(R)RS）的治疗性抗癌药物监测概述。*Analyst* **2020年**, *145* (19), 6211-6221, 10.1039/D0AN00891E. DOI: 10.1039/D0AN00891E. (7) Mittal, V.; Devitt, G.; Nedeljkovic, M.; Carpenter, L. G.; Chong, H. M. H.; Wilkinson, J. S.; Mahajan, S.; Mashanovich, G. Z. 硅上锗波导中红外吸收光谱对蛋白质及其聚集体的研究。*Biomed. Opt. Express* **2020年**, *11* (8), 4714-4722. DOI: 10.1364/BOE.398013. (8) Mittal, V.; Nedeljkovic, M.; Carpenter, L. G.; Khokhar, A. Z.; Chong, H. M. H.; Mashanovich, G. Z.; Bartlett, P. N.; Wilkinson, J. S. 中红外指纹区牛血清白蛋白的波导吸收光谱。*ACS Sensors* **2019年**, *4* (7), 1749- 1753, 文章。DOI: 10.1021/acssensors.9b00215 Scopus. (9) Mitchell, C. J.; Hu, T.; Sun, S.; Stirling, C. J.; Nedeljkovic, M.; Peacock, A. C.; Reed, G. T.; Mashanovich, G. Z.; Rowe, D. J. 中红外硅光子学：从实验台走向现实应用。*APL Photonics* **2024年**, *9* (8), 080901. DOI: 10.1063/5.0222890（访问日期：2025年3月5日）。(10) Chang, Y.-C.; Wägli, P.; Paeder, V.; Homsy, A.; Hvozdara, L.; van der Wal, P.; Di Francesco, J.; de Rooij, N. F.; Peter Herzig, H. 集成微流控芯片的中红外波导检测可卡因。*Lab on a Chip* **2012年**, *12* 3023, 10 17 3020 1039 2 40601 101039 2 40601 ( ), - . /C LC B. DOI: . /C LC B. (11) Wägli, P.; Chang, Y. C.; Homsy, A.; Hvozdara, L.; Herzig, H. P.; De Rooij, N. F. 基于微流控液滴的液液萃取及片上红外光谱检测人唾液中的可卡因。*Analytical Chemistry* **2013年**, *85* (15), 7558-7565, 文章。DOI: 10.1021/ac401606p Scopus. (12) Rowe, D. J.; Smith, D.; Wilkinson, J. S. 中红外波段全血以及抗凝剂、镇痛药和缓冲液水溶液的复折射率光谱。*Scientific Reports* **2017年**, *7*, 7356. (13) Dong, P.; Li, K.; Rowe, D. J.; Krauss, T. F.; Wang, Y. 使用中红外光谱在临床范围内进行治疗药物监测的方案。*Analytical Chemistry* **2024年**, *96* (48), 19021-19028. DOI: 10.1021/acs.analchem.4c03864.

(14) Al-Roubaie, Z.; Guadagno, E.; Ramanakumar, A. V.; Khan, A. Q.; Myers, K. A. 抗癫痫药物治疗药物监测的临床效用：系统综述。*Neurology Clinical Practice* **2020年**, *10* (4), 344-355. DOI: 10.1212/cpj.0000000000000722 来源：NLM。(15) Johannessen Landmark, C.; Johannessen, S. I.; Patsalos, P. N. 抗癫痫药物治疗药物监测：现状与未来展望。*Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* **2020年**, *16* (3), 227-238. DOI: 10.1080/17425255.2020.1724956。(16) Nedeljkovic, M.; Penades, J. S.; Mittal, V.; Murugan, G. S.; Khokhar, A. Z.; Littlejohns, C.; Carpenter, L. G.; Gawith, C. B. E.; Wilkinson, J. S.; Mashanovich, G. Z. 工作波长覆盖中红外波长、最高可达 8.5 μm 的锗硅波导。*Optics Express* **2017**, *25* (22), 27431-27441. DOI: 10.1364/OE.25.027431。(17) Qi, Y. L.; Zheng, Z. X.; Banakar, M.; Wu, Y. B.; Gangnaik, A.; Rowe, D. J.; Mittal, V.; Butement, J.; Wilkinson, J. S.; Mashanovich, G. Z.; et al. 基于硅波导的低噪声自参考中红外吸收传感集成开关电路。*IEEE Photonics Journal* **2021**, *13* (6), 6600110. DOI: 109/Jphot.2021.3121331.