

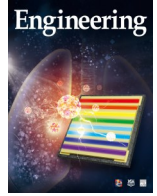


ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Engineering

journal homepage: www.elsevier.com/locate/eng



Research
Metamaterials—Article

基于超表面“彩虹”的超分辨率光谱位移传感[†]

Lyu Zhou^{a,#}, Nan Zhang^{a,#}, Chang Chieh Hsu^b, Matthew Singer^a, Xie Zeng^a, Yizheng Li^a, Haomin Song^a, Josep Jornet^c, Yun Wu^b, Qiaoqiang Gan^{a,d,*}

^a Department of Electrical Engineering, The State University of New York at Buffalo, Buffalo, NY 14260, USA

^b Department of Biomedical Engineering, The State University of New York at Buffalo, Buffalo, NY 14260, USA

^c Department of Electrical and Computer Engineering, Northeastern University, Boston, MA 02115, USA

^d Material Science Engineering Program, King Abdullah University of Science and Technology, Thuwal 23955-6900, Saudi Arabia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 October 2021

Revised 3 February 2022

Accepted 1 March 2022

Available online 8 July 2022

关键词

“彩虹”捕获

超表面

表面等离子体激元

超分辨率位移

片上生物传感

摘要

高精度的亚波长光波操纵在光谱学、传感和医学成像中可实现令人兴奋的新颖应用。这些应用中理想的目标是实现光谱信息片上分析的小型化光谱仪。特别地，对于基于成像系统的光谱传感机制，其关键挑战是如何实现精准的空间信息分辨（即波长偏移或生物、化学表面结合引起的空间位移），这类类似于超分辨率成像所带来的挑战。本文中，我们报道了一种特殊的可以捕获“彩虹”的超表面，并将其应用于芯片光谱仪和传感器。结合超分辨图像处理，通过低设置4×光学显微镜系统可分辨出等离子体“彩虹”捕获超表面上35 nm范围内共振位置的位移，同时该超表面的面积小至0.002 mm²。这种可实现高效耦合的“彩虹”等离子体共振空间操纵的独特特征为小型化片上光谱分析提供了一个新的平台，其光谱分辨率为0.032 nm波长偏移。通过使用该低设置4×光学显微镜成像系统，我们展示了A549外泌体的生物传感分辨率为1.92×10⁹个·mL⁻¹，并使用外泌体表皮生长因子受体(EGFR)的表达值来区分患者样本和健康对照样本，从而展示了一种精确特异性生物/化学传感检测应用的新型片上传感系统。

© 2022 THE AUTHORS. Published by Elsevier LTD on behalf of Chinese Academy of Engineering and Higher Education Press Limited Company. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. 引言

基于成像的传感技术是实现生物或化学方面一些重要信息可视化的主要工具。然而，由于经典光学存在衍射极限，为了实现更好的成像能力，传统的光学成像系统通常需要庞大的体积，并且价格昂贵。微型纳米等离子体结构中纳米尺度上的超慢波可以改善光与物质的相互作用，其独特的潜力备受关注[1–4]。特别地，超材料中光的“彩

虹”储存[5]和渐变的等离子体光栅结构[6–9]，为在芯片上操纵光开辟了全新的、有吸引力的方法。近期对各种纳米光子结构的研究[1–14]表明，可以通过系统地改变表面光栅的几何参数（如凹槽深度和光栅周期[6–9]）来调节光栅表面的色散特性。绝热渐变光栅的色散关系随空间位置单调变化，因此不同波长的入射光可以被“捕获”或定位到光栅传播方向的不同位置。

我们相信，这种类型的芯片上波长分离功能将促使光谱仪平台微型化（如参考文献[15–17]），未来可应用于光

[†] The data that support the findings of and the custom codes used in this study are available from the corresponding author, Q. Gan, upon reasonable request.

* Corresponding author.

E-mail address: qiaoqiang.gan@kaust.edu.sa (Q. Gan).

These authors contributed equally to this work.

学集成[8–9,17–21]。最近，一些渐变等离子体光栅结构[22–24]和全介电超表面也实现了类似的波长分离功能，并且人们设计了令人兴奋的基于芯片成像的传感系统[25–29]。对于这些基于成像、强度调制和（或）波长调制的传感机制，关键挑战是如何精准确定空间信息[30–32]，这与超分辨率成像所面临的挑战类似[33]；也就是说，需要具备在空间位置或波长域检测纳米位移的能力。这是实现超灵敏片上成像和传感技术的关键。

2. 设计原则

在这里，我们展示了一种等离子体超表面去捕获“彩虹”，以实现等离子体共振引起的空间模式偏移的超分辨率识别，这可以通过低设置光学显微镜成像系统实现。如图1（a）所示，在不透明金属膜上制备了具有渐变几何参数的浅金属表面光栅（270 nm厚；参见下一节的制备细节）。根据局部几何形状的不同，宽带入射光的不同入射波长可以有效地耦合到渐变超表面上的表面等离子体激元（SPP），从而产生芯片上的“彩虹”共振分布。

图1（b）显示了总尺寸为 $30\ \mu\text{m} \times 64\ \mu\text{m}$ 的渐变表面

光栅的扫描电子显微镜（SEM）图像。根据原子力显微镜（AFM）图像的特征，表面光栅的平均深度为 $35.6\ \text{nm} \pm 0.4\ \text{nm}$ （表征结果见附录A中的图S1）。光栅的周期从250 nm以5 nm的变化步长渐变到850 nm（SEM表征参见附录A中的图S2）。在白光照明下，我们记录了光栅的反射图像，图像显示出清晰的彩虹色，如图1（c）所示（光学测量详见附录A第S3节和图S3）。由于彩虹捕获效应[20]引入的空间波长分离对局部介电环境扰动十分敏感，可以在片上进行空间位移成像和传感。为了分析“彩虹”捕获机制，通过液晶可调谐滤光片引入4个窄带入射光（即500 nm、530 nm、590 nm和650 nm）来照亮样品。它们相应的灰度俯视图（每个波长的图像的上部面板）如图1（d）所示。由于SPP模式的有效耦合，在不同位置可以清晰地观察到暗条纹。

为了揭示这种渐变超表面的物理性质，我们进行了二维（2D）时域有限差分（FDTD）仿真，以绘制SPP模式发射的近场分布，该仿真清楚地显示出沿渐变表面光栅的“彩虹”耦合。如图1（d）中的下部面板所示，2D电场分布图表明，SPP可以在渐变超表面的不同区域发射和定位（即用于捕获“彩虹”[8]；仿真细节参见附录A中的第S4

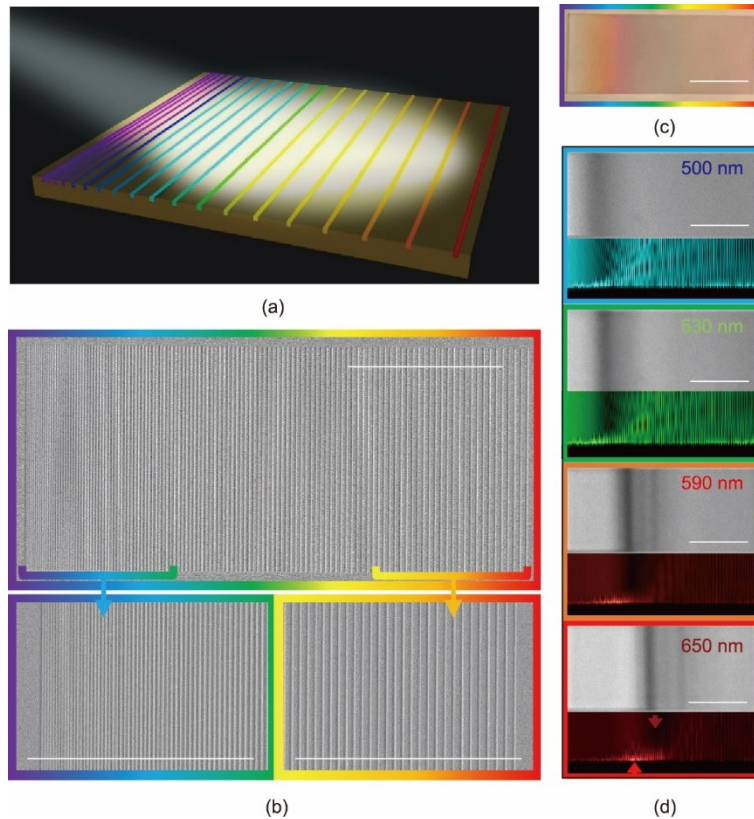


图1. 渐变“彩虹”捕获超表面。(a) 超表面捕获“彩虹”的示意图。(b) 渐变光栅的SEM图像。整体尺寸为 $30\ \mu\text{m} \times 64\ \mu\text{m}$ 。底部插图显示了从样本左边缘到右边缘的周期差异（比例尺： $20\ \mu\text{m}$ ）。(c) 渐变光栅在白光照明下的反射图像（用4×显微镜观察；比例尺： $20\ \mu\text{m}$ ）。(d) 不同入射波长（比例尺： $20\ \mu\text{m}$ ）下，单色光反射图像俯视图（上部面板）及其相应的近场（下部面板）仿真电场分布侧视图。

节)。结果表明，表面光栅的远场反射图像中出现了一个暗区域，这与实验观测结果能够很好地吻合。有趣的是，远场中的反射暗纹[即图1(d)中的上部暗红色箭头]对应于渐变光栅表面上的局部SPP模式[即图1(d)的底部红色箭头]。当入射波长或表面折射率改变时，近场和远场特性都会发生相应改变(见第S4节)。最敏感的传感区域位于渐变超表面上的捕获SPP模式区域内，由于超表面捕获“彩虹”的独特耦合和散射特性，该区域与远场散射暗区略有不同(详见附录A第S4节和图S4)。因此，通过使用简单且廉价的光学元件监测远场反射暗纹的空间偏移，可以实现新颖且强大的片上光谱分析和表面传感应用。

3. 材料和方法

熔融二氧化硅晶圆(Semiconductor Wafer, Inc.)分别用丙酮、甲醇和去离子水在超声波清洗机中依次超声清洗10 min。随后使用电子束蒸发设备(AXXIS, Kurt J. Lesker Company)以 $0.02 \text{ nm} \cdot \text{s}^{-1}$ 的沉积速率在熔融石英晶片上沉积5 nm厚的钛(Ti)黏附层，然后再沉积270 nm厚的金(Au)膜。使用AURIGA CrossBeam(Carl Zeiss AG)聚焦离子束(FIB)-SEM进行FIB刻蚀和SEM表征。所有凹槽宽度均设置为180 nm。利用这种结构的“彩虹”捕捉超表面，我们随后开发了一种超分辨率位移光谱成像仪。

4. 结果与讨论

4.1. 捕获“彩虹”超分辨率位移光谱成像仪

这里，我们首先展示了一种片上的“彩虹”光谱成像仪，通过选择5个窄带波长来照亮样品[图2(a)]。由于SPP模式取决于入射光的入射角，因此需要保证入射光的准直，以控制入射光的耦合。因此，我们引入了一个4×物镜来观察反射图像，其数值孔径(NA)为0.13(对应最大入射角为 7.47°)。在这种情况下，由于SPP模式的有效耦合，可以清楚地观察到暗条纹[图2(b)]。有趣的是，当入射波长从560 nm以30 nm的步长调整到680 nm时[图2(a)]，暗条纹也相应地发生了移动[图2(b)]。因此，通过解析暗条纹的空间位置，可以实现片上光谱分析。在这种基于成像的设备中，传统光谱仪中用于获得高光谱分辨率的光学衍射光栅和长光路被片上的“彩虹”捕获超表面所取代，该超表面可以通过电荷耦合器件(CCD)或互补金属氧化物半导体器件(CMOS)相机直接成像。值得注意的是，如下文所演示的，这种片上成像光谱仪的光谱分辨率远远超过成像系统的衍射极限。

在传统的光谱位移应用中(例如，等离子体生物传感的波长调制[34–36])，通过共振峰或谷位置变化的拟合来显示传感器表面折射率的痕量变化。因此，在更灵敏的光谱分析和传感应用中，波长偏移识别需要更高的分辨率。在图2(b)所示的实验中，图像通过4×物镜的显微镜获得。在此放大倍数下，每个像素对应约 $1.6 \mu\text{m}$ 的空间尺

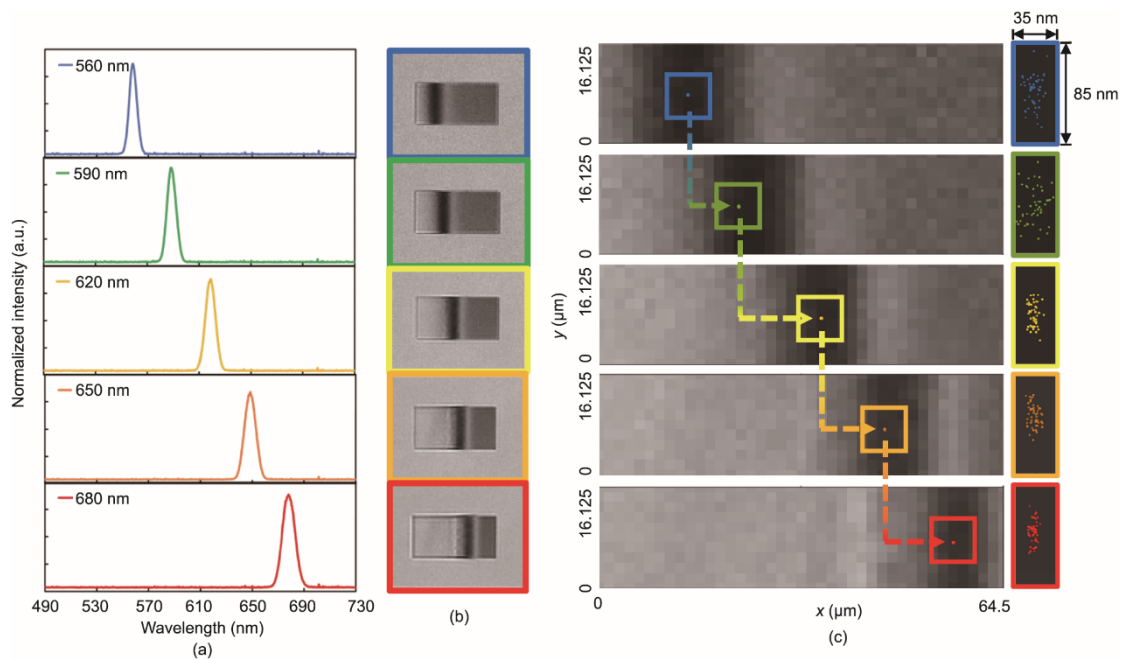


图2. 4×物镜观察到的用于光谱分析的捕获“彩虹”定位图像。(a)用常规光纤光谱仪测量入射光谱(a.u.:任意单位);(b)5种特定波长照射下的反射图像;(c)每个波长50帧的质心定位。所有质心均位于0.02像素范围内。右侧面板:在每个波长观察到的50个质心的放大视图。

寸。因此，低配置成像系统限制了这种片上光谱仪的物理分辨率。特别地，由于光栅耦合器的带宽相对较宽，这些暗条纹的共振谷位置不清晰（附录A中的图S5）。为了应对这一挑战，我们借用超分辨率成像的概念来识别图案的物理或几何质心（例如，使用点扩散函数来提取荧光染料分子的质心[37–39]）。对于图2（a）所示的每个波长，我们捕获了50帧（每帧0.2 s）的图像，并计算了它们的质心（详见附录A第S6节）。如图2（c）所示，每个波长的50个质心都位于沿 x 轴的0.02个像素区域内。值得注意的是，5幅图像的标准差（SD）都在35 nm以内[见图2（c）的右侧面板]。因此，波长分辨率不受实际像素大小（大约为1.6 μm ）或衍射极限 $[\lambda/(2\text{NA})]$ ，对于从560 nm调整到680 nm的入射波长，衍射极限范围从2.04 μm 到2.50 μm 的限制，而是受提取的质心定位区域（即小于35 nm \times 85 nm）限制，该区域远远超过此4 \times 光学显微镜系统的光学分辨率。例如，波长为560 nm和590 nm的两个定位位置的空间距离约为8.8 μm [如图2（c）中的虚线和箭头所示]。考虑到这两个波长的质心定位SD，可以获得该成像仪的波长分辨率。接下来，我们将进行更精细的控制实验，以揭示“彩虹”定位成像光谱仪的波长识别能力。

为了揭示捕获“彩虹”对质心定位的潜力，我们制造了一种周期变化小得多的新结构（即从460 nm以1 nm的步长变化到540 nm）。如图3（a）所示，我们将入射光的峰值波长从548.0 nm调谐到549.5 nm，步长为0.3 nm。这种波长偏移分辨率接近本实验中使用的光纤光谱仪的极限[40]。在这6个精细分离的波长的照明下，我们使用4 \times 物镜记录了渐变光栅的暗条纹，如图3（a）的右侧面板所示。这些原始图像展示了用肉眼很难分辨的暗条纹的空间偏移（详细图像见附录A中的图S7）。相比之下，图3（b）中绘制了暗条的质心位置。值得注意的是，这些质心定位可以清晰地分开，没有空间重叠，如图3（b）的下部面板所示。当入射波长从548.0 nm调整至549.5 nm时，质心偏移约0.74像素，预估波长偏移分辨率为0.032 nm（详见附录A第S8节中的表S1）。检测的空间极限（即SD的3倍）约为0.0766 μm ，远小于该4 \times 显微镜的像素大小或衍射极限（分别约为1.61 μm 和2.12 μm ），这表明用质心数据处理方法揭示“彩虹”捕获光栅结构的超分辨能力。

为了进一步揭示波长分辨率，我们使用了一个20 \times 的远距离工作物镜来观察捕获的“彩虹”。在这种情况下，每个像素对应约0.32 μm 的尺寸。透镜的NA为0.25，对应于约14.48°的最大入射角。因此，由于耦合和收集角度不同，暗条纹区域与4 \times 物镜观察到的区域略有不同，如图3（c）所示。为了将暗条纹调整到样品的中心，我们

将入射光的峰值波长从539.0 nm以0.3 nm的步长调谐到540.5 nm。相应的质心定位如图3（d）所示，结果表明当入射波长调谐1.5 nm时，总空间位移约为0.39 μm 。值得注意的是，该图像中质心定位区域的SD优于4 \times 成像系统。在该20 \times 物镜下观察到的波长分辨率约为0.029 nm（详见附录A第S8节中的表S2）。这一结果表明，使用高倍物镜可以提高分辨率。

作为对照实验，我们还对商用光纤光谱仪测量的光谱的质心定位进行了表征。测量光谱的SD约为0.047 nm（对应于约0.020 nm的波长偏移分辨率；详见附录A第S9节中的表S5）。因此，我们的“彩虹”光栅结构在进行质心处理时，可以实现与商用光谱仪相似的波长位移分辨率。重要的是，它们的区别在于基于成像的片上光谱仪可以解析来自非常小区域（30 $\mu\text{m}\times$ 64 $\mu\text{m}\sim$ 50 $\mu\text{m}\times$ 250 μm 范围内的“彩虹”光栅区域，即0.00192~0.0125 mm^2 ）的光谱信息，这表明我们的“彩虹”光栅结构具有2D光谱成像的应用潜力，而使用传统的光纤光谱仪去实现这一目标仍有很大挑战。

4.2. 折射率传感

为了演示这种“彩虹”捕获芯片如何应用于表面生物传感，我们制造了一个周期从400 nm渐变到490 nm的新型渐变光栅[观察到的结果如图3（e）~（h）所示]。如图3（e）和（g）中的右侧面板所示，在696~701 nm入射光[4 \times 物镜，图3（e）]和636~641 nm入射光[20 \times 物镜，图3（g）]的照射下，水环境中的暗条纹被调整到结构的中心。由此可估算波长偏移分辨率大约为0.047 nm [图3（f）中的4 \times 物镜，详见附录A第S8节表S3]和0.033 nm [图3（h）中的20 \times 物镜；详见附录A第S8节表S4]，由于液体环境波动较大，因此分辨率略低于空气环境中的计算分辨率[即图3（b）和（d）]。接下来，我们引入了一系列甘油-水溶液（即浓度分别为0%、3%、6%和9%）来调节液体环境的折射率（实验细节见附录A第S10节）。如图3（i）所示，当空间折射率在0~9%之间变化时，质心位置会移动。20 \times 物镜（红色曲线）观测数据的噪声为0.0131 μm ，略优于4 \times 物镜观测数据的噪声（即0.0405 μm ，蓝色曲线）。由于每个帧的数据采集时间（即每帧0.2 s）与相邻帧之间的等待时间（即15 s）都快于空间折射率的变化速度，所以结果可以准确地反映空间折射率的变化曲线。因此，测量的体折射率传感分辨率分别为 3.29×10^{-4} 折射率单位（RIU；对于4 \times 物镜而言）和 9×10^{-3} RIU（对于20 \times 物镜而言）。考虑到传感器面积为0.002 mm^2 ，该芯片有望应用于生物传感。更具体地说，在一个20 \times 物镜的观察

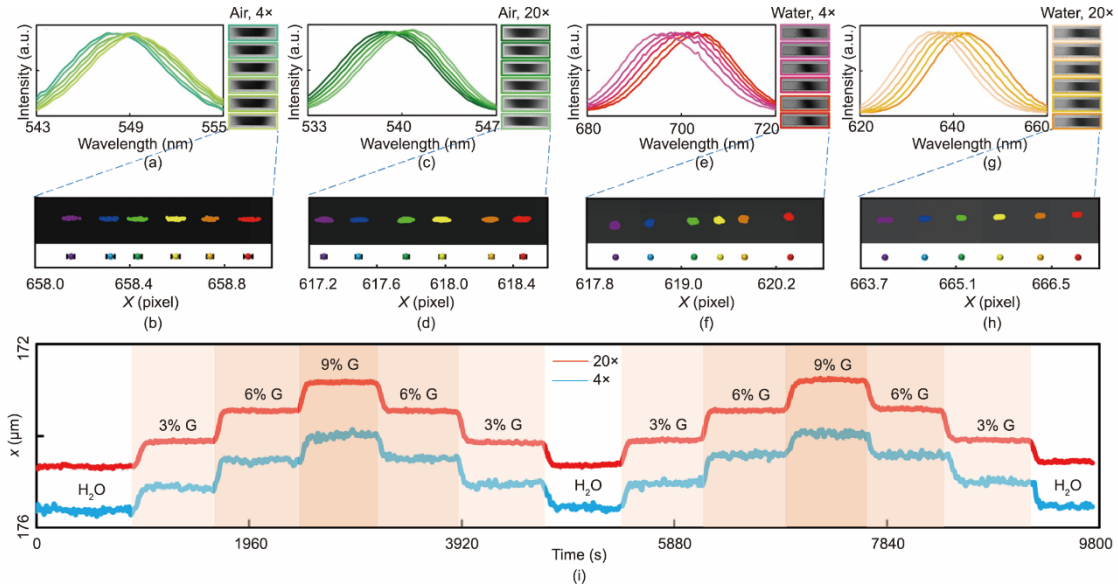


图3. 捕获“彩虹”定位显微光谱仪的光谱位移分辨率。(a)~(d)在空气中观察:(a)左侧面板是测量的入射光光谱,峰值范围为548.0~549.5 nm,右侧面板是6个入射波长照明下的4×物镜的显微反射图像;(b)每个波长50帧的质心定位(上部面板)和平均质心位置及其对应的SD(下部面板;详见表S1);(c)左侧面板是峰值范围为539.0~540.5 nm的入射光的测量光谱,右侧面板是20×显微反射图像;(d)每个波长的质心定位(上部面板)和平均质心位置(下部面板)。(e)~(h)在水中观察:(e)左侧面板为测量的入射光光谱,峰值范围为696.0~701.0 nm,右侧面板为4×物镜的显微反射图像;(f)质心定位(上部面板)和平均质心位置(下部面板);(g)左侧面板是峰值范围为636.0~641.0 nm的入射光的测量光谱,右侧面板是20×物镜的显微反射图像;(h)这6个入射波长的质心定位(上部面板)和平均质心位置(下部面板)。(i)不同浓度的甘油(G)-水溶液在4×(蓝色曲线)和20×(红色曲线)物镜下“彩虹”表面光栅图案的实时质心运动响应。

下,预计可以分辨大约500个外泌体(详情见附录A第S11节)。使用更高端的光源和噪声更低的摄像头可以获得更好的传感性能,此想法目前正在研究中。接下来,我们将使用这种片上成像仪来演示生物分子(即外泌体)的特异性传感。

4.3. 外泌体表皮生长因子受体的片上传感用于肺癌诊断

近期研究表明,外泌体表皮生长因子受体(EGFR)将作为肺癌诊断中的一个重要生物标记物[41~45],因为它在50%以上的肺癌病例中都存在过度表达。这里,我们展示了“彩虹”捕获芯片在癌症诊断中的潜在应用,将肺癌作为疾病模型,外泌体EGFR作为生物标记物[图4(a);详见附录A第S12节]。如图4(b)所示,在同一片上制造了一个2×2渐变光栅阵列(共4个传感器单元,周期从400 nm到490 nm)。在650 nm窄带光照射下,液体环境中同时观察到4个光栅上的暗条纹。在传感器表面顶部引入了一系列表面层,以实现外泌体EGFR的选择性传感[图4(c);表面处理详情见第S12节]。在此过程中,远场成像仪每隔15 s记录一次4个传感器单元的反射图像,以监测是否发生表面结合。通过暗条纹的质心位置提取,外泌体EGFR的表达通过以下公式计算:

$$E = \frac{P_{\text{EGFR+exosome}} - P_{\text{PBS}}}{P_{\text{PBS}} - P_{\text{water}}} \quad (1)$$

式中, P_{water} 、 P_{PBS} 和 $P_{\text{EGFR+exosome}}$ 分别是水、聚丁二酸丁二

醇酯(PBS)、EGFR和外泌体的质心位置。 P_{water} 和 P_{PBS} 之间的差值作为归一化因子,用于将不同芯片之间的差异最小化。我们首次测量了A549非小细胞肺癌(NSCLC)细胞外泌体中EGFR的表达[图4(d)]。A549细胞衍生的外泌体以 2×10^{10} 个 $\cdot \text{mL}^{-1}$ 的浓度流过生物芯片。基于质心移动的分析,外泌体EGFR表达水平为0.3357,具有10.39的高信噪比。使用A549细胞衍生外泌体,“彩虹”捕获芯片的分辨率为 1.92×10^9 个 $\cdot \text{mL}^{-1}$ 。由于血清中的典型的外泌体浓度为 5×10^{12} 个 $\cdot \text{mL}^{-1}$,这表明检测外泌体EGFR可能只需要1 μL 的血清样本。

接下来,测量了三名健康对照和三名NSCLC患者血清样本中的外泌体EGFR水平(人类受试者的特征见附录A第S13节中的表S6)。从80 μL 人血清样本中分离出外泌体,再重新悬浮在100 μL PBS中,并以 6×10^{10} mL^{-1} 的外泌体浓度流过生物芯片。图4(e)显示了一个健康对照组和一个NSCLC患者具有代表性的实时质心运动曲线(也可参见附录A第S14节中的所有数据)。NSCLC患者样本观察到明显的质心偏移,而健康对照样本观察到很小的质心移动。利用这种2×2渐变光栅阵列,对每个样品同时从4个传感器单元进行4次测量,以提高传感精度。如图4(f)所示,所有6份人类血清样本的4个传感器单元的结果一致性良好(变异系数小于20%)。NSCLC患者血清中的外泌体EGFR平均表达为

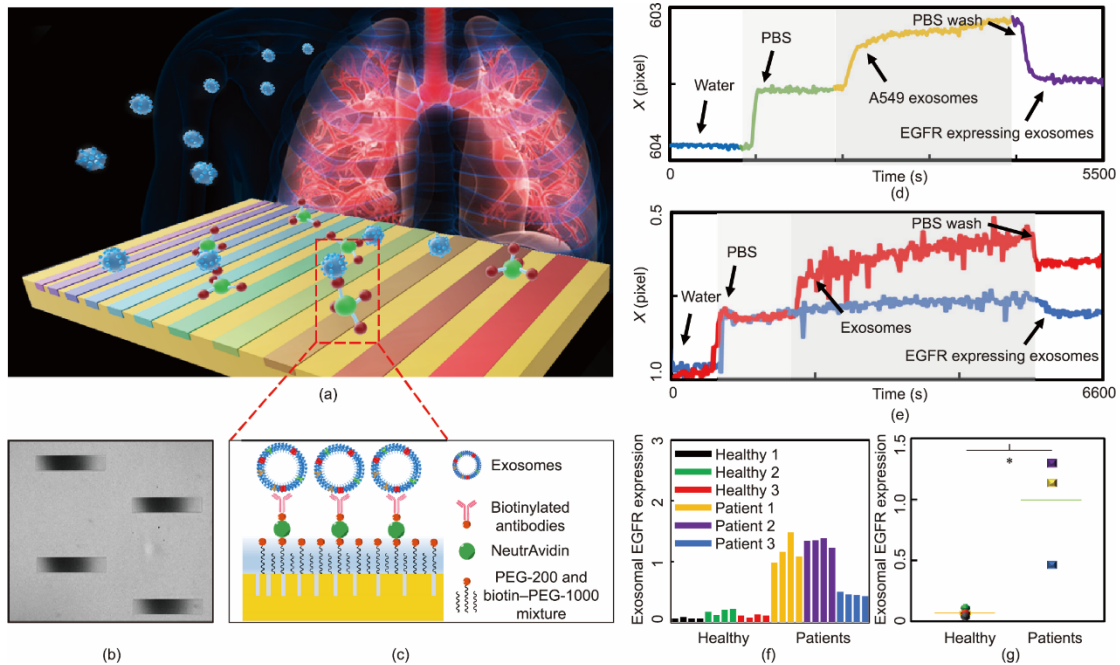


图4. 肺癌诊断传感器阵列。(a) 将“彩虹”捕获超表面用于肺癌诊断的示意图。(b) 具有4个相同渐变超表面结构的传感器阵列的SEM图像。(c) 带有捕获EGFR和外泌体(PEG: 聚乙二醇)的表面光栅示意图。(d)、(e) 质心位移的实时响应。(d) A549和(e) 健康对照1(蓝色曲线)和患者1(红色曲线)样本外泌体吸附在传感器表面时的实时响应。(f) 通过片上的4个传感器单元测量健康对照组和NSCLC患者样本的EGFR外泌体表达。(g) 健康对照组和NSCLC患者样本的平均外泌体EGFR表达。橙色和绿色条表示每组3个样本的平均值。NSCLC患者样本中的外泌体EGFR表达显著高于健康对照组 ($n = 3$; $*p < 0.05$)。

0.99 [如图4 (g) 中的绿线所示], 约为健康对照组血清中的8.25倍(如图4中的橙色线所示)。因此, 使用外泌体EGFR作为生物标记物, 捕获“彩虹”芯片成功地将NSCLC患者与健康对照者区分开来。

此外, 这些“彩虹”捕获超表面芯片可以在不破坏其纳米结构的情况下轻松清洗, 并且在重复使用时表现出良好的可再生性(更多详情见附录A第S15节)。这些结果表明, 等离子体“彩虹”捕获超表面结构在实现用于癌症诊断的外泌体蛋白生物标记物超灵敏和特异性检测方面具有巨大潜力[46], 特别是使用了便宜的光学系统, 更便于在日常生活中检测(如参考文献[47–48])。

5. 结论

总之, 我们已经开发了一种用于在可见-近红外区域捕获“彩虹”等离子体的渐变超表面芯片。通过提取捕获的表面等离子体波的数值质心, 展示了一种基于成像仪的用于超分辨率位移光谱分析和表面生物传感的小型化平台。使用4×光学显微镜系统, 可以分辨出35 nm范围内的共振位置位移, 对应于波长偏移的光谱分辨率为0.032 nm, 折射率变化为 5×10^{-4} RIU。值得注意的是, 这种独特的“彩虹”捕获成像芯片的尺寸在0.00192~0.01250 mm²的面积

范围内, 能够在微小区域内表征光谱信息, 这是使用传统光纤光谱仪无法做到的。

这种低设置成像光谱芯片用于检测A549衍生的外泌体, 其传感分辨率为 1.92×10^9 个·mL⁻¹。此外, 我们使用了一个2×2阵列的“彩虹”芯片, 通过外泌体EGFR表达将癌症患者与健康对照样本区分开来, 从而成功地展示了该芯片在癌症诊断中的应用, 对护理诊断具有巨大的潜在影响。尽管精确的制造技术为宽光谱范围(从可见光到电信号)的更广泛应用设置了障碍[6–9], 但先进的制造技术和光子拓扑元件可以在一定程度上解决这一限制[11]。此外, 通过使用可缩放的模板剥离工艺, 可以解决成本问题, 提高渐变光栅的表面光滑度, 从而改善SPP模式的耦合(如参考文献[49])。重要的是, 这种基于成像的光谱位移策略完全适用于机器学习算法(目前正在研究中), 并可能在智能手机上产生智能光谱芯片, 用于个性化的精确生物或化学传感应用[50]。

Acknowledgements

This work was partially supported by the National Science Foundation (ECCS-1807463 and PFI-1718177) and UB Blue Sky program. We appreciate Mr. Dylan Tua for helpful

discussion on technical details. The authors also acknowledge funding support from National Cancer Institute (NCI) of the National Institutes of Health (NIH) (R21CA235305). Deidentified human serum samples and their clinical data for this study were provided by the Data Bank and BioRepository (DBBR), which is funded by NCI (P30CA16056) and is a Roswell Park Cancer Institute Cancer Center Support Grant shared resource. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of NIH. The authors thank the support from National Science Foundation (CBET-1337860), which funds the nanoparticle tracking analysis system (NanoSight, LM10, Malvern Instruments, Ltd.).

Authors' contributions

Qiaoqiang Gan conceived the idea and supervised the project. Lyu Zhou, Nan Zhang, Chang Chieh Hsu, Matthew Singer, and Yizheng Li executed the experiments. Chang Chieh Hsu and Yun Wu prepared the biological samples. All authors contributed to the analysis of the experimental results and modeling. Lyu Zhou, Nan Zhang, Matthew Singer, Josep Jornet, Yun Wu, and Qiaoqiang Gan wrote the manuscript. All authors reviewed the manuscript. Lyu Zhou and Nan Zhang are co-first authors and contributed equally.

Compliance with ethics guidelines

Lyu Zhou, Nan Zhang, Chang Chieh Hsu, Matthew Singer, Xie Zeng, Yizheng Li, Haomin Song, Josep Jornet, Yun Wu, and Qiaoqiang Gan declare that they have no conflict of interest or financial conflicts to disclose.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.eng.2022.03.018>.

References

- [1] Tsakmakidis KL, Hess O, Boyd RW, Zhang X. Ultraslow waves on the nanoscale. *Science* 2017;358(6361):eaan5196.
- [2] Gao Z, Wu L, Gao F, Luo Y, Zhang B. Spoof plasmonics: from metamaterial concept to topological description. *Adv Mater* 2018;30(31):1706683.
- [3] Tsakmakidis KL, Pickering TW, Hamm JM, Page AF, Hess O. Completely stopped and dispersionless light in plasmonic waveguides. *Phys Rev Lett* 2014; 112(16):167401.
- [4] Baba T. Slow light in photonic crystals. *Nat Photonics* 2008;2(8):465–73.
- [5] Tsakmakidis KL, Boardman AD, Hess O. 'Trapped rainbow' storage of light in metamaterials. *Nature* 2007;450(7168):397–401.
- [6] Gan Q, Fu Z, Ding YJ, Bartoli FJ. Ultrawide-bandwidth slow-light system based on THz plasmonic graded metallic grating structures. *Phys Rev Lett* 2008;100(25):256803.
- [7] Gan Q, Ding YJ, Bartoli FJ. "Rainbow" trapping and releasing at telecommunication wavelengths. *Phys Rev Lett* 2009;102(5):056801.
- [8] Gan Q, Gao Y, Wagner K, Vezenov D, Ding YJ, Bartoli FJ. Experimental verification of the rainbow trapping effect in adiabatic plasmonic gratings. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(13):5169–73.
- [9] Gan Q, Bartoli FJ. Surface dispersion engineering of planar plasmonic chirped grating for complete visible rainbow trapping. *Appl Phys Lett* 2011;98(25):251103.
- [10] Leitis A, Tseng ML, John-Herpin A, Kivshar YS, Altug H. Wafer-scale functional metasurfaces for mid-infrared photonics and biosensing. *Adv Mater* 2021;33(43):2102232.
- [11] Tsakmakidis KL, Baskourelou K, Stefański T. Topological, nonreciprocal, and multiresonant slow light beyond the time-bandwidth limit. *Appl Phys Lett* 2021; 119(19):190501.
- [12] Tsakmakidis KL, Hess O. Extreme control of light in metamaterials: complete and loss-free stopping of light. *Phys B* 2021;407(20):4066–9.
- [13] Li J, Yu P, Zhang S, Liu N. Electrically-controlled digital metasurface device for light projection displays. *Nat Commun* 2020;11(1):3574.
- [14] Zhirihin DV, Kivshar YS. Topological photonics on a small scale. *Small Sci* 2021;1(12):2100065.
- [15] Yang Z, Albrow-Owen T, Cai W, Hasan T. Miniaturization of optical spectrometers. *Science* 2021;371(6528):eabe0722.
- [16] Yang Z, Albrow-Owen T, Cui H, Alexander-Webber J, Gu F, Wang X, et al. Single-nanowire spectrometers. *Science* 2019;365(6457):1017–20.
- [17] Xu T, Wu YK, Luo X, Guo LJ. Plasmonic nanoresonators for high-resolution colour filtering and spectral imaging. *Nat Commun* 2010;1(1):59.
- [18] Chen L, Wang GP, Gan Q, Bartoli FJ. Trapping of surface-plasmon polaritons in a graded Bragg structure: frequency-dependent spatially separated localization of the visible spectrum modes. *Phys Rev B* 2009;80(16):161106.
- [19] Chen L, Wang GP, Gan Q, Bartoli FJ. Rainbow trapping and releasing by chirped plasmonic waveguides at visible frequencies. *Appl Phys Lett* 2010; 97(15):153115.
- [20] Hu H, Ji D, Zeng X, Liu K, Gan Q. Rainbow trapping in hyperbolic metamaterial waveguide. *Sci Rep* 2013;3(1):1249.
- [21] Jang MS, Atwater H. Plasmonic rainbow trapping structures for light localization and spectrum splitting. *Phys Rev Lett* 2011;107(20):207401.
- [22] Ouyang L, Meyer-Zedler T, See KM, Chen WL, Lin FC, Akimov D, et al. Spatially resolving the enhancement effect in surface-enhanced coherent anti-Stokes Raman scattering by plasmonic Doppler gratings. *ACS Nano* 2021; 15(1):809–18.
- [23] Lin FC, See KM, Ouyang L, Huang YX, Chen YJ, Popp J, et al. Designable spectrometer-free index sensing using plasmonic Doppler gratings. *Anal Chem* 2019;91(15):9382–7.
- [24] See KM, Lin FC, Huang JS. Design and characterization of a plasmonic Doppler grating for azimuthal angle-resolved surface plasmon resonances. *Nanoscale* 2017;9(30):10811–9.
- [25] Triggs GJ, Wang Y, Reardon CP, Fischer M, Evans GJO, Krauss TF. Chirped guided-mode resonance biosensor. *Optica* 2017;4(2):229–34.
- [26] Tittl A, Leitis A, Liu M, Yesilkoy F, Choi DY, Neshev DN, et al. Imaging-based molecular barcoding with pixelated dielectric metasurfaces. *Science* 2018; 360(6393):1105–9.
- [27] Yesilkoy F, Arvelo ER, Jahani Y, Liu M, Tittl A, Cevher V, et al. Ultrasensitive hyperspectral imaging and biodetection enabled by dielectric metasurfaces. *Nat Photonics* 2019;13(6):390–6.
- [28] Leitis A, Tittl A, Liu M, Lee BH, Gu MB, Kivshar YS, et al. Angle-multiplexed all-dielectric metasurfaces for broadband molecular fingerprint retrieval. *Sci Adv* 2019;5(5):eaaw2871.
- [29] Jahani Y, Arvelo ER, Yesilkoy F, Koshelev K, Cianciaruso C, De Palma M, et al. Imaging-based spectrometer-less optofluidic biosensors based on dielectric metasurfaces for detecting extracellular vesicles. *Nat Commun* 2021; 12(1):3246.

[1] Tsakmakidis KL, Hess O, Boyd RW, Zhang X. Ultraslow waves on the

- [30] Schuller JA, Barnard ES, Cai W, Jun YC, White JS, Brongersma ML. Plasmonics for extreme light concentration and manipulation. *Nat Mater* 2010; 9(3):193–204.
- [31] Koenderink AF, Alù A, Polman A. Nanophotonics: shrinking light-based technology. *Science* 2015;348(6234):516–21.
- [32] Oh SH, Altug H. Performance metrics and enabling technologies for nanoplasmonic biosensors. *Nat Commun* 2018;9(1):5263.
- [33] Gould TJ, Hess ST, Bewersdorf J. Optical nanoscopy: from acquisition to analysis. *Annu Rev Biomed Eng* 2012;14(1):231–54.
- [34] Mejia-Salazar JR, Oliveira Jr ON. Plasmonic biosensing. *Chem Rev* 2018; 118(20):10617–25.
- [35] Gao Y, Xin Z, Zeng B, Gan Q, Cheng X, Bartoli FJ. Plasmonic interferometric sensor arrays for high-performance label-free biomolecular detection. *Lab Chip* 2013;13(24):4755–64.
- [36] Gao Y, Gan Q, Xin Z, Cheng X, Bartoli FJ. Plasmonic Mach–Zehnder interferometer for ultrasensitive on-chip biosensing. *ACS Nano* 2011; 5(12): 9836–44.
- [37] Small A, Stahlheber S. Fluorophore localization algorithms for super-resolution microscopy. *Nat Methods* 2014;11(3):267–79.
- [38] Pertsinidis A, Zhang Y, Chu S. Subnanometre single-molecule localization, registration and distance measurements. *Nature* 2010;466(7306):647–51.
- [39] Qu X, Wu D, Mets L, Scherer NF. Nanometer-localized multiple single-molecule fluorescence microscopy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(31):11298–303.
- [40] OpticsOcean, Inc. Jaz installation and operation manual. Dunedin: Ocean Optics, Inc.; 2010.
- [41] Vlassov AV, Magdalenos S, Setterquist R, Conrad R. Exosomes: current knowledge of their composition, biological functions, and diagnostic and therapeutic potentials. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820(7):940–8.
- [42] Yamashita T, Kamada H, Kanasaki S, Maeda Y, Nagano K, Abe Y, et al. Epidermal growth factor receptor localized to exosome membranes as a possible biomarker for lung cancer diagnosis. *Pharmazie* 2013;68(12):969–73.
- [43] Jakobsen KR, Paulsen BS, Bæk R, Varming K, Sorensen BS, Jørgensen MM. Exosomal proteins as potential diagnostic markers in advanced non-small cell lung carcinoma. *J Extracell Vesicles* 2015;4(1):26659.
- [44] Sandfeld-Paulsen B, Aggerholm-Pedersen N, Bæk R, Jakobsen KR, Meldgaard P, Folkersen BH, et al. Exosomal proteins as prognostic biomarkers in non-small cell lung cancer. *Mol Oncol* 2016;10(10):1595–602.
- [45] Clark DJ, Fondrie WE, Yang A, Mao L. Triple SILAC quantitative proteomic analysis reveals differential abundance of cell signaling proteins between normal and lung cancer-derived exosomes. *J Proteomics* 2016;133:161–9.
- [46] Liang Y, Lehrich BM, Zheng S, Lu M. Emerging methods in biomarker identification for extracellular vesicle-based liquid biopsy. *J Extracell Vesicles* 2021;10(7):e12090.
- [47] Yanik AA, Cetin AE, Huang M, Artar A, Mousavi SH, Khanikaev A, et al. Seeing protein monolayers with naked eye through plasmonic Fano resonances. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108(29):11784–9.
- [48] Zhu H, Isikman SO, Mudanyali O, Greenbaum A, Ozcan A. Optical imaging techniques for point-of-care diagnostics. *Lab Chip* 2013;13(1):51–67.
- [49] Lindquist NC, Johnson TW, Norris DJ, Oh SH. Monolithic integration of continuously tunable plasmonic nanostructures. *Nano Lett* 2011;11(9):3526–30.
- [50] Ballard Z, Brown C, Madni AM, Ozcan A. Machine learning and computation-enabled intelligent sensor design. *Nat Mach Intell* 2021; 3(7): 556–65.