

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101109747 B

(45) 授权公告日 2011. 04. 20

(21) 申请号 200710055945. 3

(22) 申请日 2007. 08. 09

(73) 专利权人 中国科学院长春光学精密机械与物理研究所

地址 130033 吉林省长春市东南湖大路 16 号

(72) 发明人 吴一辉 李锋 郝鹏 黎海文 张平

(74) 专利代理机构 长春菁华专利商标代理事务所 22210

代理人 赵炳仁

(51) Int. Cl.

G01N 33/48 (2006. 01)

G01N 21/55 (2006. 01)

G01N 29/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

US 2007/0153284 A1, 2007. 07. 05, 说明书第 4 页右栏 [0061] 段至第 5 页左栏 [0065] 段.

JP 特开 2007-155477 A, 2007. 06. 21, 说明

书第 4 页 [0017] 段至第 8 页 [0038] 段.

CN 1443305 A, 2003. 09. 17, 权利要求 1.

CN 2752730 Y, 2006. 01. 18, 具体实施方式.

CN 1421699 A, 2003. 06. 04, 实施例 1.

审查员 李鸿程

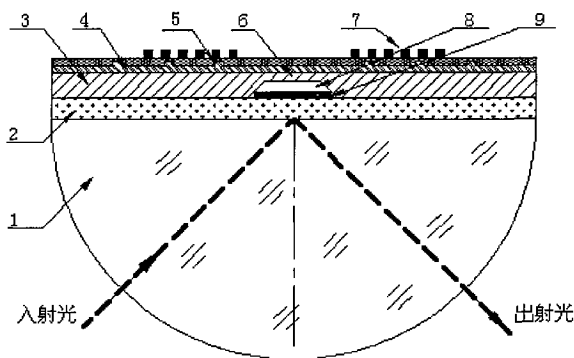
权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 1 页

(54) 发明名称

表面等离子体共振与柔性平板波联合探测生物传感器

(57) 摘要

本发明涉及一种适用于临床检验、药物筛选、环境、食品检验等领域生物亲和性反应特性检测的表面等离子体共振与柔性平板波联合探测生物传感器,它是由光学传感部件和声波传感部件组合而成,在光学传感部件和声波传感部件之间有一可承载被检测物的样品池。采用该生物传感器可在同一试验条件下实现对被测物的多参数测量,极大提高生物反应物理表征的准确度。



1. 一种表面等离子体共振与柔性平板波联合探测生物传感器，其特征在于是由光学传感部件和声波传感部件组合而成，所述的光学传感部件是由一半圆柱形棱镜 (1)、贴置在该棱镜表面上的光学硼硅玻璃片 (2) 和镀敷在该光学硼硅玻璃片 (2) 外侧面中部的金薄膜 (9) 构成；所述的声波传感部件是由硅薄膜 (6)、在硅薄膜 (6) 的底面上铺设的铝地层 (4)、在铝地层 (4) 上铺设的氮化铝压电薄膜 (5) 和在氮化铝压电薄膜 (5) 外表面上铺设的叉指形电极 (7) 构成；所述的贴置在半圆柱形棱镜 (1) 表面上的光学硼硅玻璃片 (2) 同所述的硅薄膜 (6) 周围凸起的硅片 (3) 键合封装为一体，由硅薄膜 (6) 和镀有金薄膜 (9) 的光学硼硅玻璃片 (2) 之间围成一可承载被检测物的样品池 (8)，并使所述的金薄膜 (9) 处在该样品池 (8) 中；硅片 (3) 上设有贯通样品池 (8) 的微流体出、入口 (10、11)，微流体出、入口通过微通道 (12) 与样品池 (8) 相连。

表面等离子体共振与柔性平板波联合探测生物传感器

技术领域

[0001] 本发明涉及适用于临床检验、药物筛选、环境、食品检验等领域生物亲和性反应特性检测的生物传感器，特别是一种可同步探测生物反应结合物质量和厚度、介电常数等物理量变化的生物传感器。

背景技术

[0002] 生物亲和的检测不仅仅是局限于生物反应的化学过程，而是根据生物反应的各种信息，如光、热、场效应和质量变化等来探测生物反应的过程和结果，与化学方法相比，可大大缩短探测时间。在生物亲和检测中，光学、电化学和声波等换能方法具有灵敏度高，可实时连续检测等优点，已成为当前生物传感技术的主流。但迄今为止还没有一种生物传感器是完美的，通常一种生物传感器基于一种换能原理，只能探测某一物理量的变化，其输出信号不能充分准确地表征反应物的物理化学性质，因而对分子识别元件的制备均匀性和特异性提出了很高的要求，给使用带来诸多不便；其测试结果特异性差，有时会出现漏检或假阳性等问题。

[0003] 柔性平板波(Lamb波)或love波等声波传感器主要是探测由于质量变化所引起的谐振频率或相位的变化，而单位质量的大小与反应层的厚度和密度直接相关，Sauerbrey方程是以单分子膜沉积为基础推导出来的，由于声波传感器无法直接测得反应后的分子层厚度，实验中也无法保证抗体涂布一定是单分子层，因而测试值很难与理论值一致。微悬臂梁阵列的生物传感器具有极高的灵敏度，且具有可批量制造、无需标记的优点，但与声波传感器类似的是：受温度影响严重，尽管采用双通道补偿，也很难具有良好的一致性和重现性，对液体样品的探测需要有干燥的过程等。表面等离子共振(SPR)传感器通过光在两个界面传播时形成消逝场以及消逝场在满足一定条件后在金属表面形成等离子体共振并吸收大量入射光的特性，来研究分子结合的动力学过程。这种探测方法一个主要的局限性就是无法区分非特异性吸附，SPR入射光谱振角的变化是吸收层厚度和折射率的函数，无法知道吸收层中是否含有过多的水分或其他非特异性物质，常造成测试结果的偏差较大。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提出一种能同步探测生物反应结合物质量和厚度、介电常数等物理量变化的表面等离子体共振与柔性平板波联合探测生物传感器。采用该生物传感器可在同一试验条件下、实现生物亲和性的同步声光互补检测。

[0005] 本发明表面等离子体共振与柔性平板波联合探测生物传感器，是由光学传感部件和声波传感部件组合而成，所述的光学传感部件是由一半圆柱形棱镜、贴置在该棱镜玄面上的光学硼硅玻璃片和镀敷在该光学硼硅玻璃片外侧面中部的金薄膜构成；所述的贴置在半圆柱形棱镜表面上的光学硼硅玻璃片同所述的硅薄膜周围凸起的硅片键合封装为一体，由硅薄膜和镀有金薄膜的光学硼硅玻璃片之间围成一可承载被检测物的样品

池，并使所述的金薄膜处在该样品池中；硅片上设有贯通样品池的微流体出、入口，微流体出、入口通过微通道与样品池相连。

[0006] 使用方法及工作原理：采用本传感器工作时，对于 Lamb 波传感元件，信号处理模块发出交变电压信号驱动叉指换能器，使其与导电地层之间的电压差呈周期性交流变化，工作层为压电薄膜层，交流变化的电压使压电薄膜层产生周期性振动，从而在压电薄膜层上形成了 Lamb 波，波动在硅薄膜上传播，当波动分别传播到叉指换能器上时被探测到并传回信号处理模块进行信号处理，因为柔性平板波中的波动包含许多与薄膜中的特性相关的信息，其中包括薄膜的谐振频率、幅值和相位，所以可以通过从信号处理模块中分离信息来得到薄膜的谐振频率、幅值和相位。其传感区表面进行表面修饰、固定抗体，当被测物与分子识别元件特异性地结合后，所产生的质量变化将使薄膜的谐振频率、幅值和相位等发生变化，所以可以通过测量和处理柔性平板波中的信息来得到薄膜的质量变化量，从而得到待测物的浓度。对于 SPR 传感元件，一定强度的多波长平行光束，以一定的角度射向半圆形透镜的圆心，在与待测物相邻的金属表面处，产生表面等离子体波。当光波长为某一适当值时，表面等离子体波的纵向波矢与消逝波的纵向波矢相等，相位匹配，二者发生共振，入射光能量耦合到表面，反射光光强急剧减小，而此时的波长即为 SPR 的共振波长。一般在金属膜与待测生物分子层间引入一层有机的敏感膜，通过物理或化学的方法将抗体固定到敏感层上，然后仪器的传输系统使缓冲液以恒定流速流过传感表面，可以认为溶液中抗原的浓度保持恒定。这时缓冲液携带的抗原与固定在敏感膜表面的抗体相结合，从而改变 SPR 传感片上生物样品膜层厚度与折射率，导致 SPR 共振波长的移动。所以通过分析 SPR 共振波长的移动，我们可以得到生物样品膜层厚度与折射率，进而获得溶液中抗原的浓度，抗原抗体反应的动力学常数。

[0007] 由于本发明生物传感器同时具有光学传感和声波传感元件，并在两传感元件间形成一可承载被检测物的样品池，因而保证了两传感元件所获取感知信息的被检生物反应实验条件的一致性和同步性。采用本发明生物传感器可实现对被测物的多参数测量，极大提高生物反应物理表征的准确度。

附图说明

[0008] 图 1 是本发明生物传感器结构的主视示意图；

[0009] 图 2 是本发明生物传感器结构的俯视示意图；

具体实施方式

[0010] 以下就附图给出的实施例对本发明生物传感器结构作进一步详细描述。

[0011] 参照图 1，一种表面等离子体共振与柔性平板波联合探测生物传感器，是由光学传感部件和声波传感部件组合而成，所述的光学传感部件是由一半圆柱形棱镜 1、贴置在该棱镜玄面上的光学硼硅玻璃片 2 和镀敷在该光学硼硅玻璃片 2 外侧面中部的金薄膜 9 构成；所述的声波传感部件是由硅薄膜 6、在硅薄膜 6 的底面上铺设的铝地层 4、在铝地层 4 上铺设的氮化铝压电薄膜 5 和在氮化铝压电薄膜 5 外表面上铺设的叉指形电极 7 构成；所述的贴置在半圆柱形棱镜 1 表面上的光学硼硅玻璃片 2 同所述的硅薄膜 6 周围凸起的硅

片 3 键合封装为一体，由硅薄膜 6 和镀有金薄膜 9 的光学硼硅玻璃片 2 之间围成一可承载被检测物的样品池 8，并使所述的金薄膜 9 处在该样品池 8 中；硅片 3 上设有贯通样品池 8 的微流体出、入口 10、11，微流体出、入口通过微通道 12 与样品池 8 相连。

[0012] 所述的金薄膜 9 是蒸镀在一光学硼硅玻璃片 2 上，再将该光学硼硅玻璃片 2 贴合在半圆柱形棱镜 1 的玄面上。

[0013] 本发明具体的制作工艺：

[0014] 1) 取一硅片，光刻，图形化，ICP 刻蚀，制备样品出口、入口、微通道。

[0015] 2) 硅薄膜的制备。，利用二氧化硅作为掩模，用湿法腐蚀或 ICP 工艺制备硅薄膜。

[0016] 3) 地层的制备。采用磁控溅射工艺在硅片上溅射一层铝作为地层。

[0017] 4) 压电薄膜的制备。在铝地层上溅射一层氮化铝压电薄膜。

[0018] 5) 在压电薄膜上制备叉指电极。

[0019] 6) 将图形化镀有金薄膜的光学硼硅玻璃片与以上制备好的 Lamb 波传感芯片进行封装键合。

[0020] 在使用时，将光学硼硅玻璃片通过折射率匹配液与半圆形棱镜粘附在一起。

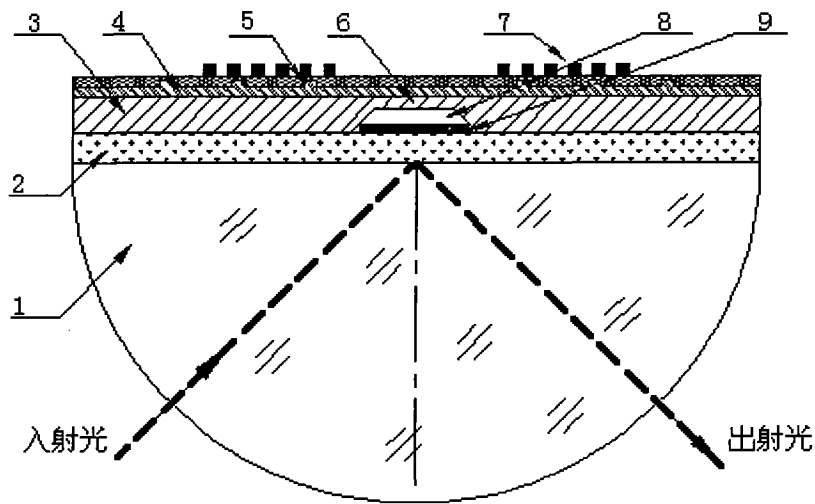


图 1

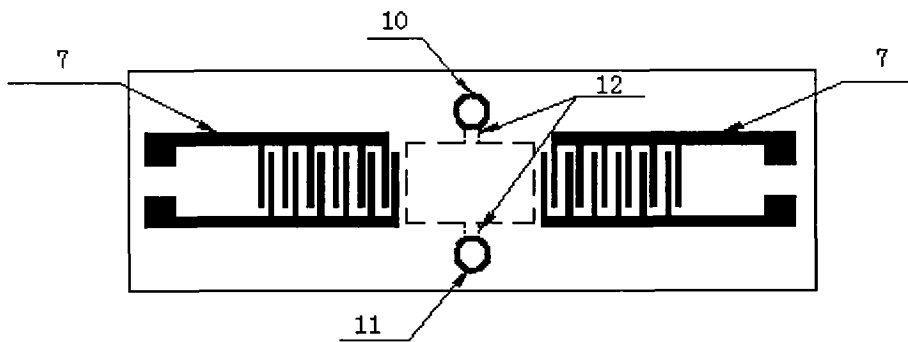


图 2