

# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01103687.7

[43] 公开日 2002 年 9 月 11 日

[11] 公开号 CN 1368555A

[22] 申请日 2001.2.9 [21] 申请号 01103687.7  
 [71] 申请人 中国科学院电子学研究所  
 地址 100080 北京市海淀区中关村路 17 号  
 [72] 发明人 赵 湛 崔大付 于中尧 王 利

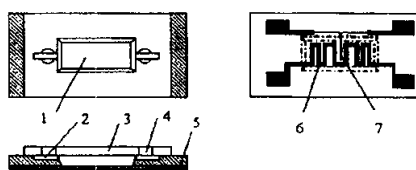
[74] 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司  
 代理人 戎志敏

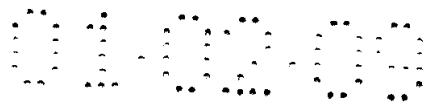
权利要求书 2 页 说明书 3 页 附图页数 3 页

[54] 发明名称 DNA - PCR 生物芯片及使用该芯片的微型热循环器

[57] 摘要

DNA - PCR 生物芯片及微型热循环器主要由两大部分组成。一部分是由 MEMS 工艺在硅片上制作的微井式反应室、集成铂电阻加热子和温度传感器于一体,并且封装在 PCB 板上构成的生物芯片;另一部分是由前级信号处理电路,单片机,显示器等组成的微型热循环器。进行 DNA 的扩增反应时,把注入样品的生物芯片插入热循环器中,通过程序设定即可开始 PCR 反应。DNA - PCR 生物芯片及热循环器提供了一种快速、低廉、有效的 DNA 扩增手段。





## 权 利 要 求 书

---

5           1.一种 DNA-PCR 生物芯片, 其特征在于: 在硅片上刻蚀出一个  
微腔 (1) 作为反应器, 在腔的相对的两边刻蚀有进样流通槽 (2), 硅  
片的上面是玻璃盖板 (3), 盖板上有两个进样孔 (4), 其位置分别对应  
硅片上的两个进样流通槽 (2), 硅片的下面是氮化硅薄膜 (5), 也是微  
10   腔 (1) 的底, 氮化硅薄膜 (5) 的下面是铂薄膜加热子 (6) 和温度传  
感器 (7)。

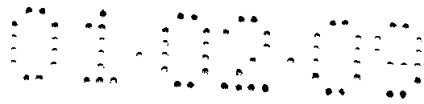
2.按权利要求 1 所述的芯片, 其特征在于所述的反应器是方形、长  
方形或圆形。

3.按权利要求 1 所述的芯片, 其特征在于还包括封装的 DNA-PCR  
生物芯片结构: 硅芯片 (8) 嵌入一块印刷电路板 (PCB) (9) 中间; PCB  
15   板上有金属引线焊盘 (10), 用于与硅芯片 (8) 的加热子 (6) 和温度  
传感器 (7) 电连接, 同时用于与温度检测电路和加热子功率电路的电  
连接。

4.按权利要求 3 所述的芯片, 其特征在于还包括: 在 PCB 板上设计  
有两个导轨 (11), 可以把 DNA-PCR 生物芯片 (12) 插入, PCB 板上  
20   有四个弹簧片 (13), 保证和 DNA-PCR 生物芯片电接触。

5.一种使用 DNA-PCR 生物芯片的微型热循环器, 包括数据存储  
电路 (22)、时钟电路 (23)、基准电源电路 (24) 与单片机、传感器前  
级放大电路 (14) 和温度标定电路 (19), 各电路部分还与供电电路 (25)  
相连, 其特征在于铂温度传感器前级放大电路 (14) 把温度变为电压,  
25   经过 A/D 变换 (15) 连接单片机 (16), 通过程序控制单片机 (16) 控  
制脉宽调制 (PWM) 电路 (17), 连接加热子功率电路 (18) 给加热子  
(6) 加电压对 DNA-PCR 生物芯片进行升、降温度控制, 微型热循环  
器还有温度标定电路 (19)、数字显示器 (20)、按键 (21) 连接单片机  
(16)。

30           6.按权利要求 5 所述的微型热循环器, 其特征在于所述的生物芯片

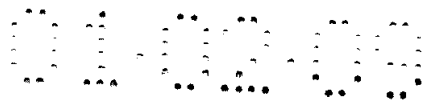


包括在硅片上刻蚀出一个微腔（1）作为反应器，在腔的相对的两边刻蚀有进样流通槽（2），硅片的上面是玻璃盖板（3），盖板上有两个进样孔（4），其位置分别对应硅片上的两个进样流通槽（2），硅片的下面是氮化硅薄膜（5），也是微腔（1）的底，氮化硅薄膜（5）的下面是铂薄膜加热子（6）和温度传感器（7）。

7.按权利要求 6 所述的微型热循环器，其特征在于所述的反应器是方形、长方形或圆形。

8.按权利要求 6 所述的微型热循环器，其特征在于还包括封装的 DNA-PCR 生物芯片结构：硅芯片（8）嵌入一块印刷电路板（PCB）（9）中间；PCB 板上有金属引线焊盘（10），用于与硅芯片（8）的加热子（6）和温度传感器（7）电连接，同时用于与温度检测电路和加热子功率电路的电连接。

9.按权利要求 8 所述的微型热循环器，其特征在于还包括：在 PCB 板上设计有两个导轨（11），可以把 DNA-PCR 生物芯片（12）插入，PCB 板上有四个弹簧片（13），保证和 DNA-PCR 生物芯片电接触。



## 说 明 书

---

### 5 DNA-PCR 生物芯片及使用该芯片的微型热循环器

本发明属于进行 DNA 分子扩增的 DNA-PCR 生物芯片和控制芯片的微型热循环仪器。

10 PCR（聚合酶链反应）技术是分子生物学发展史上又一个里程碑，它使得 DNA 分子可以在生物体外进行放大扩增，实现了自动化，快速、灵敏。一经问世，在短短的数年内，就被广泛用于了生命科学的研究中，包括微生物学，遗传学，肿瘤学，考古学以及法医学等许多领域。对基因克隆、DNA 系列分析等现代分子生物学技术的发展起到了很大的推动作用。传统的 PCR 热循环仪器 DNA 样品反应器体积较大，一般在 50  
15 微升以上，所需要的样品量较大，同时所需的昂贵的酶试剂较多，由于反应器的体积大，相应的热容量大，加热和降低温度的时间就长，因此工作效率较低。特别是易引起污染，急需改进。MEMS（微电子机械系统）是近十多年来发展起来的新技术，它是指可以用微电子机械等批量加工工艺制造的集微执行器、微传感器、集成电路等部件于一体的微  
20 机电系统。其特点是体积小，性能稳定，可批量生产，因而成本低，性能一致性好。仪器的微型化是 MEMS 技术应用对象中最具有发展前景的例子之一，即所谓的芯片上的实验室。

本发明的目的是克服传统技术的不足，利用 MEMS 技术制作 DNA-PCR 生物芯片，利用先进的微控制器设计微型热循环器，做到大大提高  
25 DNA 扩增的效率，实现快速、廉价的检测。同时芯片可以一次性使用，避免 DNA 分子的污染。

按照本发明的一方面，一种 DNA-PCR 生物芯片，在硅片上刻蚀出一个微腔（1）作为反应器，在腔的相对的两边刻蚀有进样流通槽（2），硅片的上面是玻璃盖板（3），盖板上有两个进样孔（4），其位置分别对  
30 应硅片上的两个进样流通槽（2），硅片的下面是氮化硅薄膜（5），也是



微腔（1）的底，氮化硅薄膜（5）的下面是铂薄膜加热子（6）和温度传感器（7）。

按照本发明的另一方面，一种使用 DNA—PCR 生物芯片的微型热循环器，包括数据存储电路（22）、时钟电路（23）、基准电源电路（24）与单片机、传感器前级放大电路（14）和温度标定电路（19），各电路部分还与供电电路（25）相连，铂温度传感器前级放大电路（14）把温度变为电压，经过 A/D 变换（15）连接单片机（16），通过程序控制单片机（16）控制脉宽调制（PWM）电路（17），连接加热子功率电路（18）给加热子（6）加电压对 DNA—PCR 生物芯片进行升、降温度控制，微型热循环器还有温度标定电路（19）、数字显示器（20）、按键（21）连接单片机（16）。

本发明进行 DNA 的扩增反应时，把注入样品的生物芯片插入热循环器中，通过程序设定即可开始 PCR 反应。DNA-PCR 生物芯片及热循环器提供了一种快速、低廉、有效的 DNA 扩增手段。

图 1 为本发明的芯片结构图。图中：1—反应室，2—进样槽，3—玻璃盖板，4—进样孔，5—氮化硅薄膜，6—加热子，7—温度传感器。

图 2 为本发明的 DNA-PCR 生物芯片结构图。图中：8—芯片，9—PCB，10—金属焊盘。

图 3 为本发明的 DNA-PCR 生物芯片与微型热循环器连接的结构图。

图中：11—导轨，12—生物芯片，13—弹簧片。

图 4 为微型热循环器实施线路原理方框图。

下面结合附图描述本发明的具体实施方案。如图 1 到图 3 所示，本发明的 DNA—PCR 生物芯片与微型热循环器分两部分：芯片和仪表。芯片是在双面抛光的硅片上采用 MEMS 技术制作微腔，作为例子制出一个面积为  $4\text{mm} \times 2\text{mm}$  的反应室，体积约 2 微升；沿长边的方向在中线上，反应室的两边刻蚀有宽  $0.5\text{mm} \times$  深  $0.2\text{mm} \times$  长  $1\text{mm}$  的进样槽；整个芯片尺寸为  $8\text{mm} \times 4\text{mm}$ 。上面键合有玻璃盖板，盖板上对应硅片上两个进样槽开有两个直径为  $0.5\text{mm}$  的进样孔。硅片的下面是厚度为 2 微米的氮化硅薄膜，构成了反应室的底。氮化硅薄膜的下面为溅射的铂金加



热子和温度传感器以及金压焊块，温度传感器和加热子的电阻在冰点(0°C)大约为 100 Ω。

本发明的微型热循环器微控制器采用低功耗的 PIC16C73 单片机，它包含了 A/D 转换电路、PWM 电路；外围电路有 2×16 字符型液晶显示器，X25043 数据存储器，DS1302 时钟发生器，线性放大器，光电隔离电路等。电路原理框图如图 4 所示。

本发明的测试仪具有如下特点：

1. 在硅片或玻璃上制作的 DNA-PCR 生物芯片具有微升或纳升量级的反应腔，同时集成了加热子和温度传感器，构成了一个较完整的功能集成芯片；进行 DNA-PCR 反应时所需的样品少，消耗的酶等各种试剂少，反应速度快，节省时间。生物芯片可以一次性使用，避免污染。
2. 本发明是一种快速、简洁的 DNA-PCR 反应器，芯片采用 MEMS 技术批量生产。
3. 本发明的控制测试线路简单，由单片机微控制器控制实现了 PCR 反应过程的程序化、智能化，只要打开电源就可测试；整个仪表成本很低，体积较小，也是一种便携式仪器。

# 说明书附图

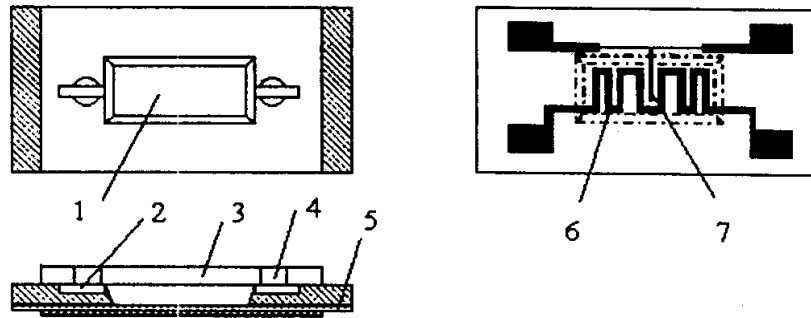


图 1

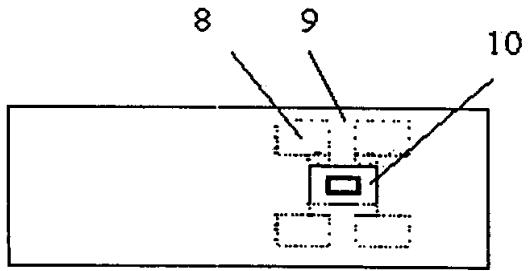


图 2

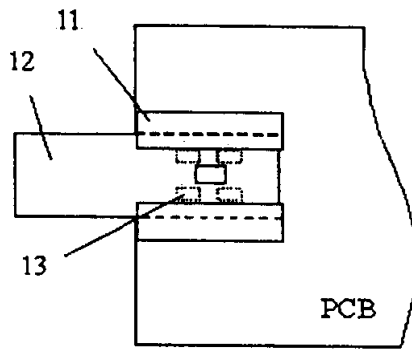


图 3



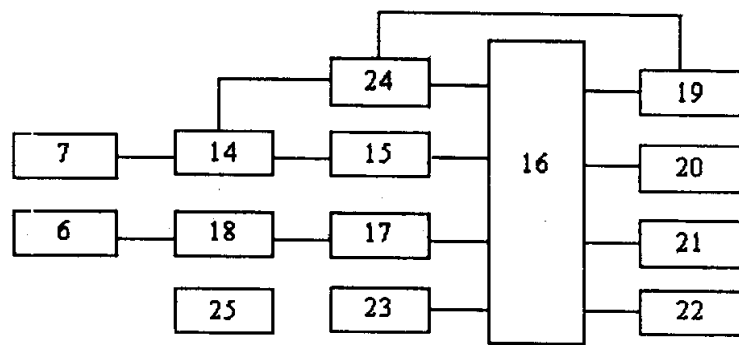


图 4