



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101802586 A

(43) 申请公布日 2010.08.11

(21) 申请号 200880106805.7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008.09.10

G01N 5/02 (2006.01)

(30) 优先权数据

B81B 3/00 (2006.01)

2007-238074 2007.09.13 JP

B81C 5/00 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010.03.12

(86) PCT申请的申请数据

PCT/JP2008/066796 2008.09.10

(87) PCT申请的公布数据

W02009/035125 EN 2009.03.19

(71) 申请人 富士胶片株式会社

地址 日本国东京都

(72) 发明人 坂下幸雄

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 柳春琦

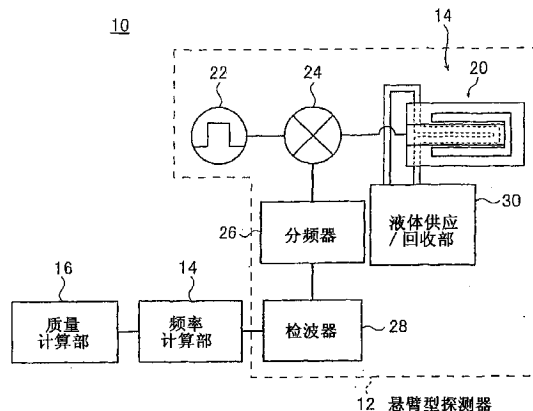
权利要求书 1 页 说明书 11 页 附图 8 页

(54) 发明名称

悬臂型探测器以及使用该探测器的物质探测系统和物质探测方法

(57) 摘要

悬臂型探测器在液体中含有将要测量的物质时检测该物质。探测器包括：悬臂，所述悬臂至少在一端被固定到支撑部上并且其内形成有通道；压电设备，所述压电设备由压电元件和在所述压电元件的相反侧上形成的电极部构成并且安置在所述悬臂的至少一侧上；驱动部，所述驱动部将电压施加给所述压电设备的所述电极部，以使所述悬臂振动；检测部，所述检测部由所述压电设备的膨胀或收缩检测所述悬臂的振动；和液体供应装置，所述液体供应装置用于使所述液体流动通过在所述悬臂中的所述通道。悬臂型探测器具有测量精度高的特征并且是紧凑和更低成本的。



1. 一种悬臂型探测器,所述的悬臂型探测器用于在液体中含有将要测量的物质时检测该物质,包括:

悬臂,所述悬臂至少在一端被固定到支撑部上并且其内形成有通道;

压电设备,所述压电设备由压电元件和在所述压电元件的相反侧上形成的电极部构成并且安置在所述悬臂的至少一侧上;

驱动部,所述驱动部将电压施加给所述压电设备的所述电极部,以使所述悬臂振动;

检测部,所述检测部由所述压电设备的膨胀或收缩检测所述悬臂的振动;和

液体供应装置,所述液体供应装置用于使所述液体流动通过在所述悬臂中的所述通道。

2. 根据权利要求1所述的悬臂型探测器,其中所述压电元件由含Pb的钙钛矿型晶体的组合物制成。

3. 根据权利要求1所述的悬臂型探测器,其中所述压电元件由无Pb的钙钛矿型晶体的组合物制成。

4. 根据权利要求1至3中任何一项所述的悬臂型探测器,其中所述悬臂仅一端被固定到所述支撑部上。

5. 根据权利要求1至3中任何一项所述的悬臂型探测器,其中所述悬臂的两端都被固定到所述支撑部上。

6. 一种物质探测系统,其包括:

根据权利要求1至5中任何一项所述的悬臂型探测器;

频率计算部,所述频率计算部由所述检测部检测的值计算所述悬臂的第一共振频率;和

探测部,所述探测部将由所述频率计算部计算的第一共振频率与将不含所述将要测量的物质的液体流过所述通道时的所述悬臂的第二共振频率进行比较,并且所述探测部依赖比较的结果以探测在所述将要测量的物质在所述通道内时的该物质。

7. 根据权利要求6所述的物质探测系统,其中所述探测部依赖比较的结果以探测被测量的物质的质量。

8. 根据权利要求6所述的物质探测系统,其中所述探测部依赖比较的结果以探测被测量的物质的存在或不存在。

9. 一种用于探测在液体内的待测量物质的物质探测方法,所述方法包括:

将液体流过在悬臂内形成的通道,所述悬臂具有安置在其至少一侧上的压电设备;

对所述压电设备施加电压,使得所述压电设备膨胀或收缩,从而在所述液体正流过通道时振动所述悬臂;

用所述压电设备检测所述悬臂的振动;

在所述液体正流过通道时,由所检测的振动检测所述悬臂的第一共振频率;

将所检测的第一共振频率与将不含所述将要测量的物质的液体流过所述通道时的所述悬臂的第二共振频率进行比较;和

由比较的结果探测将要测量的物质。

10. 根据权利要求9所述的物质探测方法,其中由比较的结果探测被测量的对象的质量。

悬臂型探测器以及使用该探测器的物质探测系统和物质探测方法

技术领域

[0001] 本发明涉及悬臂型探测器以及使用该探测器的物质探测系统和物质探测方法。

背景技术

[0002] 最近,主要在生命科学领域,对于探测微小物质如蛋白、细胞、病毒和细菌出现了日益增加的需要,并且已经开发出用于探测这些微小物质的多种装置和方法。

[0003] 已经商业化、高度敏感性的检测方法包括光学技术如利用表面等离子激元(plasmon)共振的 SPR(表面等离子激元共振)测量法。已经提出了使用悬臂型探测器的检测装置,以从悬臂中的偏移量或其振动的数量检测微小物质(参见 JP 2004-506872A 和 JP 2005-156526A)。

[0004] JP 2004-506872A 描述了具有测量悬臂和对比悬臂的探测器系统,所述测量悬臂具有对于涂覆到其一个表面上的对象物质敏感的涂层,而所述对比悬臂具有对于涂覆到其一个表面上的对象物质不敏感的涂层。

[0005] 在此探测器系统中,将两个悬臂在对比步骤中暴露于对比液体,而在检测步骤中暴露于具有对象物质的对比液体;在对比步骤和检测步骤中,探测器系统检测测量悬臂和对比悬臂的偏移之差。JP 2004-506872A 还描述了使用光学探测器以检测此偏移的方法。

[0006] JP 2005-156526A 描述了具有悬臂的悬臂探测器型分析器系统,在悬臂中,驱动膜和电热垫重叠在上表面上,而由对将要测量的物质具有反应性的物质形成的分子识别层重叠在下表面上。

[0007] 在此系统中,反应性物质粘附到悬臂中的分子识别层上,于是其由驱动膜振动,并且由此得到频率用电热垫探测,以检测共振频率。将探测的共振频率与在没有将反应性物质粘附到分子识别层上的情况下已经测量的共振频率值比较,由此检测粘附到分子识别层上的反应性物质的质量。

[0008] Nature, vol. 446, 1066-1069 页(2007) 描述了悬臂型探测器,其具有安置在悬臂中的通道,并且由此将要测量的液体或含有将要测量的对象的液体流动通过通道,以测量正在测量的对象的质量。

发明内容

[0009] 如在 JP 2004-506872A 和 JP 2005-156526A 中所述的系统中,在悬臂的一个表面上吸附物质的方法所具有的问题在于,由于悬臂被放置于流体中,其机械品质因数 Q 劣化,从而降低测量的敏感性。

[0010] 作为再一个问题,将要测量的对象通过抗原-抗体反应选择性地吸附,但是非特异性吸附的发生阻止了测量中的更高精度。

[0011] 另一方面,如在 Nature, vol. 446, 1066-1069 页(2007) 中所述,在悬臂内形成通道能够使悬臂在空气中振动,并且可以实现的机械品质因数 Q 高于当其在溶液中被振动时的

机械品质因数 Q 。作为进一步的益处,可以在没有感兴趣的物质吸附在悬臂上的情况下,因而在没有发生非特异性吸附的情况下进行测量。

[0012] 但是,在 Nature, vol. 446, 1066-1069 页 (2007) 中所述的悬臂涉及笨大的问题,原因在于装置使用通过静电系统振动悬臂的驱动机械装置和用光学探测器检测偏移的检测器部。

[0013] 本发明是旨在解决现有技术的上述问题而完成的,并且本发明的第一个目的在于提供一种悬臂型探测器,其具有测量精度高的特征并且是紧凑和更低成本的。

[0014] 本发明的另一个目的在于提供一种使用该探测器的物质探测系统。

[0015] 本发明的再一个目的在于提供一种使用该探测器的物质探测方法。

[0016] 本发明的第一个目的可以由其第一方面实现,所述的第一方面提供一种悬臂型探测器,所述的悬臂型探测器用于在液体中含有将要测量的物质时检测该物质,包括:悬臂,所述悬臂至少在一端被固定到支撑部上并且其内形成有通道;压电设备,所述压电设备由压电元件和在所述压电元件的相反侧上形成的电极部构成并且安置在所述悬臂的至少一侧上;驱动部,所述驱动部将电压施加给所述压电设备的所述电极部,以使所述悬臂振动;检测部,所述检测部由所述压电设备的膨胀或收缩检测所述悬臂的振动;和液体供应装置,所述液体供应装置用于使所述液体流动通过在所述悬臂中的所述通道。

[0017] 考虑到提高压电特性,压电元件由含 Pb 的钙钛矿型晶体的组合物制成。考虑到环境保护,压电元件由无 Pb 的钙钛矿型晶体的组合物制成。上面所指的无 Pb 组合物是 Pb 含量不超过 0.1 重量%的组合物。

[0018] 优选所述悬臂仅一端被固定到所述支撑部上。还优选所述悬臂的两端都被固定到所述支撑部上。

[0019] 本发明的第二个目的可以由其第二方面实现,所述的第二方面提供一种物质探测系统,其包括:上述的悬臂型探测器;频率计算部,所述频率计算部由所述检测部检测的值计算悬臂的第一共振频率;和探测部,所述探测部将由所述频率计算部计算的第一共振频率与将不含所述将要测量的物质的液体流过所述通道时的所述悬臂的第二共振频率进行比较,并且所述探测部依赖比较的结果以探测在所述将要测量的物质在所述通道内时的该物质。

[0020] 优选探测部依赖比较的结果以探测被测量的物质的质量。

[0021] 还优选探测部依赖比较的结果以探测被测量的物质的存在或不存在。

[0022] 本发明的第三个目的可以由其第三方面实现,所述的第三方面提供一种用于探测在液体内的待测量物质的物质探测方法,所述方法包括:将液体流过在悬臂内形成的通道,所述悬臂具有安置在其至少一侧上的压电设备;对所述压电设备施加电压,使得所述压电设备膨胀或收缩,以在所述液体正流过通道时振动所述悬臂;用所述压电设备检测所述悬臂的振动;在所述液体正流过通道时,由所检测的振动检测所述悬臂的第一共振频率;将所检测的第一共振频率与将不含所述将要测量的物质的液体流过所述通道时的所述悬臂的第二共振频率进行比较;和由比较的结果探测将要测量的物质。

[0023] 在物质探测方法中,优选由比较的结果探测被测量的对象的质量。

[0024] 根据本发明,可以通过将液体流动通过在悬臂内形成的通道,进行探测,因此可以在空气中振动悬臂;此外,可以在将要测量的对象在其没有吸附到悬臂上的情况下流动通

过通道时,进行探测,因此可以在没有发生非特异性吸附的情况下实现探测。这有助于更高的测量精度。

[0025] 作为再一个益处,压电设备可以执行两个功能,振动悬臂和检测其振动;这有助于简化装置的构造和减小其尺寸。

[0026] 由于可以简化装置的构造和减小其尺寸,可以使整个系统容易地被改造以具有阵列构造。

附图说明

[0027] 图 1 是显示使用根据本发明第一方面的悬臂型探测器的根据本发明第二方面的物质探测系统的图解构造的示意图。

[0028] 图 2 是图解地显示悬臂和支撑部如何一起形成图 1 中所示的悬臂型探测器的主体的透视图。

[0029] 图 3A 是通过在图 1 中所示的物质探测系统中使用的悬臂型探测器的主体顶侧的剖面。

[0030] 图 3B 是通过在图 1 中所示的物质探测系统中使用的悬臂型探测器的主体侧面的剖面。

[0031] 图 4 是图示根据本发明第三方面的物质探测方法的一个实例的流程图。

[0032] 图 5 是图示根据本发明第三方面的物质探测方法的同一实例的流程图。

[0033] 图 6 是图示根据本发明第三方面的物质探测方法的另一个实例的流程图。

[0034] 图 7 是显示根据本发明第一方面的悬臂型探测器的另一个实例的图解构造的顶视图。

[0035] 图 8A 至 8K 顺次显示在用于制备根据本发明第一方面的悬臂型探测器的主体的方法中的步骤。

具体实施方式

[0036] 下面参考在附图中所示的实施方案详细描述根据本发明第一方面的悬臂型探测器、根据本发明第二方面的使用该悬臂型探测器的物质探测系统和根据本发明第三方面的使用该悬臂型探测器的物质探测方法。

[0037] 图 1 是显示使用根据本发明第一方面的悬臂型探测器的根据本发明第二方面的物质探测系统的图解构造的示意图;图 2 是图解地显示悬臂和支撑部如何一起形成图 1 中所示的悬臂型探测器的主体的透视图;图 3A 是通过在图 1 中所示的悬臂型探测器的主体顶侧的剖面;和图 3B 是通过在图 1 中所示的悬臂型探测器的主体侧面的剖面。

[0038] 如图 1 中所示,总体上由 10 表示的物质探测系统包括:悬臂型探测器 12、频率计算部 14 和质量计算部 16;悬臂型探测器 12 如此改造以使含有将要测量的对象的液体在悬臂内流动,所述悬臂的共振频率在将要测量的对象在其内部流动时改变;频率计算部计算悬臂型探测器 12 的共振频率;并且依赖于在频率计算部 14 中计算的共振频率,质量计算部 16 计算被测量的对象的质量。

[0039] 如上所指的将要测量的对象是微小物质,其由蛋白、细胞、病毒、细菌、纳米粒子、珠粒等示例。

[0040] 用于含有将要测量对象的液体不以任何特别的方式受到限制,并且可以由水、醇等示例。

[0041] 首先描述悬臂型探测器 12。悬臂型探测器 12 包括主体 20,信号源 22,混频器 24,分路滤波器 26,检波器 28 和液体供应/回收部 30。

[0042] 如图 2、3A 和 3B 中所示,主体 20 具有悬臂 32,支撑悬臂 32 一端的支撑部 34 和安置在悬臂 32 顶侧的压电设备 36。

[0043] 悬臂 32 是在一端由支撑部 34 支撑的横梁。支撑部 34 是支撑悬臂 32 一端的底座,并且它与悬臂 32 一体形成。

[0044] 悬臂 32 和支撑部 34 具有在它们的内部形成的通道 38。

[0045] 如图 2 中所示,通道 38 开始于支撑部 34 并且通过悬臂 32 的基端以延伸到其远端,在此它改变其方向并且返回到悬臂 32 的基端并且通过支撑部 34。

[0046] 简言之,通道 38 中的在悬臂 32 内形成的部分以 U 型形成,即,它在远端在相反的方向上返回。通道 38 中的在支撑部 34 内形成的部分由两个子通道形成,它们连接到在悬臂 32 的基端部运行的两个子通道。运行通过支撑部 34 的两个子通道 38 中的每个连接到稍后描述的液体供应/回收部 30。

[0047] 压电设备 36 安置在悬臂 32 的顶侧,并且包含下电极 40,压电元件 42,上电极 44,保护层 46,以及拾波电极 48 和 50。

[0048] 下电极 40 是安置在悬臂 32 顶侧的板形电极。下电极 40 经由拾波电极 48 连接到稍后描述的混频器 24 上。

[0049] 上面所指的下电极 40 可以由各种材料制备,所述的材料包括例如金属如 Au, Pt 和 Ir,金属氧化物如 IrO_2 , RuO_2 , LaNiO_3 和 SrRuO_3 ,以及它们的组合。

[0050] 形成在下电极 40 上的压电元件 42 是在从上电极 44 至下电极 40 (在图 3B 中从顶部到底部)的方向上具有一定厚度的构件。压电元件 42 由这样的材料形成,所述的材料响应施加的电压变化而膨胀或收缩,或在其膨胀或收缩时输出规定的电压;在考虑中的实施方案中,压电元件 42 由作为主要成分的 $\text{Pb}_x\text{B}_y\text{O}_z$ 形成,其中 x , y 和 z 各自是任何实数, B 是 B 位元素,其是选自 Ti, Zr, V, Nb, Ta, Cr, Mo, W, Mn, Sc, Co, Cu, In, Sn, Ga, Zn, Cd, Fe 和 Ni 中的至少一个成员。对于压电元件的一个标准情况是, $x = y = 1$ 和 $z = 3$,但是 x 和 y 可以改变,以取在可以实现钙钛矿结构的范围内的各种其它值。如果压电元件由作为主要成分的 $\text{Pb}_x\text{B}_y\text{O}_z$ 形成,则其压电特性如压电系数可以通过将其设计成具有钙钛矿结构而提高。这提供了响应仅施加小的电压而使显著的膨胀和收缩发生的益处。

[0051] 如上所指的压电元件 42 优选含有作为主要组分的锆酸钛酸铅 (PZT),其中 Zr 和 Ti 是 B 位元素。使用 PZT 作为主要组分有助于增强的压电特性和比较低的价格。

[0052] 压电元件的材料不限于锆酸钛酸铅 (PZT),并且它可以使用的其它含铅化合物如钛酸铅,锆酸铅,钛酸镧铅,锆酸钛酸镧铅和铌酸镁铅钛酸锆。

[0053] 在考虑中的实施方案中,将 $\text{Pb}_x\text{B}_y\text{O}_z$ 用作压电元件 42 的主要组分,但是需要时,也可以使用在所谓的 A 位不具有铅的化合物,并且实例包括钛酸钾铌,铌酸钠,铌酸钾,铌酸锂,铁酸铌以及它们的固溶体。

[0054] 在压电元件由上述组合物形成的情况下,再次优选将其改造,以具有钙钛矿结构。改造成具有钙钛矿结构的组合物形成压电元件有助于增强的压电特性。

[0055] 使用由具有钙钛矿结构的含 Pb 组合物形成的压电元件有助于再增强的压电特性,而如上所述使用由具有钙钛矿结构的无 Pb 组合物形成的压电元件有助于环境保护。如上所指的无 Pb 组合物是这样的组合物,即 Pb 含量不超过 0.1 重量%,并且这可以由上面所列出的各种材料示例。

[0056] 如上所述,优选使用具有钙钛矿结构的压电元件,但本发明不限于此特殊的情况,并且还可以使用由氧化锌 (ZnO),氮化铝 (AlN) 和五氧化二钽 (Ta_2O_5) 制备的压电元件。

[0057] 如上所指的压电元件 42 可以由各种方法制备,所述的方法包括本体烧结,丝网印刷和旋涂,但是优选通过气相生长技术制备压电元件。具体地,优选由各种气相生长技术制备压电元件,包括采用等离子体的气相生长技术和如由溅射、离子束溅射、离子电镀、PLD(脉冲激光沉积)和 CVD(化学气相沉积)示例的采用光、热等的气相生长技术。

[0058] 气相生长技术能够使压电元件在不进行退火或任何其它额外处理的情况下制备,因此可以防止铅损和其它问题,以确保形成均匀的压电元件。

[0059] 上电极 44 也是板形电极,其安置在压电元件 42 远离安置下电极 40 侧的一侧。换言之,上电极 44 和下电极 40 以使得它们将压电元件 42 保持在之间的方式安置。上电极 44 经由拾波电极 50 连接到稍后描述的混频器 24。

[0060] 上电极 44 可以由各种材料形成,所述材料包括例如金属如 Au, Pt 和 Ir,金属氧化物如 IrO_2 , RuO_2 , $LaNiO_3$ 和 $SrRuO_3$,通常在半导体工艺中采用的电极材料如 Al, Ta, Cr 和 Cu,以及它们的组合。

[0061] 需要时,为了对压电元件具有更好的粘附,上电极 44 可以具有多层结构,包括叠置的粘合剂层和电极层。

[0062] 最后,保护层 46 由绝缘材料如 SiO_2 形成并且覆盖下电极 40、压电元件 42 和上电极 44 除了安置拾波电极 48 和 50 之外的所有暴露区域。通过提供保护层 46,下电极 40、压电元件 42 和上电极 44 中没有区域保留暴露,因此防止了事故如放电和漏电的发生。

[0063] 上述是悬臂型探测器 12 的主体 20 的基本构造。

[0064] 下面描述信号源 22;这是用于施加电压的电源并且基经由混频器 24 连接到在压电设备 36 中的下电极 40 和上电极 44。

[0065] 将混频器 24 连接到压电设备 36,信号源 22 和分路滤波器 26。混频器 24 给压电设备 36 供应从信号源 22 输出的电压,并且将还给分路滤波器 26 供应从压电设备 36 输出的电压。

[0066] 分路滤波器 26 从混频器 24 接收已经响应在悬臂 32 振动时压电设备 36 中的压电元件 42 经受的变形而产生的电压;分路滤波器 26 将接收的电压分成频率成分。

[0067] 将来自分路滤波器 26 的各个频率成分的输出供给到检波器 28 中,所述的检波器 28 计算每个频率成分的强度和其它参数。

[0068] 液体供应/回收部 30 连接到运行通过支撑部 34 的通道 38 的两个子通道中的每一个的一端,使得它将液体供应到通道 38 中,并且在液体流动通过通道 38 后将其回收。

[0069] 如上所指的液体供应/回收部 30 供应两种液体,一种含有将要测量的对象,并且另一种不含有它。将不含将要测量的对象并且将稍后描述的第二种液体用来计算用于探测被测量的对象的质量的对比值。

[0070] 上述是悬臂型探测器 12 的基本构造。

- [0071] 频率计算部 14 基于如由检波器 28 检测的值计算悬臂 32 的共振频率。
- [0072] 质量计算部 16 将悬臂 32 的共振频率与在不含将要测量的对象的液体流动通过通道 38 时从悬臂 32 初步检测到的共振频率进行比较,然后它基于两种共振频率之间的差别计算被测量对象的质量。
- [0073] 下面描述根据本发明第三方面的使用物质探测系统 10 的物质探测方法。
- [0074] 图 4 和 5 各自是显示本发明的物质探测方法的一个实施方案的流程图。
- [0075] 在将物质作为将要测量的对象探测时,物质探测系统 10 检测在不含作为将要测量的对象的物质的液体流动通过通道时所发生的悬臂的共振频率。
- [0076] 首先,使不含将要测量的对象的液体从液体供应/回收部 30 流入到通道 38 中,以建立其中不含将要测量的对象的液体流动通过在悬臂 32 中的通道 38 的状态(步骤 S12)。
- [0077] 然后,液体流动通过的悬臂 32 由压电设备 36 振动(步骤 S14)。具体地,规定电势的脉冲波在信号源 22 中产生并且经由混频器 24 被施加在压电设备 36 中的上电极 44 上。注意,将固定电压施加给下电极 40。在将电压由此施加给下电极 40 和上电极 44 的情况下,在压电元件 42 中出现电势差,从而使其膨胀或收缩。由于压电元件 42 膨胀或收缩,将力作用于悬臂 32 上,从而使其偏移一定的量。然后,悬臂 32 进行阻尼振动,直到它返回到初始位置(即,偏移前的位置)。
- [0078] 然后由悬臂 32 的振动计算其共振频率(步骤 S16)。计算的具体程序如下。
- [0079] 作用于压电元件 42 上的力使悬臂 32 振动。当悬臂 32 振动时,安置在悬臂 32 顶侧的压电元件 42 也膨胀或收缩。压电元件 42 通过膨胀或收缩(即,在其变形时)产生电压。
- [0080] 在压电元件 42 中产生的电压由下电极 40 和上电极 44 检测,并且经由混频器 24 送到分路滤波器 26。分路滤波器 26 将来自混频器 24 的变化电压分成频率成分并且将它们送到检波器 28。检波器 28 检测相应的频率成分并且将检测的结果送到频率计算部 14。
- [0081] 依赖于如在检波器 28 中检测的悬臂 32 振动的频率成分,频率计算部 14 计算悬臂 32 的共振频率。
- [0082] 这是如何在不含将要测量的对象的液体流动通过通道 38 时计算悬臂 32 的共振频率。
- [0083] 在下一个步骤中,计算被测量的对象的质量。
- [0084] 首先,使含有将要测量的对象的液体从液体供应/回收部 30 中流入到通道 38 中,以建立其中含有将要测量的对象的液体流动通过在悬臂 32 中的通道 38 的状态(步骤 S22)。
- [0085] 然后,液体流动通过的悬臂 32 由压电设备 36 振动(步骤 S24)。具体地,如在上述步骤 S14 中,将规定电压施加到压电设备 36 中的上电极 44,从而引起压电元件 42 膨胀或收缩,由此振动悬臂 32。
- [0086] 然后由悬臂 32 的振动计算其共振频率(步骤 S26)。具体地,如在上述步骤 S16 中,悬臂 32 的振动由压电设备 36 检测并且通过混频器 24,分路滤波器 26 和检波器 28,以检测悬臂振动的相应频率成分。然后,频率计算部 14 由如在检波器 28 中检测的悬臂 32 振动的频率成分计算悬臂 32 的共振频率。
- [0087] 这是如何在含有将要测量的对象的液体流动通过通道 38 时计算悬臂 32 的共振频

率。

[0088] 随后,计算在含有要测量的对象的液体流动通过通道 38 的同时在步骤 S26 中检测的悬臂 32 的共振频率与在不含有要测量的对象的液体流动通过通道 38 的同时在步骤 S16 中检测的悬臂 32 的共振频率之间的差值(步骤 S28)。

[0089] 具体地,在质量计算部 16,将如步骤 S26 中检测的共振频率与如步骤 S16 中检测的共振频率进行比较,并且计算两种共振频率之间的差值。

[0090] 然后,由计算的共振频率差值检测被测量的对象的质量(步骤 S30)。

[0091] 具体地,依赖于如在步骤 S28 中计算的差异共振频率,质量计算部 16 计算在流动通过悬臂 32 中的通道 38 的液体中含有的被测量的对象的质量。

[0092] 这是如何计算被测量的对象的质量。

[0093] 如上所述,在悬臂中安置通道,并且含有将要测量的对象的液体流动通过通道,以测量将要测量的对象的质量;这能够使悬臂在空气中振动。结果,与将悬臂放置在液体中并且在其在将要测量的对象保持附着到悬臂表面上的同时振动时探测将要测量的对象的质量的情况相比,可以提高机械品质因数 Q。

[0094] 此外,将要测量的对象不需要附着到悬臂上,这有助于防止非特异性吸附的发生;更甚者,甚至可以探测不能附着到悬臂上的那些微小物质,从而能够探测更多种类的微小物质。

[0095] 作为再一个益处,通道的内部可以由简单程序清洁,以除去残余的微小物质,所以可以通过简单的清洁程序将悬臂利用多于一次,并且更甚者,在前一周期中探测的将要测量的对象保留未被除去的可能性得到充分地降低,从而提高测量精度。

[0096] 再此外,通过利用压电设备不仅使悬臂振动而且检测其振动,即,通过使压电设备同时负责悬臂的振动及其振动的检测,可以使装置紧凑并且更低成本,并且可以简化其构造。由于以低成本制造所述装置,因此可以改造成一次性的。

[0097] 在上面的实施方案中,在初始步骤中确定不含将要测量的对象的液体的共振频率,但是这并非本发明的唯一情况。在下面的篇幅中,参考图 6 描述测量方法的另一个实例。

[0098] 图 6 是用于图示根据本发明第三方面的物质探测方法的另一个实例的流程图。在此实施方案中使用的含有将要测量的对象的液体是具有低含量的将要测量的对象的液体并且对此存在两种情况,一种是将要测量的对象流动通过在悬臂 32 中的通道 38 的情况,而另一种是其不流动的情况。

[0099] 首先,含有将要测量的对象的液体从液体供应/回收部 30 流入到通道 38 中,以建立其中含有将要测量的对象的液体流动通过在悬臂 32 中的通道 38 的状态(步骤 S22)。

[0100] 然后,液体流动通过的悬臂 32 由压电设备 36 振动(步骤 S24)。具体地,如在上述步骤 S14 中,将规定电压施加给在压电设备 36 中的上电极 44,以使压电元件 42 膨胀或收缩,由此振动悬臂 32。

[0101] 然后,悬臂 32 的共振频率由其振动计算(步骤 S26)。具体地,如在上述步骤 S 16 中,悬臂 32 的振动由压电设备 36 检测并且通过混频器 24,分路滤波器 26 和检波器 28,以检测悬臂振动的相应频率成分。然后,频率计算部 14 由如在检波器 28 中检测的悬臂 32 振动的频率成分计算悬臂 32 的共振频率。

[0102] 这是如何在含有将要测量的对象的液体流动通过通道 38 时计算悬臂 32 的共振频

率。

[0103] 随后,进行检查,以发现从测量开始是否已经经过了规定的时间(即,预设的任何时长)(步骤 S40)。

[0104] 如果没有经过规定时间,即,在经过规定时间之间,将过程返回到步骤 S24,并且再次振动悬臂 32,并在含有将要测量的对象的液体流动通过通道 38 时,计算悬臂 32 的共振频率。换言之,重复共振频率的检测,直到经过规定的时间。

[0105] 另一方面,如果在步骤 S40 中发现已经经过了规定的时间,则过程到步骤 S42。

[0106] 如果从测量开始已经经过了规定时间,则依赖其中含有将要测量的对象的液体流动通过通道 38 的悬臂 32 的共振频率(如通过多次重复步骤 S24 和 S26 直到经过规定时间而检测的),以检测具有与其它部分不同的共振频率的部分(其以下有时也称作“变化部分”)(步骤 S42)。

[0107] 具体地,如由多于一次检测的共振频率根据将要测量的对象是否流动通过通道 38 而变化;因此,将如由多于一次检测的共振频率分成两个部分,一个部分是将要测量的对象流动通过通道 38 的同时已经检测的部分,而另一部分是将要测量的对象没有流动通过通道 38 的同时已经检测的部分。然后,将要测量的对象流动通过通道 38 的同时已经检测的共振频率被检测为共振频率的变化部分。

[0108] 随后,由检测的、共振频率的变化部分与共振频率的其它部分之间的差值,探测被测量的对象的质量(步骤 S44)。

[0109] 具体地,计算在将要测量的对象流动通过通道 38 的同时检测的共振频率与其中不含将要测量的对象的液体流动通过通道 38 的悬臂 32 的共振频率之间的差值,并且由差异共振频率,计算在流动通过悬臂 32 中的通道 38 的液体中含有的被测量的对象的质量。

[0110] 这是可以用来计算被测量的对象的质量的另一种方式。

[0111] 如上所述,将要测量的对象的质量可以通过在含有将要测量的对象的液体流动时多于一次检测共振频率并且通过然后计算共振频率的差值进行检测。

[0112] 因此,即使在仅有一种液体流动的情况下,也可以由多于一次的共振频率检测得到的共振频率差值,检测将要测量的对象的质量。这里应当注意,在由多于一次的共振频率检测得到的共振频率差值检测将要测量的对象的质量的情况下,优选使用具有低含量的将要测量的对象的液体。具体地,优选的液体是这样的,即,在悬臂内的通道中将出现两种不同的状态,一种是将要测量的对象流动的状态,而另一种是不流动的状态,即是将要测量的对象的数量小于单位元素(unity)/在悬臂内的通道的容量这样的液体。

[0113] 在一种备选的情况中,可以将共振频率检测多于一次,而不管将要测量的对象是否流动通过悬臂中的通道,并且将结果分成三种情况,第一种情况是一个将要测量的对象流动通过悬臂,第二种情况是两个将要测量的对象流动,而第三种情况是三个对象流动;然后依赖相应情况之间的差别,检测被测量的对象的质量。

[0114] 在上面所述的具体实施方案中,悬臂振动一次用于检测共振频率一次;但是这并不是本发明的唯一情况,并且可以将悬臂振动和检测共振频率的时机以任何需要的方式设定。

[0115] 在上面所述的具体实施方案中,重复检测共振频率,直到达到规定的时间;但是,检测共振频率的次数和用以确定检测终点的标准不限于上述方式,并且可以采用下列备选

模式中的一种 ;检测共振频率预定次数 ;重复检测共振频率,直到液体已经完成流动之后 ;或重复检测共振频率,直到发出操作者指令。

[0116] 上面所述的具体实施方案关注仅一个悬臂的使用,但是需要时,可以如图 7 中所显示安置多于一个的悬臂,其中将主体 70 改造,使得在支撑部 72 设置多个悬臂 32。

[0117] 使用多个悬臂能够更精确地探测将要测量的对象。此外,在悬臂的序列中,可以逐渐改变实验条件,由此能够探测作为将要测量的对象的物质的变化。

[0118] 即使在安置多个悬臂的情况下,也可以通过为每个悬臂安置的单个压电设备进行它们的振动和得到的振动的检测,因此,可以实现紧凑装置。这能够使悬臂以高密度布置,并且更甚者,可以容易地布置它们以形成阵列构造。

[0119] 如果将要安置多个悬臂,则优选将相邻悬臂中的通道连接在一些。换言之,优选将一个悬臂的出口通道连接到相邻悬臂的进口通道。

[0120] 通过连接相邻悬臂中的通道,可以多次测量同一个将要测量的对象。这可以允许更精确的探测。

[0121] 需要时,可以在不同的条件下(如在液体性质变化的情况下,或者在不同的温度条件下)探测同一个将要测量的对象。

[0122] 在上述实施方案中,探测将要测量的对象的质量,但这不是本发明的唯一情况,并且代替将要测量的对象的质量,可以探测它的存在或不存在。在此备选的情况中,不运行质量计算(或探测)部以计算(或探测)将要测量的对象的质量,而是可以进行共振频率比较,以探测将要测量的对象是否在悬臂中的通道中。

[0123] 在此情况下,不知是否含有将要测量的对象的液体流动通过悬臂中的通道,并且将所述液体已经流动通过的悬臂的共振频率与不含将要测量的对象的液体流动通过的悬臂的共振频率进行比较;如果存在共振频率的变化,则因此确定除了液体之外的某物进入了通道。

[0124] 如上刚才所述,还可以利用本发明的物质探测方法检测将要测量的对象的存在或不存在,并且由于特别高的测量精度,它甚至可以探测更微小物质的存在或不存在。

[0125] 在上述实施方案中,悬臂偏移,并且探测持续直到其返回到初始位置的阻尼振动的频率,以由此探测悬臂的共振频率;但是,这不是本发明的唯一情况,并且可以逐渐地改变由压电设备施加给悬臂的振动的频率,且由压电设备检测悬臂在施加的每个频率下的振动,以检测悬臂的共振频率。在此情况下,将要施加的振动的频率可以通过改变从信号源施加给压电设备中的上电极的电压的脉冲度来改变。

[0126] 在一个优选的实施方案中,悬臂型探测器安置有容器,所述的容器紧密地密封悬臂,并且将其抽气,以确保悬臂处于低于大气压的压力下;在一个更优选的实施方案中,在容器内产生真空。

[0127] 通过使悬臂在低于大气压的压力下振动,即在稀薄空气中振动,可以使机械品质因数 Q 更高,因而可以使测量精度更高;悬臂在真空中的振动也有助于将测量精度提高到一个甚至更高的水平。

[0128] 将要在悬臂内形成的通道的形状也不以任何特别的方式受到限制,并且它可以形成运行通过悬臂的蜿蜒轨迹。需要时,可以跨过悬臂的厚度重叠在相反的方向上运行的通道的两个节段。

[0129] 压电设备将要放置的位置决不限于悬臂的顶侧,并且可以将它放置在悬臂的底侧。由于悬臂可以通过更大幅度振动并且可以由主模式的振动探测共振频率,因此优选将压电设备设置在悬臂具有最大表面积的一侧,这在考虑中的实施方案中是顶侧或底侧;如果必要,压电设备可以设置在悬臂的侧面。

[0130] 此外,在不含将要测量的对象的液体流动通过通道的情况下检测悬臂的共振频率的时机不以任何特别的方式受到限制,并且它可以每当在探测将要测量的对象之前检测,或者它可以在将要测量的对象探测规定次数之后检测。如果在全部测量中使用同一种液体,则可以采用在首次使用过程中探测的共振频率。

[0131] 下面描述用于制备本发明的悬臂型探测器的方法。

[0132] 图 8A 至 8K 显示用于制备本发明的悬臂型探测器的主体的一个示例性方法中的步骤次序。

[0133] 工艺开始的基板是其上重叠有 Si 层 102、SiO₂ 层 104 和 Si 层 106 的 SOI 基板 100(参见图 8A)。

[0134] 将在 SOI 基板 100 中的 Si 层 106 干法蚀刻,以在其中形成通道 108(参见图 8B)。

[0135] 随后,将其中重叠有 Si 层 112 和 SiO₂ 层 114 的 SOI 基板 110 附着到 SOI 基板 100 中的 Si 层 106 的表面上(参见图 8C)。此处,以使得 Si 层 106 和 Si 层 112 粘合在一起这样的方式组装 SOI 基板 100 和 SOI 基板 110。附着的方法不以任何特殊的方式受到限制,并且可以采用各种技术,如用粘合剂粘合。

[0136] 然后,将 SOI 基板 110 中的 SiO₂ 层 114 蚀刻并且抛光,以形成 SiO₂ 层 114' (参见图 8D)。

[0137] 随后,在 SOI 基板 110 中的 SiO₂ 层 114' 的顶部上形成下电极 116(参见图 8E)。具体地,通过溅射、附着或一些其它的适宜方法,在 SiO₂ 层 114' 的顶部上安置金属如 Pt 或 Ti 的膜,以形成下电极 116。

[0138] 然后,在下电极 116 的顶部上形成压电元件 118(参见图 8F)。

[0139] 在一个具体的实例中,使用 PZT 烧结体(sinter)作为被溅射的靶,以在下电极 116 的顶部上形成 PZT 压电元件 118。形成压电元件 118 的方法不限于溅射,并且可以将它附着到下电极 116 上。

[0140] 随后,在压电元件 118 的顶部上形成上电极 120(参见图 8G)。具体地,通过溅射、附着或一些其它的适宜方法,在压电元件 118 的顶部上安置金属如 Pt 的膜,以形成上电极 120。

[0141] 然后,相继蚀刻 SiO₂ 层 114', Si 层 112, Si 层 106 和 SiO₂ 层,以形成凹槽 122(参见图 8H)。此处,沿着下电极 116 的三个边(即,两个较长的平行边和一个较短的边)形成凹槽 122,以分开两个区域,一个用来形成悬臂,而另一个用来形成支撑部。不用来形成凹槽 122 的一边提供悬臂和支撑部之间的接头。

[0142] 随后,在形成下电极 116、压电元件 118 和上电极 120 的区域中及周围的区域中,即在安置悬臂的区域和在对悬臂提供接头的一边上的支撑部中,形成保护层 124(参见图 8I)。具体地,通过溅射、等离子体增强的 CVD 或其它方式在形成下电极 116、压电元件 118 和上电极 120 的区域及周围区域的上表面上,形成 SiO₂ 膜,由此形成保护层 124。通过此保护层 124,覆盖下电极 116、压电元件 118 和上电极 120 的暴露区域以变成电绝缘的。

[0143] 然后,形成两个开口通过保护层 124,使得它们中的一个到达下电极 116 上表面的选定区域,而另一个开口到达上电极 120 上表面的选定区域。然后,在下电极 116 的上表面上形成的开口中形成拾波电极 126,并且在上电极 120 的上表面上形成拾波电极 128(参见图 8J)。

[0144] 此处,形成两个开口通过保护层 124 的方法可以由蚀刻示例,并且形成拾波电极 126 和 128 的方法可以由溅射示例。用来形成拾波电极的金属可以由 Au 示例。

[0145] 如此,形成了压电设备,其由下电极 116,压电元件 118,上电极 120,保护层 124,以及拾波电极 126 和 128 构成。

[0146] 然后,从底侧(与 Si 层 106 相对的 SiO₂ 层 104 的一侧),干法蚀刻 SOI 基板 100 中的 Si 层 102,以形成开口 130(参见图 8K)。

[0147] 通过在 Si 层 102 中形成开口 130,除接头中的以外,将包含 SiO₂ 层和重叠的层的支撑部与悬臂分开,所述的悬臂在另外区域中由 Si 层 106,112 和 SiO₂ 层 104,114' 组成,并且其中形成有通道 108。

[0148] 上述是人们可以制造包含悬臂、支撑部和压电元件的主体的方式。

[0149] 然后,将液体供应/回收部,混频器及任何其它必要的组件连接到主体上,由此制备本发明的悬臂型探测器。

[0150] 此处,可以将根据本发明第一方面的悬臂型探测器、根据本发明第二方面的使用它的物质探测系统和根据本发明第三方面的使用它的物质探测方法用来分析和探测微小物质,以用于如流动细胞计量术和新药开发中的筛选之类的应用。

[0151] 虽然上面已经详细地描述了根据本发明第一方面的悬臂型探测器、根据本发明第二方面的使用它的物质探测系统和根据本发明第三方面的使用它的物质探测方法,但是应当注意,本发明决不限于上述实施方案,并且可以在不离开本发明的精神和范围的情况下进行各种改进和改变。

[0152] 例如,在上述实施方案中,将悬臂仅一端固定到支撑部上,但是可以将它在两端固定。换言之,可以如此改造板形构件,使得其两端被固定到支撑部上。如果将悬臂型探测器或横梁型探测器中的两端固定,则它不再是“悬臂”,并且其振动的幅度将变得更小,但是另一方面,可以使其更耐久。在另一种变体中,通道可以是在相反的方向上没有地方弯曲的直线,换言之,它可以简单地从板形元件和支撑部之间的一个接头延伸至另一个接头。改造悬臂内的通道以确保这样的直线通道有助于防止其被感兴趣的物质堵塞,因此,在将探测器利用多于一次的情况下,可以提高测量精度。

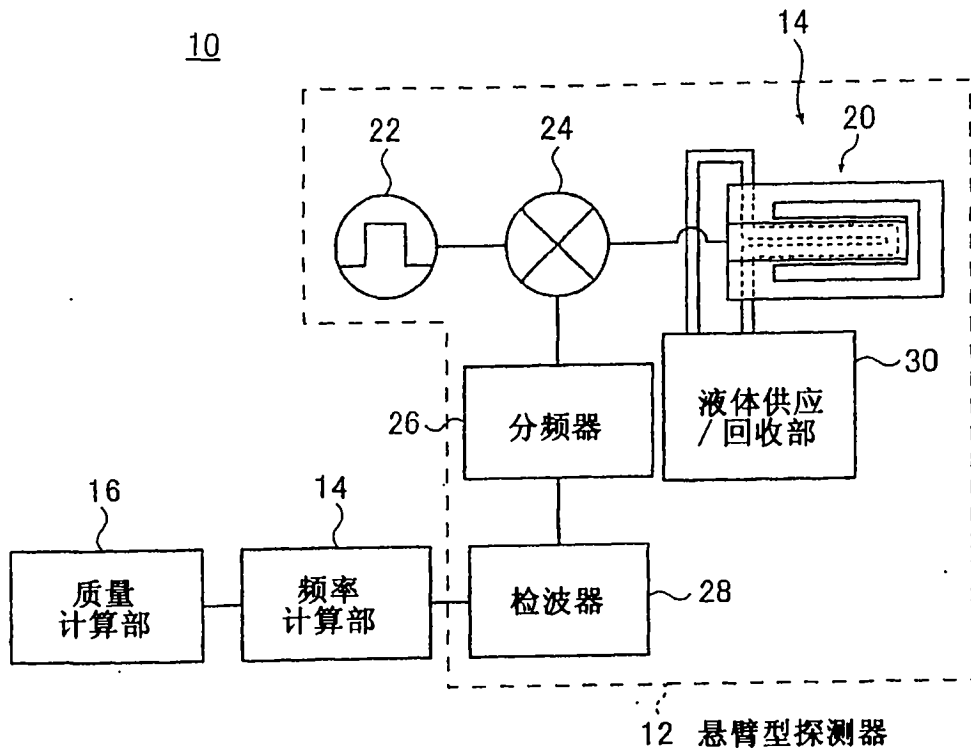


图 1

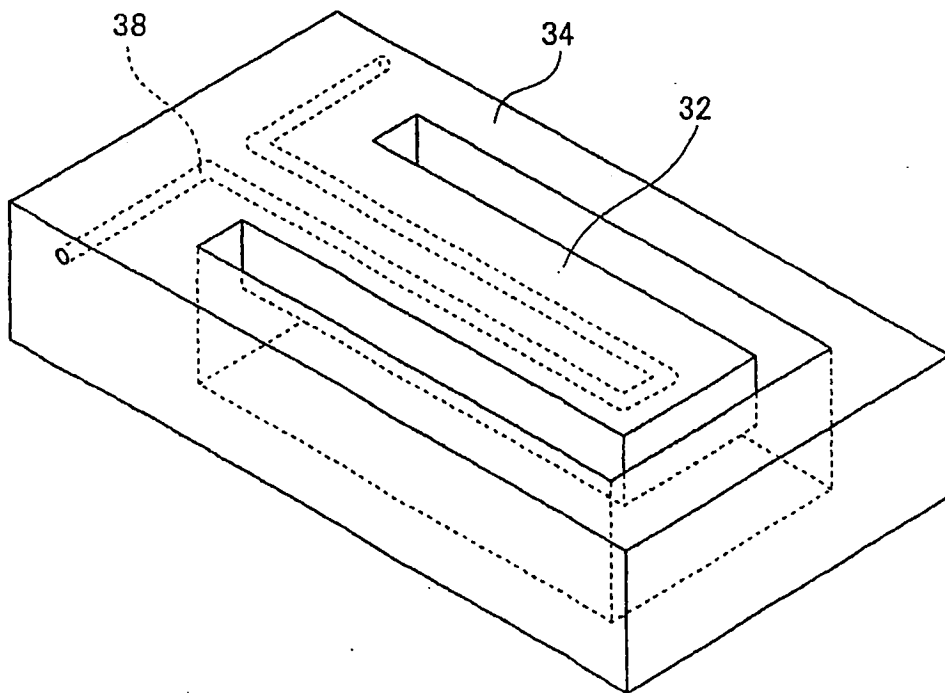


图 2

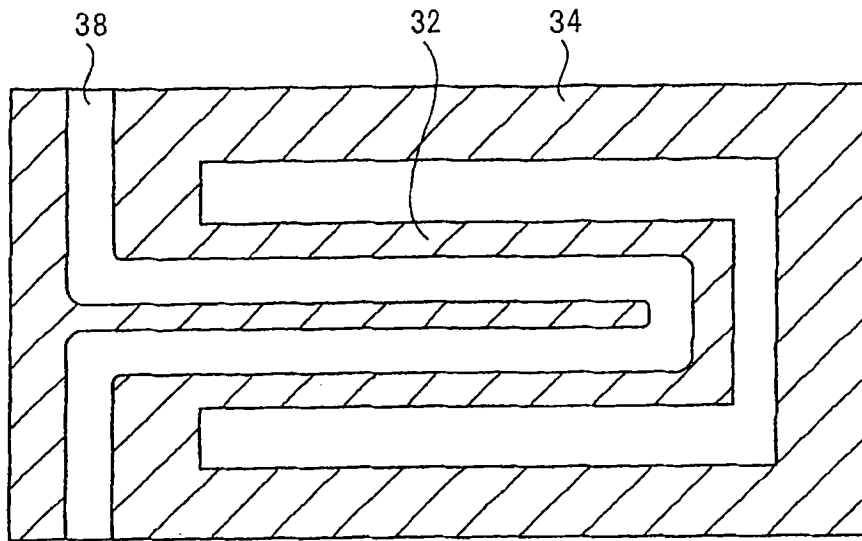


图 3A

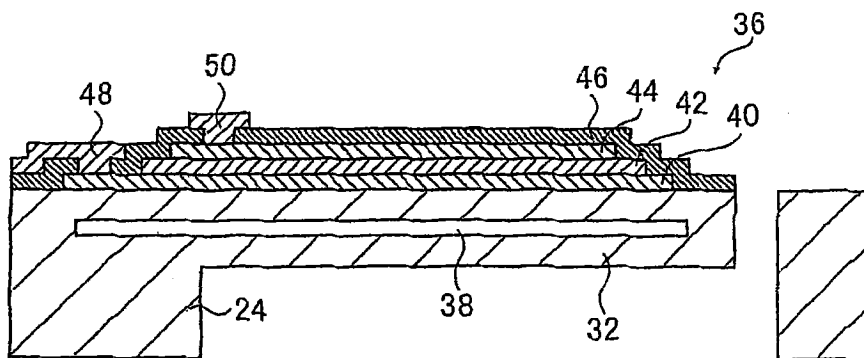


图 3B

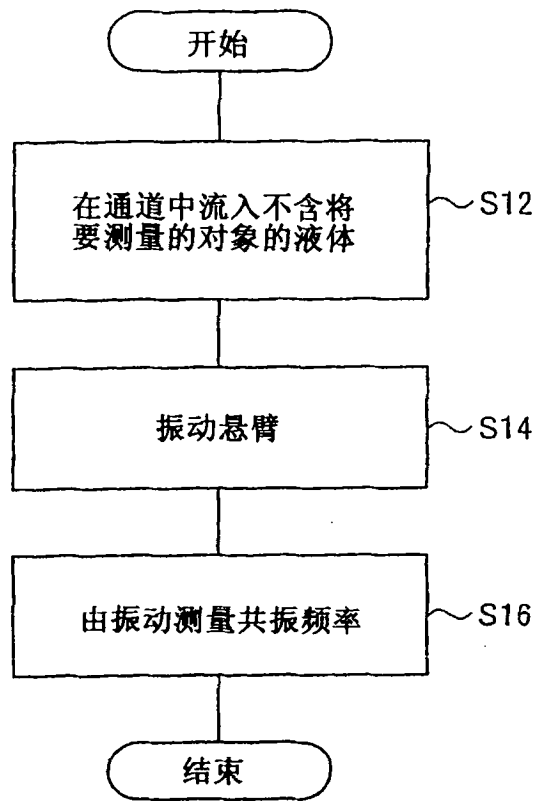


图 4

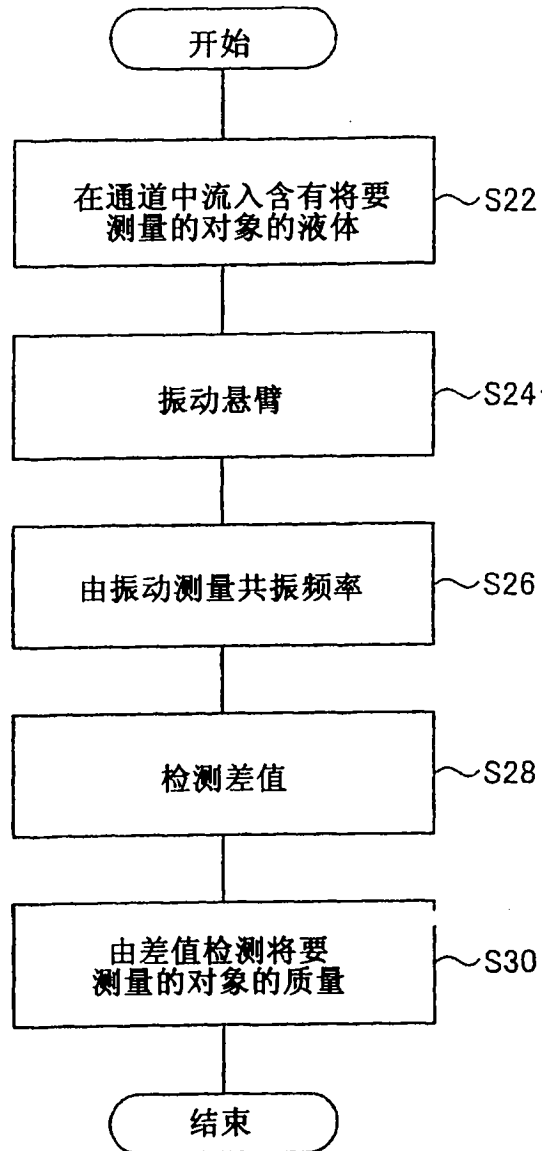


图 5

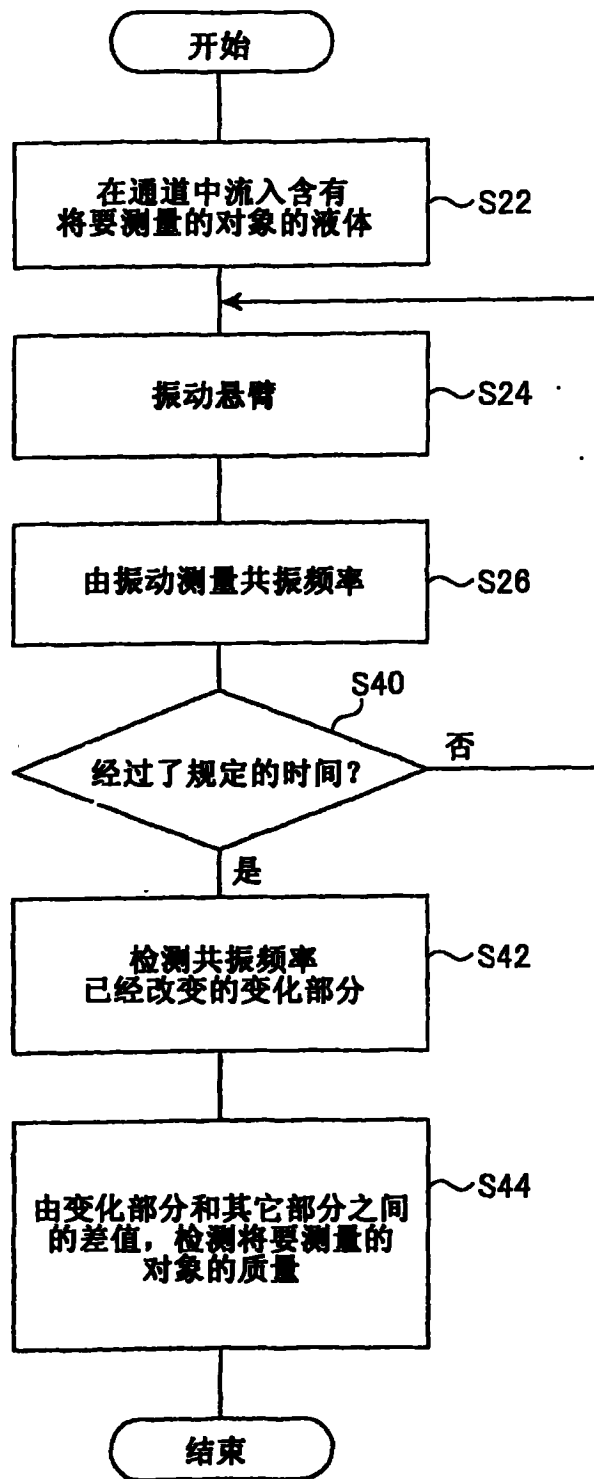


图 6

70

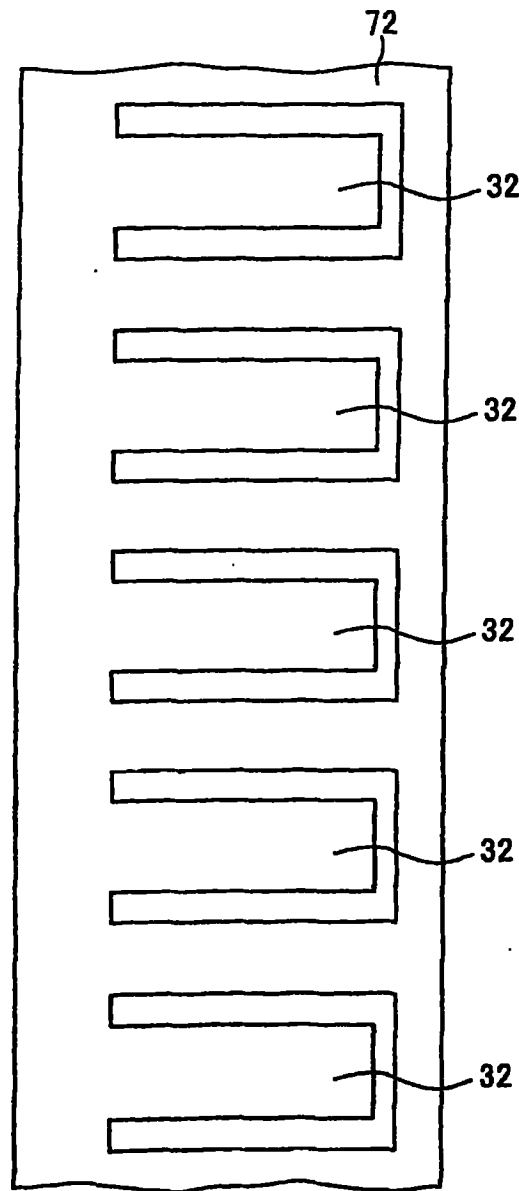


图 7

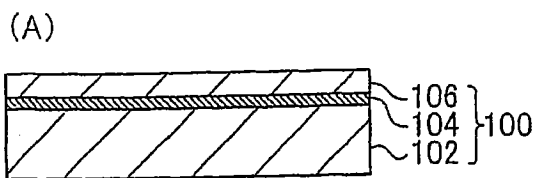


图 8A

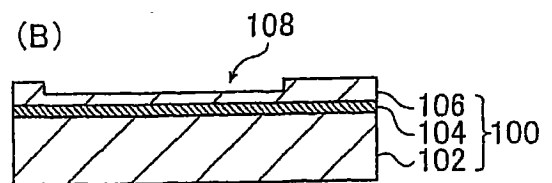


图 8B

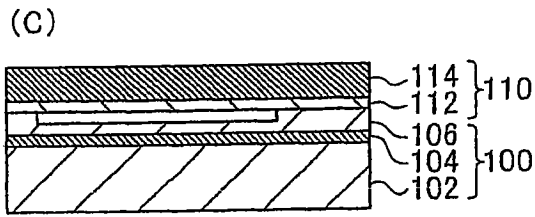


图 8C

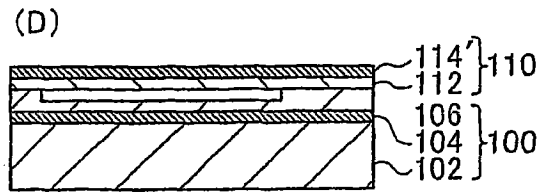


图 8D

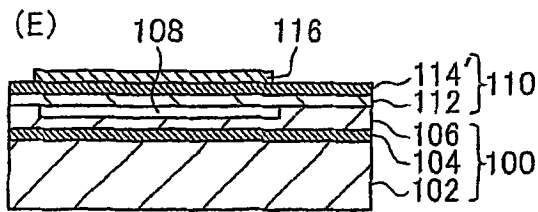


图 8E

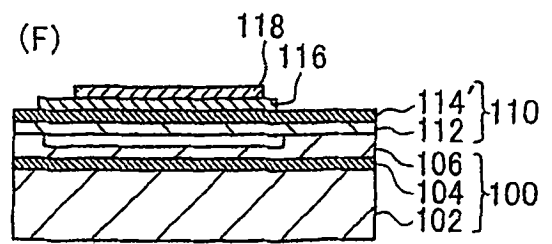


图 8F

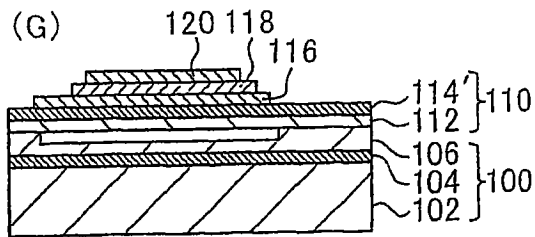


图 8G

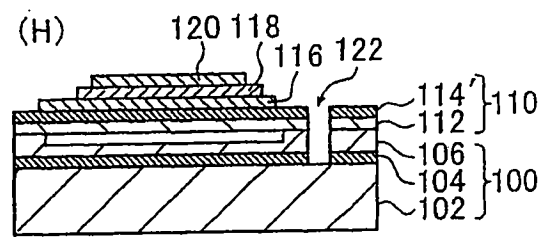


图 8H

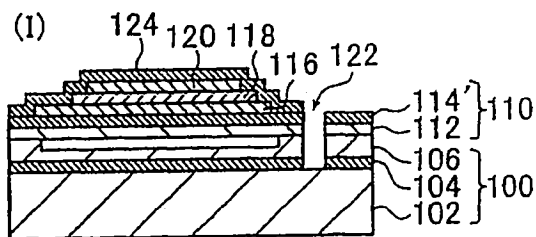


图 8I

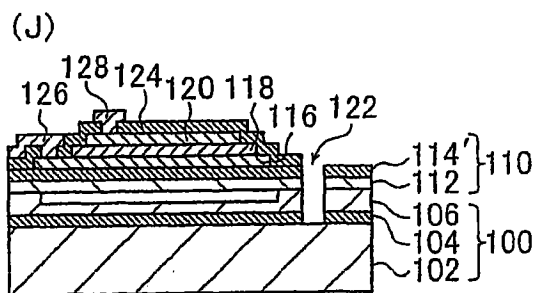


图 8J

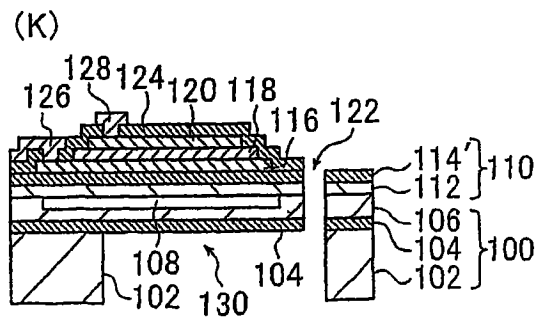


图 8K