



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105642376 B

(45)授权公告日 2018.07.10

(21)申请号 201511010392.0

(22)申请日 2015.12.29

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105642376 A

(43)申请公布日 2016.06.08

(73)专利权人 南京邮电大学
地址 210023 江苏省南京市栖霞区文苑路9号

(72)发明人 胡芳仁 张雪花 张伟 郭俊宏

(74)专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限公司 32200

代理人 许方

(51)Int.Cl.

B01L 3/00(2006.01)

G01N 21/64(2006.01)

(56)对比文件

US 20110240879 A1,2011.10.06,

CN 103824813 A,2014.05.28,

CN 203443886 U,2014.02.19,

CN 101345282 A,2009.01.14,

CN 102590168 A,2012.07.18,

WO 2010085658 A1,2010.07.29,

CN 103117338 A,2013.05.22,

Dandin, Marc Peralte.Towards

Integrated Fluorescence Sensing.

《Electrical & Computer Engineering Theses

and Dissertations UMD Theses and

Dissertations》.2008,

审查员 陈茵

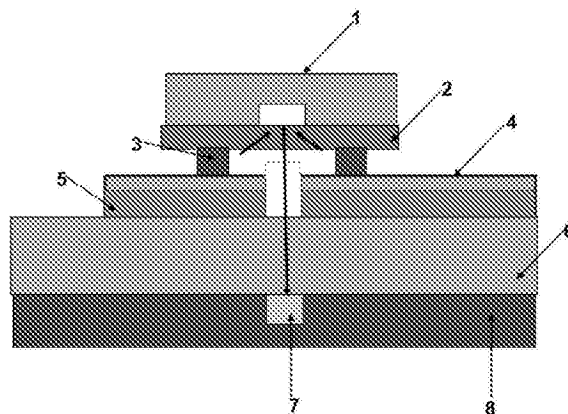
权利要求书2页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

一种生物荧光微全分析系统芯片及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种生物荧光微全分析系统芯片及其制备方法,该芯片包括:PDMS微流通道、InGaN基LD、Si光电探测器三部分,分别构成所述芯片的上层、中层、底层,通过硅片键合技术接合为一体;其中,所述的PDMS微流通道与玻璃片键合而成为样品台;所述的InGaN基LD用作激发光源;所述的Si光电探测器用于检测和分析激发荧光信号;所述的InGaN基LD和Si光电探测器中间接合有一个光带通滤波器。本发明的荧光微全分析系统芯片实现了将激发光源与样品台和光电检测器集成在同一个芯片上,具有高度的集成化,此外,该芯片还具有生物材料消耗低,荧光背景噪声小,灵敏度高等特点,在医疗诊断和环境分析等领域具有非常重要的应用意义。



1. 一种生物荧光微全分析系统芯片,其特征在于:包括PDMS微流通道、InGaN基LD、Si光电探测器三部分,分别构成所述芯片的上层、中层、底层,通过硅片键合技术接合为一体;其中,所述的PDMS微流通道与玻璃片键合而成为样品台;所述的InGaN基LD用作激发光源;所述的Si光电探测器用于检测和分析激发荧光信号;所述的InGaN基LD和Si光电探测器中间接合有一个光带通滤波器;

所述的Si光电探测器、InGaN基LD和PDMS微流通道通过集成化处理封装成芯片:首先在InGaN基LD和Si光电探测器中间接合一个光带通滤波器,再采用硅片键合技术,将上层的PDMS微流通道、中层的InGaN基LD、底层的Si光电探测器接合为一体;

所述的InGaN基LD使用 Al_2O_3 作为衬底;

所述的Si光电探测器的p-n结采用环形结构;

所述的PDMS微流通道中溶液采用FITC标记抗体。

2. 根据权利要求1所述的一种生物荧光微全分析系统芯片,其特征在于,所述的PDMS微流通道的尺寸为:深 $50\mu m$,宽 $100\mu m$,长 $1cm$ 。

3. 根据权利要求1所述的一种生物荧光微全分析系统芯片,其特征在于,所述的InGaN基LD采用环形结构且有一个开口,发光区域外径为 $1200\mu m$,内径为 $1100\mu m$ 。

4. 如权利要求1—3任一项所述的一种生物荧光微全分析系统芯片的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:

(1) 制备用于检测荧光的Si光电探测器,其过程为:

101) 采用反应离子刻蚀方法刻蚀n型、电阻率为 $1\Omega \cdot cm$ 的Si晶片;

102) 对Si表面进行氧化处理后进行缓冲氢氟酸蚀刻;

103) 从窗口掺入B⁺形成p-n结;

104) 采用低压力化学气相沉积工艺在衬底表面淀积一层均匀的 SiO_2 薄膜;

105) 在 SiO_2 薄膜表面进行BHF蚀刻;

106) 淀积Al以及蚀刻Al;

107) 烧成;

(2) 制备用于激发荧光物质的InGaN基LD,其过程为:

201) 取 $200\mu m$ 厚研磨晶片;

202) 对p型InGaN进行FAB蚀刻;

203) SOG涂覆,而后采用BHF蚀刻;

204) Ni/Al溅射,隔离空气退火;

205) 电子束蒸发Au并隔离;

206) 对n型InGaN进行FAB蚀刻;

207) 对 Al_2O_3 进行深反应离子刻蚀;

(3) 制备PDMS微通道,其过程为:

301) 采用SU-8胶光刻工艺,在清洗干净的硅片基底上涂覆一层SU-8光刻胶进行光刻;

302) 将PDMS前驱体浇注到步骤301)所得到的结构上,然后固化;

303) 将固化后的PDMS模板剥离;

304) 对PDMS模板进行钻孔;

305) 将PDMS与玻璃基底接合,即:将PDMS微流通道与玻璃片键合而成为样品台;

(4) 将Si光电探测器、InGaN基LD和PDMS微流通道进行集成化封装成芯片：首先在InGaN基LD和Si光电探测器中间接合一个光带通滤波器，再采用硅片键合技术，将上层的PDMS微流通道、中层的InGaN基LD、底层的Si光电探测器接合为一体；其过程为：

401) 使用RCA1清洗；

402) 使用超声波清洗；

403) 利用N₂等离子体对Si表面进行活化处理，等离子功率75/100W，时间为15秒；活化处理时要注意平整度对键合的影响；

404) 进行接合，施加的力为500N，温度300℃，时间60min；

405) 采用上述步骤401) —404) 所述方法对PDMS微流体芯片和InGaN基LD进行接合处理。

一种生物荧光微全分析系统芯片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于微分析系统芯片技术领域,具体涉及一种生物荧光微全分析系统芯片及其制备方法。

背景技术

[0002] MEMS技术与生物技术紧密结合是21世纪微电子领域的一个热点。其中生物微机电系统(Bo-iMEMS)是在生物医学工程中使用的MEMS,其中最明显的就是生物芯片。由尺度效应可以知道,MEMS可以灵敏、准确、低成本和微创地应用于生物芯片领域。

[0003] 对于传统生化检测仪器,其拥有体积庞大、操作复杂、灵敏度低、对待测溶液的需求量大,不易实现连续的实时监控等缺点。而采用荧光微分析系统芯片则克服了上述缺点,所提供的微型检测平台,便于操作、灵敏度改善、待测溶液需求量大,且与集成电路兼容。

[0004] 现有的荧光微分析系统,虽然实现了一定程度光学系统的集成化,但是相较于传统的外部光源激发荧光物质,其检测精度较低。例如,由T.Kamei等人在2003年发表的“Integrated Hydrogenated Amorphous Si Photodiode Detector for Microfluidic Bioanalytical Devices”(集成氢化非晶硅光电探测器的微流体生物分析器件,T.Kamei et al.,Anal.Chem.2003,75,5300-5305)一文中,采用了外部光源来激发荧光物质,其检测精度可以达到17nm。而由Y.H.Kim等人在2006年发表的“Poly(dimethylsiloxane)-Based Packaging Technique for Microchip Fluorescence Detection System Applications”(基于聚二甲基硅氧烷封装技术的微芯片荧光检测系统的应用,Y.H.Kim et al.,J.MICROELECTROMECH.S.2006,15(5),1152-1158)一文中,制备了基于PDMS为封装技术的荧光微分析系统芯片,该荧光微分析系统芯片包括一个集成的p-i-n光电二极管,有机发光二极管(OLED)作为荧光激发光源,一个干涉滤光器,此外还有一条微通道。该芯片最后得到的检测精度只有10 μ m。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于克服原有技术方案的不足,提供一种生物荧光微全分析系统芯片及其制备方法,使系统检测精度大大提高。

[0006] 为解决上述技术问题,本发明采有以下技术方案。

[0007] 本发明的一种生物荧光微全分析系统芯片,其特征在于:包括PDMS微流通道、InGaN基LD、Si光电探测器三部分,分别构成所述芯片的上层、中层、底层,通过硅片键合技术接合为一体;其中,所述的PDMS微流通道与玻璃片键合而成为样品台;所述的InGaN基LD用作激发光源;所述的Si光电探测器用于检测和分析激发荧光信号;所述的InGaN基LD和Si光电探测器中间接合有一个光带通滤波器。

[0008] 其中:

[0009] 所述的光带通滤波器的带通波长范围至少不小于450nm。

[0010] 所述的InGaN基LD使用Al₂O₃作为衬底。

- [0011] 所述的PDMS微流通道的尺寸为:深50 μm ,宽100 μm ,长1cm。
- [0012] 所述的InGa_N基LD采用环形结构且有一个开口,发光区域外径为1200 μm ,内径为1100 μm 。
- [0013] 所述的Si光电探测器的p-n结采用环形结构。
- [0014] 所述的PDMS微流通道中溶液采用FITC标记抗体。
- [0015] 本发明的一种生物荧光微全分析系统芯片的制备方法,其特征在于,包括以下步骤:
- [0016] (1) 制备用于检测荧光的Si光电探测器,其过程为:
- [0017] 101) 采用反应离子刻蚀方法刻蚀n型、电阻率为1 $\Omega \cdot \text{cm}$ 的Si晶片;
- [0018] 102) 对Si表面进行氧化处理后进行缓冲氢氟酸蚀刻;
- [0019] 103) 从窗口掺入B⁺形成p-n结;
- [0020] 104) 采用低压力化学气相沉积工艺在衬底表面淀积一层均匀的SiO₂薄膜;
- [0021] 105) 在SiO₂薄膜表面进行BHF蚀刻;
- [0022] 106) 淀积Al以及蚀刻Al;
- [0023] 107) 烧成;
- [0024] (2) 制备用于激发荧光物质的InGa_N基LD,其过程为:
- [0025] 201) 取200 μm 厚研磨晶片;
- [0026] 202) 对p型InGa_N进行FAB蚀刻;
- [0027] 203) SOG涂覆,而后采用BHF蚀刻;
- [0028] 204) Ni/Al溅射,隔离空气退火;
- [0029] 205) 电子束蒸发Au并隔离;
- [0030] 206) 对n型InGa_N进行FAB蚀刻;
- [0031] 207) 对Al₂O₃进行深反应离子刻蚀;
- [0032] (3) 制备PDMS微通道,其过程为:
- [0033] 301) 采用SU-8胶光刻工艺;
- [0034] 302) 将PDMS前驱体浇注到步骤301)所得到的结构上,然后固化;
- [0035] 303) 将固化后的PDMS模板剥离;
- [0036] 304) 对PDMS模板进行钻孔;
- [0037] 305) 将PDMS与玻璃基底接合,即:将PDMS微流通道与玻璃片键合而成为样品台;
- [0038] (4) 将Si光电探测器、InGa_N基LD和PDMS微流通道进行集成化封装成芯片:首先在InGa_N基LD和Si光电探测器中间接合一个光带通滤波器,再采用硅片键合技术,将上层的PDMS微流通道、中层的InGa_N基LD、底层的Si光电探测器接合为一体;其过程为:
- [0039] 401) 使用RCA1清洗;
- [0040] 402) 使用超声波清洗;
- [0041] 403) 利用N₂等离子体对Si表面进行活化处理,等离子功率75/100W,时间为15秒;活化处理时要注意平整度对键合的影响;
- [0042] 404) 进行接合,施加的力为500N,温度300 $^{\circ}\text{C}$,时间60min;
- [0043] 405) 采用上述步骤401) — 404)所述方法对PDMS微流体芯片和InGa_N基LD进行接合处理。

[0044] 与现有技术相比,本发明具有以下优点和有益效果:

[0045] 1. 本发明采用InGaN基LD做为荧光物质的激发光源,具有体积小、冷光源,响应时间短、发光效率高等优点。

[0046] 2. 本发明集成了InGaN基LD的激发光源,PDMS微流体芯片,以及检测荧光物质发光的Si光电探测器,对荧光微全分析系统实现高度集成化度。

[0047] 3. 本发明具有生物材料消耗低,荧光背景噪声小,灵敏度高等特点,在医疗诊断和环境分析等领域具有非常重要的应用意义。

附图说明

[0048] 图1是本发明的生物荧光微全分析系统芯片的Si光电探测器的结构示意图。其中,7-1是Si光电探测器的受光部分。

[0049] 图2是本发明的生物荧光微全分析系统芯片的环状InGaN基LD的结构示意图。其中,环状部分3-1是发光部分,开口3-2作为荧光进入Si光电探测器的通道。

[0050] 图3是本发明的生物荧光微全分析系统芯片的PDMS微通道的结构示意图。其中,

[0051] 图4是本发明的生物荧光微全分析系统芯片横截面原理图。其中,1和2作为一个整体为PDMS微流通道,分别为:1是PDMS流路,2是玻璃基底;3,4和5作为一个整体为InGaN基LD,分别为:3是p-InGaN,4是n-InGaN,5是Al₂O₃基底;6是光带通滤波器;7和8作为一个整体为Si光电探测器,分别为:7是p-Si,8是n-Si。

具体实施方式

[0052] 下面结合附图及具体实施方式对本发明做进一步详细说明。

[0053] 本发明的一种生物荧光微全分析系统芯片,其特征在于:包括PDMS微流通道、InGaN基LD、Si光电探测器三部分,分别构成所述芯片的上层、中层、底层,通过硅片键合技术接合为一体;其中,所述的PDMS微流通道与玻璃片键合而成为样品台;所述的InGaN基LD用作激发光源;所述的Si光电探测器用于检测和分析激发荧光信号;所述的InGaN基LD和Si光电探测器中间接合有一个光带通滤波器。该系统实际工作中,由中间层的激发光源InGaN基LD发出蓝光(450nm),光束射入PDMS微流通道,激发PDMS微流通道中的荧光物质产生激发荧光,激发荧光经由InGaN基LD中的开口进入Si光电探测器与InGaN基LD之间的光带通滤波器,滤除不是激发荧光的背景噪声后,再射入到Si光电探测器, Si光电探测器对接收到的激发荧光进行检测分析。

[0054] 另外:

[0055] 所述的光带通滤波器的带通波长范围至少不小于450nm。用来滤除不是激发荧光的背景噪声。

[0056] 所述的InGaN基LD使用Al₂O₃作为衬底。

[0057] 所述的PDMS微流通道的尺寸为:深50μm,宽100μm,长1cm。

[0058] 所述的InGaN基LD采用环形结构且有一个开口来缓解应力,发光区域外径为1200μm,内径为1100μm。

[0059] 所述的Si光电探测器的p-n结采用环形结构。

[0060] 所述的PDMS微流通道中溶液采用FITC标记抗体。

[0061] 本发明的一种生物荧光微全分析系统芯片的制备方法,包括以下步骤:

[0062] 第一步是制备用于检测荧光的Si光电探测器。图1是本发明的生物荧光微全分析系统芯片的Si光电探测器的结构示意图,其中,可以看出Si光电探测器的受光部分7-1。Si光电探测器的具体制备步骤如下:

- [0063] 1) 采用RIE方法刻蚀n型、电阻率为 $1 \Omega \cdot \text{cm}$ 的Si晶片;
- [0064] 2) 对刻蚀完的Si晶片表面氧化处理后,再采用BHF蚀刻;
- [0065] 3) 从窗口掺入B⁺形成p-n结;
- [0066] 4) 采用LPCVD工艺在衬底表面淀积一层均匀的SiO₂薄膜;
- [0067] 5) 继续采用BHF蚀刻;
- [0068] 6) 淀积Al以及蚀刻Al;
- [0069] 7) 烧成。

[0070] 第二步是制备用于激发荧光物质的InGaN基LD。图2是本发明的生物荧光微全分析系统芯片的环状InGaN基LD的结构示意图,图2中环状部分3-1是发光部分,特别注意的是有一个开口3-2作为荧光进入Si光电探测器的通道。InGaN基LD的具体制备步骤以下:

- [0071] 1) 取一片200 μm 厚研磨晶片;
- [0072] 2) 对p型InGaN进行FAB蚀刻;
- [0073] 3) 对刻蚀完的p型InGaN进行SOG涂覆,而后采用BHF蚀刻;
- [0074] 4) 对步骤3)处理后的p型InGaN进行Ni/Al溅射,并且隔离空气退火;
- [0075] 5) 对步骤4)处理后的p型InGaN表面电子束蒸发Au并且隔离;
- [0076] 6) 对n型InGaN进行FAB蚀刻;
- [0077] 7) 对Al₂O₃基底进行深反应离子(Deep-RIE)刻蚀。

[0078] 第三步是制备PDMS微通道。图3是本发明的生物荧光微全分析系统芯片的PDMS微通道的结构示意图。图3中间部位是PDMS微流路,用以放置被检测样品。PDMS微通道的具体制备包括以下步骤:

- [0079] 1) 在清洗干净的硅片基底上涂覆一层SU-8光刻胶进行光刻;
- [0080] 2) 然后将PDMS前驱体浇注到上述1)所得到的结构上,置于100 $^{\circ}\text{C}$ 烘箱中固化处理1小时;
- [0081] 3) 将固化后的PDMS模板剥离,这时PDMS模板上已经复制了SU-8光刻胶图形的相反结构;
- [0082] 4) 对PDMS模板进行钻孔处理;
- [0083] 5) 最后将PDMS与玻璃基底接合。

[0084] 第四步是将Si光电探测器、InGaN基LD和PDMS微流通道进行集成化封装成芯片。图4是本发明的生物荧光微全分析系统芯片横截面原理图。图中具体结构包括:PDMS流路1,玻璃基底2,p-InGaN 3,n-InGaN 4,Al₂O₃基底5,光带通滤波器6,p-Si 7,n-Si 8。其中1和2作为一个整体为上述实施例中的PDMS微流通道;3,4和5作为一个整体是上述实施例中的InGaN基LD;7和8是上述实施例中的Si光电探测器。值得强调的是在InGaN基LD和Si光电探测器中间接合有一个光带通滤波器,用以去除不是荧光的背景噪声。它们之间通过硅片键合技术进行接合,具体接合其步骤如下:

- [0085] 1) 对被接合对象首先使用RCA1进行清洗;

[0086] 2) 然后使用超声波进行清洗;

[0087] 3) 再利用N₂等离子体对接合表面进行活化处理, 等离子功率75/100W, 时间为15秒, 注意平整度对键合的影响;

[0088] 4) 进行接合, 施加的力为500N, 温度300℃, 时间60min。

[0089] 为验证本发明生物荧光微全分析系统芯片的工作效能, 对所述的生物荧光微全分析系统芯片进行了测试。测试具体设置GaN基LED驱动电流为10mA, 微通道流速6.2mL/sec, 记录周期定为2秒, 共进行测试20回。得到光电探测器测得荧光信号灵敏度为1.21pA/mM, 检测溶液中荧光标记物质的浓度最低界限为469nM。测试结果证明, 本发明生物荧光微全分析系统芯片相较于上述的基于PDMS为封装技术的荧光微分析系统芯片系统的10mM检出界限, 其精度高了10倍以上。

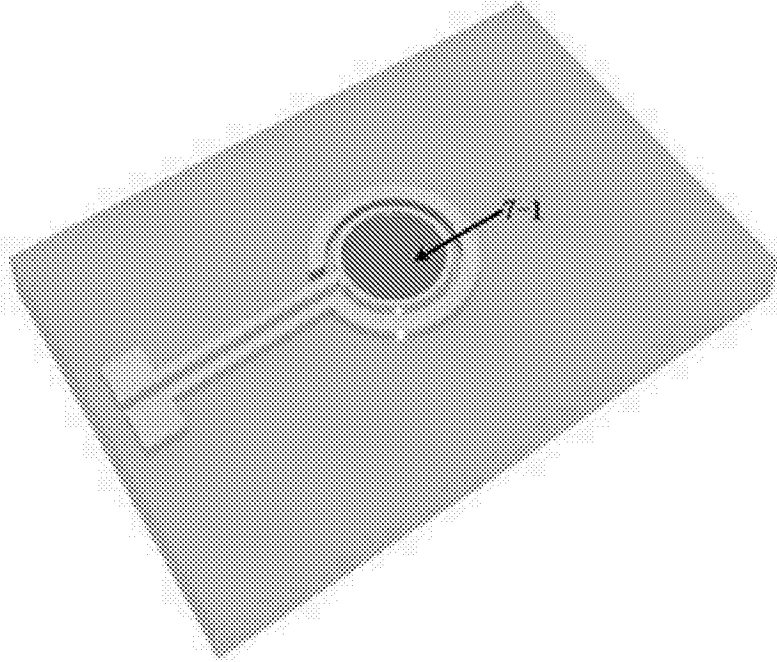


图1

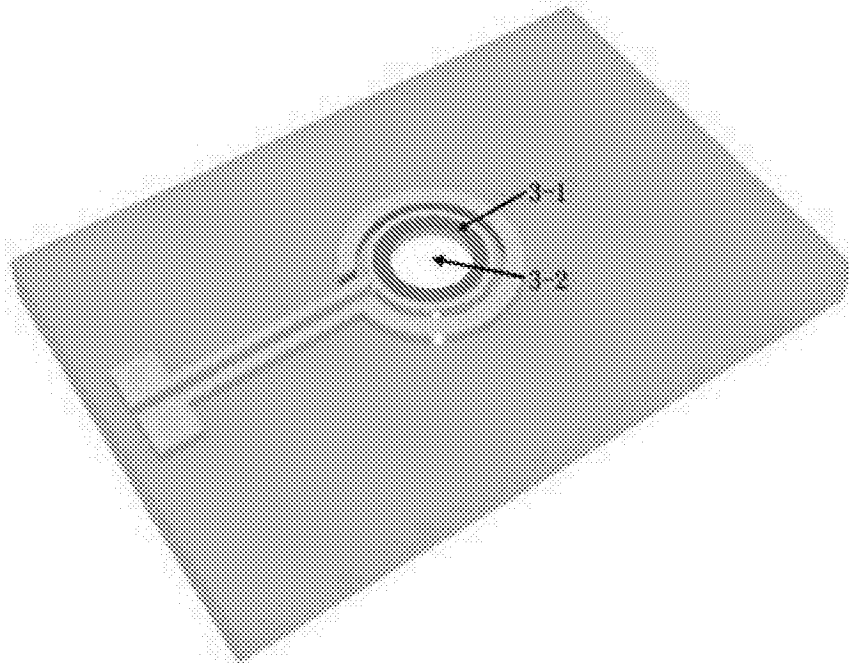


图2

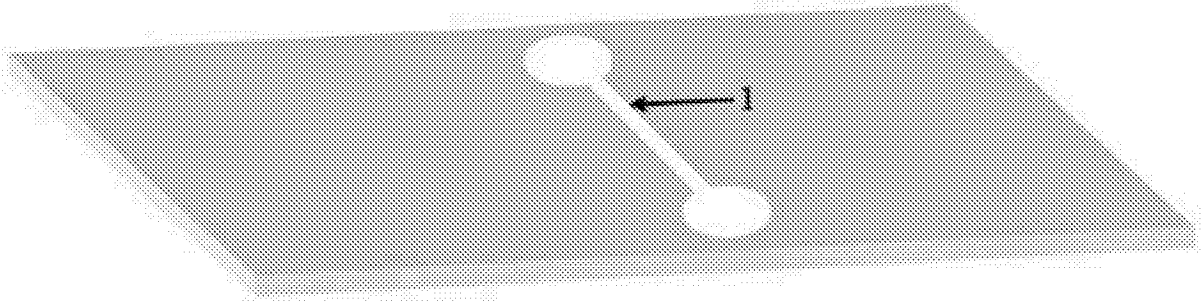


图3

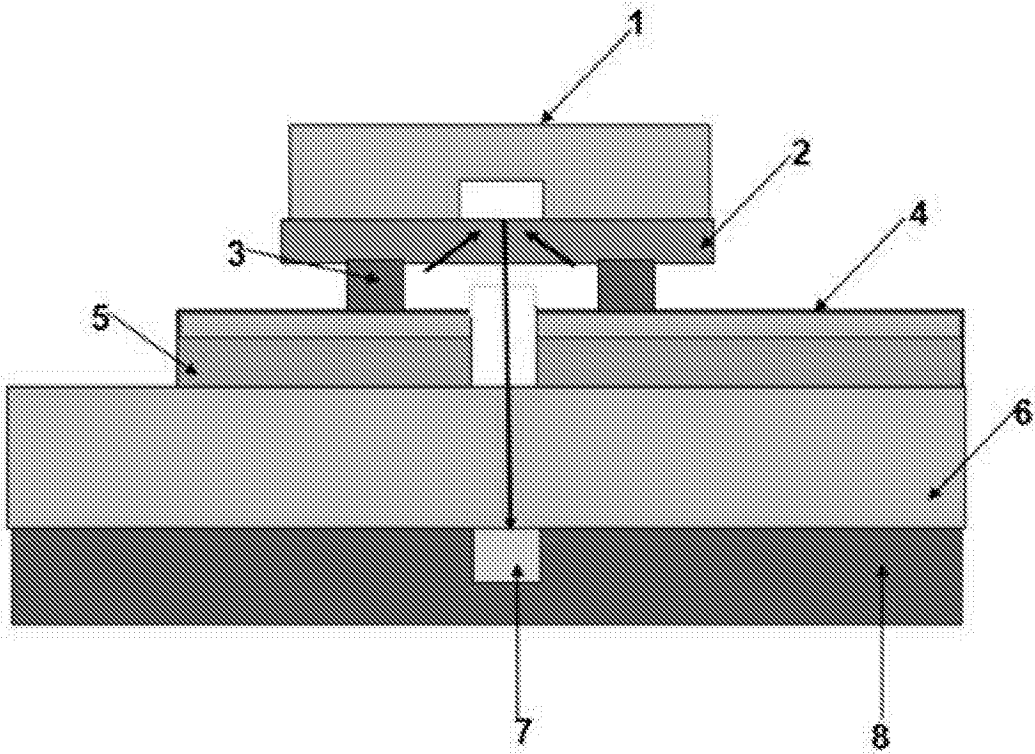


图4