



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109690303 A

(43)申请公布日 2019.04.26

(21)申请号 201780046419.2

(74)专利代理机构 北京连和连知识产权代理有限公司 11278

(22)申请日 2017.07.26

代理人 杨帆

(30)优先权数据

62/366,831 2016.07.26 US

62/368,261 2016.07.29 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.01.25

(51)Int.Cl.

G01N 27/27(2006.01)

G01N 27/26(2006.01)

G01N 27/403(2006.01)

G01N 29/02(2006.01)

G01N 29/22(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/043959 2017.07.26

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/022758 EN 2018.02.01

(71)申请人 QORVO美国公司

地址 美国北卡罗来纳州

(72)发明人 塞恩·L·爱德华兹

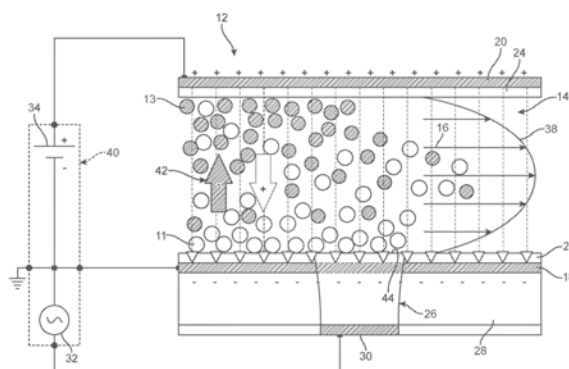
权利要求书2页 说明书15页 附图8页

(54)发明名称

使用电泳的微流体传感器

(57)摘要

使用电泳的传感器可以包括微流体通道和位于微流体通道的相对侧上以产生穿过通道或垂直于通道电场的电极。电场可以用于驱动材料(特别是在微流体通道中的流体中悬浮的材料)的带电粒子朝向或远离电极之一。可以调制电场以允许材料继续流经微流体通道、去除非目标材料、或测量另一种目标材料。



1. 一种装置,包括:

第一电极和第二电极,配置为在可操作地连接到电源时在所述第一电极和所述第二电极之间提供电场;

第一介电层和第二介电层,设置在所述第一电极和所述第二电极之间,所述第一介电层和所述第二介电层彼此间隔开以至少部分地在所述第一介电层和所述第二介电层之间限定微流体通道,所述微流体通道沿垂直于所述电场的长度延伸;和

体声波 (BAW) 谐振器,包括设置在所述第一电极和驱动电极之间的压电部分,所述驱动电极设置在所述通道外部,所述第一电极和所述驱动电极可操作地连接到振荡电路以对所述谐振器供电。

2. 根据权利要求1所述的装置,其中所述第一电极和所述第二电极可操作地连接到控制器,所述控制器配置为向所述电极施加电位以产生所述电场。

3. 根据权利要求2所述的装置,其中所述控制器配置为提供恒定电场或脉冲电场。

4. 根据权利要求2至3中任一项所述的装置,其中所述控制器配置为施加所述电位以促使所述微流体通道中的流体中存在的具有非零 ζ 电位的任何目标材料朝所述谐振器移动。

5. 根据权利要求2至4中任一项所述的装置,其中所述控制器配置为反转所述电场以促使所述微流体通道中的流体中存在的具有非零 ζ 电位的任何非目标材料远离所述谐振器移动。

6. 根据权利要求2至5中任一项所述的装置,其中所述控制器配置为确定浓度和/或质量。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的装置,其中所述第一介电层包括用于结合目标材料的结合材料。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的装置,其中所述第一介电层和所述第二介电层和所述第一电极和所述第二电极沿所述微流体通道的所述长度延伸超出所述谐振器的表面。

9. 根据权利要求8所述的装置,其中所述微流体通道的所述长度在微流体盒的上游端口和下游端口之间延伸,并且所述第一介电层和所述第二介电层和所述第一电极和所述第二电极至少设置在所述谐振器和所述上游端口之间。

10. 根据权利要求9所述的装置,其中所述微流体通道的所述上游端口与传感平台的样本引入端口流体连通。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的装置,包括沿所述微流体通道设置的多个谐振器。

12. 一种方法,包括:

向第一电极和第二电极施加电位以产生垂直于与体声波 (BAW) 谐振器相邻设置的微流体通道的长度的电场;

使流体流经所述谐振器上方的所述微流体通道;和

基于所述谐振器的特性来确定所述流体中的目标材料的量。

13. 根据权利要求12所述的方法,还包括改变所述电位以使所述电场脉冲。

14. 根据权利要求12至13中任一项所述的方法,还包括在确定所述目标材料的所述量之前反转所述电位以反转所述电场。

15. 根据权利要求12至14中任一项所述的方法,还包括在确定所述目标材料的所述量

之前使洗涤流体流经所述谐振器。

16. 根据权利要求12至15中任一项所述的方法,其中所述目标材料是具有非零 ζ 电位的生物分子。

17. 根据权利要求12至16中任一项所述的方法,还包括在确定所述目标材料的所述量之前和/或之后调节所述流体的pH。

18. 根据权利要求12至17中任一项所述的方法,其中确定的所述目标材料的所述量包括浓度和/或质量中的至少之一。

19. 根据权利要求12至18中任一项所述的方法,其中所述流体包括缓冲溶液或复合基质。

20. 根据权利要求12至19中任一项所述的方法,其中沿设置在微流体盒中的所述微流体通道的所述长度的约50%至约100%而产生所述电场。

使用电泳的微流体传感器

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于2016年7月26日提交的美国临时专利申请No.62/366,831、和于2016年7月29日提交的美国临时专利申请No.62/368,261的权益,上述申请特此通过引用其各自在与本公开不冲突的范围内的全文而并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及声波谐振器装置,包括利用电泳并且适用于生物传感或生物化学传感应用的声波传感器和微流体装置。

背景技术

[0004] 存在许多对出于医疗、兽医、环境、生物危害、生物恐怖主义、农业、和食品安全目的的材料进行诊断测试的仪器和测量技术。诊断测试历来需要长响应时间来获得有意义的的数据,涉及昂贵、远端、或笨重的实验室设备,利用大尺寸样本,使用多种试剂,需要训练有素的用户,并且可能涉及显著的直接和间接成本。例如,在人和兽医诊断市场中,大多数测试要求从患者收集样本然后将样本送到实验室,而测试结果在几小时或几天内不可用。这导致护理人员为治疗患者必须等待。

[0005] 用于诊断测试和分析的使用点(或在讨论人或兽医学时的医疗点)解决方案虽然能够解决大多数明显的缺点,但仍然受到一些限制。甚至一些可用的使用点解决方案,与实验室内测试相比,在灵敏度和可重复性方面也受到限制。由于不同的使用点测试可能需要单独的系统,因此通常还涉及很高的成本。

[0006] 已经描述了将体声波(BAW)传感器用作生物传感器。具有用于在样本中检测是否存在分析物的BAW传感器的流体装置通常具有附着于传感器表面的生物分子,例如抗体或其它蛋白质(如受体,以及多核酸、聚氨基酸等)。分析物可以与附着于传感器表面上的生物分子结合,并增加与传感器结合的质量。增加的质量改变了传感器的波传播特性(例如幅度、频率、相位等)。由分析物结合引起的传播特性的变化可以与同表面结合的分析物的量和样本中的大量分析物的量相关。

[0007] 引言

[0008] 采用BAW传感器的生物传感器仪器可用于以小巧的外形提供对样本的快速分析,并且因此可以适于用作使用点装置。由于BAW传感器具有潜在的高灵敏度和小巧的外形,BAW传感器仪器可以采用微流体通道,其中少量流体样本流经穿过BAW传感器表面的流体通道以进行检测。

[0009] 因为BAW传感器在其表面上检测分析物,并且因为BAW传感器采用倾向于呈现层流的微流体通道,所以样本中的大部分分析物因可能不接触BAW传感器的表面而可能无法用BAW传感器检测到。因此,将结合到BAW传感器的表面的分析物的量与流经传感器上方的微流体通道的样本中的分析物的量相关联可能存在挑战。另外,当在分析物浓度低的情况下使用BAW传感器时,样本中的分析物的检测的可重复性或样本中的分析物的量的确定性可

能受到影响。

[0010] 期望提供一种用于使用点测试的具有增强的灵敏度和可重复性的BAW生物传感器平台。还希望提供一种可以减少与表面结合和层流相关的固有问题的BAW传感器。

发明内容

[0011] 通常,本公开的实施例涉及具有微流体通道的传感器,微流体通道利用电泳来改善在样本流体中测量目标材料或分析物的灵敏度。传感器包括设置在通道的相对侧上的电极,以将目标材料集中在传感谐振器附近。

[0012] 在一方面,本公开涉及一种装置。该装置包括第一电极和第二电极,第一电极和第二电极配置为在可操作地连接到电源时在其间提供电场。该装置还包括设置在第一电极和第二电极之间的第一介电层和第二介电层。多个介电层彼此间隔开以至少部分地在其间限定微流体通道。微流体通道沿垂直于电场的长度延伸。该装置还包括体声波(BAW)谐振器,谐振器具有设置在第一电极和驱动电极之间的压电部分。驱动电极设置在通道外部。第一电极和驱动电极可操作地连接到振荡电路以对谐振器供电。

[0013] 第一电极和第二电极可以可操作地连接到控制器,该控制器配置为向电极施加电位以产生电场。

[0014] 控制器可以配置为提供恒定电场或脉冲电场。

[0015] 控制器可以配置为施加电位以促使微流体通道中的流体中存在的具有非零 ζ 电位的任何目标材料朝谐振器移动。

[0016] 控制器可以配置为反转电场以促使微流体通道中的流体中存在的具有非零 ζ 电位的任何非目标材料远离谐振器移动。

[0017] 控制器可以配置为确定浓度和/或质量。

[0018] 第一介电层可以包括用于结合目标材料的结合材料。

[0019] 介电层和第一电极和第二电极可以沿微流体通道的长度延伸超出谐振器的表面。

[0020] 微流体通道的长度可以在微流体盒的上游端口和下游端口之间延伸,并且多个介电层和第一电极和第二电极可以至少设置在谐振器和上游端口之间。

[0021] 微流体通道的上游端口可以与传感平台的样本引入端口流体连通。

[0022] 可以沿微流体通道设置多个谐振器。

[0023] 另一方面,本公开涉及一种方法。该方法包括向第一电极和第二电极施加电位以产生垂直于与体声波(BAW)谐振器相邻设置的微流体通道的长度的电场。该方法还包括使流体流经谐振器上方的微流体通道。该方法还包括基于谐振器的特性来确定流体中的目标材料的量。

[0024] 该方法可以包括改变电位以使电场脉冲。

[0025] 该方法可以包括在确定目标材料的量之前反转电位以反转电场。

[0026] 该方法可以包括在确定目标材料的量之前使洗涤流体流经谐振器。

[0027] 该方法可以包括使目标材料是具有非零 ζ 电位的生物分子。

[0028] 该方法可以包括在确定目标材料的量之前和/或之后调节流体的pH。

[0029] 该方法可以包括确定的目标材料的量为浓度和/或质量中的至少之一。

[0030] 该方法可以包括使流体具有缓冲溶液或复合基质。

[0031] 该方法可以包括沿设置在微流体盒中的微流体通道长度的约50%至约100%而产生电场。

[0032] 本公开可以考虑本公开的各种实施例的以下详细描述,结合附图更全面地理解。

附图说明

[0033] 图1是包括盒的传感器的透视图;

[0034] 图2是图1的盒的透视图,包括微流体通道和至少一个谐振器;

[0035] 图3是盒沿图2的线3-3的横截面图,示出了微流体通道;

[0036] 图4示出了施加有各种电场的传感谐振器的预期输出的曲线图;

[0037] 图5示出了传感谐振器和参考谐振器之间的差异的频移-时间图;

[0038] 图6示出了传感谐振器和参考谐振器之间的差异的频移-时间的测量图;

[0039] 图7示出了在将各种类型的电场施加到具有基线校正的信道时各种谐振器的频移-时间的基线校正测量图;

[0040] 图8示出了没有基线校正的图7的原始测量图。

[0041] 以下详细描述参考了多个具体实施例。应当理解,可以想到其它实施例,并且可以在不脱离本公开的范围或精神的情况下获得其它实施例。因此,以下详细描述不应被视为具有限制意义。

具体实施方式

[0042] 本公开涉及具有微流体通道的传感器,该传感器使用电泳,特别是用于生物传感或生物化学传感用途的电泳。目标材料的带电粒子的电泳迁移用于增强传感器表面的目标浓度。各种其它应用对于受益于本公开的本领域技术人员来说将变得显而易见。

[0043] 特别是在生物传感和生物化学传感应用中,提供传感器以准确且直接地测量一个或多个谐振器的频率随时间的变化是有益的。特别地,在保持将浓度与传感器响应相关联的能力的同时改善在流体中测量目标材料浓度的测量性和灵敏度是有益的。

[0044] 本公开内容提供了一种传感器,传感器具有微流体通道、和位于微流体通道的相对侧上以穿过通道或垂直于通道产生电场的电极。电场可以用于驱动材料(特别是悬浮在微流体通道中的流体中的材料)的带电粒子来朝向或远离多个电极之一。电场可以具有将目标材料集中在用于测量目标材料的浓度或质量的声谐振器附近的效果,这比不存在电场时的灵敏度更高。可以调制电场以允许材料继续流经微流体通道以去除非目标材料或测量另一种目标材料。

[0045] 复合粒子(例如,诸如蛋白质或DNA的生物粒子)可以组合带正电荷、带负电荷、或中性的基团。一些电荷甚至可能埋在复合粒子的内部,并且对粒子的总电荷仅有部分贡献或根本不贡献(换句话说,被屏蔽)。复合粒子的总电荷可能取决于几个因素——例如暴露在表面上的多肽和悬浮溶液的pH——并且可能导致被称为 ζ (zeta)电位的净电荷(可能包括屏蔽效应)。

[0046] 电泳是指带电粒子受电场的影响在流体或凝胶中的运动。带电粒子的电泳迁移率 μ_e 可以取决于粒子的大小、粒子的 ζ 电位(或电荷)、溶液的离子强度、和电场强度。如果垂直于谐振器表面施加电场,则微流体通道中的流体中的带电粒子可以朝向或远离谐振器运

动。例如,对于负 ζ 电位,靠近谐振器的电极可以相对于靠近微流体通道的相对侧的电极保持为正电,以使带负电的粒子(负 ζ 电位)朝通道中的谐振器移动。本文中,术语“电荷”可以用于指代粒子的 ζ 电位。粒子的电荷可以具有幅度和极性。极性可以是正极性、负极性、或中性(零 ζ 电位)。

[0047] 生物传感器(或生物学传感器)是包括生物元件和将生物响应转换成电信号的换能器的分析装置。某些生物传感器涉及在特异性结合材料(例如抗体、受体、配体等)与目标种类(例如分子、蛋白质、DNA、病毒、细菌等)之间的选择性生化反应,并且通过换能器将这种高度特异性反应的产物转化为可测量的量。其它传感器可以利用能够结合多种类型或类别的分子的非特异性结合材料、或可以用于化学传感用途的不太可能存在于样本中的其它部分。术语“结合材料”或功能化材料在本文中可以用于通常涉及特异性和非特异性结合材料。换能方法可以基于各种原理,例如电化学、光学、电学、声学等。其中,声换能提供许多潜在的优点,例如实时、非标记、和低成本,以及表现出高灵敏度。

[0048] 声波装置可以采用通过压电材料表面传播或在压电材料表面上传播的声波,由此传播路径特性的任何变化都会影响波的速度和/或幅度。在特异性结合材料中存在沿声波装置的有源区域实现的功能化材料可以允许特定分析物结合到特异性结合材料,这可以改变由声波振动的质量和波传播特性(例如速度,从而改变共振频率)。可以通过测量传感器的频率、幅度、或相位特性(例如频移)来监测速度变化,并且可以将速度变化与被测量的物理量相关联。

[0049] 在压电晶体谐振器的情况下,声波可以包括通过压电材料内部传播的体声波(BAW)、或在压电材料表面上传播的表面声波(SAW)。SAW装置涉及沿压电材料表面利用叉指式换能器的声波换能(通常包括二维瑞利波),其中波的穿透深度被限制为约一个波长。在BAW装置中,可以传播三种波模式,即一种纵向模式(包括纵向波,也称为压缩/拉伸波)和两种剪切模式(包括剪切波,也称为横波),纵向模式和剪切模式分别识别粒子运动平行于或垂直于波传播方向的振动。纵向模式的特征在于在传播方向上的压缩和伸长,而剪切模式可以包括垂直于传播方向的运动而体积没有局部变化。纵向模式和剪切模式可以以不同的速度传播。在实践中,由于粒子的振动或偏振可能不是纯粹平行或纯粹垂直于传播方向,因此这些模式可能不是纯模式。各模式的传播特性可取决于相应于晶轴取向的材料特性和传播方向。由于剪切波可以在液体中表现出非常低的穿透深度,因此具有纯剪切模式或主要剪切模式的装置可以在没有显著辐射损失的情况下在液体中操作(与纵向波相反,纵向波可以在液体中辐射并且表现出显著的传播损失)。因为剪切波不会将大量能量传递到流体中,所以剪切模式振动对于具有流体(例如液体)的声波装置的操作可能是有益的。

[0050] 某些压电薄膜可能能够激发纵向模式和剪切模式共振,例如六方晶体结构压电材料,包括(但不限于)氮化铝(A1N)和氧化锌(ZnO)。为了使用布置在多个电极之间的压电材料来激发包括剪切模式的波,压电薄膜中的偏振轴可以与膜平面不垂直(例如,相对于膜平面倾斜)。六方晶体结构压电材料如氮化铝(A1N)和氧化锌(ZnO)倾向于形成垂直于膜平面的偏振轴(即c-轴),但是可以通过现有技术(例如反应性射频磁控溅射)生长以(例如至少在小区域上)产生c-轴具有与基板面的法线基本上不平行的取向分布的晶体。在涉及液体介质的生物传感应用中,可以使用谐振器的剪切分量。在这样的应用中,可以生长c-轴具有相对于底层基板的表面不垂直的取向分布的压电材料,使得BAW谐振器结构在跨过其电极

施加交流点信号时能够表现出主要的剪切响应。

[0051] BAW装置可以通过微机电系统(MEMS)制造技术来制造,以提供适合于促进高频操作的微尺度特征。在生物传感器的背景下,功能化材料(例如特异性结合材料;也称为生物活性探针或生物活性剂)可通过各种技术,例如微阵列点样(也称为微阵列印刷),而沉积在传感器表面上。提供非特异性结合效用的功能化材料(例如允许多种类型或种类的分子结合)也可以用于某些环境,例如化学传感。

[0052] 生物化学传感器可以包括多个谐振器,例如至少一个缺乏特异性结合材料的参考区域以及包括一种或多种特异性结合材料的一个或多个传感区域(可选地,以一维或二维阵列布置)。声波谐振器可以利用包括在与液体接触时易受腐蚀的活性金属(例如铝或铝合金)的电极。流体与声波谐振器的键合焊盘的意外接触可以导致顶侧金属迹线的损坏或可靠性降低。

[0053] 图1示出了具有容纳微流体通道14的盒12的传感器10。盒12可以连接到传感器平台150,以将通道14流体连接到容纳在传感器平台中的流体流动路径140。流体流动路径140可以从样本端口142延伸到废物室148。样本流体可以注入沿流体流动路径140与样本池144流体连通的样本端口142。样本流体可以包括目标材料(分析物)。样本池144可以具有亲水性表面以将样本流体吸入池中。样本处理流体,例如缓冲溶液或复合基质,可以注入与样本池144流体连通的流体处理端口146。样本处理流体可以用于通过样品池144朝向盒12的通道14推动样品流体。样本流体可以流经通道14到达废物室148。当样本流体通过或驻留在盒12的通道14中时,可以测量样本流体中是否存在目标材料。盒12可以可操作地连接到外部检测平台(未示出)以进一步分析测量数据。复合基质可以包括生物流体,例如尿液、血液、血清、血浆、或唾液。

[0054] 图2示出了容纳微流体通道14的盒12和沿通道设置的多个谐振器26。谐振器26可以沿通道14串联和/或并联布置。谐振器26可以暴露于通道14以允许通道中的任何流体流过谐振器。一个或多个谐振器26可以是在表面上包括用于结合目标材料的特异性结合材料的传感谐振器。一个或多个谐振器26可以是参考谐振器。参考谐振器可以在表面上包括非特异性结合材料。非特异性结合材料可以与特异性结合材料(例如抗体)类似,但其结合不太可能在样本流体中发现的非目标材料。可以基于与非特异性结合材料结合的非目标材料的粒子大小与目标材料的粒子大小相似来选择非特异性结合材料。参考谐振器可以包括可以不与样本流体中的任何材料相结合的非功能化的结合材料,例如硅烷。

[0055] 盒12可以包括远程参考谐振器27。远程参考谐振器27可以声学连接到与样本流体不同类型的流体。例如,远程参考谐振器27可以声学连接到空气。

[0056] 微流体通道14的壁可以由任何合适的材料形成,例如薄聚合物材料和/或层压材料的激光切割“模板”层,可选地包括一个或多个自粘表面(例如胶带)。可选地,这种壁可以在自组装单层(SAM)、功能化材料、和/或阻挡层沉积之前形成。壁可以用SU-8负性环氧树脂抗蚀剂或其它光阻材料制成。在某些实施例中,覆盖层或盖层可以(例如通过模制或其它合适的工艺)与一个或多个壁整体形成,以限定上边界的一部分以及至少一个流体通道的横向边界,并且可以应用(例如粘附或以其它方式键合)整体形成的部分覆盖和壁结构以封闭至少一个流体通道。

[0057] 通道14可以延伸从近端部分(例如上游端口160)到远端部分162(例如下游端口

162) 的长度。通常, 样本流体可以从上游端口160进入通道14并且从下游端口162离开通道。然而在某些情况下, 可以调节流体流, 例如, 停滞或甚至反转。当盒12连接到传感平台150 (图1) 时, 上游端口160可以与样本端口142 (图1) 流体连通, 同时下游端口162可以与废物室148 (图1) 流体连通。通道14可以平行于平面延伸或者被描述为平面。通道14可以具有U形。

[0058] 盒12可包括一个或多个电极。在一些实施例中, 至少一个电极位于通道14上方, 并且至少一个电极位于通道14下方。电极可以覆盖通道14的至少一部分或全部宽度。电极可以沿通道14的长度的至少一部分延伸。电极可以沿通道的长度至少设置在一个或多个谐振器26和上游端口160之间。电极可以在一个或多个谐振器26的表面上延伸。电极可以延伸超出谐振器26中的一个或多个的表面。在一些实施例中, 一个或多个电极在通道14的全部长度上延伸。

[0059] 在一些实施例中, 电极可以沿通道14的长度提供电场。可以沿通道14的长度的至少约25%、约33%、约50%、约66%、约75%、约90%、约95%、或约100%来产生或施加电场。可以沿通道14的长度的最多约95%、约90%、约75%、约66%、约50%、约33%、或25%来施加电场。优选地, 沿通道14的长度的约50%至约100%来施加电场。

[0060] 可以将电场施加到整个通道14。可以将电场仅施加到通道14的一部分。可以将电场施加到所有谐振器26。可以将电场仅施加到谐振器26中的一部分。可以不将电场施加到与一个或多个驱动电极重合的通道14的部分。

[0061] 优选地, 将电场施加到通道14紧邻一个或多个谐振器26上游的至少一部分, 以允许目标材料在流过谐振器表面之前朝谐振器表面移动。

[0062] 图3示出了盒12在图2中线3-3处的一部分的横截面。如图所示, 微流体通道14的一部分具有从页面左侧到页面右侧的流体流动方向16。盒12可包括第一电极18、第二电极20、第一介电层22、第二介电层24、包括压电层28的至少一部分的谐振器26、驱动电极30、和包括振荡电路32和电源34 (例如电压源) 的控制器40中的一个或多个。电场42可以由电极18、20提供。谐振器26可以包括暴露于通道14的表面44。驱动电极30可以相邻或靠近第一电极18。驱动电极30可以与第一电极18形成在同一层中。电场42可以不由驱动电极30提供。

[0063] 第一介电层和第二介电层22、24可以彼此间隔开以至少部分地在其间限定通道14。每个介电层22、24可以分别相邻或靠近第一电极和第二电极18、20中的一个设置。介电层22、24可以设置在第一电极和第二电极18、20之间。介电层22、24的表面可以与流体流动方向16平行排列, 并且可以彼此平行排列。通道14的长度可以平行于介电层22、24的表面延伸。

[0064] 由于通道14中存在离子流体和电场42的影响, 因此介电层22、24可以保护相应的电极18、20免受腐蚀, 特别是免受电化学腐蚀。在一些实施例中, 介电层22、24尽可能薄, 可以使由于存在介电层而对电场42的劣化最小。

[0065] 介电层22、24可以由任何合适的介电材料形成。在一些实施例中, 介电层22、24中的一个或多个由二氧化硅形成。在一些实施例中, 结合材料可以附接到由二氧化硅形成的介电层22、24。例如, 可以改变结合材料以包括 (或可以包括) 可以通过水解与二氧化硅结合的硅烷基团。当然, 可以采用任何其它合适的化学方法来将结合材料共价附接到介电层的表面上。

[0066] 电极18、20的表面可以与流体流动方向16平行排列, 并且可以彼此平行排列。产生

的电场42可以对带电粒子提供定向垂直于通道14的长度和/或垂直于流体流动方向16的力。

[0067] 通道14可以接收可以包括目标材料和非目标材料的流体。目标材料和/或非目标材料可以以粒子的形式悬浮在流体中。目标材料和/或非目标材料可以是生物分子,例如蛋白质或DNA,或其它复合粒子。材料粒子可具有正 ζ 电位(正电荷)、负 ζ 电位(负电荷)、或零 ζ 电位(中性电荷)。优选地,在一些实施例中,目标材料是生物分子并且具有非零 ζ 电位。

[0068] 流体可以是具有pH值的液体,例如缓冲溶液。可以调节pH值以改变目标材料和/或非目标材料的 ζ 电位。可以在流体暴露于通道14之前、期间、或之后调节pH值。可以通过调节pH值来改变粒子的大小和/或极性。优选地,调节pH使得目标材料具有非零 ζ 电位。因为传感器可以使用例如抗体的选择性结合材料,所以目标材料是已知的。因此,可以控制所使用缓冲溶液的pH以确保目标材料具有非零 ζ 电位,并且因此将受到电场42的影响。

[0069] 在一些实施例中,缓冲溶液可以包括盐化合物,盐化合物可以由于盐化合物粒子的电离而使电场42劣化。一些常见的生物缓冲溶液,例如磷酸盐缓冲盐水(PBS)、三(羟甲基)氨基甲烷(Tris)、4-(2-羟乙基)-1-哌嗪乙磺酸(HEPES)、或其它类似溶液,可以包括盐化合物,并且可以用作流体以在本文所描述的装置的通道中携带样本。优选地,用于携带样本的流体具有低离子强度以减轻对电场42的劣化。

[0070] 谐振器26可以是体声波(BAW)谐振器。谐振器26可以包括压电层28的一部分以响应于电能而产生物理运动。谐振器26可以相邻或靠近通道14设置。谐振器26可以包括表面44。表面44可以是第一介电层22暴露于通道14的表面的一部分。表面44可以包括结合材料以将目标材料结合到表面44。

[0071] 表面44上的结合材料可以结合悬浮在通道14中与结合材料接触的或在结合材料捕获接近度内的目标材料。

[0072] 谐振器26在压电层28中的部分可以至少部分地设置在第一电极18和驱动电极30之间。可以认为谐振器26包括第一电极18的至少一部分和驱动电极30的至少一部分。控制器40可以可操作地连接到第一电极18和驱动电极30,以驱动谐振器26或对谐振器26供电。特别地,第一电极18和驱动电极30可以可操作地连接到控制器40的振荡电路32以对谐振器26供电。

[0073] 控制器40可以可操作地连接到第一电极和第二电极18、20。控制器40的电源34可以向电极18、20施加电位以提供电场42。

[0074] 电场42可以是静态的或动态的。在一些实施例中,在流体流经通道14时,电场42可以是恒定的。在一些实施例中,电场42可以至少在第一配置和第二配置之间随时间切换。

[0075] 不同的配置可以用于在通道中操纵带电粒子以提供更灵敏的测量。电场42可以用于促使通道14的流体中存在的任何目标材料朝谐振器26移动。也可以反转电场42以促使通道14中存在的任何非目标材料(可以具有与目标材料相同的电荷)远离谐振器26移动。例如在第一时间段内,可以使用第一电极18上的负电荷和第二电极20上的正电荷来提供电场42的第一配置。在第二时间段内,可以使用第一电极18上的正电荷和第二电极20上的负电荷来反转电场42以提供第二配置。在第一配置中,可以促使通道14中的带正电的粒子11朝向通道底部的带负电的第一电极18。在第二配置中,可以促使通道14中的带负电的粒子13朝向通道底部的带正电的第一电极18。

[0076] 在典型的操作条件下,通道14中的流动可以是分层的。由于层流38的特性,通道14中的带电目标材料粒子的速度可以在电场42的影响下降低。层流38的特性使得流经通道14的流体在通道的边缘区域附近(例如在顶部和底部边缘附近)的速度比在通道的中心区域附近的流体速度更低。因此当通道受电场42控制时,具有不带电粒子或较低 ζ 电位的带电粒子可以更靠近通道14的中心流动并且流动更快,相比之下具有较高 ζ 电位的带电粒子更靠近边缘流动。

[0077] 类似地可以预期,当不施加电场时更多带电粒子11、13更靠近中心流动。因此在缺乏本文所描述的电场42的情况下,预期样本流体中的大部分目标材料不会与谐振器26的表面44相互作用。因此,确定目标材料在样本流体中的浓度可能是困难的。这种确定可能被目标材料粒子浓度特别低的样本流体混淆。因此,通过使带电目标材料粒子在如本文所描述的电场42的影响下朝谐振器26的表面44移动,可以缓解与层流和表面结合相关的一些困难。

[0078] 在一些实施例中,电场42可以在第一配置和第二配置之间脉冲或切换。控制器40可以改变施加到电极18、20的电位以使电场42脉冲。在存在强电场42的情况下,尤其是延伸通道14的长度的约50%至约100%的强电场42,目标材料粒子可以高度集中在通道的边缘(例如底部边缘)。边缘附近的带电粒子的速度甚至可以接近零。一些目标材料粒子可能不会在合适的时间段内流经通道14并到达谐振器26。为了允许更多带电粒子远离通道14的零速度或低速度边缘并向下游流动,可以将电场42脉冲到较低幅度场或相反极性场。脉冲可以允许带电粒子在缺乏电场42的情况下朝通道14的较高速度区域扩散,或者在存在反向电场的情况下促使粒子远离通道的边缘。更多带电粒子,优选地是指目标材料粒子,可以到达谐振器26以结合和测量。

[0079] 脉冲可以是任何合适模式的形式,无论是周期性的还是非周期性的。可以通过施加到电极18、20的电位来描述电场42的脉冲。在一些实施例中,施加到电极18、20的电位可以是方波的形式。在一个示例中,电场42可以在第一配置和空配置(例如无场)之间交替,这可以通过向电极18、20施加在“接通”状态(正或负电位)和“断开”状态(零电位或较低幅度电位)之间交替的电位来产生。在另一示例中,电场42可以在第一配置和第二配置之间交替,这可以通过向电极18、20施加在“标称”状态(正或负电位)和“反向”状态(具有相反极性的电位)之间交替的电位来产生。在一些实施例中,“反向”状态中的电位的幅度(绝对幅度)可以小于“标称”状态中的电位的幅度。

[0080] 如图示实施例中所示,带电粒子11、13的浓度可以描述为在电场42的影响下的梯度。例如在第一配置中,带正电粒子11在通道14中的浓度可能受到电场42的影响,在带负电的第一电极18附近(通道底部)的浓度相比于在带正电的第二电极20附近(通道顶部)的浓度更大。

[0081] 此外在流体流动方向16上,下游浓度可以大于上游浓度。例如在第一配置中,带正电粒子11可以更集中在页面右侧靠近带正电的第一电极18(在通道14的更下游)。

[0082] 可以根据以下内容描述通道14中的谐振器26(特别传感谐振器)的表面44上的样品浓度与电泳前的体浓度之间的关系:

$$[0083] \quad C(y) = C_0 e^{-\frac{y}{\lambda w}} \quad \text{等式 1}$$

$$[0084] \quad C_0 = \frac{C_{bulk}}{\lambda \left(1 - e^{-y/\lambda}\right)} \quad \text{等式 2}$$

$$[0085] \quad \lambda w = \frac{D}{U} \quad \text{等式 3}$$

[0086] 其中D是溶液中物质的扩散系数,U是物质的电泳通量(与 ζ 电位和大小成比例),w是通道14的高度(例如在介电层22、24之间),y是通道14中小于或等于w的位置(例如,y沿从第一电极18到第二电极20延伸的轴,并且可以垂直于流体流动方向16或通道14的长度), λ (λ)是受影响物质占据的通道的分数宽度,C(y)是作为平衡时通道中高度位置y的函数(例如以pg/ml或mmol/ml为单位)的物质浓度, C_0 是达到平衡后谐振器26的表面44处的物质浓度,并且 C_{bulk} 是施加电场之前的物质体浓度(例如,体浓度在通道14中的所有空间维度上可以各向同性并且均匀)。等式1、2、3可以用于求解 C_{bulk} , C_{bulk} 可以指示通道中的流体中的目标材料的浓度。

[0087] 在缺乏流体流动16的情况下,带电粒子11、13可以在平衡时更均匀地分布在通道14的整个长度上。换言之,在足够长的时间之后,即使在将电场42施加到通道14时,带电粒子11、13在通道14的下游位置和上游位置处的浓度可以相同,而不受层流38的影响。

[0088] 在一些实施例中,可以在确定目标材料的量之前反转电场42,以促使可能与目标材料粒子共享相同的正电荷或负电荷的非目标材料粒子远离谐振器26的表面。在一些实施例中,洗涤流体可以流过谐振器26,例如在反转电场42之后并且在确定目标材料的量之前洗去非目标材料粒子。

[0089] 控制器40可以可操作地连接到一个或多个谐振器26。谐振器26可以可操作地并联(例如一次全部)、串联(例如一次一个)、或并联和串联相组合地(例如,一次仅一些)连接到控制器40。

[0090] 控制器40可以基于谐振器的特性确定目标材料的量,例如浓度和/或质量。这种确定可以由可以在或不在(例如从外部确定)盒12上的控制器40的至少一部分进行。特性可以是频率、相位、或相关参数。该特征可以对应于目标材料的浓度和/或质量中的至少之一。受益于本公开的本领域普通技术人员可以选择任何合适的已知技术以基于一个或多个谐振器特性确定目标材料的量。

[0091] 本文描述的一个或多个控制器(例如控制器40)可以包括处理器,例如中央处理单元(CPU)、计算机、逻辑阵列、或能够引导数据进出气溶胶产生装置的其它设备。在一些实施例中,控制器包括具有存储、处理、和通信硬件的一个或多个计算设备。控制器的功能可以由硬件执行和/或作为非瞬态计算机可读存储介质上的计算机指令来执行。

[0092] 控制器的处理器可以包括微处理器、控制器、微控制器、数字信号处理器(DSP)、专用集成电路(ASIC)、现场可编程门阵列(FPGA)、和/或等效的分立或集成逻辑电路中的任何一个或多个。在一些示例中,处理器可以包括多个组件,诸如一个或多个微处理器、一个或多个控制器、一个或多个DSP、一个或多个ASIC、和/或一个或多个FPGA,以及其它分立或集成逻辑电路的任意组合。归于本文的控制器或处理器的功能可以实施为软件、固件、硬件、

或其任意组合。虽然本文描述为基于处理器的系统,但是替代的控制器可以利用其它组件(例如继电器和定时器)来单独地或与基于微处理器的系统组合地实现期望的结果。

[0093] 在一个或多个实施例中,可以使用一个或多个计算机程序来实现示例性系统、方法、和接口,计算机程序使用可以包括一个或多个处理器和/或存储器得计算装置来执行。可以将本文所描述的程序代码和/或逻辑应用于输入数据/信息以执行本文所描述的功能并生成期望的输出数据/信息。可以将输出数据/信息作为输入应用于如本文所描述的一个或多个其它设备和/或方法,或者以已知的方式应用。鉴于以上所述,本文所描述的控制器的功能可以以本领域技术人员已知的任何方式实现是显而易见的。

[0094] 图4示出了当使缓冲溶液中的目标材料通过微流体通道流动并向其施加各种电场时,传感谐振器响应相对于时间的潜在预期结果图50。可以提供诸如盒12(图3)的盒。盒可以能够施加垂直于通道长度的电场。可以提供多个谐振器。多个谐振器中的至少一个可以是涂覆有可以与目标材料的粒子(例如神经生长因子(NGF))结合的结合材料(例如选择性抗体)的传感谐振器。

[0095] 通常如本文所使用的,术语正极和负极是指相对相反的极性。如本文中用来描述图4所示的,正电场具体指的是相邻或靠近传感谐振器的电极上的负电荷和在通道的相对侧上的电极上的正电荷。换句话说,可以促使通道中带正电粒子朝向传感谐振器。因此,负电场指的是可以促使带正电粒子远离传感谐振器的电极上的相反电荷。

[0096] 图4中产生预测结果时假定,在适当的缓冲条件下,NGF在pH 7.4下具有约+11.4V的 ζ 电位。预期NGF在正电场下朝传感谐振器的表面移动,并且预期NGF在负电场下远离传感谐振器的表面移动。

[0097] 可以在谐振频率方面表征传感谐振器的响应。例如由于粘附和靠近传感谐振器表面的粒子质量的变化,传感谐振器的谐振频率可以与电场的极性是相关或反相关的。换句话说,如果相关,则正电场可以以正方式抵消传感谐振器的输出;如果反相关则以负方式,因为带电粒子上的电场的法向力改变了传感谐振器表面附近的粘度,或改变了与传感谐振器结合或仅与传感谐振器接触的带电粒子的质量。示出了相关传感谐振器52的输出和反相关传感谐振器54的输出。

[0098] 如图示实施例中所示,在T0到T1之间,当PBS流经通道时,没有电场施加到通道。传感谐振器的预期输出可以从T0处的基线幅度开始在T0到T1之间的整个时段内保持不变。传感谐振器的预期输出在没有电场时可能不会偏移。

[0099] 在T1到T2之间,当PBS流经通道时,从T1开始施加正电场。如果因与从T1开始的正电场反相关而在负方向上相关或偏移,则传感谐振器的预期输出可以相对于基线幅度在正方向上偏移。

[0100] 传感器响应偏移的幅度可以与传感谐振器的表面附近或表面上的带电粒子成比例,这可能由于传感谐振器表面的粘度或质量变化而改变传感器响应(例如谐振频率)。

[0101] 在T2到T3之间,当PBS流经通道时,从T2开始向通道施加负电场。如果因在T2处开始反相关而在正方向上相关或偏移,则传感谐振器的预期输出可以相对于基线幅度在负方向上偏移。

[0102] 在T3到T4之间,当PBS流经通道时,再次没有电场施加到通道。传感谐振器的预期输出可以返回到基线幅度。传感谐振器的预期输出可能不再偏移。

[0103] 在T4到T5之间,含有一定量NGF的PBS流经通道,并且没有电场施加到通道。PBS中的NGF可能具有正 ζ 电位。传感谐振器的预期输出在没有电场时可能不会偏移。NGF目标材料可以以标称结合速率与传感谐振器上的结合材料结合。传感谐振器的预期输出可以响应于结合而相对于基线幅度开始降低。降低可以描述为与标称结合速率相关的标称结合斜率。标称结合斜率可以描述通过传感谐振器表面附近的通道中的一部分目标材料的浓度。

[0104] 如图所示,本文描述的斜率是线性的。在一些实施例中,斜率可以是非线性的。

[0105] 在T5到T6之间,PBS和NGF流经通道,并且从T5开始向通道施加正电场。如果因在T5处开始反相关而在负方向上相关或偏移,则传感谐振器的预期输出可以在正方向上偏移。NGF目标材料可以以大于标称结合速率的增强的结合速率与传感谐振器上的结合材料结合。响应于该结合的传感谐振器的预期输出降低可以描述为与增强的结合速率相关的增强的结合斜率。由于存在电场,增强的结合斜率可以描述在传感谐振器的表面附近的通道中的目标材料的集中部分。

[0106] 在T6到T7之间,PBS和NGF流经通道,并且从T6开始向通道施加负电场。如果因在T6处开始反相关而在正方向上相关或偏移,则传感谐振器的预期输出可以在负方向上偏移。可以促使具有与目标材料相同电荷的任何非目标材料(例如带正电粒子)远离传感谐振器的表面。另外,可以促使由于静电力而在谐振器表面上存在的任何未与结合材料特异性结合的目标材料(例如抗体)远离传感谐振器的表面。传感谐振器的预期输出可能增加。该增加可以描述为去除斜率。去除斜率可以描述从传感谐振器的表面去除非目标材料质量,而已经结合到传感谐振器上的结合材料的NGF目标材料保持结合。

[0107] 在T7到T8之间,PBS和NGF流经通道,并且从T7开始没有电场施加到通道。传感谐振器的预期输出在没有电场时可能不会偏移。NGF目标材料可以以标称结合速率与结合材料结合。(由于随NGF结合而增加的质量增加到表面,)传感谐振器的预期输出可以根据标称结合斜率而降低。

[0108] 在T8开始和T8以后,PBS流经通道,并且从T8开始没有电场施加到通道。传感谐振器的预期输出在没有电场时可能不会被偏移。在使潜在的目标材料流经通道之后,可以将引入没有任何目标材料和/或非目标材料的PBS描述为洗涤步骤。

[0109] 虽然本公开不限于此,但是通过对下面提供的具体实施例和说明性实施例的讨论,将获得对本公开内容的各个方面的理解,其提供具有优异机械和腐蚀性质的合金。本文将清楚示例和说明性实施例的各种修改以及本公开的另外的实施例。

[0110] 例1

[0111] 在一个示例中,使用积存溶液证明了电场极性对传感谐振器的频移的影响。在具有微流体通道的传感器中提供了两个谐振器(由Qorvo,本德,俄勒冈州制造)。微流体通道具有与流体流动方向垂直的横截面,高度为45 μm ,宽度为500 μm 。在第一谐振器(传感谐振器)上提供包括aNGF的抗体(由Sino Biologicals,北京,中国制造)的结合材料,并且在第二谐振器(参考谐振器)上提供包括促甲状腺素释放激素抗体(aTSH)(由R&D Systems,明尼阿波利斯市,明尼苏达州制造)的非结合材料。提供离子强度为175mM的PBS的缓冲溶液(由Sigma-Aldrich,圣路易斯,密苏里州制造)。选择aTSH作为参考抗体,除了非特异性结合(未形成实际的共价键)之外,aTSH可以与NGF尺寸相似但非NGF本身相似的粒子结合。

[0112] 确定NGF粒子(由Sino Biologicals,北京,中国制造)的等电点(ζ 电位等于零)对

应于pH 10.1。在pH 7.4下,NGF粒子的 ζ 电位确定为+11.4V。确定牛血清白蛋白(BSA)粒子(由Sigma-Aldrich,圣路易斯,密苏里州制造)的等电点对应于pH 5.7。使用pH测定计和探针来测量pH。在pH 7.4下,BSA粒子的 ζ 电位确定为-28.4。选择BSA粒子不与aNGF或作为对照的aTSH结合。

[0113] 在通道的相对侧上提供与通道的内容物电隔离的两个电极。一个电极相邻或靠近谐振器,另一个电极设置在通道的相对侧(例如顶侧)。电极覆盖通道除了描述为上游端口和下游端口的端部之外的整个长度。使用电极按时间顺序以0mV、+100mV、和-100mV的电位差选择性地提供电场。当受各种电场作用时,使用矢量网络分析仪测量传感谐振器和参考谐振器的输出之间的差异随时间的频移。

[0114] 图5示出了传感(aNGF)谐振器和参考(aTSH)谐振器之间的差异随时间的频移62的图60。传感谐振器和参考谐振器之间的差异可以有助于消除由于非特异性结合引起的频移,例如BSA或非共价结合到传感谐振器或与传感谐振器接触的其它材料。根据图4所示的模式,从T0到T3,将传感器在温度下平衡约36.5分钟。在时段64期间,约36.5分钟到约39.8分钟,将溶液加入到具有总PBS浓度为1ng/mL的NGF和总PBS浓度为1%(10mg/mL)的BSA的微流体通道中。在测量期间,溶液没有主动地流经通道,因此假设通道中溶液的速度大约为零。在时段64期间,没有电场施加到通道(0mV电位)。将在时段64期间确定的频移62使用最小二乘法拟合到斜率为约-1.57kHz/分钟的线。

[0115] 在时段66期间,在约40.2分钟到约44.6分钟,向通道施加正电场(+100mV电位)。更靠近传感谐振器的电极相对于通道相对侧的电极而带有负电荷。将在时段66期间确定的频移62拟合到斜率为约-4.3kHz/分钟的线。

[0116] 在时段68期间,在约45.4分钟到约49.8分钟,对通道施加负电场(-100mV电位)。更靠近传感谐振器的电极相对于通道相对侧的电极而带有负电荷。将在时段68期间确定的频移62拟合到斜率为约1.53kHz/分钟的线。

[0117] 该示例至少证明,向包括悬浮在流体中的目标材料的通道施加正电场,与缺乏电场相比,随时间显示出更大的频移。另一方面,施加到通道的负电场随时间显示出与缺乏电场时随时间的频移相反的频移。

[0118] 例2

[0119] 在另一示例中,使用流经微流体通道的溶液证明了各种电场幅度对传感谐振器表面处的浓度的影响。除本文中描述不同的之外,使用例1中描述的材料在具有微流体通道的传感器中提供两个谐振器。在第一谐振器(传感谐振器)上提供包括NGF抗体的结合材料,并且在第二谐振器(参考谐振器)上提供包括TSH抗体的非结合材料。提供离子强度为175mM的PBS的缓冲溶液。

[0120] 在通道的相对侧上提供与通道的内容物电隔离的两个电极。一个电极相邻或靠近谐振器,另一个电极设置在通道的相对侧(例如顶侧)。使用电极按时间顺序以0mV、+100mV、和+500mV的电位差选择性地提供电场。当受各种电场作用时,使用矢量网络分析仪测量传感谐振器和参考谐振器的输出之间的差异随时间的频移。

[0121] 图6示出了对传感谐振器和参考谐振器之间的差异随时间的频移72进行点测量的图70。在时段74期间,约0分钟到约13.5分钟,将包括总PBS浓度为1%(10mg/mL)的BSA的溶液以50 μ L/分钟而速度引入通道。在时段74期间,约10分钟时,向溶液中加入PBS浓度为约

250pg/mL的NGF。

[0122] 在时段76期间,在大约13.5分钟到大约20分钟,仍然没有施加电场,但是确定在大约13.5分钟频移72的斜率开始变化。在时段76期间确定的频移72的数据点根据方程4(即下文)描述的物理模型而拟合到线77。将根据该线拟合的目标材料(NGF)的浓度确定为约250pg/mL。

$$[0123] \quad f(t) - f(0) = F_{max} \left(\frac{k_{on} * C}{k_{on} * C + k_{off}} \right) (1 - e^{-(k_{on} * C + k_{off}) * t}) \quad \text{等式 4}$$

[0124] 其中t是从实验开始时的初始时间t=0开始经过的时间,f(t)是在时间t时谐振器的频率,f(0)是在t=0时谐振器的频率,F_{max}是谐振器基于抗体的填充球体模型而能够达到的最大频移(假设两个结合位点都可用并且填充有目标材料),k_{on}是抗原(aq)+抗体(s)→抗原-抗体(s)的反应速率(例如抗原是目标材料,并且抗体是结合材料),k_{off}是抗原-抗体(s)→抗原(aq)+抗体(s)的反应速率,并且C是恰好在谐振器表面上方的抗原浓度。

[0125] 在时段78期间,在约20分钟到约25分钟,向通道施加正电场(+100mV电位)。将在时段78期间确定的频移72的数据点根据物理模型而拟合到线79。将目标材料(NGF)根据该线拟合的浓度确定为约490pg/mL,或是在没有电场的时段76期间确定的浓度的约2倍。

[0126] 在时段80期间,在约25分钟到约31分钟,向通道施加更大的正电场(+500mV电位)。将在时段78期间确定的频移72的数据点根据物理模型拟合到线81。将目标材料(NGF)根据该线拟合的浓度确定为约1100pg/mL,或是在没有电场的期间76期间确定的浓度的约4.4倍。

[0127] 该示例至少证明,电场幅度增加了传感谐振器表面上的目标材料的浓度。特别地,传感谐振器表面上的目标材料的浓度与施加到通道的电场的幅度成比例地增加。电场幅度(例如施加到电极的电位)越大,在传感谐振器表面上测量的浓度越大。

[0128] 例3

[0129] 在又一示例中,使用流经微流体通道的溶液证明了不同类型的电场对不同谐振器的频移的影响。除本文中描述不同的之外,使用例1中描述的材料在具有微流体通道的传感器中提供两个谐振器。在第一谐振器(传感谐振器)上提供包括NGF抗体的结合材料,并且在第二谐振器(参考谐振器)上提供包括TSH抗体的非结合材料。提供离子强度为175mM的PBS的缓冲溶液。

[0130] 在通道的相对侧上提供与通道的内容物电隔离的两个电极。一个电极相邻或靠近谐振器,另一个电极设置在通道的相对侧(例如顶侧)。使用电极按时间顺序以约0V、约2.5V、和约-0.25V的电位差选择性地提供电场。当受各种电场作用时,使用矢量网络分析仪测量传感谐振器和参考谐振器的输出之间的差异随时间的频移。

[0131] 图7示出了各种谐振器随时间的频移95、96、97、98的图90,通过基线校正将各种类型的电场施加到信道。图8示出了图90没有基线校正的原始数据的图100。在约t=0分钟到约t=10分钟,PBS流有1%的BSA(10mg/mL)和温度控制为约37℃是平衡的。在约t=10分钟时,将样本(1xPBS中有1%的BSA(10mg/mL)的250pg/mL的NGF)从样本环或样本进料注入流中并在时间91(大约t=13分钟)到达传感器。在此时段观察到NGF与传感器结合。在时间92,大约t=30分钟时,向电极施加正2.5V直流电。在此时段观察到反应速率增加。在时间93,大约t=50分钟时,施加50%的占空比为约+2.5V的幅度、且50%的占空比为约-0.25V的幅度

的方波信号。反应速率相对于前一时段降低。从时间94开始,大约 $t=57$ 分钟时,经过 $t=65$ 分钟,方波占空比调节为90%为约+2.5V的幅度、且10%为约-0.25V的幅度。反应速率再次相对于前一时段的速率增加。在约 $t=60$ 分钟时关闭样本环,并且样本在时间99约 $t=65$ 分钟时耗尽。该时段显示出反应速率相对于存在样本的先前时段显著降低。

[0132] 因此,公开了使用电泳的微流体传感器的各种实施例。尽管本文参考了构成本公开的一部分的附图,但本领域普通技术人员将理解,本文描述的实施例的各种适应和修改仍在本公开的范围和精神内、或不脱离本公开的范围和精神。例如,本文描述的实施例的各方面可以以各种方式彼此组合。因此应当理解,在所附权利要求的范围内,可以不同于本文明确描述的方式来实践要求保护的发明。

[0133] 除非另有说明,否则本文使用的所有科学和技术术语均为本领域常用含义。本文提供的定义是为了便于理解本文中经常使用的某些术语,并不意味着限制本公开的范围。

[0134] 除非另有说明,否则在说明书和权利要求中使用的表示特征尺寸、数量、和物理特性的所有数字应理解为在所有情况下均由术语“约”修饰。因此除非有相反的指示,否则在前述说明书和所附权利要求书中列出的数值参数都是近似值,这些近似值可以根据本领域技术人员利用本文公开的教导寻求获得的所需性质而变化。

[0135] 由端点表述的数值范围包括该范围内包括的所有数字(例如,1至5包括1、1.5、2、2.75、3、3.80、4、和5)和该范围内含的任何范围。本文中,术语“最多”或“不大于”一个数字(例如最多50)包括该数字本身(例如50),并且术语“不小于”一个数字(例如不小于5)包括该数字本身(例如5)。

[0136] 除非另有说明,否则材料的所有份数、百分比、比例等均以单位体积的重量计算。

[0137] 术语“连接”或“联接”是指元件直接(彼此直接接触)或间接(在两个元件之间具有一个或多个元件连接两个元件)地彼此附接。

[0138] 与方向相关的术语,例如“顶部”、“底部”、“中心”、“边缘”、“左”、“右”、“侧”、“末端”、“近端”、和“远端”用于描述组件的相对位置,并不意味着限制所考虑的实施例的方向。例如除非内容另有明确说明,否则描述为具有“顶部”和“底部”的实施例也包括其在各个方向上旋转的实施例。

[0139] 引用“一个实施例”、“实施例”、“某些实施例”、或“一些实施例”等,意味着在本公开的至少一个实施例中包括结合该实施例描述的特定特征、配置、组成、或特性。因此,这些短语在各处出现不一定是指本公开的相同实施例。此外,可以在一个或多个实施例中以任何合适的方式组合这些特定特征、配置、组成、或特性。

[0140] 词语“优选的”和“优选地”是指本公开的实施例在某些情况下可以提供某些益处。然而在相同或其它情况下,其它实施例也可以是优选的。此外,描述一个或多个优选实施例的并不意味着其它实施例是无用的,并且不旨在将其它实施例排除在本公开的范围之外。

[0141] 如在本说明书和所附权利要求中所使用的,除非内容另有明确说明,否则单数形式的“一”、“一个”、和“该”涵盖具有复数形式的实施例。如在本说明书和所附权利要求中所使用的,除非内容另有明确说明,否则术语“或”通常用作包括“和/或”的含义。

[0142] 如本文所用的,“具有”、“具有(进行时)”、“包括”、“包括(进行时)”、“包含”、“包含(进行时)”等以其开放式意义使用,并且通常表示“包括但不限于”。应当理解,“包括”等中包括“基本上由.....组成”、“由.....组成”等。

[0143] 短语“至少一个”、“包括至少一个”、和“一个或多个”后跟列表是指列表中的任何一个项目以及列表中的两个或更多项目的任意组合。

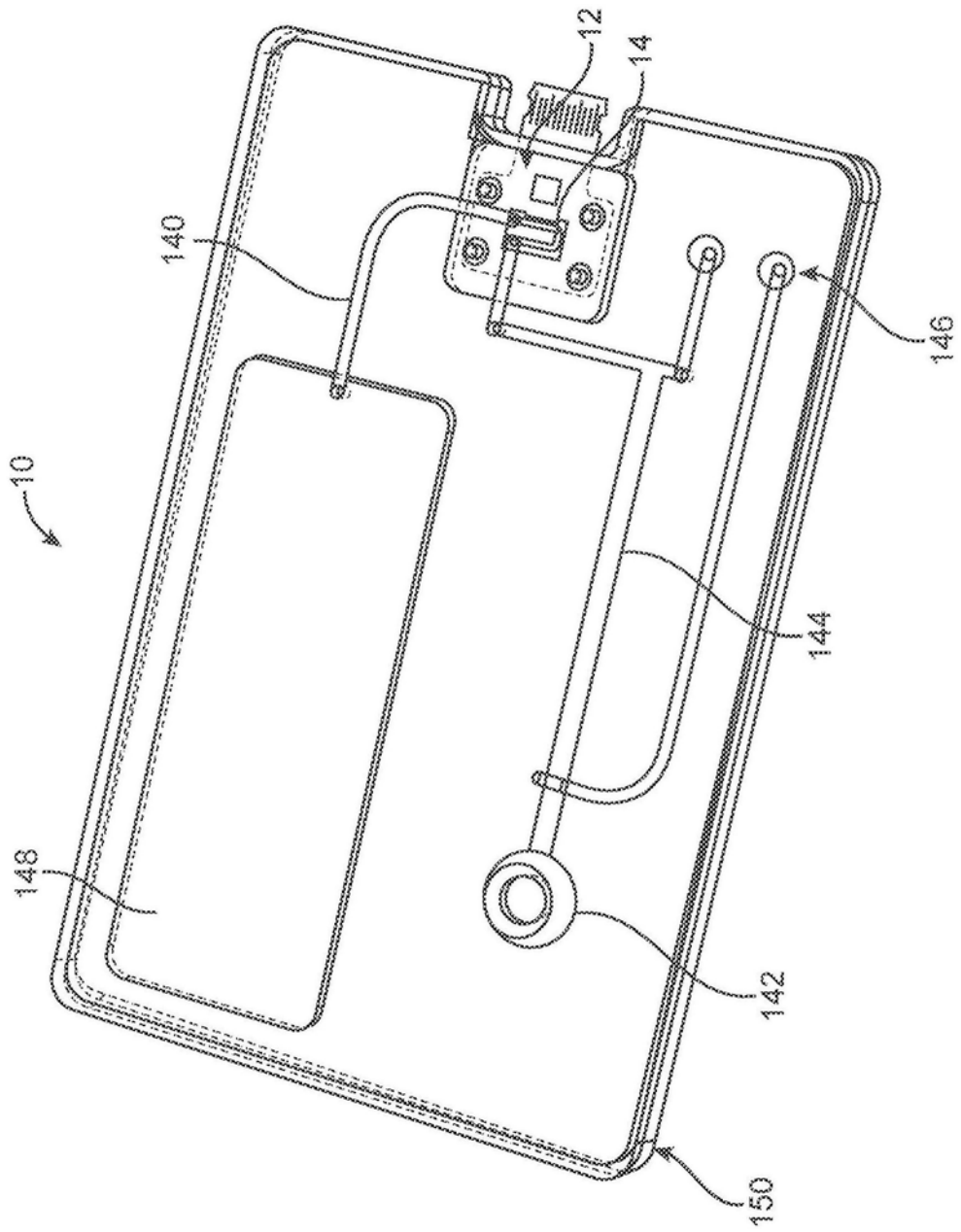


图1

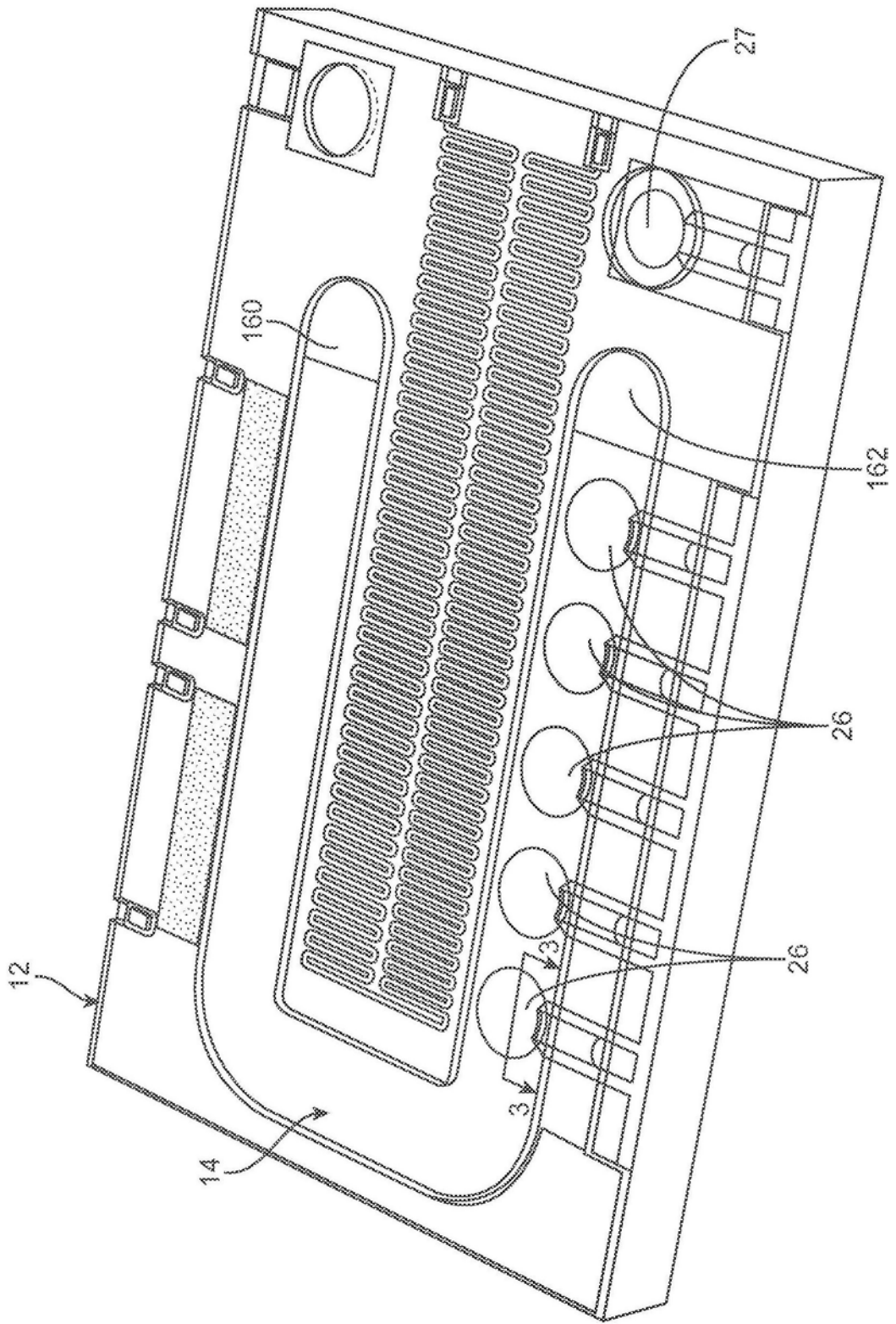


图2

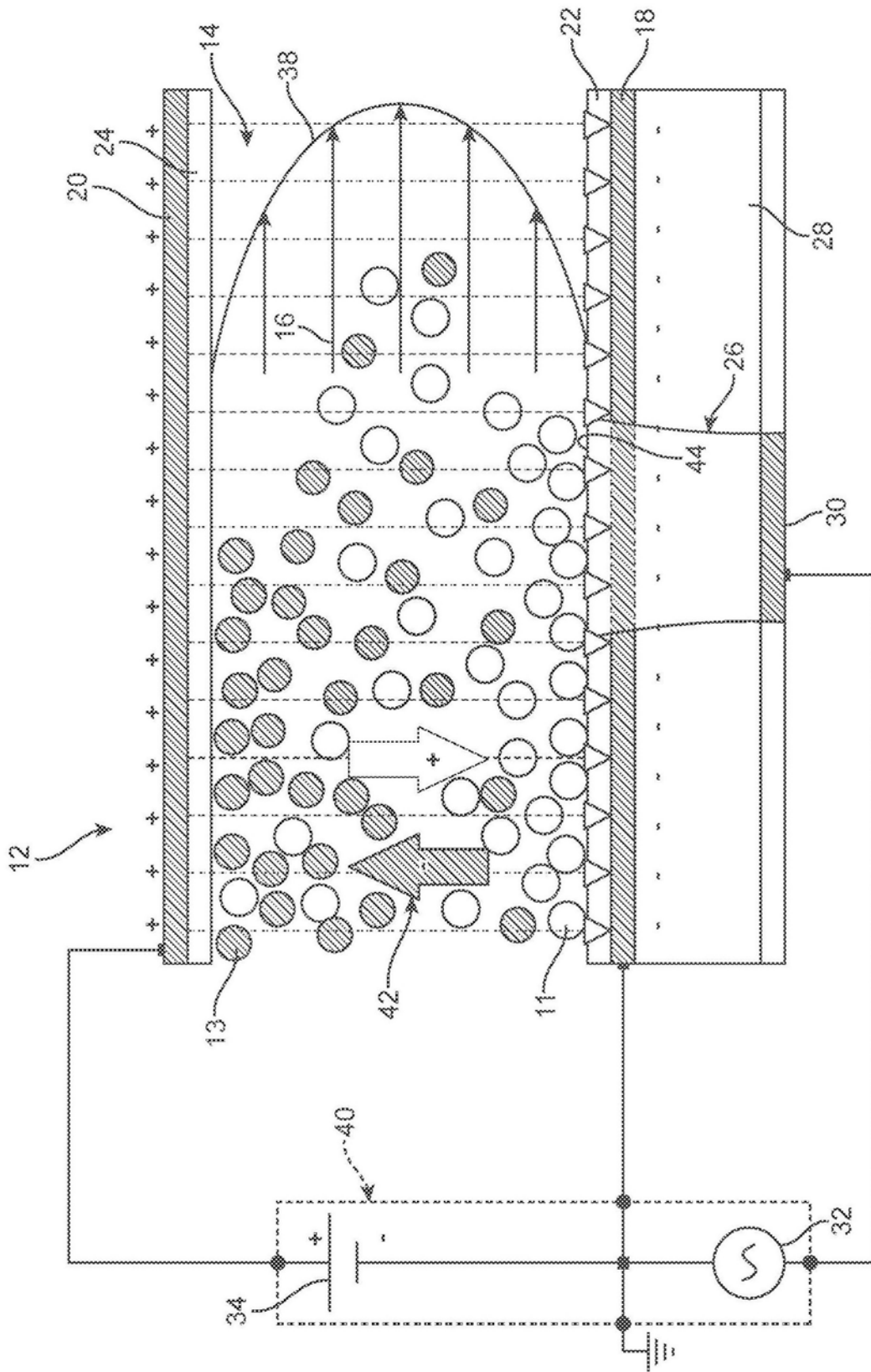


图3

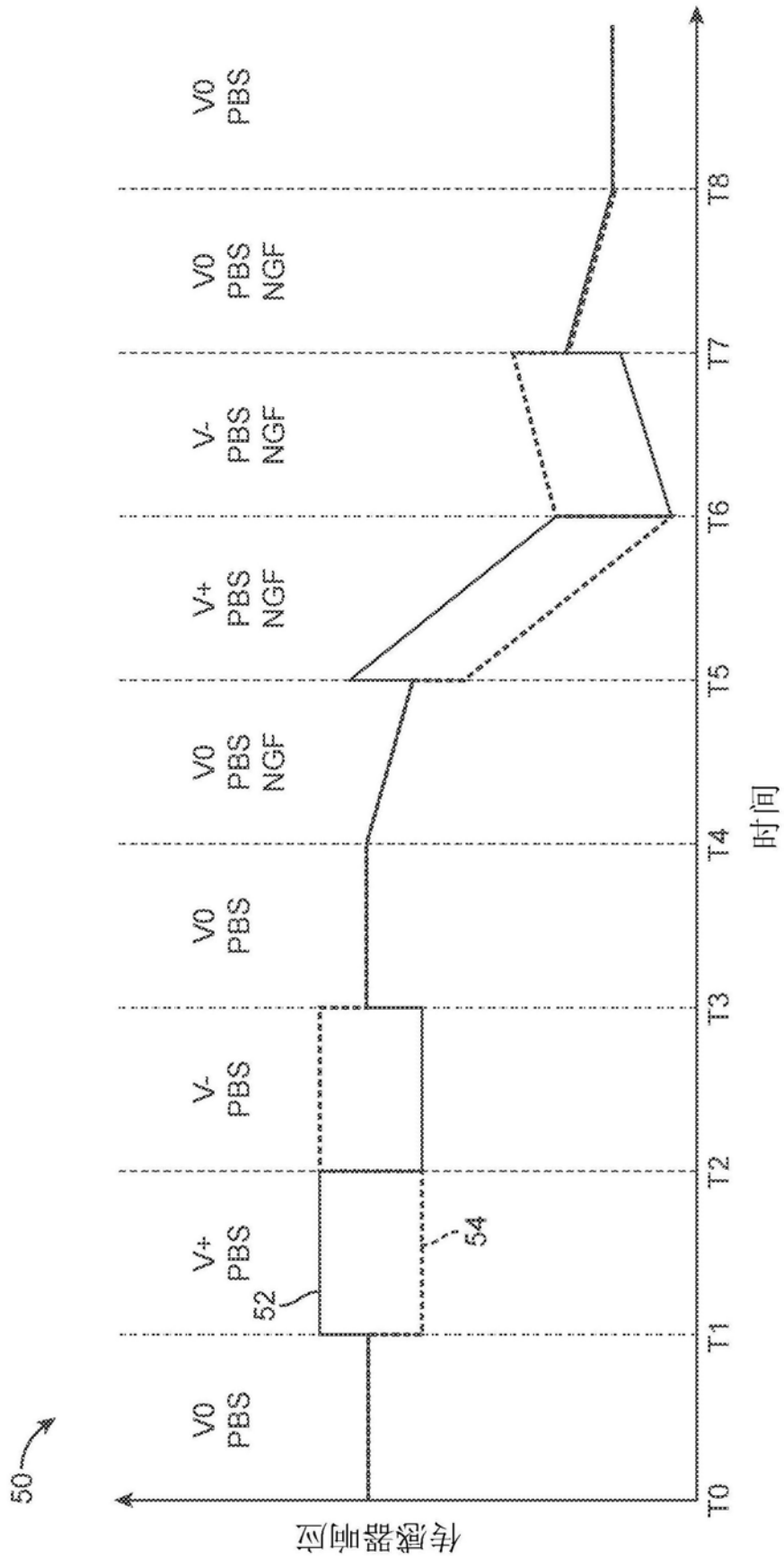


图4

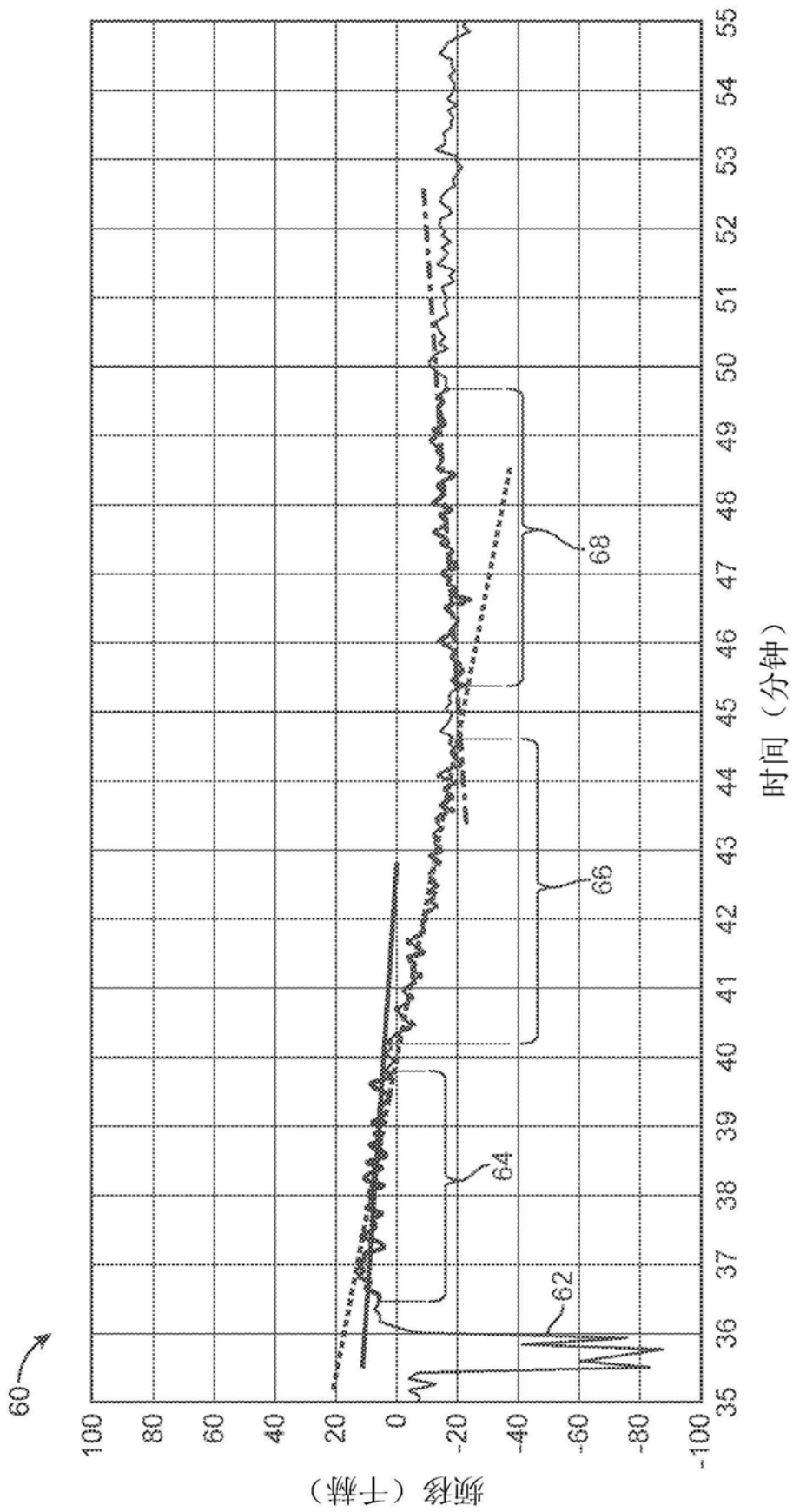


图5

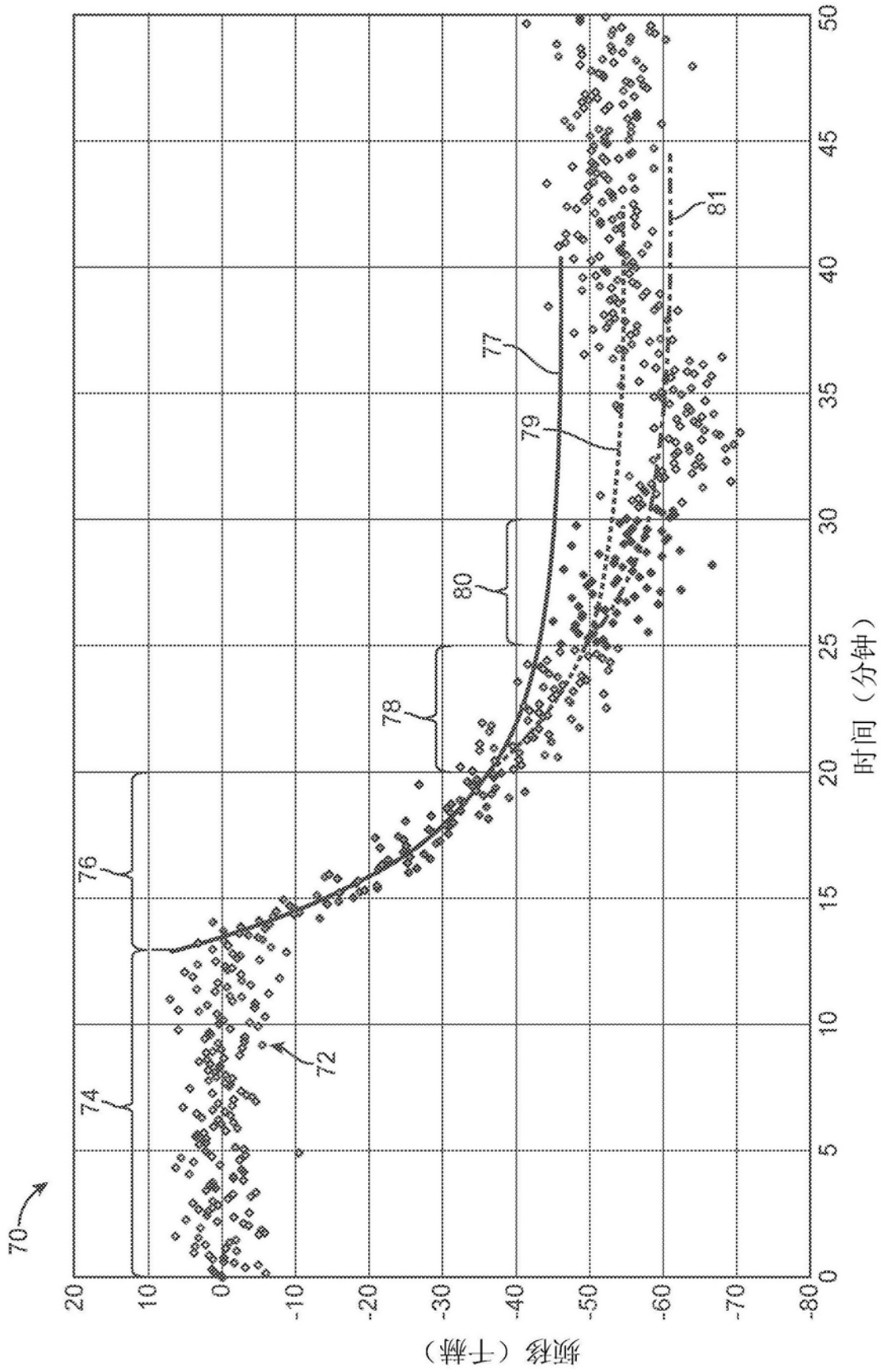


图6

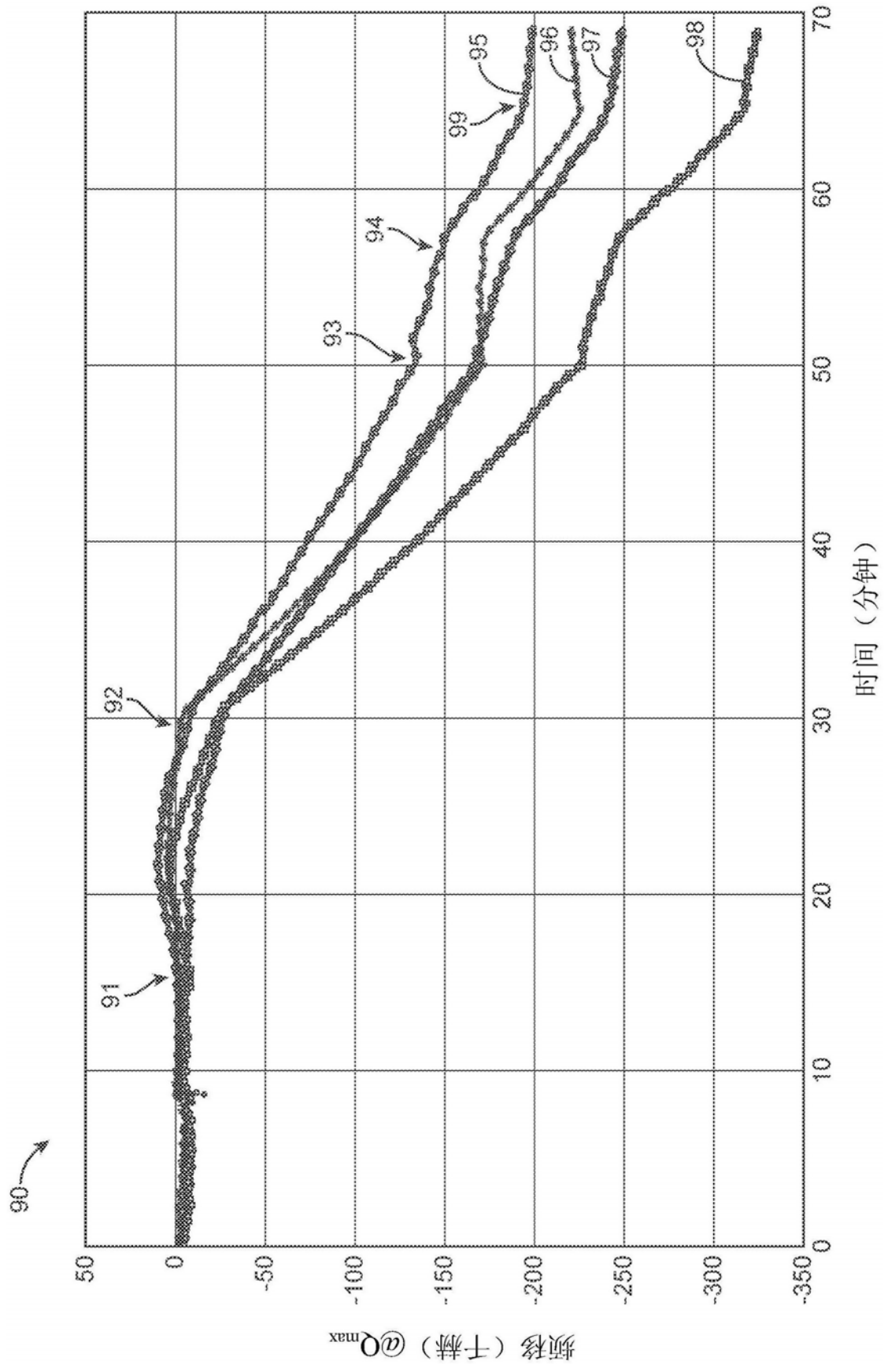


图7

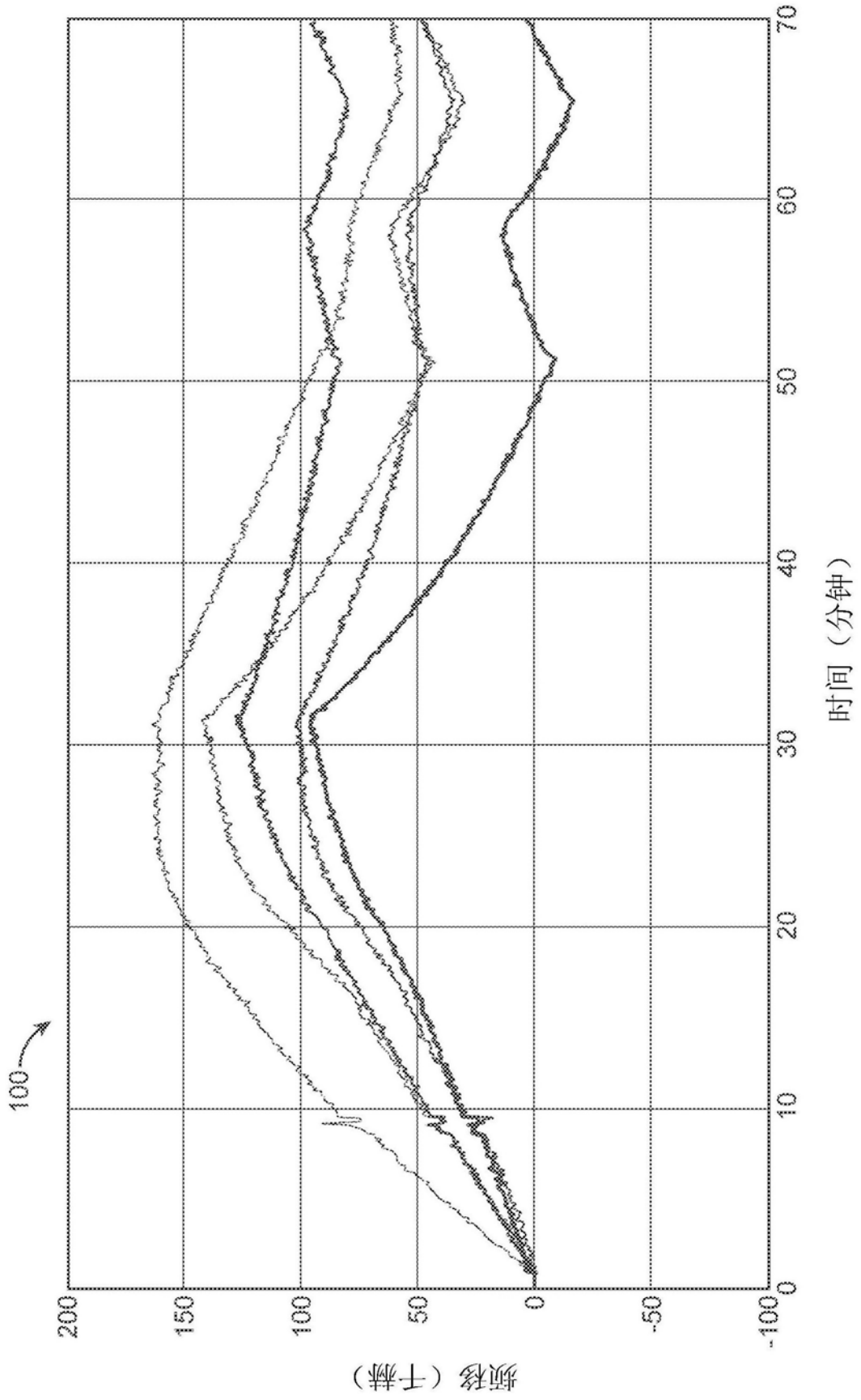


图8