

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

G01N 21/64

G01N 33/50 G01N 33/68

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02112040.4

[43] 公开日 2002 年 12 月 18 日

[11] 公开号 CN 1385690A

[22] 申请日 2002.6.9 [21] 申请号 02112040.4
 [71] 申请人 浙江大学
 地址 310027 浙江省杭州市西湖区玉古路 20 号
 [72] 发明人 陆祖康 王立强

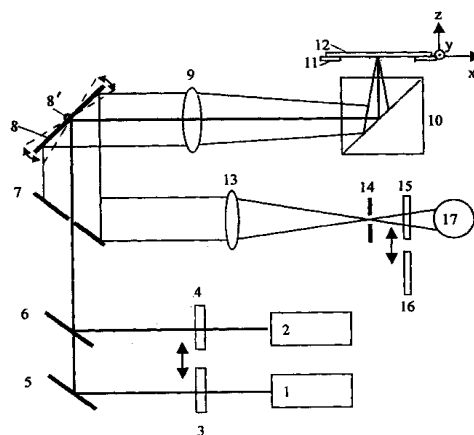
[74] 专利代理机构 杭州求是专利事务所有限公司
 代理人 韩介梅

权利要求书 1 页 说明书 3 页 附图 1 页

[54] 发明名称 生物芯片分析仪

[57] 摘要

本发明采用二个不同波长光源发出的光, 分别经反射镜入射到绕轴往返摆动的振镜, 振镜反射出的角度变化的光由扫描物镜转变成线性位移光, 并经棱镜转向到生物芯片, 实现对生物芯片的一维扫描, 另一维扫描是由电机驱动的机械扫描。生物芯片发出的荧光, 经棱镜转向到扫描物镜, 再经振镜、反射镜、聚光镜, 通过共焦光阑小孔到达滤光片, 滤去杂散光后由光电探测器转变成电信号。本发明在光源发出的光路上设置光阑, 利用同步切换的光阑和滤色片使一次扫描过程只允许特定波长的一束激发光通过, 以分时复用方式实现了对生物芯片的双波长荧光扫描检测。本发明克服了全机械扫描惯性大、往复行程长、震动大、扫描频率低等缺点; 可有效抑制双波长同时扫描中的串扰。



ISSN 1008-4274

1.生物芯片分析仪，包括第一、第二两个不同波长的光源（1）、（2），平行装置的反射镜（6）和全反射镜（5），第二光源（2）发射的光由反射镜（6）反射，穿越带孔反射镜（7）的孔入射到振镜（8），第一光源（1）发射的光由全反射镜（5）反射，透过反射镜（6）后穿越带孔反射镜（7）的孔入射到振镜（8），振镜（8）装置在转轴 8'上，绕轴往返摆动，在振镜（8）至生物芯片（12）的光路上，装置有将来自振镜（8）的角度变化的反射光转变成线性位移光的扫描物镜（9）和将扫描物镜出射的光转向到生物芯片（12）上的棱镜（10），形成光在生物芯片 X 方向扫描，生物芯片安装在直线导轨（11）上，由步进电机驱动沿着 X、Y 构成的二维平面的 Y 方向移动，生物芯片发射的荧光，入射到棱镜（10），经棱镜（10）转向和扫描物镜（9）转变成平行光束入射到振镜（8），由振镜（8）反射到带孔反射镜（7），在带孔反射镜（7）反射的光路上，沿反射光依次装置聚光镜（13），共焦光阑（14）、垂直于光路并处于同一平面，在光路上互相切换的两块滤色片（15）、（16）和光电探测器（17），在第一光源（1）和全反射镜（5）之间设有与第一滤色片（15）对应同步切换的第一光阑（3），在第二光源（2）和反射镜（6）之间设有与第二滤色片（16）对应同步切换的光阑（4），当第一光阑（3）打开时，第二光阑（4）关闭，第一滤色片（15）在光路上，当第一光阑（3）关闭时，第二光阑（4）打开，第二滤色片（16）在光路上。

2.按权利要求 1 所述的生物芯片分析仪，其特征是所说的扫描物镜（9）是远心 $f-\theta$ 扫描物镜。

3. 按权利要求 1 所述的生物芯片分析仪，其特征是二个光源（1）和（2）是波长不同的激光源，波长范围在 400nm~650nm。

4. 按权利要求 1 所述的生物芯片分析仪，其特征是光电探测器（17）是光电倍增管或雪崩二极管或 PIN 光电二极管。

生物芯片分析仪

技术领域

本发明涉及生物芯片分析仪。

背景技术

生物芯片广泛用于基因研究、药物研究、疾病诊断等领域，它采用分子杂交原理将要检测的样品加以荧光分子标记，然后与已知结构的生物芯片进行杂交反应，用生物芯片分析仪检测发生杂交反应位置处的荧光信号，并以图像形式显示出来。

目前在用的激光共聚焦式生物芯片分析仪是采用全机械二维扫描和双光源、双光电探测器实现双波长的荧光检测的。它包括按一定角度错开的双光源、双光电探测器，光源发射的激光光束通过透镜、分光镜和棱镜到达生物芯片上的某点，激发该点位置上的荧光染色分子发射荧光，荧光通过棱镜，由分光镜反射至反射镜，再经过聚光镜会聚，到达光电探测器。对芯片的二维扫描是利用直线驱动器驱动棱镜作 X 方向移动，步进电机驱动生物芯片作 Y 方向移动。这种生物芯片分析仪存在以下不足：1) 它的扫描速度受直线驱动器的运行频率（最高为 20Hz 左右）限制，生物芯片的分析时间长，而且直线驱动器的震动大，扫描惯性大，往复的行程长，导致相应棱镜的行程也长，使得激光光束的聚焦光斑变化大，影响了仪器的分辨率；2) 聚光镜的数值孔径 NA 受到机械结构的限制，数值不是很大，影响了仪器的分析灵敏度；3) 它采用双光源、双探测器实现对双波长荧光的同时扫描成像，使得整个仪器的结构复杂，并且扫描图像中存在串扰，影响了仪器的性能。

发明内容

本发明的目的是提供一种结构简单，降低成本，性能好的生物芯片分析仪。

本发明的生物芯片分析仪，包括第一、第二两个不同波长的光源，平行装置的反射镜和全反射镜，第二光源发射的光由反射镜反射，穿越带孔反射镜的孔入射到振镜，第一光源发射的光由全反射镜反射，透过反射镜后穿越带孔反射镜的孔入射到振镜，振镜装置在转轴上，绕轴往返摆动，在振镜至生物芯片的光路上，装置有将来自振镜的角度变化的反射光转变成线性位移光的扫描物镜和将扫描物镜出射的光转向到生物芯片上的棱镜，形成光在生物芯片 X 方向

扫描，生物芯片安装在直线导轨上，由步进电机驱动沿着 X、Y 构成的二维平面的 Y 方向移动，生物芯片发射的荧光，入射到棱镜，经棱镜转向和扫描物镜转变成平行光束入射到振镜，由振镜反射到带孔反射镜，在带孔反射镜反射的光路上，沿反射光依次装置聚光镜，共焦光阑、垂直于光路并处于同一平面，在光路上互相切换的两块滤色片和光电探测器，在第一光源和全反射镜之间设有与第一滤色片对应同步切换的第一光阑，在第二光源和反射镜之间设有与第二滤色片对应同步切换的光阑，当第一光阑打开时，第二光阑关闭，第一滤色片在光路上，当第一光阑关闭时，第二光阑打开，第二滤色片在光路上。

工作时，光源发射出来的激发光由反射镜反射到振镜，再通过扫描物镜将入射的角度变化的激发光束转变成某一方向上的线性位移，由棱镜改变方向，到达生物芯片上的某点。标记有荧光染料的靶分子在激发光的激发下产生荧光，荧光经棱镜转向到扫描物镜，由扫描物镜收集后变换成平行光，再经振镜，带孔反射镜到达聚光镜，聚焦于共焦光阑，通过共焦光阑小孔的荧光经过滤光片，滤除掉其他波长的杂散光后，由光电探测器转换成电信号，供后续处理和成像分析。该生物芯片分析仪一维方向的扫描采用由振镜和扫描物镜相结合的光学扫描，另一维方向的扫描是由步进电机驱动的机械扫描。同时利用同步切换的光阑和滤色片使一次扫描过程只允许特定波长的一束激发光通过，以分时复用方式，只用一个光电探测器即实现了对生物芯片的双波长荧光扫描检测。

通常，扫描物镜采用远心 $f-\theta$ 扫描物镜。以便在光学扫描过程中，保持荧光探测的均匀性，使通过扫描物镜入射到生物芯片上的激发光束的主光线始终垂直于生物芯片。

本发明采用光学扫描与机械扫描相结合的二维扫描，因此克服了全机械扫描中直线驱动器的扫描惯性大、往复行程长、震动大、扫描频率低等缺点；

本发明以分时复用的方式实现生物芯片的双波长荧光扫描，可有效抑制双波长同时扫描中的串扰，同时使整个仪器的结构简单，成本降低；

由于振镜的转角精度和重复精度都很高，而且转角步长很小，因此，可以获得高分辨率的生物芯片扫描图像。而且振镜的扫描频率比直线驱动器的扫描频率高很多，使得生物芯片的扫描效率也有较大的提高；

此外，采用 $f-\theta$ 扫描物镜能使生物芯片上每一点出射的荧光主光线方向均为生物芯片的法线方向，可保证每个被测点荧光辐射角的一致性。

附图说明

附图是本发明构成示意图。

具体实施方式

参照附图,发明的生物芯片分析仪,包括第一、第二两个不同波长的光源 1、2,平行装置的反射镜 6 和全反射镜 5,二个光源是波长不同的激光源,波长范围在 400nm~650nm。如第一光源 1 采用 635nm 的红激光,第二光源 2 采用 532nm 的绿激光。第二光源 2 发射的光由反射镜 6 反射,穿越带孔反射镜 7 的孔入射到振镜 8,第一光源 1 发射的光由全反射镜 5 反射,透过反射镜 6 后穿越带孔反射镜 7 的孔入射到振镜 8,振镜 8 装置在转轴 8'上,绕轴往返摆动(如图中虚线所示),在振镜 8 至生物芯片 12 的光路上,装置有扫描物镜 9 和棱镜 10,振镜 8 绕轴摆动,使得激发光束相对于振镜的入射角不断变化,因此,振镜将激发光束以不同的角度反射至扫描物镜 9,扫描物镜 9 将激发光束角度的变化转换为沿某一方向的位移变化,并由棱镜 10 改变方向入射到生物芯片 12 上,实现生物芯片 12 在一维方向(如 X 方向)上的光学扫描。生物芯片安装在直线导轨 11 上,由步进电机驱动沿着 X、Y 构成的二维平面的 Y 方向移动,实现生物芯片在另一维方向的扫描。激发光束激发生物芯片上相应位置处的荧光染色分子发射荧光,发射的荧光被棱镜 10 改变传播方向到达扫描物镜 9,通过扫描物镜 9 后变成平行光束到达振镜 8,此平行光束的尺寸比激发光束的尺寸大得多,因此,荧光到达带孔反射镜 7 后绝大部分能量被反射,只有很少一部分荧光通过带孔反射镜 7 的小孔而损失。在带孔反射镜 7 反射的光路上,沿反射光依次装置聚光镜 13,共焦光阑 14、垂直于光路并处于同一平面,在光路上互相切换的两块滤色片 15、16 和光电探测器 17,光电探测器 17 可以是光电倍增管或雪崩二极管或 PIN 光电二极管。第一滤色片 15 与设在第一光源 1 和全反射镜 5 之间的第一光阑 3 对应同步切换,第二滤色片 16 与设在第二光源 2 和反射镜 6 之间的第二光阑 4 对应同步切换。带孔反射镜 7 反射的荧光由聚光镜 13 会聚,通过共焦光阑 14 的小孔,到达与激发光束波长相对应的滤色片,当第一光阑 3 打开时,第二光阑 4 关闭,第一滤色片 15 在光路上,这时第一光源 1 对生物芯片实现某一波长的单波长扫描,当第一光阑 3 关闭时,第二光阑 4 打开,第二滤色片 16 在光路上,这时第二光源 2 对生物芯片实现另一波长的单波长扫描,经滤色片滤除杂散光后的光束由光电探测器 17 转换为电信号,供后续处理和成像分析。

