



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102890101 B

(45) 授权公告日 2014. 09. 10

(21) 申请号 201110200327. X

(22) 申请日 2011. 07. 18

(73) 专利权人 东莞博识生物科技有限公司

地址 523000 广东省东莞市城区运河东 3 路
80 号丹桂院 1 座 601 室

(72) 发明人 石西增

(74) 专利代理机构 北京正理专利代理有限公司
11257

代理人 张雪梅

(51) Int. Cl.

G01N 27/00 (2006. 01)

G01N 27/74 (2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1510417 A, 2004. 07. 07, 全文.

US 2008/0161200 A1, 2008. 07. 03, 全文.

CN 101669026 A, 2010. 03. 10, 全文.

J. Schotter 等. Comparison of a

prototype magnetoresistive biosensor
to standard fluorescent DNA detection.

《Biosensors and Bioelectronics》. 2004, 全文.

王明 等. 基于巨磁电阻 (GMR) 效应的生物分子
识别器件研究. 《中国机械工程》. 2005, 第 16
卷全文.

审查员 李保安

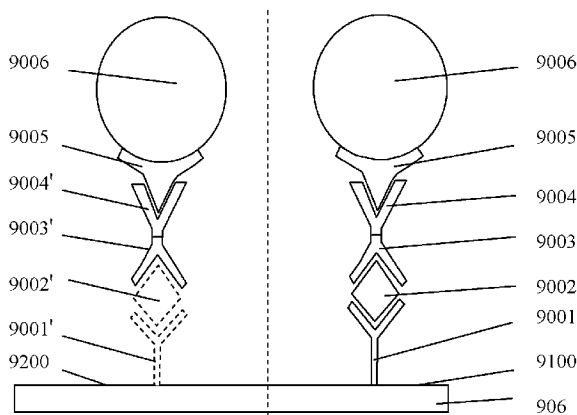
权利要求书3页 说明书12页 附图5页

(54) 发明名称

具有自校准区域的生物传感器芯片及其测试方法

(57) 摘要

本发明涉及一种生物传感器芯片和生物传感器芯片的测试方法。本发明的生物传感器芯片包括测试区域和至少一个校准区域，所述测试区域的测试表面修饰有用于捕捉待测分子的捕捉分子，每一个校准区域的测试表面修饰有预定数量的校准分子并具有对应的参考值，所述测试区域具有输出测试区域的测量信号的测试输出，每一个校准区域具有输出该校准区域的测量信号的校准输出。根据本发明的生物传感器芯片通过包括同时包括测试区域和校准区域可以实现传感器芯片的自校准。



1. 一种生物传感器芯片,其特征在于,
该生物传感器芯片包括测试区域和至少一个校准区域,
所述测试区域的测试表面修饰有用于捕捉待测分子的捕捉分子,
每一个校准区域的测试表面修饰有预定数量的校准分子并具有对应的参考值,
所述测试区域具有输出测试区域的测量信号的测试输出,
每一个校准区域具有输出该校准区域的测量信号的校准输出。
2. 如权利要求 1 所述的生物传感器芯片,其特征在于,所述测试区域和所述至少一个校准区域横向于流体流动方向具有相同的大小,定位所述测试区域和所述校准区域使得,当该生物传感器芯片置于微流体样品舟的反应室时,各个区域测试表面上的流体流动状态相同。
3. 如权利要求 1 所述的生物传感器芯片,其特征在于,所述至少一个校准区域包括其测试表面修饰有预定数量的用于检测待测分子的检测分子的校准区域、其测试表面修饰有预定数量的待测分子的校准区域、其测试表面修饰有预定数量的模拟捕捉分子的校准区域和其测试表面修饰有预定数量的模拟待测分子的校准区域中的至少一个。
4. 如权利要求 3 所述的生物传感器芯片,其特征在于,所述至少一个校准区域包括其测试表面修饰有预定数量的待测分子的校准区域,该生物传感器芯片具有修正因数,该修正因数由所述捕捉分子与所述待测分子的结合能力和所述待测分子与所述检测分子的结合能力的比值确定。
5. 如权利要求 1 所述的生物传感器芯片,其特征在于,所述至少一个校准区域包括其测试表面修饰有预定数量的模拟待测分子的校准区域,该生物传感器芯片具有修正因数,该修正因数由模拟捕捉分子与模拟待测分子的结合能力和模拟待测分子与模拟检测分子的结合能力的比值确定。
6. 如权利要求 1 所述的生物传感器芯片,其特征在于,所述生物传感器芯片是以磁颗粒作为标记物的磁敏生物传感器芯片。
7. 如权利要求 1 所述的生物传感器芯片,其特征在于,所述至少一个校准区域上的校准分子具有均匀的面密度。
8. 一种微流体样品舟,包括如权利要求 1 所述生物传感器芯片。
9. 一种生物传感器芯片的测试方法,该生物传感器芯片包括测试区域和至少一个校准区域,所述测试区域的测试表面修饰有用于捕捉待测分子的捕捉分子,所述校准区域的测试表面修饰有预定数量的校准分子并具有对应的参考值,该方法包括以下步骤:
使含有待测分子的待测样品进入反应空间,
使含有用于检测待测分子的检测分子的检测试剂进入反应空间,
使标记物进入反应空间,
分别对测试区域中的标记物和校准区域中的标记物进行测量,得到测试信号和至少一个校准信号;以及
由校准区域的校准信号和该校准区域的对应参考值,确定该校准区域的校准因数,
用所确定的校准因数对所述测试信号进行校准,得到校准后测试信号。
10. 一种生物传感器芯片的测试方法,该生物传感器芯片包括测试区域和至少一个校准区域,所述测试区域的测试表面修饰有用于捕捉待测分子的捕捉分子,所述校准区域的

测试表面修饰有预定数量的校准分子并具有对应的参考值,该方法包括以下步骤:

使含有待测分子的待测样品,含有用于检测待测分子的检测分子的检测试剂和标记物同时进入反应空间;

分别对测试区域中的标记物和校准区域中的标记物进行测量,得到测试信号和至少一个校准信号;以及

由校准区域的校准信号和该校准区域的对应参考值,确定该校准区域的校准因数,用所确定的校准因数对所述测试信号进行校准,得到校准后测试信号。

11. 如权利要求9或10所述的生物传感器芯片的测试方法,其特征在于,所述校准区域中的校准分子是所述待检测分子或所述检测分子。

12. 如权利要求9或10所述的生物传感器芯片的测试方法,其特征在于,所述校准区域中的校准分子是待测分子,该生物传感器芯片具有由所述捕捉分子与所述待测分子的结合能力和所述待测分子与所述检测分子的结合能力的比值确定的修正因数,

该测试方法进一步包括测量步骤前的清洗步骤,以及

用所述修正因数对所述校准后测试信号进行修正,得到修正后测试信号。

13. 一种生物传感器芯片的测试方法,该生物传感器芯片包括测试区域和至少一个校准区域,所述测试区域的测试表面修饰有用于捕捉待测分子的捕捉分子,所述校准区域的测试表面修饰有预定数量的模拟捕捉分子并具有对应的参考值,该方法包括以下步骤:

使含有已知浓度的模拟待测分子的校准试剂和含有待测分子的待测样品进入反应空间,

使含有模拟检测分子的模拟检测试剂以及含有用于检测待测分子的检测分子的检测试剂进入反应空间,

使标记物进入反应空间,

分别对测试区域中的标记物和校准区域中的标记物进行测量,得到测试信号和至少一个校准信号;以及

由校准区域的校准信号和该校准区域的对应参考值,确定该校准区域的校准因数,用所确定的校准因数对所述测试信号进行校准,得到校准后测试信号。

14. 一种生物传感器芯片的测试方法,该生物传感器芯片包括测试区域和至少一个校准区域,所述测试区域的测试表面修饰有用于捕捉待测分子的捕捉分子,所述校准区域的测试表面修饰有预定数量的模拟捕捉分子并具有对应的参考值,该方法包括以下步骤:

使含有待测分子的待测样品、含有用于检测待测分子的检测分子的检测试剂、含有已知浓度的模拟待测分子的校准试剂、含有模拟检测分子的模拟检测试剂以及标记物同时进入反应空间,

分别对测试区域中的标记物和校准区域中的标记物进行测量,得到测试信号和至少一个校准信号;以及

由校准区域的校准信号和该校准区域的对应参考值,确定该校准区域的校准因数,用所确定的校准因数对所述测试信号进行校准,得到校准后测试信号。

15. 如权利要求13或14所述的生物传感器芯片的测试方法,其特征在于,所述含有模拟待测分子的校准试剂是液体试剂或干粉试剂。

16. 一种生物传感器芯片的测试方法,该生物传感器芯片包括测试区域和至少一个校

准区域,所述测试区域的测试表面修饰有用于捕捉待测分子的捕捉分子,所述校准区域的测试表面修饰有预定数量的模拟待测分子并具有对应的参考值,该方法包括以下步骤:

使含有待测分子的待测样品进入反应空间,

使含有模拟检测分子的模拟检测试剂以及含有用于检测待测分子的检测分子的检测试剂进入反应空间,

使标记物进入反应空间,

分别对测试区域中的标记物和校准区域中的标记物进行测量,得到测试信号和至少一个校准信号;以及

由校准区域的校准信号和该校准区域的对应参考值,确定该校准区域的校准因数,

用所确定的校准因数对所述测试信号进行校准,得到校准后测试信号。

17. 一种生物传感器芯片的测试方法,该生物传感器芯片包括测试区域和至少一个校准区域,所述测试区域的测试表面修饰有用于捕捉待测分子的捕捉分子,所述校准区域的测试表面修饰有预定数量的模拟待测分子并具有对应的参考值,该方法包括以下步骤:

使含有待测分子的待测样品、含有用于检测待测分子的检测分子的检测试剂、含有模拟检测分子的模拟检测试剂以及标记物同时进入反应空间,

分别对测试区域中的标记物和校准区域中的标记物进行测量,得到测试信号和至少一个校准信号;以及

由校准区域的校准信号和该校准区域的对应参考值,确定该校准区域的校准因数,

用所确定的校准因数对所述测试信号进行校准,得到校准后测试信号。

具有自校准区域的生物传感器芯片及其测试方法

技术领域

[0001] 本发明涉及用于化学和生物多样品检测的生物传感器芯片。更具体地,本发明涉及一种具有自校准功能的生物传感器芯片及其校准方法。

背景技术

[0002] 由于使用微量溶液的微流体技术的发展,使得实验室芯片(LOC)或微流体芯片的用途得以脱离传统研究实验的束缚,更进一步迈向较具实用性价值的商业应用。在化学、生物等领域,包括微流体芯片的微流体系统得到越来越多的应用,如微量流体的传输、微量化合物合成、样品分离、成分分析及化学反应。

[0003] 通过将生物传感器芯片装载到微流体样品舟中,使生物传感器芯片的测试表面作为样品舟反应室的一个表面,可以实现对待测试剂的测量。在利用利用电磁生物传感器芯片进行测量的测量系统中,即使待测试剂中靶标分子浓度不变,电磁生物传感器的测试结果也会有很大可能随着传感器芯片的不同以及测试环境的不同而变化。引起测试结果变化的因素包括:由芯片制造工艺的漂移引起的芯片各层膜厚的变化、芯片横向尺寸的变化和磁特性的变化;测试时反应温度的变化,试剂在样品舟微通道中流速的变化,试剂体积的变化,试剂质量如磁颗粒质量的变化,微流体器件关键尺寸例如微通道的尺寸和反应室的尺寸的变化所引起的流速变化、试剂体积变化等。这些因素会导致测试结果的不一致性。

[0004] 在例如磁敏生物传感器芯片的芯片制造过程中,制造工艺参数的漂移会引起的芯片各层膜厚的变化、横向尺寸的变化及磁特性的变化。当磁敏生物传感器芯片的各层材料厚度发生变化时,磁颗粒和磁敏传感器之间的距离就会随之改变。磁颗粒离传感器的距离越远,被检测到的几率越小。反之,磁颗粒离传感器的距离越近,被检测到的磁颗粒数量越多。传感器横向尺寸的变化也会引起磁敏传感器检测能力的变化,这是由于磁敏器件的灵敏度和尺寸有关,表现为一种非常复杂的关系。一般来讲,当其他参数不变时,亚微米磁敏传感器芯片的检测能力随着尺寸的减小而减小。制造工艺参数的漂移更会使磁敏传感器芯片的磁特性例如矫顽力、饱和磁场强度和磁滞回线等发生变化。当矫顽力变大时,检测灵敏度降低。同样,当饱和磁场强度增大时,检测灵敏度也会降低。另一个参数是器件磁滞回线中点的漂移。作为磁敏生物传感器,磁滞回线中点值离零点的距离越小越好,最好为零高斯。如果偏离零点太远,传感器灵敏度会降低、甚至会失去检测能力。

[0005] 待测样品和反应试剂的反应温度同样会对测试结果产生影响。在适合生化反应的温度范围之内,一般来讲反应效率随着温度的升高而相应升高。如果磁敏生物传感器是在室温下使用,不同国家、不同地区、不同环境、不同的季节会有不同的室温。例如,当反应温度从 30 摄氏度降到 20 摄氏度,待测样品与各种反应试剂同时进入反应空间进行反应的单步反应效率会降低 50% 左右,待测样品与各种反应试剂分别进入反应空间的三步连续反应的情况下反应效率会降低到 12.5%。

[0006] 在例如微流体样品舟的微流体反应系统中,试剂流速的变化、试剂体积的变化也会影响反应结果。一般来讲,试剂流速增大时反应效率会降低。反应试剂体积增加时参与

反应的反应分子总量增加,表现为反应效率的增加。如果是冲洗试剂,冲洗流速和冲洗体积的增加会增进冲洗效果,影响反应结果。

[0007] 现有技术中已经公开了多种基于生物检测技术的生物芯片校准办法,但这些方法均不能用于磁敏生物传感器芯片的校准。

[0008] Grenville Arthur Robinson 等人的发明名称为“Capillary-Fill Biosensor Device Comprising a Calibration Zone”,2000年2月22日公告的美国专利 US6,027,944 公开了一种包括校准区的生物传感器装置,如图1所示。图1中,T区中的区域12及区域9是为测试功能设计的,其中区域12用于承载测试试剂用的试剂垫,区域9用于承载反应基垫。待测样品进入到空腔6后,区域12上的试剂被溶解并沉降到区域9上,和待测样品中的靶标分子以及区域9上的捕获分子反应,在区域9处产生具有表征待测样品中靶标分子浓度的信号强度的信号。R区中的区域10和区域14组成校准区域。进入空腔6的待测试剂同时把区域14上承载的用于校准的试剂溶解到区域10上。区域10处产生的信号和靶标分子浓度无关,只是被设计成产生校准信号。同样,S区中区域11和区域16是另一组校准区域。在该专利中,虽然T区、R区、S区之间没有物理隔离墙,但是因为空腔6的高度很小、并且在区域12、14和16上的试剂开始溶解时已没有横向的液体流动,各区之间没有试剂混合的过程,空腔6可以被分割成独立的测试区、校准区、附加校准区。但是,在采用多步化学反应的流体结构中,各种反应试剂通常被有意或无意的混合在一起,很难满足不同类型的试剂存在于不同区域的要求。所以在采用多步化学反应的微流体测量结构中,这种采用分区校准的技术方案不能提供对微流体样品舟和测试芯片的精确校准。

[0009] Mark Thompson 等人的名称为“Calibration methods for multiplexed sensor arrays”,2010年8月12日公开的美国专利申请 US20100204062,公开了一种用于校准纳米传感器反应物响应的方法,如图2所示。图中示出了纳米线状传感器,纳米线传感器上面的是NW固定分子,NW固定分子上修饰有捕获待测分子的物质,同时纳米固定分子上还有用来捕获校准分子的物质。如果已知校准分子的浓度,校准分子产生的信号可以被用来校准纳米线传感器及可能对传感器的准确度产生影响的各种因素。但对磁敏传感器来说,磁敏器件不能区分校准分子上的磁颗粒标记物产生的信号和待测分子上的磁颗粒产生的信号,所以该技术方案不适用于以磁颗粒为标记物的磁敏传感器。

[0010] Cary James Miller 等人的发明名称为“Immunoassay Device with Immuno-reference Electrode”,2010年5月25日公告的美国专利 US7723099,公开了一种使用电化学现象进行分子检测的免疫传感器系统。该免疫传感器系统具有两个传感器芯片,一个是用于提供样品测试信号的测试芯片,另一个是用于提供由非特异吸附引起的背景噪音信号的校准芯片。用测试芯片上产生的测试信号减去校准芯片上的背景信号得到仅和待测分子浓度有关的信息,减小了免疫测定中的干扰效应和其他一些效应对测试结果的影响,见图3。但是,这种测试系统需要有分别用于测试和校准的两个芯片。相对于单芯片结构来说,成本增加,生产困难度加大,并需要两个芯片本身具有较高的一致性。

[0011] 因此,需要一种具有自校准功能的结构简单的生物传感器芯片,特别是磁敏生物传感器芯片。

发明内容

[0012] 为了解决上述技术问题,实现传感器芯片的自校准,根据本发明的生物传感器芯片的测试表面被分为测试区域和至少一个校准区域。校准区域的测试表面被修饰有预定数量的校准分子。根据待测分子的属性,以及待测分子与捕捉分子的、待测分子与检测分子的结合能力,可以选择修饰在校准区域的测试表面上的校准分子的类型,以对可能影响测试结果的因素进行校准。修饰在校准区域上的校准分子可以是待测分子、检测分子、模拟捕捉分子或模拟待测分子。因为修饰在校准区域上的校准分子的数量已知,该预定数量的校准分子经过测试反应所产生的正常输出值可根据理论数据或经验数据计算得到,作为该校准区域的参考值。测试时,分别测量测试区域的输出信号作为测试信号,测量各校准区域的输出信号作为校准信号。基于校准区域的校准信号与该校准区域的参考值,可确定该校准区域的校准因数。用得到的各个校准因数对测试信号进行校准,可得到精准的测量结果。

[0013] 根据本发明的一个方面,提供一种生物传感器芯片,该生物传感器芯片包括测试区域和至少一个校准区域,

[0014] 所述测试区域的测试表面修饰有用于捕捉待测分子的捕捉分子,

[0015] 每一个校准区域的测试表面修饰有预定数量的校准分子并具有对应的参考值,

[0016] 所述测试区域具有输出测试区域的测量信号的测试输出,

[0017] 每一个校准区域具有输出该校准区域的测量信号的校准输出。

[0018] 优选地,所述测试区域和所述至少一个校准区域横向于流体流动方向具有相同的大小,定位所述测试区域和所述校准区域使得当该生物传感器芯片置于微流体样品舟的反应室时,各个区域测试表面上的流体流动状态相同。

[0019] 优选地,所述至少一个校准区域包括其测试表面修饰有预定数量的用于检测待测分子的检测分子的校准区域、其测试表面修饰有预定数量的待测分子的校准区域、其测试表面修饰有预定数量的模拟捕捉分子的校准区域、和其测试表面修饰有预定数量的模拟待测分子的校准区域中的至少一个。

[0020] 优选地,所述至少一个校准区域包括其测试表面修饰有预定数量的待测分子的校准区域,该生物传感器芯片具有修正因数,该修正因数由所述捕捉分子与所述待测分子的结合能力和所述待测分子与所述检测分子的结合能力的比值确定。

[0021] 优选地,所述至少一个校准区域包括其测试表面修饰有预定数量的模拟待测分子的校准区域,该生物传感器芯片具有修正因数,该修正因数由模拟捕捉分子与模拟待测分子的结合能力和模拟待测分子与模拟检测分子的结合能力的比值确定。

[0022] 优选地,所述生物传感器芯片是以磁颗粒作为标记物的磁敏生物传感器芯片。

[0023] 优选地,所述至少一个校准区域上的校准分子具有均匀的面密度。

[0024] 根据本发明的第二方面,提供一种微流体样品舟,包括如上所述生物传感器芯片。

[0025] 根据本发明的第三方面,提供一种生物传感器芯片的测试方法,该生物传感器芯片包括测试区域和至少一个校准区域,所述测试区域的测试表面修饰有用于捕捉待测分子的捕捉分子,所述校准区域的测试表面修饰有预定数量的校准分子并具有对应的参考值,该方法包括以下步骤:

[0026] 使含有待测分子的待测样品进入反应空间,

[0027] 使含有用于检测待测分子的检测分子的检测试剂进入反应空间,

[0028] 使标记物进入反应空间,

[0029] 分别对测试区域中的标记物和校准区域中的标记物进行测量,得到测试信号和至少一个校准信号;以及

[0030] 由校准区域的校准信号和该校准区域的对应参考值,确定该校准区域的校准因数,

[0031] 用所确定的校准因数对所述测试信号进行校准,得到校准后测试信号。

[0032] 根据本发明的第四方面,提供一种生物传感器芯片的测试方法,该生物传感器芯片包括测试区域和至少一个校准区域,所述测试区域的测试表面修饰有用于捕捉待测分子的捕捉分子,所述校准区域的测试表面修饰有预定数量的校准分子并具有对应的参考值,该方法包括以下步骤:

[0033] 使含有待测分子的待测样品,含有用于检测待测分子的检测分子的检测试剂和标记物同时进入反应空间;

[0034] 分别对测试区域中的标记物和校准区域中的标记物进行测量,得到测试信号和至少一个校准信号;以及

[0035] 由校准区域的校准信号和该校准区域的对应参考值,确定该校准区域的校准因数,

[0036] 用所确定的校准因数对所述测试信号进行校准,得到校准后测试信号。

[0037] 优选地,所述校准区域中的校准分子是所述待检测分子或所述检测分子。

[0038] 优选地,所述校准区域中的校准分子是待测分子,该生物传感器芯片具有由所述捕捉分子与所述待测分子的结合能力和所述待测分子与所述检测分子的结合能力的比值确定的修正因数,

[0039] 该测试方法进一步包括测量步骤前的清洗步骤,以及

[0040] 用所述修正因数对所述校准后测试信号进行修正,得到修正后测试信号。

[0041] 根据本发明的第五方面,提供一种生物传感器芯片的测试方法,该生物传感器芯片包括测试区域和至少一个校准区域,所述测试区域的测试表面修饰有用于捕捉待测分子的捕捉分子,所述校准区域的测试表面修饰有预定数量的模拟捕捉分子并具有对应的参考值,该方法包括以下步骤:

[0042] 使含有已知浓度的模拟待测分子的校准试剂和含有待测分子的待测样品进入反应空间,

[0043] 使含有模拟检测分子的模拟检测试剂以及含有用于检测待测分子的检测分子的检测试剂进入反应空间,

[0044] 使标记物进入反应空间,

[0045] 分别对测试区域中的标记物和校准区域中的标记物进行测量,得到测试信号和至少一个校准信号;以及

[0046] 由校准区域的校准信号和该校准区域的对应参考值,确定该校准区域的校准因数,

[0047] 用所确定的校准因数对所述测试信号进行校准,得到校准后测试信号。

[0048] 根据本发明的第六方面,提供一种生物传感器芯片的测试方法,该生物传感器芯片包括测试区域和至少一个校准区域,所述测试区域的测试表面修饰有用于捕捉待测分子的捕捉分子,所述校准区域的测试表面修饰有预定数量的模拟捕捉分子并具有对应的参考

值,该方法包括以下步骤:

[0049] 使含有待测分子的待测样品、含有用于检测待测分子的检测分子的检测试剂、含有已知浓度的模拟待测分子的校准试剂、含有模拟检测分子的模拟检测试剂以及标记物同时进入反应空间,

[0050] 分别对测试区域中的标记物和校准区域中的标记物进行测量,得到测试信号和至少一个校准信号;以及

[0051] 由校准区域的校准信号和该校准区域的对应参考值,确定该校准区域的校准因数,

[0052] 用所确定的校准因数对所述测试信号进行校准,得到校准后测试信号。

[0053] 优选地,所述含有模拟待测分子的校准试剂是液体试剂或干粉试剂。

[0054] 根据本发明的第七方面,提供一种生物传感器芯片的测试方法,该生物传感器芯片包括测试区域和至少一个校准区域,所述测试区域的测试表面修饰有用于捕捉待测分子的捕捉分子,所述校准区域的测试表面修饰有预定数量的模拟待测分子并具有对应的参考值,该方法包括以下步骤:

[0055] 使含有待测分子的待测样品进入反应空间,

[0056] 使含有模拟检测分子的模拟检测试剂以及含有用于检测待测分子的检测分子的检测试剂进入反应空间,

[0057] 使标记物进入反应空间,

[0058] 分别对测试区域中的标记物和校准区域中的标记物进行测量,得到测试信号和至少一个校准信号;以及

[0059] 由校准区域的校准信号和该校准区域的对应参考值,确定该校准区域的校准因数,

[0060] 用所确定的校准因数对所述测试信号进行校准,得到校准后测试信号。

[0061] 根据本发明的第八方面,提供一种生物传感器芯片的测试方法,该生物传感器芯片包括测试区域和至少一个校准区域,所述测试区域的测试表面修饰有用于捕捉待测分子的捕捉分子,所述校准区域的测试表面修饰有预定数量的模拟待测分子并具有对应的参考值,该方法包括以下步骤:

[0062] 使含有待测分子的待测样品、含有用于检测待测分子的检测分子的检测试剂、含有模拟检测分子的模拟检测试剂以及标记物同时进入反应空间,

[0063] 分别对测试区域中的标记物和校准区域中的标记物进行测量,得到测试信号和至少一个校准信号;以及

[0064] 由校准区域的校准信号和该校准区域的对应参考值,确定该校准区域的校准因数,

[0065] 用所确定的校准因数对所述测试信号进行校准,得到校准后测试信号。

[0066] 本发明的有益效果在于:

[0067] 本发明将生物传感器芯片划分为测试区域和校准区域,根据需要在校准区域表面修饰预定数量的校准分子,分别对测试区域和校准区域进行测量,由基于校准区域的校准信号和校准区域的正常参考值得到的校准因数实现对测试信号的校准。根据本发明的传感器芯片中,测试区域和各个校准区域上的修饰分子处于相同的反应环境和反应条件,所得

到的校准因数准确地表征了生物分子测量中反应环境,多步骤反应条件、及芯片结构和微流体样品舟的结构对测试信号产生的影响。用得到的校准因数对测试结果进行校准,可以消除传感器芯片的制作工艺,所用样品舟、反应试剂、测试环境和测试方法等各种因素对待测样品的测试结果产生的影响,获得精准的、具有良好一致性的测试结果。根据本发明的生物传感器芯片,测试区域和校准区域共存于同一反应空间,不同区域的测试测试表面之间没有物理隔离,具有结构简单,测量结果精准,一致性和重复性好的特点。

附图说明

[0068] 下面将参照附图对本发明的优点,特征和有益效果进行具体说明,其中

[0069] 图 1 为现有技术具有校准区的生物传感器结构图。

[0070] 图 2 为现有技术纳米线传感器的校准原理示意图。

[0071] 图 3 为现有技术传感器系统的校准方法流程图。

[0072] 图 4 为用于说明传感器芯片工作原理的微流体样品舟的分解示意图。

[0073] 图 5 示出了磁敏生物传感器测试原理的示意图。

[0074] 图 6 为根据本发明实例 1 的磁敏生物传感器芯片的工作原理图。

[0075] 图 7 为根据本发明实例 2 的磁敏生物传感器芯片的工作原理图。

[0076] 图 8 为根据本发明实例 3 的磁敏生物传感器芯片的工作原理图。

[0077] 图 9 为根据本发明实例 4 的磁敏生物传感器芯片的工作原理图。

[0078] 图 10 为根据本发明实例 5 的磁敏生物传感器芯片的工作原理图。

具体实施方式

[0079] 下面结合附图及实施例对本发明的发明内容作进一步的描述。附图中,相同或相似的特征用相应或相似的附图标记进行表示。

[0080] 图 4 示出用于说明传感器芯片工作原理的微流体样品舟的分解示意图。该微流体样品舟包括依次设置的第一密封层 100、溶液储存腔室层 101、第二密封层 102 和反应室兼微通道层 104。溶液储存腔室层 101 包括多个贯穿该层厚度的储液腔,储液腔优选具有用于形成泵室的结构。借助分别设置在储液腔上方的第一密封层 100、设置在腔室层 101 下方的反应室兼微通道层 104 和其间的第二密封层 102,所述多个储液腔形成多个储液室 1012-1016,用于分别容纳待测样品和用于对待测样品进行反应的反应试剂。反应室兼微通道层 104 的一侧上形成有形成于储液腔下方的微通道 1048,另一侧上形成有与微通道 1048 连通的反应室,和通过微通道 1047 与反应室连通的废液池 1011。存储于各储液室中的样品或试剂通过失去密封作用的第二密封层进入微通道,在反应室中进行生物化学反应,借助设置在反应室中的微生物芯片对反应结果进行测量,实现对样品的测试。反应后的液体经微通道流入废液池。在储液室 1012 的下部端口处优选设置过滤膜 103,用于过滤待测试剂中干扰检测结果的物质。

[0081] 反应室位于反应室兼通道层 104 的下表面,其两端分别与微通道 1047、1048 相连接。

[0082] 为防止试剂泄漏,反应室底部可以用另外一层薄膜或平板对样品舟进行密封。图 4 具体示出了将印刷电路板 105 用作密封板的结构,在对应反应室的位置焊接有生物传感器

芯片 106。通过对置于反应室中的生物传感器芯片进行测量,可以实现对待测样品的测量。

[0083] 下面以采用图 4 所示的微流体样品舟的反应室中安装有根据本发明的磁敏生物传感器为例,对根据磁敏生物传感器的测试原理和根据本发明的磁敏生物传感器芯片的结构和工作原理进行说明。应当理解,图 4 所示微流体样品舟和应用用于微流体样品舟的磁敏生物芯片是示意性的,本发明的生物传感器芯片适用于具有其他结构的微流体样品舟。

[0084] 下面以标记物为磁颗粒为例,描述磁敏生物传感器芯片的测试原理。图 5 示出了磁敏生物传感器测试原理的示意图。将其上修饰有捕捉生物分子 5001 的磁敏生物传感器芯片 506 应用于图 4 所示的印刷电路板 105 并置于反应室中。通过测量传感器芯片的输出信号,可以获得待测样品中待测分子的数量。图 4 储液室 1012 中的待测样品通过反应室兼微通道层 104 上的微通道 1048 被注入到反应室,流经芯片 506 表面。待测样品中的待测分子 5002 通过生化反应结合到捕捉生物分子 5001 上。然后,储液室 1013 中的含有检测分子 5003 的检测试剂通过反应室兼微通道层 104 上的微通道 1048 被注入到反应室,流经芯片 506 表面。检测分子 5003 和待测分子 5002 发生反应并结合在一起。检测分子 5003 上携带有例如生物素 (biotin) 分子的第一结合分子 5004,其结合也称为检测分子团 5003-5004。检测分子 5003 和待测分子 5002 反应完毕后,如有需要,存储在储液室 1014 中的清洗液可以被用来清洗芯片 506 表面,以清洗掉未结合的检测分子。此后,储存在储液室 1015 中的带有例如链霉亲和素 (streptavidin) 分子的第二结合分子 5005 的标记物磁颗粒试剂 5006 被注入到反应室,在芯片 506 表面,通过第一结合分子与第二结合分子的结合,标记物磁颗粒与检测分子 5003 结合,最终实现待测分子 5002 与标记物磁颗粒 5006 的结合。磁颗粒试剂反应完后,储藏在储液室 1016 中的清洗液流经芯片 506 表面,把沉积到而非反应到芯片表面上的磁颗粒冲洗干净。当然,如上所述的待测样品、检测试剂和标记物试剂也可同时进入反应室,并在测试芯片表面得到如图所示的分子链。

[0085] 外加一磁场,此磁场对结合在待检测分子上的磁颗粒进行磁化。磁敏传感器芯片 506 通过检测磁颗粒产生的信号来检测待测分子的数量。

[0086] 由以上对磁敏传感器工作原理的描述可知,由于不同批次的磁敏生物传感器芯片的制作工艺的差异,可能导致不同芯片的表面对于相同反应物的反应结合能力不同。反应试剂的批次不同和运输存储条件不同,会导致所使用的试剂之间结合能力的不同。由于不同批次的微流体样品舟的制作工艺的差异,可能导致样品舟微流体结构之间和传感器芯片与样品舟的组装存在差异。测试的环境温度和测试过程中反应步骤的繁简会对导致待测分子与磁颗粒结合的效率不同。这些不同和差异都会对样品的测试结果产生影响。下面将参照附图并结合具体实施例对根据本发明的具有自校准功能的传感器芯片的结构和工作原理进行说明。

[0087] 根据本发明的优选实施例,生物传感器芯片包括测试区域和至少一个校准区域,测试区域和每个校准区域分别输出测试信号和校准信号。测试区域的测试表面修饰有用于捕捉待测分子的生物捕捉分子。该测试区域上进行的生物化学反应和测试原理与如上参照图 5 所述的测试原理相同或相似。测试区域的输出用于输出测试区域中结合的磁颗粒感应外加磁场产生的信号。每一个校准区域的测试表面分别修饰有预定数量的一种校准分子。校准分子可以是待测分子、检测分子、模拟捕捉分子或模拟待测分子。校准区域上进行的生物化学反应与所修饰的校准分子的类型有关。校准区域的输出用于输出校准区域中结合的

磁颗粒感应外加磁场产生的信号。当校准区域中的校准分子的类型确定,且校准分子的数量已知时,该校准区域上结合的磁颗粒的数量以及感应外加磁场产生的正常信号值根据理论计算或经验数据可知。该正常信号值可作为参考值 R,用于对测试数据进行校准。

[0088] 根据本发明优选实施例的生物传感器芯片的测试方法,包括以下步骤:

[0089] 使待测分子的待测样品进入反应空间,

[0090] 使含有用于检测待测分子的检测分子的检测试剂进入反应空间,

[0091] 使标记物进入反应空间,

[0092] 分别测量测试区域的输出信号和每个校准区域的输出信号,得到测试信号 A 和至少一个校准信号 C;以及

[0093] 由校准区域的校准信号和该校准区域的对应参考值 R,可以确定该校准区域的校准因数 α , $\alpha = R/C$;

[0094] 用每一所述校准因数 $\alpha_1, \alpha_2 \dots$,对所述测试信号 A 进行校准,得到校准后测试信号 $T = (\alpha_1 \alpha_2 \dots)A$ 。

[0095] 实例 1

[0096] 由于不同的磁敏生物传感器的表面反应能力不同、试剂批次的不同和运输储存条件的不同,会由于磁性颗粒的第二结合分子和检测分子的第一结合分子之间反应性的变化,导致标记物磁颗粒的反应能力发生变化,影响传感器芯片的灵敏度。

[0097] 图 6 示出根据本发明实例 1 的磁敏生物传感器芯片 606 的工作原理示意图。磁敏生物传感器芯片 606 表面包括第一区域 6100 和第二区域 6200。第一区域 6100 为测试区域,其表面修饰有捕捉分子 6001。该第一区域上发生的测试反应和对该第一区域的测试方法与图 5 及对图 5 的说明相同。检测分子 6003 用于检测待测分子 6002。第二区域 6200 为校准区域,表面修饰有预定数量的用于检测待测分子 6002 的检测分子 6003。将该预定数量的检测分子理论上或经验上结合的磁颗粒所产生的输出信号作为该校准区域的参考值。检测分子 6003 上结合有第一结合分子 6004。待测样品流经芯片 606 的表面时,待测分子 6002 只和存在于第一区域 6100 上的捕捉分子 6001 反应,结合在捕捉分子 6001 上。待测分子不和第二区域 6200 发生反应因而没有结合在第二区域上。同样,当检测分子 6003 通过传感器芯片 605 的第一区域时,检测分子 6003 和存在于第一区域 6100 上的待测分子 6002 反应并结合在待测分子上。随后,带有第二结合分子 6005 的磁颗粒 6006 试剂流过芯片 606 的表面。标记物磁颗粒 6006 上的第二结合分子 6005 既和第一区域 6100 中检测分子携带的第一结合分子反应,又和第二区域 6200 中修饰上的检测分子携带的第一结合分子反应。第二结合分子 6005 和第一结合分子 6004 的反应是高亲和力快速反应,它们之间的结合速度和密度分布不受待测分子 6002 与检测分子 6003 之间反应的影响。精确控制修饰在芯片 606 的第二区域 6200 上的检测分子团 6003-6004 的面密度并控制检测分子团在第二区域上均匀分布,可精确控制第二区域中磁颗粒的面密度,由此可使得不同的磁敏生物传感器芯片第二区域结合的磁颗粒的面密度保持一致。

[0098] 试剂的不同批次的试剂和不同的运输储存条件,以及不同的生物芯片制作过程会引起磁颗粒携带的第二结合分子 6005 和检测分子携带的第一结合分子 6004 之间反应性的变化,即检测分子和标记物磁颗粒结合能力的变化。在用磁敏生物传感器芯片 606 进行测试时,第一区域 6100 和第二区域 6200 中的第一结合分子和第二结合分子之间的结合条件

相同,上述变化对测量信号的影响同时存在于第一区域和第二区域中。通过分别对第一区域和第二区域进行测量,获取第一区域的测试信号和第二区域的校准信号。基于该校准区域的参考值和测量得到的校准信号可以确定该校准区域的校准因数。利用得到的校准因数对测试区域的测试信号进行校准,可以得到经校准的测试信号和精准的测试结果。

[0099] 根据本发明的实例,通过将生物芯片的测量表面分区,在校准区域的表面修饰具有预定数量且均匀分布的检测分子,可以对由于标记物磁颗粒对检测分子结合能力的变化、芯片结构的差异和样品舟的差异对测试结果产生的影响进行校准,提高磁敏生物传感器芯片的测试精度。

[0100] 该实例的校准区域可以单独使用,也可与其他实例的校准区域组合使用。

[0101] 实例 2

[0102] 另一个和磁颗粒有关的变化因素是磁颗粒反应时在反应表面不同区域的分布。在常规微通道流体结构中,磁颗粒在微通道中间的流速要大于在微通道两侧或底部的流速,引起磁颗粒逐渐在微通道两侧堆积,导致磁颗粒在微通道中间的面密度小于在微通道边沿的面密度,使测量结果不能正确表征待测样品中待测分子的数量。

[0103] 可以认为,对于传感器芯片中面积和形状相似、在反应空间中所处流体流动状态相同的两个区域,磁颗粒密度对这样两个区测试结果的影响也就相同。为校准磁颗粒面密度的变化对测试结果产生的影响,可以将传感器芯片的表面区域划分为包括用作测试区域的第一区域和用作校准区域的第二区域,两个区域的大小和形状相同或相似,其上流体流动状态相同。

[0104] 图 7 示出根据本发明实例 2 的磁敏生物传感器芯片的工作原理图。磁敏生物传感器芯片 706 包括第一区域 7100 和第二区域 7200。第一区域和第二区域的形状相似、横向于流体流动方向的大小相同且它们表面区域的流体流动状态相同。图中示意性示出了图 4 所示微流体样品舟的反应室中两个微微通道 1047 和 1048 的相应边界之间的连线 7047A 和 7048B。可以理解,反应室中微通道 1048 的出口和微通道 1047 的入口之间区域的沿流体流动方向的流体状态相同。可以看出,磁颗粒在区域 7047A 和 7047B 附近的堆积对测试区域的影响等同于对校准区域的影响。

[0105] 例如,当该实例 2 与实例 1 结合时,通过分别对第一区域和第二区域进行测量,获取第一区域的测试信号和第二区域的校准信号。基于该校准区域的参考值和测量得到的校准信号可以确定该校准区域的校准因数。利用得到的校准因数对测试区域的测试信号进行校准,可以得到校准了传感器芯片、反应试剂和样品舟的差异对测试结果的影响的精准的测试结果。

[0106] 本领域技术人员应当理解,该实例中,微通道与磁敏生物传感器芯片的位置关系是示意性的而非限定性的。通过将测试区域和校准区域定位使得当芯片处于微流体样品舟的反应空间时,各区域表面的流体流动状态相同,可以校准由于磁颗粒在微通道中的堆积对测试信号产生的影响,进一步提高传感器芯片的测试精度。

[0107] 本实例的测试区域和校准区域的定位可以与其他实例的技术方案结合使用,以获得本发明的技术效果。

[0108] 实例 3

[0109] 如图 5 所示,当磁颗粒流经传感器芯片 506 的测量表面时,一部分磁颗粒结合到检

测分子上,一部分磁颗粒因为重力沉积到芯片的表面。为了避免沉积的磁颗粒对测试产生影响,需要用清洗液清洗掉沉积到芯片表面的磁颗粒。在清洗过程中,清洗液的流速及体积对清洗效果有很大影响。冲洗速度快、所用清洗液体积大则清洗效果好。清洗速度慢、所用清洗液体积小则有可能起不到清洗的作用。另一方面,清洗过程也有可能把通过化学反应结合到检测分子的磁颗粒冲洗掉。参考图 5,在整个反应过程中,通常携带在检测分子 5003 上的第一结合分子 5004 和携带在磁颗粒 5006 上的第二结合分子 5005 的之间的结合力最大,结合状态不容易断裂。而捕捉生物分子 5001 和待测分子 5002、待测分子 5002 和检测分子 5003 之间的结合力相对较弱,结合状态容易因清洗造成断裂。因此,需要对这种由清洗液的流速及体积的变化对测试结果产生的影响进行校准。

[0110] 图 8 为根据本发明实例 3 的磁敏生物传感器芯片的工作原理图。磁敏生物传感器芯片 806 包括第一区域 8100 和第二区域 8200。第一区域的表面例如修饰有生物捕捉分子 8001 用作测试区域,其上发生的测试反应和测试方法如上参照图 5 描述的内容。第二区域表面直接修饰有预定数量的和待测分子相同的待测分子 8002 用作校准区域。将该预定数量的待测分子理论上或经验上通过结合检测分子结合到的磁颗粒所对应的输出信号作为该校准区域的参考值。检测分子 8003 流经芯片 806 的表面时,既和第一区域 8100 中的待测分子 8002 也和第二区域 8200 中的待测分子 8002 进行反应。结合在芯片表面的检测分子随后与流经的磁颗粒进行反应,将磁颗粒 8006 结合在芯片表面。反应完成后,对芯片表面进行冲洗,以清洗到沉积到芯片表面的磁颗粒。通过分别对第一区域和第二区域进行测量,获取第一区域的测试信号和第二区域的校准信号。基于该校准区域的参考值和测量得到的校准信号可以确定该校准区域的校准因数。

[0111] 但是,如上得到的校准因数仅表征了待测分子与检测分子之间结合的断裂对测试结果的影响,而没有考虑测试区域中捕捉分子和待测分子之间结合的断裂对测试结果的影响。因此需要对经这样得到的校准因数进行修正以进一步考虑由于捕捉分子和待测分子之间结合的断裂对测试结果的影响。通常,可以认为直接修饰在校准区域测试表面上的待测分子与测试表面具有足够的结合强度,不受清洗液的影响。应当理解,当待测分子与捕捉分子的结合能力已知、待测分子和检测分子的结合能力已知时,第一区域上磁颗粒被清洗液清洗掉的几率相对于修饰有待测分子的第二区域上的磁颗粒被清洗液清洗掉的几率的比值已知,即可由捕捉分子与待测分子的结合能力和待测分子与检测分子的结合能力的比值确定校准因数的修正因数。例如,当待测分子与捕捉分子的结合能力和待测分子与检测分子的结合能力相同时,对于已经与检测分子结合的磁颗粒,校准区域中因为清洗而丢掉的磁颗粒数量应等于测试区域丢掉的磁颗粒数量的 50%。优选地,对于表面修饰待测分子的校准区域,用所述修正因数对得到的校准因数进行修正,可以得到修正后的校准因数。

[0112] 该实例的技术方案可以单独使用,也可与其他实例的技术方案结合使用,以获得本发明的技术效果。

[0113] 实例 4

[0114] 图 9 示出根据本发明实例 4 的磁敏生物传感器芯片的工作原理图。磁敏生物传感器芯片 906 包括第一区域 9100 和第二区域 9200。第一区域的表面例如修饰有生物捕捉分子 9001 用作测试区域,其上发生的测试反应和测试方法如上参照图 5 描述的内容。第二区域表面修饰有用于校准的捕捉生物分子 9001', 该用于校准的捕捉分子 9001' 不同于测试

区域上的捕捉分子 9001, 且不与待测分子 9002 以及检测分子 9003 反应。用于校准的待测分子 9002' 可与用于校准的捕捉生物分子 9001' 反应结合, 并可与校准检测分子 9003' 结合。该用于校准的待测分子 9002' 和校准检测分子 9003' 均不与待测分子 9002 和检测分子 9003 反应结合。校准检测分子 9003' 携带的第一结合分子 9004' 可与磁颗粒 9006 携带的第二结合分子 9005 反应, 将磁颗粒 9006 结合在校准测试的分子链中。

[0115] 为了获得准确的校准效果, 用于校准的捕捉分子 9001' 和芯片表面区域 9200 之间的结合稳定性应该与捕捉分子 9001 与芯片表面区域 9100 之间的结合稳定性相同。用于校准的待测分子 9002' 和用于校准的捕捉分子 9001' 的反应效率及结合力应该准确模拟待测分子 9002 和捕捉分子 9001 之间的反应效率和结合力。同样, 校准检测分子 9003' 和用于校准的待测分子 9002' 的反应效率及结合力应该准确模拟检测分子 9003 和待测分子 9002 的反应效率和结合力。具有如上所述特征的用于校准的捕捉分子、用于校准的待测分子和校准检测分子在本文中也分别称为模拟捕捉分子, 模拟待测分子和模拟检测分子。在使用模拟捕捉分子对测试结果进行校准的情况下, 一方面需要将预定数量的模拟捕捉分子修饰在校准区域的测试表面, 另一方面反应空间内反应液中模拟待测分子的浓度需要已知, 由此该校准区域具有与此对应的参考值。将已知体积的包括已知浓度模拟待测分子 9002' 的校准试剂与已知体积的待测样品 9002 均匀混合, 注入反应空间。将含有模拟检测分子的模拟检测试剂、含有用于检测待测分子的检测分子的检测试剂以及标记物进入反应空间。通过分别对第一区域和第二区域进行测量, 获取第一区域的测试信号和第二区域的校准信号。基于该校准区域的参考值和测量得到的校准信号可以确定该校准区域的校准因数。利用得到的校准因数对测试区域的测试信号进行校准, 可以得到校准后的测试信号和精准测试结果。

[0116] 含有模拟待测分子 9002' 的校准试剂可以是液体试剂, 也可以是干粉试剂。如果是干粉试剂, 此试剂可以预先储存在如图 5 所示的用于加入待测样品的储液室 1012 中。当已知体积的待测样品加入到储液室 1012 时, 此样品同时将含有模拟待测分子 9002' 的已知重量的干粉试剂溶解得到混合试剂。混合试剂被注入到反应室进行反应。通过分别对第一区域和第二区域进行测量, 获取第一区域磁颗粒的测试信号和第二区域磁颗粒的校准信号。

[0117] 应当理解, 当用于校准的捕捉分子 9001'、用于校准的待测分子 9002' 和用于校准的检测分子 9003' 之间反应性、结合力和稳定性可以准确模拟捕捉分子 9001、待测分子 9002 和检测分子 9003 之间的反应性、结合力和稳定性时, 该实例可用于校准由于芯片差异、微流体样品舟差异、各种反应试剂的差异以及测试环境和条件不同等各种因素对测量结果带来的影响, 从而提高传感器芯片的测试精度。

[0118] 该实例的技术方案可以单独使用, 也可与其他实例组合使用, 来获得本发明的技术效果。

[0119] 实例 5

[0120] 在利用微流体样品舟对待测样品和反应试剂进行反应, 并对反应结果进行测试时, 参与反应的待测样品和各种反应试剂可以分别分步地加入反应空间, 形成图 5 所示分子链的各个反应步骤可分步完成。这种反应方式被称为多步反应。如上所述的实例 1-4 的反应均为多步反应。如果待测样品和所有参与反应的试剂被同时注入反应空间, 不同分子

对之间的反应同步进行时,这种反应方式被称为单步反应。本实例将以校准区域的测试表面修饰有模拟捕捉分子为例,具体介绍以单步反应作为测试方法时,对磁敏生物传感器芯片的自校准。

[0121] 图 10 示出根据本发明实例 5 的磁敏生物传感器芯片的工作原理图。磁敏生物传感器芯片 1006 包括第一区域 10100 和第二区域 10200。第一区域的表面例如修饰有捕捉分子 10001 用作测试区域。第二区域表面修饰有预定数量的模拟捕捉分子 10001', 该模拟捕捉分子 10001' 不同于捕捉分子 10001, 且不与待测分子 10002 反应。反应时, 已知体积的含有待测分子 10002 的待测样品、已知体积的含有已知浓度模拟待测分子 10002' 的校准试剂, 分别带有结合分子的检测分子 10003 和模拟检测分子 10003', 以及带有结合分子的磁颗粒试剂被同时注入反应空间。捕捉分子 10001 和模拟捕捉分子 10001' 分别与待测分子 10002 和模拟待测分子 10002' 反应, 检测分子 10003, 模拟检测分子 10003' 也分别与待测分子 10002 和模拟待测分子 10002' 反应。反应完后, 注入清洗液清洗不是经过生化反应结合在芯片表面的、而是通过非特异过程附着在芯片表面上的磁颗粒, 然后进行测试。通过分别对第一区域和第二区域进行测量, 获取第一区域的测试信号和第二区域的校准信号。基于该校准区域的由预定数量修饰的模拟捕捉分子、已知的模拟待测分子的浓度确定的参考值和测量得到的校准信号可以确定该校准区域的校准因数。利用得到的校准因数对测试区域的测试信号进行校准, 可以得到校准的测试信号和精准的测试结果。

[0122] 作为替换, 该校准区域的测试表面上也可以修饰模拟待测分子 10002' 而非模拟捕捉分子 10001'。在这种情况下, 需要将已知体积的含有待测分子 10002 的待测样品、分别带有结合分子的检测分子 10003 和模拟检测分子 10003', 以及带有结合分子的磁颗粒试剂同时注入反应空间。捕捉分子 10001 与待测分子 10002 反应, 检测分子 10003, 模拟检测分子 10003' 也分别与待测分子 10002 和模拟待测分子 10002' 反应。对测试信号的校准与说明书中对实例 3 的描述类似, 这里不再赘述。

[0123] 该实例中的校准区域可单独使用, 也可结合实例 2 使用。

[0124] 以上描述是以使用磁颗粒为标记物的磁敏传感器芯片为具体实例来描述的, 本领域技术人员应当理解, 本发明的技术方案也适合于使用其他标记物的检测体系, 如 Philips 的 Optomag 检测体系和使用荧光物为标记物的多区检测体系。

[0125] 显然, 本发明的上述实例仅仅是为清楚地说明本发明所作的举例, 而并非是对本发明的实施方式的限定。对于所属领域的普通技术人员来说, 在上述说明的基础上还可以做出其它不同形式的变化或变动。这里无法对所有的实施方式予以穷举。凡是属于本发明的技术方案所引伸出的显而易见的变化或变动仍处于本发明的保护范围之列。

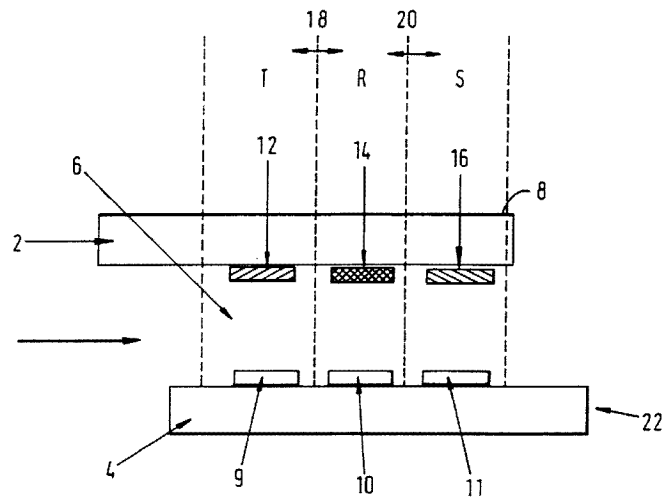


图 1

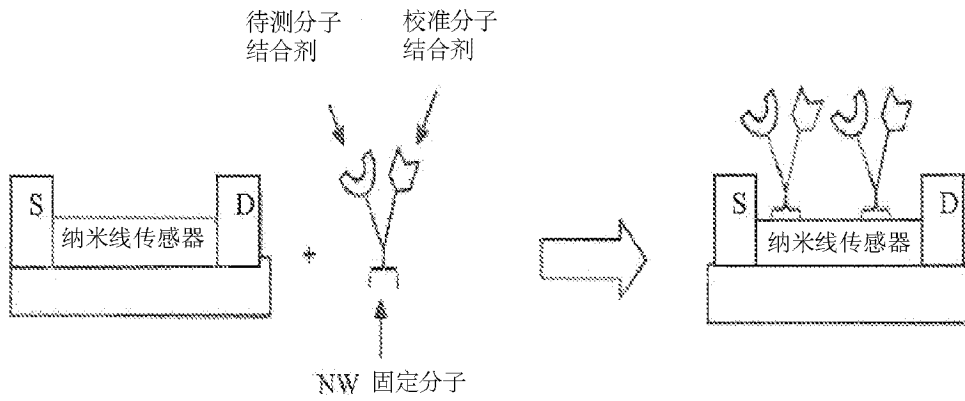


图 2

全血免疫测定

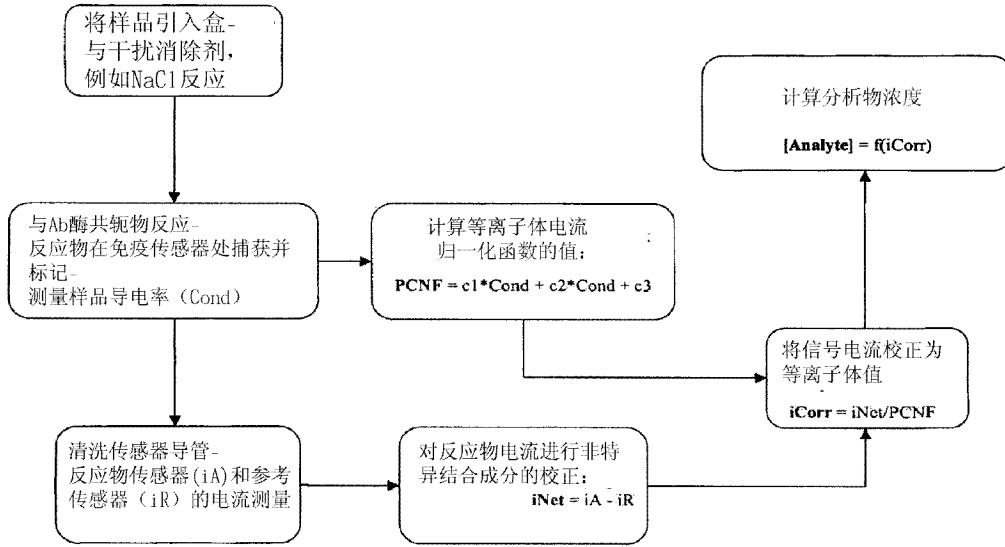


图 3

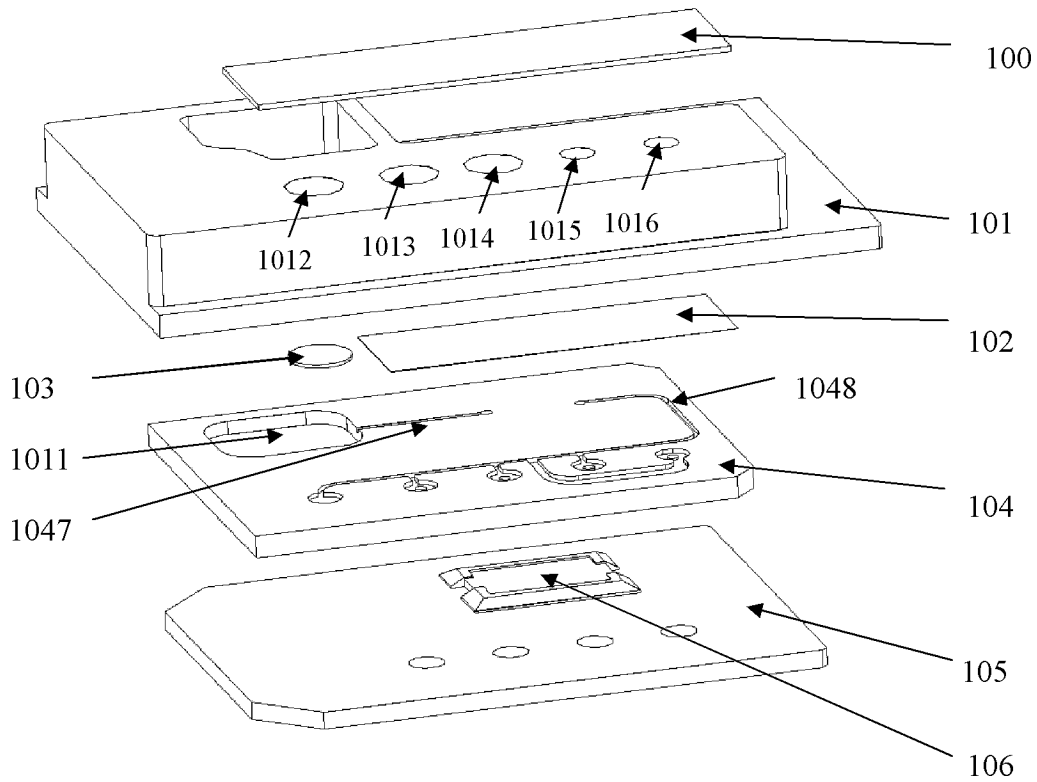


图 4

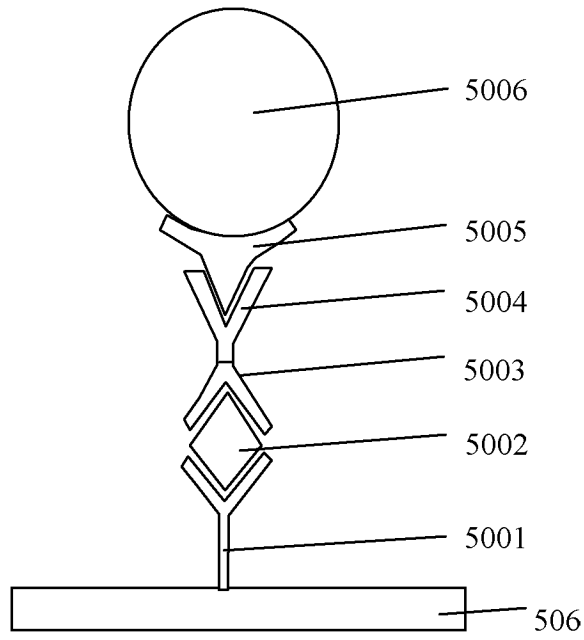


图 5

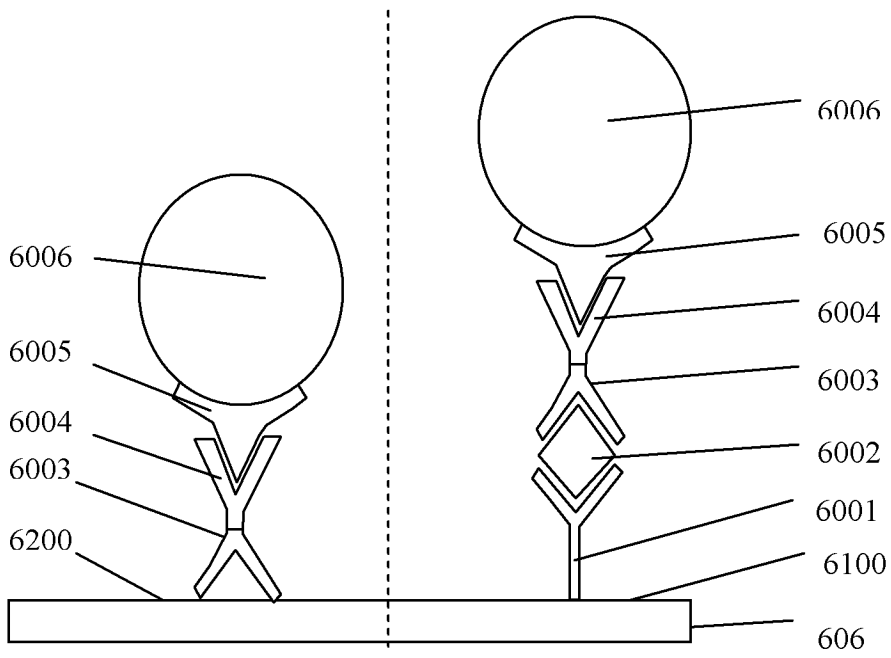


图 6

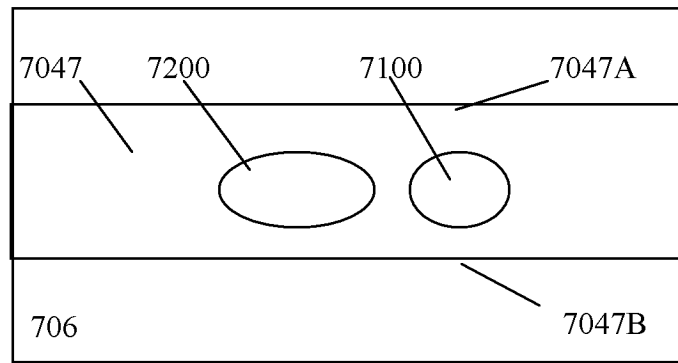


图 7

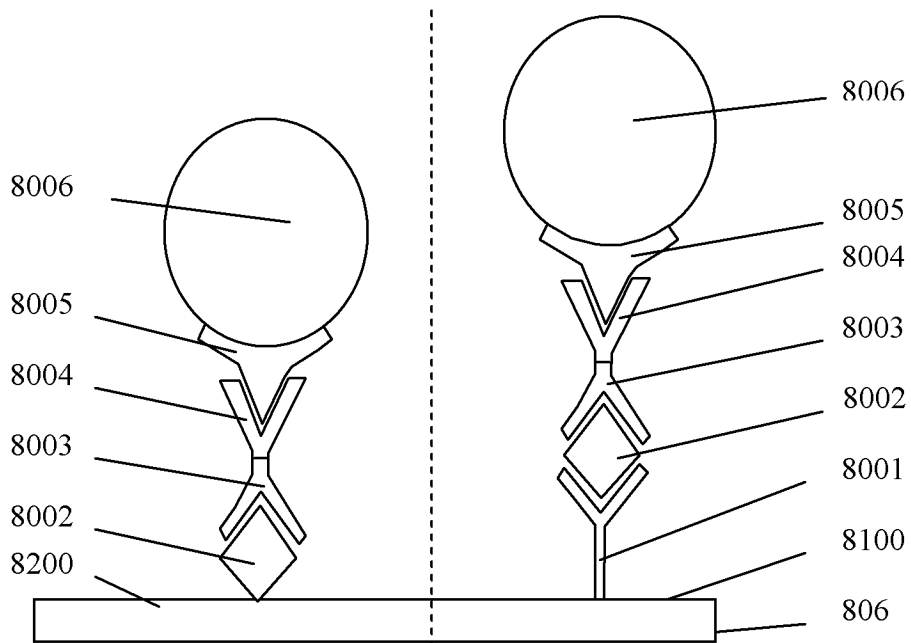


图 8

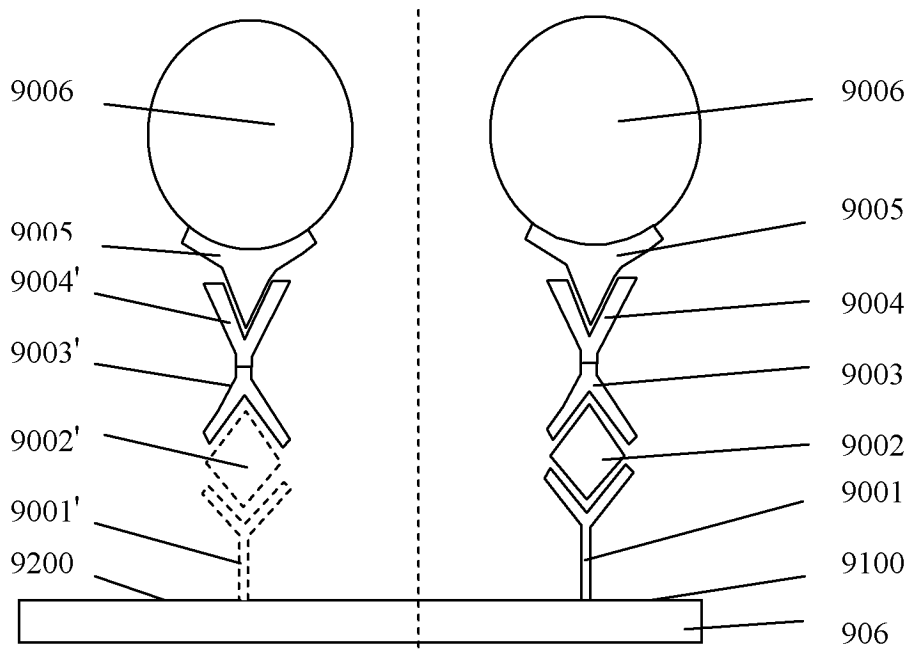


图 9

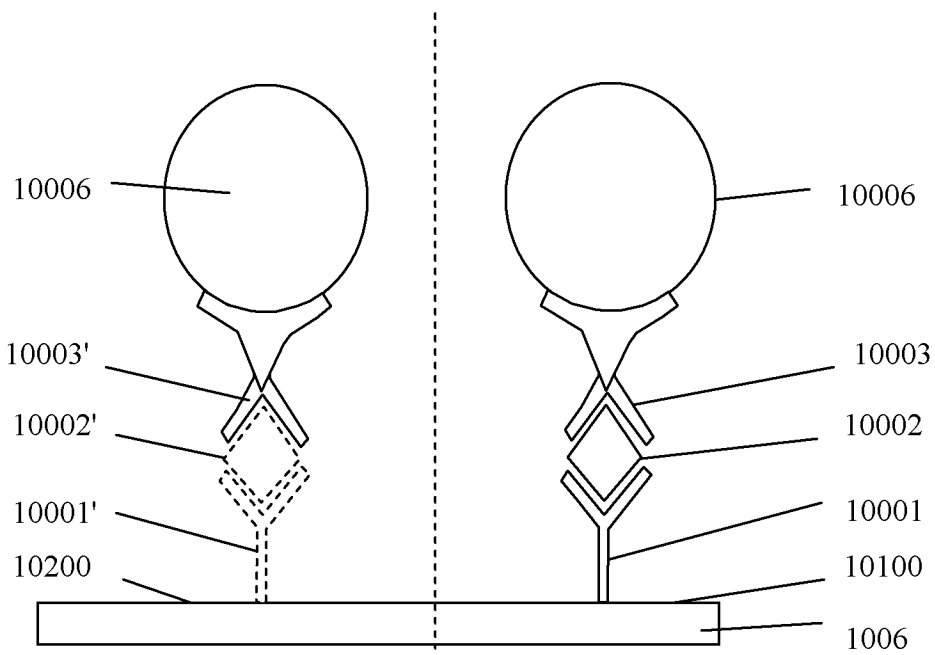


图 10