

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C12Q 1/68

G01N 33/68 G01N 33/00



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03148620.7

[43] 公开日 2004年8月18日

[11] 公开号 CN 1521274A

[22] 申请日 2003.6.20 [21] 申请号 03148620.7

[30] 优先权

[32] 2002.9.6 [33] JP [31] 2002-260769

[71] 申请人 株式会社日立制作所

地址 日本东京都

[72] 发明人 矢泽义昭 釜堀政男 神原秀记

宇佐美光雄 武井健

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

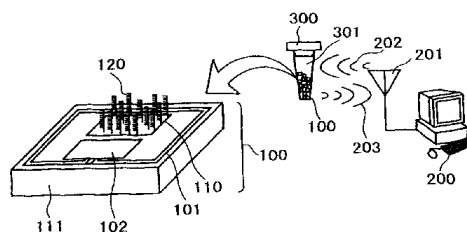
代理人 韩宏

权利要求书3页 说明书36页 附图22页

[54] 发明名称 用于检测生物和化学材料的系统和
方法

[57] 摘要

本发明提供一种用于检测生物和化学材料的系统和方法。为了低成本和很容易地测量生物材料，如基因，提供了一种小型、高灵敏度、经济的测量装置。在一芯片上固定适用于目标生物材料的探针，在该芯片上还具有传感器、识别编号和无线通信模块，被捕获的目标物由传感器感应，并通过无线通信模块将感应的结果传送到外部控制单元。从而实现该小型、高灵敏度的测量装置，它可以测量例如基因等生物和化学材料，并测量例如温度、压力、pH值等物理和化学量。



ISSN 1008-4274

- 1、一种测量工具套件，包括
 - 一芯片；
 - 一安装在该芯片上的传感器；
 - 一安装在该芯片上的接收机构，其中该接收机构被配置以接收外部提供的信息；
 - 一安装在该芯片上的发送机构，其中该发送机构被配置以发送传感器检测到的信息；和
 - 一安装在该芯片上的信息存储装置，被配置以存储包含载波识别信息的信息，其中该芯片的表面被处理以固定一种探针。
- 2、如权利要求 1 所述的测量工具套件，还包括一个或更多其他的芯片，该一个或更多个其它芯片中的每一个包括：
 - 固定其上的另一种探针；和
 - 存储在另一信息存储装置中的另一载波识别信息。
- 3、如权利要求 1 所述的测量工具套件，其中探针为抗原、抗体、核酸、蛋白质和肽中的任何一种。
- 4、一种包括一反应装置的测量系统，该反应装置包括：
 - 一外部控制单元；和
 - 一芯片，包括：
 - 一特定类型的探针，
 - 一与该探针连接的传感器，
 - 一信息通信装置，和
 - 一用于存储载波识别信息的信息存储装置，其中该外部控制单元被配置以通过向信息通信装置发送一电信号或从信息通信装置接收一电信号中的任一种来执行信息通信，其中信息通信为无线通信。
- 5、如权利要求 4 所述的测量系统，其中该测量系统还包括一个或更多个其它芯片，其中该芯片和一个或更多个其它芯片都包含在

反应装置中，其中该芯片和一个或多个其它芯片包括：

在不同芯片间的多种探针；和

在不同芯片间的多种载波识别信息。

6、如权利要求 4 所述的测量系统，其中当提供一包含与探针结合的特定材料的样本，和当安装在芯片上的信息通信装置向外部控制单元发送作为电信号的检测信息时，传感器被配置以通过电学原理检测到特定结合。

7、如权利要求 6 所述的测量系统，其中该传感器有一场效应晶体管，其中该探针固定在该晶体管表面上，从而根据该晶体管导电率的任何变化利用电学原理检测该特定耦合。

8、如权利要求 6 所述的测量系统，其中该传感器具有一电极，其中探针固定在电极的表面上，其中电极被配置以根据电极之间的阻抗变化利用电学原理检测特定结合。

9、如权利要求 6 所述的测量系统，其中该传感器具有电极，其中该探针固定在该电极的表面上，其中该电极被配置以根据电极附近的电化学反应引起的电极上的电流的任何变化，利用电学原理检测特定结合。

10、如权利要求 6 所述的测量系统，其中该传感器具有一光电二极管，其中该探针固定在该光电二极管的一个表面上，其中该光电二极管被配置以通过获得由光电二极管附近的发光反应发射的光，利用电学原理检测特定的结合。

11、一具有一反应装置的测量系统，该反应装置包括：

一外部控制单元；和

一芯片，包括

一特定类型的探针，

一传感器，

一信息通信装置，和

一用于存储载波识别信息的信息存储装置，其中该信息通信装置被配置以使外部控制单元识别该载波识别信息，并且其中该信息通信装置还被配置以使传感器将关于探针上的特定结合的检测的信息作为电信号发送到外部控制单元。

12、如权利要求 11 所述的测量系统，其中该测量系统还包括一个或更多其它芯片，其中该芯片和该一个或更多其它芯片包含在反应装置中，其中该芯片和该一个或更多其它芯片包括：

不同芯片间的多种探针；和

不同芯片间的多种载波识别信息。

用于检测生物和化学材料的系统和方法

版权声明

本发明文件所公开内容的一部分包括受到版权保护的材料。版权人允许在本发明出现在专利和商标局专利文件或记录时，在专利文件或专利公开中任何人对其进行传真复制，但除此之外专利权人保留所有版权。

技术领域

本发明涉及检测生物和化学材料，特别是涉及为了分析 DNA 序列以及检测生物材料，如蛋白质和 ATP，在实验中杂交核酸的系统和方法。

背景技术

随着人类基因序列研究已经完成，人们更加希望在医药领域充分利用基因信息。在过去的基因序列研究中，基因表达分析和对基因的单核苷酸多形态（SNP）的分析特别引人注目。为了说明基因功能或基因自身和疾病或药物敏感性之间的不规则关系，对多种条件下的基因表达和在单独个体中的基因突变进行了研究。现在，关于基因所获得的知识已经用于疾病诊断。

在疾病诊断中，与研究未知基因不同，涉及到的是已知基因的分类或它们产生突变。最好能够低成本地进行诊断，为了实现这个目标，已经发展了多种类型的方法。未来，从基于单个基因的疾病诊断到由于不同基因和环境条件之间的协同作用而发展的疾病诊断，以及检测多个基因用于识别药物敏感性的各种实验将更加引人注目。此时，希望可以同时检测多种基因，而不是检测单个基因或

基因突变。正在寻求可以检测 SNP 并包括用于以低成本放大基因的靶位点的过程的系统。可用于 SNP 分析或遗传测试的系统包括 Invader 分析 (Invader assay) (Science 260, 778 (1993)), Taqman 分析 (J. Clin. Microbiol. 34, 2933 (1996)), DNA 微阵列 (microarray) (Nature Genet. 18, 91 (1998)), 和高温排序 (pyrosequencing) (科学 281, 363 (1998))。其中, 可以检测多个位置的 DNA 微阵列作为未来的基因排序技术引人注目。

在该微阵列技术中, 将多种类型的寡聚 DNA 或 cDNA 点滴在涂有聚 L 赖氨酸的滑动玻璃板上。利用一种称为定位器 (spotter) (或排列器 arrayer) 的装置执行点滴, 可以形成以 100-500um 间隔的直径大约为几十到 200um 的斑点。对点滴的寡聚 DNA 或 cDNA 执行后处理, 在房间中干燥并储存。通过从一个样本细胞中提取出 RNA 并准备用任何荧光染色剂, 例如蓝色素 3 和蓝色素 5 标记的 cDNA, 可以准备一个目标样本。该目标样本溶液滴在微阵列上并在 65°C 的湿度箱中培养 10 小时。当杂交完成后, 用 0.1% 的 SDS 溶液洗涤微阵列并将其在室温下晾干。为了测定该微阵列, 需要使用一个扫描器。例如, 使用氩离子激光器作为发射光源, 使用光电倍增器管作为发光检测器。利用共焦光学系统提高信噪比, 消除焦点以外的其他点发射的背景的影响。为了测定多个斑点处的荧光, 需要以高精度使微阵列与读光学系统对正。因此, 扫描器具有一个 x-y 台, 该台可以在 10um 或更小的误差范围内移动。

通过集成和最小化传感器和无线电通信部件来实现低成本测量的方法已经被提出 (Bult, K. 等: Proceedings of International Symposium on Low Power Electronics and Design, IEEE (1996), p17-22, 或 Asada, G. 等: Proceedings of the European Solid-State Circuit Conference ESSCIRC' 9 p9-16)。利用 RF (射频) (Huang, Q., Oberle, M.: IEEE Journal of Solid-State Circuits 卷 33 (1998) 第 937-946 页或 Neukomm,

P., Rencoroni, I. 和 Quick, H., : 15th International Symposium in Biotelemetry (1999)第 609-617 页)或红外线(美国专利 US5981166)提供集成传感器和信号处理电路所需的能量的方法也已经被提出。在这些传统例子中,通常对应每一个将被测量的目标物,例如一个单独样本安装一个传感器芯片,或在将要测量一个检测项目的装置中安装一个传感器芯片。另外,在这些例子中,关于传感器检测结果的信息是通过无线电通信部分来发送的,但并没有说明用于识别将被测量的目标物的信息通信。该装置中,传感器不能对应每个将被测量的被识别的目标物安装或安装在用于测量将被测量的多个项目的装置中。

利用微粒来判断生物分子的存在和其浓度的方法已经被公开(美国专利 US6051377)。在该方法中,对每个微粒分配索引编码。在单独解码索引编码的同时,利用荧光、发光或辐射可检测生物分子的出现和浓度。

为了实现用于生物和化学样本的测量系统,该测量系统可以广泛的用于医药领域的基因和蛋白质检测,食品、环境测量系统,化学工厂的加工控制等,要求:(1)测量系统小型化,(2)在一个单独活性细胞中可进行多个项目检测,(3)该检测需要更短时间(4)不仅可识别如核酸和蛋白质等生物材料,还可识别温度、压力、pH 值以及离子浓度(5)少量的样本便足以完成检测。

该微阵列为滑动玻璃板,上面点滴有直径为几十到几百 μm 的探针 DNA 斑点。为了形成该斑点,被称为定位器的装置将包含多种探针的溶液点滴在该滑动玻璃板上。为了确保使用少量的样本与很多探针反应,该斑点必须以高密度形成,且上述的斑点以几十到几百 μm 的间隔排列。因此,希望该定位器可以在 $10\mu\text{m}$ 或更小的误差范围内,以很高的位置精度形成上述斑点。由于在测定过程中,溶液点滴的量和形状会导致荧光密度的测量值的变化,因此定位器必

须非常均匀一致的形成上述斑点。人们希望获得可以避免这个问题的测量装置，它可使探针均匀一致的固定，并很容易选择所需的多种探针来测量。

对于用于检测信号的装置，如上所述，对微阵列采用荧光检测。此时，需要作为发射光源的激光器、共焦光学系统、光电倍增器管以及高精度 x 和 y 可移动平台。相应的，很难将微阵列最小化并以低成本制造，因此希望得到一个经济的和容易检测的装置。该微阵列作为一个有用的技术主要表现在可以同时检测很多项目，而通常目标 DNA 与固定在基板上的探针的杂交的反应速度非常慢，在某些情况下需要大约十个小时，很难提高其生产量。因此，希望找到一个简单和快速的检测方法。

为了不仅测量生物材料，如核酸和蛋白质，还可以测量物理和化学温度、压力以及离子浓度，需要一个导线来输出传感器信号。特别是，很多项目的测量需要在导线的布线、线耦合、和信号处理上花费过多的空间和成本。希望能出现由于检测和测量部分彼此不接触而不需要导线，可实现所希望的简单的检测很多项目的测量系统。同样也需要这种技术，即具有用于感应上述生物或化学材料的传感器的测量装置和用于测量物理和化学量的传感器一起放置在相同的反应壳体中以同时测量。

另外，在 US6051377 中公开的现有技术中，在微粒上捕捉到的生物分子的检测比较费时，因为要单独检测微粒且需要检测生物分子和索引编码的机构。为了克服上述问题，希望得到这样的测量系统，其中同一机构可以检测微粒上捕捉到的生物分子和索引编码。

发明内容

广义的说，本发明通过提供检测生物和化学材料的系统和方法可以满足这些需要。可以理解的是本发明可以以多种方式实现，包

括作为一个过程、一个设备、一个系统、一个装置或一个方法。下面说明本发明的几个实施例。

提供一个测量系统，它具有一个用于容纳一测量装置和一外部控制单元的反应装置（cell），该测量装置具有一种探针和传感器，一个信息通信装置，和一个用于存储载波识别信息的信息存储装置，该外部控制单元与测量装置的信息通信装置之间彼此不接触的进行信息的发送和接收。

提供一种测量系统，它具有一个用于容纳多个测量装置和一个外部控制单元的反应装置，该测量装置具有一种探针和传感器，一个信息通信装置，和一个用于存储载波识别信息的信息存储装置，该信息通信装置通过外部控制单元识别该载波识别信息，并将传感器检测的与探针特定结合的检测信息作为电信号发送到外部控制单元。

提供一种测量工具，它包括一个测量装置，一个安装在该测量装置上的传感器，一个安装在该测量装置上用于接收外部提供的信息的接收机构，一个安装在测量装置上用于发送传感器检测到的信息的发送机构，和一个安装在测量装置上用于存储传感器检测到的包含载波识别信息的信息的装置，其中测量装置的表面被处理以固定一种探针。

具体的，在上述装置中，该测量装置被使用，其中适用于一个待测的目标物的探针被固定，且将用于检测被探针捕捉到的目标物的传感器，提供用于处理传感器信息、控制与外部控制单元的通信、包含并匹配识别编号、并产生和控制能量的功能的电路块，和一个用于与外部控制单元通信的天线结合在一起。

将该测量装置放入包含样本溶液的反应装置中，以检测由固定在测量装置上的探针捕获的目标物是否存在及它的量，并将检测到的信息信号转换为数字电信号。另一方面，该外部控制单元通过电

磁波、磁场变化或电场变化的装置发送识别编号，从而可在多个测量装置中识别特定的测量装置。将任何电磁波、磁场或电场变化都发送到样本容器中的多个测量装置中，由形成在测量装置上的天线接收，并在通过核验器和解调器后，与预先写入在测量装置中的测量装置特定识别编号进行匹配。在各测量装置的匹配电路中执行匹配。当从外部控制单元发送的识别编号与预先写入的识别编号匹配，且在它们之间建立匹配时，从实现匹配的测量装置中经由天线利用电磁波、电场或磁场变化的装置，通过通信控制/信号处理电路块和调制电路块向外部控制单元发射测量的信号用于读入。当通过天线接收到电磁波、磁场或电场变化时，由控制模块和电压调节器中包括整流和平滑电路的 DC 电源提供控制电路块和传感器所需的能量。

作为固定在测量装置中的探针，可以使用 DNA、蛋白质、肽、低分子量化合物。或者，可以使用不需使用探针就可直接测量温度、压力和离子浓度的传感器。当使用探针时，必须在测量装置中将用于测量目标物结合程度的传感器信号转换为电信号。因此，当使用探针来感应时，使用传感器，这可以提供探针和目标物之间的结合作为任何电信号，例如 FET 沟道传导率、电极间阻抗、氧化还原电流和光电电流而被读出。因此，该传感器监测物理和化学量，例如样本溶液的温度、压力、pH 值等，在将感应到的目标物结果转换为电信号后，可使用与用于 DNA 感应相同的传感器信号处理装置。因此，可以很容易的设计、制造具有放入反应装置的公共外部控制单元和天线的测量装置，并使用它测量多种项目。因此，用户可以通过为待测目标物选择合适的测量装置，建立可测量满意数目的待测项目的测量系统。

根据本发明，可以提供一简单和小型的测量装置。本发明可使装置缩短测量时间并使用少量的样本来测量。探针以同一的方式固定，很容易被选择用于测量。另外，用于测量装置的识别信息和由

装置中的传感器获得的检测信息都通过无线方式传输到外部控制单元。

本发明还包括方法、装置、计算机可读介质的其他实施例，它们的配置如上所述，还具有其他特征和变化。

附图说明

本发明可通过下面结合附图的详细说明来理解。为了便于说明，相同的附图标记表示相同的结构元件。

图 1A 示出根据本发明实施例 1 使用生物和化学样本测量装置的化学样本测量系统；

图 1B 示出根据本发明实施例 1 使用生物和化学样本测量装置的化学样本测量系统中的功能块；

图 2A 示出根据本发明实施例 2 使用多种核酸探针的测量装置的结构；

图 2B 示出根据本发明实施例 2 使用多种蛋白质或抗体探针的测量装置的结构；

图 2C 示出根据本发明实施例 2 使用多种抗原探针的测量装置的结构；

图 3 示出根据本发明实施例 3 没有使用作为传感器的探针的用于测量物理和化学量的测量装置的结构；

图 4A 示出根据本发明实施例 4 的用于测量装置的基板的结构，该基板上安装有一功能块；

图 4B 示出绝缘基板 114，如玻璃、石英和陶瓷，该基板上形成一薄硅膜；

图 4C 示出在硅薄膜和基板之间形成的中间层；

图 5A 示出根据本发明实施例 5 使用 MOSFET 结构的感应方法；

图 5B 示出一种感应方法，其中测量一对相互交叉的电极之间的

阻抗；

图 5C 示出根据本发明实施例 7 的一种感应方法，其中利用一插入体施加电化学反应；

图 6A 示出根据图 5 所示的本发明实施例 8，利用 FET 将传感器信号转换为电信号的电路结构；

图 6B 示出一晶体管源极，在它上面，与希望的目标物匹配的探针与一对差动放大器 FET 的输入中的一个耦合；

图 7A 示出根据本发明实施例 9 使用光电二极管作为传感器时用于分类 SNP 过程的测量装置；

图 7B 示出用于分类 SNP 的化学发光的测量过程；

图 7C 示出化学发光的发光机理；

图 8A 示出根据本发明实施例 9 从光电二极管中读出信号的电路的结构；

图 8B 为图 8A 中的光电二极管和读出电路的示意图；

图 9A 示出根据本发明实施例 9，一光电二极管光源和离该光源一定距离之间的光学输出（optical field）；

图 9B 示出图 9A 中的距离 h 和光学输出之间的关系曲线；

图 10A 示出根据本发明实施例 9，用于反应以测量 SNP 的反应装置和一分配器的结构的侧视图；

图 10B 示出根据本发明实施例 9，用于反应以测量 SNP 的反应装置和一分配器的结构的顶视图；

图 11 示出根据本发明实施例 9 的化学发光检测结果；

图 12A 示出根据本发明实施例 11 的利用本发明的测量装置的酶联免疫测定（EIA）；

图 12B 示出利用一抗原位于光电二极管上的测量装置的酶联免疫测定（EIA）；

图 12C 示出利用第一抗体位于抗原上的测量装置的酶联免疫测

定 (EIA);

图 12D 示出利用酶联反应导致化学发光的测量装置的酶联免疫测定 (EIA);

图 13A 示出根据本发明实施例 12, 外部控制单元和目标测量装置之间发送或接收信号的流程;

图 13B 示出根据本实施例的, 用于从外部控制单元发送信号的特定级和用于从包括对应于发送到外部控制单元的信号级的传感器信息的测量装置中发送识别编号的方法;

图 14 示出根据本发明实施例 13 用于存储在模/数转换器处被转换为数字信号的传感器信息, 并在需要时通过信号处理/通信控制模块发送这些信息的机构的结构;

图 15A 示出利用移位寄存器作为用于记录识别编号的装置的实施例;

图 15B 示出集成一时钟数据分离电路的实施例;

图 16A 示出包括用于产生时钟信号的一电路块的实施例;

图 16B 示出使用产生的时钟中的一部分来驱动传感器的实施例;

图 17 示出根据本发明实施例 16, 组装元件以制造测量装置的流程;

图 18 示出根据本发明实施例 17, 用于同时测量很多样本的样本和试剂分配器和一外部控制单元的结构;

图 19A 示出根据本发明实施例 18, 用于测量多个试管中的样本的系统的实施例;

图 19B 示出天线设计的一个例子, 其中多个天线紧密的以相同方向排列;

图 19C 示出在不同方向上位于试管周围的天线排列;

图 20A 示出根据本发明的实施例, 位于反应装置下面的一个用

于向上面形成有外部天线的基板提供机械振动的振动器的实施例；

图 20B 示出根据本发明实施例，与反应装置的底部平行的振动器，该振动器用于向上面形成有外部天线的基板提供机械振动；

图 21A 示出根据本发明实施例 20 测量系统的结构；

图 21B 示出在屏蔽盒中的试剂分配器的结构，容纳样本溶液和测量装置的反应装置，以及集成的外部天线。

具体实施方式

本发明公开一种用于检测生物和化学材料的系统和方法。为了全面理解本发明，将设置很多特别的限制。但是本领域技术人员应当理解本发明可以在没有部分或全部这些特别限制的情况下实现。

在本说明书中，公开一种具有高灵敏度的小型测量装置的结构，具有用于捕捉固定在芯片上的生物材料，如核酸和蛋白质的探针，该测量装置上配置具有一传感器、识别编号的功能块和射频通信机构，该传感器检测到在探针上捕捉到的目标物出现，且通过射频通信机构将该传感结果发送到外部控制单元。还公开一种在使用测量装置测量中，通过在电磁波、磁场变化或电场变化的装置读出识别编号和传感器信号的装置。

（实施例 1）

图 1A 示出使用本发明的生物和化学材料测量装置 100 的化学测量系统。在该测量装置 100 中，固定有一个适用于将被检测的目标物的探针 120，在同一基板 111 上安装有用于检测由探针捕捉的目标物的传感器 110，一具有用于处理传感器信息、控制与外部控制单元 200 通信、存储和匹配识别编号、以及产生和控制电源等功能的电路块 102，和一用于与外部控制单元通信的天线 101。图 15A 示出使用移位寄存器作为用于记录识别编号的装置的例子，图 15B 示出集成一时钟数据分离电路的例子。

图 1B 示出测量装置 100 的功能块图。该测量装置 100 被置入一个容纳有样本溶液 301 的样本容器 300 中。在该测量装置 100 中，形成用于检测目标物是否出现以及目标物的量的传感器 110，该目标物由部分或全部固定在测量装置 100 的表面的探针 120 捕捉。在图 1 中，该探针只是固定在传感器区域 110，但实际上它也可以部分或全部的固定在除了传感器区域 100 以外的测量装置 100 的前和后表面以及侧部。由于固定在保护薄膜上的探针不会显著的影响测量装置的性能，因此在测量装置 100 的表面上，除了传感区域 110，都涂有一保护薄膜。通过 AD 转换器（ADC）107 将传感器检测到的信号转换为数字电信号。此时，从集成测量装置的设计方面来说，将该 ADC 的分辨率设定为一（二个值）--八位（256 个值）是有道理的。当将该分辨率设定为一位时，该 ADC 的结构与一比较器相同，在能耗和芯片占用面积上具有优势。通过设定为一较大数目的位数，传感器可以获得高分辨率的输出，但能耗和芯片占用面积也将增加。另一方面，该外部控制单元 200 通过磁场或电场中有变化的电磁波 202 装置发送用于从多个测量装置 100 中识别出一特定测量装置的识别编号（0）。将该识别编号发送至样本容器 300 中的多个测量装置，且安装在各测量装置 100 上的天线 101 接收该识别编号，该识别编号在通过整形和解调电路后，与预先写入在测量装置 100 中的测量装置特定识别编号（1）进行匹配。在各测量装置的控制电路块 102 中的匹配电路中执行匹配。当从外部控制单元发送来的识别编号与预先写入的识别编号进行匹配且最终确定匹配时，该实现匹配的测量装置利用电磁波、磁场或电场中有变化的装置 203 经由天线 101，通过通信控制/信号处理电路块 104 和调制电路块 103 将匹配信号发送到外部控制单元 1 用于读入。当以电磁波被发送至外部，通过天线 101 接收到磁场或电场中有变化时，控制电路块 102 和传感器所消耗的能量由控制模块中包括整流和平滑电路的 DC 电源和

电压调节器来提供。

（实施例 2）

参照图 2，示出根据本发明的一个方面固定在测量装置 100 上的探针。在图 2A 中，使用核酸的片断作为探针。可以使用合成的寡聚 DNA 和 cDNA 作为核酸。在图 2B 中，给出一个例子，其中蛋白质或抗体作为探针。在图 2C 中，使用抗原作为探针。

（实施例 3）

对于安装在测量装置 100 上的传感器，如图 3 所示，可使用用于测量装置所处位置中的物理和化学量的类型，而不是如图 1 所示的使用探针，测量探针与样本溶液中的目标物的亲和力实现的结合的类型。例如，可以使用用于测量温度、压力、光量、pH 值、离子浓度或糖的传感器。

在测量温度中，可以利用半导体电阻率或二极管电压-电压特性的温度相关性。在测量压力时，可以使用利用压电元件或 MEMS（微电子-机械系统）技术实现的微振动膜结构的传感器。在测量光量时，可以使用利用光电二极管或光激发载波引起的半导体导电率的变化光电传感器。在测量 pH 值和离子浓度时，可以使用捕捉离子以改变电动势的离子感应薄膜。

在利用与实施例 1 所述相似的方法和装置将上述传感器测量到的物理和化学量转换为电信号之后，将其数字化、调制并根据由外部控制单元发送的识别编号，从测量装置 100 中发送。

（实施例 4）

在本实施例中，说明了用于测量装置 100 的基板。该测量装置包括功能块，这些功能块包括一传感器、一天线、一检测电路、一整流/调制/解调电路、和一通信/数据处理/存储控制电路。通过这些功能块集成在一个芯片上，可以在减小加工和安装成本的同时，实现小型和轻重量的测量装置。也可通过将部分功能块安装在独立

的芯片上，并将这些芯片集成在一个印刷电路板上来实现这种功能类型。

当上述功能块安装在同一基板上时，可以使用一硅基板。

如图 4A 所示，使用硅基板可实现利用常用的已有技术，安装形成上述功能块的元件和结构。整流/调制/解调电路和数据处理/存储电路的功能块可通过利用 CMOS 晶体管的集成电路技术来实现。

图 4B 示出绝缘基板 114，例如玻璃、石英和陶瓷，该基板上施加了一层很薄的硅薄膜。例如，可通过 CVD（化学蒸镀）处理在蓝宝石基板上镀上多晶硅薄膜，并通过区域熔化处理将其再次延展以获得一单晶硅薄膜。

在图 4C 中，在硅薄膜和基板之间形成一中间层。单晶硅和陶瓷可用作基板。例如，通过使用单晶硅作为基板和使用利用 SiO₂ 薄膜的 SOI（绝缘硅 Silicon on insulator）作为中间层的这种结构，MOS 晶体管源极、栅极和配线中的任何寄生电容都可被降低，从而降低了能耗。因此，外部提供少量的能量就足够了，这可减小安装在测量装置 100 上的天线的尺寸。

此时，测量装置 100 的最长边的长度最好不超过 3mm。通过使测量装置更小，可使微量滴定板或管的长度为 100 μl。

（实施例 5）

下面说明根据本发明的测量装置 100 上安装的传感器的一个方面。

图 5A 示出利用场效应晶体管（FET）的传感器的一个例子。该具有 MOS 结构的 FET 安装在硅基板 111 上。这意味着利用栅极区域将源极区域 133 与漏极区域 134 分离，该栅极区域包括一由导电材料制成的栅极电极 131 和一栅极绝缘薄膜 132。一探针 120 固定在栅极电极上。假设目标物为 DNA 片断，则当目标物 302 通过杂交被探针 120 捕获时，由于 DNA 被充以负电，并影响 FET 沟道区域

136 的导电率，因此该电极的电势将改变。根据 Souterand, E.等所著的 *Journal of Physical Chemistry B* 第 101 卷（1997）中第 2980-2985 页所公开的方法，该探针至少被固定在包含栅极的区域中，并在样本溶液中杂交，测量源极 133 和漏极 134 之间的导电率可以确定探针 120 上是否结合有目标物，以及目标物的量。

本发明涉及用于检测生物材料，如基因的系统，为了使用该系统，需要样本准备过程。该样本 DNA 可通过，例如从血液提取基因组和 PCR 扩增多个待测的目标区域来获得。该样本准备方法并不局限于本说明书中所述的实施例。

可通过下面的方法固定探针。将 环氧丙氧基丙基引入测量装置 100 的表面，该表面上通过已知的硅烷结合反应覆盖有 SiO₂ 保护薄膜。将该测量装置 100 浸入 1M NaOH 溶液中，并用超声波清洗 30 分钟。在用纯净流动水清洗后，将该测量装置 100 在 110°C 的温度下烘烤 15 分钟。将该测量装置浸入浓缩的 3-环氧丙氧基丙基三甲氧基硅烷溶液中 5 分钟，然后浸入溶解在 50%的乙醇溶液中的 4%的 3-环氧丙氧基丙基三甲氧基硅烷 溶液中 30 分钟，并不时搅拌。该测量装置在 110°C 温度下烘烤 30 分钟以获得测量装置 100，其中它的表面上具有利用硅烷耦合剂引入的环氧 丙氧基。将适用于将被测量的目标物的 1 μl 不同探针 120 (20pmol/μl) 溶解在 0.5M 的碳酸氢钠缓冲液 (pH 值 9.5) 中，以获得 1pmol/μl 溶液。将该具有引入的 环氧丙氧基 的测量装置 100 浸入得到的溶液中。在为避免干燥的饱和水蒸气的环境下，将该测量装置 100 在 50°C 下加热 30 分钟。从 DNA 溶液中取出该测量装置 100，然后将其浸入包含 0.1M Lys 的 0.5M 碳酸氢钠缓冲液 (pH 值 9.5) 中，以封闭剩下的 glycidoxy 基团。用 20mM 的 Tris-HCL (pH 7.5)清洗该测量装置 100。通过上述的处理，通过 5' 末端的氨基和 环氧丙氧基 之间的反应，将包含几百种探针的探针 120 固定。而探针，例如，可以采用下面的合成

寡 DNA。

[野生型 p53 外显子 8]

5' -CAG GACAG GCACA AACAC GCACC TCAA G-
3' (序列编号 1)

下面的寡聚 DNA 被用作对应上述探针的目标物。

5' -

AACAGCTTTGAGGTGCGTGTGGTGCCTGTCCTGGGGAGAGAC
CGGCGCACA-3' (序列编号 2)

此时，探针按照每一探针类型被一起固定在相关的多个测量装置上。

(实施例 6)

图 5B 示出用于通过测量交叉放置的一对电极之间的阻抗，判断被捕获的目标物是否存在及它的量的装置。该测量方法在 Van Gerwen 等所著的 *Sensors and Actuators B49* (1998) 第 73-80 页中公开。该探针 120 通过与实施例 5 相似的方法固定在测量装置 100 上。将它浸入包含目标物的样本溶液中从而在探针上与目标物杂交。通过与上述相似的方法可以诱导探针的固定和杂交反应。当目标物结合至探针时，电极的变形的表面改变，从而进一步影响电极之间的阻抗。可通过测量该阻抗来判断目标物是否出现。

(实施例 7)

图 5C 示出根据本发明实施例利用电化学反应的检测过程。使用电化学反应的检测方法可采用，例如 Hashimoto, K., Ito, K., 和 Ishimori, Y. 所著的 *Analytical Chemistry*, 66 卷, No.21(1994)第 3830-3833 页中所述的方法。单链 DNA 可用作固定在电极 143 上的检测剂 120。探针可通过与实施例 5 中相似的方法来固定。样本溶液中不仅可加入 DNA 片断、目标物，还可加入选择性的陷落在双链区域中的插入

件 309。当探针 120 和目标物 302 杂交形成双链 DNA 时，该插入件 309 陷落在形成的双链 DNA 中，并在氧化/还原反应中起主导作用。在上面固定有探针的电极中，可检查到由于插入件的氧化/还原反应引起的 AC 电场导致的电流变化。

(实施例 8)

图 6 示出根据本发明实施例，从用于将利用图 5A 所示的 FET 的传感器发送的传感器信息转换为电信号的电路结构。在图 6A 中，在 n 沟道 FET 传感器中，漏极电极与电压源 Vdd152 连接，源极电极与电流源 153 连接。当目标物被探测极 120 捕获时，栅极电极 131 的电势相对于基板 111 改变。这影响了贯穿栅极绝缘薄膜的栅极电极下的半导体基板 111 的表面的沟道 136 的导电率，导致接线端 164 的电势改变。接线端 155 将关于这种变化的信息通过包括 MOSFET 151 和电流源 154 的源极输出电路发送到后面的信号处理电路。在图 6B 中，给出一个例子，其中具有与预期的固定目标物匹配的探针 120a 的 FET 和具有与预期的目标物匹配和不匹配的探针的 FET 安装在相同的基板上，信号输入到一对差动放大器 MOSFET158 和 159。在通过杂交的检测过程中，信号被非特定的结合显著影响，必须消除。在图 6B 中，传感器 FET 的源极 165 上，与预期目标物匹配的检测剂 120a 与一对差动放大器 FET 的输出中的一个耦合，而传感器 FET 的源极 166 上，与预定目标物不匹配的检测剂 120b 与一对差动放大器 FET 的输出中的另一个耦合，从而将两个差动放大器之间的差动输出引导至接线端 163。这种结构可以消除在样本溶液中的杂质带来的任何影响，通过选择性的将探针与预期目标物结合，产生高信噪比的信号。

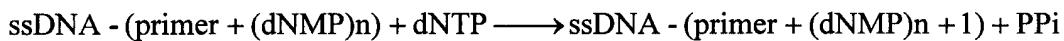
(实施例 9)

本发明的测量装置中的传感器使用光电二极管可实现通过 BAMPER 方法测量 SNP。下面说明本发明实施例。BAMPER 方法

具有这样的特点，它被设计为使引物的 3' 末端处于这样的位置，其中可检测位移以合成互补链。引物的互补链的延伸很大程度上依赖于该 3' 末端是否与目标物匹配。当匹配时，互补链延伸，当不匹配时，该互补链几乎不延伸。如果利用这个现象，则可以识别 SNP。但是，即使当末端碱基（end base）与预期的目标物不匹配时，也可进行互补链合成。为了防止这种现象，自动在引物的 3' 末端的附近加入不匹配基。此时，由于总共出现包括一个引物末端的两个不匹配，因此该引物的互补链几乎不发生延伸。另一方面，当 3' 末端与预期的目标物匹配时，即使在该末端附近出现人造的不匹配，也会出现无机焦磷酸盐被释放的互补链合成。通过在该 3' 末端附近插入人造的不匹配，可以利用 3' 末端的匹配和不匹配高精度的控制互补链合成。下面示出反应公式。

（公式 1）

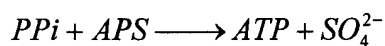
聚合酶



荧光素酶



ATP 硫酸化酶



在 DNA 聚合酶存在时，当反应基质 dNTP（脱氧核苷酸三磷酸盐）被合成时，产生作为副产品的无机焦磷酸盐（PPi）。当在具有 APS（腺苷 5）和 ATP 硫酸化酶的情况下反应时，产生 ATP。在具有虫萤光素和荧光素酶的情况下 ATP 反应时，发光。通过测量该光，可以判断互补链是否延伸。由于在发光反应中，产生 PPi，因此可通过消耗 APS 来保持发光。

图 7 系列示出根据本发明实施例使用 BAMPER 方法的测量装置 100。图 7A、7B 和 7C 分别示出一测量装置、用于分类 SNP 的化学发光测量过程和化学发光的发光机理。此时，可通过光电二极管检

测到具有互补链延伸的发光，并对目标物中的 SNP 进行分类。下面简要说明利用光电二极管测量发光量的过程。图 8 系列示出用于读出光电二极管 170 输出的信号的电路结构。图 8A 和图 8B 分别为光电二极管信号读出电路、和光电二极管和读出电路的示意图。在测量之前，将信号输入到复位信号输入接线端 172 以打开 MOSFET171，并向光电二极管施加反偏压，从而将其充电到初始电压 V_{pd} 。在充电后，该 MOSFET171 被关闭进入信号检测模式。当光被辐射到光电二极管上时，光电二极管两端上的电压由于放电而降低。通过监测这个电压，可以判断光的量。将该光电二极管的电压值通过源极输出电路传送到信号处理电路。如果将本发明的多个上面固定有不同探针的测量装置放入相同的反应装置中，则固定在特定测量装置上的探针的延伸反应产生的光将导致其他测量装置的传感器的测量值中的串扰。

图 9 示出光产生和距离光源的距离之间的关系。图 9A 示出由光源 S181 距离为 h 的矩形光电检测部分 ($2a \times 2b$) 对着的立体角。该立体角可被表示为公式 2。(LIGHT UND BEKEUCHTUNG: Theorie und Praxis der Lichttechnik 4th Edition by Hans-Jurden Hentschel 1994 Huthig Buch Veriag, Heidelberg)

(公式 2)

$$\Omega_{ab} = 4 \sin^{-1}((ab/h^2)/(\sqrt{1+(a/h)^2}\sqrt{1+(b/h)^2}))\Omega_0$$

Ω_0 : 单元立体角 (=1sr)

图 9B 示出通过利用该公式 2 计算由位于光源正下方的面积为 $2\text{mm} \times 2\text{mm}$ 的正方形光检测部分正对着的立体角 Ω_0 和以 3mm 的间隔由面积为 $2\text{mm} \times 2\text{mm}$ 的正方形光检测部分正对着的立体角 Ω_1 ，得到的距离 h 和光产生之间的关系图。此时，光源 S 位于检测器的对角线交叉点的正上方。由于该图具有对称性，因此计算出在 $x-y$ 平

面上的一个象限中的角度 $\Omega_0/4$ ，并乘以 4。当距离超过 1.5mm 时，从固定在光电二极管正上方的探针中获得的光减少到 20%或更少，当距离超过 3mm 时，该光减少为 10%或更少。实际上，由于在测量装置 100 上加入倾角，因此该立体角变得比这些值更小，从而使串扰大大的减小，以判断是否出现被捕获的目标物。此时，由于随着离光源的距离增大，光的会聚减小，导致亮度减弱，且由于通过预先中断亮度的测量可使 PPI 漫射的影响最小化，因此由特定测量装置捕捉的 DNA 的延伸导致的向其他测量装置周围的 PPI 漫射对目标物检测没有影响。

为了将探针固定在测量装置上，根据实施例 5 中描述的过程，在测量装置用于使用硅烷耦合剂的处理的涂有 SiO₂ 的表面上引入环氧丙氧基丙基。在本实施例中，上述的探针（用于基因组分类的引物）被固定。用于固定该探针的方法与实施例 5 中所述的相同。为了对 SNP 分类，使用一种测量装置，该装置上固定有野生型和突变型的探针，在野生型中，3' 末端处的单个核苷已经如下所述被替换。在本例子中，使用了用于检测存在于 p53 外显子 8 中的 SNP 的探针。或者，上面固定有作为探针的具有用于检测在其他位置的 SNP 的碱基序列的引物的测量装置 100，也可同时被选择，以浸入反应装置中。

现在，说明在本方法中使用的试剂和它的成分。

(i) 反应溶液

0.1M Tris-醋酸盐缓冲液，pH 值 7.7

0.5mM EDTA

5mM 醋酸镁

0.1% 牛血清白蛋白

1mM 二硫苏糖醇

0.2mg/ml 聚乙烯吡咯烷酮

0.2U/μl DNA 聚合酶 1, Exo-Klenow 片段

1.0U/mL ATP 硫酸化酶

2mG/mL 荧光素酶

(ii) 基质溶液 A

10mM Tris-醋酸盐缓冲液, pH 值 7.75

25uM dNTP

1.0uM APS

(iii) 基质溶液 B

10mM Tris-醋酸盐缓冲液, pH 值 7.75

20mM D-虫萤光素

说明利用合成的寡聚 DNA (具有与 p53 相同的序列) 作为 DNA 样本来测量 BAMPER 的过程。在 p53 序列中, 突变位点用下划线标出。该 DNA 样本和实施例所述的用于基因组分类的引物如下所示 (它们都由 Amersham Pharmacia Biotech 提供)。注意已经使用一个人造的不匹配引物作为用于基因组分类的引物。

[野生型 p53 外显子 8]

5' -CTTTC TTGCG GAGAT TCTCT TCCTC TGTGC
GCCGG TCTCT CCCAG GACAG GCACA AAC
AC GCACC TCAAA GCTGT TCCGT CCCAG TAGAT
TACCA-3' (序列编号 3)

[突变型 p53 外显子 8]

5' -CTTTC TTGCG GAGAT TCTCT TCCTC TGTGC
GCCGG TCTCT CCCAG GACAG GCACA AAC
AC GCACC TCAAA GCTGT TCCGT CCCAG TAGAT
TACCA-3' (序列编号 4)

[用于基因组分类的引物(用于野生型)]

5' -AACAGCTTTGAGGTGCGTGATT-3' (序列编号 5)

[用于基因组分类的引物（用于突变型）]

5' - AACAGCTTTGAGGTGCGTGATA-3' （序列编号 6）

通过将目标 DNA 片断（10-100fmol/ μ l）与固定在测量装置上的用于基因组分类的探针（引物）在退火缓冲液（10mM Tris-醋酸盐缓冲液，pH 值 7.75, 2mM 醋酸镁）（在 94 $^{\circ}$ C 20 秒，65 $^{\circ}$ C 120 秒，室温）中杂交获得 DNA 样本溶液。图 7B 中示出当利用 BAMPER 方法检测到 SNP 时进行的反应。

将测量装置放入包含目标物 DNA 片断的样本溶液（10-100fmol/ μ l）中使其与固定在测量装置上的退火缓冲液（10mM Tris-醋酸盐缓冲液，pH 值 7.75）中的探针杂交（在 94 $^{\circ}$ C 20 秒，65 $^{\circ}$ C 120 秒，室温）。将测量装置放入上述的反应溶液（40 μ l）中，将基质溶液 A（10 μ l）加入其中，从而诱导碱基延伸反应，其中测量装置上固定有与样本 DNA 片断杂交后的探针。此时，将不同的探针，例如 120c 和 120d 固定在反应装置 330 中的多个测量装置上。在碱基延伸开始 2 秒后，利用分配器将基质溶液 B（1 μ l）306 加入，从而引发化学发光。

图 10A 示出在上述反应中所使用的反应装置 330 和分配器 307 的结构。采用内部直径为 25 μ m、长度为 21mm 的毛细管 308 作为分配器。通过改变压力值和压力时间，可高精度的控制加入的基质溶液的量。当基质溶液的量 0.1 μ l 时，压力被设置为 0.2Mpa，压力时间为 1.1 秒。利用引物末端的匹配和不匹配可以控制碱基延伸反应，在反应装置 330 中可以观察到发光。这意味着对应于反应装置中的引物的序列位于目标 DNA 上。测量装置 100 上的光电二极管检测到发光，发光转换为电信号，并通过任意电磁波、磁场变化或电场变化的装置传送。从测量装置 100 发出的信号在外部天线 333 处被接收，并被传送到外部控制单元。如图 10A 和 10B 所示，通过将外部天线在反应装置 330 外侧尽可能的靠近 测量装置 100 放置，可

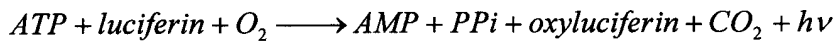
以防止由于电磁波、磁场或电场变化导致的信号衰减。

(实施例 10)

在实施例 9 中，说明了利用化学发光测量 SNP 的方法。在本实施例中，将参照关于荧光素酶浓度相关性的测量数据来说明本方法。根据实施例 9 所示的公式，发光由反应产生，在反应过程中，在存在 ATP 和荧光素酶的情况下虫萤光素被氧化。

(公式 3)

荧光素酶



基本使用图 10 所示的测量装置的配置，除了测量装置被靠近的置于反应装置外侧的正下方，信号由导线读出。

特别的，将 AP 溶液 ($2 \times 10^{-7} M$, $0.05 \mu l$) 加入到基质溶液中，该基质溶液为溶解有虫萤光素 ($0.1 \mu g / \mu l$) 和荧光素酶 ($0.2, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0 \mu g / \mu l$) 的缓冲液 ($10 mM$ Tris-醋酸盐缓冲液, pH 值 7.75)。假设信号累积时间 T_{ss} 为 1 秒，通过观察信号的变化，可以获得荧光素酶浓度相关性。图 11 示出测量的结果。随着荧光素酶浓度变高，用于反应的时间常量变小，峰值强度增加。光电二极管的输出的最大变化为 $1.4 mV$ ，通过放大该变化，可以很容易实现模/数转换。

已经证明利用上述的缓冲液 ($10 mM$ Tris-醋酸盐缓冲液)，无线电通信可以正确的读取识别编号。由于测量装置覆有任何保护性薄膜层，如 SiO_2 和 Si_3N_4 ，因此，即使在溶液中，测量装置中的通信功能块也可以正常工作。该测量装置在缓冲液中可实现的通信距离为空气中的 70-80%。

(实施例 11)

图 12 系列示出根据本发明实施例用于执行酶联免疫分析 (EIA) 的过程。图 12A、12B、12C 和 12D 分别示出测量装置、位于光电

二极管上的抗原、位于抗原上的第一抗体、和由酶联反应导致的化学发光。参照作为基本协议的由 F. M. Ausubel, R. Brent, R. B. Kingston, D. D. More, J. G. Seidman, J. A. Smith 和 K. Struhl, John Wiley & Sons 1995 编写的 *Molecular Biology* 第三版中的 *Short Protocols*, 化学和生物发光可用于测量氧活性。在 EIA 技术中, 经常使用吸收或发光。发光可提高灵敏度, 实现高精度的量化抗体和抗原 (Arakawa, H., Maeda, M., 和 Tsuji, A.,: *Anal. Biochem.*, 97, p248 1979 或 Puget, K., Michelson, A. M 和 Thore, A.,: *Anal. Biochem.*, 79, p447, 1997)。在本实施例中, 说明了利用发光氨 (luminor) 和 H_2O_2 的基质溶液通过过氧化物酶用于测量亮度 ($h\nu=425nm$) 的方法。测量装置 100 浸入利用包含 0.05% (w/v) NaN_3 的 PBS 稀释到 0.2-10 $\mu g/ml$ 的抗原溶液中, 在 37°C 下保温 2 小时, 涂上抗原 321。该测量装置在用水清洗两次后, 在室温下浸入加入 1mM EDTA 0.25% (w/v) BSA (牛血清白蛋白) 和 0.05% (w/v) NaN_3 的生理盐水中 30 分钟, 然后用水冲洗三次。利用上述的封闭缓冲液, 将从目标样本中获得的第一抗体 320 (将被分析的目标物) 稀释到 50 μl 。在室温下将该测量装置 100 浸入该溶液中孵育 2 小时, 使第一抗原和抗体彼此反应。将该测量装置 100 用水冲洗三次, 然后在室温下浸入该封闭缓冲液中 10 分钟, 然后用水冲洗三次, 然后再次将水甩干。然后将该测量装置 100 在室温下浸入稀释后的溶液中孵育 2 小时或更长时间, 例如该溶液包含 由过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG 作为第二抗体 322-酶 323 的缀合物 (Olsson T., Brunius, G., Carlsson, H. E., 和 Thore, A.: *J. Immunol* 方法, 25, p127 1979), 然后用水将其冲洗三次。

为了准备基质溶液 324, 将发光氨溶解在 0.1N 的 NaOH 中以获得 0.05M 溶液, 并用 0.2M Tris 缓冲液将其稀释到 0.01M。图 10 所示的结构可用于反应装置和分配器。将相同量的 0.2M Tris 缓冲液

(pH 值 8.5)和 0.01M H₂O₂ 溶液倒入反应装置中。将上述测量装置 100 放入溶液中，并将上述发光氨稀释溶液滴入其中。由图 8 所示的光电二极管检测发光。此时，通过将测量装置 100 浸入包含从不同样本中获得的第一抗原（第一抗原样本不同）的溶液中并测量，可以在相同条件下同时测量很多样本。

（实施例 12）

利用本发明的测量装置 100 可以实现通过如实施例 8 所述将多个测量装置 100 放入一个反应装置中，同时测量很多待测项目，例如在待测基因组上的 SNP 和多个位置的不同类型的蛋白质。此时，必须单独识别多个测量装置检测到的信号，并将它们读入到外部控制单元中。在实施例 1 中，描述了由外部控制单元 206 发送测量装置 100 的识别编号 207，测量装置 100 接收该识别编号 207，并根据与在测量装置 100 中存储的识别编号相匹配的结果发送传感器信息的方法。在该实施例中描述了信号发送/接收的流程。

图 13A 示出当外部控制单元 206 发送目标测量装置 100 的识别编号时，信号发送/接收的流程。该目标测量装置 100 的识别编号由外部控制单元 206 发送到多个测量装置 100。各测量装置将接收到的信号与存储在装置中的识别编号匹配。如果不匹配，则测量装置 100 停止。如果匹配，则将传感器信息发送。当信号由外部控制单元 206 连续发送到测量装置 100 时，该发送的识别编号与存储的识别编号一位一位的进行匹配。如果在任何点不匹配，测量装置 100 都将停止匹配过程。另一方面，如果发送的位与写入各测量装置的识别编号的位连续匹配，则各测量装置继续工作。如果发送的所有位都与存储在装置中的位匹配，则该测量装置将随后发送传感器信息。

图 13B 示出根据本实施例外部控制单元 206 发送信号的特定级，和从包含对应于至外部控制单元 206 的信号级的传感器信息的测量

装置 100 发送识别编号的方法。

(实施例 13)

图 14 示出根据本实施例的功能块的机构，其中在模数转换器 (ADC) 107 转换为数字信号的传感器信息被存储在存储器 190 中，并从测量装置通过信号处理/通信控制模块将其发送。此时，该传感器信息可以只是某一点的一个值，也可以是多个时间点的多个值。装置特定识别编号可存储在存储器中的特定地址处。

通过安装用于临时存储传感器信息的存储器，在多个时间点获得的多个数据可被一起存储和发送。此时，即使测量装置不总是或频繁地与外部控制单元 206 通信，也可以记录在给定时间段中最大、最小和平均值，并将其发送。

(实施例 14)

图 15A 示出根据本发明实施例测量装置 100 的功能块的结构。在该例子中，使用一移位寄存器作为用于记录识别编号的装置。当用于识别编号的位的数目大约为 10 时，该电路与存储器相比可更加容易的配置以纪录并匹配识别编号。

图 15B 示出根据本发明实施例具有一时钟数据分离电路的结构。此时，必须将用于驱动电路的时钟插入到测量装置 100 上的电路块 102 中。最好是测量装置 100 上的电路块 102 的能耗由电磁波、磁场变化或电场变化的装置从外部提供，并简化电路以节能。为了实现这个目的，可由外部控制单元 206 产生时钟，并通过载波装置将其发送到测量装置。在电路功能块 192，将发送的时钟信号和数据信号分离，产生的时钟信号用于驱动单个的电路块。

(实施例 15)

图 16A 示出测量装置 100 上的时钟信号产生。时钟信号由测量装置 100 上的天线接收的电磁波、磁场或电场变化产生。因此，最佳的时钟可为每个测量装置产生。可产生适用于测量装置上的电路

块的时钟。

图 16B 用于说明时钟信号的产生。此时，测量装置 100 上产生的时钟信号中的一些用于驱动传感器。为了测量实施例 6 中所述的微电极之间的阻抗，必须安装一个 AC 或脉冲电源。在这种情况下，插入用于利用天线 101 接收到的电磁波、磁场或电场变化产生时钟的电路 193。在电路 193 产生的时钟用于测量微电极之间的阻抗。由于接收到的电磁波通常为 1MHz 或更高，因此可通过将其分割来获得时钟。或者，可利用实施例 1 中所述的 DC 电源中的振荡器来产生时钟。

(实施例 16)

图 17 示出安装元件用以制造测量装置 100 的流程。为安装在测量装置上的电路使用 CMOS 可实现高集成度和节能。因此，CMOS 安装过程非常关键。图 15 示出根据本发明实施例利用如实施例 8 中所述的光电二极管作为传感器时，装配测量装置的过程的例子。在一个硅基板上形成一元件分离区域，安装光电二极管和 MOSFET，布线，最后覆盖保护薄膜。

当使用实施例 6 所述的 FET 结构的传感器时，可以利用适用于探针固定的材料装配电路的通用 CMOS 栅极电极部分，这样该栅极电极部分可在不需保护膜的情况下与包含目标物的溶液直接接触。

在对第二层和第三层进行金属喷镀的过程中形成天线 101（过程编号 8）。如果需要在 2-3 层或更多层上进行金属喷镀以制造 MOSFET 电路，则在另一加工步骤形成跨接这些层的天线。导电层，例如测量装置 100 上的元件装配和金属喷镀部分中没有磁力线穿过。因此，为了形成该天线，要控制中间层绝缘膜的厚度，使磁力线可穿过该薄膜从测量装置 100 中透射。

(实施例 17)

图 18 示出用于同时测量很多样本的样本/试剂分配器和一外部

天线的结构。在本说明书中，说明了具有有利于实现小型测量装置的特征的实施例。这些实施例可很容易用于可处理很多样本的大型系统中去。通过将本发明的测量装置放入标准滴定板 334 上的反应装置中，其中还有很多样本和滴入试剂，可以进行杂交、亲和力结合和发光反应。这些反应可通过测量装置上的传感器来检测，传感器信息可由各反应装置的外部天线读出。

（实施例 18）

图 19A 示出根据本发明实施例用于测量多个试管 334 中的样本的测量系统。用于测量样本的方法与实施例 14 相同。下面说明外部天线的设计。图 19B 示出天线设计的例子，其中将多个天线以同一方向紧密的排列。这种设计可使天线与处于试管中的多个垂直位置的测量装置 100 高效的通信。图 19C 示出天线在不同方向上围绕试管排列的设计。该设计可使天线与置于多个方向上的试管 334 中的溶液中的测量装置 100 高效的通信。例如，如果外部天线在三个方向排列，且彼此交叉，则即使测量装置 100 朝向一不同方向，测量装置 100 也可与外部天线高效的通信。

（实施例 19）

通常，如果测量装置 100 朝向不同方向，则在与外部天线耦合中会出现损耗，允许的通信距离也缩短。为了避免这个问题，实施例 19 希望确保通信的稳定。如图 20A 和 20B 所示，将反应装置 330 的底部设计为具有一平坦区域，这样当将多个测量装置放入反应装置 330 时，可使它们不重叠的分散在底部。外部天线排列在一个平面上，该平面位于反应装置的底部下面，并平行于该底部。此时，安装一用于向基板提供机械振动的振荡器，基板上形成外部天线。图 20A 示出的设计中，振荡器 342 安装在反应装置的下面，图 20B 示出的设计中，振荡器 343 安装在和反应装置底部相同的水平面上。通过向反应装置施加振动，测量装置 100 不会重叠，它们的芯片侧

面向反应装置的底部，确保了外部天线和测量装置之间的稳定通信。

通过将上面形成有测量装置 100 的传感器、电路和天线的元件形成区域设计为正方形，且使该区域的一个侧边和厚度的尺寸之间的比率为 5 或更大（例如， $500\ \mu\text{m}\times 500\ \mu\text{m}$ ，厚度为 $100\ \mu\text{m}$ 或更小），可以显著的降低芯片侧面向反应装置的底部的可能性。

上述加入的振荡器还具有其他理想的效果，即加速固定在测量装置上的探针和目标物之间的反应。通过振动实现的良好搅拌和分子运动速率的增加使反应可在更短的时间内完成。

（实施例 20）

下面说明根据本发明一个方面的测量系统的结构。图 21A 为系统的外观，图 21B 示出在一屏蔽盒 350 中的试剂分配器 337、包含样本溶液和测量装置的反应装置（微滴定板）340 以及集成的外部天线 336 的结构。为了确保外部控制单元和测量装置之间的信息通信和能量传输，使用了电磁波、磁场或电场变化。此时，必须采取任何可以防止电磁波扩散到周围区域的措施。为了实现该目的，将被认为是电磁波扩散源的部分置入屏蔽盒中。由于在这种结构中，电磁波不会泄漏入周围系统区域，从外部天线向反应装置中的测量装置 100 提供的足够的能量，从而确保可以产生建立稳定通信所需的电磁波、磁场或电场变化的强度级。

根据上述本发明实施例，利用该小型测量系统和少量的样本可以在较短时间内完成测量。即，可实现一简单和快速的测量系统。另外，该探针可以均匀的固定在测量装置上，且很容易选择适用于不同测量的探针。在一个反应装置中可以同时测量多个目标物材料。在彼此不接触的情况下，测量装置和外部控制单元之间可发送/接收测量装置的传感器信息和识别编号。

本发明还具有下面特征。

（1）一种生物和化学样本测量装置，其中在一基板上形成测量装

置，对该基板进行表面处理以固定一探针，将特定的探针固定在该基板上，安装一用于检测探针捕获的目标物的传感器，并装配一结构，该机构用于确定被捕获的目标物是否存在或它的量，并数字化该测量的值，再利用电磁波、磁场变化或电场变化的装置将数字化的测量值发送到外部单元，一识别编号存储在测量装置中，通过该识别编号可以识别特定的测量装置和探针类型。

(2) 如(1)中所述的生物和化学样本测量装置，其中探针为抗原、抗体、核酸以及任何类型的蛋白质中的任何一个，它可作为目标物被检测。

(3) 一种生物和化学样本检测装置，其中在该测量装置上安装有用于检测温度、压力、离子浓度或糖的传感器，装配有一机构，该机构用于数字化来自传感器的信号，再利用电磁波、磁场变化或电场变化的装置将数字化的信号发送到外部单元，一识别编号存储在测量装置中，通过该识别编号可以识别特定的测量装置和探针类型。

(4) 如(1)或(3)中所述的生物和化学样本测量装置，其中发送/接收、检测和控制发送/接收电磁波、磁场或电场变化的功能块装配在相同的半导体基板上，该功能块用于感应、传感器信号处理、识别编号纪录和与外部单元进行信号传输和信息通信。

(5) 如(1)或(3)中所述的生物和化学样本测量装置，其中一用于发送/接收电磁波的天线形成在与(4)中所述的用于感应、传感器信号处理、识别编号纪录和与外部单元进行信号传输和信息通信，控制发送/接收电磁波、磁场或电场变化的功能块相同的半导体基板上，包括该天线的测量装置外形上的两个最远点之间的距离在3.0mm内。

(6) 如(1)或(3)中所述的生物和化学样本测量装置，其中由(4)中所述的用于感应、传感器信号处理、识别编号纪录和与外部单元进行信号传输和信息通信，控制发送/接收电磁波、磁场或电场

变化的功能块所耗的能量 由外部的电磁波、磁场或电场变化来提供，并通过（5）所述的天线接收。

（7）如（1）或（3）中所述的生物和化学样本测量装置，其中半导体、玻璃或陶瓷基板可作为基板材料，对各测量装置，在该基板上安装（4）所述的功能块。

（8）如（2）所述的生物和化学样本测量装置，其中安装有一场效应管（下面简称为 FET），通过将探针固定在 FET 的栅极，并根据探针和目标物之间的结合/不结合，检测晶体管的源极和漏极之间的导电率，判断特定结合是否存在。

（9）一种生物和化学样本测量装置，其中通过将分离的电极插入溶液中、在该电极上固定一探针、根据该探针和目标物之间的结合/不结合、观察电极之间的阻抗变化以识别捕获的目标物是否存在或确定它的量，来确定是否存在特定结合。

（10）如（2）所述的生物和化学样本测量装置，其中当投入与探针特定结合的材料、和对氧化和还原过程起主导作用且选择性的只与特定结合位置结合的分子时，传感器电化学的检测是否存在特定结合，并将检测到的数据作为电信号通过安装在芯片上的信息通信装置发送到外部控制单元中。

（11）如（2）所述的生物和化学样本测量系统，包括一作为传感器的光电二极管，该光电二极管检测是否存在特定结合。

（12）如（1）或（3）所述的生物和化学样本测量装置，包括一用于临时存储数字化的测量信号的存储区域，信号数据从该存储区域中读出并被传送到外部单元。

（13）如（1）或（3）所述的生物和化学样本测量装置，其中通过一参考一特定参考信号的比较器或一模/数转换器，将安装在半导体装置上的传感器测量到的模拟信号数字化为数字数据，将该数字数据写入用于临时存储的存储区域中，并从该存储区域中读出以便传

输到外部单元中。

(14) 一种使用(1)或(3)所述的生物和化学样本测量装置的生物和化学样本测量工具套件,其中该套件包括多个生物和化学测量装置,基板的表面被处理以固定探针,每个测量装置上固定多种探针,在测量装置中存储一可识别特定测量装置和固定的探针类型的识别编号。

(15) 如(1)、(3)和(14)中所述的生物和化学样本测量工具套件,其中将上面固定有作为探针的任何抗原、抗体、核酸或任何蛋白质的任何测量装置和上面安装有用于感应温度、压力、离子浓度或糖的传感器的任何测量装置集成在一起。

(16) 一种使用生物和化学样本测量的系统,包括多个生物和化学样本测量装置和一个用于放入这些测量装置和样本的反应装置,其中生物和化学样本测量装置包括特定的探针、传感器、用于信息通信的装置和用于记录可识别探针类型的识别编号的装置,固定有多种探针,当样本溶液加入反应装置时,传感器电检测是否存在特定结合,外部控制单元通过信息通信装置利用电磁波、磁场变化或电场变化的装置与测量装置进行信息通信。

(17) 一种生物和化学样本测量系统,其中当将(16)所述的生物和化学样本测量装置放入包含生物或化学样本的反应装置中时,捕获目标物,并检测捕获信号,然后将测量信号发送到外部控制单元。

(18) 一种生物和化学样本测量系统,其中当将(1)或(3)所述的多个生物和化学样本测量装置放入包含生物或化学样本的反应装置中时,当从外部单元发送一特定的第一识别编号,测量装置接收到该第一识别编号,并将其与内部存储的自身的识别编号匹配,如果匹配,则其识别编号与接收到的识别编号匹配的测量装置上的传感器将测量结果发送到外部发送器/接收器,该外部发送器/接收器发送一第二识别编号,具有匹配的识别编号的测量装置将测量结果发

送到外部发送器/接收器，然后重复该过程。

(19) 一种生物和化学样本测量系统，其中当将(1)或(3)所述的多个生物和化学样本测量装置放入包含生物或化学样本的反应装置中时，外部控制单元发送一个用于指定一特定信号级的信号，该测量装置接收到该信号，并将其与它上面的传感器中内部存储的信号级匹配，如果匹配，则将具有匹配的信号级的识别编号发送到外部发送器/接收器，或者如果检测到多个信号级，则外部控制单元顺序发送对应不同信号级的信号，然后具有与这些信号级相关的传感器信号的测量装置将它们自己的识别编号发送到外部控制单元。

(20) 一种生物和化学样本测量系统，其中该测量系统在(1)或(3)中所述的测量装置和一外部控制单元之间进行信号通信，该外部控制单元产生一时钟信号，识别编号的位在与时钟信号同步的传输信号上被顺序发送。

(21) 一种生物和化学样本测量系统，包括一反应装置和一外部控制单元，该反应装置中具有(1)或(3)所述的生物和化学样本测量装置，其中用于在与一外部控制单元连接的测量装置和该外部控制单元之间发送/接收的天线被放置在与测量装置的箱体相同的箱体中，该箱体具有电磁屏蔽功能。

(22) 一种生物和化学样本测量系统，其中(21)中所述的盒体的电磁屏蔽功能可将与外部控制单元连接的天线发射的电磁波在箱体外部衰减到1/1000或更小。

(23) 一种生物和化学样本测量系统，其中(1)或(3)种所述的生物和化学样本测量装置放入多个反应装置，该系统通过一与该外部控制单元连接的相同天线或对应各反应装置的多个天线，与所述多个反应装置中的测量装置进行信息通信。

一种使用了(15)所述的生物和化学样本测量工具套件的生物和化学样本测量系统，包括一温度调节加热器和一压电元件或一离子浓

度调节分配器，还包括一装置，该装置用于利用权利要求 3 所述的放入反应装置中的生物和化学样本测量装置以固定时间间隔监视温度、pH 值、离子浓度中的任一个，并控制温度调节加热器和压电元件或离子浓度调节分配器，从而将样本保持在最佳温度或最佳离子浓度级。

在前面的说明中，利用特定实施例对本发明进行了说明。但是，在不脱离本发明精神和范围的前提下，可以对其进行多种修改和变化。相应的，说明书和附图只是示意性的并不进行限定。

序列列表

<110> 日立公司 (HITACHI, LTD.)

<120>用于检查生物和化学物质的设备

<130>H02011831A

<140>日本

<160>6

<210>1

<211>29

<212>DNA

<213>人工序列

<220>

<223>DNA 探针

<400>1

caggacaggc acaaacacgc acctcaa

<210>2

<211>52

<212>DNA

<213>人工序列

<220>

<223>DNA 探针

<400>2

aacagctttg aggtgcgtgt ttgtgcctgt cctggggaga gaccggcgca ca

<210>3

<211>95

<212>DNA

<213>人工序列

<220>

<223>DNA 探针

<400>3

ctttcttgcg gagattctct tcctctgtgc gccggtctct cccaggacag

gcacaaacac gcacc

tcaaa gctgttccgt cccagtagat tacca

<210>4

<211>95

<212>DNA

<213>人工序列

<220>

<223>DNA 探针

<400>4

ctttcttgcg gagattctct tcctctgtgc gccggtctct cccaggacag
gcactaac
ac gcacctcaaa gctgttccgt cccagtagat tcca

<210>5

<211>22

<212>DNA

<213>人工序列

<220>

<223>DNA 探针

<400>5

aacagatttg aggtgcgtga tt

<210>6

<211>22

<212>DNA

<213>人工序列

<220>

<223>DNA 探针

<400>6

aacagctttg aggtgcgtga ta

图1A

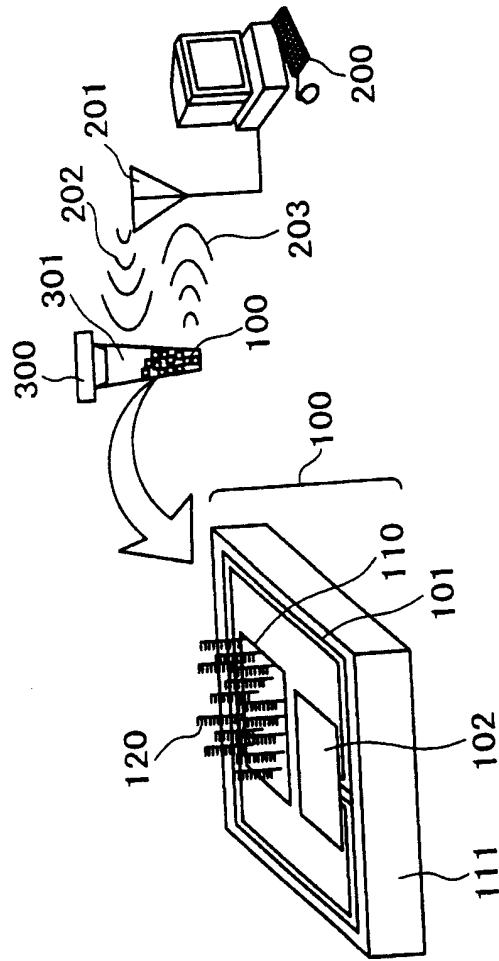


图1B

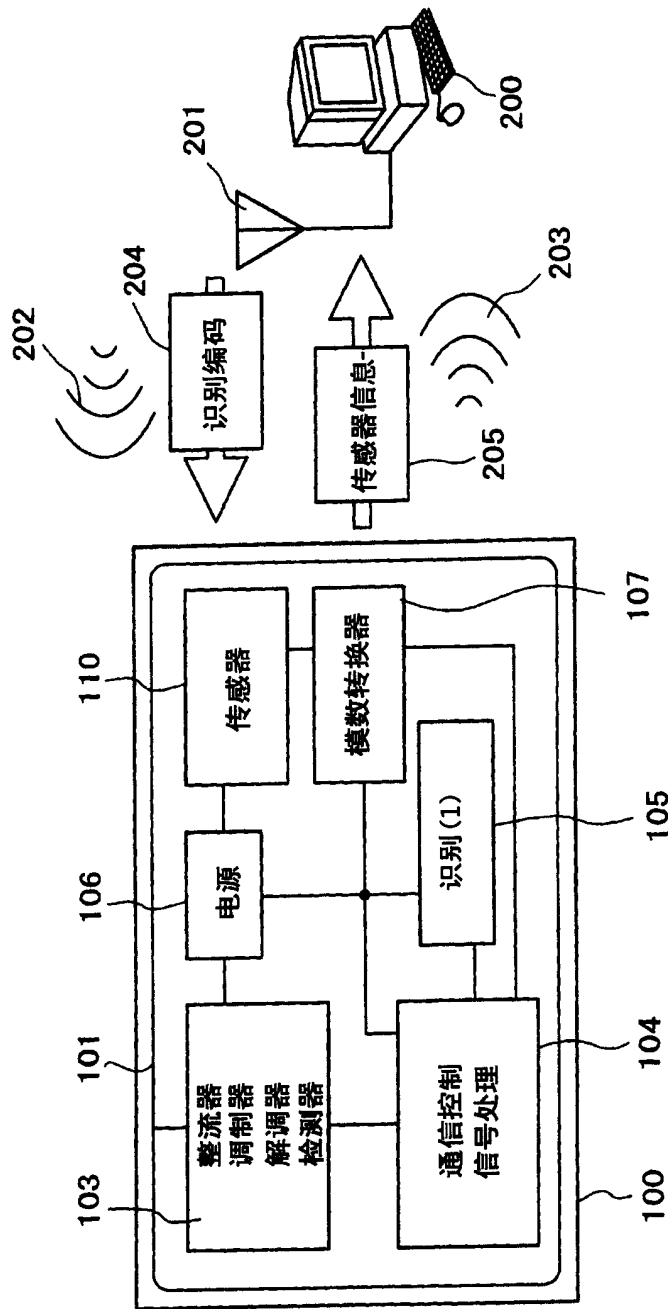


图2A

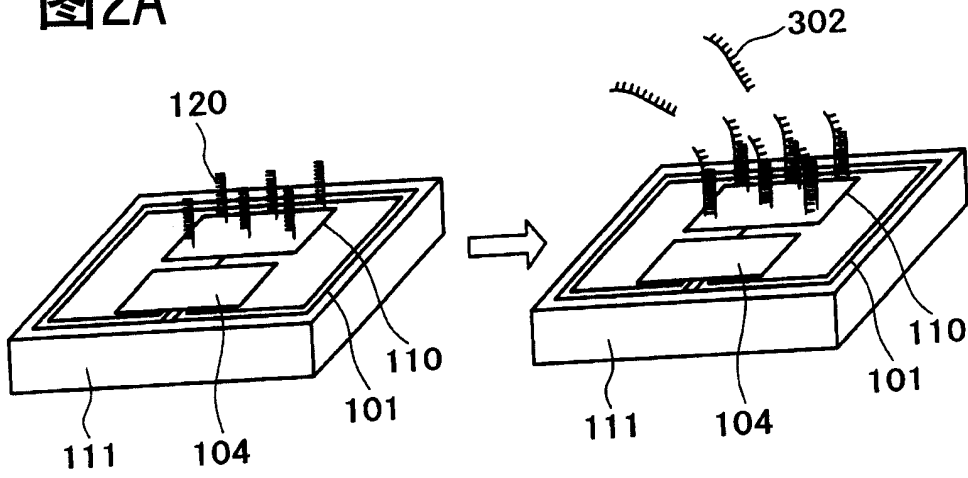


图2B

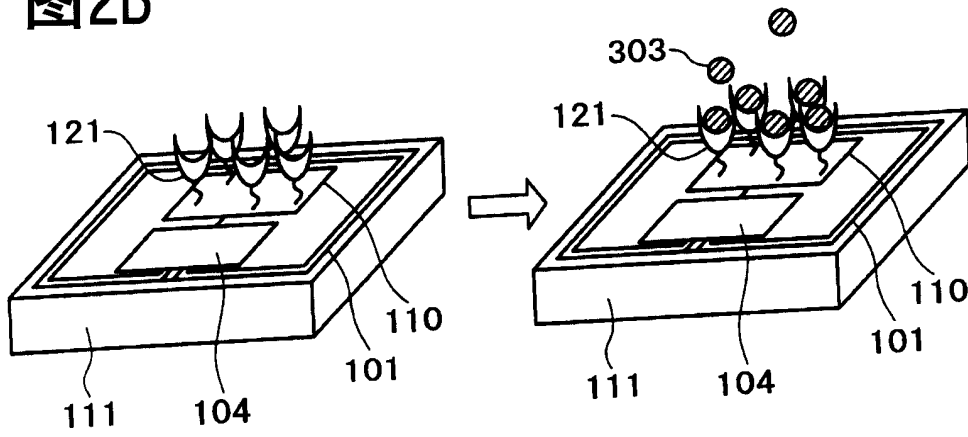


图2C

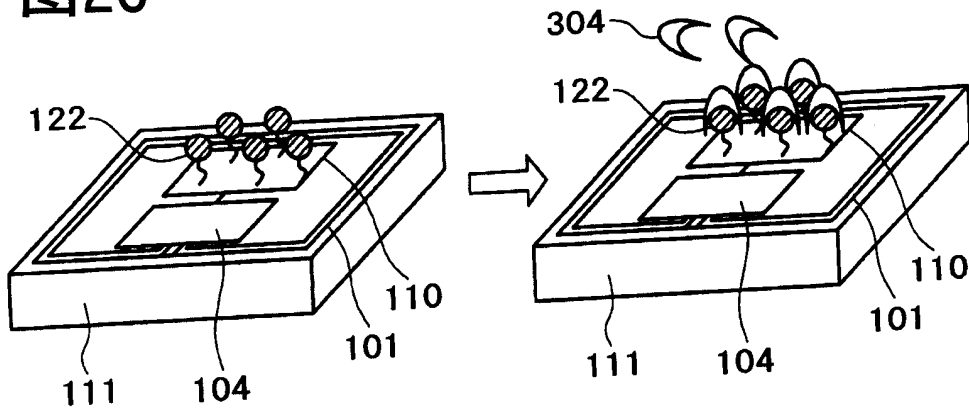
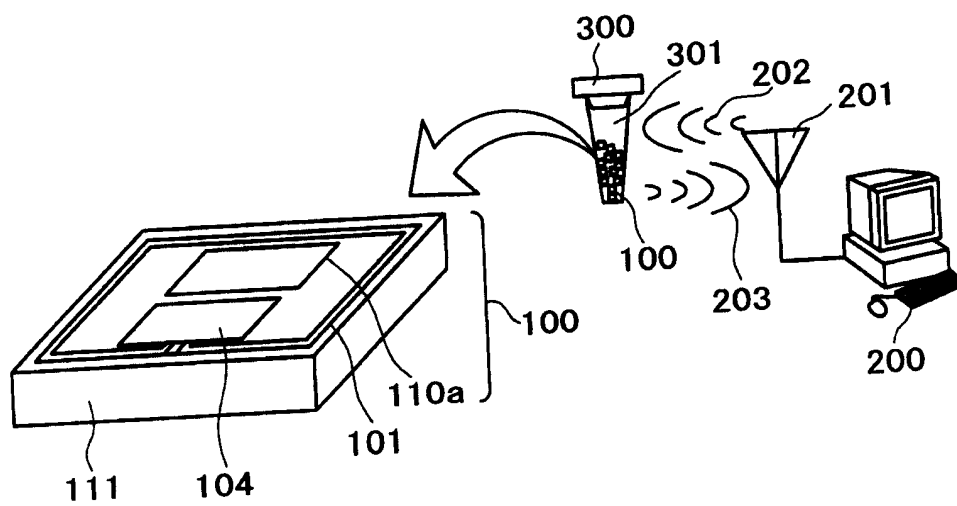


图3



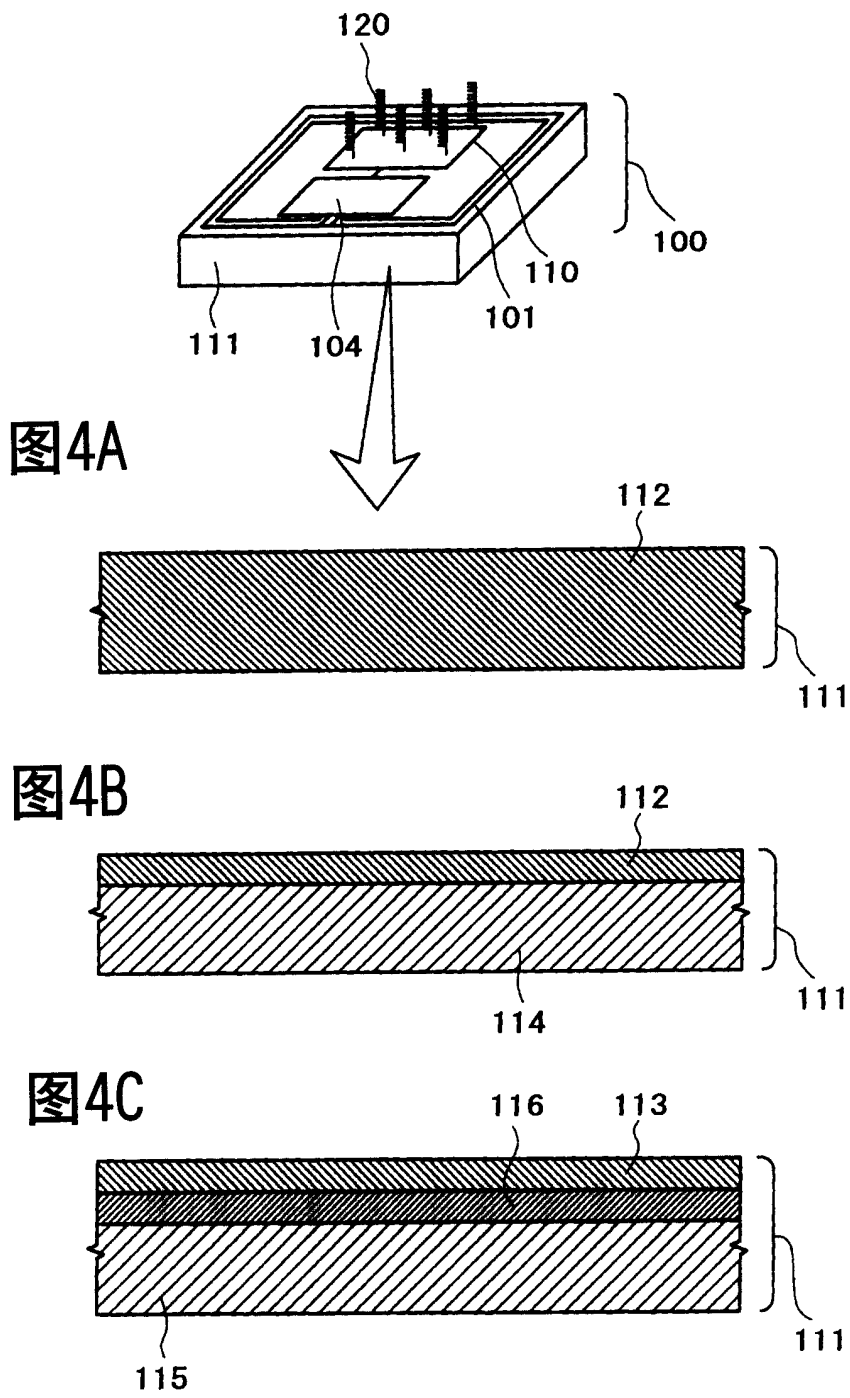


图5A

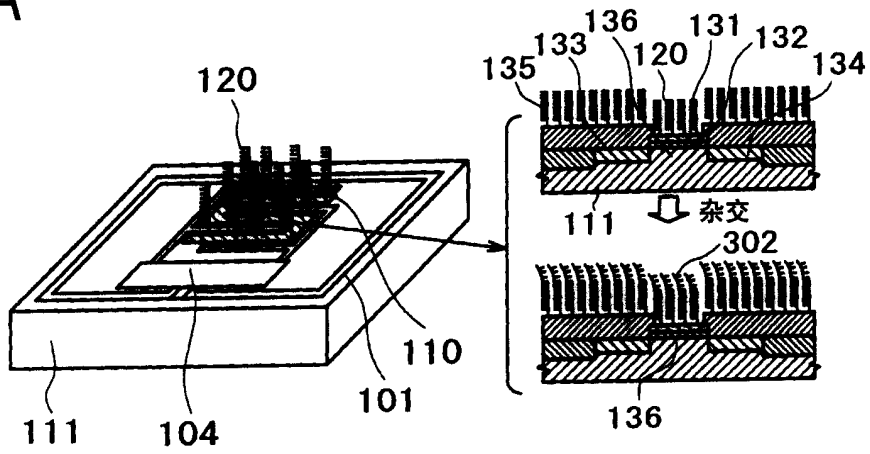


图5B

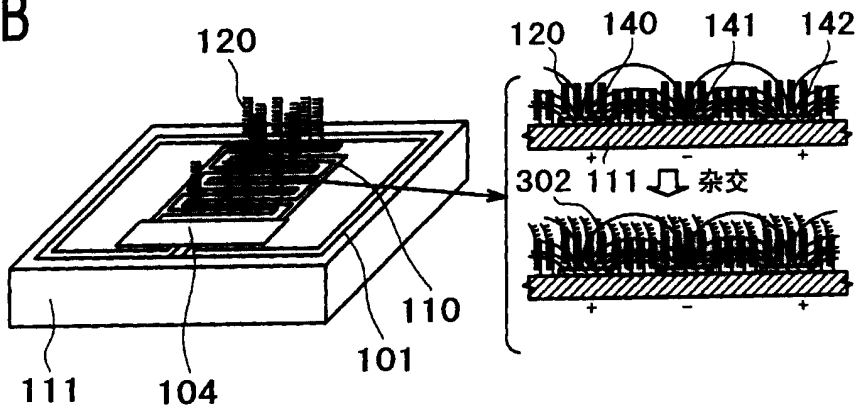


图5C

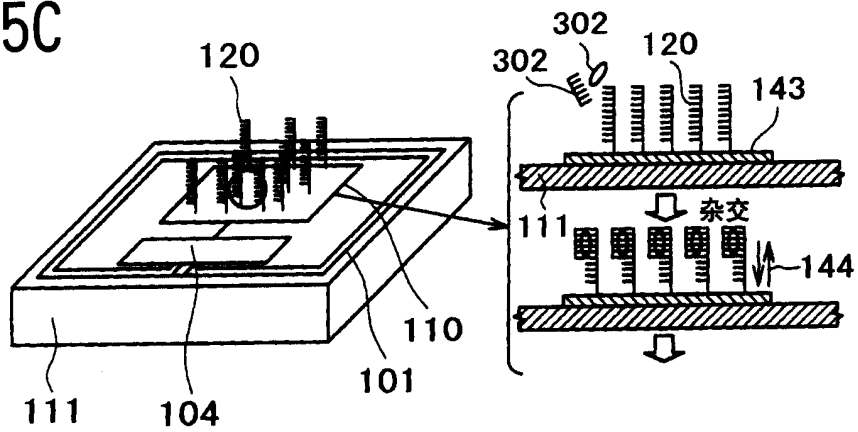


图6A

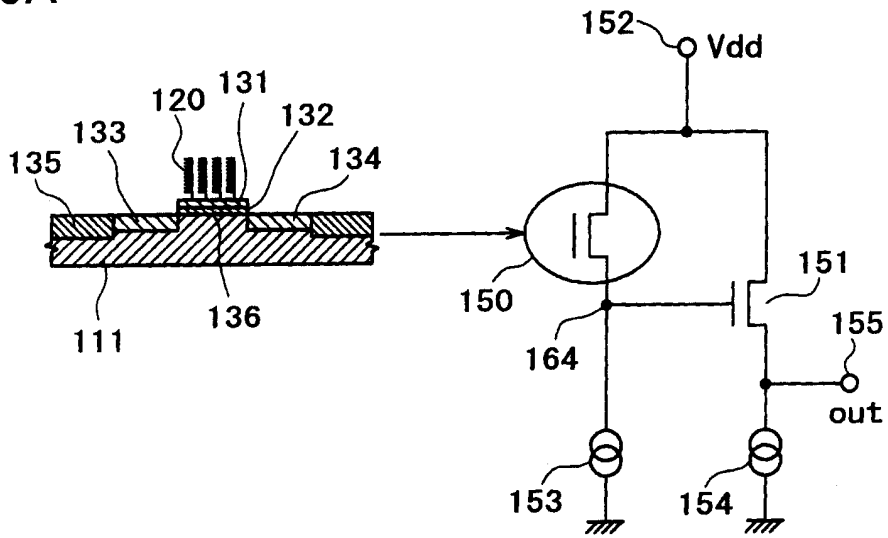


图6B

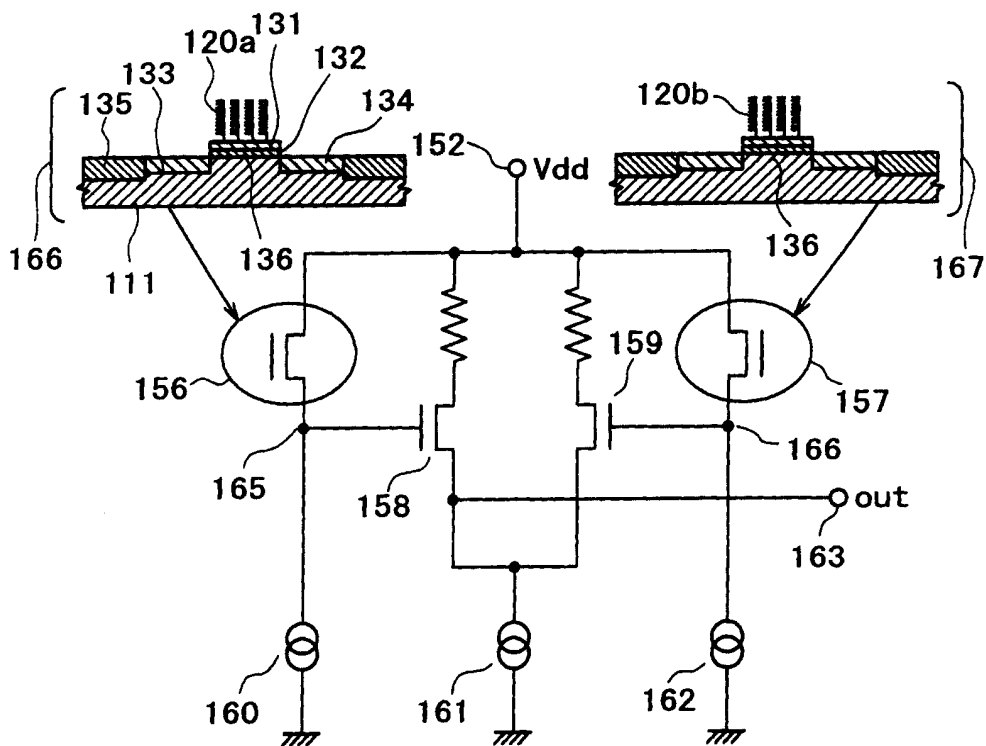


图7A

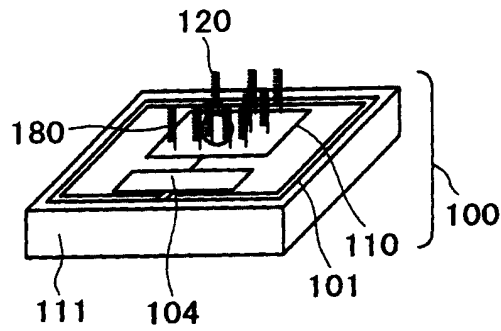


图7B

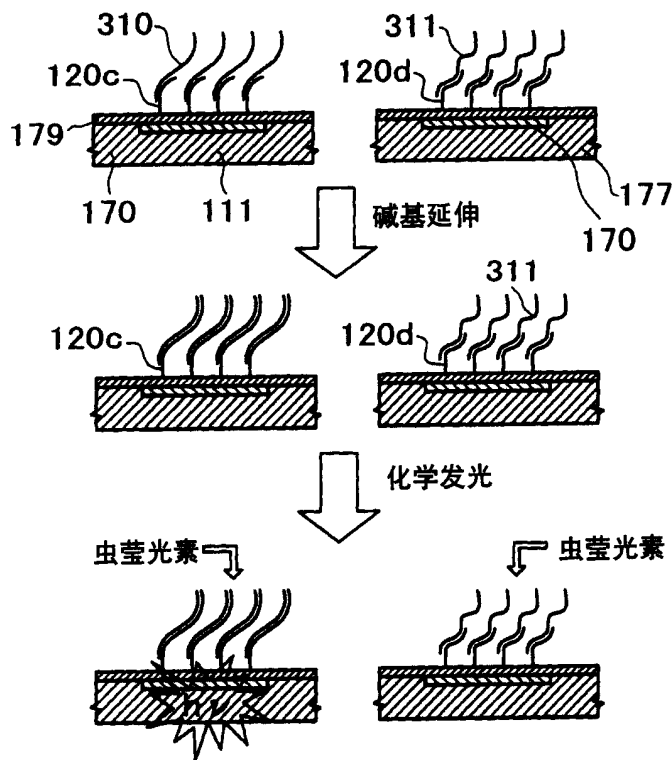


图7C

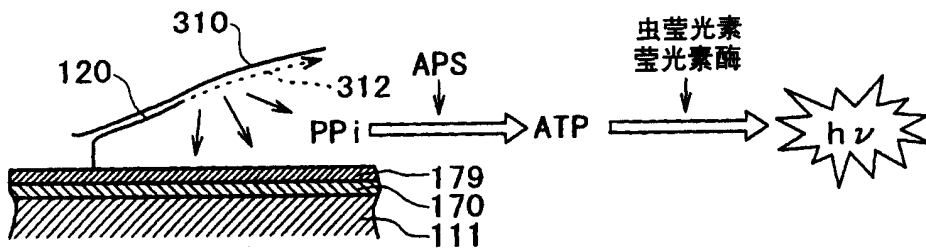


图8A

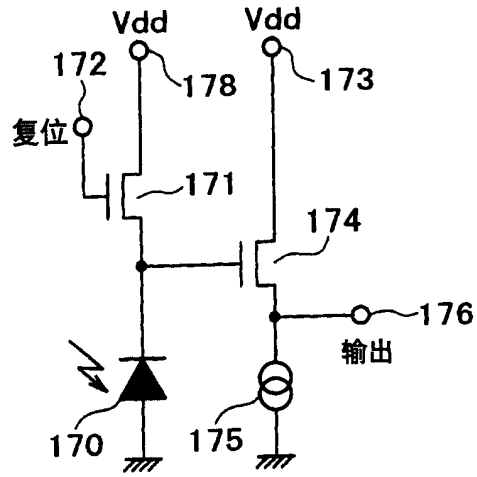


图8B

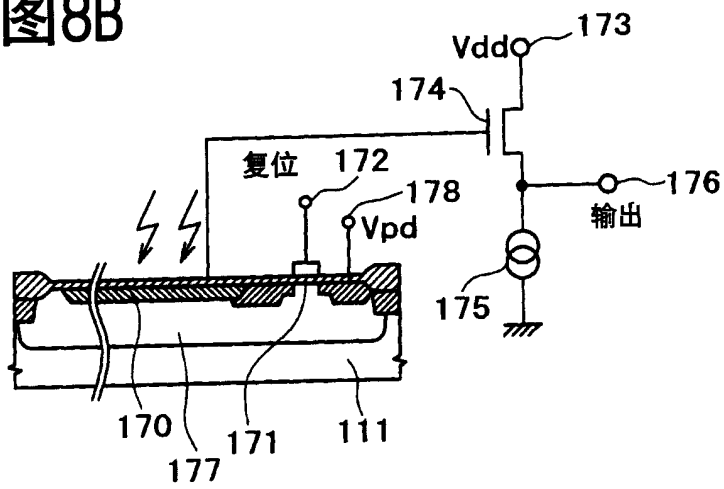


图9A

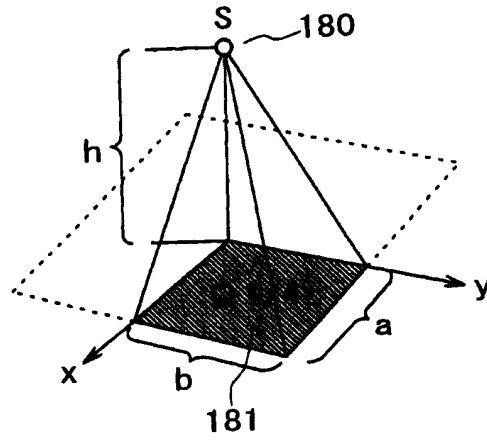


图9B

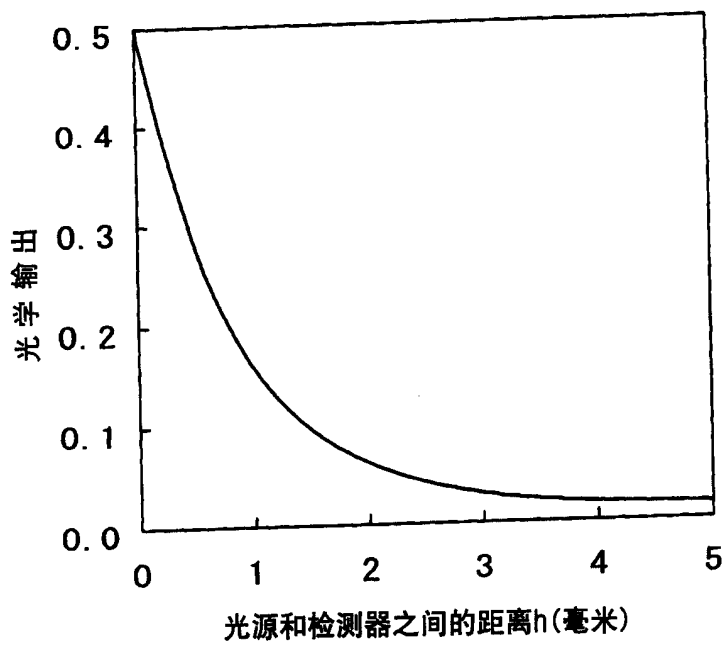


图10A

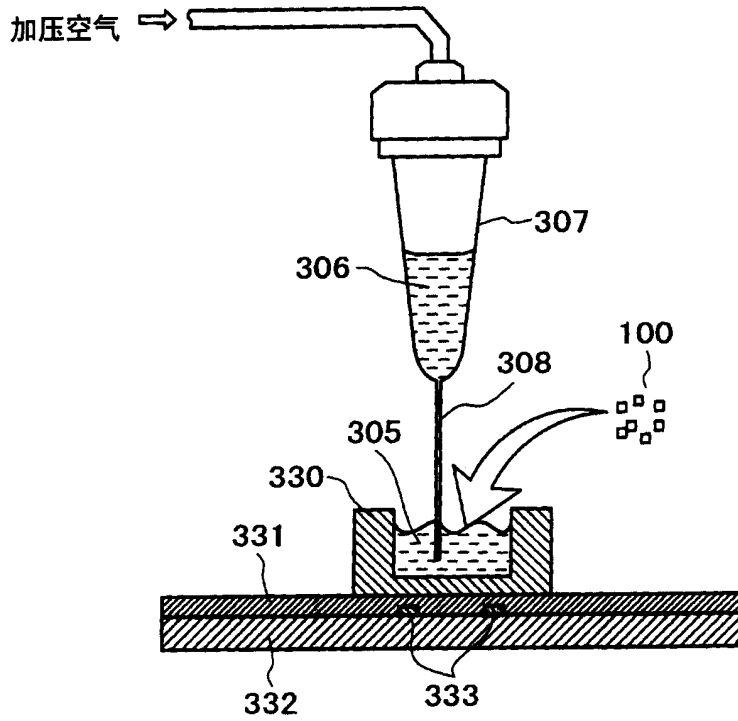


图10B

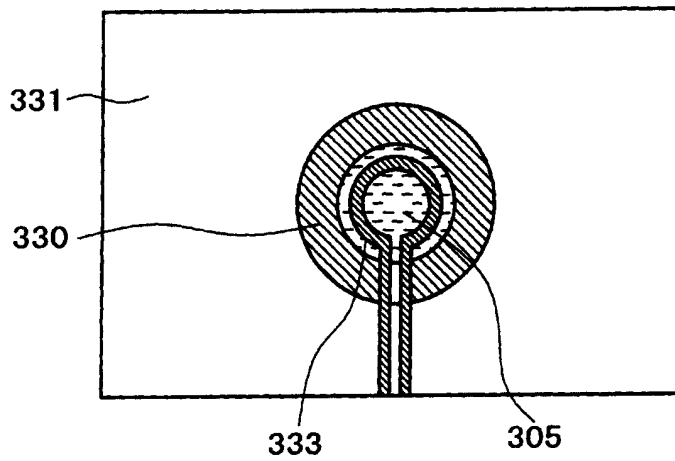


图11

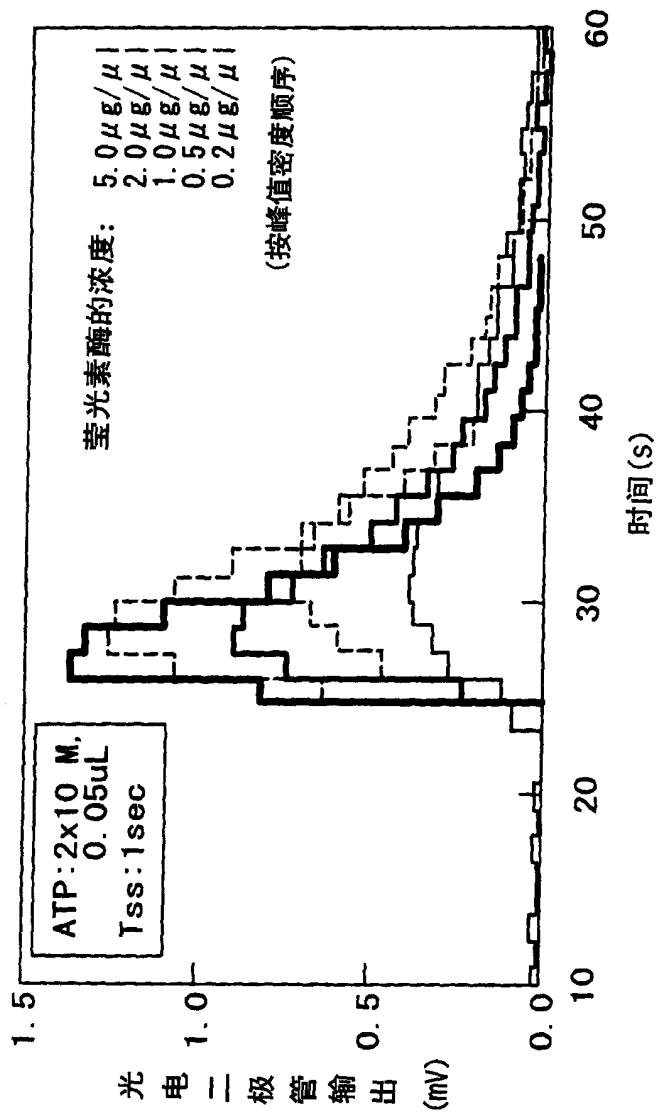


图12A

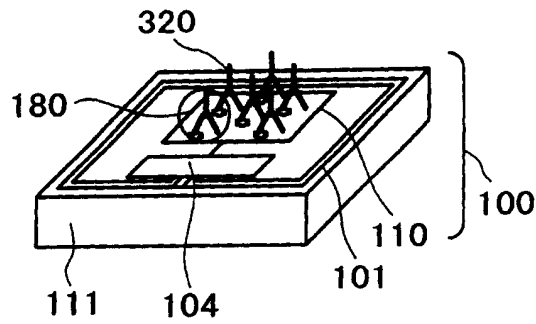


图12B

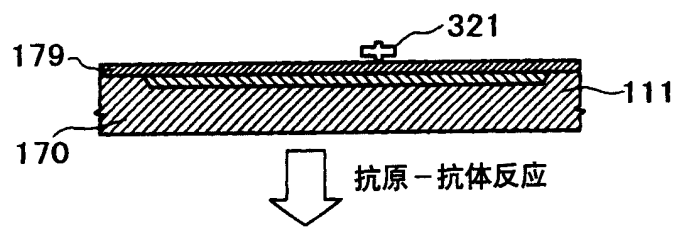


图12C

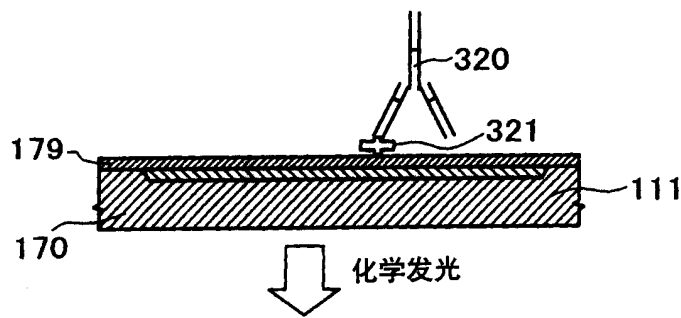


图12D

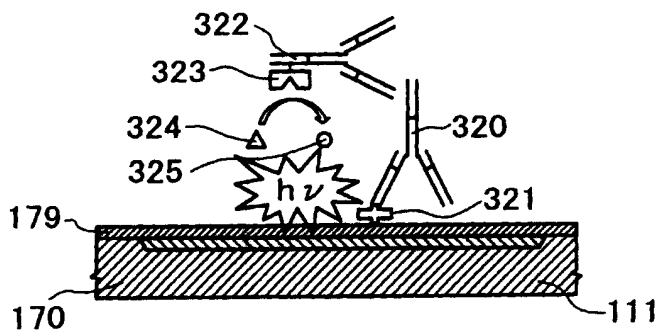


图13A

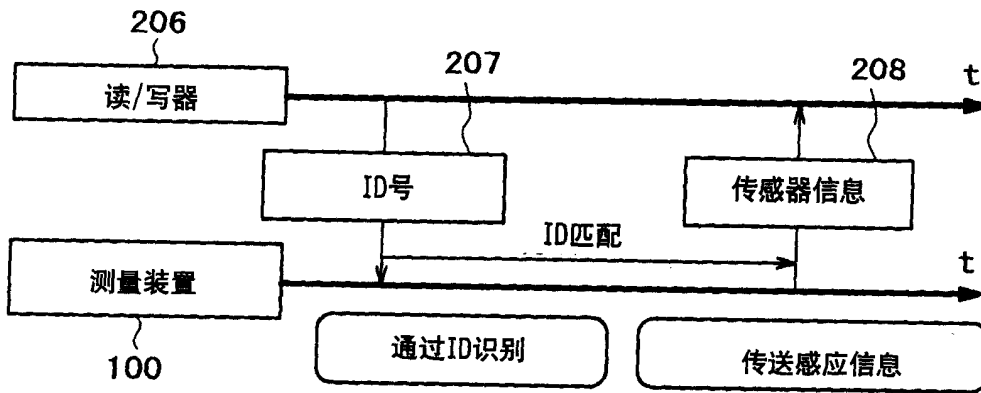


图13B

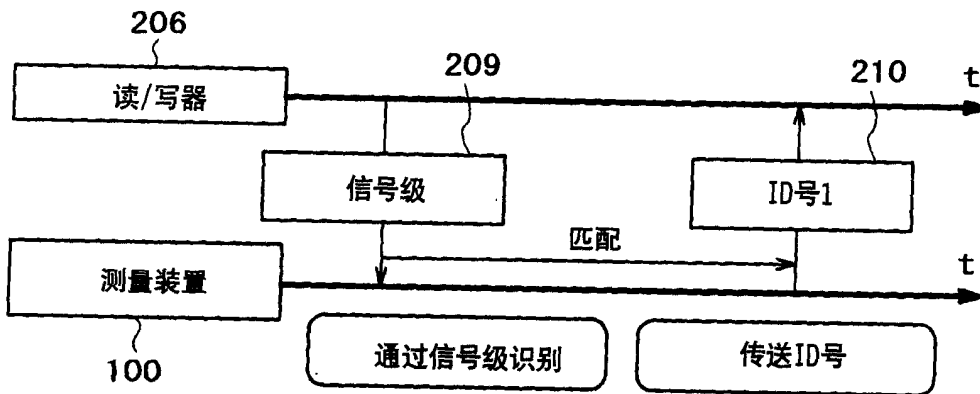


图14

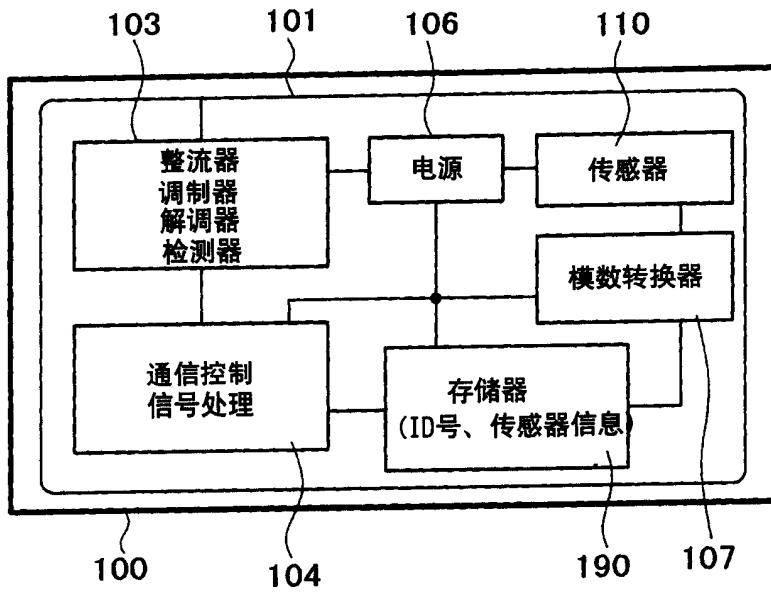


图15A

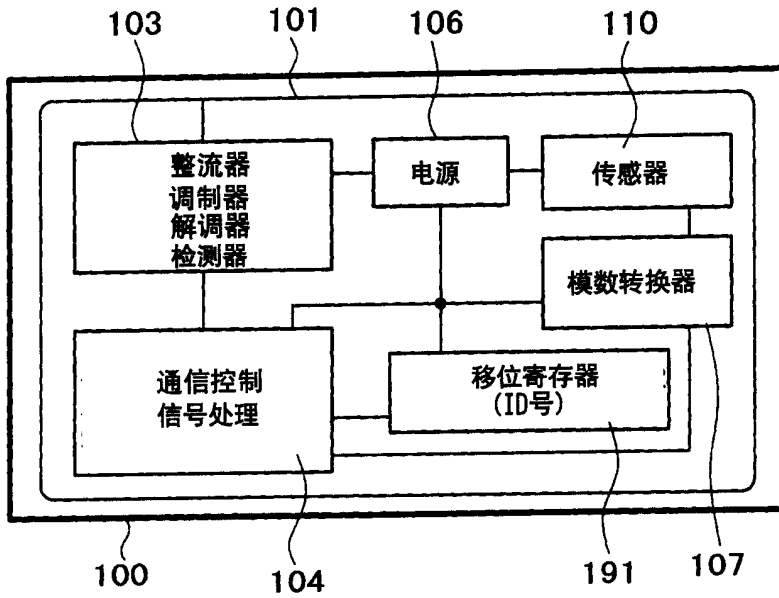


图15B

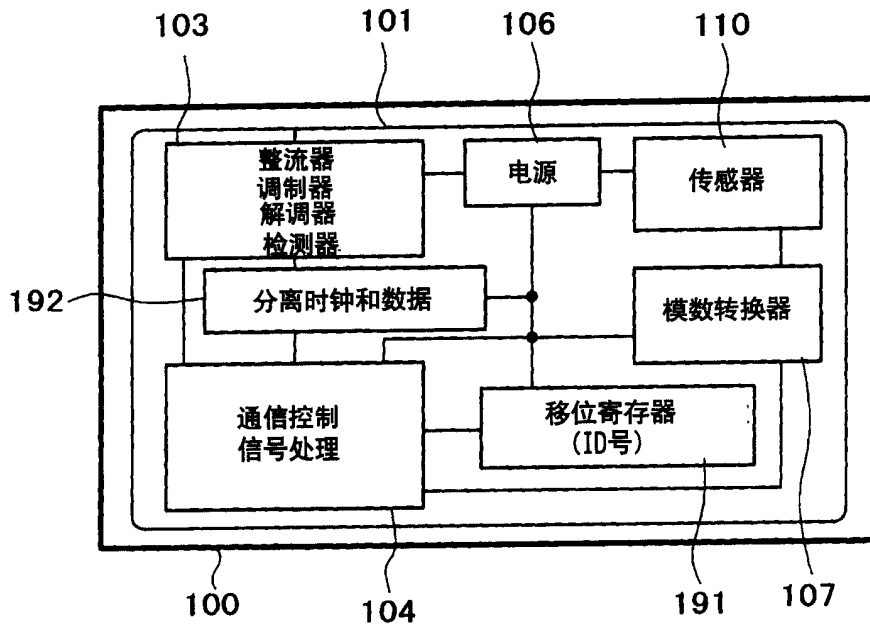


图16A

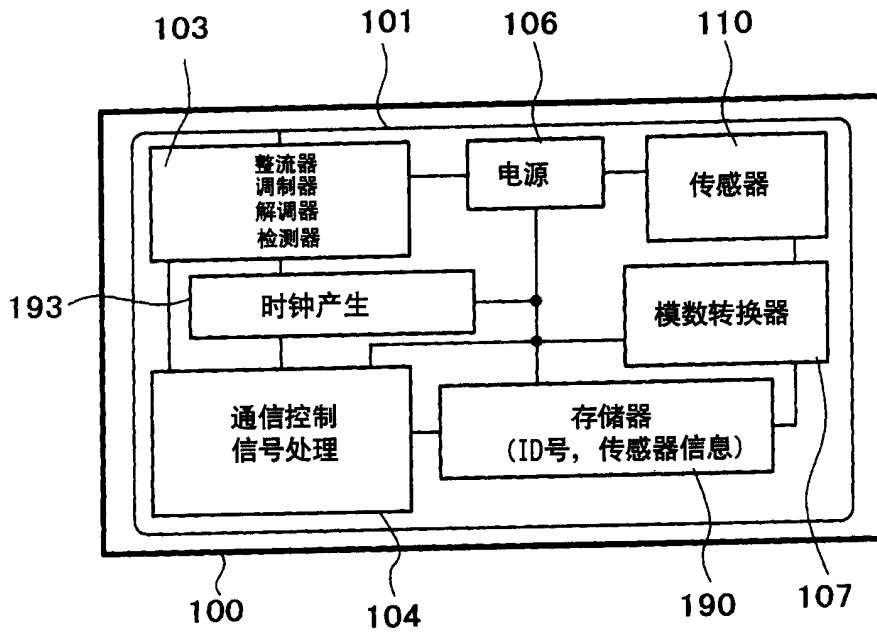


图16B

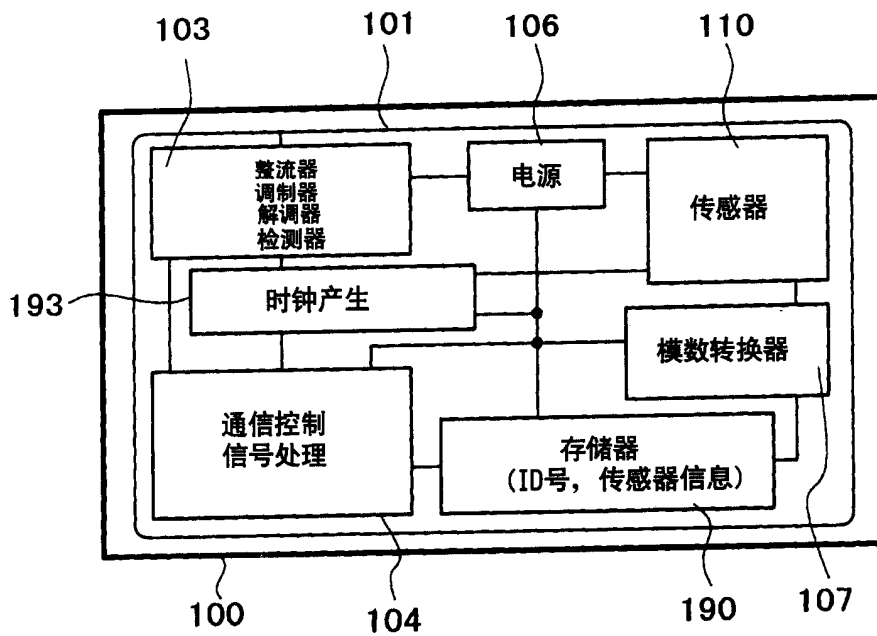


图17

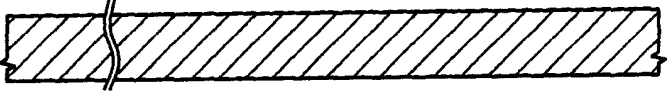






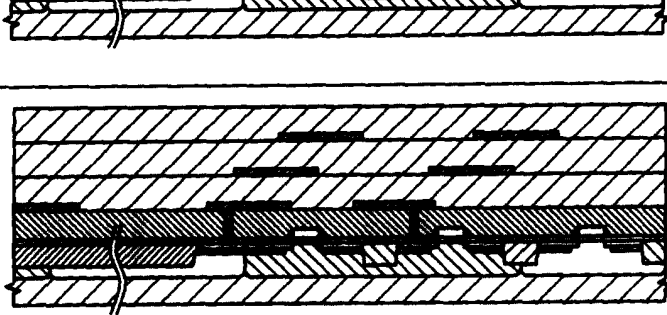
编号	制造过程	横截面
1	硅晶片	
2	绝缘	
3	光电二极管发射极散射	
4	栅极氧化物 MOS vth控制	
5	多硅沉积 MOS栅极形成	
6	MOS漏极和源极	
7	第一金属喷镀	
8	第二、第三金属 喷镀和钝化	 <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 5px;"> 光电二极管 n沟道MOS p沟道MOS </div>
9	PAD	

图18

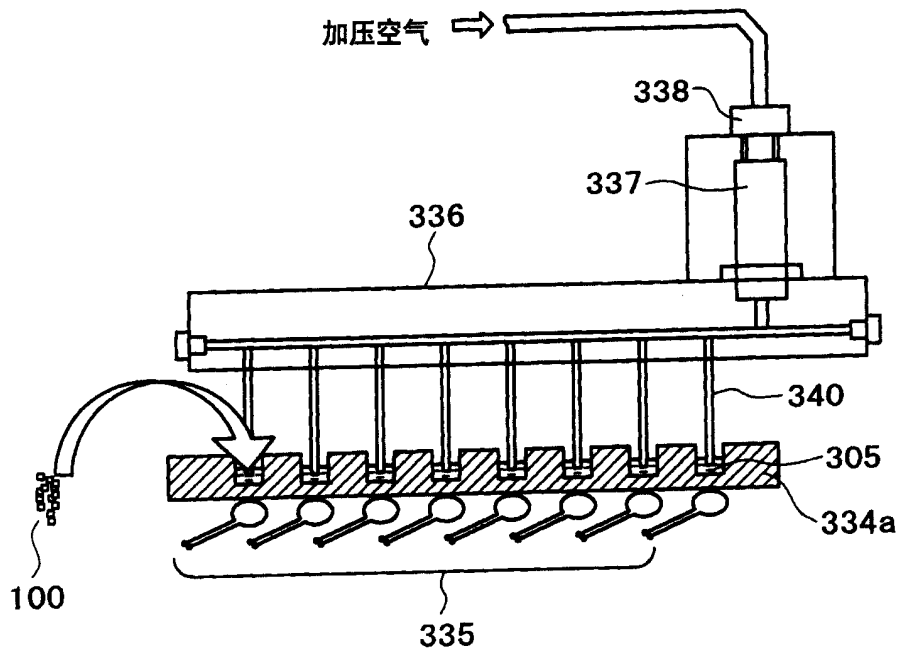


图19A

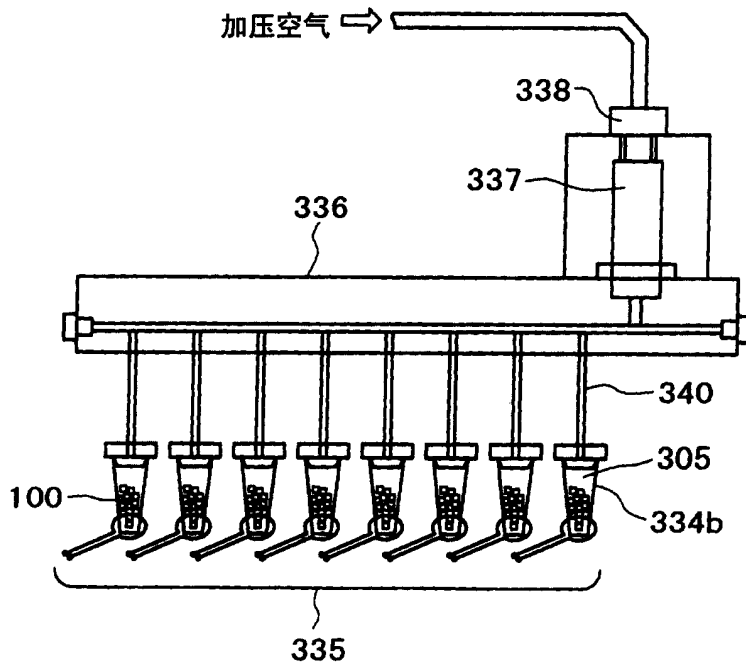


图19B

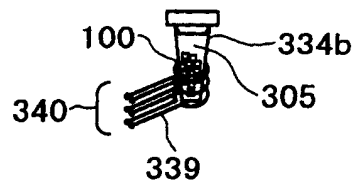


图19C

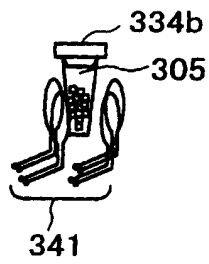


图20A

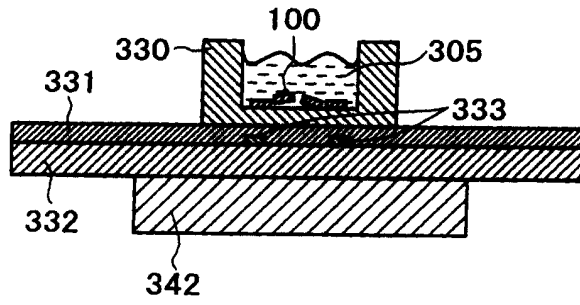


图20B

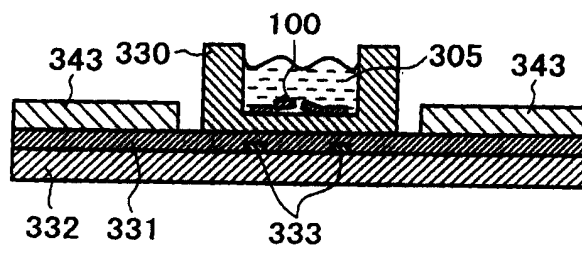


图21A

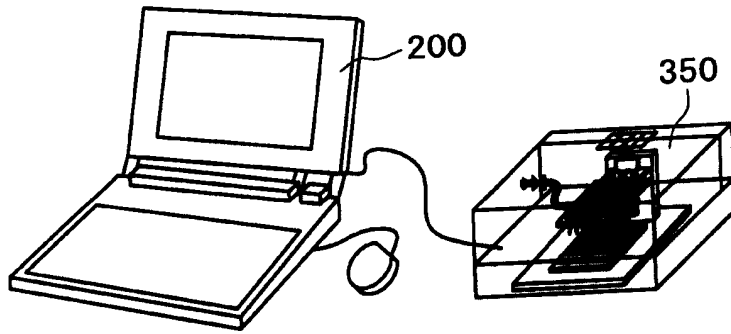


图21B

