



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103109186 B

(45) 授权公告日 2016.06.22

(21) 申请号 201180041957.5

G01N 27/26(2006.01)

(22) 申请日 2011.06.30

C12Q 1/68(2006.01)

G01N 35/00(2006.01)

(30) 优先权数据

61/360,041 2010.06.30 US

61/389,960 2010.10.05 US

61/430,641 2011.01.07 US

61/467,097 2011.03.24 US

61/498,954 2011.06.20 US

(56) 对比文件

WO 2010044932 A2, 2010.04.22,

CN 1874720 A, 2006.12.06,

CN 1278421 A, 2001.01.03,

WO 2005003715 A2, 2005.01.13,

JP 2007052774 A, 2007.03.01,

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2013.02.28

审查员 胡晓佳

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2011/042637 2011.06.30

(87) PCT国际申请的公布数据

W02012/003348 EN 2012.01.05

(73) 专利权人 安派科生物医学科技有限公司

地址 维尔京群岛托尔托拉

(72) 发明人 俞昌 杜学东 俞和

(74) 专利代理机构 上海翰鸿律师事务所 31246

代理人 李佳铭

(51) Int. Cl.

G01N 33/53(2006.01)

权利要求书4页 说明书38页 附图44页

(54) 发明名称

疾病检测仪

(57) 摘要

特别的,本发明提供了一种疾病检测的仪器,包含生物样品输送系统,检测器件和探测器件。所述检测器件和探测器件包含一种微型器件,支持微型器件的衬底,接触待测生物样品的微型器件,能够测量生物材料在微观尺度的电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学或力学性质。

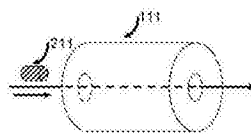


图 1(a)

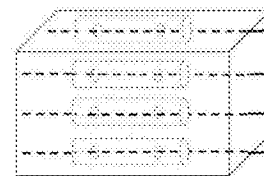


图 1(b)

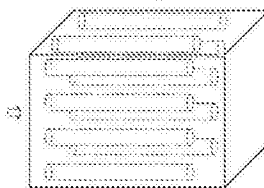


图 1(c)

1. 一种检测生物样本疾病的装置,包括输运待测生物样本的传送系统与探测并检测生物样本的探测检测器件;

进而包括预处理单元;

所述的预处理单元包括补给单元及样品过滤单元;

补给单元向生物样本补充养分或者呼吸气体;

样品过滤单元包括入口通道、扰流通道、加速腔或狭缝;

所述生物样本在一X方向上从所述入口通道向加速腔流动,一生物相容流体从所述扰流通道向加速腔流动以加速在一Y方向上的生物样本,所述生物样本的半径越大加速比越小,使生物样本分离至不同的通道。

2. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,探测检测器件向生物样本施加1mV到10V的电压。

3. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,探测检测器件向生物样本施加1mV到1.0V的电压。

4. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,第一微器件包括导电材料、绝缘材料、生物类材料或半导体材料。

5. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,第一微器件的尺寸范围为1埃到5毫米。

6. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,每一附加的微器件包括导电材料、电绝缘材料、生物材料或半导体材料。

7. 如权利要求6所述的装置,其特征在于,每一附加的微器件包括与第一微器件相同或不同的材料、能够测量与第一微器件所测的相同或不同的生物样本性质。

8. 如权利要求7所述的装置,其特征在于,微器件以相同次数或不同次数测量相同或不同的性质。

9. 如权利要求8所述的装置,其特征在于,每一附加微器件的尺寸范围为1埃到5毫米。

10. 如权利要求3所述的装置,其特征在于,微器件在衬底上被隔开的距离至少为10埃。

11. 如权利要求10所述的装置,其特征在于,相邻的两个微器件的距离范围从5微米到100微米。

12. 如权利要求10所述的装置,其特征在于,所述的衬底的形状为平板、管形、管阵列、矩形或矩形阵列。

13. 如权利要求10所述的装置,其特征在于,所述的衬底为三维物体。

14. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,所述探测检测器件进而包括第二衬底,它与第一衬底是相同或者不同的材料。

15. 如权利要求1所述的装置,进而包括了能够读取来自探测检测器件测量性质的数据的器件。

16. 如权利要求1所述的装置,进而包括了流体输送系统,所述流体输送系统包括压力发生器、压力调节器、节流阀、压力表、或分压套件。

17. 如权利要求16所述的装置,其特征在于,所述的压力发生器包括马达活塞系统或含压缩空气的小容器。

18. 如权利要求16所述的装置,其特征在于,所述的压力调节器向下或者向上调节压力至所需值。

19. 如权利要求16所述的装置,其特征在于,所述的压力表将测量值反馈至节流阀,节流阀向目标值调整压力。

20. 如权利要求16所述的装置,其特征在于,所述的输送的流体为液体或气体。

21. 如权利要求20所述的装置,其特征在于,所述的液体是血液、尿液、唾液、眼泪、盐水、或汗液。

22. 如权利要求20所述的装置,其特征在于,所述的气体是氮、氩、氦、氖、氙、或氪。

23. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,所述的探测检测器件进而包括一个系统控制器,该控制器包括前置放大器、锁相放大器、电表、温度计、开关矩阵、系统总线、非易失性存储器件、一个随机存取存储器、逻辑电路、信号接收器、信号发射器,处理器和用户界面。

24. 如权利要求23所述的装置,其特征在于,所述的用户界面包含了传感器。

25. 如权利要求24所述的装置,其特征在于,所述的传感器为热传感器、流量计、光学传感器、或压力计。

26. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,进而包括生物界面、系统控制器或至少一个回收或处理医疗废弃物的系统。

27. 如权利要求26所述的装置,其特征在于,医疗废弃物的回收与处理由同一系统执行。

28. 如权利要求26所述的装置,其特征在于,医疗废弃物的回收与处理由两个不同系统执行。

29. 如权利要求1所述的装置,进而包括测试样品输送系统、测试样品分配系统、分配通道、检测器件、全球定位系统、运动部件、信号发射器、信号接收器、记忆存储单元、逻辑处理单元、测试样品回收与处理单元、微机械学器件、或执行清洗、或医疗功能的微仪器。

30. 如权利要求1所述的装置,进而包括传感器。

31. 如权利要求1所述的装置,进而包括执行手术的微仪器。

32. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,所述的生物样品输送系统包括至少一个通道,通道内待测生物样品向一定的方向运动;探测检测器件包括至少一个微型探测器件和至少一个检测微器件,在生物样品的运动方向上,至少有一个微型探测器件在至少一个检测微器件之前,微型探测器件和微型检测器件附加在通道的内壁或外壁上。

33. 如权利要求32所述的装置,其特征在于,所述的探测检测器件包括至少两个检测微器件,能够测量生物样本在微观水平上相同或不同的性质。

34. 如权利要求32所述的装置,其特征在于,不同通道部分的形状与尺寸相同或不同。

35. 如权利要求32所述的装置,其特征在于,所述的通道的宽度范围为1纳米至1毫米。

36. 如权利要求32所述的装置,其特征在于,所述的通道是直的、弯曲或者倾斜的。

37. 如权利要求32所述的装置,其特征在于,所述的通道的内壁定义成圆形、椭圆形、长方形、或多边形空间。

38. 如权利要求37所述的装置,其特征在于,所述的通道的内壁定义成圆形或长方形空间。

39. 如权利要求38所述的装置,其特征在于,所述的通道是圆形的碳纳米管。

40. 如权利要求39所述的装置,其特征在于,所述的碳纳米管的直径范围为0.5纳米至100纳米,长度范围为5.0纳米至10纳米。

41. 如权利要求32所述的装置,其特征在于,所述的通道的内壁上有至少一个凹陷,与探测检测器件在同一部分上。

42. 如权利要求41所述的装置,其特征在于,所述的凹陷槽有一个立方体空间或一个角度空间。

43. 如权利要求42所述的装置,其特征在于,所述的凹陷槽的深度范围为10纳米至1毫米。

44. 如权利要求32所述的装置,其特征在于,一分配的流体注入通道,在生物样本经过微型探测器件之前或之后,以帮助生物样本在通道内运动或分离。

45. 如权利要求44所述的装置,其特征在于,分配的流体通过与通道壁中的开口连接的分配的流体通道注入所述通道。

46. 如权利要求32所述的装置,其特征在于,所述装置用于检测超过一种生物样本的疾病,而该通道包含位于其内的器件,用于根据生物样本的相同性质的不同水平同一特性在不同上分离或划分生物样本。

47. 如权利要求46所述的装置,其特征在于,所述分离或划分装置是一个狭缝,基于生物样本的表面电荷将其分离或划分。

48. 如权利要求32所述的装置,进而包括过滤器件,用于去除生物样本内与检测无关的物体。

49. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,所述的生物样本是DNA或染色体的端粒。

50. 如权利要求1所述的装置,进而包括生物样本输送单元、通道、检测单元、数据存储单元、数据分析单元、中央控制单元、生物样品循环单元、或废弃物处理单元。

51. 如权利要求50所述的装置,其特征在于,所述的装置集成于一单一器件或主板。

52. 如权利要求1所述的装置,进而包括信号处理单元、或处理过程单元。

53. 如权利要求52所述的装置,其特征在于,所述的预处理单元进而包括恒压输送单元。

54. 如权利要求53所述的装置,其特征在于,所述的生物相容性流体从扰流通道的入口注入,输送至入口通道壁的开口处。

55. 如权利要求54所述的装置,其特征在于,所述的生物相容性流体包括盐水、水、高含氧量流体、或血浆。

56. 如权利要求54所述的装置,其特征在于,所述的入口通道与扰流通道的夹角范围为从0度到180度。

57. 如权利要求54所述的装置,其特征在于,所述的入口通道与扰流通道的夹角范围为从30度到150度。

58. 如权利要求54所述的装置,其特征在于,所述的入口通道与扰流通道的夹角范围为从60度到120度。

59. 如权利要求54所述的装置,其特征在于,所述的入口通道与扰流通道的夹角范围为从75度到105度。

60. 如权利要求54所述的装置,其特征在于,所述的入口通道与扰流通道的夹角范围为90度。

61. 如权利要求54所述的装置,其特征在于,每个通道的宽度范围为1纳米至1毫米。

62. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,所述的样品过滤单元包括入口通道、生物相容性微型过滤器、或出口通道。

63. 如权利要求62所述的装置,其特征在于,所述的探测器件以相同次数或不同次数测量相同或不同的性质。

64. 如权利要求52所述的装置,其特征在于,进而包括样品预探测扰动单元,样品预探测扰动单元包括配有如下部件的微器件:通道,一对平板,或位于通道内将通道分离为顶部通道和底部通道的狭缝。

65. 如权利要求64所述的装置,其特征在于,所述的信号为脉冲或恒量信号。

66. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,所述的养分包括生物相容性的强或弱的电解质、氨基酸、矿物质、离子、氧、富氧液体、葡萄糖、或蛋白质;且呼吸气体包括氧气。

67. 如权利要求52所述的装置,其特征在于,所述的信号处理单元包括放大器、锁相放大器、模数转换器、微型计算机、操纵器、显示屏、或网络连接。

68. 如权利要求63所述的装置,其特征在于,所述的信号处理单元收集超过一种的信号,信号被集成减少噪声,增强信噪比。

69. 如权利要求1所述的装置,其特征在于,所述的生物样本包括血液、尿液、唾液、泪液、盐水或汗水。

疾病检测仪

[0001] 相关的专利申请

[0002] 本专利申请要求以下美国专利申请的优先权,2010年6月30日提交的第61/360,041号;2010年10月5日提交的61/389,960号;2011年1月7日提交的61/430,641号;2011年3月24日提交的61/467,097;2011年6月20日提交的61/498,954;本专利包含所引用的上述专利的全部内容。

背景技术

[0003] 对于许多高发病率,高死亡率的重大疾病,包括癌症和心脏疾病,早期准确诊断是非常困难的。目前的疾病诊断技术通常依赖于宏观数据和信息,如体温、血压、身体扫描图像。现在用于检测癌症等重大疾病的常用仪器大多是基于图像技术的设备,包括X-射线,CT扫描和核磁共振(NMR)成像技术。这些仪器在一定程度上对于疾病诊断是有帮助的,但是他们大多不能在发病早期(如癌症)提供准确的,完全安全的,并符合成本效益的诊断。此外,许多现有的诊断技术及相关设备是侵入性的,有时不容易获得,尤其是在偏远地区或农村地区。

[0004] 即使最近出现了DNA检测也不能对多种疾病进行快速的、可靠的、准确的、低成本的诊断。今年来,人们在将纳米技术应用于多种生物领域方面做了诸多努力,大量的工作集中在疾病检测领域中基因图谱及其微小变化。例如,Pantel等人讨论了利用微机电系统传感器(MEMS)在体外检测血液和骨髓内的癌细胞的方法(详见《自然评论》2008,8,329Klaus Pantel等人);Kubena等人在美国专利6,922,118提到利用MEMS检测生物药剂;Weissman等人在美国专利6,330,885中提到的利用MEMS传感器检测生物物质的增生。

[0005] 然而,迄今为止,上述技术大多仅限于使用功能有限,结构简单的系统进行传感和感应,缺乏敏感性和特异性。此外,一些利用纳米粒子和生物方法诊断疾病的技术功能有限,往往需要复杂的样品制备程序(如使用化学或生物标志物),数据解释的困难,过多地依赖于视觉和色彩的变化,这些使得它们不适合用于如癌症等重大疾病的早期检测。

[0006] 需要新的方法克服这些缺点,并且能够进行更高精度,更高特异性,更高效率,非入侵性的,快速的疾病早期检测,同时使成本降低。

发明内容

[0007] 本发明涉及一类集成了多种微器件或功能的具有创新性的疾病检测仪器,能够在体内或体外,对单一细胞、单一的生物分子(例如,DNA、RNA或蛋白质)、单一的生物体(例如,一个单一的病毒)或其他的足够小的单元或基本的生物成分。制造该检测仪可使用最先进的微型器件制造技术和新工艺,如集成电路制造技术。本文中“疾病检测仪器”、“疾病检测器件”、“集成了多个微器件的装置”或任何其他类似的术语具有相同的含义。本发明涉及的检测仪含有多个微型器件,可检测的生物样品的多个参数。该疾病检测仪能够进行疾病早期检测,具有高度的敏感性,特异性,便利性(如设备尺寸小),并且速度快,成本低。

[0008] 检测仪的一个关键组成部分是一系列微器件,使用新颖工艺加工的微器件在性能

上优于传统仪器和技术,检测灵敏度高,特异性好,速度快。可用于制备本文所述微器件的技术包括但并不限于机械,化学,物理-化学,化学机械,生物物理,生物物理机械,机电,生物电-机械,微机械,电学,化学-机械,生物电化学-机械,纳米制造技术,集成电路和半导体的制造技术和工艺。相关技术的说明详见R. Zaouk等人的《微细加工技术》,微流控技术,2006年Humana出版社;(Geschke, Klank&Telleman, eds.), JohnWiley&Sons的《片上实验室微系统工程》2004年第一版。微型设备的功能至少包括传感,检测,测量,诊断,监测,疾病的诊断和分析。检测仪集成了多个微器件,能够使检测仪更加先进和复杂,进一步提高检测的灵敏度、特异性、速度和功能、能够检测一种或多种不同参数。

[0009] 检测仪包括很多可选器件,他们能够对从每个探针获得的信号进行寻址、控制、偏置、接收、放大或存储。这些器件可以是一个中央控制单元,包括一个控制电路、一个寻址单元、一个放大器电路、逻辑处理电路、存储单元、一个特殊应用芯片、信号传输器、信号接收器或传感器。

[0010] 具体而言,本发明提供了用于检测疾病的仪器,每一个仪器包括第一微器件和支承第一微器件的第一衬底,第一微器件接触被测生物样品,在微观水平测量生物样品的电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、电气-机械-电-化学、电学、化学-机械、生化、生物力学、生物电机械、生物电-化学、生物电-化学-机械、物理或机械属性。该仪器可以进一步任选地包括一个用于读取测量数据的器件。

[0011] 在某些实例中,被测生物样品与无疾病样品在某些属性上的差异在发病早期是可以表征出来的。

[0012] 在一些其它实例中,电特性是指表面电荷,表面电势,电信号的振荡(例如,离子振荡、脉冲电场、脉冲的表面电荷、脉冲电压)、电场、电场分布、电荷分布或阻抗;热学性质是温度;化学性质是pH值,离子强度,键接强度;物理性质是密度;机械性质是指硬度、剪切强度、拉伸强度、断裂应力、粘附性、弹性或密度。

[0013] 其他一些具体实例中,每个检测仪器至少包括一个或多个微器件。同时每个微器件包括导电材料,电气绝缘材料和半导体材料;每个微器件包含相同或不同的材料,可以在相同或不同的时间测量相同或不同的属性。这些微器件在衬底上至少间隔10埃。集成于疾病检测仪内的多个微器件可以按一定顺序或者同时对生物体的参数进行宏观或微观检测。有时,带有多个微器件的检测仪,其内部有些微器件能够做为探测器件来干扰生物样品,触发响应,同时,另外一些微器件能够作为检测器件用以检测生物样品的响应。

[0014] 在某些实例中,每个微器件的尺寸范围从1埃(\AA)到5毫米不等(例如从5 \AA 到1毫米)。

[0015] 检测仪包括一个或多个衬底用于放置微器件。每个衬底包括相同或不同的材料(例如导体和绝缘体),可以是相同或不同的形状(例如可以是平板状,管状),每个衬底可以是二维或三维状。为了进一步改善测量灵敏度,特异性,速度快,样本大小,并降低成本和尺寸可以选择缸状、板状或任何其他所需的形状和配置。

[0016] 用于检测仪的微器件,采用了新颖的设计,增强了测试灵敏度,微器件安装在两个基板上,两个基板中间留有一定空隙让样品通过,样品用于快速的疾病检测,微器件可以与样品平行的进行细胞,DNA或其他特定物质的检测。尽量使基板最大化,以放置更多的微器件,提高检测效率和速度。基板上微器件的尺寸可以和细胞,DNA及其它被测样品的线度相

匹配。

[0017] 另一种新颖的配置方式是,将带有微器件的检测仪做成圆筒形,微器件的探针在圆筒的内表面,被测样品(例如血液或淋巴液)在圆筒内部流过。

[0018] 另一种新颖的配置方式是,将带有微器件的检测仪做成方筒形,微器件的探针在方筒的内表面,被测样品(例如血液)在方筒内部流过。

[0019] 另一方面,本发明涉及的用于检测生物体疾病的检测仪包括用于传输被测生物样品的样品输运系统和用于检测生物样品的检测器件。

[0020] 被检生物样品的属性与标准生物样品的差异可作为判断可能发生疾病的指标。

[0021] 探测器件包含第一微器件以及一个支撑其的基底,此微器件探触被检生物样本,并可以在微观水平下测量生物样本的如下性质包括、电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、电机械学、电化学、电光学、电热学、电化学机械学、生物化学、生物机械学、生物光学、生物热学、生物物理学、生物电机械学、生物电化学、生物电光学、生物电热学、生物机械光学、生物机械热学、生物热光学、生物电化学光学、生物电机械光学、生物电热光学、生物电化学机械学、物理学、机械学以及以上的组合。电学性质包括表面电荷,表面电位,静态电位,电流,电场分布,表面电荷分布,细胞电性,细胞表面电性,动态电性变化,动态细胞电性变化,动态细胞表面电性变化,动态表面电性变化,细胞膜表面电性,细胞膜表面电性变化,动态细胞膜电性变化,电偶极,电四级,电信号震荡,电容,3d电子云分布,DNA端粒酶与染色体电性,电阻。热学性质为温度或震动频率。光学性质为光学吸收,光学传播,光学反射,光电性质,亮度,荧光发光。放射性特性为放射发射,由放射性材料引发的信号,由放射性材料探测的信号。化学性质为PH值、化学反应、生物化学反应、生物电化学反应、反应速度、反应能、氧含量、氧消耗量、离子强度、催化行为、化学添加剂触发增强的信号响应、生物化学添加剂触发增强的信号响应、生物添加剂触发增强的信号响应、化学试剂增强检测灵敏度、生物化学试剂增强检测灵敏度、生物试剂增强检测灵敏度,以及化学键强度、物理性质为密度、形状、体积、表面积。生物学性质为表面形状、表面积、表面电荷、表面生物性质、表面化学性质、PH值、电解质、离子强度、阻值、细胞浓度、溶液的生物学、电学、物理学或化学性质。声学性质为频率、声波速度、声频、声强谱分布、声强、声吸收、声谐振。机械性质为内部压力、硬度、流速、黏度、流体机械性质、剪切强度、伸长力、收缩力、粘附、机械共振频率、弹性、可塑性以及可压缩性。

[0022] 检测仪中的探测检测器件向生物体施加1mV到10V或者1mV到1.0V的电压。

[0023] 第一微器件包含导电材料、电绝缘材料、生物材料或半导体材料。

[0024] 第一器件的尺寸从1埃到5毫米。

[0025] 探测器件进一步包含一个或多个微器件,所述微器件可以在微观下测量生物样本的电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、电机械学、电化学、电光学、电热学、电化学机械学、生物化学、生物机械学、生物光学、生物热学、生物物理学、生物电机械学、生物电化学、生物电光学、生物电热学、生物机械光学、生物机械热学、生物热光学、生物电化学光学、生物电机械光学、生物电热光学、生物电化学机械学、物理学、机械学特性。第一种微器件可以测量的电学性质包括表面电荷、表面电位、静态电位、电流、电场分布、表面电荷分布、细胞电性、细胞表面电性、动态电性变化、动态细胞电性变化、动态细胞表面电性变化、动态表面电性变化、细胞膜表面电性、细胞膜表面电性变化、动态细胞膜电性变化、电偶

极、电四级、电信号震荡、电容、3d电子云分布、DNA端粒酶与染色体电性、电阻。热学性质包括温度或震动频率。光学性质包括光学吸收、光学传播、光学反射、光电性质、亮度、荧光发光。放射性特性包括放射发射、由放射性材料引发的信号、由放射性材料探测的信号。化学性质包括PH值,化学反应,生物化学反应,生物电化学反应,反应速度,反应能,氧含量,氧消耗量,离子强度,催化行为,化学添加剂触发增强的信号响应,生物化学添加剂触发增强的信号响应,生物添加剂触发增强的信号响应,化学试剂增强检测灵敏度,生物化学试剂增强检测灵敏度,生物试剂增强检测灵敏度以及化学键强度,物理性质为密度,形状,体积,表面积。生物学性质为表面形状、表面积、表面电荷、表面生物性质、表面化学性质、pH值、电解质、离子强度、阻值、细胞浓度、溶液的生物学、电学、物理学或化学性质。声学性质包括频率、声波速度、声频、声强谱分布、声强、声吸收、声谐振。机械性质包括内部压力、硬度、流速、黏度、流体机械性质、剪切强度、伸长力、收缩力、粘附、机械共振频率、弹性、可塑性以及可压缩性。

[0026] 检测仪器的每个额外的器件都包含导电材料、电绝缘材料、生物材料或半导体材料。并且每个微器件都包含与第一器件中相同或者不同的材料,能够测量相同或者不同于第一器件中的生物样品的性质。

[0027] 第一微器件以及每个附加的微器件能够测量表面电荷、表面电位、静息电位、电流、电场分布、电偶极子、电四极子、三维电子云分布、DNA和染色体粒端的电性能、温度或震动频率、光学吸收、光学传播、光学反射、亮度、荧光发光、放射发射、PH值、化学反应、生物化学反应、生物电化学反应、反应速度、反应能量、氧含量、氧消耗量、离子强度、催化行为、化学键强度、密度、几何尺寸、频率、声波速度、声频、声强谱分布、声强、声吸收、声谐振、内部压力、硬度、剪切强度、延展性、粘附性、机械共振频率、弹性、可塑性以及可压缩性。它们可以在相同或不同的时间测量的相同或不同的性能。

[0028] 检测仪的探测器件和微器件之间留有特定距离。

[0029] 附加的微器件中的每一个具有的尺寸范围从约1埃到约5毫米。

[0030] 衬底上微型器件的间距至少为10埃(例如,从约5微米到约100微米)。

[0031] 仪器中的衬底的形状为板型、管型或者管阵列;或者是一个三维物体。

[0032] 检测器件可以进一步包括与第一衬底相同或不同第二衬底。

[0033] 仪器中可以进一步包括能够从检测器件读取测试性质信息与数据的器件。

[0034] 仪器中也可以包括流体输送系统,由压力发生器,压力调节器,节流阀,压力表和分配器组成。压力发生器包括马达活塞系统和充入压缩气体的容器;压力调节器能将压力向上或向下调节至所需值;压力表能测出的压力值反馈至节流阀,节流阀然后调节压力以接近目标值。

[0035] 检测仪中可以传输液体或气体。例如液体包括血液,尿液,唾液,泪液,盐水和汗水;气体包括氮气、氦气、氩气、氖气、氟气、氙气或氡气。

[0036] 检测器件进而包括控制系统、由预放大器、锁相放大器、电性能测试仪、温度测试仪、开关矩阵、系统总线、逻辑单元、非易失性存储器、处理器和用户接口。用户接口包括一种传感器,例如,热传感器、流量计、光传感器、压电计。

[0037] 仪器中还包括生物接口,系统控制器和废药循环处理系统。废药的循环和处理由同一系统或两个不同系统完成。

[0038] 仪器中进一步包括生物样本的输送系统、分配系统、分配通道、预处理单元、测试器件、全球定位系统、马达器件、信号发生器、信号接收器、传感器、存储单元、逻辑处理单元、特定用途的芯片、药物循环单元、微机电器件、多功能器件、或进行手术、清理和医疗功能的微型仪器。这些器件每一个都可以用如下专利中涉及的先进技术来制备,如美国专利12/416,280,PCT/US2011/024672和PCT/US2010/041001,本文将全部引用并作为本专利的一部分。

[0039] 检测仪中的生物样本输送系统包括至少一个通道,生物样本在其中沿一定方向运动,探测与检测器件包括至少一个探测器件和至少一个检测器件。在生物样本运动的方向上,至少有一个探测器件位于至少一个检测器件前面。探测器件和检测器件可以在通道的外部或者在通道的内壁上。

[0040] 检测仪中的通道在不同部分的形状和尺寸可以相同也可以不同;通道宽度范围从约1纳米到约1毫米;通道可以使直的,弯的或者有一定角度的;通道的内部可以是圆形、椭圆形、方形或多边形的空间;通道的内壁定义了圆形或方形空间,通道可以是一个圆形碳纳米管。

[0041] 碳纳米管的直径范围是从约0.5纳米到约100纳米,长度范围是从约5.0纳米到约10毫米。

[0042] 仪器中的通道内壁至少有一个凹坑,凹坑可以是探测检测器件在通道同一部分;凹坑可以是方形空间或带有斜角的空间;凹坑深度范围从约10纳米到约1毫米。

[0043] 可以在生物样本通过微型探测器件之前或之后向检测仪通道中注入干扰流体,干扰流体可以帮助生物样品在通道内流动或将通道内的生物样品分开。干扰流体通过干扰流体通道注入到通道内,通过分配流体通道连接到通道墙壁的开口处。

[0044] 检测仪可以对生物样品的一种或多种疾病进行检测,通道包括用于根据相同性质的不同水平分离生物样本的器件。样本分离器件可以是一个狭缝,通过样本特性的不同例如表面电荷的不同实现分离。

[0045] 检测仪器中包括过滤器件,可以从生物样本中过滤无关物质。

[0046] 生物样品可以是DNA、DNA端粒、RNA、染色体、细胞、细胞子结构、蛋白质或病毒。

[0047] 检测仪包括生物样本的输送单元、通道、检测单元、数据存储单元、数据分析单元、中央控制单元、生物样本循环单元、废弃物处理单元、预处理单元、信号处理单元或过程处理单元。前处理单元,包括样本过滤单元、用于运输特定离子、生物成分或生化成分的运输单元;充电单元;恒压运输单元;样品预探测干扰单元。样品过渡单元包括入口通道、干扰液通道、加速腔和狭缝。信号处理单元由放大器(例如,一个锁相放大器)、A/D(模数转换或模拟转直流)转换器、微型计算机、机械手、显示器和网络组成。信号处理单元能够接收一种或多种信号,多种信号的集合以消除噪声或提高信噪比。

[0048] 生物兼容液体注射到液体干扰通道,以分离生物样本或者生物兼容液体由液体干扰通道的入口注射到通道入口的开口。生物兼容液体包括生理盐水,水,富氧液体,等离子体。

[0049] 入口通道与干扰通道的夹角 0° 到 180° 或 30° 到 150° 或 60° 到 120° 或 75° 到 105° 、或 90° ;通道宽度范围从1纳米到1毫米;至少有一个通道包含附着在通道侧墙上的探针,该探针可以在微观下测量生物样本的电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、电机

械学、电化学、电光学、电化学机械学、生物化学、生物机械学、生物电机学、生物电化学、生物电化学机械学、物理学或机械学性质。样品过滤单元包含入口通道,生物兼容微过滤网以及出口通道。

[0050] 生物兼容的微过滤网可以过滤生物个体,基于至少一项下列性质:物理大小、硬度、弹性、剪切强度、重量、表面形状、光学、声学、热学、化学、机械、生物、生物化学、电学、电化学、磁学、电磁学、机电学、电化学机械和电-化学-生物属性。

[0051] 充能单元向生物体补充养分,呼吸的气体(如氧气)。养分包括生物相容性强或弱的电解质、氨基酸、矿物质、离子、氧、富氧液体、静脉滴注、葡萄糖或蛋白质;呼吸的气体可以包括氧气。

[0052] 被测生物样品可以是血液、尿液、唾液、泪液、生理盐水或汗液。

[0053] 另一个方面、本发明提供了可选择的测试仪,用于检测生物样品的疾病。每个都包括一个发射腔,以特定的速度方向发射探测物,检测单元,探测物,检测组件和用于输送被测生物样品以及探测物的通道。

[0054] 这些检测仪中的发射腔包括释放探测物的活塞和引导探测物的通道。

[0055] 本发明涉及的疾病检测仪的制造方法包括如下步骤:衬底制备;依次淀积第一材料和第二材料的两个层到衬底上形成材料的堆叠;图形化第二材料,以形成第一层特定形貌;向堆叠结构上淀积第三层材料,以覆盖第二材料;图形化第一材料和第三材料,以形成所需的第二形貌;淀积第四层材料,在这里检测器件和生物样品接触产生响应信号。

[0056] 上述检测仪的制备工艺中,第二层材料可以通过微电子工艺实现图形化。

[0057] 上述检测仪的制造工艺中,第一材料和第三材料可以是相同或是不同的。

[0058] 上述检测仪的制造工艺中,第一层材料和第三层材料通过对第二层的选择性光刻和刻蚀工艺形成槽形结构。

[0059] 上述检测仪的制造工艺中,制造方法还包括,将材料堆叠结构覆盖以形成封闭的沟槽。例如,封闭的沟槽可以用来观察和记录的生物样品的特性和行为。用于覆盖的结构可以是堆叠材料上的另一种器件,该器件可以和被覆盖器件是相同的,如,一块玻璃或水晶或者是以下功能器件:图像传感器、光学传感器、存储器、信号发射器、逻辑处理器、用于数据存储、信号传输和信号处理电路。

[0060] 上述检测仪的制造工艺中,第一结构或第二结构可选自于分区的腔体、腔体与通道的连接、通道、探测信号发生器、检测探针、电学连接线、光学传输线、压电传输线。例如,分区腔体可以用于样品的前处理,比如用于筛查和富集以供进一步测试、连接了通道的腔体可以用于前处理和检测、通道提供样品流通过程、探测信号发生器向生物样品产生探测信号或干扰信号并触发响应信号、检测探针能够检测生物样品和响应信号、电气互连线用于传输电信号、光学传输线用于传输光学信号、压电连线探测生物样品的压电效应。

[0061] 上述检测仪的制造工艺中,第二层材料可以通过光刻和刻蚀工艺相对第一层材料选择性地图形化以形成特定器件,例如检测探针。

[0062] 上述检测仪的制造工艺中,第一材料和第三材料可以通过光刻和刻蚀技术实现图形化,并对第二层材料有选择性,并在第三或第一层材料形成至少一种沟槽形貌,第二层材料自然和沟槽侧墙对齐。

[0063] 在某些实例中,第四层材料的厚度小于第三层材料。

- [0064] 在某些实例中,第二层和第四层材料形成检测探针。
- [0065] 在某些实例中,第二层材料分别形成探针和检测器。
- [0066] 在某些实例中,检测仪还可以包括用于观测和记录生物样品性质和行为的成像器件。
- [0067] 在某些实例中,检测仪还包括带有腔体的前处理单元,用于样品折前处理和增强、提供液体样品的流通过程的通道、用于探测和干扰生物样品以产生响应信号的探针、用于测量生物样品的性质及响应信号的检测探针、成像器件、照相机、观测平台、声学探测器、热学探测器、离子发射探测器、用于观察和记录生物样品的属性和行为的热记录仪。
- [0068] 在某些实例中,检测仪还可以包括记忆存储器件,信号传输器件,逻辑处理器件,用于数据存储,信号传输或信号处理的电路。这些附加的器件可以通过微电子工艺在衬底上淀积了第一层材料的位置制备。
- [0069] 在某些实例中,检测仪中沟道的典型尺寸从是2微米 \times 2微米到100微米 \times 100微米方形截面,半径从1微米到20微米的圆形截面,探针的典型尺寸从0.5微米 \times 0.5微米到20微米 \times 20微米的方形截面。
- [0070] 在某些实例中,检测仪中沟道的典型尺寸从是6微米 \times 6微米到14微米 \times 14微米方形截面,半径从3微米到8微米的圆形截面,探针的典型尺寸从0.5微米 \times 0.5微米到10微米 \times 10微米的方形截面。
- [0071] 在某些实例中,第一层材料和第四层材料各包括非掺杂氧化物(SiO_2)、氮化硅、掺杂氧化物、聚合物材料、玻璃或绝缘材料。
- [0072] 在某些实例中,第二层和第三层材料各包括导电材料、铝、铝合金、铜、铜合金、钨、钨合金、金、金合金、银、银合金或压电材料。例如压电材料包括但不限于石英、磷铝矿、镓、正磷酸盐、 GaPO_4 、电气石、陶瓷、钡、钛酸盐、钛酸钡(BaTiO_3)、锆酸铅、钛酸铅压电陶瓷、氧化锌、氮化铝、聚偏二氟乙烯。
- [0073] 在一些其它实例中,第二层和第四层材料各包括导电材料或压电材料。例如导电材料包括但不限于铝、铝合金、铜、铜合金、钨、钨合金、金、金合金、银、银合金;而压电材料包括但不限于石英、磷铝矿、镓、正磷酸盐、 GaPO_4 、电气石、陶瓷、钡、钛酸盐、 BaTiO_3 、锆酸铅、钛酸铅压电陶瓷、氧化锌、氮化铝、聚偏二氟乙烯。
- [0074] 在某些实例中,检测仪的检测器件至少包括一个探针,一个探测器,一对探针探测器,探针对生物体施加干扰信号并产生响应信号,探测器测量样品产生的响应信号。
- [0075] 在某些实例中,检测仪器件的第二层材料通过微电子工艺图形化以形成第种特定结构;第一层材料和第三层材料通过微电子工艺图形化形成第二种特定结构;第一层材料和第三层材料可以是相同或不同的。
- [0076] 在某些实例中,检测器件还包括覆盖堆叠材料的结构以形成封闭沟槽,该沟槽用于传输测试样品或探测位置。
- [0077] 本发明的一个新颖方面是微器件和设计和工艺流程开发,以及利用微器件在三维空间微观尺度下接触和测量生物样品(例如单个细胞,单个生物体分子如DNA或RNA)性质的方法。微器件上三维分布着尺寸和单个细胞、DNA、RNA相比拟的微探针阵列、能够捕获、分类、探测、测量或改变生物样品。
- [0078] 另一方面本发明涉及微器件的制造方法。该方法包括向衬底上淀积多种材料,每

淀积两种材料,利用微电子相关技术进行图形化,微器件能够在微观尺度下测量和它接触的生物样品的电场、磁场、电磁学、热学、光学、声学、生物、化学、物理、物理化学、生物化学、生物物理、机械、生物化工机械、生物机电、生物电化学机械、电化学机械、微机械性质。

[0079] 本发明另一方面涉及微器件的制造方法,包括向衬底淀积第一层材料,利用微电子加工工艺图形化,选择性的去掉部分第一材料露出衬底,在此基础上淀积第二层非导电材料,在第二层材料上开个窗口露出已经图形化的第一层材料,利用第三层材料填充第二层材料的窗口。微电子加工工艺包括薄膜淀积,光刻,刻蚀,清洗和化学机械抛光。

[0080] 本发明提供了一种制造微器件的方法,包括,第一步向衬底淀积第一层材料;第二步向第一层材料上淀第二层材料,然后利用微电子加工技术图形化;重复第二个不步骤不少于一次,其中淀积材料可以和第一、第二层材料相同也可以不同。工艺过程中用到的材料至少有一种是压电材料或导电(导热)材料。

[0081] 在某些实例中,多个微器件可以通过物理或电学方法耦合、粘结或连接到一起组成功能更强大的器件。

[0082] 在某些实例中,本发明涉及的检测仪可以集成为一个单个器件(例如利用半导体加工技术)或者组装成电路板(例如利用计算机封装工艺)

[0083] 在某些实例中,材料的图形化中通过微电子加工工艺完成的(例如,化学气相淀积,物理气相淀积,原子层淀积,将各种材料淀积在衬底上作为绝缘体或导体;光刻或刻蚀将图形由设计转换成结构;化学机械平坦化,化学清洗用以清除颗粒,热退火用于减少晶格损伤、扩散和离子注入用于向特定层掺杂。)图形的平坦化通过化学抛光、机械抛光或化学机械抛光实现。

[0084] 在一些其他实例中,制造方法中还包括用于去除多层材料堆叠结构的湿法刻蚀、等离子刻蚀或气相刻蚀工艺。

[0085] 在某些实例中,微器件可以向任何方向移动。例如,两个微器件可以向两个相反的方向移动。

[0086] 在某些实例中,这种方法制造的图形化的器件能够捕获、分类、探测、测量、改变生物样品或者能够划破细胞膜。

[0087] 本发明涉及用于疾病检测的器件及仪器的制造方法,包括,衬底制备,接下来在衬底上淀积第一材料和第二材料作为两个不同层形成堆叠结构,利用微电子技术图形化第二层材料形成第一种特定结构,向堆叠结构上淀积第三材料,可以图形化第一和第三材料形成第二种特定结构,也可以向材料堆叠结构上淀积第四层材料。

[0088] 在某些实例中,该方法还包括在向衬底淀积第一材料和第二材料之前附加器件的制造(利用的工艺包括但不仅限于淀积,图形化,抛光和清洗),这里的附加器件包括数据存储单元、信号处理器、记忆存储器、信号传输器、逻辑处理器或射频元件。

[0089] 在一些其他实例中,该方法还包括在淀积第一材料和第二材料之前,电路的制作,电路包括数据存储电路、信号处理电路、记忆存储电路、信号传输电路、逻辑处理电路。

[0090] 本发明涉及的方法还包括在淀积第三材料之后,图形化第一材料和第三材料之前利用化学机械抛光或回刻技术对第三材料进行平坦化的工艺。

[0091] 合适的微电子加工工艺包括但不仅限于薄膜淀积、光刻、刻蚀、抛光、清洗、离子注入、扩散、封装,用于微电子的典型工艺。

[0092] 第一材料和第三材料可以是相同的也可以是不同的。它们可以是例如,绝缘材料、如氧化物、掺杂氧化物、氮化硅或聚合物。

[0093] 第二材料可以是导电材料、压电材料、半导体材料、热敏材料、光学材料、压敏材料、离子辐射敏感材料或这些材料的组合。例如可以是铜、铝、钨、金、银、玻璃、铝合金、铜合金、钨合金、金合金、银合金、石英、磷铝矿、镓、正磷酸盐、GaPO₄、电气石、陶瓷、钡、钛酸盐、BaTiO₃、锆酸铅、钛酸铅压电陶瓷、氧化锌、氮化铝、聚偏二氟乙烯。

[0094] 在某些实例中,第一种特定结构可以是探针,而第二种特定结构可以是第一材料和第三材料形成的凹坑或沟槽

[0095] 在一些其他实例中,本发明涉及的方法还包括向堆叠材料上淀积第四层材料然后将其图形化用于在特定区域形成类似坑的凹陷结构。

[0096] 在另外一些实例中,本发明涉及的方法还包括一系列步骤,用湿法刻蚀或气相刻蚀工艺去除第三层材料在第四层材料和衬底之间形成一个检测空腔。还包括一系列步骤,利用湿法或气相刻蚀工艺在材料堆叠结构中去除第一层材料以形成一个沟道。沟道用于检测腔和其他腔体的连接。

[0097] 在另外一些实例中,本发明设计的方法还包括以下步骤,将材料堆叠结构进行覆盖或封闭以形成一个封闭的沟槽。例如,这一步骤中可以用另一个器件覆盖或密封材料堆叠结构,这个器件包括但不限于,成像器件和探测器件。前文提到的材料堆叠结构上的器件包括光学器件,成像器件,相机,观测平台,声学检测器,热流探测器,离子辐射探测器和热记录仪。

[0098] 在另一方面,制造疾病检测器件的方法包括如下步骤,首先制备衬底,接下来向衬底淀积第一第二层材料形成材料堆叠结构,利用光刻和刻蚀工艺图形化第二材料在其特定区域形成凹陷结构,在材料堆叠结构淀积第三材料,利用反刻蚀或抛光工艺去除部分第三材料,利用光刻和刻蚀工艺图形化第三材料以形成至少一小部分凹陷区域,淀积第四层材料,利用反刻蚀和抛光工艺去除部分第四材料,保证第二材料和第四材料在同一层。

[0099] 本发明涉及的工艺过程中的第一和第三层材料可以是相同的也可以是不同的。在某些情况下他们是相同的,例如他们可以是同种绝缘材料。第一材料和第三材料包括但不限于氧化物、掺杂氧化物、氮化硅或聚合物。

[0100] 在某些情况下,第三和第四材料工艺过程后,至少还需淀积另一种材料用于在其下部形成检测腔或沟道。

[0101] 第二材料包括但不限于导电材料、压电材料、半导体材料、热敏材料、压敏材料、离子辐射敏感材料、光学材料或这些材料的组合。

[0102] 在某些实例中,制造带有用于传输样品的检测腔和沟道的检测仪包括如下步骤:淀积第一材料,并图形化(材料A)形成一个凹陷区,淀积第二材料(材料B),利用反刻蚀或抛光工艺将第二层材料(材料B)高于第一层(材料A)的部分去除,将第一层材料凹陷区内的第二材料(材料B)保留,淀积第三材料(材料C)覆盖第一材料(材料A)和第二材料(材料B),图形化第三材料(材料C),形成至少一个小于凹陷区的孔洞,利用湿法刻蚀或气相刻蚀技术选择性去除第二材料,在第一材料上形成封闭的空洞。

[0103] 在一些其他实例中,本专利涉及的检测器件包括至少一个微注射器和探测器,微注射器将特定的物质注射到被测生物体内用以产生一个响应信号,探测器用于探测生物体

的响应信号。

[0104] 本发明涉及检测生物体动态响应信号的方法。该方法提供了包括两个器件的检测仪,其中一个为探测器件,另一个是和探测器件有一定距离的监测器件;探测器件和生物样品接触同时探测器件能够在微观尺度测量生物样品的性质或向生物样品发送激励信号;检测器件通过检测生物体微观水平的特性来检测生物体响应信号。在测试过程中可以选择让检测器件和生物样品接触。

[0105] 某些情况下,信号可以是电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物、化学、电气-机械、电-化学、电化学-机械、生化、生物力学、生物电-机械、生物电-化学、生物电-化学-机械、物理或机械信号。

[0106] 某些情况下,微观特性包括的电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、电气-机械、电-化学、电化学-机械、生化、生物物理化学、生物力学、生物电-机、生物电-化学、生物电-化学-机械、物理或机械特性。

[0107] 电学特性包括但不限于,表面电荷、表面电位、静息电位、电流、电场分布、电偶极子、电四极子、三维电气或电荷云分布,染色体DNA端粒电特性(也称为粘性末端或DNA末端)或阻抗特性。热学特性包括生物体或分子的温度和振动频率。光学特性的例子包括光吸收,光传输,光反射,光电性能,亮度和荧光发射。化学性质的例子包括pH值、化学反应、生化反应、生物电化学反应、反应速度、反应能量、氧气浓度、氧气消耗速率、离子强度、催化行为和粘接强度。物理特性的例子包括密度和几何尺寸。声学特性包括频率、声波速度、声波频率和强度的光谱分布、声强、吸音和声学共振。机械属性包括:内部压力、硬度、剪切强度、拉伸强度、断裂应力、粘附性、机械共振频率、弹性、塑性和可压缩性。这些微观特性的数据可用于检测早期疾病如癌症或者用于估计患病生物体的剩余生命时间。

[0108] 在某些情况下,检测仪还包括不同于探测器件和检测器件的第三器件;这类器件可以和探测器件和检测器件一样测量生物体相同或不同的特性。

[0109] 在某些情况下,检测仪还包括不同于探测和检测器件的时钟微器件;这种类型的时钟微器件以固定的距离放置于检测器件和探测器件之前,当有生物样品通过时它会产生一个可区分的信号。

[0110] 数据通过检测微器件记录,并利用锁相技术去除和时钟信号不同步的信号来增强信噪比提高测量灵敏度。

[0111] 本发明的另一个方面涉及用于检测在生物体疾病的方法,其特征在于,包括提供了一个检测仪,它包括一个微通道道、一个检测探针、成像器件、存储器件、信号发射器件或逻辑处理器件,用于生物体的预处理,以提高其浓度,测量生物体属性,可以选择用探测探针通过微通道向生物体施加激励信号,使用检测的探针来检测生物体的响应信号,基于响应信号的不同来区分健康生物体和病变生物体,将分离好的疑似病变生物体做进一步测试,并分析该响应信号,并得出诊断结论。生物体可以是DNA、细胞的一部分结构、细胞或蛋白质。

[0112] 在某些情况下,本发明涉及的方法还包括对至少两个生物体之间或一种生物体和一种非生物体之间相互作用的响应信号的测试。两个生物体可以是相同的也可以是不同的混合。两种生物体之间的相互作用包括但不限于DNA与DNA的碰撞,细胞与细胞的碰撞,DNA和细胞的碰撞,蛋白质和蛋白质的碰撞或DNA和蛋白质的碰撞。一种生物体和非生物体

的相互作用包括但不限于无机颗粒与生物体的碰撞、有机颗粒和生物体的碰撞或混合颗粒和生物体的碰撞。

[0113] 化学性质的例子包括pH值、化学反应、生化反应、生物电化学反应、反应速度、反应能量、氧气浓度、氧气消耗速率、离子强度、催化行为和键合强度。物理特性的例子包括密度和几何尺寸。声学特性包括频率、声波速度、声波频率和强度的光谱分布、声强、吸音和声学共振。机械属性包括：内部压力、硬度、剪切强度、拉伸强度、断裂应力、粘附性、机械共振频率、弹性、塑性和可压缩性。

[0114] 本专利设计生物体疾病的检测方法。该方法包括，提供了一种检测仪，它包括前处理单元，至少一个检测器件，沟道连接的分开的腔体，注射器件（例如被测向生物样品注射一种探测材料），检测仪能够检测生物体的响应信号，这里探测材料包括有机颗粒、无机颗粒、生物体或这些物质的混合。

[0115] 本发明涉及用探测物体和生物样品相互作用来检测生物体疾病的方法，包括，提供了一个检测仪，他包括发射腔，检测单元，通道，向生物样品发射探测物质，生物体和探测物质相碰撞并产生响应信号，在碰撞期间和之后探测并记录响应信号。探测物质可以是有机颗粒、无机颗粒、生物体或生物混合体。

[0116] 本发明涉及生物体疾病早期检测方法。这些方法包括如下步骤，收集潜在带病生物体的组织或器官作为第一样品，收集无病生物体组织或器官作为第二样品，分别利用本发明涉及的疾病检测仪接触第一和第二样品，通过测试进行数据对比。如上文所述，疾病检测仪包括微器件及支持它的衬底，微器件能够测量生物体的微观特性如电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、物理或机械特性。

[0117] 另外本发明涉及细胞通信方法。微器件可以产生人为微观钙（或其他元素）振荡，以激起生物体细胞内部通信。这种人为信号可以被编码并和细胞蛋白质，细胞核相互作用并最终决定细胞行为和命运。

[0118] 本发明涉及检测细胞或分子对信号响应的方法。该方法包括如下步骤，带病细胞或生物体分子和本发明涉及的疾病检测仪（它包括第一微器件、第二微器件以及支撑它们的衬底）相接触。检测仪中的第一微器件能够测量细胞的微观特性如，电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物、化学、机电、电化学、电化学机械、生化、生物力学、生物电机械、生物电化学、生物电化学机械、物理或机械性能；第二微器件和细胞或生物分子接触并产生激励信号。

[0119] 在某些情况下，检测仪可以包括和第一微器件功能相同的第三微器件，能够测量细胞或生物分子的微观特性如，电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物、化学、机电、电化学、电化学机械、生化、生物力学、生物电机械、生物电化学、生物电化学机械、物理或机械性能。

[0120] 在某些情况下，细胞一次接触第一微器件、第二微器件、第三微器件。

[0121] 在具体实例中，信号可以是电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物、化学、机电、电化学、电化学机械、生化、生物力学、生物电机械、生物电化学、生物电化学机械、物理或机械信号。

[0122] 在某些实例中，仪器中的生物样本输送系统包括至少一个通道，生物样本在其中沿一定方向运动，探测与检测器件包括至少一个探测器件和至少一个检测器件。在生物样

本运动的方向上,至少有一个探测器件位于至少一个检测器件前面。探测器件和检测器件可以在通道的外部或者在通道的内壁上。在某些情况下可以使用不同几何形状的多通道。

[0123] 在某些实例中,探测和检测器件至少包括能够测量生物体相同或不同微观特性的两个微检测器件。例如电特性包括但不限于表面电荷、表面电位、静息电位、电流、电场分布、电偶极子、双电偶极子、三维电子或电荷云分布、端粒DNA和染色体的电学特性或阻抗;热性能是生物体或分子的温度或振动频率;光学特性包括光吸收、光传输、光反射、光电特性、亮度或荧光发射;辐射特性包括辐射射线、放射性物质触发信号、放射性物质探测到的信息;化学性质包括pH值、化学反应、生物化学反应、生物电化学反应、反应速度、反应能量、氧气浓度、耗氧率、离子强度、催化性能、增强信号响应的化学添加剂、生物添加剂、生物化学添加剂、提高检测的灵敏度化学品或生物化学品,以提高检测灵敏度或粘接强度生物添加剂;物理特性包括密度、形状、体积、表面积;生物学特性包括表面的形状、表面积、表面电荷、表面的生物学特性、表面化学特性、pH值、电解质、离子强度、电阻率、细胞浓度或者是某溶液的物理、化学或电气特性。声学特性包括声波的速度、声波的频率和强度的光谱分布、声强、吸声、或声学共振;机械性能是内部压力、硬度、流速、粘度、流体机械性能、剪切强度、延展强度、断裂强度、附着力、机械共振频率、弹性、可塑性或压缩性。例如,检测器件可以测量生物体的微观特性如表面电荷、电势、亮度、荧光发射、几何尺寸、形状、频率、内部压力或温度。

[0124] 在某些情况下通道的尺寸和形状在不同的区域可以是不同的;通道的宽度可以是1纳米~1毫米(例如,1~750纳米、1~600纳米、100~800纳米、200~750纳米或400~650纳米);通道可以是直的、弯的或斜的;通道内墙定义了一个圆形、椭圆或多边形的空间。

[0125] 圆形碳纳米管是做通道的很好的例子,它的直径范围是,0.5~100纳米,长度范围是5纳米~10毫米。

[0126] 通道内壁至少有一个凹坑,凹坑可以是探测检测器件在通道同一部分。这个凹坑可以是立方空间也可是有斜角的空间。深度范围是10纳米~1毫米。

[0127] 在某些情况下,分布液可以在生物样品通过微探测器件之前或之后注入通道内,用于帮助生物样品在通道内的流动和分离。合适的分布液是生物兼容性液体或溶液如、水或生理盐水。分布液可以通过连接通道入口的分布液通道注入。利用这种分布液有助于通道表面的准备(流过生物样品的部位),通道的清洗,仪器的消毒并增强测试灵敏度。

[0128] 在某些情况下,本发明涉及的疾病检测仪器用于测试两种或两种以上生物样本的疾病,通道包括用于根据相同性质的不同水平分离生物样本的器件。仪器中的样本分离器件是通过样本表面电荷、密度、尺寸、及其他特性如电学、热学、光学、化学、物理学、磁学、电磁学及力学特性的差异实现分离的狭缝。例如电特性包括但不限于表面电荷、表面电位、静息电位、电流、电场分布、电偶极子、双电偶极子、三维电子或电荷云分布、端粒DNA和染色体的电学特性或阻抗;热性能是生物体或分子的温度或振动频率;光学特性包括光吸收、光传输、光反射、光电特性、亮度或荧光发射;辐射特性包括辐射射线、放射性物质触发信号、放射性物质探测到的信息,化学性质包括pH值、化学反应、生物化学反应、生物电化学反应、反应速度、反应能量、氧气浓度、耗氧率、离子强度、催化性能、增强信号响应的化学添加剂、生物添加剂、生物化学添加剂、提高检测的灵敏度化学品或生物化学品、以提高检测灵敏度或粘接强度生物添加剂;物理特性包括密度、形状、体积、表面积;生物学特性包括表面的形

状、表面积、表面电荷、表面的生物学特性、表面化学特性、pH值、电解质、离子强度、电阻率、细胞浓度、或者是某溶液的物理、化学或电气特性。声学特性包括声波的速度，声波的频率和强度的光谱分布、声强、吸声或声学共振；机械性能是内部压力、硬度、流速、粘度、流体机械性能、剪切强度、延展强度、断裂强度、附着力、机械共振频率、弹性、可塑性或压缩性。

[0129] 在某些情况下，本发明涉及的检测仪中包括过滤器件，可以从生物样本中过滤无关物质。

[0130] 在另一方面，本发明涉及获取生物样品的动态信息的各种方法，每种方法都包括用检测仪接触该生物样品（例如，但不限于，细胞、细胞的结构组分如细胞膜、DNA、RNA、蛋白质或是病毒）。该检测仪包括了第一微器件、第二微器件和第一底板以支持该检测仪包括了第一微器件和第二微器件，该第一微器件能够测量该生物样品的微观水平上的电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物、化学、物理或机械性能，而该第二微器件接触该生物样品并用一个信号来刺激该生物样品。

[0131] 在另外一些情况下，检测仪的微器件可以和生物样品通信，如DNA、RNA、病毒或蛋白质。微器件可以捕获、分类、分析、治疗、改变生物样品（如细胞、DNA、RNA、血细胞、蛋白质、病毒）。特别的微器件可以以特定的方式形成阵列能够捕获、分类、检测和改变DNA结构。

[0132] 在某些情况下，检测仪可以包括和第一微器件功能相同的第三微器件、能够测量细胞或生物分子的微观特性如：电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物、化学、机电、电化学、电化学机械、生化、生物力学、生物电机械、生物电化学、生物电化学机械、物理或机械性能。在某些情况下，细胞一次接触第一微器件、第二微器件、第三微器件。信号可以是电信号、磁信号、电磁信号、热信号、光信号、声信号、生物信号、化学信号、物理信号、机电信号。

[0133] 在另一方面，本发明提供了用于检测生物体动态信号的方法。该方法包括提供了一个检测仪，检测仪包括时钟微器件，探测器件，第一检测微器件，探测器件放置于时钟微器件和检测器件之间；时钟微器件和生物样品接触，记录样品的通过并可以测量生物体的某一微观特性；探测器件和生物样品接触并向其施加周期性信号；检测器件用于检测生物样品的响应信号；微检测器件使用锁相技术来处理检测到的信号，过滤掉频率和探测信号未同步的信号，并放大同步信号分量。

[0134] 在某些实例中，微时钟器件和第一微检测器件之间至少保留10埃的距离。

[0135] 在某些实例中，该响应信号是电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、机电、电化学、电化学机械、生化、生物力学、生物电机械、生物电化学、生物电化学机械、物理或机械信号。

[0136] 在某些实例中，第一探测器件可以和第一微检测器件一样测量生物样品的微观特性。

[0137] 在某些实例中，检测还包括第二探测器件用于发送和第一探测器件不同的对生物样品的激励信号。

[0138] 在某些实例中，这些方法中的检测仪包括第二检测器件可以像第一检测器件一样测量生物样品的微观特性。

[0139] 在某些实例中，电学性质包括表面电荷、表面电位、静态电位、电流、电场分布、表面电荷分布、细胞电性、细胞表面电性、动态电性变化、动态细胞电性变化、动态细胞表面电性变化、动态表面电性变化、细胞膜表面电性、细胞膜表面电性变化、动态细胞膜电性变化、

电偶极、电四级、电信号震荡、电容、3d电子云分布、DNA端粒酶与染色体电性、电阻。热学性质为温度或震动频率。光学性质为光学吸收、光学传播、光学反射、光电性质、亮度、荧光发光。放射性特性为放射发射、由放射性材料引发的信号、由放射性材料探测的信号。化学性质为PH值、化学反应、生物化学反应、生物电化学反应、反应速度、反应能、氧含量、氧消耗量、离子强度、催化行为、化学添加剂触发增强的信号响应、生物化学添加剂触发增强的信号响应、生物添加剂触发增强的信号响应、化学试剂增强检测灵敏度、生物化学试剂增强检测灵敏度、生物试剂增强检测灵敏度以及化学键强度、物理性质为密度、形状、体积、表面积。生物学性质为表面形状、表面积、表面电荷、表面生物性质、表面化学性质、PH值、电解质、离子强度、阻值、细胞浓度、溶液的生物学、电学、物理学或化学性质。声学性质为频率、声波速度、声频、声强谱分布、声强、声吸收、声谐振。机械性质为内部压力、硬度、流速、黏度、流体机械性质、剪切强度、伸长力、收缩力、粘附、机械共振频率、弹性、可塑性以及可压缩性。

[0140] 在某些实例中,由第一检测器件记录的数据通过锁相技术去除和第一探测器件或时钟器件不同步的噪声信号。处理过的信号有很高的信噪比。

[0141] 本发明的另一个新颖点是利用微器件在细胞水平获取实时信号和信息是,例如,使用微电压比较器,四探针仪或其他电路测量细胞表面及细胞体的电学特性包括用于区分正常细胞和癌细胞的静息电位和表面电荷。细胞表面电荷差异是决定细胞健康或不健康状态以及对应的处理方法的重要因素。

[0142] 例如,一次快速的从生物样品获取动态信息(例如,细胞、细胞的部分结构、DNA、RNA分子或病毒),第一微器件向生物样品发送干扰信号,第二微器件准确的测量生物样品的响应信号。在同一布局中,第一微器件和第二微器件之间留有特定距离L,被测样品从第一微器件流向第二微器件。当生物样品留过第一微器件时,器件会向样品释放一个信号,然后第二微器件检测响应信号或滞留在生物体上的信号。通过两个微器件之间的距离,时间间隔,第一微器件干扰的性质,可以计算生物样品的变化,可以测量生物体的微观动态特性并获得数据。另一种布局,第一微器件用于释放探测信号(如电荷)然后第二微器件检测响应信号并作为时间的函数。

[0143] 本发明的又一新颖点在于用于测量生物样品一系列物理性质的微型探针和微压痕探针的发明。这些物理性质包括但不限于硬度,剪切强度,拉伸强度,断裂应力以及细胞膜的相关性质,因为细胞膜对于疾病诊断很关键。

[0144] 本专利的另一方面是疾病检测仪内各个器件的设计、制造和整合。这些器件包括,样品的存储和输运单元;样品输运通道阵列;中央控制单元由逻辑处理单元、存储单元、传感器、信号发射器、信号接收器和特殊芯片组成;废弃样品处理单元、用于新品的处理、回收再利用或丢弃。

[0145] 本专利的另一个新颖点是微器件的设计,整合和制造工艺,微器件能够检测生物样品的微弱信号,也能够复杂环境,噪声相对较高的环境下检测微弱信号,并且灵敏度高。本发明涉及的微器件具有很多新颖的功能,例如,对生物样品在单个细胞水平上进行动态测量、实时测量(例如飞行时间测量、探测信号和反馈信号相结合测量)、减少背景噪声的锁相技术、预放大技术、噪声消除技术、4探针微弱信号测试技术、独特新颖的探针能够对单个细胞、单个生物体(如病毒)或分子(如DNA或RNA)的多个电学、磁学、电磁学特性进行测

量。

[0146] 本发明涉及的疾病检测仪的制造方法包括如下步骤：衬底制备；依次淀积第一材料和第二材料的两个层到衬底上形成材料的堆叠；图形化第二材料，以形成第一层特定形貌；向堆叠结构上淀积第三层材料，以覆盖第二材料；图形化第一材料和第三材料，以形成所需的第二形貌；淀积第四层材料。第一材料和第三材料可以是相同或不同的。疾病检测仪能够向生物样品施加探测信号并使之产生响应。

[0147] 在某些实例中，制造方法还包括对材料堆叠结构的覆盖以形成封闭沟槽。

[0148] 某些情况下，可以用图像器件覆盖材料堆叠结构的顶部。

[0149] 在某些实例中，检测仪还包括带有腔体的前处理单元，用于样品前处理和增强，提供液体样品的流通过程的通道，用于探测和干扰生物样品以产生响应信号的探针，用于测量生物样品的性质及响应信号的检测探针，成像器件，照相机，观测平台，声学探测器，热学探测器，离子发射探测器，用于观察和记录生物样品的属性和行为的热记录仪。

[0150] 在某些实例中，检测仪的通道尺寸范围从约2微米 \times 2微米至约100微米 \times 100微米的横截面面积的正方形，一个半径范围从大约1微米到约20微米的圆形截面，微探针的典型尺寸范围从大约0.5微米 \times 0.5微米至约20微米 \times 20微米的横截面是正方形。可替代地，检测仪通道的典型尺寸范围从约6微米 \times 6微米到约14微米 \times 14微米的正方形，半径范围为约3微米至约8微米的圆形横截面，微探针的典型尺寸范围从大约0.5微米 \times 0.5微米至约10微米 \times 10微米的横截面是正方形。

[0151] 在某些实例中，第一和第四材料各包括无掺杂的氧化物(SiO_2)、掺杂氧化物、氮化硅、聚合物材料、玻璃或绝缘材料；第二第三材料各包括导电材料、铝、铝合金、铜、铜合金、钨、钨合金、金、金合金、银、银合金、光学材料、热敏材料、磁性材料、压敏材料、机械应力敏感材料、离子辐射敏感材料、压电材料。

[0152] 在某些实例中，第二材料和第四材料可以制备成检测器或探测器，第一和第三材料各包括掺杂氧化物、氮化硅、聚合物材料、玻璃或绝缘材料；第二第四材料各包括导电材料(如铝、铝合金、铜、铜合金、钨、钨合金、金、金合金、银、银合金)，光学材料(例如，各向异性的光学材料、玻璃、玻璃-陶瓷、激光增益介质、非线性光学材料、荧光体和闪烁体、透明材料)、热敏材料、磁性材料、压敏材料、机械应力敏感材料、离子辐射敏感材料、压电材料(例如，石英、磷铝矿、镓、正磷酸盐、 GaPO_4 、电气石、陶瓷、钡、钛酸钡、 BaTiO_3 、锆酸铅、锆钛酸铅、氧化锌、氮化铝和聚偏二氟乙烯)。

[0153] 检测仪的检测器件至少包括，一个探针、一个探测器、一对探针探测器，探针对生物体施加干扰信号并产生响应信号，探测器测量样品产生的响应信号。

[0154] 本文使用的词汇“或”包括“和”的意思，同时“和”也有“或”的意思。

[0155] 本文使用的单数名词包括其得数含义。例如，一个微器件意味着是单个微器件或多个微器件。

[0156] 本文中的“图形化”是指使材料呈某种特定的物理形貌，包括平板状(因此“图形化”也作“平坦化”)。

[0157] 本文使用的用于分析，检测，测试和诊断的“生物体”，“生物实体”和“生物样品”都是本专利涉及的检测仪的被测物质。可以是单个细胞、单个生物分子(例如DNA、RNA或蛋白质)、单个生物体(例如单个细胞或病毒)、任何生物体的足够小的基本单元或组分或是带有

疾病或不正常生物体器官或组织的样品。

[0158] 如本文所用,术语“疾病”与“紊乱”是可以互换的,一般是指生物体(例如,一个哺乳动物或生物物种)的任何异常微观特性或条件(例如,一个物理条件)。

[0159] 这里的“生物体”一般指哺乳动物,例如人。

[0160] 本文涉及的“微观层面”是指用于检测分析的生物体是微观的,可以是一个单细胞或单个生物分子(例如DNA、RNA或蛋白质)、单个生物体(例如单个细胞或病毒)或其他足够小的生物单元或组分。

[0161] 本文涉及的“微器件”,“微型器件”泛指各种材料,性能,形状,复杂性和集成度。这个词通常指单一的材料或是具有多个子单元和多种功能的复杂器件。本发明的复杂性体现在一个很小的具有特定属性的颗粒却拥有多个相当复杂的具有多种功能的子单元。例如一个简单的微器件可以是一个直径100埃(A)大小的球形颗粒,具有特定强度,特定的表面荷和吸附在表面的特定有机物。一个较复杂的微器件大约1毫米大小,带有传感器,计算器,记忆单元,逻辑单元和切割工具。前面讲的颗粒可以通气相或胶体沉积形成,而集成多个组件的器件可以通过集成电路制造工艺完成。

[0162] 本发明中所使用的微器件的尺寸(例如,直径)范围可以从约1埃到约5毫米。例如,可以从10埃到100微米用于生物分子、生物体或任何小的组分例如细胞结构、DNA或细菌。或者,尺寸范围在1微米到5毫米之间用于相对大些的生物体例如人体器官的一部分。本发明中的微器件可以是直径小于100埃的单个颗粒,具有一特定的表面特性(例如表面电荷或化学涂料),能够优先于吸收或吸附到特定类型的细胞上。

[0163] 本发明提供了一个生物体疾病检测仪器,其中包括前处理单元,探测和检测单元,信号处理单元和废弃物处理单元。

[0164] 在某些实例中,检测仪中的预处理单元包括样品过滤装置,充能装置,恒压运输装置和样品预探测干扰装置。这一过程增加了特定物质的浓度,因此能够使检测仪更有效,更高效地检测目标样品(如癌细胞)。

[0165] 在某些实例中,过滤装置可以通过物理方法过滤滤除不需要的物质,(例如,基于电荷或物质的大小)或利用化学反应(从而完全消除有害物质)、生物化学反应、电机械作用、电化学反应或生物反应等手段将不需要的物质分离出去。

[0166] 在一些实例中,样品过滤单元可以包括一个入口通道,一个流体分布通道,加速腔,一条狭缝。缝隙和通道入口的内墙定义两个通道(例如,一个顶部通道和底部通道),其中生物样品由于属性(例如,电学或物理学特性)的差异而分开。

[0167] 在某些实例中,可以将一种具有生物兼容性的液体注入到有干扰液的通道内,用于生物样品的分离。例如,生物兼容性液体可以从带有干扰液的通道入口注入,然后输运到通道入口侧壁的开口处。生物兼容性流体可以是液体或半液体,包括盐水、水、等离子体、富氧液体或这些液体的混合。

[0168] 在一些实例中,入口通道和干扰液通道之间的夹角为 0° 到 180° 。(例如 30° 到 150° 、 60° 到 120° 、 75° 到 105° 、或 90°)。

[0169] 每个通道的宽度为约1纳米到1毫米左右(例如,从2纳米到约0.6毫米或10nm左右到约0.2毫米)。

[0170] 在一些具体实例中,至少有一个通道包括连接通道的侧壁探测器件,能够在微观

层面测量生物材料的电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化工、机电、电子化学、光电、电-热、电化学机械、生物化工、生物力学、生物光学、生物热、生物物理、生物电子机械、生物电化学、生物光电、生物电热、生物力学、光学、生物热力学、生物热光学、生物电化学品光学、生物机电光、生物电热光、生物电化机械、物理学、机械学或上述多种学科的结合特性。其中电学性能包括、表面电荷、表面电位、静息电位、电流、电场分布、表面电荷分布、细胞电学特性、细胞表面电学特性、电学特性的动态变化、细胞电学特性的动态变化、细胞表面电学特性的动态变化、表面电学特性的动态变化、细胞膜的电学特性、膜表面的电学特性的动态变化、细胞膜电学特性的动态变化、电偶极子、双电偶极子、电信号的振荡(例如,在离子振荡、电场脉冲、表面电荷脉冲、电压脉冲)、电流、电容、三维电子或电荷云分布、端粒DNA和染色体、电容、或阻抗的电性能;热性能是温度或振动频率;光学特性包括光吸收、光传输、光反射、光电特性、亮度或荧光发射;辐射特性包括辐射射线、放射性物质触发信号、放射性物质探测到的信息;化学特性包括pH值、化学反应、生物化学反应、生物电化学反应、反应速度、反应能量、氧气浓度、耗氧率、离子强度、催化性能、增强信号响应的化学添加剂、生物添加剂、生物化学添加剂,提高检测的灵敏度化学品或生物化学品;以提高检测灵敏度或粘接强度生物添加剂;物理特性包括密度、形状、体积、表面积;生物学特性包括表面的形状、表面积、表面电荷、表面的生物学特性、表面化学特性、pH值、电解质、离子强度、电阻率、细胞浓度、或者是某溶液的物理、化学或电气特性。声学特性包括声波的速度、声波的频率和强度的光谱分布、声强、吸声或声学共振;机械性能是内部压力、硬度、流速、粘度、流体机械性能、剪切强度、延展强度、断裂强度、附着力、机械共振频率、弹性、可塑性或压缩性。

[0171] 在一些实例中,至少有一个通道侧壁包括至少两个探测器件,并能够在微观层面检测生物样品的电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物、化学、机电、电化学、电化学机械、生物化工、生物力学、生物电子机械、生物电化学、生物电化学机械、物理或机械特性。探测器件可以相同时间或不同时间对相同或不同特性进行检测。

[0172] 两个或多个探测器件可以特定的间隔(至少10埃)放置。例如这个特定的距离可以是10纳米到100毫米,100纳米到10毫米,1毫米到10毫米。

[0173] 在一些实例中,过滤单元包括入口通道、生物兼容性过滤器、出口通道、或以上几种的组合。当生物样品由入口通道通向出口通道时,生物样品大于过滤器孔洞的将被阻拦在出口通道的外面,小于过滤器孔洞的便可以进入到出口通道。生物兼容性液体从出口端注入将堆积在过滤器附近的生物样品冲走。较大的生物样品可以用检测仪的检测器件进行分析。

[0174] 在一些实例中,样品预探测干扰单元包括一种微器件,这种微器件内部有一个通道,通道内有一个狭缝,并且可以选择性的在通道的外部放置两个极板。在两个极板上加一个信号,例如电压信号,这个信号也加在流过通道的生物样品上,并且基于生物样品所携带的电荷将样品分离。通道的狭缝和内部通道定义了两个通道,已经分离好的生物样品由此进入并且其特性在此得到微观层面的检测。

[0175] 在一些实例中,样品预探测干扰单元对生物实体施加电、磁、电磁、热学、光学、声学、生物、化工、机电、电化学、电化学机械、生物化学、生物力学、生物机电、生物电化学、生物电化学机械、物理力学信号。这种信号可以施加在上文提到的两个极板上或者采用其他

的方法(根据信号的特性选择)。应用的信号可以是脉冲或常量。

[0176] 在某些实例中,充能单元向生物体补充养分、呼吸的气体(如氧气)、或是流体。另外,它可以清除生物体的代谢产物。有了这样的装置,生物样品的生命将得到维持和延续,从而得到更加准确,稳定,一致和可靠的检测结果。养分包括生物兼容的强或弱电解质、氨基酸、矿物质、离子、催化剂、氧、富含氧气的液体、静脉滴注、葡萄糖、蛋白质。养分的另一个形式是能够被生物体(例如细胞或病毒)选择性吸收的纳米粒子。

[0177] 充能系统可以是独立的或在检测仪其他组件的外部。另外,它也可以安装其他组件的内部,例如,探测和检测单位或处置处理单元内。

[0178] 在某些实例中,信号处理单元由放大器(例如,一个锁相放大器),A/D(或/直流电)转换器,微型计算机,机械手,显示器和网络组成。

[0179] 在某些实例中,信号处理单元能够接收一种或多种信号,多种信号的集合以消除噪声或提高信噪比。多信号可以来自不同的位置或是多次信号。

[0180] 可以通过检测仪器检测到的生物样品包括例如血液、尿液、唾液、眼泪、汗水和淋巴液。检测结果表明生物体发生或存在(早期)疾病的可能。

[0181] 此处所用的“吸收”一词通常是指连接到表面的材料和表面之间的物理结合。而“吸附”是指两者之间更加强健的化学结合。

[0182] 此处使用的术语“接触”(如“第一微器件接触生物实体”)包括“直接”(或物理)接触和“非直接(或间接或非物理)接触。当两个主题是“直接”接触,通常是没有衡量的空间或这两个学科之间的接触点的距离,而当他们是在“间接”接触,这些接触点之间的距离有一个可衡量的空间或两个科目。当两个物体直接接触时,在它们的接触面/点没间隙和距离;而非直接接触是指在接触面之间有一个可测量的空隙或距离。

[0183] 此处提到的“探针”或“探测”除了字面意思外,还意味着向生物体施加一个信号(例如、电、声、磁或热信号),从而刺激生物体,使之产生某种内在的反应。

[0184] 此处提到的“电学特性”是指被测样品的表面电荷、表面电势、电场、电荷分布、电场分布、静息电位、动态电位和阻抗。

[0185] 此处提到的“磁特性”是指抗磁性,顺磁性或铁磁性。

[0186] 此处提到的“电磁特性”是指电场和磁场分布。

[0187] 此处提到的“热性能”是指温度、凝固点、熔点、蒸发温度、玻璃态转变温度以及导热性。

[0188] 此处提到的“光学特性”,是指光反射、光吸收、光散射、波长依赖特性、颜色、光泽、光彩、闪烁、散射。

[0189] 此处提到的“声学特性”是指一个结构内的声音的特点,这个结构决定其回音的质量。通常可以测量声音的吸收系数。详见美国专利No.3,915,016,确定材料声学属性的手段和方法;T.J.Cox等人的《声音的吸收与传播》Spon出版社,2004。

[0190] 此处提到的“生物学特性”一般包括生物体的化学和物理特性。

[0191] 此处提到的“化学特性”是指活泼程度、pH值、离子强度、生物样品内部的粘滞强度。

[0192] 此处提到的“物理特性”是指任何可测量的用于描述给定时刻物理系统状态的特性。生物样品的物理特性包括但不限于吸收率、反射率、面积、脆度、沸点、电容、颜色、浓

度、密度、电荷、电导率、电容、电阻抗、电场、电势、辐射、流速、流动性、频率、电感、电介质、内阻、强度、照度、亮度、光泽度、延展性、磁场、磁通、质量、熔点、动量、透气性、介电常数、压力、辐射、溶解度、比热、强度、温度、张力、导热性、速度、粘度、体积和波阻抗。

[0193] 此处提到的“机械特性”是指生物体的强度、硬度、刚性、弹性、塑性、脆性、韧性、剪切强度、延展强度、断裂应力。

[0194] 此处提到的“导电材料”(或相当于“导体”)是包含可移动的电荷的物质。导电材料可以是金属(如铝、铜、银、钨或黄金)或非金属(例如、石墨、盐溶液、等离子体或导电聚合物)。对于金属导体,如铜或铝,可动电荷是电子(导电)。正电荷也可以以空穴(失去电子的晶格原子)或阳离子的形式移动。

[0195] 此处提到的“电绝缘材料”(又称“绝缘体”或“介质”)是指不能流通电流的材料。绝缘材料的原子紧密束缚的价电子。电气绝缘材料的例子,包括玻璃、二氧化硅或有机聚合物(例如、橡胶、塑料或聚四氟乙烯)。

[0196] 此处提到的“半导体”(也称作“半导体材料”)是指导电能力介于导体和绝缘体之间的材料。例如无机半导体材料包括硅基材料。有机半导体材料包括多环芳烃化合物五苯,葱,红荧烯等芳香烃;如聚合物有机半导体如聚(3-己基噻吩),聚(对苯乙炔),乙炔及其衍生物。半导体材料是结晶固体(如硅),无定形体(如氢化无定形硅或砷、硒、碲以各种不同的比例混合),甚至液体。

[0197] 这里提到的“生物学材料”和业内人士说的“生物材料”具有相同意义。在不限制它的意思的前提下,“生物学材料”或“生物材料”一般是天然生成的或是通过多种不同的化学手段利用有机(例如有机小分子或聚合物)或无机化合物(例如金属化合物或陶瓷)在实验室里合成的物质。它们常常可以被用于或是被适用于医疗应用,因此用于组成整个或部分生物体结构或制成能够执行、增强或替代某些自然功能的医疗器件。这些功能可以是良性的,例如用作心脏瓣膜,或者是更具生物活性的带有羟基磷灰石涂层的植入髋关节。生物材料也可以每日用于牙齿方面的应用、手术和药物输送。例如,一个含有药物产品的组件可以被植入体内并在一个较长的时间内延长释放药物。一个生物材料也可以是可被用于移植材料的自体移植物、同种异体移植物或异种移植物。其它在医学或生物医学领域被应用的所有材料也可以被本发明所利用。

[0198] 本文中所使用的“微电子技术或工艺”一般包括用于制造微电子器件和光电器件的技术或工艺。包括光刻,蚀刻(例如,湿法蚀刻、干法蚀刻或气相蚀刻)、氧化、扩散、离子注入、退火、薄膜淀积、清洗、直写、抛光、平坦化(例如,通过化学机械抛光)、外延、金属化、工艺集成、仿真或上述工艺的任何组合。关于微电子技术更多的描述详见以下参考资料,Jaeger的《微电子制造简介》Prentice Hall出版社2002第二版;Ralph E.Williams的《现代砷化镓工艺技术》Artech House出版社1990年第二版;Robert F.Pierret的《高级半导体器件原理》Prentice Hall出版社2002第二版;S.Campbell,的《微电子制造科学与工程》牛津大学出版社2001年第二版;上述这些内容都作为本文的引用。

[0199] 本文中所述的“选择性”,如在“用一种对材料A具有选择性的微电子工艺过程来处理材料B”中,是指该工艺过程对材料B的处理操作是有效的而对材料A是无效的,或者对材料B的作用比对材料A的作用更有效得多(例如,去除材料B的速率比去除材料A的速率大得多,导致了在相同时间去除材料B的量要比材料A多得多)。

[0200] 本文使用的“碳纳米管”一般指圆柱形纳米结构的碳的同素异形体。更多描述详见 by P.J.F.Harris的《碳纳米管科学》，2009年剑桥大学出版社。

[0201] 疾病检测仪通过使用单个或多个整合的微器件提高了检测的灵敏度,特异性和速度,扩展了功能,缩小了尺寸,同时执行多个任务,便于使用并且侵入性低副作用小。可以通过微细加工技术和本专利提出的新技术将能够对生物样品的疾病情况进行全方位特性检测的多个类型的微器件集成为一种疾病检测仪。为了更好的解释和说明用于制造多功能,高灵敏度微型检测器件的微电子技术和纳米技术,下面列举了一些新颖的详细的例子,用于设计和制造高性能微型检测器件的规则和方法是经过严格考究的,涉及到以下工艺的组合,包括但不限于薄膜淀积,图形化(光刻和蚀刻),研磨(包括化学机械抛光),离子注入,扩散,清洗,以及各种材料,各种工艺流程和及其组合。

附图说明

[0202] 图1(a)旨在说明本发明涉及的疾病检测仪中样品的放置,流通和测试。图1(b)和图1(c)说明了疾病检测仪包括多个独立的微型检测器件。

[0203] 图2(a)是本发明涉及的带有多个微器件的疾病检测仪的剖面透视图。生物样品放置在检测仪内或者从检测仪内流过,样品的一个或多个微观特性可以通过微器件来检测。图2(b)-图2(1)说明了微器件制造的新工艺流程。图2(m)-图2(n)是包括多个独立微器件的检测仪的剖面图。

[0204] 图3是疾病检测仪的剖面图,该检测仪内多个微器件带有不同的检测探针。生物样品放置在检测仪内或从检测仪流过,微器件检测样品的一个或多个微观特性。

[0205] 图4是本发明涉及的疾病检测仪的透视图。该检测仪带有两个间距很小的极板,两个极板之间充满被测生物样品,极板内表面的微器件能够在微观层面对样品的一个或多个特定参数进行检测。

[0206] 图5说明了利用了微电子技术的疾病检测仪的新颖的制造工艺。

[0207] 图6是利用本专利提出的方法制造的疾病检测仪的透视图。该检测仪能够检测单个细胞的微观特性。

[0208] 图7是本专利涉及的疾病检测仪的剖面透视图,该检测仪中多个微器件按特定距离放置以高灵敏度,高特异性和高速度进行飞行时间测量,包括不依赖时间的或动态信息。

[0209] 图8是包括一系列新颖微观探针的疾病检测仪的透视图,微探针用于检测生物样品(例如一个细胞、DNA、RNA分子、DNA或染色体的端粒、病毒或组织)的多种电磁状态、配置或其他特性。

[0210] 图9是本发明涉及的疾病检测仪内部新型四探针的透视图,用于检测生物样品(例如一个细胞、DNA、RNA分子、DNA或染色体的端粒、病毒或组织)的微弱电信号。

[0211] 图10展示了制造用于能在微观水平三维空间捕获,分类,探针,测量和修改生物样品(例如一个细胞、DNA、RNA分子、DNA或染色体的端粒、病毒或组织)的微器件的新工艺。

[0212] 图11显示了能够检测生物体(例如一个细胞、DNA、RNA分子、DNA或染色体的端粒、病毒或组织)物理性能的一系列微器件的制造工艺,例如与细胞膜相关的机械特性(如,硬度、剪切强度、延展强度、断裂应力)及其他特性。

[0213] 图12展示了带有两个微探针的微器件是如何工作的,两个微探针施加动力后可以

向相反方向移动以探测生物的特性(如细胞膜的机械特性)。

[0214] 图13说明了疾病检测仪新颖的飞行时间的检测方法,利用了时钟信号发生器和信号检测探头,利用已记录的特定时钟信号,检测到的信号(被检测器件检测到的信号),经过锁相放大器处理的增强的信号增强被测信号。

[0215] 图14展示了用疾病检测仪检测飞行时间的另一种设置,使用了时钟信号发生器、探测信号发生器、信号探测器和特定的时钟信号、微器件可探测的信号、经过锁相处理技术将信号增强、探测到的反馈信号是时间的函数(反馈信号有时会有延迟)。

[0216] 图15展示了疾病检测仪另一种新颖的飞行时间检测法,根据生物体各种特性的(如尺寸、重量、形状、电气性能、表面特性)不同,利用微过滤器将生物体分离以供检测。

[0217] 图16展示了流体输送系统,这是疾病检测仪器的预处理部分,它以一定的压力和速度向器件内部推送样品或辅助材料。

[0218] 图17(b)-17(c)展示了一种新颖器件,它能够在单细胞水平进行蜂窝通信,发出激励信号并接收细胞的反馈信号,这种信号可以是与电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、机电学、电化学、电化学机械、生物化学、生物力学、生物机电、生物电化学、生物电化学机械、物理或力学性能有关的信号。图17(a)展示了信号在单细胞水平的反应和处理。

[0219] 图18是疾病检测仪的系统框图,包括各种功能模块。

[0220] 图19展示了一个能够沟通、捕捉、整理、分析、处理、或修改和测量DNA各种属性的仪器(例如电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、机电学、电化学、电化学机械、生物化学、生物力学、生物机电、生物电化学、生物电化学机械、物理或力学性能)。

[0221] 图20展示了本发明涉及的检测仪,它能够检测生物样品的表面电荷并根据电荷的不同通过一个狭缝将生物样品分离。

[0222] 图21展示了本发明涉及的另一多种带有多个光学传感器并能够检测光学特性的检测仪。

[0223] 图22展示了本发明涉及的另一多种检测仪,它能够根据生物样品的几何尺寸进行区分,并分别检测其特性。

[0224] 图23展示了能够检测生物样品声学特性的检测仪。

[0225] 图24展示了能够检测生物体内部压力的检测仪。

[0226] 图25展示了在探针之间,通道的底部和顶部带有凹坑(底纹)的检测仪。

[0227] 图26展示了带有和图25形状不同的凹坑的检测仪。

[0228] 图27展示了具有阶梯通道结构的检测仪。

[0229] 图28展示了本发明涉及的检测仪带有一套热学仪表。

[0230] 图29展示了本专利涉及的检测仪包括管道内含有DNA的碳纳米管。

[0231] 图30展示了集成了检测器件和光学传感器检测仪。

[0232] 图31展示了集成了检测器件和逻辑电路的检测仪。

[0233] 图32展示了集成了检测器件和过滤器的检测仪。

[0234] 图33展示了本发明涉及微器件是如何用于检测DNA几何参数的。

[0235] 图34展示了微器件的制造工艺,通过覆盖沟槽的顶部来实现通道。

[0236] 图35展示了使用本发明的检测仪利用生物样品检测疾病的示意图。

- [0237] 图36展示了样品过滤单元。
- [0238] 图37展示了另一种样品过滤单元。
- [0239] 图38是本发明的检测仪的预处理单元示意图。
- [0240] 图39是本发明涉及的检测仪信息处理单元示意图。
- [0241] 图40展示了多个信号的叠加消除了噪声增大了信噪比。
- [0242] 图41展示了至少带有一个检测腔和检测器件的检测仪的部分制备工艺。
- [0243] 图42展示了带有封闭检测腔,检测器和用于传输生物样品(如液体样品)的多通道的检测仪的部分制造工艺。
- [0244] 图43展示一种新的疾病检测方法,用该方法至少要求一个探针以特定的速度和方向碰撞生物样品。
- [0245] 图44展示了在同一器件水平用不同材料组成多个元件的新的工艺方法。
- [0246] 图45展示了用本发明涉及的疾病检测仪检测生物样品的流程。
- [0247] 图46展示了另一种检测流程,将带病样品和健康样品分离并将带病样品输运用于进一步测试。
- [0248] 图47展示了生物检测器件阵列,一系列检测器件组成一台检测仪。
- [0249] 图48展示了本发明的另一方面,用于生物样品流过的器件的入口和出口,以及通道内部侧墙排列的检测器件。

具体实施方式

[0250] 本发明的一个方面,涉及到在生物体内或体外的(例如,在一定程度上指人类器官、组织或细)疾病检测仪器。每个装置包括生物流体传送系统,前处理单元,充能装置,探测和检测设备以及释放单元。该仪器能够测量生物样品的微观特性。样品传输系统通过持续加压,将微观层面的生物样品输运到检测仪的预处理单元或诊断器件。与传统的检测仪器或技术相比,本发明所提供的检测仪检测灵敏度高,特异性好,功能多,速度快,成本低,体积小。该仪器可以进一步包括生物界面,探测控制 and 数据分析电路、废弃物回收或处理系统。可以向检测仪增加微器件(例如第二检测器件)以增强检测能力。

[0251] 作为检测仪的关键组件,微器件至少包括对来自探头的信息进行处理、控制、加压、接收、放大或存储的功能、这就需要有一个中央处理器,它包括控制电路、寻址单元、放大电路(如锁相放大器)、逻辑处理电路、记忆单元、应用程序特定的芯片、信号发射器、信号接收器、传感器。

[0252] 在某些情况下,流体推送系统包括压力发生器、压力调节阀、节流阀、压力表以及其他配套部件。其中压力发生器包括活塞系统和压缩气体储存容器;压力调节阀(可以包括多个阀)可以上调或下调所需压力值;根据压力表反馈的节流阀的压力值调整压力至目标值。

[0253] 用于传输的生物流体可以是用于疾病检测的生物样品也可以是其他物质。在某些情况下用于传输的可以是液体样品(如血液、尿液、唾液、或生理盐水)或气体(例如氮气、氦气、氩气、氙气、氪气、氙气或氩气)。压力调解器可以用一个或多个,用于上调或下调压力至特定值,特别当实例压力太大或大小时,压力调解器会将压力调整到可接受的水平。

[0254] 在某些情况下,系统控制器,包括一个前置放大器、锁相放大器、电表、热表、开关

矩阵、系统总线、非易失性存储器、随机存取器、处理器、和用户界面。用户界面可以包括传感器、它可以是一个热传感器、流量计、压电计或其他类型传感器。

[0255] 在某些情况下,本发明的装置还包括生物界面,系统控制器,废弃物回收或处理系统。废弃物回收或处理,可以在同一系统或两个不同系统中进行。

[0256] 本发明涉及一种能够和细胞相互作用的仪器,包括向细胞发送信号并接收细胞反馈信号的微器件。

[0257] 在某些情况下和细胞的相互作用包括按照特定的信号进行探测、检测、通信、处理或修改,这些特定信号可以是电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、机电学、电化学、电化学机械、生物化学、生物机械、生物机电、生物电化学、生物电化学机械、物理或机械信号或多者兼而有之。

[0258] 在某些情况下,检测仪内的器件可以有多种表面涂层,这个涂层由一种或多种元素或化合物组成,并且有一个控制系统来控制元素的释放。在某些情况下,控制系统可以借助某种可控的能量通过器件的表面释放元素,这种能量包括热能、光能、声能、电能、电磁能量、磁场能量、辐射能量或机械能。这些能量可以是特定频率的脉冲。

[0259] 在某些情况下,检测仪内的器件包括一种向细胞表面或内部释放元素或化合物的部件,还包括另一种控制元素或化合物释放的部件(例如,控制元素释放的一块电路)。这些元素可以是生物成分、化学化合物、离子、催化剂、钙Ca、碳C、氯Cl、钴Co、铜Cu、氢H、碘I、铁Fe、镁Mg、锰Mn、氮N、氧O、磷P、氟F、钾K、钠Na、硫S、锌Zn及它们的化学物。信号可以是脉冲式的也可以是恒定的,可以通过释放元素或化合物携带,也可以通过液体溶液、气体或两者结合携带。信号的频率范围是 1×10^{-4} Hz到100MHz或 1×10^{-4} Hz到10Hz,或在浓度约1.0nmol/L到10.0mmol/L的范围内振荡。此外,在特定的振荡频率下该信号包括生物成分的振荡,化学成分的振荡,如钙、碳、氯、钴、铜、氢、碘、铁、镁、锰、氮、氧、磷、铁、钾、钠、硫、锌或它们的有机物。

[0260] 在某些情况下,发送给细胞的信号可以是振荡元素、化合物或生物成分的振荡强度,细胞对该信号的反馈可以是振荡元素、化合物或生物成分的振荡强度。

[0261] 有些情况下,需要用生物膜包裹器件以获得和细胞更好的兼容性。

[0262] 在某些情况下,器件包括多个部件用于产生发送给细胞的信号,接收细胞反馈信号,分析反馈信号,处理反馈信号以及器件和细胞的接口(包括器件和细胞的通信)、修改或纠正细胞的某种形态。

[0263] 本发明的另一方面是所提出的器件均包括微过滤器、遮光器、细胞计数器、选择器、微型手术工具、定时器、数据处理电路。微过滤器可以根据物理属性分离异常细胞(如尺寸、形状或速度)、机械特性、电学特性、磁学特性、电磁特性、热特性(例如、温度)、光学特性、声学特性、生物学特性、化学特性、生物化学特性。每个器件包括一个或多个微过滤器。每个微过滤器可以集成两个细胞计数器,一个安装在微过滤器入口,一个安装在过滤器的出口。微过滤器的形状可以是长方形、椭圆形、圆形或多边形;微过滤器的尺寸范围从约0.1微米到500微米左右或约5微米到200微米左右。这里所说的“尺寸”是指过滤器开口的、例如、直径、长度、宽度或高度等物理或特征尺寸。微过滤器被生物涂层或生物兼容性涂层所包裹以增强细胞和器件之间的生物兼容性。

[0264] 在某些情况下,器件的遮光罩夹在两层过滤膜中间并受定时器控制。细胞计数器

可以触发定时器。例如,当一个细胞通过过滤器入口的计数器时,时钟触发重置遮光罩,使遮光罩以预定的速度向细胞路径移动,定时器会记录细胞通过出口计数器的时间。

[0265] 本发明的另一方面是提供了制造带有微型沟槽,沟槽侧墙内带有微探头的微器件。微器件上的微沟槽是开口的(见图2(i)2030),需要和另一与之对称的结构(见图2(k),2031)键合在一起形成一个封闭的通道(见图2(1),2020)。制造方法包括利用学气相淀积,物理气相淀积,原子层淀积等方法向衬底淀积各种材料;利用光刻、刻蚀,将设计化成具体结构,化学机械抛光技术用于表面平坦化,化学清洗用于去除颗粒;扩散或离子注入用于特定层元素掺杂;热退火用于减少晶格缺陷,并激活离子。举例说明这种方法,向衬底淀积第一层材料;在第一层材料上淀积第二层材料,并利用微电子技术(光刻、刻蚀)图形化第二层材料,形成用于检测的尖端结构;淀积第三层材料并利用化学机械抛光将进行平坦化;淀积第四层材料并利用微电子技术将其图形化,利用微电子技术去除部分第三层材料,也可以去除部分第一层材料,刻蚀对第二层材料是有选择性的,这里第四层材料作为硬掩膜。硬掩膜一般指半导体工艺中用来替代聚合物或有机软材料掩膜的材料。

[0266] 在某些情况下可以将对称器件键合形成带有沟道的检测器件。沟道的入口一般呈喇叭形,入口端较内部通道尺寸较大,这样细胞更容易进入。每个通道的截面形状可以是矩形、椭圆形、圆形或多边形。微器件上的沟槽可以通过每个器件版图上的对准标记来对准。微沟道的尺寸范围可从0.1微米到500微米左右。

[0267] 另外,该方法还包括用于覆盖微器件通道的平板的制造。这种平板可以用包括或锗、硅、二氧化硅、氧化铝、石英、光损耗低的玻璃或其他光学材料制成。其他可选的光学材料包括丙烯酸酯聚合物,银铟碲合金,人造翡翠,三硒化二砷,三硫化二砷,氟化钡,CR-39,硒化镉,氯化镉铯,方解石,氟化钙,硫系玻璃,磷化镓,碲碲锗合金,锗,二氧化锗,氢倍半硅氧烷,冰洲石,液晶,氟化锂,陶瓷材料,光超导材料,氟化镁,氧化镁,负折射率材料,中子超镜面,荧光体,光学塑料,聚甲基丙烯酸甲酯,聚碳酸酯,溴化钾,蓝宝石,暗光磷光体,Spectralon(反射参考白板),制镜合金,开环谐振器,氟化铯,钇铝石榴子石,氟化锂钇,钷酸钷,氟锆酸盐玻璃,硒化锌和硫化锌。

[0268] 在某些情况下,该方法还包括将三个或更多个微器件整合成具有通道阵列的器件。

[0269] 本专利的另一方面涉及多个微器件,其中每个微器件包括一个微型槽,安装在微型槽侧壁或底部的探针,用于移动探针的支撑结构以及控制电路,微器件能够捕获,分类和修改DNA并测量其特性(例如,电学、热学或光学特性)。微型槽可以用来包住DNA双螺旋。

[0270] 在某些情况下,微沟道宽度的范围从约1纳米到10微米,深度范围从约1纳米到10微米,长度范围从1纳米左右到10毫米。探针可以导电材料组成或包含导电材料,另外,灵活的支撑结构、以延长或缩短探针。探针的尖端可以伸入沟槽一部分。尖端部分和DNA螺旋结构的大沟和小沟都是要匹配。尖端要和DNA变化交错的沟槽相匹配。探针的尖端也要和DNA螺旋链的末端相匹配。尖端的直径范围从约1埃到约10微米不等。

[0271] 在某些情况下,微器件可以包括微型槽阵列以提高效率。

[0272] 本专利的另一方面涉及制造微器件(包括微探针和微压痕探针)的一套新颖的工艺流程,这些器件应用于生物样品的疾病检测。将微器件整合入疾病检测仪以在微观层面上测量一种或几种特性。

[0273] 本专利的另一方面涉及细胞间的通信以及在微器件发出的信号作用下细胞的反应(如分化、去分化、细胞分裂和凋亡)。这可以用于进一步的检测和治疗疾病。

[0274] 为了进一步提高检测能力,可以在一个检测仪内集成多个微器件,采用时间飞行技术,其中至少有一个微器件和一个传感器件放在预设位置。检测器件对被测样品施加一个信号(如电压、电荷、电场、激光或声波),传感器件感知生物样品经过一段特定距离或特定时间后的反应。例如,检测器件可以先向一个细胞释放一个电荷,然后样品经过一段时间(T)或特定距离(L)后传感器件马上检测其表面电荷。

[0275] 本发明涉及的检测仪中的微器件有很多种设计,结构和功能,并且灵活性好,应用范围广,因为它们性能多样,高度灵活,便于集成化,小型化,量产化。它们包括,例如,电压比较器、四探针、计算器、逻辑电路、存储器单元、微型铣刀、微锤、微型盾、微型染料、微刀、微针、微持线钳、微型镊子、微型激光器、微型光学吸收器、微型镜子、微型车、微型过滤器、微型斩波器、微粉碎机、微泵、微减震器、微型信号探测器、微钻、微吸盘、微测试仪、微容器、信号发射器、信号发生器、摩擦传感器、电荷传感器、温度传感器、硬度检测仪、声波发生器、光学波发生器、加热器、微型制冷机和微型发电机。

[0276] 此外,应当指出,在制造技术进步的今天,将大量多功能的微器件集成在一起是灵活的,经济的。人体细胞典型尺寸是10微米。利用最先进的集成电路制造技术,最小特征尺寸可以达到0.1微米或更小。因此将这种微器件应用于医疗领域是理想的。

[0277] 对于制造微器件的材料,主要考虑和生物体的兼容性。由于微器件接触生物样品(如细胞,生物分子如DNA或RNA,蛋白质或生物组织和器官)的时间可能会有所不同,这取决于其预期的应用,不同材料或不同的材料组合,可能会被用来制造微型器件。在某些特殊情况下,需要将材料以可控的方式溶于特定pH值的溶液中,从而变成一种合适的材料。其他考虑因素包括成本,使用的便捷性和实用性。随着微加工技术,如集成电路制造技术的重大进步,最小特征尺寸小至0.1微米的高度集成的器件制造已经走向商业化。一个很好的例子是微机电器件(MEMS)的设计和制造,这类器件正广泛应用于电子工业和其他行业的各个领域。

[0278] 下面四个部分是对集成了诸多新颖微器件的疾病检测仪的举例,说明以工艺流程介绍。

[0279] 图1是对本发明涉及的病症检测仪(111)的示意图,其中生物样品(211)可以是血液样品,放置在检测仪内部测试或流过时测试。图中疾病检测仪(111)是筒形的,样品(211)在筒中流过(在图中从左向右流过),同时检测仪(111)对其进行微观层面的一种或多种特性的检测。

[0280] 为了提高检测速度和灵敏度,大量的微型器件可以集成到一个疾病检测仪中,如图1(b)和图1(c)所示检测仪内集成有多个微器件,能够对生物样本中大量的生物体进行检测。为了达到上述要求,应优化检测仪使其表面积最大化能够放置更多的微器件以更好地接触生物样品。

[0281] 图2(a)是集成了多个相同的微器件(311)的疾病检测仪(122)的剖面透视图。其中血液样品(211)可以放置在检测仪内部测试或在流过时测试一种或几种微观特性,如电气性能(包括表面电荷、表面电位、电流、阻抗等电学性能)、磁学性质、电磁性能、力学性能(如密度、硬度、剪切强度、延展强度、断裂应力、附着力)、生物学特性、化学性质(如pH值或离子

强度)、生化特性、热性能(例如温度)、光学特性和辐射特性。

[0282] 集成了多个微器件的检测仪能够检测生物体的多种特性,而不仅仅是用于疾病诊断的某个单一的特性。图3是集成了微器件311、312、313、314和315的检测仪133的剖面图。其中血液样品(211)可以放置在检测仪内部测试或在流过时测试一种或几种微观特性,如电气性能(包括表面电荷、表面电位、电流、阻抗等电学性能)、磁学性质、电磁性能、力学性能(如密度、硬度、剪切强度、延展强度、断裂应力、附着力)、生物学特性、化学性质(如pH值或离子强度)、生化特性、热性能(例如,温度)、光学特性。

[0283] 图2(b)-2(n)展示了微器件捕获,分类,探测,测量,改变生物实体(例如一个单细胞)的过程。首先,按顺序将材料2002(例如是一种非导电材料)和材料2003(例如是一种导电材料)淀积到衬底2001上(见图2(b)和图2(c))。材料2003通过光刻和刻蚀工艺进行图形化(见图2(d))。接下来淀积材料2004并平坦化如图2(e)和图2(f)。然后淀积材料2005(如图2(g)所示)并作为硬掩膜进行图形化(如图2(h)所示),接下来进行刻蚀(如图2(j)),刻蚀终止于衬底2001。图2(i)器件的透视图,图2(j)是器件的纵向视图。

[0284] 如图2(k)所示,器件2080和器件2081具有对称性可以键合在一起(如图2(l)所示)。因此,检测仪拥有带有探针的通道。

[0285] 如图2(m)和图2(n)所示,大量微器件集成在一起以提高检测效率。

[0286] 对检测仪表面的优化设计是十分必要的,因为表面积越大,能够放置测试样品的器件就越多,这样可以提高检测速度并减少测试样品使用量。图4是疾病检测仪144的透视图。它包括两个间隔很小的极板,两极板中间有血液样品流过,极板内表面的微器件可以在微观层面上对样品的一种或多种特性进行检测。

[0287] 本专利的另一方面涉及制造疾病检测器件的制造工艺。图5展示了利用微电子技术制造疾病检测器件的新工艺。首先,材料412淀积到衬底411上(如图5(a)所示),接下来利用光刻和刻蚀技术将其图形化(如图5(b)所示)。之后淀积材料413并利用化学机械抛光平坦化(如图5(d)所示)。利用光刻和刻蚀技术在材料413上形成凹坑(如图5(e)所示),然后淀积材料414(如图5(f))。利用化学机械抛光技术将413上面的414去掉(如图5(g)所示),然后淀积材料415。接下来利用光刻和刻蚀技术将415图形化(如图5(i)所示)。接下来再次淀积414,并利用化学机械抛光把415上面的414去掉(如图5(j)和图5(k)所示)。最后对415进行轻刻蚀和抛光,对414是有选择性的(如图5(l)所示),造成414的轻微凸起。412可以是压电材料,对其正确位置加电压时,它会有扩展,导致材料414内的尖端部分向上运动。因此,利用上述工艺就制成了带有两个探针的能够测量生物样品多种特性的微器件。

[0288] 本专利涉及的集成了多个微器件的检测仪能够检测单个细胞、单个DNA或RNA分子、一个独立的个体或小尺寸的生物物质的预选特性。图6是利用本专利提出的方法制造的555器件的透视图(见图5对工艺流程的描述),展示了这种器件是如何检测细胞666,并搜集特定参数信息的。图6(a)是带有一对微探针531和520的器件555的剖面图,531是尖形的而520是环形的。531和520都是导电的,可以做为检测生物样品电学特性的探针。531和压电材料518接触。当给518加一电压时,518会膨胀并推动531向上移动,这样有助于检测单个细胞的多个特性。图6(b)展示了器件555对单细胞666的检测,其中531划破细胞膜611进入细胞内部空间622,520和细胞膜611外表面接触。这样,器件555可以对细胞做多项测试包括电性能测试(例如,电势、流过细胞膜的电流、膜的阻抗和表面电荷)、力学性能(如硬度,当探头

尖531被设计为微凹陷的探头)、热性能(例如温度)、物理性质和化学性质(如pH值)。

[0289] 另一方面,本发明提出的微器件的设计和制造工艺使其灵敏度高,能够在复杂环境下和强背景噪声下对疾病的微弱信号进行检测。本专利涉及的疾病检测仪的功能包括但不限于动态测量,实时测量(如飞行测量时间,探针信号和响应信号检测),以减少背景噪声锁相技术,测量非常微弱的信号四点探针技术,独特,新颖的在单细胞(如DNA或染色体端粒)、单个分子(例如DNA、RNA或蛋白质)、单个生物体(如病毒)测量生物样品的各种电学、电磁学、磁学特性。

[0290] 例如,可以利用飞行时间的方法获得生物样品(如细胞、细胞的部分结构、DNA、RNA或病毒)的动态信息,第一个微器件用于向被诊断生物体施加激励信号,然后第二个微器件精确测量生物实体的反馈信号。另一种情况,第一个微器件和第二个微器件保持特定距离,然后被测样品从第一个微器件流向第二个微器件。当生物样品从第一个微器件流过时,第一微器件向生物体施加信号,然后第二微器件检测生物体的反馈信号。从两个微器件间的距离,时间间隔,第一微器件的扰动性质,测量生物体飞行时间的变化,可以得到生物体的微观动态特性。另一种情况,第一微器件用于向生物体施加信号,而第二器件探测到的反馈信号作为时间的函数。

[0291] 为进一步提高检测灵敏度,全新的疾病检测方法会被使用,其中包括飞行时间技术。图7是检测仪器155的界面透视图,其中器件321和331放置在理想的间距为700的位置,从而以更高的灵敏度,特异性和速度测量生物样本211(例如细胞)的动态信息。在这样一次飞行时间测量中,生物样本211一个或多个性质在通过第一微型器件321时首先被测到。当样本211行进700距离,通过第二个器件331后,这些性质再次被测试。样本211在微型器件321和331直接性质的变化表征了运动期间样本与周围环境(例如,特定的生物环境)的相互作用。在这期间将揭示与提供样本211性质随时间的变化的深入信息。另外,如图7所示,微型器件321可以作为探针,当样本211通过微型器件321时,在样本211上施加探测信号(如电荷)。随后,当样本通过器件331时,该样本对探测信号的响应可通过331检测到(如飞行中样本上电荷的变化)。对生物样本211的测试可以通过接触式或非接触式的。该方法的一个体现是,通过一个以理想的间距排布的微型器件阵列测量生物实体的性质随时间的变化。

[0292] 如上所述,利用微型器件(如通过使用本发明的工艺流程所制备),可测试生物样本(如细胞,细胞部分结构,生物分子如DNA,RNA和蛋白质)的一组微观性质,这些微观性质通过现有的技术无法测试。这些微观性质可以是生物样本(单一生物实体,如细胞、生物分子如DNA、RNA和蛋白质或组织、器官样品)的电、磁、电磁、热、光、声、生物、化学、电化学、电化学机械、电子机械、生物化学、生物力学、生物电机械学、生物电化学、生物电化学机械、物理或力学性质。众所周知,生物物质包含从基本的化学键诸如OH、CO和CH键到复杂DNA、RNA的三维结构,其中一些具有独特的电子组态的特征信号,其中的另一些可能具有独特的电、磁、电磁、热、光、声、生物、化学、电化学、电-化学-机械、电子机械、生化、生物力学、生物电机械学、生物电化学、生物电化学机械学、物理或机械性质和组态。正常的生物实体和病变的生物实体可携带基于上述特性的不同的特征信号。然而常规的疾病的检测中没有关于上述参数或性质的测量。通过使用本发明中包含一个或者多个微型器件的疾病测试仪器,可对上述性质进行探测、测量,并作为疾病检测中的有用信号,特别适合于癌症的早期诊断。

[0293] 图8是一套全新的微型探针341、342、343、344、345、346和347的透视图。这些探针

设计并设置为检测各种电子、磁性、电磁状态或生物样本212,213,214和215在微观层面上的其他性质。生物样本212、213、214和215均为单个细胞、组织或样品的DNA、RNA。例如,在电子学性质测试方面,生物样本212、213、214和215在图8中分别代表了单极子(样本212)、偶极子(样本213和214)以及四极子(样本215)。微型器件341、342、343、344、345、346和347优化后将参数测试的灵敏度最大化。这些参数包括但不限于电子态,电子电荷,电子云分布,电场和磁场和电磁性质。微器件可以设计并呈在三维结构分布。就癌症而言,正常细胞和癌细胞,DNA和RNA和组织的电子态及相应的电学性质有差异,所以通过测量微观层次包括在细胞,DNA和RNA水平电学,磁学和电磁性性质,可提疾病检测的灵敏度和特异性。

[0294] 除了上述例子中测量的电学性质(如电荷、电子态、电子电荷、电子云分布、电场、电流和电力的潜力、和阻抗),单个细胞的机械性质(如硬度、密度、强度、断裂强度)和化学性质(如酸碱度),及在图8中测量的电学、磁学或电磁态或者生物样本分子水平(DNA、RNA或蛋白质)的组态外,本专利应用中披露的其余微型器件用以灵敏的电学测试。

[0295] 图9展示了采用四探针法测试生物样本(如细胞)中微弱电信号的方法。其中四探针348设计为测试生物样本216的电学性质(阻抗,电容和弱电流)。

[0296] 本发明的一个重要方面是微型器件的设计与制造流程以及利用微型器件在微观水平或三维空间上捕捉或测量生物实体(如细胞、细胞结构、DNA、RNA)。微型器件在三维方向上有微型探针阵列,其特征尺寸与细胞大小相当,能够捕获、分类、探测、测量、检测、计数、通信或修饰的生物实体。这些微型装置可以采用目前先进的微电子加工技术制造,如制造集成电路的技术工艺。通过薄膜淀积技术如分子束外延(MEB)和原子层淀积(ALD)技术,薄膜的厚度可减至几个单层原子的水平(例如,4Å到10Å),进而通过电子束或X射线光刻,器件的特征尺寸可达到纳米量级,似的微型器件捕获,探测,测量和修饰的生物体(如单个细胞,单个DNA,RNA分子)成为可能。

[0297] 图10是制造本发明中仪器或微型器件的工艺流程图,微型器件能够诱捕,分类,探测,测量和修饰生物体(如单个细胞或核酸分子)。在该工艺流程中,利用微电子工艺制造设计的微型器件,实现上述的独特功能。具体来说,第一材料712(通常为导电材料)首先淀积到沉底711上(图10(a)和图10(b))。第一材料712随后通过光刻和刻蚀工艺完成图形化(图10(c))。之后淀积第二材料713并通过化学机械抛光工艺实现平坦化并去除第一材料712之上的多余的材料713(如图10(e)所示)。之后淀积另一层材料714并图形化,接着淀积材料712并通过化学机械抛光工艺完成平坦化(图10(f))。接着,第三材料715完成淀积并通过光刻和刻蚀工艺完成图形化(图10(g)和图10(h)),然后是第四材料716(图10(i)和图10(j))的淀积和平坦化,该材料通常为牺牲层材料。交替重复材料712或者715的淀积与图形化,并淀积材料716并通过化学机械抛光实现平坦化(图10(k)-(m)),形成微型器件中具有多层交替结构(导电材料712和绝缘材料715)的薄膜堆栈部分。最后,薄膜堆栈771和772之间的材料716通过干法刻蚀,湿法刻蚀(需要用到光刻工艺)或气相刻蚀去除,刻蚀对其他材料具有选择性(如图10(n))。如图10(o)所示,当材料712为导电材料并连接至外电路或电源(如电荷源),通过堆栈(如781和782)尖端的712形成的每个探针可以选择性的带有正电荷或负电荷,也可以是正电场或者负电场。另一方面,这样的探针也可以检测生物的各种性能(如电子云、电场或当探针是一个热探测器时测量温度,当探针是一个光学传感器时测量发光量)。使用电路或电源,微型器件上可以形成电荷分布或电场的多种组合,如图10(o)和图10

(p),用以分类、捕获各种生物体如细胞或脱氧核糖核酸分子。例如,当一个生物体带有与图10(p)中电荷分布相反的电荷时,该生物体可被图10(p)中的微型器件捕获。具有不同电荷分布或电场分布的微型器件阵列可以快速的捕获各自对应的生物体,用作分类器件。图10(q)展示了微型器件能够捕获脱氧核糖核酸或当每个探针顶部尖端在空间上与脱氧核糖核酸的大沟或者小沟匹配时,可测量双螺旋结构的脱氧核糖核酸的多种性质(如电学、热学或光学性质)图10(r)说明探头尖端是如何与电路连接,途中至画出了电线。值得注意的是,本例中的微型器件可以整合至独立的芯片中,芯片中包含十亿多个微型器件,可以高速捕获并分类细胞、DNA、RNA和其他生物体。

[0298] 本发明的另一方面涉及通过微压痕探针和微型探针测量生物体的物理性能(机械性能等),如力学性质包括硬度、抗剪强度、拉伸强度、断裂应力和其他细胞膜的相关性质,这被认为是疾病的诊断一个关键组成部分。

[0299] 图11是制造微型器件的全新制造流程,该微型器件可以测量生物体的多种性质如细胞膜的力学性质(例如细胞膜的机械强度)。该流程中,材料812首先淀积至沉底811的表面,接着淀积材料813,如图11(a),随后通过光刻与刻蚀工艺对材料813图形化,材料814完成淀积(图11(b))和平坦化(图11(c))。另一层材料813接着完成淀积并通过光刻与刻蚀工艺实现图形化,接着是材料815的淀积与平坦化(材料815可以是压电材料并用作驱动器)(图11(d))。材料层813随即完成淀积,接着是另外一层813的淀积与平坦化以及材料816的淀积与平坦化(图11(e))。接着对材料816进行图形化并通过刻蚀减少厚度,然后是三层材料813的图形化(图11(f))。另一层材料814完成淀积(图11(g)),通过化学机械抛光完成平坦化(图11(h)),以及图形化(图11(i))。最终,多层813通过湿法刻蚀或气相刻蚀(图11(j))去除。图11(k)是微型器件的界面透视图,微型器件在一个与图11(j)垂直的平面上(由图11(j)旋转90度得到)。图11(l)展示了带有两个微型尖端871和872的微型器件,当在压电驱动器881和882上加电压时,它能够朝着相反方向运动,可用于探测生物体,如细胞。

[0300] 图12展示了通过图11中的全新制造方法制备的微型器件是如何工作的。图12中,微型器件850带有双微探针866和855,可朝着受力相反的方向运动(图12(a))。双探针的尖端穿入细胞870后,随着受力的变大,探针间的间距变大,细胞就被伸展。最后,当施加的力达到一个临界值,细胞破碎成两半(图12(b))。细胞对力的动态响应,提供了细胞的信息,特别是细胞膜的力学性质(如弹性)。细胞破裂时的受力的临界值,反映了细胞的强度,可称为破裂点:细胞膜的力学强度越大,破裂点的力越大。

[0301] 本发明提供的另一新方法,是将锁相技术应用用于疾病的检测,从而降低背景噪声,有效地提高了信号的信噪比。一般来说,在这种测量方法中,用一个周期信号来探测生物样品,与周期频率相干的探测信号被检测,放大并响应,而其他不相干的频率信号被过滤掉,从而有效地降低背景噪声。本发明的一个体现是,用一微型探测设备可以向生物体发送一个周期性探测信号(如一个激光脉冲,热波脉冲或交变电场),生物体对探测信号的响应可以被微型探测器件探测到。锁相技术可以用来过滤掉不需要的噪音并提高与探测信号频率同步的响应信号。以下的两个例子说明了结合锁相检测技术的飞速检测装置的新型功能,以增强微弱信号,提高疾病检测的检测灵敏度。

[0302] 图13的例子是全新的飞速检测在疾病检测中的应用。具体来说,图13(a)是生物体911检测用的探头933和时钟频率发生器922,图13(b)包括根据结构922测试记录的信号

921, 探针933记录的信号931, 以及通过锁相技术处理并滤除信号931噪声的信号941, 其中只有与时钟频率同步的响应信号921保留下来。图13(a)中, 当生物体如细胞911通过结构922时, 触发一个清晰的信号(若922是光源, 则触发光散射信号; 若922是电阻的孔状结构, 则引起电阻的急剧增加)。因此, 922可用以记录生物体的到达, 并作为一个时钟在有多个922结构以一定距离周期排列时记录追踪信号921, 如图13(b)。此外当922是放置在探针933前的已知距离处, 它标记了生物体向933方向过来, 探针933记录的信号比922处触发的信号有一个固定的延迟 t , t 等于922与933之间的距离除以生物体的运动速度。如图13(b), 基于结构922的信号921是清晰的, 且有周期性, 与多个结构922间的周期距离成比例。而探针933测得的信号具有很高的噪声水平, 且基于生物体的信号较弱。利用锁相技术, 记录探针933上的信号931时过滤与时钟信号921异步的噪声, 大大提高信噪比, 图13(b)中处理信号941的处理也是如此

[0303] 图14展示了另一个疾病的飞速检测方法看, 其中使用了时钟信号发生器922, 探测信号发生器944, 以及信号探测器955并记录时钟信号921, 总响应信号951(时钟信号除外)和用锁相放大技术处理的信号952。在这种方法中, 探测信号发生器944用以扰乱生物体911(如使用光束加热911, 或为911添加一个电荷)并通过探针阵列955对探测信号的响应的进行测量。过滤后的信号在952显示对探测信号944的动态响应, 因为它随时间衰减。因为正常细胞与异常细胞对探测信号的响应可能是不同的, 该方法中适合的探针可用来检测癌症。利用此方法的另一体现为(如图14)探测信号发生器944可以向生物体911发送一个周期信号, 通过探针955检测来自生物体的响应信号。响应信号可使用锁相技术处理, 过滤与频率探测信号异步的噪声, 放大与探测信号同步的信号。

[0304] 图15是全新的多属性过滤器的透视图。定时开关1502夹在两片带孔的滤膜1501中。当生物体1511穿过孔, 首先被计数器1512探测到, 触发屏1502的时钟, 大细胞将被滤膜1001的孔(图中未显示)过滤或阻断, 只有特定的具有足够速度的生物体能在定时开关1502关闭前(图15(b))通过孔1503, 否则生物体会被定时开关1502阻断, 如图15(c)。

[0305] 图16是一个流体输送系统, 包括压力发生器, 压力调节阀, 节流阀, 压力表和配件。压力发生器1605维持流体压力发生器所需的压力, 进一步通过压力调节阀1601和节流阀1602准确地控制。同时, 对压力实时监控并通过压力表1603反馈到节流阀1602。调整后的流体平行输送至多个器件, 器件处需要常压以驱动流体样品。

[0306] 图17展示了本发明中疾病检测仪中的微型器件如何在微观尺度上通信、探测、选择性地处理和修饰生物体。图17(a)展示了从信号识别到细胞命运决定的细胞事件的次序。首先, 信号1701被细胞表面的接收器1702接收到, 细胞将信号进行编码与整合, 转化为生物信息, 如钙振荡1703。结果, 细胞中对应的蛋白质1704接收该生物信息, 然后将会修饰和转化为相应的蛋白质1705。通过如此的转化, 修饰过的蛋白质1705将携带的信息传递给核蛋白, 核蛋白上受控的修饰将调节基因表达1707, 包括转录, 翻译, 后生过程, 以及染色质的修改。通过信使RNA1709, 生物信息依次传递给特定的蛋白质1710, 从而改变其浓度, 这将决定或调整细胞的决定或行为, 如分化, 分裂甚至死亡。

[0307] 图17(b)展示了本发明中的检测仪, 它能够探测、通信、处理、修饰或探测单个细胞、通过接触或非接触的方式。检测仪配有微型探针和微型注射器, 通过控制电路1720处理和调制。每个微型注射器配有单独的微型容器, 用于携带设计好的化学品或化合物。

[0308] 为了说明如何将本发明的装置可以用来模拟一个细胞内信号,采用钙振荡作为示例。首先,是Ca²⁺释放激活通道(CRAC)打开至最大程度,可以通过各种方法实现。一个实例中,存储在盒1724中的生化物质(例如,毒胡萝卜素)由注射器1725释放至细胞,CRAC将在生物体的刺激下打开。应用本方法在另一个实例,注射器1724向细胞膜上施加一个特定的电压,这也会导致CRAC打开。

[0309] 注射器1728中的溶液的Ca²⁺离子浓度可以调节,因为它是含Ca²⁺离子的1726溶液与不含Ca²⁺离子的1727溶液的特定组合。当注射器1730中含无Ca²⁺的溶液,注射器器1728和1730交替地以所需频率接通和关断。由此,实现了Ca²⁺的振荡。因此,细胞的行为或命运然后暴露于细胞膜内的内容的Ca²⁺振荡。因此,细胞的活动或命运由检测仪产生的调制信号操纵。

[0310] 同时,细胞的响应(如以电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学或力学性质的形式)可通过检测仪整合的探针观测和记录。

[0311] 图17(c)展示了检测仪的另一个设计,它能建立与单个细胞的通信。检测仪配有微型探针,探针涂覆了生物相容性化合物或元素,如钙、碳、氯、钴、铜、氢、碘、铁、镁、锰、氮、氧、磷、氟、钾、硫或锌。这些探针能产生以上元素的振荡的化学信号,与细胞相互作用,产生决定细胞行为或最终命运的响应,如之前所述。类似地,检测仪同样能够探测和记录细胞的响应(如以电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、物理化学、生物物理学、生物物理化学电力学、电化学、电化力学、生物化学、生物力学、生物电力学、生物电化力学、物理化学或力学性质形式)

[0312] 图18是一个属于本发明的疾病检测仪的结构图。该检测仪例子包括流体输送系统1801、生物接口1802、探测和检测器件1803、系统控制器1805、医疗废弃物循环和处理系统1804。一个生物样本或材料通过流体输送系统1801输送至接口1802,同时流体参数(或性质)报告至系统控制器1805,系统控制器包括逻辑处理单元、记忆单元、特定功能的芯片、传感器、信号传送器和信号接收器。系统控制器1805可以进一步向系统发出指令。接口1802是一个连接了流体样品与检测器件的组合件,进一步监控生物样品的参数或性质(如压力、问题、粘度或流速)并报告至系统控制器1805,同时以一定的速度和压力将生物样品送到探测和检测器件1803去。

[0313] 系统控制器1805是整个系统或检测仪的中央指令器与监测器,对各种模块的参数和信息处理和交换,给出的指示中央指令和监控,调度命令。系统控制器1805包括,例如,前置放大器、电表、温度计、开关矩阵、系统总线、非易失性存储装置、随机存取存储器、处理器和用户界面,通过该装置用户可以操纵,配置和读取该装置的操作参数和最终结果。前置放大器可以处理各种可识别的信号原始信号。测量基表可以施加并测量相应的信号,它可以是电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、物理化学、生物物理学、生物物理化学电力学、电化学、电化力学、生物化学、生物力学、生物电力学、生物电化力学、物理化学或力学信号或它们的组合。开关矩阵可以切换不同的阵列探头的子装置的测试端子。用户界面包括:输入和输出组件,并且是一个密封的流体输送系统和探测和检测装置一起的组件。

[0314] 探测和检测的器件1803的疾病是本发明的检测装置的功能模块的核心,它是探测生物样品,并收集相关的细胞信号(或响应)的单元。废物回收和处理系统1804回收的废物

生物样品中的废弃物,保护生物主题的隐私,并避免污染环境。

[0315] 图19(b)-(n)展示了制造用于分类,探测,测量,处理和修饰生物样品(如单个细胞、DNA或RNA分子)的微型器件的工艺流程。第一材料1902(如压电材料)和第二材料1903(如导电材料)被依次淀积至衬底1901上(见图19(b)和图19(c))。第二材料1903随后通过光刻和蚀刻工艺图案化(见图19(d))的。第三材料1904随后完成淀积(图19(e)图中所示)和平坦化(参见图19(f)条)。随后沉积的第四材料1905层(见图19(g))并图形化,作为硬掩模(见图19(h)),然后通过蚀刻图案化,以除去从所需区域的第三和第一材料,并截止于衬底1901。图19(i)是该装置的透视图,而图19(j)是在同一器件的垂直展示。

[0316] 图19(K)展示了使用微型器件能够捕获DNA1920,测量DNA的各种属性(如电学、磁学、物理、热学、化学、生物、生化或光学特性)。每个探头端部1912与空间上的一个双螺旋DNA的大沟或小沟匹配。同时,两个探针(1911和1910),其被配置在所述沟槽的末尾可以施加或测量每一条链的DNA的双螺旋结构的末端的信号。该探针可由导电材料制成,并选择压电支撑结构,可以向前和向后运动所需距离,可以拉伸的导电材料制成的。所有的探针通过控制电路编号,寻址和控制。

[0317] 图19(I)示出了在图19(K)中所示的装置的简化形式。在该装置中,探针针尖匹配空间交错的双螺旋DNA的沟槽。相邻的探针的槽之间的间隔的数量是可变的。如果需要,任意的DNA(如由探针1910和1911牵拉)可运动,或探针可沿沟槽方向移动,反映出DNA中的部分或全部的属性。

[0318] 图20展示了本发明的检测仪能够探测或测量生物样品2010的表面电荷。他包括通道,一对平板2022,以及狭缝2030,狭缝将通道分隔为顶部通道2041和底部通道2051。当生物样品2010携带表面电荷(如图20(a)中携带正电荷)通过通道,在平板2022的电压作用下(上极板带正电,下极板带负电)将向底板运动,如图20(b)所示。因此生物样品2010道道狭缝2030时会通过底部通道2051。(若生物样品2010带负电,它将通过顶部通道2041)。通过这种方法,带不明电性的生物样品可以通过检测仪判定。

[0319] 该器件包括至少2个部分的通道,其中一个通道2060,生物样品在其充电或修改,另一通道包括至少一个平板或狭缝以分离的生物样品(如生物样品在此处分开)。

[0320] 由于表面电荷会影响生物样品的形状,通过全新的多个平板,生物样品的形状和电荷分布信息即可获得。微型器件的一般原理和设计可以扩展至更广阔的范围,如通过分离其他形式的参数如离子梯度、温度梯度、光束或其他形式的能量、有可能获得生物体的其他信息。

[0321] 图21展示了本发明的另一检测仪,用于检测或测定的生物样品2110的微观特性,他包括一个通道,一组探针2120和一组的光学传感器2132(图21(a))。由探头2120检测到的信号可以和光传感器2132收集到的图像相关联,以提高检测灵敏度和特异性。光学传感器可以是CCD摄像机、光探测器、CMOS图像传感器或任何组合。

[0322] 另外,探针2120可以设计为触发如光发射如光发射器2143中的目标生物样品如病变细胞,然后通过光学探测器2132检出,如图21(c)。具体而言,生物样品可以首先用一个标记溶液可以选择性地反应病变细胞。随后,根据与探测器2120的反应(接触或非接触),从病变细胞的产生光发射,通过光学传感器2132检测到。这种使用本发明的微型器件的全新方法比常规方法更灵敏,如传统光谱发射,因为触发点光学探测器旁边,触发信号2143可实时

在位记录,使信号损失最小化。

[0323] 图22展示了本发明中的检测仪的另一个实例,可通过几何尺寸分离生物样品并分别探测其性质。它包括至少一个入口通道2210,一个阻流通道2220,一个加速腔体2230和两个选择通道2240和2250。2220约2210的夹角范围为0到180度。生物样品2201沿X方向从2210流向2230,生物相容性流体2202从2220流向2230然后流体2202会在Y方向上加速2201。而加速与生物样品的半径有关,半径大的加速慢。因此,较大和较小的生物样品分离至不同的通道,同时,探测器可以选择性的装配于2210、2220、2230、2240和2250的侧壁。探测器可以探测微观尺度上的电学、磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、物理或力学性质。

[0324] 本发明的检测仪中的通道的宽度范围为1纳米至1毫米,具有至少一个进口通道和至少两个出口通道。

[0325] 图23展示了本发明的另一个装置的声学检测器2320,用于测量的生物样品2301的声学属性。此装置包括:通道2310,至少一个超声波发射器和超声波接收器沿着通道的侧壁安装。当生物样品2301通过通道2310、2320发射的超声波信号,将接收到的后携带信息2301由接收器2330。超声波信号的频率可以从2兆赫至10兆赫,且沟槽的通道宽度可以从1纳米至1毫米。声能变频器(如超声波发射器)可由压电材料制成(例如,石英、块磷铝矿(berlinite)、镓、正磷酸盐、磷酸镓、电气石、陶瓷、钽、钛酸钽、锆酸铅、钛酸的PZT、氧化锌、铝氮化物和聚偏二氟乙烯)。

[0326] 图24展示了本发明的另一个装置,包括压力检测器,用于生物样品2401。它包括至少一个通道2410和其上的至少一个压电检测器2420。当的生物样品2401通过通道,压电检测器2420将检测到的压力,2401将压力转换成电信号,并将其发送至信号读取器。同样地,在该装置中的沟槽的宽度可以从1纳米至1毫米,压电材料可以是石英、berlinite、镓、正磷酸盐、磷酸镓、电气石、陶瓷、钽、钛酸钽、钛酸钽、铅锆酸盐、钛酸盐、氧化锌、氮化铝或聚偏二氟乙烯的PZT。

[0327] 图25展示了本发明中的另一个的装置,包括一个凹槽2530之间的探头对,可以在通道底部或顶上。当生物样品2510通过,凹槽2530可以选择性地捕获具有特性几何特性的生物样品,使得探测更有效。凹部的突起的形状可以是矩形,多边形,椭圆形或圆形。探针可以检测出电场、磁场、电磁学、热学、光学、声学、生物、化学、物理或力学性质。同样地,在沟槽的宽度可以从1纳米至1毫米。图25(a)是该装置的一个倒置的视图,图25(b)是侧视图,而图25(c)是透视图。

[0328] 图26是本发明的另一个装置,包括通道底部或顶上的凹槽2630(在图25中所示的不同形状)。当生物样品2610通过时,凹槽2630将产生湍流的流体,从而可以选择性地捕获具有特定几何特征的微生物样品。探针可以检测出电场、磁场、电磁学、热学、光学、声学、生物、化学、物理或力学性质。凹槽的深度可以从10纳米至1毫米,沟道宽度可以从1纳米至1毫米。

[0329] 图27展示了本发明的装置具有的与阶梯状的通道2710。当的生物样品2701通过通道2710,不同间距的探头对可以测量不同的微观特性,甚至在不同的灵敏度(2720、2730、2740)相同的显微镜用探针预留每个步骤。这种机制可以用于在相位锁定的应用程序相同的微观属性,使信号可以累积。探针可以检测或测量微观性质如电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物、化学、物理或力学性质。

[0330] 图28展示了本发明的另一个带温度计2830的检测仪。它包括通道,一套探针2820以及一套温度计2830。温度计2830可以使红外传感器,晶体管的亚阈值泄漏电流测试仪或热敏电阻。

[0331] 图29展示了本发明的一个特定的检测仪,包括碳纳米管2920,其内部有通道2910,探针2940,能够探测微观尺度上的电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、物理或力学性质。所示的碳纳米管2920包括双螺旋DNA分子2930。碳纳米管可以通过两旁的探针施加或传感电信号。碳纳米管的直径范围从0.5纳米至50纳米,其长度范围为5纳米至10毫米。

[0332] 图30展示了本发明中整合的探测器件(图30(a)所示),包括光传感器(图30(b)所示),它可以是CMOS图像传感器(CIS)、电荷耦合器件(CCD)、光检测器或其他图像传感器。所述检测装置包括至少一个探头和一个通道、图像器件包括至少1个像素。图30(c-1)和图30(c-2)所示的检测器整合了探测器件和光学传感器、如图30(d)中,示出生物样品3001、3002、3003通过时,探针3010在通道3020中,其电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、物理学或力学性质可由检测探针3010检出(见图30(e)),同时其图像可由光学传感器(图30(f))同步记录。探测信号与图像组合起来,提供诊断信息,增强了检测灵敏度和特异性。这样的检测器件和光学传感器件,可以在一个片上系统中或封装至一个芯片上。

[0333] 图31展示了具有微型检测器件(图31(a))和逻辑电路(图31(b))的检测仪。检测器件包括至少一个探针和通道,逻辑电路包括寻址器,放大器和随机动态存储器。当生物样品3101通过的通道,其属性可以由探针3130检测到,并且该信号可以被处理、分析、存储、处理、并实时绘图。图31(c-1)和图31(c-2)展示了集成了检测器件和电路的装置。同样,检测器件和集成电路可设计在一个片上系统中或者封装至一个芯片上。

[0334] 图32展示了本发明的装置包括一个检测器件(图32(a))和过滤器(图32(b))。当的生物样品3201通过装置时,过滤器进行过滤,可以除去不相干的样品。然后其余样品的属性可以由检测的探针器件(图31(a))探测到。探测前的过滤,将提高该装置的精度。通道的宽度也可以从1纳米至1毫米。

[0335] 图33展示了DNA3330的几何因子的,如在DNA的小沟槽(3310)的空间排布影响该区域电场分布性质,这反过来又可能影响本地生物化学或化学反应在这段的空间分布DNA。通过探测,测量和修改DNA的空间分布(如小沟的间距)使用所公开的检测器和探头3320,人们可以检测到如下属性:DNA的缺陷,预测的DNA段的反应/过程,并修饰或操纵的几何性质,静电场/电荷的空间分布,影响的DNA段的生物化学或化学反应。如尖端3320可以用来实际增加小沟3310的间距。

[0336] 图34展示了本发明的制造具有平坦的盖盖与沟槽的顶部,形成沟道的微型装置的制造流程。这将消除需要两个耦合槽,形成通道的要求,不要求完美的对齐方式。

[0337] 盖子可以是透明的,可以通过显微镜观察,可包含硅、锗化硅、二氧化硅、各种玻璃或氧化铝或由这些材料制造。

[0338] 出于的演示和说明需要,上面列举的全新的离子,详细的展示了微电子和/或纳米制造技术和相关的流程,可以用来制造高灵敏度,多功能,强大的和小型化的检测器件,设计和制造高性能的检测设备,采用微电子技术和纳米制造技术,原则和普遍做法已经考虑与阐述,它可以并应该扩大到各种组合的制造工艺,包括但不限于薄膜淀积、图形化(光刻

和蚀刻)、平坦化(包括化学机械抛光)、离子注入、扩散、清洗、各种材料、工艺和步骤的组合、以及各种工艺序列和流程。例如,在另一种检测装置的设计和制造过程的流程中,所涉及的材料数量可以少于或超过四种(已用在上面的例子中)处理步骤的数量可以少于或多于展示过的流程。根据特定需求和性能目标,例如,在某些疾病检测的应用中,第五种材料如生物材料薄膜可以用于涂覆的金属检测尖端上以提高尖端与被测生物样品之间的接触,从而提高测量灵敏度。

[0339] 本发明的检测仪器和方法的应用包括检测疾病(如早期),尤其是严重的疾病,如癌症。由于肿瘤细胞和正常细胞在多个方面,包括电势、表面电荷密度、附着力和pH值、可能存在的微观特性的差异,本文所公开的装置能够检测到这些差异,因此适用于增强探测能力的疾病(如癌症),特别是在早期。此外,用于测量电势和电荷参数,微型器件,能够进行力学性质的测量(例如,密度)的微型器件也可以被制造和使用本文中所公开的方法。在疾病早期检测的力学性能测试,重点将是可能区分疾病或癌变的细胞和正常细胞。例如,人们可以通过使用本发明的检测装置的集成微型装置进行微压痕测量,从而区分癌细胞与正常细胞。

[0340] 图35是本发明中检测疾病的检测仪的结构图。检测仪包括预处理单元,探测和检测单元,信号处理和分配单元。

[0341] 图36展示了样品预处理单元中的过滤子单元的实例。它能够将细胞以不同大小或尺寸分开,包括至少一个入口通道3610,一个扰流通道3620,加速腔3630和两个选择通道(3640和3650)。3620和3610间的夹角3660范围为0到180度。

[0342] 生物样品3601在x方向上从入口流道3610向加速腔3630流动。生物相容流体3602流从扰流通道3620向加速室3630流动,然后加速了在y方向上的生物样品3601。加速度与生物对象的半径较大的加速比的小的。然后,较大和较小的物体被分离至不同国的通道。同时,探针可任意的组装在通道3610、3620、3630、3640和3650的侧壁上的。探针可以检测微观尺度上的电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、生物化学、电机械学、电化学、电化学力学、物理学或力学性质。

[0343] 图37是本发明中另一样品过滤单元的示意图。3701代表小细胞,而3702代表大细胞。当一个阀3704打开时,另一个阀3703关闭,待测生物样品(3701和3702)流向出口A。大细胞的直径比过滤孔大,从而在出口A处阻塞,而小细胞通过A出口被冲出。入口阀3704和出口阀3707随后关闭和生物相容性的流体通过流体入口阀3706注入进来。流体细带大细胞从出口B冲出。大细胞由此通过本发明的检测部分分析和检测出来。

[0344] 图38是本发明装置中预处理单元的示意图。其中包括样品过滤单元,补给单元或生物体内养分与气体的补充系统,恒压输送单元以及测试前的样品干扰装置。

[0345] 图39是本发明装置中信息或信号处理单元的示意图。该单元包括:放大器(如锁定放大器),用于放大信号,模数转换器和微型计算机(如含有计算机芯片的器件或信息处理子器件),操纵器,显示屏和网络连接部分。

[0346] 图40是多路信号的积分,从而能够消除噪声,提高信噪比。此图中,生物样本4001在时间节点 t_1 和 t_2 间的时间间隔 Δt 由探针1测试,在时间节点 t_3 和 t_4 间的时间间隔 Δt 由探针2测试,4002是生物样本4001来自于探针1的信号,4003是生物样本4001来自于探针2的信号。信号4004是4002与4003的积分信号,噪声在一定程度上相消,从而增加信号强度,提

高信噪比。同样的原理可适用于源自多于两路的微型器件或测试单元的数据。

[0347] 图41是应用本发明制造具有至少一个探测腔和至少一个探测器的检测器件的制造流程的实例。在该实例中,遵循制造数据存储,数据处理和分析部件(包括晶体管,存储类器件,逻辑电路和射频器件)的可选工艺流程,材料4122首先淀积至沉底4111上,接着是另一种材料4133(后续探测器所需材料)的淀积。4133可以是导电材料、压电材料、半导体材料、机械应力敏感材料或光学材料。4133也可选择性地由复合材料或所需的材料堆叠组成。如有需要,带有一套子部件的集成探测器也可以放置在此处。材料4133接着通过光刻和刻蚀工艺实现图形化,形成图41(c)中所示特征结构。另一种材料4144随后完成淀积,该材料可以与4122相同,也可以是不同材料。4122可以是电绝缘材料,如氧化物(氧化硅)、掺杂氧化物、氮化硅或多晶硅材料。接着,材料4144通过抛光工艺(如使用化学机械抛光)或回蚀工艺选择性的实现平坦化。材料堆叠层随后通过光刻和刻蚀工艺实现图形化,刻蚀截止于衬底4111上。最终,如图41(g)所示,一个覆盖层或另一部件4155的表面将置于材料堆叠层的顶端(从而密封或覆盖),形成用于生物样品检测的封闭检测腔4166及探测器4177。

[0348] 图42是本发明方法中用于制造包括封闭探测腔,探测器及生物样品(如流体样品)运输通道的探测器件的另一实例。在该实例中,遵循制造数据存储,数据处理和分析部件(包括晶体管,存储类器件,逻辑电路和射频器件)的可选工艺流程,材料4222首先淀积至衬底4211上,随后是另一种材料4233(后续探测器所需材料)的淀积。4233可以是导电材料、压电材料、半导体材料、热敏材料、离子辐射敏感材料、压敏材料、机械应力敏感材料或光学材料。4233也可选择性地由复合材料或所需的材料堆叠组成。如有需要,带有一套子部件的集成探测器也可以放置在此处。

[0349] 材料4222和4233随后通过光刻和刻蚀工艺实现图形化。这两层材料(4222和4233)可通过独立的图形化工艺完成,也可通过相同的图形化工艺完成,取决于器件设计,材料与刻蚀剂的种类。衬底4211随后进行刻蚀工艺,如图42(d)所示,在4211上形成凹陷区域(腔),该工艺中,材料堆叠层4222和4233可用作刻蚀工艺中的硬掩膜。

[0350] 材料4244淀积至凹陷区域,4244在材料4233以上的部分通过抛光(化学或者机械抛光)或回蚀工艺去除。材料4244可以是氧化物,掺杂氧化物,多晶硅材料。材料4255层随后淀积至4244的表面,并图形化以形成选定区域中的小孔。通过湿法或气相刻蚀工艺随后可以去除材料4244,形成封闭的探测腔4266。

[0351] 如图42(i)所示,材料4222也可选择性的通过湿法或气相刻蚀工艺去除,形成连接多个探测腔的通道4288,继而形成了如下结构:检测腔内壁附有探测器4277,检测腔中可流过气体或液体生物样品。最终,检测腔上表面由另一层材料密封(如4255)。

[0352] 图43展示了本发明中的一种全新的基本检测方法。该方法中,至少有一种探测物会以所需的速度与方向朝生物体发射,并导致碰撞。碰撞中与碰撞后生物体的反应被检测和记录,并提供生物体的详细的微观信息,如重量,密度,弹性,硬度,结构,连结情况(生物体不同部分间)以及电学性质,如电荷,磁学性质,结构信息和表面性质。例如,对于同种的细胞,可预期的是,癌症细胞因为更致密,更重及体积更大,碰撞后会比正常细胞经历更短的运动距离。如图43(a)所示,探测物体4311朝生物体4322发射。经过与探测物4311碰撞后,生物体4322根据其自身性质会被推出(或散射出)一段距离,如图43(b)所示。

[0353] 图43(c)是全新疾病监测器件的示意图。疾病监测器件包括发射腔4344,探测器阵

列4333,探测物4322和待测生物体4311。通常探测物可以是无机颗粒、有机颗粒、复合颗粒或生物体本身。发射腔包括发射用的活塞,电路与指令计算机间的控制系统以及为检测物定向的通道。

[0354] 图44展示了一种全新的制造方法,在同一器件水平上用不同的材料形成多个部件。首先,第一种材料4422淀积到衬底4411(见图44(a)),接着淀积第二种材料4433通。第二种材料4433随后通过光刻和刻蚀工艺完成图形化,在4433层上形成凹陷区域。(见图44(c))随后淀积第三种材料4444。第三种材料可以与第二种材料4422相同或不同。

[0355] 第三种材料在第二种材料上方,可以通过回蚀和/或抛光(如化学机械抛光)工艺去除。随后第三种材料可以选择性的进行图形化,以形成在4444层(图44(f))上的部分凹陷区域。第四种材料4455随后完成淀积。第四种材料4455在第三种材料4444以上的部分或在第二和第三种材料上的部分可以通过回蚀和/或抛光(如化学机械抛光)工艺去除。以上的工艺步骤可以通过重复,以形成同种或不同材料在同一器件尺度上的多种特性。因此,该工艺流程在同一器件尺度上至少形成4466和4477两个由相同或不同材料组成的部分。例如,在一个实例中,其中一个部分可用作探针而另一个可以用作探测器。

[0356] 图45展示了一种检测生物体疾病的方法。生物体4501以速度 v 通过通道4531,探针4511可以快速的粗检生物体的性质。

[0357] 4512是覆盖了压电材料的精密探测器件。探针4511和4512之间的距离为 ΔL

[0358] 当待测生物体经过4511时,若被鉴别为可疑的异常生物体,系统将触发压电探针4512伸入通道,并在 Δt 的时间延迟后探测特定的性质。探针4512在可疑生物体通过后缩回。

[0359] 探测器件能够测量生物体在微观尺度的电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、电力学、电化学、电动力学、生物化学、生物力学、生物电力学、生物电化学、生物电化力学、物理学或力学性质。

[0360] 微型通道宽度的范围约为1纳米至1毫米。

[0361] 图46展示了生物体疾病检测的过程。生物体4601以速度 v 通过通道4631,探针4611可以快速的粗检生物体的性质。4621和4622是控制微通道4631和4632的压电阀。4612是精密探测期间,可以更精确的探测生物体的性质。4631是冲洗通道,将正常生物体排出。4632是检测通道,可疑生物体在其中进行精确检测。

[0362] 当生物体完成测试并通过4611时,若其为正常生物体,冲洗通道的控制阀4621将打开而检测通道的控制阀4622关闭,生物体将被排除而不进行耗时的精密检测。

[0363] 当生物体完成测试并通过4611时,若其为异常生物体或已病变,冲洗通道的控制阀4621将关闭而检测通道的控制阀4622将打开,生物体被导入检测通道进行更精确的检测。

[0364] 微型通道宽度的范围约为1纳米至1毫米。

[0365] 探测器件能够测量生物体在微观尺度的电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、电力学、点化学、电动力学、生物化学、生物力学、生物电力学、生物电化学、生物电化力学、物理学或力学性质。

[0366] 图47展示了阵列排布的生物检测器件。4701为阵列的微型通道,可以流过流体与生物体。4702是通道旁嵌入式的测试器件。传感器连接到位线4721和字线4722。信号被解码

器R收集。4742执行行选择,4741执行列选择。如图47(b)所示,微型阵列生物检测器件4700可嵌入宏观通道4701。微型通道的尺寸范围约为1微米至1毫米。微型通道的形状可以是矩形、椭圆形、圆形或多边形。

[0367] 探测器件能够测量生物体在微观尺度的电学、磁学、电磁学、热学、光学、声学、生物学、化学、电力学、点化学、电化学力学、生物化学、生物力学、生物电力学、生物电化学、生物电化力学、物理学或力学性质。

[0368] 图48展示了当前发明中用于疾病检测的器件。4801是检测器件的入口,4802为其出口。4820是生物体通过的通道。4811是检测器件的光学部件。

[0369] 如图48(b)所示,光学部件4811包括光发射器4812和光接收器4813。光发射器发出光学脉冲(如激光束脉冲),当生物体4801通过光学部件,光传感器探测到衍射的光脉冲,并鉴别出生物体的形貌。

[0370] 微型通道宽度的范围约为1纳米至1毫米。

[0371] 尽管本发明中的具体实施方案已在此说明,熟悉本领域的专业人员可在不违背或偏离本专利精神的情况下作出修改和变动。上述的例子与阐述并不局限于本发明的范围。任何测试设备,微型仪器,制造工艺,流程步骤的组合与应用,连同本发明的明显的延续或类似物,均在本发明的范围内。此外,本专利包括任何协议,以及计算所得的相似结果,以及修改与变动,都在本专利附加的权利要求之内。

[0372] 以上提到的所有出版物被纳入其整体参考。本专利中披露的所有功能与细节(包括任何附带声明、摘要、图表)除了另有明文规定外,均可以更换为服务相同,等价或相近的替代功能。因此,除非另有明文规定,披露的每个功能是相同或者类似功能的通用系列的一个实例。

[0373] 其他实例

[0374] 本专利可理解为已结合详细描述与图例进行阐述过。之前的描述与图表只是为了说明,并不限制本发明的范围,附加的权利要求规定了本发明的范围。其他方面,优点和改动都在之后的权利要求范围中。所有参考的出版物特此将其全部内容并入本文作为参考。

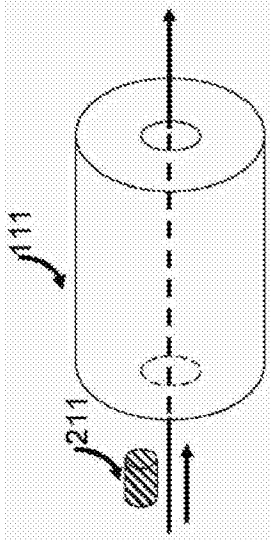


图1(a)

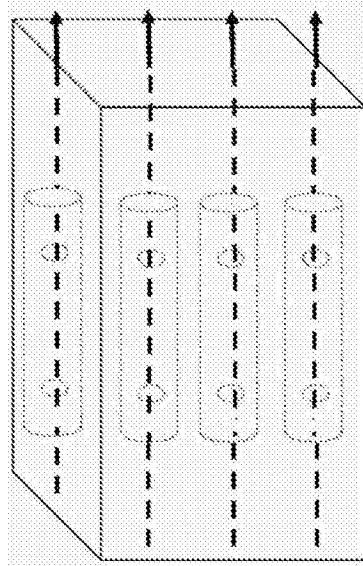


图1(b)

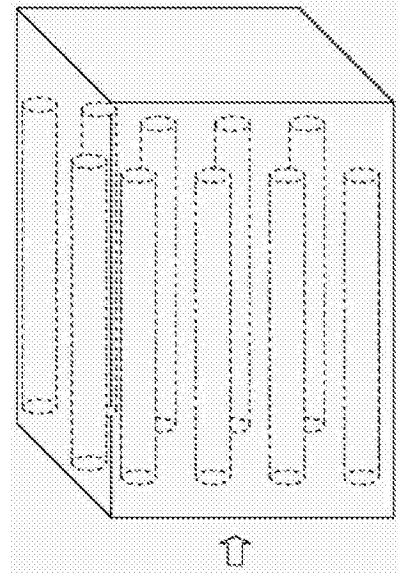


图1(c)

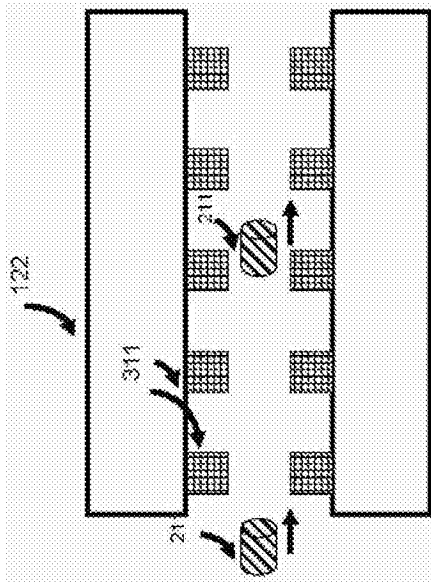


图2(a)

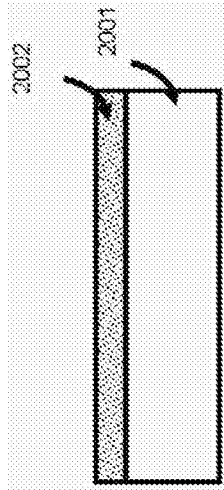


图2(b)

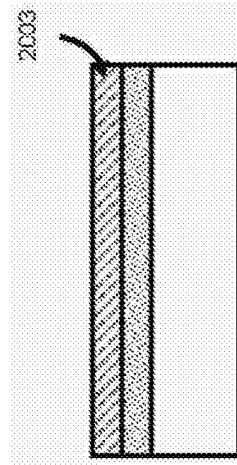


图2(c)

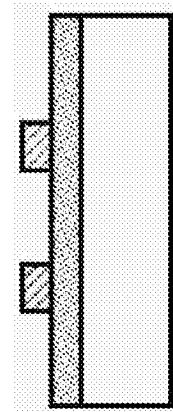


图2(d)

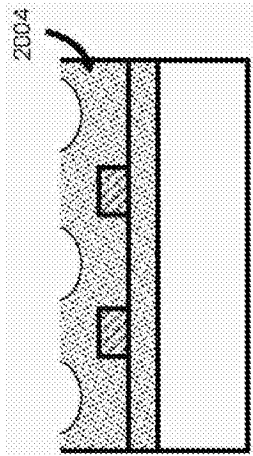


图2(e)

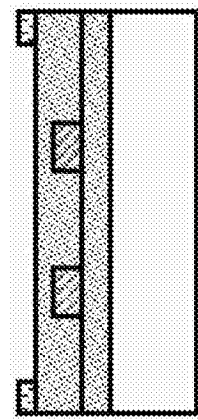
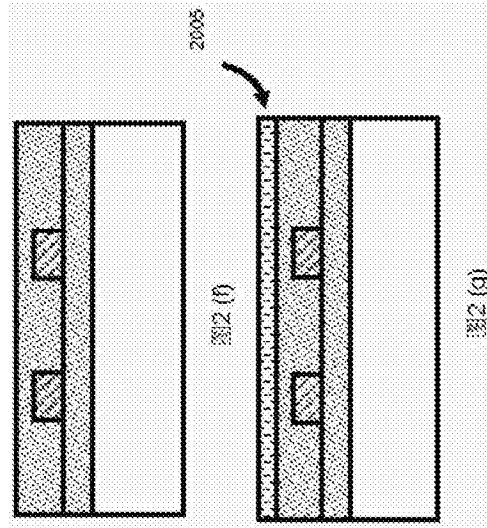


图2(h)

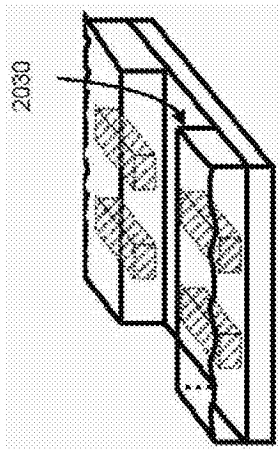


图2(i)

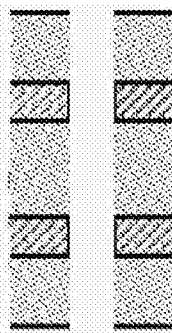


图2(j)

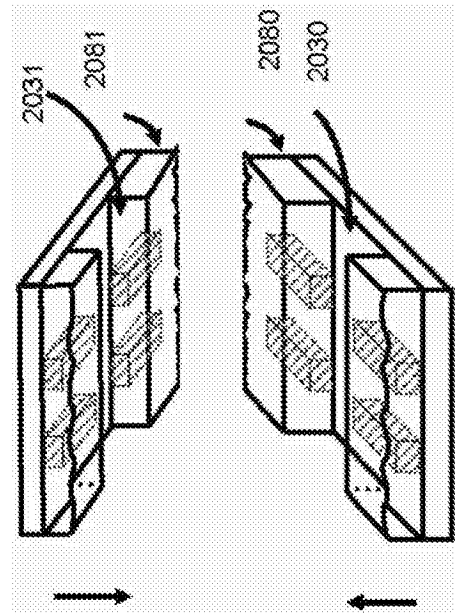


图2(k)

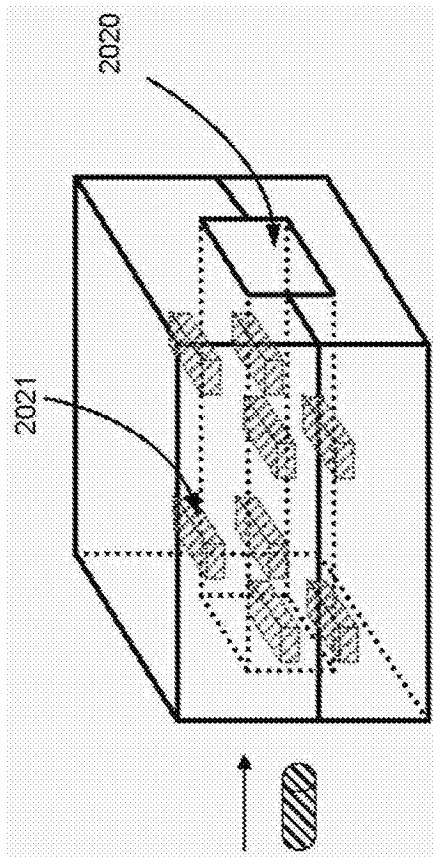


图2(1)

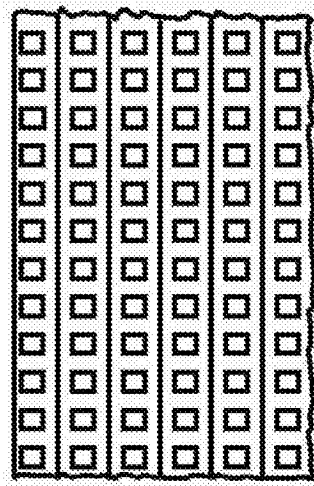


图2(m)

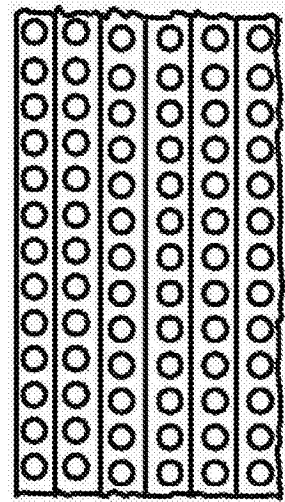


图2(n)

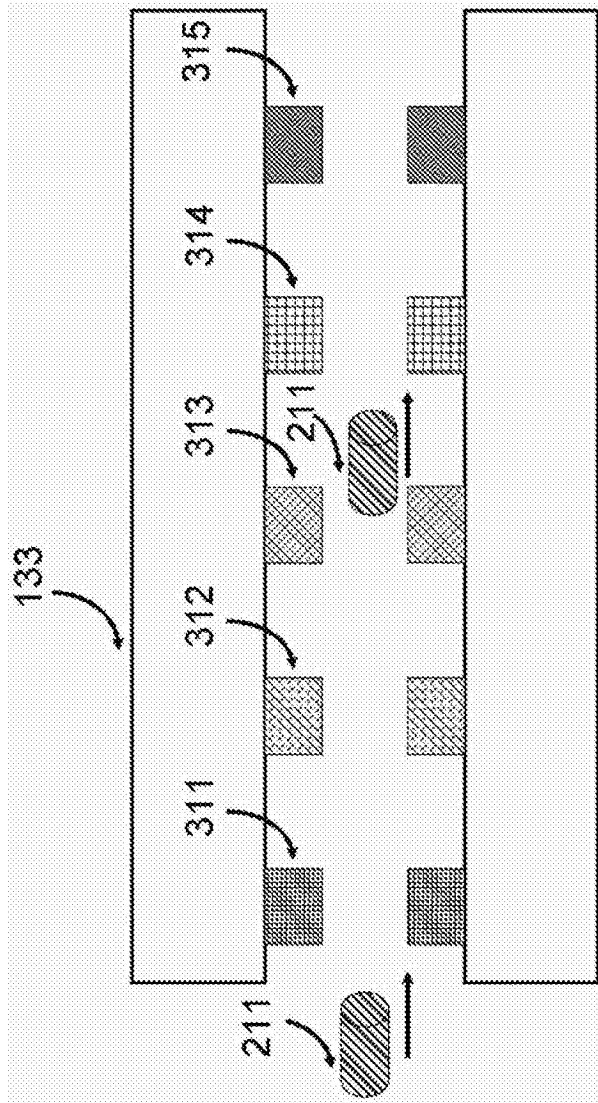


图3

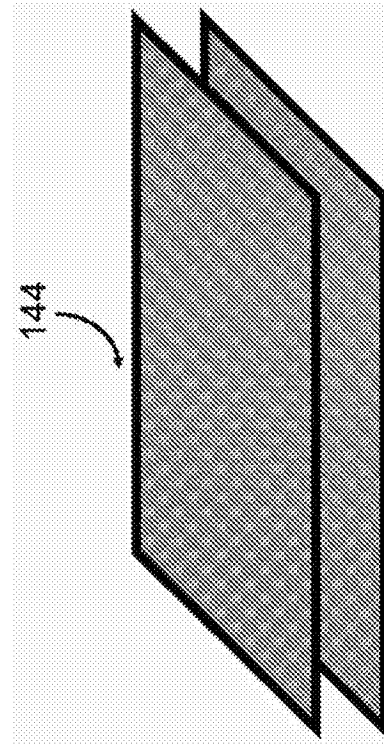


图4

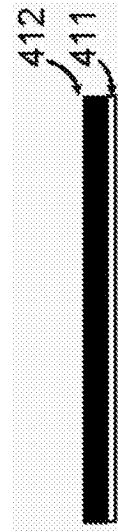


图5(a)

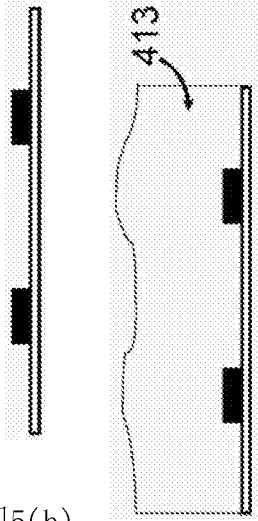


图5(b)

图5(c)

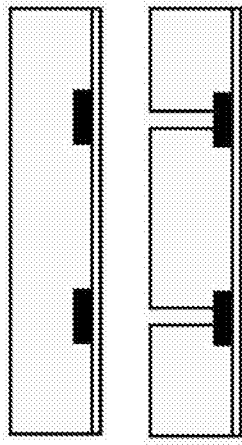


图5(d)

图5(e)

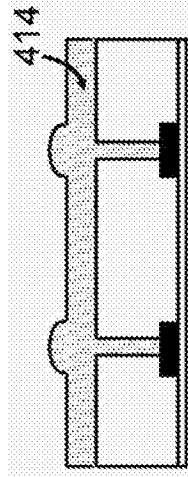


图5(f)

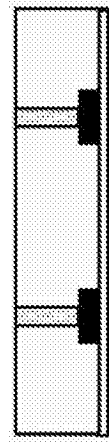


图5(g)

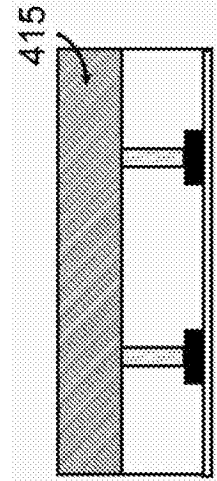


图5(h)

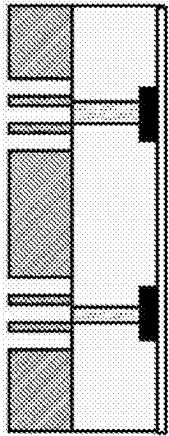


图5(i)

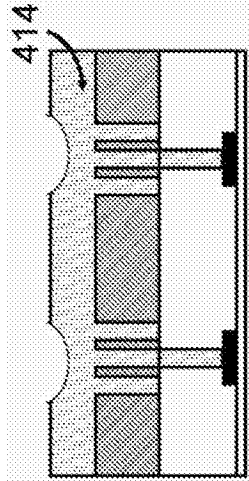


图5(j)

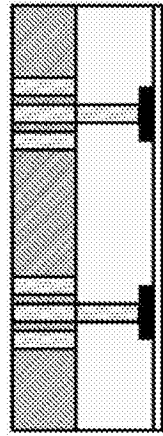


图5(k)

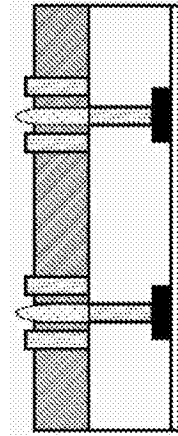


图5(l)

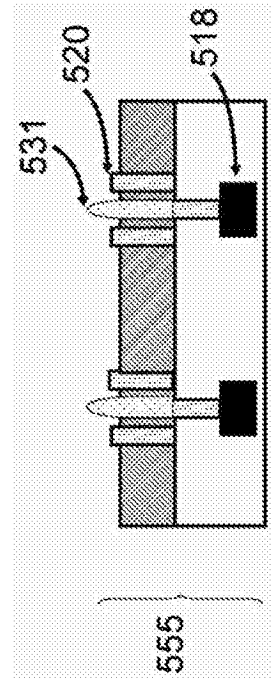


图6(a)

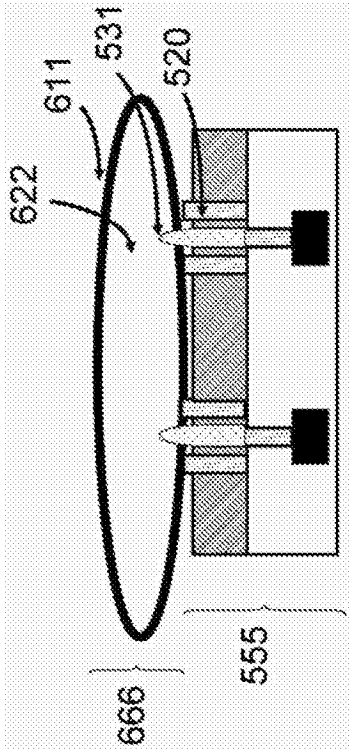


图6(b)

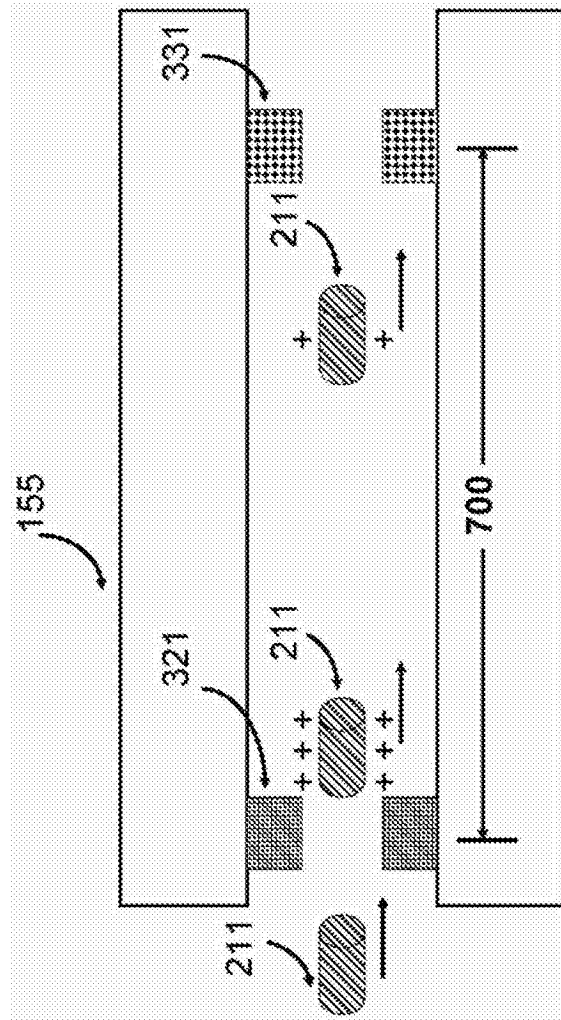


图7

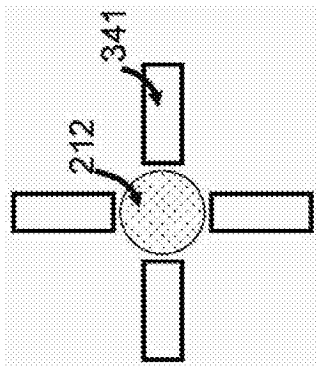


图8(a)

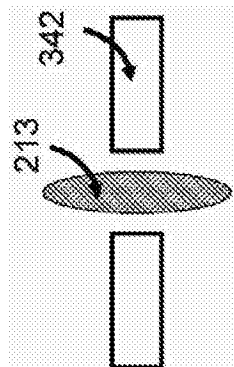


图8(b)

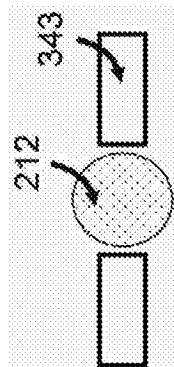


图8(c)

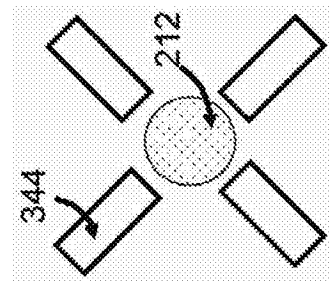


图8(d)

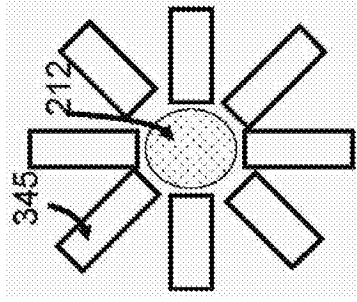


图8(e)

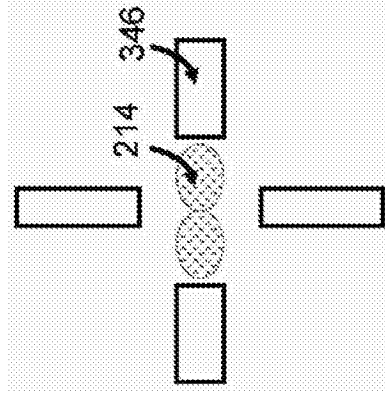


图8(f)

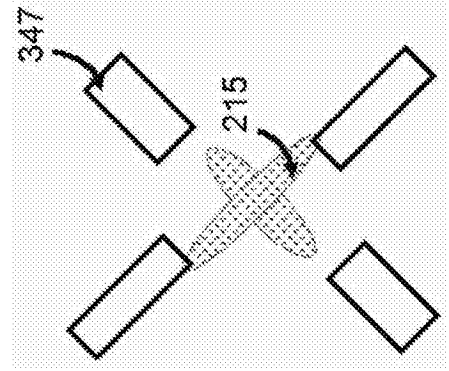


图8(g)

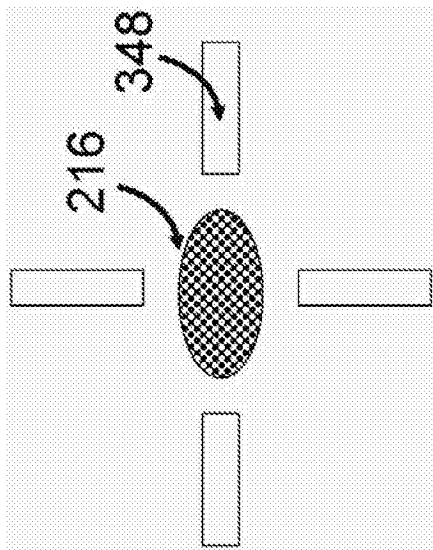


图9

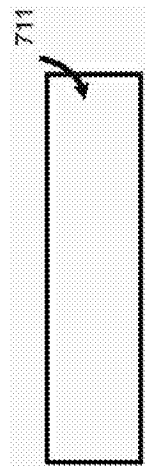


图10(a)

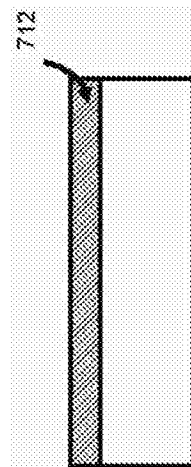


图10(b)

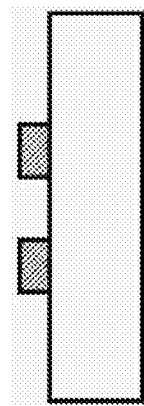


图10(c)

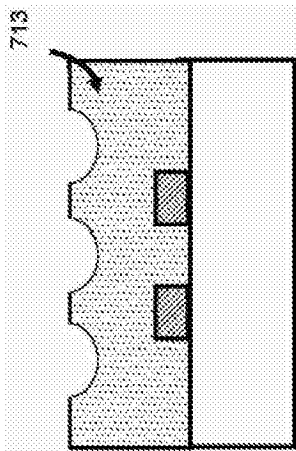


图10(d)

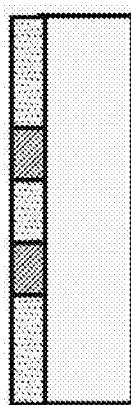


图10(e)

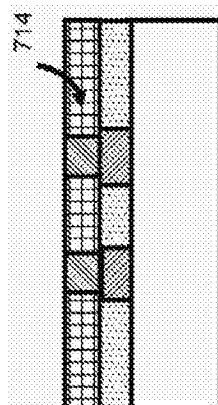


图10(f)

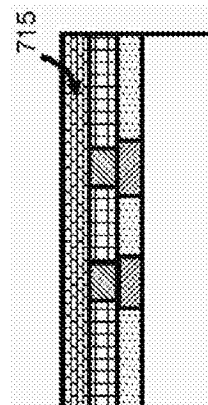


图10(g)

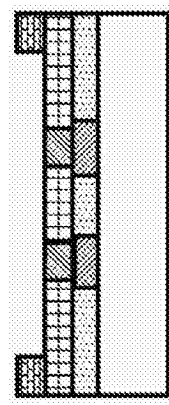


图10(h)

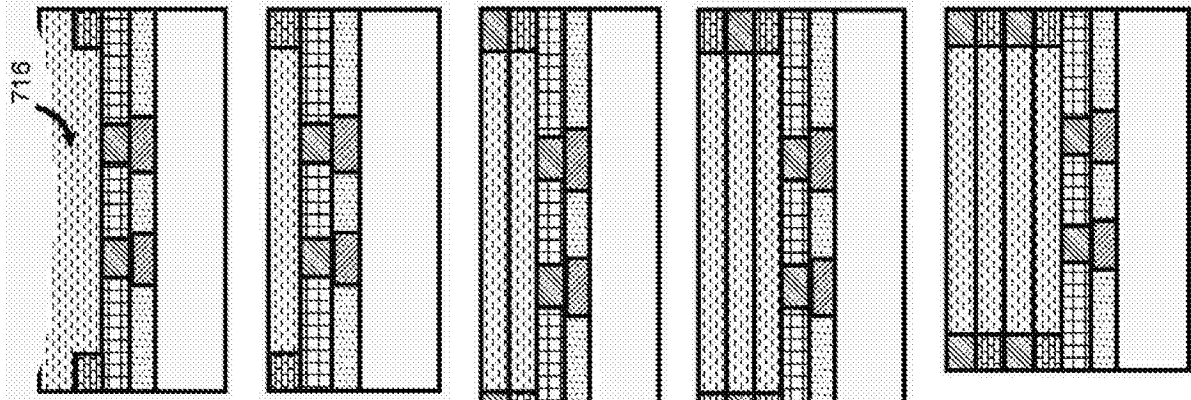


图10(i)

图10(j)

图10(k)

图10(l)

图10(m)

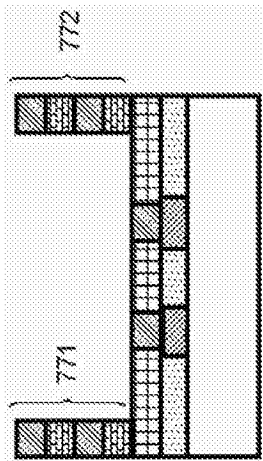


图10(n)

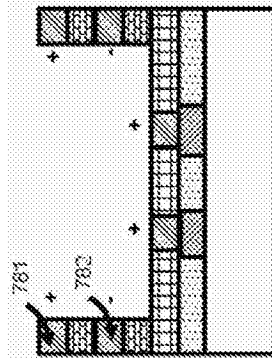


图10(o)

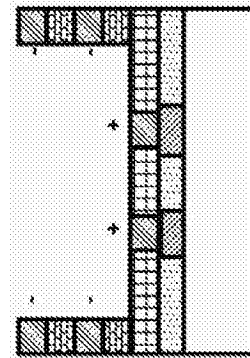


图10(p)

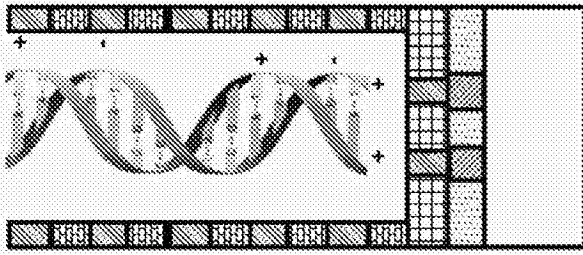


图10(q)

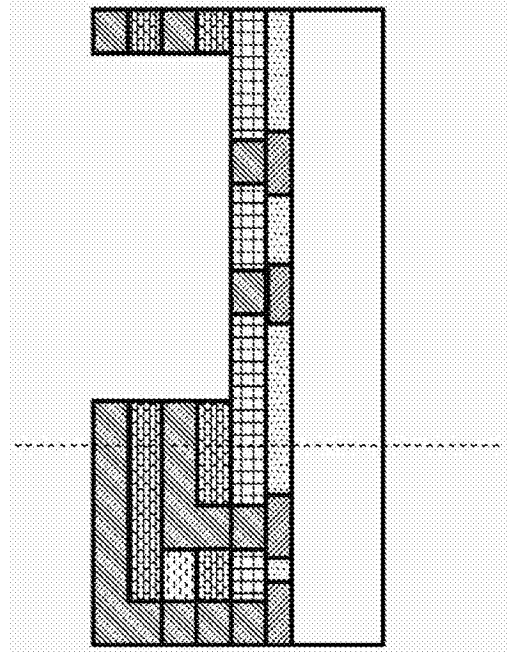


图10(r)

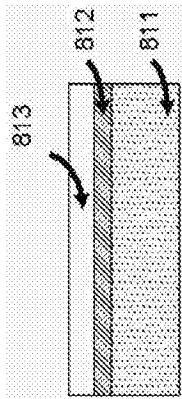


图11(a)

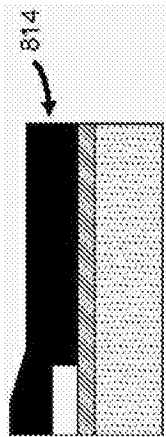


图11(b)

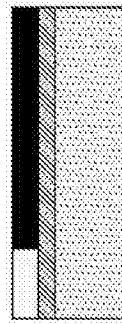


图11(c)

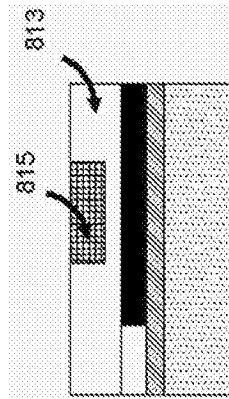


图11(d)

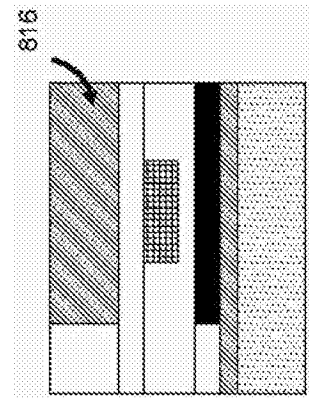


图11(e)

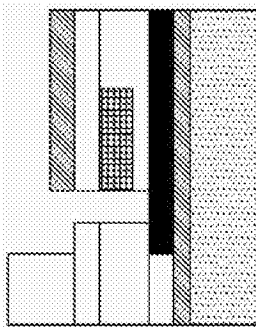


图11(f)

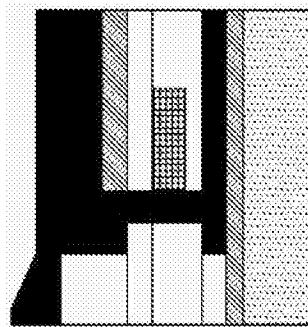


图11(g)

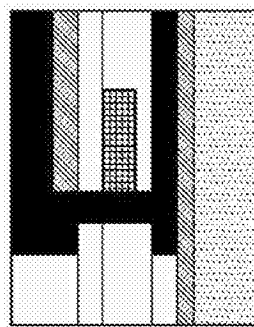


图11(h)

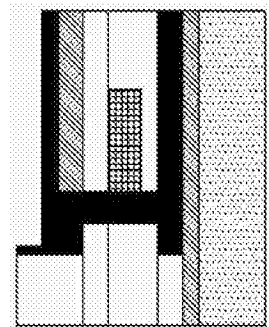


图11(i)

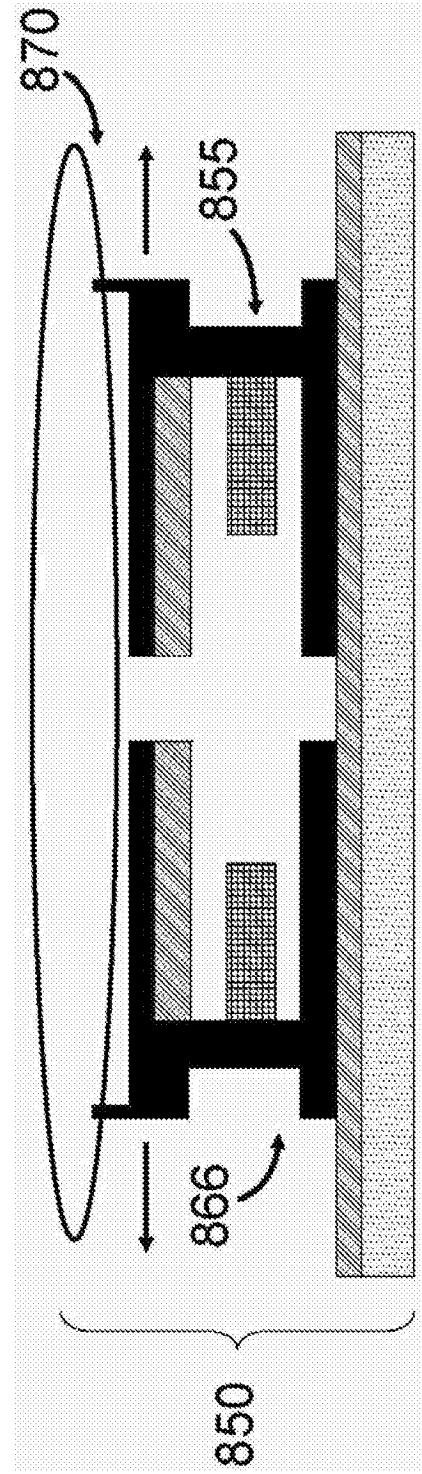
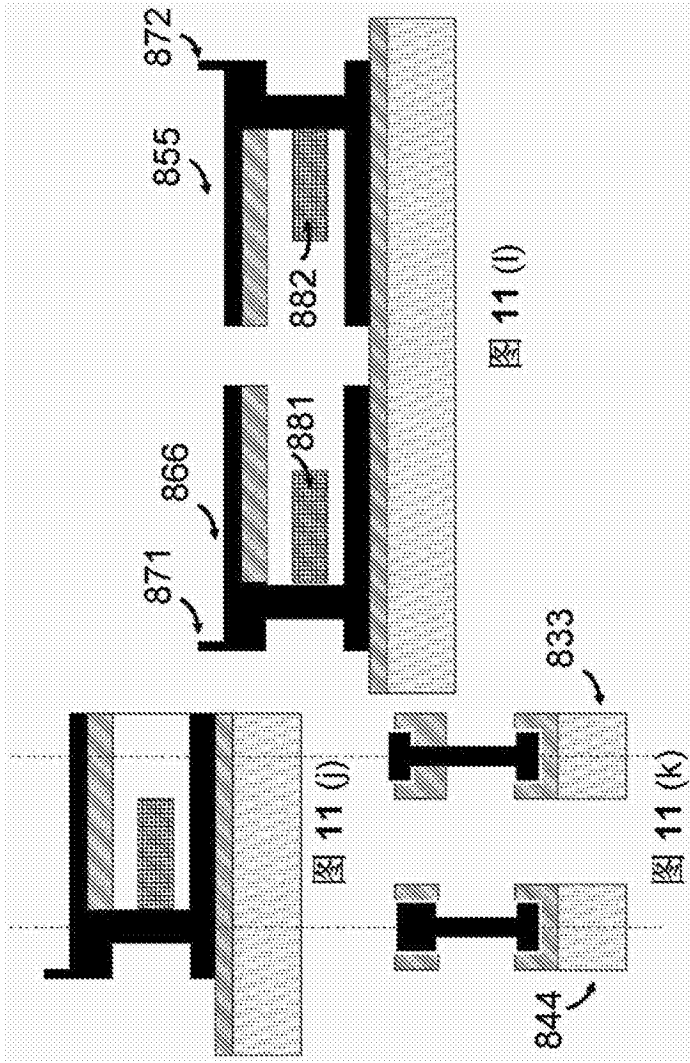


图12(a)

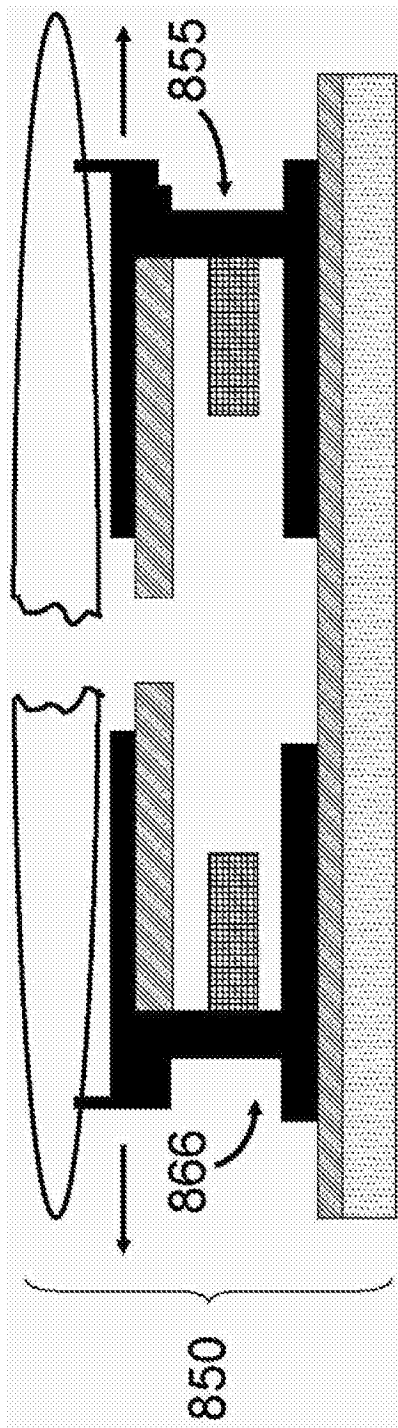


图12(b)

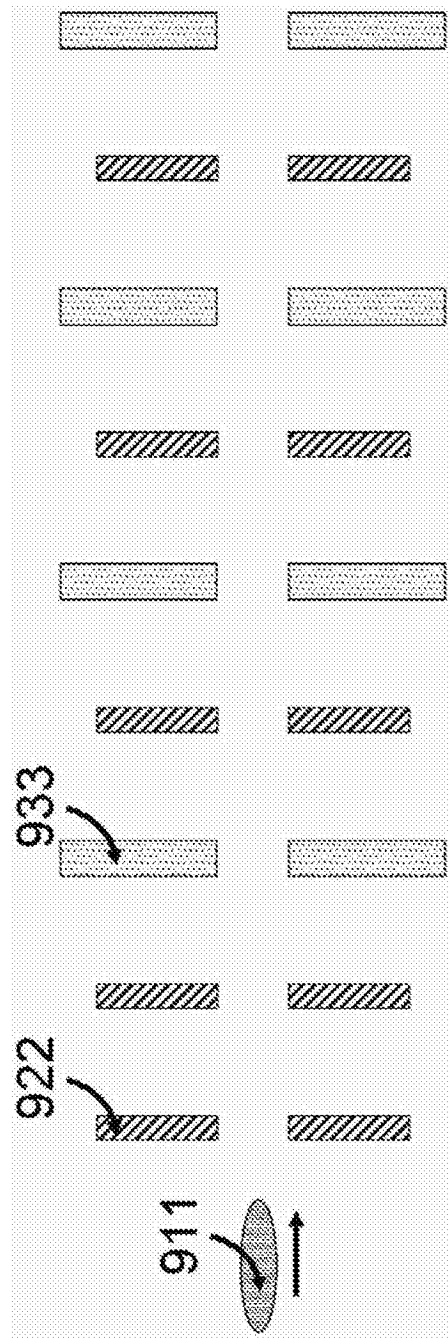


图13(a)

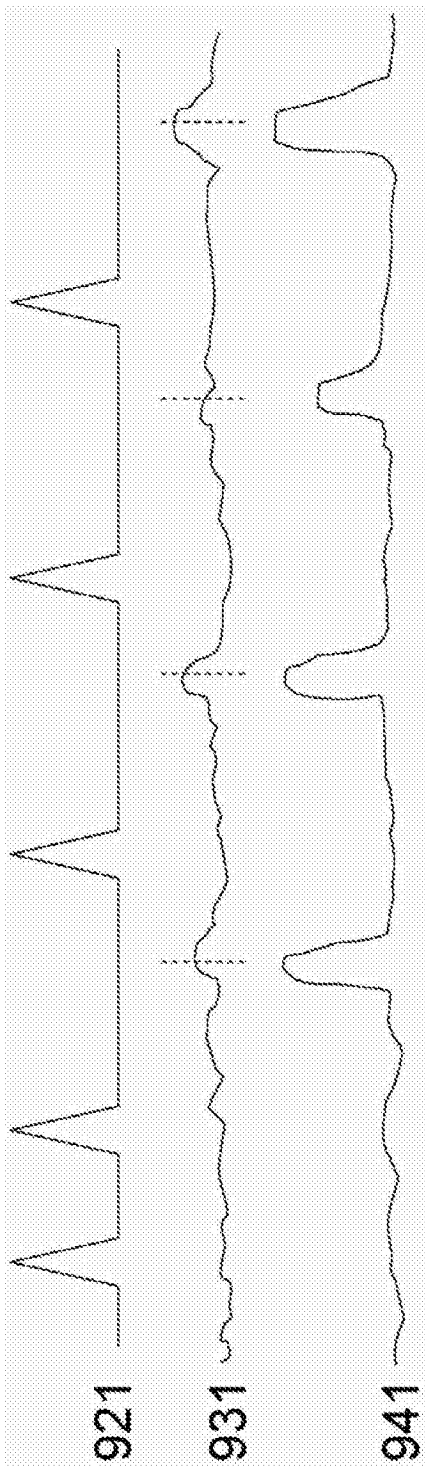


图13(b)

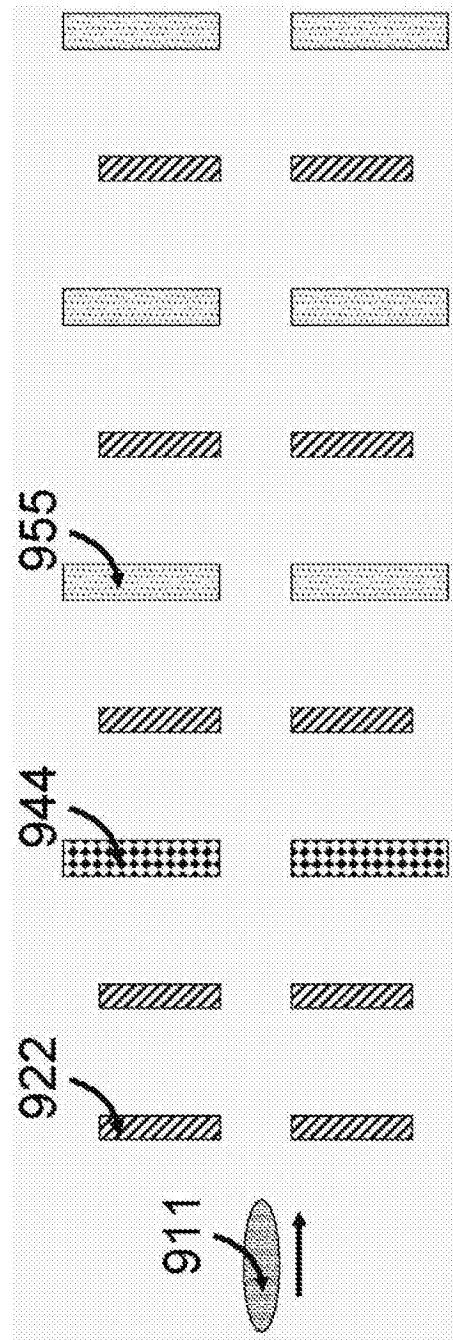


图14(a)

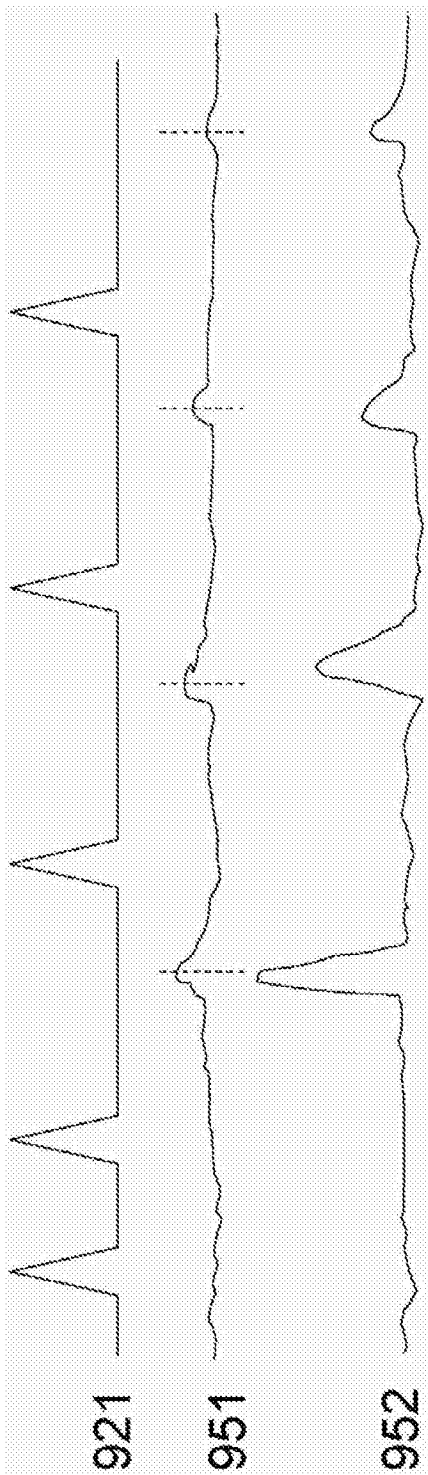


图14(b)

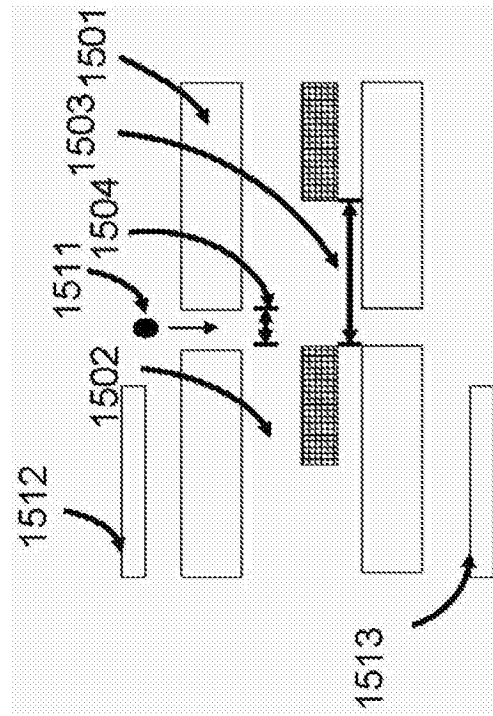


图15(a-1)

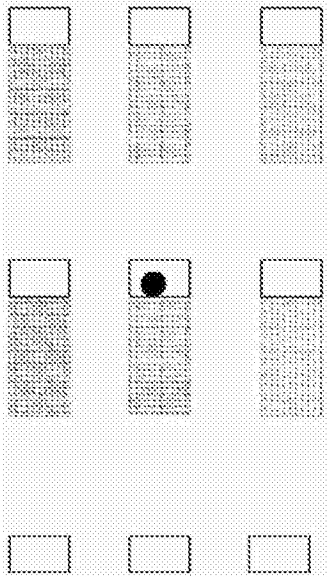


图15(a-2)

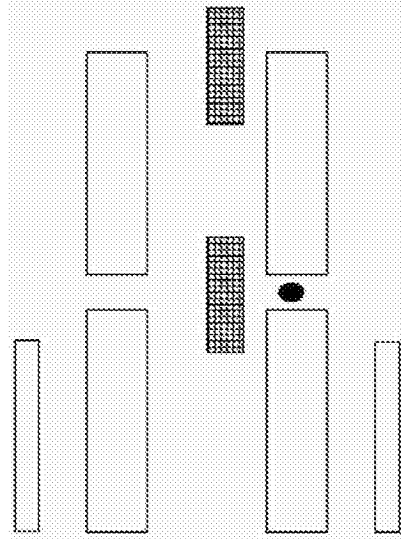


图15(b-1)

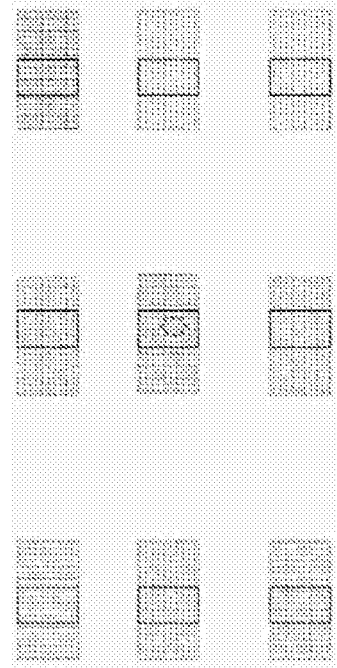


图15(b-2)

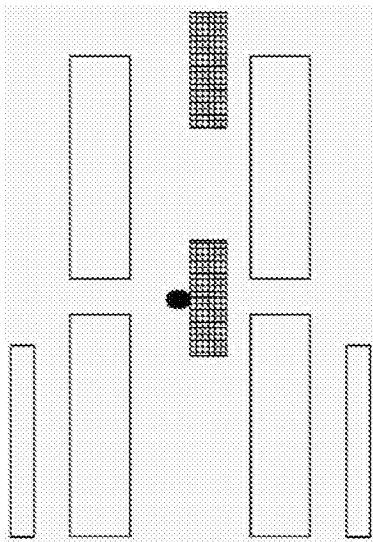


图15(c-1)

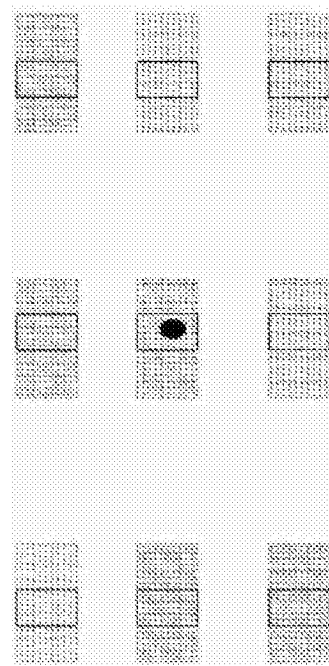


图15(c-2)

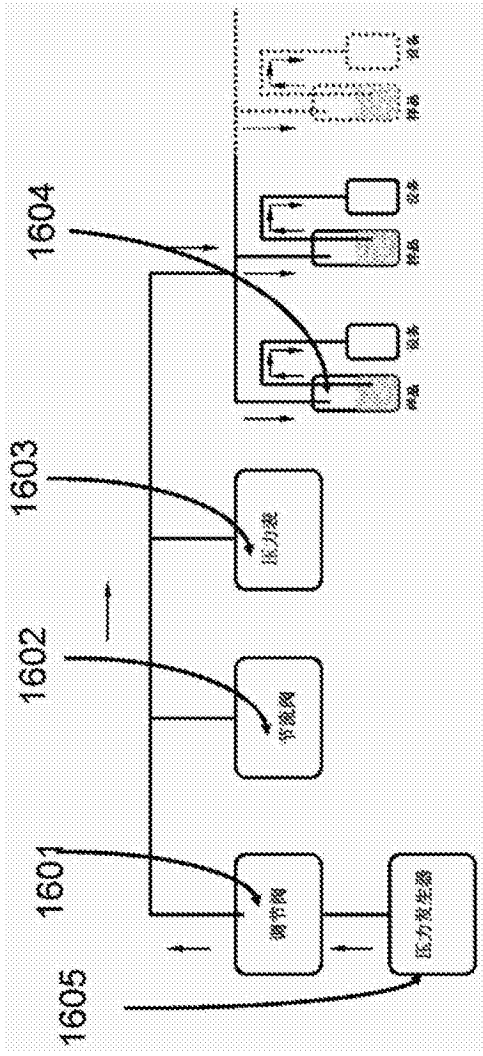


图16

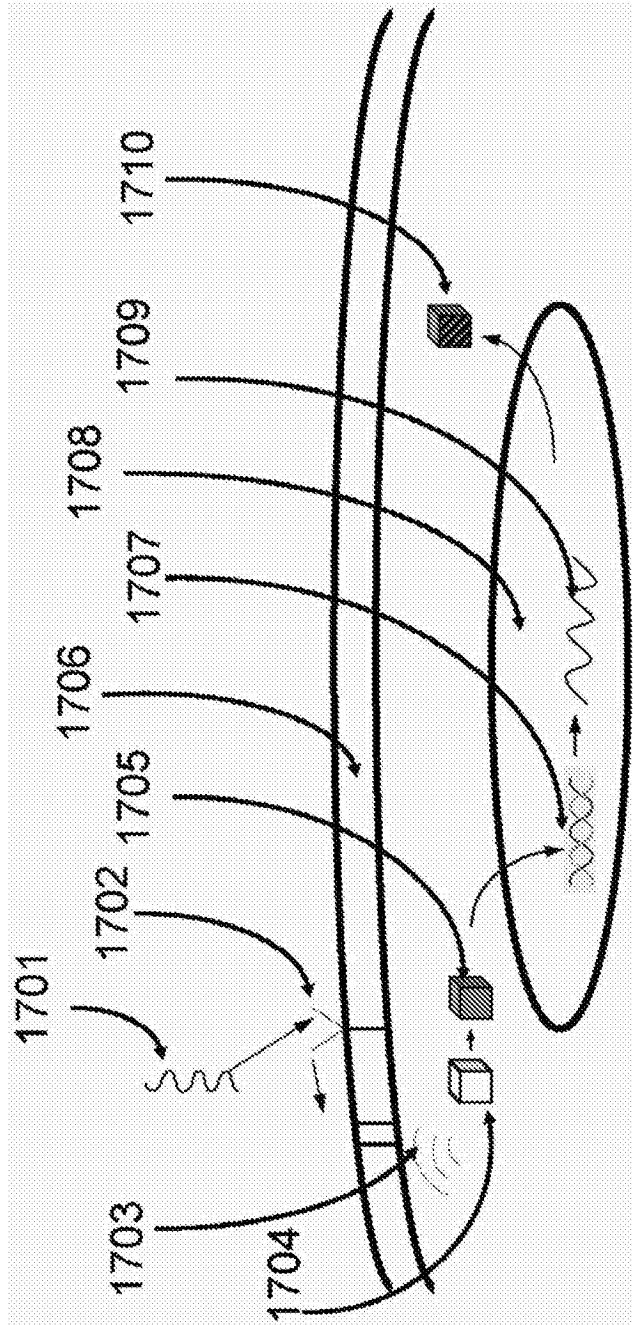


图17-a

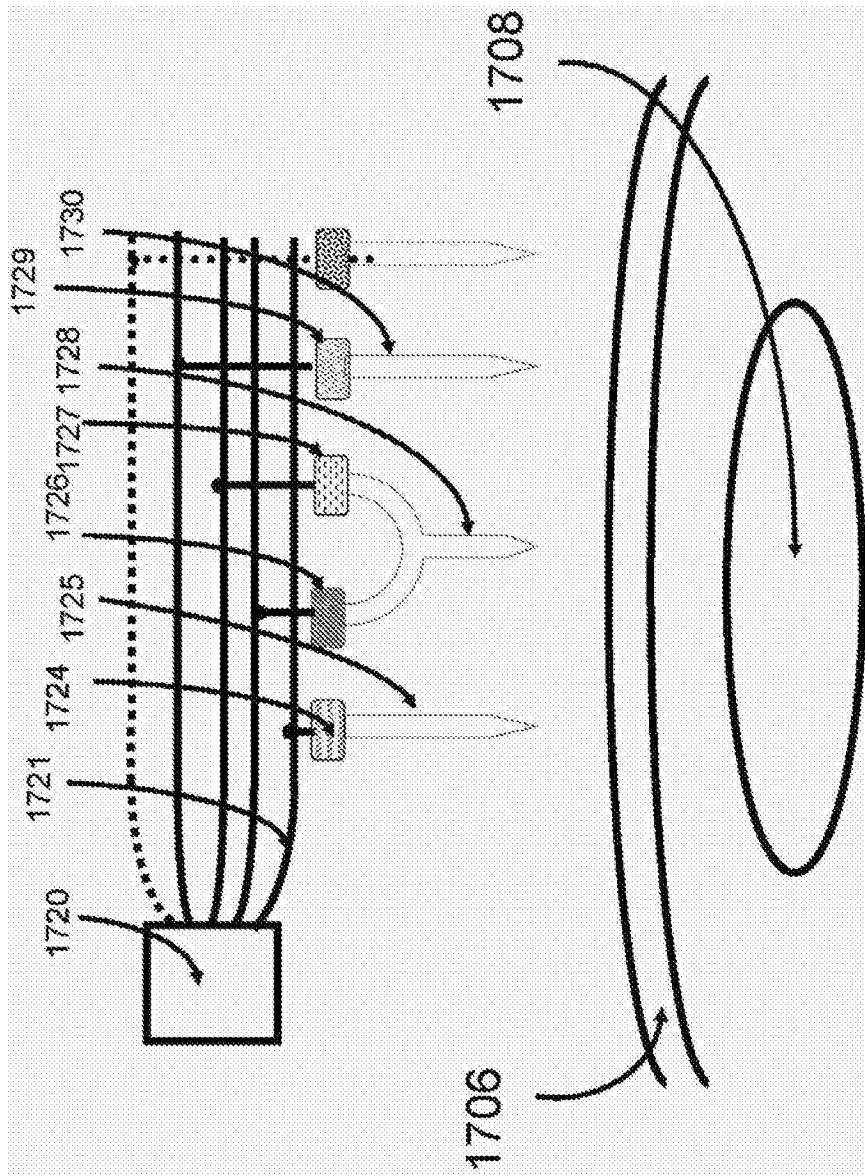


图17-b

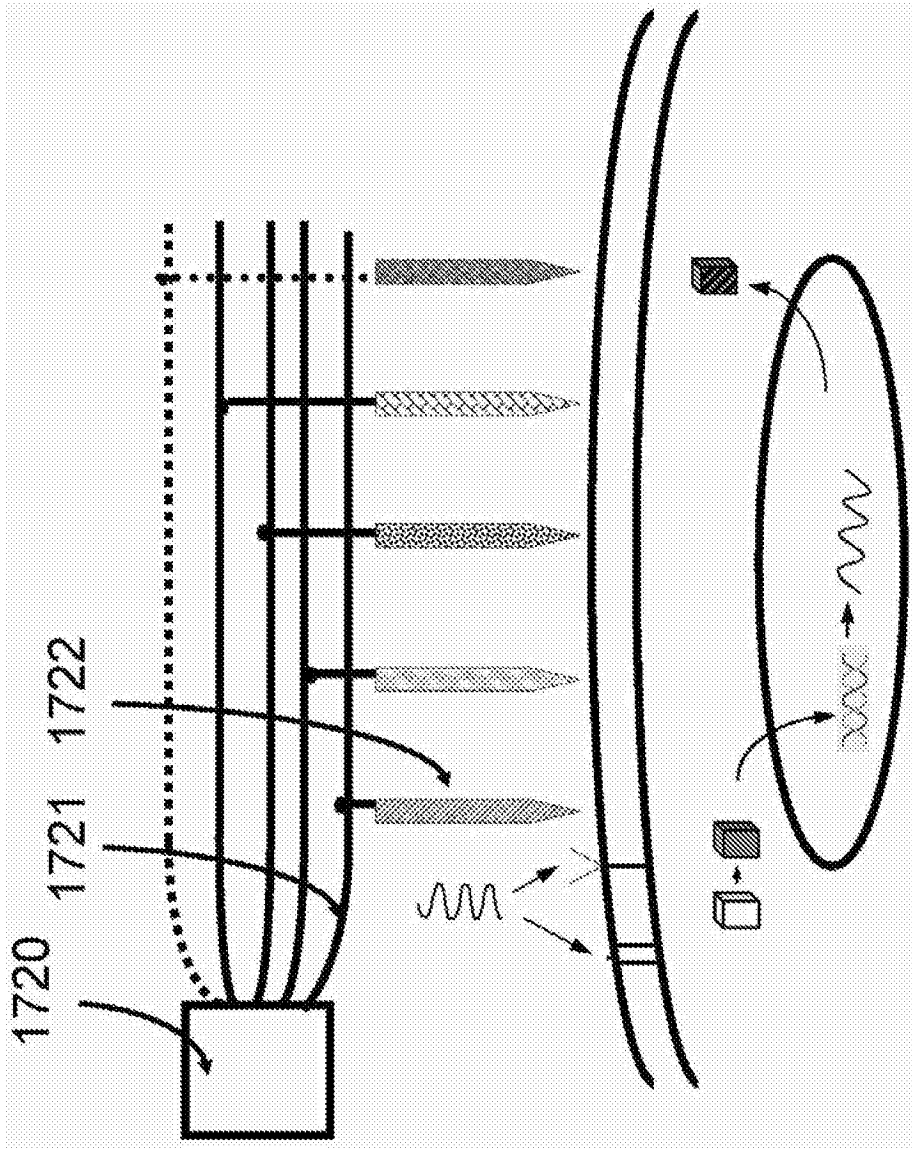


图17-c

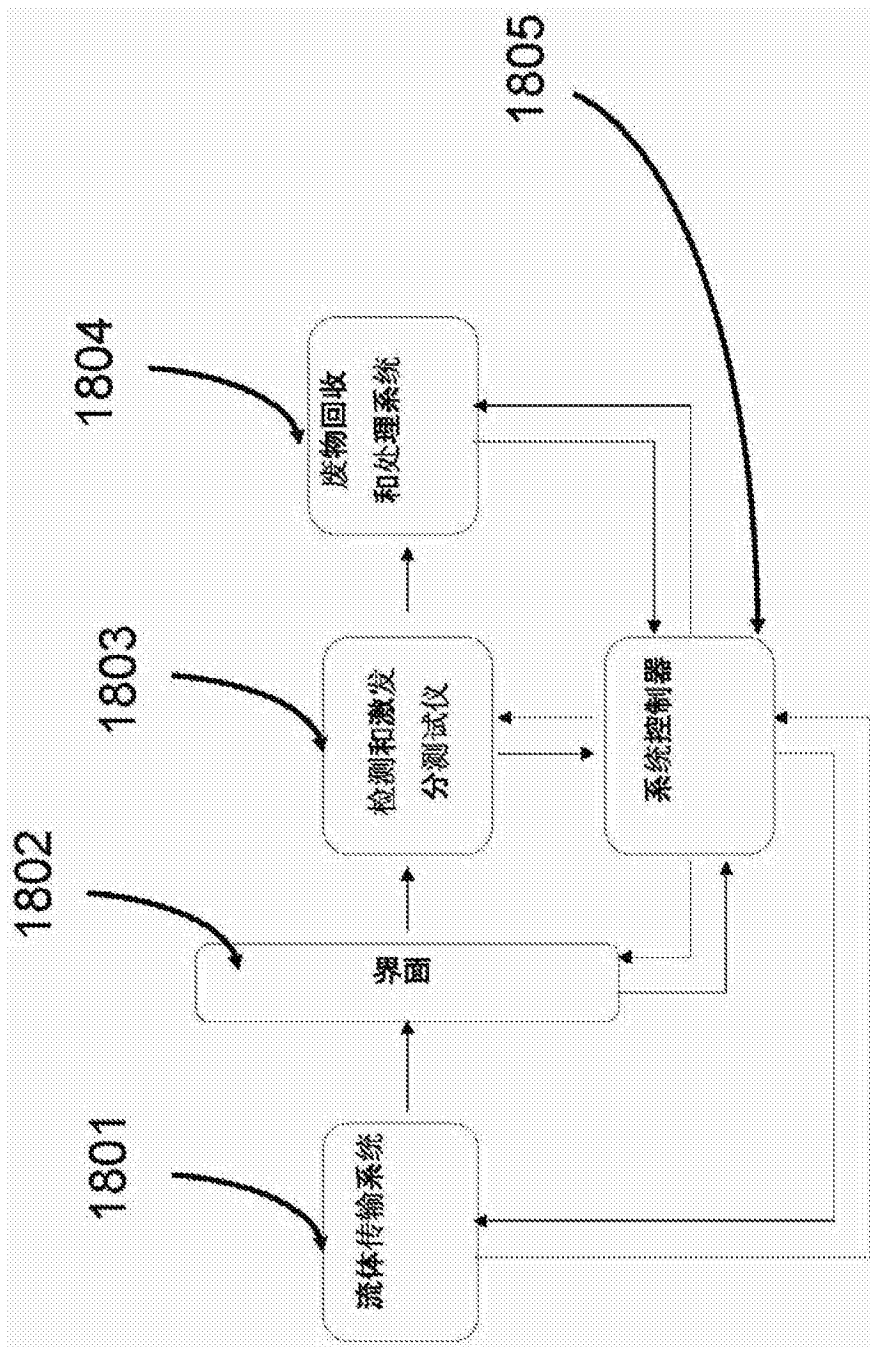


图18

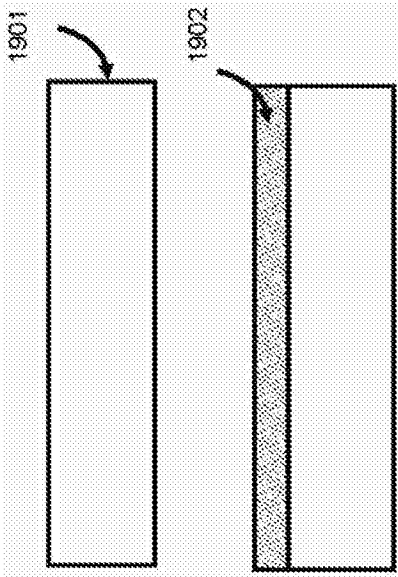


图19(b)

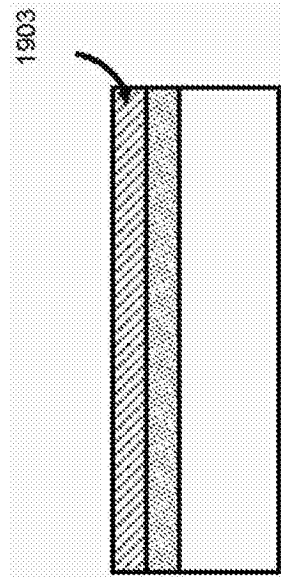


图19(c)

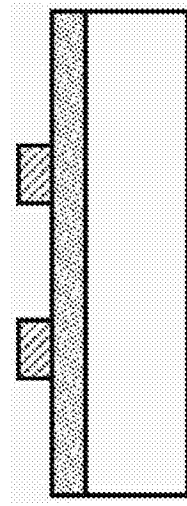


图19(d)

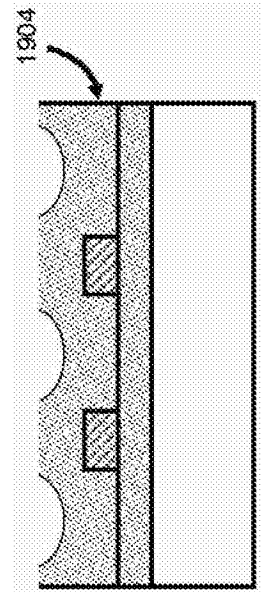


图19(e)

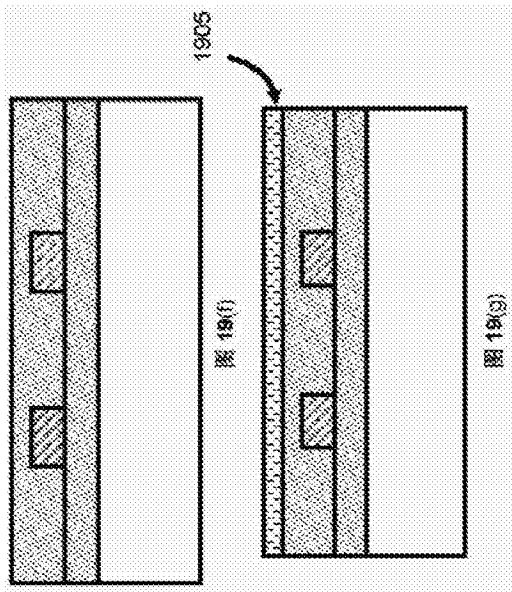


图 19(f)

图 19(g)

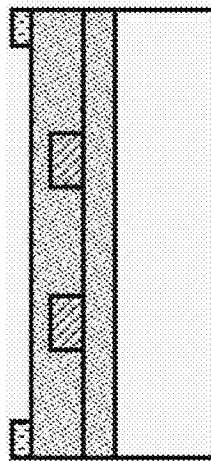


图19(h)

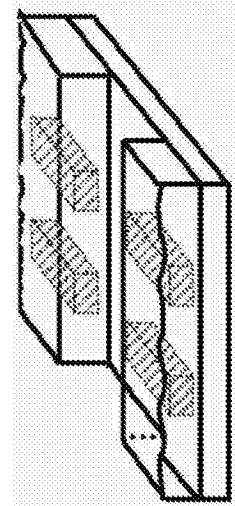


图19(i)

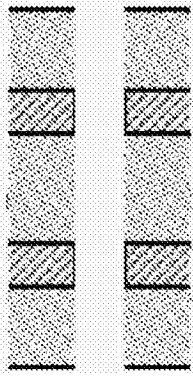


图19(j)

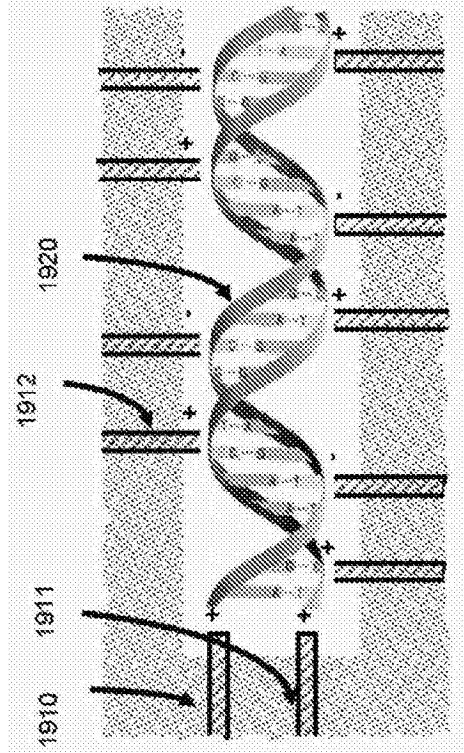


图19(k)

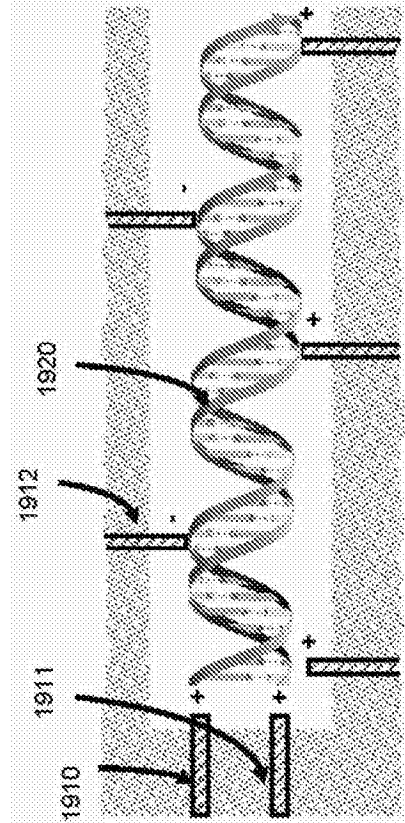


图19(l)

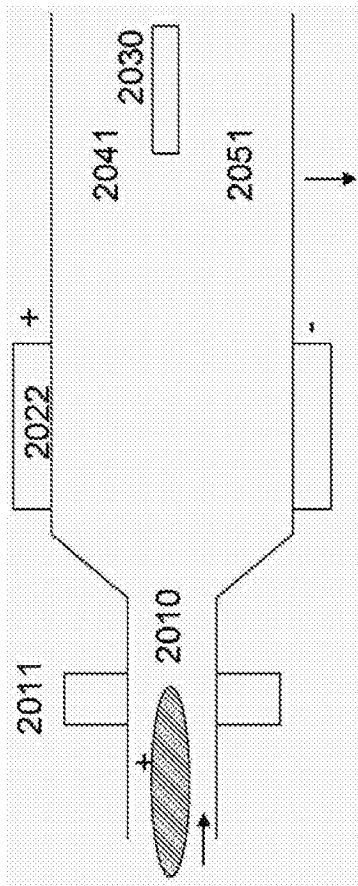


图20(a)

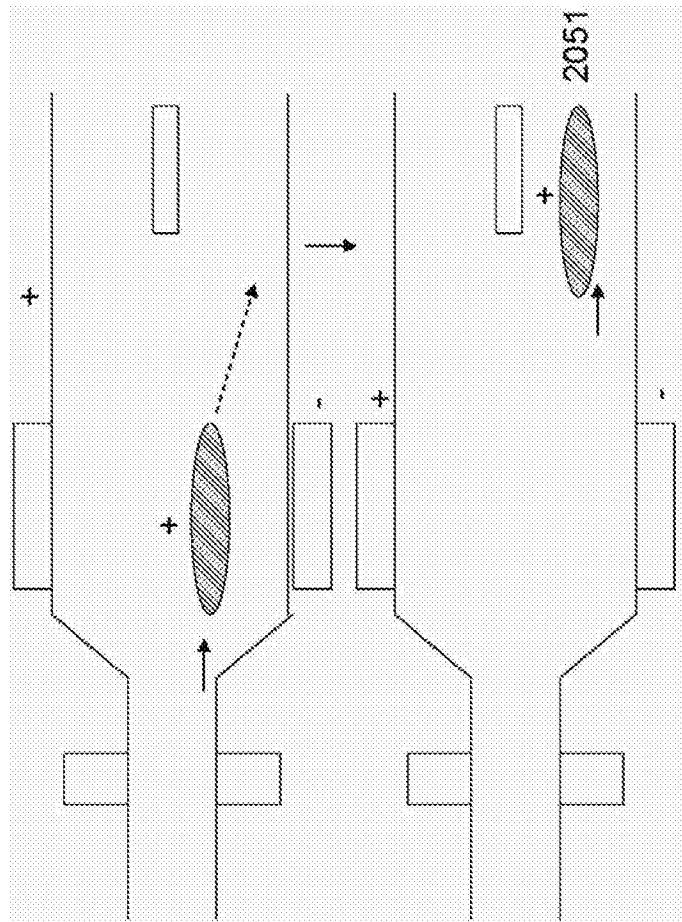


图20(b)

图20(c)

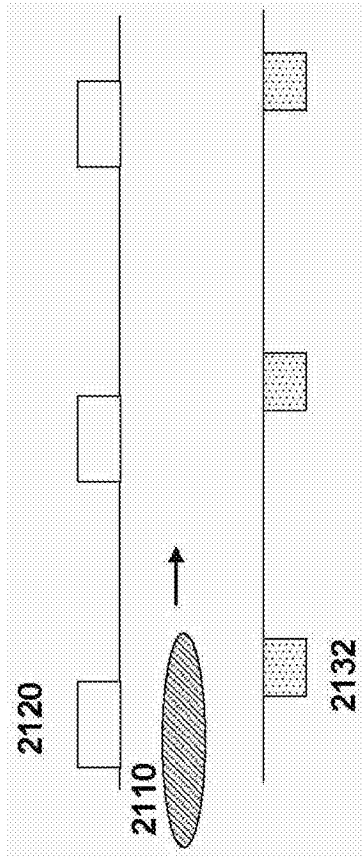


图21(a)

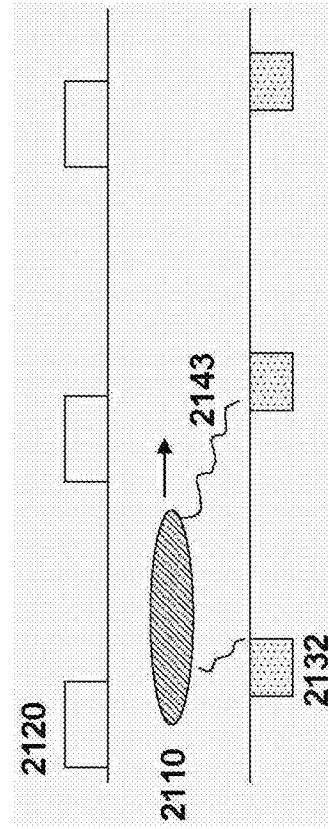


图21(b)

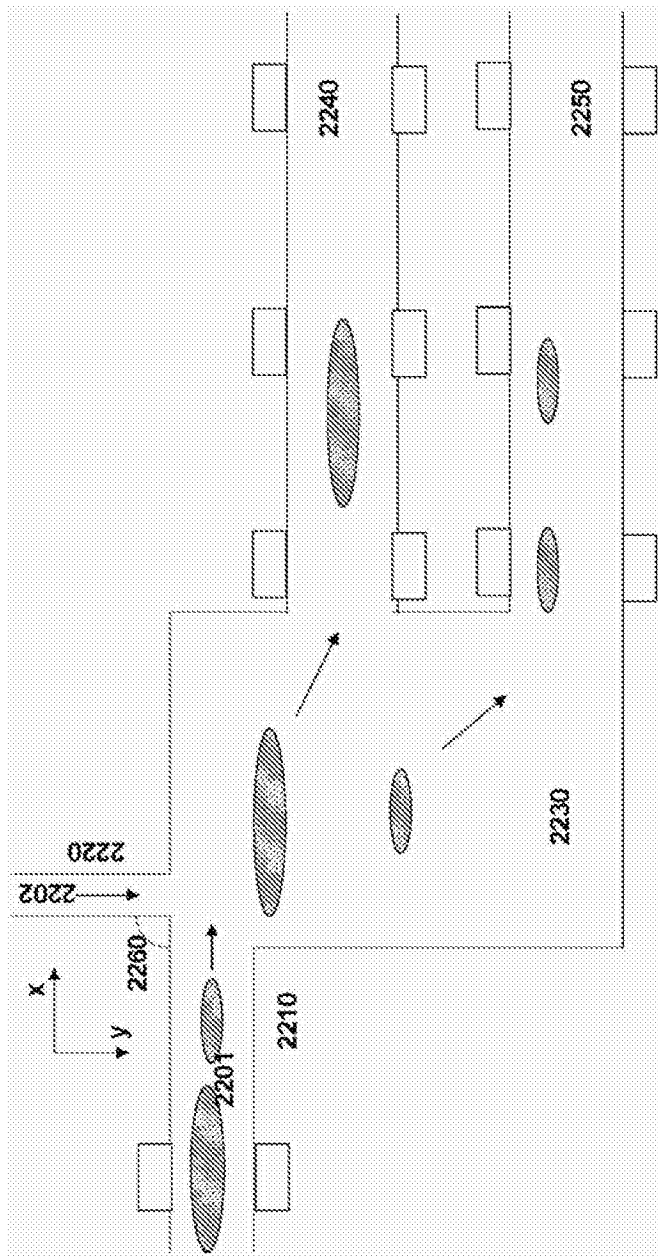


图22

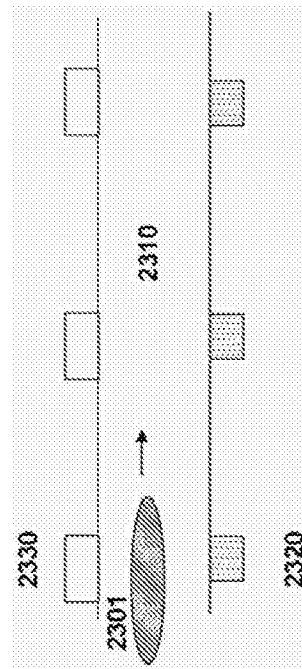


图23

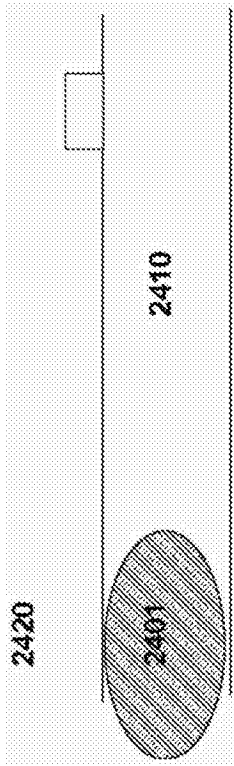


图24

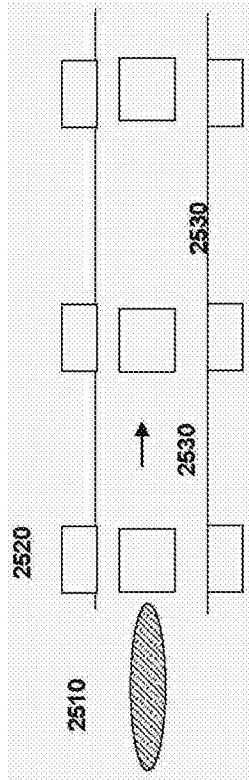


图25(a)

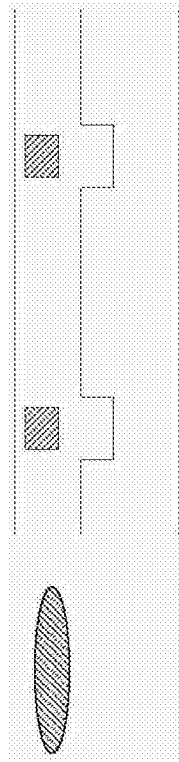


图25(b)

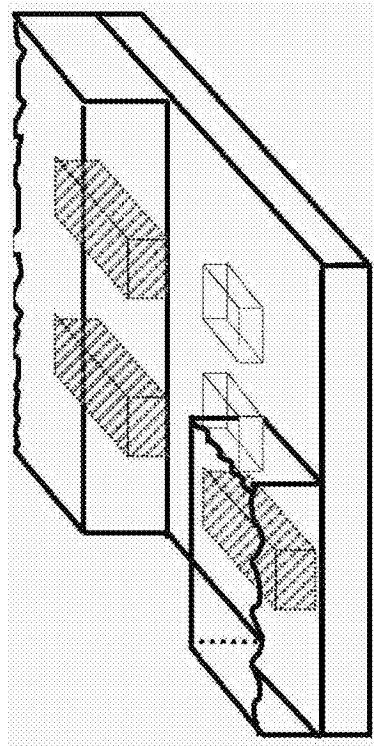


图25(c)

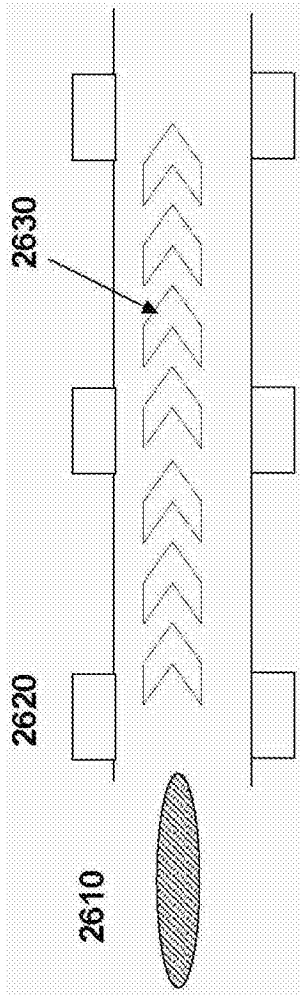


图26(a)

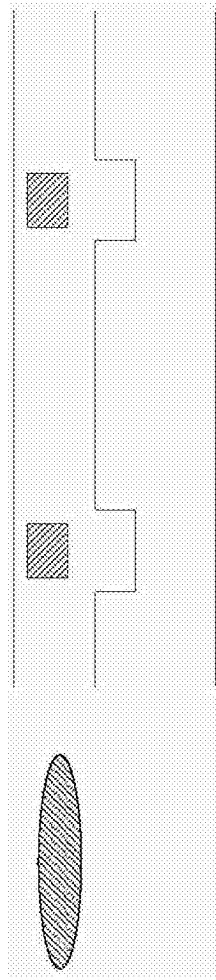


图26(b)

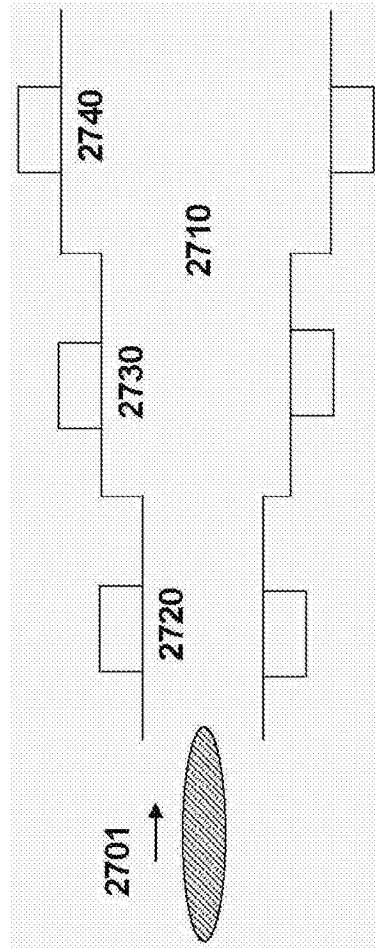


图27(a)

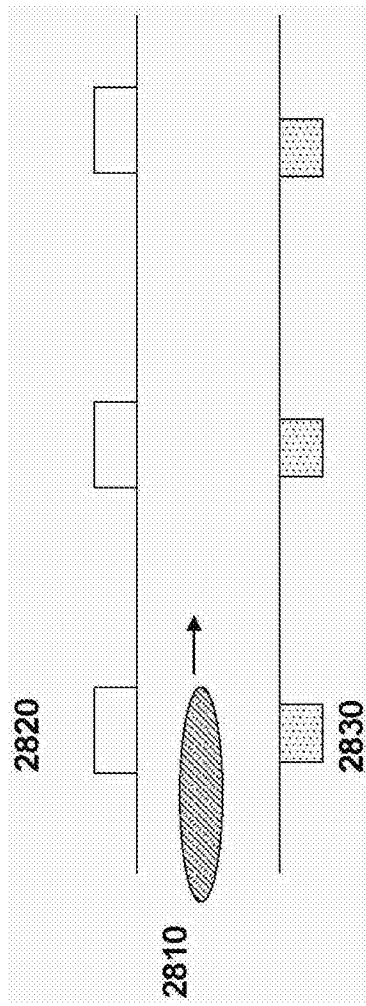


图28

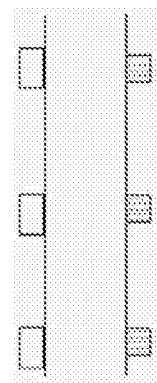
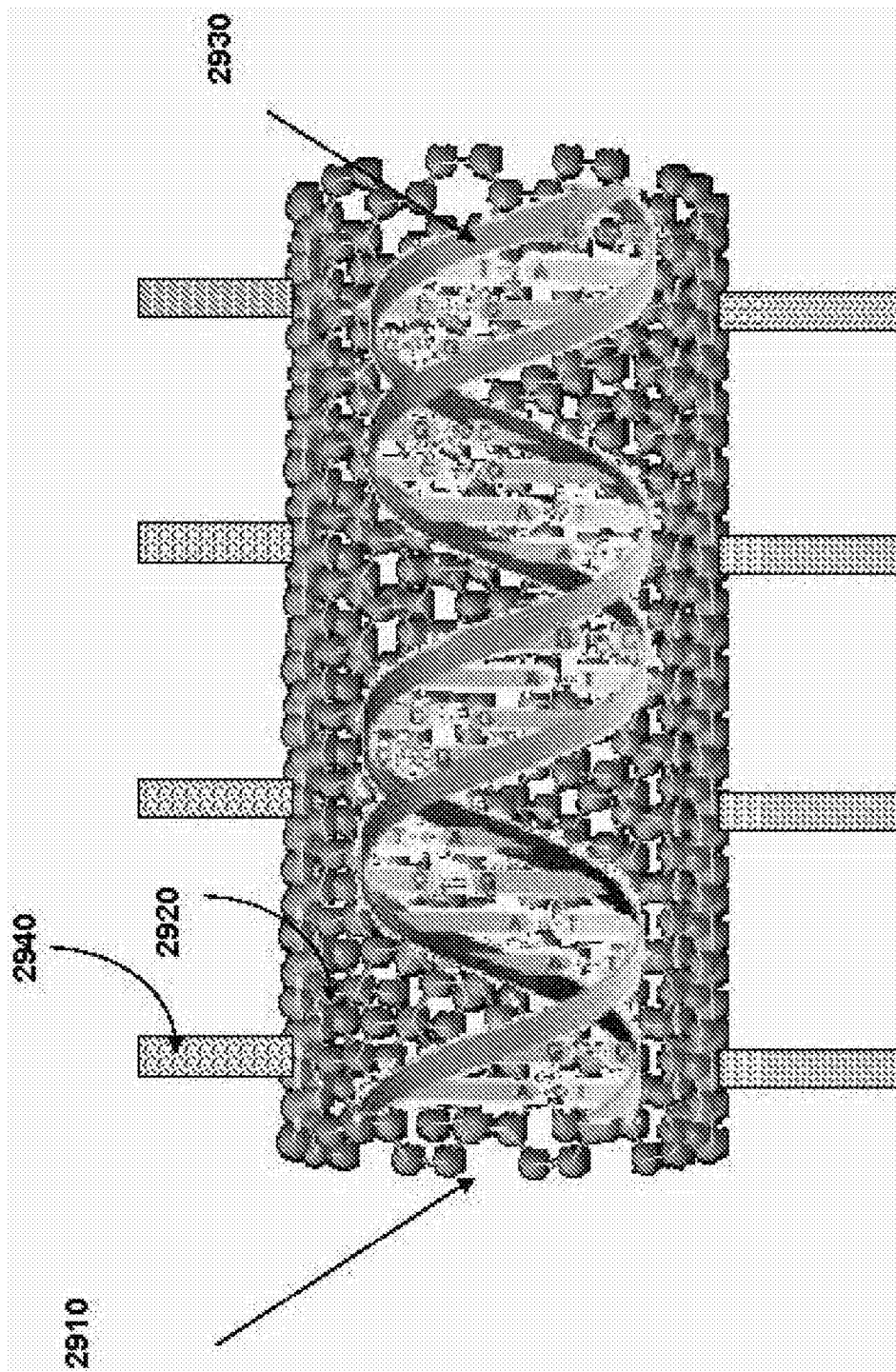


图30(a)

图29

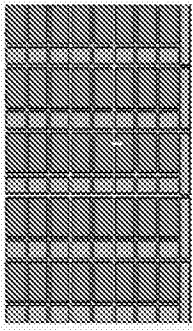


图30(b)

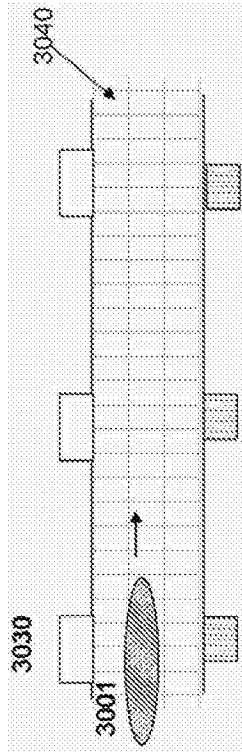


图30(c-1)

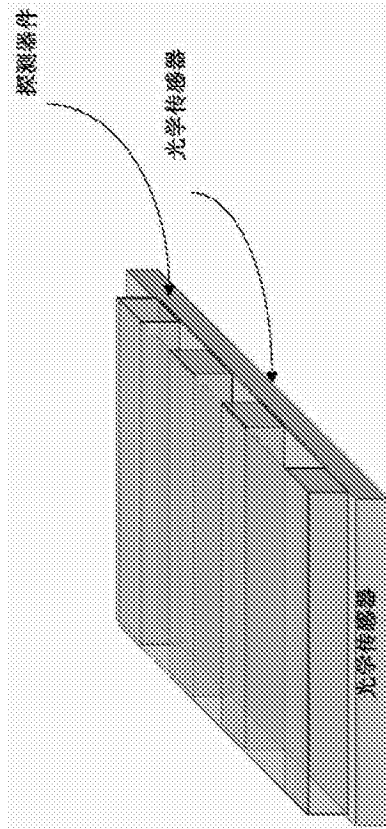


图30(c-2)

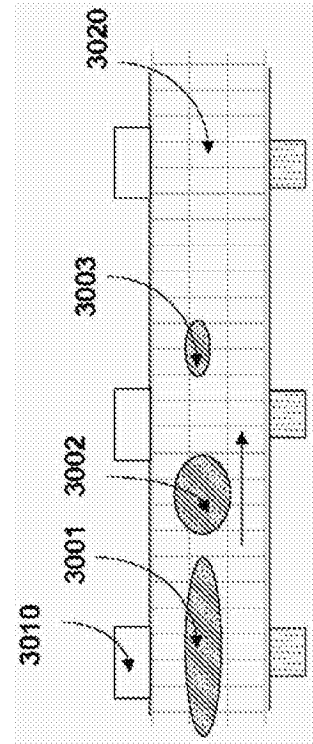


图30(d)

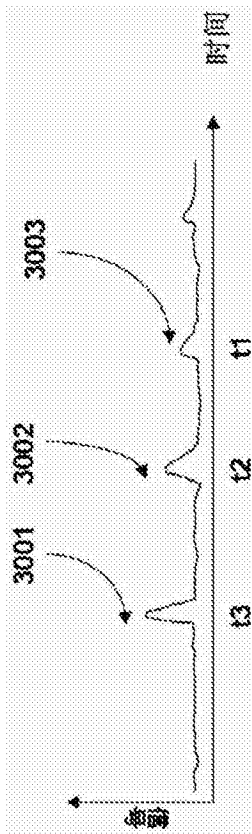


图30(e)

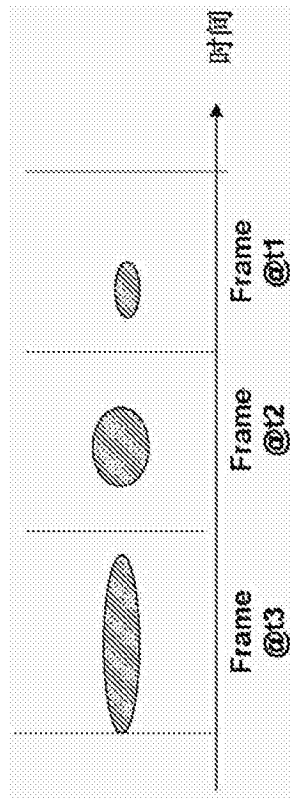


图30(f)

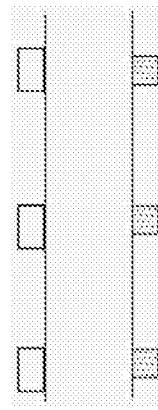


图31(a)

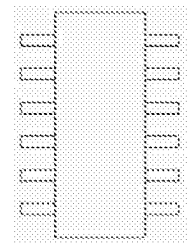


图31(b)

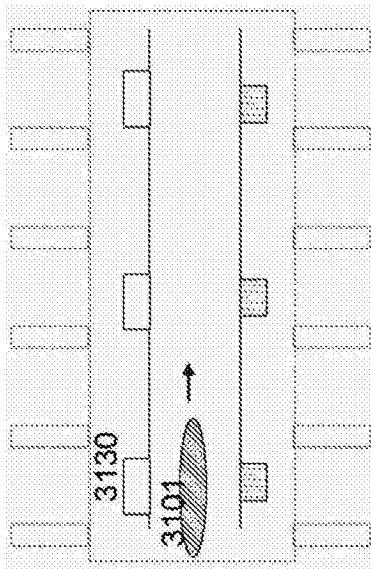


图31(c-1)

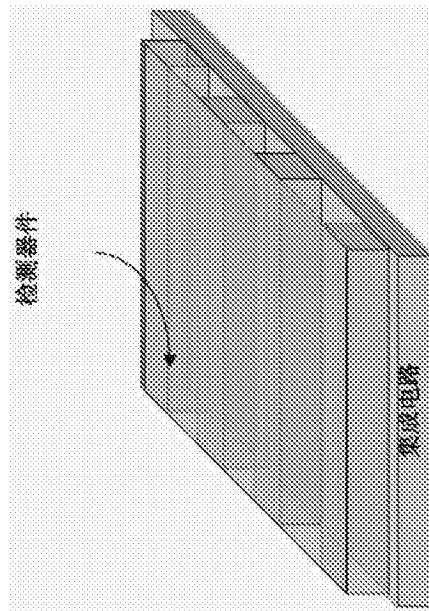


图31(c-2)

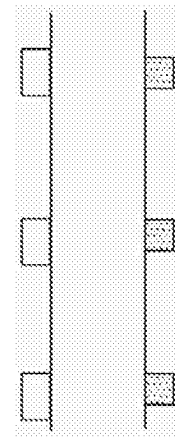


图32(a)

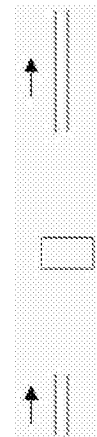


图32(b)

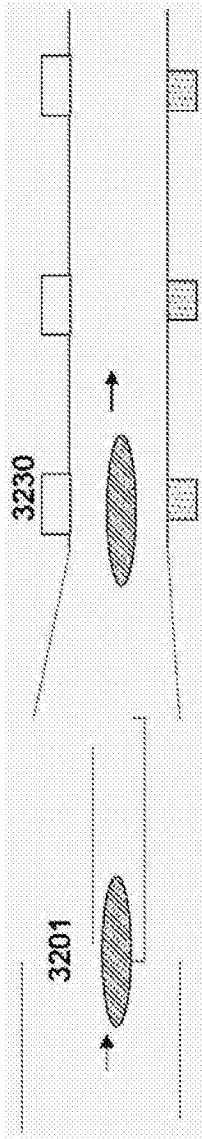


图32(c)

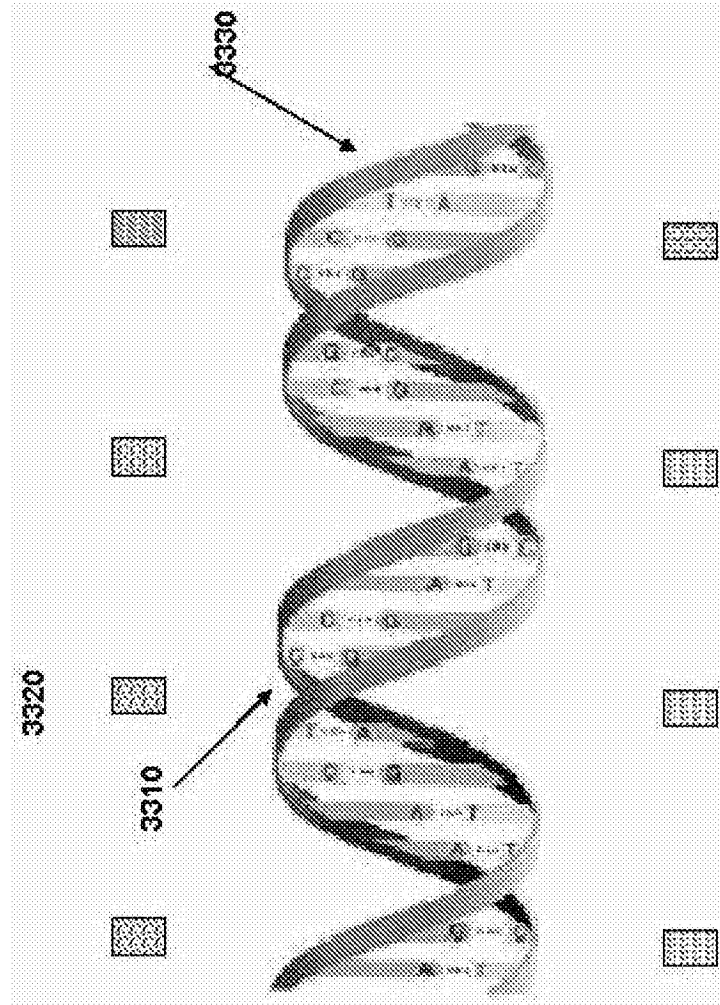


图33

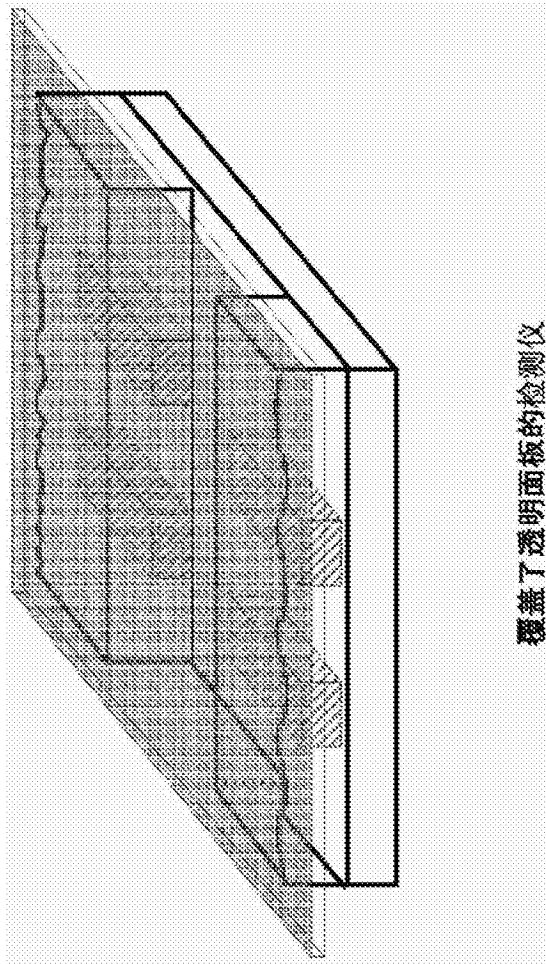


图34

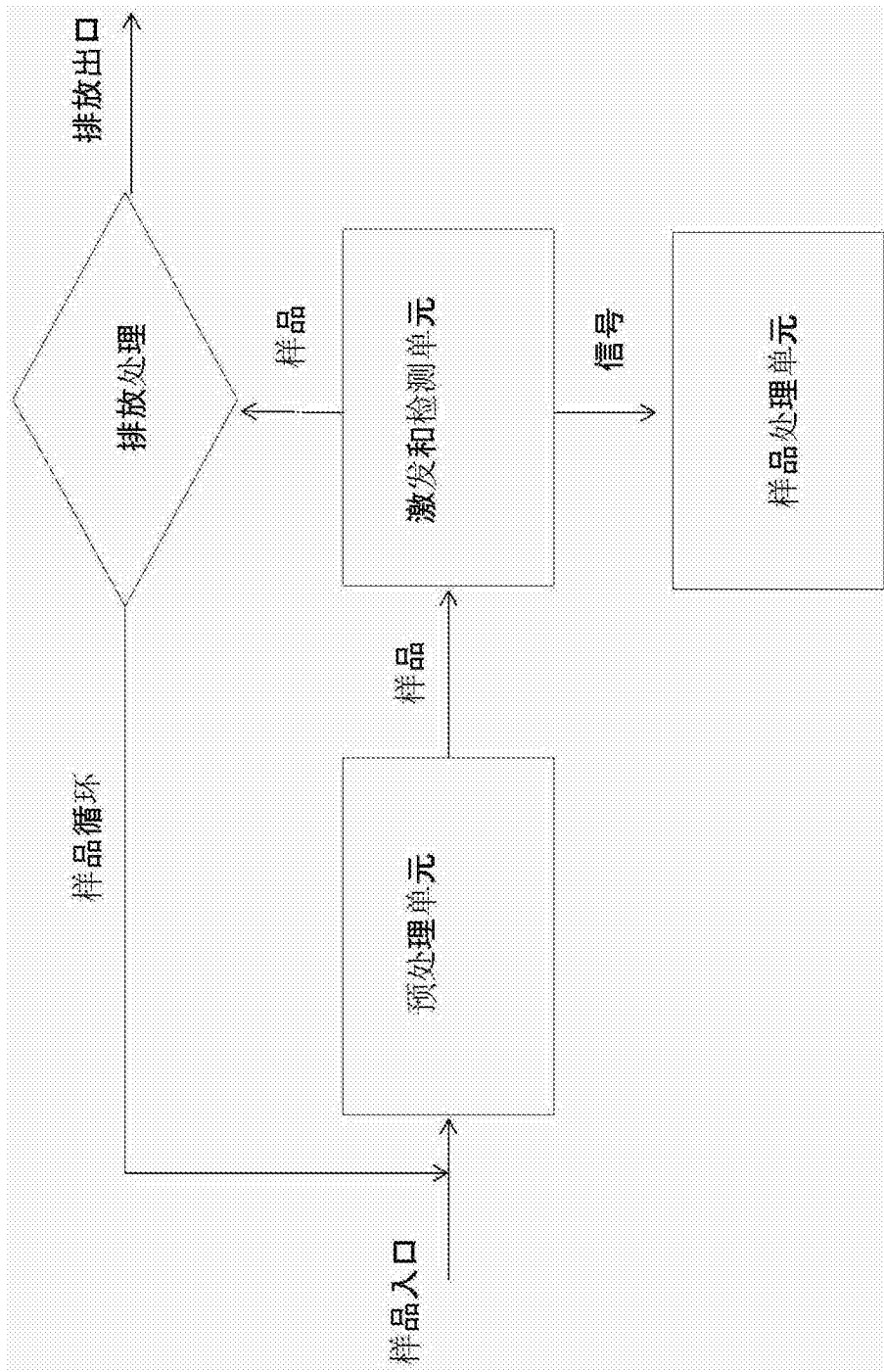


图35

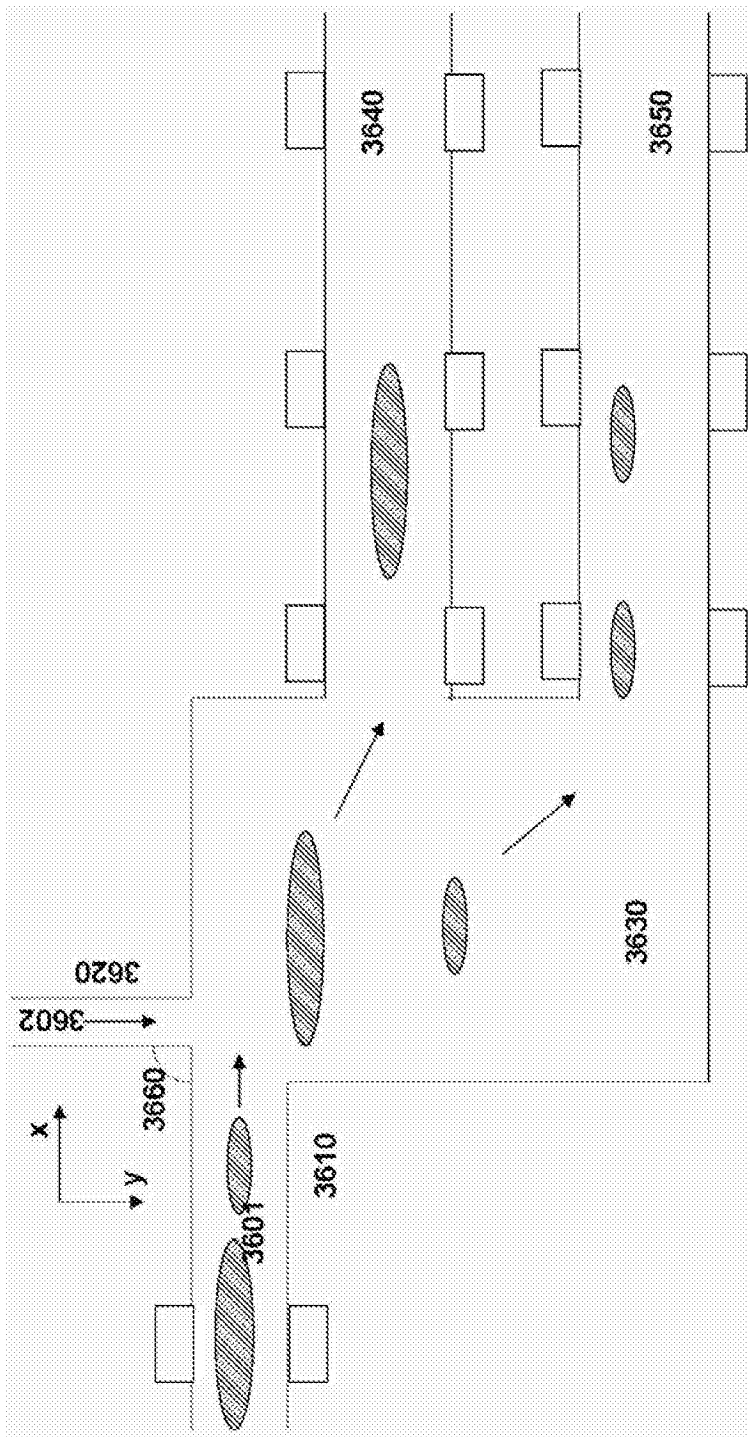


图36

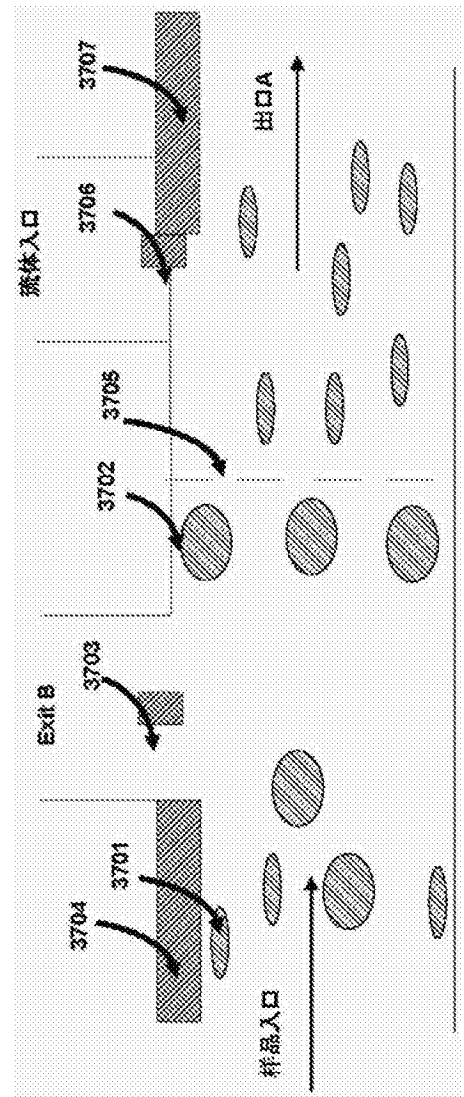


图37(a)

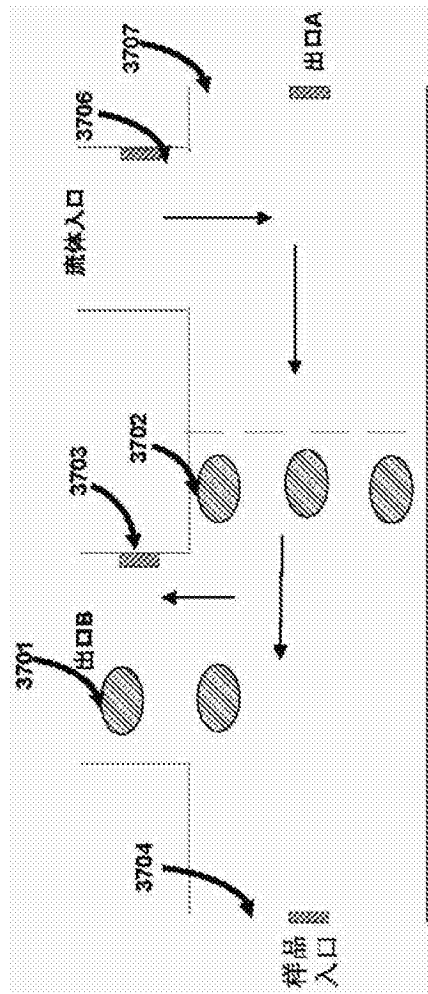


图37(b)

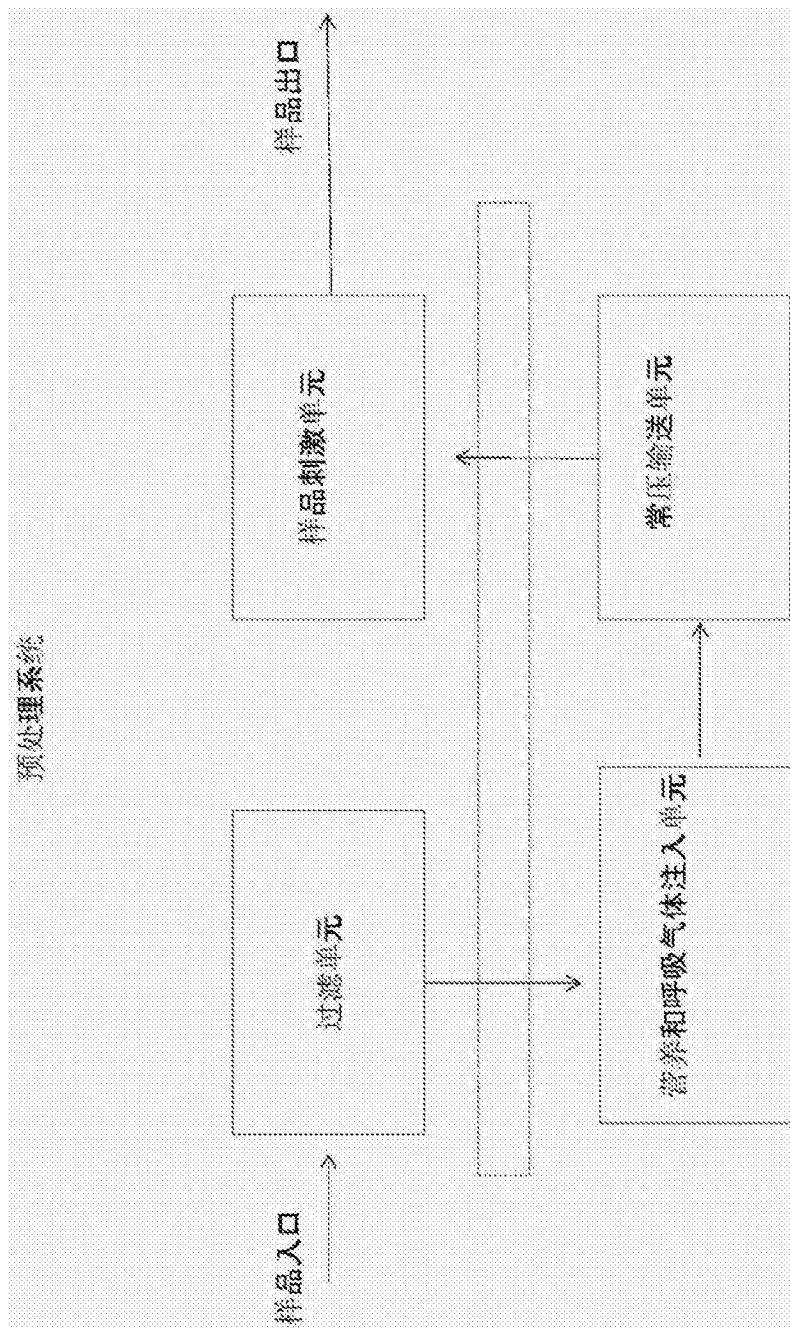


图38

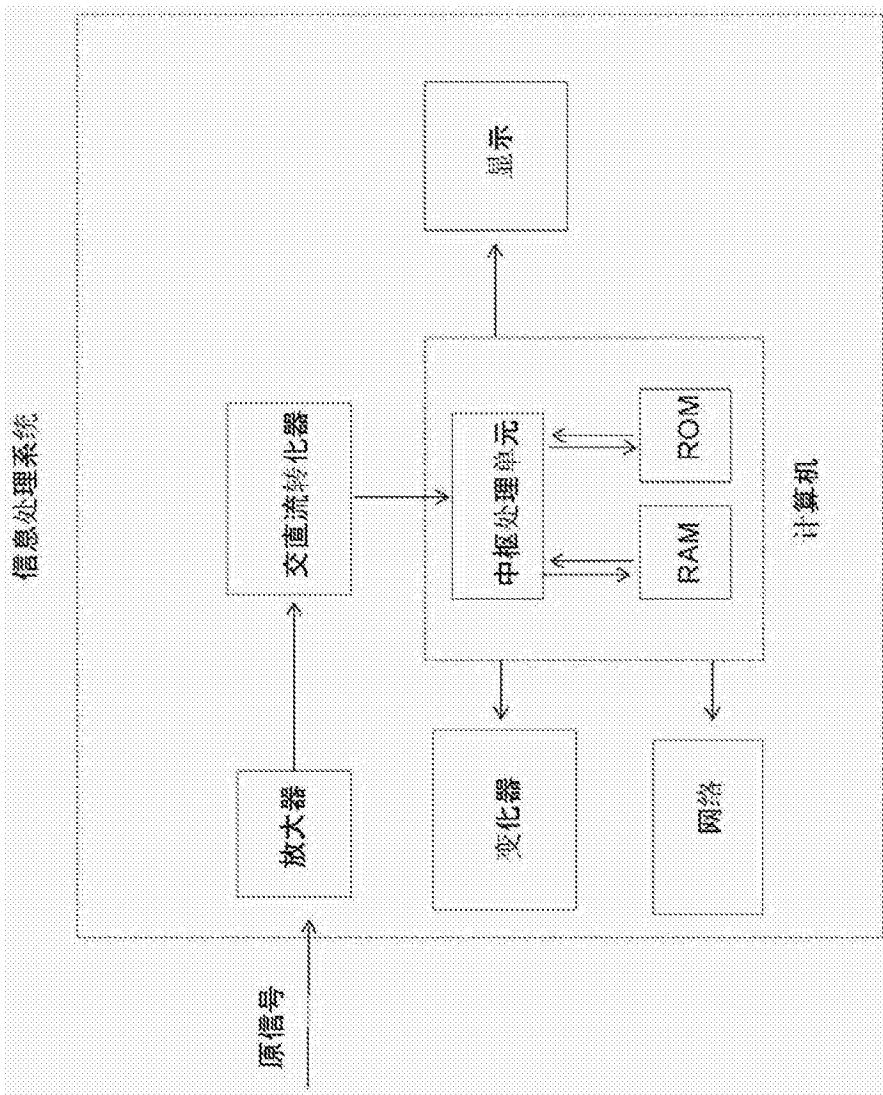


图39

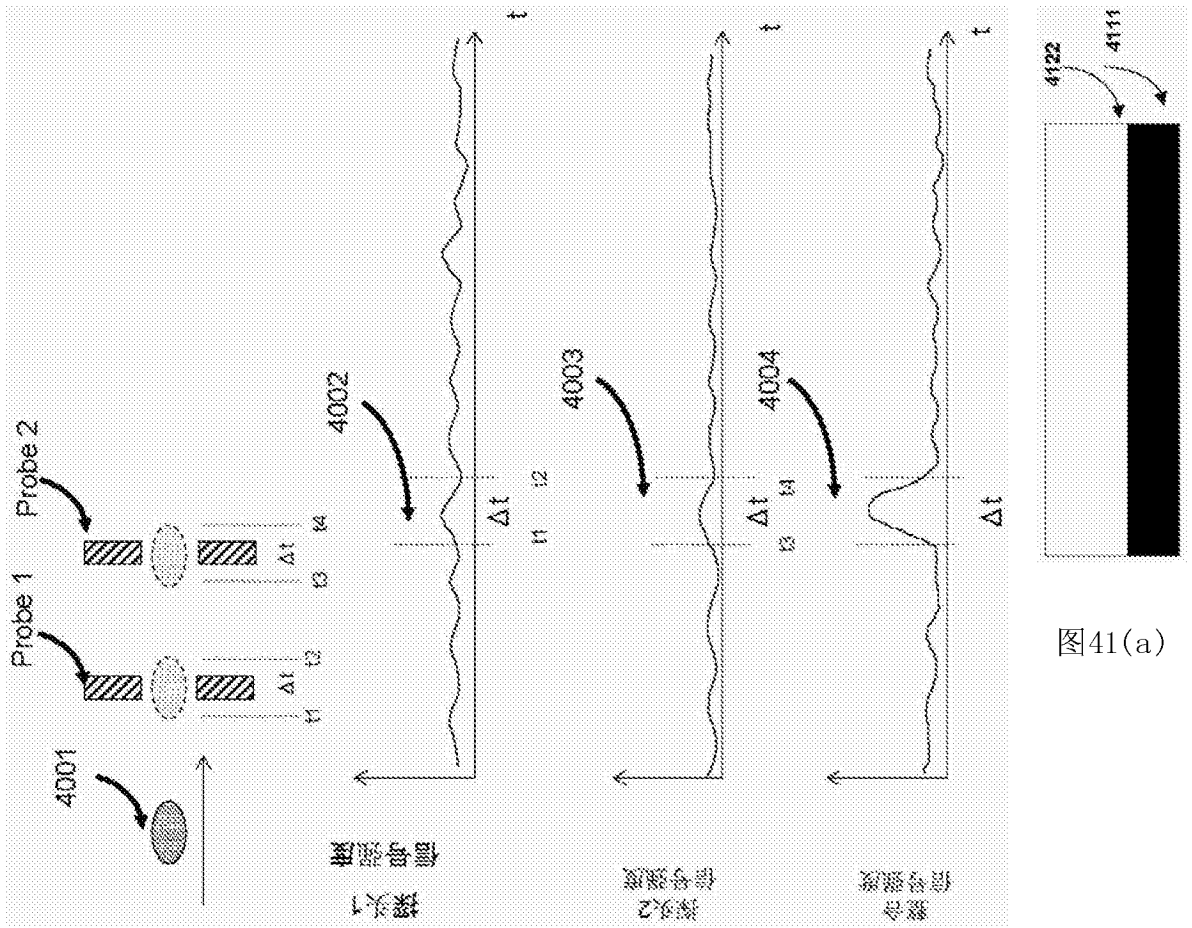


图41(a)

图40

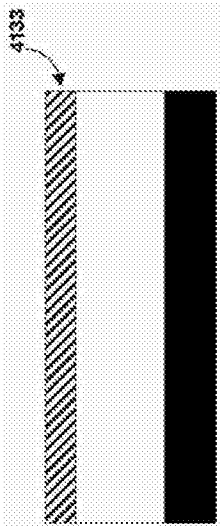


图41(b)

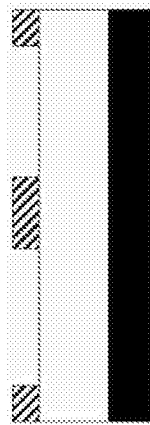


图41(c)

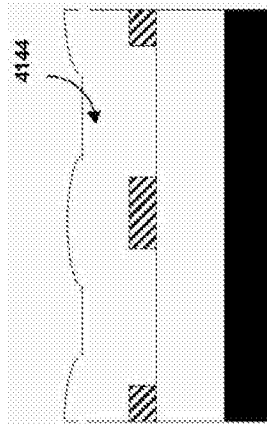


图41(d)

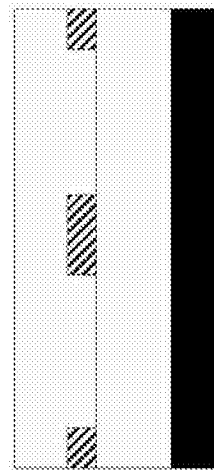


图41(e)

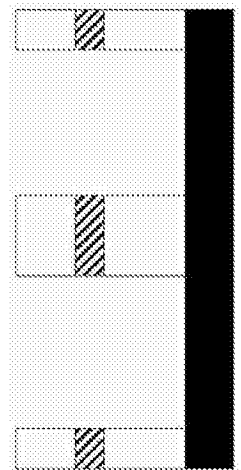


图41(f)

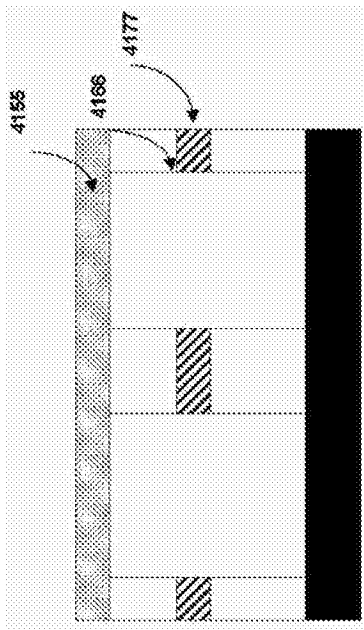


图41(g)

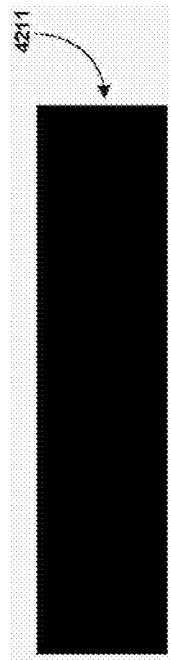


图42(a)

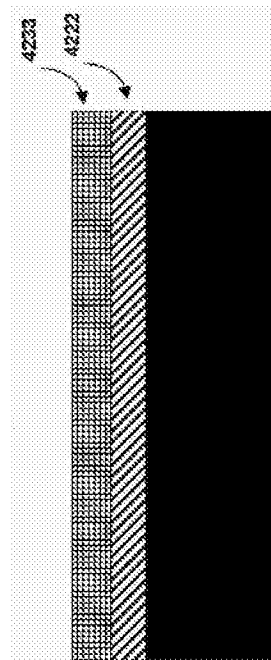


图42(b)

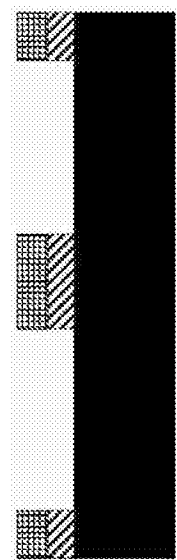


图42(c)

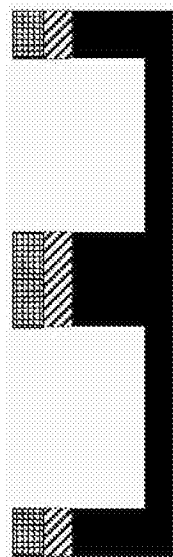


图42(d)

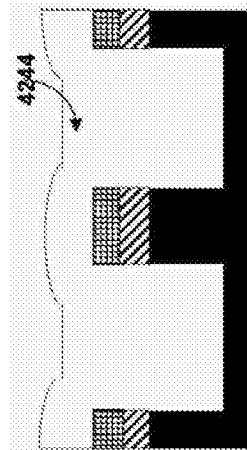


图42(e)

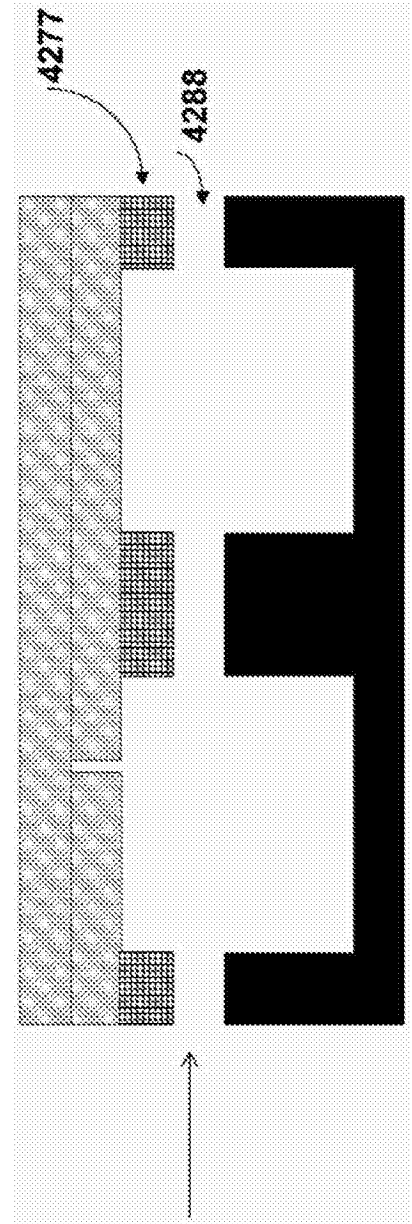
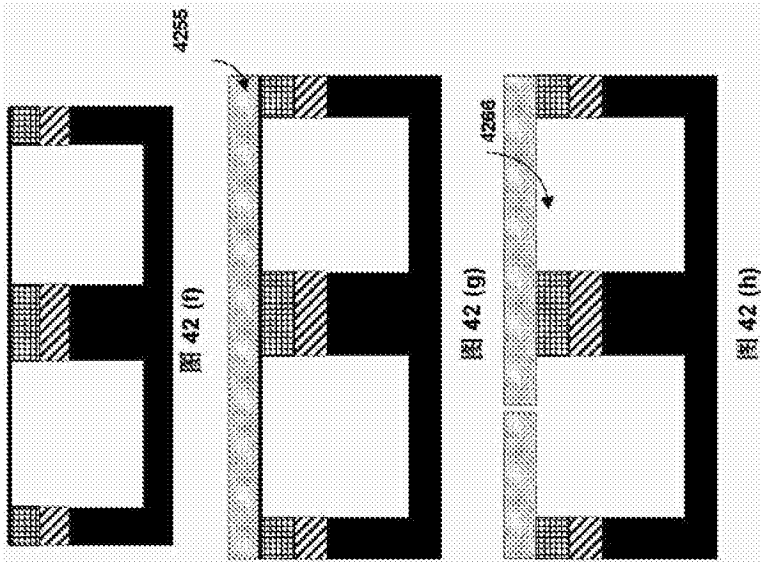


图42(i)

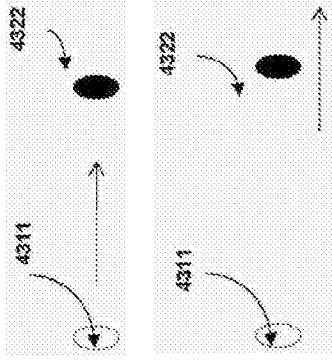


图43(a) 图43(b)

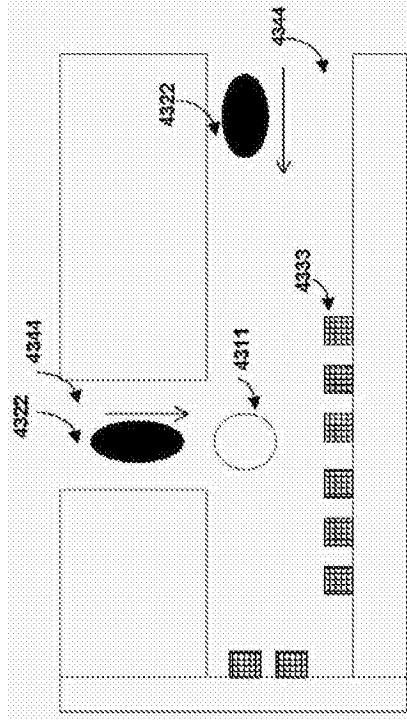


图43(c)

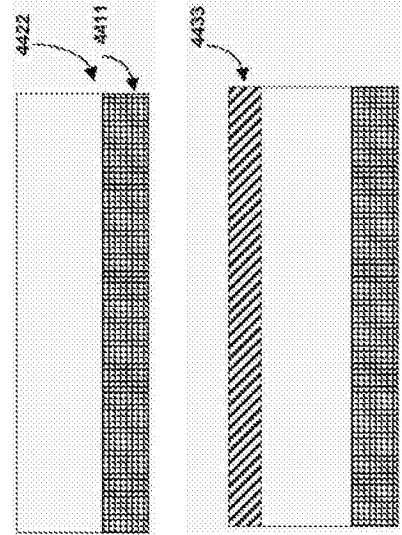


图44(a) 图44(b)

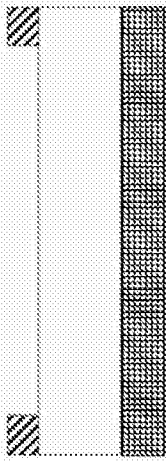


图44(c)

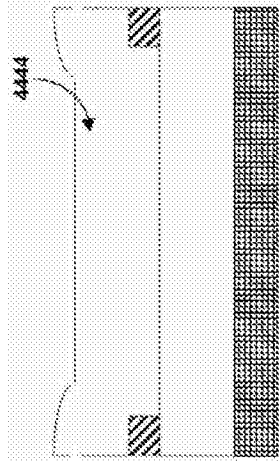


图44(d)

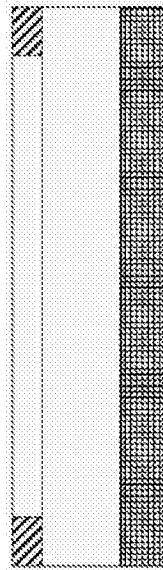


图44(e)

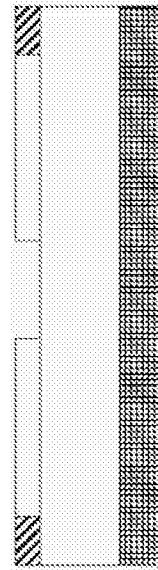


图44(f)

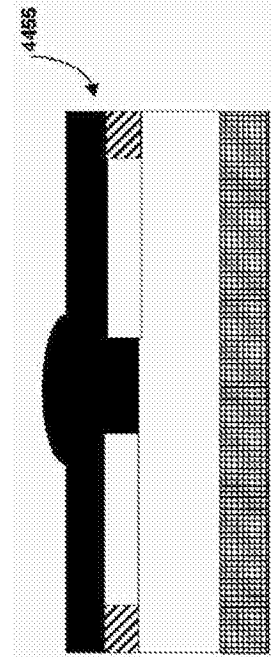


图44(g)

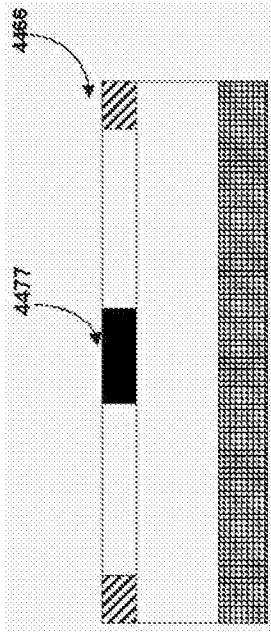


图44(h)

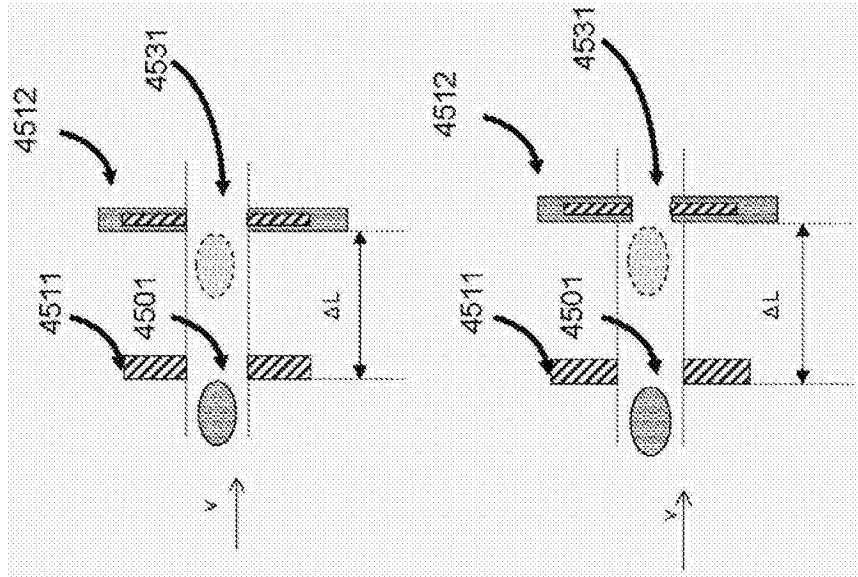


图45

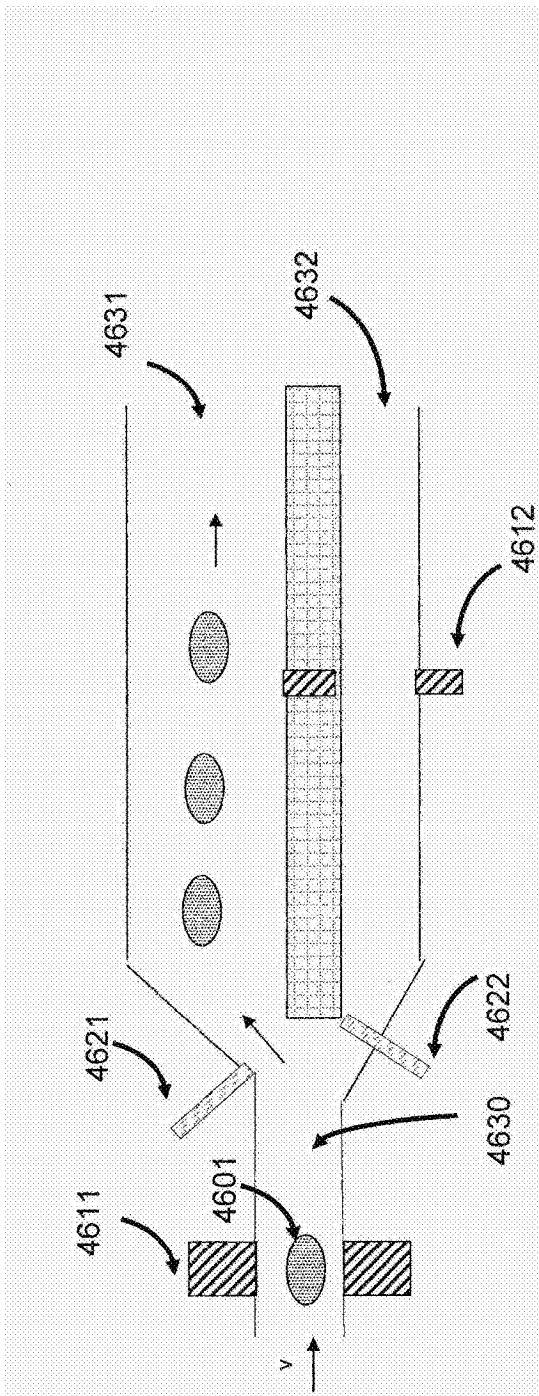


图46(a)

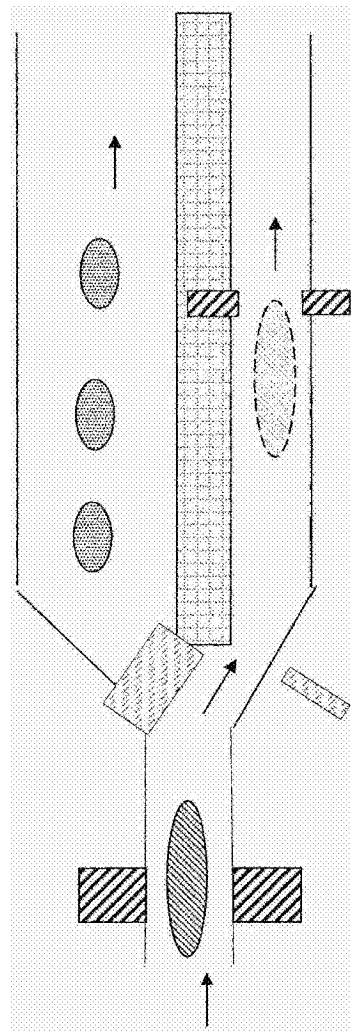


图46(b)

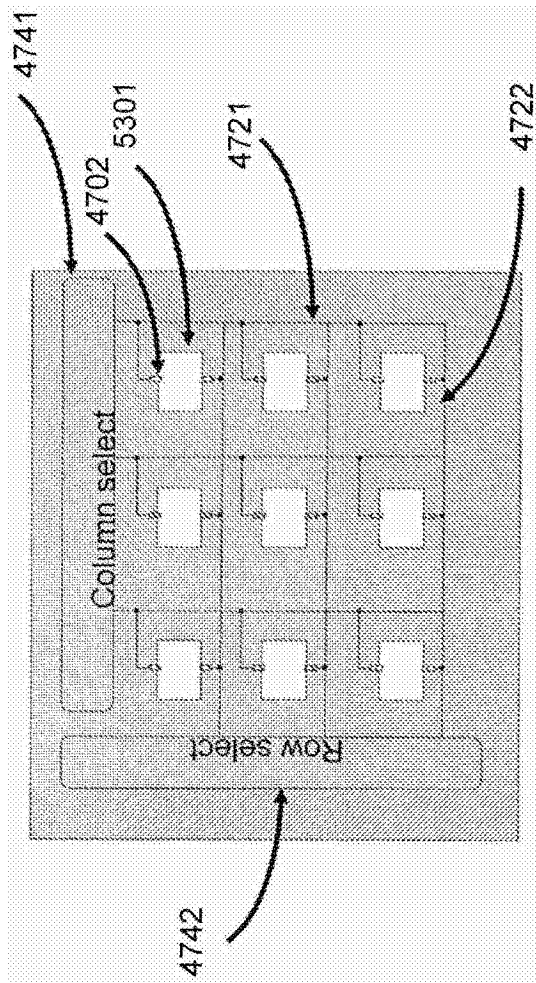


图47(a)

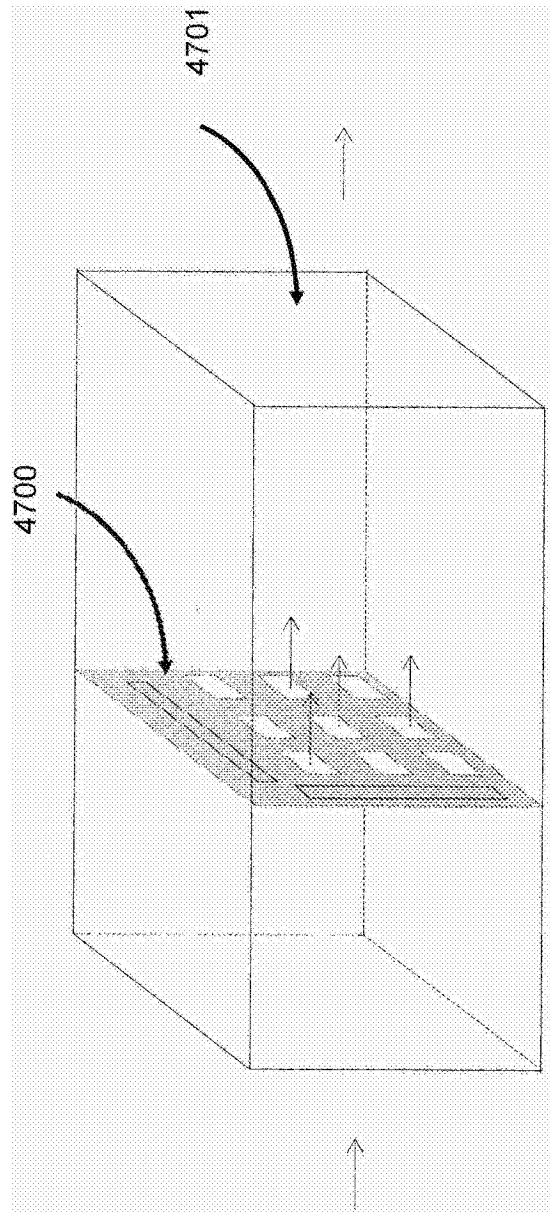


图47(b)

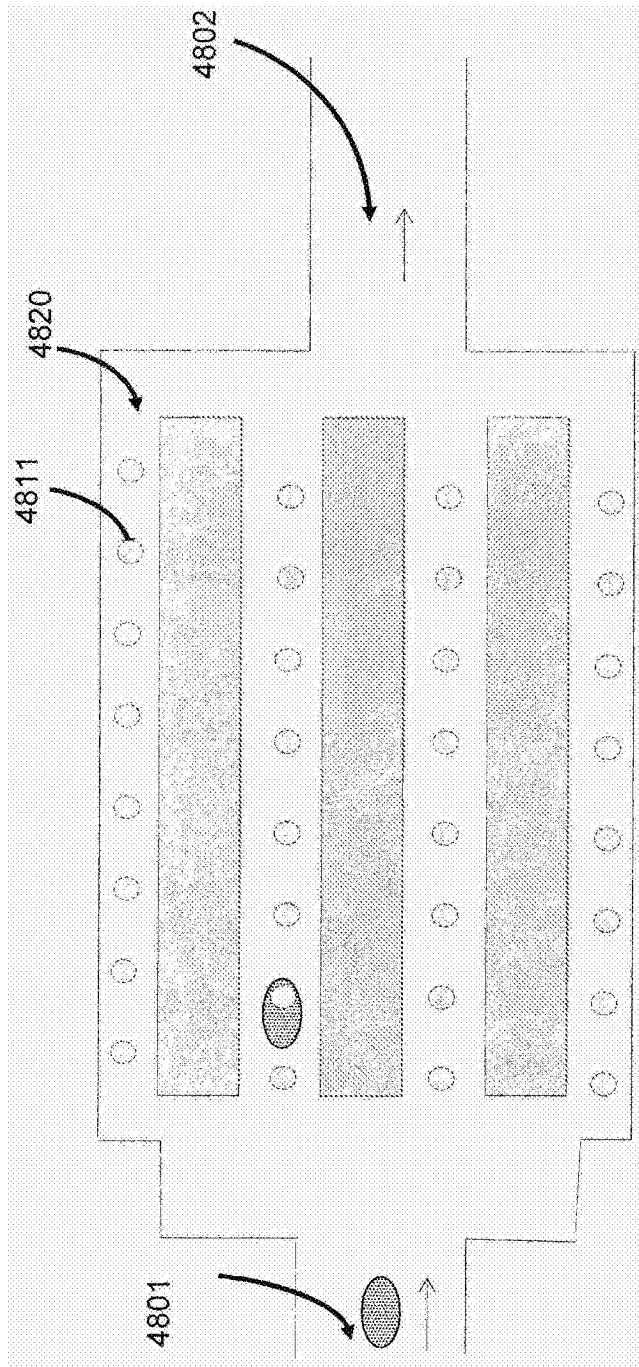


图48(a)

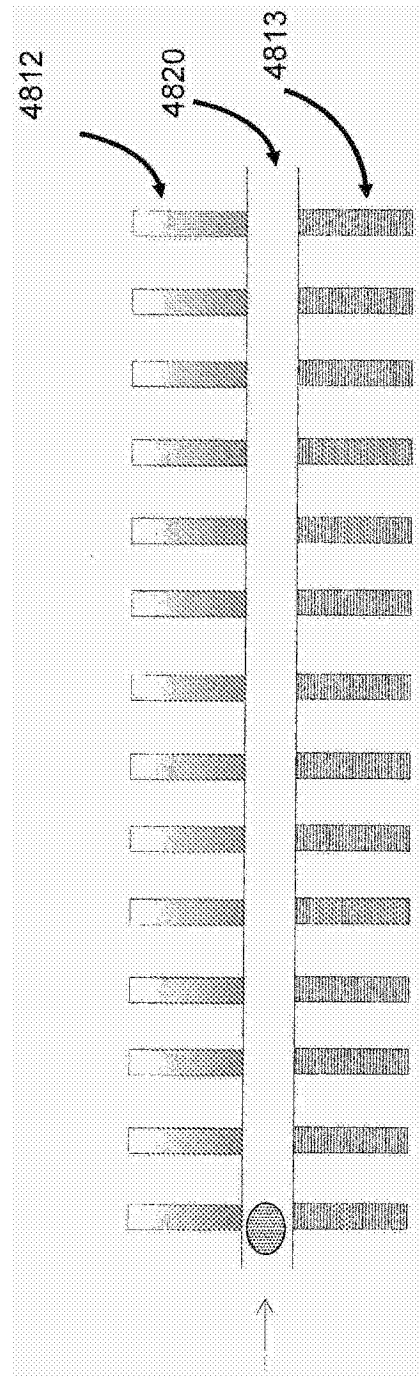


图48(b)