

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

G01R 33/12 (2006.01)

G01N 33/48 (2006.01)

G01N 33/487 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 02800318.7

[45] 授权公告日 2007 年 2 月 14 日

[11] 授权公告号 CN 1300598C

[22] 申请日 2002.2.12 [21] 申请号 02800318.7

[30] 优先权

[32] 2001. 2. 16 [33] US [31] 09/785,403

[86] 国际申请 PCT/US2002/005116 2002.2.12

[87] 国际公布 WO2002/067004 英 2002.8.29

[85] 进入国家阶段日期 2002.10.16

[73] 专利权人 量子设计有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 罗纳德·E·塞杰

迈克尔·B·西蒙兹

约斯特·H·迪德里赫斯

库尔特·G·延森

兰德尔·C·布莱克

[56] 参考文献

US6046585A 2000.4.4

CN1065339A 1992.10.14

CN2207510A 1989.2.1

US4573861A 1985.8.27

US5457382A 1995.10.10

审查员 方波

[74] 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司

代理人 余刚

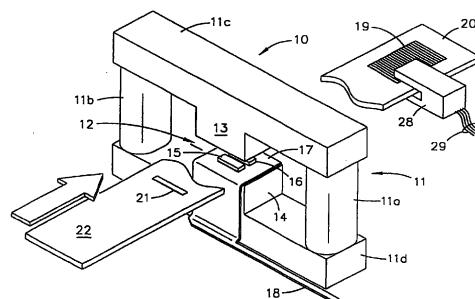
权利要求书 5 页 说明书 15 页 附图 4 页

[54] 发明名称

用于检测和测量磁性微粒积聚物的方法和装置

[57] 摘要

使用霍尔传感器(15、16)检测和测量磁性微粒积聚物的装置。使用低频 AC 信号(24)激励或偏置 DC 磁场(23)中的霍尔传感器。为了产生表示基片(22)上的微粒数量的信号,该微粒被移入与该霍尔传感器产生操作关系的位置。用于这样的检测和测量的方法也是本发明的一部分。



1. 一种对磁性微粒的积聚物进行定量测量的装置,所述磁性微粒包括未磁化、可磁化的微粒和目标分子的复合物,所述装置包括:

基片,所述基片被配置以在定义图案中容纳包括未知数量的所述磁性微粒的积聚物试样,所述试样中的可磁化微粒具有已知尺寸和磁特性,结合至所述目标分子;

磁铁,所述磁铁用于产生 DC 磁场,当所述可磁化微粒位于所述磁场中时,所述磁场对所述可磁化微粒进行磁化;

在所述磁场中的至少一个磁场传感元件,所述传感元件具有输出信号导体,当所述试样处于与所述至少一个传感元件有操作关系的位置时,所述传感元件产生一输出信号;以及

用于转换来自所述至少一个传感元件的所述输出信号以提供表示试样图案中目标分子数量的信号的装置。

2. 根据权利要求 1 所述的装置,其中,所述至少一个传感元件包括霍尔传感器(15),偏置激励电流经过所述霍尔传感器。
3. 根据权利要求 1 所述的装置,其中,所述至少一个传感元件包括磁阻传感器。
4. 根据权利要求 1 所述的装置,其中,所述至少一个传感元件包括两个霍尔传感器(15、16),偏置激励电流经过所述传感器。
5. 根据权利要求 1 所述的装置,其中,所述至少一个传感元件包括两个霍尔传感器(15、16),每一霍尔传感器都适于连接至施加给所述传感器的偏置激励电流的源。

6. 根据权利要求4或5所述的装置,其中,所述两个霍尔传感器串联连接。
7. 根据权利要求4或5所述的装置,其中,所述两个霍尔传感器并联连接。
8. 根据权利要求2所述的装置,其中,所述激励电流是连接至所述至少一个霍尔传感器的AC激励电流。
9. 根据权利要求4或5所述的装置,其中,所述偏置激励电流是连接至所述两个霍尔传感器的AC激励电流。
10. 根据权利要求1所述的装置,还包括:

在所述基片上的代码元素(19);以及

装配在适当位置的代码阅读器(28),当所述试样被移入与所述至少一个传感元件有操作关系的位置时,所述代码阅读器读取所述代码元素。

11. 根据权利要求1、4、以及5中任一项所述的装置,其中,所述至少一个传感元件检测由于所述试样的存在而在所述DC磁场中引起的差值。
12. 根据权利要求1、4、以及5中任一项所述的装置,其中,用于转换的所述装置包括信号处理器,所述信号处理器包括:

放大器(25),所述放大器连接至所述至少一个传感元件的输出端;

平衡级(27),所述平衡级连接至所述放大器;以及

锁定级(31),所述锁定级的输出是表示试样图案中所述目标分子的数量的信号。

13. 根据权利要求 12 所述的装置, 还包括:

用于将偏置激励电流同步耦合至所述锁定级的装置。

14. 根据权利要求 1 或 10 所述的装置, 还包括:

用于将所述至少一个传感元件连接至激励电流的源的装置;

所述至少一个传感元件包括连接至所述用于连接至所述激励电流的源的装置的霍尔传感器 (15)。

15. 根据权利要求 1 所述的装置, 其中, 所述 DC 磁场具有 500 奥斯特至 1,000 奥斯特的强度。

16. 根据权利要求 15 所述的装置, 其中, 所述至少一个传感元件是霍尔传感器。

17. 根据权利要求 1、2、4、以及 5 中任一项所述的装置, 其中, 选择所述传感元件的尺寸, 使其与试样图案的尺寸相同。

18. 一种用于定量测量试样图案中的目标分子的方法, 所述方法包括:

在基片上的预定义结构中涂敷至少一个具有未知数量的目标分子的试样图案, 所述试样图案包括结合至所述目标分子的具有已知尺寸和磁特性的未磁化、可磁化的微粒, 以形成磁性粘附复合物试样;

提供 DC 磁场;

使所述基片和所述磁场之间产生相对运动, 以将所述试样图案置于所述磁场中;

通过所述 DC 磁场激励所述图案中的所述可磁化微粒, 使它们磁化, 并因此使所产生的磁性微粒扰动所述磁场;

检测由于所述磁场中存在所述磁性微粒而引起的磁场改变；以及

产生表示所述磁场中的目标分子数量的信号。

19. 根据权利要求 18 所述的方法，其中，所述检测通过至少一个霍尔传感器（15）完成。
20. 根据权利要求 19 所述的方法，还包括将 AC 偏置激励电流（24）施加给所述至少一个霍尔传感器。
21. 根据权利要求 18 至 20 中任一项所述的方法，还包括当将所述试样图案移进所述磁场时，检测所述基片的位置。
22. 根据权利要求 18 所述的方法，其中，通过磁铁（11）建立所述磁场。
23. 根据权利要求 18 所述的方法，其中，通过信号处理器产生表示所述磁场中磁性微粒数量的所述信号。
24. 根据权利要求 23 所述的方法，还包括将 AC 偏置激励电流施加给至少一个霍尔传感器和所述信号处理器。
25. 根据权利要求 18、22、以及 23 中任一项所述的方法，其中，所述检测通过两个在梯度计结构中连接的霍尔传感器（15、16）完成。
26. 根据权利要求 25 所述的方法，还包括串联连接所述传感器。
27. 根据权利要求 25 所述的方法，还包括并联连接所述传感器。

-
28. 根据权利要求 19 所述的方法, 还包括通过所述基片上的代码元素 (19) 和代码阅读器 (28) 来确定所述基片相对于所述至少一个霍尔传感器的位置, 所述代码阅读器以和所述传感器具有固定关系的方式安装。
 29. 根据权利要求 18 所述的方法, 其中, 所述检测通过至少一个磁阻传感器完成。
 30. 根据权利要求 29 所述的方法, 还包括通过所述基片上的代码元素 (19) 和代码阅读器 (28) 来确定所述基片相对于所述至少一个磁阻传感器的位置, 所述代码阅读器以和所述传感器具有固定关系的方式安装。
 31. 根据权利要求 18 所述的方法, 其中, 通过具有与试样图案的尺寸相同的尺寸的传感元件来完成检测过程。
 32. 根据权利要求 18 所述的方法, 其中, 所述 DC 磁场具有 500 奥斯特至 1,000 奥斯特的强度。

用于检测和测量磁性微粒积聚物的方法和装置

技术领域

本发明通常涉及检测磁性微粒的存在，尤其涉及通过 DC 磁力激励定量测量该微粒的积聚物，并检测该微粒磁矩的合成激励的幅度。

背景技术

人们非常关注在有微粒存在的较大混合物或溶液中测定细小微粒的存在及其浓度等级的技术。在某些环境下，人们希望测量具有极低浓度的某种有机化合物。例如，在医学上，测定给定类型的分子的浓度是非常有用的，这些分子通常在溶液中，或自然地存在于生理液体中（如血液或尿液），或已被导入生物系统中（如药物或污染物）。

广泛使用的用于检测所关心的微粒混合物是否存在的方法是免疫测定技术，其中，对给定分子种类（通常指配体（ligand））的检测需要通过使用第二分子种类实现，该第二分子种类通常称作反配体（antiligand）或受体（receptor），特别用于和所关心的配体结合。通过直接或间接地测量或推断配体和反配体结合的程度来检测所关心的配体是否存在。

美国专利 U.S. 4,537,861 号（Elings 等人）公布对了几种检测和测量方法的较好讨论。该专利指出了几种在配体和反配体结合反应的溶液里完成匀相免疫测定的方法，该配体和反配体通常是抗原和

抗体。Elings 的观点是创建空间图案 (spatial pattern)，该空间图案由附在固态基片上的反配体材料的分离区域的空间排列形成。接着，相应的配体在该固态基片上分散，导致该标记配体能够和空间图案上的反配体发生结合反应，该配体已被通过附加具有特定物理属性的分子或微粒预先作了标记。在被标记的粘附复合物被积聚在该空间图案中后，使用装置扫描该固态基片，从而测量该标记的物理特征，以提供想要的免疫测定。该扫描装置可基于荧光、光密度、光散射、颜色和反射等等。另外，Elings 还指出，在采用上述的扫描技术后，为了在溶液中或在准备好的基片表面上积聚被标记过的粘附复合物，磁性微粒也能被附加给配体或被标记的配体。

实际上，由磁铁矿制成磁性微粒和惰性复合材料已经被长期应用于生物化学领域。它们的直径大小范围从几个纳米至几个微米，含磁铁矿的范围从 15% 至 100%。它们经常被称为超顺磁性微粒 (superparamagnetic particle)，或如果尺寸较大，则被称为磁珠 (magnetic bead)。常用的方法是在微粒的表面涂敷一些生物活性材料，这些生物活性材料将使它们和特定的微观物体或所关心的微粒 (如蛋白质、病毒、细胞、DNA 片段) 紧密结合。接着，这些微粒就成为可以通过磁力梯度来移动物体或固定物体的“柄 (handles)”，磁力梯度通常用强大的永久磁铁提供。Elings 的专利是磁性微粒的这一应用的例子。用于此目的的采用稀土磁铁和磁极片的专用固定装置在市场上是可买到的。

尽管这些磁性微粒主要被用于移动或固定粘附物，但是人们已经做了一些实验性的工作，使用微粒作为标签以检测粘附复合物是否存在。过去，通过粘附于所关心的复合物的放射性的、发荧光的、或发磷光的分子，已经完成对粘附复合物的检测和定量。这些现有的标记技术有很多严重缺陷。放射性方法带来由低放射性废料引起的健康和处理问题，并且放射性方法的反应也是相当慢的。荧光或磷光技术在量化精度和动态范围方面有局限，因为发射的光子可被

试样中的其它物质吸收(参看日本专利公告 63-90765, 于 1988 年 4 月 21 日公布, Fujiwara 等人)。而且, 荧光或磷光分子的信号通常在数个小时内或最多在数天内衰退。

另一方面, 由于来自微小体积的磁性微粒的信号相当弱, 研究者很自然的就尝试着建立基于超传导量子干涉装置(SQUIDS)的检测器, 该超传导量子干涉装置是公知的用于很多应用系统的最灵敏的磁场检测器。然而, 这一方法存在多个实际的困难。由于 SQUIDS 的拾取环(pickup loop)必须维持在低温下, 所以该试样必须被冷却以便获得和这些环最大程度的耦合。该过程使测量过程变得难以接受的冗长乏味, 因而不适合许多生物技术应用。另外, SQUIDS 的综合复杂性以及与其关联的低温元件使其非常昂贵, 从而通常不适合用于低廉的桌面装置。即使基于“高临界温度(high T_c)”超导体的设计也不能完全解决这些问题, 并可能造成多个新困难, 正如 Fujiwara 等人所讨论的。

更多的用于检测和量化磁性微粒的传统方法通常涉及某种磁力测定形式, 其中该试样被置于强磁场梯度中, 测量作用于试样的合力。例如, 在力平衡磁力计中, 测量当梯度改变时试样的明显的重量改变。Rohr 的第 5,445,970 号和第 5,445,971 号专利中示出了关于这种技术的例子。用更复杂的技术测量微粒对微电机悬臂的偏转或振动的影响(参看 Baselt 等人, “一种基于力微观技术的生物传感器”(A Biosensor Based on Force Microscope Technology), 海军研究实验室, J. Vac. Science Tech. B., Vol 14, No. 2, 5pp, 1996 年 4 月)。这些方法都有局限性, 因为它们都依赖于将内在的磁性作用转化为机械响应, 接着必须将该机械响应区别于一大类其它的机械作用, 如振动、粘力、和浮力, 因为这些机械作用将直接干扰预期的测量。

在美国专利第 6,046,585 号(U.S. patent 6,046,585)中, Simmonds 描述了一种使用环形磁化装置的小区域(“间隙”)的技术, 其中,

设置一对（或多对）感应检测线圈，并产生高频振荡磁场（“驱动场”）。在该装置中，各个检测线圈除反向缠绕之外还需要在尺寸上精确地匹配，以便当不存在任何其它磁性材料时（例如是磁性粘附复合物的一部分的磁性微粒），线圈将产生零输出电压。换言之，该驱动场完全和每一反向缠绕线圈的反向极性相耦合，导致来自每一单独线圈的电压的代数和正好是零。

当在固态基片上的磁性微粒积聚物被置于靠近该检测线圈的间隙中时，该振荡驱动场在磁性微粒中产生相应的振荡磁化作用，从而检测线圈能检测到该磁性微粒。在 Simmonds 的专利中，微粒积聚物的物理尺寸精确匹配检测线圈中的一个的尺寸，以使当该基片移动经过该检测线圈组时，微粒积聚物在其中的一个线圈中产生信号。在这个意义上，可以认为，当微粒积聚物移动通过该检测线圈时，磁性微粒积聚物改变了检测线圈组的有效平衡。如 Simmonds 所述，当积聚物的物理尺寸匹配检测线圈组中专用线圈的一个的尺寸时，从任意给定的磁性微粒积聚物得到了最大的信号。

在 Simmonds 的实施方案中，高频振荡场（通常具有 500 至 1000 奥斯特的最大幅度）具有两个作用。第一，在磁性微粒中产生较强的磁性作用，第二，振荡场的高频属性导致该磁性微粒的感应磁化以和驱动场相同的频率（通常指定 100KHz）振荡。由于在感应检测线圈中感应的电压和该检测信号的频率成比例，所以可以使用带有感应检测线圈的高频驱动场提高装置的灵敏度，并允许其检测极少量的磁性微粒。

在涉及本发明的 Simmonds 的美国第 6,437,563 号专利中在多个方面拓宽了基本原理。首先，描述了用以在形成间隙过程中提供更好的对称性的 E 核心设计的使用，从而在保持关于该检测线圈的高平衡级时允许其产生强驱动场。其次，披露了交替检测系统的使用，包括其它传感器的使用，例如磁通量闸门、巨磁电阻（GMR）、超

巨磁电阻 (colossal magneto-resistance) (CMR)、以及霍尔效应传感器, 所有这些仍都采用 AC 驱动场。

Simmonds 描述的检测系统公开了由磁性微粒组成的材料的基本磁性性能, 以检测并测量他们的磁化强度。在这些应用中使用的磁珠通常被称为超顺磁性的, 意味着这些磁珠仅在被置于施加磁场中时是磁性的。更特别地, 当不存在外在的施加场时, 他们不是磁性的, 这就相当于说, 这些磁珠没有剩磁 (零剩磁)。事实上, 用于生物化学应用的磁珠被相当谨慎地设计为具有零剩磁, 因为将带有剩磁的磁珠置于溶液中时, 它们将粘到一起并聚集起来, 从而导致了很多问题。因此, 在进行测量时, 通常用于生物化学应用的被设计为用以检测和测量磁珠的磁力强度的任何装置只在有外场施加给磁珠时才能工作。这一情况区别于在磁记录中使用的技术, 在磁记录技术中, 磁带或磁盘上的磁性膜被特别设计为具有高剩磁和强矫顽磁场。(材料的矫顽磁场产生磁场值, 该磁场被用于对材料进行完全消磁。)事实上, 在记录应用中, 高剩磁是信息被实际存储的工具。

通常应用于生物技术应用的磁性微粒由氧化铁组成, 该氧化铁通常是 Fe_3O_4 和 Fe_2O_3 的混合物, 在不考虑它们的尺寸的情况下, 对来自多个制造商的微粒的测量已表明所有这些材料的饱和磁化强度大约是 500 奥斯特。这是一个用于这些类型的铁氧体材料的非常典型的饱和场。更具体的, 这一低于大约 500 奥斯特的施加较大的场给微粒的装置增加了微粒的磁化强度, 也潜在地增加了将被检测的信号。然而, 在过饱和的场中, 该作用被大大减小, 因而进一步增加施加磁场对微粒的磁化作用产生较小的增加或不增加。此外, 事实上在每种磁性检测系统中, 噪声源都存在, 并且其的增加和周围的磁场成比例。因此, 在饱和等级之上增加施加场实际上是通过降低它的信号噪音比 (signal to noise ratio) 来降级测量。施加场的增加还能使对来自强磁性杂质的信号的不希望的影响更加明

显。因此，如果有人希望通过测量它们的磁力强度来确定微粒存在的数量，用于测量的最佳信号噪音比通常通过施加和微粒的饱和场相同的磁场来得到，在我们的例子中，大约是 500 奥斯特。

如上所述，Simmonds 的专利描述了通过给微粒施加强振荡磁场并检测微粒中感应的振荡磁强度，对在粘附复合物中的超顺磁性微粒进行量化测量的技术。在该实施方式中，传感器必须是在有强振荡磁场的情况下运行良好的传感器。Simmonds 装置极度灵敏并运行良好。然而，有几个因素增加了 Simmonds 的设计的复杂性。更重要的是，因为 Simmonds 检测系统在高频下工作（通常是大约 100KHz），所以在试样 / 基片组合物和检测线圈之间存在着电容耦合作用。另外，该高频系统总是受在施加的 AC 驱动场和检测线圈之间的相移（phase shift）的影响。当在 100KHz 下运行此检测系统时，这些作用非常大，并且如果该系统将对微粒的磁强度作出精确的测量，就必须准确地计算这些作用。此外，在环形磁化装置中的间隙产生高频 AC 驱动场需要相当大的功率，尤其是在该装置首次被激发后马上就可能在检测电子中产生热漂移。AC 驱动场的高功率要求对使用电池电源的该系统的使用时间产生限制。最后，在磁铁和线圈中的 AC 驱动可能产生应当被避免的 RF 发射。

发明内容

一般而言，本发明提供了用于直接检测和测量很少量的磁性微粒（如磁铁矿（magnetite））积聚物和随后形成的所关心的粘附复合物的非常简单低廉的方法和装置。

本发明的主要特征在于使用 DC 磁场（替代了现有技术中的时变驱动场）在磁性微粒中引起磁化，和霍尔传感器结合使用以检测被引起的磁化强度。使用 DC 场替代时变场的优点是显著的。

在本发明的实施例中产生 DC 磁场不需要产生场的电源，比现有技术中的 AC 驱动系统更易实施，并能使元件的成本降低大约两个数量级。可以使用低廉的永久磁铁和一个或多个铁片提供适当的场特征以生成必需的 DC 磁场，并且不需要电力消耗。在示范样机中，用来产生 DC 磁场的元件成本低于大约 25 美分。相反，在前述装置中使用的用来产生高频 AC 场的元件成本超过 20 美元，并且需要很大的功率。

产生 100KHz 的 AC 场的功率需求还要受使用 AC 驱动场的装置中的测量区（间隙）的容量的限制，因为需要产生场的功率随间隙的容量的增加而增加。间隙的面积高度比的增加提高了间隙中场的均匀性，但是在使用 AC 驱动场的系统中，这将带来增加功率消耗的惩罚。当使用 DC 磁场时要增大间隙的容量只需使用相应的较大的永久磁铁。样品系统得到了在间隙中处于 1000 奥斯特级的场，这是 Simmonds 的 AC 系统的容量的两倍。

需要优化这些测量的相当大的磁场（500 奥斯特级）和一些传感器不兼容。然而，霍尔传感器的灵敏度不会在强场中降低。事实上，能够设计霍尔传感器，使其在这个级别的场中最优化地工作。该传感器区域也应当匹配试样的尺寸，以使测量的灵敏度最大化。包括 GMR 和 CMR 传感器的其它类型的传感器能被设计以满足上述标准，满足这些标准的霍尔传感器容易得到并且是廉价的。

使用于此种实施方式中的标准霍尔传感器需要使用大约 10 至 20 毫安的电流偏置。传感器的输出电压与施加的场和偏置电流成比例。因此，偏置电流的改变将在输出信号中产生相应的改变，并且很难电子化地产生非常稳定的 DC 电流。然而，通过将频率通常是数个千赫的 AC 电流施加给霍尔传感器，允许生成非常平稳的峰值振幅，则非常容易地解决了这一问题。以这种方式偏置传感器还允许检测系统在数个千赫下工作，由此利用了相位检测技术的优点，

大大地改善了可达到的信号噪音等级。(然而,应当理解,本发明中不要求有 AC 电流,在本发明中仅有对为传感器提供偏置电流的电子电路的稳定性的较严格的要求。)

使用 DC 磁场的检测系统还基本上不受试样和霍尔传感器之间的电容效应的影响。在 Simmonds 的高频 AC 系统中,试样基片的绝缘属性能导致感应检测线圈之间显著的电容耦合,从而产生寄生信号。虽然能够使用合适的相位检测方案排斥这些电容耦合,使用霍尔传感器的 DC 系统可较强地抵抗 AC 耦合电容效应。

在优选实施例中,两个单独的霍尔效应传感器被彼此相邻地置于施加的磁场中,以形成配对的传感器。每一传感器产生表示由传感器检测的磁场的信号。其它传感器的信号减去来自一个传感器的信号,形成合成信号,表示一个传感器的信号与另一个传感器的信号在磁场中的差。电子地执行这一信号减法将因为施加场而显著地削弱不希望的合成信号。在磁检测工业中,这样的传感器结构被称作“梯度计 (gradiometer)”。

在实践中,通过将磁性灵敏微粒的定义明确的图案移动通过并接近两个霍尔传感器来进行测量,而这些灵敏微粒同时被暴露在 DC 磁场中。正如 Simmonds 的现有技术中所提到的,磁性微粒的图案的空间尺寸精确匹配霍尔传感器的物理尺寸是相当重要的。在本例中,当磁性微粒的图案移动通过时被第一霍尔传感器检测,接着在离开第一传感器的检测区后,它随后第二霍尔传感器检测。因为这两个霍尔传感器被连在一起,致使他们产生相反极性的信号,当空间图案移动通过这两个传感器时,在两个霍尔传感器之间的差信号是空间图案位置的函数,从而表示微粒存在的数目。

另外,在本发明的方法和装置中,至少一个传感元件可采用磁阻传感器。

附图简要说明

结合附图，通过下边的详细叙述，将更清楚地理解本发明的目的、特征和优点，其中：

图 1 是本发明的装置的优选实施例的透视图；

图 2 示出图 1 所示的实施例中使用的霍尔传感器；

图 3 是本发明的可选实施例的透视图；

图 4 是能被图 1 所示的实施例使用的示范电路的框图；

图 5 是能被图 3 所示的实施例使用的示范电路的框图；

图 6 是结合了偏置图 1 所示的霍尔传感器的可选方式的框图；

图 7 是示出试样相对于图 1 所示的传感器的运动的示意性横截面；以及

图 8 是根据图 7 所示的运动的传感器输出信号的曲线图。

具体实施方式

现在参考附图，尤其参考图 1，图 1 示出了根据本发明配置的装置 10。如图所示，永久磁铁装置 11 具有 E 形结构，在中间立柱部分 13 和 14 之间形成间隙 12。该磁铁由磁铁元件 11a 和 11b 以及磁极片 11c 和 11d 组成。霍尔传感器 15 和 16 被安装在表面 17 上，可设想该表面是可弯曲的印刷电路板，该印刷电路板提供了霍尔传感器和通过尾部 18 中的导线连接其的电路之间需要的所有外部连接。

试样**21**被置于在基片**22**上的定义图案中(通常是 $1\text{mm}\times 2\text{mm}$),并经过霍尔传感器**15**和**16**被移入间隙**12**,以提供来自图4所示电路的输出信号,例如,正如下边详细讨论的。在后边对图7和图8的讨论中,将阐明该运动和该传感器输出的更多详细情况。

作为可选改进,可形成具有延伸部分**20**的基片**22**,在该延伸部分**20**的上边印有条形码**19**。通过图中示出的带有合适的电导线**29**的光辐射检测器或条形码阅读器**28**读出该条形码。该条形码被置于离试样图案**21**的预定距离处,而阅读器**28**相对于该霍尔传感器具有固定的位置。于是,来自该阅读器的信号能够提供试样图案相对于该霍尔传感器的位置的信息。

可以设想,该光辐射检测器是一个相当复杂的商用装置,每当条形码线条中的一个通过该检测器时,该装置发出两个脉冲。第一脉冲对应于该条形码线条的前缘,而第二脉冲(相位相差 $1/4$ 周期(in quadrature))对应于该条形码线条的后缘。在这一执行过程(implementation)中,这些脉冲被用来触发数据收集电子仪器,该数据收集电子仪器用来测量和储存那两个霍尔传感器的电压输出,并且当AC电流被用以偏置该霍尔传感器时,这些脉冲还可被用来控制电流倒向。以同样的方式,来自该光辐射检测器(或可能是第二光辐射检测器)的脉冲能被用来启动和终止该数据收集进程。因此,该条形码信息能够命令该电子控制系统何时开始和何时停止数据收集,当试样移动通过时,还为对来自该霍尔传感器的信号的每次测量提供位置信息。

图2示出了霍尔传感器的工作原理。在 I^+ 和 I^- 上施加低频交流电,以偏置或激励霍尔传感器**15**,该霍尔传感器的灵敏区**15b**在基片**15a**上。输出电压 V^+ 和 V^- 被施加到将在下边详述的图4和图5所示的电路上。磁铁**11**施加的磁场由箭头**23**表示。

图 4 所示电路涉及图 1 所示实施例。该优选实施例具有由低频交流电 24 激励的霍尔传感器对。来自该传感器对的输出电压信号以高阻抗形式被放大器 25 和 26 读取。接着，该电路产生表示该传感器对中的传感器信号的和与差。当该传感器的附近不存在磁性试样时，利用元件 30 调整平衡增益，使该级（this stage）的输出信号最小化，完成了平衡级（balancing stage）27 的进一步信号处理过程。接着，来自该平衡级的合成信号被用作锁定级（lock-in stage）31 的信号输入。锁定级的参考输入优选和经过信号放大器 32 的激励源 24 同步耦合。该锁定级的输出代表微粒材料存在的量。除与锁定级同步耦合的激励源外，可用其它方式获得适合的输出。

该锁定级可被锁定技术用于信号处理过程。该技术是公知的，在信号处理领域中还被称为“相敏检波（phase sensitive detection）”“混频（mixing）”和“外差作用（heterodyning）”。该锁定级被描述为具有两个输入和一个输出的信号处理级。该技术需要使用 AC 信号激励测量装置，并寻找和交流激励同步的输出信号。该技术用来消除传感装置中存在的信号噪音和干扰。在图 4 所示的实施例中，交流激励装置 24 是用以激励霍尔传感器的电流。正如本领域技术人员所公知的和如上边讨论的，与该激励信号同步的信号被用作同步信号处理级的“参考”输入信号。来自该传感器的合成差分信号被配置作为该锁定级的其它输入。该差分信号可被上述平衡级任意地调节。就这里描述的装置来说，该锁定级的输出信号将被用来表示微粒材料 21 存在的量。理想地是选择激励频率以便在传感器的噪音和干扰被最小化的频率间隔区域进行信号检测。在该激励频率的倍数频率进行检测也是理想的。

上述信号处理的实际执行过程通常可以由很多可用的装置完成，包括有源和无源模拟电子装置、数字信号处理装置或其组合。该执行还可包括模-数或数-模转换，或两者兼有。

正如图 1 中的结构所示,使将被测定的试样通过一个很窄的间隙的要求可能在一些应用中不容许。例如,当试样图案已被沉积到非常厚的基片上或甚至被沉积到一些疏松材料的表面上时,将不可能使这样的固态表面通过非常小的间隙。对于这一类型的应用,可通过如图 3 所示的结构产生必需的 DC 磁场,其中,尖状铁“极部”从霍尔传感器的背面产生 DC 磁场。虽然这一所谓“单面”磁铁设计允许使用较大的材料和疏松的材料,但是缺点在于,在该霍尔传感器(和试样)位置的磁场不是均匀的。这将使装置的调节变得困难,并将降低将做的定量测量的精度。例如,不均匀的磁场将使测量强烈地依赖于在该试样和该传感器之间的间隙,所以该试样位置的小的变动将导致测量的大的不确定性。然而,图 3 所示装置的输出可用于不能使用图 1 所示的实施例但需要对微粒数进行较好估计的场合。

可通过将在基片 37 上的磁性灵敏微粒 36 定义明确的图案沿箭头 42 的方向移进传感器 41 的附近,同时接近通过永久磁铁结构 43 施加的磁场,进行图 3 所示装置中的测量。磁铁结构 43 包括永久磁铁 38 和尖状磁极片 39,被安装装置 40 固定在一起。该安装装置可以是任何绝缘材料,如塑料。为了提供一个安装霍尔传感器 41 的表面,磁极片 39 和磁铁 38 之间的空间可由塑料 40a 填充。可以是分离的塑料组件或可以和安装装置 40 合为一体。安装装置被成形以使能被安装于一个表面,并提供了孔 40b 以便于固定。该合成信号,作为组成图案的微粒和传感器之间的距离的函数,与试样微粒不存在时的信号比较,表示微粒材料 36 的量。

图 5 示出了图 3 所示实施例的电路图。此处,霍尔传感器 41 由低频交流电 44 激励。来自传感器的输出电压信号以高阻抗方式被放大器 45 读取。接着,与激励成比例的信号在 46 处求和,这一信号代表穿过该传感器的电压。当该传感器的附近没有磁性试样时,使用平衡装置 48 调整平衡级 47 中的平衡增益,以使该级的输

出信号最小化，实现了信号平衡。接着，以和上述优选的梯度计（gradiometer）实施例相同的方式，锁定级 **51** 利用和通过放大器 **52** 的激励信号同步的参考信号检测到该合成的和信号。该锁定级的输出表示微粒材料 **36** 存在的量。

参考图 6，能够理解的是，可设想本发明具有两种偏置该霍尔传感器的方式。在图 4 中，霍尔传感器 **15** 和 **16** 串联，完全相同的偏置电流经过这两个传感器。因此，该偏置电流的任何变化都将引起输出电压的改变，一个传感器的任何变化都将被另一个传感器的完全相同的变化（异号的）完全消去。然而，沿每一霍尔传感器的长度还有一个显著的电压降落，这也意味着在两个霍尔传感器上标记为 V+ 的电压点有着相当不同的电压电势。这将不能简单地把第一传感器的 V- 连接连接至第二传感器的 V+ 连接。（连接这两点实际上为偏置电流产生了短路电流通路 - 从第一传感器的 V- 点至第二传感器的 V+ 点。）如图 4 所示，通过使用附加于每一霍尔传感器的分离的微分放大器 **25**、**26** 解决了这一问题。当使用 AC 偏置电流时，在两个霍尔传感器之间存在大的电压差仍是不利的，因为此时在两个传感器上的电压点的电压电势将在相当大的电势之间迅速切换。

图 6 示出了一个备选结构，其中至两个霍尔传感器 **15**、**16** 的偏置电流 **55** 被并联。本设计对由通过一个传感器的偏置电流的改变产生的错误信号更敏感，因为这一改变将不必被另一传感器的相似改变完全匹配。然而，在本设计中，在两个传感器上的 V+ 和 V- 点的电压电势都将是几乎相同的电压。当然，如果传感器完全匹配，当不存在任何磁场时（致使霍尔电压为零），两个传感器的所有四个电压接头将具有完全相同的电压。因此，在本结构中，两个传感器的电压接头被连接起来，单级微分放大器 **56** 被用来检测通过两个传感器的霍尔电压的差。通过放大器 **57**、平衡级 **58** 以及锁定级 **59** 的参考输入以和前述相同的方式起作用。

这两个结构中的任一个都可以是优选的执行过程，这将取决于该测量系统的其余部分的指定设计。例如，当使用 AC 电压偏置时，该并联的偏置电路可被优选，从而消除了在串联的传感器上使用 AC 偏置时的大的电压波动。相反，当使用 DC 电流偏置时，串联偏置电路是较理想的。在任何情况下，任何串联/并联和 AC/DC 的组合均可被使用，这由所强调的特征而定。

现在参考图 7 和图 8，给出了关于传感器响应以及试样和传感器的相对运动的详细情况。当记录电子传感器信号时，为了使磁信号和背景区别开，最好相对于该传感器移动该试样。这在图 7 作了说明。当试样 **21** 移动经过一个或多个传感器 (**15**、**16**) 时，试样的磁通量将进入传感器。该传感器信号 (图 8) 被记录为位置的函数，反映了试样图案和传感器的空间响应之间的几何关系。如果在梯度计结构中有两个传感器，如图 1 所示，当试样接近一个传感器时，该试样将产生一个极性信号，当试样接近另一个传感器时，该试样将产生一个反向极性信号。

图 8 说明了相对于试样位置标绘的全部测量结果。实线曲线表示符合采用最小二乘方法的理想响应函数的曲线。显然，使用位置和信号电压信息可导出对该试样磁矩的绝对计算。这将不依赖磁背景的等级和不依赖信号电压中的电子的或不均衡的偏移量。

虽然该磁极片优选由铁制成，但也要求其具有高的磁导率。它们还可由钴、镍、或具有必要特征的合适的合金制成。该磁极片能被弯曲以使间隙外露，如间隙 **12**。可以用单个的 C 形磁铁替代图 1 所示的两个磁铁。基片 **22** 可以是具有所关心的区域 (region of interest) **21** 的横向流动片。该基片优选是绝缘的并由绝缘材料制成，并可由塑料、木材或其它满足这些要求的材料制成。能用手移动基片 **22** 使其通过该传感器，也可使用步进电动机、伺服电动机、或

其它能够使试样相对于传感器移动的装置使这一移动机械化。移动的方式对于本发明来说并不重要。

本发明的系统具有在 1 毫微伏至 10 微伏的范围内的极好的灵敏度。即，本发明被用于很灵敏的磁传感器在较大场（500-1000 奥斯特）中检测非常小的信号。检测到的信号是由于目标微粒的存在而在磁场中发生的改变，这一改变可以是毫-奥斯特等级的改变。运算公式为：

$$V = \frac{IB}{end}$$

其中，V 是检测到的电压改变；

I 是偏置电流；

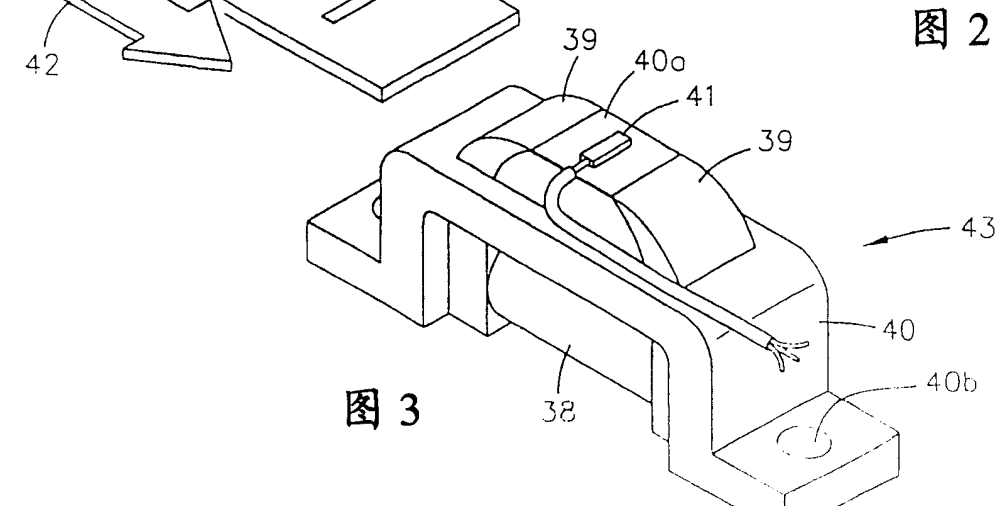
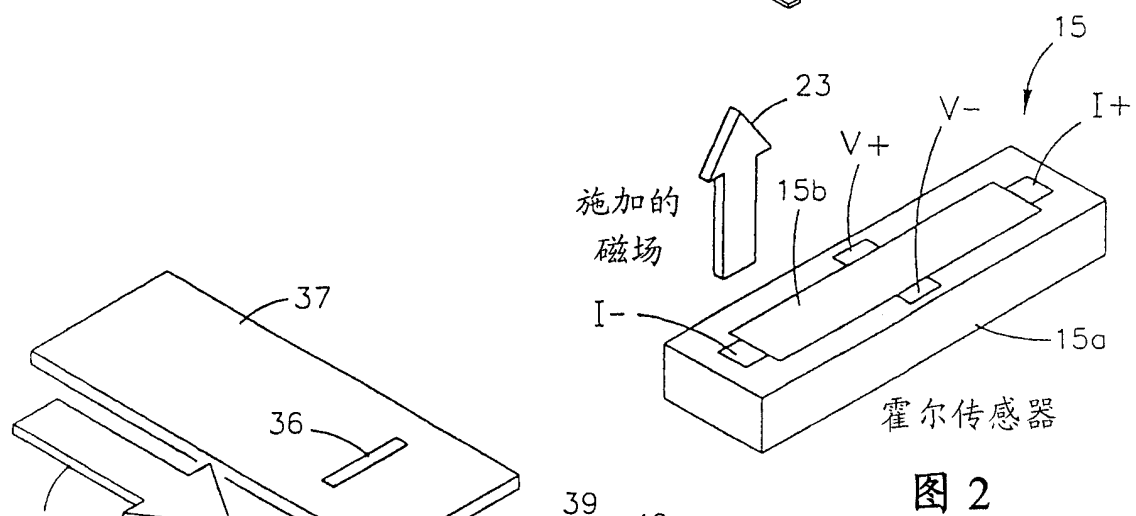
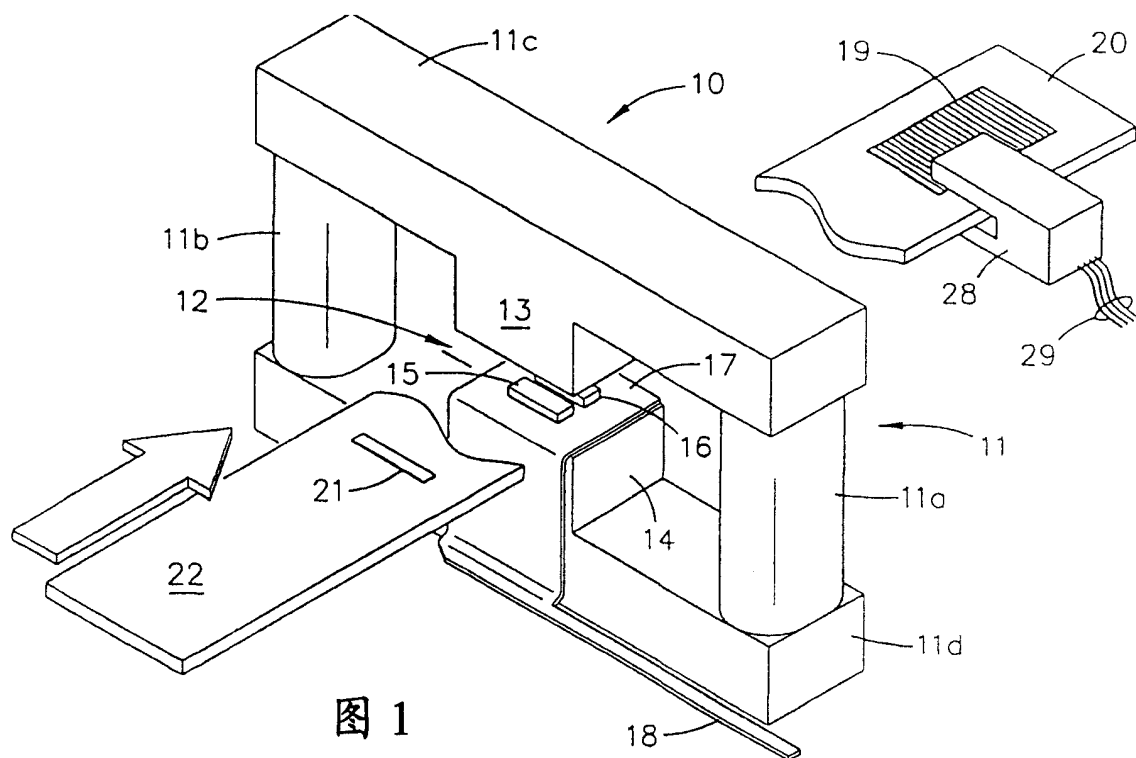
n 是载流子密度；

B 是施加场；

d 是传感表面的厚度；以及

e 是载流子电荷。

尽管本发明已经参照附图和优选实施例进行了说明，但是，对于本领域的技术人员来说，本发明可以有各种更改和变化。本发明的各种更改和变化由所附的权利要求书和等同物的内容涵盖。



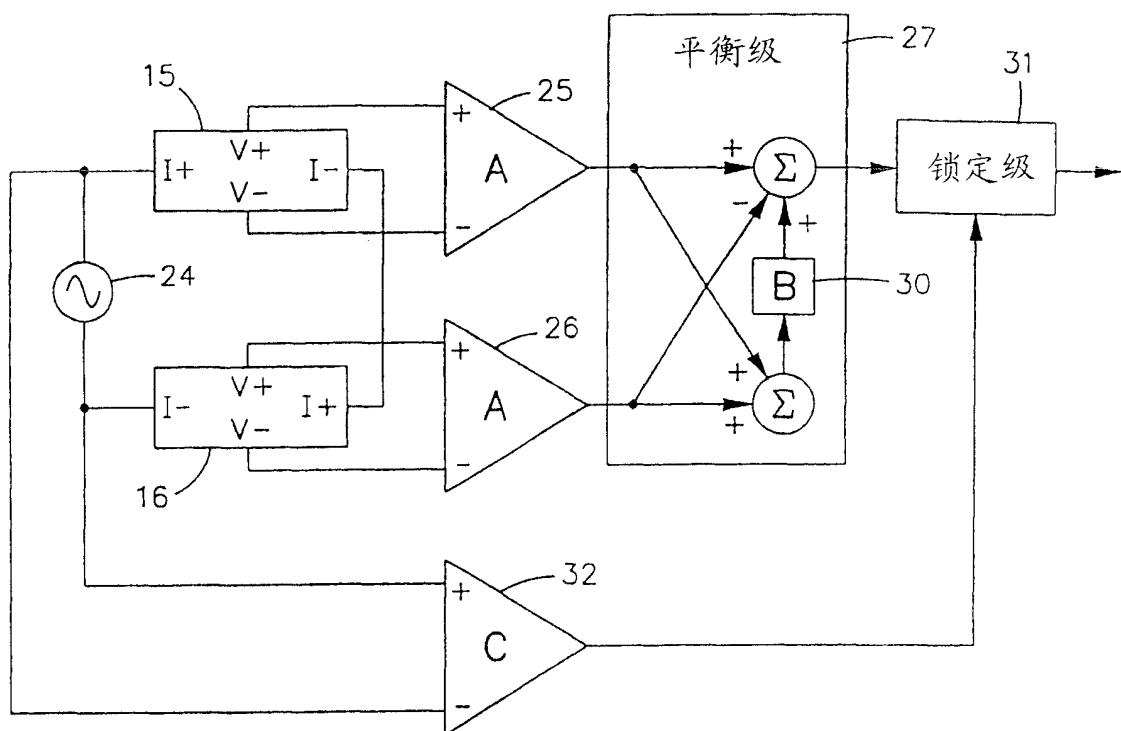


图 4

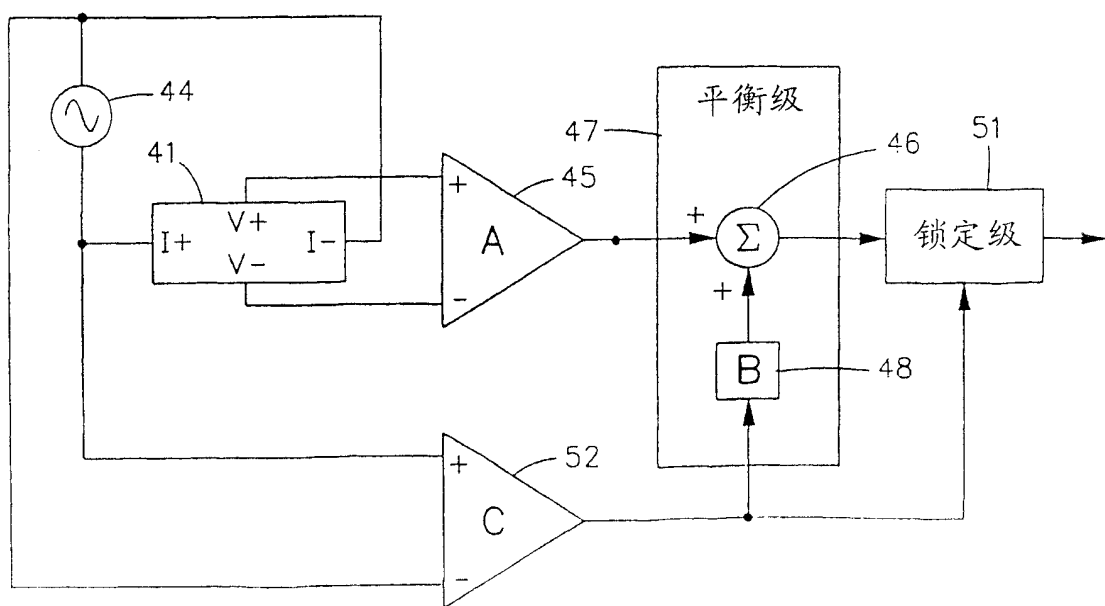


图 5

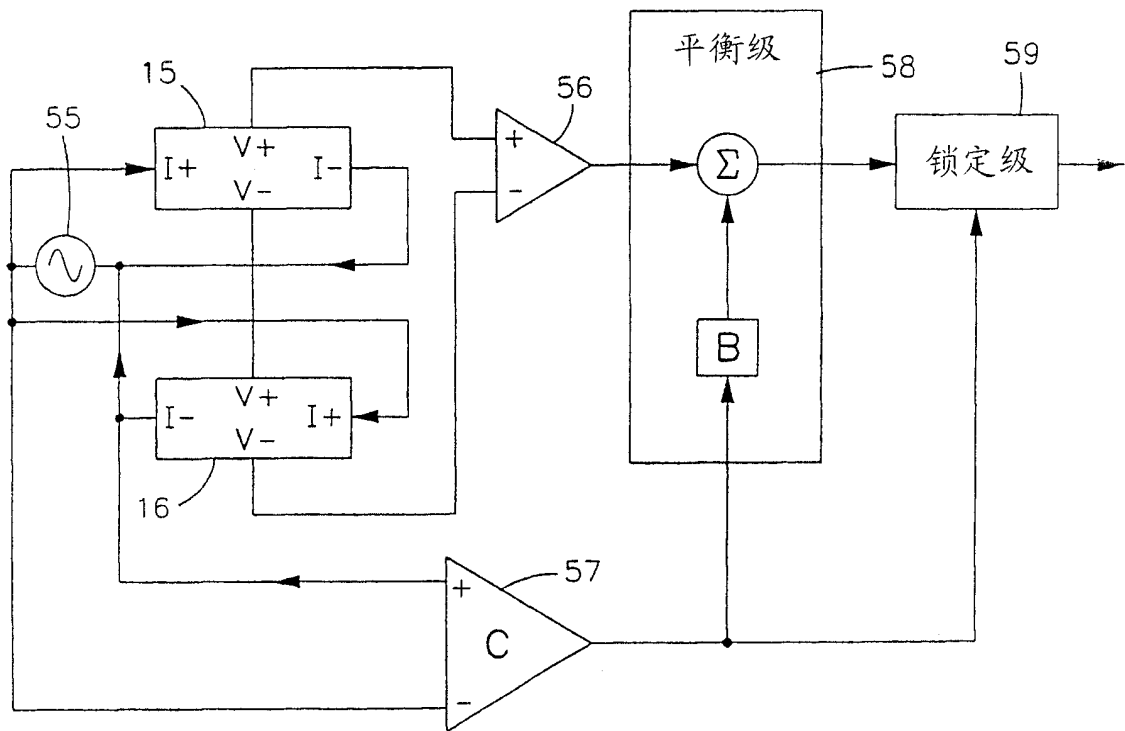


图 6

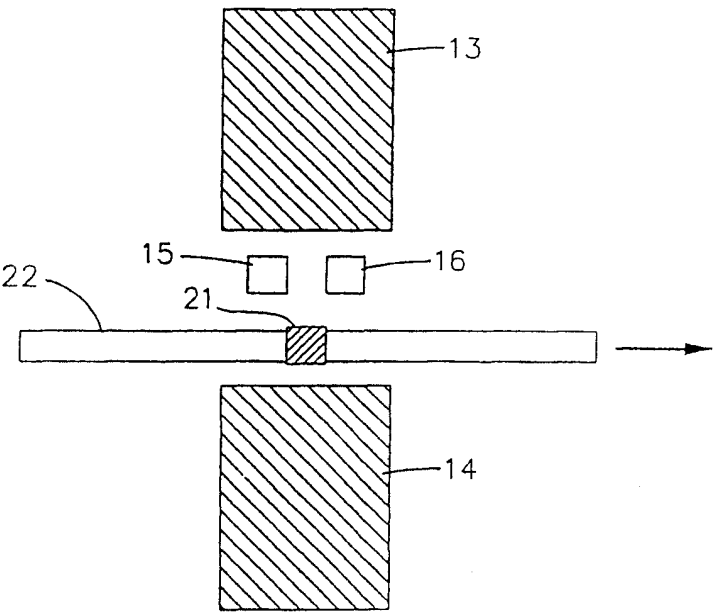


图 7

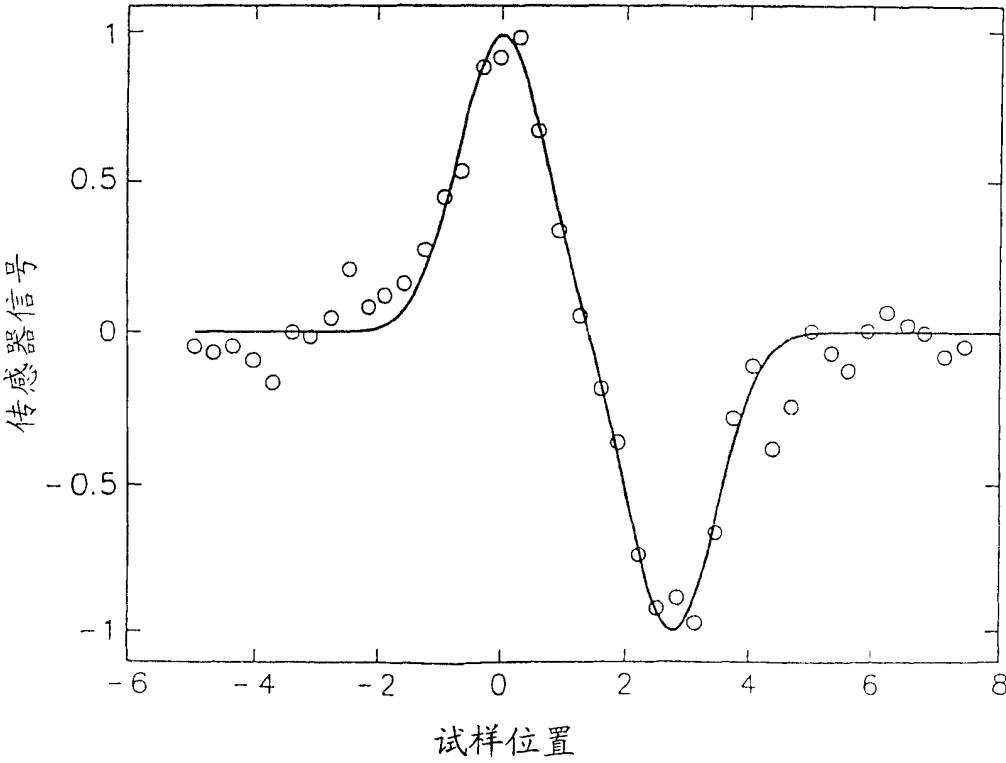


图 8