

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

G01N 21/41

G01N 21/63



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510072857.5

[43] 公开日 2005年11月23日

[11] 公开号 CN 1699972A

[22] 申请日 2005.5.20

[21] 申请号 200510072857.5

[30] 优先权

[32] 2004.5.20 [33] JP [31] 150828/2004

[71] 申请人 日本板硝子株式会社

地址 日本东京

[72] 发明人 山口淳 福泽隆

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

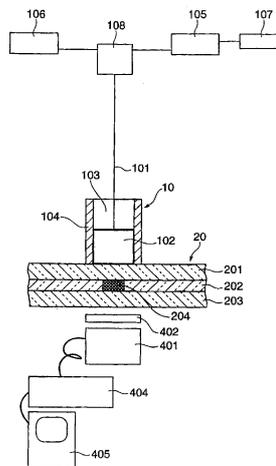
代理人 夏青

权利要求书2页 说明书15页 附图6页

[54] 发明名称 光热转换分光分析方法和用于实现该方法的微量化学系统

[57] 摘要

本发明公开了一种光热转换分光分析方法，其能够以高灵敏度执行分析、测量和检测。样本在通道中流动。发出激发光和检测光。梯度折射率棒状透镜会聚发出的光并且在通道中或接近通道的位置形成焦点。检测发出的并且穿过通道的光的强度。该通道的深度不小于激发光和检测光的焦点位置之间的距离差的两倍。



ISSN 1008-4274

- 1、一种微量化学系统，其包括：
通道，样本流过该通道；
发光器件，其发出具有不同波长的两种光；
聚光镜，其会聚从所述发光器件发出的所述光并且在所述通道中或接近所述通道的位置形成焦点；以及
检测设备，其检测从所述发光器件发出的并且穿过所述通道的所述光的强度，
其中，所述通道的深度不小于两种不同光的焦点位置之间的距离差的两倍。
- 2、根据权利要求1所述的微量化学系统，其中，所述聚光镜具有色差。
- 3、根据权利要求1所述的微量化学系统，其中，所述聚光镜是棒状透镜。
- 4、根据权利要求1所述的微量化学系统，包括光纤，以及其中通过所述光纤将所述发光器件和所述聚光镜相互结合在一起。
- 5、根据权利要求4所述的微量化学系统，其中，所述光纤是单模光纤。
- 6、一种光热转换分光分析方法，包括以下步骤：
将激发光会聚地照射到待分析的流体上，以在该流体中形成热透镜；

将检测光会聚地照射到所述热透镜上；以及
测量穿过所述热透镜的所述检测光的强度，
其中，所述激发光和所述检测光的焦点位置之间的距离差不超过
所述流体的深度的一半。

光热转换分光分析方法和用于实现该方法的微量化学系统

技术领域

本发明涉及一种光热转换分光分析方法以及用于实现该方法的微量化学系统，其会聚地将激发光和检测光照射到溶液中的样本上，以便由激发光在该样本中形成热透镜，并且测量穿过该热透镜的检测光；以及本发明尤其涉及一种光热转换分光分析方法以及用于实现该方法的微量化学系统，其可以在非常小的空间内进行高精度的超微量分析并且可以在任意选定的位置中方便地进行测量。

背景技术

近来，分光分析方法已经广泛地用作分析或检测半导体、生物样本和各种液体样本的方法。然而，当通过常规分光分析方法在非常小的空间中分析非常少量的物质或者非常小的物质时，存在需要真空作为一个测量条件的问题，以及通过使用电子束或粒子束会毁坏或破坏样本的问题。

当处理溶液中或者生物组织中的极少量样本时，基本上需要使用能够以高空间分辨率和高精度分析样本的光学显微镜。实际上用作这种光学显微镜的限于激光荧光显微镜。因此，自然而然的是：所要分析的对象被限于激光荧光显微镜荧光分子。

而且，目前，从化学反应速度、使用非常少量样本进行反应、现场分析等观点出发，用于在非常小的空间中进行化学反应的集成技术引起了关注，并且全世界已经积极地对此进行研究。

所谓的微量化学系统是这种集成技术的一个实例。在微量化学系统中，在形成于小玻璃底板等等中的非常精细的管道中混合、反应、

分离、提取或检测样本溶液。在这种微量化学系统中进行的反应的实例包括重氮化反应、硝化反应和抗原抗体反应。而且，提取/分离的实例包括溶剂提取、电泳分离和列分离。微量化学系统可以用于实现单一功能，例如仅用于分离，或者可以以组合的方式用于实现多种功能。

作为仅用于实现上述功能中的分离功能的微量化学系统的实例，已经提出了用于分析极小量的蛋白质、核酸等的电泳装置（参见，例如日本公开专利公报（Kokai）No. H8-178897）。这种电泳装置具有由连接在一起的两个玻璃底板构成的通道形式板状部件。因为该部件是板状的，所以与具有圆形或矩形横截面的玻璃毛细管的情况相比，更不易发生损坏，并且因此处理更容易。

在这种微量化学系统中，使用由光热转换现象引起的热透镜效应的光热转换分光分析方法，作为一种具有以下特点的分析方法引起了关注：该方法能够以高精度和高空间分辨率分析样本，同时无需使用真空场，该方法以使样本不与该系统的任意部件接触的方式分析样本，因此不会损坏样本，该方法还能够分析荧光分子以外的样本。

这种光热转换分光分析方法使用了光热转换效应，当光会聚地照射到样本溶液上时，光被样本溶液中的溶质吸收，从而释放热量，因此该热量使得溶剂的温度局部升高，由此样本溶液的折射率改变，因此形成了热透镜。

图2是用于说明热透镜原理的视图。

在图2中，激发光经由物镜会聚地照射到极小量的样本溶液上，由此发生了光热转换效应。对于大多数物质来讲，折射率随着温度升高而下降，因此在激发光已经会聚地照射到其上的样本溶液中，折射率下降，并且越接近会聚光的中心，下降越大，该中心是温度升高最大的地方，并且随着远离会聚光的中心，由于热扩散使得温度升高变小。在光学效应上，最终的折射率分布产生了与凹透镜相同的效应，

因此该效应称作热透镜效应。热透镜效应的大小，即凹透镜的光焦距与样本溶液的光吸收率成比例。而且，如果折射率随着温度增大，则形成了凸透镜。

在上述的光热转换分光分析方法中，由此观察到了温度的变化，即折射率的变化，因此本方法适于检测极小样本的浓度。

在日本公开专利公报（Kokai）No. H10-232210 中公开了实现上述光热转换分光分析方法的光热转换分光分析装置的例子。在传统的光热转换分光分析装置中，在显微镜的物镜下方放置样本，并且将从激发光源输出的预定波长的激发光引入显微镜。因此该激发光经由显微镜的物镜会聚地照射到极少量样本的区域上。由此按照中心在激发光会聚地照射的位置的方式形成了热透镜。

另一方面，将从检测光源输出并且具有与激发光不同波长的检测光引入显微镜中。从显微镜发出的检测光会聚地照射到已经在样本中由激发光形成的热透镜上，并且穿过该样本，从而发散或会聚。从样本溶液发出的发散或会聚的检测光充当信号光。该信号光穿过聚光镜和滤光器，或者仅仅穿过滤光器，并且由检测器检测该信号光。被检测的信号光的强度取决于样本中形成的热透镜。

检测光可以具有与激发光相同的波长，或者也可以将激发光用作检测光。然而，通常当激发光的波长与检测光的波长不同时，可以获得更加出色的灵敏度。

然而，在上述常规的光热转换分光分析装置中，包括光源、测量部件和检测部件（光电转换部件）的光学系统具有复杂的结构，因此这种装置的尺寸已经很大了，由此缺少便携性。因此，在安装位置和利用该光热转换分光分析装置进行分析操作和化学反应方面，存在局限性的问题。

如果利用热透镜执行光热转换分光分析方法，则激发光的焦点位置和检测光的焦点位置必须相互不同。图 3A 显示了在物镜具有色差

的情况下热透镜的形成位置以及检测光在激发光光轴方向上（在 Z 轴方向上）的焦点位置，以及图 3B 显示了在物镜不具有色差的情况下热透镜的形成位置以及检测光在激发光光轴方向上（在 Z 轴方向上）的焦点位置。

如果物镜 130 具有色差，则如图 3A 所示，在激发光的焦点位置 132 处形成热透镜 131，并且检测光的焦点位置 133 相对于激发光的焦点位置 132 偏移了一个数量 ΔL ，使得随着检测光的焦距变化可以检测热透镜 131 的折射率变化。另一方面，如果物镜 130 不具有色差，则如图 3B 所示，检测光的焦点位置 133 几乎与在激发光的焦点位置 132 处形成的热透镜 131 的位置精确相同。因此，热透镜 131 不折射检测光，并且因此不能检测热透镜 131 的折射率变化。

然而，通常制造显微镜的物镜，使其不具有色差，因此出于上述原因，检测光的焦点位置 133 几乎与在激发光的焦点位置 132 处形成的热透镜 131 的位置精确相同（图 3B），使得不能检测热透镜 131 的折射率变化。因此，存在以下问题，即每次进行测量时，形成热透镜 131 的样本的位置必须相对于检测光的位置 133 偏移，如图 4A 和 4B 所示，否则在将检测光引入物镜 130 中之前必须使用透镜（未示出）使检测光略微发散或会聚，使得检测光的检测位置 133 相对于图 5 所示的热透镜 131 偏移，从而导致使用者的工作效率降低。

而且，常规上，在光热转换分光分析中，还没有提出用于以高灵敏度检测光的方法，这造成不能设计测量灵敏度，因此不能制造具有稳定性的高性能微量化学系统。

发明内容

本发明的目的是提供一种光热转换分光分析方法，其能够以高灵敏度进行分析、测量和检测，还涉及一种用于实现该方法的小尺寸微量化学系统。

为了实现上述目的，根据本发明的第一方面，提供了一种微量化学系统，其包括：通道，样本流过该通道；发光器件，其发出具有不同波长的两种光；聚光镜，其会聚从发光器件发出的光并且在通道中或接近通道的位置形成焦点；以及检测设备，其检测从发光器件发出的并且穿过通道的光的强度，其中该通道的深度不小于两种不同光的焦点位置之间的距离差的两倍。

利用本发明第一方面的配置，所要检测的样本流过的通道的深度不应小于激发光与检测光之间的焦点位置差的两倍，由此可以获得足够的信号强度，并且因此可以以高灵敏度检测样本。因此，可以对不能由常规方法测量的显微反应进行测量。

优选的是，聚光镜具有色差。

根据以上结构，聚光镜具有色差，从而可以省略用于调整激发光和检测光的焦点位置的光学系统，由此减少微量化学系统的尺寸。

优选的是，聚光镜是棒状透镜。

根据以上结构，聚光镜是棒状透镜，因此可以减少该聚光镜的尺寸并可以更接近通道放置。因此，可以进一步减少微量化学系统的尺寸。

优选的是，微量化学系统包括光纤，以及光纤将发光器件和聚光镜相互结合在一起。

根据以上结构，光纤用作用于将激发光和检测光引导到聚光镜的光导路径，从而在每次实施测量时没有必要调整激发光和检测光的光路，由此提高了使用者的工作效率。此外，没有必要提供用于调整光路的夹具，从而减少了微量化学系统的尺寸。如果由单独的光纤传输激发光和检测光，则总是使激发光和检测光是共轴的，从而没有必要提供用于调整光轴的夹具，由此可以进一步减少微量化学系统的尺寸。

优选的是，光纤是单模光纤。

根据以上结构，使用了单模光纤，因此由激发光产生的热透镜尺寸小并且具有小像差，这就使得可以以更高的精度来检测样本。

为了实现以上目的，根据本发明的第二方面，提供了一种光热转换分光分析方法，包括以下步骤：将激发光会聚地照射到所要分析的流体上，以在该流体中形成热透镜；将检测光会聚地照射到热透镜上；并且测量穿过热透镜的检测光的强度，其中激发光和检测光的焦点位置之间的距离差不超过流体深度的一半。

根据以下结合附图的更加详细的描述，本发明的以上和其它目的、特征以及优点将更加清楚。

附图说明

图 1 是表示根据本发明实施例的微量化学系统的全部结构的示意图；

图 2 是用于解释热透镜原理的视图；

图 3A 表示了用于解释在物镜具有色差的情况下，热透镜的形成位置以及检测光在激发光光轴方向上（在 Z 轴方向上）的焦点位置的视图；

图 3B 表示了用于解释在物镜不具有色差的情况下，热透镜的形成位置以及检测光在激发光光轴方向上（在 Z 轴方向上）的焦点位置的视图；

图 4A 表示了用于解释在热透镜形成在比检测光的焦点位置更接近物镜的位置的情况下，热透镜的形成位置以及检测光在激发光光轴方向上（在 Z 轴方向上）的焦点位置的视图；

图 4B 表示了用于解释在热透镜形成在比检测光的焦点位置更远离物镜的位置的情况下，热透镜的形成位置以及检测光在激发光光轴方向上（在 Z 轴方向上）的焦点位置的视图；

图 5 是用于解释检测常规光热转换分析装置中热透镜的折射率

变化的方法的视图，并且表示了将凹透镜置于光路中从而将检测光变为发散光，因此使检测光的焦点位置距离激发光的焦点位置更远的情况；

图 6 表示了在使用了色差为 $37\ \mu\text{m}$ 的聚光镜的情况下，形成在盘状部件中的通道深度与热透镜的信号强度之间的关系；以及

图 7 表示了在使用了色差为 $20\ \mu\text{m}$ 的聚光镜的情况下，形成在盘状部件中的通道深度与热透镜的信号强度之间的关系。

具体实施方式

现在，将参照表示了本发明优选实施例的附图来描述本发明。

通过不懈的研究，本发明人已经发现了在用于微量化学系统的光热转换分光分析方法中，检测光的强度取决于激发光和检测光之间的焦点位置差与通道深度之间的关系。

图 1 是表示根据本发明实施例的微量化学系统的全部结构的示意图。在图 1 中，该微量化学系统具有光纤 10，该光纤 10 具有内嵌的透镜（下文中称作“具有透镜的光纤 10”）。具有透镜的光纤 10 具有从其后端（如图 1 中所示的上侧）插入其中的光纤 101，以用于按照单模方式传送激发光和检测光。插入具有透镜的光纤 10 中的光纤 101 的末端与梯度折射率棒状透镜 102 的一端相连。为了使光纤 101 的外径等于梯度折射率棒状透镜 102 的外径，提供了外径等于梯度折射率棒状透镜 102 的外径的套圈 103，使其围绕光纤 101。光纤 101 的位置通过套圈 103 固定，并且梯度折射率棒状透镜 102 和套圈 103 固定在管 104 内。此处，光纤 101 和梯度折射率棒状透镜 102 可以相互紧密接触，或者它们之间可以存在间隙。具有透镜的光纤 10 固定在通道形式的盘形部件 20 的表面上，如下所述，其位于面对形成在部件 20 中的通道 204 的位置上。具有透镜的光纤 10 可以通过粘结剂直接粘结到通道形式的盘形部件 20，或者通过夹具固定。而且，具

有透镜的光纤 10 可以按照通过夹具（未示出）与通道形式的盘状部件 20 分离的方式固定。可以用于将具有透镜的光纤 10 粘结到通道形式的盘形部件 20 的粘结剂的实例包括有机粘结剂，例如丙烯酸粘结剂和环氧粘结剂，例如紫外固化类型、热固类型或者双液体固化类型，以及无机粘结剂。透镜 102 不限于梯度折射率棒状透镜，只要其具有预定的色差就可以。

梯度折射率棒状透镜 102 是透明的棒状透镜，并且配置成折射率从其沿其纵向延伸的中心轴的位置开始，沿着径向连续变化。这种棒状透镜称作会聚光传输体，其配置为在径向上距离中心轴距离为 r 的位置处的折射率 $n(r)$ 近似由 r 的二次方程给出，

$$n(r) = n_0 \{1 - (g^2/2) \times r^2\},$$

其中 n_0 表示在中心轴处的折射率， g 表示二次分布常数。

如果将梯度折射率棒状透镜 102 的总长度 z_0 选择为 $0 < z_0 < \pi/2g$ 的范围，那么即使梯度折射率棒状透镜 102 具有平面端面，该梯度折射率棒状透镜 102 也将具有与普通凸透镜相同的成像特性；当平行光束入射到该梯度折射率棒状透镜 102 上时，在距离梯度折射率棒状透镜 102 的光束出射端的距离为 s_0 的位置处将形成焦点，其中

$$s_0 = \cot(gz_0)/n_0g。$$

因为梯度折射率棒状透镜 102 的底面是平面，所以该透镜 102 可以轻易地附着于光纤 101 的端面，并且梯度折射率棒状透镜 102 的光轴和光纤 101 的光轴可以轻易地相互对准。而且，因为该梯度折射率棒状透镜 102 是柱状的，所以具有透镜的光纤 10 也可以轻易地形成柱状形状。

将单模光纤用作光纤 101，这是因为在利用光热转换分光分析方法检测样本中非常少量的溶质的情况下，希望得到的是激发光尽可能地变窄以提高用于光致发热转换中的能量，并且希望使利用激发光制造的热透镜具有小像差。

从单模光纤 101 出射的光总具有高斯分布，因此激发光的焦点的尺寸小。而且，如果由激发光产生的热透镜的尺寸小，为了使穿过该热透镜的检测光量尽可能的大，优选的是还使检测光尽可能的窄。也是出于这种观点，对于光纤来说，优选的是以单模方式传播激发光和检测光。

只要可以传输激发光和检测光，任意类型的光纤都可以用作光纤 101。然而，如果使用了多模光纤，出射光将不具有高斯分布，而且出射光的图案将根据不同的条件，例如光纤 101 的曲率状态而变化，因此必然不能获得稳定的出射光。因此对非常小量的溶质进行测量困难，而且测量值缺乏稳定性。因此，对于光纤 101 而言，优选的是如上所述的单模光纤。

如果将光纤的引导端处理成球形等，以形成透镜，那么将可以在没有在光纤的引导端安装独立的透镜的情况下使激发光变窄。然而在这种情况下，几乎不会有任何色差，因此激发光和检测光的焦点位置几乎是相同的。从而存在几乎不能检测热透镜信号的问题。而且，对于通过处理光纤的引导端而形成的透镜来讲，其它的像差高，因此还存在激发光和检测光的焦点大的问题。因此在本实施例中，将梯度折射率棒状透镜 102 安装到光纤 101 的引导端。

在光纤 101 的另一端提供了激发光源 105、检测光源 106、用于调制激发光源的调制器 107、以及用于多路复用引入光纤 101 中的激发光和检测光的双波长多路复用设备 108。应当注意，利用分色镜取代双波长多路复用设备 108 可以多路复用激发光和检测光，并且因此可将多路复用光引入光纤 101 中。

所要检测的样本穿过的通道形式的盘状部件 20 包括相互叠置的三个玻璃基片 201、202 和 203，例如三层并且粘结在一起。在玻璃基片 202 中形成通道 204，当进行混合、搅动、合成、分离、提取、检测等时样本穿过该通道。

出于耐久性和耐化学性的观点，通道形式的盘状部件 20 的材料优选是玻璃。尤其是，考虑到用于例如 DNA 分析中的生物样本，例如细胞，优选具有高耐酸性和高耐碱性的玻璃，具体而言，硼硅酸盐玻璃、碱石灰玻璃、硼硅酸铝玻璃、石英玻璃等。然而，如果相应地限定了用途，那么可以取而代之使用有机材料，例如塑料。

可以用于将玻璃基片 201、202 和 203 粘结在一起的粘结剂的实例包括有机粘结剂，例如丙烯酸粘结剂和环氧粘结剂，例如紫外固化类型、热固类型或者双液体固化类型，以及无机粘结剂。可选择的是，可以通过热熔化将玻璃基片 201、202 和 203 熔合在一起。

在面对具有透镜的光纤 10 和面对通道 204 的位置提供用于检测检测光的光电转换器 401、和将激发光与检测光分开并且有选择地仅传输检测光的波长滤光器 402。还可以提供用于有选择地仅传输部分检测光的部件，其具有形成在其中的针孔，使得该针孔位于光电转换器 401 的位置上游的检测光光路中。

将光电转换器 401 获得的信号发送到锁入放大器 404，从而使其与用于调制激发光的调制器 107 同步，继而计算机 405 对该信号进行分析。

从梯度折射率棒状透镜 102 射出的激发光的焦点位置优选位于通道形式的盘形部件 20 的通道 204 中。该梯度折射率棒状透镜 102 没必要与通道形式的盘形部件 20 相接触，但是如果该梯度折射率棒状透镜 102 与通道形式的盘形部件 20 相接触，那么可以通过通道形式的盘形部件 20 的上部玻璃基片 201 的厚度来调整梯度折射率棒状透镜 102 的焦距。如果上部玻璃基片 201 的厚度不足，那么可以将用于调整焦距的间隔装置插到梯度折射率棒状透镜 102 与上部玻璃基片 201 之间。

设置梯度折射率棒状透镜 102，使得检测光的焦点位置相对于激发光的焦点位置略微偏移了数量 ΔL （参见图 4A）。

共焦长度 I_c (nm) 为 $I_c = \pi \times (d/2)^2 / \lambda_1$ 。此处, d 表示 Airy 盘并且由 $d = 1.22 \times \lambda_1 / NA$ 表示, 其中 λ_1 表示激发光的波长 (nm), NA 表示梯度折射率棒状透镜 102 的数值孔径。在使用光纤的情况下, 从光纤出射的光的数值孔径小, 因此在使用具有大数值孔径的棒状透镜时计算共焦长度的过程中需要考虑光纤的数值孔径。

当对厚度小于共焦长度的样本进行测量时, 最为优选的值 ΔL 为等于 $\sqrt{3} \times I_c$ 。值 ΔL 表示检测光的焦点位置与激发光的焦点位置之差, 并且因此结果是相同的, 而不管检测光的焦距比激发光的焦距长还是短。

在盘状部件 20 中形成的用于微量化学系统的通道 204 的深度为 $50 \mu m$ 到 $100 \mu m$ 。原因如下。在微量化学系统中, 在形成在盘状部件中的精细通道中混合、反应、分离、提取或检测样本溶液, 因此该微量化学系统与利用烧杯等的普通化学操作相比, 具有能够减少所使用的样本量, 以高速反应样本并且减少装置尺寸的优点。在这些优点中, 将详细描述反应速度的提高。在利用微量化学系统的反应中带来特定优点的是液体-液体界面反应, 其中该反应通过界面进行。在这种反应中, 使包含在各个溶液中的反应物在界面处相互接触, 由此进行反应。仅仅在界面处发生反应, 因此反应速率是由各个溶液中的每种反应物能够达到该界面的速率决定的。因此, 特定的界面面积 (界面与溶液体积的比率) 是重要的。在微量化学系统中, 可以沿着通道形成界面, 因此与在烧杯等中的反应相比可以提供非常大的特定界面面积。因此, 可以提高反应速度。为了提高特定的界面面积来提高反应速度, 重要的是降低溶液距离该界面的深度, 即通道的宽度。然而, 在用作在当前的微量化学系统中制造通道的方法的湿刻蚀等方法中, 可以形成的通道的纵横比 (通道的宽度与深度之比) 有限, 因此, 仅不能够独立于通道的深度控制通道的宽度, 但是还需要降低通道的深度, 从而使通道的宽度变窄。

根据上述情况,清楚了通道的深度应当更小,从而提高反应速度。然而,当通道的深度过小时,产生了液体不能保持其在通道中的性质的问题以及难以使液体进入通道的问题。因此,深度约为 $50\ \mu\text{m}$ 到 $100\ \mu\text{m}$ 的通道用于许多情况。如果在包含所要检测的物质的溶液在如上配置的通道中流动的情况下,实施光热转换分光分析方法,则样本的厚度对于激发光的共焦长度而言非常大。例如,在 NA(数值孔径)为 0.25 的物镜会聚波长为 658nm 的激发光的情况下,共焦长度为 $12.3\ \mu\text{m}$ 并且通道的厚度变为不小于共焦长度的 4 倍。当所要检测的物质相对于共焦长度较厚时,产生了与相对于共焦长度薄并且形成各个热透镜的多层样本叠置的情况相同的情况,因此由厚样本形成的热透镜的区域面积最终变为与薄样本形成的热透镜的区域面积的积分值一样大,从而在由厚样本形成热透镜时激发光与检测光之间的焦点位置偏差的最佳值与在由薄样本形成热透镜时相比变大了。

当使用具有大焦点位置偏差的聚光镜时,激发光的焦点位置与检测光的焦点位置相距较大的量,因此光热转换分光分析和测量的结果进一步经历了在由激发透镜形成的热透镜的深度方向上组件的影响。因此,在光热转换分光分析和测量中,所使用的通道深度越大,所获得的信号强度越大,因此希望得到更大的通道深度。然而,如上所述,按照反应速率与通道深度之间的关系,希望得到更小的通道深度。因此,考虑到这两种情况,希望得到的是通道的深度应不小于色差的两倍,更为优选的是不小于三倍,色差即激发光与检测光之间的焦点位置差。

尽管以上已经描述了通过湿刻蚀制造各向同性通道的情况,但是当通过不同于湿刻蚀的方法(例如,机械研磨、利用掩模的各向异性刻蚀,以及干刻蚀)形成各向异性通道时。通道的宽度和深度也应当设计成通道沿垂直于形成微量化学系统的微量化学芯片表面的平面的横截面面积为 $10 \times 10^5\ \mu\text{m}^2$ 到 $1.0 \times 10^5\ \mu\text{m}^2$ 。如果通道的横截面面

积在以上范围内,可以获得允许用作所要展示的微量化学芯片的反应速率和特性。

尽管本发明人已经发现了在光热转换分光分析和测量中,检测光的强度取决于激发光与检测光之间的焦点位置差以及通道深度,但是为了将光热转换分光分析和测量用于如上所述的微量化学系统,根据通道深度与反应速率之间的关系来确定适当的通道深度。换句话说,必须在考虑激发光和检测光的波长、通道深度和所需的检测强度这三个因素的情况下设计微量化学系统。出于反应速率方面的考虑,优选的是用于该微量化学系统中的激发光和检测光的波长应为 400nm 到 1000nm,并且通道深度应为 50 μm 到 100 μm 。根据这些条件,为了获得足够的检测强度和足够的反应速率,最为优选的是通道的深度应约为激发光与检测光之间的焦点位置差的 2 到 4 倍。

现在,将通过举例的方式来描述可以利用梯度折射率棒状透镜获得的色差的范围。例如, Nippon Sheet Glass Co., Ltd (日本板硝子公司)出版的 SELFOC™ 透镜目录中描述的透镜 SLW 可以用作梯度折射率棒状透镜。

当通道形式的盘形部件的材料是 Pyrex (注册商标)玻璃时,通道上方的厚度(上部玻璃 201 的厚度)是 0.9mm,通道的深度是 0.1mm,梯度折射率棒状透镜 SLW 的直径是 1mm,棒状透镜的长度是 2.3mm,激发光的波长是 658nm,检测光的波长是 785nm,激发光的焦点位置位于通道的中心,所获得的焦点位置差 (ΔL) 是 37 μm 。

通过测量形成在盘形部件中的通道深度与将这种棒状透镜用作聚光镜的热透镜的信号强度之间的关系而获得的结果示于图 6 中。这些测量结果是在以下条件下获得的。

作为所要测量的样本,将通过以 10^{-5}mol/l 的浓度溶解镍-酞化青磺酸四钠 (nickel-phthalocyanine tetrasodium sulfonate) 而获得的水溶液置于形成在盘形部件中且具有各个深度的各个通道中,

并且在保持该水溶液不流动的情况下进行测量。激发光的波长为 658nm，检测光的波长为 785nm，激发光的调制速度为 1kHz，在激发光的焦点位置固定在通道中心的情况下进行测量。

如图 6 所示，当形成在盘形部件中的通道深度为 160 μm 或更大时，信号强度获得最大值，并且这个深度对应于所使用的聚光镜的色差的约 4.3 倍。当形成在盘形部件中的通道深度为 120 μm （其对应于聚光镜的色差的约 3.2 倍）时，信号强度变为最大值的 0.9 倍。而且，当形成在盘形部件中的通道深度为 75 μm （其对应于聚光镜的色差的约 2 倍）时，信号强度变为最大值的 0.6 倍。

通过将透镜 SLW 与另一梯度折射率棒状透镜组合，可以调整上述梯度折射率棒状透镜 SLW 的色差。通过将该 SLW 透镜与对应于 Nippon Sheet Glass Co., Ltd. 出版的 SELFOC™ 透镜目录中描述的 SLA12 的透镜组合，制备了色差为 20 μm 的聚光镜，并且利用这种聚光镜，对形成在盘形部件中的通道深度与热透镜的信号强度之间的关系进行测量，并且测量结果如图 7 所示。

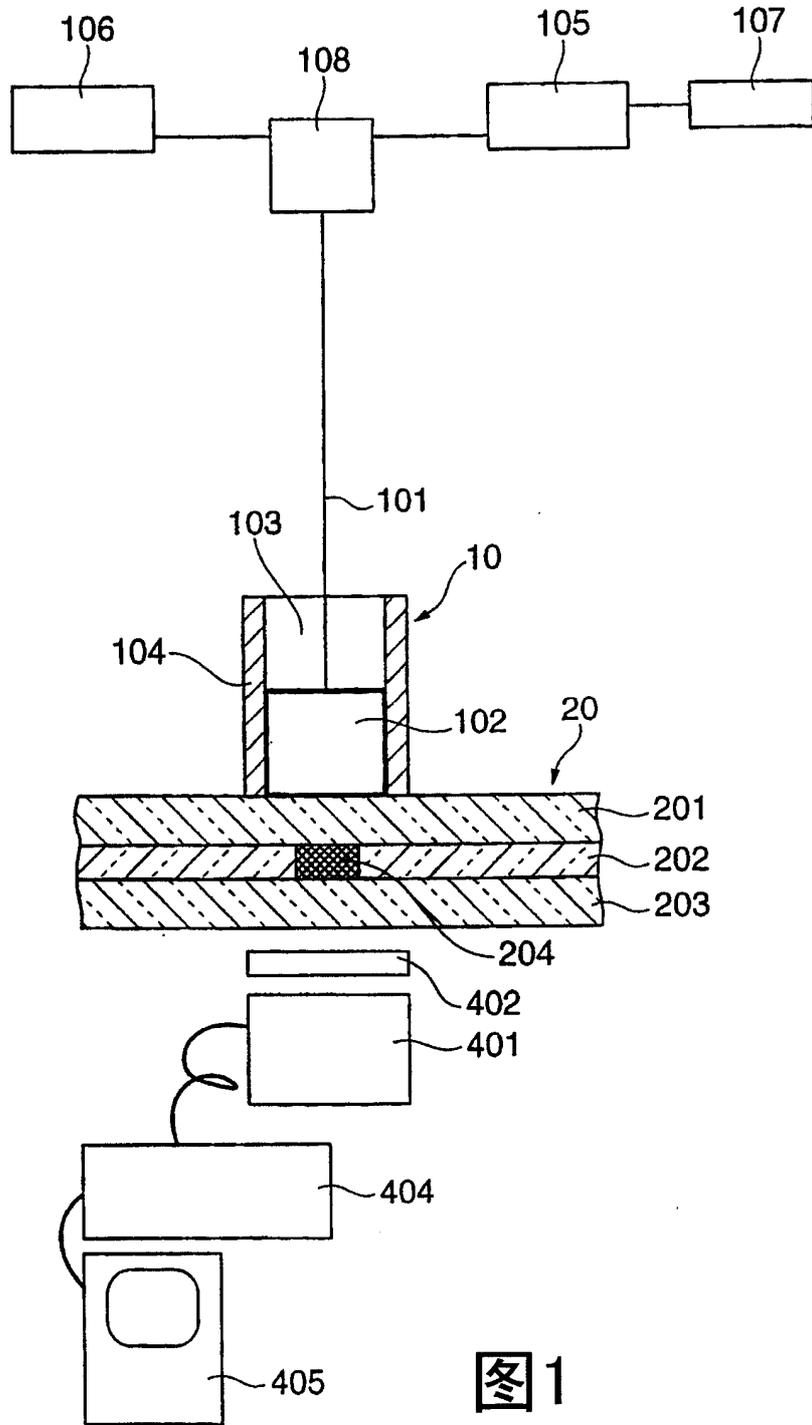
如图 7 所示，当形成在盘形部件中的通道深度为 100 μm 或更大时，信号强度获得最大值，并且这个深度对应于所使用的聚光镜的色差的约 5 倍。当形成在盘形部件中的通道深度为 70 μm （其对应于聚光镜的色差的约 3.5 倍）时，信号强度变为最大值的 0.9 倍。而且，当形成在盘形部件中的通道深度为 40 μm （其对应于聚光镜的色差的约 2 倍）时，信号强度变为最大值的 0.5 倍。

如根据以上测量结果获知的，出于提高反应速率的观点，更为优选的是用于微量化学系统中的通道深度应更小，但是当使该深度过小时，存在热透镜的信号强度降低，因此检测灵敏度变差的问题。因此，通道的深度应不小于聚光镜的色差的 2 倍，即激发光与检测光之间的焦点位置差的 2 倍，因此可以使热透镜的信号强度不小于最大值的 0.5 倍。通过如此设定通道的深度，可以获得以高反应速率实施光热

转换分光分析和测量所需的大检测强度。当以高反应速率进行分析或测量时，或者当不需要高反应速率实施分析或测量时，可以使用于该微量化学系统中的通道深度不小于聚光镜的激发光与检测光之间的焦点位置差的三倍。在这种情况下，使反应速率略微变小，但是可以使热透镜的信号强度不小于最大值的 0.7 倍，因此可以进一步增强检测灵敏度。

根据本实施例，该盘形部件设有深度适于用作聚光镜的梯度折射率棒状透镜的色差的通道，因此，可以以高灵敏度实施测量。而且，没有必要独立地提供用于调整激发光或检测光的焦点位置的光学系统，因此可以减少该装置的尺寸。

本发明可以用于能够检测在精细通道中流动的非常小量的样本反应的微量化学系统，以及用于该微量化学系统的光热转换分光分析方法。



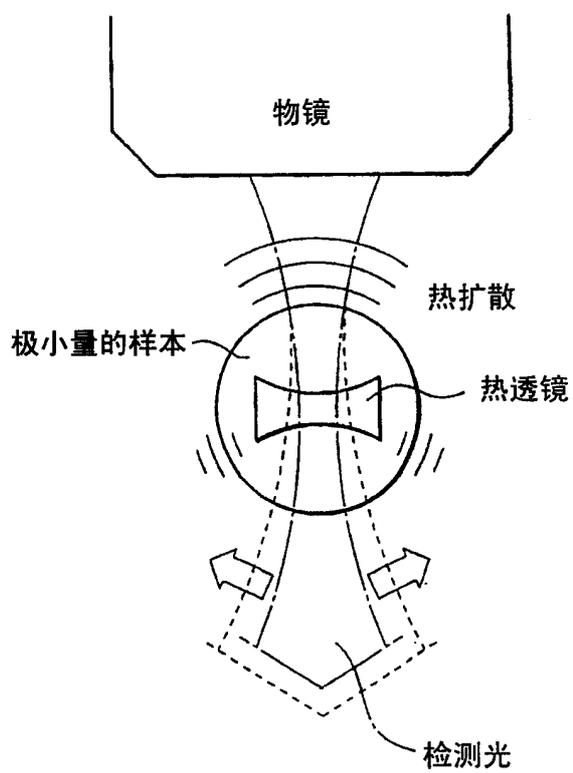


图2

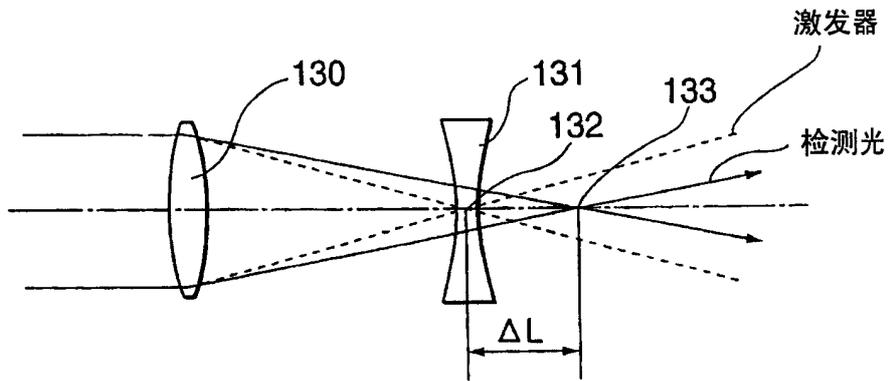


图3A

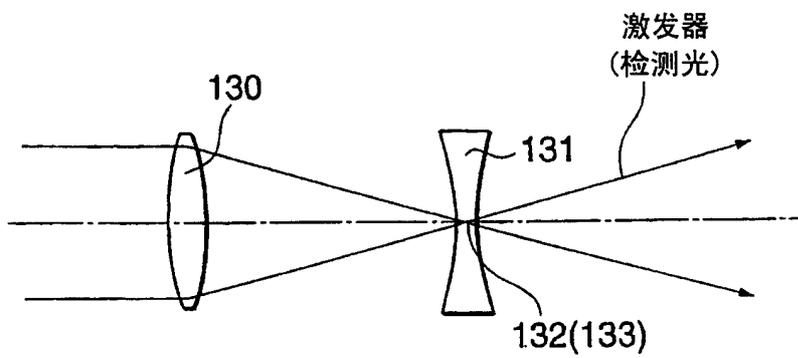


图3B

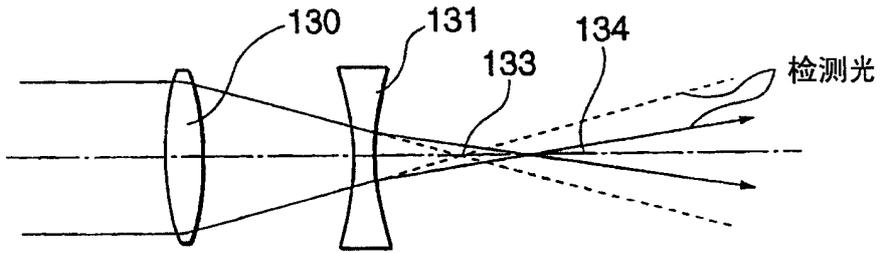


图4A

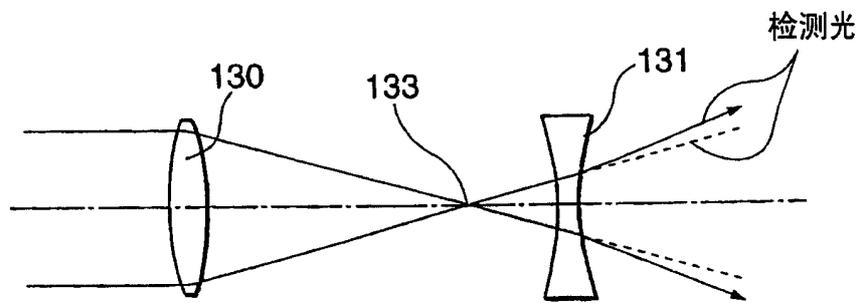


图4B

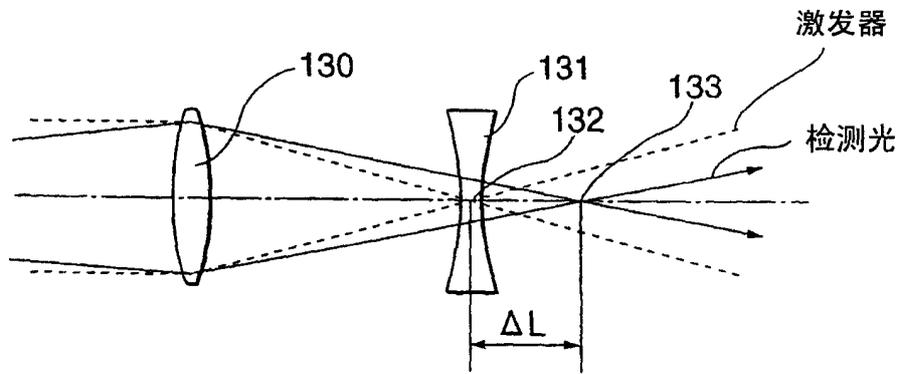


图5

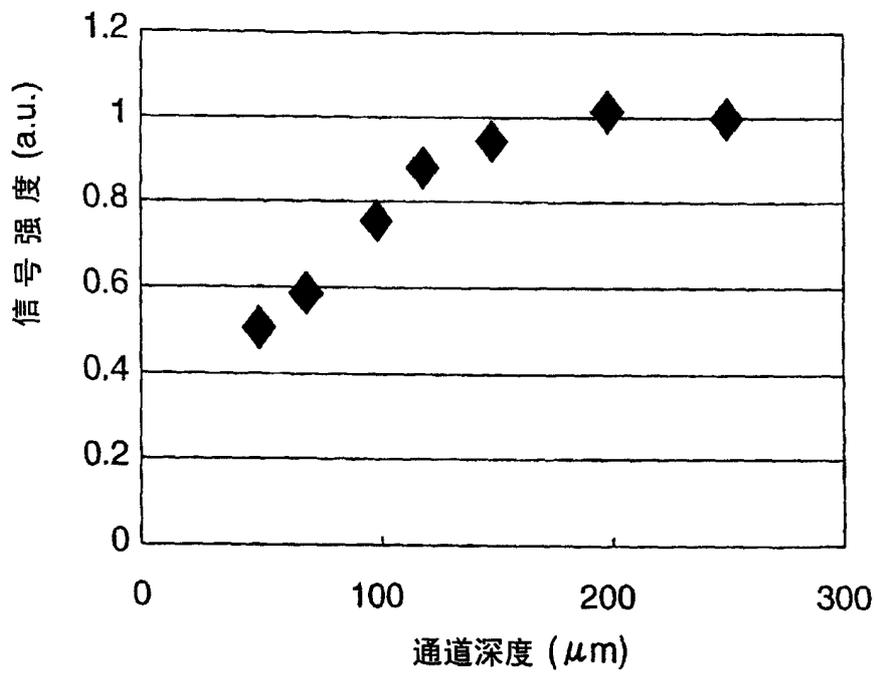


图6

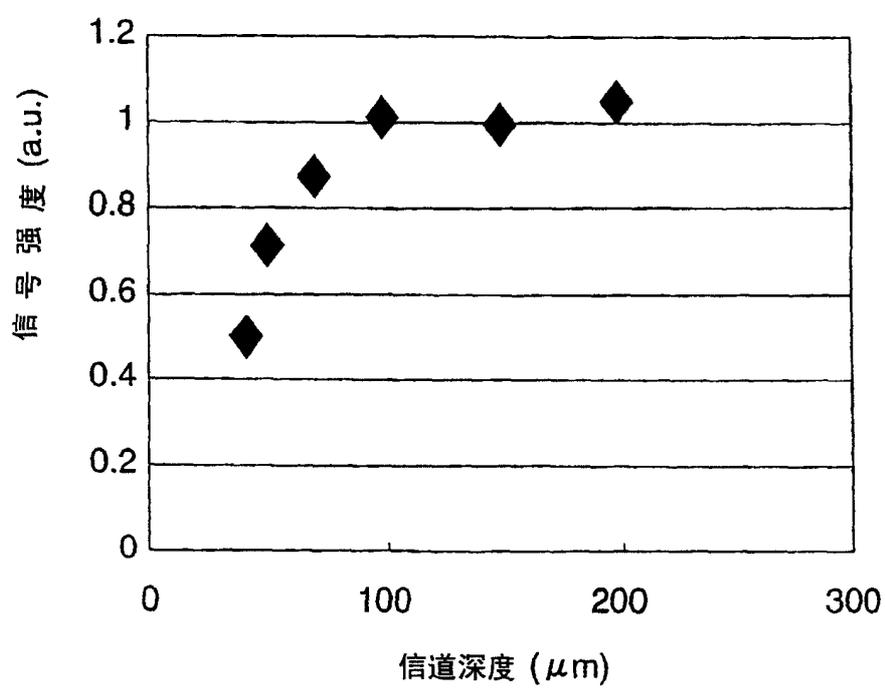


图7