



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109844092 A

(43)申请公布日 2019.06.04

(21)申请号 201880002831.9

(72)发明人 俞昌

(22)申请日 2018.03.09

(74)专利代理机构 北京策略律师事务所 11546

代理人 张华

(30)优先权数据

62/470,181 2017.03.10 US

62/627,481 2018.02.07 US

62/635,866 2018.02.27 US

(51)Int.Cl.

C12M 1/34(2006.01)

C12Q 1/6883(2018.01)

G01N 1/28(2006.01)

G01N 1/00(2006.01)

G01N 21/64(2006.01)

G01N 33/48(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.01.14

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/021871 2018.03.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/165625 EN 2018.09.13

(71)申请人 上海新申派科技有限公司

地址 200025 上海市黄浦区思南路105号

306室

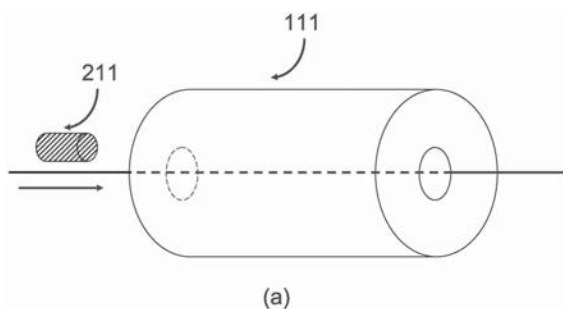
权利要求书5页 说明书32页 附图76页

(54)发明名称

新型的疾病检测仪和方法

(57)摘要

本发明涉及用于检测生物体内疾病的存在或监测疾病进展的仪器和方法,包括生物体流过的腔室,以及至少一个放置在腔室中的检测传感器;其中,从由生物体的化学成分,细胞分类,分子分类及其任何组合组成的组中选择的至少两种类型的信息,被检测并收集用于分析以确定疾病是否可能存在于生物体或确定疾病的状态。



1. 一种用于检测生物体内疾病的存在或监测疾病进展的仪器,包括生物体流过的腔室,以及至少一个部分或完全放置在腔室中的检测传感器;其特征在於,从由化学成分,细胞分类,分子分类及其任何组合组成的组中选择至少两种类型的关于生物体的信息,由检测传感器检测并收集用于分析以确定疾病是否可能存在于生物体或确定疾病的状态,从而提供连续确定或监测疾病进展的能力。

2. 根据权利要求1所述的仪器,其特征在於,所述检测传感器检测从由化学成分,细胞分类,分子分类,及其任何组合组成的组中选择的至少一个;以及收集检测信息用于分析疾病是否可能存在于生物体。

3. 根据权利要求1或2所述的仪器,其特征在於,所述化学成分包括蛋白质。

4. 根据权利要求3所述的仪器,其特征在於,所述蛋白质包括糖基蛋白,胚胎蛋白质,基于蛋白质的抗原或碳水化合物抗原。

5. 根据权利要求1-4任一所述的仪器,其特征在於,所述分子分类包括DNA, RNA或生物标志物。

6. 根据权利要求1-5任一所述的仪器,其特征在於,所述细胞分类包括循环肿瘤细胞,细胞表面特性,细胞信号传导特性或细胞几何特性。

7. 根据权利要求1-5任一所述的仪器,其特征在於,所述化学成分,细胞分类或分子分类包括生物体在细胞微观水平的性质,所述生物体在细胞微观水平的性质从由热学,光学,声学,生物学,化学,物理化学,机电学,电化学,电化学机械学,生物物理学,生物化学,生物机械学,生物电学,生物物理化学,生物电学物理学,生物机电学,生物电化学,生物化学机械学,生物电学物理化学,生物电学物理机械学,生物电化学机械学,物理学,电学,磁学,电磁学和机械学性质组成的组中选择。

8. 根据权利要求7所述的仪器,其特征在於,所述热学性质为温度或振动频率;光学性质包括光吸收,光传输,光的反射,光电性能,亮度,或荧光发射;辐射性质包括辐射发射,放射性材料的触发信号,或者放射性材料探测的信息;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,反应速率,氧气浓度,氧气消耗率,离子强度,催化行为,触发增强的信号响应的化学添加剂,生物化学添加剂,生物添加剂,提高检测灵敏度的化学物质,生物化学物质,提高检测灵敏度的生物添加剂,或键合强度;物理性质包括密度,形状,体积,或表面积;电学性质是表面电荷,表面电位,静息电位,电流,电场分布,表面电荷分布,细胞电子性质,细胞表面电子性质,电子性质的动态变化,细胞电子性质的动态变化,细胞表面电子性质的动态变化,表面电子性质的动态变化,细胞膜的电子性质,膜表面电子性质的动态变化,细胞膜电子性质的动态变化,电偶极子,电四极子,电信号、电流、电容的振荡,三维电气或电荷云分布,染色体DNA端粒电性能,电容或阻抗;生物学性质包括表面形状,表面积,表面电荷,表面生物学特性,表面化学性质,pH值,电解质,离子强度,电阻率,细胞浓度,或溶液的生物,电气,物理或化学性质;声学性质包括频率,声波的速度,音频和强度频谱分布,声强,声学吸收,或声共振;力学性质包括内部压力,硬度,流速,粘度,流体力学特性,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,或可压缩性。

9. 根据权利要求1-8任一所述的仪器,其特征在於,所述疾病为癌症,炎症性疾病,糖尿病,肺病,心脏病,肝病,胃病,胆道疾病或心血管疾病。

10. 根据权利9所述的仪器,其特征在于,所述癌症包括乳腺癌,肺癌,食道癌,肠癌,血癌相关癌症,肝癌,胃癌,宫颈癌,卵巢癌,直肠癌,结肠癌,鼻咽癌,贲门癌,子宫癌,卵巢癌,胰腺癌,前列腺癌癌症,脑肿瘤或循环肿瘤细胞;炎症性疾病包括寻常痤疮,哮喘,自身免疫性疾病,自身炎症性疾病,乳糜泻,慢性前列腺炎,憩室炎,肾小球肾炎,化脓性汗腺炎,过敏症,炎症性肠病,间质性膀胱炎,中耳炎,盆腔炎,再灌注损伤,风湿热,类风湿关节炎,结节病,移植排斥或四肢炎;肺病包括哮喘,慢性阻塞性肺病,慢性支气管炎,肺气肿,急性支气管炎,囊性纤维化,肺炎,肺结核,肺水肿,急性呼吸窘迫综合征,尘肺病,间质性肺病,肺栓塞或肺动脉高压;糖尿病包括1型糖尿病,2型糖尿病或妊娠糖尿病;心脏病包括冠状动脉疾病,心脏扩大(心脏扩大),心脏病发作,心律不齐,心房颤动,心律紊乱,心脏瓣膜病,心源性猝死,先天性心脏病,心肌病(心肌病),扩张型心肌病,肥厚性心肌病,限制性心肌病,心包炎,心包积液,马凡综合征或心脏杂音;肝病包括片吸虫病,肝炎,酒精性肝病,脂肪肝病(肝脂肪变性),遗传性疾病,吉尔伯特综合征,肝硬化,原发性胆汁性肝硬化,原发性硬化性胆管炎或布加综合征;胃病包括胃炎,胃息肉,胃溃疡,胃良性肿瘤,急性胃粘膜病变,胃窦炎或胃间质瘤;胆道疾病包括胆管结石,胆囊结石,胆囊炎,胆管扩张,胆管炎或胆囊息肉;心血管病包括冠状动脉疾病,外周动脉疾病,脑血管疾病,肾动脉狭窄,主动脉瘤,心肌病,高血压性心脏病,心力衰竭,肺心病,心律失常,心内膜炎,炎症性心脏扩大,心肌炎,心脏瓣膜病,先天性心脏病,风湿性心脏病,冠状动脉疾病,外周动脉疾病,脑血管疾病或肾动脉狭窄。

11. 根据权利要求1-10任一所述的仪器,其特征在于,还包括一个传感器,传感器的一部分位于腔室内,并且能够检测生物体在微观水平上的性质。

12. 根据权利要求11所述的仪器,其特征在于,还包括一个读取电路,所述读取电路与至少一个传感器相连,并且将数据从传感器传输至一个记录器件。

13. 根据权利要求12所述的仪器,其特征在于,所述读取电路与传感器之间的连接形式可以是数字,模拟,光学,热学,压电,压光电,压电光电,光-电,电-热,光热,电学,电磁,机电或机械的。

14. 根据权利要求13所述的仪器,其特征在于,所述传感器位于腔室的内表面。

15. 根据权利要求14所述的仪器,其特征在于,每个所述传感器都独立地是热学、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、电光学、生物电光学、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、力学、压电电学、压电光电学、压光电学、压电光学、生物电学、生物标志物、电学、磁学、电磁学、图像或辐射传感器。

16. 如权利要求15所述的仪器,其特征在于,所述热学传感器包括电阻温度微传感器、微热电偶、热二极管和热晶体管、和一个表面声波(SAW)的温度传感器;图像传感器包括电荷耦合器件(CCD)或CMOS图像传感器(CIS);辐射传感器包括光电导器件、光伏器件、热电电气器件或微型天线;力学传感器包括压力微传感器、微加速度计、流量计、粘度测量工具或微陀螺测试仪;磁传感器包括磁-电偶微传感器、磁阻传感器、磁二极管或磁-晶体管;生化传感器包括电导器件、生物标志物、附着在探针结构或电位器件的生物标志物。

17. 根据权利要求13所述的仪器,其特征在于,至少一个传感器是探测传感器,并且向

生物样品施加探测或干扰信号。

18. 根据权利要求17所述的仪器,其特征在于,除了所述探测传感器,有至少另一个传感器是检测传感器,并且从施加了探测或干扰信号后的生物样品检测到回馈信号。

19. 根据权利要求1所述的仪器,其特征在于,所述腔室的长度范围从1微米至50,000微米、从1微米至15,000微米、从1微米至10,000微米、从1.5微米至5000微米、或从3微米到1000微米。

20. 根据权利要求19所述的仪器,其特征在于,所述腔室的宽度或高度范围从0.1微米至100微米、从0.1微米至25微米、从1微米至15微米,或从1.2微米至10微米。

21. 根据权利要求13所述的仪器,其特征在于,包括至少四个传感器,其位于腔室的内表面的一侧、相对两侧或四个侧面上。

22. 根据权利要求21所述的仪器,其特征在于,所述微型柱内两个传感器的间距范围从0.1微米到500微米、从0.1微米至50微米、从1微米至100微米、从2.5微米到100微米、或从5微米到250微米。

23. 根据权利要求22所述的仪器,其特征在于,至少一个面板包括至少两个传感器,传感器被布置成至少两个阵列,每个阵列由至少一个微型柱内的微传感器隔开。

24. 根据权利要求22所述的仪器,其特征在于,所述面板中,至少一个传感器阵列包括两个或更多传感器。

25. 根据权利要求24所述的仪器,其特征在于,所述分拣单元或检测单元还包括一个应用程序用集成电路芯片,其通过内部键合到或被集成于一个面板或微型柱。

26. 根据权利要求25所述的仪器,其特征在于,所述分拣单元或检测单元还包括:存储单元、逻辑处理单元、光学器件、图像器件、相机、观测平台、声学探测器、压电检测器、压电光电检测器、电-光检测器、电-热检测器、生物电检测器、生物标志物的检测器、生化检测器、化学传感器、热检测器、离子发射检测器、光检测器、X射线检测器、辐射材料检测器、电学检测器或热记录器,其中每个集成于一个面板或微型柱。

27. 根据权利要求1所述的仪器,其特征在于,所述生物体为哺乳动物的血液样本,尿液样本或汗液样本。

28. 根据权利要求1-27任一所述的仪器,其特征在于,一个信号包含与疾病的位置相关的信息或疾病在生物体的来源中存在的位置。

29. 根据权利要求1-27任一所述的仪器,其特征在于,一个信号包含与疾病的发生或类型有关的信息。

30. 根据权利要求1-29任一所述的仪器,其特征在于,所述仪器能够同时检测至少两种疾病的存在或确定疾病的状态或进展。

31. 一种用于检测生物体内疾病的存在或进展的方法,包括检测从由生物体的化学成分、细胞分类、分子分类及其任何组合组成的组中选择的至少两种类型的信息,并分析所收集的信息以确定生物体可能存在的疾病或疾病的状态或疾病的进展。

32. 根据权利要求30所述的方法,其特征在于,用权利要求1-31任一所述的仪器检测。

33. 一种用于检测生物体内疾病的存在或进展的方法,包括测试生物体中的至少两种类型的信息,其中至少两种类型的信息中的一种指示疾病的存在或状态的进展,而另一种类型的信息指示疾病的位置。

34. 根据权利要求33所述的方法,其特征在於,所述信息在两个水平上各自包括蛋白质水平信息,分子水平信息,细胞水平信息,遗传水平信息或其任何组合。

35. 一种用于检测生物体内疾病的存在或进展的方法,包括测量至少一个与蛋白质,细胞,分子或遗传水平的性质相关的参数。

36. 根据权利要求35所述的方法,其特征在於,所述性质选自生物体的热学,光学,声学,生物学,化学,物理化学,机电学,电化学,电化学机械学,生物物理学,生物化学,生物机械学,生物电学,生物物理化学,生物电学物理学,生物机电学,生物电化学,生物化学机械学,生物电学物理化学,生物电学物理机械学,生物电化学机械学,物理学,电学,磁学,电磁学或机械学性质。

37. 根据权利要求36所述的方法,其特征在於,所述热学性质为温度或振动频率;光学性质包括光吸收,光传输,光的反射,光电性能,亮度,或荧光发射;辐射性质包括辐射发射,放射性材料的触发信号,或者放射性材料探测的信息;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,反应速率,氧气浓度,氧气消耗率,离子强度,催化行为,触发增强的信号响应的化学添加剂,生物化学添加剂,生物添加剂,提高检测灵敏度的化学物质,生物化学物质,提高检测灵敏度的生物添加剂,或键合强度;物理性质包括密度,形状,体积,或表面积;电学性质是表面电荷,表面电位,静息电位,电流,电场分布,表面电荷分布,细胞电子性质,细胞表面电子性质,电子性质的动态变化,细胞电子性质的动态变化,细胞表面电子性质的动态变化,表面电子性质的动态变化,细胞膜的电子性质,膜表面电子性质的动态变化,细胞膜电子性质的动态变化,电偶极子,电四极子,电信号、电流、电容的振荡,三维电气或电荷云分布,染色体DNA端粒电性能,电容或阻抗;生物学性质包括表面形状,表面积,表面电荷,表面生物学特性,表面化学性质,pH值,电解质,离子强度,电阻率,细胞浓度,或溶液的生物,电气,物理或化学性质;声学性质包括频率,声波的速度,音频和强度频谱分布,声强,声学吸收,或声共振;力学性质包括内部压力,硬度,流速,粘度,流体力学特性,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,或可压缩性。

38. 根据权利要求35所述的方法,其特征在於,所述参数可以同时与至少两个水平的信息相关,每个水平的信息独立地从化学组成,细胞分类,分子分类,遗传分类及其任何组合组成的组中选择。

39. 根据权利要求38所述的方法,其特征在於,所述参数是至少两个水平的信息的函数,每个水平的信息独立地从由化学组成,细胞分类,分子分类,遗传分类及其任何组合组成的组中选择。

40. 根据权利要求39所述的方法,其特征在於,所述至少两个水平的信息彼此相互作用以放大生物体的测量参数。

41. 根据权利要求40所述的方法,其特征在於,所述测量参数包括在蛋白质水平,细胞水平,分子水平,或基因水平的性质。

42. 根据权利要求35-41任一所述的方法,其特征在於,用权利要求1-30任一所述的仪器检测。

43. 一种用于检测生物体内疾病的存在或监测疾病进展的方法,包括针对至少两个不同水平的信息测试生物体的至少两个参数,处理至少两个不同水平的信息以产生一个新的

参数,新参数的信号强度强于至少两个水平的信息的信号强度的总和。

44. 根据权利要求43所述的方法,其特征在于,至少两个水平参数包括从由生物体的化学组成,细胞分类,分子分类及其任何组合组成的组中选择的信息。

45. 根据权利要求43所述的方法,其特征在于,一个测试参数包括两个生物水平的信息,并且其信号强度大于测试参数的两个信号强度的总和,每个信号包含两个生物水平中的一个。

46. 根据权利要求43所述的方法,其特征在于,一个信号包含与疾病的位置相关或疾病存在于生物体中的地方的信息。

47. 根据权利要求43所述的方法,其特征在于,一个信号包含与疾病的存在或类型有关的信息。

48. 一种用于检测生物体内疾病的存在或监测疾病进展的方法,包括测试一个包括至少两个水平信号参数,其特征在于,测试参数的信号强度大于至少两个水平信号的强度之和。

49. 根据权利要求48所述的方法,其特征在于,至少两个水平参数包括从由生物体的化学组成,细胞分类,分子分类及其任何组合组成的组中选择的信息。

新型的疾病检测仪和方法

[0001] 本申请主张2017年3月10日递交的美国专利申请号62/470,181、2018年2月7日递交的美国专利申请号62/627,481、和2018年2月27日递交的美国专利申请号62/635,866的优先权,其全部内容在此以引用的方式并入本文。

背景技术

[0002] 对于许多疾病,很难通过单一方法或途径进行检测。特别地,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,很难在早期利用单一检测设备进行高灵敏度、高特异性、高准确率的诊断。目前的疾病诊断技术通常检测和依赖于单一的宏观数据和信息,如体温、血压、身体扫描图像。例如,检测癌症这类重大疾病,现在常用的每种诊断仪器大多是基于影像技术的设备,如X射线、CT扫描或核磁共振(NMR)成像技术。当这些诊断设备组合使用时,对疾病的诊断在不同程度上是有用的。然而,当这些设备各自单独使用时,都不能在重大疾病发病的早期进行准确的、可信的、高效的、经济的检测。另外,很多这些现有诊断设备体型较大且具有侵入性,如X射线、CT扫描或核磁共振(NMR)成像技术。

[0003] 即使最近涌现出了基于基因检测的新技术,它也通常依赖于单一的诊断技术,不能对重大疾病进行全面的、可靠的、准确的、可信的、经济的检测。近年来,人们在将纳米技术应用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等人在美国专利号6,330,885中提到的利用MEMS传感器检测生物物质的增生。

[0004] 总之,到目前为止,大多数上述技术局限于单一的传感技术,使用相对结构简单、大尺寸且功能有限、缺乏灵敏度与特异性的系统。而且,现有这些技术需要用多种设备一起进行多次检测。这些会增加费用并影响灵敏度和特异性。

[0005] 这些缺点需要全新的解决方法来克服,即提供一种集成多种技术的检测仪并以较低的成本在疾病的早期带来高精度、高灵敏度、高特异性、高效率、非侵入性、实用的、简单的、快速的检测。

发明内容

[0006] 本发明一般涉及用于检测疾病的新技术,在一种设备中收集、处理或分析多种不同类别的生物信息。

[0007] 在传统技术中,通常仅收集一个水平的生物信息(一维),而在该新技术中,可以收集至少两个水平(分类)的信息(七维或七个因子交互)。与通常关注一个参数或一个水平的传统技术(例如,蛋白质水平的生物标记物)相比,在该新技术中收集的信号和信息可以以多种形式收集,并非线性扩增。另外还有2因素和3因素相互作用可以被收集和分析,这可能在其他技术中缺失,因为它们通常仅测量一种类型的生物信息。

[0008] 这项新技术可用于癌症筛查,协助诊断,预测和跟踪测试,具有更高的灵敏度和特

异性,早期检测癌症的能力,检测超过10种癌症的能力,成本效益高,并且没有副作用。

[0009] 该新技术提供了传统技术无法实现的几个优点:(1)在一次测试中检测超过10种癌症类型的能力,包括一些其它体外测试无法检测到的癌症类型(例如:食道癌、脑癌),覆盖了所有癌症发病率的80%以上;(2)能够进行早期癌症检测;(3)高灵敏度和特异性(超过10种癌症的75%~90%);(4)无副作用;(5)高速,无需人工干预的全自动操作;(6)包括炎症的癌症组与非癌症组之间的统计学差异-显著降低假阳性(特异性较高);(7)过程简单,空腹血液检测与非空腹血液检测无差别,(8)成本效益高。

[0010] 因此,本发明的一个方面提供了一种用于检测生物体内疾病的存在或监测疾病进展的仪器。生物体可以是哺乳动物的血液样本,尿液样本或汗液样本。一种用于检测生物体内疾病的存在或监测疾病进展的仪器,包括生物体流过的腔室,以及至少一个部分或完全放置在腔室中的检测传感器;其中从由化学成分,细胞分类,分子分类及其任何组合组成的组中选择至少两种类型的关于生物体的信息,由检测传感器检测并收集用于分析以确定疾病是否可能存在于生物体或确定疾病的状态,因此提供连续确定或监测疾病进展的能力。

[0011] 在某些实施例中,检测传感器检测从由化学成分,细胞分类,分子分类,及其任何组合组成的组中选择至少一个;以及收集检测信息以分析疾病是否可能存在于生物体。

[0012] 化学成分的实例包括蛋白质(例如糖基蛋白(sugarbasedprotein),胚胎蛋白质,基于蛋白质的抗原(protein-based antigen)和碳水化合物抗原)。分子分类的实例包括DNA,RNA或生物标志物。

[0013] 如本文所用,术语“生物标志物”指某些疾病状态的严重性或存在的可测量指示物,但更通常的,生物标志物是可用作特定疾病状态或某些其它生理状态的指示物的任何物质。生物标志物可以是引入生物体中的物质,作为检查器官功能或健康的其它方面的手段。例如,氯化铷用于评估心肌灌注的同位素标记。它也可以是检测表明特定疾病状态的物质,例如,抗体的存在可能表明感染。更具体地,生物标志物指示蛋白质的表达或状态的变化,其与疾病的风险或进展相关,或与疾病对给定治疗的易感性相关。生物标志物可以是特定细胞,分子或基因,基因产物,酶或激素。

[0014] 细胞分类的实例包括循环肿瘤细胞,细胞表面特性,细胞信号传导特性或细胞几何特性。

[0015] 在某些实施例中,化学成分,细胞分类或分子分类包括生物体在细胞微观水平的性质,所述生物体在细胞微观水平的性质从由热学,光学,声学,生物学,化学,物理化学,机电学,电化学,电化学机械学,生物物理学,生物化学,生物机械学,生物电学,生物物理化学,生物电学物理学,生物机电学,生物电化学,生物化学机械学,生物电学物理化学,生物电学物理机械学,生物电化学机械学,物理学,电学,磁学,电磁学和机械学性质组成的组中选择。热学性质为温度或振动频率;光学性质包括光吸收,光传输,光的反射,光电性能,亮度,或荧光发射;辐射性质包括辐射发射,放射性材料的触发信号,或者放射性材料探测的信息;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,反应速率,氧气浓度,氧气消耗率,离子强度,催化行为,触发增强的信号响应的化学添加剂,生物化学添加剂,生物添加剂,提高检测灵敏度的化学物质,生物化学物质,提高检测灵敏度的生物添加剂,或键合强度;物理性质包括密度,形状,体积,或表面积;电学性质是表面电荷,表面电位,静息电位,电流,电场分布,表面电荷分布,细胞电子性质,细胞表面电子

性质,电子性质的动态变化,细胞电子性质的动态变化,细胞表面电子性质的动态变化,表面电子性质的动态变化,细胞膜的电子性质,膜表面电子性质的动态变化,细胞膜电子性质的动态变化,电偶极子,电四极子,电信号、电流、电容的振荡,三维电气或电荷云分布,染色体DNA端粒电性能,电容或阻抗;生物学性质包括表面形状,表面积,表面电荷,表面生物学特性,表面化学性质,pH值,电解质,离子强度,电阻率,细胞浓度,或溶液的生物,电气,物理或化学性质;声学性质包括频率,声波的速度,音频和强度频谱分布,声强,声学吸收,或声共振;机械性质包括内部压力,硬度,流速,粘度,流体力学特性,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,或可压缩性。

[0016] 可以被检测或监测进展的疾病可以是癌症、炎症性疾病、糖尿病、肺病、心脏病、肝病、胃病、胆道疾病或心血管疾病。癌症的例子包括乳腺癌,肺癌,食道癌,肠癌,血癌相关癌症,肝癌,胃癌,宫颈癌,卵巢癌,直肠癌,结肠癌,鼻咽癌,贲门癌,子宫癌,卵巢癌,胰腺癌,前列腺癌癌症,脑肿瘤或循环肿瘤细胞;炎症性疾病包括寻常痤疮,哮喘,自身免疫性疾病,自身炎症性疾病,乳糜泻,慢性前列腺炎,憩室炎,肾小球肾炎,化脓性汗腺炎,过敏症,炎症性肠病,间质性膀胱炎,中耳炎,盆腔炎,再灌注损伤,风湿热,类风湿关节炎,结节病,移植排斥或四肢炎;肺病包括哮喘,慢性阻塞性肺病,慢性支气管炎,肺气肿,急性支气管炎,囊性纤维化,肺炎,肺结核,肺水肿,急性呼吸窘迫综合征,尘肺病,间质性肺病,肺栓塞或肺动脉高压;糖尿病包括1型糖尿病,2型糖尿病或妊娠糖尿病;心脏病包括冠状动脉疾病,心脏扩大(心脏扩大),心脏病发作,心律不齐,心房颤动,心律紊乱,心脏瓣膜病,心源性猝死,先天性心脏病,心肌病(心肌病),扩张型心肌病,肥厚性心肌病,限制性心肌病,心包炎,心包积液,马凡综合征或心脏杂音;肝病包括片吸虫病,肝炎,酒精性肝病,脂肪肝病(肝脂肪变性),遗传性疾病,吉尔伯特综合征,肝硬化,原发性胆汁性肝硬化,原发性硬化性胆管炎或布加综合征;胃病包括胃炎,胃息肉,胃溃疡,胃良性肿瘤,急性胃粘膜病变,胃窦炎或胃间质瘤;胆道疾病包括胆管结石,胆囊结石,胆囊炎,胆管扩张,胆管炎或胆囊息肉;心血管疾病包括冠状动脉疾病,外周动脉疾病,脑血管疾病,肾动脉狭窄,主动脉瘤,心肌病,高血压性心脏病,心力衰竭,肺心病,心律失常,心内膜炎,炎症性心脏扩大,心肌炎,心脏瓣膜病,先天性心脏病,风湿性心脏病,冠状动脉疾病,外周动脉疾病,脑血管疾病或肾动脉狭窄。

[0017] 在某些实施例中,该仪器可以进一步包括传感器,传感器的一部分位于腔室内,并且能够检测生物体在微观水平上的性质。

[0018] 在某些实施例中,该仪器可以进一步包括一个读取电路,读取电路与至少一个传感器相连,并且将数据从传感器传输至一个记录器件。

[0019] 读取电路与传感器之间的连接形式可以是数字,模拟,光学,热学,压电,压光电,压电光电,光-电,电-热,光热,电学,电磁,机电或机械的。

[0020] 传感器位于腔室的内表面。

[0021] 在某些其它实施例中,每个传感器都独立地是热学、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、电光学、生物电光学、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、力学、压电电学、压电光电学、压光电学、压电光学、生物电学、生物标志物、电学、磁学、电磁学、图像或辐射传感器。比如,热学传感器包括电阻温度微

传感器、微热电偶、热二极管和热晶体管、和一个表面声波(SAW)的温度传感器;图像传感器包括电荷耦合器件(CCD)或CMOS图像传感器(CIS);辐射传感器包括光电导器件、光伏器件、热电电气器件或微型天线;力学传感器包括压力微传感器、微加速度计、流量计、粘度测量工具或微陀螺测试仪;磁传感器包括磁-电偶微传感器、磁阻传感器、磁二极管或磁-晶体管;生化传感器包括电导器件、生物标志物、附着在探针结构或电位器件的生物标志物。

[0022] 在某些实施例中,至少一个传感器是探测传感器,可以向生物样品施加探测或干扰信号。

[0023] 在某些实施例中,除了探测传感器,有至少另一个传感器是检测传感器,可从施加了探测或干扰信号后的生物样品检测到回馈信号。

[0024] 在某些实施例中,腔室的长度范围从1微米至50,000微米、从1微米至15,000微米、从1微米至10,000微米、从1.5微米至5000微米、或从3微米到1000微米。另一方面,腔室的宽度或高度范围从0.1微米至100微米、从0.1微米至25微米、从1微米至15微米,或从1.2微米至10微米。

[0025] 在某些实施例中,该仪器包括至少四个传感器,其位于腔室的内表面的一侧、相对两侧或四个侧面上。例如,微型柱内两个传感器的间距范围从0.1微米到500微米、从0.1微米至50微米、从1微米至100微米、从2.5微米到100微米、或从5微米到250微米;至少一个面板包括至少两个传感器,传感器被布置成至少两个阵列,每个阵列由至少一个微型柱内的微传感器隔开;或至少一个传感器阵列包括两个或更多传感器。

[0026] 在某些实施例中,分拣单元或检测单元还包括一个应用程序用集成电路芯片,其通过内部键合到或被集成于一个面板或微型柱。

[0027] 在某些实施例中,分拣单元或检测单元还包括:存储单元、逻辑处理单元、光学器件、图像器件、相机、观测平台、声学探测器、压电检测器、压电光电检测器、电-光检测器、电-热检测器、生物电检测器、生物标志物的检测器、生化检测器、化学传感器、热检测器、离子发射检测器、光检测器、X射线检测器、辐射材料检测器、电学检测器或热记录器,其中每个集成于一个面板或微型柱。

[0028] 在某些实施例中,一个信号包含与疾病的位置相关的信息或疾病在生物体的来源中存在的位置。

[0029] 在某些实施例中,一个信号包含与疾病的发生或类型有关的信息。

[0030] 该仪器能够同时检测至少两种疾病的存在或确定疾病的状态或进展。

[0031] 另一方面,本发明提供一种用于检测生物体内疾病的存在或进展的方法,包括检测从由生物体的化学成分、细胞分类、分子分类及其任何组合组成的组中选择的至少两种类型的信息,并分析所收集的信息以确定生物体可能存在的疾病或疾病的状态或疾病的进展。比如疾病为癌症,炎症性疾病,糖尿病,肺病,心脏病,肝病,胃病,胆道疾病或心血管疾病。尤其癌症包括乳腺癌,肺癌,食道癌,肠癌,血癌相关癌症,肝癌,胃癌,宫颈癌,卵巢癌,直肠癌,结肠癌,鼻咽癌,贲门癌,子宫癌,卵巢癌,胰腺癌,前列腺癌癌症,脑肿瘤或循环肿瘤细胞;炎症性疾病包括寻常痤疮,哮喘,自身免疫性疾病,自身炎症性疾病,乳糜泻,慢性前列腺炎,憩室炎,肾小球肾炎,化脓性汗腺炎,过敏症,炎症性肠病,间质性膀胱炎,中耳炎,盆腔炎,再灌注损伤,风湿热,类风湿关节炎,结节病,移植排斥或四肢炎;肺病包括哮喘,慢性阻塞性肺病,慢性支气管炎,肺气肿,急性支气管炎,囊性纤维化,肺炎,肺结核,肺

水肿,急性呼吸窘迫综合征,尘肺病,间质性肺病,肺栓塞或肺动脉高压;糖尿病包括1型糖尿病,2型糖尿病或妊娠糖尿病;心脏病包括冠状动脉疾病,心脏扩大(心脏扩大),心脏病发作,心律不齐,心房颤动,心律紊乱,心脏瓣膜病,心源性猝死,先天性心脏病,心肌病(心肌病),扩张型心肌病,肥厚性心肌病,限制性心肌病,心包炎,心包积液,马凡综合征或心脏杂音;肝病包括片吸虫病,肝炎,酒精性肝病,脂肪肝病(肝脂肪变性),遗传性疾病,吉尔伯特综合征,肝硬化,原发性胆汁性肝硬化,原发性硬化性胆管炎或布加综合征;胃病包括胃炎,胃息肉,胃溃疡,胃良性肿瘤,急性胃粘膜病变,胃窦炎或胃间质瘤;胆道疾病包括胆管结石,胆囊结石,胆囊炎,胆管扩张,胆管炎或胆囊息肉;心血管疾病包括冠状动脉疾病,外周动脉疾病,脑血管疾病,肾动脉狭窄,主动脉瘤,心肌病,高血压性心脏病,心力衰竭,肺心病,心律失常,心内膜炎,炎症性心脏扩大,心肌炎,心脏瓣膜病,先天性心脏病,风湿性心脏病,冠状动脉疾病,外周动脉疾病,脑血管疾病或肾动脉狭窄。

[0032] 生物体可以是细胞、器官或组织的样本、DNA、RNA、病毒、或蛋白质。例如,细胞是循环肿瘤细胞或癌细胞,例如,乳腺癌、肺癌、食管癌、宫颈癌、卵巢癌、直肠癌、结肠癌、鼻咽癌、贲门癌、子宫癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、脑肿瘤。肠癌、与血液有关的癌症、肝癌、胃癌或循环肿瘤细胞。在某些实施例中,生物体包含在介质中,并被传送到第一单元内部通道。

[0033] 在另一方面,本发明提供一种用于检测生物体内疾病的存在或进展的方法,包括测试生物体中的至少两种类型的信息,其中至少两种类型的信息中的一种指示疾病的存在或状态的进展,而另一种类型的信息指示疾病的位置。

[0034] 在某些实施例中,信息在两个水平上各自包括蛋白质水平信息,分子水平信息,细胞水平信息,遗传水平信息或其任何组合。

[0035] 在另一方面,本发明提供一种用于检测生物体内疾病的存在或进展的方法,包括测量至少一个与蛋白质,细胞,分子或遗传水平的性质相关的参数。

[0036] 例如,性质选自生物体的热学,光学,声学,生物学,化学,物理化学,机电学,电化学,电化学机械学,生物物理学,生物化学,生物机械学,生物电学,生物物理化学,生物电学物理学,生物机电学,生物电化学,生物化学机械学,生物电学物理化学,生物电学物理机械学,生物电化学机械学,物理学,电学,磁学,电磁学或机械学性质。具体来说,例如热学性质为温度或振动频率;光学性质包括光吸收,光传输,光的反射,光电性能,亮度,或荧光发射;辐射性质包括辐射发射,放射性材料的触发信号,或者放射性材料探测的信息;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,反应速率,氧气浓度,氧气消耗率,离子强度,催化行为,触发增强的信号响应的化学添加剂,生物化学添加剂,生物添加剂,提高检测灵敏度的化学物质,生物化学物质,提高检测灵敏度的生物添加剂,或键合强度;物理性质包括密度,形状,体积,或表面积;电学性质是表面电荷,表面电位,静息电位,电流,电场分布,表面电荷分布,细胞电子性质,细胞表面电子性质,电子性质的动态变化,细胞电子性质的动态变化,细胞表面电子性质的动态变化,表面电子性质的动态变化,细胞膜的电子性质,膜表面电子性质的动态变化,细胞膜电子性质的动态变化,电偶极子,电四极子,电信号、电流、电容的振荡,三维电气或电荷云分布,染色体DNA端粒电性能,电容或阻抗;生物学性质包括表面形状,表面积,表面电荷,表面生物学特性,表面化学性质,pH值,电解质,离子强度,电阻率,细胞浓度,或溶液的生物,电气,物理或化学性质;声

学性质包括频率,声波的速度,音频和强度频谱分布,声强,声学吸收,或声共振;机械性质包括内部压力,硬度,流速,粘度,流体力学特性,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,或可压缩性。

[0037] 在某些实施例中,参数可以同时与至少两个水平的信息相关,每个水平的信息独立地从化学组成,细胞分类,分子分类,遗传分类及其任何组合组成的组中选择。

[0038] 比如,参数是至少两个水平的信息的函数,每个水平的信息独立地从由化学组成,细胞分类,分子分类,遗传分类及其任何组合组成的组中选择。

[0039] 在某些实施例中,至少两个水平的信息彼此相互作用以放大生物体的测量参数。

[0040] 比如,测量参数包括一个在蛋白质水平,细胞水平,分子水平,或基因水平的性质。

[0041] 另一个方面,本发明提供了一种用于检测生物体内疾病的存在或监测疾病进展的方法,包括针对至少两个不同水平的信息测试生物体的至少两个参数,处理至少两个不同水平的信息以产生一个新的参数,新参数的信号强度强于至少两个水平的信息的信号强度的总和。

[0042] 在某些实施例中,至少两个水平参数包括从由生物体的化学组成,细胞分类,分子分类及其任何组合组成的组中选择的信息。比如,一个测试参数包括两个生物水平的信息,并且其信号强度大于测试参数的两个信号强度的总和,每个信号包含两个生物水平中的一个。再比如,一个信号包含与疾病的位置相关的信息或疾病存在于生物体中的地方。再如,一个信号包含与疾病的存在或类型有关的信息。

[0043] 本发明又提供一种用于检测生物体内疾病的存在或监测疾病进展的方法,包括测试一个包括至少两个水平信号的参数,其中测试参数的信号强度大于至少两个水平信号的强度之和。

[0044] 在某些实施例中,至少两个水平参数包括从由生物体的化学组成,细胞分类,分子分类及其任何组合组成的组中选择的信息。

[0045] 如本文所用,术语“或”,是指既包括“和”也包括“或”。它可以与“和/或”互换。

[0046] 如本文所用,单数名词包含复数的含义。例如,微型器件可以是一个单一的微型器件或多个微器件。

[0047] 如本文所用,术语“图案化”指将材料成形为某种物理形式或图案,包括平面(在这种情况下,“图案化”也意味着“平面化”)。

[0048] 如本文所用,术语“生物兼容性材料”,是指材料与生物体或生物体组织的接口接触且当紧密接触时具有一定功能。当生物兼容性材料用作涂料时,它可以减少生物体器官或组织对涂层内部材料的小不良反应,例如,减轻甚至消除生物体器官或组织的排斥反应。如本文所用,生物兼容性材料包括合成材料和天然材料。合成材料通常包括生物兼容性的聚合物,由合成或天然原料制成,而天然存在的生物兼容性材料包括,例如,蛋白质或组织。

[0049] 如本文所用,用于分析、检测或诊断的术语“生物体”或“生物样本”是指主体用于疾病检测仪分析的样品。它可以是单个细胞、单个的生物分子(例如DNA, RNA、蛋白质)、单个的生物体(例如,单个细胞或病毒)、其它任何足够小的单元或基本的生物成分或具有疾病或紊乱的生物体的器官或组织样本。

[0050] 如本文所用,术语“疾病”可与术语“紊乱”互换,通常是指生物体(例如,哺乳动物或生物物种)的任何异常的微观性质或状况(例如,健康状况)。

[0051] 如本文所用,术语“生物体”通常是指哺乳动物,例如人。

[0052] 如本文所用,术语“微观水平”是指通过本发明的疾病检测仪器分析的受试者具有微观性质并且可以是单个细胞,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),以及其他足够小的单位或基本的生物成分。

[0053] 如本文所用,“仪器”或“微器件”或“微型器件”可以是任何复杂性质,形状的材料集合。这个词具有普遍意义,可以是单一材料或是非常复杂的仪器,该仪器包括多种材料,多个子单元,具有多种功能。本发明的复杂性可以从具有特定性质的非常小的单粒子延伸至非常复杂的具有各种功能的单元。例如,一个简单的微器件可以是一个直径100埃的具有特定硬度,特定表面电荷,表面吸附了特定有机化学物的小球。一个更复杂的微型器件可以是1毫米的器件,带有传感器,简单计算器,存储单元,逻辑单元,微刀。前面所述的粒子可以通过气相或胶体沉淀工艺形成,而带有各种复杂组件的器件可以采用不同的集成电路制造工艺制造。在某些位置,微型器件、微器件代表子单元。

[0054] 如本文所用,术语“参数”是指待检测的生物体的特定检测目标(例如,微观水平的性质,物理性质如硬度,粘度,电流或电压,或化学性质如pH值),可以包括微观水平性质。

[0055] 如本文所用,术语“水平”是指待检测的生物体的化学组合物(包括生物化学组合物,例如蛋白质;遗传物质,例如DNA和RNA),细胞分类或分子分类。

[0056] 如本文所用的,术语“组分”是指上述水平的下级或构建块。例如,蛋白质水平可包括如 α -胎蛋白或糖蛋白的组分;并且细胞分类的水平可以包括如表面电压和膜组成的组分。

[0057] 如本文所使用的,如果没有具体定义,“通道”或“腔室”可以是单元间通道或单元内通道。

[0058] 仪器可以检测的生物体包括,例如,血液,尿液,唾液,眼泪,和汗水。检测结果可以显示生物体患病或可能患病(例如,在疾病早期阶段)。

[0059] 如本文所用,术语“吸收”,通常是指表面和吸收材料(能够被表面吸收的材料)之间的物理连接。另一方面,“吸收”通常意味着两者之间通过强大的化学键结合。这些性质对于本发明是非常重要的,因为它们可以有效地用于特定微器件在微观水平的检测。

[0060] 如本文所用,术语“接触”(如“第一微器件与生物实体接触”)包括“直接”(或物理)接触和“非直接接触”(或间接的或非物理的)接触。当两个物体处于“直接”接触时,在两个物体的接触点一般没有可测量的空间或距离;而当它们处于“间接”接触时,在两个物体的接触点之间存在可测量的空间或距离。

[0061] 如本文所使用的,术语“探测(probe)”或“探测(probing)”,除了其词典意义之外,可以意指向生物体施加一个信号(例如,声学,光学,磁学,化学,电学,电磁学,生物化学,生物物理或热信号),从而刺激生物体,使其具有某种内在的响应。

[0062] 如本文所用,术语“热学性质”是指温度,凝固点,熔点,蒸发温度,玻璃化转变温度或热导率。

[0063] 如本文所用,术语“光学性质”是指反射,光吸收,光散射,波长依赖性质,色彩,光泽,亮度,闪烁或分散。

[0064] 如本文所用,术语“电学性质”是指待分析的生物体的表面电荷,表面电位,电场,电荷分布,电场分布,静息电位,动作电位或阻抗。

- [0065] 如本文所用,术语“磁性”是指抗磁性,顺磁性或铁磁性。
- [0066] 如本文所用,术语“电磁性质”是指具有电和磁尺寸的特性。
- [0067] 如本文所使用的,术语“声学性质”是指影响回声质量的特定结构的特征。通常可以通过吸声系数来测量参见,例如,美国专利号3,915,016,决定材料声学性质的方法;T.J.Cox等,《Acoustic Absorbers and Diffusers》,2004,Spon出版社。
- [0068] 如本文所用,术语“生物学性质”通常包括生物体的化学和物理性质。
- [0069] 如本文所用,术语“化学性质”是指生物样品中的pH值,电离强度或键合强度。
- [0070] 如本文所使用的,术语“物理性质”是指给定时间内的任一时刻可测量的描述物理系统状态的性质。生物样品的物理性质可能包括,但不限于吸收,反射率,面积,脆性,沸点,电容,颜色,浓度,密度,介电常数,电荷,导电性,电阻抗,电场,电势,辐射,流速,流动性,频率,电感,固有阻抗,强度,照度,亮度,光泽,柔韧性,磁场,磁通量,质量,熔点,动量,磁导率,介电常数,压力,辐射,溶解度,比热,强度,温度,张力,热传导系数,流量,速度,粘度,体积,表面积,形状,和波阻抗。
- [0071] 如本文所用,术语“机械性质”是指生物样品的强度,硬度,流速,粘度,韧性,弹性,可塑性,脆性,延展性,剪切强度,伸长强度,断裂应力或粘附性。
- [0072] 如本文所用,术语“干扰信号”和“探测信号”、“刺激信号”具有相同的含义。
- [0073] 如本文所用,术语“干扰单元”和“探测单元”、“刺激单元”具有相同的含义。
- [0074] 如本文所用,术语“导电材料”(或其等效的“导体”)是带有可移动电荷的材料。导电材料可以是金属(例如,铜,银或金)或非金属(例如,石墨,盐溶液,等离子体或导电聚合物)。金属导体,如铜或铝,可移动的带电粒子是电子(参见导电)。正电荷也可以以晶格中缺少电子的原子的形式移动(称为空穴),或者以离子的形式移动,例如在电池的电解质中。
- [0075] 如本文所用,术语“电绝缘材料”(也称为“绝缘体”或“电介质”)是指阻挡电流流动的材料。绝缘材料具有与原子紧密结合的价电子。电绝缘材料的实例包括玻璃或有机聚合物(例如,橡胶,塑料或特氟隆)。
- [0076] 如本文所用,术语“半导体”(也称为“半导体材料”)是指由于电子流动而具有导电性的材料(与离子导电相反),其大小介于导体和绝缘体之间。无机半导体的实例包括硅,硅基材料和锗。有机半导体的实例包括多环芳烃化合物五苯,葱和红荧烯等芳族烃;聚合物有机半导体,如聚(3-己基噻吩),聚(对苯乙炔),聚乙炔及其衍生物。半导体材料可以是结晶固体(例如硅),无定形体(如氢化无定形硅和各种比例的二碲,硒和碲的混合物),或甚至是液体。
- [0077] 如本文所用,术语“生物材料”具有与本领域技术人员所理解的“生物材料”相同的含义。在不限制其含义的情况下,生物学材料或生物材料通常天然生成的或在实验室里通过化学手段利用有机(例如有机小分子或聚合物)或无机化合物(金属化合物或陶瓷)合成的物质。它们常常用于医疗领域,用于组成整个或部分生物体结构,或制成能够执行,增强或替代某些本能功能的医疗器件。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髌关节。这些生物材料可以用于日常的牙科,手术以及药物运输。例如,可以将浸渍过某种药物的结构放置于人体内,以使药物达到缓释的效果。生物材料也可以是移植材料如自体移植,同种异体移植,异种移植。所有已发现的其它医学或生物医学领域应用中的材料也可以用于本发明。

[0078] 如本文所用,术语“微电子技术或工艺”通常包括用于制造微电子和光电子器件的技术或工艺。示例包括光刻,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,薄膜沉积,清洗,直写,抛光,平坦化(例如,通过化学机械抛光),外延生长,金属化,工艺集成,模拟或其任何组合。关于微电子技术或工艺的更多描述详见以下参考数据,Jaeger的《微电子制造简介》,Prentice Hall出版社,2002第一版;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年第一版;上述这些内容都作为本文的引用。

[0079] 如本文所用,术语“选择性”是指如“微电子工艺过程中材料B对材料A的选择性”,是指工艺过程中对材料B的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的作用更明显(例如,去除材料B的速率比去除材料A的速率大,那么在相同时间去除材料B的量要比材料A多)。

[0080] 如本文所用,术语“碳纳米管”通常是指具有圆柱形纳米结构的碳的同素异形体。更多描述详见P.J.F.Harris的《碳纳米管科学》,剑桥大学出版社,2009。

[0081] 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,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发明提出的新技术将能够对生物样品CTC进行全方位性质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

[0082] 图1(a)示出了一系列传统检测仪,其中每种都依赖于单一检测技术。图1(b)和图1(c)所示为本发明涉及的检测仪,集成了多个子单元。

[0083] 图2是本发明涉及的检测仪的示意图,它包括多个子单元,输送系统和中央处理系统。

[0084] 图3是本发明涉及的检测仪的透视图,生物样品位于检测仪内并且流过检测仪才能检测。

[0085] 图4示出了本发明涉及的检测仪的两个平板,每个平板上制备一个或多个检测或探测单元。

[0086] 图5是本发明涉及的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,包括依赖时间的或动态信息。

[0087] 图6是本发明提供的检测仪包括的一系列新微观探针的透视图,微探针用于检测生物样品(例如细胞)的多种电磁状态、配置或其它性质。

[0088] 图7是本发明涉及的检测仪内部新型四点探针的透视图,用于检测生物样品(例如一个细胞)的微弱电信号。

[0089] 图8所示为流体输送系统,是检测仪的预处理部件,它能够以一定的压力和速度向器件注入样品或辅助材料。

- [0090] 图9所示为本发明涉及的疾病检测仪中的微器件是如何在微观水平与生物样品建立通信,探测,检测或可选地处理和修饰生物体的。
- [0091] 图10所示的另一种微器件或子单元,带有多个光学传感器并能够检测生物体的光学性质。
- [0092] 图11所示的另一种微器件或子单元,能够根据生物样品的几何尺寸进行区分,并分别检测其性质。
- [0093] 图12所示的微器件或子单元能够检测生物体的声学性质。
- [0094] 图13所示的微器件或子单元能够检测生物体的内部压力。
- [0095] 图14所示的微器件或子单元,在一对探针之间具有凹槽,位于通道的底部和顶部。
- [0096] 图15所示的另一种微器件或子单元带有和图14形状不同的凹槽。
- [0097] 图16所示的微器件或子单元具有阶梯通道结构。
- [0098] 图17所示的微器件或子单元带有一套热学仪表。
- [0099] 图18所示的微器件或子单元包括管道内含有DNA的碳纳米管。
- [0100] 图19所示的微器件或子单元集成了检测器件和光学传感器。
- [0101] 图20所示的本发明涉及的集成检测仪包括检测器件和逻辑电路。
- [0102] 图21所示的微器件或子单元集成了检测器件和过滤器件。
- [0103] 图22所示的本发明涉及的检测仪是如何用于检测DNA几何参数的。
- [0104] 图23所示的检测仪的制造工艺,通过覆盖沟槽的顶部来实现通道。
- [0105] 图24展示了子单元检测生物样品的示意图。
- [0106] 图25所示为样品过滤单元。
- [0107] 图26所示为另一种样品过滤单元。
- [0108] 图27所示为本发明涉及的检测仪的预处理单元示意图。
- [0109] 图28所示为本发明涉及的检测仪的信息处理单元示意图。
- [0110] 图29所示为多个信号的迭加消除了噪声增大了信噪比。
- [0111] 图30所示为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。
- [0112] 图31展示了用本发明涉及的疾病检测仪检测生物体的流程。
- [0113] 图32展示了另一种检测流程,将患病样品和健康样品分离并将患病样品输运用于进一步测试。
- [0114] 图33展示了生物检测器件阵列,由一系列检测器件组成一台检测仪。
- [0115] 图34所示为本发明涉及的疾病检测仪的另一实施例,包括器件的入口和出口,以及用于生物样品流过的通道,检测器件沿着通道的墙壁排列。
- [0116] 图35所示为本发明涉及的已封装好待用的检测仪的实例。
- [0117] 图36所示为本发明涉及的已封装好待用的另一个检测仪的实例。
- [0118] 图37所示为本发明涉及的已封装好待用的另一个检测仪的实例。
- [0119] 图38所示为本发明涉及的带有通道(沟槽)和微传感器阵列的检测仪。
- [0120] 图39所示为本发明涉及的包含多个子器件的检测仪。
- [0121] 图40所示为本发明涉及的检测仪的一个例子,它包括一个带I/O口焊盘的专用集成电路(ASIC)芯片。

[0122] 图41是本发明涉及的检测仪的基本原理图,它通过非显而易见的方式将各种预筛选和检测结合起来实现功能。

[0123] 图42所示为生物体可以流入的通道的剖面视图和外部视图。

[0124] 图43所示为本发明涉及的检测仪中被测生物体流过通道的过程,其中沿着通道排列着探测器。

[0125] 图44所示为带有一个或两个分拣单元的检测仪。

[0126] 图45所示为本发明涉及的检测仪带有许多同时制备在相同芯片上的特定结构。

[0127] 图46所示为本发明涉及的另一检测仪器,用于分拣,筛选,分离,探测和检测病变生物体,其中特定的组件或多种组件通过中间通道与中间腔体连接起到广泛的作用。

[0128] 图47所示为和多个孤立的检测仪相比,本发明涉及的检测仪集成了多个具有多种功能和技术的子单元,或是一个显著减少了体积或尺寸的集成检测仪,由于集成检测仪内的硬件为常规硬件(例如,样本处理单元,样本检测单元,数据分析单元,显示输出单元,打印机,等),因此成本较低。

[0129] 图48所示为当具有多种功能和技术的多个子单元集成为一台检测仪时,功能更加多样化,检测功能,灵敏度,检测灵活性得到增强,并且减小体积和降低成本,许多通用设施可以共享,如输入硬件,输出硬件,样本处理单元,样本检测单元,数据分析单元和数据显示单元。

[0130] 图49展示了在器件中收集并在新技术中处理的一系列不同分类的生物信息。

[0131] 图50展示了这种新技术中的测量信息,包括蛋白质,细胞和分子水平信息,或它们的组合。

[0132] 图51展示了来自不同生物分类的信号可以相互作用,组合,和/或放大以增强该新技术中的信号。

[0133] 图52展示了该新技术中检测到的信号作为癌细胞浓度的函数。信号随着癌细胞数量的增加而增加。

[0134] 图53展示了该新技术中检测到的信号作为生物标记物水平的函数。信号随着生物标记物水平的增加而增加。

[0135] 图54展示了与用于肝癌的传统生物标志物(AFP)相比这种新技术的优点。使用58例确诊的肝癌样本,该新技术的灵敏度为79.3%,而AFP的灵敏度为55.9%。

[0136] 图55展示了在添加分子水平反应引发剂之前和之后检测到的信号CDA的结果。

[0137] 图56展示了通过本发明测试的实际样品的数量以及通过这些测试实现或显示的意想不到的结果。

[0138] 图57展示了本发明的多水平检测系统的检测结果。

[0139] 图58展示了对照组,非癌症疾病组和癌症组的CDA值。

具体实施方式

[0140] 本发明一方面,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、组织或细胞)疾病检测仪器。每个检测仪包括输送系统,至少两个子单元,可选地,中央控制系统。每个子单元至少能够检测生物样品的一种微观性质。因此,本发明涉及的检测仪能够检测生物样品的不同参数,能够进行准确率高,灵敏度高,特异性好,效率高,非侵入性,实用

性高,结论明确,检测速度快,成本低的疾病早期检测。另外,本发明涉及的检测仪还有一些主要优点,例如,降低了有效占用空间(例如,定义为单位空间的功能),降低了医疗器件的空间,降低了整体成本,利用一个器件提供结论和有效的诊断。

[0141] 输送系统是一套流体输送系统。通过施加恒定压力,将微观的生物样品输运到检测仪的一个或多个特定子单元。

[0142] 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。例如,检测仪进一步包括中央处理系统,用于控制生物物质向一个或多个子单元的输运以及读取和分析来每个子单元的检测数据。中央处理器包括控制电路,寻址单元,放大电路(如锁相放大器),逻辑处理电路,存储单元,应用程序特定的芯片,信号发射器,信号接收器,传感器。

[0143] 在某些实施例中,流体输送系统包括压力发生器,压力调节阀,节流阀,压力表以及其它配套部件。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;根据压力表回馈的节流阀的压力值调整压力至目标值。

[0144] 用于输送的生物流体可以是用于疾病检测的生物样品也可以是其它物质。在某些情况下用于输送的可以是液体样品(如血液或淋巴)。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太小时,压力调解器会将压力调整到可接受的水平。

[0145] 可选地,检测仪带有一种或多种附加特性和结构,每种都能够输运第二液体溶液,该第二液体溶液含有酶,蛋白质,氧化剂,还原剂,催化剂,放射性成分,光学发光成分或离子成分中的至少一种;第二液体可以在分离生物样品前或分离同时,或检测之前或检测同时加入或输运至被测生物样品中,从而增加检测仪的检测灵敏度。

[0146] 在某些实施例中,中央控制单元还包括前置放大器,锁相放大器,电学仪表,热学仪表,交换矩阵,系统总线,非易挥发性存放装置,随机内存,处理器或使用接口。该接口包括一个传感器,它可以是热学传感器,流量计,光学传感器,声学检测器,电流表,电学传感器,磁学传感器,电磁传感器,PH计,硬度检测传感器,成像器件,照相机,压电电传感器,压电光电池传感器,压电电光电池传感器,光电传感器,电热传感器,生物电传感器,生物标记物传感器,生物化学传感器,化学传感器,离子发射传感器,光检测器,x射线传感器,辐射材料传感器,电传感器,电压表,热传感器,流量计或压电表。

[0147] 在某些实施例中,本发明的检测仪还包括生物接口,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。

[0148] 另一方面,本发明提供一种能够和细胞相互作用的检测仪,包括向细胞发送信号并接收细胞回馈信号的微器件。

[0149] 在某些实施例中,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热学,光学,声学,生物学,化学,机电学,电化学,电学机械,生物化学,生物机械,生物机电,生物电化学,生物电学机械,电学,磁学,电磁学,物理或机械信号,或它们的组合。

[0150] 在某些实施例中,检测仪内的器件或子单元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,这种能量包括但不限于热能,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。

[0151] 在某些实施例中,检测仪内的器件或子单元包括一种存储或向细胞表面或内部释放元素或元素组合的部件,还包括另一种控制元素释放的部件(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及它们的组合物。信号可以是脉冲式的也可以是恒定的,可以以释放的元素或元素组合物的形式,且可以通过液体溶液,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,例如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,或任何结合。

[0152] 在某些实施例中,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,细胞对该信号的回馈可以是振荡元素,化合物,或生物成分的振荡强度。

[0153] 某些实施例中,需要用生物膜包裹器件或子单元,例如以获得和细胞更好的兼容性。

[0154] 在某些实施例中,器件或子单元包括多个组件用于产生发送给细胞的信号,接收细胞回馈信号,分析回馈信号,处理回馈信号,以及器件和细胞的接口。

[0155] 本发明的另一方面是所提出的器件或子单元均包括微过滤器,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性质(如尺寸,形状,或速度),机械性质,电学性质,磁学性质,电磁性质,热性质(例如,温度),光学性质,声学性质,生物学性质,化学性质,电化学性质,生物化学性质,生物电化学性质,生物电机械学性质分离异常细胞。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的入口,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微米到约500微米,或约5微米到约200微米。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。

[0156] 除了通过尺寸等物理性质分离生物样品外,过滤器还可以包含通过其它性质分离生物样品的附加结构和功能,其它性质包括机械性质,电学性质,磁学性质,电磁性质,热性质(例如,温度),光学性质,声学性质,生物学性质,化学性质,电化学性质,生物化学性质,生物电化学性质,电机械学性质。

[0157] 在某些实施例中,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细胞计数器时,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处细胞计数器的时间。

[0158] 本发明的另一方面是提供了制造带有微型沟槽和嵌入到微型沟槽内侧壁的微探针的微器件的方法。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倒置沟槽(见图2(k),2031)连结在一起形成一个封闭的通道(见图2(1),2020)。制造方法包

括化学气相淀积,物理气相淀积,原子层淀积等方法向衬底淀积各种材料;利用包括光刻,蚀刻的方法,将沉积层图案化,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,并启动离子。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,蚀刻)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,蚀刻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。

[0159] 在某些实施例中,所述方法还包括将两个对称(即,镜像)的器件或子器件单元结合形成带有通道的检测器件。通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掩膜上的对准标记来对准。微沟槽的尺寸范围可从约0.1 μm 到500微米左右。

[0160] 另外,该方法还包括用于覆盖微器件沟槽的平板的制造。这种平板可以包含或用硅,锗化硅,二氧化硅,氧化铝,石英,光损耗低的玻璃或其它光学材料制成。其它可选的光学材料包括丙烯酸酯聚合物,银铟铋碲合金,人造翡翠,三硒化二砷,三硫化二砷,氟化钡,CR-39,硒化镉,氯化镉铋,方解石,氟化钙,硫系玻璃,磷化镓,铋碲锗合金,锗,二氧化锗,氢硅氧烷,冰洲石,液晶,氟化钾,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,磷,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,标准白板,制镜合金,开环谐振器,氟化铯,钷铝石榴子石,钷酸钷,氟锆酸盐玻璃,硒化锌和硫化锌。

[0161] 在某些实施例中,该方法还包括将三个或更多个微器件或子器件单元整合成具有通道阵列的增强的器件。

[0162] 本发明的另一方面涉及微器件(包括微探针和微压探针)的一系列新的制造流程,该器件根据生物样品的微观性质进行疾病检测。集成于检测仪的微器件可以作为子单元用于检测生物样品的一种或多种性质。例如,癌细胞可能具有不同于正常细胞的硬度(更硬),密度(密度更大)和弹性。

[0163] 本发明的另一方面涉及细胞间的通信以及在所述的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。

[0164] 本申请的另一个方面是本发明的方法或方法中的测量参数是至少两个水平F(水平1,水平2)的函数,其中水平1可以是生物实体,例如蛋白质,水平2可以是另一个生物实体,如遗传学,其中测量信号强度F(水平1,水平2)大于仅包含水平1信息的f(水平1)的信号和仅包含水平2信息f(水平2)的信号的强度之和:

$$F(\text{水平1,水平2})\text{的信号强度} > f(\text{水平1})\text{的信号强度} + f(\text{水平2})\text{的信号强度}.$$

[0165] 上述新特征和特性可以扩展到测量参数,该参数是包含许多水平F(水平1,水平2,水平3.....水平n)的函数。该创新的一个新且非显而易见的特征是,包含多个生物水平的参数的测量信号在测量信号上协同增强,每个信号仅包含单个生物水平。利用这种方法,可以有效地增强或放大疾病检测中的典型弱检测信号,例如癌症检测(特别是在早期癌症检测中),使得早期疾病检测成为可能并且更有效。

[0166] 为了进一步提高检测能力,采用时间飞行技术,可以在一个检测仪内集成多个微器件形成子单元,其中至少有一个探测微器件和一个感知微器件放在预设位置。探测微器件对被测生物样品施加一个信号(如电压,电荷,电场,激光,热脉冲,离子束或声波),及检测(感知)微器件测量经过一段特定距离和特定时间后来自于生物样品或生物样品的反应。例如,探测微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)后检测(感知)微器件马上检测其表面电荷。

[0167] 本发明涉及的检测仪中的微器件或子器件单元有很多种设计、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、规模化。微器件它们包括,例如,电压比较器,四点探针,计算器,逻辑电路,内存单元,微型铣刀,微锤,微屏蔽器,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。

[0168] 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可行的、经济的。人体细胞典型尺寸是大约10微米。利用最先进的集成电路制造技术,微器件上定义的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生物领域是理想的。

[0169] 对于制造本发明涉及的检测仪的微器件的材料,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)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。其它考虑因素包括成本,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它行业的各个领域。

[0170] 已经在多种类型的癌症上获得了高灵敏度和特异性的良好疾病(癌症和非癌症)检测结果,证明了本发明涉及的检测仪能够检测疾病(例如,癌症),特别是早期检测。实验结果还表明,本发明涉及的检测仪可以用于多种癌症检测,相对现有许多检测仪,这是一种进步。

[0171] 具体地,利用本发明涉及的检测仪的研究已经在多种类型的癌症和非癌症疾病(包括炎症性疾病,糖尿病,肺病,心脏病,肝病,胃病,胆道疾病,或心血管疾病)上进行。在这些研究中,全血样品在获得和/或在0.5-20°C冷藏环境中适当运输/储存后5天内使用。对照组的样品来自健康人,通过具有正常AFP和CEA值(在正常范围内)的健康检查确认。

表1肺部疾病测试的数据

组	样品	性 别 (男	年 龄 范围	平均 年龄	年 龄 中 位	CDA 平 均 值	CDA 中位数	CDA STDE
---	----	------------	-----------	----------	------------	--------------	------------	-------------

			性%)			数	(相关单 位)	(相关单 位)	V (相 关单 位)
CDA	对照	981	54	22- 91	59	61	36.55	36.20	7.18
	肺部疾病	95	71	21 - 90	65	67	45.75	45.66	22.67
	肺病感染	75	67	21 - 85	65	66	45.78	45.83	9.08
	肺炎	14	79	22 - 87	61	63	44.49	45.25	9.21
	慢性阻塞 性肺疾病	4	100	73 - 90	81	81	45.63	43.55	6.56
	结核	2	100	65 - 66	66	66	53.87	53.87	11.92

表2糖尿病测试的数据

组	样品	性 别 (男 性%)	年 龄 范 围	平 均 年 龄	年 龄 中 位 数	CDA 平 均 值 (相关单 位)	CDA 中 位 数 (相 关 单 位)	CDA STDE V (相 关 单 位)	
CDA 相关单 位)	对照	981	54	22 - 91	59	61	36.55	36.20	7.18
	糖尿病	62	55	37 - 86	62	62	44.31	45.01	12.47
	2型糖尿病	39	49	37 - 86	61	62	47.08	46.45	13.34
	不清楚类 型	23	65	43 - 86	63	62	39.62	41.92	9.32

表3心脏病的测试数据

组	样品	性 别 (男 性%)	年 龄 范 围	平 均 年 龄	年 龄 中 位 数	CDA 平 均 值	CDA 中 位 数	CDA STDEV
---	----	-------------------	------------	------------	--------------	--------------	--------------	--------------

			性%)				(相 关 单 位)	(相关单 位)	(相关单 位)
CDA (相关单 位)	对照	981	54	22 - 91	59	61	36.55	36.20	7.18
	心脏病	54	45	21 - 105	73	75	44.24	44.43	11.97
	冠状动脉疾 病	26	38	50 - 94	71	70	41.99	42.70	13.39
	其它心脏病	14	57	61 - 91	76	76	46.88	47.73	6.86
	心脏衰竭	9	44	74 - 105	82	80	48.60	45.41	14.58
	心率失常	5	20	21 - 85	62	70	40.69	44.18	9.11

表4肝病的测试数据

组	样品	性 别 (男 性%)	年 龄 范 围	平 均 年 龄	年 龄 中 位 数	CDA 平 均 值 (相 关 单 位)	CDA 中位数 (相关单 位)	CDA STDEV (相关单 位)	
CDA (相关 单位)	对照	981	54	22 - 91	59	61	36.55	36.20	7.18
	肝病	160	68	24 - 87	55.56	53.50	44.29	44.75	8.32
	硬化	88	78	30 - 87	57.68	55.00	43.68	43.72	8.62
	肝炎	56	63	24 - 76	54.27	52.50	43.32	43.84	7.74

表5胃病的测试数据

组	样品	性 别 (男 性%)	年 龄 范 围	平 均 年 龄	年 龄 中 位 数	CDA 平 均	CDA 中位数	CDA STDEV
---	----	-------------------	------------	------------	-----------------	------------	------------	--------------

			性%)				值 (相关 单位)	(相关单 位)	(相关单 位)
CDA (相关 单位)	对照	981	54	22 - 91	59	61	36.55	36.20	7.18
	胃病	47	60	29 - 89	60.81	63.00	44.24	44.90	9.29
	胃炎	28	61	29 - 89	60.29	62.00	45.16	45.01	9.37
	胃息肉	12	67	33 - 71	61.00	66.00	41.70	44.37	8.17
	胃溃疡	2	50	59 - 79	69.00	69.00	36.76	36.76	11.12

表6描述性统计综述

组		样品	性 别 (男 性%)	年 龄 范围	平均 年龄	年龄中 位数	CDA 平均 值 (相 关单 位)	CDA 中 位数 (相关单 位)	CDA STDEV (相 关单位)
CDA (相 关单位)	对照	981	54	22 - 91	59	61	36.55	36.20	7.18
	肺病	95	71	21 - 90	65	67	45.75	45.66	22.67
	糖尿病	62	55	37 - 86	62	62	44.31	45.01	12.47
	心脏病	54	45	21 - 105	73	75	44.24	44.43	11.97
	肝病	160	68	24 - 87	55.56	53.50	44.29	44.75	8.32
	胃病	47	60	29 - 89	60.81	63.00	44.24	44.90	9.29
	胆道疾病	28	57	21 - 85	60.11	60.50	45.75	46.57	11.82

表7ROC曲线分析结果

组	曲线下的面积 (相关单位)	截止值(相关单位)	灵敏度	特异性
肺病	0.788	41	74.7%	73.9%
糖尿病	0.727	41	72.6%	72.3%
心脏病	0.736	41	74.1%	74.3%
肝病	0.758	41	70.0%	73.8%
胃病	0.740	41	74.5%	74.3%
胆道疾病	0.779	41	82.1%	74.4%

[0172] 使用基于来自研究的测试值,利用计算的算法获得CDA值。CDA值随疾病风险而增加。换句话说,CDA值越高,疾病风险越高。

[0173] 如上表所示,各种疾病的CDA值(中值40)高于对照(健康)组(36左右)。这两组的CDA值的统计分析显示这两组之间的CDA值存在统计学显著差异。因此,上述研究表明,本发明涉及的检测仪和方法能够从对照组中区分一些主要疾病,灵敏度和特异性可能高于现有技术。

[0174] 下面四个部分是对本发明涉及的检测仪举例,该检测仪包括一系列集成了新微器件的子单元。

[0175] 图1(a)示出了一系列传统检测仪,其中每种都依赖于单一检测技术。如图1(a)所示,目前的诊断设备常常局限于单一技术(如X射线或核磁共振仪)。

[0176] 图1(b)和(c)展示了本发明中将多个子单元整合于一体的检测仪。因此,全新的检测仪比传统器件尺寸更小。

[0177] 图2展示了本发明涉及的检测仪,它包括了多个子单元,输送系统和中央控制系统。中央控制系统包括了多个处理单元,处理单元可以是计算机,数据分析单元或显示单元。中央控制系统与各个子单元相互作用,并被其使用。这种共享的流程可有效减少成本,减小检测仪体积。生物样品(如流体样品)可通过输送系统流向各个子单元。输送系统还可以将生物样品运输至一个或多个所学的子单元,实现特定的诊断目的。

[0178] 为了提高检测速度和灵敏度,大量的微型器件可以集成到本发明的单个检测仪中。每个微器件可以是检测仪中的独立的子单元。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。

[0179] 集成了多个微器件的检测仪能够检测生物体的多种性质,而不仅仅是用于疾病诊断的某个单一的性质。各种微器件可代替不同的子单元。图3是本发明的检测仪133的剖面图,检测仪133集成了微器件311,312,313,314和315,内有不同的检测探针,样品211,如血

液样品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性质,如机械性质(如密度,硬度,附着力),热学性质(例如,温度),生物学性质,化学性质(如PH值),物理学性质,声学性质,电学性质(包括表面电荷,表面电位,和阻抗),磁学性质,电磁学性质,和光学性质。

[0180] 需要说明的是,对检测仪表面的优化设计使测试表面积最大化是十分必要的。因为表面积越大,能够放置并同时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。

[0181] 图4是本发明中的疾病检测仪或子单元的透视图。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水平上对样品的一种或多种性质进行检测。

[0182] 本发明的另一方面涉及用于疾病监测目的,一系列制备微器件或子设备单元的新的制造工艺。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性质(包括机械和电性能)的微器件。

[0183] 本发明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性质。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。本发明涉及的疾病检测仪的功能包括但不仅限于动态测量,实时测量(如飞行测量时间,探针信号和响应信号检测),用以减少背景杂音的锁相技术,测量非常微弱信号的四点探针技术,和独特,新的探针在单个细胞(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)水平上测量生物样品的各种电学,电磁学,磁学性质。

[0184] 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回馈信号。在一个实施例中,第一个微器件和第二个微器件以特定或预定的距离L分开放置,然后被测生物体从第一个微器件流向第二个微器件。当生物体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回馈信号。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性质。在另一实施例中,第一微器件用于向生物体施加信号(如电子电荷),而第二器件探测到的回馈信号作为时间的函数。

[0185] 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5是检测仪155的接口透视剖面结构示意图,其中微型器件321和331放置在特定的间距为700的位置,从而在飞行时间测量中,以更高的灵敏度,特异性,和速度测量生物样品211(例如细胞)的动态信息。在这次飞行时间测量中,生物样品211的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,通过第二个微型器件331后,这些性质再次被测试。样本211在微型器件321和331的性质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。它还可以揭示样本211性质随时间的变化的深入信息。另外,如图5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(如电子电荷)。随后,当样本通过微型器件331时,该样本对探测信号的响应可通过331检测到(如飞行中样本上电子电荷的变化)。对生物样品211的测试可以通过接触式或非接触式的测量。在一个实施例中,通过一个以特定的间距排布的微型器件阵列

测量生物体的性质随时间的变化。

[0186] 如上所述及图5所示,利用微型器件(如通过使用本发明的工艺流程所制备),可测试生物样品(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品(单一生物体,如细胞,生物分子如DNA, RNA和蛋白质或组织、器官样品)的热,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,生物电机学,生物电化学,生物电化学机械,电,磁,电磁,物理,或机械性质。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,其中一些根据它们的电子构型具有独特的特征,其中的另一些可能具有独特的热,光,声,生物,化学,电化学,电-化学机械,电子机械,生化,生物力学,生物电机学,生物电化学,生物电化学机械学,电,磁,电磁,物理或机械性质和组态,或任何组合。正常的生物体和病变的生物体可携带基于上述性质的不同的特征信号。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。

[0187] 图6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,电磁状态或生物样品212, 213, 214和215在微观水平上的其它性质。生物样品212, 213, 214和215为样品的单个细胞, DNA, RNA, 和组织。例如,在电学性质测试方面,生物样品212, 213, 214和215在图10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。就一些疾病如癌症而言,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。所以通过测量微观水平包括在细胞, DNA和RNA水平的电学、磁学和电磁性性质,可提高疾病检测的灵敏度和特异性。

[0188] 除了上述例子中测量的单个细胞的电学性质(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),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6中测量的电学,磁学或电磁态或者生物样品分子水平(DNA, RNA或蛋白质)的组态外,本发明披露了用于灵敏电学测试的其余微型器件。

[0189] 图7展示了采用四点探针法测试生物样品(如细胞)中微弱电信号的方法。其中四点探针348设计为测试生物样品216的电学性质(阻抗和弱电流)。

[0190] 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和/或测量生物体(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, DNA或RNA的大小相当,能够捕获,分类,探测,测量,检测,计数,通信,和修饰生物体。这些微型器件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(MBE)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,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,使得微型器件能够捕获,探测,测量,和修饰生物体(如单个细胞,单个DNA, RNA分子)成为可能。

[0191] 本发明的另一方面涉及微探针和微压痕探针,这些探针用于测量生物样品的一系

列物理性质(如机械性质)。机械性质的实例包括硬度,抗剪强度,拉伸强度,断裂应力及其它与细胞膜相关的特性,而细胞膜通常认为是疾病诊断的关键组成部分。

[0192] 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,而其它不相干的频率信号被过滤掉,从而有效地降低背景噪声。在本发明的一个实施例中,微型探测器件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。

[0193] 图8是一个流体输送系统,包括压力发生器,压力调节阀,流量计,流量调节器,节流阀,压力表,和配件。压力发生器805维持流体压力发生器所需的压力,进一步通过压力调节阀801调节和通过节流阀802准确地控制。同时,对压力实时监控并通过压力表803回馈到节流阀802。调整后的流体平行输送至多个器件,器件处需要恒压以驱动流体样品。

[0194] 图9展示了本发明中疾病检测仪中的微型器件如何在微观水平上通信、探测、选择性的处理和修饰生物体。图9(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901被细胞表面的接收器902接收到,细胞将信号进行整合与编码,转化为生物学上可理解的信息,如钙振荡903。结果,细胞中对应的蛋白质904与该信息作用,然后被修饰并转化为离子相互作用的蛋白质905。通过如此的转化,修饰过的蛋白质905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907的表达,包括转录,翻译,表观遗传过程,以及染色质的修改。通过信使RNA909,生物信息依次传递给特定的蛋白质910,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。

[0195] 图9展示了本发明中的微型器件或子单元,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920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。

[0196] 为了说明如何将本发明的微型器件可以用来模拟一个细胞内信号,采用钙振荡作为示例。首先, Ca^{2+} 释放启动通道(CRAC)打开至最大程度,这可以通过各种方法实现。一个实例中,存储在盒924中的生化物质(例如,毒胡萝卜素)由注射器925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924向细胞膜上施加一个特定的电压,这也会导致CRAC打开。

[0197] 注射器928中的溶液的 Ca^{2+} 离子浓度可以调节,因为它是含 Ca^{2+} 离子的926溶液与不含 Ca^{2+} 离子的927溶液的特定组合。当注射器930中含无 Ca^{2+} 的溶液,注射器928和930交替地以特定的频率接通和关断。由此,实现了 Ca^{2+} 的振荡。因此,细胞的行为或命运然后暴露于细胞膜内的 Ca^{2+} 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。

[0198] 同时,细胞的响应(如以电学,磁学,电磁学,热学,光学,声学,或机械性质的形式)可通过检测仪整合的探针观测和记录。

[0199] 图9展示了微器件或子单元的另一个设计,它能建立与单个细胞的通信。检测仪配有微型探针,探针涂覆了生物兼容性化合物或元素,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化合物或元素的振荡的化学信号,与细胞相

互作用,产生决定如上述的细胞行为或最终命运的响应。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,生物物理化学电学,电化学,电动力学,生物化学,生物力学,生物电学,生物电化化学,生物电化力学,物理学或机械性质形式)。

[0200] 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,如通过分离其它形式的参数如离子梯度,温度梯度,光束,或其它自形式的能量,有可能获得生物体的其它信息。

[0201] 图10展示了本发明的另一微型器件或子单元,用于检测或测定生物体1010的微观性质,它包括一个通道,一组探针1020,和一组的光学传感器1032(见图10(a))。由探头1020检测到的信号可以和包括光传感器1032收集到的图像的信息相关联,以提高检测灵敏度和特异性。光学传感器可以是CCD摄像机,荧光检测器,CMOS图像传感器,或任何组合。

[0202] 另外,探针1020可以设计为触发目标生物样品(如病变细胞)的光发射,如荧光发射1043,然后通过光学探测器1032检出,如图10(c)。具体而言,生物体可以首先用可以选择性地反应病变细胞的标记溶液处理。随后,根据与探测器1020的反应(接触或非接触),病变细胞产生光发射,并通过光学传感器1032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,因为触发点直接位于光学探测器旁边,触发信号1043可实时在位记录,使信号损失最小化。

[0203] 图11展示了本发明中的检测仪的另一个实施例,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1110,一个干扰流体通道1120,一个加速腔体1130和两个选择通道1140和1150。1120与1110的夹角范围为0到180度。生物样品1101沿X方向从1110流向1130。生物兼容性干扰流体1102从1120流向1130。然后流体1102会在Y方向上加速1101。而加速与生物体的半径有关,半径大的比半径小的加速慢。因此,较大和较小的生物体分离至不同的通道,同时,探测器可以选择性的装配于1110,1120,1130,1140和1150的侧壁。探测器可以探测微观水平上的电学,磁学,热学,光学,声学,生物学,化学,物理或机械性质。同时,如果需要的话,清洗流体也可以被注入到系统中用于溶解或清洁检测仪狭小的空间内的生物残留物(例如,干燥的血液和蛋白质),确保被测试生物样品顺利通过。

[0204] 本发明涉及的检测仪中的通道的宽度范围为,例如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。

[0205] 图12展示了本发明的另一个微型器件或子单元的声学检测器1220,用于测量生物体1201的声学性质。此器件包括:通道1210,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。当生物体1201通过通道1210,1220发射的超声波信号将在携带1201上的信息后被接收器1230接收。超声波信号的频率可以,例如从2MHz至10GHz,且沟槽的通道宽度可以,例如从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,磷酸铝,镓,正磷酸盐,磷酸镓,电气石,陶瓷,钡,钛酸钡,锆酸铅,钛酸的PZT,氧化锌,铝氮化物,和聚偏二氟乙烯)。

[0206] 图13展示了本发明的另一个检测仪,包括压力检测器,用于生物样品1301。它包括至少一个通道1310和其上的至少一个压电检测器1320。当生物体1301通过通道,压电检测器1320将检测到1301的压力,并将压力转换成电信号,并将其发送至信号读取器。同样地,

在该检测仪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,磷酸铝,镓,正磷酸盐,磷酸镓,电气石,陶瓷,钽,钛酸钡,铅锆酸盐,钛酸盐,氧化锌,氮化铝,或聚偏二氟乙烯的PZT。

[0207] 图14展示了本发明中的另一个的检测仪,包括一个探头对之间的凹槽1430,可以在通道底部或顶部。当生物体1410通过,凹槽1430可以选择性地捕获具有特殊几何特性的生物体,使得探测更有效。凹槽的投影的形状可以是矩形,多边形,椭圆形,或圆形。探针可以检测出电学,磁学,电磁学,热学,光学,声学,生物,化学,物理,机械性质,或它们的组合。沟槽的宽度可以从1纳米至1毫米。图14(a)是该检测仪的一个倒置的视图,图14(b)是侧视图,而图14(c)是透视图。

[0208] 图15是本发明的另一个检测仪,包括通道底部或顶上的凹槽1530(与图14中所示的不同形状)。当生物体1510通过时,凹槽1530将产生湍流的流体,从而可以选择性地捕获具有特殊几何特征的微生物体。探针可以检测出例如电学,磁学,电磁学,热学,光学,声学,生物,化学,物理或机械性质。凹槽的深度可以,例如从10nm至1mm,沟道宽度可以从1纳米至1毫米。

[0209] 图16展示了本发明中具有阶梯状通道1610的微型器件。当生物体1601通过通道1610,不同间距的探头对可以测量不同的微观性质,或甚至在不同的步骤(1620,1630,1640)用不同灵敏度的相同的显微镜,每个步骤预留探针。这种机制可以用在相位锁定应用中,使具有相同微观性质的信号可以累积。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,机械性质或任何组合。

[0210] 图17展示了本发明的另一个带温度计1730的检测仪。它包括通道,一套探针1720,以及一套温度计1730。温度计1730可以是红外传感器,晶体管亚阈值漏电流测试仪,或热敏电阻。

[0211] 图18展示了本发明的一个特定的检测仪,包括碳纳米管1820,其内部有通道1810,探针1840,探针1840能够探测微观水平上的电学,磁学,电磁学,热学,光学,声学,生物学,化学,物理或机械性质。所示的碳纳米管1820包含双螺旋DNA分子1830。碳纳米管可以通过两旁的探针施加和传感电信号。碳纳米管的直径范围可以从0.5纳米至50纳米,其长度范围可以为5纳米至10毫米。

[0212] 图19展示了本发明中包括探测器件(图19(a)所示)和光传感器(图19(b)所示)的整合检测仪,光传感器可以是CMOS图像传感器(CIS),电荷耦合器件(CCD),光检测器,或其它图像传感器。检测器件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19(c-1)和图19(c-2)所示的器件整合了探测器件和光学传感器,如图19(d)中,示出生物体1901,1902,1903通过时,探针1910在通道1920中,其电学,磁学,电磁学,热学,光学,声学,生物学,化学,物理学或机械性质可由检测探针1910检出(见图19(e)),同时其图像可由光学传感器(图19(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,可以设计在一个片上系统中,或装配至一个芯片上。

[0213] 图20展示了具有微型检测器件(图20(a))和逻辑电路(图20(b))的微型器件或子单元。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,和随机动态存储装置器。当生物体2001通过通道,其性质可以由探针2030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20(c-1的)和图20(C-2)展示了集成了检测器件和电路的器件。同样,检测器件和集成电路可设计在一个片上系统中,或者装配至一个芯片上。

[0214] 图21展示了本发明中包括检测器件(图21(a))和过滤器(图21(b))的微型器件或子单元。当生物体2101通过器件时,过滤器进行过滤,可以除去不相干的样品。然后剩余样品的性质可以由检测的探针器件(图20(a))探测到。探测前的过滤将提高该器件的精度。通道的宽度也可以从1纳米至1毫米。

[0215] 图22展示了DNA2230的几何因子,如DNA的小沟槽(2210)的空间排布影响该区域电场性质的空间分布,这反过来又可能影响此处DNA段的生物化学或化学反应。通过使用所公开的检测器和探头2220探测,测量,和修改DNA的空间性质(如小沟的间距),人们可以检测到如下性质:DNA的缺陷,预测的DNA段的反应/过程,并修饰或操纵几何性质,静电场/电荷的空间分布,影响DNA段的生物化学或化学反应。如尖端2220可以用来实际增加小沟2210的间距。

[0216] 图23展示了本发明涉及的检测仪的制造方法,通过平坦的盖子盖在沟槽的顶部而形成沟道。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。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。

[0217] 图24是本发明中检测生物体中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。

[0218] 图25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。器件包括至少一个入口通道2510,一个扰流通道2520,加速腔2530和两个选择通道(2540和2550)。2520和2510间的夹角2560的范围为0到180度。

[0219] 生物体2501在x方向上从入口流道2510向加速腔2530流动。生物兼容流体2502从扰流通道2520向加速室2530流动,然后在Y方向上加速了生物体2501。加速度与生物体的半径相关,较大半径的生物体的加速度比较小半径的生物体的加速度小。然后,较大和较小的生物体被分离至不同的通道。同时,探针可任意的组装在通道2510,2520,2530,2540,和2550的侧壁上。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,物理学或机械性质及任何组合。

[0220] 图26是本发明涉及的检测仪中另一样品过滤单元的示意图。2601代表小细胞,而2602代表大细胞。当一个阀2604打开时,另一个阀2603关闭,待测生物体(2601和2602)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2604和出口A阀2607随后关闭,及生物兼容性的流体通过流体入口阀2606注入进来。流体携带大细胞从出口B冲出。大细胞由此通过本发明的检测部分而被分析和检测出来。

[0221] 图27是本发明设计的检测仪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单元。

[0222] 图28是本发明检测仪中的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。

[0223] 图29是能够消除噪声和提高信噪比的多路信号的积分。此图中,生物样品2901在时间节点t1和t2间的时间间隔 Δt 由探针1测试,在时间节点t3和t4间的时间间隔 Δt 由探

针2测试,2902是生物样品2901来自于探针1的信号,2903是生物样品2901来自于探针2的信号。信号2904是2902与2903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探测单元的数据。

[0224] 图30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。碰撞中和/或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(生物体不同组态间)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30(a)所示,探测物体3011朝生物体3022发射。经过与探测物3011碰撞后,生物体3022根据其自身性质会被推出(或散射出)一段距离,如图30(b)所示。

[0225] 图30(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3044,探测器阵列3033,探测物3022和待测生物体3011。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,与电路或指令计算机相接的控制系统,以及引导探测物的通道。

[0226] 图31展示了一种检测生物体疾病的方法。生物体3101以速度 v 通过通道3131,探针3111可以快速的粗检生物体的性质。

[0227] 探针3112是覆盖了压电材料的精密探测器件。探针3111和3112之间的距离为 ΔL 。

[0228] 当待测生物体在经过3111被测试时,若被鉴别为可疑的异常生物体,系统将触发压电探针3112伸入通道,并在 Δt 的时间延迟后探测特殊的性质。探针3112在可疑生物体通过后缩回。

[0229] 探测器件能够测量生物体在微观水平的电学,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,物理学或机械性质,或任何组合。

[0230] 微型通道的宽度范围约为1纳米至1毫米。

[0231] 图32展示了生物体疾病检测的过程。生物体3201以速度 v 通过通道3231,探针3211可以快速的粗检生物体的性质。3221和3222是控制微通道3231和3232的压电阀。3212是精密探测器件,可以更精确的探测生物体的性质。3231是冲洗通道,将正常生物体排出。3232是检测通道,可疑生物样品在其中进行精确检测。

[0232] 当生物体完成测试并通过3211时,若其为正常生物体,冲洗通道的控制阀3221打开而检测通道的控制阀3222关闭,生物体将被冲洗出而不进行耗时的精密检测。

[0233] 当生物体完成测试并通过3211时,若其为异常生物体或已病变,冲洗通道的控制阀3221关闭而检测通道的控制阀3222打开,生物体被导入检测通道进行更精确的检测。

[0234] 微型通道宽度的范围约为1纳米至1毫米。

[0235] 探测器件能够测量生物体在微观水平的电学,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,物理学或机械性质,或任何组合。

[0236] 图33展示了阵列排布的生物检测器件。如图33(a)所示,3301为阵列的微型通道,可以流过流体与生物体。3302是通道旁嵌入式的探测器件。传感器通过位线3321和字线3322连接。信号被译码器R施加和收集。3342执行行选择,3341执行列选择。如图33(b)所示,

微型阵列生物检测器件3300可嵌入宏观通道3301。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。

[0237] 探测器件能够测量生物体在微观水平的电学,磁学,电磁学,热学,光学,声学,生物学,化学,电力学,电化学,电化学力学,生物化学,生物力学,生物电力学,生物电化力学,物理学或机械性质,或任何组合。

[0238] 图34展示了本发明中用于疾病检测的器件。3401是检测器件的入口,3402为其出口。3420是生物体通过的通道。3411是检测器件的光学部件。

[0239] 如图34(b)所示,光学部件3411包括光发射器3412和光接收器3413。光发射器发出光学脉冲(如激光束脉冲),当生物体3401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。

[0240] 图35是本发明涉及的检测仪的装配以及和样品输送系统、数据存储器件整合的例子。如图35(a)所示,利用本文涉及的微电子加工工艺制备的器件3501至少包括微沟槽3511,探针3522和键合焊盘3521。器件顶层表面材料包括 $\text{Si}_x\text{O}_y\text{N}_z$, Si , Si_xO_y , Si_xN_y 或包含 Si , O , N 元素的复合材料。元件3502是玻璃平板。图35(b)中,玻璃平板3502和微器件3501带有沟槽一侧键合在一起。键合可以通过化学、热学、物理学、光学、声学或电学方法及几种方法的组合实现。如图35(c)所示,将导线键合于焊盘侧面。如图35(d),器件3501被装配于方形塑料腔内,只将导线露出。如图35(e)通过装配材料刻出锥形通道3520,并连接至器件内部通道。如图35(f),锥形通道的大出口可以使样品注射器与器件连接更加方便,能够更好地使样品从相对较大的注射器件针头注射进相对较小的通道内。

[0241] 图36是本发明涉及的器件的检测仪以及和样品输送系统、数据存储器件整合的另一个例子。如图36(a)所示,微器件3600利用国际专利号,PCT/US2011/042637,名称“疾病检测仪器”中描述的一种或多种微电子加工工艺制备。微器件3600至少包括微沟槽3604,探针3603,连接端口3602和键合焊盘3605。微器件3600顶部表层材料包括 $\text{Si}_x\text{O}_y\text{N}_z$, Si , Si_xO_y , Si_xN_y 或含有 Si , O ,和 N 元素的复合物。表层可以被遮盖,因此微器件3600和一块玻璃平板3601组装起来。如图36(b)所示,组装方法可以是化学的,热学,物理,光学,声学或电学方法。如图36(c)所示,微器件3600可以装配在一个方形结构内,只将导线露出。这个方形结构包括塑料、陶瓷、金属、玻璃或石英材料。如图36(e)所示,在方形结构上开一通道3641,直到通道连接到端口3602。如图36(f),通道3641和向器件内输运待测样品的其它通道连接,在测试完成后将样品冲洗掉。

[0242] 图37是本发明涉及的检测仪的装配以及和样品输送系统、数据存储器件整合的另一个例子。如图37(a)所示,器件3700是至少包括一个微通道3701的微流体器件。3703是一个用于传输流体样品的导管。微通道3701和导管3703对齐,并浸没在某液体中,如,水。如图37(b)所示,当微通道3701和导管3703浸没的液体的温度低至凝点或更低时,该液体会凝结成固体3704。如图37(c)所示,当液体温度保持在凝点以下时,将组合体(包括固体3704,导管3703和器件3700)封闭在封装材料3705内(3705的熔点高于固体3704),只将导管露在外面。如图37(d)所示,当温度高于3704的熔点时,固体材料3704开始融化成液体并通过导管3703排出。这时原来被固体材料3704填充的空间变成了空腔3706,通道3701和导管3703连通并密封于空腔3706中。

[0243] 图38示出本发明涉及的器件,带有一个微通道(沟槽)和微传感器阵列。图38(a)在

图中,3810是由微电子技术制造的器件;3810包括微传感器阵列3801,寻址和读出电路3802。微传感器阵列可以包括热传感器,压电传感器,压电光电传感器,压电光学电子传感器,图像传感器,光传感器,辐射传感器,机械传感器,磁传感器,生物传感器,化学传感器,生物化学传感器,声学传感器,或它们的组合。热传感器的例子包括电阻温度微传感器,微热电偶,热敏二极管和热敏晶体管,和SAW(表面声波)温度传感器。图像传感器的实施例包括:CCD(电荷耦合器件)和CIS(CMOS图像传感器)。辐射传感器的例子包括:光导器件,光电器件,热电气器件,和微天线。机械传感器的实施例包括压力微传感器,微加速度计,微陀螺仪,和微流量传感器。磁传感器的例子包括磁电偶微传感器,磁阻传感器,磁二极管,磁晶体管。生化传感器的例子包括电导器件和电位器件。图38(b)示出了一个微型器件3820,包括一个微沟槽3821。在图38(c)中,3810和3820被键合在一起,以形成新的微型器件3830,其包括一个沟槽或通道3831。微传感器阵列3801被暴露在通道3831中。

[0244] 图39示出了另一个本发明涉及的检测仪,包括几个“子器件”。特别地,如图39(a)中所示,器件3910由“子器件”3911,3912,3913,和3914构成,其中3911和3913用于产生干扰信号,3912和3914是微传感器阵列。图39(b)示出器件3910的功能框图,当被测生物样品3921通过通道3910时,通过3911施加干扰信号A,通过阵列1的检测传感器3912测试并记录。阵列2的探针3913对样品施加干扰信号,通过阵列2的检测传感器3914进行测试。阵列1的干扰探针3911和阵列2的干扰探针3913可以施加相同或不同的信号。同样,阵列1的检测传感器3912和阵列2中的检测传感器3914可以检测到相同或不同的性质。

[0245] 图40展示了本发明涉及的检测仪的实例,它包括带有I/O焊盘的ASIC芯片。特别的,如图40所示,4010是带有微流体通道4012和I/O焊盘4011的微器件,4020是一个带有I/O焊盘4021的供专门应用的集成电路(ASIC)芯片。4020和4010可以通过I/O焊盘键合在一起。因此,带有ASIC芯片4020的微流体检测器件4010可以实现更复杂的计算和分析功能。

[0246] 图41是本发明涉及的器件的基本原理图,它通过非显而易见的方式将样品的筛选和检测结合起来实现功能。在图41(a)中,首先预筛选出患病的生物体,然后从正常的(健康或非病变)的生物体分离病变的生物体。生物体包括使用特定的疾病检测方法从正常的生物实体分离出的病变的生物实体。在图41(b)中的生物样品已经通过多个连续的细胞分离步骤完成病变细胞(或生物样品)富集。在图41(c)中,完成生物样品富集后,生物标志物用于检测病变的生物实体。在图41(d)中,首先利用生物标志物分离出病变的生物体,然后进一步通过各种检测方法检测已分离的患病生物体。简言之,这个过程包括初步筛选,初步分离,进一步筛选,进一步分离,利用多个干扰信号或干扰因子(例如,物理,机械,化学,生物,生化,生物物理,光学,热学,声学,电气,电机械,压电,微机电,或它们的组合因子)干扰,然后检测。这些步骤可以重复一次或多次。这个富集过程可以提高检测灵敏度和特异性,特别是对于低的浓度的病变的样品,如循环肿瘤细胞(CTC)。

[0247] 在图41(e)至图41(g)中的一组新的方法包括:(a)并用于患病的生物样品初步分离的预筛选,预分离(b)进一步分离病变的生物实体,(c)任选地进行初始检测,和(d)使用各种检测方法。在预分离过程中,一个实施例是利用附着有生物标记物的纳米颗粒或纳米磁性颗粒来分选出患病的生物实体。在预分离过程中,将患病的生物实体浓缩至更高浓度,这将使得进一步分离和/或随后的检测更容易。预分离过程后的生物样品可以经过进一步的分离过程,以进一步提高患病生物实体的浓度。最后,经过预分离和后续分离步骤的生物

样品将经历检测步骤,其中可以使用各种检测技术和过程来确定患病的生物实体及其类型。在某些实施例中,可以利用多个检测步骤来检测患病的生物实体。

[0248] 图42(a)是用于流过样品的通道(4211)横截面图。图42(b)是通道的外观视图,一个探测器阵列(4222)被安放在沿生物体流动的路径上。作为可选项,探测器和检测即可以干扰被测样品也可以检测样品被干扰后的回馈信号。图42(c)示出通道壁的横截面,其中检测器(4222)安装在侧壁上,用以接触被测样品,及和外部接触(例如,连接到检测电路)。

[0249] 如图43(a)生物样品(4333)通过带有检测器(4322)的通道(4311),检测器沿通道放置。该探测器可以是相同类型的检测器,或其它各种探测器的组合。另外,能够向被测样品发出探测或干扰信号的探针连同能够检测生物体受激后回馈信号的检测器被沿着通道安放。被检测到的信号可以是声学,电,光(如,成像),生物,生化,生物物理,机械,生物机械,电磁,电气机械,电化学-机械,电化学物理,热和热机械性质相关的信号,或者是它们的组合。图43(b)表示沿生物体路径检测到的一组信号(例如,图像,压力,或电压)(4344),其中记录了样品通过该通道的行为和性能。

[0250] 图43(b),图43(c),图43(e)展示了利用本发明涉及的新探测器和工艺检测生物样品流经通道的各种检测信号模型(4344)的例子。

[0251] 为了有效地分类,分离,筛选,探测,或检测的病变的生物样品,如图44(a)所示使用了带有多种通道的腔室,其中样品首先流入一个腔室(4411)。在这个腔中引入了不同的技术,如生物标志物和纳米技术(磁珠或纳米颗粒与生物标志物连接到他们的)用来进行分类,筛选,并分离出患病的生物实体。例如,生物样品从左侧流入腔室,有其患病生物体在室中分离出来,并通过底部通道向下流动,而其正常的样品可以通过该室的右侧中的通道继续流向腔室中的右手方向。图44(b)所示集成了多个通道的腔体可以对生物样品分类,筛选,分离,探测或检测。在筛选和分离的应用中,多腔体可以进行多次筛选和分离步骤。正如图44中的(b)所示,生物样品从左侧向右侧的方向流动,它会进入左边第一腔室(4433),并进行第一筛选和分离。生物样品可以继续流向右侧,进入第二腔室(4444),并进行第二次筛选和二次分离。通过这种多级筛选和分离的方式,患病生物体的浓度可以不断增强,它可以是有利于提升下一阶段的检测灵敏度。这种类型的器件设计和工艺对于生物样品中患病生物体初始浓度非常低的样品是非常有帮助的,如循环肿瘤细胞(CTC),它的浓度通常是1亿细胞或100亿个细胞每份。

[0252] 为了显著加快所公开的器件和工艺的分类,筛选,检测过程,可以在如图45所示的相同芯片上同时制作大量的所需的结构,例如图45中所讨论的那些结构。

[0253] 图46展示了另一个全新的器件布局,可用于分拣,筛选,分离,探测和检测病变生物体。该器件中通过中间通道进入中间腔体4611的所需成分或多种成分可发挥广泛的作用。例如,当它(生物标志物)的浓度需要调整时,流入中间腔体时,可以新鲜加入顶部腔体4622和底部腔体4633中。中间腔体4611中的成分加入顶部和底部腔体(4611和4633)的时间、流量和剂量通过计算机和程序实现预程序设计或实时控制。进入中间腔体4612的成分也可以是纳米颗粒或附着于生物标志物的磁珠。在另一个全新实例中,进入中间腔体4611的成分可以是干扰剂,可以扰乱生物样品在顶部和底部腔体中的检测。

[0254] 图47中,与多个独立的检测器件(见图47(a),4711,4722和4744)相比,装配或整合了不同功能和技术(4766)的多个子单元的器件(4755)的体积或尺寸(见图47(b))将显著减

小,从而降低成本,因为许多普通硬件(如样品处理单元,样品测量单元,数据分析单元,显示屏,打印机等)可在集成的微器件中共享。例如,多功能的集成微器件可包括生物标志物探测器,图像探测器,光探测器,X射线探测器,核磁共振图像探测器,电学探测器,声学探测器都可装配并集成至单个微器件。微器件将提高检测功能,灵敏度,检测通用性并减小体积和成本。

[0255] 图48展示了当具有不同功能和技术的多个子单元(2055)装配至单个器件时,将实现多样性功能、更多检测功能、灵敏度、检测稳定性且体积更小,更低成本。许多普通设备,如输入硬件,输出硬件,样品处理单元,样品测试单元,数据分析单元和数据显示单元(4811,4833和4844)等可实现共享。例如,当使用多种检测技术的检测单元装配至一个微器件时,许多功能和硬件如样品处理单元,样品测试单元,数据传输单元,数据分析单元,计算机,显示单元可以共享,因此大大降低微器件的谁被体积或尺寸,成本和复杂度,同时增加测试的功能型和灵敏度。

[0256] 虽然本发明涉及的微器件,可用于其它类型的癌症检测或其它类型的治疗,但在实验室中利用本发明涉及的微器件对某种癌症组织(同一种癌症的不同样品)进行检测。在测试中,健康对照样本来自于采样期间未患癌症和没有恶性病史的动物。包括癌细胞的样品和健康的对照样品都培养在相同类型的培养溶液中。培养好的样品,用稀释液稀释至相同的浓度。将稀释的样品保存于室温下,放置不同的时间间隔,并于复苏后最长6小时内处理。稀释的样品在室温(20-23℃)和湿度30%-40%环境下测试。利用本发明公开的微器件在相同条件和激励信号下测试被测样品。

[0257] 测试表明,在一般情况下,对照组的测试(测量)的值(即,测试参数的相对单位下的测量值)低于癌病或有病的群体。在本发明公开的微器件中的探测单元产生的相同激励信号(就激励类型和水平而言)下,对照组和癌变组测量值之间的差异非常重要,例如,和无激励信号相比,这种差异可以被放大1.5到8倍。换句话说,癌变组对激励信号的响应比对照组高得多。因此,本发明公开的微器件已被证明,和对照组相比,能够显著地提高对病变细胞的检测灵敏度和特异性。

[0258] 另外,实验结果表明,就本发明公开的微器件的新参数而言,癌变组与对照组有显著不同的回应。这种差异显著大于测试噪声。癌变组和对照组有很大程度的区分,表明了本发明公开的新的测量方法及器件有较高的测试灵敏度。

[0259] 与传统技术相比,通过本发明的检测仪和方法收集的信号和信息是线性的,甚至可以非线性放大;各种水平(细胞,蛋白质,分子或其他水平)和组分/参数之间的其它双因子和三因子(或更高阶)的相互作用(下表中示例)不仅新,独特,而且与传统技术相比,还表现出意外可靠和灵敏的结果。

传统技术		本发明
P-基于蛋白质(生物标志物, AFP,CEA,PSA等)		P
	+	
C-基于细胞(CTC, ctDNA)		C
	+	
M-分子(基因, DNA, RNA)		M
	+	
=>一维信息		P-C
	+	
		P-M
	+	
		M-C
	+	
		M-C-P
	=>七维信息	
其它水平/参数(O)		M-C-P-O
	+	
	=>更多维信息	

[0260] 还进行了检查添加分子水平反应引发剂对用于检测本发明检测疾病的仪器和方法的功效的影响的研究。图55中提供的结果显示对照(健康)组和癌症组之间的信号差异增加,表明检测系统确实检测到分子水平信息。

[0261] 本发明的检测仪和方法已用于在所有发育阶段测试超过20种不同类型的癌症,并显示出预期的高灵敏度和特异性。如图56所示,为了验证本发明的有效性和灵敏度,收集了超过60,000个样品,在回顾性研究中有30,000个样品,在一般筛选中有30,000个样品,并且通过测试这些样品证明了本发明的显著灵敏度和选择性。

[0262] 图57展示在本发明的多水平检测系统中,一个生物水平(例如,蛋白质)可以与另一个生物水平(例如遗传水平)相互作用,导致协同反应和信号的放大。

[0263] 图58显示了对照组,非癌症疾病组和癌症组的CDA值。如通过本发明的检测仪和方法检测的,癌症组总是具有比非癌症疾病组更高的CDA值,并且对于监测疾病状态的进展,癌症组和非癌症疾病组之间的CDA值的差异在统计学上是显著的。例如,从炎症性疾病到癌前病症,到恶性肿瘤或肿瘤,然后到晚期癌症。换句话说,借助于本发明的检测仪和方法,CDA值可用于疾病和癌症分化分析。

[0264] 为了演示和说明,上面列举了新的详细的实施例展示了如何利用微电子或纳米制造技术和相关的工艺制备高灵敏度,多功能,强大的,和小型化的检测器件,最基本的常用的微电子技术和纳米制造技术用于这类高性能检测仪的设计和制造,而且可以扩展到各种制造工艺的组合,包括但不限于薄膜沉积,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,过程和步骤的组合,以及各种工序和流程的组合。例如,任意一种检测器件的设计和制造流程中,所涉及的材料数量可以少于或超过4种(已被用在上面的例子中),处理步骤的数量可以少于或多于示例,这都取决于特定需求和性能目标。例如,在某些疾病检测的应用中,诸如生物材料薄膜可作为第五材料用于涂覆的金属尖端,以改善检测头与被测量的生物样品的接触,从而提高测量灵敏度。

[0265] 本发明公开的检测仪和检测方法的应用包括检测疾病(例如,在他们的早期阶段),尤其是严重的疾病,如癌症。由于肿瘤细胞和正常细胞有多种差异,包括微观性质的差异如电势,表面电荷密度,附着力,和pH值,本发明所公开的新的微器件能够检测到这些差异,因此增强了疾病(如癌症)检测能力,特别是在早期阶段。除了用于检测电势和电荷参数的微器件外,还可以用本发明所公开的方法制备用于检测机械性能(如密度)的微器件。在疾病早期检测中机械性能测试的重点是能区分疾病或癌变的细胞与正常细胞。作为一个例子,人们可以区分癌细胞与正常细胞,通过使用本发明的集成了微压痕量检测器的检测器件。

[0266] 尽管对本发明的特定实施例已经做出说明,但是在本技术领域的熟练技术人员可以作出不脱离本发明精神的情况下,做出修改和变化。上述实例和插图并不限制本发明的范围。本发明的检测器件,微型器件,制造过程,和应用以及与之相关的任何明显的分支或类似物的任何组合,都在本发明之内。另外,本发明包括任何达到同样目的组合,对应的修改和变化都在本发明的申请专利范围内。

[0267] 上面提到所有出版物或专利,其全部内容通过引用并入本文。除非另有明确说明,本说明书(包括任何所附的申请专利范围,摘要和附图)内所有结构可以被具有相同,等效,相似的任何结构取代。因此,除非另有说明,公开的每个特征是等效或类似的通用功能的一个例子。

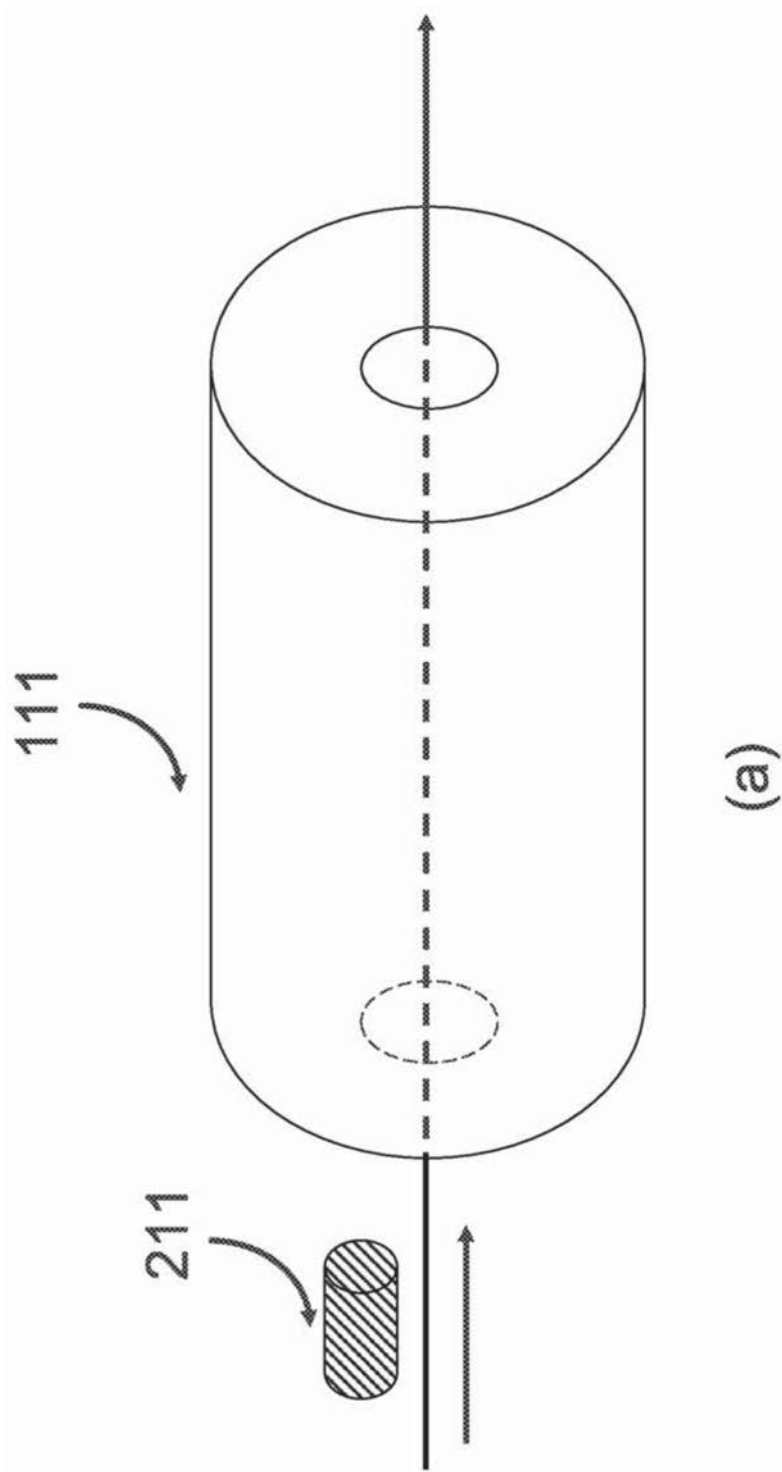


图1

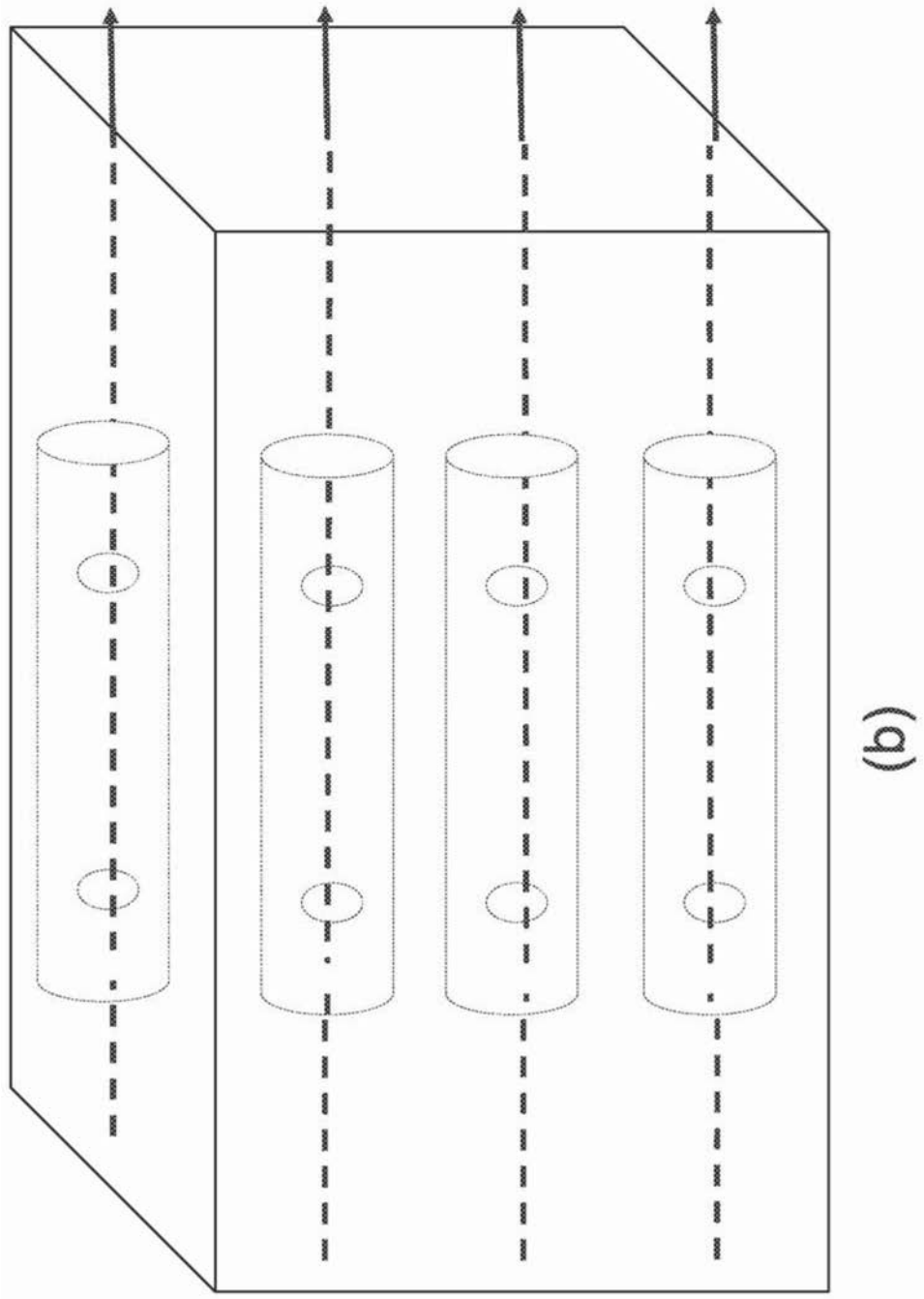


图1 (续)

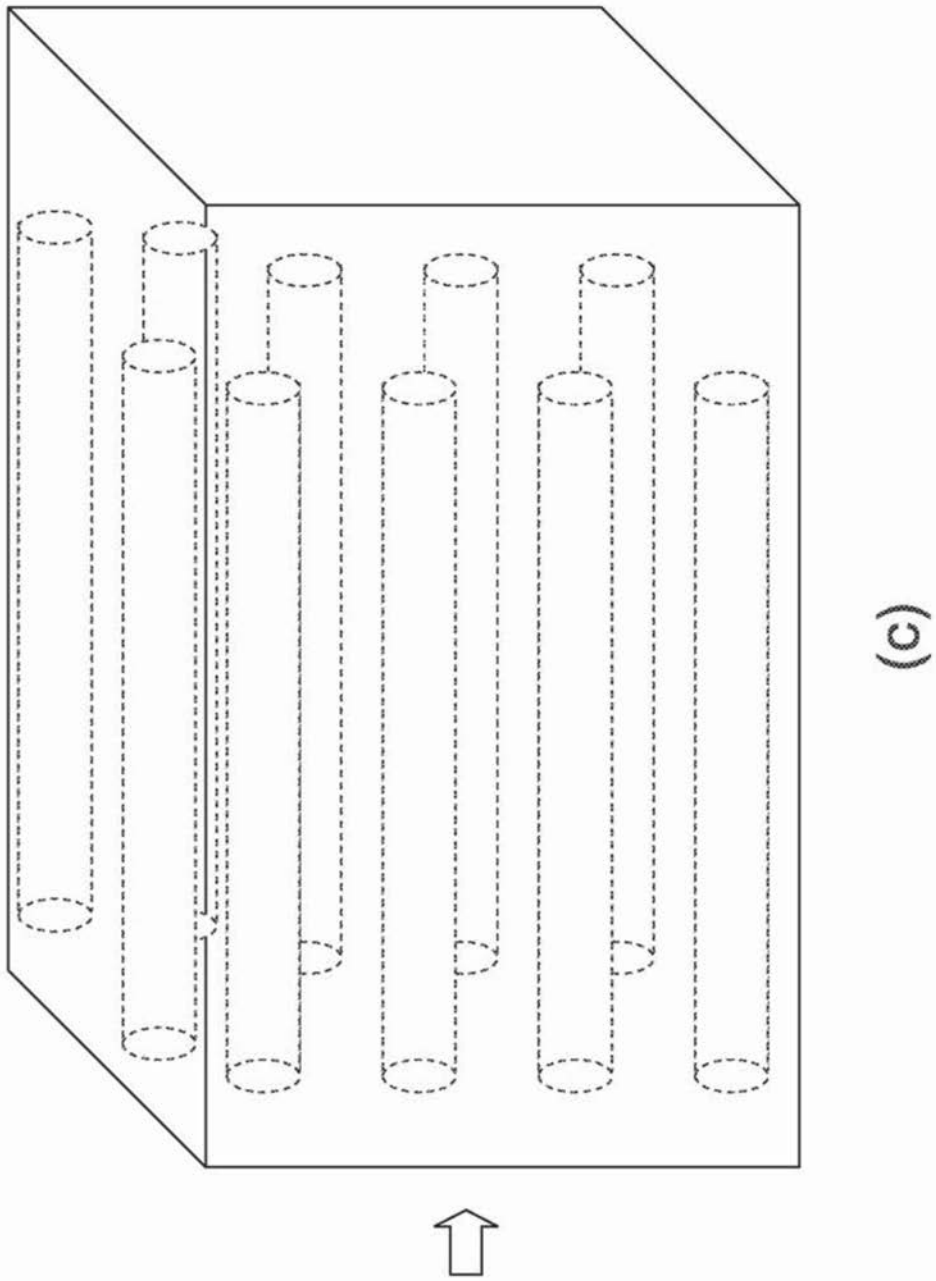


图1(续)

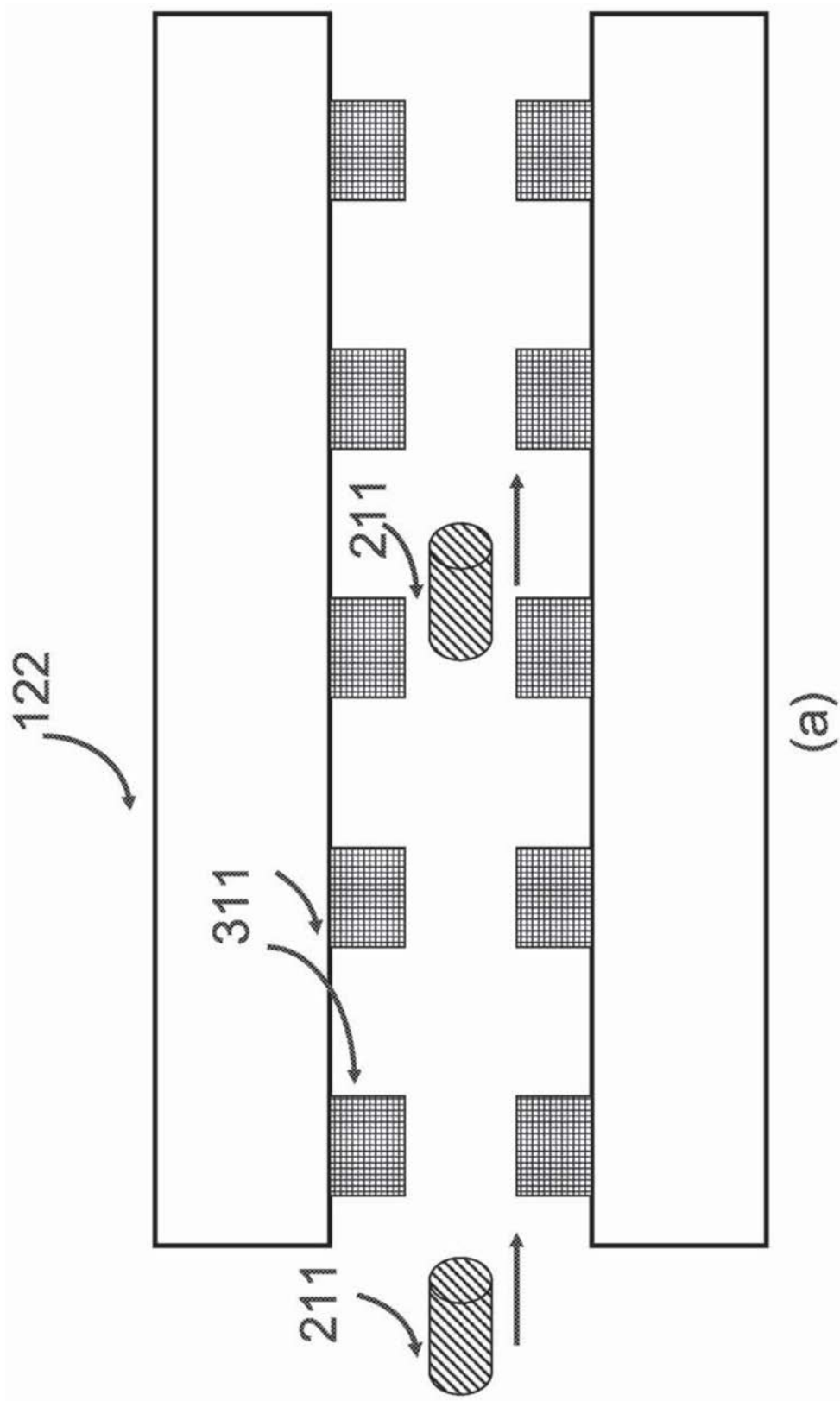


图2

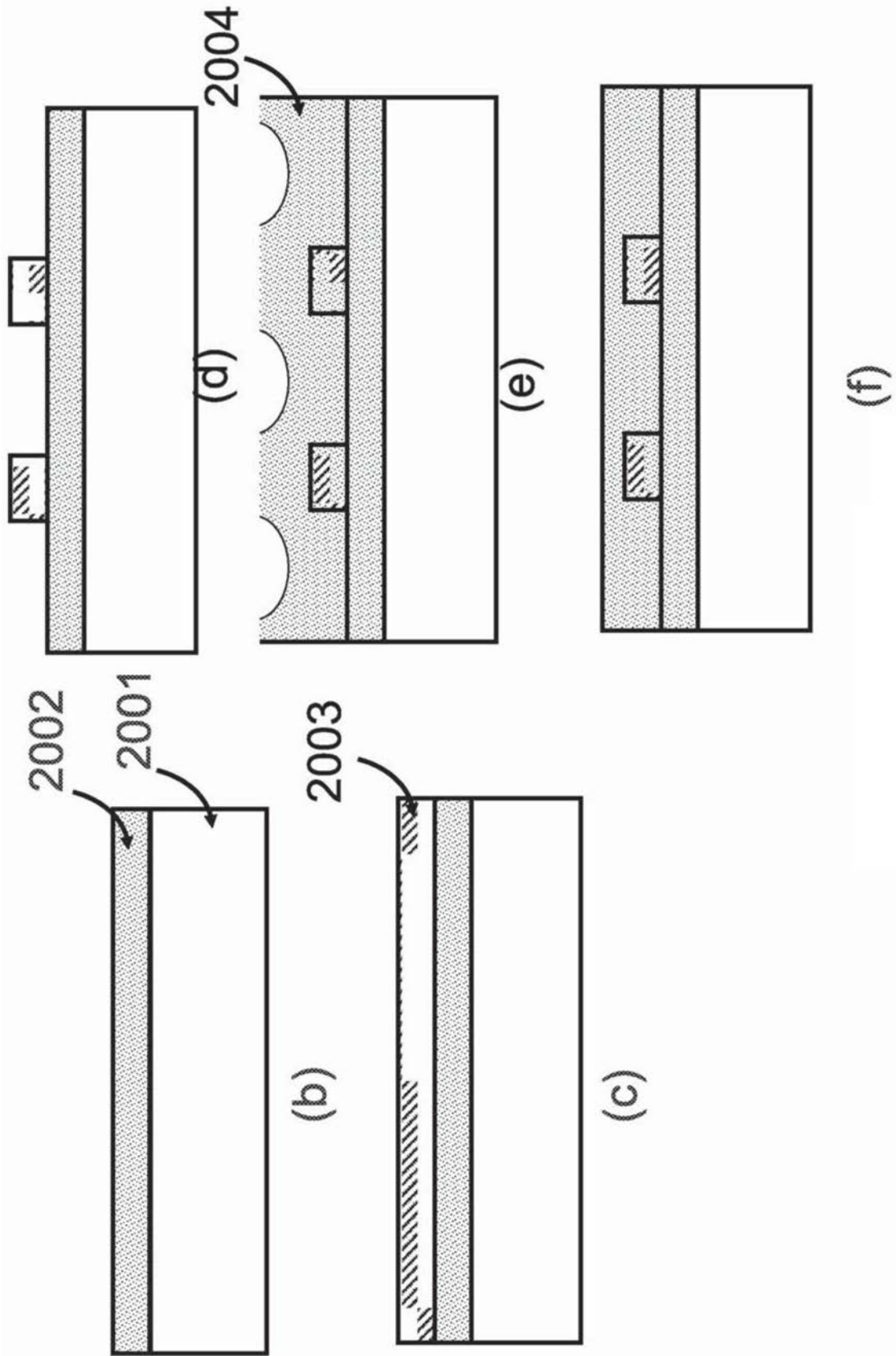


图2(续)

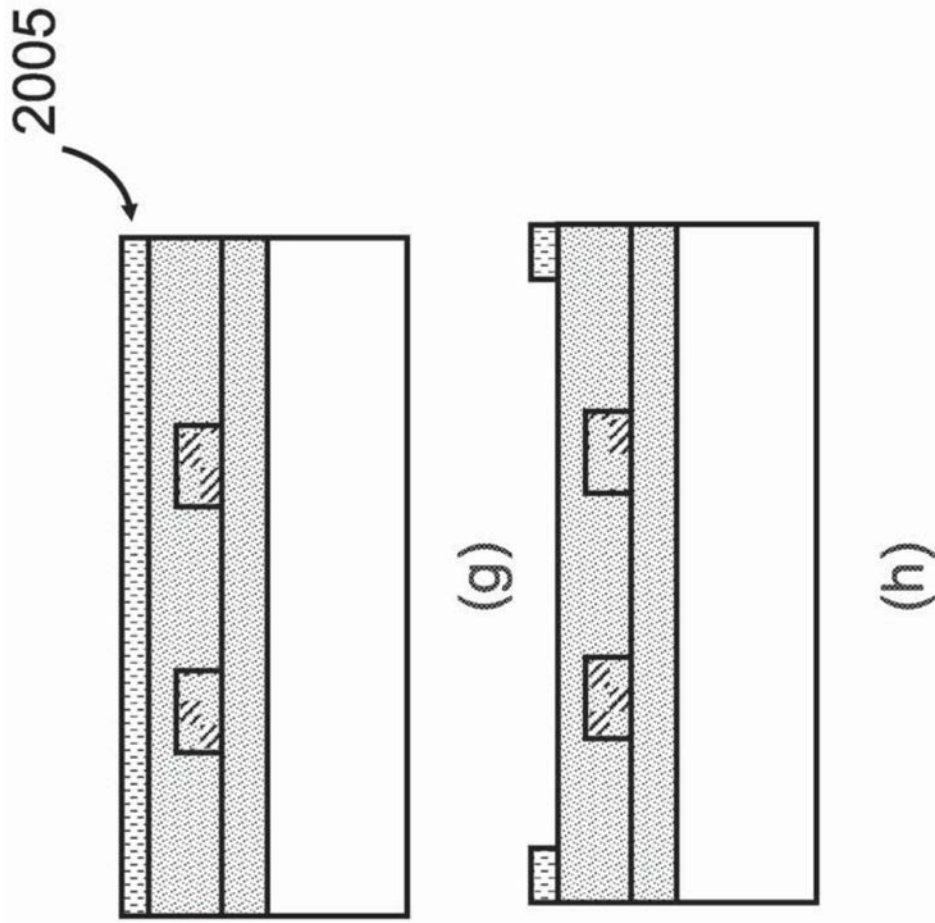


图2(续)

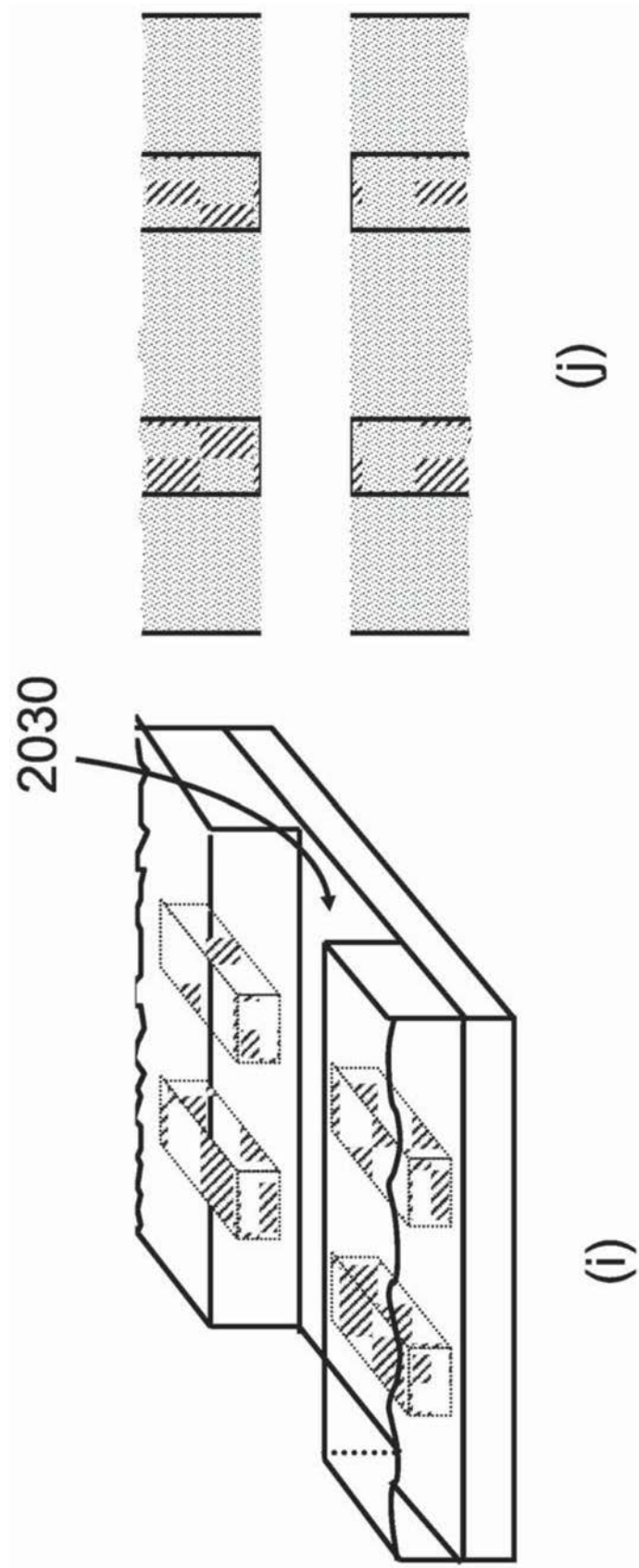


图2(续)

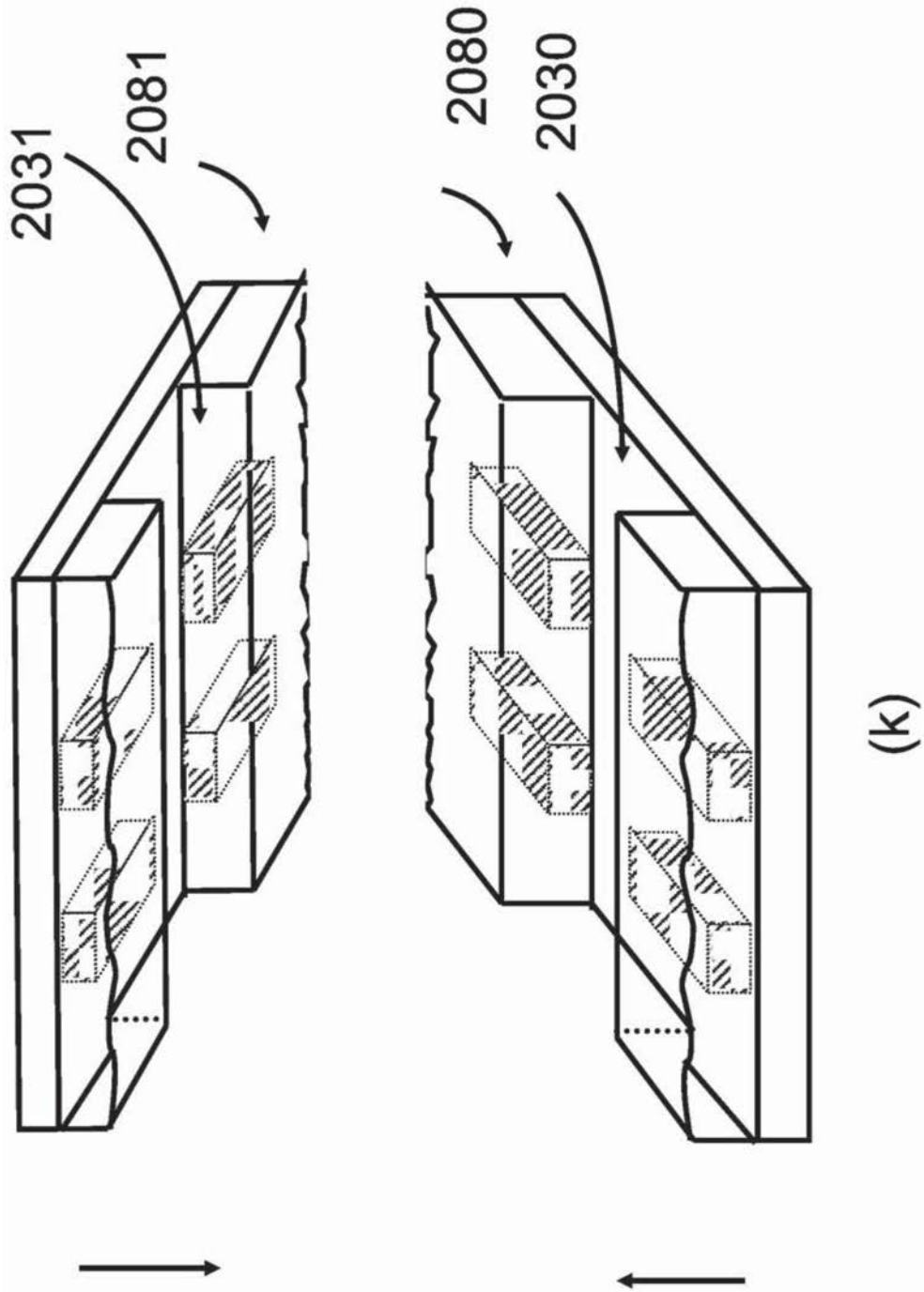


图2(续)

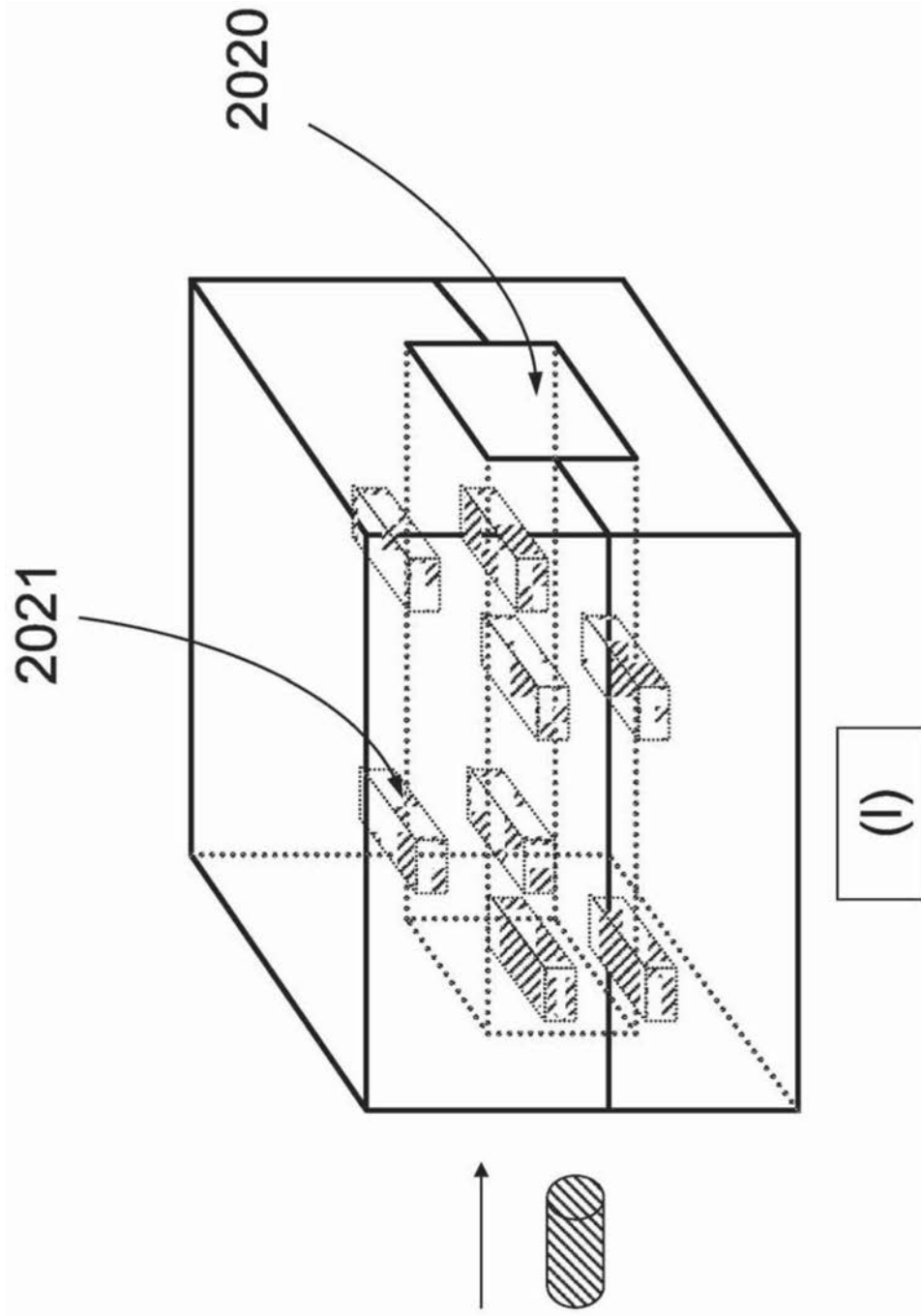


图2(续)

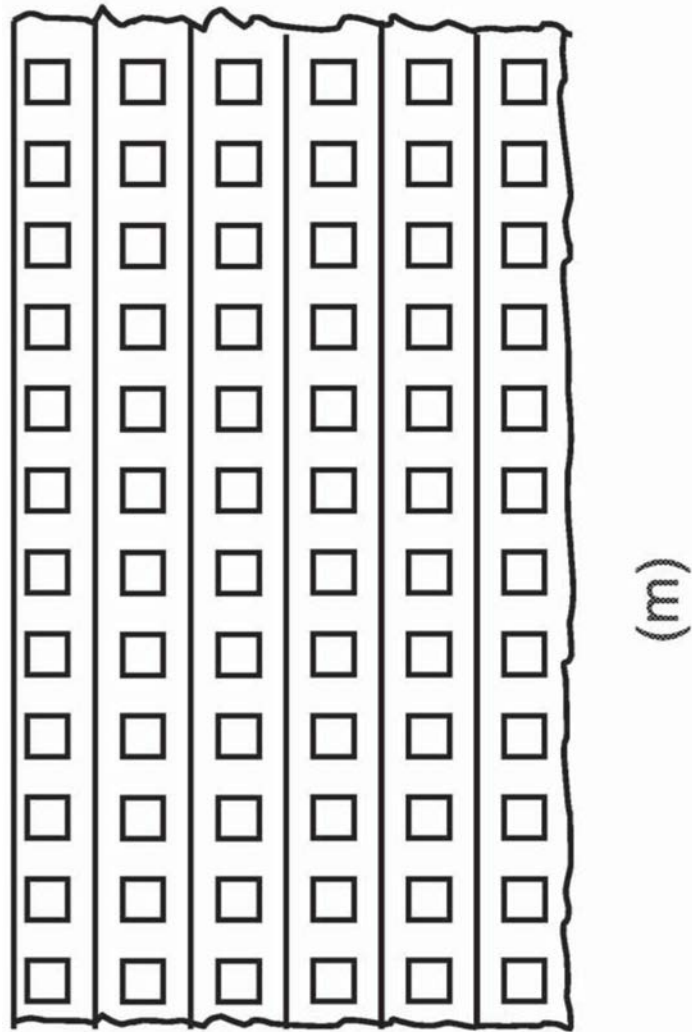


图2(续)

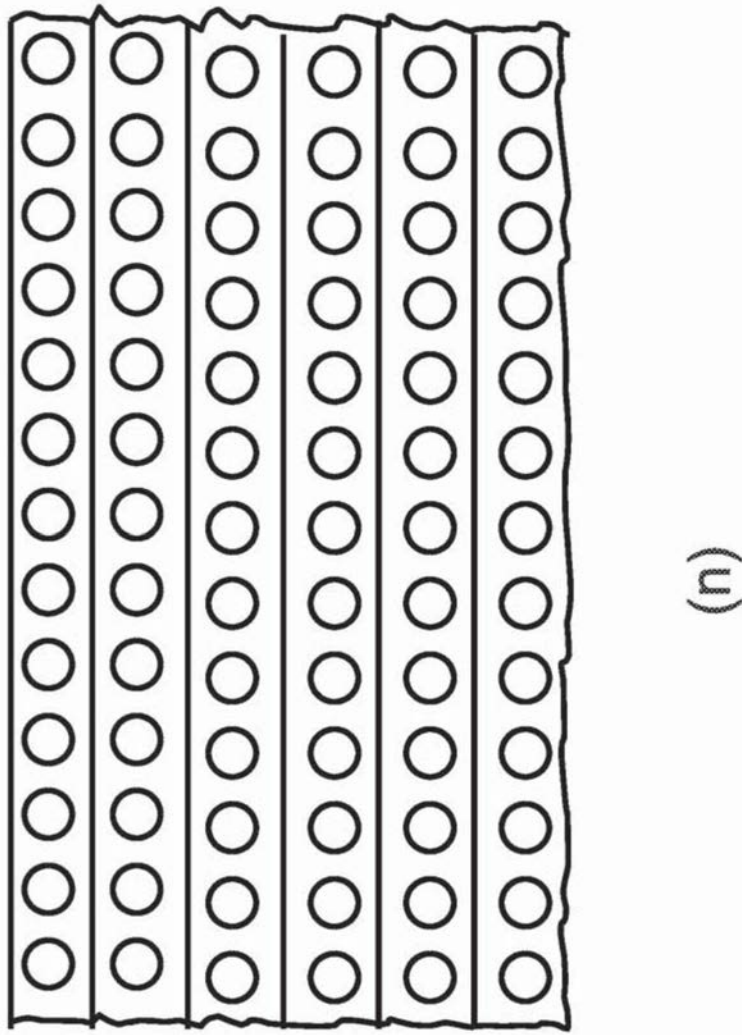


图2(续)

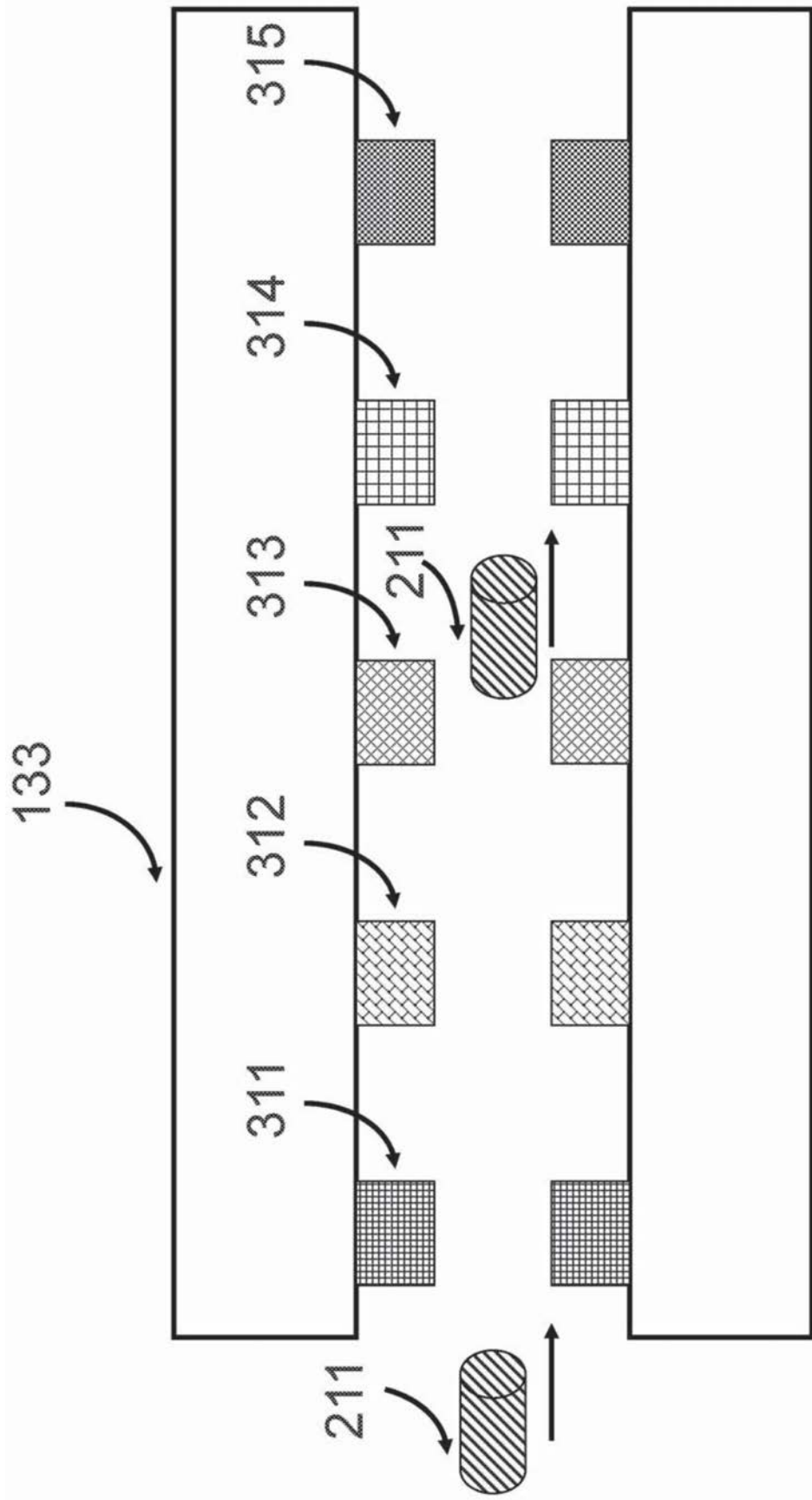


图3

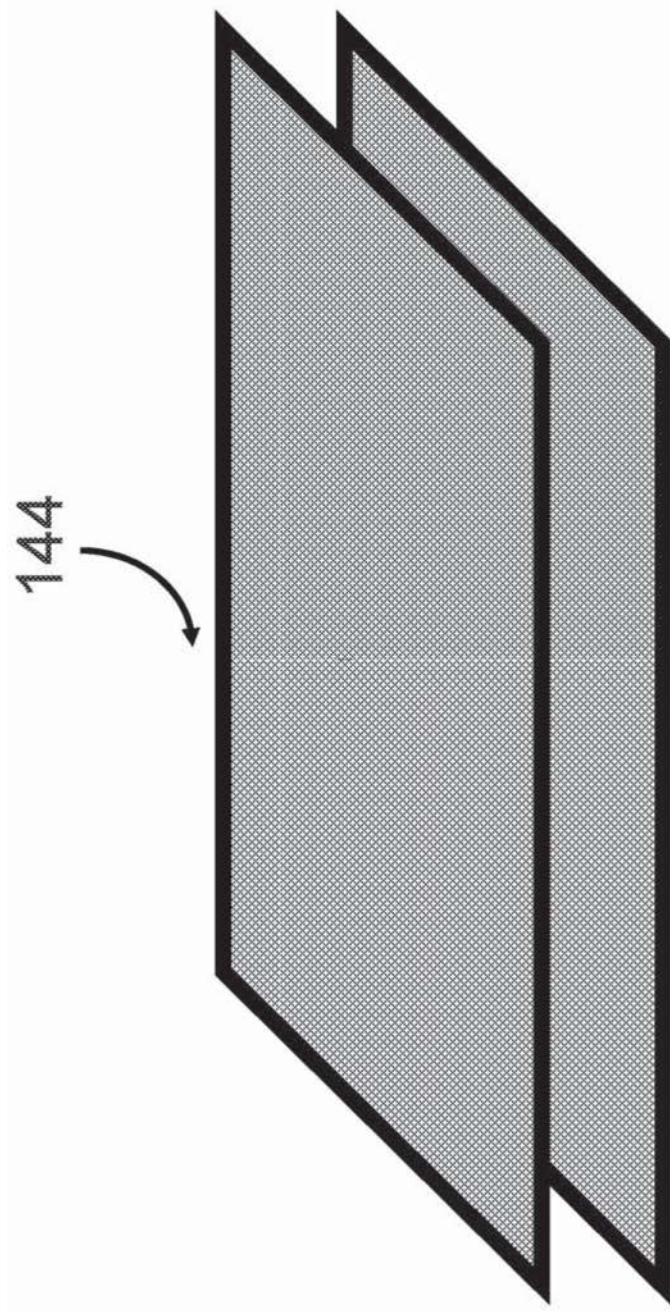


图4

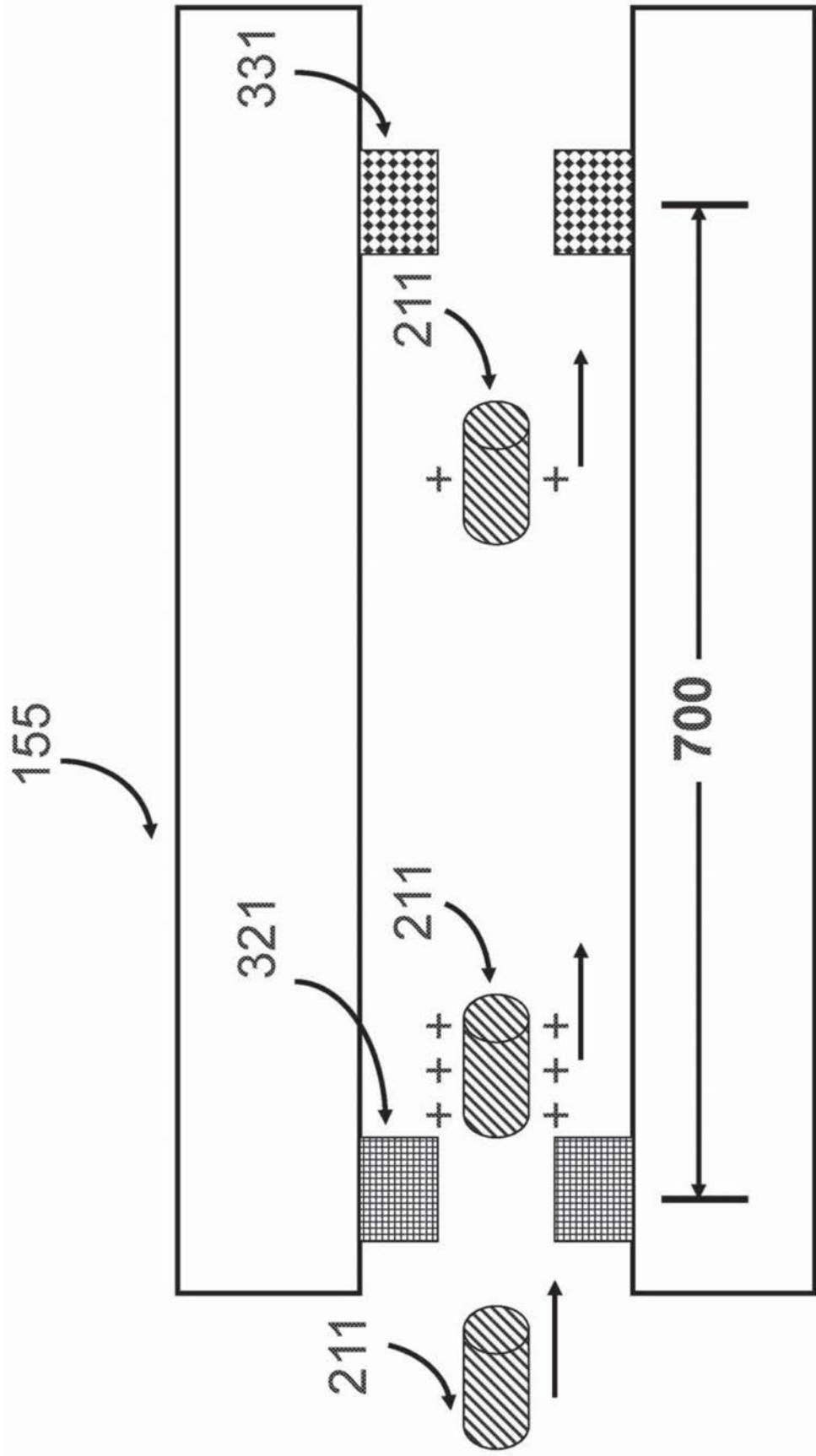


图5

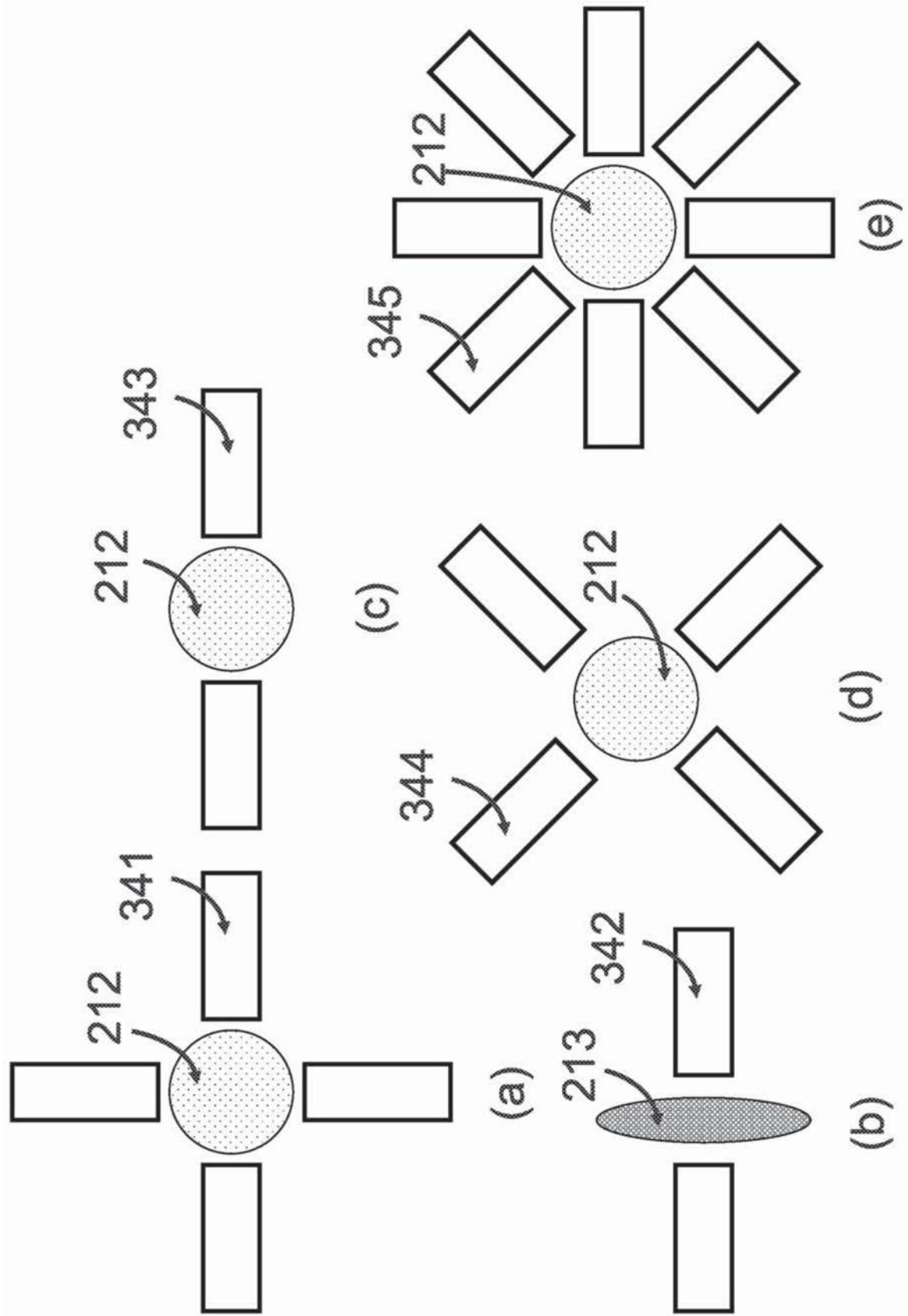


图6

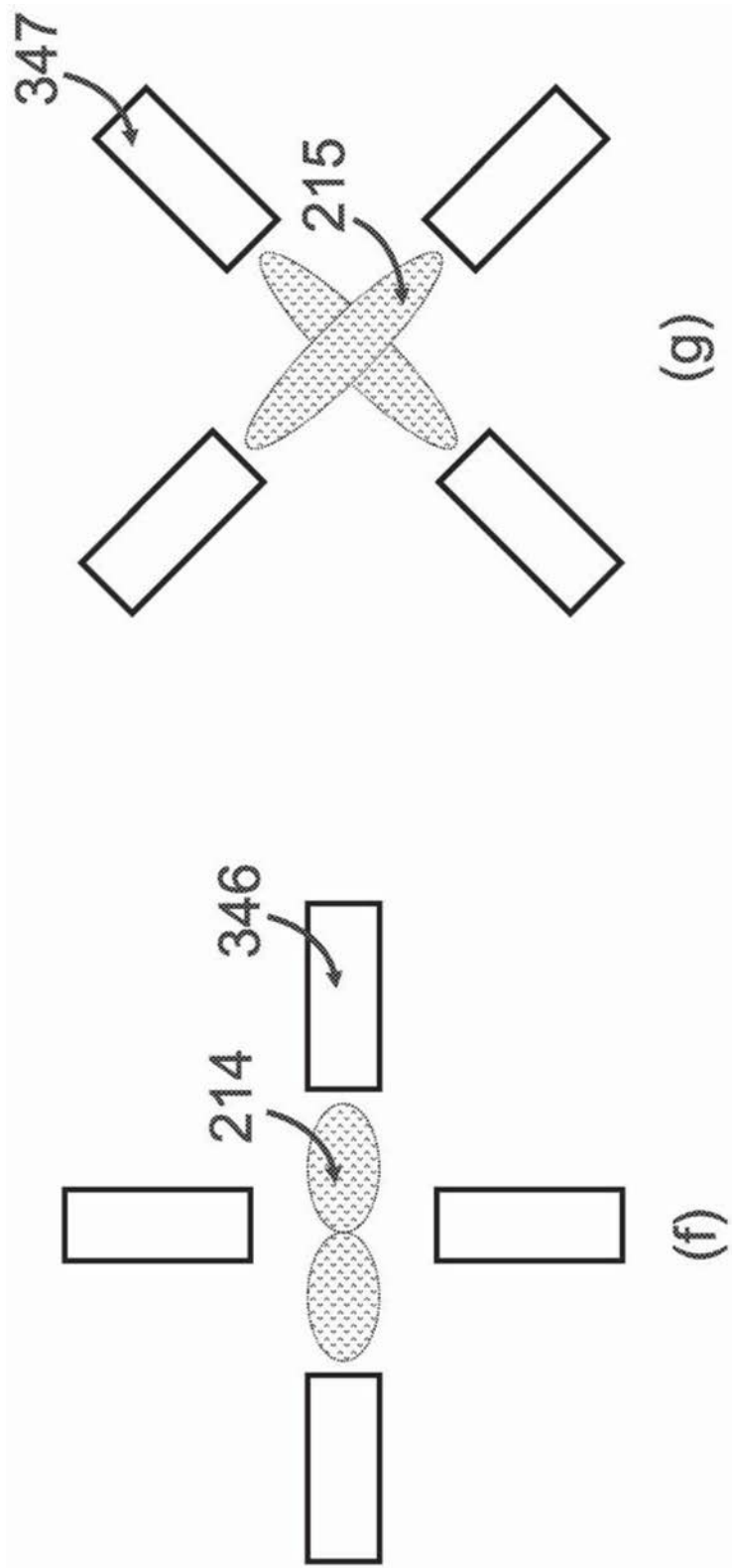


图6(续)

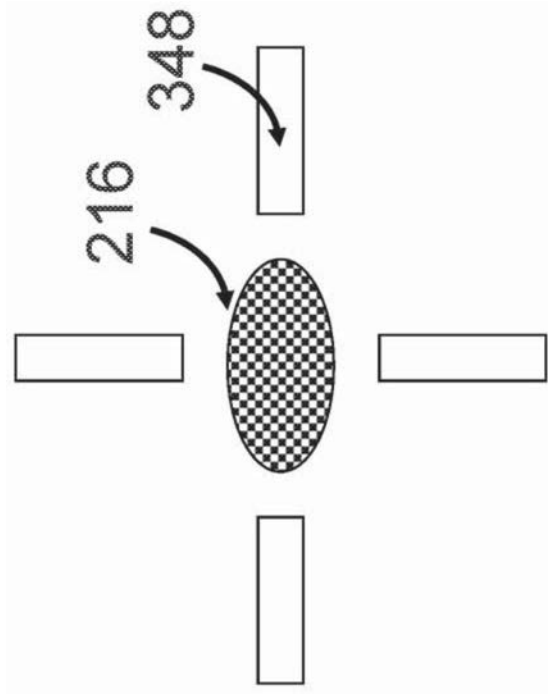


图7

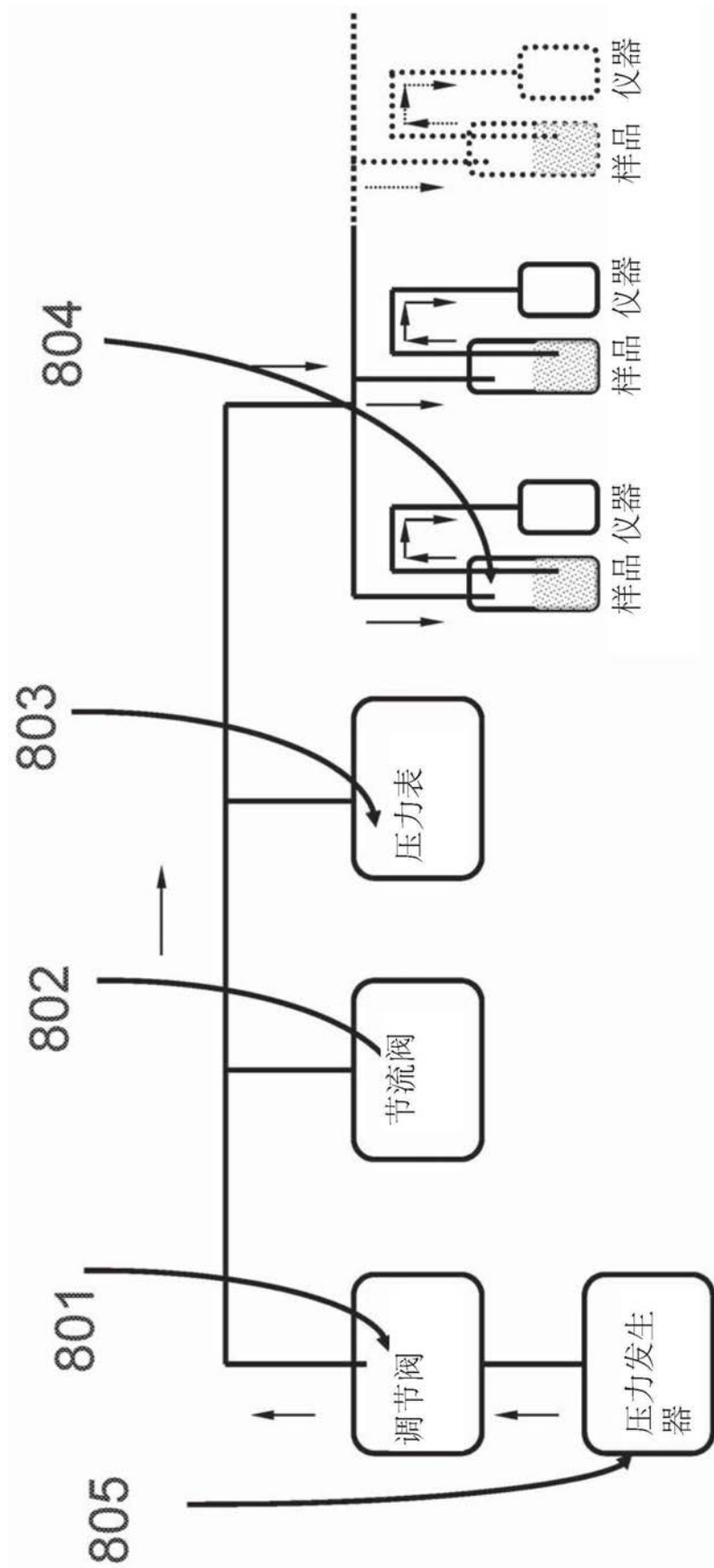


图8

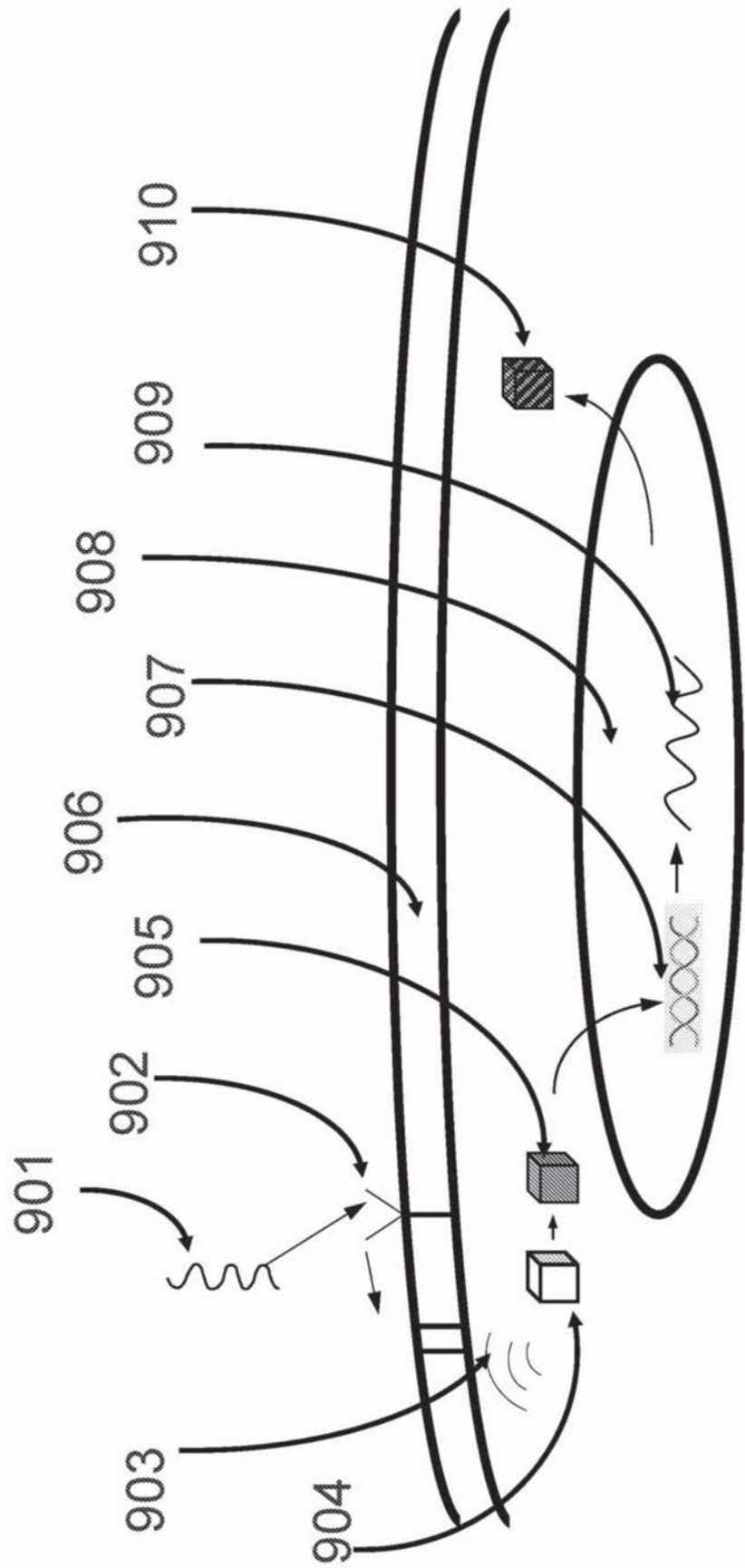


图9-a

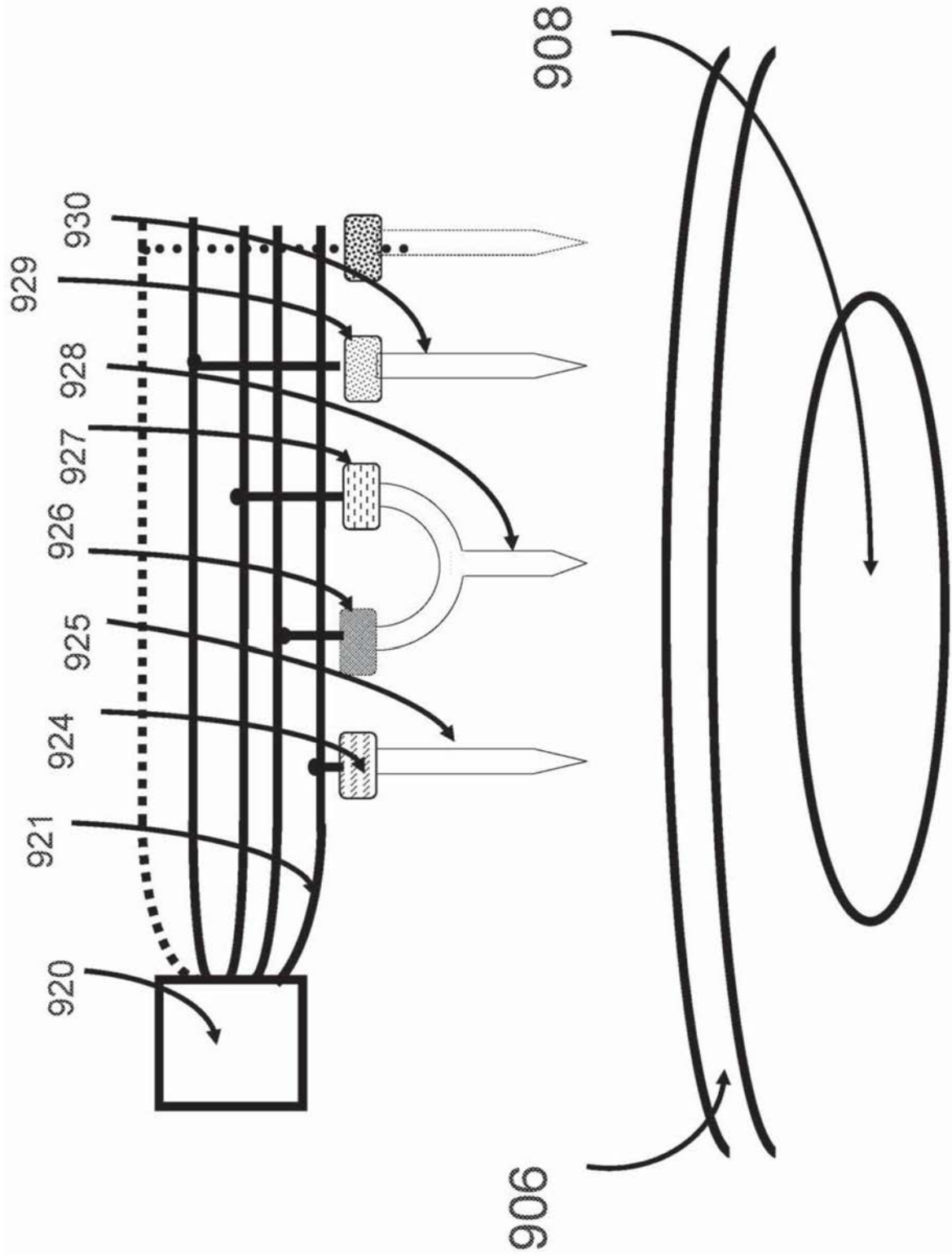


图9-b

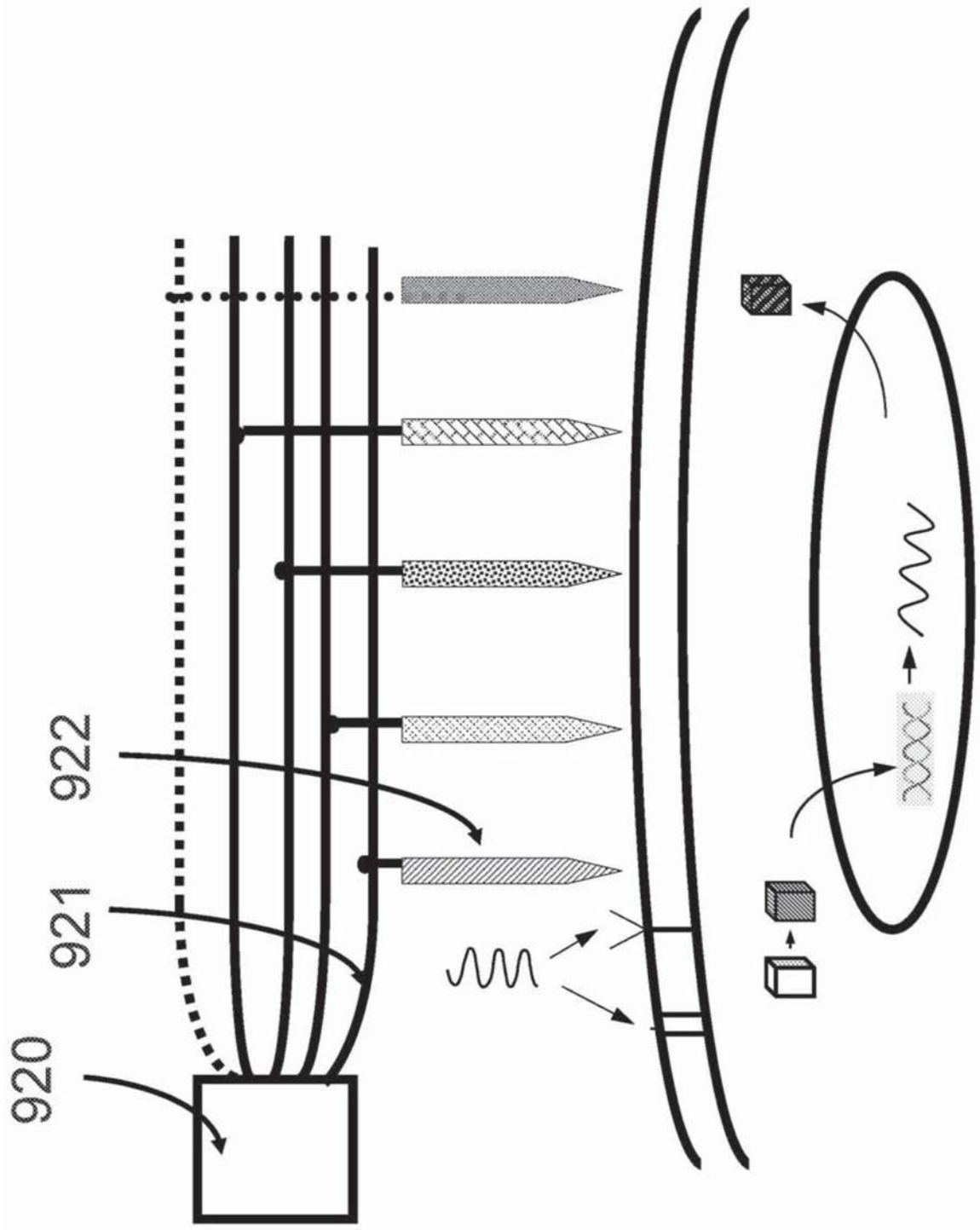


图9-c

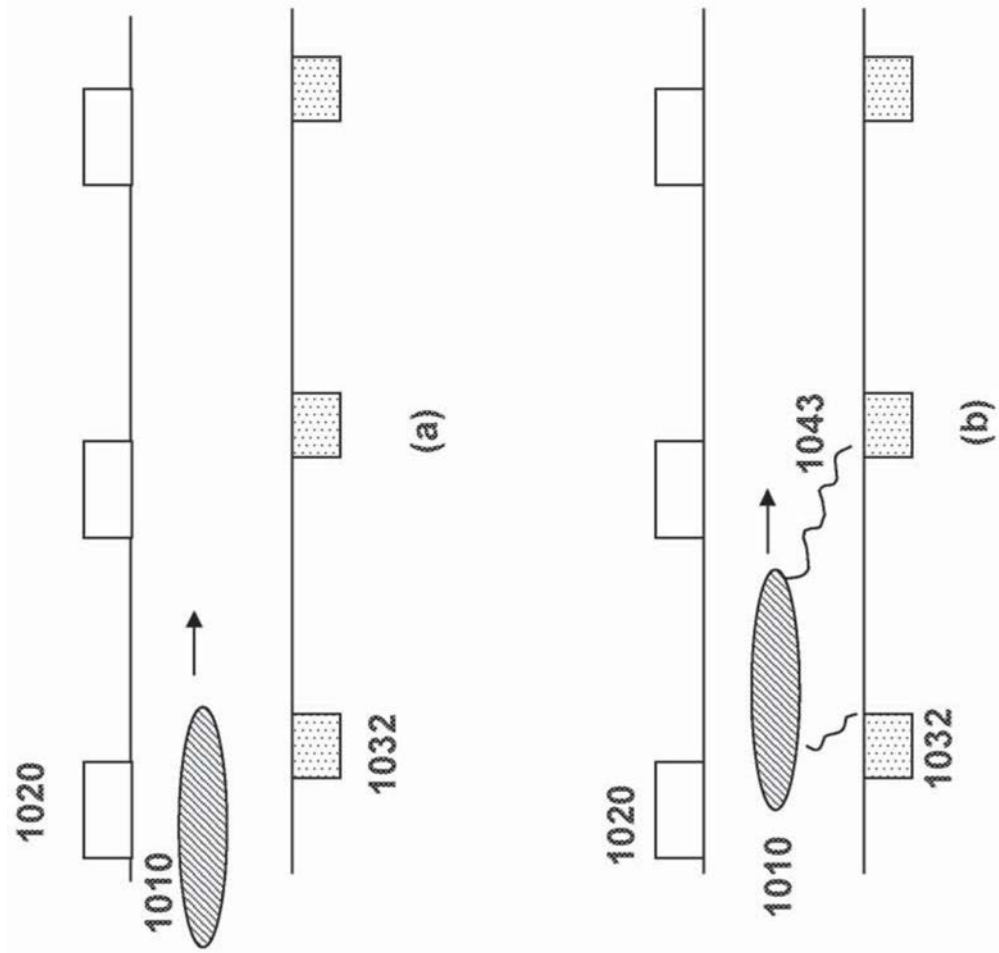


图10

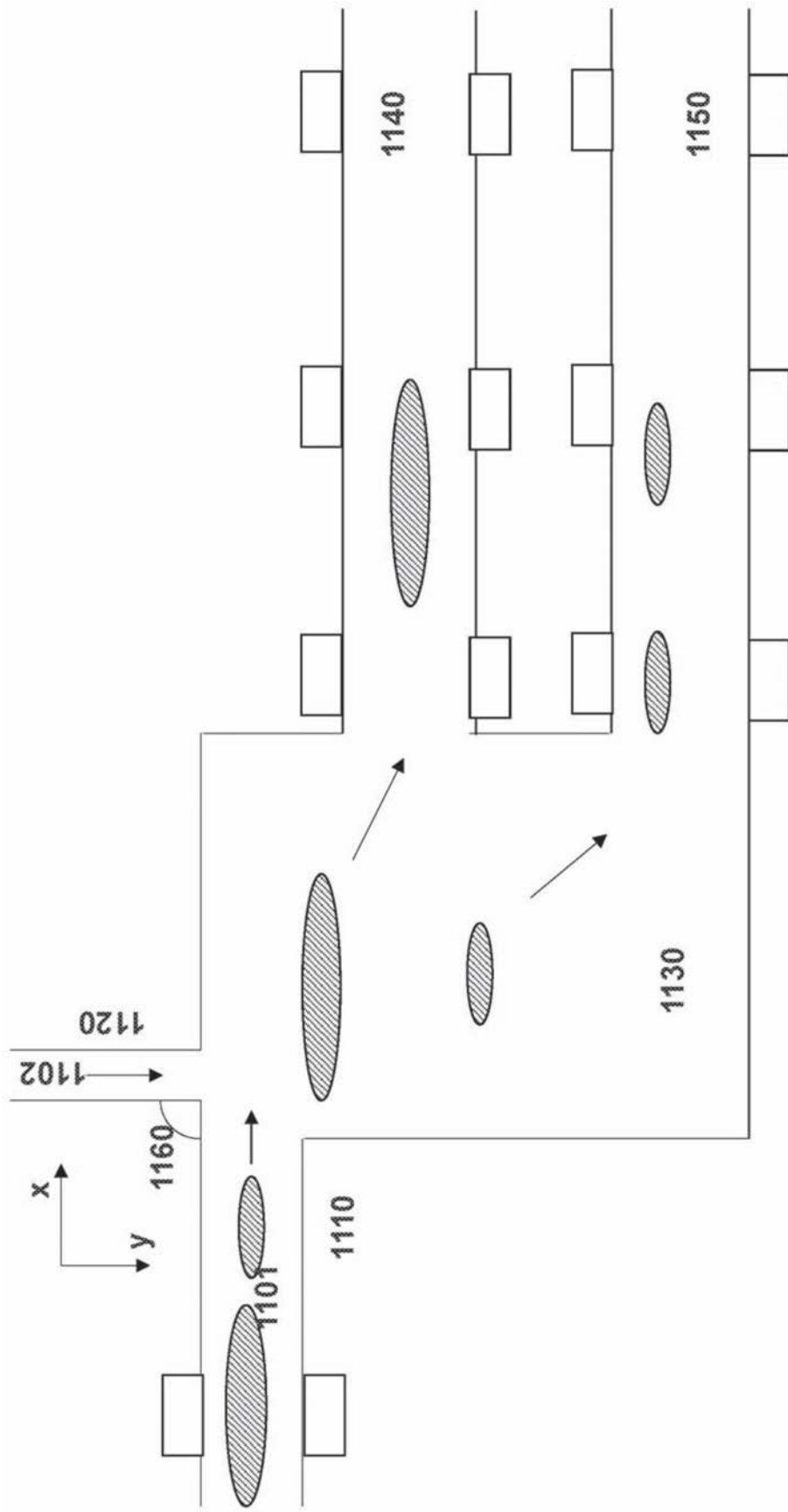


图11

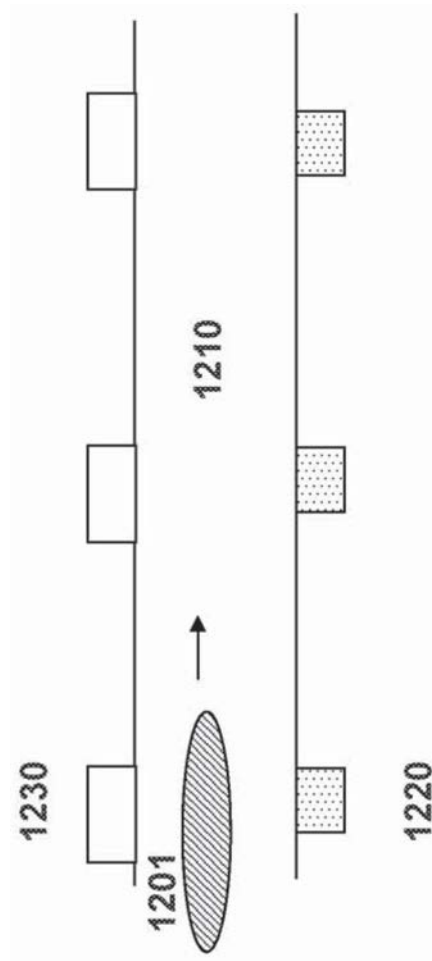


图12

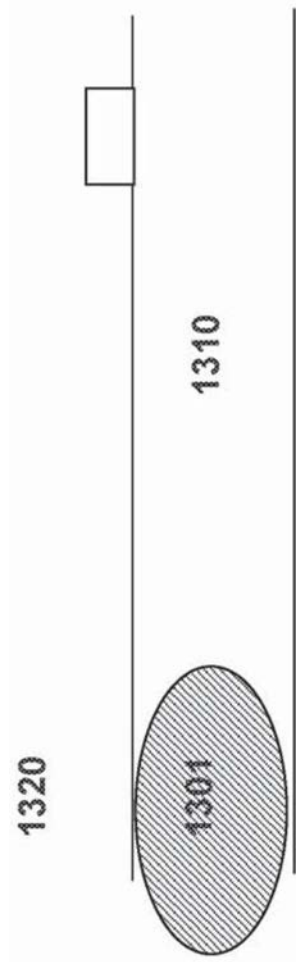


图13

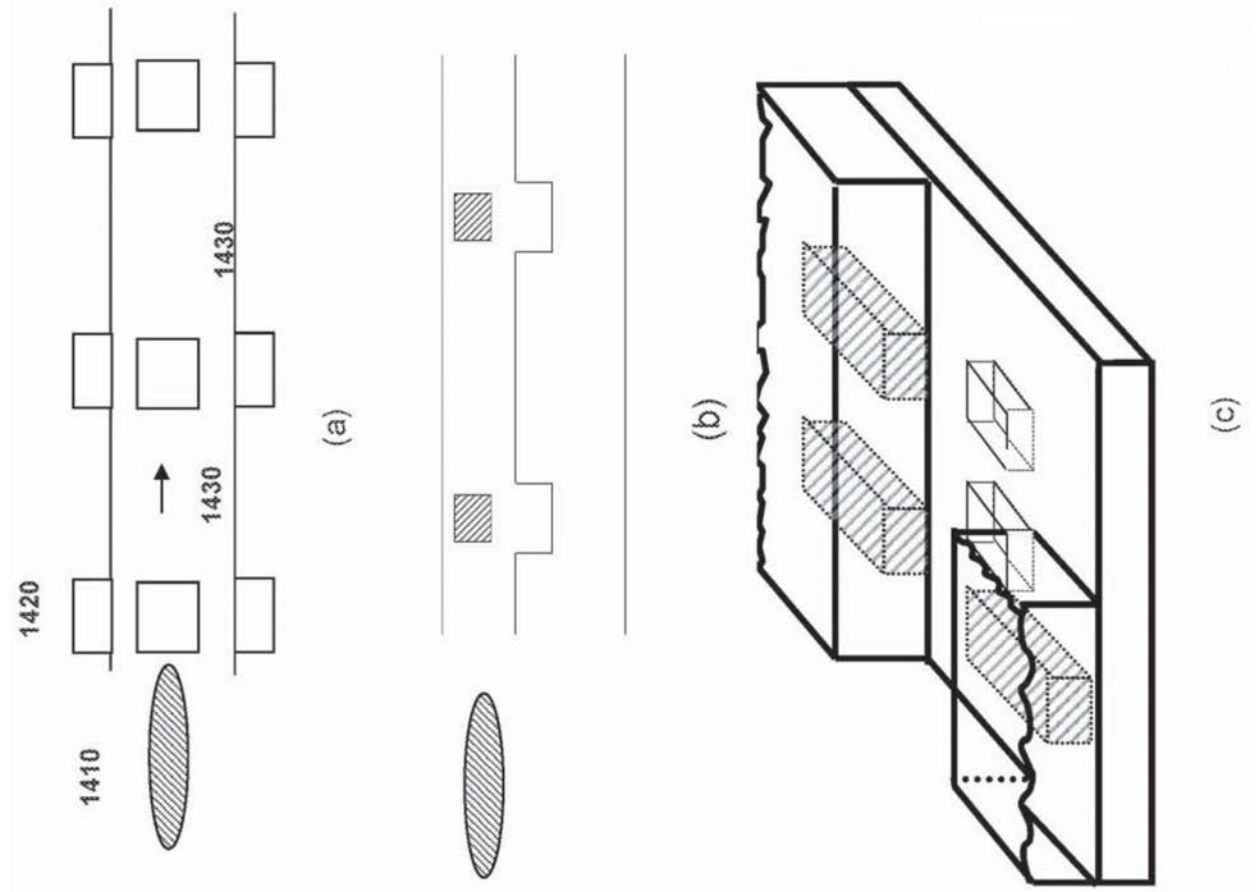


图14

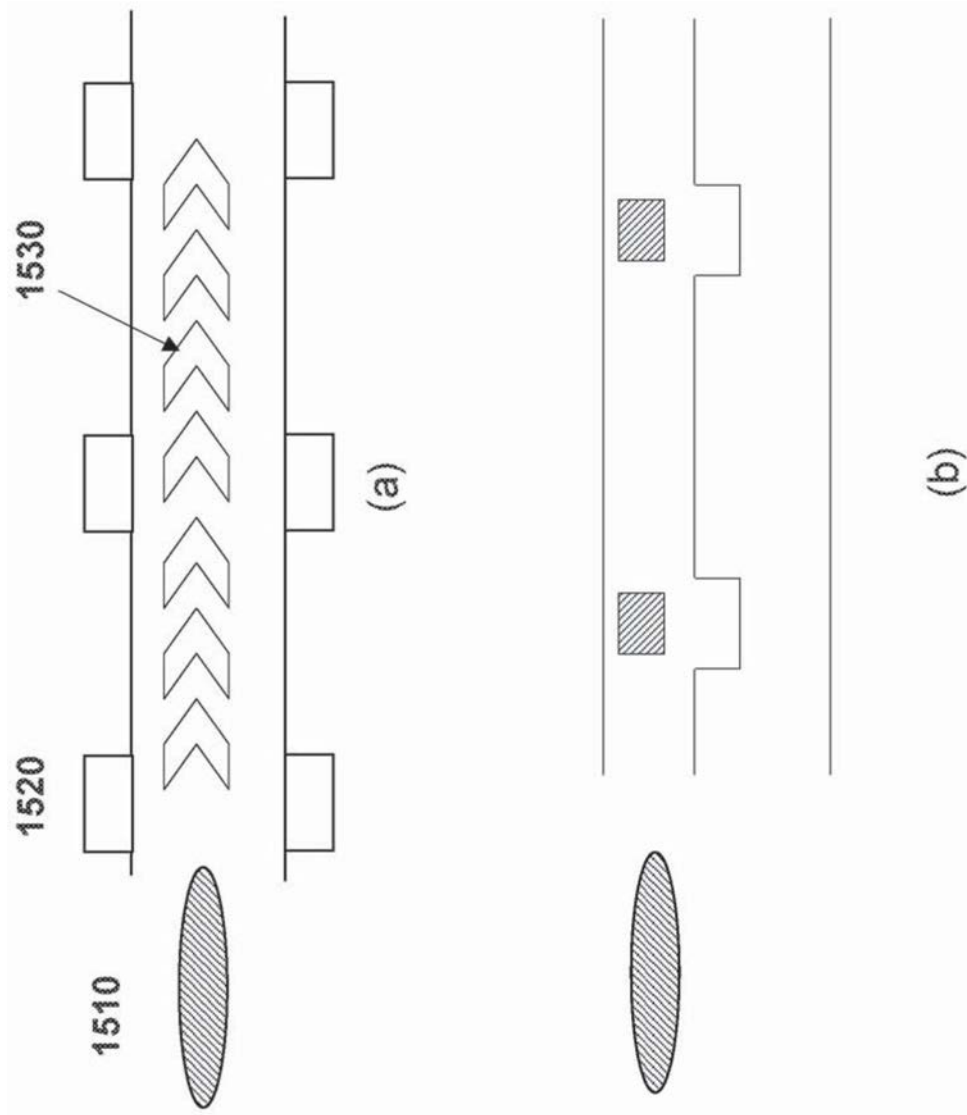


图15

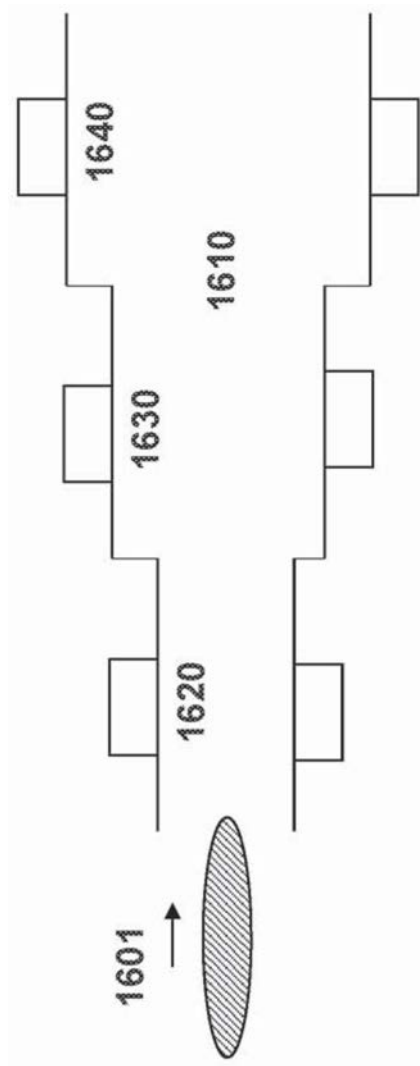


图16

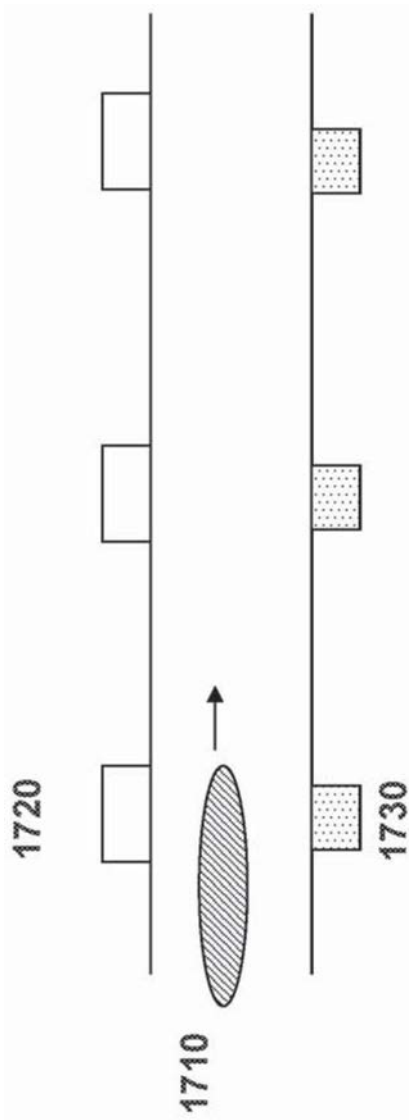


图17

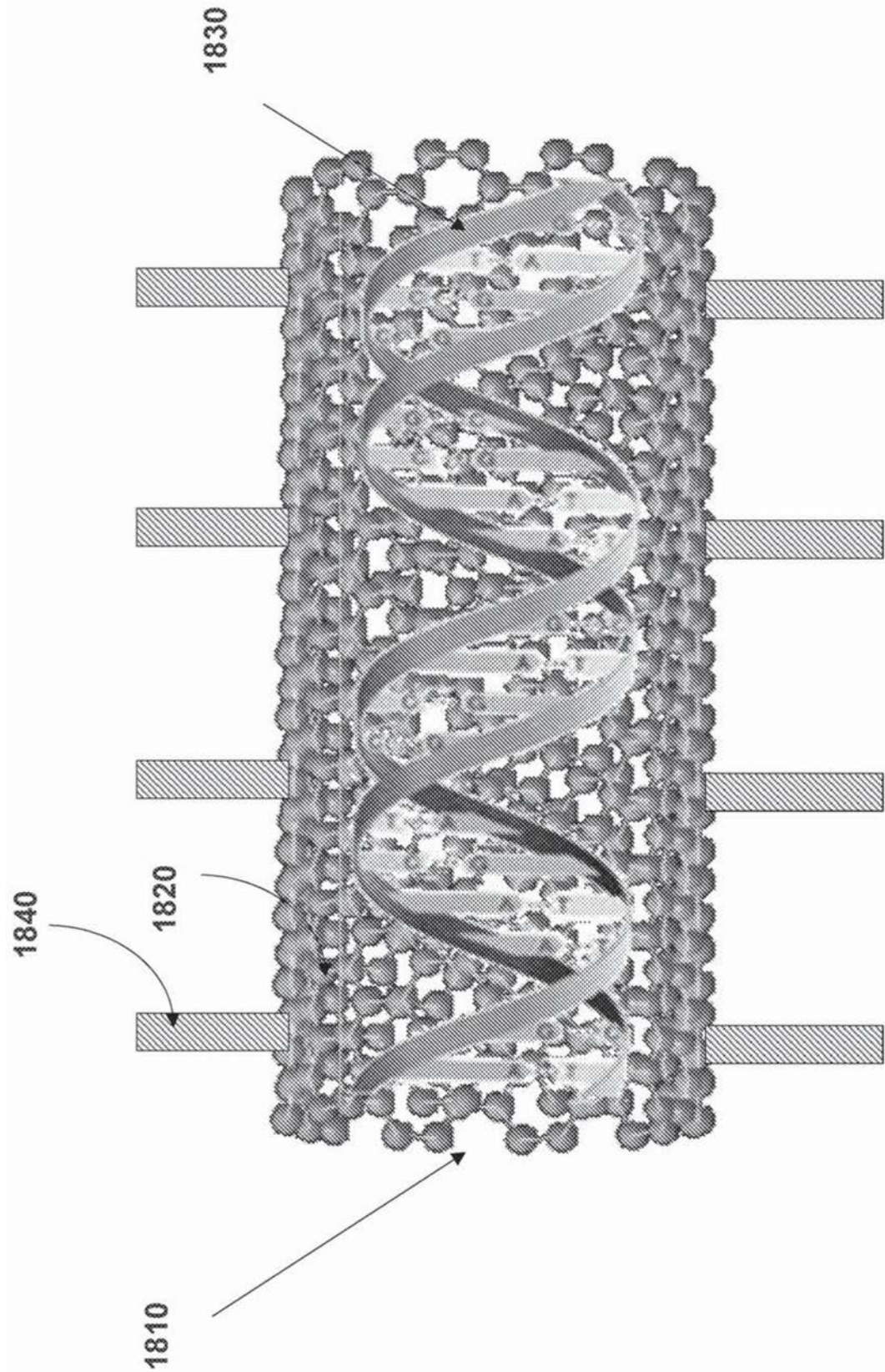


图18

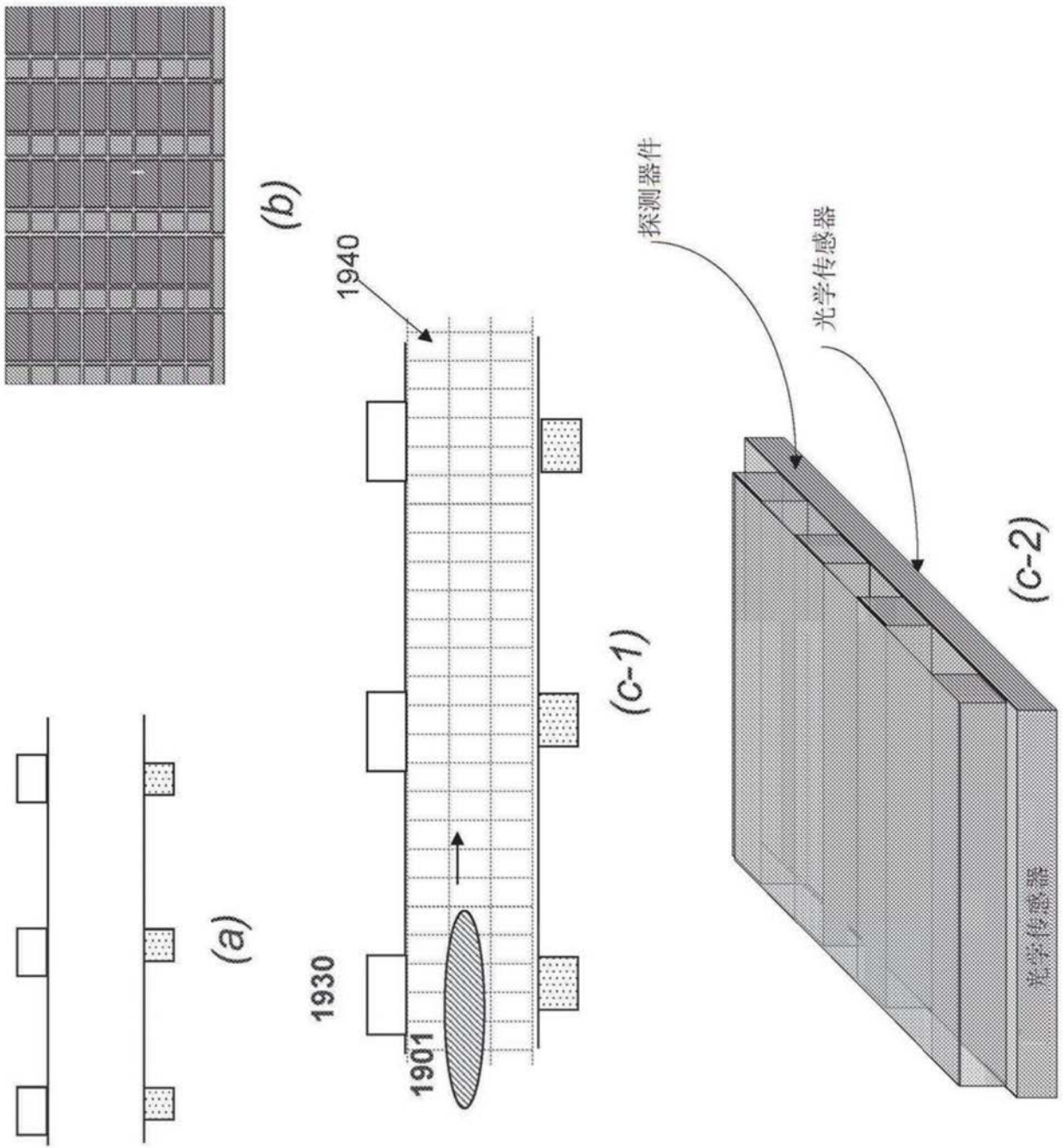


图19

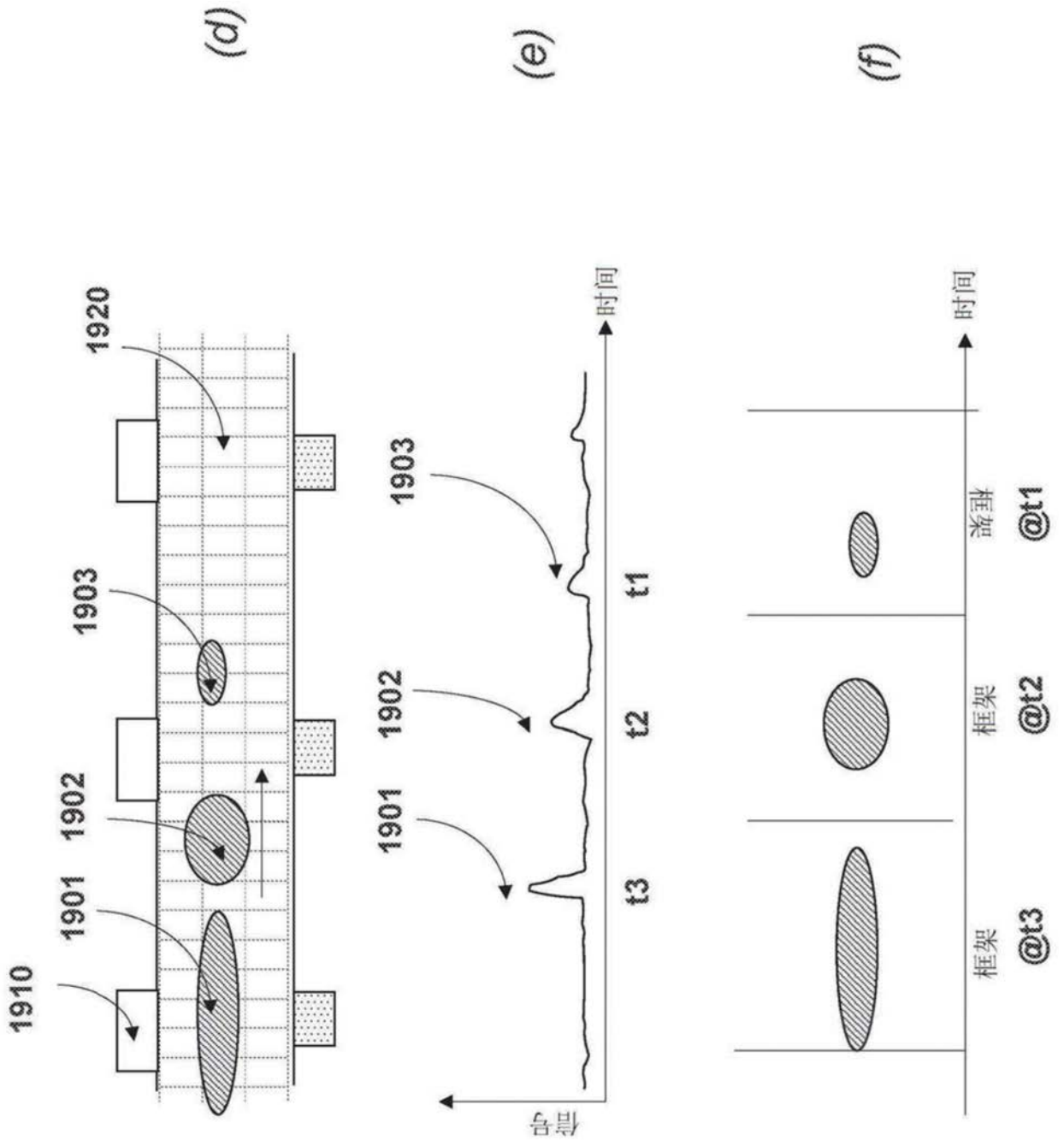


图19(续)

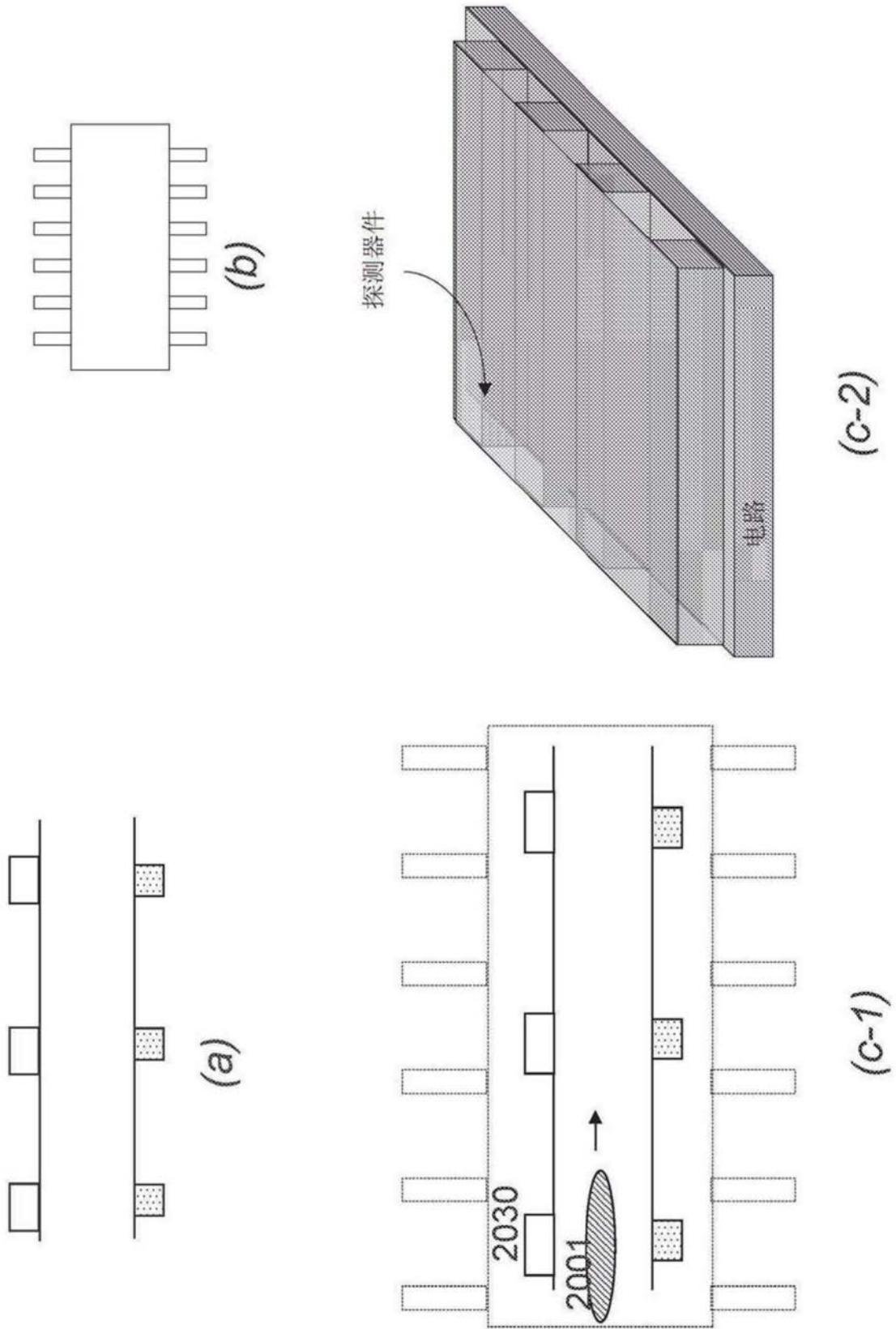


图20

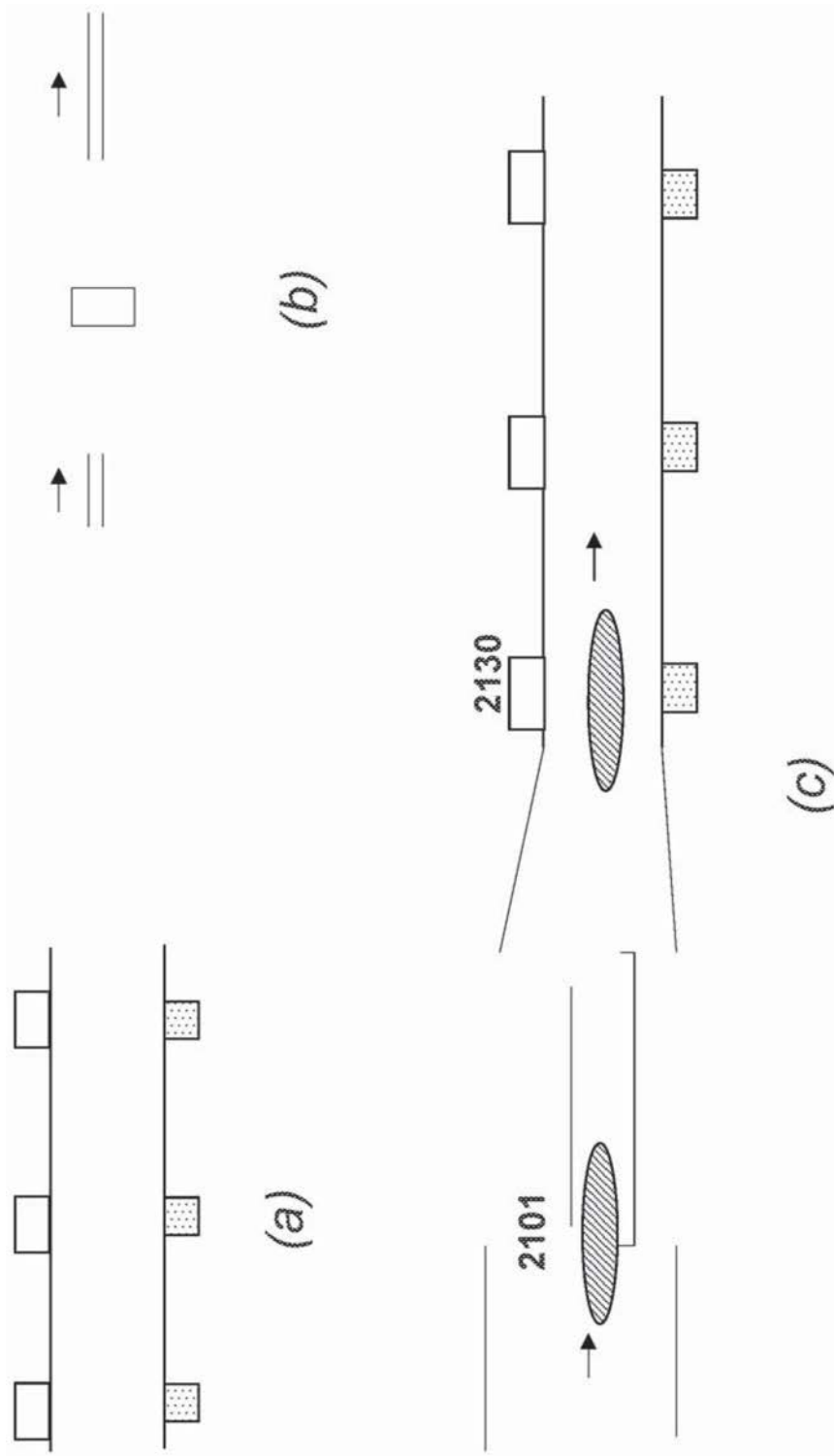


图21

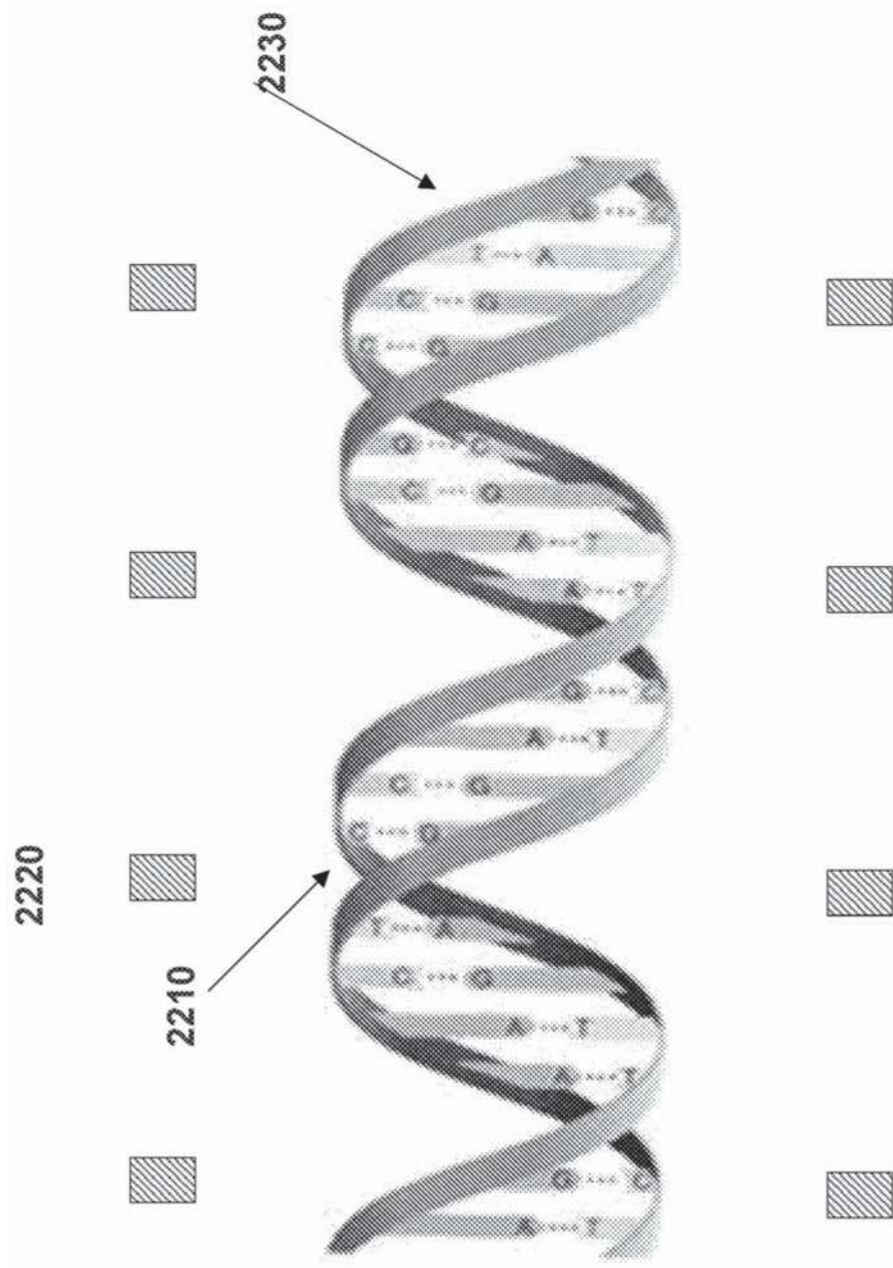


图22

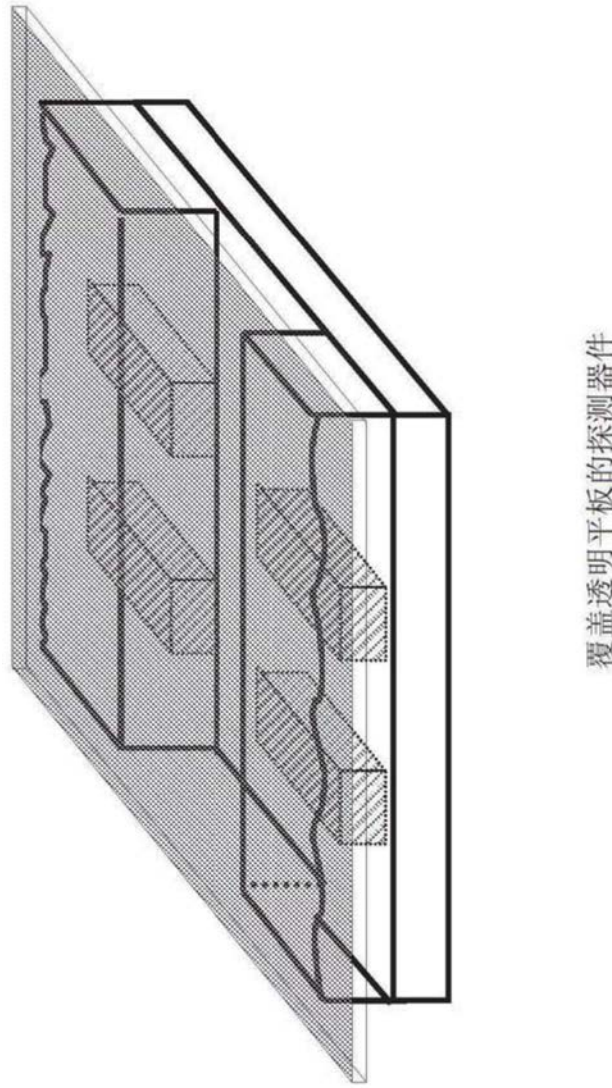


图23

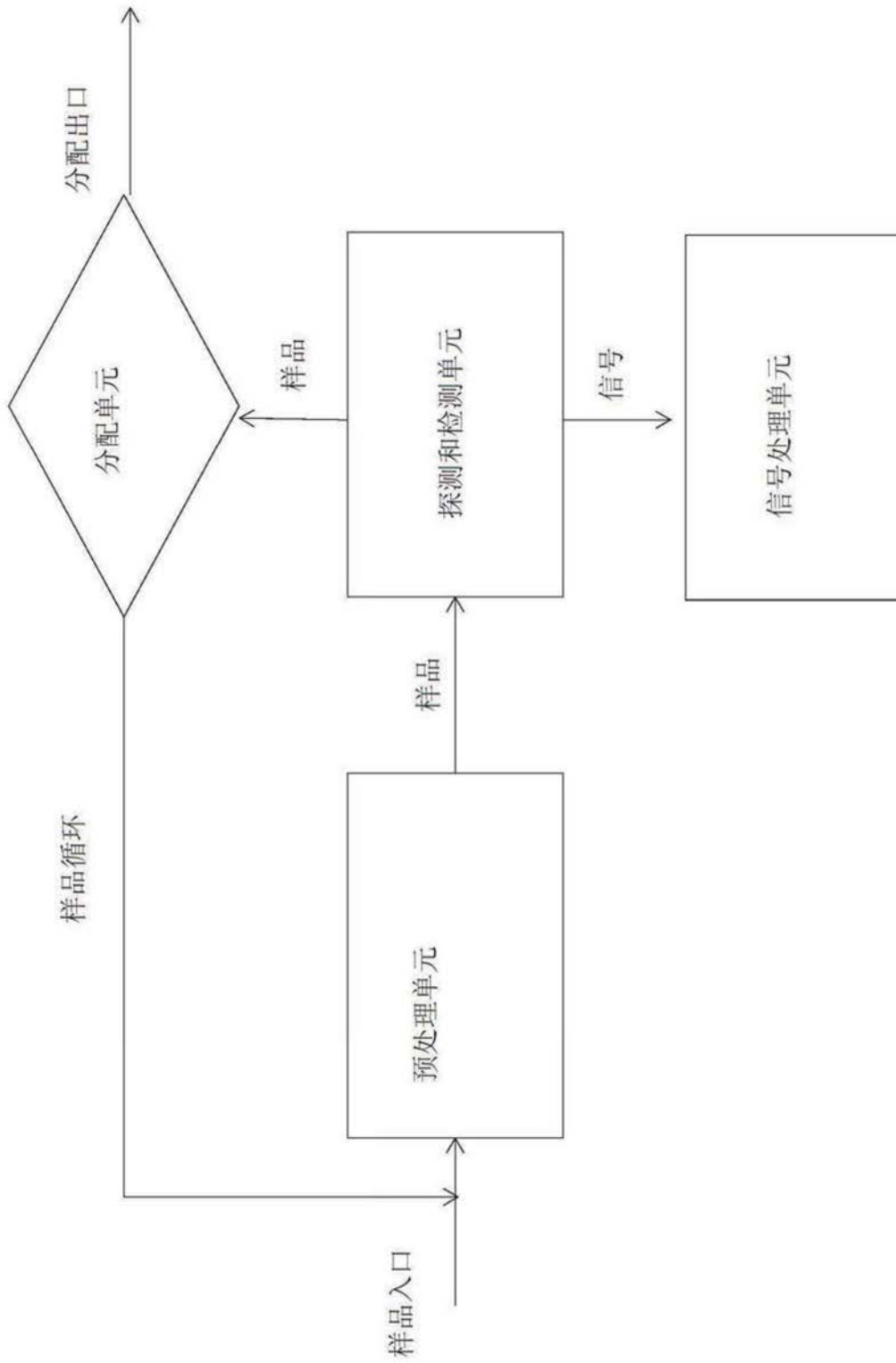


图24

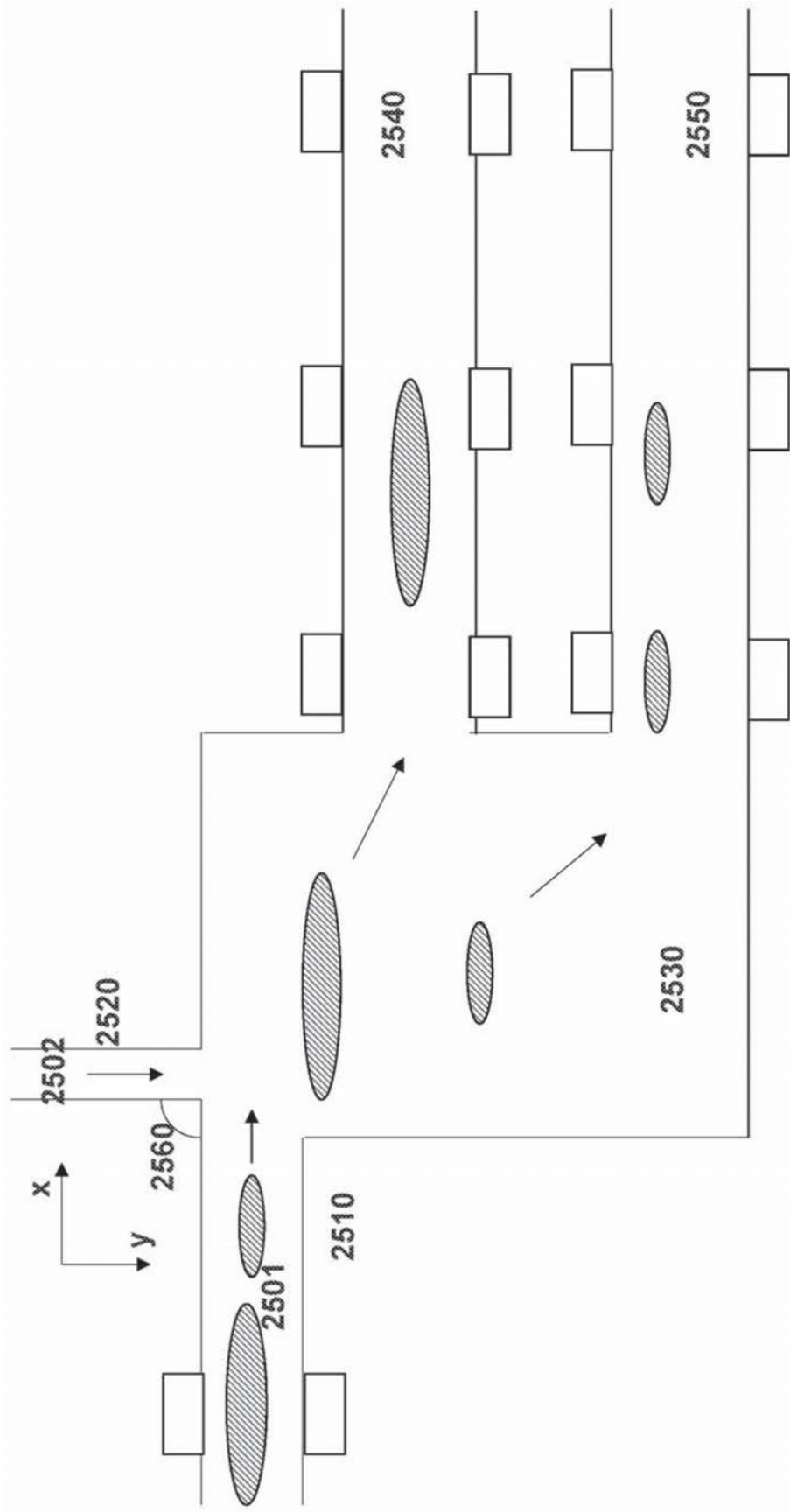


图25

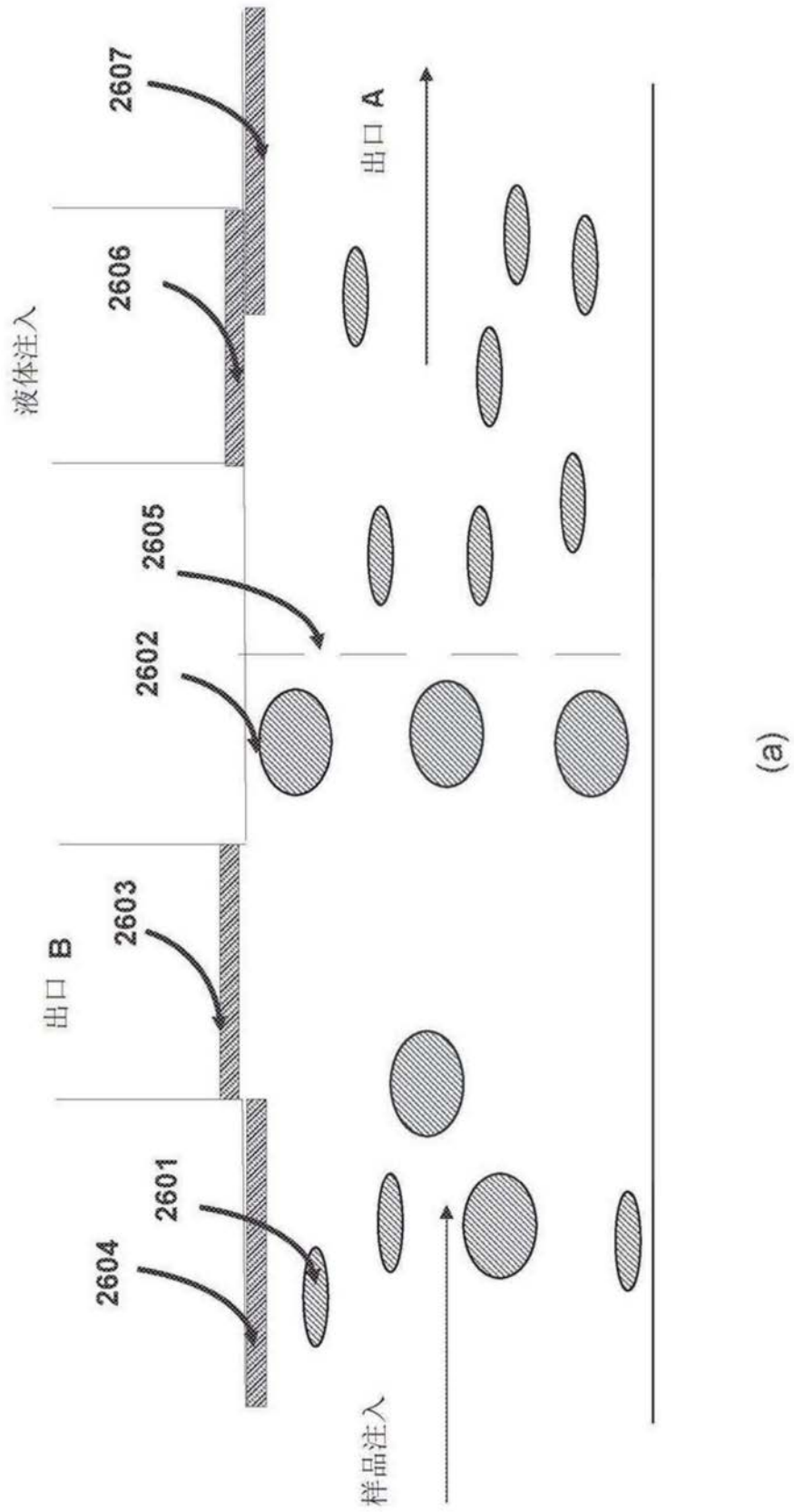
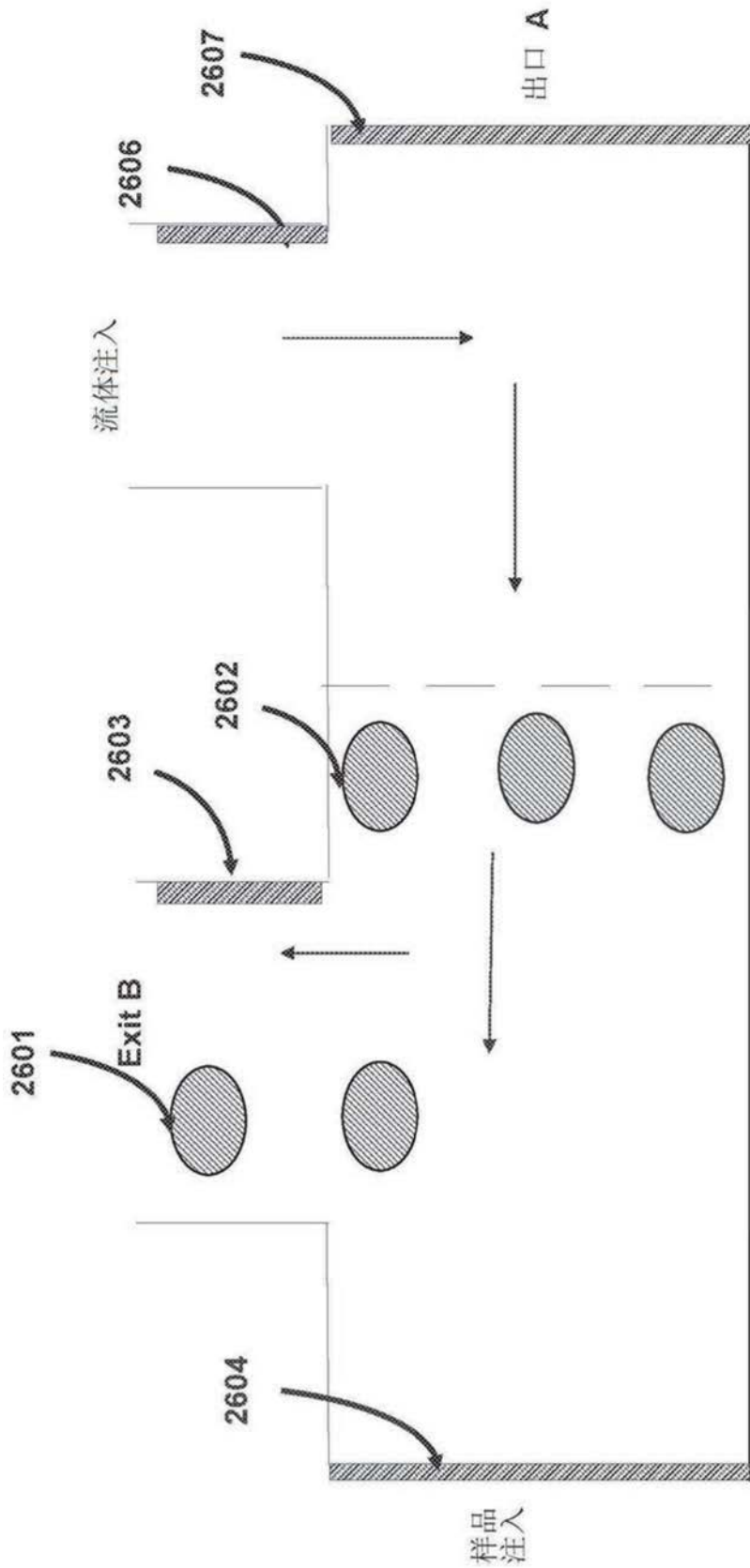


图26



(b)

图26(续)

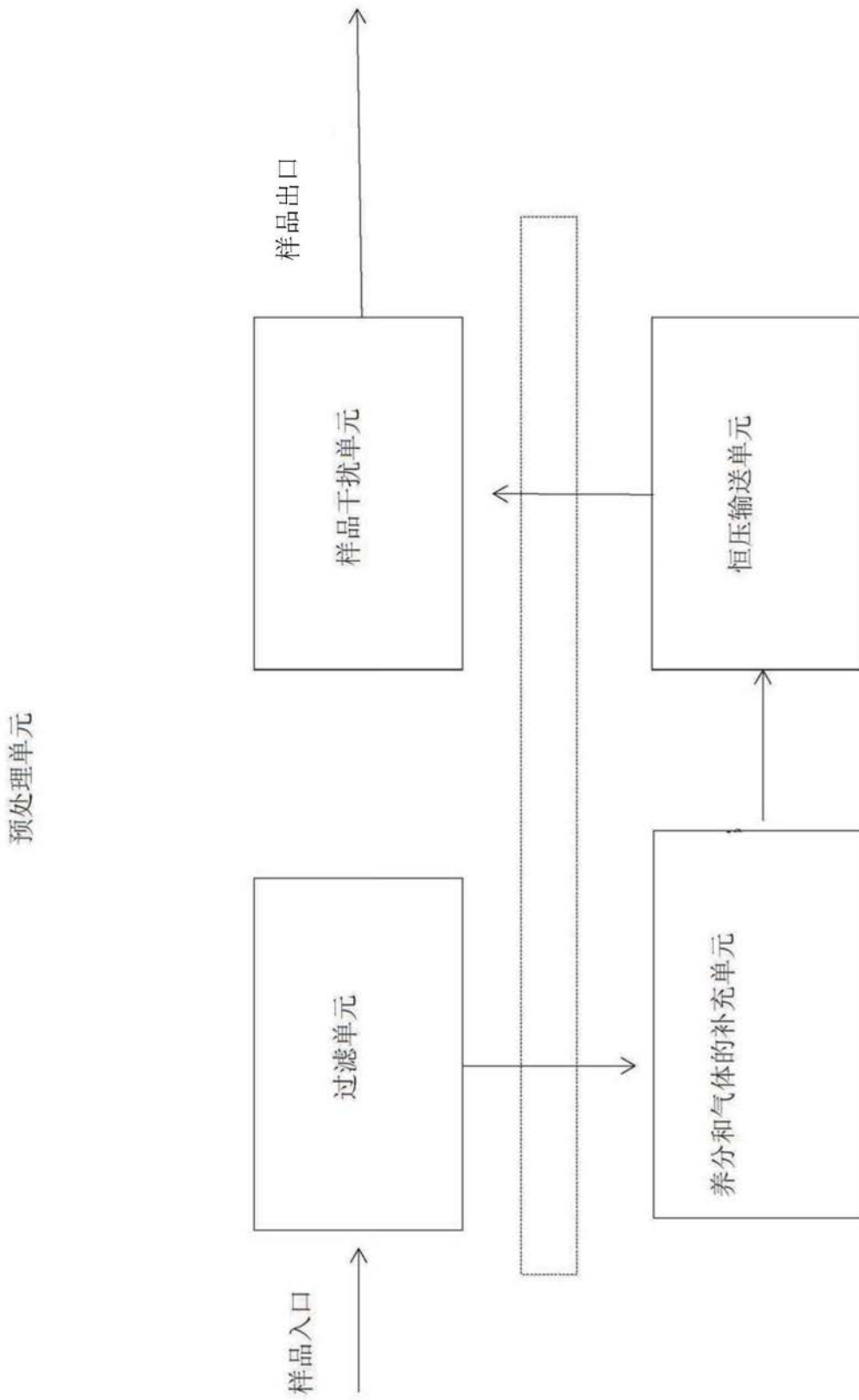


图27

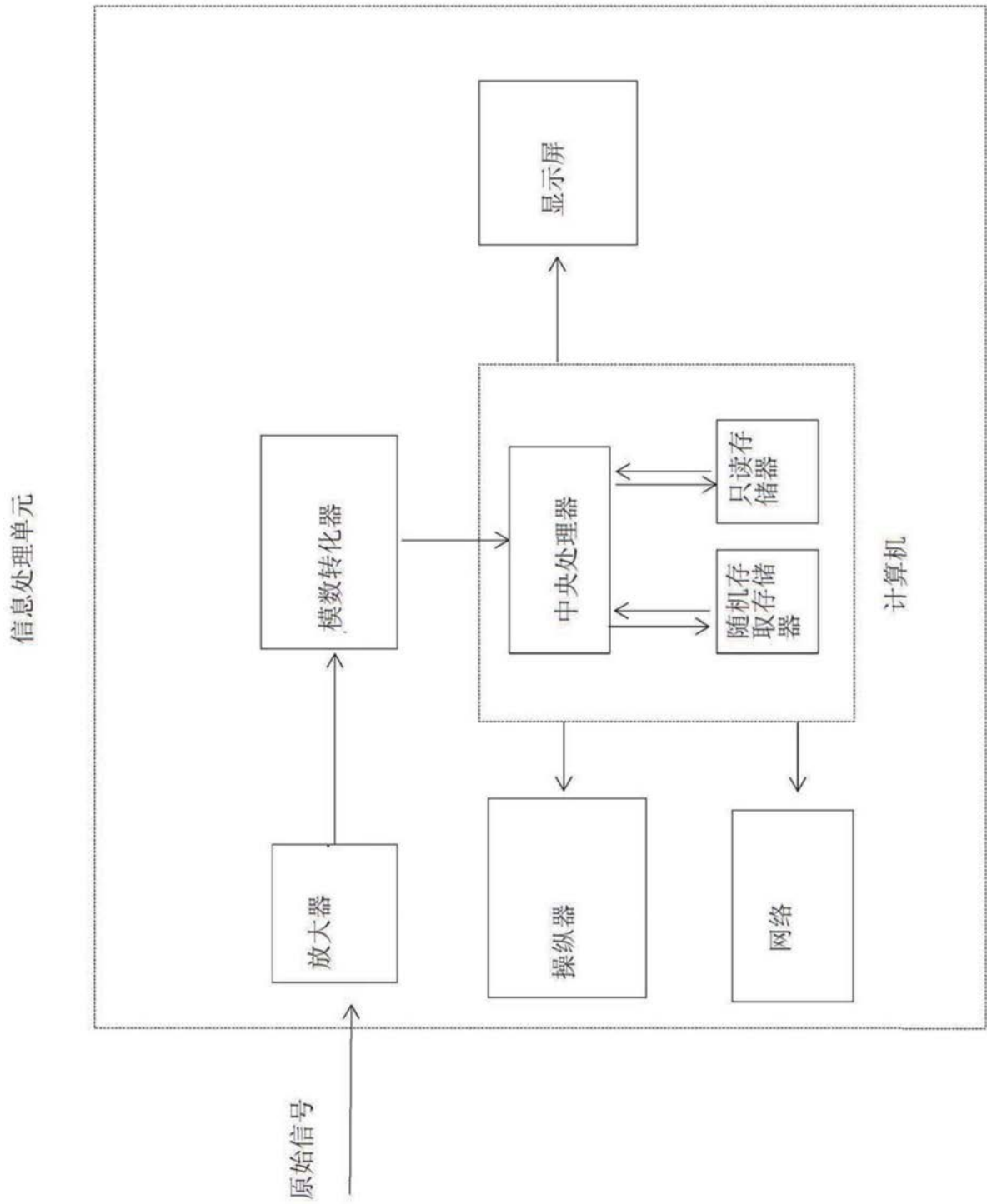


图28

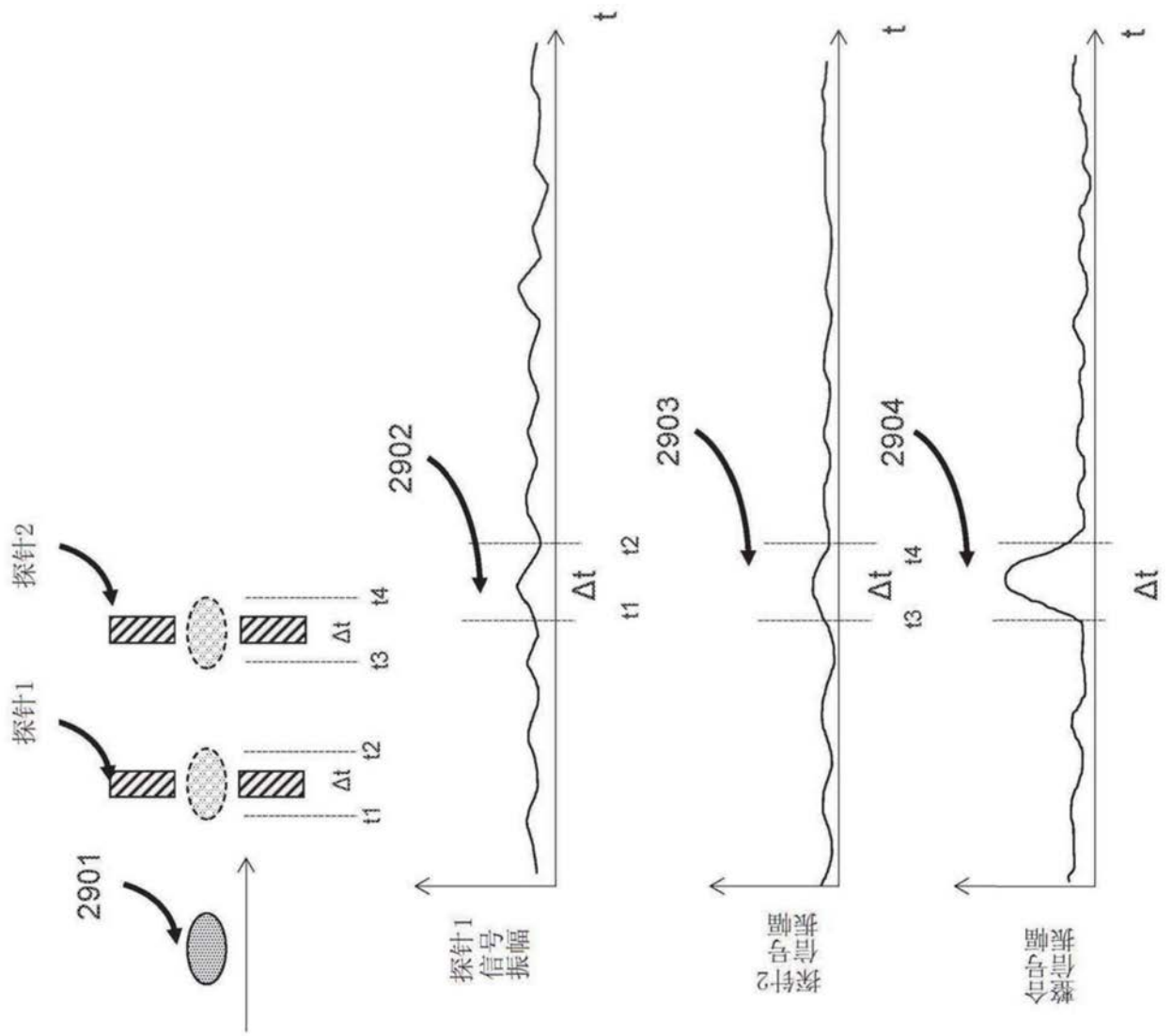


图29

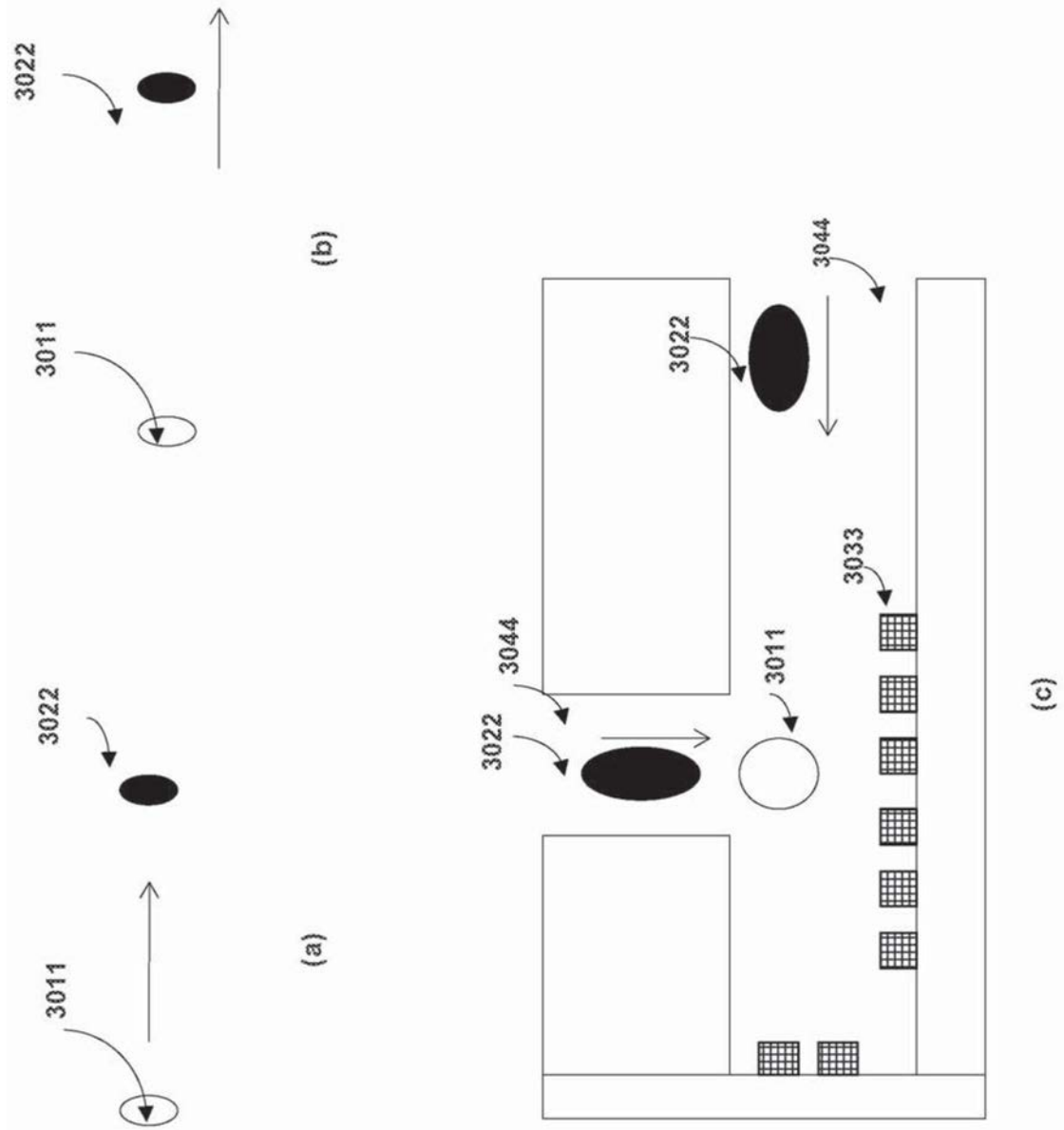


图30

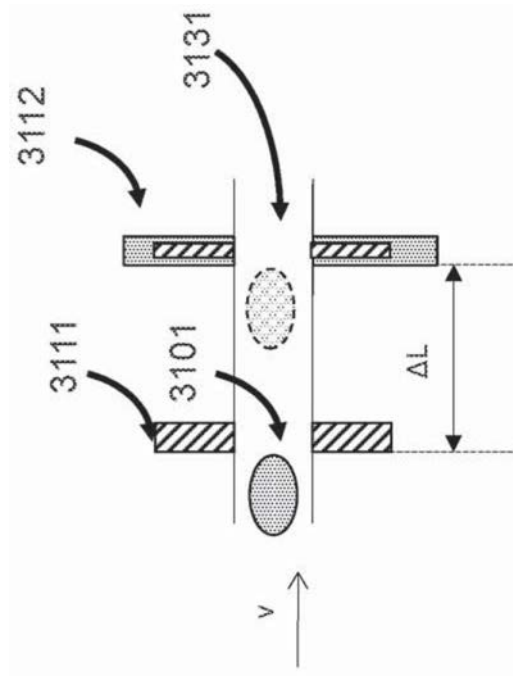


图31

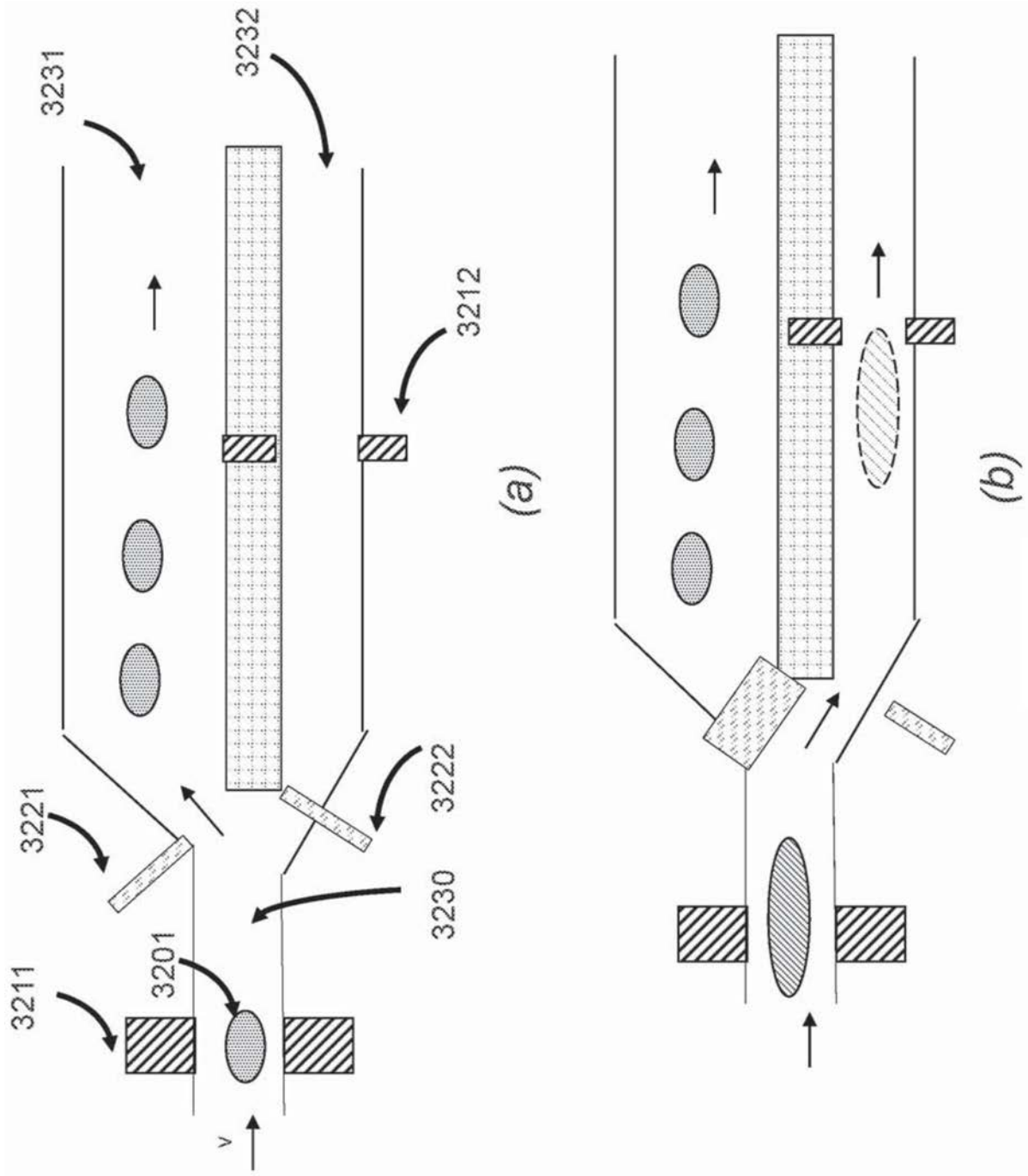


图32

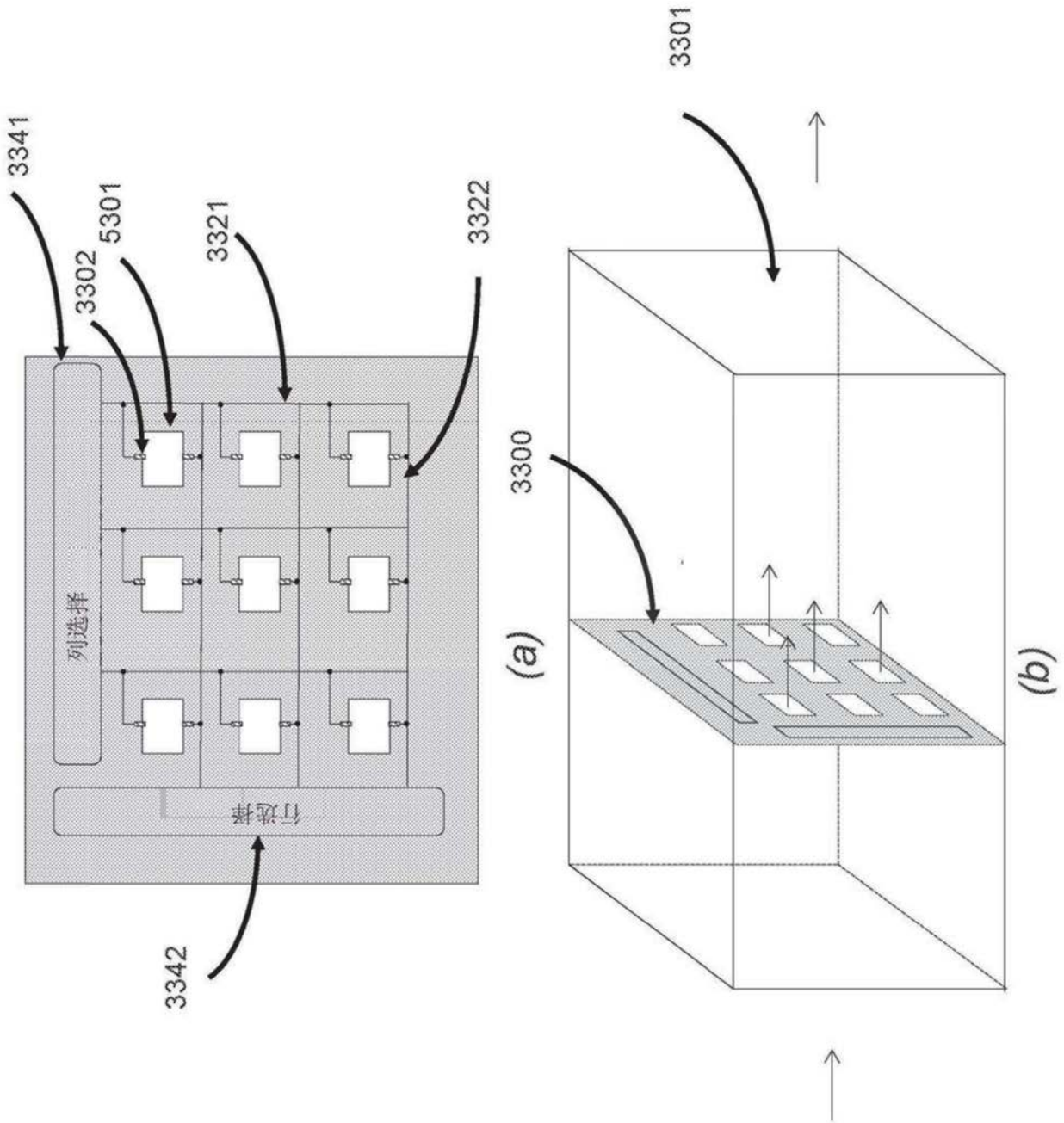


图33

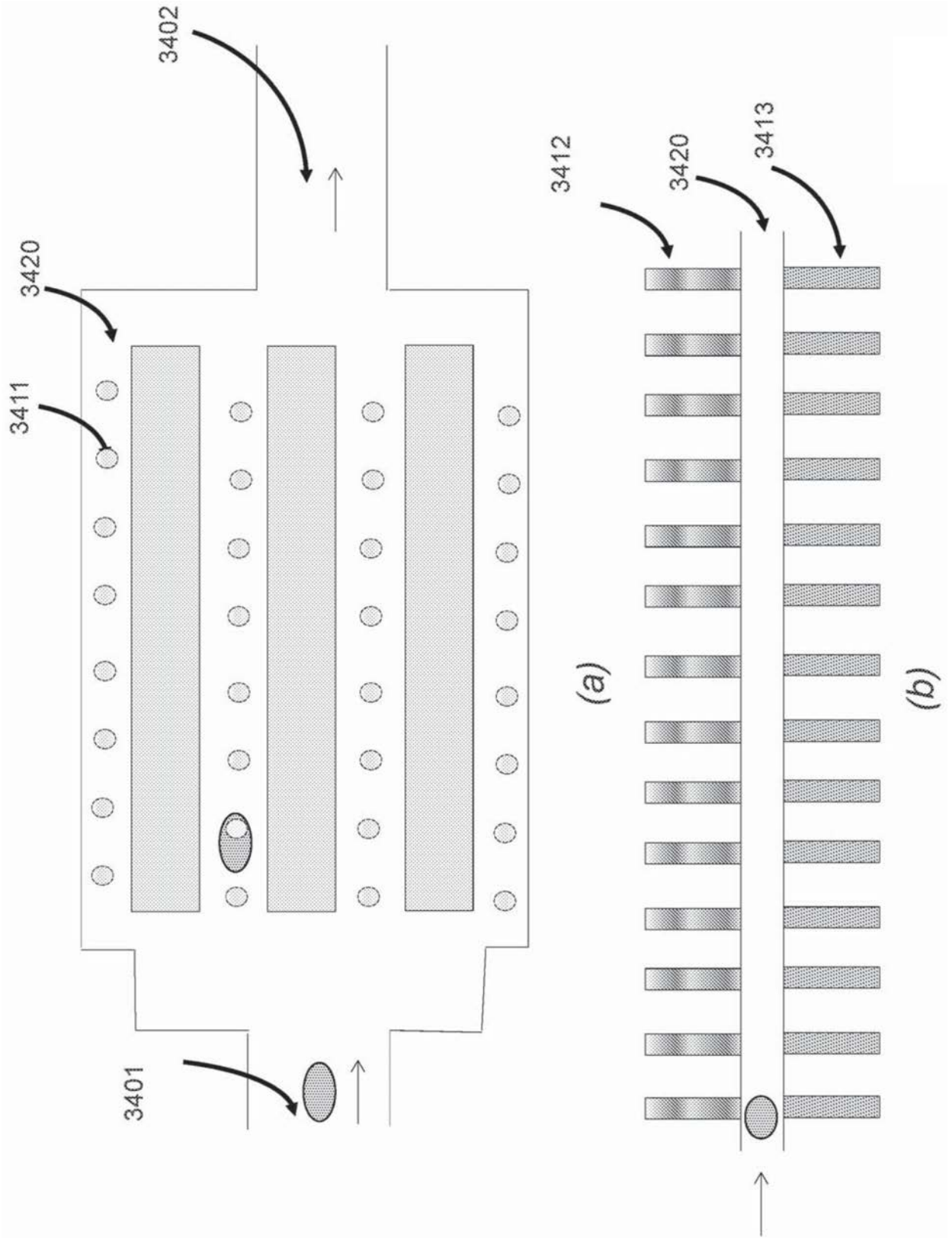


图34

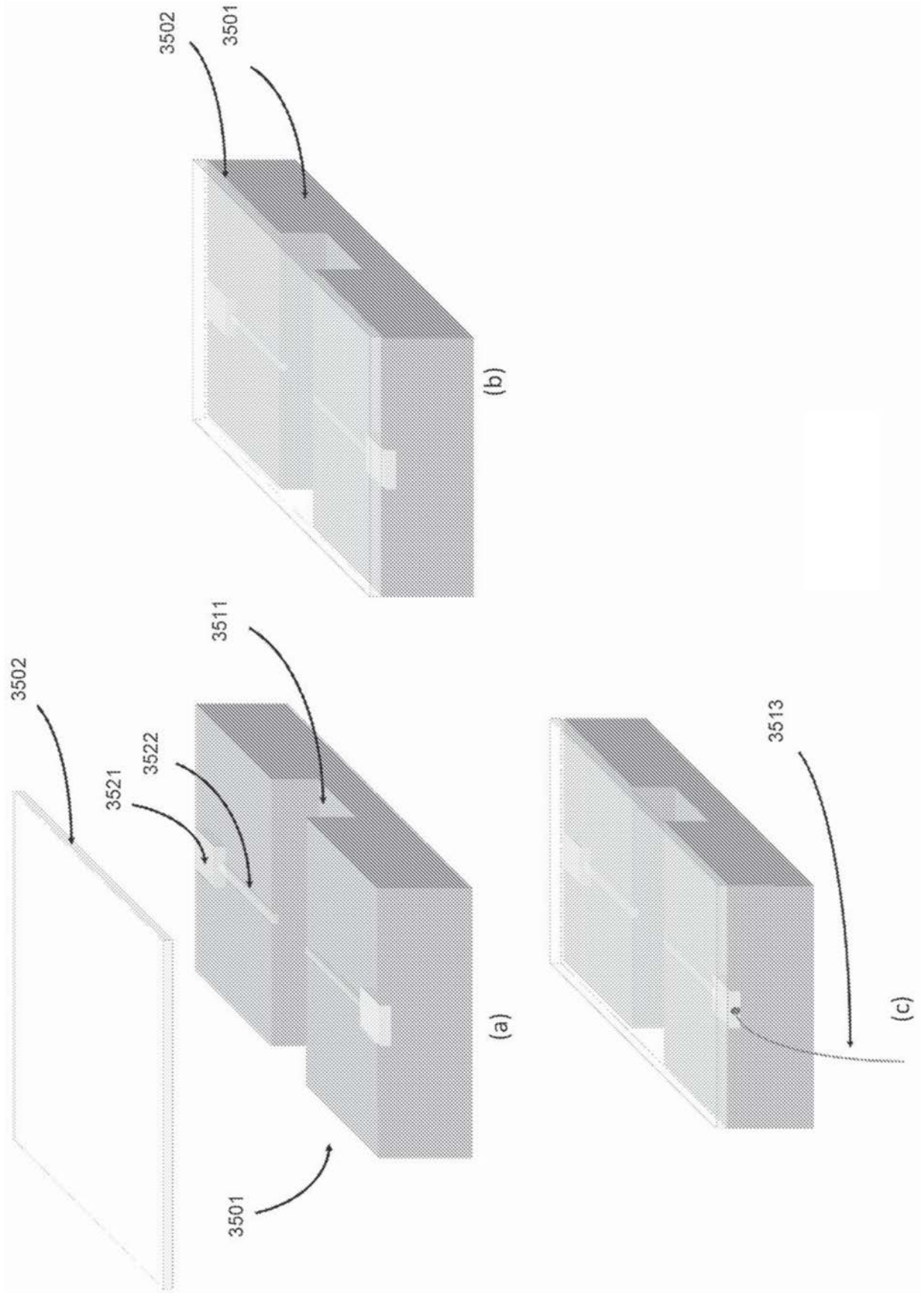


图35

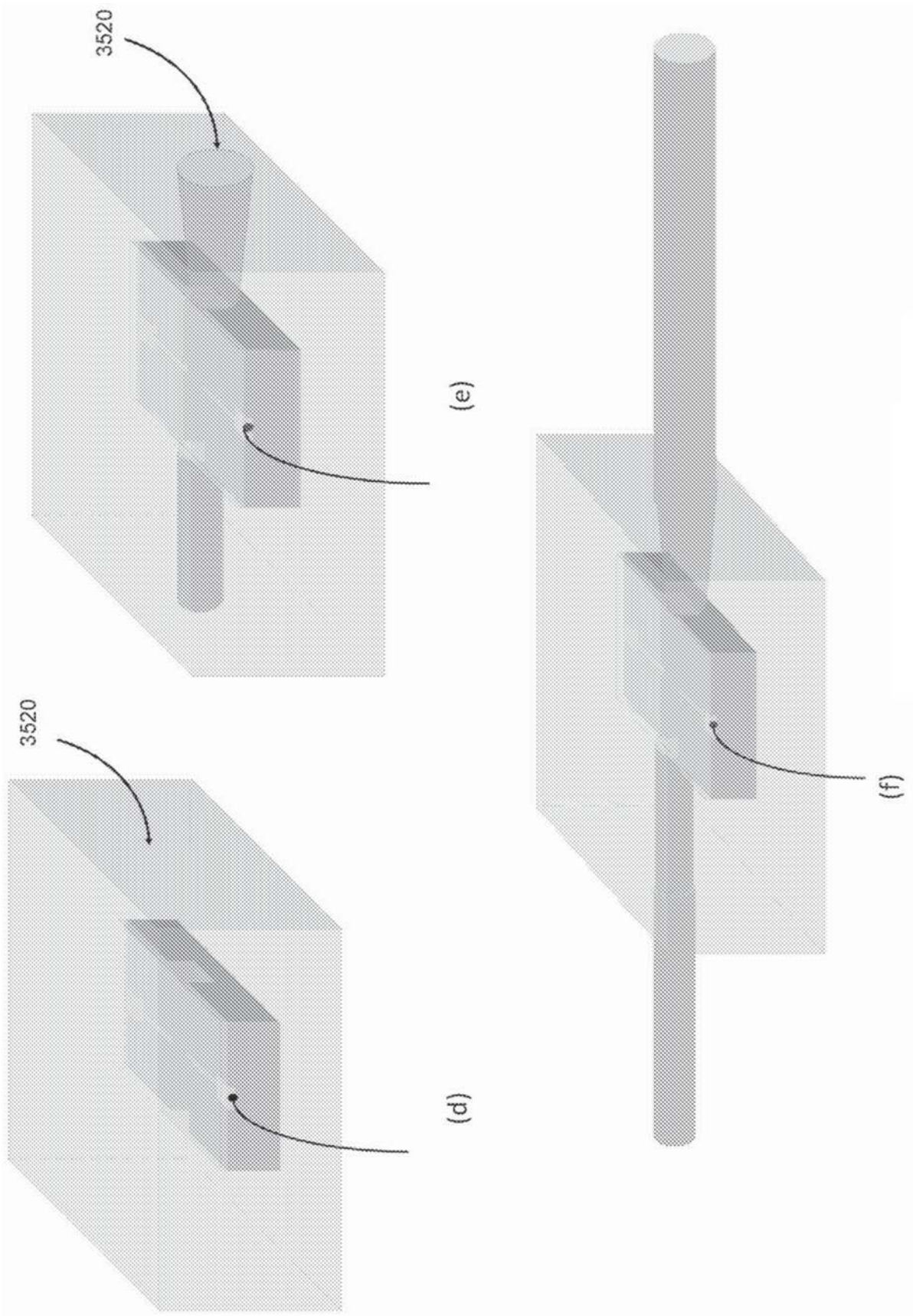


图35(续)

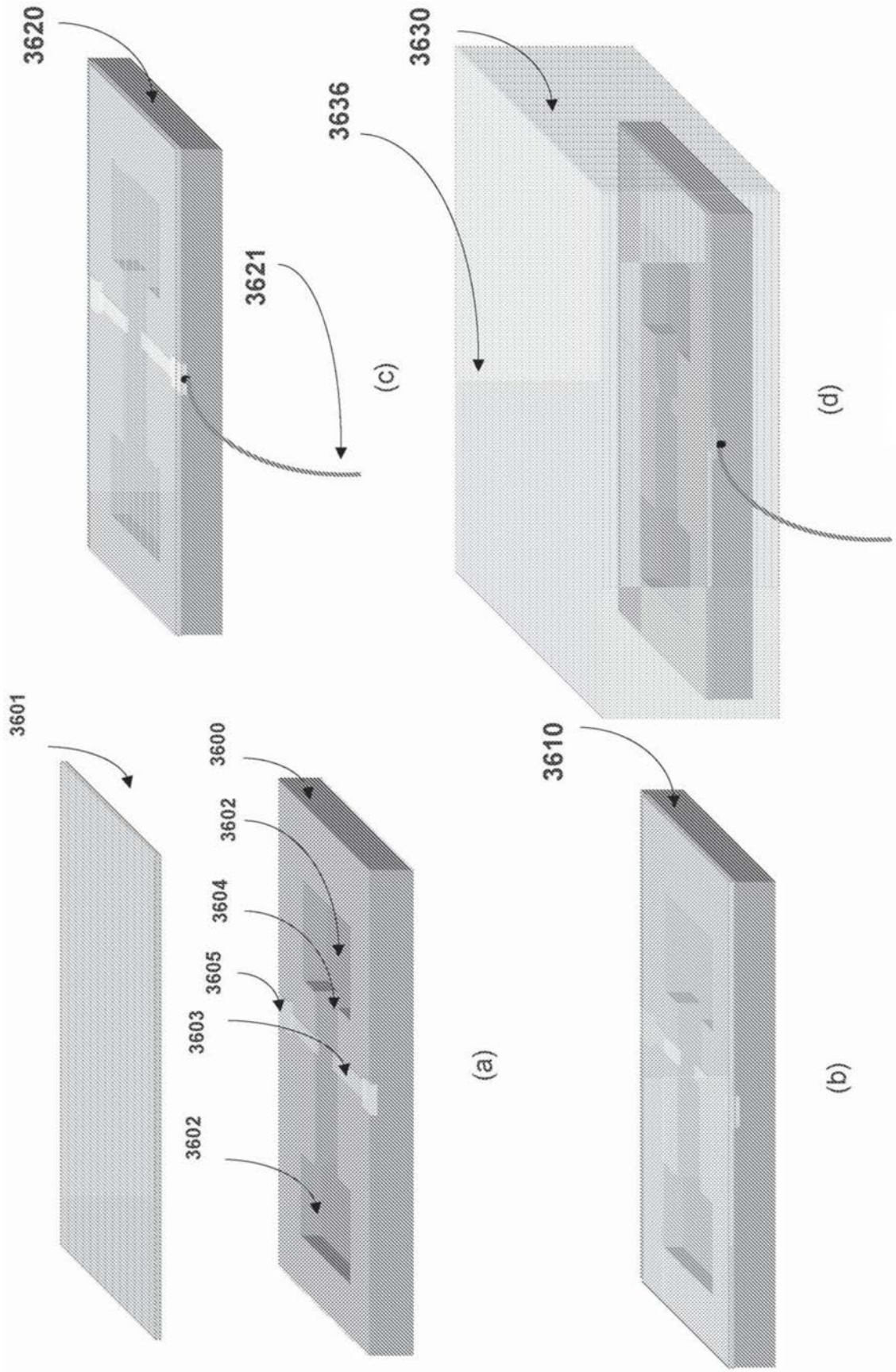


图36

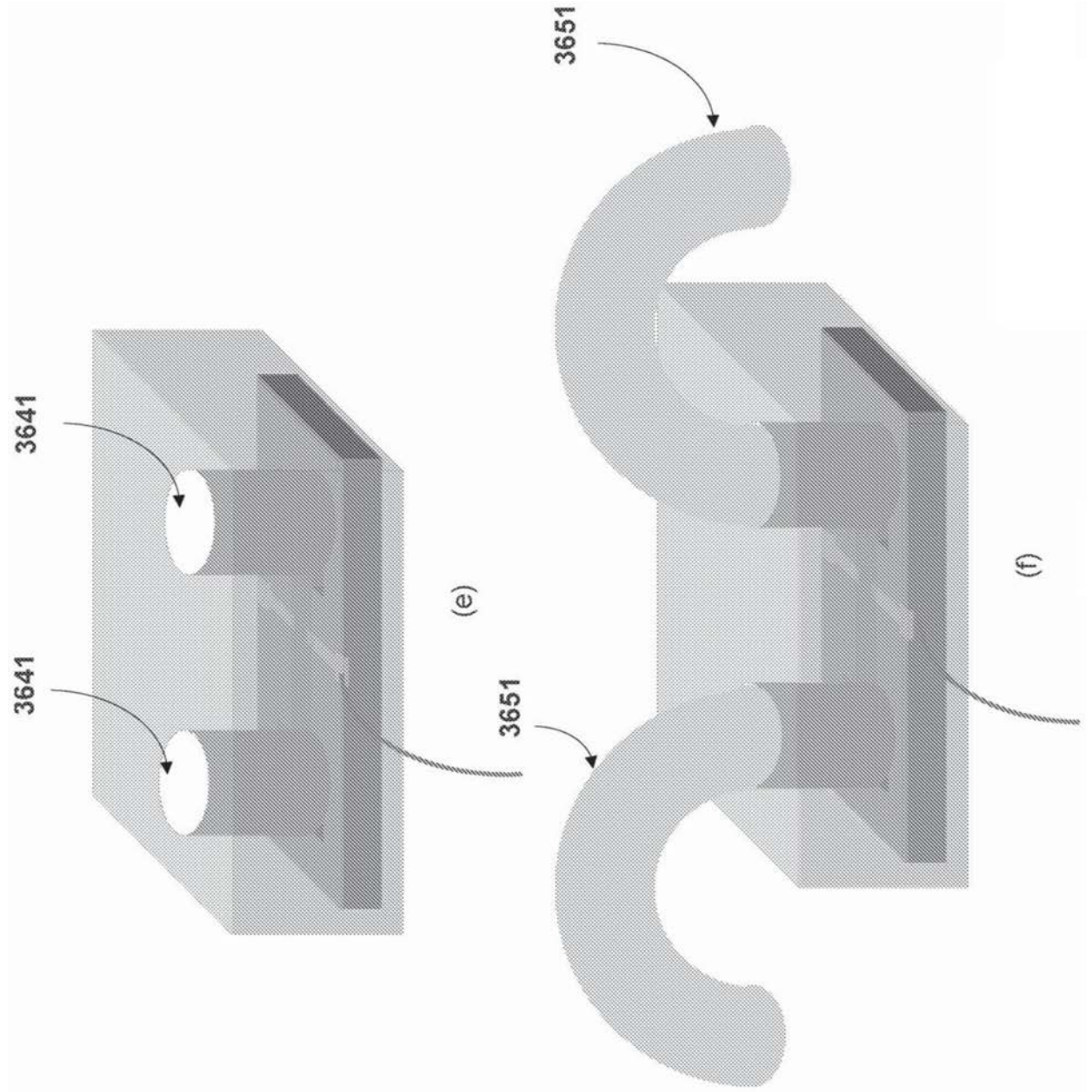


图36(续)

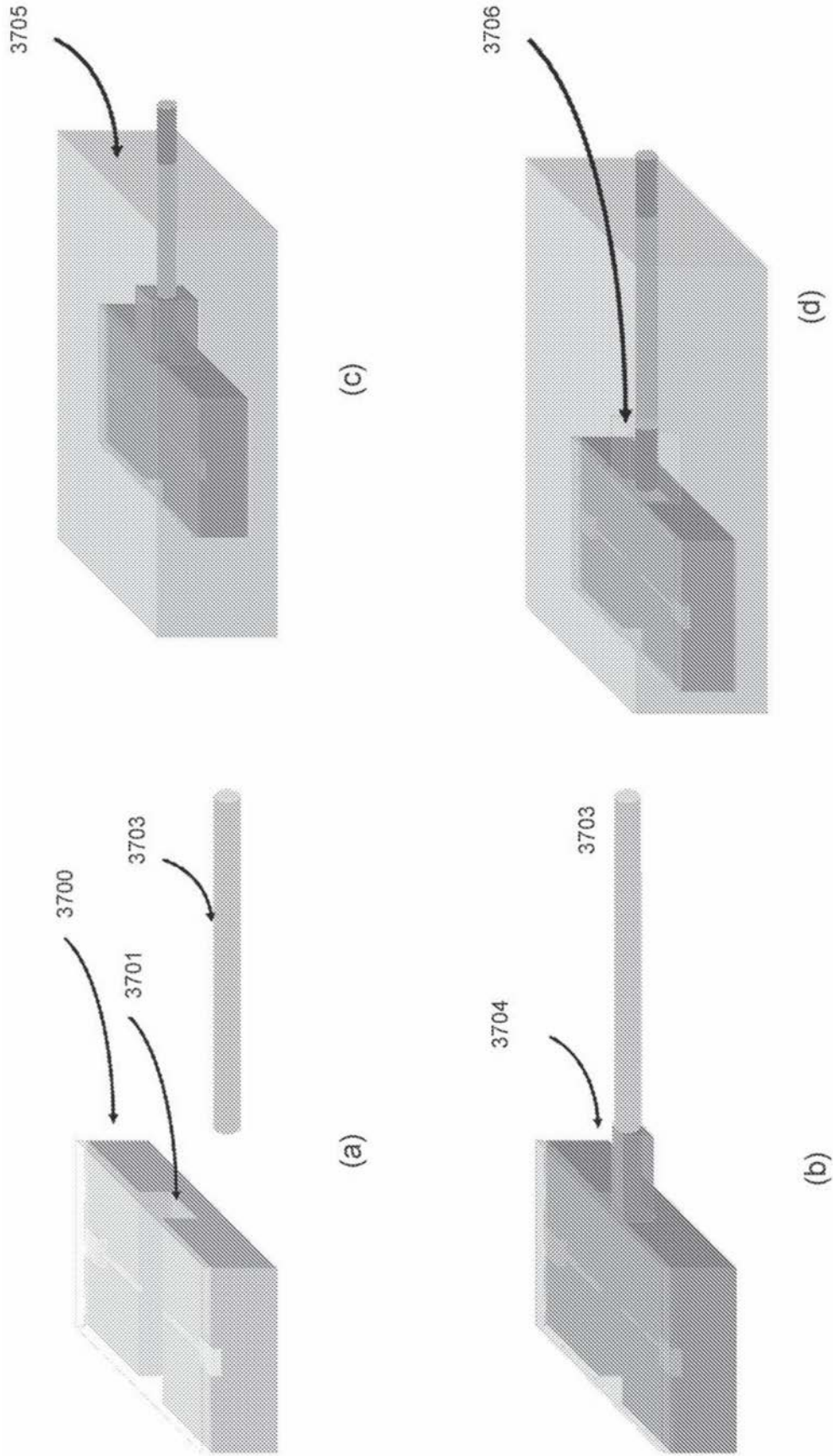


图37

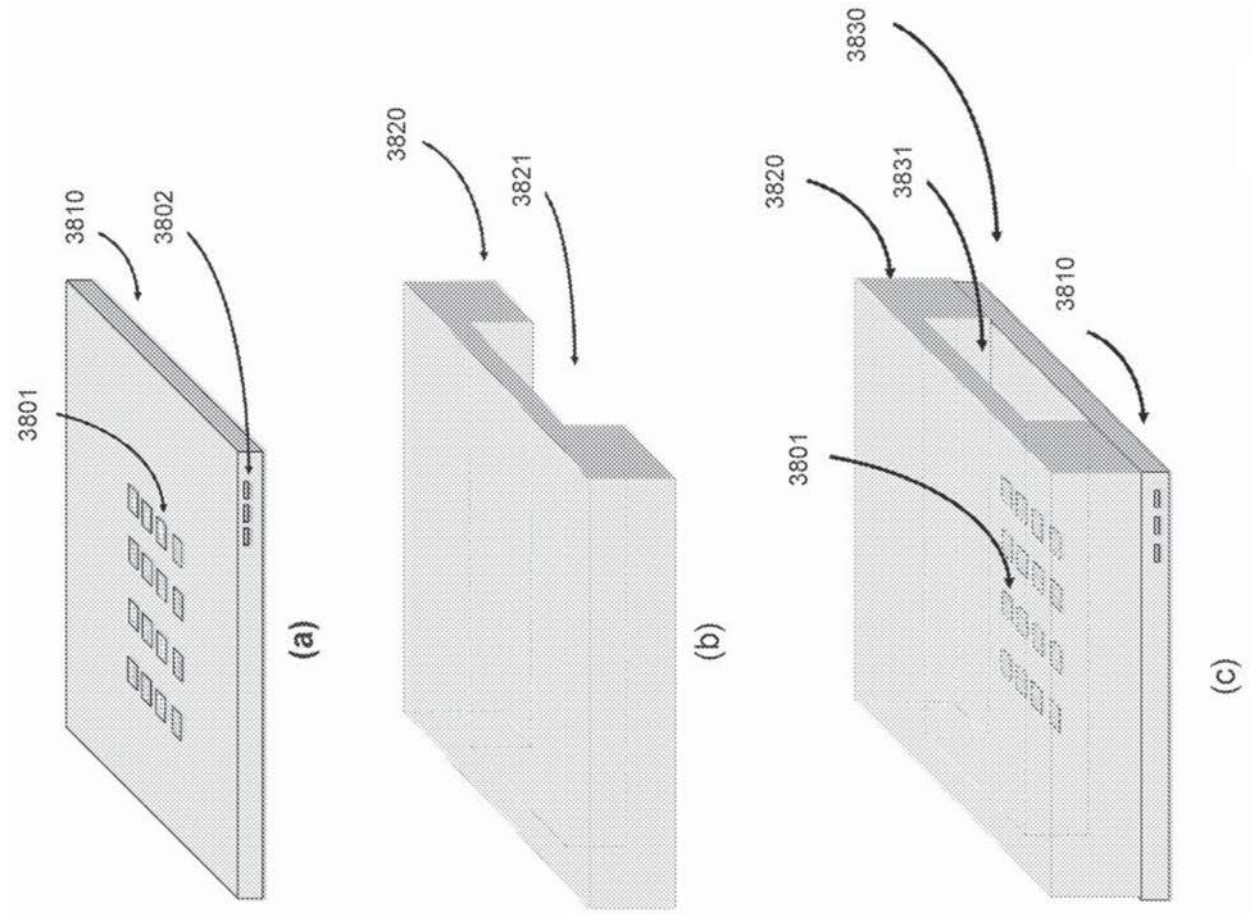


图38

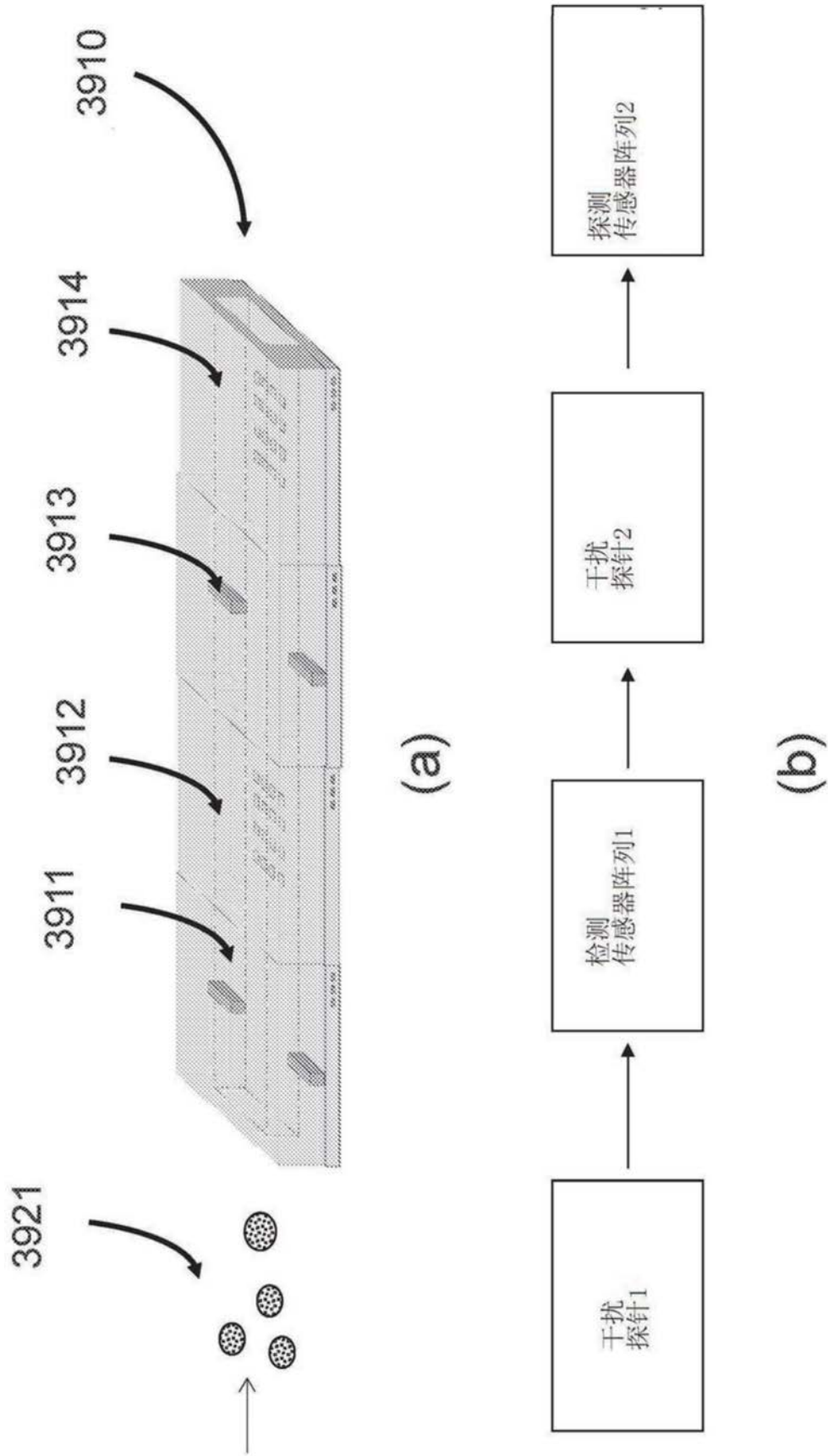


图39

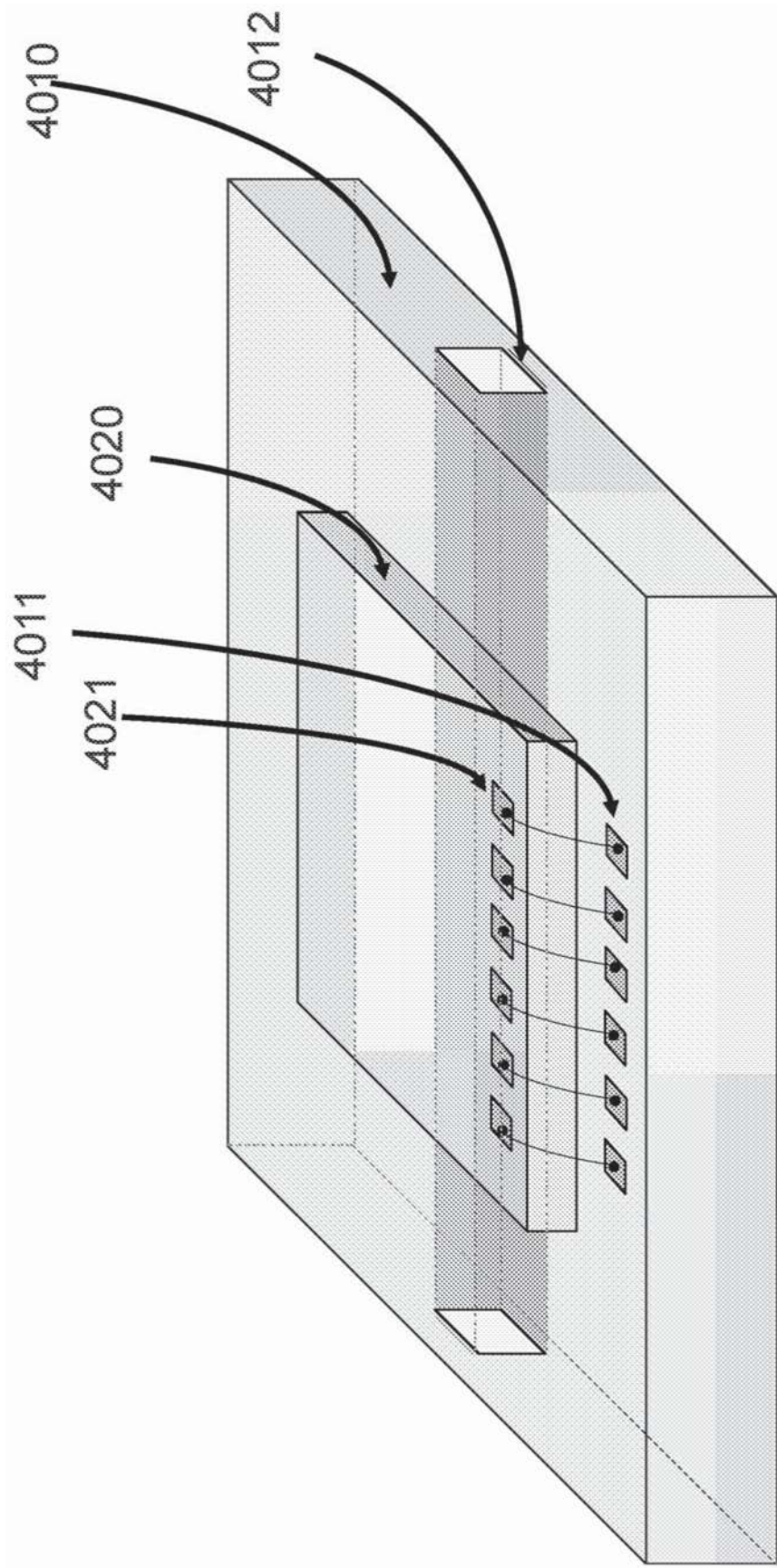


图40

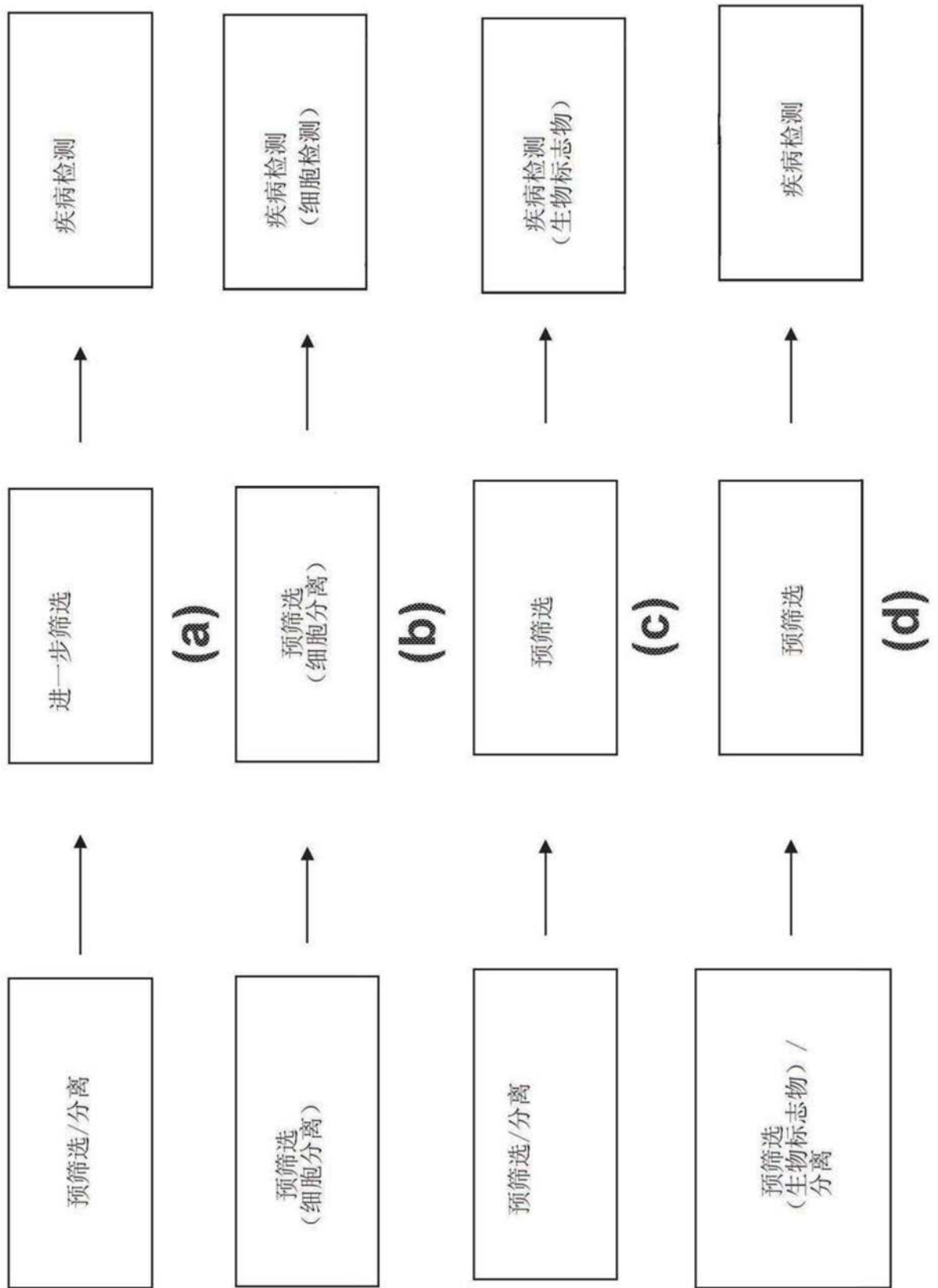


图41

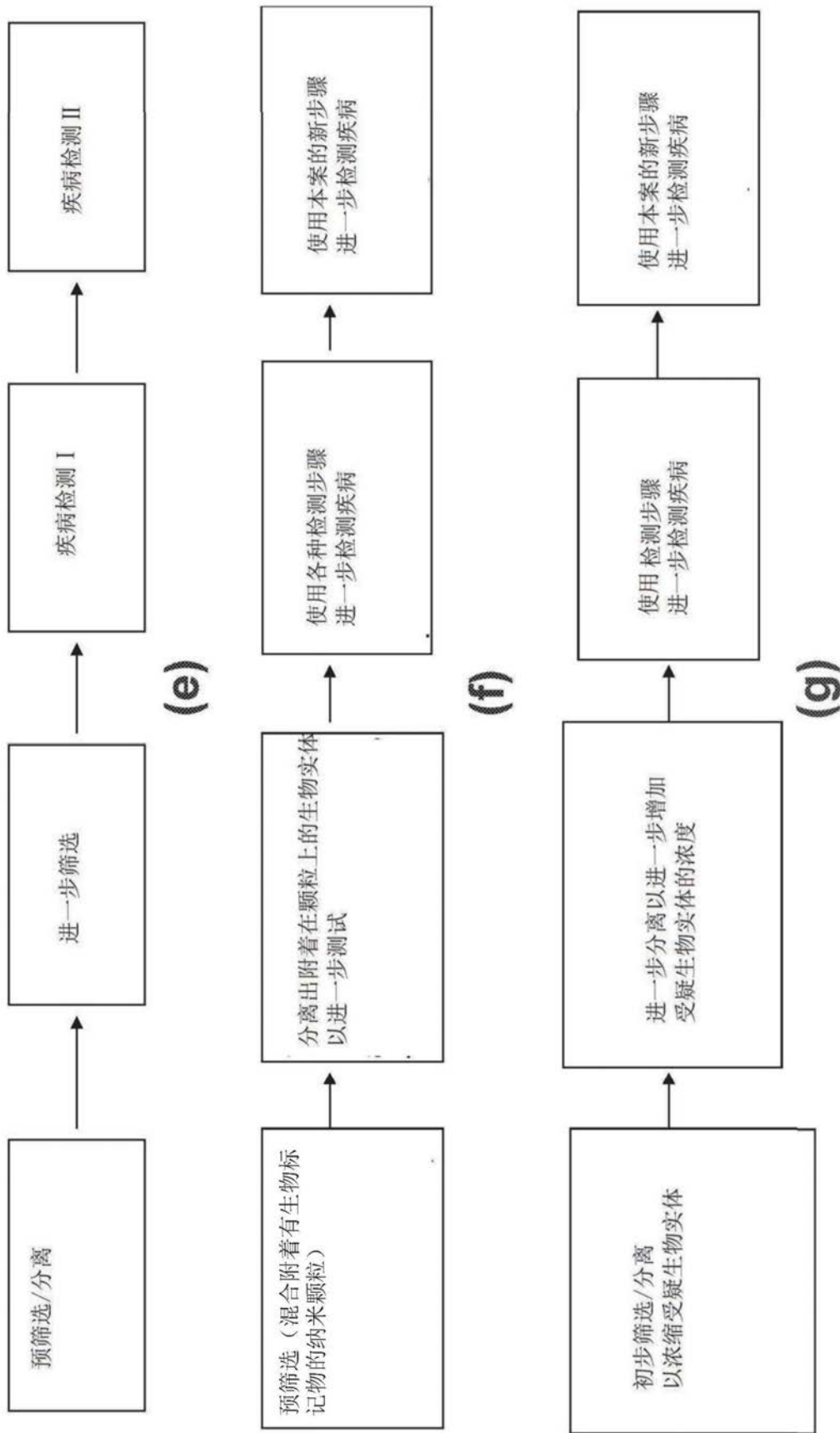


图41 (续)

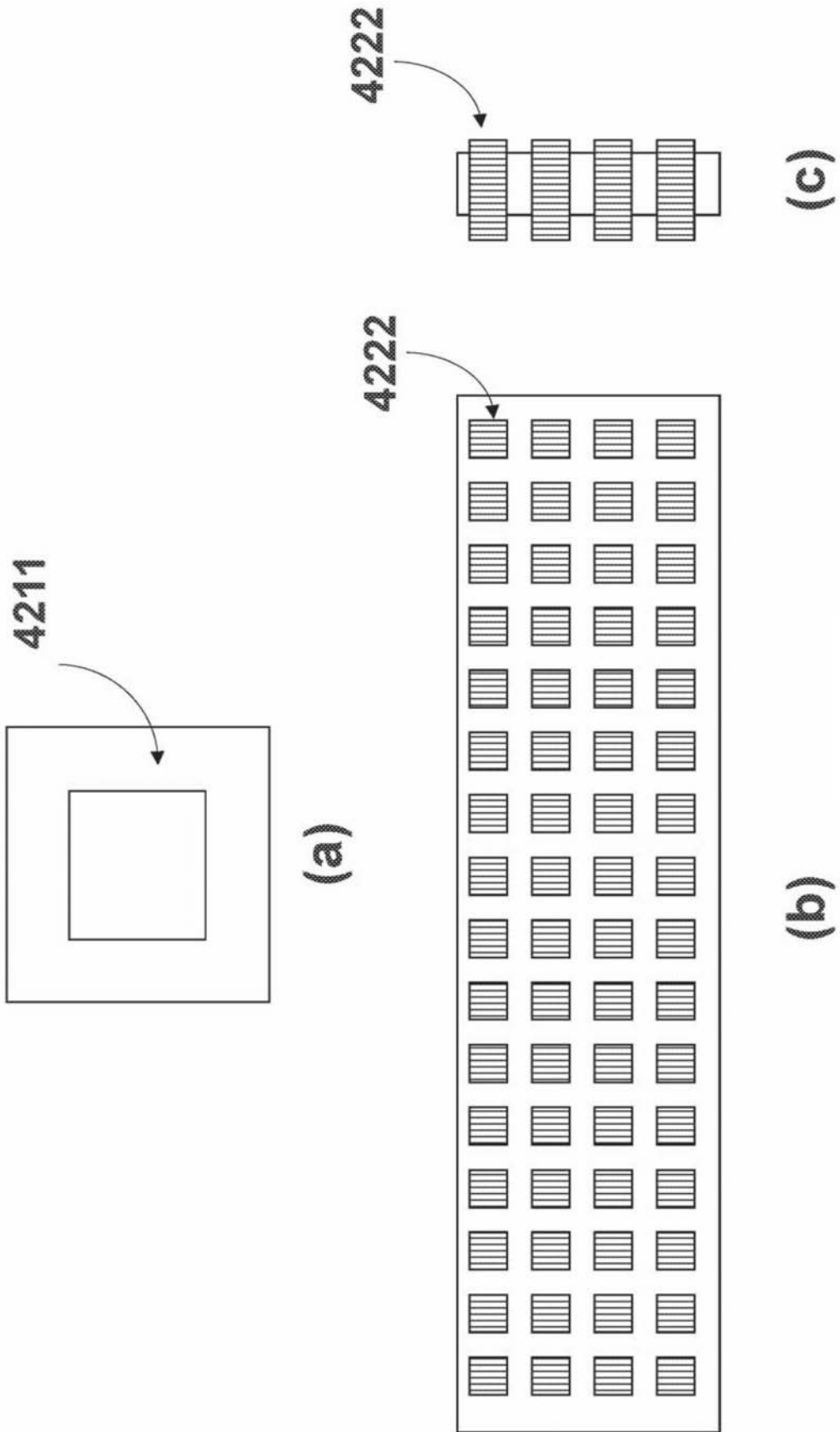


图42

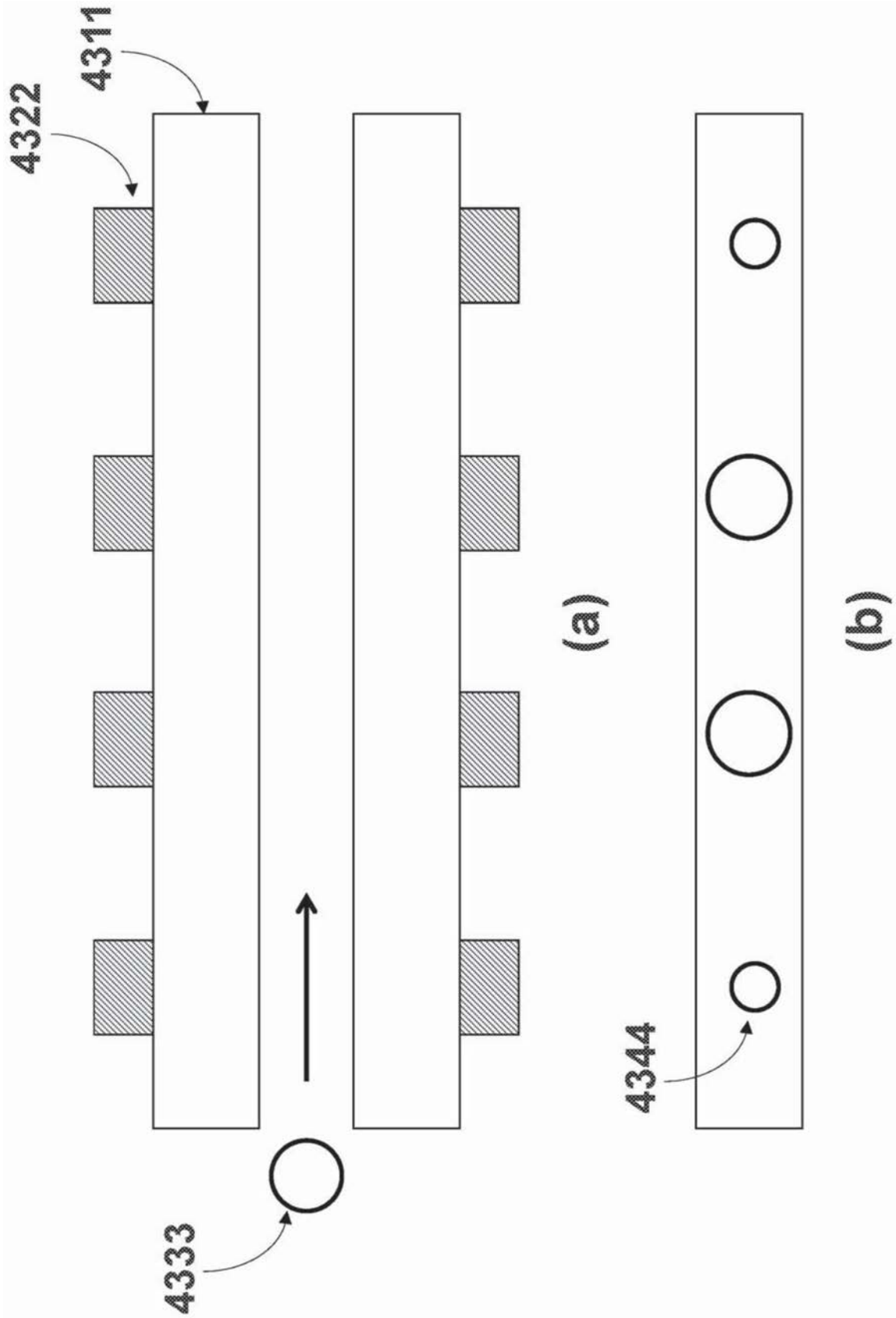


图43

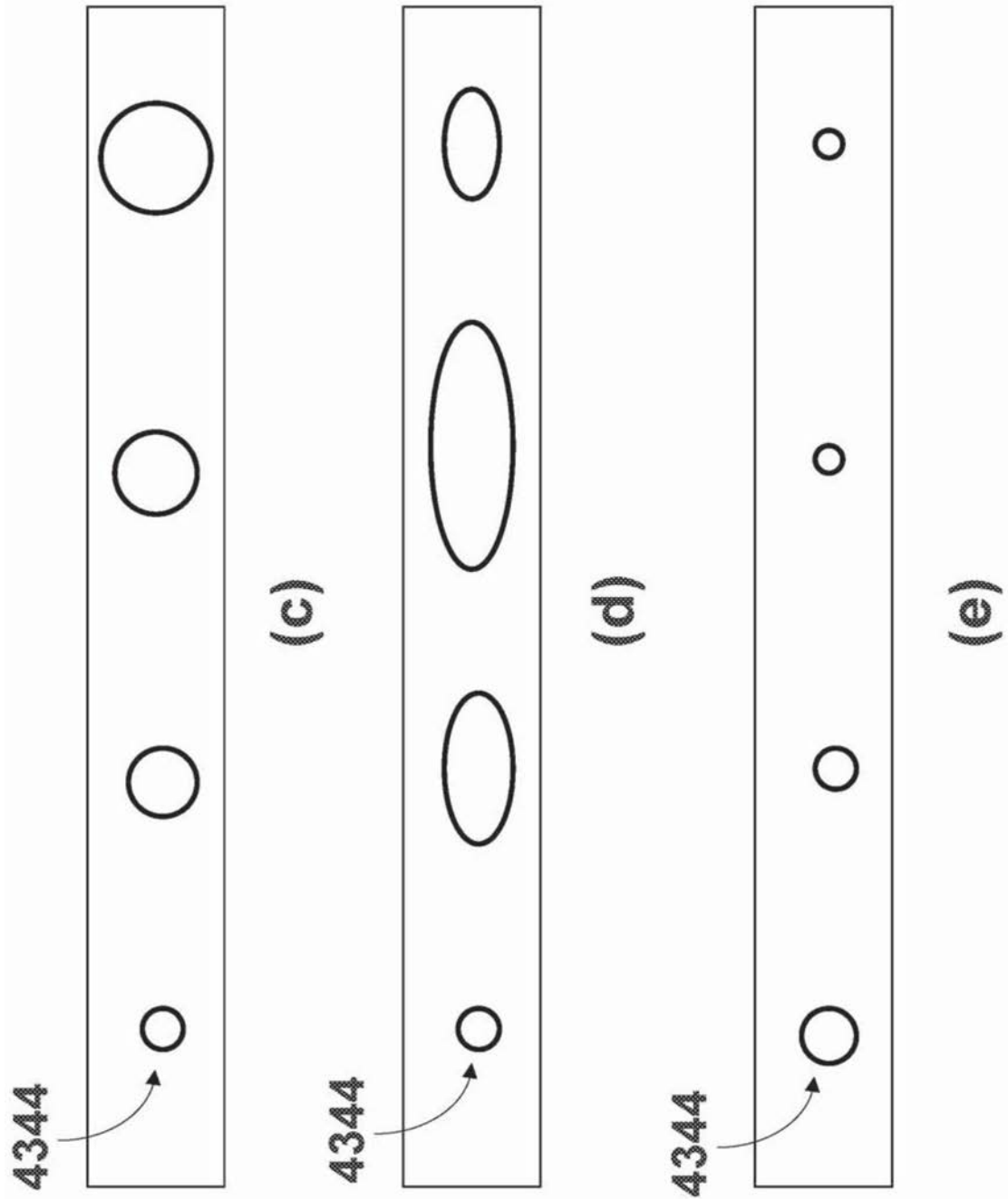


图43 (续)

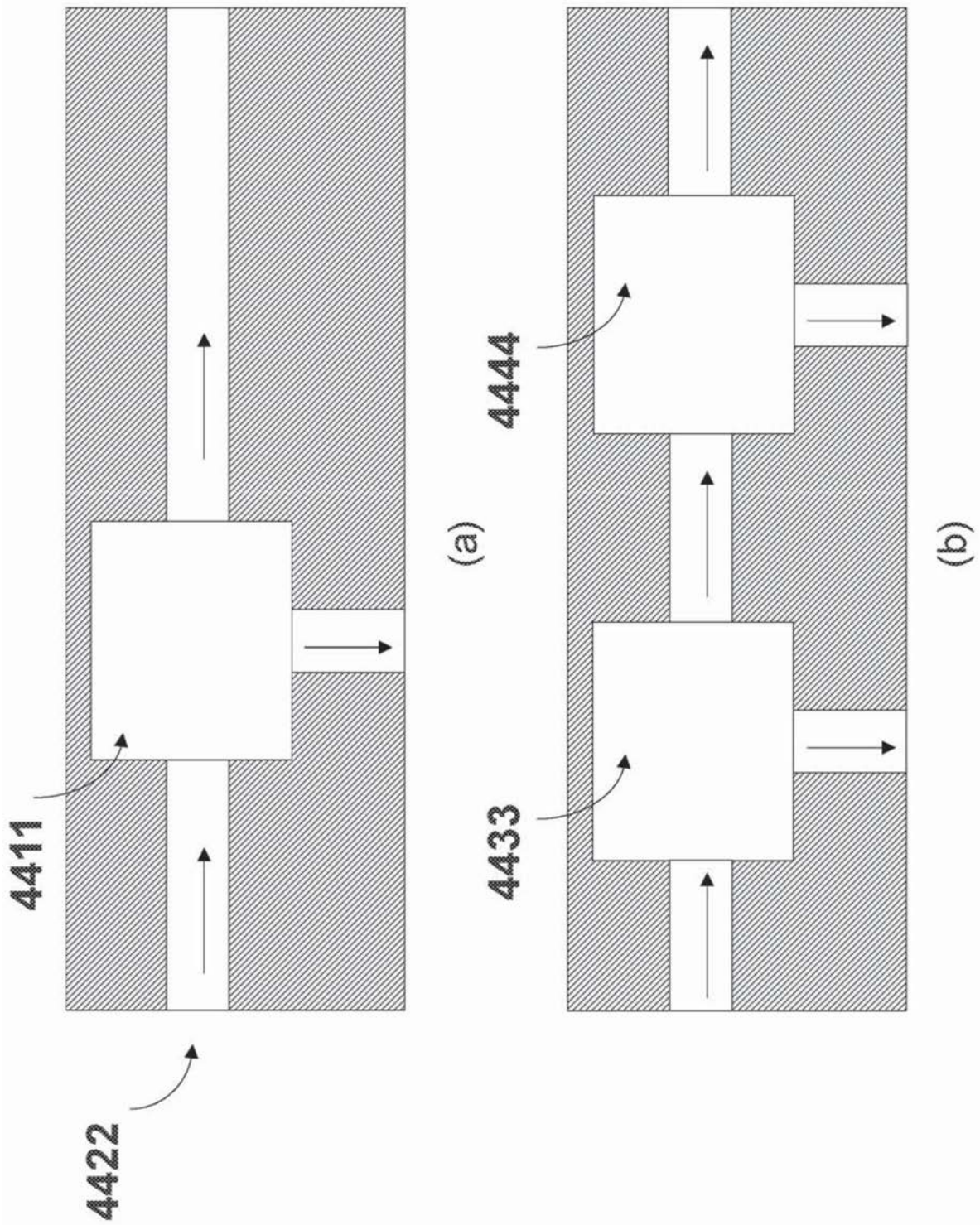


图44

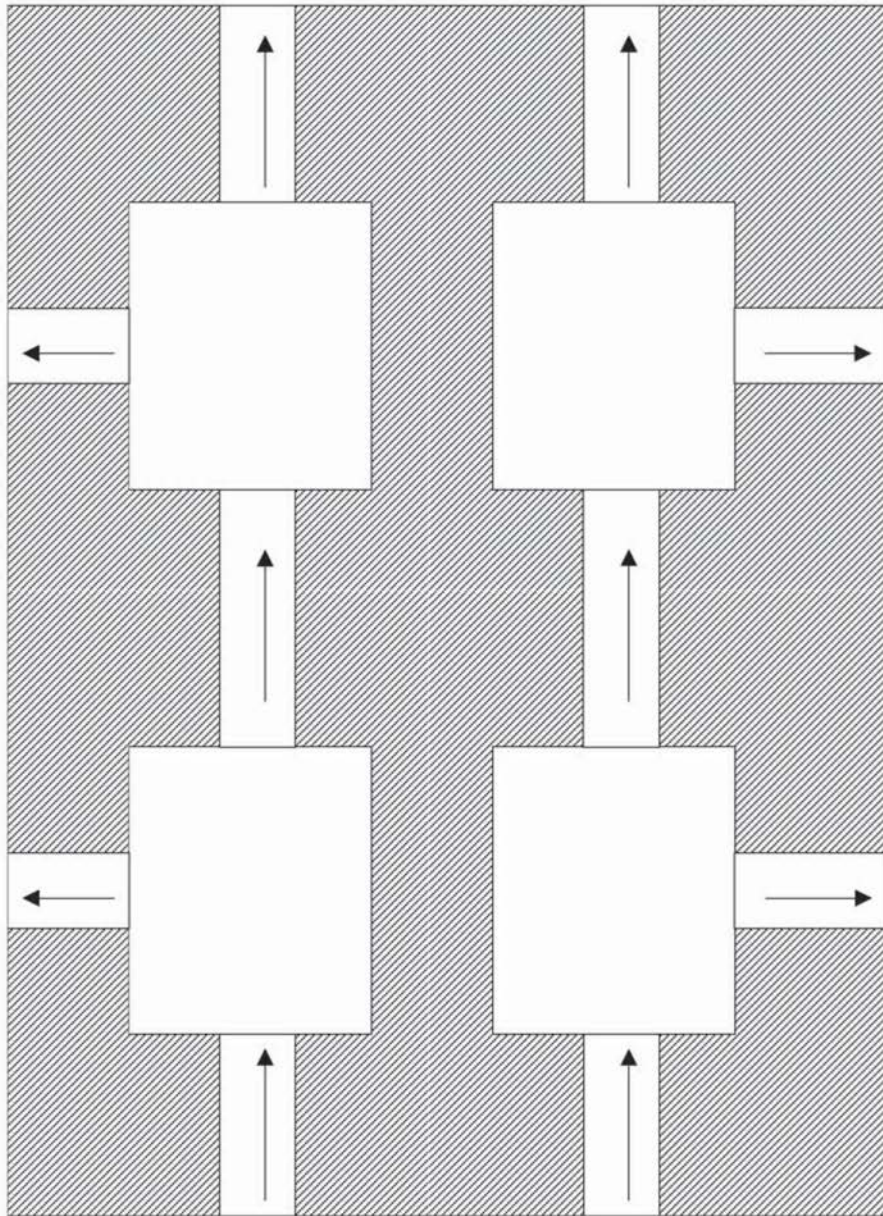


图45

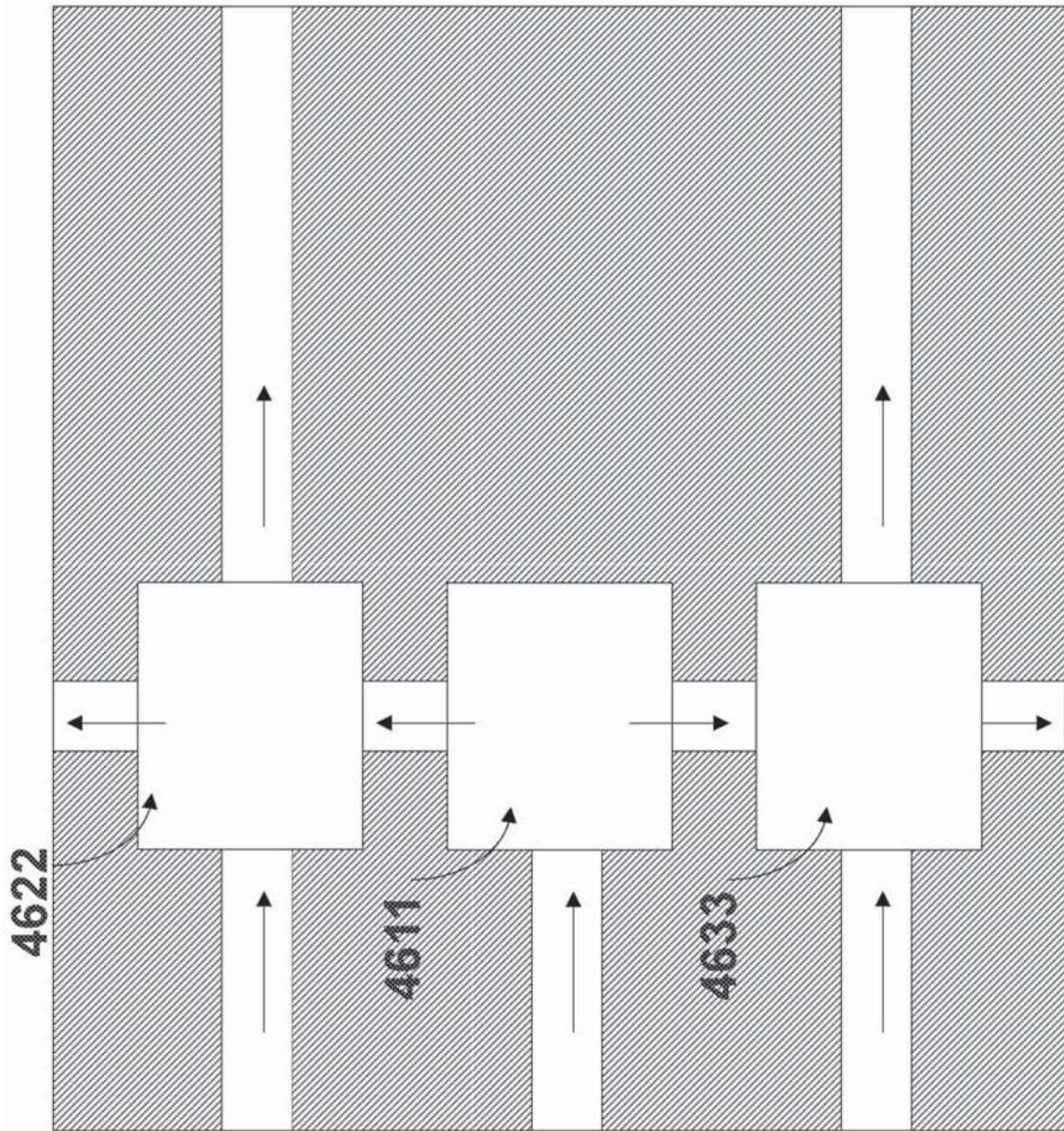


图46

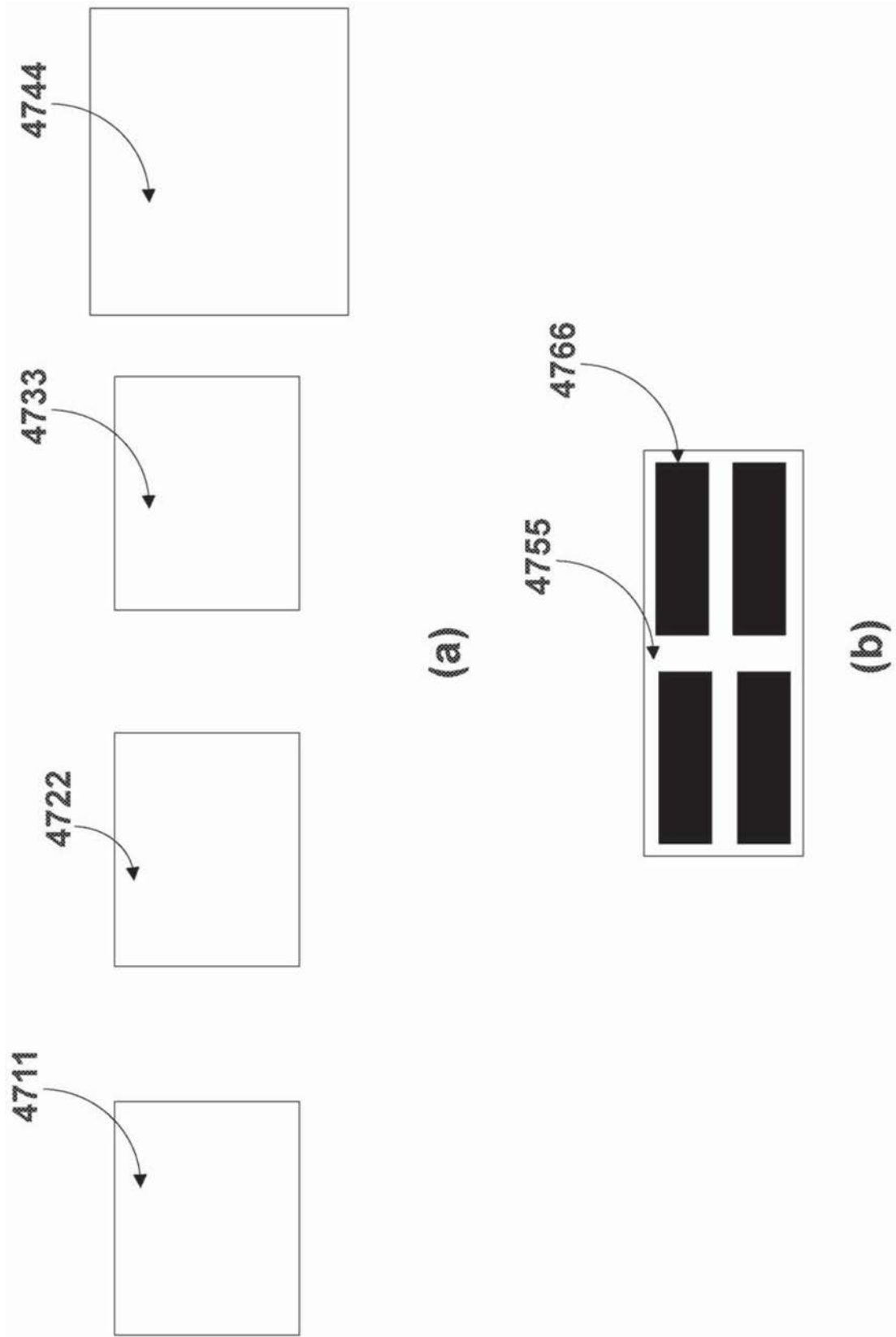


图47

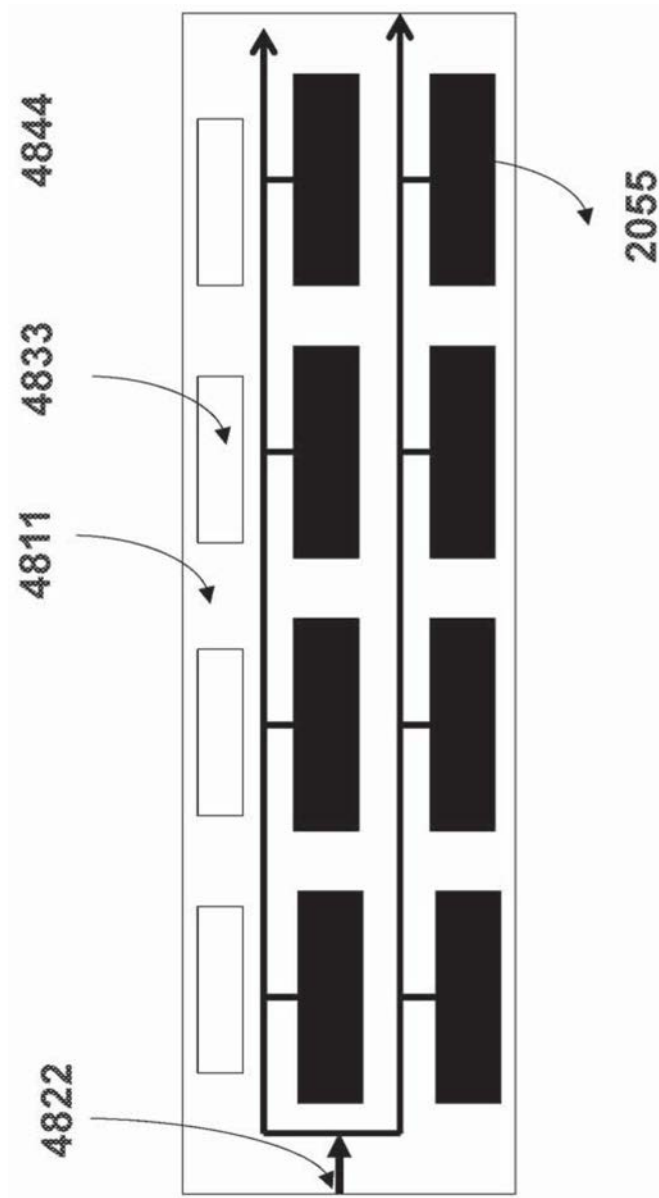


图48

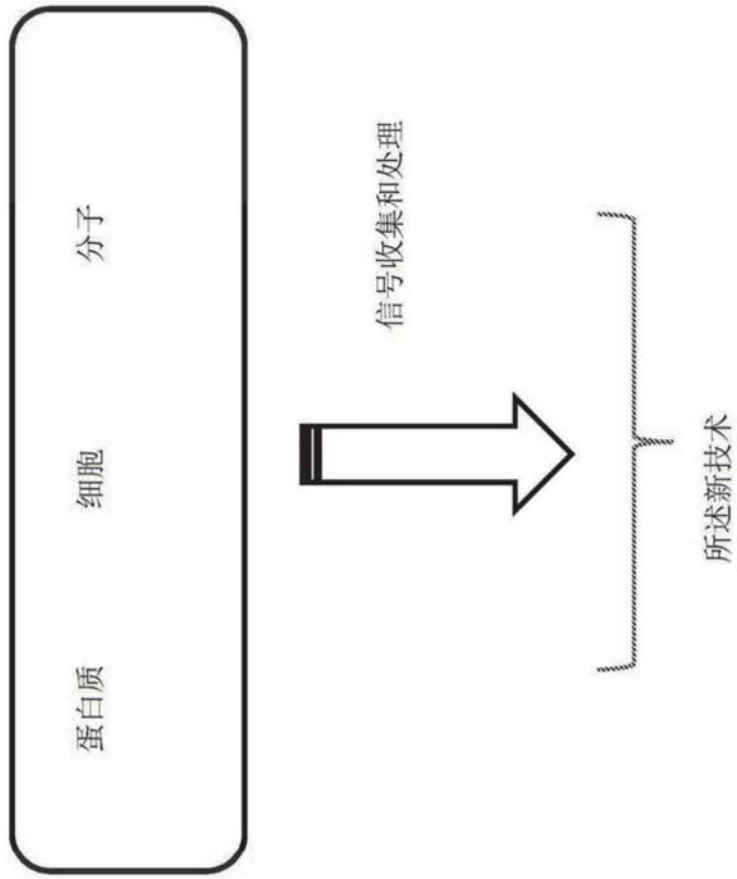


图49

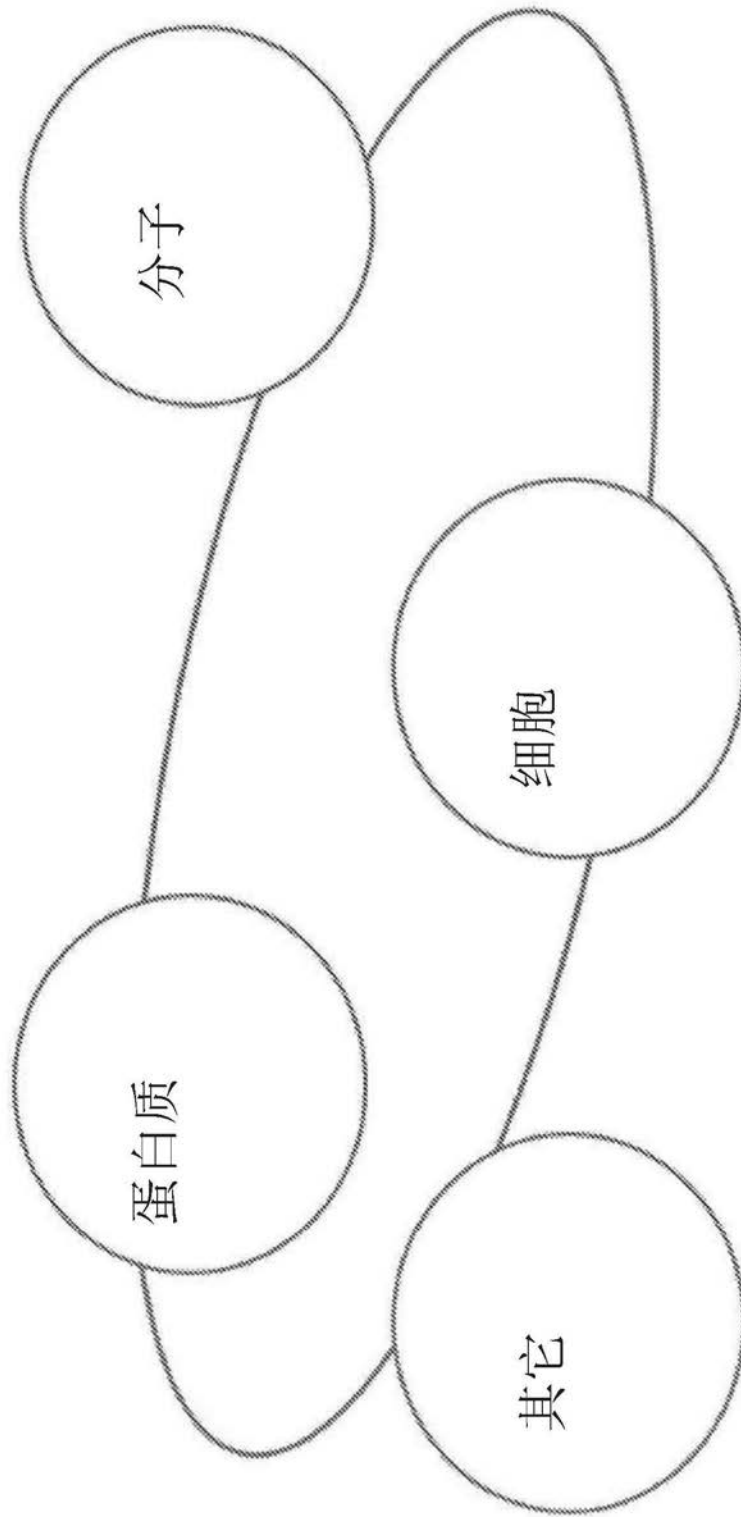


图50

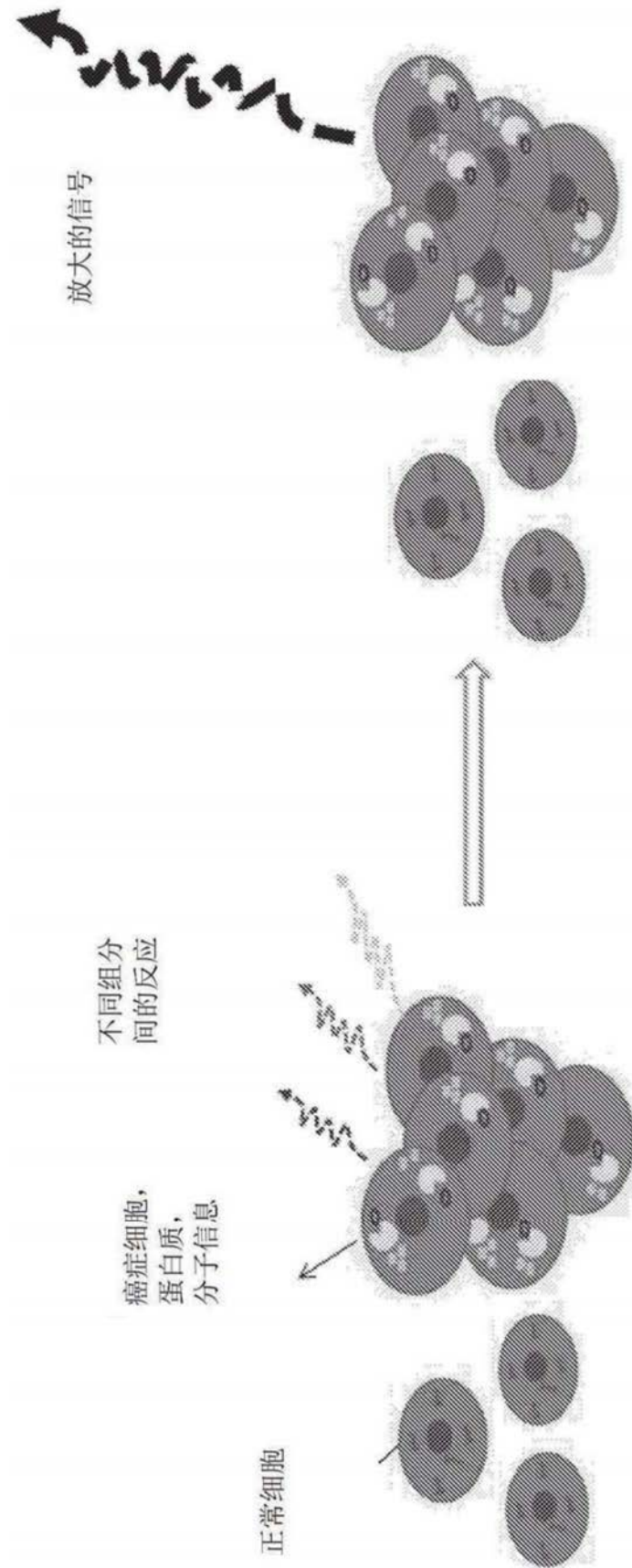


图51

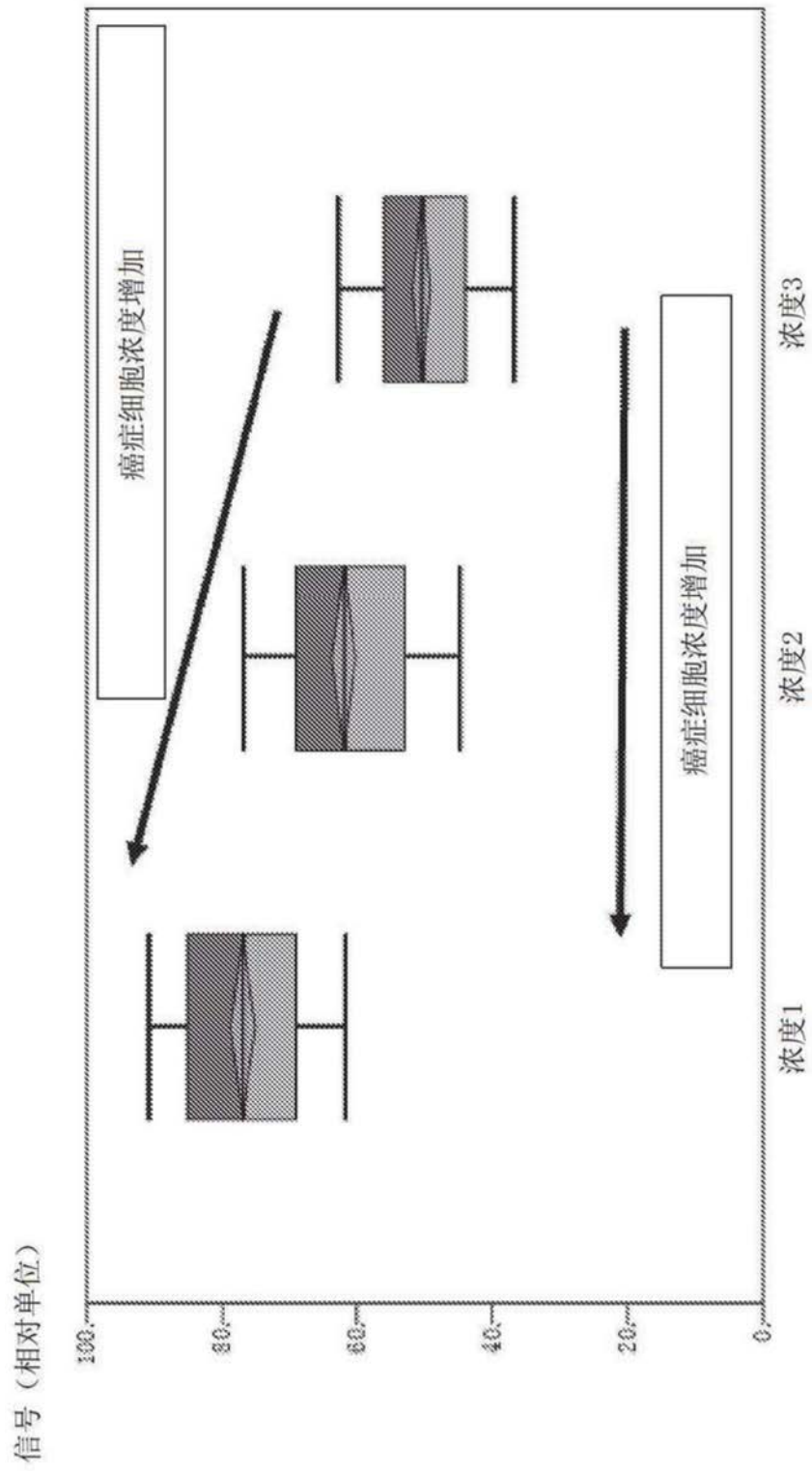


图52

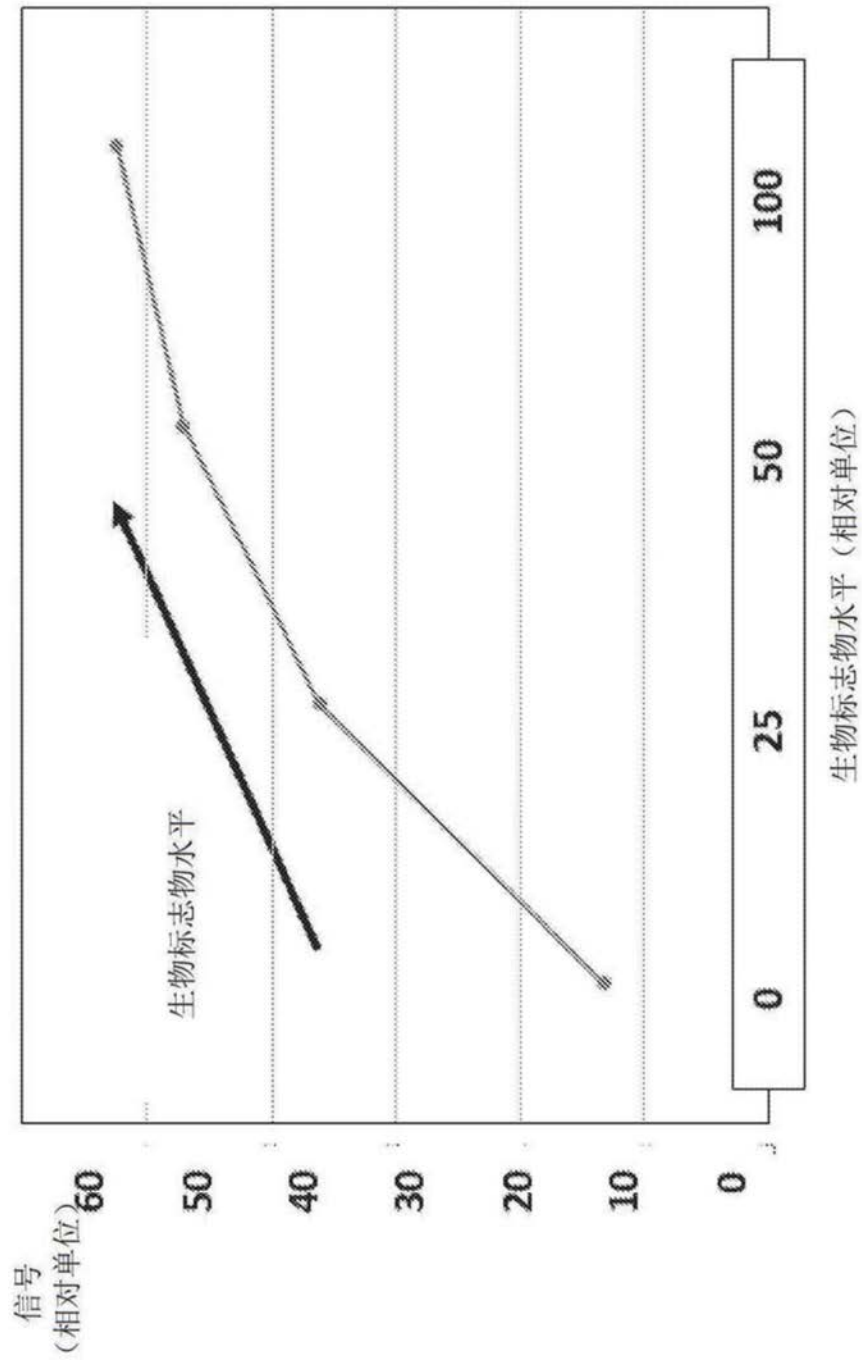


图53

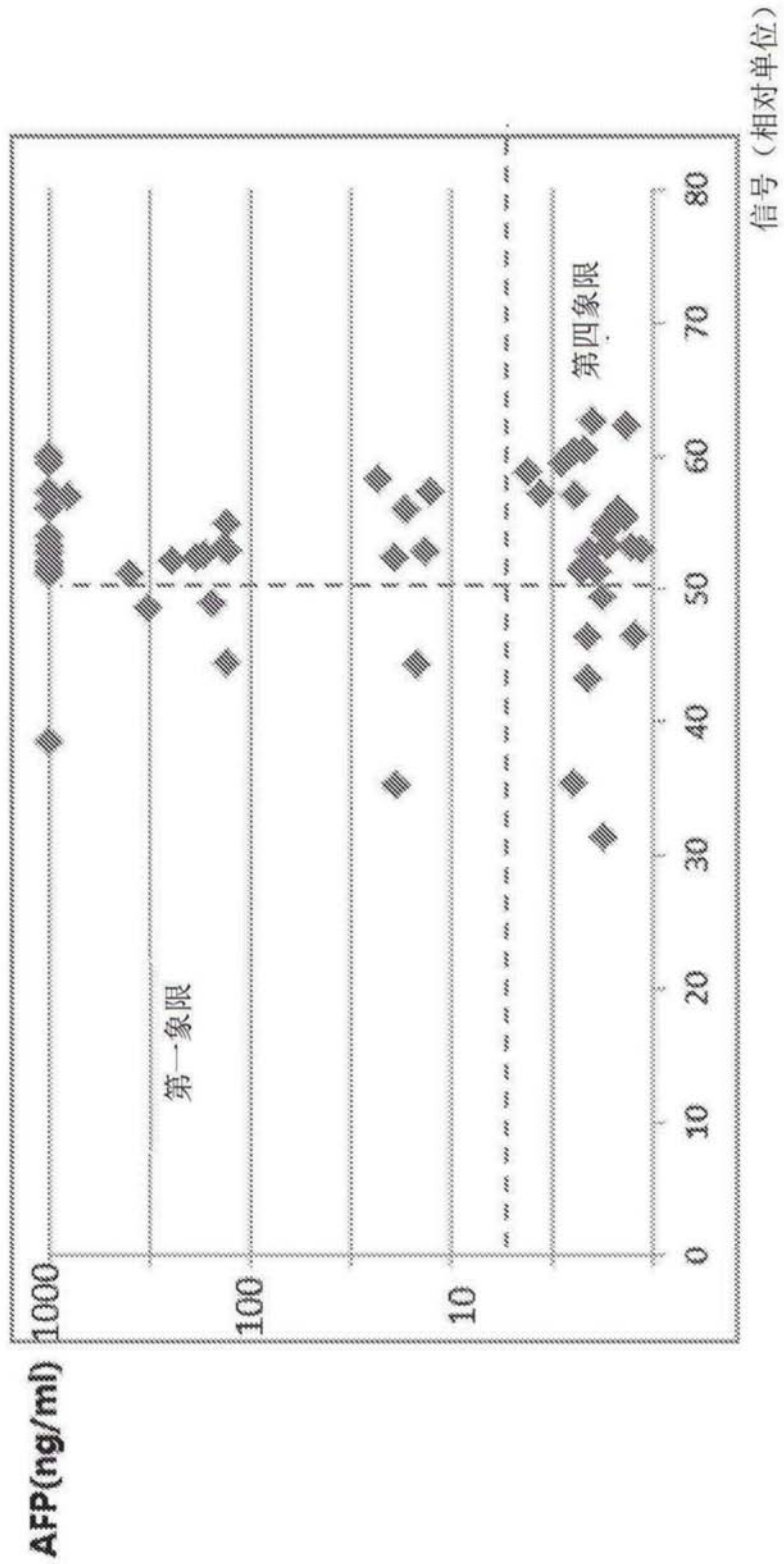


图54

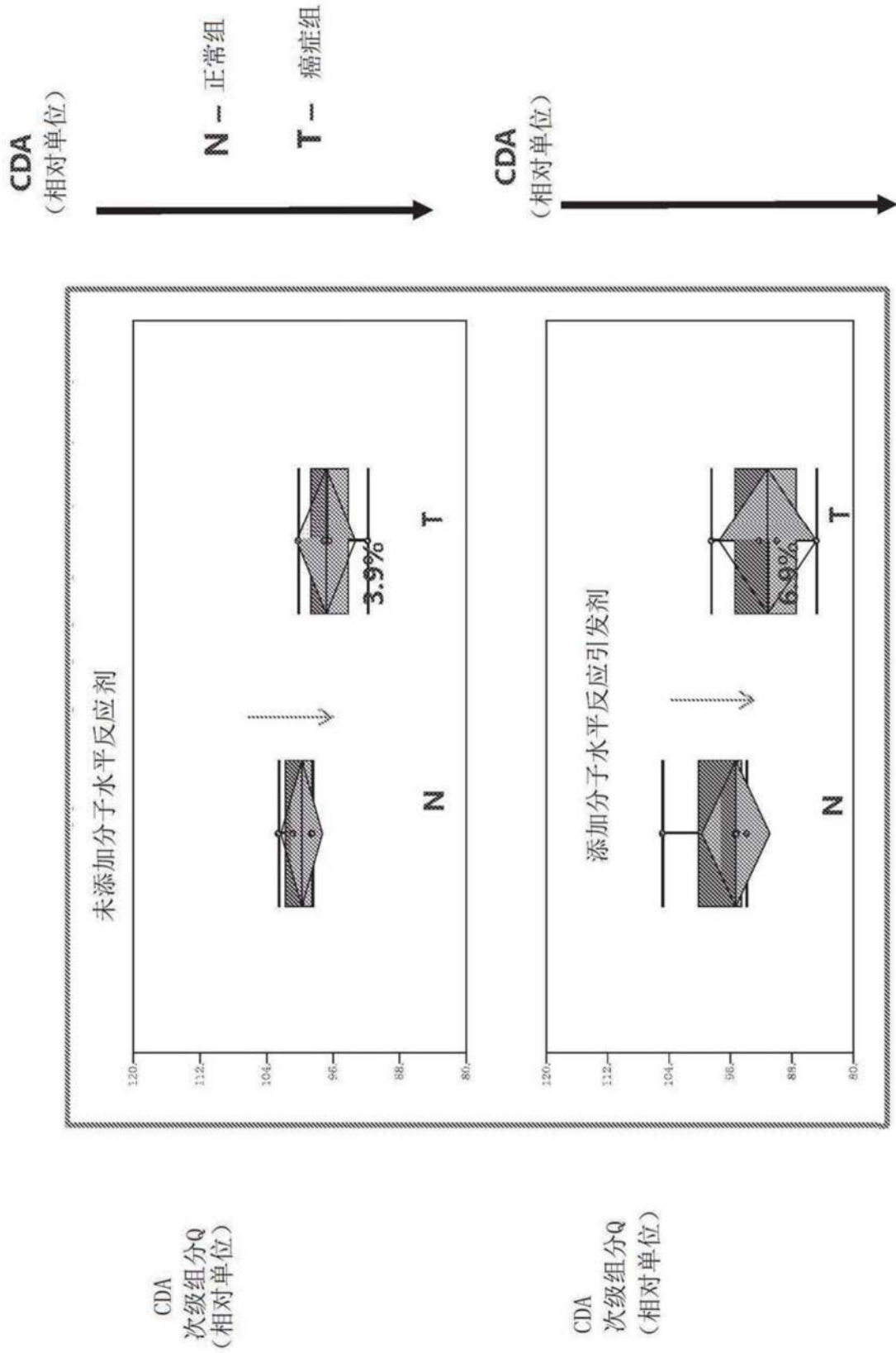


图55

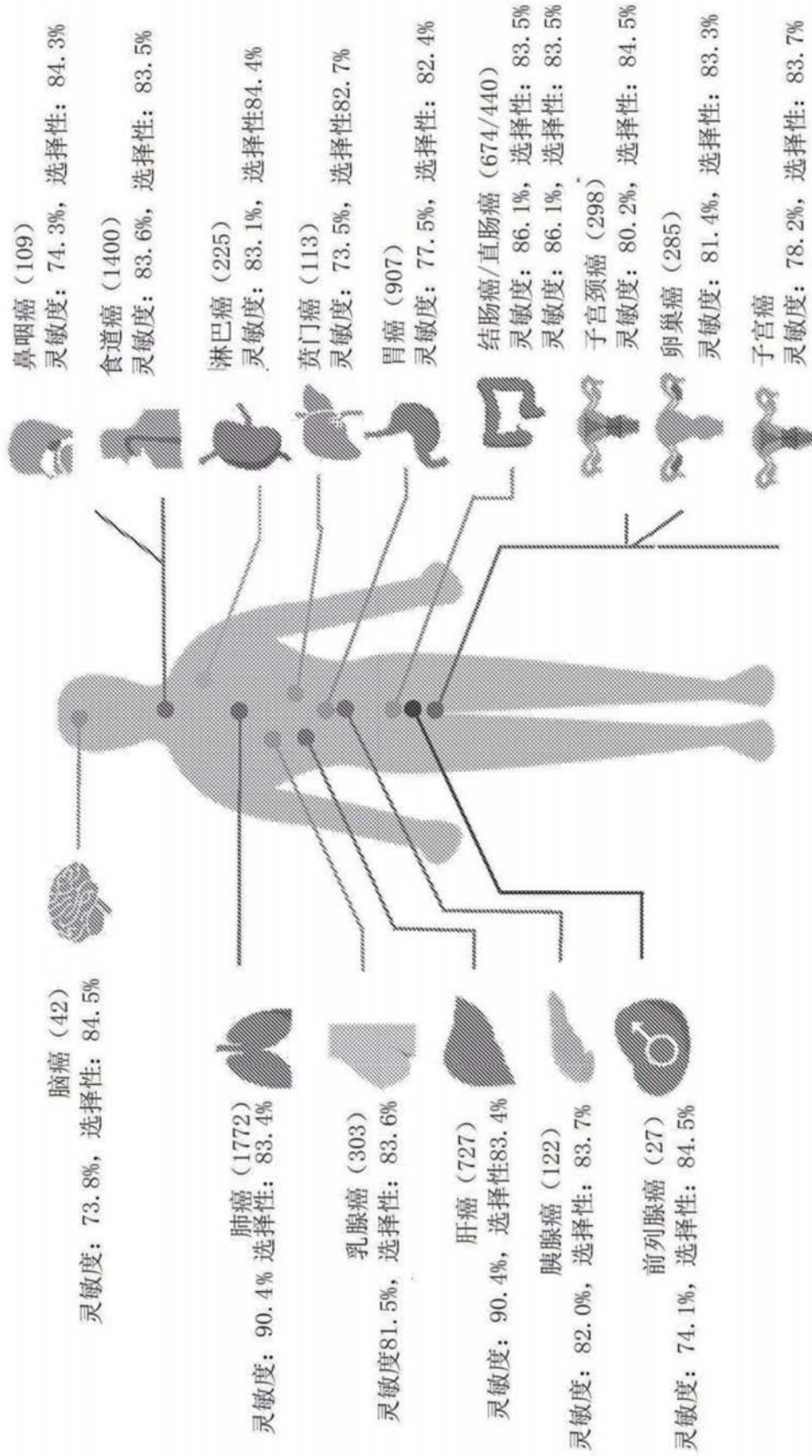


图56

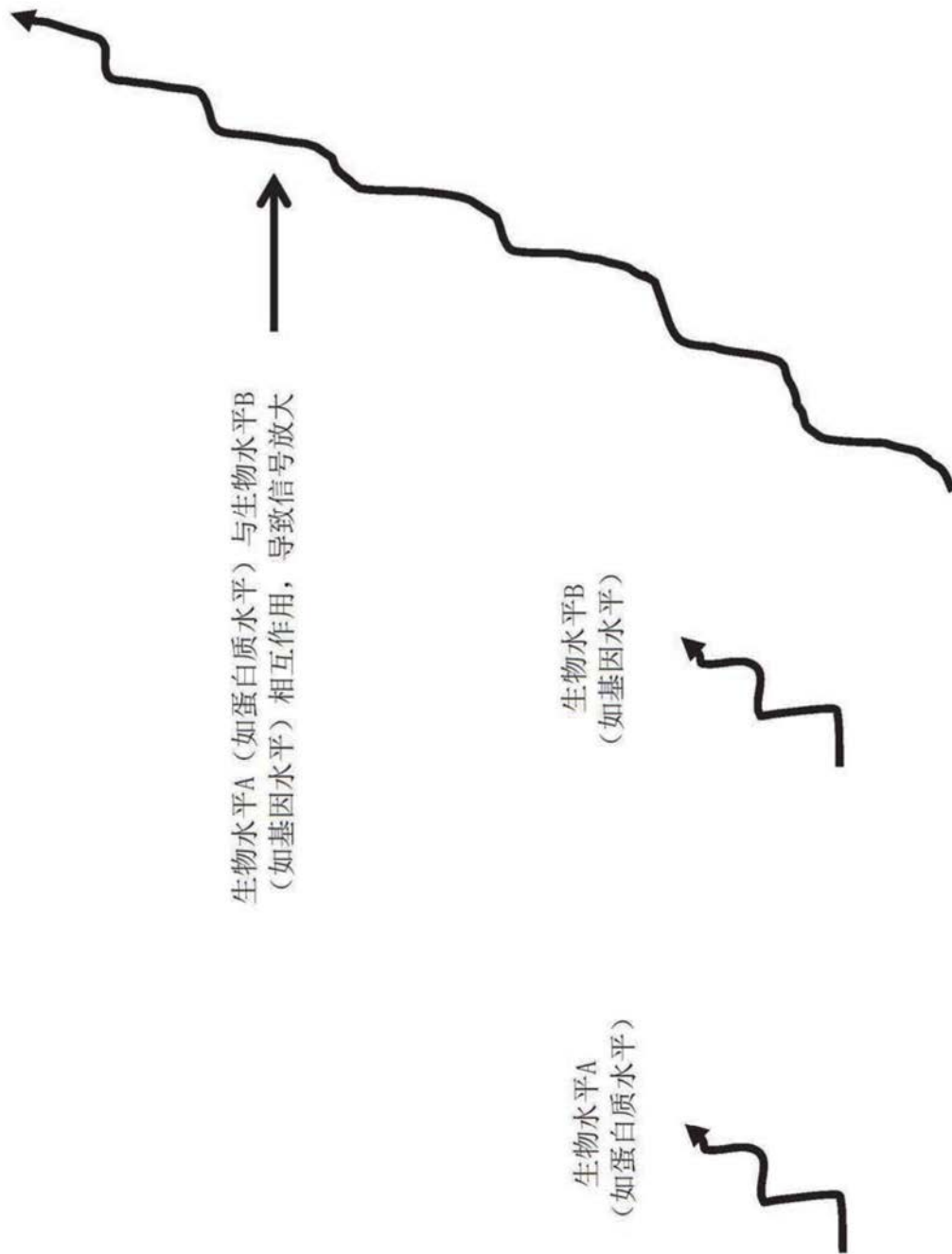


图57

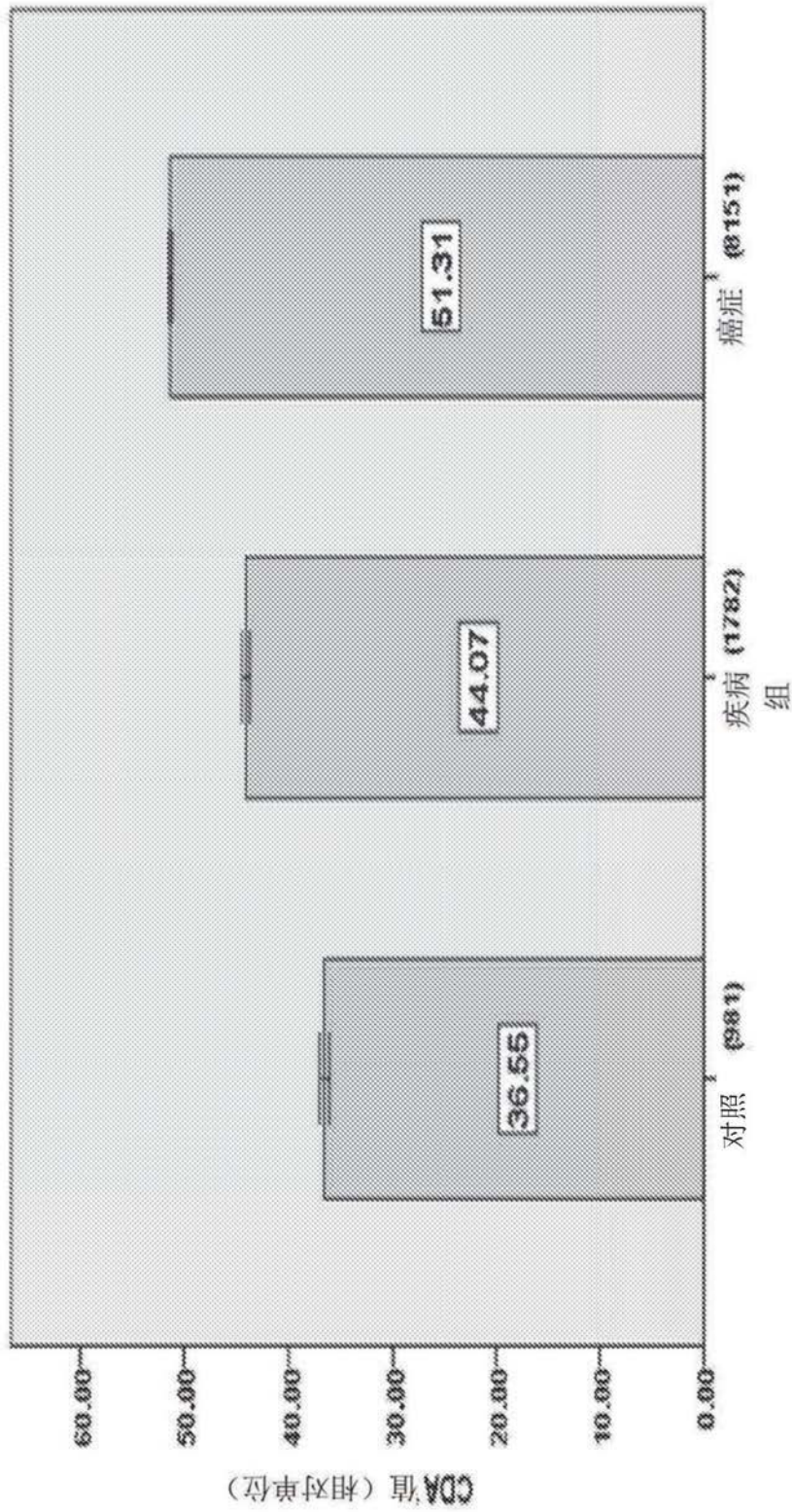


图58

专利名称(译)	新型的疾病检测仪和方法		
公开(公告)号	CN109844092A	公开(公告)日	2019-06-04
申请号	CN201880002831.9	申请日	2018-03-09
[标]申请(专利权)人(译)	上海新申派科技有限公司		
申请(专利权)人(译)	上海新申派科技有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	上海新申派科技有限公司		
[标]发明人	俞昌		
发明人	俞昌		
IPC分类号	C12M1/34 C12Q1/6883 G01N1/28 G01N1/00 G01N21/64 G01N33/48 G01N33/53		
CPC分类号	B01L3/502715 B01L3/502761 B01L2300/0636 B01L2300/0663 G01N33/483 G01N33/5302 G01N33/54366 C12Q1/68 G01N33/4875 G01N2800/50 G01N33/50		
代理人(译)	张华		
优先权	62/470181 2017-03-10 US 62/627481 2018-02-07 US 62/635866 2018-02-27 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及用于检测生物体内疾病的存在或监测疾病进展的仪器和方法，包括生物体流过的腔室，以及至少一个放置在腔室中的检测传感器；其中，从由生物体的化学成分，细胞分类，分子分类及其任何组合组成的组中选择的至少两种类型的信息，被检测并收集用于分析以确定疾病是否可能存在于生物体或确定疾病的状态。

