



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105164530 B

(45)授权公告日 2017. 04. 12

(21)申请号 201480004048.8

(72)发明人 俞昌 杜学东

(22)申请日 2014.01.07

(74)专利代理机构 北京航忱知识产权代理事务所(普通合伙) 11377

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105164530 A

代理人 张华

(43)申请公布日 2015.12.16

(51)Int.Cl.

(30)优先权数据

G01N 33/53(2006.01)

61/749,661 2013.01.07 US

(56)对比文件

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2015.07.06

WO 2012128841 A2,2012.09.27,

WO 2012003348 A2,2012.01.05,

WO 2012151501 A2,2012.11.08,

WO 2012048040 A2,2012.04.12,

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2014/070219 2014.01.07

审查员 黄晓丽

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/106493 EN 2014.07.10

(73)专利权人 安派科生物医学科技(丽水)有限公司

地址 323000 浙江省丽水市北苑路198号财富大厦401室

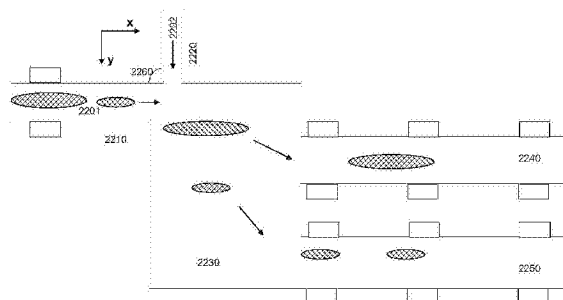
权利要求书6页 说明书38页 附图40页

(54)发明名称

改良的疾病检测仪

(57)摘要

本发明涉及用于检测生物样品中疾病的微器件,包括输送系统和至少两个连接或整合至微器件的子单元,输送系统能够将生物样品输送到至少一个子单元,每个子单元能够检测生物样品的至少一种性质。本发明同时涉及使用微器件检测疾病的方法。



1. 一种检测生物样品中疾病的仪器,包括一个输送系统以及至少两个子单元,它们结合或集成于该仪器中,其中所述输送系统能够将生物样品输送到至少一个子单元中,每个子单元能够检测生物样品的至少一种性质;且至少一个子单元包括了:

具有一个内表面和一个外表面的第一层材料,其中所述内表面定义了一个单元间通道,所述生物样品在该通道内流经子单元;

第一分拣单元,能够在微观水平检测生物样品的一种性质,并根据检测到的性质进行分拣;

第一检测单元,能够在微观水平检测分拣好的样品的一种相同或不同的性质;其中所述第一分拣单元和第一检测单元被集成到第一层材料且至少部分地暴露在单元内的通道中;

第二分拣单元,其中生物样品在到达第二分拣单元前流过或流经第一分拣单元,第二分拣单元能够检测一种与第一分拣单元所测相同或不同的生物样品的性质,并根据检测到的性质分拣生物样品。

2. 如权利要求1的仪器,其中所述子单元还包括一个第二检测单元,其中所述生物样品在到达第二检测单元前,流过或流经第一检测单元,第二检测单元能够检测一种和第一检测单元所测相同或不同的生物样品的性质。

3. 如权利要求1或2所述的仪器,其中所述生物样品流出检测单元后,被输运回分拣单元进行进一步分拣并在微观水平上检测一种相同或不同的性质。

4. 如权利要求1或2所述的仪器,其中流经分拣单元后的生物样品,一部分继续流入检测单元,而其余部分的生物样品被指向另一个方向进行分开处理。

5. 如权利要求1或2所述的仪器,其中所述子单元、检测单元或分拣单元检测的各性质独立地是所述生物样品或其中所含细胞的热学、光学、声学、生物学、化学、电学、磁学、电磁学、物理学或力学性质。

6. 如权利要求5所述的仪器,其中任意两个子单元所检测的性质是相同或不同的。

7. 如权利要求5所述的仪器,其中所述热学性质是温度;所述光学性质是光发射;所述化学性质是pH值、化学反应或生物化学反应;所述物理性质是密度、形状、体积或表面积;所述电学性质是表面电荷、表面电位、电流、细胞电子学性质、细胞表面电子学性质、或电荷云分布、染色体DNA端粒电性能或阻抗;所述生物性质包括表面形状、表面积、表面电荷、表面生物学性质或细胞浓度或溶液的生物、电学、物理或化学性质;所述声学性质包括声波性质;所述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、弹性。

8. 如权利要求1或2所述的仪器,其中至少一个所述子单元包括了一个第一传感器,该第一传感器的一部分位于子单元间的通道处,并且能够检测生物样品在微观水平上的性质。

9. 如权利要求8所述的仪器,其中所述分拣单元和检测单元各自包括了一个第一传感器,该第一传感器一部分位于子单元间的通道处,能够检测生物样品在微观水平上的性质,其中分拣单元的传感器和检测单元的传感器所测的生物样品的性质是相同或不同的。

10. 如权利要求9所述的仪器,其中至少一个所述子单元包括了至少一个附加传感器,该附加传感器一部分位于子单元间的通道处,能够在微观水平上检测一种与第一传感器所

测相同或不同的生物样品的性质。

11. 如权利要求10所述的仪器,其中至少一个所述传感器由微电子工艺制造成为定义了第一单元间通道的内表面的一部分,或者,该传感器是被单独制造,再被连接到定义了第一单元间通道的内表面。

12. 如权利要求10所述的仪器,其中至少一个所述传感器贯穿了第一层材料的内、外表面,并暴露于单元间通道中以及外表面以外的空间,该单元间通道由所述内表面定义。

13. 如权利要求10所述的仪器,其中至少一个所述传感器中连接至一个外表面以外的电路。

14. 如权利要求10所述的仪器,其中所述子单元还包括了一个读取电路,该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。

15. 如权利要求14所述的仪器,其中所述读取电路与传感器之间的连接形式是数字、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。

16. 如权利要求10所述的仪器,其中所述传感器位于相同内表面,该内表面定义了单元间通道。

17. 如权利要求10所述的仪器,其中每个传感器都独立地是热学、光学、声学、生物学、化学、力学、压电电学、电学、磁学、电磁学、图像或辐射传感器。

18. 如权利要求17所述的仪器,其中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。

19. 如权利要求10所述的仪器,其中至少一个传感器是探测传感器,能向生物样品施加探测或干扰信号。

20. 如权利要求19所述的仪器,其中除了所述探测传感器,有至少另一个传感器是检测传感器,能从施加了探测或干扰信号后的生物样品检测到回馈信号。

21. 如权利要求10所述的仪器,其中一个或多个传感器制备于材料层的内表面。

22. 如权利要求21所述的仪器,其中至少两个传感器制备于材料层的内表面,并排布成阵列。

23. 如权利要求1所述的仪器,其中由内表面定义的单元间通道有一个对称结构。

24. 如权利要求23所述的仪器,其中所述单元间通道的长度范围从1微米至50,000微米。

25. 如权利要求23所述的仪器,其中所述单元间通道的宽度或高度范围从0.1微米至100微米。

26. 如权利要求23所述的仪器,其中包括至少两个传感器,其位于定义了单元间通道的内表面的一侧或相对两侧。

27. 如权利要求23所述的仪器,其中包括至少四个传感器,其位于定义了单元间通道的内表面的一侧、相对两侧或四个侧面上。

28. 如权利要求1所述的仪器,其中所述分拣单元或检测单元包括两个面板,两个面板

中至少有一个是由微电子技术制造的,且包括一个读取电路和一个传感器,该传感器位于定义了单元间通道的内表面。

29. 如权利要求28所述的仪器,其中所述分拣单元或检测单元还包括两个微型柱,放置于两个面板之间并与两面板相连,每个微型柱是实心、空心或多孔的,且可选择地,由微电子技术制造。

30. 如权利要求29所述的仪器,其中所述微型柱是实心的,并且它们中至少一个包括一个由微电子技术制造的传感器。

31. 如权利要求30所述的仪器,其中所述微型柱内的传感器能检测与平板中传感器所测相同或不同的性质。

32. 如权利要求29所述的仪器,其中所述微型柱内的传感器向生物样品施加探测信号。

33. 如权利要求29所述的仪器,其中至少一个所述微型柱包括至少两个由微电子技术制造的传感器,且每两个传感器布置在微型柱内使得在面板上形成一个传感器阵列。

34. 如权利要求33所述的仪器,其中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。

35. 如权利要求34所述的仪器,其中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。

36. 如权利要求35所述的仪器,其中所述面板中,至少一个传感器阵列包括两个或更多传感器。

37. 如权利要求36所述的仪器,其中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。

38. 如权利要求36所述的仪器,其中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,其中每个集成于一个面板或微型柱。

39. 如权利要求1所述的仪器,其中所述内表面定义了至少一个附加单元间通道,该通道用于运输和分拣或检测所述生物样品。

40. 如权利要求39所述的仪器,其中至少一个子单元包括多条单元间通道,这些通道用于运输和分拣或检测生物样品。

41. 如权利要求40所述的仪器,其中至少一个附加单元间通道用于运送生物样品中不太可能病变的部分。

42. 如权利要求40所述的仪器,其中至少一个附加单元间通道用于运送生物样品中疑似患病部分,以进行进一步分拣或检测。

43. 如权利要求1所述的仪器,其中该通道的直径、宽度或高度范围从0.1微米至150微米;通道长度范围从0.5微米至50,000微米。

44. 如权利要求1所述的仪器,其中所述子单元、分拣单元或检测单元包括且能够释放如下物质:生物标志物、酶、蛋白质、发光成分、放射性材料、染料、聚合物成分、有机物成分、催化剂、氧化剂、还原剂、离子成分、纳米颗粒、磁性颗粒、附着了纳米颗粒的生物标志物或以上成分组合,以用于混合以及分拣或检测生物样品。

45. 如权利要求44所述的仪器,其中附着于生物标志物的纳米颗粒是磁性纳米颗粒;一种或多种磁性纳米颗粒与生物样品混合以区分和检测生物样品。

46. 如权利要求44所述的仪器,其中所述生物标志物附着了一个发光物,并与生物样品混合。

47. 如权利要求46所述的仪器,其中所述发光物是荧光生成组分。

48. 如权利要求47所述的仪器,其中混合后的生物样品通过单元间通道;混合后生物样品的一个信号被分拣单元和检测单元中的传感器检测和收集;该信号是电学、磁学、电磁、热学、光学、声学、生物学、化学、物理或力学信号,或它们的组合。

49. 如权利要求1所述的仪器,其中生物样品流过第一单元间通道,经过分拣单元后,被分离成两部分,一部分为可疑成分,另一部分为非可疑成分,这两种成分通过单元间通道流向两个方向。

50. 如权利要求49所述的仪器,其中所述子单元还包括一个或多个附加单元间通道,每条通道由第一层或附加层材料的内表面定义,可疑成分和非可疑成分流过附加通道进行进一步分离。

51. 如权利要求49所述的仪器,其中所述子单元还包括多条附加通道,每条附加通道由第一层或附加层材料的内表面定义,且直接或间接地集合于第一单元间通道和其它单元间通道,可选择地,每条附加通道包括一个分拣单元或检测单元,其连接于定义了单元间通道的内表面;生物样品同时流经多条附加通道并在其中被分拣和分离。

52. 如权利要求51所述的仪器,其中相比于其余的单元间通道,第一单元间通道位于子单元的中心,至少两条其它的附加单元间通道与其相连;一种特定成分注入到第一单元间通道并从第一单元间通道流向其它相连的单元间通道;所述特定成分是生物标记物、纳米颗粒、磁性颗粒、附着在纳米粒子的生物标记物或干扰流体,或它们的组合。

53. 如权利要求52所述的仪器,其中将所述特定成分注入第一通道的时间或速度是预先程序设计或实时控制的。

54. 如权利要求1所述的仪器,其中所述子单元还包括一个能够向生物体施加探测信号的探测单元或一个含有生物样品中的媒介,因此能改变生物样品或媒介的一个性质的特性或数值。

55. 如权利要求54所述的仪器,其中探测信号或被检测到的性质独立地是热学、光学、声学、生物学、化学、电学、磁学、电磁学、物理学或力学性质,或以上的组合。

56. 如权利要求55所述的仪器,其中所述的热学性质是温度;光学性质是光发射;化学性质是pH值、化学反应或生物化学反应;物理性质是密度、形状、体积或表面积;电学性质是表面电荷、表面电位、电流、细胞电子学性质、细胞表面电子学性质或电荷云分布、染色体DNA端粒电性能或阻抗;生物性质包括表面形状、表面积、表面电荷、表面生物学特性、细胞浓度或溶液的生物、电学、物理或化学性质;声学性质包括声波性质;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。

57. 如权利要求54所述的仪器,其中所述探测信号或媒介的性质是激光强度、温度、催化剂浓度、声能、生物标记物浓度、电压、电流、荧光染料的浓度、生物样品搅动或流体流量。

58. 如权利要求1所述的仪器,其中所述子单元还包括一个预筛选单元,能够根据非病变生物样品与病变生物样品的性质差异,从非病变生物样品中筛选出病变的生物样品。

59. 如权利要求1所述的仪器,其中所述输送系统包括一个具有一个内表面的材料层,该内表面定义了一个单元内通道,生物样品在单元内通道中流向一个或多个所需子单元的单元间通道。

60. 如权利要求59所述的仪器,其中所述单元内通道的长度范围从1微米至50,000微米。

61. 如权利要求59所述的仪器,其中包括至少两个传感器,它们固定于定义了单元内通道的内表面的一侧或相对两侧。

62. 如权利要求59所述的仪器,其中包括至少有四个传感器,其位于定义了单元内通道的内表面的一侧、相对两侧或四个侧面上。

63. 如权利要求59至62中任一权利要求所述的仪器,其中所述输送系统还包括至少一个附加单元内通道,所述附加单元内通道的任意部分与第一单元内通道的部分或全部相同或不同。

64. 如权利要求63所述的仪器,其中所述输送系统包括多个单元内通道,能够将生物样品同时或在不同时间,运送至一个或多个所需子单元。

65. 如权利要求59所述的仪器,其中所述输送系统是一个流体输送系统,包括压力发生器、压力调节器、流量计、流量调节器、节流阀、压力表和配件。

66. 如权利要求65所述的仪器,其中所述压力发生器包括了马达活塞系统和装有压缩气体的容器。

67. 如权利要求65所述的仪器,其中输送的流体是液体。

68. 如权利要求67所述的仪器,其中所述流体是血液、尿液、唾液、眼泪、汗水或淋巴样本。

69. 如权利要求1所述的仪器,其中还包括中央控制单元,该单元与每个子单元相连,能够控制生物样品被运送至一个或多个所需子单元检测,以及读取和分析从各个子单元检测到的数据。

70. 如权利要求69所述的仪器,其中所述中央控制单元还包括控制电路、寻址单元、放大电路、逻辑处理电路、模拟器件、存储单元、信号传送器、信号接收器或传感器。

71. 如权利要求70所述的仪器,其中所述中央控制单元包括前置放大器、锁相放大器、电表、热表、开关矩阵、系统总线、非易失性内存或随机存取器。

72. 如权利要求70所述的仪器,其中所述传感器包括热学传感器、流量计、光学传感器、声学传感器、电流表、电学传感器、PH计、硬度测量传感器、图像器件、相机、压电传感器、压光电传感器、压电光电传感器、电光传感器、电热传感器、生物电传感器、生物标志物传感器、生物化学传感器、化学传感器、离子发射传感器、光探测器、X射线传感器、辐射材料传感器、电学传感器、磁学传感器、电磁学传感器、电压表、热学传感器、流量计或压电计。

73. 如权利要求69所述的仪器,其中所述中央控制单元包括了显示单元,显示检测结果或分析结果。

74. 如权利要求69所述的仪器,其中所述中央控制单元连接至计算机并通过计算机软件操作。

75. 如权利要求69所述的仪器,其中还包括了一个连接至每个子单元的系统,用于回收或处理来自每个子单元的医疗废物。

76. 如权利要求69所述的仪器,其中还包括了一个系统,用于分配生物样品,分配通道,分配预处理单元,分配补给单元、定位系统、运动器件、信号传送器、信号接收器、传感器、存储单元、逻辑处理单元、生物样品的循环与回收、微机电器件、多功能器件或执行手术、药物投放或清理作用的微型仪器。

77. 如权利要求1所述的仪器,其中还包括了一个或多个附加特性或结构,每一个能够传送第二种液体溶液,其包括酶、蛋白质、氧化剂、还原剂、催化剂、辐射成分、光发射成分或离子成分;且在生物样品分拣前、分拣中、测量前或测量中,第二种溶液能被传送并添加至待测生物样品中,从而进一步增强测试灵敏度。

78. 如权利要求1所述的仪器,其中可集成于单一器件或电路板上。

79. 如权利要求2或59所述的仪器,其中定义单元间通道或定义单元内通道的材料层在其内表面包含了一种生物兼容性材料。

80. 如权利要求79所述的仪器,其中所述生物兼容的材料是合成的聚合物材料、磷酸盐类材料、碳基材料、碳的氧化物材料、碳的氮氧化物基材料或天然存在的生物材料。

81. 如权利要求1所述的仪器,其中所述子单元、输送系统或中央控制单元由微电子技术制造。

82. 如权利要求1所述的仪器,其中所述疾病是癌症。

83. 如权利要求82所述的仪器,其中所述癌症是乳腺癌、肺癌、食管癌、肠癌、血液相关癌症、肝癌、胃癌、子宫颈癌、卵巢癌、直肠癌或循环肿瘤细胞。

84. 如权利要求1所述的仪器,其中所述子单元、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件,其中每个集成于一个面板或微型柱中。

## 改良的疾病检测仪

[0001] 相关申请案及技术领域

[0002] 本案主张2013年1月7日递交的美国专利申请号61/749,661的优先权,其全部内容在此以引用的方式并入本文。本案系关于一种改良的疾病检测仪。

### 背景技术

[0003] 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,很难在早期利用单一一种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,现在用于常用仪器大多是基于影像技术的设备,包括X-射线、CT扫描和核磁共振(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的有用的。然而,当这些设备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。

[0004] 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,PanteI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 PanteI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。

[0005] 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。

[0006] 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

[0007] 当前的发明涉及一类新型的、集成的仪器,这类器件能够在体内或体外,在微观水平,对单个细胞、单个生物分子上(如DNA、RNA或蛋白质)、单个生物体(如单个病毒)或其它足够小的单元及基本生物成分上进行疾病检测。这类器件可以通过使用先进的微型器件制造技术和新的工艺流程如集成电路制造技术来制造。本文所用的术语“疾病检测仪器”可以与如下术语互换:疾病检测器件、集成了微型器件的仪器或者其它含义相同或相近的术语。本发明涉及的检测仪包括输送系统,它将生物样品输运至各个带多个子单元以执行不同的诊断功能,并检测被测样品的多种参数。检测仪的可选部件至少包括进行寻址、控制、驱动、接收、放大、操纵、处理、分析、判定(如逻辑判定)或存储来自每个探针的信息等功能的工

具。该工具可以是,例如,一个中央控制单元,其包括了控制电路、寻址单元、放大电路、逻辑处理电路、模拟器件、记忆单元、特定应用的芯片、信号发生器、信号接收器或传感器。该仪器的可选组件还包括:用于回收和处理每个子单元产生医疗废弃物的工具。

[0008] 这些疾病检测仪能够在—个仪器上利用或结合多种诊断技术和子单元,从而在早期检测疾病,具有高灵敏度、高特异性、速度快、简单、实用、方便(如简单的操作程序或更小的装置尺寸)、可负担(如更低的成本)、无侵入性、显著降低副作用等优点。因此,本发明涉及的检测仪比传统检测仪和检测技术性能优越得多。

[0009] 用于本发明中微型器件制造的技术或工艺的例子包括但不限于力学、化学、物理化学、化学力学、电学、物理学、生物化学、生物物理学、生物物理力学、电化学、生物电力学、电机学、电光学、生物电光学、生物热光学、电化学光学、生物电学机械学、微电力学、电化学生物学、电生物化学力学、纳米制造技术,集成电路和半导体制造技术与工艺。一些使用的制造技术可参见如R.Zaouk et al., Introduction to Microfabrication Techniques, in Microfluidic Techniques (S.Minteer, ed.), 2006, Humana Press; Microsystem Engineering of Lab-on-a-chip Devices, 1st Ed. (Geschke, Klank & Teliepsman, eds.), John Wiley & Sons, 2004。微型器件的功能将至少包括用于疾病检测的传感、检测、测量、诊断、监测和分析。多个微型器件可以整合于—个检测仪,使检测仪更先进和复杂,能够进一步加强检测灵敏度、特异性、速度和功能,具有检测同一参数或—组不同参数的能力。

[0010] 具体地说,本发明—方面提供了一种检测生物样品疾病的仪器,它具有高精度、高灵敏度、高特异性、高效、非侵袭性、实用、简单或高检测速度等优点,同时成本更低、尺寸更小。其中每个仪器包括:—个输送系统和至少两个子单元,其中输送系统能够输运生物样品至—个或多个特定子单元,每个子单元能够检测生物样品的一种或多种性质。通过多个子单元的集成,多种微器件被整合于—个仪器。

[0011] 在某些实施例中,子单元中至少有一个包含第—层材料,该材料具有外表面和内表面,其中所述的内表面定义了一个单元间通道,用于生物样品在通道中流过该子单元。在另外某些实施例中,至少有一个子器件包括第—分拣单元,它能够在微观水平检测生物样品的一种性质,并基于所测性质分拣生物样品;第—检测单元,它能够检测被分拣的样品在微观层面的相同或不同的性质;所述第—分拣单元和第—检测单元集成于第—层材料,并且至少有部分暴露于单元内通道中。

[0012] 在—些实施例中,子单元还包括—个第二分拣单元,其中所述的生物样品在到达第二分拣单元之前流过第—分拣单元,第二分拣单元能够检测出与第—分拣单元检测所测相同或不同的性质,进而将生物样品按照检测到的性质进一步分拣。或者,微型器件还可以包括第二检测单元,生物样品在到达第二检测单元之前流过第—检测单元,第二检测单元能够检测到与第—检测单元检测到的相同或不同的生物样品的性质。可选择地,从分拣单元流出的生物样品,部分是病变的疑似样本,会继续流入检测单元,而剩余的生物样品会导向另外的方向做分离处理(如作为废弃物排向另外的出口或作另外的测试用)。

[0013] 在—些实施例中,从检测单元流出的生物样品被送回分拣单元,做进一步的分拣、检测微观水平上相同或不同的性质。该过程可以重复,以进一步聚集可疑样本的数量(如增加病变生物体在每单位体积中的数量达到可以检测的水平)。

[0014] 在—些实施例中,通过分拣单元和检测单元检出的性质独立地是,热学,光学,声

学,生物学,化学,机电,电子化学,光电,电热,电化学机械,生物化学,生物力学,生物光学,生物热,生物物理,生物电子机械,生物电化学,生物光电,生物电热,生物力学光学,生物热力学,生物热光学,生物电化学光学,生物机电光,生物电热光,生物电化学机械学,电学,磁学,电磁学,物理学、力学或上述多种学科的结合性质。例如,热学性质包括,温度和振动频率;光学性质包括光吸收,光传输,光反射,光电特性,亮度,或荧光发射;化学性质包括pH值,化学反应,生物化学反应,生物电化学反应,反应速度,反应能量,氧气浓度,耗氧率,离子强度,催化性能,增强信号响应的化学添加剂、生物添加剂、生物化学添加剂,提高检测的灵敏度化学品或生物化学品,以提高检测灵敏度或粘接强度生物添加剂;物理性质包括密度、形状、体积、表面积;电学性能包括,表面电荷,表面电位,静息电位,电流,电场分布,表面电荷分布,电偶极子,双电偶极子,电信号的振荡,电流,电容,三维电子或电荷云分布,端粒DNA和染色体的电容,或阻抗的电性能,表面电荷的变化,表面电势的变化,静息电位的变化,电流的变化,电场分布的变化,电偶极子的变化,电偶极子对的变化,三维电场分布和电子云的变化,染色体DNA粒端电学性质的变化,电容的变化以及阻抗的变化;生物学性质包括表面的形状,表面积,表面电荷,表面的生物学特性,表面化学性质,pH值,电解质,离子强度,电阻率,细胞浓度,或者是某溶液的物理、化学或电气特性;声学性质包括声波的速度,声波的频率和强度的光谱分布,声强,吸声,或声学共振;机械性能是内部压力,硬度,流速,粘度,流体机械性能,剪切强度,延展强度,断裂强度,附着力,机械共振频率,弹性,可塑性,或压缩性。以由任意两个子设备单元被检测出的属性可以是相同或不同。某些实施例中,任意两个子器件检测到生物样品的性质可以是相同的或不同的。

[0015] 某些实施例中,子单元,或可选地每个分拣单元和检测单元,包括一个或多个传感器,该传感器部分置于通道内,能够检测生物样品在微观水平的性质,被分拣单元内的传感器和检测单元内的传感器检测到的性质可以是相同的或不同的。某些实施例中,有一个传感器位于定义了通道的内表面中,能够检测和其它传感器相同或不同的性质。例如,分拣单元或检测单元可进一步包括至少三个附加传感器,分别位于定义了通道的同一内表面中,并能够检测与第一传感器相同或不同的性质。这些传感器可以布置为一组或至少两组。

[0016] 在一些实施例中,至少一个传感器、分拣单元或检测单元是由微电子技术制作的。例如,传感器可以整合于内表面,该表面定义了第一单元间通道,或者,传感器也可以独立制造,然后再连结至定义了第一单元间通道的内表面。

[0017] 在一些实施例中,至少一个传感器是通过第一层材料的外表面和内表面,暴露于该材料内表面外表面外部的空间定义的单元间通道。

[0018] 在一些实施例中,第一传感器连接至外表面之外的电路。

[0019] 在一些实施例中,分拣单元或检测单元还包括一个读取电路,其连接到第一传感器,并将数据从第一传感器传送到记录器件。读取电路和第一传感器之间的连接可以是数字的、模拟的、光学的、热学的、压电电学的、压电光电的、压电电学光电的、光电的、电热的、光热的、电气的、电磁的、电力学或力学的。

[0020] 在一些实施例中,每个传感器都独立地为热学传感器,光学传感器,声学传感器,生物传感器,化学传感器,电力学传感器,电化学传感器,电光学传感器,电热学传感器,电化力学传感器,生物化学传感器,生物力学传感器,生物光学传感器,生物热学传感器,生物物理学传感器,生物电力学传感器,生物电化学传感器,生物电光学传感器,生物电热学

传感器,生物力学光学传感器,生物电力光学传感器,生物电热光学传感器,生物电化学力学传感器,电学传感器,磁学传感器,电磁学传感器,物理学传感器,力学传感器,压电电学传感器,压电电光学传感器,生物电学传感器,生物标志物传感器,图像传感器,或辐射传感器。例如,热学传感器可以包括电阻式微型温度传感器,微型热电偶,热敏二极管和热敏三极管和表面声波(SAW)温度传感器;图像传感器包括一个电荷耦合器件(CCD)或CMOS图像传感器(CIS);辐射传感器包括光导器件,光伏器件,高温电学器件,或微型天线;力学传感器可以包括压力微传感器,微加速度计,流量计,粘度测量工具,微陀螺,或微流量传感器;磁传感器可以包括磁电偶微传感器,磁阻传感器,磁敏二极管或磁敏晶体管;生化传感器可以包括电导测量器件或电位器件。

[0021] 在一些实施例中,至少有一个传感器是探测传感器,能够施加一个探测或干扰信号至待测的生物样品。可选地,至少一个传感器(并非之前提及的探测传感器)或另外一个传感器(与前面刚提到的探测传感器一起)是检测传感器,检测来自生物体对所施加的探测或干扰信号的回馈信号。

[0022] 在一些实施例中,一个或多个传感器制备于在材料层的内表面。例如,至少两个传感器,可制作在材料层的内表面上,并置于一个阵列中。

[0023] 在一些实施例中,内表面定义的通道有一个对称的布局,如椭圆形、圆形、三角形、正方形或矩形布局。在某些特定的实施例中,该通道有一个矩形的布局和4个侧壁。

[0024] 在一些实施例中,通道的长度范围为1微米到5000微米。

[0025] 在一些实施例中,至少两个传感器位于定义了通道的内表面的一侧或相对两侧。例如,至少有四个传感器可以位于定义了通道的内表面的一侧,对面的两侧或者四个侧壁上。

[0026] 在一些实施例中,分拣单元或检测单元包括两个平板,两个平板中的至少一个由微电子技术制造,其包括读取电路和传感器,传感器位于定义了通道的内表面上。

[0027] 在一些实施例中,分拣单元或检测单元进而包括两个微型柱,微型柱置于两个平板之间且与平板相连。每个微型柱可以是实体的、空心的、多孔的,并可选地,由微电子技术制造。

[0028] 在一些实施例中,微型柱是实体的,并且其中至少一个微型柱包含由微电子技术制造的传感器。微型柱中的传感器可以检测与平板中传感器所测相同或不同的性质。

[0029] 在一些实施例中,微型柱中的传感器向生物样品施加一个探测信号。

[0030] 在一些实施例中,微型柱中的至少一个包括至少两个由微电子技术制造的传感器,每两个传感器被布置于微型柱中使得在面板上形成一个传感器阵列。

[0031] 在一些实施例中,微型柱中的两个传感器之间的距离范围为0.1微米到500微米、0.1微米到50微米、1微米到100微米、2.5微米到100微米或5微米到250微米。

[0032] 在一些实施例中,至少一个平板包括至少两个传感器,传感器置于至少两个相互独立的阵列中,每个阵列被微型柱中的至少一个传感器隔离。

[0033] 在一些实施例中,平板中的至少一个传感器阵列中包括两个或更多传感器。

[0034] 在一些实施例中,分拣单元或检测单元还包括特定应用的集成电路芯片,芯片与平板或微型柱内部键合(粘接)或集成于平板或微型柱上。

[0035] 在一些实施例中,分拣单元或检测单元进而包括光学器件、图像器件、镜头、观测

点、声学器件、压电探测器、压电光探测器、光电探测器、电热探测器、电学探测器、生物电探测器、生物标志物探测器、电热探测器、生化探测器、化学传感器、热学探测器、离子发射探测器或热学探测器,这些探测器都集成在平板或微型柱中。

[0036] 在一些实施例中,内表面定义至少一个附加单元间通道用于运输和分拣或探测生物样品。

[0037] 在一些实施例中,内表面定义至少一个附加单元间通道用于在分拣或检测时,将生物样品的非疑似病变的部分运输走。

[0038] 在一些实施例中,内表面定义至少一个附件单元间通道用于在分拣或检测时,将生物样品的疑似病变的部分运输走。进一步的分拣和/或检测可能包括如将疑似病变的生物样品运回分拣和/或检测单元中,并在此处经处理进一步浓缩(如增加单位体积内病变生物样品的数量或生物样样本中病变生物体的数量)。

[0039] 在一些实施例中,任一或每一个子单元有许多(例如,从几个到上百或百万个)通道,用于生物样品传输和分拣或检测。

[0040] 在一些实施例中,单元间通道的直径或高度或宽度范围从0.1微米到150微米、从0.5微米到5微米、从1微米到2.5微米、从3微米到15微米、从5微米到25微米、从5微米到50微米、从25微米到50微米或从50微米到80微米。通道的长度范围从0.5微米到50000微米。

[0041] 在一些实施例中,分拣单元或检测单元包括并能够释放生物标志物、纳米颗粒、磁性颗粒、酶、蛋白质、发光组分、放射性物质、染料、聚合物组分、有机组分、催化剂、氧化剂、还原剂、离子组分或附着纳米颗粒的生物标志物,或以上几者的组合,用以和生物样品混合及分拣或检测。

[0042] 在一些实施例中,附着于生物标志物的纳米颗粒是磁性纳米颗粒,一个或多个磁性纳米颗粒与生物样品混合,用于生物样品的分离与检测。例如,生物标志物可以附着发光组分并与生物样品混合。发光组分可以是一种荧光成分。

[0043] 在一些实施例中,混合后的生物样品流经单元间通道,混合后生物样品的信号被分拣或检测单元中的传感器检测并收集到,信号可以是热学,光学,声学,生物学,化学,机电,电化学,光电,电热,电化学机械,生物化学,生物力学,生物光学,生物热,生物物理,生物电子机械,生物电化学,生物光电,生物电热,生物力学,光学,生物热力学,生物热光学,生物电化学品光学,生物机电光,生物电热光,生物电化机械,电学,磁学,电磁学,物理学、力学信号或上述多种信号的结合。

[0044] 在一些实施例中,生物样品流过第一单元间通道,经过分拣单元后,被分离为疑似病变成分与非疑似病变成分。两种成分继续在通道内向两个不同方向流动。

[0045] 在一些实施例中,本发明的微型器件进而包括一个或多个附加单元间通道,每个通道都由第一层材料或附加材料层的内表面定义,并集成于第一通道。疑似病变成分与非疑似病变成分流过附加通道,做进一步的分离。

[0046] 在一些实施例中,本发明的微型器件进而包括多个附加通道,每个通道都由第一层材料或附加材料的内表面定义,直接或间接地集成于第一通道或其它通道,可选地,包括一个分拣单元或检测单元,附着于定义了通道的内表面;生物样品同时流过多级通道,在其中进行分拣和分离。

[0047] 在一些实施例中,第一单元间通道相比于其它附加单元间通道位于仪器的中间,

并连接着至少两个其它单元间通道。特定成分注入到第一单元间通道,从第一单元间通道流向其它相连的单元间通道。

[0048] 在一些实施例中,特定成分为生物标志物、纳米颗粒、磁性颗粒或附着了磁性颗粒的生物标志物、酶、蛋白质、发光组分、放射性物质、染料、聚合物组分、有机组分、催化剂、氧化剂、还原剂、离子组分、附着纳米颗粒的生物标志物、干扰流体或上述几者的组合。

[0049] 在一些实施例中,注入到第一通道中的特定成分的数量、时间或速度是预先设定的或是实时控制的。

[0050] 在一些实施例中,本发明的微型器件还包括探测单元,能够像生物样品或包含生物样品的介质施加一个探测或干扰信号,从而改变生物样品的或包含生物样品的媒介的某一性质的属性或数值。

[0051] 在一些实施例中,探测信号可以是与待测信号相同或不同,并能该变待测信号数值。探测信号或待测信号可以独立地是热学,光学,声学,生物学,化学,机电学,电子化学,光电学,电热学,电化学机械学,生物化学,生物力学,生物光学,生物热学,生物物理学,生物电子机械学,生物电化学,生物光电学,生物电热学,生物力学,光学,生物热力学,生物热光学,生物电化学光学,生物机电光学,生物电热光学,生物电化机械学,电学,磁学,电磁学,物理学,力学或上述多种学科的结合性质。其中热学性能是温度或振动频率;光学性质包括光吸收,光传输,光反射,光电特性,亮度,或荧光发射;化学性质包括pH值,化学反应,生物化学反应,生物电化学反应,反应速度,反应能量,氧气浓度,耗氧率,离子强度,催化性能,增强信号响应的化学添加剂、生物添加剂、生物化学添加剂,提高检测的灵敏度化学品或生物化学品,以提高检测灵敏度或粘接强度生物添加剂;物理性质包括密度、形状、体积、表面积;电学性能包括,表面电荷,表面电位,静息电位,电流,电场分布,表面电荷分布,细胞电学特性,细胞表面电学特性,电学特性的动态变化,细胞电学特性的动态变化,细胞表面电学特性的动态变化,表面电学特性的动态变化,细胞膜的电学特性,膜表面的电学特性的动态变化,细胞膜电学特性的动态变化,电偶极子,双电偶极子,电信号的振荡,电流,电容,三维电子或电荷云分布,端粒DNA和染色体的电容,阻抗或这些性质的动态变化;生物学性质包括表面的形状,表面积,表面电荷,表面的生物学特性,表面化学特性,pH值,电解质,离子强度,电阻率,细胞浓度,或者是某溶液的物理、化学或电气特性;声学性质包括声波的速度,声波的频率和强度的光谱分布,声强,吸声,或声学共振;机械性能是内部压力,硬度,流速,粘度,流体机械性能,剪切强度,延展强度,断裂强度,附着力,机械共振频率,弹性,可塑性,或压缩性。

[0052] 在一些实施例中,探测信号由静态信号转变为动态数值,或转变为一个脉冲数值,或从一个较低的数值变为一个较高的数值。

[0053] 在一些实施例中,所述媒介的至少一种性质由静态信号转变为动态数值,或转变为一个脉冲数值,或从一个较低的数值变为一个较高的数值。

[0054] 在一些实施例中,探测信号或媒介性质可以是热学,光学,声学,生物学,化学,机电学,电化学,光电学,电热学,电化学机械学,生物化学,生物力学,生物光学,生物热学,生物物理学,生物电子机械学,生物电化学,生物光电学,生物电热学,生物力学,光学,生物热力学,生物热光学,生物电化学光学,生物机电光学,生物电热光学,生物电化机械学,电学,磁学,电磁学,物理学,力学或上述多种学科的结合性质。例如,探测信号或介质属性是激光

强度,温度,催化剂浓度,声能,生物标志物浓度,电压,电流,发光染料浓度,生物样品的搅拌量或流体的流量。

[0055] 在一些实施例中,子单元进而包括预筛选单元,能够基于两者的不同性质,将病变样本从非病变样本中预筛选出来。

[0056] 某些实施例中,待测疾病是癌症。癌症的例子包括乳腺癌,肺癌,食管癌,肠癌,与血液相关的癌症(如白血病),肝癌,胃癌。而附加的例子包括循环肿瘤细胞(CTCs),循环肿瘤细胞非常重要,并能在晚期癌症病人身上出现(有时,也出现在癌症治疗相关的手术后)。

[0057] 某些实施例中,输送系统包括第二层材料,该材料层内表面定义了单元内通道,生物样品在通道中流向一个或多个子单元的单元间通道。定义单元内通道和单元间通道的材料可以是相同的或不同的。

[0058] 单元内通道的任意部分和单元间通道可以是相同或不同的。在某些实施例中,单元内通道具有对称结构,如椭圆形、圆形、三角形、正方形或矩形结构。例如,具有矩形结构的单元内部通道有4面侧墙。

[0059] 在某些实施例中,单元内通道的长度范围是1微米到50000微米、1微米到15000微米、1微米到10000微米、1.5微米到5000微米、3微米到1000微米。

[0060] 在某些实施例中,单元内通道的高度和宽度范围从0.5微米至100微米、从0.5微米至25微米、从1微米到15微米或从1.2微米至10微米。

[0061] 在某些实施例中,至少两个传感器位于定义了单元内通道的内表面定的一侧或的对面的两侧。例如,至少有四个传感器可以位于定义了单元内通道的内表面的同一侧,对面对的两侧,或者四个侧壁上。

[0062] 在某些实施例中,输送系统还包括至少一个附加的单元内通道,附加的通道和第一单元内通道可以是相同或不同的。在某些实施例中,输送系统包括多个单元内通道(例如,成千上万),能够同时或分时分向一个或多个特定子单元输运生物样品。

[0063] 在某些实施例中,输送系统是一个流体推送系统,包括压力发生器、压力调节阀、节流阀、压力表以及其它配套部件。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。

[0064] 用于传输的生物流体可以是用于疾病检测的生物样品也可以是其它物质。在某些情况下用于传输的可以是液体样品(如血液、尿液、唾液或生理盐水)或气体(例如氮气、氩气、氦气、氖气、氙气或氢气)。压力调解器可以用一个或多个,用于上调或下调压力至特定值,特别当实例压力太大或大小时,压力调解器会将压力调整到可接受的水平。

[0065] 可选地,检测仪带有一种或多种附加特性或结构,每种都能够输运第二液体溶液,该溶液是含有酶、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;第二液体可以在分拣生物样品前或分拣同时,或检测之前或检测同时,输运并加入被测生物样品中,从而增加检测灵敏度。

[0066] 在某些实施例中,本发明涉及的检测仪还包括一个中央控制单元,它连接到每个子单元和输送系统,并且能够控制所述生物样本运输至一个或多个特定子单元,以及读取和分析来自每个子单元的数据。中央控制单元包括控制电路,寻址单元,放大器电路,逻辑处理电路,模拟器件,内存单元,专用芯片,信号发射器,信号接收器和传感器。该传感器包

括温度传感器,流量计,光学传感器,声学检测器,电流计,pH计,硬度测定传感器,成像器件,照相机,压电传感器,压电光电传感器,压电-电-光电传感器,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,放射材料传感器,电气传感器,磁传感器,电磁传感器,电压表,热传感器,流量计和压电表。在一些实施例中,中央控制单元还包括前置放大器,锁相放大器,热传感器,流量计,光学传感器,声学检测器,成像器件,照相机,压电传感器,压电光电传感器,压电光电传感器,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,电表,交换矩阵,系统总线,非易挥发性存放装置,或随机内存。

[0067] 在某些实施例中,中央控制单元包括显示单元,用于显示检测或分析结果。在一些其它实施例中,中央控制单元被连接到一台计算机并受计算机软件控制。

[0068] 在某些实施例中,本发明涉及的仪器还包括与每个子单元连接的系统,用于回收和处理每个子单元产生的废弃物。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。

[0069] 在某些实施例中,多个微型器件可以配对、连结、连接,并通过物理或电结合方法构成了更先进的器件。

[0070] 在某些实例中,本发明涉及的检测仪可以集成为一个单个器件(例如利用半导体加工技术)或者组装成电路板(例如利用计算机封装工艺)

[0071] 在某些实施例中,定义单元内部通道和单元间通道的材料层包括二氧化硅生物相容的材料,生物相容的材料是一种合成聚合物材料,磷酸盐类材料,碳类材料,碳的氧化物材料,碳的氮氧化物基材料或天然存在的生物材料。

[0072] 在某些实施例中,子单元、输送系统或中央处理单元通过微电子技术制造。

[0073] 在某些实施例中,用本发明涉及的检测仪检测的疾病包括癌症,如乳腺癌,肺癌,食道癌,肠癌,血癌,肝癌,胃癌或循环肿瘤细胞相关的癌症。

[0074] 利用本发明涉及的新颖检测仪对多种癌症做了实验。对于多种癌症高灵敏度和特异性的检测结果证明了本发明涉及的新颖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。

[0075] 本发明的另一方面提供了用于检测疾病的方法,包括将病变生物样品和检测仪接触,该检测仪包括:用于检测生物样品性质的第一子单元;至少一个附加子单元,用于检测生物样品的性质,该性质可以与第一子单元检测到的性质相同或不同;输送系统,该系统至少包括一个内部通道,用于将生物样品输入至一个或多个特定的子单元;可选地,一个中央控制单元,它连接到每个子设备单元和输送系统,并且能够控制所述生物物质向一个或多个特定子单元的输运,以及读取、分析和显示来自每个子设备单元的数据;可选地,一个回收或处理系统,它连接到每个子单元用于回收或处理各个子单元产生的医疗废弃物;其中子单元可选地包括单元间通道、分拣单元、检测单元、探测单元、预筛选单元。

[0076] 在某些实施例中,病变的生物样品是细胞、器官或组织的样本,DNA,RNA,病毒或蛋白质。例如,细胞包括了循环肿瘤或癌细胞,如乳腺癌,肺癌,食道癌,子宫颈癌,卵巢癌,直肠癌,肠癌症,癌症相关的血液,肝癌,胃癌。在某些实施例中,生物样品包含于一些媒介中,

并输运至第一单元内内通道。

[0077] 本文所使用的术语“或”，是指既包括“与”和“或”。它可以互换，“和/或”。

[0078] 本文所用的，单数名词包含复数的含义。例如，一个微型检测仪可以是一个单一的微型检测仪或多个微检测仪。

[0079] 本文所使用的术语“模式化”的手段，塑造一种材料在一定的物理形式或模式，包括平面(在这种情况下，“构图”也意味着“平坦”。)

[0080] 本文所使用的术语“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。所述的生物兼容性材料，它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，由合成的或天然的原料，而自然发生的生物兼容性材料包括，例如，蛋白质或组织。

[0081] 所述的，用于分析、检测或诊断的“生物样品”或“生物样本”是指主体用于疾病检测仪分析的样品。它可以是一个细胞、一个单一的生物分子(例如DNA、RNA、蛋白质)、一个单一的生物体(例如，一个单细胞生物或病毒)、其它任何足够小的单元或基本的生物成分或病变样品的器官或组织。

[0082] 所述的“疾病”与“病变”，是可以互换的术语，一般是指生物样品(例如，哺乳动物或生物物种)的任何不正常的微观性质或状态(例如，物理条件)。

[0083] 所述的“生物体”，一般是指一种哺乳动物，例如，一个人。

[0084] 所述的，“微观水平”供本发明涉及的疾病检测仪分析的生物样品的性质是微观的，该生物样品可以是一个细胞、一个单一的生物分子(例如，DNA、RNA、蛋白质)、一个单一的生物样品(例如，一个单细胞生物或病毒)或其它的足够小的单位和基本的生物成分。

[0085] 所述的“微型器件”可以是任何复杂性质，形状的材料集合。这个词有普遍意义，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。在本发明的复杂性可以从非常小的，具有特定的性质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，微器件和子单元具有相同意义。

[0086] 若无具体定义，所述的通道可以是单元间通道或单元内通道。

[0087] 本发明涉及的微器件的尺寸范围是(例如，直径)从约1埃到5毫米左右。例如，一个尺寸从约10埃到100微米的检测仪，可用于本靶向生物分子，生物体或足够小的成分，如细胞结构，DNA和细菌。或者，尺寸为1微米至约5毫米的微器件可用于靶向比较大的生物物质如人体器官的一部分。举个例子，本发明涉及的一种简单的检测仪可以是一个直径小于100埃的颗粒，具有特定的表面性质(如，特定的表面电荷或化学涂层)容易吸附于目标细胞或被这种细胞吸收。

[0088] 本发明还提供了一个检测生物体疾病的检测仪，包括预处理单元，输送系统，探测和检测单元(至少包括两个子单元)，信号处理单元和废弃物处理单元。

[0089] 在一些实施例中，检测仪的预处理单元包括一个简单的过滤单元，充电单元，恒压

输送单元,和样品预探测干扰单元。这增加了特定物质的浓度(如癌细胞),使对生物体的(如癌细胞)检测具有较高的灵敏度和特异性。

[0090] 在一些实施例中,过滤单元可以通过物理过滤去除不需要的物质(例如,基于电子的电荷或物质的大小)或通过化学反应,生化反应,电反应,电化学反应,或生物反应分离样本(从而完全去除不需要的物质)。

[0091] 在一些实施例中,样品过滤单元可以包括一个入口通道,一个扰流通道,加速腔,和狭缝。狭缝的入口通道内壁定义两个通道(例如,一个顶通道和底部通道),生物样品基于性质(例如,电或物理性能)的差异分离。

[0092] 在一些实施例中,一种生物兼容性流体可注入扰流体通道用于分离生物样品。例如,生物兼容性流体可以从扰流通道的入口注入并流入出口通道的开口。生物兼容性流体可以是液体或半液体,并可以包括盐水,水,血浆,富氧液体,或任何组合。

[0093] 在另一些实施例中,入口通道和扰流通道之间的夹角范围从约0度至约180度(例如,从大约30到150度,约60至120度,或约75度到约105度,或约90度)。

[0094] 在另一些实施例中,每个通道(例如,单元间通道,单元内部通道,出口单元通道,扰流通道等)的宽度范围从1纳米到1毫米(例如,从2纳米到0.6毫米或约10纳米到约0.2毫米)。

[0095] 在另一些实施例中,至少一个通道包括一个探测器件,它附于通道的侧壁,探测器件能在微观水平探测生物体的热学,光学,声学,生物学,化学,力学,化学,光学,电热学,电化学,生物化学,生物力学,生物光学,生物热学,生物物理学,生物电学,生物化学,生物电光学,生物电热,生物力学光学,生物力学热,生物热光学,电光学生物化学,生物电光学,生物电的热光学,生物电化学力学,电学,磁学,电磁学,物理和力学性质,或它们的组合。

[0096] 在某些实施例中,至少一个通道(例如,单元间通道,单元内通道,进口单元通道,扰流液体通道等)包括至少两个探测器件连接到该通道的侧壁,探测器件可以测量生物样品微观水平的热学,光学,声学,生物学,化学,力学,化学,光学,电热化学力学,电学,生物化学,生物力学,生物光学,生物热学,生物物理学,生物电学,生物化学,生物电光学,生物电热学,生物力学光学,生物力学热学,生物热光学,电光学生物化学,生物电光学,生物电学热光学,生物电化学力学,电学,磁学,电磁学,物理学和力学性质,或它们的组合。探测仪可以在同一时间或不同的时间测量相同或不同的性质。

[0097] 两个或两个以上的探测器件可以以一定的间距放置(至少10埃)。该间距范围从5纳米到100毫米,从10纳米到10毫米,从10纳米到5毫米,从10纳米到1毫米,从约15纳米到约500纳米。

[0098] 在一些实施例中,本发明的微器件包括至少一个探针和至少一个检测器。探针可以用来发射探测(干扰或模拟)信号探测(即,干扰或刺激)生物样品,检测器件用来检测生物样品对探测信号的响应(信号)。举个例子,微器件至少带有一个声学探测器(如声换能器或麦克风)和至少一个声学检测器(如声信号接收器)用于生物样品的检测,所述的声学探测器和检测器由一种或多种压电材料制成。在这个例子中,首先产生一种声音信号并通过探针扫描整个频率范围(例如,从亚赫兹到MHz)。对该声音信号的响应信号被检测器收集,记录,放大(例如,由一个锁定放大器)并分析。响应信号中包含被测样本的特征信息。例如,根据被测生物样品的某些性质,被检测器件检测到的共振频率,声音强度,频率与强度谱或

强度分布的这些信息会表征被测样本的特征信息。这类信息包括密度,密度分布,吸收特性,形状,表面特性,和其它生物样品的静态和动态性质。

[0099] 在某些实施例中,样品过滤单元可以包括一个入口通道,一个生物过滤器,一个出口通道,或它们的任何组合。当生物样品经入口通道流向出口通道时,尺寸大于滤孔的样本将不会通过出口通道,而较小的生物样品可以流过出口通道。生物兼容性液体从出口注入以清理堆积在过滤器的生物样品并且冲洗通道。较大的生物样品经过滤后于检测单元中进行进一步分析和检测。

[0100] 在某些实施例中,样品预探测干扰单元可以包括一个带有通道的微器件,位于通道内的狭缝,和可选的通道外的两个平板。这两个平板可以向流过通道的生物样品施加一个信号,例如,电压,通过生物样品所带电荷的不同而将其分离。狭缝和内部通道定义两个通道,已分离的生物样品由此进入,可选的检测其微观性质。

[0101] 在某些实施例中,样品预探测干扰单元向生物样品施加热学,光学,声学,生物学,化学,电机械学,电化学,电光学,电热学,电化学机械学,生物化学,生物机械学,生物光学,生物热学,生物电,生物化学,生物电光学,生物电热,生物力学光学,生物力学热,生物热光学,电光学生物化学,生物电光学,生物电的热光学,生物电化学力学,电学,磁学,电磁学,物理或力学信号,或它们的组合。信号可以通过上述两平板施加或采用其它方式(取决于信号的性质)。信号可以脉冲或恒定信号。

[0102] 在某些实施例中,补给单元向生物样品提供营养和呼吸所需的气体(如氧气)。可选地,它还可以清理生物样品的代谢物。利用这种补给单元,能维持生物样品生命特征的稳定性延续其应用,从而得到更加准确可靠的检测结果。所述营养的例子包括生物兼容性的强或弱电解质,氨基酸,矿物质,离子,氧,富氧液,静脉滴注,葡萄糖,和蛋白质。另一个例子是所述的营养成分是一种含有纳米颗粒的溶液,所述纳米颗粒能选择性地被某些生物样品吸收(例如,细胞或病毒)。

[0103] 补给系统可以和检测仪的其它组件分开或位于外部。可选地,它也可以安装在其它部件的内部,例如,检测探测单元或废弃物处理单元。

[0104] 在某些实施例中,该信号处理单元包括放大器(例如,一个锁定放大器),一个A/D(交流/直流电流或模拟到数字)转换器,微型计算机,一个机械手,显示和网络连接器。

[0105] 在某些情况下,信号处理单元采集多个信号(例如,多个信号),这些信号可以迭加以消除噪声增强信噪比。这些信号可以来自不同地点或不同时间段。

[0106] 本发明还提供了一种增强灵敏度的疾病检测方法,包括:分别从正常和患病的生物体上取部分生物样品;可选地,将生物样品放置于生物兼容性的介质中;利用微器件分析两种生物样品的微观性质,所述的微器件包括检测生物样品微观性质的第一微传感器和定义了一个通道的内壁,所述的微传感器位于微器件的内壁,能够检测生物样品的微观性质,生物样品在通道内传输;对两种样本进行对比测试。

[0107] 在某些实施例中,检测仪还包括第二微传感器,用于向生物样品,或可选地媒介施加探测信号,从而改变和优化(提升)被测样本的微观性质。这一过程将会放大或增强被测性质,从而易于检测,进而提高检测灵敏度。探测信号与被检测的性能可以是同类型或不同类型的。例如,探测信号和被测性质都可以是电学,光学,力学或热学性质。或者分别是,例如,光学性质和电学性质,光学性质和磁性质,电性质和力学性质,力学性质和电气性质,化

学性质和生物性质,物理性质和电性质,电气性质和热性质,生物化学性质和物理性质,生物电的力学性质和热性质,生物化学性质和电气性质,生物化学性质和光学性质,生物化学性质和热性质,生物化学性质和化学性质,一生物学性质和电气性质,生物性质和光学性质,和生物性质和热性质。

[0108] 每个探测信号和被测性质可以是热学,光学,声学,生物学,化学,电机学,电化学,电光学,电热学,电化学机械学,生物化学,生物力学,生物光学,生物热学,生物物理学,生物电学,生物电化学,生物电光学,生物电热学,生物力学光学,生物力学热学,生物热光学,电光学生物化学,生物电光学,生物电热光学,生物电化学力学,电学,磁学,电磁学,物理或力学的生物样品的属性,或它们的组合。

[0109] 在某些实施例中,该性质的变化是从静态到动态的或脉冲的状态,或从一个较低的值到一个较高值的变化。

[0110] 在另一些实施例中,探测信号或至少一个被测生物样品的环境参数从一个值改变到一个新的参数值,或从静态到动态,从而提高被检测的性质,从而优化微器件的检测灵敏度。这种参数或探测信号包括,但不限于光学,热学,生物化学,化学,机械学,物理学,声学,生物电学,生物光学,电光学,电化学,电化学光学,电学,电磁学或它们的组合。具体来说,探测信号的例子和媒体的属性包括,但不限于,激光强度,温度,催化剂浓度,声能,生物标记物浓度,电压,电流,荧光染料的浓度,在生物样品搅拌量,和流体流速。

[0111] 具体地说,为了提高测量的灵敏度和最大限度地放大正常的生物样品和患病的生物样品的信号之间的差异,用于探测(干扰)信号和/或至少一个生物样品的周围环境参数需要从一个值变到一个新的参数值,或从静态值(直流值)到一个脉冲值(交流值)。新的值可以被优化以触发生物样品的最大响应。新的值也可以被优化以获得增强正常的生物样品和患病的样品的差异,从而提高测量灵敏度。例如,利用动态检测进一步提高检测灵敏度,在检测过程中,至少一个参数应用于生物样品测定或至少一个在周围介质的性质(即生物样品驻留)是从静态故意改变(定值)到一个动态(例如,一个脉冲值或交替值),或从一个值到一个新的价值。作为一种新型的例子,在检测过程中,施加于生物样品的直流电流变为交流。在另一个新的实例,加在生物样品的温度有恒温转变到一个更高的温度,或施加脉冲热波(例如,从30°C到50°C,然后从50°C到30°C)。上述公开发明的方法(动态探测(干扰或刺激)信号,优化探测(干扰或刺激)值和探测信号的上升速度)也可结合各种锁定技术包括连接但不限于锁相技术和/或使用脉冲或与探测信号频率同步的交流探测信号。

[0112] 检测仪可以检测的生物样品包括,例如,血液,尿液,唾液,眼泪,和汗水。检测结果可以显示生物样品患病或可能患病(例如,在疾病早期阶段)。

[0113] 所述的“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,“吸附”通常意味着两者之间通过强大的化学键结合。这些特性对于本发明是非常重要的,因为他们可以有效地用于特定微器件在微观水平的检测。

[0114] 所述的,“接触”(如“第一微器件和生物实体接触”)包括“直接”(或物理)和“非直接”(或间接的或非物质的)接触。当两个物体“直接接触”时,在两物体的接触点一般没有可测量的空间或距离;而当他们在“间接”接触,则有一个可测量的空间或距离。

[0115] 所述的“探针”或“探测”除了字典的意义外,可能意味着向生物体施加一个信号(例如,电,声,磁或热信号),从而刺激了生物体,使其产生某种内在的响应。

[0116] 所述的“热学性质”指的是温度,凝固点,熔点,蒸发温度,玻璃化转变温度,和热导率。

[0117] 所述的“光学性质”,是指反射,光吸收,光散射,波长依赖性,色彩,光泽,光彩,闪烁,或分散。

[0118] 所述的“电学性质”指的是被测样本的表面电荷,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。

[0119] 所述的“磁学性质”指的是抗磁性,顺磁性,或铁磁性。

[0120] 所述的“电磁性质”是指同时具有电、磁的属性

[0121] 所述的“声学性质”,是指影响回声质量的特定结构的性质。它通常用声吸收系数来表征。详见,例如,美国专利号3915016,决定材料声学性质的方法;T. J. Cox等人的Acoustic Absorbers and Diffusers,2004,Spon出版社。

[0122] 所述的“生物学性质”,一般包括生物样品的物理和化学性质。

[0123] 所述的“化学性质”指的是生物样品的pH值,电离强度,或键强度。

[0124] 所述的“物理学性质”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,品质,动量,熔点,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。

[0125] 所述的“力学性质”,是指强度,硬度,流速,粘度,韧性,弹性,塑性,脆性,延展性,剪切强度,拉伸强度,断裂应力,或对生物样品的粘附性。

[0126] 所述的“干扰信号”和“探测信号”、“激励信号”具有相同的意义。

[0127] 所述的“干扰单元”与“探测单元”和“激励单元”具有相同的意义。

[0128] 所述的“导电材料”(导可称为“导体”)是带有可移动的电荷的材料。导电材料可以是金属(例如,铜,银,金)或非金属(如,石墨,盐溶液,血浆,或导电聚合物)。金属导体是,如铜或铝,可移动的带电粒子是电子(见电气传导)。正电荷也可在晶格中以丢失了电子的空位(空穴)的形式移动,或以离子形式移动,如电池中的电解质。

[0129] 所述的“电绝缘材料”(也称为“绝缘体”或“介质”)是指一个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。电绝缘材料的例子包括玻璃或有机聚合物(例如,橡胶,塑料,或聚四氟乙烯)。

[0130] 所述的“半导体”(“半导体材料”)是指导电能力介于导体和绝缘体之间的材料。例如无机半导体材料包括硅基材料和锗材料。有机半导体材料包括多环芳烃化合物五苯,葱,红荧烯等芳香烃;;如聚合物有机半导体如聚(3-己基噻吩),聚(对苯乙炔),乙炔及其衍生物。半导体材料是结晶固体(如硅),无定形体(如氢化无定形硅或砷,硒,碲以各种不同的比例混合),甚至液体。

[0131] 所述的“生物学材料”和业内人士说的“生物材料”具有相同意义。“生物学材料”和“生物材料”还有其它含义,一般指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髋关节。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植物,同种异体移植植物,异种移植植物。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。

[0132] 所述的“微电子技术或工艺”一般包括用于制造微电子器件和光电器件的技术或工艺。包括光刻,蚀刻(例如,湿法蚀刻,干法蚀刻,或气相蚀刻),氧化,扩散,离子注入,退火,薄膜淀积,清洗,直写,抛光,平坦化(例如,通过化学机械抛光),外延,金属化,工艺集成,模拟,或上述工艺的任何组合。关于微电子技术更多的描述详见以下参考数据,Jaeger的《微电子制造简介》Prentice Hall出版社2002第二版;Ralph E.Williams的《现代砷化镓工艺技术》Artech House出版社1990年第二版;Robert F.Pierret的《高级半导体器件原理》Prentice Hall出版社2002第二版;S.Campbell,的《微电子制造科学与工程》牛津大学出版社2001年第二版;上述这些内容都作为本文的引用。

[0133] 所述的“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)。

[0134] 本文使用的“碳纳米管”一般指圆柱形纳米结构的碳的同素异形体。更多描述详见P.J.F.Harris的《碳纳米管科学》,剑桥大学出版社2009。

[0135] 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专利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,下面列举了一些新颖的详细的例子,用于设计和制造高性能微型检测器件的规则和方法是经过严格考究的,涉及到以下工艺的组合,包括但不限于薄膜淀积,图形化(光刻和蚀刻),研磨(包括化学机械抛光),离子注入,扩散,清洗,以及各种材料,各种工艺流程和及其组合。

## 附图说明

[0136] 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(c)所示为本发明涉及的检测仪,集成了多个子单元。

[0137] 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。

[0138] 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。

[0139] 图4所示为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。

[0140] 图5所示为制备本发明涉及的检测仪所采用的新颖的微电子加工工艺流程。

[0141] 图6、图8是利用本专利提出的方法制造的疾病检测仪的透视图。该检测仪能够检

测单个细胞的微观性质。

[0142] 图7、图9是本专利涉及的疾病检测仪的剖面透视图,该检测仪中多个微器件按特定距离放置用于增强灵敏度特异性的,高速的飞行时间测量,包括与时间无关的信息和动态信息。

[0143] 图8是包括于疾病检测仪的一系列新颖微观探针的透视图,用于检测生物样品的电学或磁学状态,结构,或其它性质。

[0144] 图9是本发明涉及的疾病检测仪内部新型四探针的透视图,用于检测生物样品(如,单个细胞)的弱电信号。

[0145] 图10所示为制备本发明涉及的检测仪的工艺流程。

[0146] 图11所示为制备一系列微器件的工艺流程,该器件能够检测生物体物理性质,如,与细胞膜相关性质力学性质或其它性质。

[0147] 图12展示了带有两个微探针的微器件是如何工作的,两个微探针施加动力后可以向相反方向移动以探测生物的性质(如细胞膜的机械性质)。

[0148] 图13示出了一种用于疾病检测的新的飞行时间的检测配置,采用了时钟信号发生器和信号探测器,根据记录的时钟信号,探测信号(由探测微器件检测到的信号),使用锁相处理技术处理和放大信号,以增强检测信号。

[0149] 图14展示了疾病检测仪的另一种飞行时间检测配置,其中使用了时钟信号发生器,探测信号发生器以及信号检测器,随着记录的时钟信号,被微器件检测到的信号响应探测信号,通过锁相处理技术增强放大后,检测信号为时间的函数(图中响应信号有所延迟)。

[0150] 图15展示了疾病检测仪的另一种新颖的飞行时间检测应用,其中一系列过滤器应用于生物样品,并基于生物样品性质的不同而将其分离,这些性质具体包括,如尺寸,重量,形状,电学性质或表面性质。

[0151] 图16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。

[0152] 图17展示了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样品的。

[0153] 图18所示为检测仪的系统框图,包括各种功能模块。

[0154] 图19(a)展示了信号是如何处理和信号在单个细胞中是如何响应的。图19(b)-19(1)展示了一种新颖的微器件,它能够在细胞水平通过产生激励蜂窝信号并接受细胞响应信号而进行蜂窝通信,细胞的响应信号可以是电磁学,热学,光学,声学,生物学,化学,电机机械学,电化学,电化学机械学,生物化学,生物机械学,生物电机机械学,生物电化学,生物电化学机械学,电学,磁学,物理学或机械学性质;该器件能够捕获,分类,分析,处理,或修饰DNA并与之通信,能够检测DNA的多种性质。

[0155] 图20所示的微器件或子单元能够检测生物样品的表面电荷并根据电荷的不同通过一个狭缝将生物样品分离。

[0156] 图21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样品的光学性质。

[0157] 图22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。

- [0158] 图23所示的微器件或子单元能够检测生物样品声学性质。
- [0159] 图24所示的微器件或子单元能够检测生物体内部压力。
- [0160] 图25所示的微器件或子单元,在一对探针之间,通道的底部和顶部带有凹坑。
- [0161] 图26所示的另一种微器件或子单元带有和图25形状不同的凹坑。
- [0162] 图27所示的微器件或子单元具有阶梯通道结构。
- [0163] 图28所示的微器件或子单元带有一套热学仪表。
- [0164] 图29所示的微器件包括管道内含有DNA的碳纳米管。
- [0165] 图30所示的微器件或子单元集成了检测器件和光学传感器。
- [0166] 图31展示了集成了检测器件和逻辑电路的检测仪。
- [0167] 图32所示的微器件或子单元集成了检测器件和过滤器件。图33展示了本发明涉及  
的微器件是如何用于检测DNA几何参数的。
- [0168] 图34展示了检测仪的制造工艺,通过覆盖沟槽的顶部来实现通道。
- [0169] 图35展示了使子单元检测生物样品的示意图。
- [0170] 图36所示为样品过滤单元。
- [0171] 图37所示为另一种样品过滤单元。
- [0172] 图38所示为本发明涉及的检测仪的预处理单元示意图。
- [0173] 图39所示为本发明涉及的检测仪信息处理单元示意图。
- [0174] 如图40所示,多个信号的迭加消除了噪声增大了信噪比。
- [0175] 图41所示为至少带有一个检测腔和检测器件的检测仪的部分制备工艺。
- [0176] 图42所示为带有封闭检测腔,检测器和用于传输生物样品(如液体样品)的多通道  
的检测仪的部分制造工艺。
- [0177] 图43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。
- [0178] 图44所示为在同一器件水平用不同材料组成多个组件的新的工艺方法。
- [0179] 图45展示了用本发明涉及的疾病检测仪检测生物样品的流程。
- [0180] 图46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。
- [0181] 图47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。
- [0182] 图48所示为本发明的涉及的疾病检测仪的另一实施例,包括用于生物样品流过的  
入口和出口,以及通道,检测器件沿着内部侧墙排列。
- [0183] 图49所示为用于制造本发明涉及的微压电检测器的流程图。
- [0184] 图50所示为本发明涉及的已封装好待用的微器件的实例。
- [0185] 图51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。
- [0186] 图52所示为本发明涉及的已封装好待用的另一个微器件的实例。
- [0187] 图53示出了本发明涉及的带有微通道(沟槽)和微传感器阵列的微器件。
- [0188] 图54所示为本发明涉及的带有两个平板的微器件,这两个平板中有一个带有微传  
感器阵列和两个微型圆桶。
- [0189] 图54示出了本发明涉及的带有两个平板的微器件,这两个平板中有一个带有微传  
感器阵列和两个微型圆桶,其中每个圆桶内带有一个探测器。

- [0190] 图56所示为本发明涉及的包含多个子器件的微器件。
- [0191] 图57所示为本发明涉及的微器件的一个例子,它包括一个带有I/O口焊盘的专用集成电路(ASIC)芯片。
- [0192] 图58是本发明涉及的微器件的基本原理图,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。
- [0193] 图59所示为生物体可以流入的通道的剖面视图和外部视图。
- [0194] 图60示出了本发明涉及的微器件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。
- [0195] 图61所示为器件的制备工艺流程以及相关的器件结构。
- [0196] 图62所示为带有一个或两个分拣单元的微器件。
- [0197] 图63所示为本发明涉及的微器件带有许多同时制备在一块芯片上的特定结构。
- [0198] 图64所示为本发明涉及的另一种微器件,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。
- [0199] 如图65所示,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,是一个集成设备,大大减少了体积和尺寸,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),因此成本较低。
- [0200] 如图66所示,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。

### 具体实施方式

- [0201] 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。每个仪器包括一个输送系统,至少两个子单元,可选地,一个中央控制系统。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,侵入性小,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(单位空间的功能),降低的医疗器件的空间,降低了整体成本,利用一个器件提供结论明确的有效的诊断。
- [0202] 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。
- [0203] 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。
- [0204] 在某些实施例中,流体推送系统包括压力发生器,压力调节阀,节流阀,压力表以及其它配套部件。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。

[0205] 用于传输的生物流体可以是用于疾病检测的生物样品也可以是其它物质。在某些情况下用于传输的可以是液体样品(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大小时,压力调解器会将压力调整到可接受的水平。

[0206] 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,该溶液是含有酶,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;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,从而增加检测灵敏度。

[0207] 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。

[0208] 在某些实施例中,本发明的装置还包括生物接口,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。

[0209] 本发明涉及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。

[0210] 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,或多者兼而有之。

[0211] 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。

[0212] 在某些实施例中,检测仪内的器件或子单元包括一种向细胞表面或内部释放元素或化合物的部件,还包括另一种控制元素或化合物释放的部件(例如,控制元素释放的一块电路)。这些元素可以是生物成分,化学化合物,离子,催化剂,钙Ca,碳C,氯Cl,钴Co,铜Cu,氢H,碘I,铁Fe,镁Mg,锰Mn,氮N,氧O,磷P,氟F,钾K,钠Na,硫S,锌Zn及它们的化学物。信号可以是脉冲式的也可以是恒定的,可以通过释放元素或化合物携带,也可以通过液体溶液,气体或两者结合携带。信号的频率范围是 $1 \times 10^{-4}$ Hz到100MHz或 $1 \times 10^{-4}$ Hz到10Hz,或在浓度约 $1.0 \text{ nmol/L}$ 到 $10.0 \text{ mmol/L}$ 的范围内振荡。此外,在特定的振荡频率下该信号包括生物成分的振荡,化学成分的振荡,如钙,碳,氯,钴,铜,氢,碘,铁,镁,锰,氮,氧,磷,铁,钾,钠,硫,锌,或它们的有机物。

[0213] 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。

[0214] 某些实施例中,需要用生物膜包裹器件或子单元以获得和细胞更好的兼容性。

[0215] 在某些实施例中,器件或子单元包括多个部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(包括器件和细胞的通信),修改或纠正细胞的某种形态。

[0216] 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入口,一个安装在过滤器的出口。微过滤器的形状可以是长方形,椭圆形,圆形或多边形;微过滤器的尺寸范围从约0.1微米到500微米左右,或约5微米到200微米左右。这里所说的“尺寸”是指过滤器开口的,例如,直径,长度,宽度或高度等物理或特征尺寸。微过滤器被生物涂层或生物兼容性涂层所包裹以增强细胞和器件之间的生物兼容性。

[0217] 除了通过尺寸等物理性质分离生物样品外,过滤器还可以包含附加的结构和功能通过其它性质分离生物样品,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。

[0218] 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计数器时,时钟触发重置遮光罩,使遮光罩以预定的速度向细胞路径移动,定时器会记录细胞通过出口计数器的时间。

[0219] 本发明的另一方面是提供了制造带有微型沟槽;沟槽侧墙内带有微探针的微器件。微器件上的微沟槽是开口的(见图2(i) 2030),需要和另一与之对称的结构(见图2(k), 2031)键合在一起形成一个封闭的通道(见图2(l), 2020)。制造方法包括利用气相淀积,物理气相淀积,原子层淀积等方法向衬底淀积各种材料;利用光刻,蚀刻,将设计化成具体结构,化学机械抛光技术用于表面平坦化,化学清洗用于去除颗粒;扩散或离子注入用于特定层元素掺杂;热退火用于减少晶格缺陷,并启动离子。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。

[0220] 在某些实施例中,可以将对称器件键合形成带有沟道的检测器件。沟道的入口一般呈喇叭形,入口端较内部通道尺寸较大,这样细胞更容易进入。每个通道的截面形状可以是矩形,椭圆形,圆形或多边形。微器件上的沟槽可以通过每个器件版图上的对准标记来对准。微沟道的尺寸范围可从0.1 $\mu\text{m}$ 到500微米左右。

[0221] 另外,该方法还包括用于覆盖微器件通道的平板的制造。这种平板可以用包括或

锗,硅,二氧化硅,氧化铝,石英,光损耗低的玻璃或其它光学材料制成。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,氯化镉铍,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,氟化锂,陶瓷材料,光超导材料,氟化镁,氧化镁,负折射率材料,中子超镜,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,氟化铈,钇铝石榴子石,钒酸钇,氟锆酸盐玻璃,硒化锌和硫化锌。

[0222] 在某些实施例中,该方法还包括将三个或更多个微器件整合成具有通道阵列的器件。

[0223] 本发明的另一方面涉及微器件(包括微探针和微压探针)的一系列新颖的制造流程,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,癌细胞和具有不同于正常细胞的硬度(更硬),密度(密度更大)和弹性。

[0224] 本专利的另一方面涉及细胞间的蜂窝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。

[0225] 为了进一步提高检测能力,可以在一个检测仪内集成多个微器件形成子单元,采用时间飞行技术,其中至少有一个微器件和一个传感器件放在预设位置。探测器件对被测样品施加一个信号,(如电压,电荷,电场,激光,热脉冲,离子束或声波)传感器件感知生物样品经过一段特定距离或特定时间后的反应。例如,检测器件可以先向一个细胞释放一个电荷,然后样品经过一段时间(T)或特定距离(L)后传感器件马上检测其表面电荷。

[0226] 本发明涉及的检测仪中的微器件有很多种设计、结构和功能,并且灵活性好,应用范围广,因为它们性能多样,高度灵活,便于集成化、小型化、规模化。微器件包括它们包括,电压比较器,四探针,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。

[0227] 此外,应当指出,在制造技术进步的今天,将大量多功能的微器件集成在一起是灵活的、经济的。人体细胞典型尺寸是10微米。利用最先进的集成电路制造技术,最小特征尺寸可以达到0.1微米或更小。因此将这种微器件应用于医疗领域是理想的。

[0228] 对于制造微器件的材料,主要考虑和生物体的兼容性。由于微器件接触生物样品(如细胞)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。

[0229] 利用本发明涉及的新颖检测仪对多种癌症做了实验。对于多种癌症高灵敏度和特异性的检测结果证明了本发明涉及的新颖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。

[0230] 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颖微器件的子单元。

[0231] 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)。

[0232] 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。

[0233] 图2展示了本发明中检测仪,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。输出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。

[0234] 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。

[0235] 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是集成了微器件311,312,313,314和315的检测仪133的剖面图。其中血液样品(211)可以放置在检测仪内部测试或在流过时测试一种或几种微观性质,如力学性能(如密度,硬度,剪切强度,延展强度,断裂应力,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,电流和阻抗),磁学性质,电磁学性质,和光学性质。

[0236] 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。

[0237] 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层面上对样品的一种或多种性质进行检测。

[0238] 本专利的另一方面涉及制造疾病检测器件的制造工艺。图5展示了利用微电子技术制造疾病检测器件的新工艺。首先,材料412淀积到衬底411上(如图5(a)所示),接下来利用光刻和蚀刻技术将其图形化(如图5(b)所示)。之后淀积材料413并利用化学机械抛光平坦化(如图5(d)所示)。利用光刻和蚀刻技术在材料413上形成凹坑(如图5(e)所示),然后淀积材料414(如图5(f))。利用化学机械抛光技术将413上面的414去掉(如图5(g)所示),然后淀积材料415。接下来利用光刻和蚀刻技术将415图形化(如图5(i)所示)。接下来再次淀积414,并利用化学机械抛光把415上面的414去掉(如图5(j)所示)。最后对415进行轻蚀刻和抛光,对414是有选择性的(如图5(l)所示),造成414的轻微凸起。412可以是压电材料,对其正确位置加电压时,它会有扩展,导致材料414内的尖端部分向上运动。因此,利用上述工艺就制成了带有两个探针的能够测量生物样品多种性质的微器件。

[0239] 本专利涉及的集成了多个微器件的检测仪能够检测单个细胞,单个DNA或RNA分子,一个独立的个体或小尺寸的生物物质的预选性质。图6是利用本专利提出的方法制造的

555器件的透视图(见图5对工艺流程的描述),展示了这种器件是如何检测细胞666,并搜集特定参数信息的。图6(a)是带有一对微探针531和520的器件555的剖面图,531是尖形的而520是环形的。531和520都是导电的,可以做为检测生物样品电学特性的探针。531和压电材料518接触。当给518加一电压时,518会膨胀并推动531向上移动,这样有助于检测单个细胞的多个性质。图6(b)展示了器件555对单细胞666的检测,其中531划破细胞膜611进入细胞内部空间622,520和细胞膜611外表面接触。这样,器件555可以对细胞做多项测试包括电性能测试(例如,电势,流过细胞膜的电流,膜的阻抗和表面电荷),力学性能(如硬度),热性能(例如,温度),物理性质和化学性质(如pH值)。

[0240] 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高,能够在复杂环境下和强背景噪声下对疾病的微弱信号进行检测。本专利涉及的疾病检测仪的功能包括但不限于动态测量,实时测量(如飞行测量时间,探针信号和响应信号检测),以减少背景杂音锁相技术,测量非常微弱的信号四点探针技术,独特,新颖的在单细胞(如DNA或染色体端粒),单个分子(例如DNA, RNA, 或蛋白质),单个生物体(如病毒)测量生物样品的各种电学,电磁学,磁学性质。

[0241] 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。另一种情况,第一个微器件和第二个微器件保持特定距离,然后被测样品从第一个微器件流向第二个微器件。当生物样品从第一个微器件流过时,第一微器件向生物体施加信号,然后第二微器件检测生物体的回馈信号。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。另一种情况,第一微器件用于向生物体施加信号,而第二器件探测到的回馈信号作为时间的函数。

[0242] 为进一步提高检测灵敏度,全新的疾病检测方法会被使用,其中包括飞行时间技术。图7是检测仪器155的接口透视图,其中器件321和331放置在理想的间距为700的位置,从而以更高的灵敏度,特异性,和速度测量生物样品211(例如细胞)的动态信息在这样一次飞行时间测量中,生物样品211一个或多个性质在通过第一微型器件321时首先被测到。当样本211行进700距离,通过第二个器件331后,这些性质再次被测试。样本211在微型器件321和331直接性质的变化表征了运动期间样本与周围环境(例如,特定的生物环境)的相互作用。在这期间将揭示与提供样本211性质随时间的变化的深入信息。另外,如图7所示,微型器件321可以作为探针,当样本211通过微型器件321时,在样本211上施加探测信号(如电荷)。随后,当样本通过器件331时,该样本对探测信号的响应可通过331检测到(如飞行中样本上电荷的变化)。对生物样品211的测试可以通过接触式或非接触式的。该方法的一个体现是,通过一个以理想的间距排布的微型器件阵列测量生物实体的性质随时间的变化。

[0243] 如上所述及图7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(单一生物实体,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,或力学性质。众所周知,生物物质包含从基本的化学键诸如OH, CO和CH键到

复杂DNA, RNA的三维结构, 其中一些具有独特的电子组态的特征信号, 其中的另一些可能具有独特的热, 光, 声, 生物, 化学, 电化学, 电-化学-机械, 电子机械, 生化, 生物力学, 生物电机机械学, 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。正常的生物实体和病变的生物实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。

[0244] 图8是一套全新的微型探针341, 342, 343, 344, 345, 346, 和347的透视图。这些探针设计并设置为检测各种电子, 磁性, 电磁状态或生物样品212, 213, 214, 和215在微观层面上的其它性质。生物样品212, 213, 214, 和215均为单个细胞, 组织或样品的DNA、RNA。例如, 在电子学性质测试方面, 生物样品212, 213, 214, 和215在图8中分别代表了单极子(样本212), 偶极子(样本213和214)以及四极子。微型器件341, 342, 343, 344, 345, 346, 和347优化后将参数测试的灵敏度最大化。这些参数包括但不限于电子态, 电子电荷, 电子云分布, 电场和磁场, 和电磁性质。微器件可以设计并呈在三维结构分布。就癌症而言, 正常细胞和癌细胞, DNA和RNA和组织的电子态及相应的电学性质有差异, 所以通过测量微观层次包括在细胞, DNA和RNA水平电学、磁学和电磁性性质, 可提疾病检测的灵敏度和特异性。

[0245] 除了上述例子中测量的电学性质(如电荷, 电子态, 电子电荷, 电子云分布, 电场, 电流, 和电力的潜力, 和阻抗), 单个细胞的机械性质(如硬度, 密度, 强度, 断裂强度)和化学性质(如酸碱度), 及在图8中测量的电学, 磁学或电磁态或者生物样品分子水平(DNA, RNA或蛋白质)的组态外, 本专利应用中披露的其余微型器件用以灵敏的电学测试

[0246] 图9展示了采用四探针法测试生物样品(如细胞)中微弱电信号的方法。其中四探针348设计为测试生物样品216的电学性质(阻抗, 电容, 和弱电流)

[0247] 本发明的一个重要方面是微型器件的设计与制造流程, 以及利用微型器件在微观水平或三维空间上捕捉或测量生物实体(如细胞, 细胞结构, DNA, RNA)。微型器件在三维方向上有微型探针阵列, 其特征尺寸与细胞、DNA或RNA的大小相当, 能够捕获, 分类, 探测, 测量, 检测, 计数, 通信, 或修饰的生物样品。这些微型装置可以采用目前先进的微电子加工技术制造, 如制造集成电路的技术工艺。通过薄膜淀积技术如分子束外延(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, 似的微型器件捕获, 探测, 测量, 和修饰的生物体(如单个细胞, 单个DNA, RNA分子)成为可能。

[0248] 图10是制造本发明中仪器或微型器件的工艺流程图, 微型器件能够诱捕, 分类, 探测, 测量, 和修饰生物体(如单个细胞, DNA或RNA分子)。在该工艺流程中, 利用微电子工艺制造设计的微型器件, 实现上述的独特功能。具体来说, 第一材料712(通常为导电材料)首先淀积到沉底711上(图10(a)和图10(b))。第一材料712随后通过光刻和蚀刻工艺完成图形化(图10(c))。之后淀积第二材料713并通过化学机械抛光工艺实现平坦化并去除第一材料712之上的多余的材料713(如图10(e)所示)。之后淀积另一层材料714并图形化, 接着淀积材料712并通过化学机械抛光工艺完成平坦化(图10(f))。接着, 第三材料715完成淀积并通过光刻和蚀刻工艺完成图形化(图10(g)和图10(h)), 然后是第四材料716(图10(i)和图10(j))的淀积和平坦化, 该材料通常为牺牲层材料。交替重复材料712或者715的淀积与图形

化,并淀积材料716并通过化学机械抛光实现平坦化(图10(k)-(m)),形成微型器件中具有多层交替结构(导电材料712和绝缘材料715)的薄膜堆栈部分。最后,薄膜堆栈771和772之间的材料716通过干法蚀刻,湿法蚀刻(需要用到光刻工艺),或气相蚀刻去除,蚀刻对其他材料具有选择性(如图10(n))。如图10(o)所示,当材料712为导电材料并连接至外电路或电源(如电荷源),通过堆栈(如781和782)尖端的712形成的每个探针可以选择性的带有正电荷或负电荷,也可以是正电场或者负电场。另一方面,这样的探针也可以检测生物的各种性能(如电子云,电场,或当探针是一个热探测器时测量温度,当探针是一个光学传感器时测量发光量)。使用电路或电源,微型器件上可以形成电荷分布或电场的多种组合,如图10(o)和图10(p),用以分类、捕获各种生物体如细胞或脱氧核糖核酸分子。例如,当一个生物体带有与图10(p)中电荷分布相反的电荷时,该生物体可被图10(p)中的微型器件捕获。具有不同电荷分布或电场分布的微型器件阵列可以快速的捕获各自对应的生物体,用作分类器件。图10(q)展示了微型器件能够捕获脱氧核糖核酸或当每个探针顶部尖端在空间上与脱氧核糖核酸的大沟或者小沟匹配时,可测量双螺旋结构的脱氧核糖核酸的多种性质(如电学,热学或光学性质)图10(r)说明探头尖端是如何与电路连接,途中至画出了电线。值得注意的是,本例中的微型器件可以整合至独立的芯片中,芯片中包含十亿多个微型器件,可以高速捕获、分类细胞、DNA、RNA和其它生物体。

[0249] 本专利的另一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(如力学性质)。力学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。

[0250] 图11说明了用于探测细胞膜一系列性质(如细胞膜的力学性质)的微型期间的全新制造流程。在该流程中,材料812首先淀积至沉底811上,随后淀积另一种材料813(图11(a)),接着通过光刻与蚀刻工艺,对材料813图形化,之后,材料814完成淀积(图11(b))和平坦化(图11(c))。随后,淀积另一层材料813,并通过光刻和蚀刻工艺完成图形化,并去除部分材料813,接着淀积材料815(可以是压电材料并可用作驱动器)并平坦化(图11(d))。接着淀积一层材料813,然后淀积并图形化另一层材料813,之后淀积并平坦化材料816(图11(e))。随后,材料816通过回蚀减小厚度,并图形化,接着将三层结构的材料813进行图形化(图11(f))。淀积另一层材料814(图11(g))并通过化学机械抛光(图11(h))实现平坦化并图形化(图11(i))。最后,多层材料813通过湿法蚀刻,电离子体蚀刻或气相蚀刻去除(图11(j))。图11(k)是微型器件在垂直于图11(j)(从图11(j)旋转90度)的平面上截面透视图。图11(l)展示了具有两个微型尖端871和872的微型器件,当验电驱动器881和882上加上电压后,微型尖端871和872可沿相反方向运动,可用于探测生物样品诸如细胞。

[0251] 图12说明了采用图11所示流程制造的微型器件是如何工作的。图12中,微型器件850有两个微型探针866和855,当施加外力时,它们能沿相反方向运动(图12(a))。当两个探针的尖端穿透细胞870时,增加施加在两个探针间的力,两个探针之间的距离增大,将细胞拉伸。最终,当施加的力达到临界值,细胞将破碎成两块(图12(b))。细胞对施加外力的动态响应提供了细胞上的信息,特别是细胞膜的力学性质(例如,弹性)。细胞破裂成两块时所施加的外力的临界点可称为破裂点:细胞膜的力学强度越大,破裂点对应的外力越大。

[0252] 本发明提供的另一新方法,是将锁相技术应用于疾病的检测,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。本发明的一个体现是,用以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。

[0253] 图13的例子是全新的飞速检测在疾病检测中的应用。具体来说,图13(a)是生物体911检测用的探头933和时钟频率发生器922,图13(b)包括根据结构922测试记录的信号921,探针933记录的信号931,以及通过锁相技术处理并滤除信号931噪声的信号941,其中只有与时钟频率同步的响应信号保留下来。图13(a)中,当生物体如细胞911通过结构922时,触发一个清晰的信号(若922是光源,则触发光散射信号;若922是电阻的孔状结构,则引起电阻的急剧增加)。因此,922可用以记录生物体的到达,并作为一个时钟在有多个922结构以一定距离周期排列时记录追踪信号921,如图13(b)。此外当922是放置在探针933前的已知距离处,它标记了生物体向933方向过来,探针933记录的信号比922处触发的信号有一个固定的延迟 $t$ , $t$ 等于922与933之间的距离除以生物体的运动速度。如图13(b),基于结构922的信号921是清晰的,且有周期性,与多个结构922间的周期距离成比例。而探针933测得的信号具有很高的噪声水平,且基于生物体的信号较弱。利用锁相技术,记录探针933上的信号931时过滤与时钟信号921异步的噪声,大大提高信噪比,图13(b)中处理信号941的处理也是如此。

[0254] 图14展示了另一个疾病的飞行时间检测方法,其中使用了时钟信号发生器922,探测信号发生器944,以及信号探测器955并记录时钟信号921,总响应信号951(时钟信号除外)和用锁相放大技术处理的信号952。在这种方法中,探测信号发生器944用以扰乱生物体911(如使用光束加热911,或为911添加一个电荷)并通过探针阵列955对探测信号的响应的进行测量。过滤后的信号在952显示对探测信号的动态响应,因为它随时间衰减。因为正常细胞与异常细胞对探测信号的响应可能是不同的,该方法中适合的探针可用来检测癌症。利用此方法的另一体现为(如图14)探测信号发生器944可以向生物体911发送一个周期信号,通过探针955检测来自生物体的响应信号。响应信号可使用锁相技术处理,过滤与频率探测信号异步的噪声,放大与探测信号同步的信号。

[0255] 图15是全新的多属性微型过滤器的透视图。定时开关1502夹在两片带孔的滤膜中。当生物体1511穿过孔,首先被计数器1512探测到,触发屏1502的时钟,大细胞将被滤膜的孔(图中未显示)过滤或阻断,只有特定的具有足够速度的生物体能在定时开关1502关闭前(图15(b))通过孔1503,否则生物体会被定时开关1502阻断,如图15(c)。

[0256] 图16是一个流体输送系统,包括压力发生器,压力调节阀,节流阀,压力表,和配件。压力发生器1605维持流体压力发生器所需的压力,进一步通过压力调节阀1601和节流阀1602准确地控制。同时,对压力实时监控并通过压力表1603回馈到节流阀1602。调整后的流体平行输送至多个器件,器件处需要常压以驱动流体样品。

[0257] 图17展示了本发明中疾病检测仪中的微型器件如何在微观尺度上通信、探测、选择性的处理和修饰生物体。图17(a)展示了从信号识别到细胞命运决定的细胞事件的次序。首先,信号1701被细胞表面的接收器1702接收到,细胞将信号进行编码与整合,转化为生物

信息,如钙振荡1703。结果,细胞中对应的蛋白质1704接收该生物信息,然后将会修饰和转化为相应的蛋白质1705。通过如此的转化,修饰过的蛋白质1705将携带的信息传递给核蛋白,核蛋白上受控的修饰将调节基因表达1707,包括转录,翻译,后生过程,以及染色质的修改。通过信使RNA1709,生物信息依次传递给特定的蛋白质1710,从而改变其浓度,这将决定或调整细胞的决定或行为,如分化,分裂甚至死亡。

[0258] 图17 (b) 展示了本发明中的检测仪,它能够探测,通信,处理,修饰或探测单个细胞,通过接触或非接触的方式。检测仪配有微型探针和微型注射器,通过控制电路1720处理和调制。每个微型注射器配有单独的微型容器,用于携带设计好的化学品或化合物。

[0259] 为了说明如何将本发明的装置可以用来模拟一个细胞内信号,采用钙振荡作为示例。首先,是 $\text{Ca}^{2+}$ 释放启动通道(CRAC)打开至最大程度,可以通过各种方法实现。一个实例中,存储在盒1724中的生化物质(例如,毒胡萝卜素)由注射器1725释放至细胞,CRAC将在生物体的刺激下打开。应用本方法在另一个实例,注射器1724向细胞膜上施加一个特定的电压,这也会导致CRAC打开。

[0260] 注射器1728中的溶液的 $\text{Ca}^{2+}$ 离子浓度可以调节,因为它是含 $\text{Ca}^{2+}$ 离子的1726溶液与不含 $\text{Ca}^{2+}$ 离子的1727溶液的特定组合。当注射器1730中含无 $\text{Ca}^{2+}$ 的溶液,注射器1728和1730交替地以所需频率接通和关断。由此,实现了 $\text{Ca}^{2+}$ 的振荡。因此,细胞的行为或命运然后暴露于细胞膜内的内容的 $\text{Ca}^{2+}$ 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。

[0261] 同时,细胞的响应(如以电学,磁学,电磁学,热学,光学,声学,或力学性质的形式)可通过检测仪整合的探针观测和记录。

[0262] 图17 (c) 展示了检测仪的另一个设计,它能建立与单个细胞的通信。检测仪配有微型探针,探针涂覆了生物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元素的振荡的化学信号,与细胞相互作用,产生决定细胞行为或最终命运的响应,如之前所述。类似地,检测仪同样能够探测和记录细胞的响应(如以电学,磁学,电磁学,热学,光学,声学,生物学,化学,物理化学,生物物理学,生物物理化学电学,电化学,电化力学,生物化学,生物力学,生物电学,生物电化学,生物电化力学,物理学或力学性质形式)

[0263] 图18是本发明的疾病检测仪的结构图,其中包括流体输送系统1801,生物接口1802,探测和检测器件1803,系统控制器1805,医疗废弃物循环处理系统1804。生物样品或材料通过流体输送系统1801输送至接口1802,同时流体参数(或性质)报告至系统控制器1805,系统控制器包括逻辑处理单元,记忆单元,特定功能的芯片,传感器,信号传送器和信号接收器。系统控制器1805进一步向系统发出指令,接口1802连接了流体样品与检测器件,在以一定速度和压力(可通过系统控制器1805指令)阻碍生物样品流向探测和检测器件1803时,界面1802进一步监控生物样品的参数或性质(如压力,问题,粘度或流速)并报告至系统控制器1805。

[0264] 系统控制器是整个系统或检测仪的中央指令器与监测器,对各种模块的参数和信息处理和交换,给出的指示中央指令和监控,调度命令。系统控制器1805包括,例如,前置放大器,电表,温度计,开关矩阵,系统总线,非易失性存储装置,随机存取内存,处理器,和使用接口,通过该装置使用者可以操纵,配置和读取该装置的指令自变量和最终结果。前置

放大器可以处理各种可识别的信号原始信号。测量基表可以施加并测量相应的信号,它可以是电学,磁学,电磁学,热学,光学,声学,生物学,化学,物理化学,生物物理学,生物物理化学,电学,电化学,电动力学,生物化学,生物力学,生物电学,生物电化学,生物电化力学,物理学或力学信号或它们的组合。开关矩阵可以切换不同的阵列探头的子装置的测试端子。使用者接口包括:输入和输出组件,并且是一个将流体输送系统与探测和检测器件密封在一起的组件。

[0265] 探测和检测的器件1803的疾病是本发明的检测装置的功能模块的核心,它是探测生物样品,并收集相关的细胞信号(或响应)的单元。废物回收和处理系统1804回收的废物生物样品中的废弃物,保护生物主题的隐私,并避免污染环境。

[0266] 图19(b)-(n)展示了制造用于不过,分类,探测,测量,处理和修饰生物样品(如单个细胞,DNA或RNA分子)的微型器件的工艺流程。第一材料1902(如压电材料)和第二材料1903(如导电材料)被依次淀积至衬底1901上(见图19(b)和图19(c))。第二材料1903随后通过光刻和蚀刻工艺图案化(见图19(d))的。第三材料1904随后完成淀积(图19(e)图中所示)和平坦化(参见图19(f)条)。随后沉积的第四材料1905层(见图19(g))并图形化,作为硬掩模(见图19(h)),然后通过蚀刻图案化,以除去从所需区域的第三和第一材料,并截止于衬底1901。图19(i)是该装置的透视图,而图19(j)是在同一器件的垂直展示。

[0267] 图19(K)展示了使用微型器件能够捕获DNA1920,测量DNA的各种属性(如电学,磁学,物理,热学,化学,生物,生化,或光学性质)。每个探头端部1912与空间上的一个双螺旋DNA的大沟或小沟匹配。同时,两个探针(1911和1910),其被配置在所述沟槽的末端可以施加或测量每一条链的DNA的双螺旋结构的末端的信号。该探针可由导电材料制成,并选陪压电支撑结构,可以向前和向后运动所需距离,可以拉伸的导电材料制成的。所有的探针通过控制电路编号,寻址,和控制。

[0268] 图19(I)示出了在图19(K)中所示的装置的简化形式。在该装置中,探针针尖匹配空间交错的双螺旋DNA的沟槽。相邻的探针的槽之间的间隔的数量是可变的。如果需要,任意的DNA(如由探针1910和1911牵拉)可运动,或探针可沿沟槽方向移动,反映出完整DNA或部分DNA的性质。

[0269] 图20展示了本发明的检测仪能够探测或测量生物样品2010的表面电荷。他包括通道,一对平板2022,以及狭缝2030,狭缝将通道分隔为顶部通道2041和底部通道2051。当生物样品2010携带表面电荷(如图20(a)中携带正电荷)通过通道,在平板2022的电压作用下(上极板带正电,下极板带负电)将向底板运动,如图20(b)所示。因此生物样品2010到狭缝2030时会通过底部通道2051。(若生物样品2010带负电,它将通过顶部通道2041)。通过这种方法,带不明电性的生物样品可以通过检测仪判定。

[0270] 该器件包括至少两个部分的通道,其中一个是通道2060,生物样品在其补给或修饰,另一通道包括至少一个平板或狭缝以分离的生物样品(如生物样品在此处分开)。

[0271] 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,或其它形式的能量,有可能获得生物体的其它信息。

[0272] 图21展示了本发明的另一检测仪,用于检测或测定的生物样品2110的微观性质,

他包括一个通道,一组探针2120,和一组的光学传感器2132(图21(a))。由探头2120检测到的信号可以和光传感器2132收集到的图像相关联,以提高检测灵敏度和特异性。光学传感器可以是CCD摄像机,光检测器,CMOS图像传感器,或任何组合。

[0273] 另外,探针2120可以设计为触发如光发射如光发射器2143中的目标生物样品如病变细胞,然后通过光学探测器2132检出,如图21(c)。具体而言,生物样品可以首先用一个标记溶液可以选择性地反应病变细胞。随后,根据与探测器2120的反应(接触或非接触),从病变细胞的产生光发射,通过光学传感器2132检测到。这种使用本发明的微型器件的全新方法比常规方法更灵敏,如传统光谱发射,因为触发点光学探测器旁边,触发信号2143可实时在位记录,使信号损失最小化。

[0274] 图22展示了本发明中的检测仪的另一个实例,可通过几何尺寸分离生物样品并分别探测其性质。它包括至少一个入口通道2210,一个阻流通道2220,一个加速腔体2230和两个选择通道2240和2250。2220约2210的夹角范围为0到180度。生物样品2201沿X方向从2210流向2230,生物兼容性流体2202从2220流向2230。然后流体2202会在Y方向上加速2201。而加速与生物样品的半径有关,半径大的加速慢。因此,较大和较小的生物样品分离至不同的通道,同时,探测器可以选择性的装配于2210,2220,2230,2240和2250的侧壁。探测器可以探测微观尺度上的电学,磁学,热学,光学,声学,生物学,化学,物理或力学性质。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仪器狭小的空间内的生物残留物(例如,干燥的血细胞和蛋白),确保被测试生物样品顺利通过。

[0275] 本发明的检测仪中的通道的宽度范围为1纳米至1毫米,具有至少一个进口通道和至少两个出口通道。

[0276] 图23展示了本发明的另一个装置的声学检测器2320,用于测量的生物样品2301的声学属性。此装置包括:通道2310,至少一个超声波发射器和超声波接收器沿着通道的侧壁安装。当生物样品2301通过通道2310,2320发射的超声波信号,将接收到的后携带信息2301由接收器2330。超声波信号的频率可以从2MHz至10GHz,且沟槽的通道宽度可以从1纳米至1毫米。声能变频器(如超声波发射器)可由压电材料制成(例如的石英,磷酸铝,镓,正磷酸盐,磷酸镓,电气石,陶瓷,钡,钛酸钡,钛酸钡,锆酸铅,钛酸的PZT,氧化锌,铝氮化物,和聚偏二氟乙烯)。

[0277] 图24展示了本发明的另一个装置,包括压力检测器,用于生物样品2401。它包括至少一个通道2410和其上的至少一个压电检测器2420。当的生物样品2401通过通道,压电检测器2420将检测到的压力,2401将压力转换成电信号,并将其发送至信号读取器。同样地,在该装置中的沟槽的宽度可以从1纳米至1毫米,压电材料可以是石英,磷酸铝,镓,正磷酸盐,磷酸镓,电气石,陶瓷,钡,钛酸钡,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。

[0278] 图25展示了本发明中的另一个的装置,包括一个凹槽2530之间的探头对,可以在通道底部或顶上。当生物样品2510通过,凹槽2530可以选择性地捕获具有性质几何特性的生物样品,使得探测更有效。凹部的突起的形状可以是矩形,多边形,椭圆形,或圆形。探针可以检测出电场,磁场,电磁学,热学,光学,声学,生物,化学,物理性质或它们的组合。沟槽的宽度可以从1纳米至1毫米。图25(a)是该装置的一个倒置的视图,图25(b)是侧视图,而图25(c)是透视图。

[0279] 图26是本发明的另一个装置,包括通道底部或顶上的凹槽2630(在图25中所示的不同形状)。当生物样品2610通过时,凹槽2630将产生湍流的流体,从而可以选择性地捕获具有特定几何特征的微生物样品。探针可以检测出电场,磁场,电磁学,热学,光学,声学,生物,化学,物理或力学性质。凹槽的深度可以从10nm至1mm,沟道宽度可以从1纳米至1毫米。

[0280] 图27展示了本发明的装置具有的与阶梯状的通道2710。当的生物样品2701通过通道2710,不同间距的探头对可以测量不同的微观性质,甚至在不同的灵敏度(2720,2730,2740)相同的显微镜用探针预留每个步骤。这种机制可以用于在相位锁定的应用程序相同的微观属性,使信号可以累积。探针可以检测或测量微观性质如电学,磁学,电磁学,热学,光学,声学,生物,化学,物理,力学性质或它们的组合。

[0281] 图28展示了本发明的另一个带温度计2830的检测仪。它包括通道,一套探针2820,以及一套温度计2830。温度计2830可以是红外传感器,晶体管的亚阈值泄漏电流测试仪,或热敏电阻。

[0282] 图29展示了本发明的一个特定的检测仪,包括碳纳米管2920,其内部有通道2910,探针2940,能够探测微观尺度上的电学,磁学,电磁学,热学,光学,声学,生物学,化学,物理或力学性质。所示的碳纳米管2920包括双螺旋DNA分子2930。碳纳米管可以通过两旁的探针施加或传感电信号。碳纳米管的直径范围从0.5纳米至50纳米,其长度范围为5纳米至10毫米。

[0283] 图30展示了本发明中整合的探测器件(图30(a)所示),包括光传感器(图30(b)所示),它可以是CMOS图像传感器(CIS),电荷耦合器件(CCD),光检测器,或其它图像传感器。所述检测装置包括至少一个探头和一个通道,图像器件包括至少1个像素。图30(c-1)和图30(c-2)所示的检测器整合了探测器件和光学传感器,如图30(d)中,示出生物样品3001,3002,3003通过时,探针3010在通道3020中,其电学,磁学,电磁学,热学,光学,声学,生物学,化学,物理学或力学性质可由检测探针3010检出(见图30(e)),同时其图像可由光学传感器(图30(f))同步记录。探测信号与图像组合起来,提供诊断信息,增强了检测灵敏度和特异性。这样的检测器件和光学传感器,可以设计在一个片上系统中,或装配至一个芯片上。

[0284] 图31展示了具有微型检测器件(图31(a))和逻辑电路(图31(b))的检测仪。检测器件包括至少一个探针和通道,逻辑电路包括寻址器,放大器,和随机动态储存装置器。当生物样品3101通过的通道,其属性可以由探针3130检测到,并且该信号可以被处理,分析,存储,处理,并实时绘图。图31(c-1)和图31(c-2)展示了集成了检测器件和电路的装置。同样,检测器件和集成电路可设计在一个片上系统中,或者装配至一个芯片上。

[0285] 图32展示了本发明的装置包括一个检测器件(图32(a))和过滤器(图32(b))。当生物样品3201通过装置时,过滤器进行过滤,可以除去不相干的样品。然后其余样品的属性可以由检测的探针器件(图31(a))探测到。探测前的过滤,将提高该装置的精度。通道的宽度也可以从1纳米至1毫米。

[0286] 图33展示了DNA3330的几何因子的,如在DNA的小沟槽(3310)的空间排布影响该区域电场分布性质,这反过来又可能影响本地生物化学或化学反应在这段的空间分布DNA。通过探测,测量,和修改DNA的空间分布(如小沟的间距)使用所公开的检测器和探头3320,人们可以检测到如下属性:DNA的缺陷,预测的DNA段的反应/过程,并修饰或操纵的几何性质,

静电场/电荷的空间分布,影响的DNA段的生物化学或化学反应。如尖端3320可以用来实际增加小沟3310的间距。

[0287] 图34展示了本发明的制造具有平坦的盖盖与沟槽的顶部,形成沟道的微型装置的制造流程。这将消除需要两个耦合槽,形成通道的要求,不要求完美的对齐方式。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。

[0288] 图35是本发明中检测疾病的检测仪的结构图。检测仪包括预处理单元,探测和检测单元,信号处理和分配单元。

[0289] 图36展示了样品预处理单元中的过滤子单元的实例。它能够将细胞以不同大小或尺寸分开,包括至少一个入口通道3610,一个扰流通道3620,加速腔3630和两个选择通道(3640和3650)。3620和3610间的夹角3660范围为0到180度。

[0290] 生物样品3601在x方向上从入口流道3610向加速腔3630流动。生物兼容流体3602流从扰流通道3620向加速室3630流动,然后加速了在y方向上的生物样品3601。加速度与生物对象的半径较大的加速比的小的。然后,较大和较小的物体被分离至不同国的通道。同时,探针可任意的组装在通道3610,3620,3630,3640,和3650的侧壁上的。探针可以检测微观尺度上的电学,磁学,电磁学,热学,光学,声学,生物学,化学,生物化学,电机械学,电化学,电动力学,物理学或力学性质及它们的组合。

[0291] 图37是本发明中另一样品过滤单元的示意图。3701代表小细胞,而3702代表大细胞。当一个阀3704打开时,另一个阀3703关闭,待测生物样品(3701和3702)流向出口A。大细胞的直径比过滤孔大,从而在出口A处阻塞,而小细胞通过A出口被冲出。入口阀3704和出口阀3707随后关闭和生物兼容性的流体通过流体入口阀3706注入进来。流体细带大细胞从出口B冲出。大细胞由此通过本发明的检测部分分析和检测出来。

[0292] 图38是本发明装置中预处理单元的示意图。其中包括样品过滤单元,补给单元或生物体内养分与气体的补充系统,恒压输送单元,以及测试前的样品干扰装置。

[0293] 图39是本发明装置中信息或信号处理单元的示意图。该单元包括:放大器(如锁定放大器),用于放大信号,模数转换器和微型计算机(如含有计算机芯片的器件或信息处理子器件),操纵器,显示屏和网络连接部分。

[0294] 图40是多路信号的积分,从而能够消除噪声,提高信噪比。此图中,生物样品4001在时间节点 $t_1$ 和 $t_2$ 间的时间间隔 $\Delta t$ 由探针1测试,在时间节点 $t_3$ 和 $t_4$ 间的时间间隔 $\Delta t$ 由探针2测试,4002是生物样品4001来自于探针1的信号,4003是生物样品4001来自于探针2的信号。信号4004是4002与4003的积分信号,噪声在一定程度上相消,从而增加信号强度,提高信噪比。同样的原理可适用于源自多于两路的微型器件或测试单元的数据

[0295] 图41是应用本发明制造具有至少一个探测腔和至少一个探测器的检测器件的制造流程的实例。在该实例中,遵循制造数据存储,数据处理和分析部件(包括晶体管,存储类器件,逻辑电路和射频器件)的可选工艺流程,材料4122首先淀积至沉底4111上,接着是另一种材料4133(后续探测器所需材料)的淀积。4133可以是导电材料,压电材料,半导体材料,机械应力敏感材料或光学材料。4133也可选择性地由复合材料或所需的材料堆栈组成。如有需要,带有一套子部件的集成探测器也可以放置在此处。材料4133接着通过光刻和蚀刻工艺实现图形化,形成图41(c)中所示特征结构。另一种材料4144随后完成淀积,该材料

可以与4122相同,也可以是不同材料。4122可以是电绝缘材料,如氧化物(氧化硅),掺杂氧化物,氮化硅或多晶硅材料。接着,材料4144通过抛光工艺(如使用化学机械抛光)或回蚀工艺选择性的实现平坦化。材料堆栈层随后通过光刻和蚀刻工艺实现图形化,蚀刻截止于衬底4111上。最终,如图41(g)所示,一个覆盖层或另一部件4155的表面将置于材料堆栈层的顶端(从而密封或覆盖),形成用于生物样品检测的封闭检测腔4166及探测器4177。

[0296] 图42是本发明方法中用于制造包括封闭探测腔,探测器及生物样品(如流体样品)运输通道的探测器件的另一实例。在该实例中,遵循制造数据存储,数据处理和分析部件(包括晶体管,存储类器件,逻辑电路和射频器件)的可选工艺流程,材料4222首先淀积至衬底4211上,随后是另一种材料4233(后续探测器所需材料)的淀积。4233可以是导电材料,压电材料,半导体材料,热敏材料,离子辐射敏感材料,压敏材料,机械应力敏感材料或光学材料。4233也可选择性地由复合材料或所需的材料堆栈组成。如有需要,带有一套子部件的集成探测器也可以放置在此处。

[0297] 材料4222和4233随后通过光刻和蚀刻工艺实现图形化。这两层材料(4222和4233)可通过独立的图形化工艺完成,也可通过相同的图形化工艺完成,取决于器件设计,材料与蚀刻剂的种类。衬底4211随后进行蚀刻工艺,如图42(d)所示,在4211上形成凹陷区域(腔),该工艺中,材料堆栈层4222和4233可用作蚀刻工艺中的硬掩膜。

[0298] 材料4244淀积至凹陷区域,4244在材料4233以上的部分通过抛光(化学或者机械抛光)或回蚀工艺去除。材料4244可以是氧化物,掺杂氧化物,多晶硅材料。材料4255层随后淀积至4244的表面,并图形化以形成选定区域中的小孔。通过湿法或气相蚀刻工艺随后可以去除材料4244,形成封闭的探测腔4266。

[0299] 如图42(i)所示,材料4222也可选择性的通过湿法或气相蚀刻工艺去除,形成连接多个探测腔的通道4288,继而形成了如下结构:检测腔内壁附有探测器4277,检测腔中可流过气体或液体生物样品。最终,检测腔上表面由另一层材料密封(如4255)。

[0300] 图43展示了本发明中的一种全新的基本检测方法。该方法中,至少有一种探测物会以所需的速度与方向朝生物体发射,并导致碰撞。碰撞中与碰撞后生物体的反应被检测和记录,并提供生物体的详细的微观信息,如重量、密度、弹性、硬度、结构、连结情况(生物体不同部分间)以及电学性质,如电荷,磁学性质,结构信息和表面性质。例如,对于同种的细胞,可预期的是,癌症细胞因为更致密,更重及体积更大,碰撞后会比正常细胞经历更短的运动距离。如图43(a)所示,探测物4311朝生物体4322发射。经过与探测物4311碰撞后,生物体4322根据其自身性质会被推出(或散射出)一段距离,如图43(b)所示。

[0301] 图43(c)是全新疾病监测器件的示意图。疾病监测器件包括发射腔4344,探测器阵列4333,探测物4322和待测生物体4311。通常探测物可以是无机颗粒,有机颗粒,复合颗粒或生物体本身。发射腔包括发射用的活塞,电路与指令计算机间的控制系统,以及为检测物定向的通道。

[0302] 图44展示了一种全新的制造方法,在同一器件水平上用不同的材料形成多个部件。首先,第一种材料4422淀积到衬底4411(见图44(a)),接着淀积第二种材料4433通。第二种材料4433随后通过光刻和蚀刻工艺完成图形化,在4433层上形成凹陷区域。(见图44(c))。随后淀积第三种材料4444。第三种材料可以与第二种材料4422相同或不同。

[0303] 第三种材料在第二种材料上方,可以通过回蚀和/或抛光(如化学机械抛光)工艺

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

[0304] 图45展示了一种检测生物体疾病的方法。生物体4501以速度 $v$ 通过通道4531,探针4511可以快速的粗检生物体的性质。

[0305] 4512是覆盖了压电材料的精密探测器件。探针4511和4512之间的距离为 $\Delta L$

[0306] 当待测生物体经过4511时,若被鉴别为可疑的异常生物体,系统将触发压电探针4512伸入通道,并在 $\Delta t$ 的时间延迟后探测特定的性质。探针4512在可疑生物体通过后缩回。

[0307] 探测器件能够测量生物体在微观尺度的电学,磁学,电磁学,热学,光学,声学,生物学,化学,电力学,电化学,电化学力学,生物化学,生物力学,生物电力学,生物电化学,生物电化力学,物理学或力学性质,或以上的组合。

[0308] 微型通道宽度的范围约为1纳米至1毫米。

[0309] 图46展示了生物体疾病检测的过程。生物体4601以速度 $v$ 通过通道4631,探针4611可以快速的粗检生物体的性质。4621和4622是控制微通道4631和4632的压电阀。4612是精密探测期间,可以更精确的探测生物体的性质。4631是冲洗通道,将正常生物体排出。4632是检测通道,可疑生物样品在其中进行精确检测。

[0310] 当生物体完成测试并通过4611时,若其为正常生物体,冲洗通道的控制阀4621将打开而检测通道的控制阀4622关闭,生物体将被排除而不进行耗时的精密检测。

[0311] 当生物体完成测试并通过4611时,若其为异常生物体或已病变,冲洗通道的控制阀4621将关闭而检测通道的控制阀4622将打开,生物体被导入检测通道进行更精确的检测。

[0312] 微型通道宽度的范围约为1纳米至1毫米。

[0313] 探测器件能够测量生物体在微观尺度的电学,磁学,电磁学,热学,光学,声学,生物学,化学,电力学,电化学,电化学力学,生物化学,生物力学,生物电力学,生物电化学,生物电化力学,物理学或力学性质,或以上的组合。

[0314] 图47展示了阵列排布的生物检测器件。4701为阵列的微型通道,可以流过流体与生物体。4702是通道旁嵌入式的测试器件。传感器连接到位线4721和字线4722。信号被译码器R收集。4742执行行选择,4741执行列选择。如图47(b)所示,微型阵列生物检测器件4700可嵌入宏观通道4701。微型通道的尺寸范围约为1微米至1毫米。微型通道的形状可以是矩形,椭圆形,圆形,或多边形。

[0315] 探测器件能够测量生物体在微观尺度的电学,磁学,电磁学,热学,光学,声学,生物学,化学,电力学,电化学,电化学力学,生物化学,生物力学,生物电力学,生物电化学,生物电化力学,物理学或力学性质,或以上的组合。

[0316] 图48展示了当前发明中用于疾病检测的器件。4801是检测器件的入口,4802为其出口。4820是生物体通过的通道。4811是检测器件的光学部件。

[0317] 如图48(b)所示,光学部件4811包括光发射器4812和光接收器4813。光发射器发出光学脉冲(如激光束脉冲),当生物体4801通过光学部件,光传感器探测到衍射的光脉冲,并鉴别出生物体的形貌。

[0318] 图49展示了本发明涉及的微压电探测器的制备流程。特别的,图49(a)中,依次向衬底4901淀积材料A和B作为湿法蚀刻终止层4902和牺牲层4903。接下来利用光刻和蚀刻工艺图形化牺牲层4903。如图49(b)所示,向牺牲层表面淀积压电材料C作为4904层,然后平坦化。4904层利用光刻和蚀刻工艺图形化,如图49(c)。接下来再淀积牺牲层4905(可以是材料B或其它)和湿法蚀刻终止层4906(可以是材料A或其它材料),如图49(d)、(e)。光刻,蚀刻4905层和4906层,蚀刻终止于压电材料4904层。接下来淀积材料D作为导电层4907,然后图形化。如图49(g)利用光刻蚀刻工艺形成沟槽,蚀刻终止于衬底。如图49(h)所示,利用各向同性湿法蚀刻对材料B选择性蚀刻,形成压电探针4908(悬臂)。如图49(i)。

[0319] 图50是本发明涉及的器件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50(a)所示,利用本文涉及的微电子加工工艺制备的器件5001至少包括微通道5011,探针5022和键合焊盘5021。器件顶层表面材料包括 $\text{Si}_x\text{O}_y\text{N}_z$ ,  $\text{Si}$ ,  $\text{Si}_x\text{O}_y$ ,  $\text{Si}_x\text{N}_y$ 或包含 $\text{Si}$ ,  $\text{O}$ ,  $\text{N}$ 元素的复合材料。5002是玻璃平板。图50(b)中,玻璃平板5002和微器件5001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50(c)所示,将导线键合于焊盘侧面。如图50(d),器件5001被装配于方形塑料腔内只将导线露出。如图50(e)通过装配材料刻出锥形通道连接至器件内部通道。如图50(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。

[0320] 图51是本发明涉及的器件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51(a)所示,微器件5100利用专利“疾病检测仪器”(专利号:PCT/US2011/042637)涉及的一种或多种微电子加工工艺制备。微器件5100至少包括微通道5104,探针5103,连接埠5102和键合焊盘5105。微器件5100顶部表层材料包括 $\text{Si}_x\text{O}_y\text{N}_z$ ,  $\text{Si}$ ,  $\text{Si}_x\text{O}_y$ ,  $\text{Si}_x\text{N}_y$ 或含有 $\text{Si}$ ,  $\text{O}$ , and  $\text{N}$ 元素的复合物。表层可以被遮盖,因此微器件5100和一块玻璃平板5101组装起来。如图51(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51(c)所示,微器件5100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51(e),在方形结构上开一通道连接到端口5102。如图51(f),通道5141和向器件内运输样品的其它通道连接,在测试完成后将样品冲洗掉。

[0321] 图52是本发明涉及的器件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52(a)所示,器件5200是至少包括一个微通道5201的微流体器件。5203是一个用于传输流体样品的导管。微通道5201和导管5203对齐,并浸没在某液体中,如,水。如图52(b)所示,当微通道5201和导管5203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5204。如图52(c)所示,当液体温度保持在凝点以下时,将组合体(包括5204,5203和5200)被装配在材料5205内(5205的熔点高于5204),只将导管露在外面。图52(d)所示,当温度高于5204的熔点时,固体材料5204开始融化成液体并通过导管5203排出。这时原来被固体材料5204填充的空间变成了空腔5206,通道5201和导管5203连通并密封于5206中。

[0322] 图53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53(a)在

图中,5310是由微电子技术制造的器件;5310包括微传感器阵列5301,寻址和读出电路5302。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53(b)示出了一个微型器件5320,包括一个微通道5321。在图53(c)中,5310和5320被键合在一起,以形成新的微型器件5330,其中包括一个沟槽或通道5331。微传感器阵列5301被暴露在通道5331中。

[0323] 图54示出了本发明涉及的另一器件,包括两个面板,其中之一有一个阵列的微传感器和两个微缸。特别地,图54(a)示出了通过微电子技术制造的微器件5430,它包括一个微传感器阵列5431及一个读出电路5432,5410是另一个微传感器阵列芯片,和5420是一个微缸。所示,在图54(b)中,微型传感器阵列芯片5430和两个微缸5420结合以形成微沟槽,微传感器阵列暴露在外。在图54(c)所示的微器件中,5410翻转键合于微通道器件5431,形成器件5450。器件5450的通道顶侧和底侧上带有嵌入式微传感器阵列。图54(d)示出了器件在X方向上的剖面图,而图54(e)示出了器件在y方向上的剖面图。

[0324] 图55示出本发明涉及的器件包括两个面板,其中之一有一个阵列微传感器和两个微型柱,两者都带有探测传感器。特别地,在图55(a)中通过微电子技术制造的器件5510,它包括一个通道5511,通道旁的探针5513,和一个读出电路5512。图55(b)示出了器件在X方向上的剖面图,而图55(c)示出了器件在y方向上的剖面图。探针5513可以向通过通道5511的物体施加一个干扰信号。

[0325] 图56示出了另一个本发明涉及的器件,包括几个“子器件”。特别地,如图56(a)中所示,器件5610由“子器件”5611,5612,5613,和5614构成,其中5611和5613用于产生干扰信号,5612和5614是微传感器阵列。图56(b)示出器件5610的功能框图,当被测生物样品5621通过通道5610时,通过5611施加干扰信号A,通过5612检测传感器阵列1测试并记录。阵列2的探针5613对样品施加干扰信号,通过阵列2检测传感器5614进行测试。阵列1的干扰探针5611和阵列2的干扰探针5613可以施加相同或不同的信号。同样,阵列1检测传感器5612和阵列2中的检测传感器5614可以检测到相同或不同的性质。

[0326] 图57展示了本发明涉及的器件的实例,它包括带有I/O焊盘的ASIC芯片。特别的,如图57所示,5710是带有微流体通道5712和I/O焊盘5711的微器件,5720是一个带有I/O焊盘5721的ASIC芯片。5720和5710可以通过I/O焊盘键合在一起。因此,ASIC芯片5720和微流体检测器件5710可以表现出更复杂的分析计算功能。

[0327] 图58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58(a)中,首先预先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。生物样品包括使用特定的疾病检测方法从正常的生物体分离出的病变的生物样品。在图58(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58(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58(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)。

[0328] 在图58(e)至图58(g)中的一组新颖的方法包括(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。在预分离工艺的一个实施例是利用附有纳米颗粒或纳米磁性颗粒的生物标志物来区分患病生物体。

[0329] 图59(a)是用于流过样品的通道(5911)横截面图。图59(b)是通道的外观视图,一个探测器阵列(5922)被安放在沿生物流动的路径上。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59(c)示出通道壁的横截面,其中检测器(5922)安装在侧壁上,用以接触被测样品或和外部接触(例如,连接到检测电路)。

[0330] 如图60(a)生物样品(6033)通过(6011)带有检测器(6022)的通道(6011),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-机械属性相关的信号,或者是它们的组合。图60(b)表示沿生物样品路径检测到的一组信号(例如,图像,压力,或电压)(6044),其中记录了样品通过该通道的行为和性能。

[0331] 图60(b),图60(c),图60(e)展示了利用本发明涉及的新颖探测器和工艺检测生物样品流经通道的各种信号模型(6044)的例子。

[0332] 图61示出了器件的制造工艺流程和相关器件结构。在此工艺过程中,第一种材料(6122)淀积到衬底6111,见图61(a),然后形成蚀刻掩模6133,它可以是光致抗蚀剂,硬掩模,或另一种类型的掩模(参见图61(c))。接下来图形化第一材料,除去(参见图61(d))第一材料未被屏蔽的区域。用于除去第一材料的合适的方法的例子包括干法蚀刻和湿法蚀刻。去除掩模材料(参见图61(e)),淀积第二材料(6144)(参见图61(f))。接下来去除第一材料上的第二材料,保留第一材料凹陷区内的第二材料。(见图61(g))除去第二材料的合适的方法的例子包括回蚀,使用干法蚀刻和湿法蚀刻或化学机械抛光。随后沉积的第三材料6155(参见图61(h)),并将其图形化开出小窗口(图61(i)),任选地利用光刻和蚀刻工艺,或光切割工艺。第三材料开出窗口之后,除去大部分第二材料(图61(i)),利用的方法,包括但不限于湿蚀刻,气相蚀刻,光学处理,和高温加热(蒸发第二材料)。通过这些工艺,可以形成器件中的各种结构,其中包括但不限于通道,探针,检测器,腔室,和其它类型的新颖的和传统的结构和功能。图61(i)和图61(j)分别是器件微通道6166和一个腔室6177的剖面图和顶视图。

[0333] 为了提高对生物样品处理(如治疗,预分离,分离,分类,探测和检测)能力和输送量,更多功能强大的通道,腔室,探针,检测器,可以通过以上方法在同一器件的多层内实现上述结构,因此增加了样品的处理和测试能力。特别的,上述工艺可以多次重复形成多个

层。图61 (K) 示出了一个三层器件,它带有三层通道和腔体用于传输生物样品,用于样品预分离,分离,探测,和检测。

[0334] 相对于在同一衬底上制备多层结构(例如,超过20层),有时将分别带有多层结构的芯片堆栈使用有点更多。它使用的技术,如倒装芯片和其它装配工艺。图61 (I) 示出了分别带有三层结构的芯片6188和6199。某些情况下,芯片堆栈使用前需要将每个芯片做减薄处理。利用本专利涉及的新颖方法形成的多芯片堆栈结构(例如图61 (I) 所示的芯片6188和6199) 是包含多种结构和功能(如用于预分拣,预筛选,预分离,分选,筛选,分离,探测,和检测的腔室或通道)的层结构的整合,如图61 (m) 和 (n)。

[0335] 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62 (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(6211)。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62 (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62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(6233),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(6244),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,它可以是有益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。

[0336] 为了显著加快的分类,筛选,检测测和使用所公开的装置和过程中,大量的所需的结构,例如图63中所讨论的那些,可以同时制作在同一芯片上,如在图63。

[0337] 图64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6411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6422和底部腔体6433中。中间腔体6411中的成分加入顶部和底部腔体(6411和6433)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6412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6411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。

[0338] 图65中,与多个独立的检测器件(见图64 (a), 6511, 6522和6544) 相比,装配或整合了不同功能和技术(6566)的多个子单元的器件(6555)的体积或尺寸(见图65 (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。

[0339] 图66展示了当具有不同功能和技术(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(6611,6633和6644)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。

[0340] 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并于复苏后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。

[0341] 测试表明,在一般情况下,与对照组的测试(测量)的值(即,测量值的测试参数的相对单位)低于癌性或有病的群体。同样在本发明公开的微器件中的探测单元产生的激励信号下,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是比对照组高得多。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病变细胞的检测灵敏度和特异性。

[0342] 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。癌变组合测试组有很大程度的区分,表明了本发明公开的新颖的测量方法及器件有较高的测试灵敏度。

[0343] 为了演示和说明,上面列举了新颖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,图形话(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,以提高检测头例如,在某些疾病检测的应用中,诸如生物材料系薄膜的第五材料可以用于涂覆的金属检测小费,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。

[0344] 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,本专利所公开的新颖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,还可以用本专利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。

[0345] 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。

[0346] 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。

[0347] 其它实施例

[0348] 本文已结合详细的描述与附图对本发明进行了详细的阐明,之前的描述与附图可理解为旨在进一步说明而非限制本发明的范围,本发明的范围由附加申请专利范围说明。其它方面,优点和改动均在以下申请专利范围内。所有引用的出版物均被整体参考。

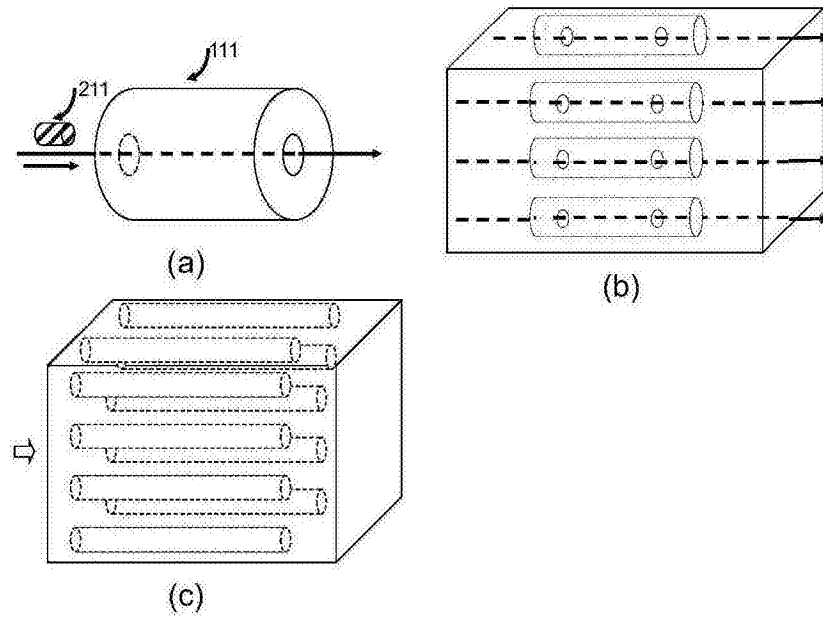


图1

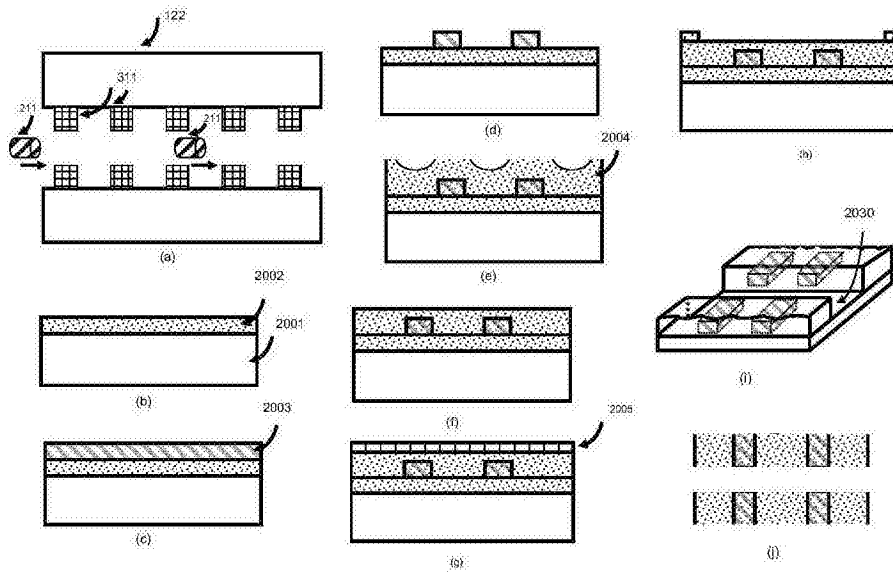


图2

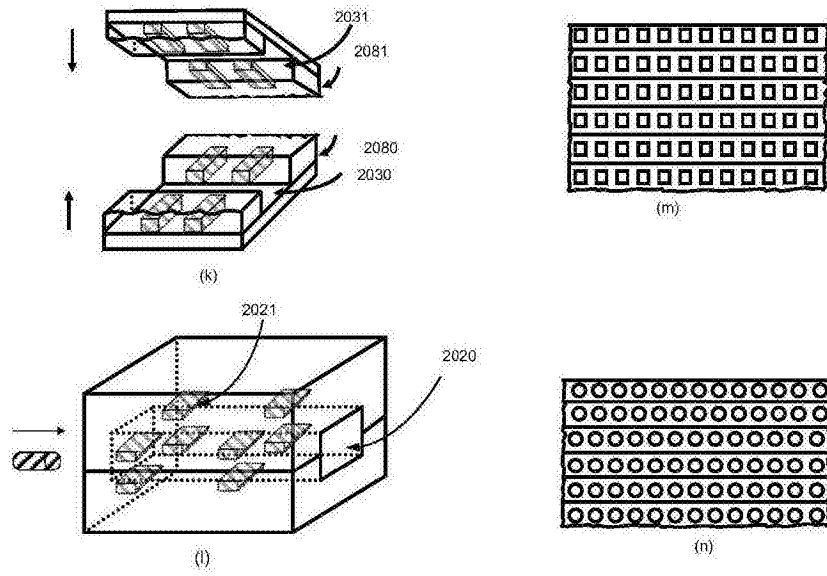


图2(续)

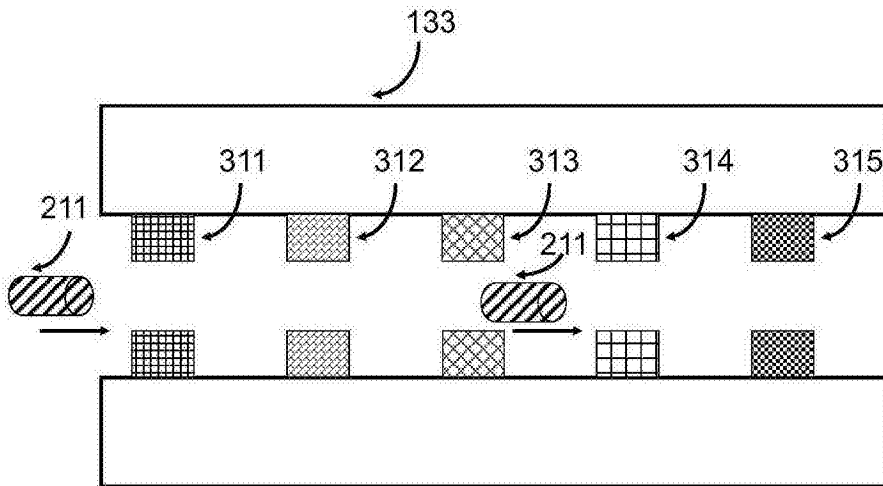


图3

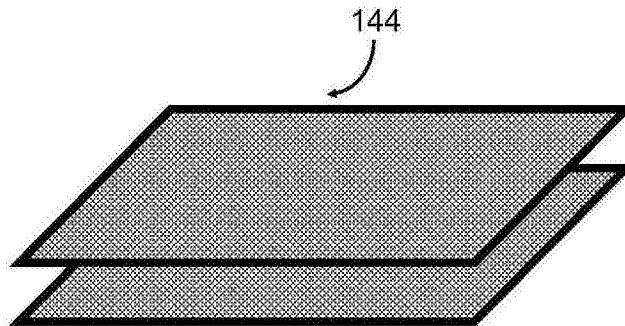


图4

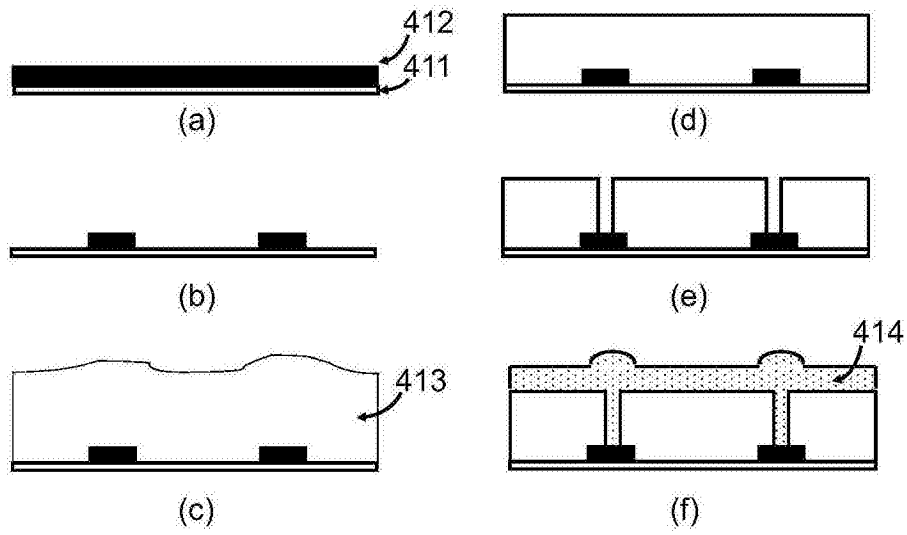


图5

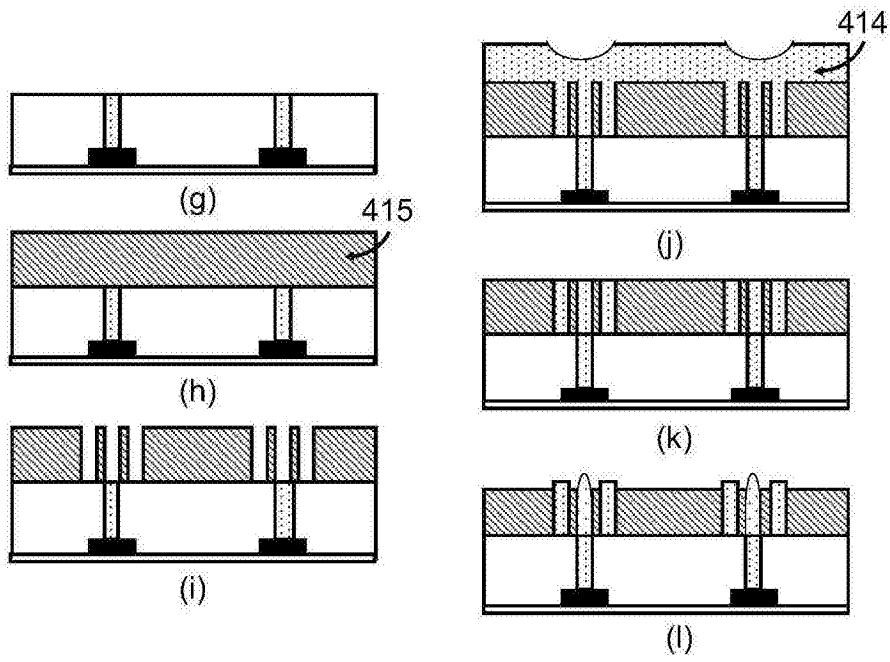


图5 (续)

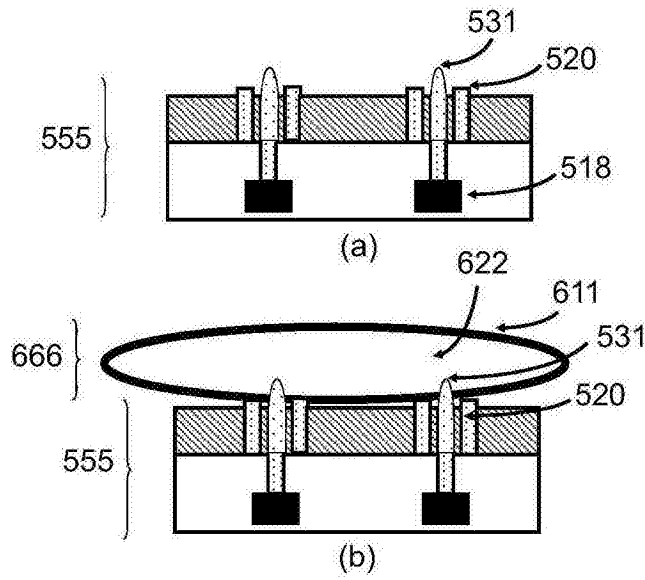


图6

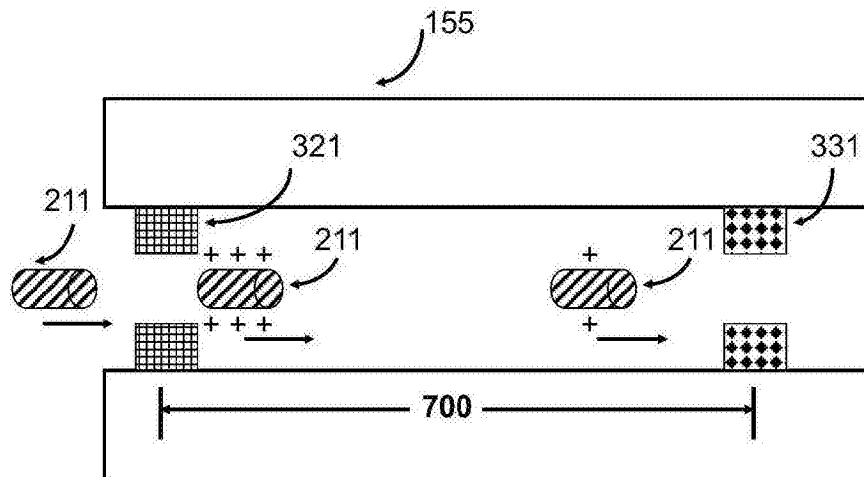


图7

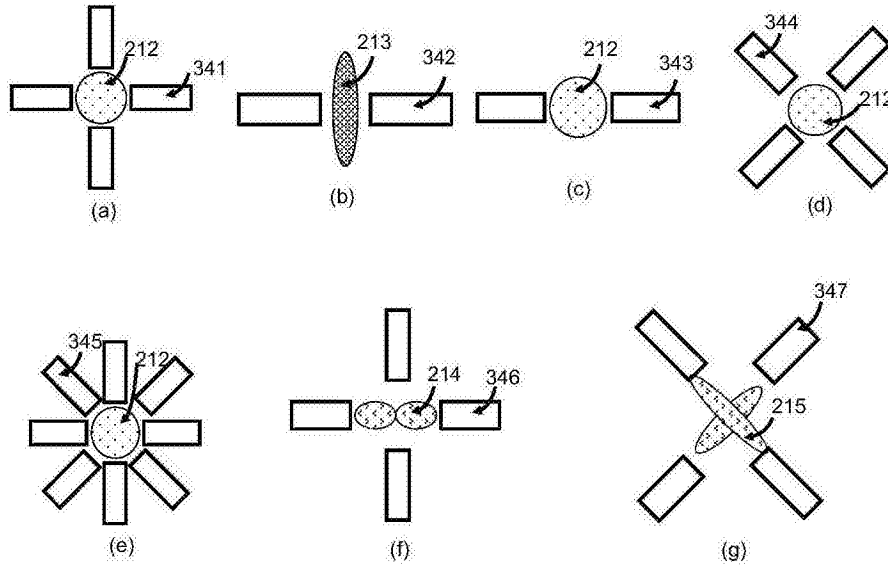


图8

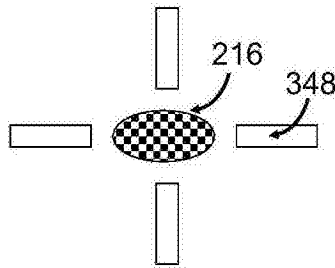


图9

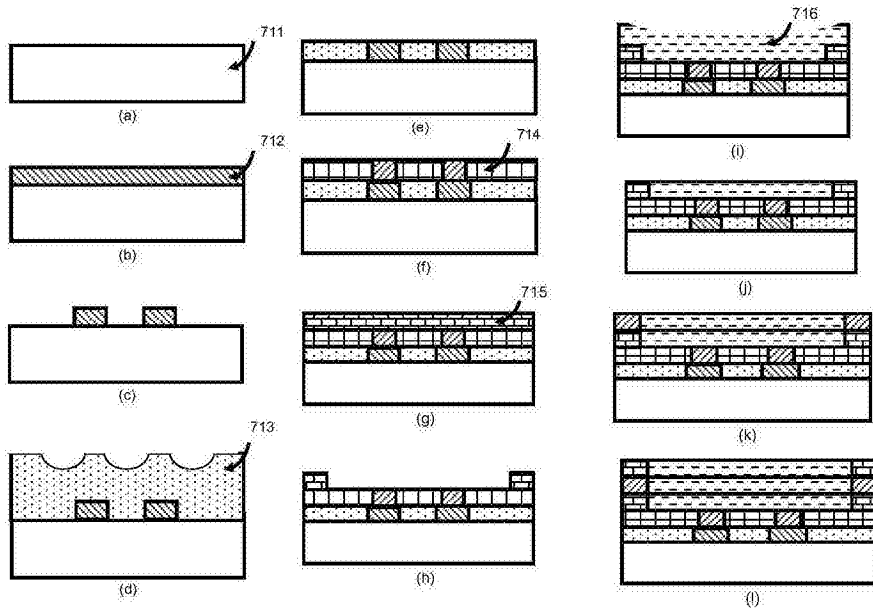


图10

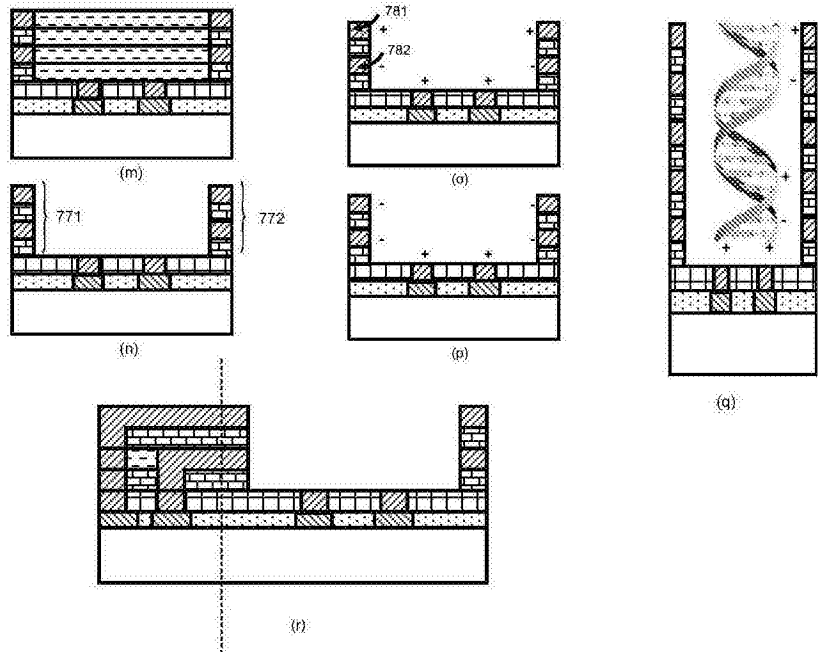


图10 (续)

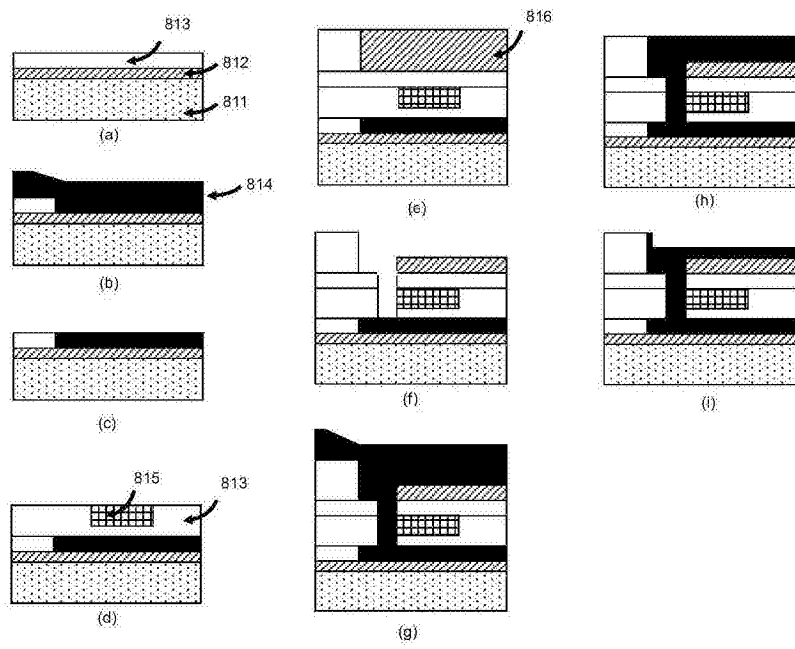


图11

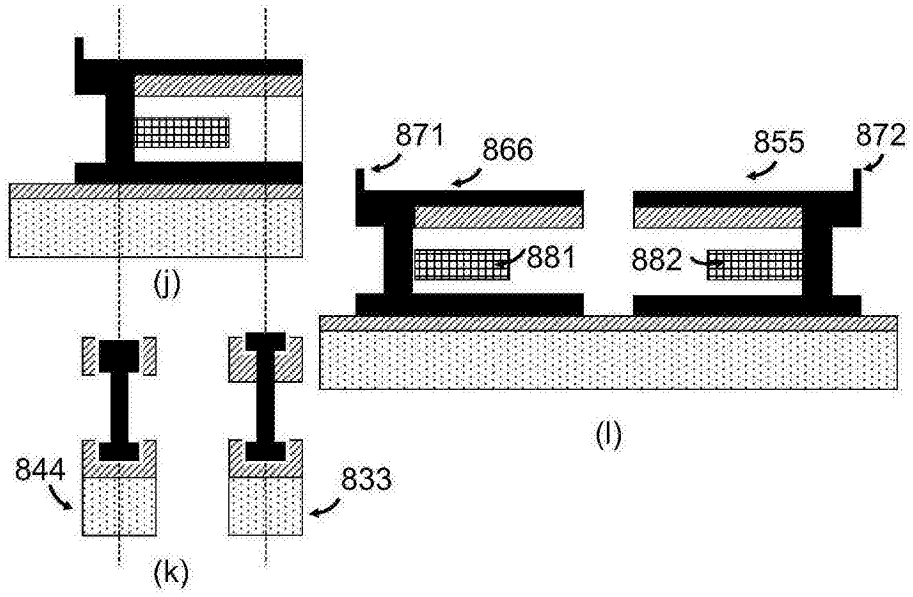


图11 (续)

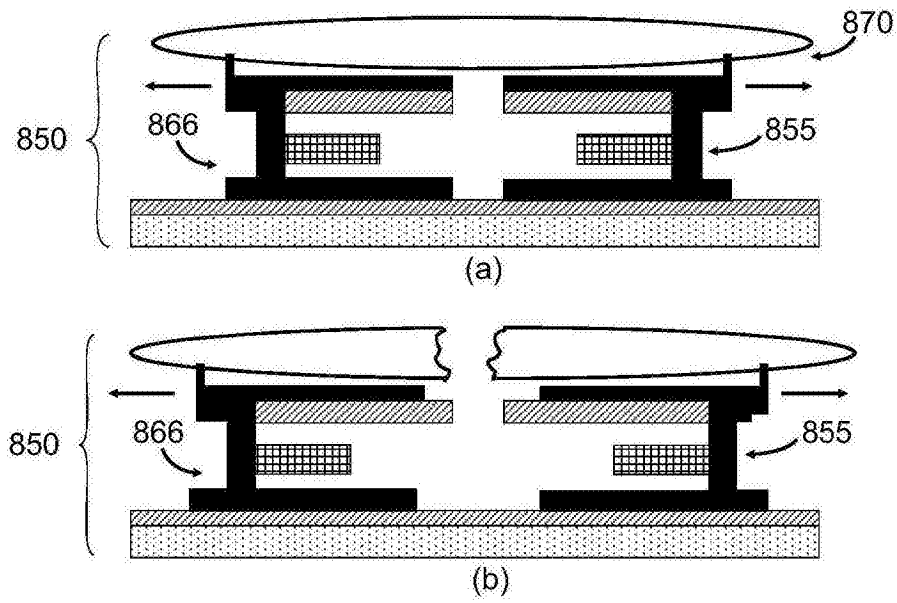


图12

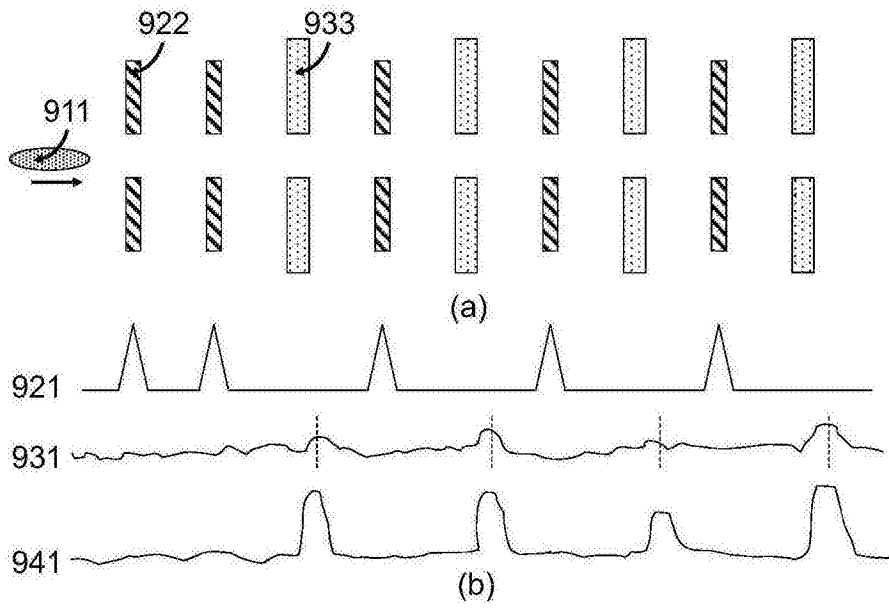


图13

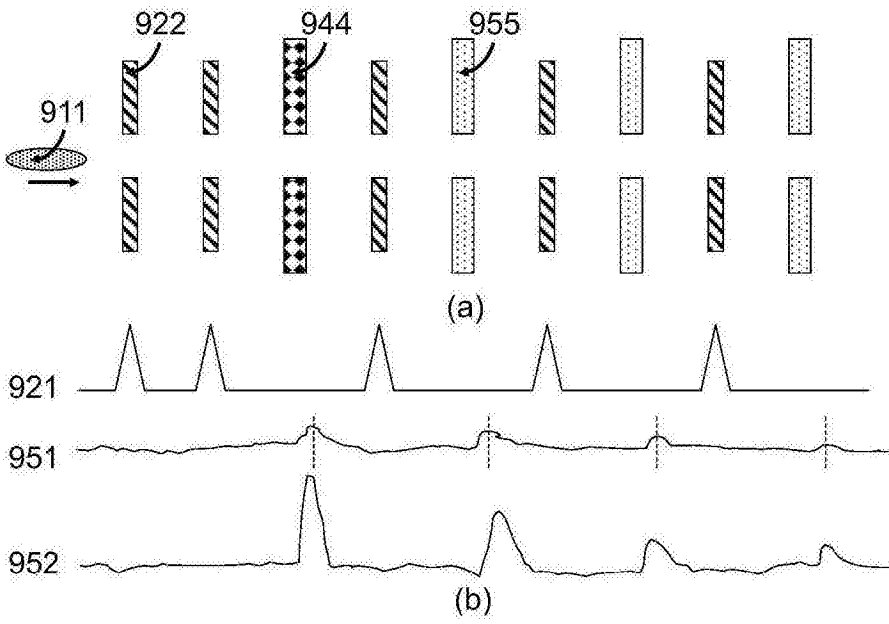


图14

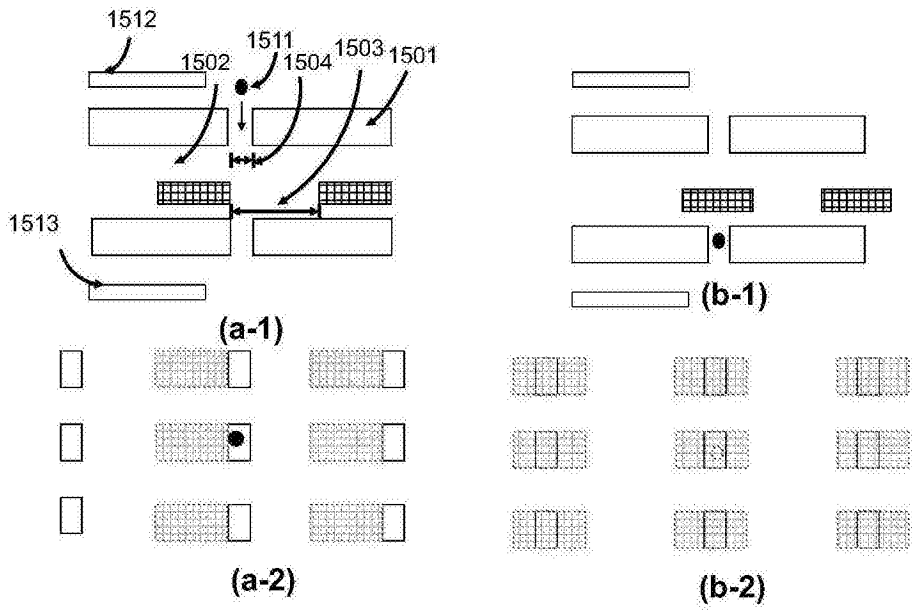


图15

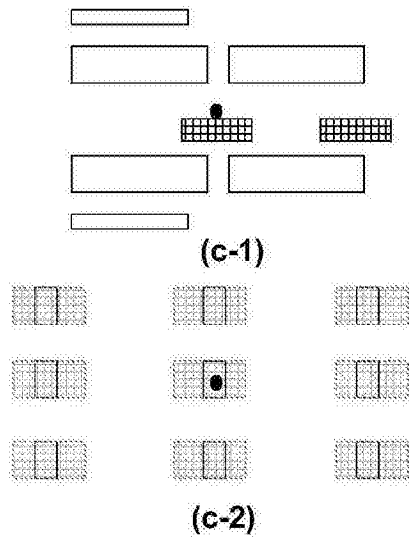


图15 (续)

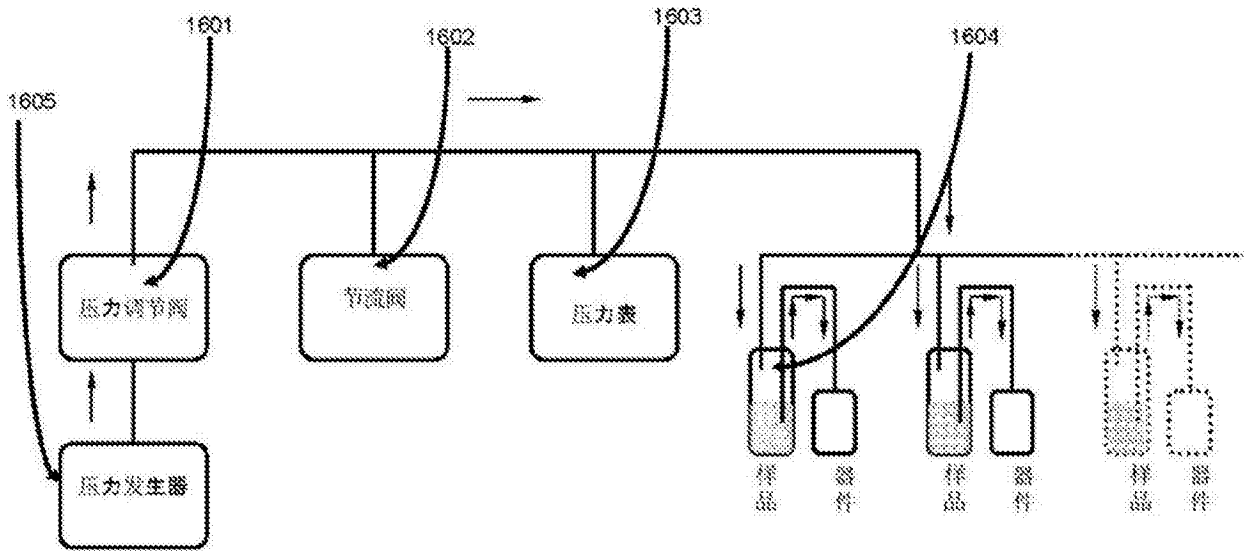


图16

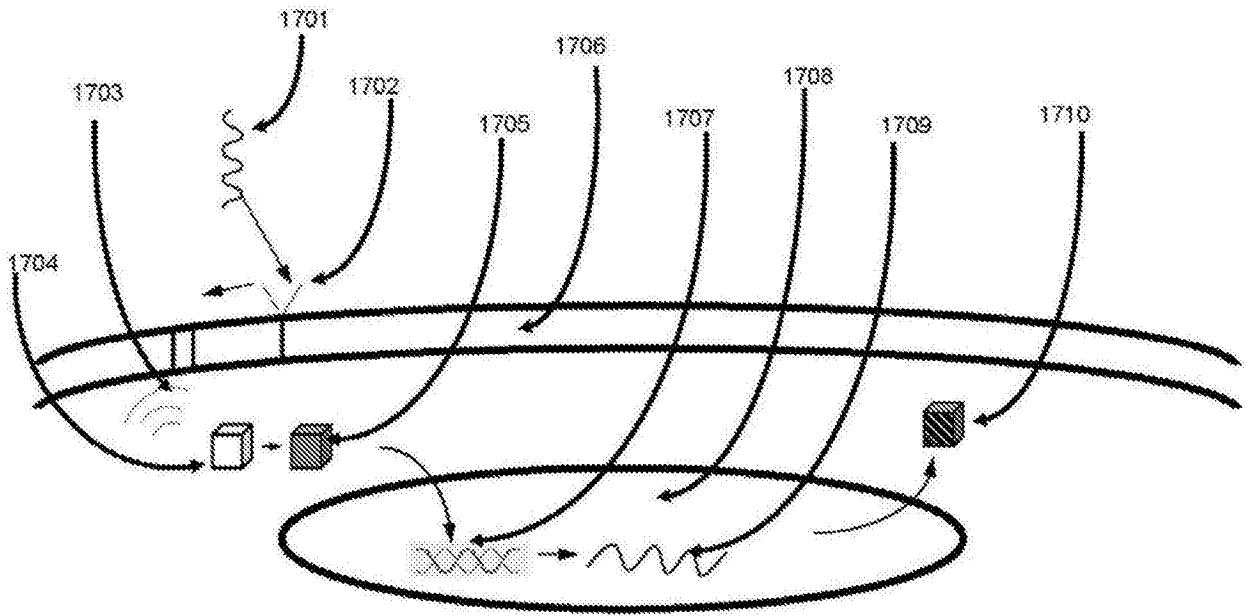


图17-a

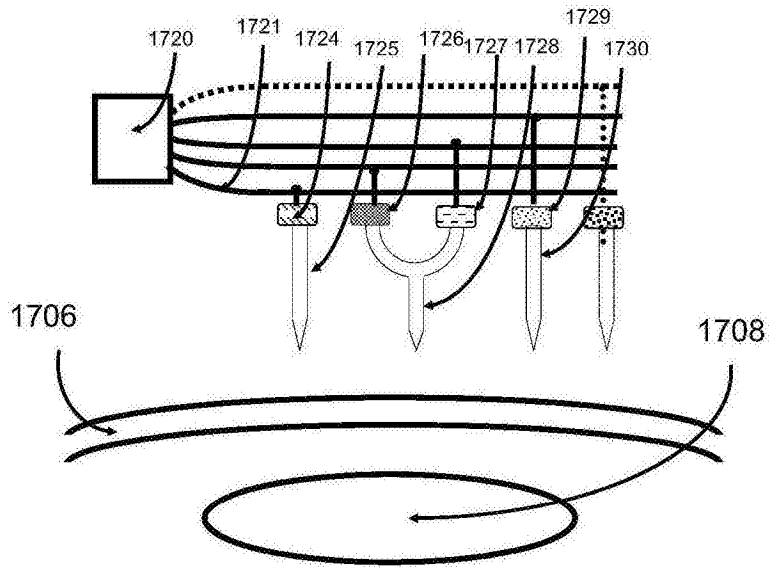


图17-b

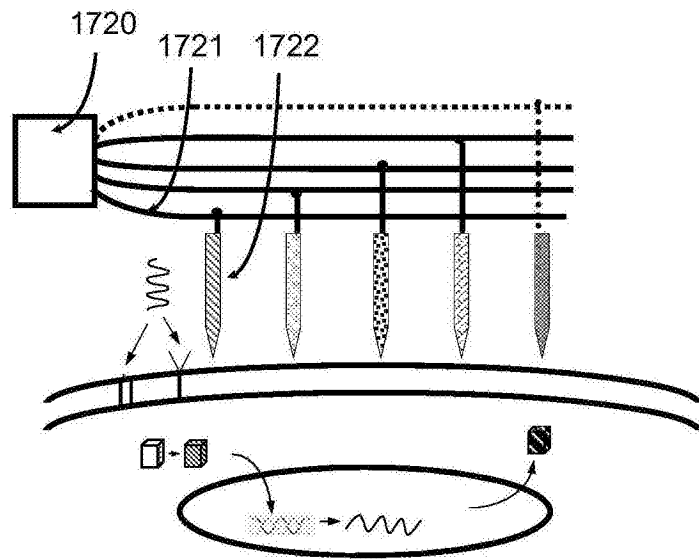


图17-c

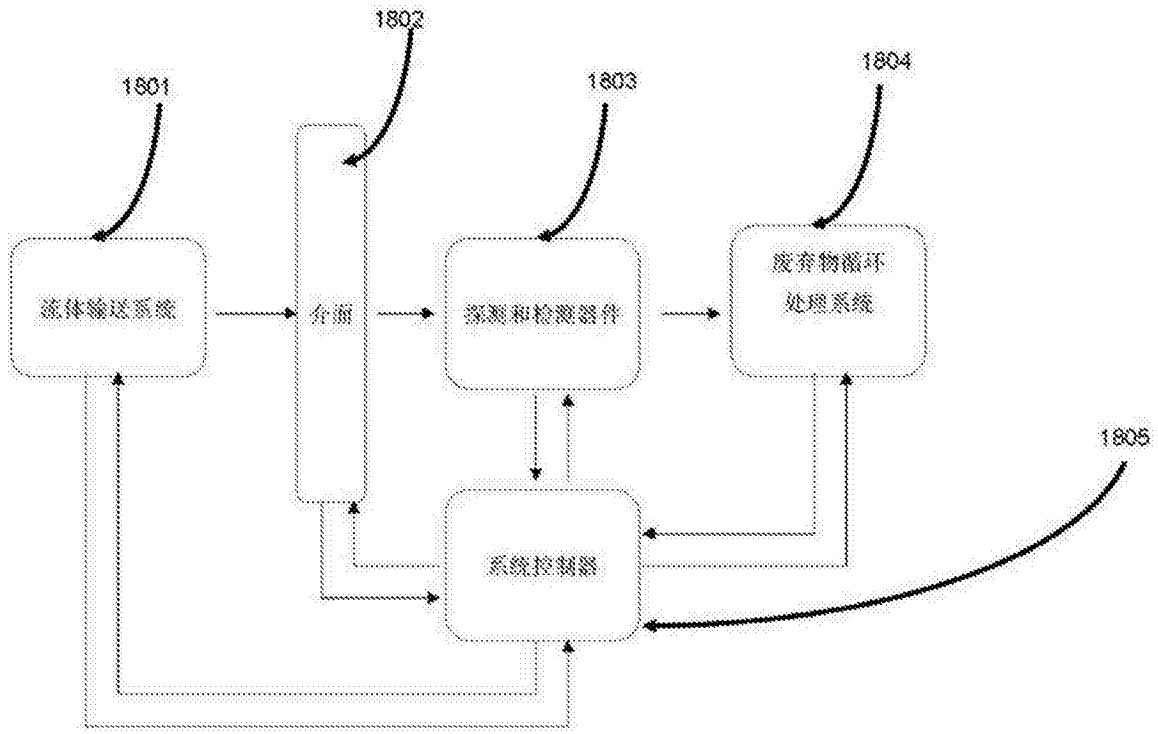


图18

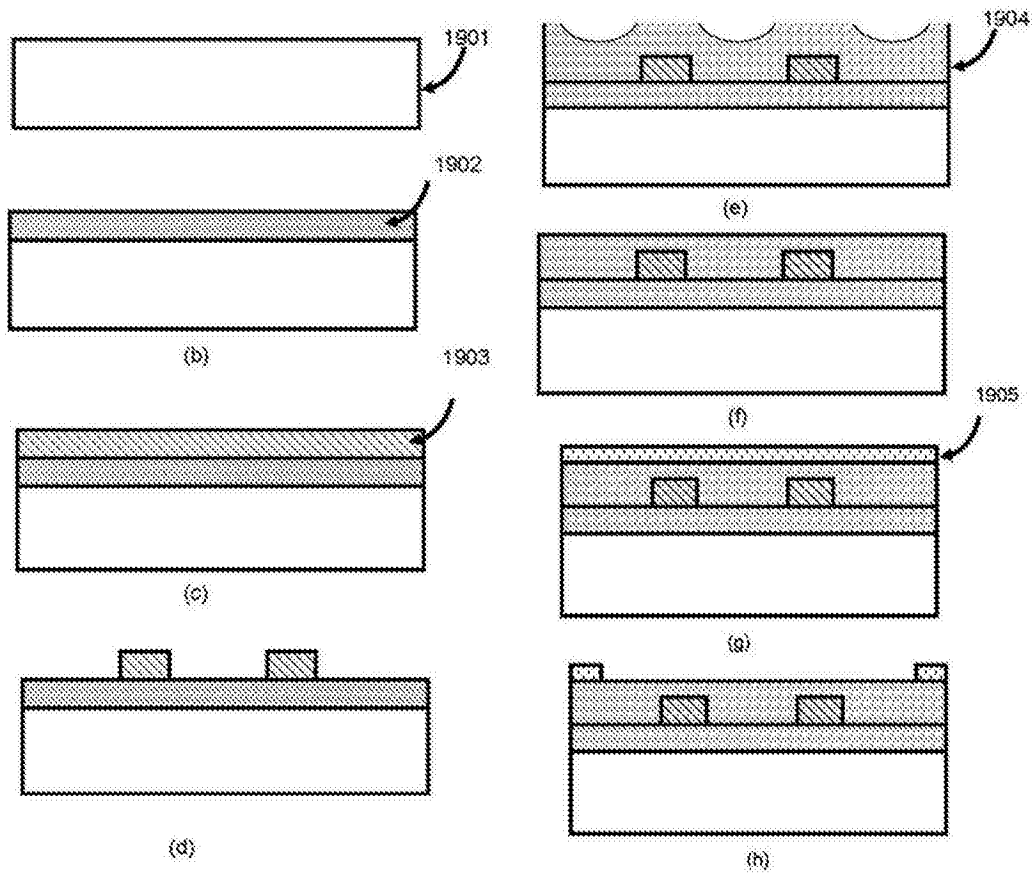


图19

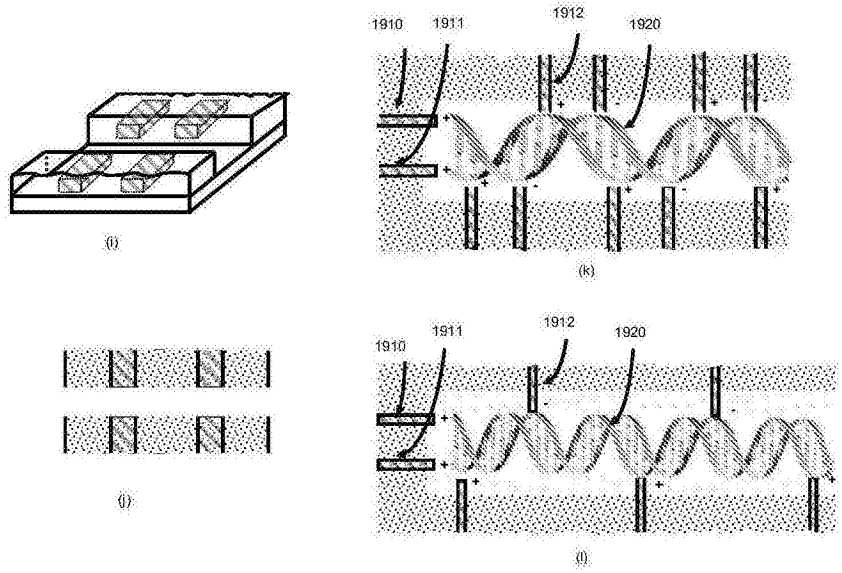


图19(续)

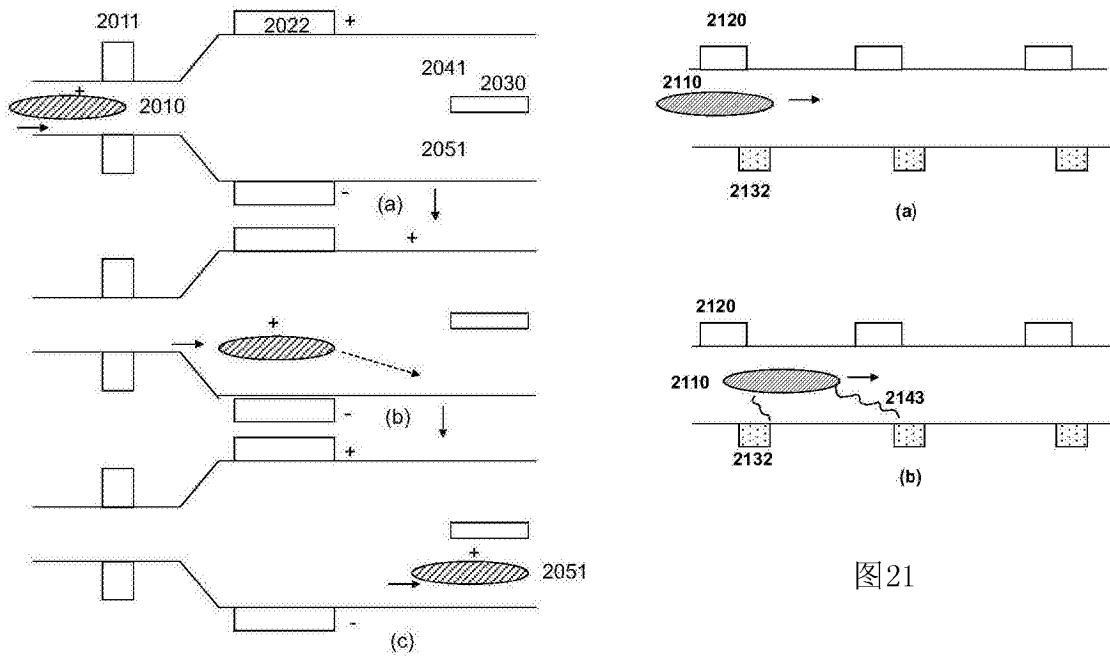


图21

图20

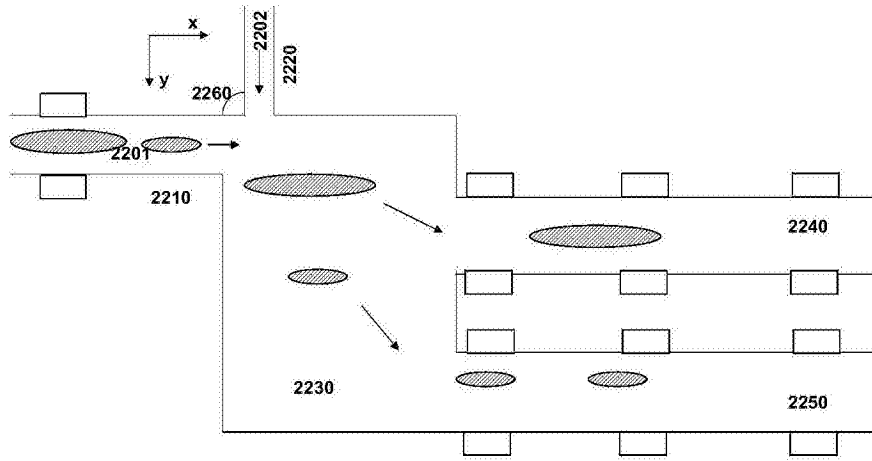


图22

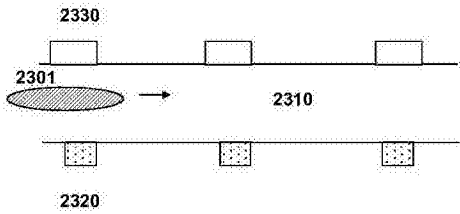


图23

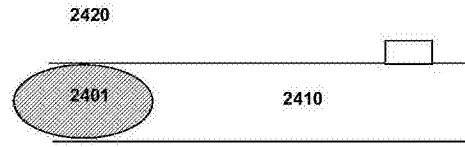


图24

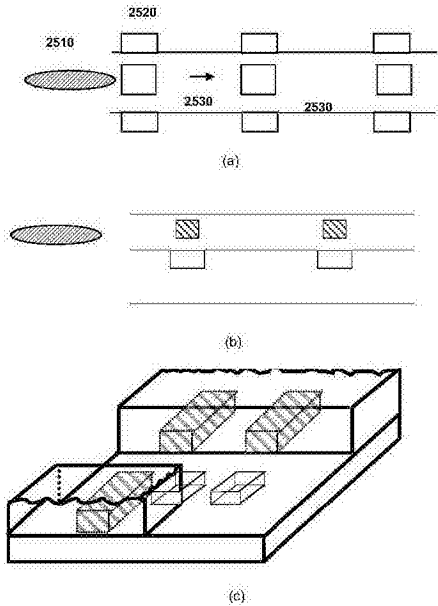


图25

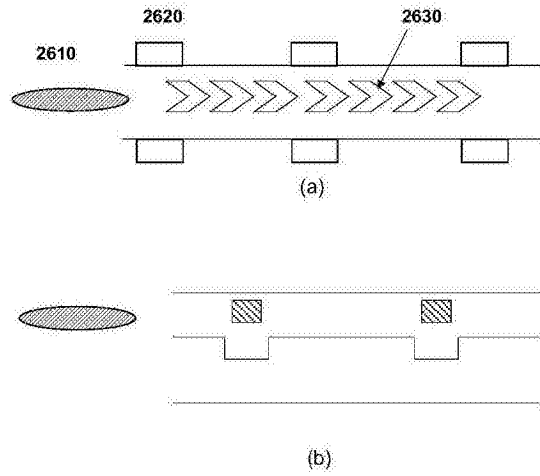


图26

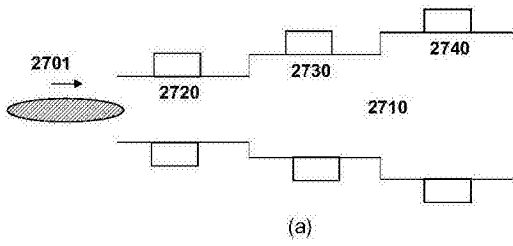


图27

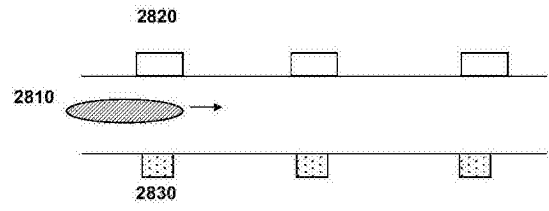


图28

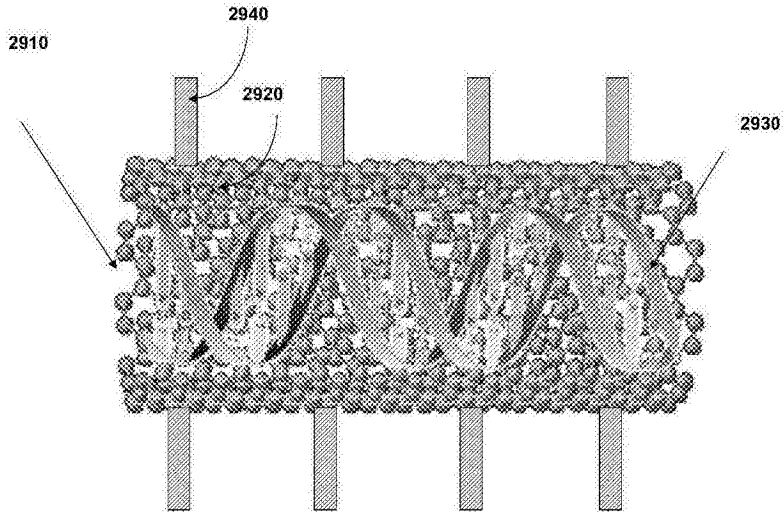


图29

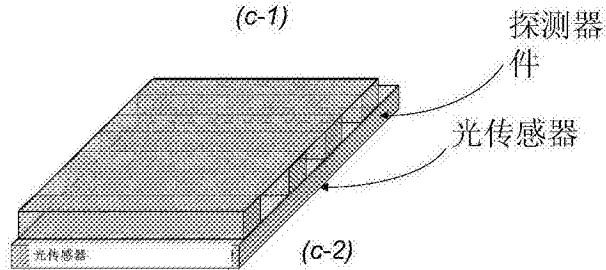
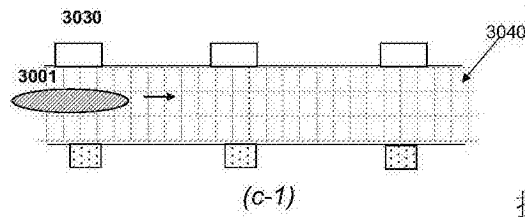
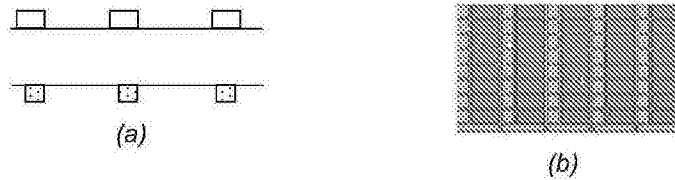


图30

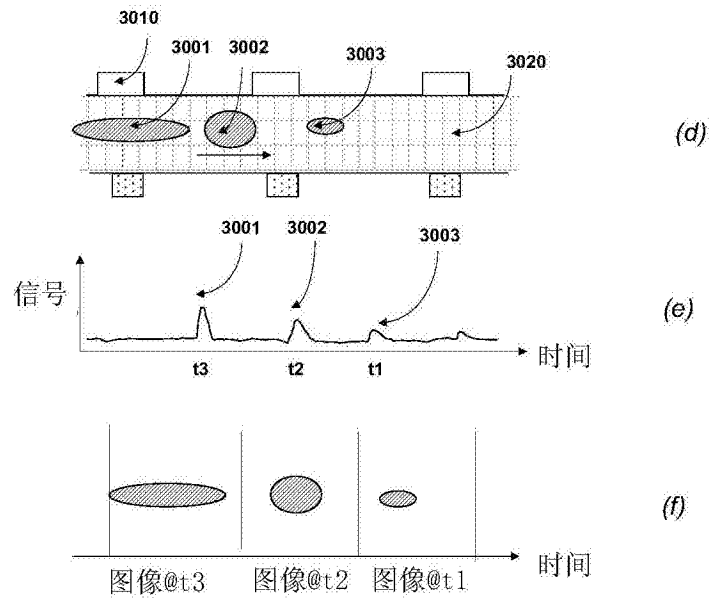


图30 (续)

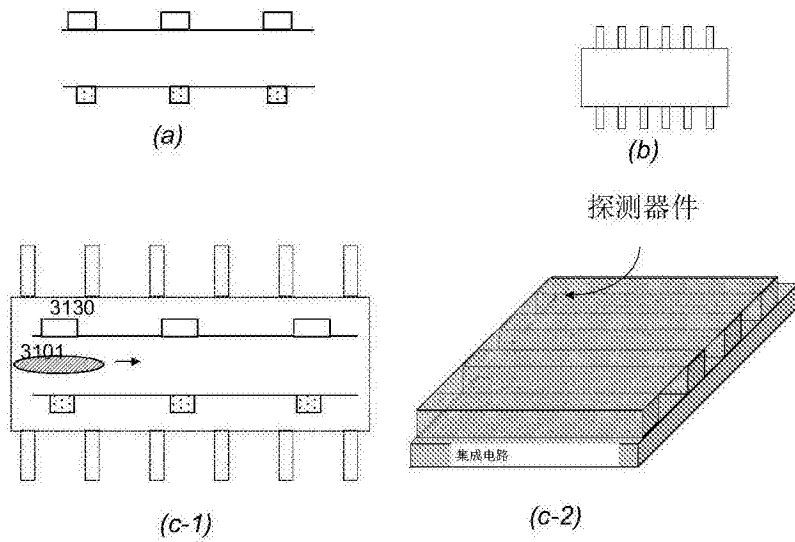


图31

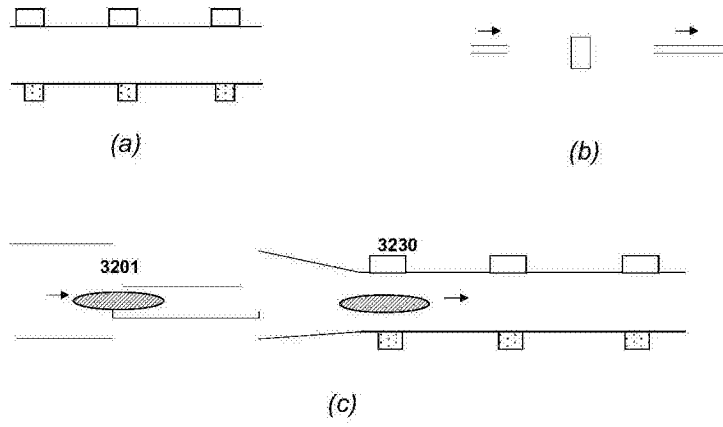


图32

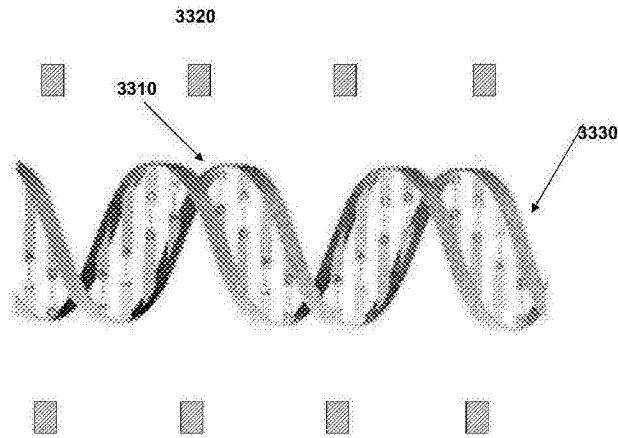
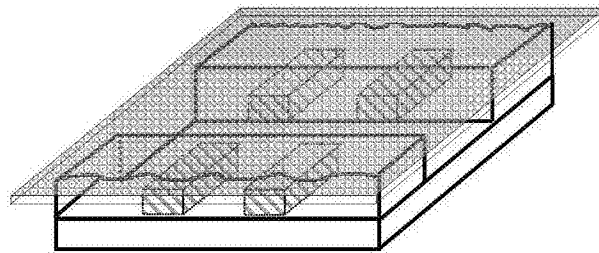


图33



透明盖子覆盖的探测器件

图34

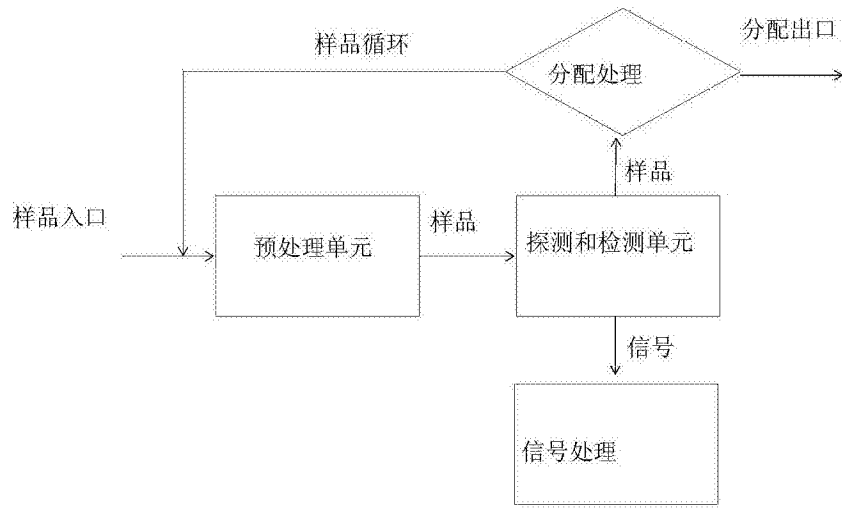


图35

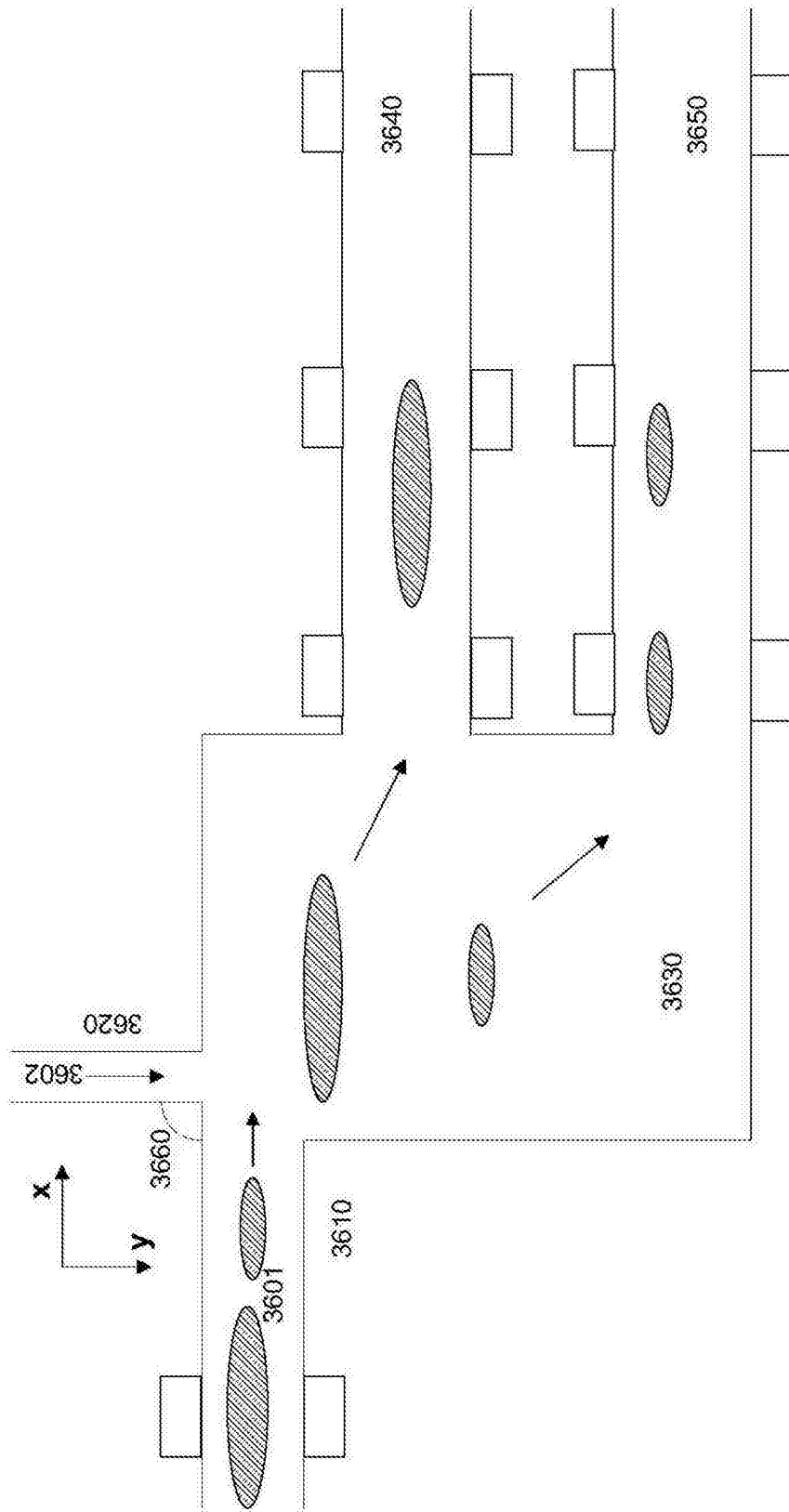


图36

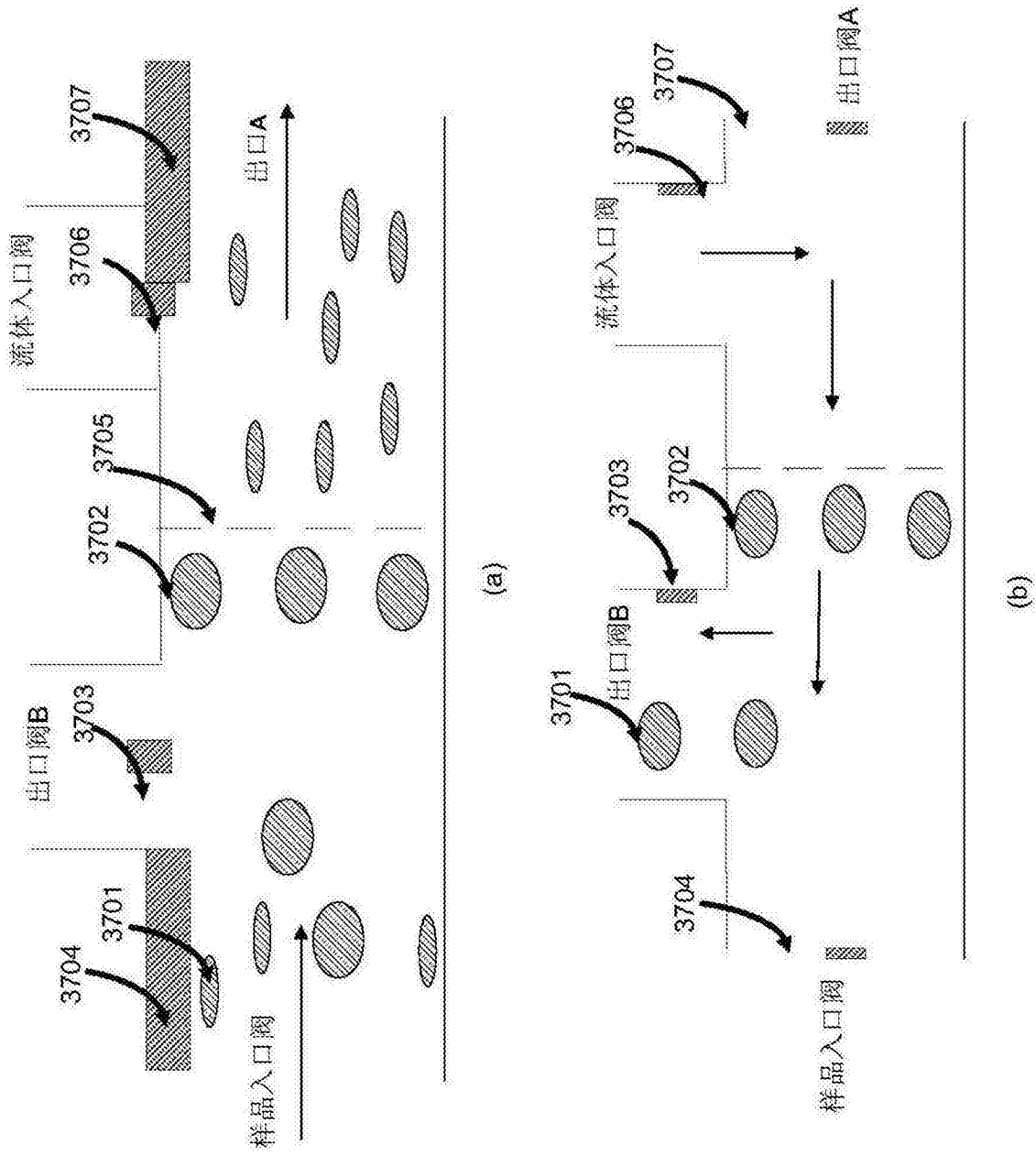


图37

预处理单元

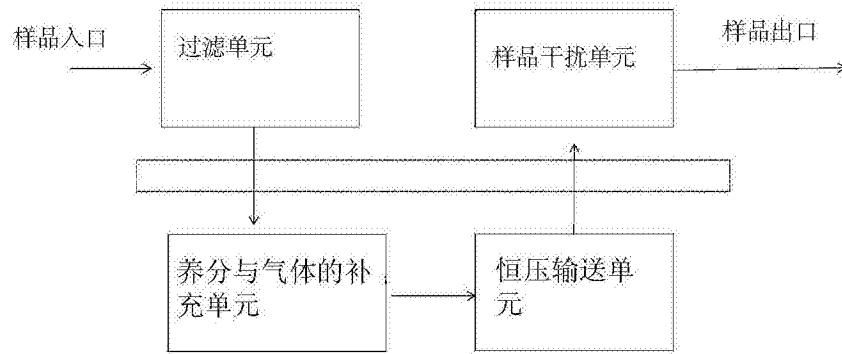


图38

信息处理单元

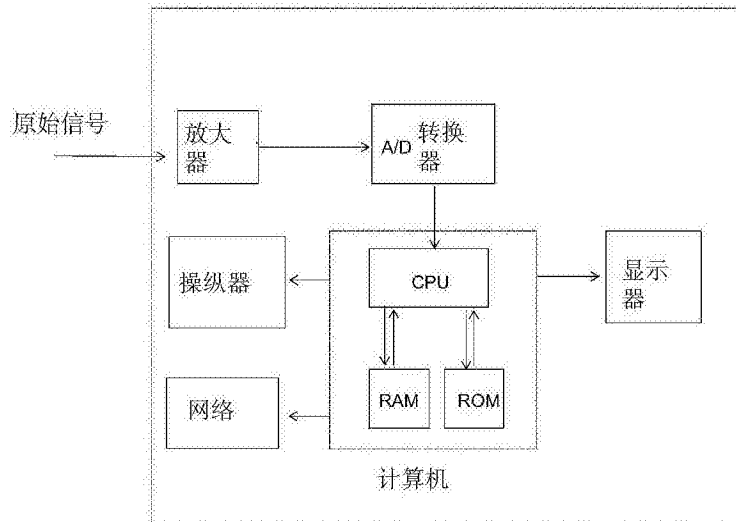


图39

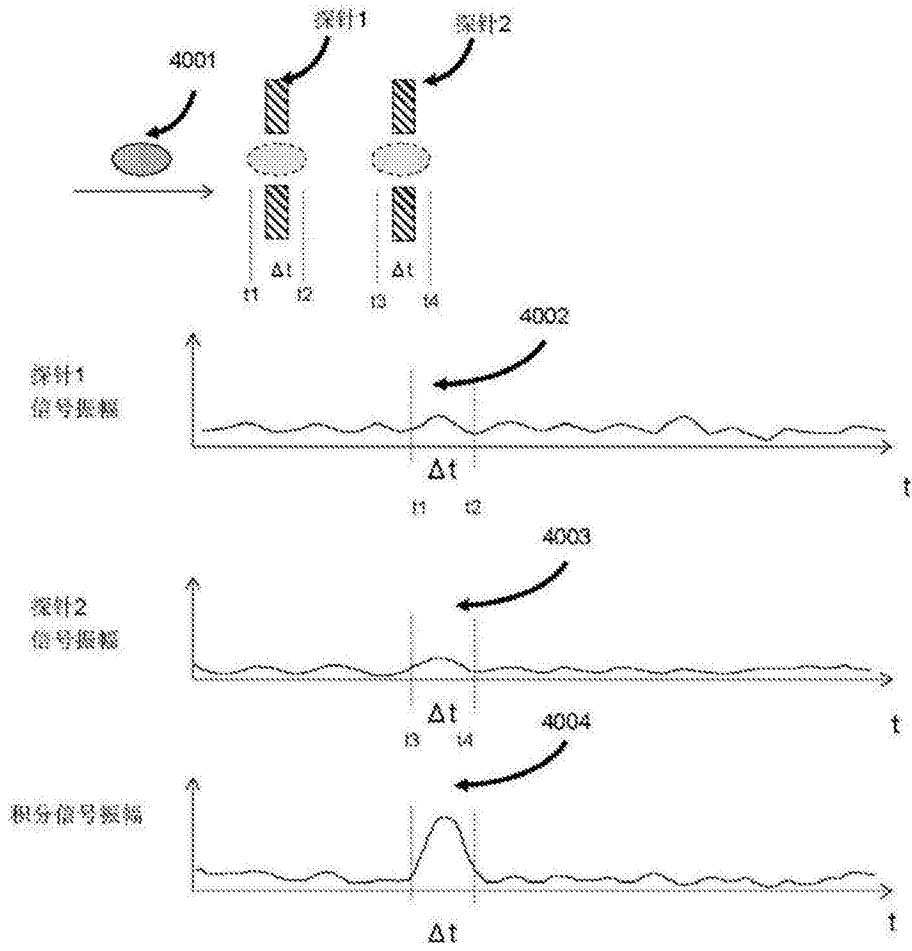


图40

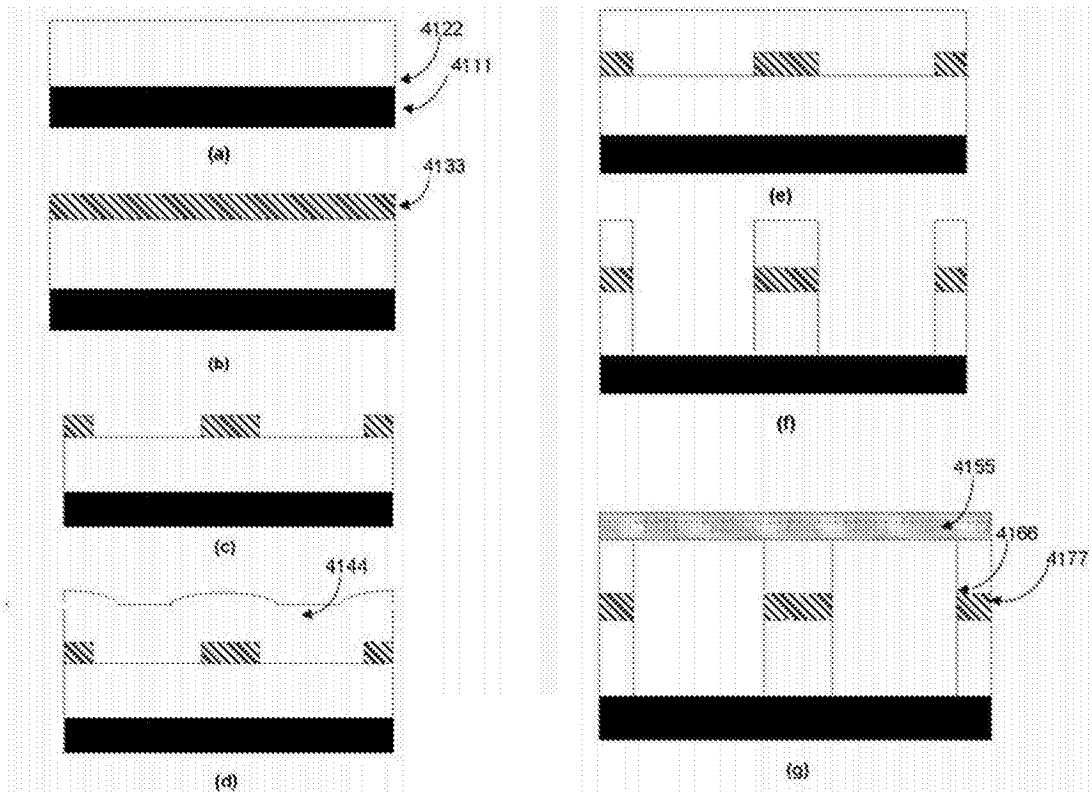


图41

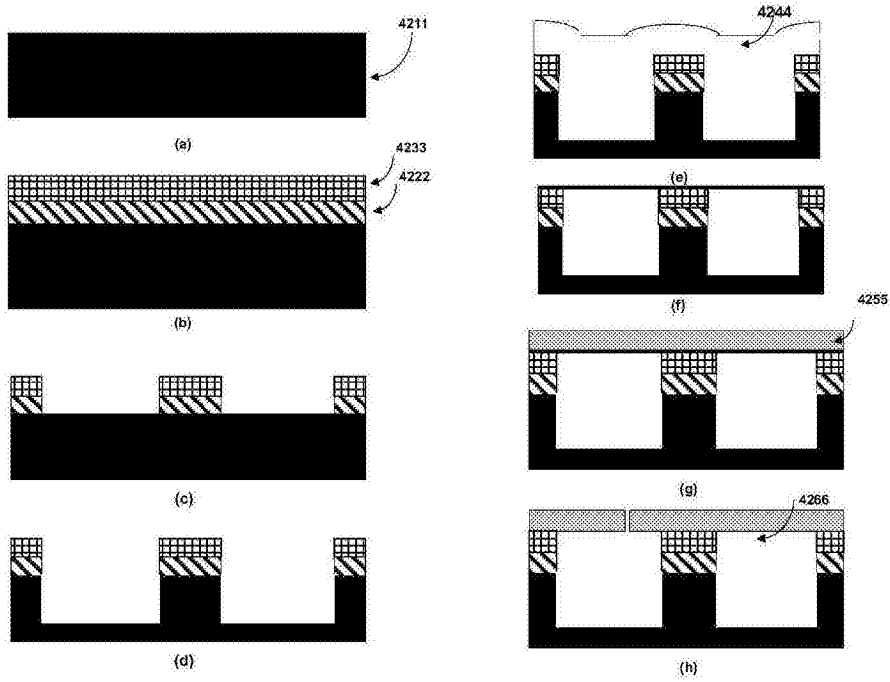


图42

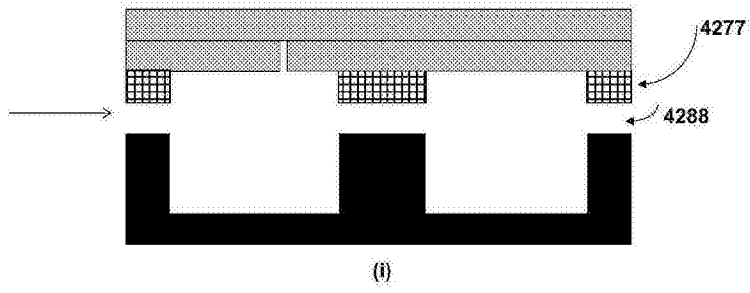


图42(续)

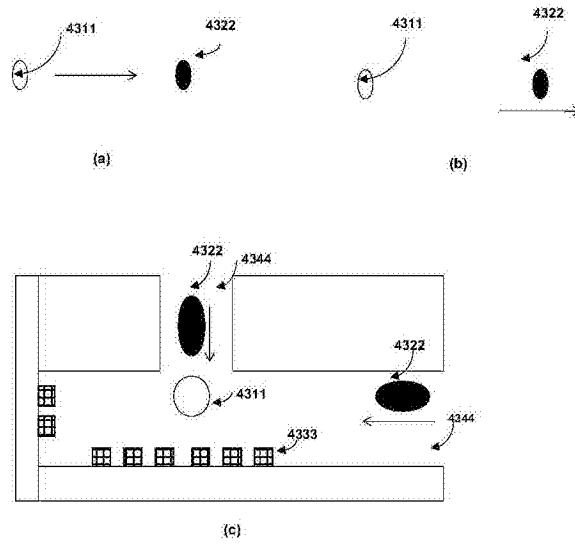


图43

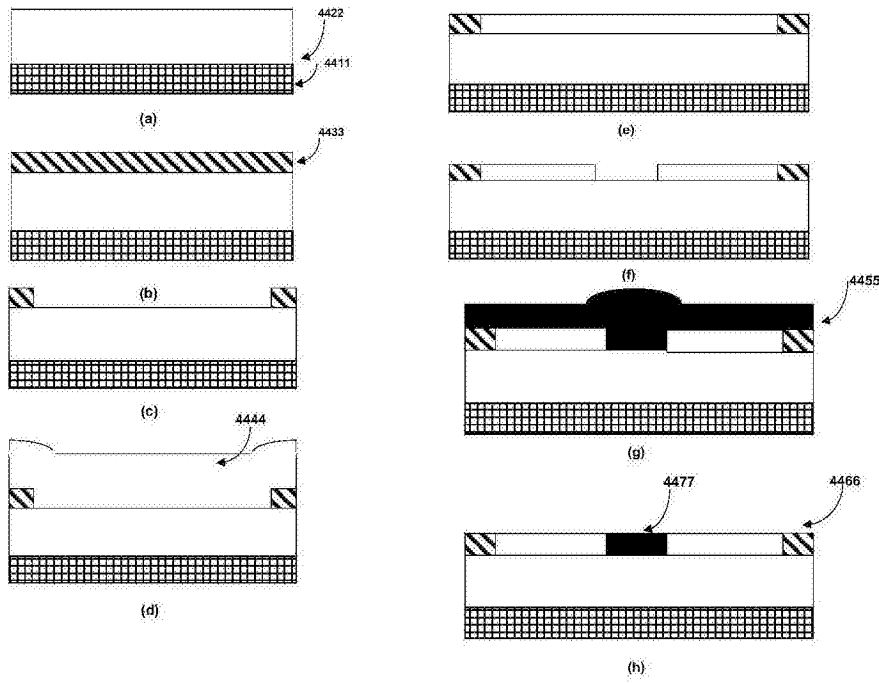


图44

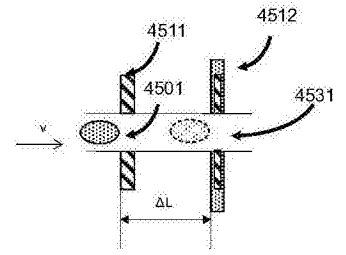


图45

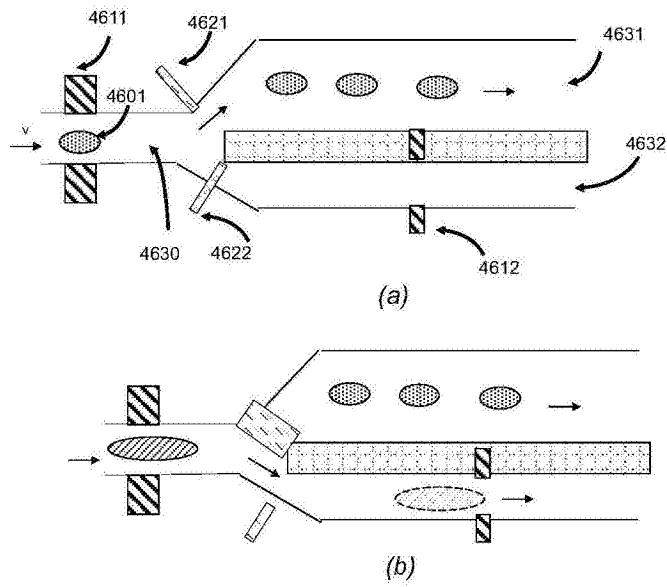


图46

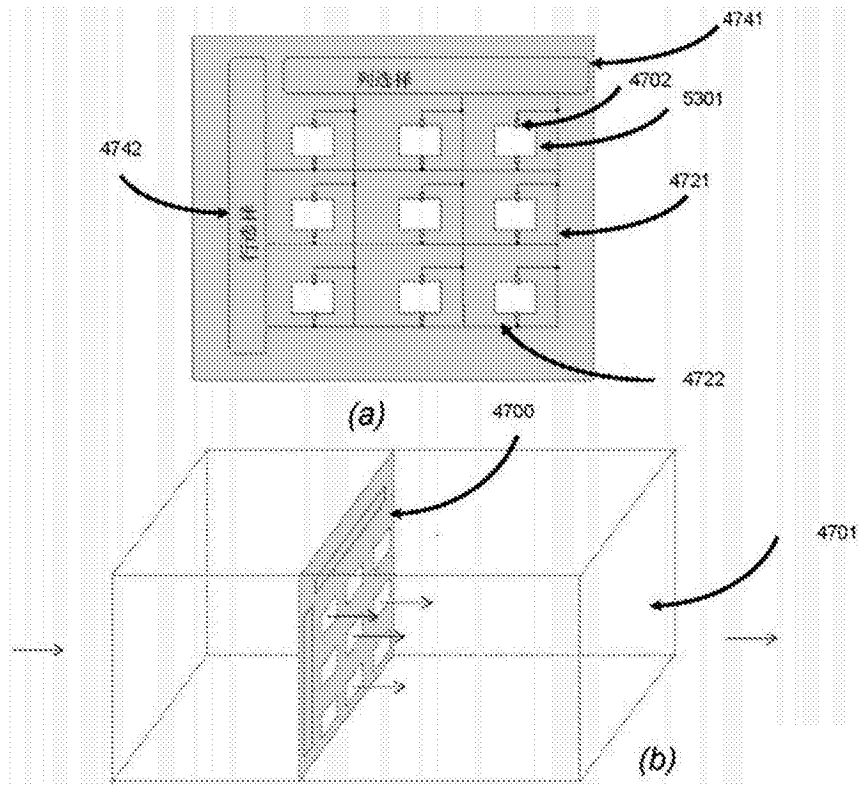


图47

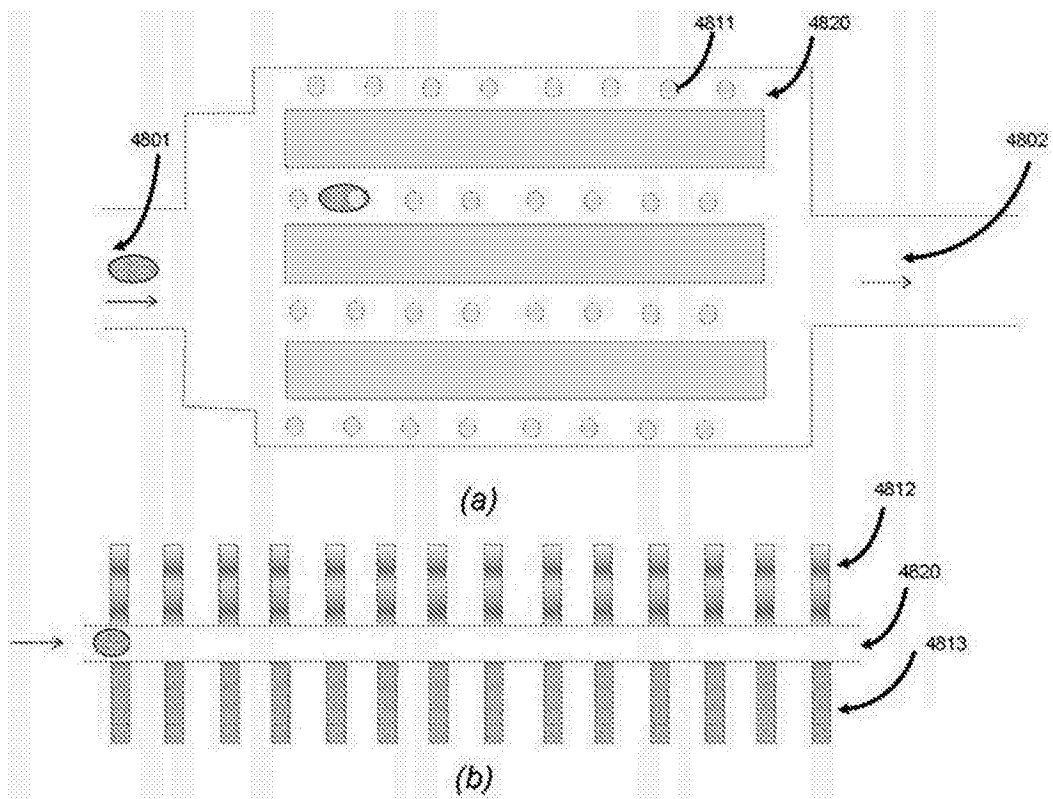


图48

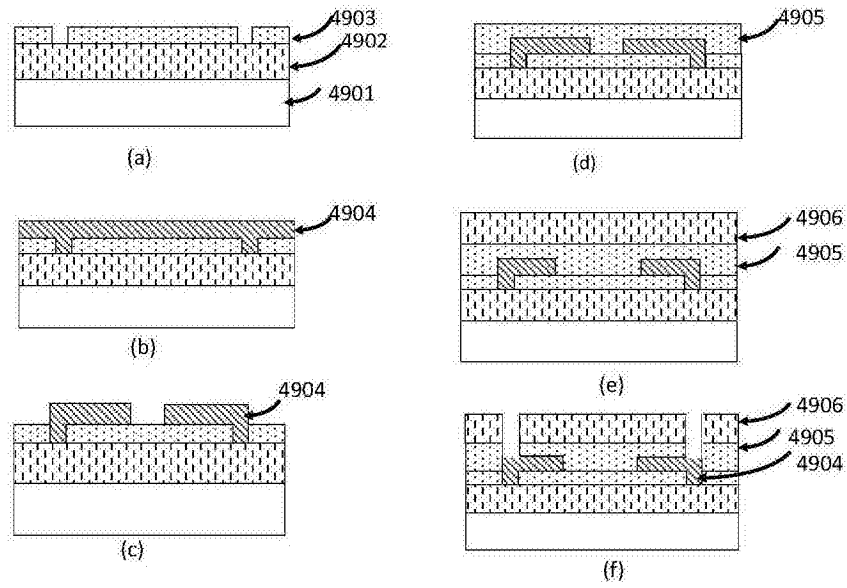


图49

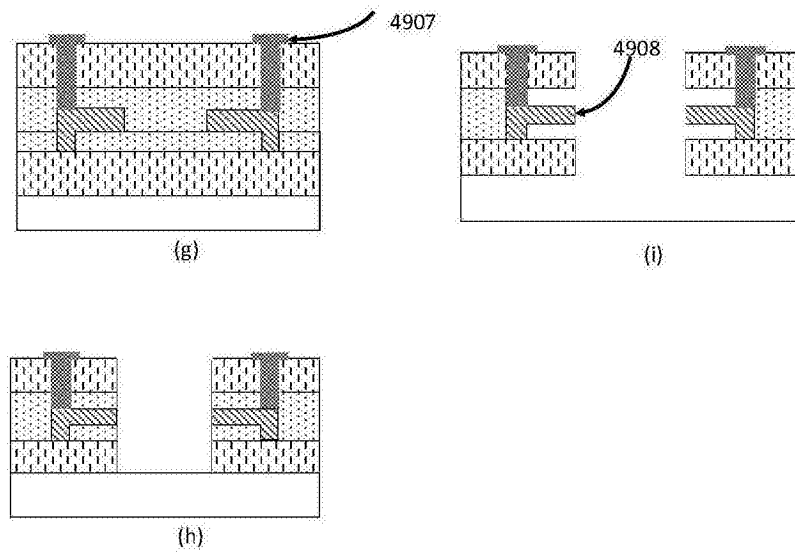


图49

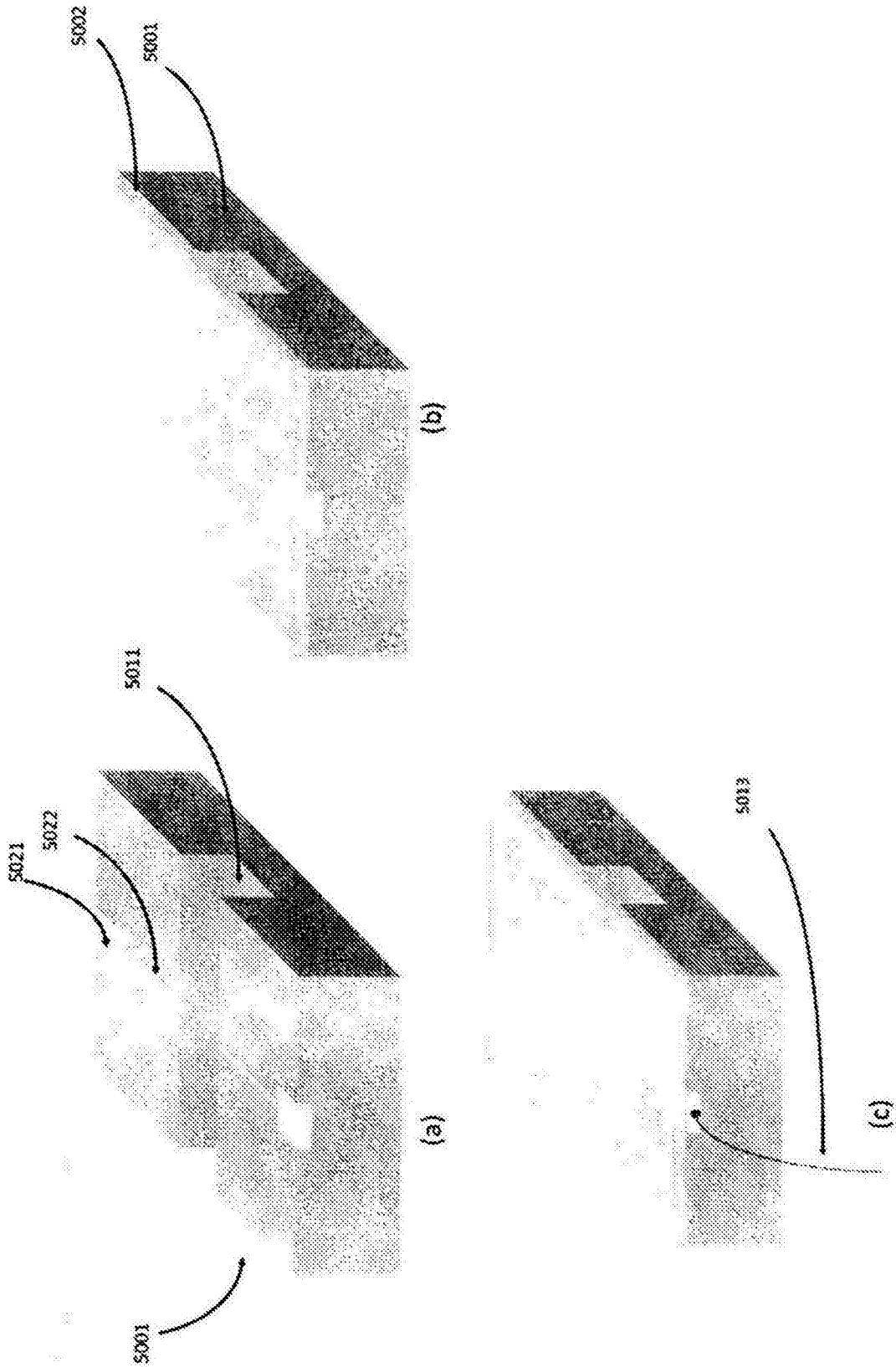


图50

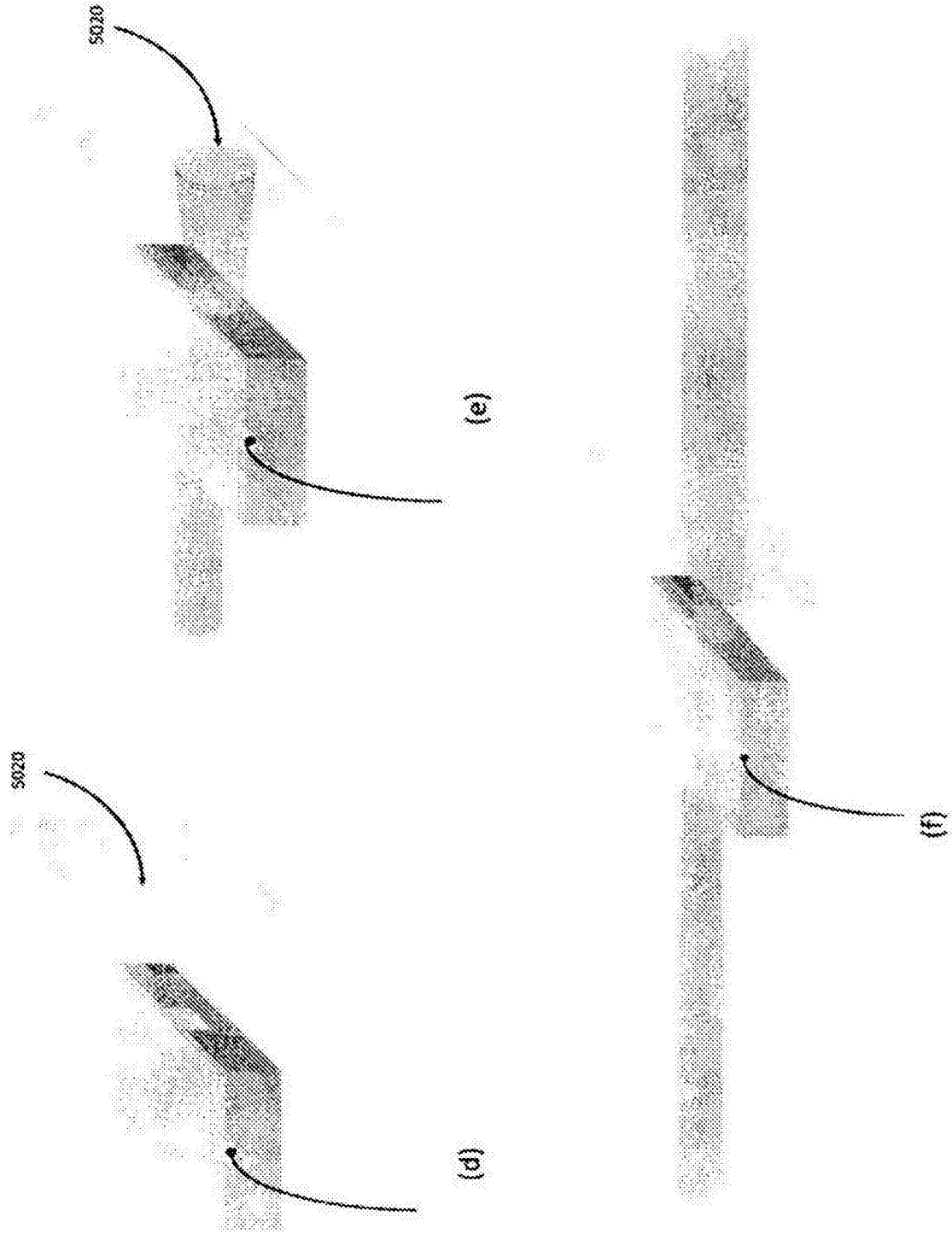


图50

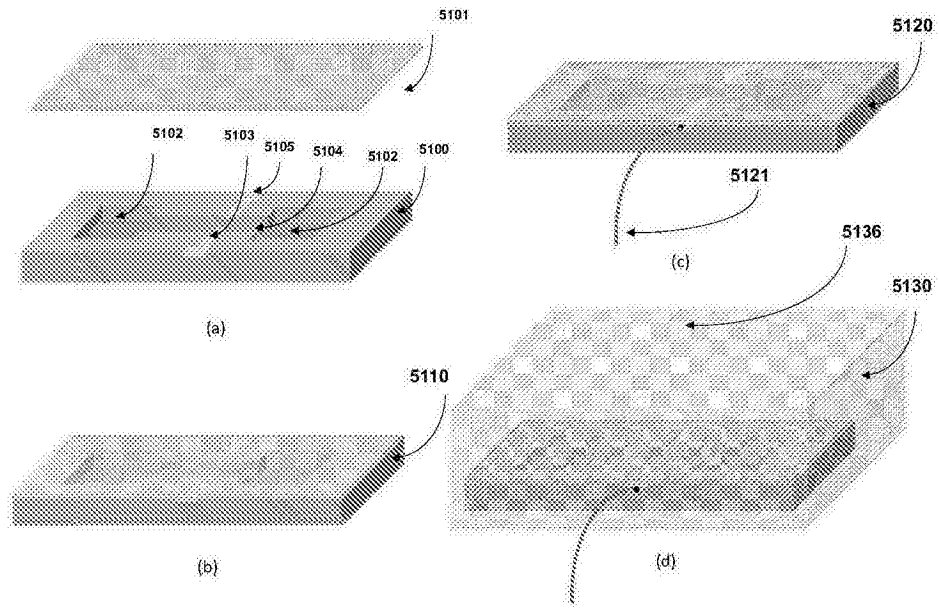


图51

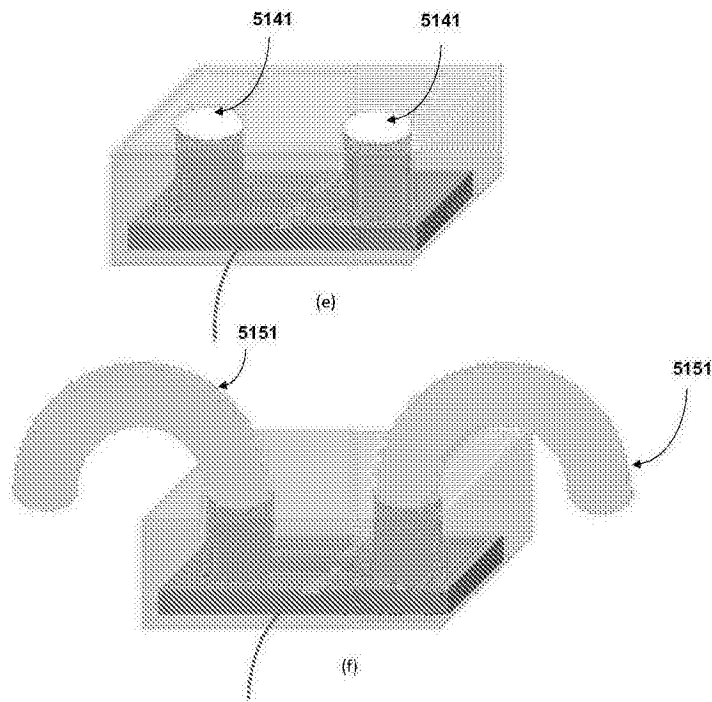


图51

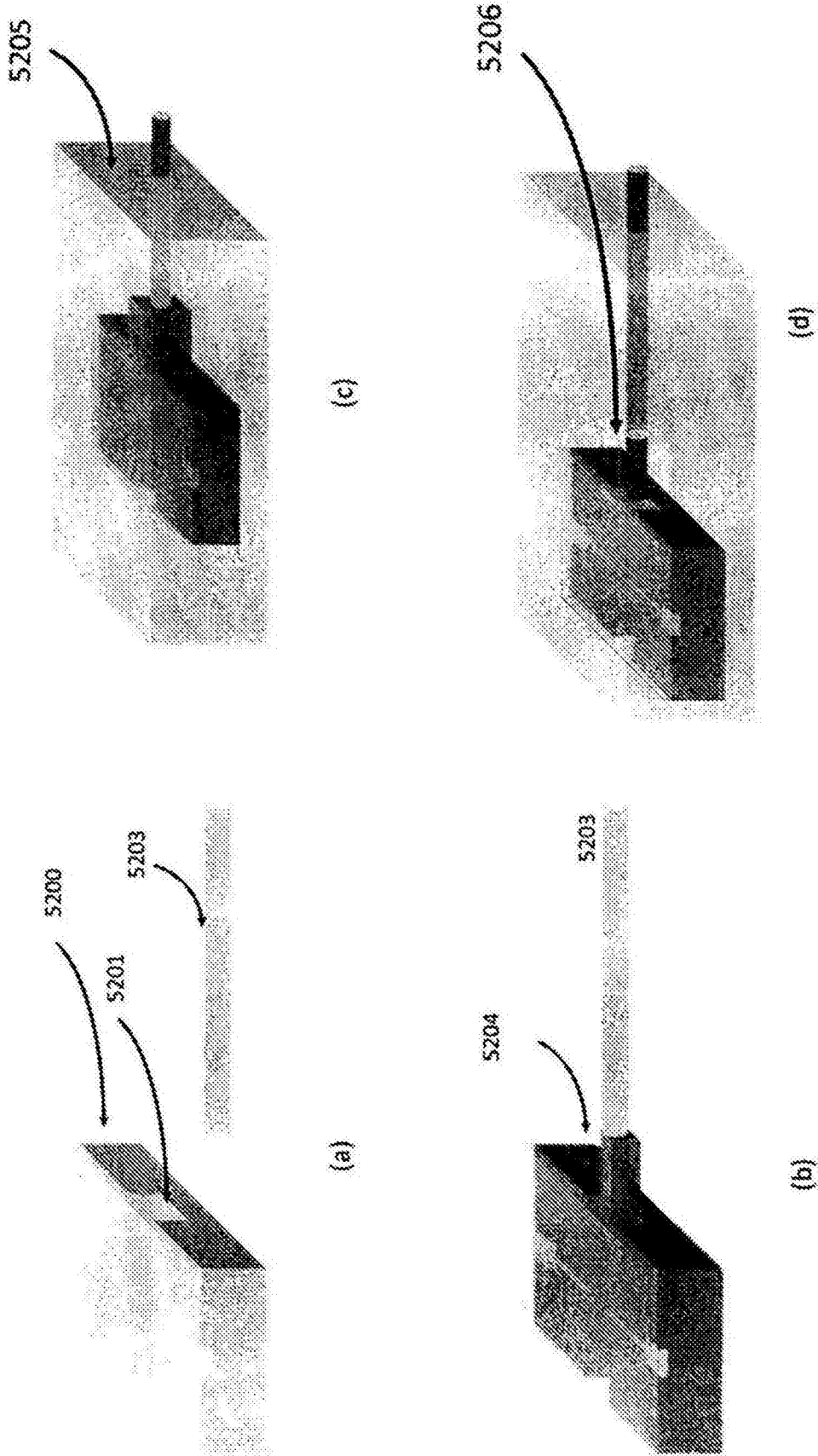


图52

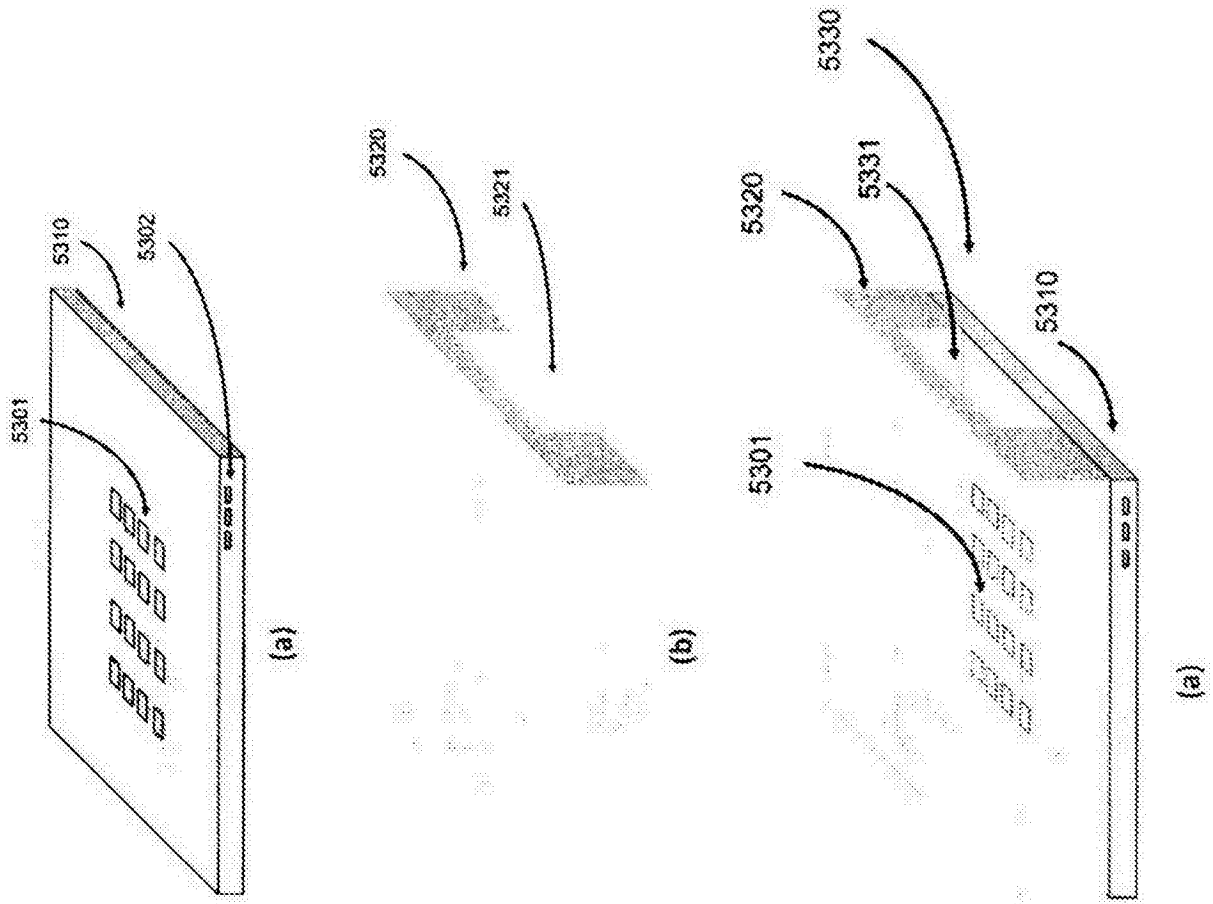


图53

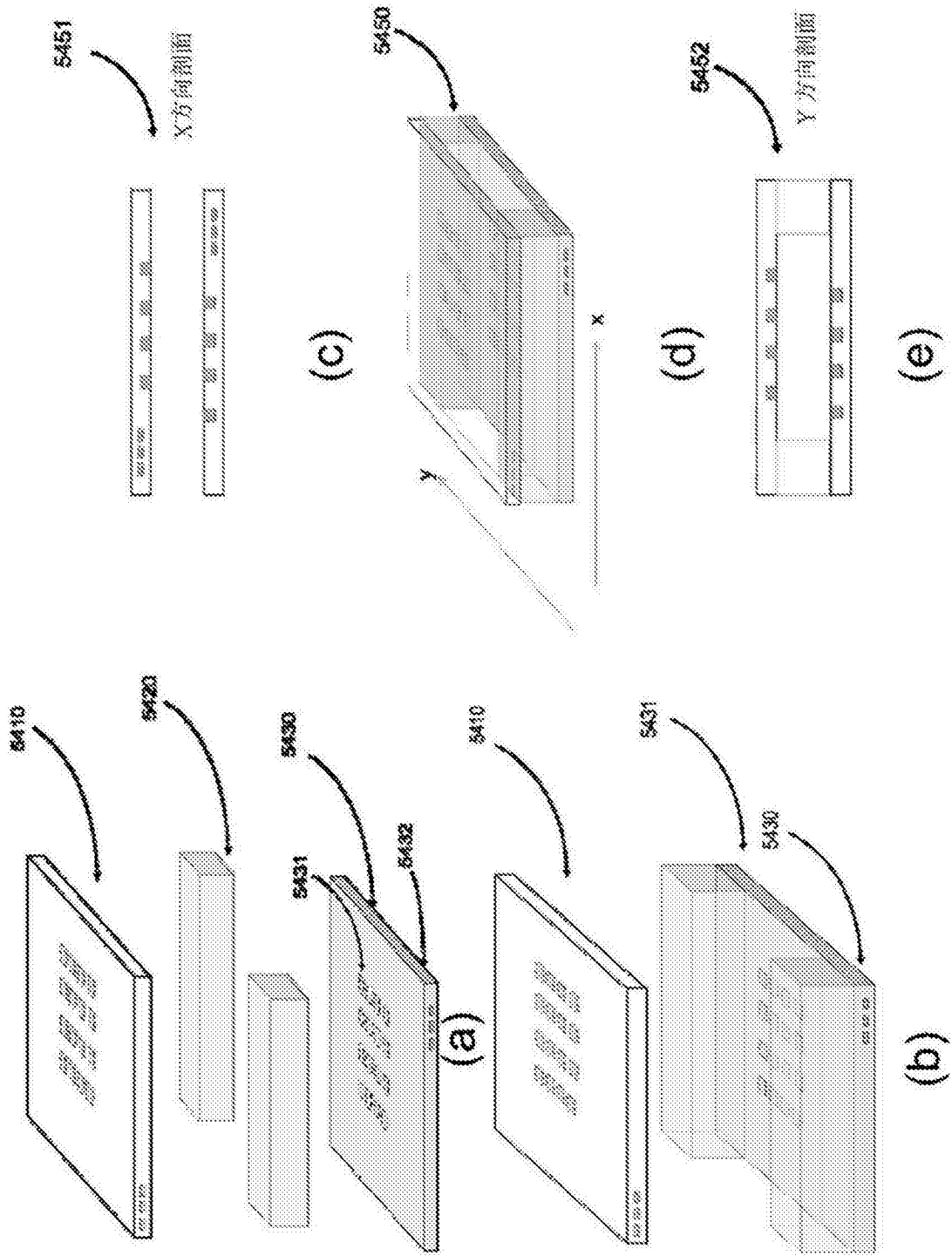


图54

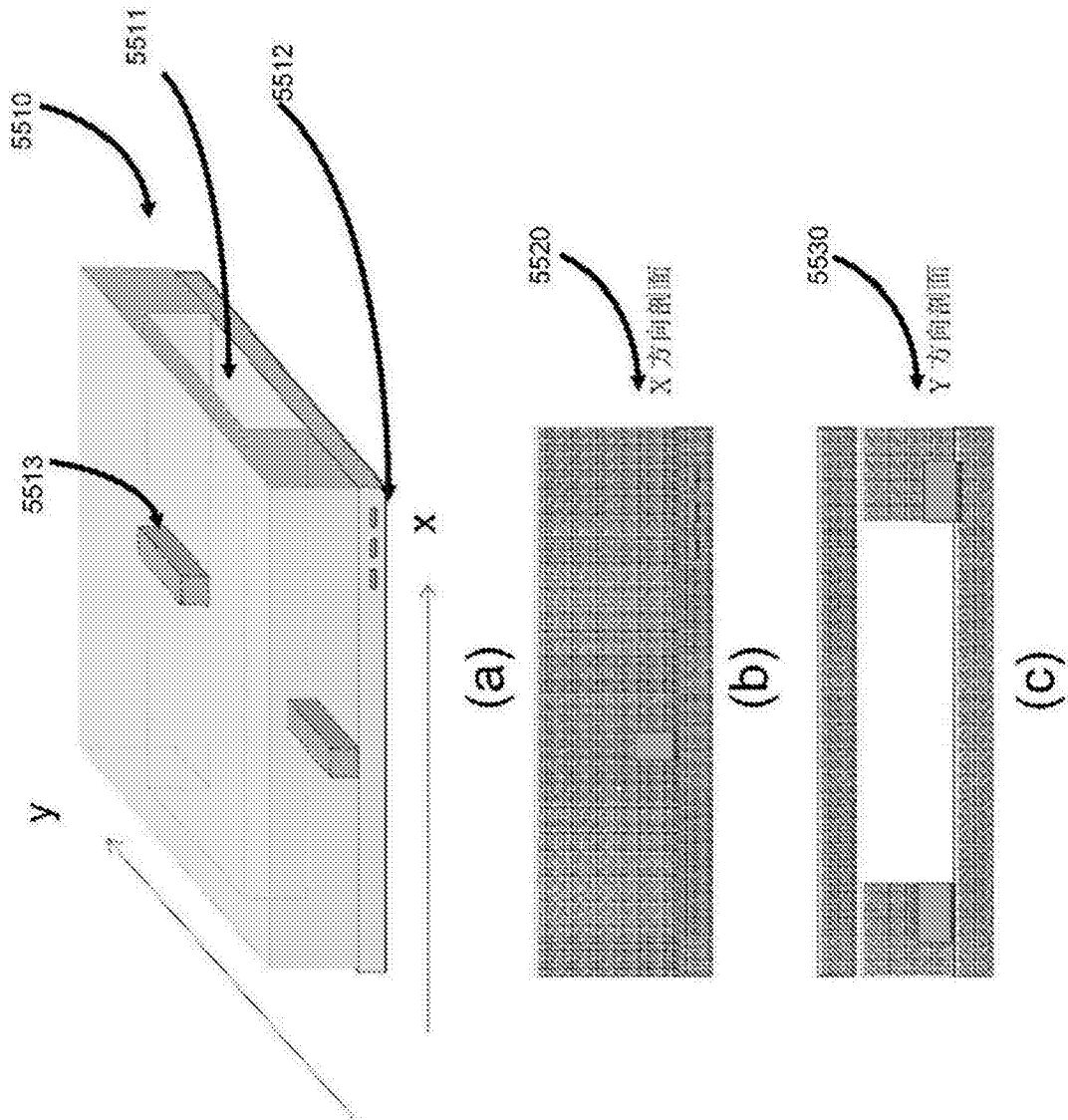


图55

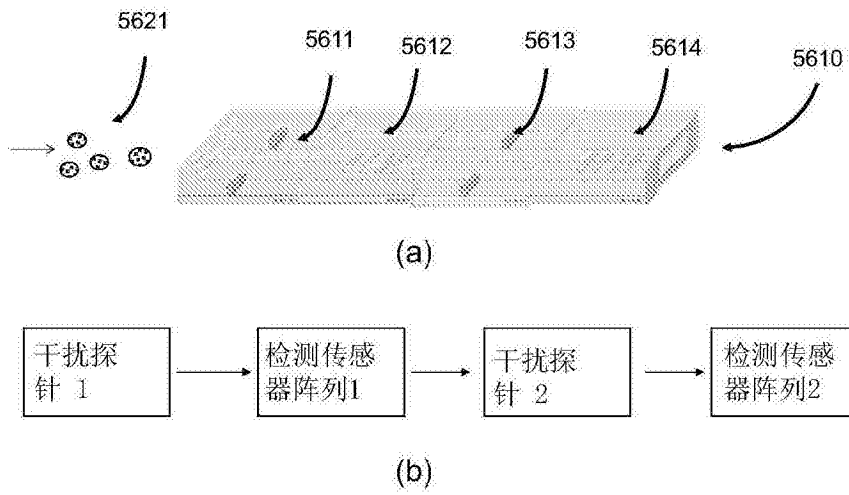


图56

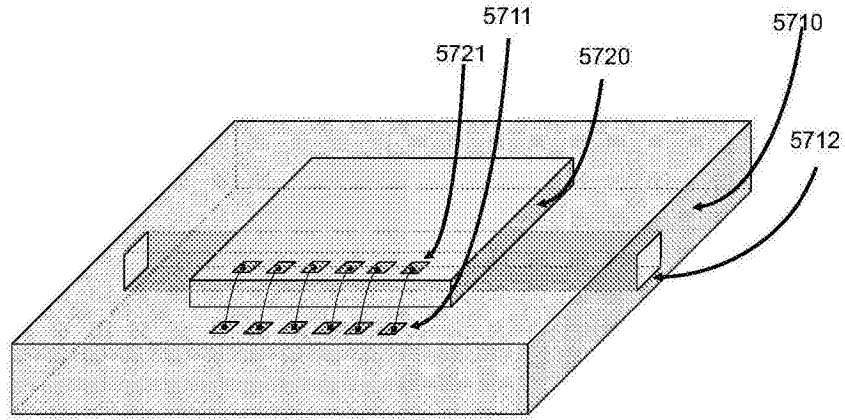


图57

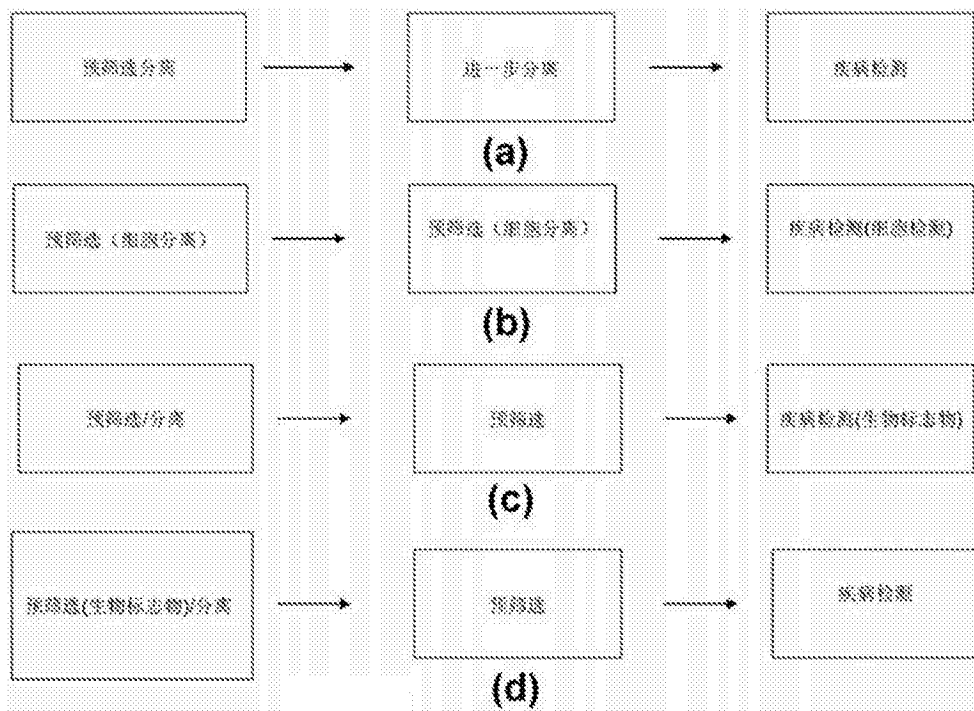


图58

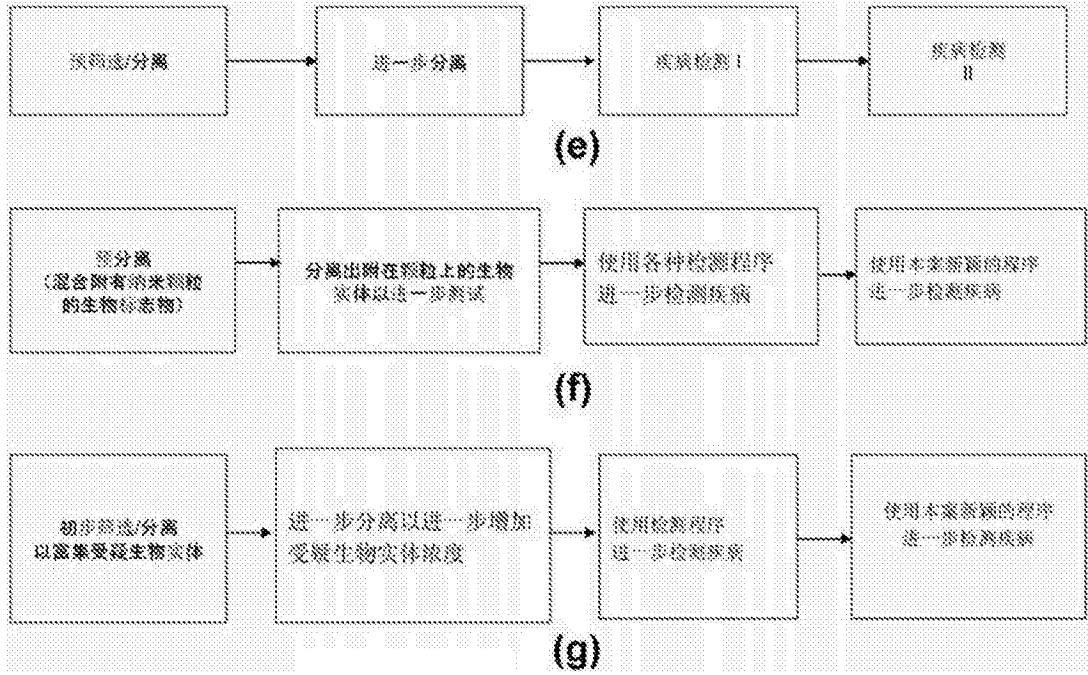


图58(续)

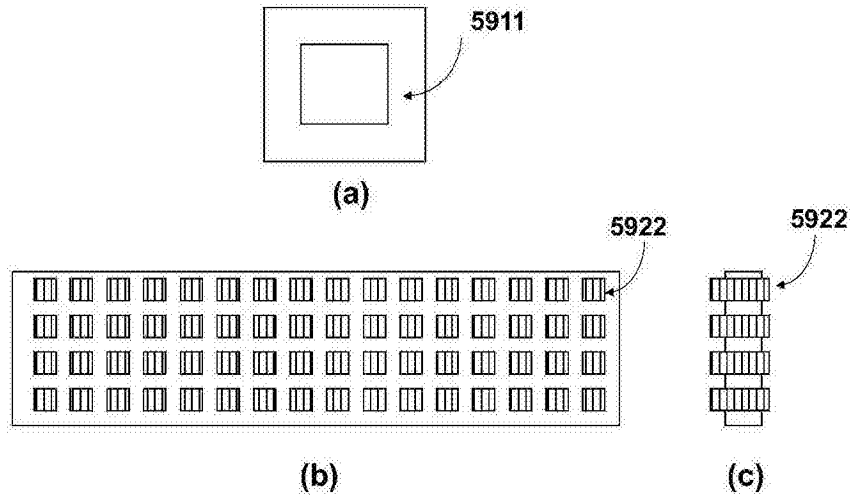


图59

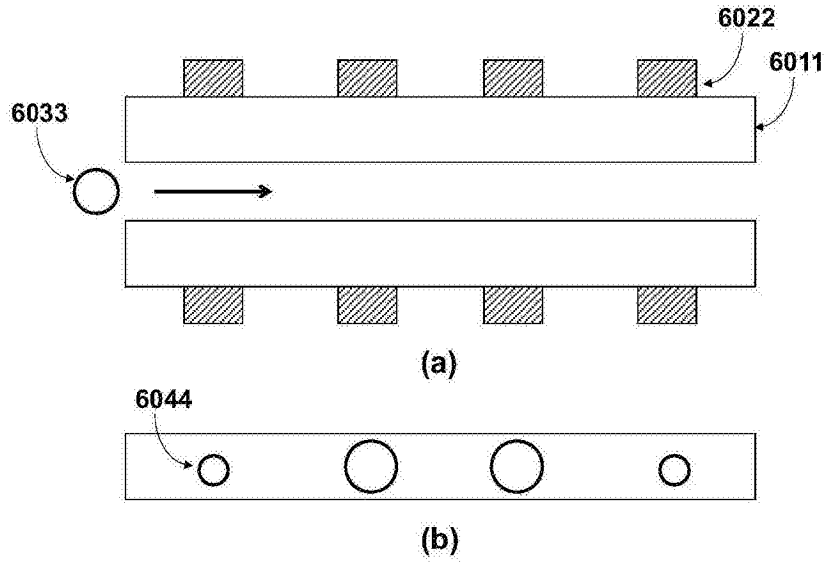


图60

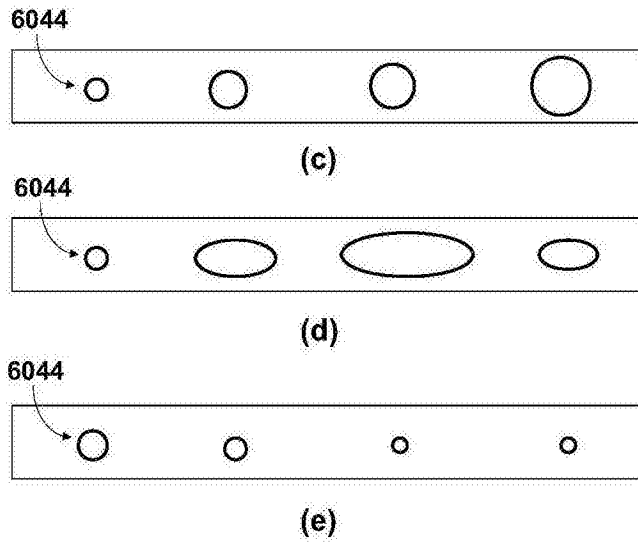


图60 (续)

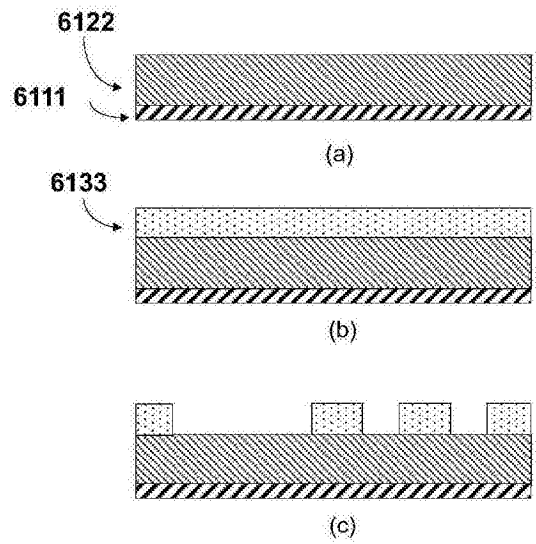


图61

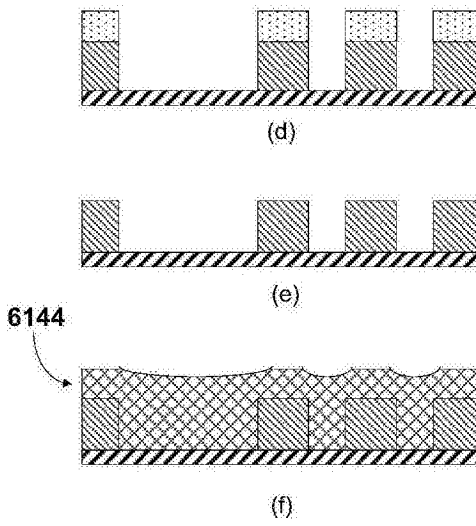


图61 (续)

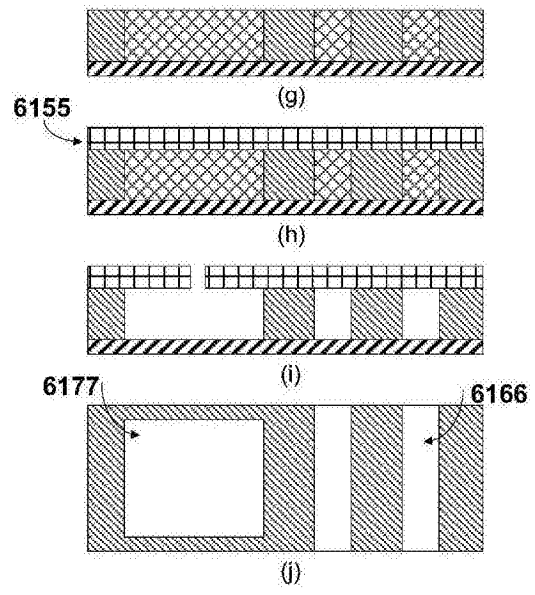


图61 (续)

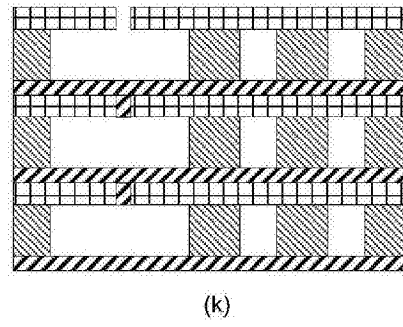


图61 (续)

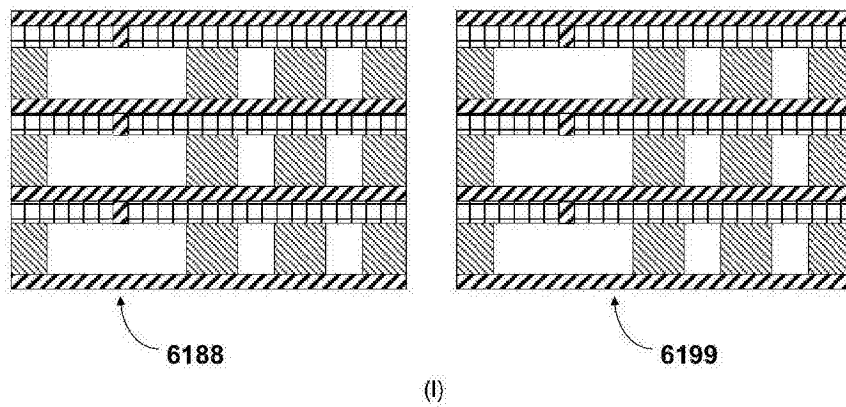


图61 (续)

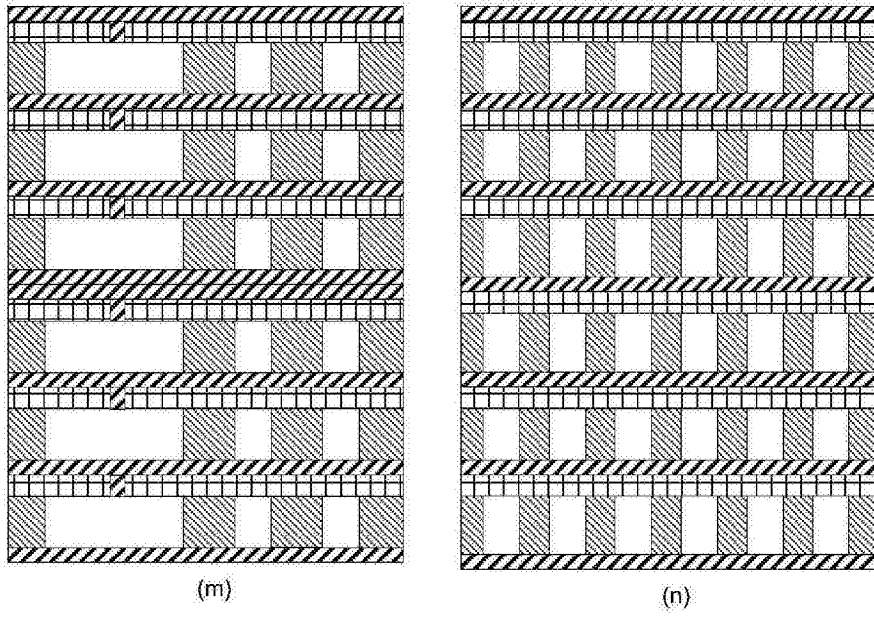


图61 (续)

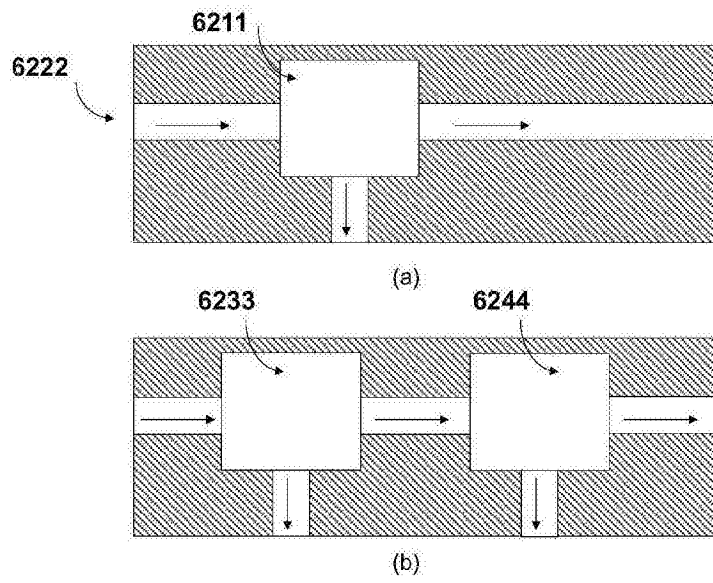


图62

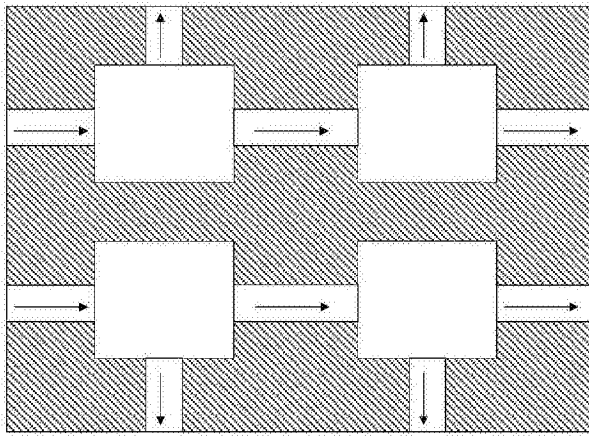


图63

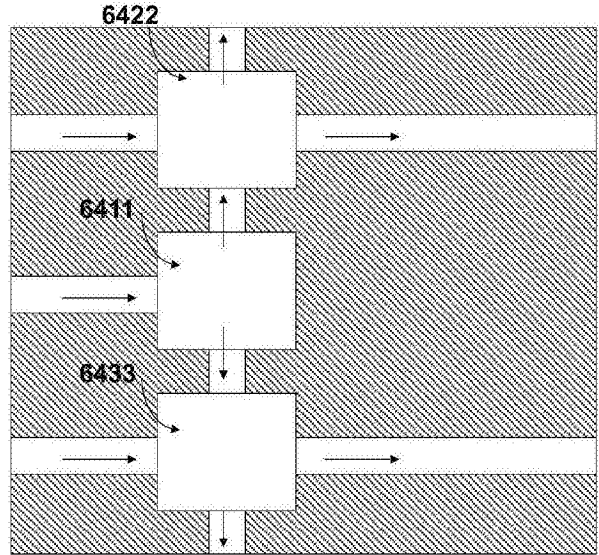
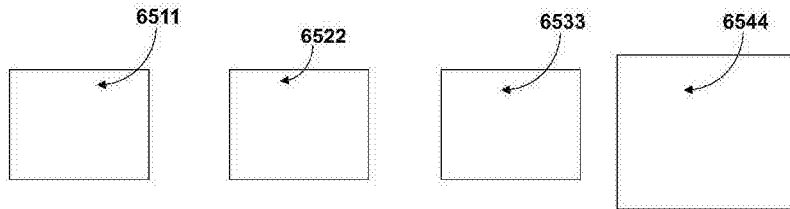
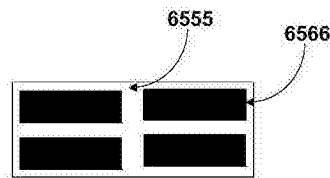


图64



(a)



(b)

图65

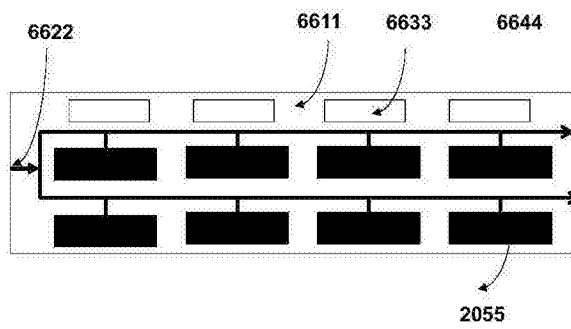


图66

专利名称(译)	改良的疾病检测仪		
公开(公告)号	<a href="#">CN105164530B</a>	公开(公告)日	2017-04-12
申请号	CN201480004048.8	申请日	2014-01-07
[标]申请(专利权)人(译)	安派科生物医学科技(丽水)有限公司		
申请(专利权)人(译)	安派科生物医学科技(丽水)有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	安派科生物医学科技(丽水)有限公司		
[标]发明人	俞昌 杜学东		
发明人	俞昌 杜学东		
IPC分类号	G01N33/53		
CPC分类号	G01N33/5091 B01L3/502761 B01L2200/0652 B01L2300/0645 B01L2300/0816 B01L2300/0864 B01L2300/0887		
代理人(译)	张华		
审查员(译)	黄晓丽		
优先权	61/749661 2013-01-07 US		
其他公开文献	CN105164530A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明涉及用于检测生物样品中疾病的微器件，包括输送系统和至少两个连接或整合至微器件的子单元，输送系统能够将生物样品输送到至少一个子单元，每个子单元能够检测生物样品的至少一种性质。本发明同时涉及使用微器件检测疾病的方法。

