



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104053398 A

(43) 申请公布日 2014. 09. 17

(21) 申请号 201280067628. 2

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 11. 21

A61B 5/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

G01N 33/53(2006. 01)

61/562, 308 2011. 11. 21 US

G01N 21/41(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 07. 21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/066405 2012. 11. 21

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/078421 EN 2013. 05. 30

(71) 申请人 加州理工学院

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 阿克塞尔·谢勒 塞缪尔·恩乔罗格

景清·黄

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 周靖 郑霞

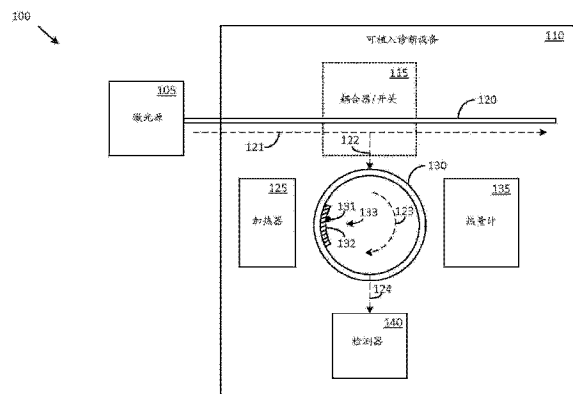
权利要求书4页 说明书13页 附图7页

(54) 发明名称

光谱振器诊断设备和使用方法

(57) 摘要

根据本公开内容的一种可植入诊断设备提供了许多益处,例如小巧的尺寸从而允许将该设备植入到活体对象内;由于引入了便宜的检测电路和使用了简便的IC制造技术而带来的低廉成本;由于加热从而允许在不丢弃设备时执行多个诊断测试的再次利用;以及允许同时和/或顺序执行诊断测试的配置,以用来并发检测或在不同的时间检测一个或多个相似或不相似的靶分子。



1. 一种由硅制造的诊断设备,所述诊断设备包括:
第一光谐振器,其包括位于结合部位的捕获试剂;
光波导,其配置为传导激光光束,并且配置为将所传导的激光光束的第一部分耦合到所述第一光谐振器;以及
第一检测器,其配置为 a) 检测当在所述结合部位没有结合反应存在时由所述第一光谐振器产生的第一谐振波长,以及 b) 检测当在所述第一结合部位出现结合反应时由经历折射率的变化时的所述第一光谐振器产生的第二谐振波长。
2. 如权利要求 1 所述的诊断设备,其中检测所述第一谐振波长包括在所述检测器中检测第一电流;以及检测所述第二谐振波长包括检测所述第一电流中的变化。
3. 如权利要求 1 或 2 中的任意一项所述的诊断设备,其中所述光波导是线性光波导,并且所述第一光谐振器是在所述线性光波导中包含一个或多个孔的线性纳米光束谐振器。
4. 如权利要求 1-3 中的任意一项所述的诊断设备,其中所述诊断设备被包装用于放置在生命体内部,所述放置包括将所述诊断设备放置在所述生命体的血流中或者放置在所述血流附近的组织中,以用于无需标签的诊断测试。
5. 如权利要求 1-4 中的任意一项所述的诊断设备,其中所述捕获试剂是被选来用于捕获第一分析物的适体,并且其中所述第二谐振波长正比于所述第一分析物的浓度从所述第一谐振波长漂移。
6. 如权利要求 2-5 中的任意一项所述的诊断设备,还包括:
加热元件,其配置为加热所述第一光谐振器的至少一部分。
7. 如权利要求 6 所述的诊断设备,其中所述线性光波导被至少部分地配置为作为所述加热元件操作。
8. 如权利要求 6-7 中的任意一项所述的诊断设备,还包括:
热量计,其用于测量所述第一结合部位的温度。
9. 如权利要求 8 所述的诊断设备,其中所述热量计是所述第一光谐振器的集成部分。
10. 如权利要求 8-9 中的任意一项所述的诊断设备,其中所述热量计采用热光测量。
11. 如权利要求 10 所述的诊断设备,其中所述热光测量提供下列信息中的至少一种:
a) 表面的温度指示;或者 b) 所述表面的化学性质。
12. 如权利要求 10-11 中的任意一项所述的诊断设备,其中所述热光测量是在各个方向上约束在小于 1 微米范围内的微热量度量测量。
13. 如权利要求 2-12 中的任意一项所述的诊断设备,还包括:
第二光谐振器,其包括第二结合部位,所述第二光谐振器被配置为接收通过所述光波导传导的所述激光光束的第二部分;以及
第二检测器,其配置为 a) 检测当没有结合反应出现在所述第二结合部位时由所述第二光谐振器产生的第三谐振波长,以及 b) 检测当结合反应出现在所述第二结合部位时经历折射率变化时的所述第二光谐振器产生的第四谐振波长。
14. 如权利要求 13 所述的诊断设备,其中所述第三谐振波长与所述第一谐振波长相同,而所述第四谐振波长与所述第二谐振波长相同。
15. 一种由硅制造的诊断设备,所述诊断设备包括:
光谐振器阵列,每个光谐振器包括免疫测定部位;

光波导,其配置为用来将相干光耦合到所述光谐振器阵列中的一个或多个光谐振器;以及

检测器阵列,其光学耦合到所述光谐振器阵列,所述检测器阵列中的每个检测器被配置为 a) 检测由相应光谐振器产生的第一谐振波长;以及 b) 检测由所述相应光谐振器在经历因至少一个分子结合到所述免疫测定部位而导致的折射率变化时所产生的第二谐振波长。

16. 如权利要求 15 所述的诊断设备,其中每个检测器产生响应于所述第一谐振波长的第一电流,以及响应于所述第二谐振波长的第二电流。

17. 如权利要求 15-16 中的任意一项所述的诊断设备,其中所述第一谐振波长被选择成实质上与参考波长重合,所述参考波长和通过所述光波导传导的激光光束关联。

18. 如权利要求 15-16 中的任意一项所述的诊断设备,其中所述第一谐振波长相对于参考波长偏移,所述参考波长和通过所述光波导传导的激光光束关联。

19. 如权利要求 15-18 中的任意一项所述的诊断设备,其中,当所述相应光谐振器经历折射率的所述变化时,所述第二电流实质上为零。

20. 如权利要求 15-19 中的任意一项所述的诊断设备,其中所述诊断设备被包装在基于硅的包装中,该基于硅的包装被配置用来放置于生命体内。

21. 如权利要求 15-20 中的任意一项所述的诊断设备,其中所述基于硅的包装包括:a) 硅基底;以及 b) 至少一个硅膜,所述光谐振器阵列至少部分通过使用光刻工艺被制造在所述硅膜中。

22. 如权利要求 15-21 中的任意一项所述的诊断设备,还包括:

捕获试剂,其被涂敷在所述至少一个硅构件的至少一部分上,以实现无需标签的诊断测试。

23. 如权利要求 16-22 中的任意一项所述的诊断设备,还包括:

多个加热元件,其被配置为加热所述光谐振器阵列中的各个光谐振器。

24. 如权利要求 23 所述的诊断设备,其中,所述加热被引导以非破坏性地再生所述免疫测定部位的至少一个,以用于执行其它诊断测试。

25. 如权利要求 23 所述的诊断设备,其中,所述加热被引导以获取指示在所测试的液体中的分子浓度的诊断数据。

26. 如权利要求 25 所述的诊断设备,其中所述所测试的液体是血液样本和所述血液样本中的靶蛋白的分子浓度。

27. 如权利要求 15-26 中的任意一项所述的诊断设备,其中所述光波导是线性光波导,并且所述光谐振器阵列包括所述线性光波导中的一系列孔。

28. 如权利要求 27 所述的诊断设备,其中所述线性光波导的至少一部分被配置为用来加热所述光谐振器阵列的一个或多个光谐振器的加热元件。

29. 一种使用诊断设备的方法,包括:

通过所述诊断设备的光波导传导激光光束;

将所述激光光束的第一部分耦合到放置在所述诊断设备中的第一光谐振器中,所述第一光谐振器包括免疫测定部位;

在耦合到所述第一光谐振器的第一光检测器中检测第一电流,所述第一电流指示响应

于所述激光光束的所述第一部分耦合到所述第一光谐振器中而由所述第一光谐振器产生的第一谐振频率；以及

在第一光检测器中检测第二电流，所述第二电流指示发生在所述免疫测定部位的免疫测定结合，所述免疫测定结合由在所述第一光谐振器中的折射率变化以及在所述第一谐振频率中的相应变化表征。

30. 如权利要求 29 所述的方法，还包括：

在通过所述诊断设备的光波传导所述激光光束之前，在室温下，在缓冲溶液中用靶蛋白培养第一光谐振器持续第一时间段；

用所述缓冲溶液冲洗所述第一光谐振器，以及；

干燥所述第一光谐振器。

31. 如权利要求 30 所述的方法，其中所述缓冲溶液是磷酸盐缓冲 (PBS) 溶液，并且所述第一时间段大约是 3 小时。

32. 如权利要求 30-31 中的任意一项所述的方法，还包括：

在检测到指示所述免疫测定结合的第二电流后，通过加热所述第一光谐振器来从所述免疫测定部位释放所述靶蛋白，来再生所述免疫测定部位，以用于新的诊断测试。

33. 如权利要求 29-32 中的任意一项所述的方法，其中发生在所述免疫测定部位的所述免疫测定结合被用于血液中的蛋白质的无需标签的检测。

34. 如权利要求 29-33 中的任意一项所述的方法，还包括：

在通过所述诊断设备的光波传导所述激光光束之前，通过添加至少一种单链靶 DNA 来功能化所述第一光谐振器。

35. 如权利要求 29-34 中的任意一项所述的方法，其中在所述第一光检测器中检测到所述第二电流指示样本 DNA 结合到所述靶 DNA 以形成双链 DNA。

36. 如权利要求 29-35 中的任意一项所述的方法，还包括：

加热所述第一光谐振器来加热双链 DNA 且使所述双链 DNA 变性，用于获取溶解曲线；以及

使用所述溶解曲线来评估所述双链 DNA 的两个或多于两个 DNA 分子之间的结合能量。

37. 如权利要求 29-35 中的任意一项所述的方法，还包括：

加热所述第一光谐振器用于以下目的中的至少一个目的：a) 移除一种或多种污染物；或 b) 使所述诊断设备随着时间的过去而出现的灵敏度降低最小化。

38. 如权利要求 29-35 中的任意一项所述的方法，还包括：

加热所述第一光谐振器，并且根据其来确定下面两项中的至少一项：a) 溶解曲线；或 b) 分子被从所述免疫测定部位释放时的温度。

39. 如权利要求 29-38 中的任意一项所述的方法，其中，所述分子被释放时的所述温度指示所述分子的身份。

40. 如权利要求 29-35 中的任意一项所述的方法，还包括：

执行一个或多个诊断测试之后，加热所述第一光谐振器一次或多次，以非破坏性地再生所述免疫测定部位。

41. 如权利要求 29-35 中的任意一项所述的方法，还包括：

将所述激光光束的第二部分耦合到位于所述诊断设备中的第二光谐振器中，所述第二

光谱谐振器配置为排除免疫测定结合；

加热所述第一光谱谐振器或所述第二光谱谐振器中的至少一个谐振器的一部分；

检测耦合到所述第二光谱谐振器的第二光检测器中的第三电流，所述第三电流指示响应于所述激光光束的所述第二部分耦合到所述第二光谱谐振器中而由所述第二光谱谐振器产生的第三谐振频率；以及

利用所述第一电流、所述第二电流和所述第三电流来分析发生在所述第一光谱谐振器的免疫测定部位的免疫测定结合。

42. 如权利要求 41 所述的方法，其中利用所述第一电流、所述第二电流和所述第三电流包括：将所述第一电流、所述第二电流和所述第三电流中的至少一个与所述第一电流、所述第二电流和所述第三电流中的另一个进行比较。

43. 如权利要求 29-42 中的任意一项所述的方法，还包括：

通过利用所述诊断设备的材料的热光漂移特性，确定所述第一光谱谐振器的表面的一部分的温度。

44. 如权利要求 29-43 中的任意一项所述的方法，其中所述材料是下列材料的至少一种：i) 具有第一导电性的透明材料；ii) GaAs；iii) InP；iv) GaN；v) InGaAsP；vi) InGaAsN；vii) InGaAlP；viii) InSnO(ITO)；或 ix) 上述材料的组合。

光谐振器诊断设备和使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求在 2011 年 11 月 21 日递交的题目为“光学询问微热量计 (Optically Interrogated Microcalorimeter)”的美国临时申请 61/562,308 的优先权,其在此其通过引用方式被引入。

技术领域

[0003] 本教导涉及可以被用于以生物分子结合 (binding) 检测分子的诊断设备。更具体地,本公开内容涉及光谐振器诊断设备和使用方法。

背景技术

[0004] 用于生物分子检测的现有技术通常需要不期望的昂贵、复杂和庞大的设备。使用此设备的技术的一个例子在参考文献 [1] 中被描述。人们期望解决现有技术的诊断技术和设备中的这些障碍。

发明内容

[0005] 根据本公开内容的第一方面,由硅制造的诊断设备包括:光谐振器、光波导、以及检测器。光谐振器具有位于结合部位的捕获试剂;光波导被配置为传导激光光束,以及用于将所传导的激光光束的第一部分耦合到所述光谐振器中。检测器被配置用来:a) 检测当在结合部位没有结合反应存在时由第一光谐振器产生的第一谐振波长;以及 b) 当在结合部位出现结合反应时,检测由经历的折射率变化时第一光谐振器产生的第二谐振波长。

[0006] 根据本公开内容的第二方面,由硅制造的诊断设备包括:光谐振器阵列、光波导、以及检测器阵列。光谐振器具有免疫测定部位;光波导被配置为将相干光耦合到光谐振器阵列中的每一个光谐振器中;以及检测器阵列中的每个检测器,每个检测器被光学地耦合到光谐振器阵列,并且被配置为:a) 检测由相应的光谐振器产生的第一谐振波长;以及 b) 检测由相应的光谐振器在至少一个分子结合到免疫测定部位而经历折射率变化时产生的第二谐振波长。

[0007] 根据本公开内容的第三方面,使用诊断设备的方法包括:通过诊断设备的光波导传导激光光束;将激光光束的至少一部分耦合到位于诊断设备的第一光谐振器中,第一光谐振器包括免疫测定部位;检测耦合到第一光谐振器中的第一光检测器的第一电流,第一电流指示响应于将激光光束的至少一部分耦合到第一光谐振器而由第一光谐振器产生的第一谐振频率;以及检测第一光检测器中的第二电流,第二电流指示免疫测定结合发生在免疫测定部位,该免疫测定结合由在第一光谐振器中的折射率的变化以及第一谐振频率的相应变化表征。

[0008] 本公开内容的更多方面体现在说明书、附图、以及本申请的权利要求中。

附图说明

[0009] 附图被并入并且组成该说明书的一部分,附图示例说明了本公开内容的一个或多个实施方式,并且与几个实施方式例子的描述一起用于解释本公开内容的原理和实现。附图中的组件不需要按比例绘制。相反,重点应放在清晰明白地图解示例多种原理。而且,在附图中,相同参考数字代表几个图形中的所有相应部分。

[0010] 图 1 显示了根据本公开内容的第一种实施方式的包括有可植入诊断设备的诊断系统。

[0011] 图 2 显示了根据本公开内容的第二种实施方式的可植入诊断设备。

[0012] 图 3 显示了关于图 2 所示的可植入设备的一些波长相关的操作方面。

[0013] 图 4 显示了作为时间函数的检测器功率图,其中的检测器是根据本公开内容的可植入诊断设备的一部分。

[0014] 图 5 显示了根据本公开内容的第三种实施方式的可植入诊断设备。

[0015] 图 6 显示了根据本公开内容的第四种实施方式的可植入诊断设备。

[0016] 图 7-9 显示了表征关于根据本公开内容的可植入诊断设备的热响应的多种参数的图形。

具体实施方式

[0017] 纵观本说明书,叙述实施方式和变化,是为了示例说明创造性构思的使用和实现。该示例说明内容应该被理解为创造性构思的呈现示例,而不是作为对在此所公开的构思的范围的限制。此外,一些单词和 / 或短语的使用应该在说明书的内容中理解,需要理解的是,在一些例子中,可选单词或短语可以被用来指示本质上相似的行为或元件。如这些用法的一个例子,应该理解的是:诸如结合部位或免疫测定部位的短语,通常是指在光绝缘体中的位置,其中放置结合试剂(在此泛指如捕获试剂或适体)是为了提供用于结合感兴趣的对象(在此泛指如分子、外来分子、靶分子、或蛋白质)的结合机制。这些词语的使用将被本领域的普通技术人员在宽泛的范围内理解,并且这些词语在本质上不应该被视为限制性或排他性的。还应该理解的是,词语“可植入”旨在表明诊断设备可以被植入到适当对象内。然而,并不排除可植入诊断设备的被配置和 / 或被用于对象外的多种应用中。例如,对应本公开内容的可植入诊断设备可以被用来执行测试(诸如利用手持仪器的分析测试),该测试发生在实验室中,其目的是为了分析流体或液体。

[0018] 在此描述的多种实施方式通常被诊断系统引导,其包括提供多项优点的诊断设备。这些优点的一些例子包括:允许在生命体内植入的小巧尺寸的设备;包括有低成本检测器设备的集成 / 紧凑包装;利用现有硅制造工序的制造技术;由于可控制的再生机制的可再使用性,该可再使用性允许不从植入位置(例如,人体)移除该设备而执行多次诊断测试;以及允许同时和 / 或顺序诊断测试执行的配置,以便于并发地或在不同时间检测一个或多个相似或不相似的靶分子。

[0019] 尤其是,根据本公开内容的诊断设备是由硅制造的可植入诊断设备,其包括一个或多个平板印刷定义的光学传感器和相关的一个或多个低成本的检测器和加热器。例如,可植入诊断设备可以被插入到动物或人类的血流中,并且为了获取结果,或为了重新生成诊断设辅助于多于一个实验时,可植入诊断设备可以被操作来执行无需标签的诊断测试,而不需要必须从动物或人类移除诊断设备。这些测试可以被执行,其比传统免疫测定和

ELISA 方法显著地具有更高的灵敏度。可植入诊断设备的这些特征以及其它特征将在下文利用多个附图来进一步详细描述。

[0020] 首先关注图 1, 图 1 示出了根据本公开内容的第一个实施方式的包括可植入诊断设备 110 的诊断系统 100。可植入诊断设备 110 包括用于传导激光光束的光波导 120, 所述激光光束通过诸如激光线 105 的相干光, 被注入到可植入诊断设备 110。尽管可植入诊断设备 110 可以被植入到人类或动物的血流中, 但是激光线 105 通常被放置在动物或人类的外面。然而, 在一些实施方式中, 激光线 105 可以被配置为插入到人类或动物中, 可以作为同时装有激光线 105 和可植入诊断设备 110 的集成包装; 或者可以作为装有激光线 105 的独立的第一包装且装有可植入诊断设备 110 的第二包装耦合到第一包装。

[0021] 由激光线 105 注入到光波导 120 中的一部分相干光束, 从主光线光束路径 121 偏离为耦合到光谱谐振器 130 中的通过辅助光线光束路径 122 的辅助光线光束。该偏离能以多种方式执行。例如, 在第一种实现方式中, 耦合器 / 开关 115 是接通 (tap into) 到主光线光束路径 121, 以接入部分光线光束的耦合器。在第二种实现方式中, 耦合器 / 开关 115 是将所有或部分相干光束从主光线光束路径 121 偏离到辅助光线光束路径 122 的光学开关。光学耦合器和光学开关是本领域的公知常识, 并且在此不会详细描述, 其目的是为了分散本公开内容的主要关注点。

[0022] 由辅助光线光束路径 122 传导的相干光束被耦合到光谱谐振器 130 中, 在光谱谐振器 130 中其光束是循环的 (如箭头 123 所示), 以便于产生谐振波长。光谱谐振器 130 在图 1 中示出为循环谐振器, 但是应该理解的是, 光谱谐振器 130 可以在不同方式中实现, 包括具有非循环结构的谐振器中实现。

[0023] 被耦合到光谱谐振器 130 的辅助光线光束路径 122, 被引导到光谱谐振腔中, 例如, 现有技术中公知的“耳语廊 (whispering gallery)”结构 (未示出)。通常, 当宽的光谱光线被引入到光谱谐振腔中时, 只有特定波长 (在此指谐振波长), 由于相长干涉 (constructive interference) 的结果, 在光谱谐振腔内被强化。谐振波长在光谱谐振腔中的波导构造中的光路径长度 (例如, 耳语廊中的传导路径的长度) 的基础上确定。更具体地, 基于被配置为与自身谐振波长的半波长成整数倍的波长一致的光路径长度来确定谐振波长。

[0024] 在本公开内容中, 光谱谐振器 130 规定了至少两种谐振波长。第一谐振波长由光谱谐振器 130 的第一光学特性确定, 具体地, 根据第一光信号路径长度、吸收参数、和 / 或光信号路径长度的第一折射率来确定第一谐振波长。这些参数中的一个或多个参数在部分地由结合部位 133 定义。结合部位 133, 其位于光谱谐振器 130 的光谱谐振腔的内部表面上, 包括捕获试剂 132 (例如, 抗体)。捕获试剂 132 可选地位于内部表面, 所采用的方式是为了便于外来分子 131 (在此可选地指“靶”分子) 不能结合到捕获试剂 132。外来分子 131 可以是在人类血流中流动的靶分子 (其中, 靶分子是诊断测试中特别感兴趣的分子)。关于该主题的更多细节将在下文件提供。

[0025] 当没有外来分子 131 被结合在结合部位 133 上出现的捕获试剂 132 上时, 第一谐振波长被定义。

[0026] 相反的, 当外来分子 131 出现在结合部位 133 时, 第二谐振波长被定义。结合部位 133 处外来分子 131 的出现, 修改了第一光信号路径的折射率, 因此将第一谐振波长更换到第二谐振波长。

[0027] 从第一谐振波长变换到第二谐振波长提供了外来分子 131 出现在结合部位 133 的指示。换句话说,可植入诊断设备 110 利用谐振波长的变换来检测生物分子结合的发生。这种面向波长的检测过程不仅仅提供了可植入诊断设备 110 的高检测灵敏度,还提供了额外优势。例如,根据本公开内容的可植入诊断设备 110 可以被用作可再次使用的、实时或接近实时的无需标签的生物分子检测(例如,毫秒间隔)。

[0028] 可植入诊断设备 110 还包括检测器 140,相对于昂贵、复杂以及大体积的现有技术中的检测设备,该检测器 140 可以在包括光谐振器 130 的相同包装内部的硅上制造,因此提供许多优点,诸如小巧的尺寸、低成本、以及高检测灵敏度。

[0029] 检测器 140 基本上是光电转换器(O/E 转换器),其接受由光谐振器 130 外面提供的光线,并且产生电信号,也就是以检测器电流的形式。更具体地,检测器 140 产生第一电信号(即第一检测器电流),以响应由光谐振器 130 提供的在第一谐振波长的光线,以及产生第二电信号(即第二检测器电流),以响应由光谐振器 130 提供的在第二谐振波长的光线。

[0030] 除了并入的检测器 140,在一些实施方式中,可植入诊断设备 110 并入了加热器 125 和热量计 135。加热器 125 被用于加热光谐振器 130,并且更具体的在一些例子中,加热器 125 被用于加热安放结合部位 133 的光谐振器 130 的至少一部分。加热可以因为多种原因被执行。例如,当外来分子 131 在结合部位 133 被结合到捕获试剂 132 时,可以执行加热以检测和记录外来分子的热响应,和/或可以执行加热以从捕获试剂 132 释放外来分子 131,以便作为后续诊断测试的一部分使结合部位 133 准备容纳另一个外来分子 131(相同类型或不同类型)。

[0031] 当用于记录热响应时,检测器 140 通过与多种谐振波长对应的多种电信号(例如,检测器电流)来提供数据。数据可以被绘制为谐振漂移对时间的斜率。因为斜率随所谓的抗原浓度增长,所以标准曲线可以被编制成(compile)校准时间上的抗原浓度。然后,根据检测器 140 中产生的一个或多个电信号,可以使用标准曲线识别未知的浓度值。

[0032] 如上文所指出的,检测器 140 提供了多种优点,例如,与现有技术中被外部放置的测试设备相比较的低成本而言,以及由于集成到临近于光谐振器 130 的可植入包装中,相对于其提高的效率和性能而言。

[0033] 当检测器 140 被用来产生多种信号,由此简化了上文描述的图形的绘制时,热量计 135 可以被用于测量光谐振器 130 的温度,或更具体的,在一些例子中,热量计 135 可以测量结合部位 133 的温度。将热量计 135 集成在可植入诊断设备 110 内部提供了多种优点,例如,相对于现有技术中外置的热量计而言,其成本较低,以及由于在临近于光谐振器 130 放置而导致的提高的效率和性能而言。然而,需要理解的是,在一些实现方式中,热量计 135 可能不将其整体都包括在可植入诊断设备 110 中,而是可以相反地被放置在可植入诊断设备 110 的外部。例如,温度传感器可以被放置在可植入诊断设备 110 的内部,而读出单元可以被放置在可植入诊断设备 110 的外部(也可以相关地指出,图 1 没有显示出连接性元件和接入元件,诸如金属导轨、导线、插脚、连接器,以便避免模糊本公开内容的主要关注点)。

[0034] 现在关注图 2,图 2 显示了根据本公开内容的第二种实施方式的可植入诊断设备 210。相比于图 1 中的并入了单个光谐振器 130 的可植入诊断设备 110,可植入诊断设备 210 并入了光谐振器阵列。

[0035] 在第一示例实现方式中,光谐振器阵列中的每一个谐振器实质上类似于图 1 的光谐振器 130。两种实施方式中的其它元件(检测器、加热器、以及热量计)实质上也是类似的。尽管只是显示了两个光谐振器电路,应该理解的是该光谐振器阵列可以包括有数目为“N”(N>2)的光谐振器,如由从“a”到“n”的后缀表示的多个标记。

[0036] 在第二种示例实现方式中,该光谐振器阵列中的至少一个谐振器不包括具有用于捕获外来分子的捕获试剂的结合部位。如果单个光谐振器以这种方式配置,那么这个单个光谐振器可以被作为“参考”光谐振器使用,可以用于多种测试目的。

[0037] 例如,在一个应用中,在“参考”检测器(与没有结合部位的参考光谐振器关联的检测器)中产生的“参考”电流被用于分析一个或多个电流,这些电流由一个或多个其中提供了结合部位的其它的光谐振器检测。

[0038] 换句话说,参考电流,其对应于参考光谐振器中的第一谐振波长(由于缺少结合部位),可以被比作为:当没有结合反应出现时,第一光谐振器中产生的第一电流(即对应于第一谐振波长)。例如,这种比对可以作为校准过程的一部分被执行。接着,当结合反应发生在第一光谐振器中时,第二电流在第一光谐振器中产生(如上文所描述)。第一光谐振器中的第一电流和第二电流之间的差值,可以被比作为第一光谐振器中的第二电流和参考电流(参考光谐振器中的)之间的差值。如同能被理解的是,如果第一光谐振器被很好地校准,那么这两个结果将是等同的。参考电流和其它光谐振器中产生的其它电流之间的其它类似比对,可以被用于不同的校准目的和/或测量目的。

[0039] 图 3 显示了一些关于图 2 中所示的可植入诊断设备 210 的波长相关操作方面。光谐振器阵列 300 可以被使用为执行多种类型的诊断测试,诸如单独诊断测试、并发测试、连续测试等,这些将在下文中进一步详细描述。

[0040] 在第一示例测试过程中,耦合器/开关 115a-115n 中的每一个都是引导光线各个部分的耦合器,其中该光线来自于由光波导 120 传导的激光光束(未显示)。光线的各个部分被耦合到各个光谐振器 130a-130n 中,并且产生由各个检测器 140a-140n 检测的第一谐振波长或第二谐振波长。正如上文所解释的,当没有结合发生在各自的结合部位 133a-133n 时,第一谐振波长产生;而当在各自的结合部位 133a-133n 检测到结合时,第二谐振波长产生。正如可以理解的是,在该示例测试过程中,当单个结合发生在光谐振器阵列 300 中时,检测器 140a-140n 之中的一个检测器指示该结合事件。另一方面,检测器 140a-140n 中的两个或多于两个检测器指示了光谐振器 130a-130n 中的两个或多于两个谐振器有结合发生。这种配置允许关于一个特定外来分子引导的并发测试模式,由此,从检测器 140a-140n 获取的多个测试结果,可以相互比较以获取一个特定外来分子的统计数据。并发测试模式也可以被用于为许多外来分子获取独立诊断测试结果。在并发测试模式的这种变化中,每个结合部位 133a-133n 与不同的捕获试剂单独作用,该捕获试剂被选择用于唯一地结合相应的外来分子。

[0041] 在第二示例测试过程中,耦合器/开关 115a-115n 中的每一个都是光开关。开关中的一个被激活,以便偏离所有光线或光线的一部分,其中光线来自于通过光波导 120 传导的激光光束。在图 2 所示的示例配置中,光开关 115c 被激活(“导通”状态),而所有剩下的开关是非激活的(“关闭”状态)。通过光开关 115c 偏离的光线被耦合到光谐振器 130c 中,其中第一谐振波长或第二谐振波长基于靶分子存在于或不存在于结合部位 133c 来产

生。检测器 140c 检测产生的第一谐振波长或第二谐振波长,由此分别提供光谱振器 130c 内部的结合事件指示或不存在结合事件的指示。

[0042] 在上文所描述的第二示例测试过程中,光开关 115c 可以可选地操作,因为只想要光谱振器 130c 的诊断测试结果。在不同的过程中,光开关 115a-115n(或光开关 115a-115n 的子集)中的每个可以顺序操作,以从光谱振器 130a-130n 之间的多个光谱振器中获取诊断测试结果。顺序操作可以符合特定模式,或可以用随机模式执行并且提供面向时间的诊断测试。

[0043] 下一步关注放在图 4 所示的多种波长相关的图形。这些波长相关的图形示出了第一示例操作方法,其中光谱振器 130a-130n 被配置用于操作偏移谐振波长,其是关于对应通过光波导 120 传导的激光光束的波长的参考波长 312 的偏移谐振波长(可以相关地指出:词语“偏移”在此可以指诸如“漂移的”或“失谐的”的可选词语)。

[0044] 具体地,波长相关的图形 310 显示了偏移谐振波长 311,其是对于参考波长 312“蓝向漂移”的。偏移谐振波长 311,如同在特定操作方法中所用的,代表了结合部位 133a 的不存在结合事件(或者因为光线不能通过光谱振器 130a 被引导,或即使引导光线出现在光谱振器 130a 中,结合也没有发生)。

[0045] 相比于波长相关的图表 310,波长相关的图表 320 不仅仅显示了偏移波长 321(虚线形式),也显示了第二波长 322。偏移波长 321 提供了与偏移波长 311 相同的表示。然而,由于光谱振器 130c 内部发生的结合事件的直接结果,第二波长 322 提供了偏移波长 311 从偏移波长 321 位置漂移的指示。

[0046] 波长漂移特征可以用不同方式实现。在第一种实现方式中,可以设计波长漂移,以使第二波长 322 和参考波长 312 重合。在第二种实现方式中,波长的变化可以设计成使得第二波长 322 与参考波长 312 不重合。

[0047] 此外,根据测试性质,在一个示例中,波长的漂移范围自身不一定同发生变化的事实一样重要,所述变化的事实发出信号表示结合事件正在发生或在检测前已经发生。在这种情况下,波长漂移可以被解释为二进制波长漂移。然而,在另一种情况下,波长漂移实质上不是二进制的,并且波长漂移的变化量被用作靶分子浓度的比例指示器(即在例如血液的解决方案中)。

[0048] 在第二种示例操作方法中,光谱振器 130a-130n 中的每个都被配置为:当没有结合出现时,具有和参考波长 312 重合的第一谐振波长。当结合事件发生在光谱振器 130a-130n 的任意一项或多个中时,第一谐振波长漂移到离开参考波长 312 的第二谐振波长。如上文所述,波长的漂移源于一个或多个外来分子结合到结合部位,并且随后更改特定光谱振器内部的光信号路径的折射率。在此,同样取决于测试性质,在一个示例中,波长漂移范围自身不一定同发生变化的事实一样重要,所述变化的事实发出信号表示结合事件正在发生或在检测前已经发生。然而,在另一种情况下,波长漂移的范围被用作所测试的溶液(例如血液)中的靶分子浓度的直接比例指示器。

[0049] 在第三种示例操作方法中,每个光谱振器 130a-130n 都被配置为:在没有结合出现时,具有与参考波长 312 重合的第一谐振波长。当结合事件发生在的任意一项或多个光谱振器 130a-130n 中时,第一谐振波长被修改到一个点,其中在相应的检测器中没有输出信号可以获得。该修改可以用多种方式执行,例如,诸如把第一谐振波长漂移到不能被相应

检测器检测到的波长,或者漂移到引起光谐振器停止谐振的波长。

[0050] 上文描述的这三种示例操作方法中的任意一项方法,都至少可以用两种可选方式实现。

[0051] 在第一种实现方式中,其可以被解释为构造并发数据收集过程,每个耦合器/开关 115a-115n(无论是作为耦合器实现还是作为光开关实现)被激活,以便将来自光波导 120 中的全部光线或部分光线,偏离到两个或多于两个光谐振器 130a-130n。检测器 140a-140n 中的相应检测器提供结合事件在两个或多于两个光谐振器 130a-130n 中发生(或不发生)的数据指示。该数据可以被顺序获取或并发获取。

[0052] 在第二种实现方式中,其可以被视为构造轮询数据收集过程,只有耦合器/开关 115a-115n 中的一个(在该实施方式中,被实现为光开关)被激活,以便将来自光波导 120 中的全部光线或部分光线,偏离到光谐振器 130a-130n 之中的一个特定光谐振器。相应检测器提供结合事件在特定光谐振器中发生或不发生的数据指示。随后,耦合器/开关 115a-115n 中的另一个被激活,并且为另一个光谐振器获取数据。然后,该轮询过程能被继续用于剩余的全部光谐振器,或用于剩余的光谐振器中的一些光谐振器。

[0053] 例如,上文描述的这两种实现方式的任意一种都可以在时间上的多个时刻上执行,以获取一个时间段内的测试结果。

[0054] 图 4 显示了检测器(检测器 140a-140n 中的任意一项)中产生的功率图形,其是作为由相应光谐振器(光谐振器 130a-130n 中的任意一项)提供的光输入结果的时间函数。检测功率中的变化提供了结合事件的指示。

[0055] 目前将详细描述根据本公开内容的可植入诊断设备的结构、制造、以及准备。在优选实施方式中,可植入诊断设备被制造为包括有至少一个设备的可植入模块,该设备使用集成电路(IC)制造技术制造,集成电路(IC)制造技术并入了例如用于制造微米电路的平版印刷和光束/电子束打印的技术。

[0056] 例如,每个光谐振器可以通过蚀刻环形或纳米光束谐振模式通过由硅氧化物支持层支持的薄的硅膜,来被平版印刷地构造在 IC 内部。另外的元件,诸如检测器、加热器、以及热量计,可以在一个或多个硅支持层上或在其它层上被制造;或利用光谐振器的几何形状。然后,提供金属连接,诸如互连导轨、外部接入插脚、接地电路和电力电路等。

[0057] 例如,光谐振器可以和多种捕获试剂发生作用,以使得无需标签的分析物检测。为了检测促凝剂,诸如凝血酶,已经开发了化学稳定的适体化学剂。光谐振器通过热辅助涂层过程可以和这些适体发生作用。在这些过程中,双(三甲基硅基)乙酰胺(BSA)或聚四氟乙烯(PTEE)被首先沉积在可植入诊断设备的硅氧化物表面上。该沉淀过程之后跟随着光谐振器的局部加热过程,在这期间,BSA 被从谐振器中局部地去除,但是 BSA 仍然保持在硅氧化物表面的剩余部分。最终,二氧化物表面用凝血酶结合适体涂覆,其仅仅沉积在之前加热的 BSA 被移除的谐振器中。

[0058] DNA 固定程序可以通过利用氨基组作用在光谐振器中来实现,所述氨基组利用间隔臂(spacer arm)(C6)连接在凝血酶结合适体(5'-NH₂-C₆-GGTTGGTGTGGTTGG-3')和聚(dT)15 的 5' 末端。使用用于适体结合事件的实验室确认的荧光素亚磷酰胺(FAM-聚(dA)15)报告器,补偿聚(dA)15 能够被荧光标记在 5' 末端上。通过使用硅烷试剂可以结合的二氧化硅外层,适体固定将被共价连接在光谐振器的硅表面上。可以使用在丙酮中加入

了诸如(3-氨丙基)三乙氧基硅烷(APTES)的氨丙基的三烷氧基硅烷(例如三甲氧基硅烷或三乙氧基硅烷)试剂,来实现氧化硅烷(silanoxide)的光谐振器的机能。具体地,盐化过程源于在汽相中或在溶剂为诸如丙酮的硅烷试剂的5%溶液(v/v)中,将硅石表面在期望的硅烷试剂(APTES)中暴露1-2个小时,随后通过用丙酮冲洗3次且在空气中或在氮气下使其干燥。然后,氨基硅烷化的谐振器被浸入在1mM的DDS(二琥珀酰亚胺辛二酸酯)的DMSO中的氨基双官能团共价交联反应(reactive bifunctional covalent cross-linker)中1小时。然后基底被DMSO和磷酸盐缓冲溶液(PBS)(20mM Na₂HPO₄、150mM NaCl、pH7.4)冲洗三次,并且基底被培养在PBS中500 μL的60 μM的凝血酶结合适体中、或含有聚(dT)15的凝血酶结合适体和FAM聚(dA)15的混合的PBS缓冲液中2小时。通过使用含有1%(w/v)BSA和0.05%非离子活性剂(Tween)-20的缓冲溶液充分地冲洗,去除没有反应的凝血酶结合适体聚(dT)15或FAM聚(dA)15。

[0059] 目前将描述,根据本公开内容的一些使用可植入诊断设备的方法的非限制性示例。

[0060] 第一示例方法关于蛋白质检测,并且更具体地,用于检测溶液中的蛋白质浓度。在该方法中,可植入诊断设备,尤其是光谐振器,在带有靶蛋白的不同浓度的PBS缓冲溶液中以室温培养3小时。在用PBS冲洗后,谐振器利用缓冲液被彻底地冲洗,并且干燥后用于测量和读出。靶蛋白结合到结合部位,导致了上文描述的光谐振器的波长漂移。波长漂移可以直接关联到在总体溶液或血液样本中的靶蛋白的浓度。当检测器被后续加热后,靶蛋白被释放回血液样本,并且折射率变化的相应降低被记录为谐振波长的漂移。从结合部位释放靶蛋白,使可植入诊断设备为后续测试中的使用做准备。

[0061] 加热提升了光谐振器的温度,以便于干扰蛋白结合适体和靶蛋白之间的相互作用,因此提供了可用于多次测试的诊断设备的非破坏性恢复。重要的是,例如,当可植入诊断设备被植入到人体内部时,不从人体内移除,就可以实现再生。适体经历多次变性/再生也不会老化,这是公知的。另外的可用于干扰适体蛋白非共价相互作用的普遍策略是由Baldrich等人所证明的使用2M NaCl[34]、或也是由几个研究者证明的6M氯化物水溶液的使用[35-38]。如果单个的再生试剂不是十分有效的,可以使用可再生试剂的结合。

[0062] 第二种示例方法关于DNA杂交监测。在这种方法中,可植入诊断设备,尤其是光谐振器,可以和可作为杂交探子的单链靶DNA分子发生作用。来自样本的单链DNA分子然后可以被配对,并结合到这个机能表面,并且样本结合到靶DNA被记录为谐振波长中的漂移。源于这个结合作用的双链DNA可以后续被加热和变性,导致“溶解”曲线,其被用于确认为结合在结合部位的DNA分子之间的结合能量。在酶存在时加热单链分子的该方法也可以导致在谐振器表面的DNA扩增,其导致了在十分精确的温度控制下的聚合酶链式反应。因为只有光谐振器表面被加热,聚合酶链式反应(PCR)的扩增可以在室温浴中在那个表面上被可选地执行。通过使用带有少量漂白(bleaching)机会的红外线光并且不需要用荧光标签或其它标签,PCR反应也可以被精确地监控。应该理解的是,PCR的无需标签检测,其不只是在可植入设备中期望的,在活体外分子诊断测试中也是期望的。

[0063] 根据本公开内容的可植入诊断设备的不同实施方式,可以被用于引导其它不同类型的结合反应,诸如,例如,杂交DNA的聚合酶链式反应扩增,由此,对于所谓的核苷酸目标,结合部位上材料的扩增可以被用来获取较高的灵敏度。

[0064] 图 5 显示了根据本公开内容的第三种实施方式的可植入诊断设备 500。在该实施方式中,代替如上文所描述的环形谐振器,线性光波导 510 被配置为含有光谱谐振器阵列 515a-515d。光谱谐振器 515a-515d 中的任意一项谐振器通过在线性光波导 510 中钻孔来制造。接近位置的泵 / 探针波导 505 和线性光波导 510 协作用于组合起来作为纳米光束谐振器操作。

[0065] 图 6 显示了根据本公开内容的第四种实施方式的可植入诊断设备 600。相对于第三种实施方式,本实施方式包括加热元件 605,其可以作为安装在光谱谐振器阵列 515a-515d 上的金属层被实现。可以被用为金属层的一个示例材料是 Ni-Cr。触点引线 610a-610b 可以被用来提供适当的电刺激,以便通过加热元件 605 提供热量。在一些实现方式中,电刺激可以是脉冲刺激(例如,脉冲电流),其为特定区域提供了可控制的加热,不加热不需要加热的周围组织或流体。此外,这种可控制加热允许周围组织和 / 或流体被维持在内在稳定温度(其在特定应用中是期望的)。

[0066] 在可选地实现方式中,加热元件 605 被移除,并且触点引线 610a-610b 被直接连接在线性光波导 510 一些分段(或整个部分)中。线性光波导 510 硅材料作为加热元件操作,用于加热光谱谐振器 515a-515d 阵列中的一个或多个。该加热元件和硅的可预测的折射率散布特性(如图 9 所示)的结合,不仅能实现温度的精确的热光测量(例如,在 0.01°C 的精确度内),而且还能完成表面的化学分析和多种类型的微热量度量过程的使用。

[0067] 在一个示例应用中,线性光波导 510 是接近于 0.5 微米宽和 0.2 微米高,由此光测量温度极接近的相当于结合反应所发生的部位的表面温度。

[0068] 可以理解的是,尽管图 6 指示了光谱谐振器阵列 515a-515d,然而在某些实现方式中,单个光谱谐振器可以被用来代替多个谐振器。此外,尽管加热元件 605 在图 6 中被指示为用于加热光谱谐振器 515a-515d 阵列中的所有光谱谐振器,但是在可选的实施方式中,加热元件 605 可以被配置为用于局部加热,例如,加热光谱谐振器 515a-515d 阵列之中的一个单独的光谱谐振器;并且更具体地,仅用于加热结合部位所位于的光谱谐振器的部分。

[0069] 如上文所指示的,加热可以被用于多个目的。给定质量小的加热物体(例如,单独的光谱谐振器),加热可以用快速和灵活的方式执行。例如,局部加热在光谱谐振器表面上提供了良好程度的热量控制,以便于允许局部化学反应和作用仅仅在特定区域内执行,其中谐振光波长的检测被执行。此外,光谱谐振器的偶然加热通过去除不需要的涂层和上层细胞结构或常常隐患在可植入折射率传感器中的生物污染,来帮助保持光谱谐振器清洁。该清洁动作还启用了其它多种诊断测试相关的动作,诸如例如,在一个或多个吸附分子和一个或多个捕获试剂之间的结合能量的精确验证。

[0070] 图 7-9 显示了表征关于根据本公开内容的可植入诊断设备的热响应的多种参数的图形。在一个示例实现中,可植入诊断设备提供 0.35nm/mW 的热电响应,并且在几十微秒内,从室温加热到高于 100 摄氏度。

[0071] 总之,根据本公开内容的可植入诊断设备提供了多种益处,例如小巧的尺寸(因此允许设备植入到活体对象内部);由于并入了不昂贵的检测电路的低廉成本(以及传统 IC 制造技术的使用);通过加热可再次用(因此允许不移除或不丢弃设备多次执行诊断测试);以及允许同时和 / 或顺序执行诊断测试,以用于检测一个或多个相似或不相似的靶分子的(并发或在不同时间)配置。

[0072] 在此公开的可植入诊断设备可以用绝缘体上的硅材料制造,其能够使用标准 CMOS 制造技术,由此提供多种益处,诸如,低廉成本和良好的可制造性。该制造过程可能包括伴随半导体的各向异性蚀刻之后的高分辨率平板印刷。通常,制造的可植入诊断设备包括带有穿孔的隔膜(如同上文利用图 5 和图 6 所描述的纳米光束谐振),以及引入平面光子晶体腔的几何构造。该结构和生产提供了设计模式布局的能力,以保证在光学领域和分析学领域的有效重叠,并且还提供了具有减少的模体积的小巧设备。

[0073] 在此公开的可植入诊断设备中对表面温度的均匀热量控制的结合,可以通过关于结合测试的微热量计测量,来实现结合能量的识别,并且实现表面清洁以能够在甚至是复杂的静脉化学作用内实现用于蛋白质的准连续测试。光谱谐振器表面的热量控制实现了光谱谐振器对激光源的精确调谐,因此导致了简单的光反馈系统,并且消除了其它光谱显微仪器。在此公开的技术特征包括实现小巧仪器的生产制造,其能够在活体内对一些代谢物(蛋白质、DNA 链、或其它感兴趣的分子)进行持续监测。由于基于光谱谐振器制造材料(例如,硅)的折射率的可预测性质,微热量计测量实现了具有接近于 0.01 摄氏度的精确度的温度测量。更具体地,根据本公开内容的热光测量可以被限定在大约 100nm 范围内。可以使用代替硅、或除硅之外的一些其它材料,包括使用具有期望的传导性级别的透明材料。一些非穷举的其它材料组包括:GaAs、InP、GaN;和/或 InGaAsP、InGaAsN、InGaAlP 或 InSnO(ITO) 的组合物。

[0074] 说明书中提到的所有专利和出版物可能是表示了本公开所属领域的技术人员的技术水平。在本公开内容中引用的所有参考,通过引用方式在被引入,其范围如同每个参考通过单独地以其全部被并入的范围相同。

[0075] 需要理解的是,本公开内容不是被限制为特定的方法或系统,它们当然可以不同。还需要理解的是,在此使用的术语仅仅是为了描述特定实施方式的目的,并且其并不旨在进行限制。除非文中另外清楚地声明,否则如本说明书和附加权利要求中所使用的单数形式“一个”、“一种”和“这种”包括两个或多于两个指示对象。如果文中没有规定别的指示对象,则术语“多个”包括两个或多个引用对象。除非另外进行了定义,否则此处所使用的所有技术术语和科学术语,具有本公开所属领域中的一个普通技术人员所通常理解的意思相同的意思。

[0076] 上文中提出的例子,给本领域的那些普通技术人员,提供了完整的如何制作和使用本公开内容的多种实施方式的完整的公开内容和说明,并且这些例子不是旨在限制发明者视为的其公开内容的范围。上文所描述的用来执行本公开内容的方式的修改,可以被相关领域的技术人员使用,并且该修改旨在落入之后的权利要求的范围内。

[0077] 描述了本公开内容的一些实施方式。然而,需要理解的是,可以做出不违背本公开内容的精神和范围的多种修改。因此,其它实施方式也落入之后的权利要求的范围内。

[0078] 参考文献列表

[0079] [1]Armani, A. M., Kulkarni, R. P., Fraser, S. E., Flagan, R. C. & Vahala, K. J. Label-Free, Single-Molecule Detection with Optical Microcavities. *Science* 317, 783 (2007) (2007 年 7 月 5 号在线发行 [DOI:10.1126/science.1145002].).

[0080] [2]Horvath, R., Pedersen, H. C., Skivesen, N., Selmeczi, D. & Larsen, N. B. Optical waveguide sensor for on-line monitoring of bacteria. *Optics*

Letters28, 1233-1235 (2003).

[0081] [3] Arnold, S., Khoshima, M., Teraoka, I., Holler, S. & Vollmer, F. Shift of whispering-gallery modes in microspheres by protein adsorption. *Optics Letters*28, 272-274 (2003).

[0082] [4] Boyd, R. W. & Heebner, J. E. Sensitive disk resonator photonic biosensor. *Applied Optics*40, 5742-5747 (2001).

[0083] [5] Vollmer, F. & Arnold, S. Whispering-gallery-mode biosensing: label-free detection down to single molecules. *Nature Methods*5, 591-596 (2008).

[0084] [6] Ren, H. C., Vollmer, F., Arnold, S. & Libchaber, A. High-Q microsphere biosensor-analysis for adsorption of rodlike bacteria. *Optics Express*15, 17410-17423 (2007).

[0085] [7] Topolancik, J. & Vollmer, F. All-optical switching in the near infrared with bacteriorhodopsin-coated microcavities. *Applied Physics Letters* 89, - (2006).

[0086] [8] Topolancik, J. & Vollmer, F. Photoinduced transformations in bacteriorhodopsin membrane monitored with optical microcavities. *Biophysical Journal*92, 2223-2229 (2007).

[0087] [9] Noto, M., Keng, D., Teraoka, I. & Arnold, S. Detection of protein orientation on the silica microsphere surface using transverse electric/transverse magnetic whispering gallery modes. *Biophysical Journal*92, 4466-4472 (2007).

[0088] [10] Maune B, Lawson R, Gunn C, Scherer A, Dalton, L. "Electrically tunable ring resonators incorporating nematic liquid crystals as cladding layers" *APPL PHYS LETT*83 (23) :4689-4691 DEC82003.

[0089] [11] Baehr-Jones T, Hochberg M, Walker C, Scherer A, "High-Q ring resonators in thin silicon-on-insulator" *Applied Physics Letters*. 85, no. 16, (2004) :3346.

[0090] [12] C. Nylander, B. Leidberg, T. Lind, Gas detection by means of surface plasmon resonance, *Sens. Actuators*4 (1982) 299 - 304.

[0091] [13] Yuze Sun and Xudong Fan, "Analysis of ring resonators for chemical vapor sensor development," *Opt. Express*, 16, 10254-10268 (2008).

[0092] [14] W. Lukosz, Principles and sensitivities of integrated optical and surface plasmon sensors for direct affinity sensing and immunosensing, *Biosens. Bioelectron.* 6 (1991) 215 - 225.

[0093] [15] R. G. Heideman, P. V. Lambeck, Remote opto-chemical sensing with extreme sensitivity: design, fabrication and performance of a pigtailed integrated optical phase-modulated Mach-Zehnder interferometer system, *Sens. Actuators B: Chem.* 61 (1999) 100 - 127.

[0094] [16] S. Blair, Y. Chen, Resonant-enhanced evanescent-wave fluorescence biosensing with cylindrical optical cavities, *Appl. Opt.* 40 (2001) 570 - 582. [5] R. W. Boyd, J. E. Heebner, Sensitive disk resonator biosensor, *Appl. Opt.* 40 (2001) 5742 - 5747.

- [0095] [17]D. J. W. Klunder, et al., Vertically and laterally waveguide-coupled cylindrical microresonators in Si₃N₄ on SiO₂ technology, *Appl. Phys. B* 73 (2001) 603 - 608.
- [0096] [18]E. Krioukov, D. J. W. Klunder, A. Driessen, J. Greve, C. Otto, Sensor based on an integrated optical microcavity, *Opt. Lett.* 27 (2002) 512 - 514.
- [0097] [19]H. Sohlstrom, M. Oberg, Refractive index measurement using integrated ring resonators, in: *Proceedings of the 8th European Conference on Integrated Optics ECIO' 97*, Stockholm, Sweden, 1997, pp. 322 - 325.
- [0098] [20]C. Y. Chao, L. J. Guo, Biochemical sensors based on polymer microrings with sharp asymmetrical resonance, *Appl. Phys. Lett.* 83 (2003) 1527 - 1529.
- [0099] [21]Ksendzov, A., Homer, M. L. Manfreda, A. M. "Integrated optics ring-resonator chemical sensor with polymer transduction layer", *Electronics Letters* 8th January 2004 Vol. 40 No. 1.
- [0100] [22]A. Ksendzov, Y. Lin, Integrated optics ring-resonator sensors for protein detection, *Opt. Lett.* 20 (2005) 3344 - 3346.
- [0101] [23]F. Vollmer, et al., Protein detection by optical shift of a resonant microcavity, *Appl. Phys. Lett.* 80 (2002) 4057 - 4059.
- [0102] [24]R. W. Boyd, et al., Nanofabrication of optical structures and devices for photonics and biophotonics, *J. Mod. Opt.* 50 (2003) 2550 - 3543.
- [0103] [25]Kwong N, Scherer A, Nanofabrication tools promise new laser manufacturing methods *Lightwave* October, 2006.
- [0104] [26]Xiankai Sun, Avi Zadok, *Michael J. Shearn, Kenneth A. Diest, Alireza Ghaffari, Harry A. Atwater, A. Scherer, and Amnon Yariv Electrically pumped hybrid evanescent Si/InGaAsP lasers, May 1, 2009/Vol. 34, No. 9/OPTICS LETTERS.
- [0105] [27]Baehr-Jones T, Hochberg M, Scherer, A, "Photodetection in silicon beyond the band edge with surface states", *OPTICS EXPRESS* Volume: 16 Pages: 1659-1668 (2008).
- [0106] [28]Kihlberg, B. M., Sjobring U., Kastern, U., Bjorck, L. Protein LG: A Hybrid Protein with Unique Immunoglobulin Binding Properties, *Journal of Biological Chemistry* 267, 25583 (1992).
- [0107] [29]Kartalov, E.; Zhong, J.; Scherer, A.; Quake, S.; Taylor, C.; Anderson, W. High-Throughput Multi-Antigen Microfluidic Fluorescence Immunoassays. *BioTechniques* 40:85-90 (2006).
- [0108] [30]Kartalov, E. P.; Lin, D. H.; Lee, D. T.; Anderson, W. F.; Taylor, C. R.; Scherer, A. (2008) Internally Calibrated Quantitations of Protein Analyte in Human Serum by Fluorescence Immunoassays in Disposable Elastomeric Microfluidic Devices. *Electrophoresis*, 29, 5010-5016.
- [0109] [31]Kartalov, E. P.; Anderson, W. F.; Scherer, A. The Analytical Approach to PDMS Microfluidics and Its Biological Applications. *J Nanosci. Nanotech.*, 6, 2265-2277, (2006).

- [0110] [32] Ferguson, J. A., Boles, T. C., Adams, C. P., and Walt, D. R. (1996) Nature Biotechnol. 14, 1681 - 1684.
- [0111] [33] Myoyong Lee and David R. Walt, A Fiber-Optic Microarray Biosensor Using Aptamers as Receptors Analytical Biochemistry 282, 142 - 146 (2000).
- [0112] [34] Baldrich, E., Restrepo, A., O'Sullivan, C. K., Anal. Chem. 2004, 76, 7053-7063.
- [0113] [35] So, H. M., Won, K., Kim, Y. H., Kim, B. K., Ryu, B. H., Na, P. S., Kim, H., Lee, J. O., Journal of the American Chemical Society 2005, 127, 11906-11907.
- [0114] [36] Xu, Y., Yang, L., Ye, X., He, P., Fang, Y., Electroanalysis 2006, 18, 1449-1456.
- [0115] [37] Potyrailo, R. A., Conrad, R. C., Ellington, A. D., Hieftje, G. M., Anal. Chem. 1998, 70, 3419-3425.
- [0116] [38] Lee, M., Walt, D. R., Analytical Biochemistry 2000, 282, 142-146.

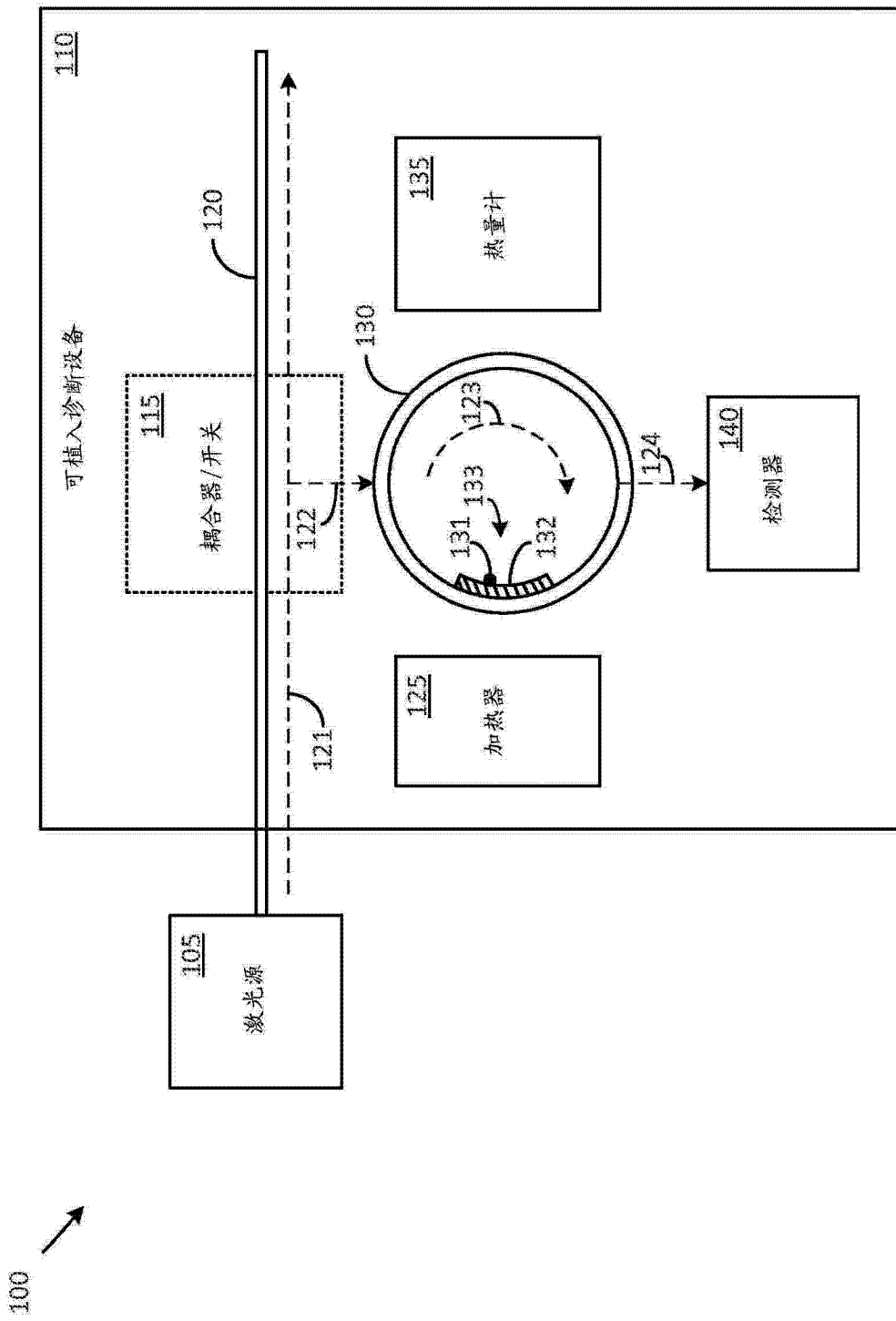


图 1

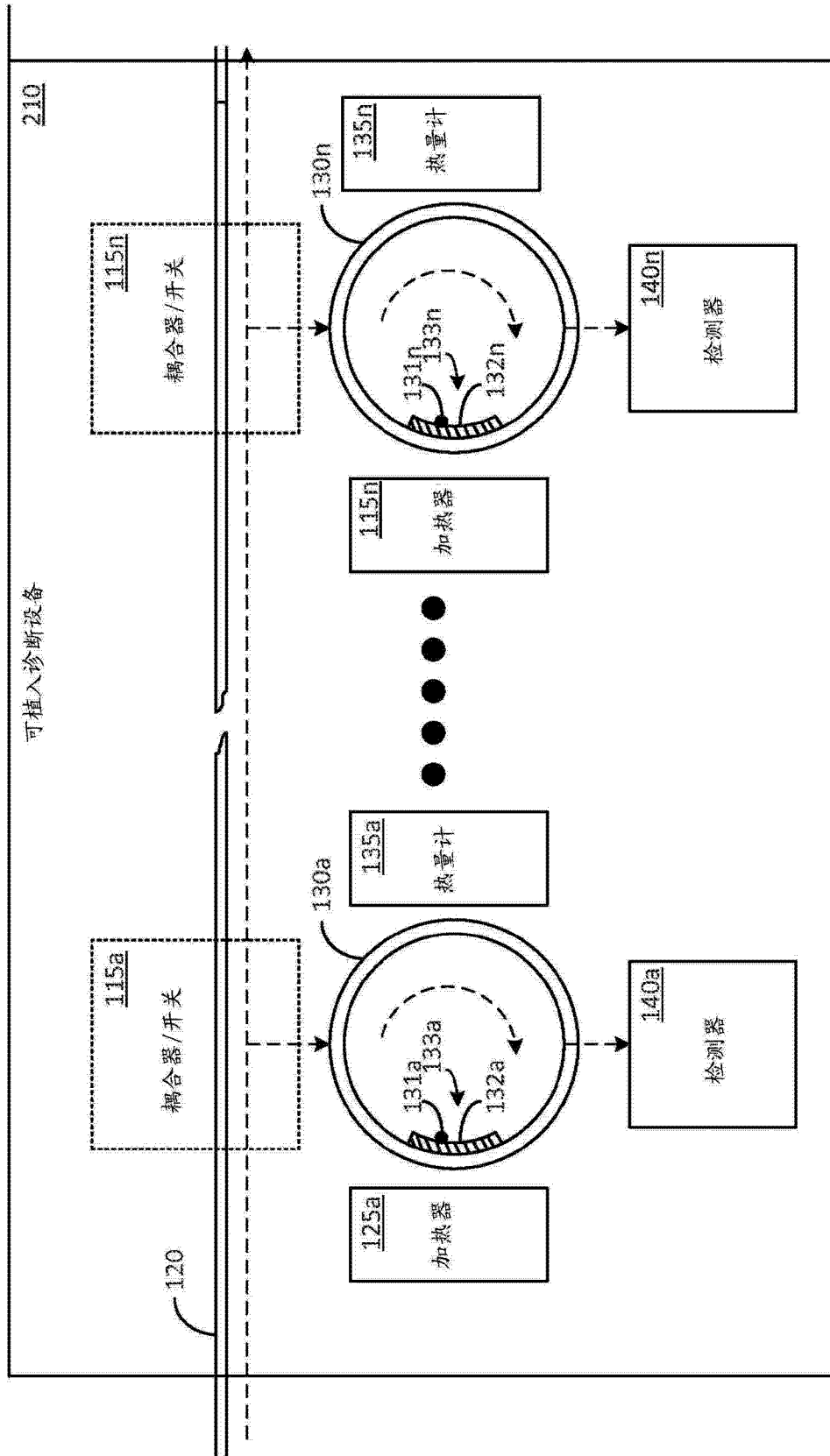


图 2

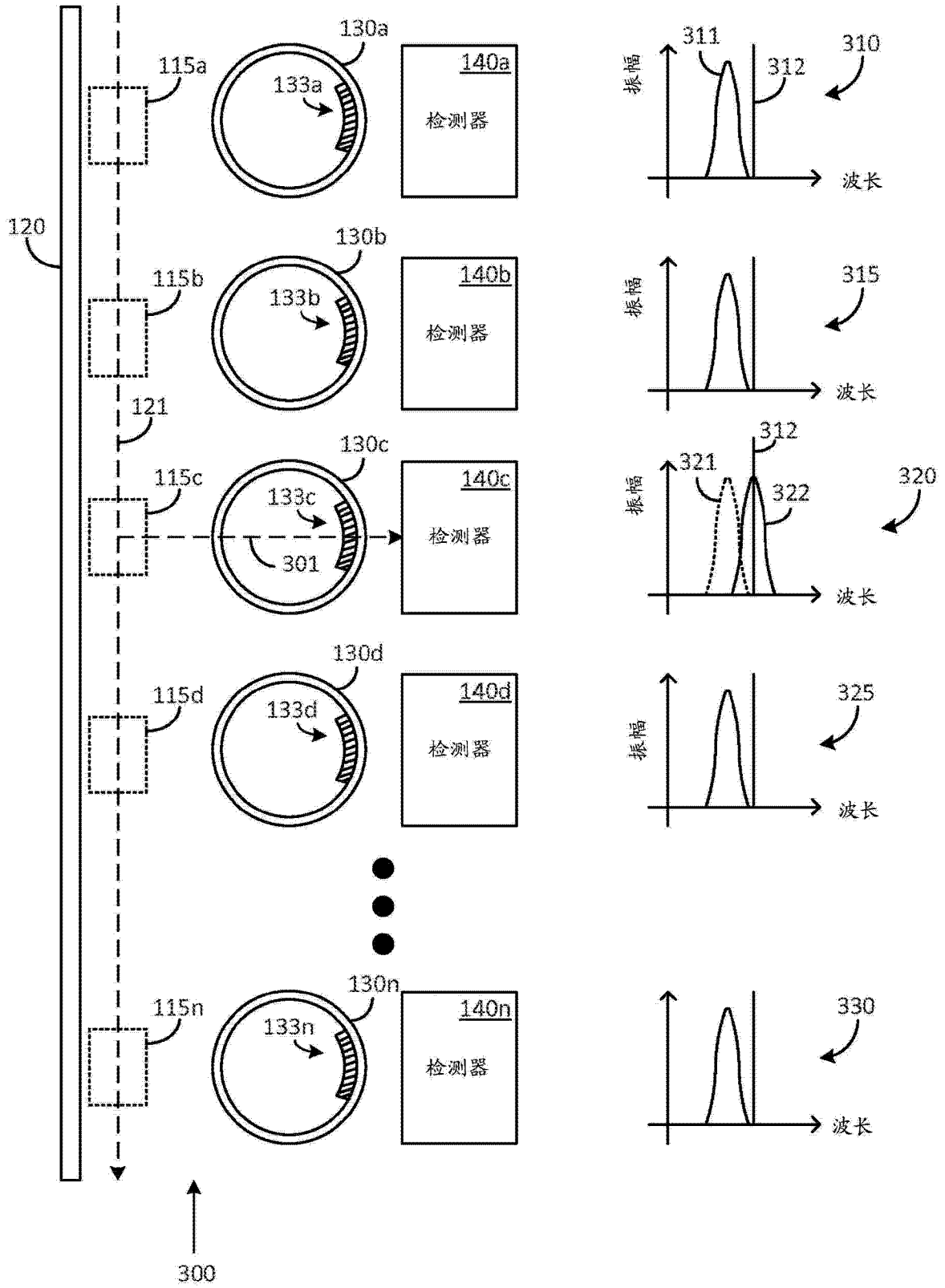


图 3

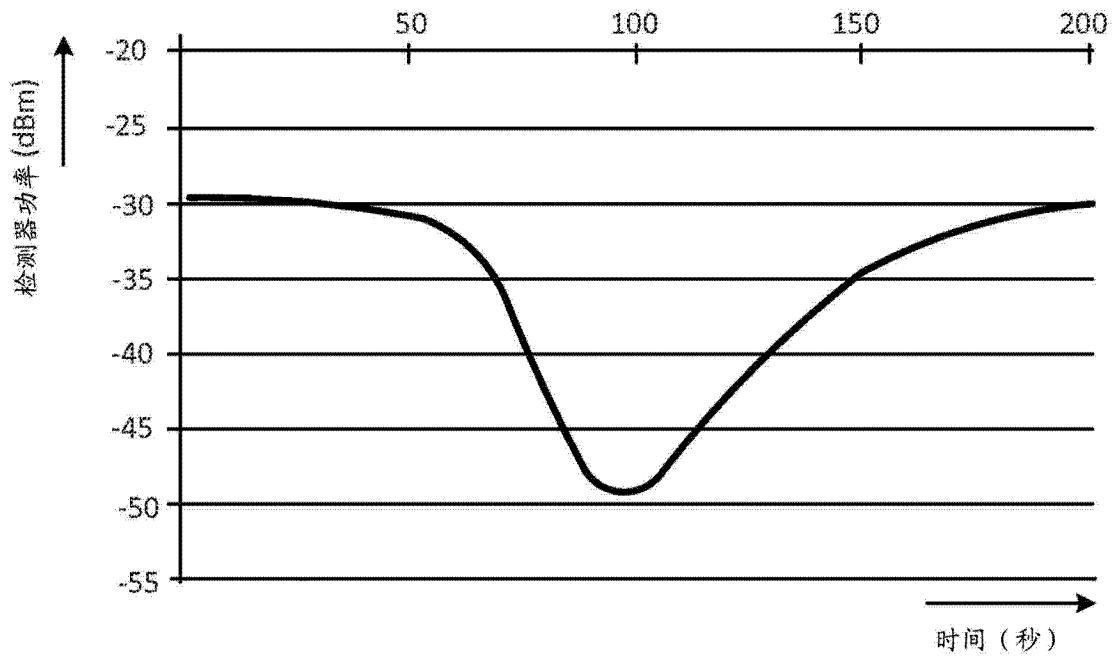


图 4

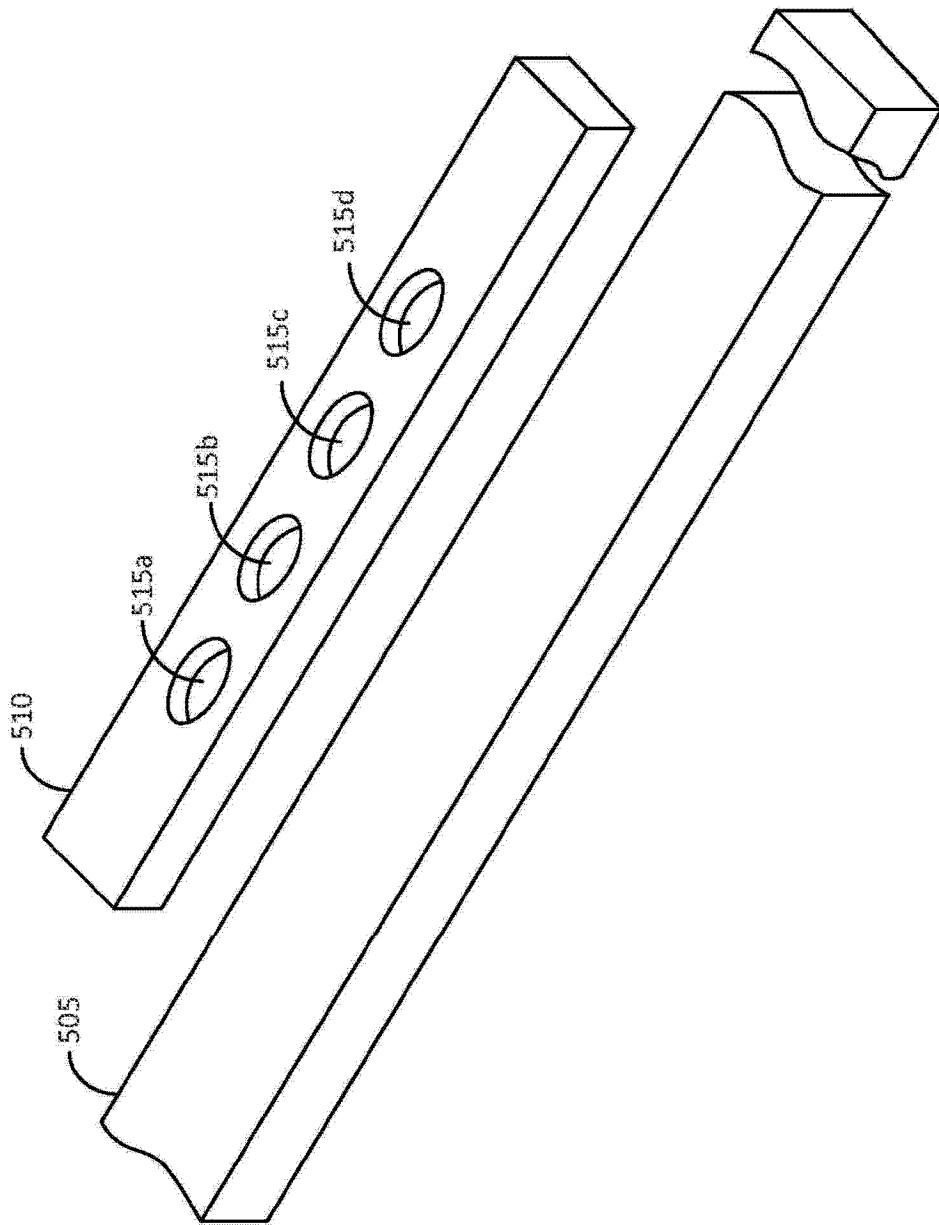


图 5

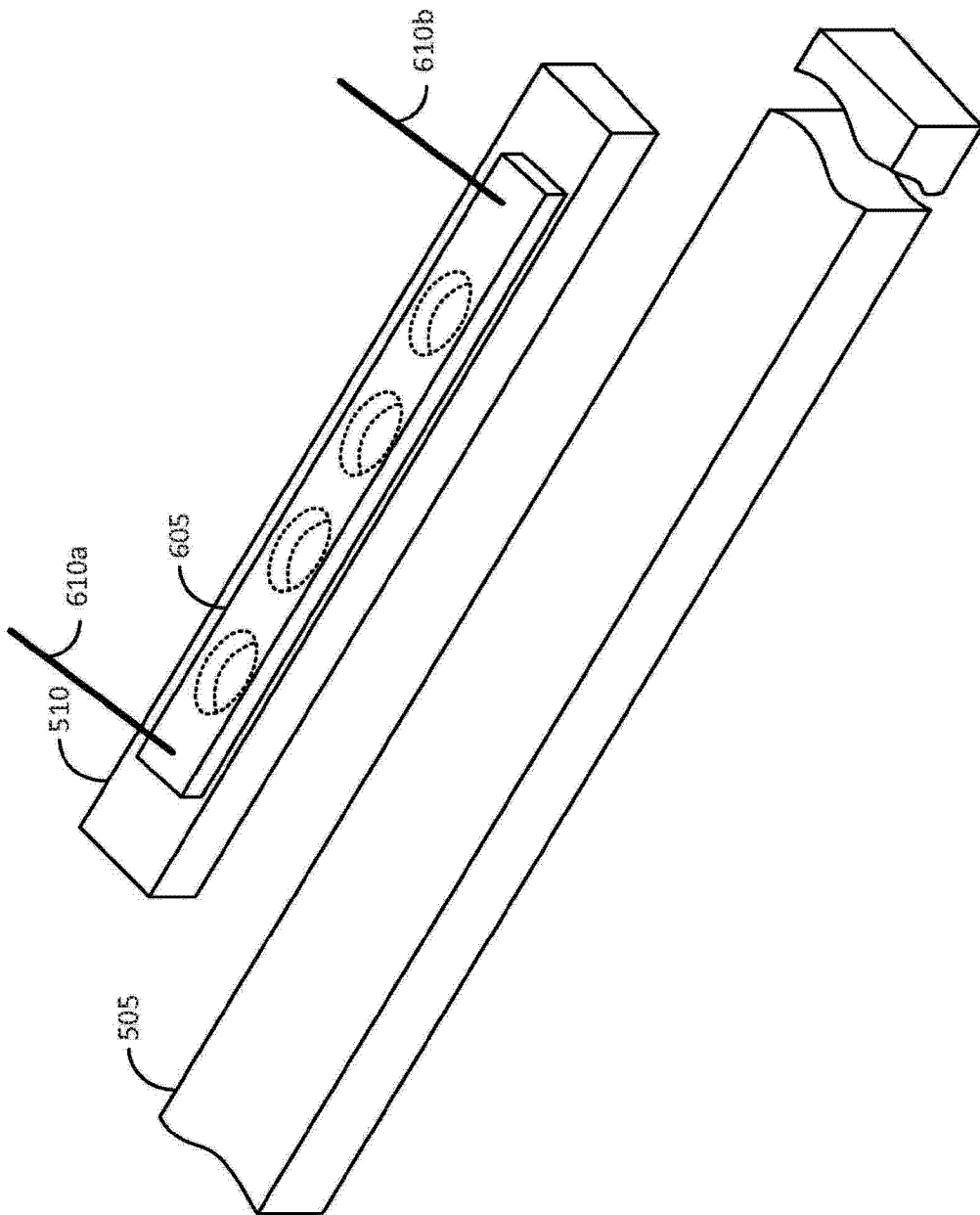


图 6

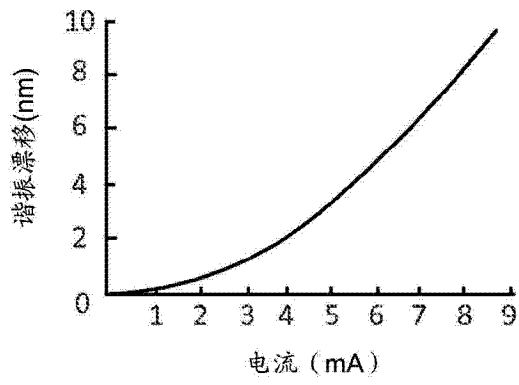


图 7

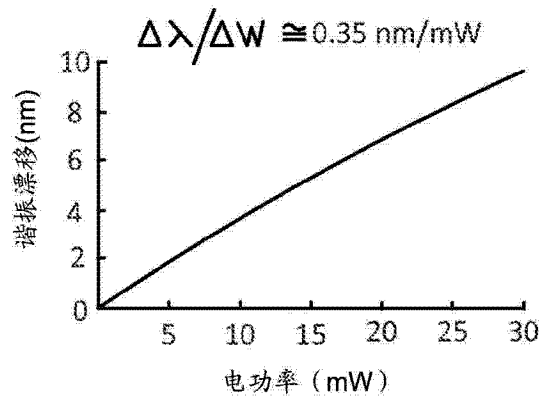


图 8

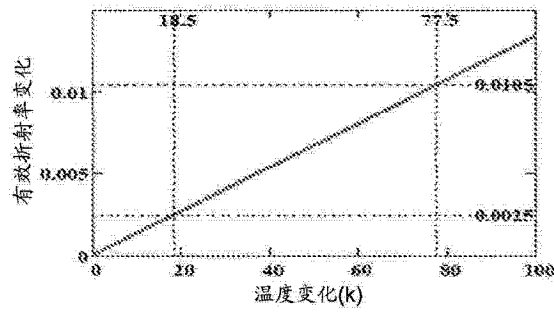


图 9

专利名称(译)	光谱振器诊断设备和使用方法		
公开(公告)号	CN104053398A	公开(公告)日	2014-09-17
申请号	CN201280067628.2	申请日	2012-11-21
[标]申请(专利权)人(译)	加州理工学院		
申请(专利权)人(译)	加州理工学院		
当前申请(专利权)人(译)	加州理工学院		
[标]发明人	阿克塞尔·谢勒 塞缪尔·恩乔罗格 景清黄		
发明人	阿克塞尔·谢勒 塞缪尔·恩乔罗格 景清·黄		
IPC分类号	A61B5/00 G01N33/53 G01N21/41		
CPC分类号	A61B2562/043 A61B2562/0233 A61B5/1491 A61B5/1459 G01N33/54373 G01N33/566 G01N21/41 G01N33/552 G01N2201/068 G01N2201/08		
代理人(译)	周靖 郑霞		
优先权	61/562308 2011-11-21 US		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

根据本公开内容的一种可植入诊断设备提供了许多益处，例如小巧的尺寸从而允许将该设备植入到活体对象内；由于引入了便宜的检测电路和使用了简便的IC制造技术而带来的低廉成本；由于加热从而允许在不丢弃设备时执行多个诊断测试的再次利用；以及允许同时和/或顺序执行诊断测试的配置，以用来并发检测或在不同的时间检测一个或多个相似或不相似的靶分子。

