

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01118727.1

[43] 公开日 2001 年 12 月 26 日

[11] 公开号 CN 1328260A

[22] 申请日 2001.6.8 [21] 申请号 01118727.1
 [71] 申请人 北京科大天宇微电子材料技术开发有限公司
 地址 100083 北京科技大学科技楼 105 室
 共同申请人 上海数康生物科技有限公司
 [72] 发明人 田 跃 潘礼庆 鲁武军
 周怀安 胡庚熙 邱 宏
 黄筱玲 王凤平 吴 平

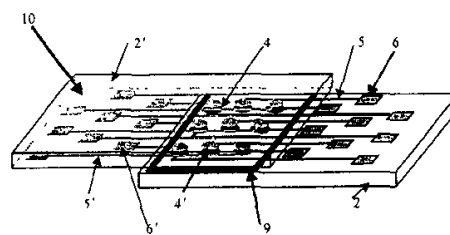
[74] 专利代理机构 北京科技大学专利代理事务所
 代理人 刘月娥

权利要求书 2 页 说明书 5 页 附图页数 5 页

[54] 发明名称 一种生物集成免疫芯片、电信号检出接口及其制作方法

[57] 摘要

本发明提供了一种生物集成免疫芯片、电信号检出接口及其制作方法。把在两块基片上的金属薄膜制成多个有一定形状、面积和间隔的电极、与各个电极相连接的引线和与各个引线相连接的外接测量端子。在电极上吸附有生物免疫抗体。吸附有生物免疫抗体的各个电极一一面对面、准确定位放置并封装在一个三面封闭、一面敞开的 U 字型墙壁构成的容器室内。采用挠性线路板与橡胶板组合成专用电信号检出接口。优点在于检测快速、准确。



1、一种生物集成免疫芯片，其特征在于：在基片(2、2′)上制备金属薄膜，用半导体集成电路制作技术中的匀胶、光刻、刻蚀工艺把金属薄膜制成电极、与各个电极相连接的电极引线及与各个电极引线相连接的电极外接端子；使基片(2、2′)上的电极吸附上生物免疫抗体；把基片(2、2′)上吸附有生物免疫抗体的各个电极一一面对面、采用标记线定位放置并封装在一个三面封闭、一面敞开的U字型墙壁构成的容器室内，而电极外接测量端子位于容器室的外侧；从而制成生物集成免疫芯片。

2、按照权利要求1所述的生物集成免疫芯片，其特征在于：基片(2、2′)可以是生物载玻片、普通玻璃、二氧化硅非晶态材料、也可以是塑料、聚四合物高分子材料，或是氧化锌，钛酸钡、钛酸铅、钛酸锆酸铅(PZT)金属氧化物陶瓷材料，还可以是硅、砷化镓半导体材料；所制备的金属薄膜可以是Au、Al、Pt、Ir、Cu、Ag、Ni、Co、Fe单质金属薄膜，也可以是AuCu、AuCr、NiCo、NiFe、PtCu、CuAg合金金属薄膜，或二氧化铌、二氧化钒金属氧化物薄膜，还可以是Au/Cr，Au/Al，Au/Ti金属多层膜；金属薄膜的厚度为20纳米——5000纳米。

3、一种对权利要求1所述的生物集成免疫芯片的电信号检出接口，其特征在于：采用挠性线路板与柔性橡胶板组合而成，挠性线路板的一端制成与上述生物集成免疫芯片的电极外接端子的图形大小、数量和间距完全相对应的焊点电路图形，所有焊点为大小均匀、厚度相等的镀金层，镀金层厚度为0.05毫米——2毫米；挠性线路板的另一端通过引线拓宽到与通用多极插线端子相衔接的尺寸，在挠性线路板镀金焊点一侧的背面衬垫上一块柔性橡胶板，当对挠性线路板和柔性橡胶板均匀施加压力时，挠性线路板上的各个镀金焊点将同其相对应的生物集成免疫芯片中的电极外接测量端子保持良好的接触导通，从而能够准确检测电信号。

4、按照权利要求3所述的电信号检出接口，其特征在于：挠性线路板上的焊点镀层材料可以采用银、铜、铝、镍、焊锡导电材料；挠性线路板上的各个镀金焊点也可以用同电极外接测量端子相同数量的内置微型弹簧的压线端子代替。

5、一种生物集成免疫芯片的制作方法，其特征在于：该方法由选择基片、在基片上制备金属薄膜、电极和与各个电极相连接的电极引线及与各个电极引线相连接的电极外接端子的成形、在金属电极上吸附生物免疫抗体、制作一个包含有全部吸附有生物免疫抗体的电极的容器室；工艺过程为选择基片→制备金属薄膜→成形→吸附生物免疫抗体→制作容器室。

按照权利要求5所述的制作方法，其特征在于：

a 选择基片：基片可以采用非晶态材料、高分子材料、金属氧化物陶瓷材料或半导体材料；

b 制备金属薄膜：采用真空沉积法、直流/射频等离子体磁控溅射法，或电子束真空沉积法、激光融化法、离子束溅射法、分子束外延生长法等物理沉积法，或金属有机物化学气相沉积法、溶胶-凝胶法、金属有机物分解法等化学沉积的方法，在上述基片上制备金属薄膜；

c 成形工艺：采用上述镀膜技术制备各种金属薄膜试样后，用半导体集成电路制作技术中的匀胶、光刻、刻蚀工艺和掩膜成形方法把金属薄膜制成电极、与各个电极相连接的电极引线及与各个电极引线相连接的电极外接端子；

d 吸附生物免疫抗体：利用生物活化技术对采用上述成形工艺制成的电极表面进行活化处理，在电极上吸附一层活化物质，然后，在这层活化物质上吸附生物免疫抗体；

e 制作容器室：把采用上述方法制备的基片(2、2')上吸附有生物免疫抗体的各个电极一一面对面、采用标记线定位放置并封装在一个三面封闭、一面敞开的 U 字型墙壁构成的容器室内，而电极外接测量端子位于容器室的外侧，两块基片间的距离从 0.02 毫米——10 毫米。

说明书

一种生物集成免疫芯片、电信号检出接口及其制作方法

本发明提供了一种生物集成免疫芯片、电信号检出接口及其制造技术。特别是提供了一种采用了镀膜技术和半导体集成电路制作技术中的匀胶、光刻、刻蚀工艺制作该生物集成免疫芯片的方法；提供了一种采用挠性线路板与柔性橡胶板组合成专用电信号检出接口的方法。

现代医学告诉我们，许多恶性肿瘤都有一个从良性到恶性的转变过程。由于现有的许多医疗检测手段灵敏度较低，不能在肿瘤转变初期就作出正确诊断，因而错过了最有效的治疗时机，延误了病人的生命。而生物免疫芯片利用免疫学原理可以从病人发病的最初期，甚至是从疾病的形成阶段对人体的免疫状况作出判断，从而检测人体的各种疾病，尤其是象癌症、心血管疾病和糖尿病等一些疑难病症。生物免疫芯片检测的原理是利用某种疾病的抗原和与其相应抗体结合的唯一性，亦即不同种类的抗原（病毒、细菌、毒素等）与其相应抗体的结合过程具有特异性和排它性，来分析人体中与某种疾病相应的抗原的数量，从而对人体将产生某种疾病的可能性作出判断。目前生物免疫芯片制备的一个典型过程是：首先在某种基片（如：玻璃或硅片）上镀一层能吸附某种活化剂的薄膜材料（目前较常用的材料是金），经过处理使之吸附一层生物分子活化剂，然后将要检测的各种疾病的抗体用化学方法吸附到活化层上，便构成生物免疫芯片。一般当生物免疫芯片用于临床时，假设与某种疾病相应的抗体已均匀地吸附在了芯片的活化层上，然后将被检人体的血液试样涂在芯片上，再检测芯片上是否有、有多少抗原与芯片上某种疾病的抗体相结合。芯片上抗体分布的均匀性和致密性直接影响到诊断结果的正确性。只有此项测量准确无误，才能对人体的健康状况作出正确判断，因此，生物免疫芯片技术的关键是：①提高芯片上抗体分布的密度；②改善芯片上抗体分布的均匀性，③准确读出与抗体结合的抗原数。目前国际上广泛使用的生物免疫芯片检测技术主要有原子力显微镜(AFM)、化学发光、标致荧光和等离子体共振等方法。几种方法检测方式不同，各有其优点，但都存在一定的局限性。例如利用 AFM，可以直观地观察到生物分子的形貌，但缺点是不仅仪器本身价格昂贵，而且检测速度受到很大限制。化学发光方法，由于所用发光材料的发光时间有限，很难检测准确。标致荧光方法是目前在生物免疫芯片检测中比较有效和被广泛应用的方法，它是基于对抗体进行某种荧光标志，从而通过检测荧光信号的强度来实现对抗原数量的检测。其优点是原理简单，检测手段比较直接。但其最大的缺点是不仅实现多种疾病的同时检测非常困难，而且由于对抗体进行荧光标志过程复杂，成本很高。等离子体共振方法的应用也受到检测速度和仪器成本的限制。

本发明的目的在于提供一种生物集成免疫芯片、电信号检出接口及其制作方法。实现快速、准确检测。

本发明的构成：

1、生物集成免疫芯片由基片及在基片上生成的金属薄膜组成。基片可以采用非晶态材料或高分子材料，还可以采用金属氧化物陶瓷材料或半导体材料。金属薄膜可以是单质金属薄膜；也可以是合金金属薄膜；也可以是金属氧化物薄膜；还可以是金属多层膜。金属薄膜的厚度为 20 纳米——5000 纳米。用半导体集成电路制作技术中的匀胶、光刻、刻蚀工艺把金属薄膜制成电极、与各个电极相连接的电极引线 and 与各个电极引线相连接的电极外接端子。使两块基片上的电极吸

附上生物免疫抗体。把两块基片上吸附有生物免疫抗体的各个电极一一面对面、采用标记线定位放置并封装在一个三面封闭、一面敞开的 U 字型墙壁构成的容器室内，而电极外接测量端子位于容器室的外侧。从而制成生物集成免疫芯片。

2、电信号检出接口由挠性线路板与柔性橡胶板组成。挠性线路板的一端制成与本发明的生物集成免疫芯片的电极外接端子的图形大小、数量和间距完全相对应的焊点电路图形。焊点为大小均匀、厚度相等的镀金层，镀金层厚度为 0.02 毫米——2 毫米。挠性线路板的另一端通过引线拓宽到与通用多极插线端子相衔接的尺寸。在挠性线路板镀金焊点一侧的背面衬垫上一块柔性橡胶板。当对挠性线路板和柔性橡胶板均匀施加压力时，挠性线路板上的各个镀金焊点将同其相对应的电极外接测量端子保持良好的接触导通。从而制成电信号检出接口。

3、制作上述生物集成免疫芯片的方法由选择基片、在基片上制备金属薄膜、电极和与各个电极相连接的电极引线及与各个电极引线相连接的电极外接端子的成形、在金属电极上吸附生物免疫抗体、制作一个包含有全部吸附有生物免疫抗体的电极的容器室。具体工艺过程为选择基片→制备金属薄膜→成形→吸附生物免疫抗体→制作容器室。

(1) 选择基片：基片可以是生物载玻片，普通玻璃，二氧化硅等非晶态材料；也可以是塑料，聚四合物等高分子材料；也可以是氧化锌，钛酸钡，钛酸铅，钛酸锆酸铅 (PZT) 等金属氧化物陶瓷材料；还可以是硅，砷化镓等半导体材料。

(2) 制备金属薄膜：在基片上用物理沉积或化学沉积的方法镀上 20 纳米——5000 纳米厚的金属薄膜。可采用真空沉积法、直流/射频等离子体磁控溅射法、电子束真空沉积法、激光融化法、离子束溅射法、分子束外延生长法等物理沉积法或金属有机物化学气相沉积法 (MOCVD)、溶胶-凝胶法 (Sol-Gel)、金属有机物分解法 (MOD) 等化学沉积的方法，在上述基片上镀金属薄膜。所沉积的金属薄膜可以是 Au, Al, Pt, Ir, Cu, Ag, Ni, Co, Fe 等单质金属薄膜；也可以是 AuCu, NiCo, NiFe, PtCu, CuAg 等合金金属薄膜；也可以是二氧化铱 (IrO₂)，二氧化钌 (RuO₂) 等金属氧化物薄膜；还可以是 Au/Cr, Au/Al, Au/Ti 等金属多层膜。

(3) 成形工艺：采用上述镀膜技术制成各种金属薄膜后，用半导体集成电路制作技术中的匀胶、光刻、刻蚀工艺把金属薄膜制成电极、与各个电极相连接的电极引线和与各个电极引线相连接的电极外接端子。刻蚀成形方法，如：离子刻蚀法，化学侵蚀法，激光刻蚀法，模具成型法，掩膜法等。

(4) 吸附生物免疫抗体：利用生物活化技术对采用上述成型工艺制成的电极进行表面活化处理，在电极上吸附一层活化物质，然后将要检测的各种疾病的生物免疫抗体用化学方法吸附到活化层上。

(5) 制作容器室：把两块基片上吸附有生物免疫抗体的各个电极一一面对面、采用标记线定位放置并封装在一个三面封闭、一面敞开的 U 字型墙壁构成的容器室内，而电极外接测量端子位于容器室的外侧，从而制成生物集成免疫芯片。制作容器室的 U 字型墙壁的封装材料可以是环氧树脂，也可以是塑料、聚四合物和橡胶材料等。两块基片间的距离从 0.05 毫米——10 毫米。

4、制作前述电信号检出接口的方法如下：

挠性线路板的一端制成与本发明的生物集成免疫芯片的电极外接测量端子的图形大小、数量和间距完全相对应的焊点电路图形。焊点为大小均匀、厚度相等的镀金层，镀金层厚度为 0.05 毫米——2 毫米。挠性线路板的另一端通过引线拓宽到与通用多极插线端子相衔接的尺寸。在挠性线路板镀金焊点一侧的背

面衬垫上一块柔性橡胶板。当对挠性线路板和柔性橡胶板均匀施加压力时，挠性线路板上的各个镀金焊点将同其相对应的电极外接测量端子保持良好的接触导通。从而制成电信号检出接口。上述的电信号检出接口中，挠性线路板上的焊点镀层材料除了采用金以外，还可以采用银、铜、铝、镍、焊锡等材料。或者上述的电信号检出接口中，挠性线路板上的各个镀金焊点也可以用同电极外接测量端子相同数量的内置微型弹簧的压线端子代替。

本发明的优点在于：检测方法与目前使用的生物免疫芯片的检测方法相比，具有检测速度更为迅速，检测结果更为准确，检测设备体积减小，重量轻，成本比前述其它方法大幅降低，一次性使用耗材价格低廉等优点，还易于实现多种疾病一次同时检测，并可实现大批量的临床医用检测。

下面结合附图对本发明进一步说：

图 1 是本发明制作生物集成免疫芯片用的金属金薄膜的断面层状结构示意图。基片为生物载玻片。(1)金薄膜，(2)生物载玻片。

图 2 是本发明在金属金薄膜上形成的电极形状的光刻胶断面层状结构示意图。基片为生物载玻片。(1)金薄膜，(2)生物载玻片，(3)光刻胶。

图 3 是本发明中金属金薄膜电极的断面层状结构示意图。基片为生物载玻片。(2)生物载玻片，(4)金薄膜电极。

图 4 是本发明的金属金薄膜电极、金薄膜电极引线和金薄膜电极外接测量端子的平面示意图。基片为生物载玻片。(2)生物载玻片，(4)金薄膜电极，(5)金薄膜电极引线，(6)金薄膜电极外接测量端子。

图 5 是本发明中金属金薄膜电极上吸附有生物免疫抗体的断面层状结构示意图。基片为生物载玻片。(2)生物载玻片，(4)金薄膜电极，(7)活化物质层，(8)生物免疫抗体。

图 6 是本发明的生物集成免疫芯片(10)的结构示意图。(2, 2')生物载玻片，(4, 4')金薄膜电极，(5, 5')金薄膜电极引线，(6, 6')金薄膜电极外接端子，(9)U字型墙壁。

图 7 是本发明中由挠性线路板与柔性橡胶板组成的电信号检出接口(17)的示意图。(11)挠性线路板，(12)镀金焊点，(13)拓宽电极引线，(14)柔性橡胶板，(15)通用多极插线端子，(16)插线柱。

图 8 是本发明的生物集成免疫芯片(10)和电信号检出接口(17)组装后的断面结构示意图。(2, 2')生物载玻片，(6, 6')金薄膜电极外接端子，(9)U字型墙壁，(11, 11')挠性线路板，(12, 12')镀金焊点，(14, 14')柔性橡胶板，(18, 18')金薄膜电极、活化物质层和生物免疫抗体的集合体。上、下两个粗大箭头表示施加均匀压力的方向。

图 9 是本发明中内置微型弹簧的压线端子代替挠性线路板后的组装示意图。(2, 2')生物载玻片，(4, 4')金薄膜电极，(5, 5')金薄膜电极引线，(6, 6')金薄膜电极外接端子，(9)U字型墙壁，(19)内置微型弹簧的压线端子，(20)外接导线。

图 10 是本发明的内置微型弹簧的压线端子的示意图。(20)外接导线，(21)外壳，(22)内置微型弹簧，(23)活动压线端子。

实施例 1

在生物载玻片(玻璃基片)上制作生物集成芯片。

对长 45 毫米、宽 22 毫米、厚 0.8 毫米的生物载玻片用丙酮超声波清洗后，用去离子水超声波清洗，最后用无水乙醇超声波清洗。清洗后的生物载玻片用

高纯氮气吹干。

把清洗过的生物载玻片放到镀膜室内，把镀膜室抽到 2×10^{-4} Pa 的真空度。用真空镀膜设备在生物载玻片上沉积 200 纳米厚的金薄膜。沉积时的真空度 3×10^{-3} Pa，基片温度 200 度。金薄膜厚度可以用调整沉积时间来控制。金属金薄膜的断面层状结构如图 1 所示。

金薄膜沉积完成后，把光刻胶涂敷在金薄膜表面。使用具有电极、电极引线和电极外接端子形状的光刻板，即，电极形状为直径 0.4 毫米圆，引线形状为宽度 0.02 毫米的细长条，电极外接端子为长宽分别为 0.4 毫米的正方形。把光刻板作为遮光板盖在涂有光刻胶金薄膜上，用紫外线使未被遮光板遮住的光刻胶感光硬化，然后，用化学溶液洗去未被紫外线感光的光刻胶。这样一来，在金薄膜表面形成了直径 0.4 毫米圆、宽度 0.02 毫米的细长条和长宽分别为 0.4 毫米的正方形的光刻胶覆盖区域，参看图 2。图 2 只给出了电极处的光刻胶覆盖区域。把这一样品用离子刻蚀设备进行刻蚀后，就形成了直径 0.4 毫米圆形金薄膜电极和宽度 0.02 毫米的细长条金薄膜电极引线及长宽分别为 0.4 毫米正方形的金薄膜电极外接端子，参看图 3 和图 4。

利用生物活化技术对采用上述成型工艺制成的金薄膜电极进行活化处理，在电极上吸附一层活化物质，然后将要检测的各种疾病的生物免疫抗体用化学方法吸附到活化层上，参看图 5。

把两块基片上吸附有生物免疫抗体的各个电极一一面对面、采用标记线定位放置并封装在一个三面封闭、一面敞开的 U 字型墙壁构成的容器室内，而电极外接测量端子位于容器室的外侧。从而制成生物集成免疫芯片。制作容器室的 U 字型墙壁的封装材料可以是环氧树脂，也可以是塑料、聚四合物和橡胶材料等。两块基片间的距离从 0.05 毫米——10 毫米。参看图 6。在图 6 中，在上下两金薄膜电极间吸附有生物免疫抗体（图中未画出）。

金薄膜电极（4，4'）的形状、大小和个数不受本实施例的限制。金薄膜电极引线（5，5'）的形状、大小和条数不受本实施例的限制。金薄膜电极外接测量端子（6，6'）的形状、大小和个数不受本实施例的限制。图 6 中所显示的上下两基片上的金薄膜电极外接测量端子（6，6'）也可以在两块基片（2，2'）和 U 字型墙壁（9）构成的容器室同侧。

按照上述步骤，制成本发明提供的生物集成免疫芯片。

实施例 2

制作电信号检出接口。

在挠性线路板（11）的一端制成与实施例 1 的生物集成免疫芯片（10）的各个电极外接端子的相对应的镀金焊点（12）。即，每个镀金焊点为直径 0.4 毫米、高度 0.3 毫米的圆柱体。挠性线路板的另一端装配有通用多极插线端子（15）。各个镀金焊点（12）通过其相应的引线（13）拓宽到与通用多极插线端子（15）相衔接。在挠性线路板镀金焊点一侧的背面衬垫上一块柔性橡胶板（14）。参看图 7。

挠性线路板上的镀金焊点的尺寸和个数不受本实施例的限制。挠性线路板的形状不受本实施例的限制。

实施例 3

将实施例 2 中制作成的电信号检出接口（17）如图 8 所示精密定位压置于实施例 1 中制作成的生物集成免疫芯片（10）的电极外接测量端子（6，6'）上，在实际测量中，把生物集成免疫芯片上下两基片（2，2'）和 U 字型墙壁

(9) 构成的容器室两侧（左右两侧）的各个电极外接端子同时压置联接上电信号检出接口，就可以同时、瞬态检测出由于生物抗体与抗原结合程度和数量的不同所引起的电信号变化。

实施例 4

将实施例 3 中的电信号检出接口（即，挠性线路板和柔性橡胶板）用内置微型弹簧的压线端子（19）代替，生物集成免疫芯片上每一个电极外接测量端子（6，6'）都用一个相应的内置微型弹簧的压线端子（19）相接触。如图 9 所示。为了清楚起见，图 9 只显示了一个内置微型弹簧的压线端子。图 10 显示了内置微型弹簧的压线端子（19）的详细结构。内置微型弹簧的压线端子中的可伸缩的活动压线端子（23）用金属材料镀金制成。活动压线端子（23）的直径 0.3 毫米、长 2 毫米。控制活动压线端子伸缩的内置微型弹簧（22）的直径 0.2 毫米、长 2 毫米。内置微型弹簧的压线端子的外壳（21）的直径 6 毫米、长 8 毫米。外接导线（20）为 0.5 平方毫米截面的铜导线。在实际测量中，把生物集成免疫芯片上下两基片（2，2'）和 U 字型墙壁（9）构成的容器室两侧（左右两侧）的各个电极外接测量端子（6，6'）同时压置接触上内置微型弹簧的压线端子（19），就可以同时、瞬态检测出由于生物抗体与抗原结合程度和数量的不同所引起的电信号变化。

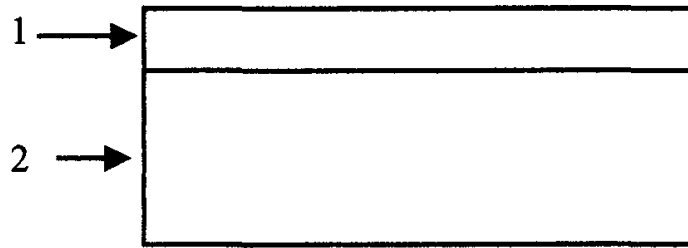


图 1

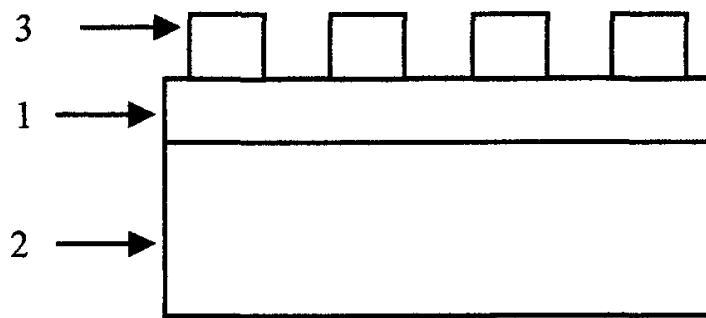


图 2

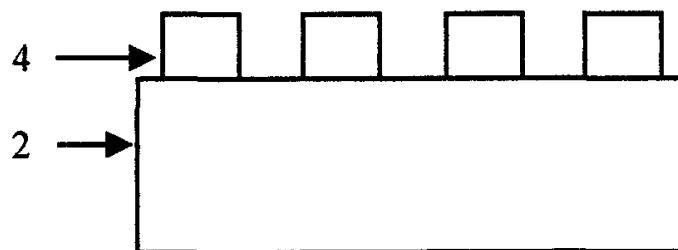


图 3

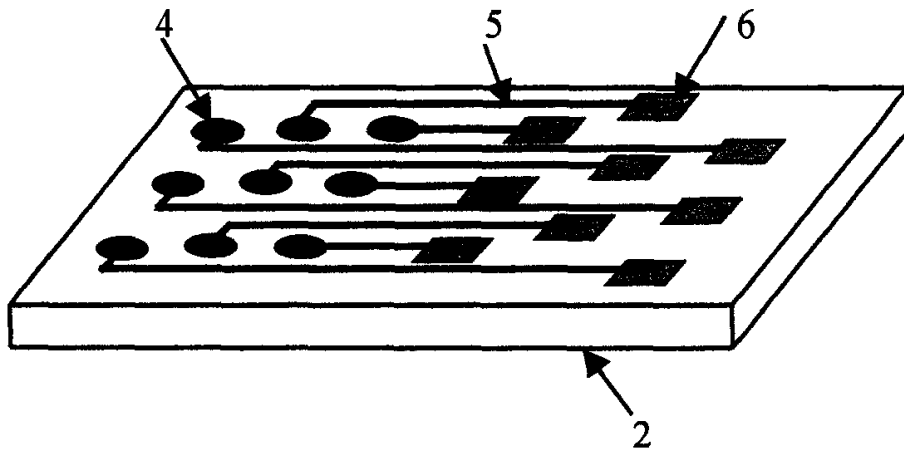


图 4

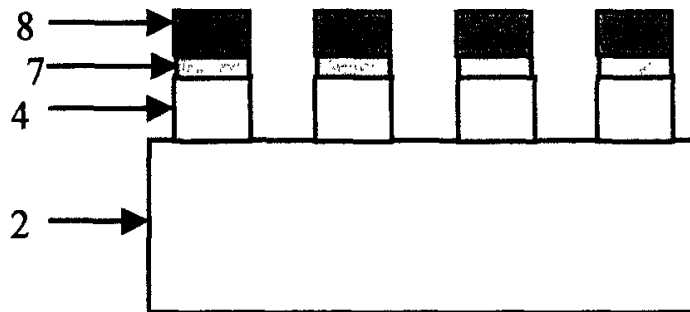


图 5

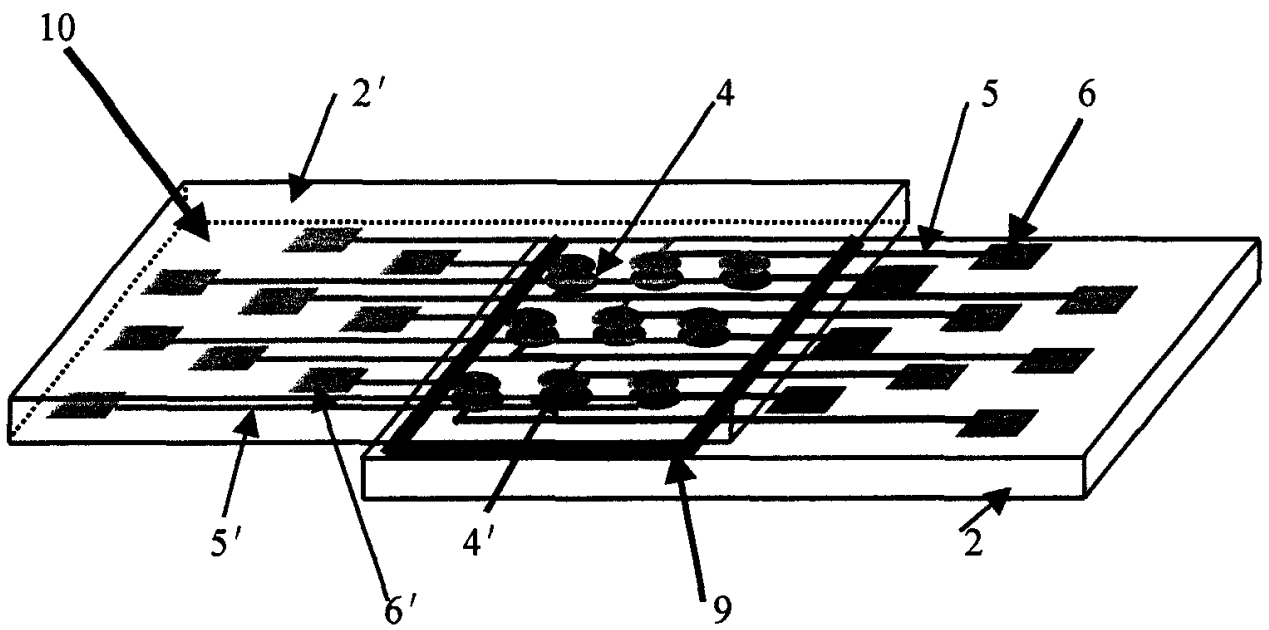


图 6

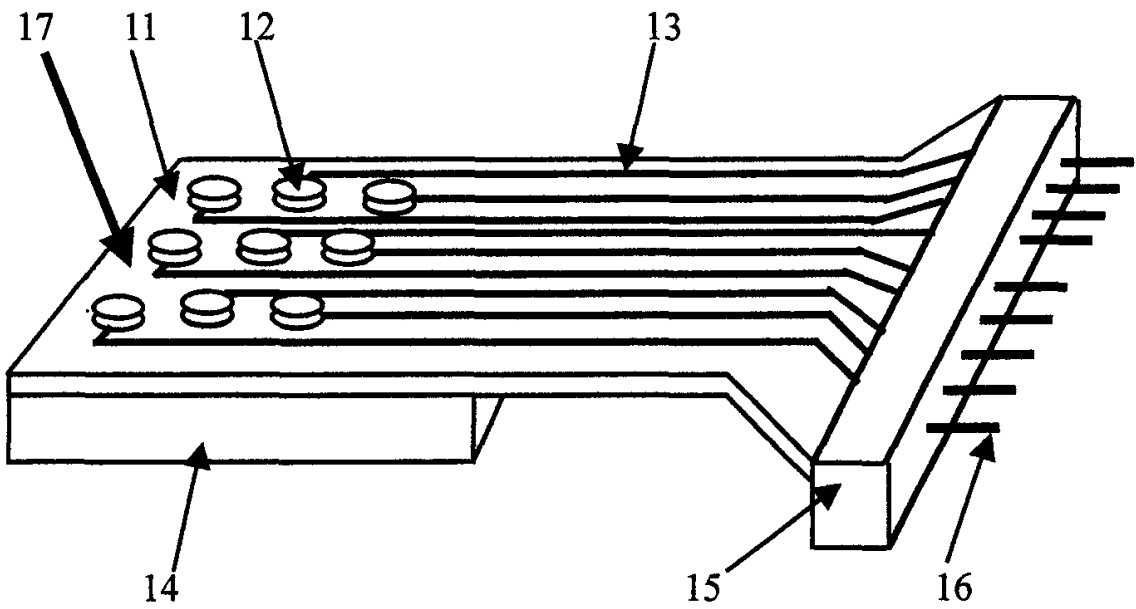


图 7

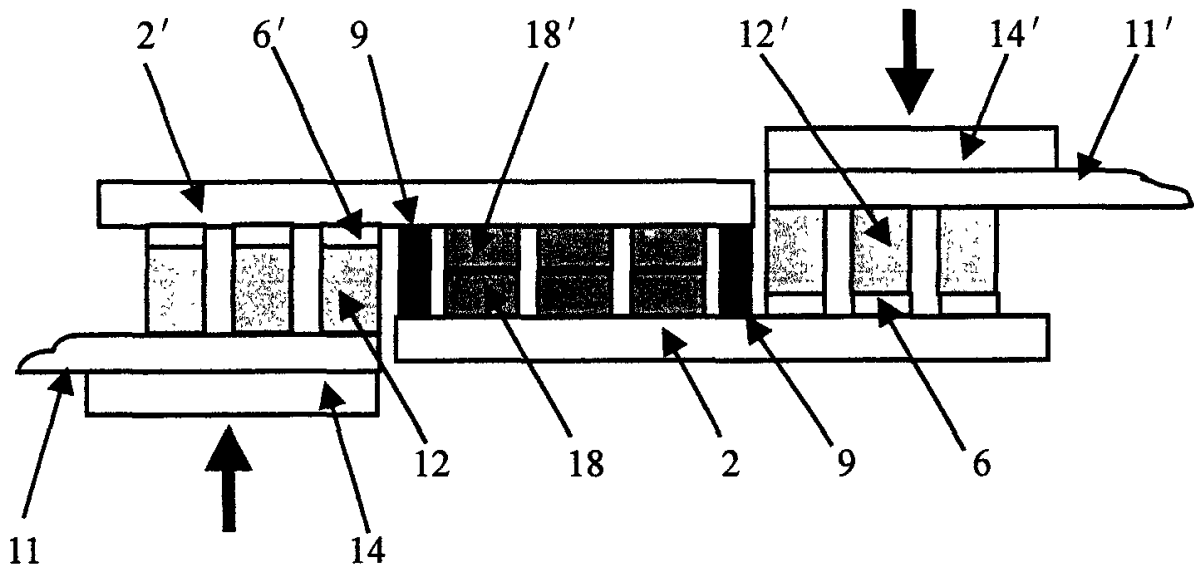


图 8

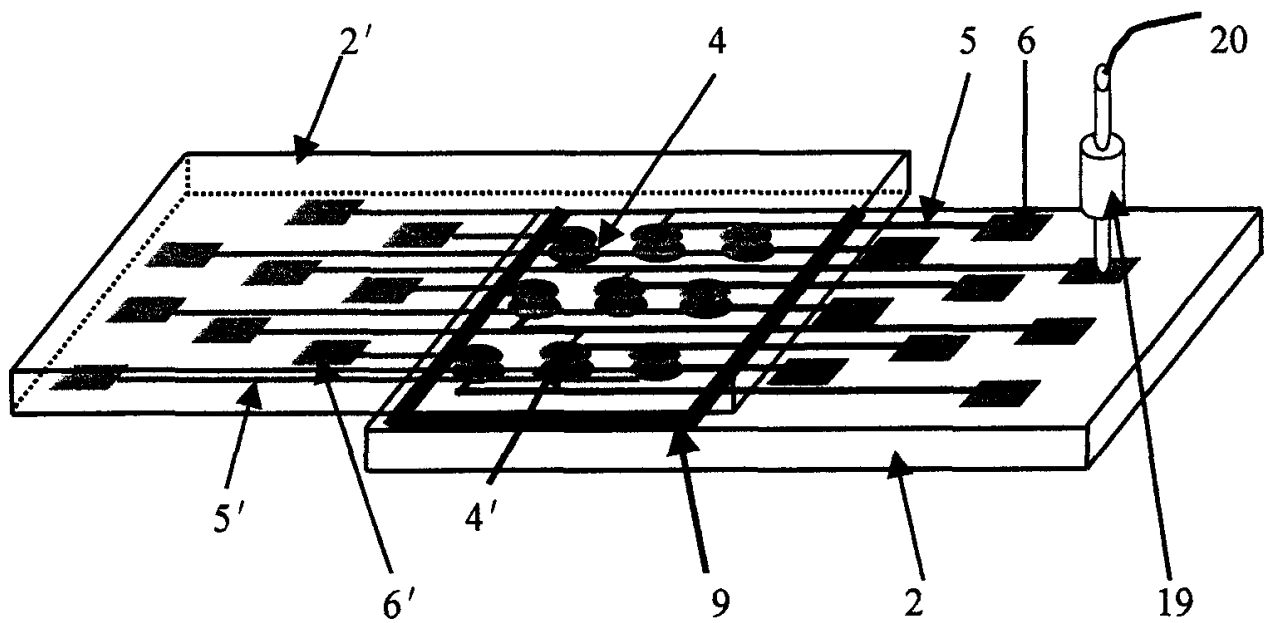


图 9

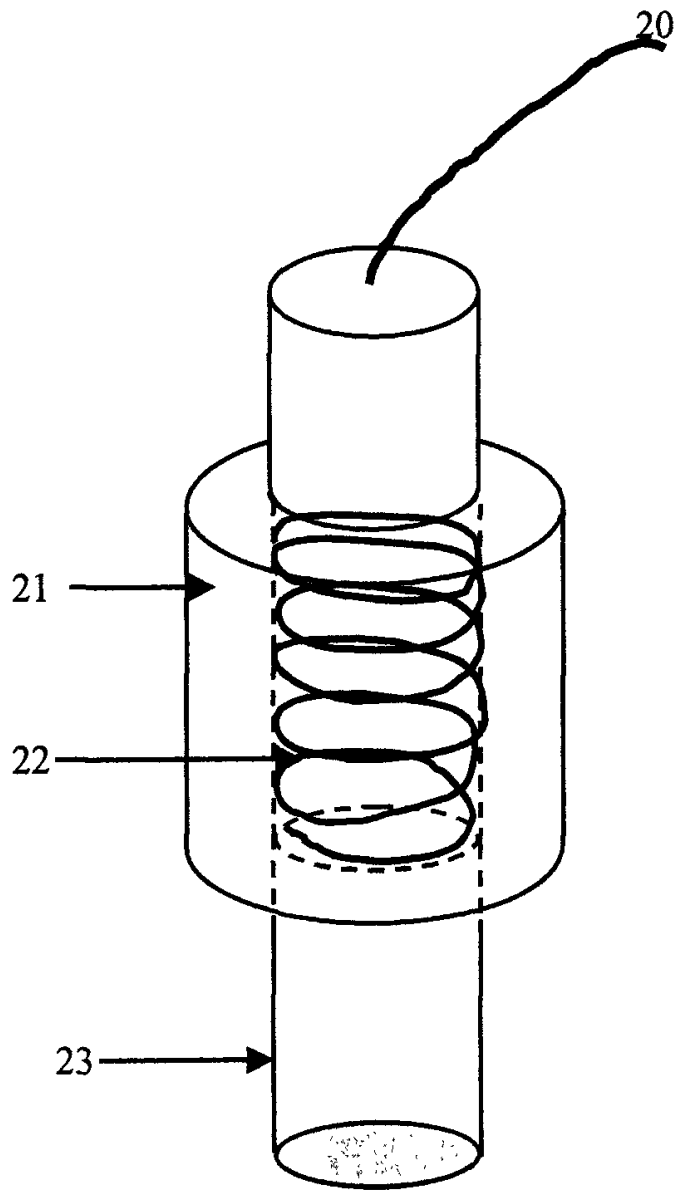


图 10

专利名称(译)	一种生物集成免疫芯片、电信号检出接口及其制作方法		
公开(公告)号	CN1328260A	公开(公告)日	2001-12-26
申请号	CN01118727.1	申请日	2001-06-08
[标]申请(专利权)人(译)	上海数康生物科技有限公司		
申请(专利权)人(译)	上海数康生物科技有限公司		
[标]发明人	田跃 潘礼庆 鲁武军 周怀安 胡庚熙 邱宏 黄筱玲 王凤平 吴平		
发明人	田跃 潘礼庆 鲁武军 周怀安 胡庚熙 邱宏 黄筱玲 王凤平 吴平		
IPC分类号	G01N33/53 G01N33/543		
代理人(译)	刘月娥		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供了一种生物集成免疫芯片、电信号检出接口及其制作方法。把在两块基片上的金属薄膜制成多个有一定形状、面积和间隔的电极、与各个电极相连接的引线和与各个引线相连接的外接测量端子。在电极上吸附有生物免疫抗体。吸附有生物免疫抗体的各个电极一一面对面、准确定位放置并封装在一个三面封闭、一面敞开的U字型墙壁构成的容器室内。采用挠性线路板与橡胶板组合成专用电信号检出接口。优点在于检测快速、准确。

