

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

G01N 33/543 (2006.01)

G01N 33/53 (2006.01)



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200410091834.4

[45] 授权公告日 2008 年 5 月 21 日

[11] 授权公告号 CN 100389326C

[22] 申请日 2004.12.31

[21] 申请号 200410091834.4

[73] 专利权人 中山大学

地址 510275 广东省广州市海珠区新港西路 135 号

[72] 发明人 何振辉 田跃 罗愈业 王凤平

赵艳娥 吴平 范玉敏 梁柏旺

[56] 参考文献

US5169601 1992.12.8

CN1062425A 1992.7.1

四端桥式磁阻传感器的设计原理和应用特点. 姚学标等. 固体电子学研究与进展, 第 15 卷第 1 期. 1995

审查员 边昕

[74] 专利代理机构 广州三环专利代理有限公司

代理人 戴建波

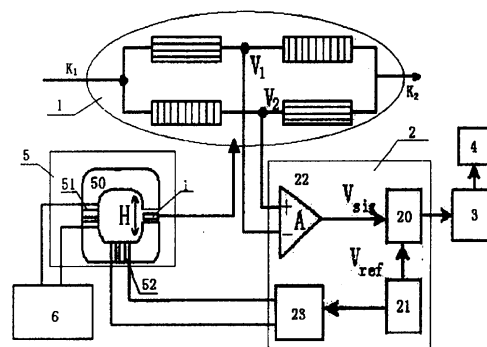
权利要求书 3 页 说明书 13 页 附图 3 页

[54] 发明名称

利用免疫磁珠的生物检测装置及其检测方法

[57] 摘要

本发明涉及一种利用免疫磁珠的生物检测装置及其检测方法, 包括传感器、信号放大电路、信号处理电路、检测显示器和偏置磁场, 传感器包括各 AMR 薄膜构成的惠斯登电桥; 电桥的输入端与恒流电源相连接, 输出端与信号放大电路的输入端相连接, 电桥固定地或可位移地置于偏置磁场中; 偏置磁场为电磁线圈产生的单向交变磁场, 包括产生交变磁场的变磁线圈; 信号放大电路包括锁相放大电路、电流放大器; 锁相放大电路还与一信号发生器的输出端相连接, 信号发生器的输出端一方面向锁相放大电路提供参考电压信号, 另一方面与电流放大器相连接, 而电流放大器与变磁线圈相连接。本发明的检测装置生产成本低、灵敏度高、能探测免疫磁微球产生的磁场微弱信号。



1、一种利用免疫磁珠的生物检测装置，该装置包括依序连接的传感器（1）、信号放大电路（2）、信号处理电路（3）、检测显示器（4）和偏置磁场（5），其特征在于：所述的传感器（1）包括各向异性磁致电阻薄膜构成的惠斯登电桥，该惠斯登电桥所在的平面与所述磁场（5）垂直；所述惠斯登电桥的输入端 K_1 、 K_2 与恒流电源相连接，其输出端 V_1 、 V_2 与所述信号放大电路（2）的输入端相连接，所述惠斯登电桥固定地或可位移地置于所述偏置磁场（5）中；所述偏置磁场（5）为电磁线圈产生的单向交变磁场，所述电磁线圈包括产生交变磁场的变磁线圈（52）；所述信号放大电路（2）包括锁相放大电路（20）、电流放大器（23）；该锁相放大电路（20）的输入端与所述传感器（1）输出端 V_1 、 V_2 相连接，该锁相放大电路（20）的输出端和所述信号处理电路（2）之间相互联接，锁相放大电路（20）还与一信号发生器（21）的输出端相连接，该信号发生器（21）的输出端一方面向锁相放大电路（20）提供参考电压信号，另一方面与驱动所述变磁线圈（52）的所述电流放大器（23）相连接，而电流放大器（23）与变磁线圈（52）相连接，从而向变磁线圈（52）输出交流电流。

2、如权利要求 1 所述的利用免疫磁珠的生物检测装置，其特征在于：所述电磁线圈为管状，所述惠斯登电桥的测试位置位于该电磁线圈管内中轴线上，或者，所述电磁线圈是绕在带磁隙的 C 形铁磁体（50）上，所述惠斯登电桥的测试位置位于所述 C 形铁磁体（50）的磁隙中。

3、如权利要求 1 或 2 所述的利用免疫磁珠的生物检测装置，其特征在

于：所述电磁线圈还包括恒磁线圈（51），所述恒磁线圈（51）与恒流源（6）相连接；或者，所述电磁线圈为变磁线圈（52），所述电流放大器（23）向该变磁线圈（52）输出单向交变电流。

4、如权利要求 1 所述的利用免疫磁珠的生物检测装置，其特征在于：所述传感器（1）为镀在硅片或微晶玻璃片（10）上的 Ni-Fe 坡莫合金薄膜制成，所述合金薄膜刻蚀成为蜿蜒状，四片相同的刻蚀薄膜连结形成四臂惠斯登电桥。

5、如权利要求 1 所述的利用免疫磁珠的生物检测装置，其特征在于：所述放大电路（2）还包括电压前置放大电路（22），所述电压前置放大电路（22）介于所述传感器（1）输出端 V_1 、 V_2 与所述锁相放大电路（20）的输入端之间；所述生物检测装置还包括消除所述传感器（1）剩磁的消磁电路。

6、一种免疫磁珠生物检测方法，该检测方法采用如权利要求 1~5 之一所述的利用免疫磁珠的生物检测装置，该装置包括依序连接的传感器（1）、偏置磁场（5）、信号放大电路（2）、信号处理电路（3）、检测显示器（4）；该检测方法还包括如下步骤：

- A- 采用表面包覆生物活性层的微小免疫磁珠（7）与溶液中的生物分子结合；
- B- 将经结合的免疫磁珠（7）滞留在所述传感器（1）的表面；
- C- 将滞留或被结合免疫磁珠（7）的传感器（1）置于所述磁场（5）中；
- D- 测得所述传感器（1）的输出并与其标定值相比较，计算得到样品有

效值。

7、如权利要求 6 所述的免疫磁珠生物检测方法，其特征在于：所述检测方法还包括步骤 E：对经过一次检测过程的传感器（1）进行消磁。

8、如权利要求 6 所述的免疫磁珠生物检测方法，其特征在于：所述偏置磁场（5）的磁场强度设置在所述各向异性磁致电阻的线性工作区间的中值，所述偏置磁场（5）的磁场强度变幅设置不大于各向异性磁致电阻的线性工作区间的幅值；所述交流同步信号的频率设置为避开市电以及常用工频的一次或高次谐波的频率。

利用免疫磁珠的生物检测装置及其检测方法

【技术领域】

本发明涉及一种生物病原体的检测技术，更具体地说，本发明涉及一种采用免疫磁珠对生物病原体进行检测的方法及其装置。

【背景技术】

免疫磁珠（或免疫磁微球）是一种有一定磁性且分散性较好的珠状磁性微小颗粒，其粒径在微米甚至纳米级，在其表面包覆有单克隆抗体包被，免疫磁珠表面的单克隆抗体包被能够与生理活性物质如细胞、蛋白质、抗体、病原体、病毒、DNA 等等的表面抗原进行特异性结合，而且，其内部的磁珠又能被外部磁场所作用，达到某些生物试验或操作的目的。但是，直到目前为止，免疫磁珠仅仅用来分离细胞或相应的生理活性物质。

在此方面有中国专利 99252058.4 的文件公开了一种免疫磁珠，该磁珠自内向外由塑料芯核、磁铁层、塑料层及单克隆抗体包被层共四层物质构成。据称其磁性使其能被细胞分离器的磁铁所吸引，导致和它结合的物质从混合物中分离出来，且制造成本低廉，为免疫磁珠的推广使用创造了条件。

在此方面还有中国专利 01120150.9 的文件公开了一种分离巨核系祖细胞的方法。该方法包括利用特异性单克隆抗体的混合物（包括 CD2, CD3, CD14, CD16, CD19, CD24, CD56, CD66b, CD41 及 Glyeophorin A）及免疫磁珠分离体系先去除已确定分化方向的细胞，再利用 IL-6 受体抗体与免疫磁

珠分离系统分离出不表达 IL-6 受体，即两步免疫磁珠分离法获得 Lin⁻ / CD126⁻细胞，体外定向诱导分化实验表明此细胞可高效向巨核细胞定向诱导分化，为迄今为止向巨核细胞分化的最佳的前体细胞。

又有中国专利申请02123637.2的文件公开了一种干细胞复合药物、其制备方法及其用途，所述干细胞复合药物包括干细胞和肝细胞诱导因子；其中所述的干细胞是以人胚胎、脐带血、脊髓等为原料，采用免疫磁珠阳性筛选制备的干细胞；所述的肝细胞诱导因子由哺乳类动物胚胎或幼体肝脏中提取经层析方法分离、纯化的具有生物学活性的小分子量多肽；使用时二者协同作用，促进异源干细胞在肝脏的存活及向肝脏细胞的转化。该制备方法主要用于治疗各种肝病药物。

又有中国专利 03230095.6 的文件公开了一种磁性细胞分离器，包括一上下两端开口的筒体和设置在其内的导磁珠组，筒体自上而下分为三个部分，且内径依次递减，导磁珠组即填充在筒体的中部内；导磁珠以直径 50-1500 微米为佳。磁性细胞分离器还可包括有一可插入筒体上部并可相对其作活塞动作的活塞杆；筒体下部的外周还可设置有环形凸筋。据称：与现有技术相比，其优点在于通过在筒体中充填相对免疫磁珠而言直径较大的导磁珠，既能有效地在外置磁场作用下将免疫磁珠连同被标记的细胞吸附在导磁珠上，从而保证分离的有效进行，又由于相对筒体直径而言较小的导磁珠之间间隙的存在，有效地避免了免疫磁珠连同被标记细胞之间的碰撞，从而保证细胞的活性。

另一方面，在当今的信息社会中，探测、采集、存储、转换、复现和监控各种磁场或磁性物质中承载的各种信息的任务，多采用磁场传感器，事实上，磁场传感器已成为信息技术和信息产业中不可缺少的基础元件。

具体而言，目前已经出现的半导体磁传感器，主要有霍尔效应传感器（Hall effect sensor）、半导体磁致电阻器（Semiconductive magneto-resistor）、磁敏二极管（Magneto-diode）、载流子畴磁强计（Carrier domain magnetometer）、Z-元件、超导量子干涉器件（SQUID）、核磁共振磁强计（Nuclear magnetic resonance magnetometer）、磁通门磁强计（Fluxgate magnetometer）、磁感应传感器（Magneto-inductive sensor）以及以这些元器件为磁-电转换器（或称敏感头）的各种半导体磁敏功能器件。

其中，半导体磁致电阻器（Semiconductive magneto-resistor）包括各向异性的铁磁金属膜磁致电阻器（Ferromagnetic metal thin film resistor）、巨磁致电阻器件（Giant magneto-resistance）、巨磁致阻抗器件（Giant magneto-impedance）等。仅就巨磁致电阻（GMR）、各向异性磁致电阻（AMR）磁致电阻元件作为探测弱磁场变化的元件二者相比，GMR 的磁致电阻变化率高，对微弱磁场变化灵敏，但其成本相对较高；各向异性磁致电阻 AMR 的灵敏度不如巨磁致电阻，但生产成本低。但不论是巨磁致电阻（GMR）还是各向异性磁致电阻（AMR），迄今为止，主要是作为计算机硬盘类高密度数据存储器中的读写头的主流材料和装置而被采用。

在此方面有中国专利申请 95104562.8 的文件公开了一种磁致电阻传感器，其包括：一形成在衬底上的磁致电阻材料，并且有第一边缘和第二边缘。第一多层导线结构与第一边缘电连接，第二多层导线结构与第二边缘电连接。第一和第二导线结构由多层相互交叠的薄膜材料构成，至少一层难熔金属薄膜夹在两层高导金属薄膜之间。

在此方面有中国专利申请 200410048958.4 的文件公开了一种磁致电阻传感器偏磁技术，磁致电阻 (MR) 传感器的偏磁电路，MR 传感器有总电阻 R_H ，总电阻 R_H 包括传感器电阻 R_s 、磁头引线电阻 R_1 和前引线电阻 R_f ，偏磁电路还包括： $*$ 传感器等效电路，它包括电压源和输入电阻，电压源有预先确定的电压，而输入电阻有与 MR 传感器的引线电阻 R_1 有关的阻值； $*$ 差分传感电路，它有第一和第二输入端，第一输入端耦合到 MR 传感器，而第二输入端耦合到传感器的等效电路，差分传感电路检测第一和第二输入端的电压差； $*$ 第一电流源，它对差分传感电路作出响应，产生 MR 传感器的偏磁电流 I_B ，该第一电流源是 MR 传感器的偏磁电流 I_B 的唯一源；和 $*$ 第二电流源，它对差分传感电路作出响应，产生控制电流，后者被耦合到传感器的等效电路，控制电流正比于 MR 传感器的偏磁电流 I_n ，从而使电压源的预先确定的电压等于出现在传感器电阻 R_3 两端的预先确定的电压 V_B 。据称该技术提供传感器恒定功率耗散偏磁、恒定传感器电流密度偏磁、恒定传感器偏磁电压、恒定传感器温升偏磁和传感器的恒定有效磁偏置。

在此方面有中国专利申请 94103796.7 的文件公开了粒状多层磁致电阻传感器，其是一种磁致电阻读出传感器，包括一个粒状多层传感元件，该元件包含多层嵌入非磁性导电材料中的大体上扁平的铁磁性材料颗粒。一个由隔离层隔开磁致电阻传感元件的偏磁层提供一个磁场，以便把磁致电阻传感元件偏置于想要的无信号点。铁磁性材料和非磁性材料是互不混溶的，也可以是混溶的或部分混溶的并以控制互扩散的方式处理的。

上述技术都是集中在计算机硬盘类高密度数据存储器，而且其中采用的仅仅是巨磁致电阻(GMR) 的读写头（或者因其机理而称为自旋阀磁致电阻的读写头）。而对于早期的各向异性磁致电阻(AMR)，观念上已放弃，基本

不再进行开发性研究。

【发明内容】

针对现有技术的上述缺点，本发明所要达到的技术目的是要提供一种采用各向异性磁致电阻薄膜作为磁免疫生物传感器、因而生产成本低、但灵敏度高、能探测免疫磁微球产生的磁场微弱信号的利用免疫磁珠的生物检测装置及其检测方法。

为此，本发明的技术方案之一是一种利用免疫磁珠的生物检测装置，该装置包括依序连接的传感器、信号放大电路、信号处理电路、检测显示器和偏置磁场，而所述的传感器包括各向异性磁致电阻薄膜构成的惠斯登电桥；惠斯登电桥的输入端与恒流电源相连接，其输出端与所述信号放大电路的输入端相连接，惠斯登电桥固定地或可位移地置于所述偏置磁场中；偏置磁场为电磁线圈产生的单向交变磁场，电磁线圈包括产生交变磁场的变磁线圈；所述信号放大电路包括锁相放大电路、电流放大器；该锁相放大电路的输入端与传感器输出端相连接，该锁相放大电路的输出端和信号处理电路之间相互联接，锁相放大电路还与一信号发生器的输出端相连接，该信号发生器的输出端一方面向锁相放大电路提供参考电压信号，另一方面与驱动所述变磁线圈的电流放大器相连接，而电流放大器与变磁线圈相连接，从而向变磁线圈输出交流电流。

本发明检测装置的各向异性磁致电阻（AMR）薄膜传感器具有惠斯登电桥结构，不同臂上的两个（半桥）或者四个 AMR 薄膜使由温度漂移引起的误差得以相互抵消，而有用的输出得以相互加强，从而对温度漂移有适当的补偿，在室温附近，其电阻~温度系数小于 0.5%/°C，可在磁场下长时间稳定

工作。此外，本发明将上述传感器置于一个具有直流偏置场的交流磁场条件下，选取磁致电阻线性变化的磁场区域的中间点作为传感器工作的直流偏置场，令交流磁场的变幅处于磁致电阻变化的线性区域内；该传感器在上述直流偏置的交流磁场下；其磁致电阻变化既具有良好的线性和灵敏度，同时又能对微弱的信号进行交变调制和跟踪/锁相放大，抑制各种常发性的外界杂波信号的干扰，大大提高检测和放大的灵敏度和信噪比。从而可以准确测量到磁场信号的微小变化。所述交流信号的频率设置为避开市电以及常用工频的一次或高次谐波的频率。

本发明上述的结构改进弥补了各向异性磁致电阻 AMR 薄膜的缺点，使其能以低生产成本以及成熟工艺，成为灵敏度高的探测元件。例如，本发明将上述结构的传感器用于检测免疫磁微球、磁珠：首先用微米或纳米级的磁性小颗粒（免疫磁微球）标记检测物之一（细胞、蛋白质、抗体、病原体、病毒、DNA 等等），然后将免疫磁微球滴加在 AMR 传感器表面，免疫磁微球的存在改变了 AMR 薄膜表面原有的磁场分布，使电桥电阻出现微小变化。传感器分别测得滴加前、后的电桥输出电阻的变化，本发明装置进而测得免疫磁微球产生的弱磁场信号，通过探测免疫磁微球对外加磁场空间分布的影响，实现识别病原体的具体位置以及浓度目的。本发明上述测量对非微量诊断存在其市场空间。本发明的免疫生物传感器及装置能被广泛地应用于环境科学、制药学、食物生产及医疗诊断等领域。

为进一步强化传感器的检测灵敏度，本发明采取如下较具体磁场结构实现偏置磁场：所述电磁线圈为管状，所述传感器的测试位置位于该电磁线圈管内中轴线上，或者，所述电磁线圈是绕在带磁隙的 C 形铁磁体上，所述传感器的测试位置位于所述 C 形铁磁体的磁隙中。

为强化传感器的检测灵敏度，本发明采取如下较具体的电路实现偏置磁场：所述电磁线圈还包括恒磁线圈，所述恒磁线圈与恒流源相连接；或者，所述电磁线圈为变磁线圈，该变磁线圈与所述电流放大器的输出端相连接，所述电流放大器向该变磁线圈输出单向交变电流。

本发明传感器采用如下工艺结构实现：所述传感器为镀在硅片或微晶玻璃片上的Ni-Fe坡莫合金薄膜制成，所述合金薄膜刻蚀成为蜿蜒状，四片相同的刻蚀薄膜连结形成四臂惠斯登电桥；该惠斯登电桥所在的平面与所述磁场垂直。

为了增加AMR薄膜对免疫磁珠的结合力和对生理化学溶液侵蚀的抵御能力，所述传感器的表面还涂覆有功能膜。所述功能膜由表面生物固定层和底面绝缘保护层复合而成。

为了增加电路放大器放大能力，所述放大电路还包括电压前置放大电路，所述电压前置放大电路介于所述传感器输出端与所述锁相放大电路的输入端之间；所述生物检测装置还包括消除所述传感器剩磁的消磁电路。

与本发明的技术目的相关联的另一技术方案是一种免疫磁珠生物检测方法，该检测方法采用如上所述的任一种利用免疫磁珠的生物检测装置，该装置包括依序连接的传感器、偏置磁场、信号放大电路、信号处理电路、检测显示器；该检测方法还包括如下步骤：

- A-采用表面包覆生物活性层的微小免疫磁珠与溶液中的生物分子结合；
- B-将经结合的免疫磁珠滞留在所述传感器的表面；
- C-将滞留有被结合免疫磁珠的传感器置于所述磁场中；
- D-测得所述传感器的输出并与其标定值相比较，计算得到样品有效值。

具体而言，本发明的方法可采取如下步骤：

- 通过微导流管把待测生物溶液通过传感器表面，使溶液中的待测病原体与传感器表面的抗体作应答反应；
- 通过微导流管把免疫磁珠通过上述的传感器表面，使免疫磁珠与病原体结合；
- 通过梯度磁场和冲洗的方法把未结合的免疫磁珠分离；
- 把该传感器置于含磁场的检测装置中，测量传感器的输出与其标定值相比较，得出免疫磁珠或病原体数目。

所述检测方法还包括步骤E：对经过一次检测过程的传感器进行消磁。

本发明的上述检测方法利用了各向异性磁致电阻薄膜构成的传感器，偏置磁场及其后续的信号放大电路、信号处理电路、检测显示器构成的检测装置，创造了一定特色的免疫磁珠生物检测方法，丰富了识别病原体以及浓度的检测方法，扩展了非微量诊断的手段。本发明的上述方法可以广泛地应用于环境科学、制药学、食物生产及医疗诊断中。

为了优化本发明方法的有关检测条件，提高检测稳定性、灵敏度、信噪比等，本发明的偏置磁场的磁场强度设置在所述各向异性磁致电阻的线性工作区间的中值，所述偏置磁场的磁场强度变幅设置不大于各向异性磁致电阻的线性工作区间的幅值；所述交流同步信号的频率设置为避开市电以及常用工频的一次或高次谐波的频率

以下，结合具体实施例和附图对本发明的技术解决方案作进一步说明。

【附图说明】

图1为本发明生物检测装置实施例的原理结构示意图。

图2为本发明传感器的实施例的结构示意图。

图3为免疫磁珠滴加前本发明传感器表面磁场分布示意图。

图4为免疫磁珠滴加后本发明传感器表面磁场分布示意图。

图5为本发明检测装置在免疫磁珠滴加前、后电压信号随时间变化曲线图。

【具体实施方式】

生物检测装置实施例

如图1，一种利用免疫磁珠的生物检测装置，该装置包括依序连接的传感器1、信号放大电路2、信号处理电路3、检测显示器4和偏置磁场5，而传感器1包括各向异性磁致电阻薄膜构成的惠斯登电桥；惠斯登电桥的输入端 K_1 、 K_2 与恒流电源（未示出）相连接，其输出端 V_1 、 V_2 通过电压前置放大电路22与信号放大电路2的输入端相连接，惠斯登电桥1固定地或可位移地置于偏置磁场5中；偏置磁场5为电磁线圈产生的单向交变磁场，电磁线圈包括产生交变磁场的变磁线圈52；信号放大电路2包括锁相放大电路20和电流放大器23；该锁相放大电路20的输入端与传感器1输出端 V_1 、 V_2 相连接，该锁相放大电路20的输出端和信号处理电路3之间相互联接，该锁相放大电路20和信号发生器21输出端之一相互联接，该信号发生器21的另一输出端与电流放大器23相连，电流放大器23与变磁线圈52相连接而向变磁线圈52输出交流驱动电流。电流放大器23介于信号发生器21的输出端与变磁线圈52之间；生物检测装置还包括消除所述传感器剩磁的消磁电路（未示出）。

电磁线圈包括恒磁线圈51与变磁线圈52，恒磁线圈51与恒流源6相连

接，变磁线圈 52 与电流放大器 23 的输出端相连接，电磁线圈 51、52 是绕在带磁隙的 C 形铁磁体 50 上，惠斯登电桥 1 的测试位置位于 C 形铁磁体 50 的磁隙中。

传感器实施例

如图 2，所示传感器 1 为镀在 4 片硅片或微晶玻璃片 10A、10B、10C、10D 上的 Ni-Fe 坡莫合金薄膜制成，合金薄膜刻蚀成为蜿蜒状，四片相同的刻蚀薄膜连结形成具有输入端 K_1 、 K_2 和输出端 V_1 、 V_2 的四臂惠斯登电桥；该惠斯登电桥所在的平面与磁场垂直。

传感器 1 的表面还涂覆有功能膜（未示出）。功能膜由表面生物固定层和底面绝缘保护层复合而成。

检测实施例 1

如图 3，所示为免疫磁微球滴加前本发明实施例的传感器表面磁场分布状况。在上述条件下的检测步骤如下：

采用本发明的上述利用免疫磁珠的生物检测装置，该装置包括依序连接的传感器 1、偏置磁场 5、信号放大电路 2、信号处理电路 3、检测显示器 4 和消除传感器 1 惠斯登电桥磁性的消磁电路（未示出）。

首先，对传感器 1 施加一磁场强度为 $3.650e$ 、方向垂直于电桥表面的恒定磁场，采用微伏表采集传感器 1 输出电压信号，其趋向于一个稳定值 $4.68mV$ ，在所收集的 1116 个数据中（历时 10 分钟 38 秒）， V_{max} 为 $4.692mV$ ， $V_{min} = 4.672mV$ ，即 $\frac{\Delta V_{max}}{V} = \frac{0.012mV}{4.68mV} \approx 0.3\%$ 。结果表明：应用 AMR 的薄膜传感器在直流磁场下可以长时间稳定工作。

然后,将 AMR 传感器 1 置于 C 形铁磁体芯 50 的间隙中,由精密恒流源 6 给恒磁线圈 51 提供 500mA 的直流电流,提供直流偏置磁场。通过电流放大器向该 AMR 薄膜的传感器 1 施加交流磁场 $H=H_z$ 。当磁场垂直传感器 1 表面时,传感器 1 的输出在场强 ($-150\text{ Oe}\sim 150\text{ Oe}$) 范围内有近似线性的响应;当磁场平行传感器 1 表面时,由于受到饱和磁化的影响,传感器 1 的线性响应区大致是: $-60\text{ Oe}\sim -20\text{ Oe}$ 、 $20\text{ Oe}\sim 60\text{ Oe}$,结合免疫磁微球存在对磁场分布的影响,本发明选择 AMR 的线性工作区间的中值,即选取 40 Oe 作为本发明传感器工作的直流偏置场 H_{bia} (相当于用精密恒流源 6 给恒磁线圈 51(50 匝)提供 500 mA 的直流电流)。而交流磁场则采用频率为 9.725 Hz 、振幅约为 20 Oe 的正弦波交流磁场。

本发明的锁相放大电路 20 输出的频率为 9.725 Hz 的交流电经电流放大器 23 后供给变磁线圈 52。此时 C 型铁氧体 50 磁隙中产生分布均匀的偏置交流磁场,磁场振幅可调。上述恒磁线圈 51 的磁场强度设置在所述各向异性磁致电阻的线性工作区间的中值,变磁线圈 52 的磁场强度变幅设置为不大于 AMR 的线性工作区间的幅值;所述交流同步信号的即交流磁场的频率设置为避开市电以及常用工频的一次或高次谐波的频率。

检测实施例 2

如图 4,所示为滴加免疫磁微球后磁阻电桥薄膜表面磁场分布状况。滴加免疫磁微球后的检测步骤如下:

采用本发明的上述利用免疫磁珠的生物检测装置,该装置包括依序连接的传感器 1、偏置磁场 5、信号放大电路 2、信号处理电路 3、检测显示器 4 和消除传感器 1 惠斯登电桥磁性的消磁电路(未示出)。

首先，采用表面包覆生物活性层粒径为 r 的微小免疫磁微球 7 标记溶液中的分子生物体；

然后，通过微量移液器，把约 10 微升的免疫磁微球 7 的悬浮液滴在 AMR 薄膜的传感器 1 中的对角桥臂膜面上，采用锁相放大电路 20 采集电桥 10 输出电压信号；测量后用无水乙醇清洗芯片表面，在 50Hz，振幅渐减的交流磁场下消磁；

如此反复用微量移液器滴加免疫磁微球 7，应用 AMR 的磁免疫生物传感器在免疫磁微球滴加前、后进行测量，测量数次，测量结果如表一。

表 一

	第一次	第二次	第三次	第四次	第五次	平均值
未加免疫磁微球前的信号 $V_0 / \mu V$	22.26	22.73	22.26	22.16	22.73	22.428
加入免疫磁微球的信号 $V / \mu v$	26.26	25.68	25.68	25.68	25.11	25.682
去掉免疫磁微球后的信号 $V_0' / \mu v$	20.58	21.13	21.13	21.13	21.04	21.002

如图 5，所示为把锁相放大电路 21 锁定的信号输入计算机的信号处理电路 3 及检测显示器 4 记录、显示而画出的传感器芯片输出信号 (Output) 随时间 (Time) 的变化曲线，即图 5 为根据表一的测得数据，得到本发明免疫磁珠生物检测装置在免疫磁珠滴加前、后电压信号随时间变化曲线。

实验证实，本发明的装置和方法的测量重复性比较好，计算响应信号的平均值，传感器 1 的磁致电阻变化率 r 约为 14.5%，其中 $r = \frac{\rho - \rho_0}{\rho} = \frac{|V - V_0|}{V_0}$ 。

这些实验结果说明免疫磁微球 7 改变了 AMR 薄膜的传感器 1 的磁场分布：由于加入免疫磁微球 7 后，传感器 1 膜面的磁场水平分量 H_x 增加。传感器 1 的平衡被破坏，锁相放大电路 20 采集的传感器 1 输出的交流电压信号也发

生相应的变化，从响应曲线可以直观地判别免疫磁珠的存在与否；并且说明该传感器经过消磁后可以重复使用。

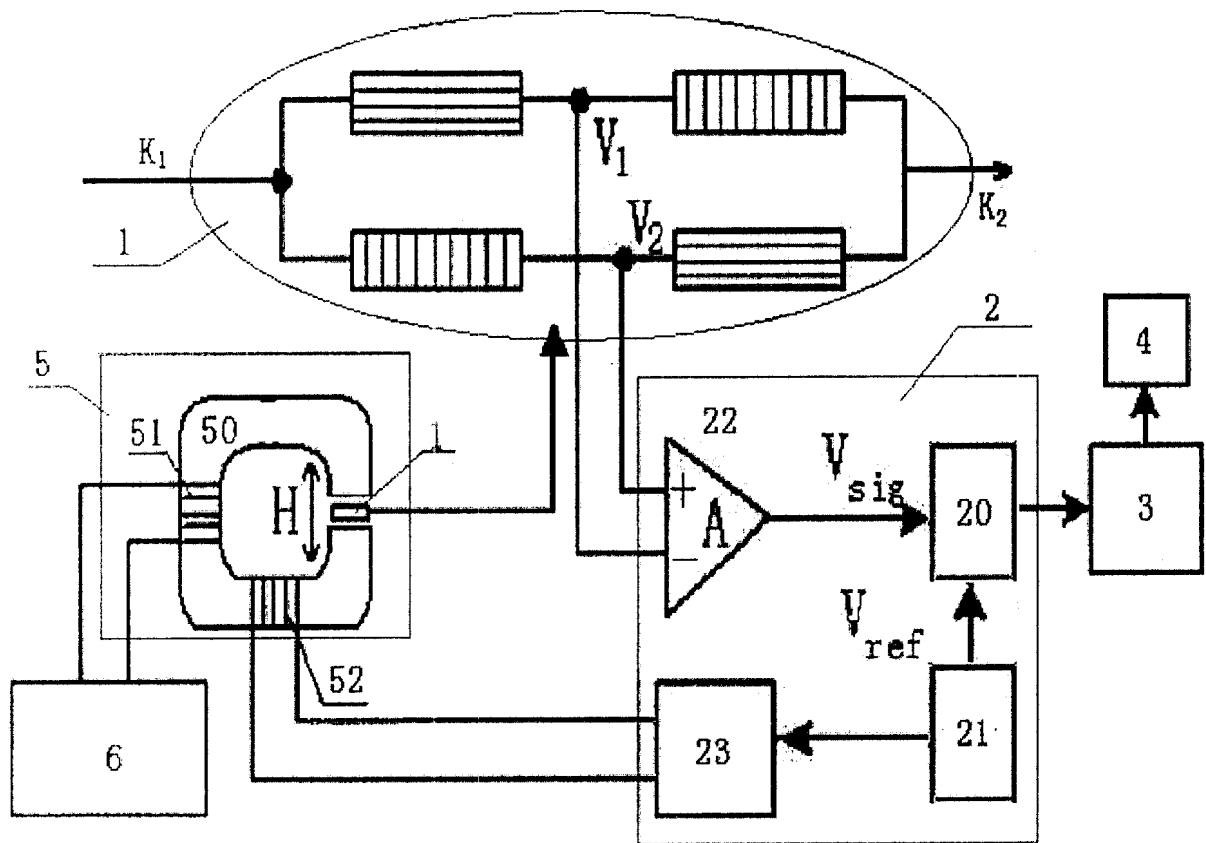


图 1

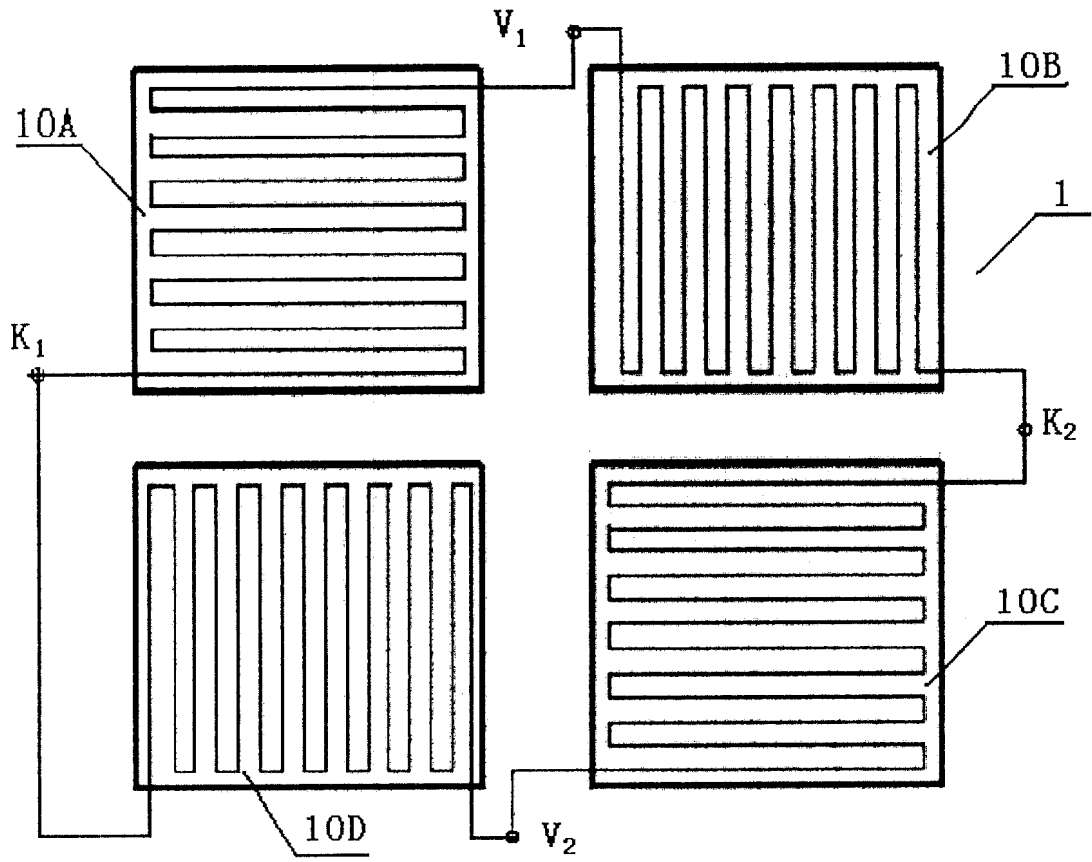


图 2

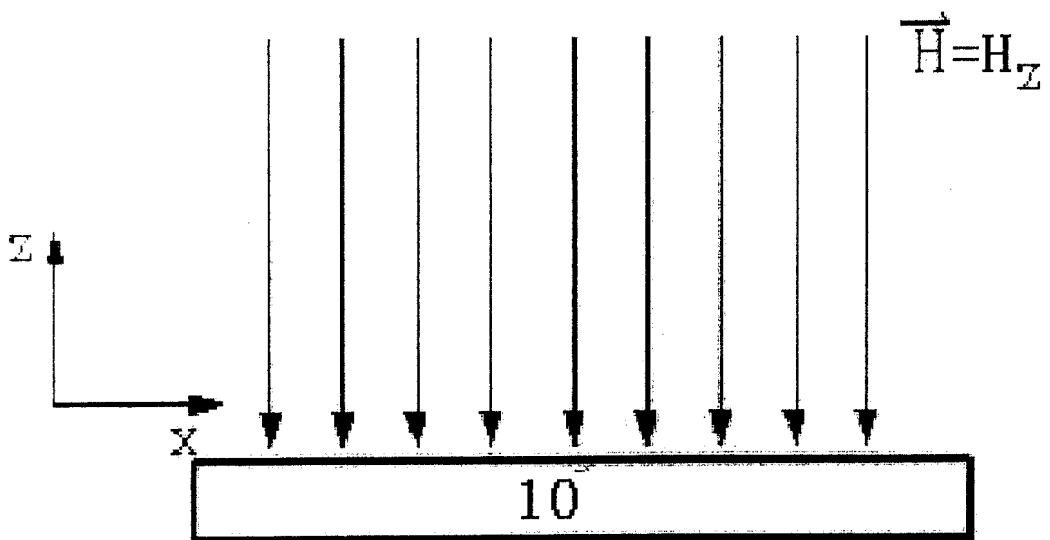


图 3

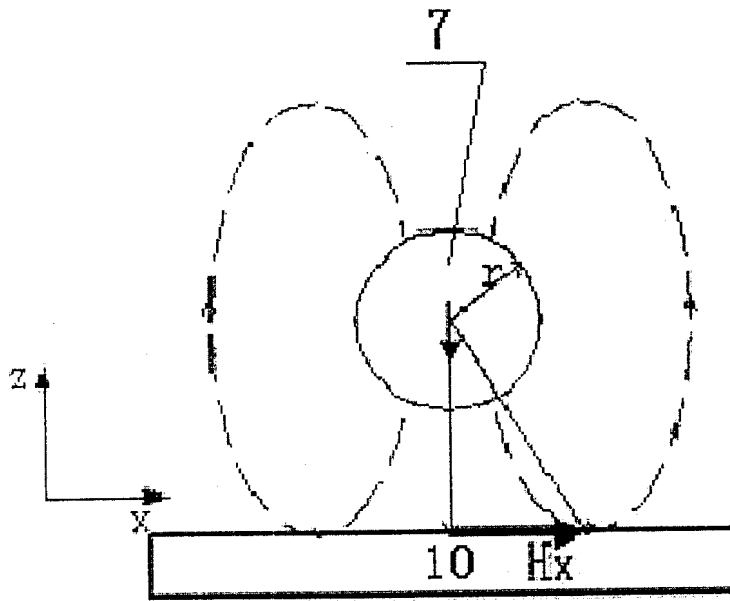


图 4

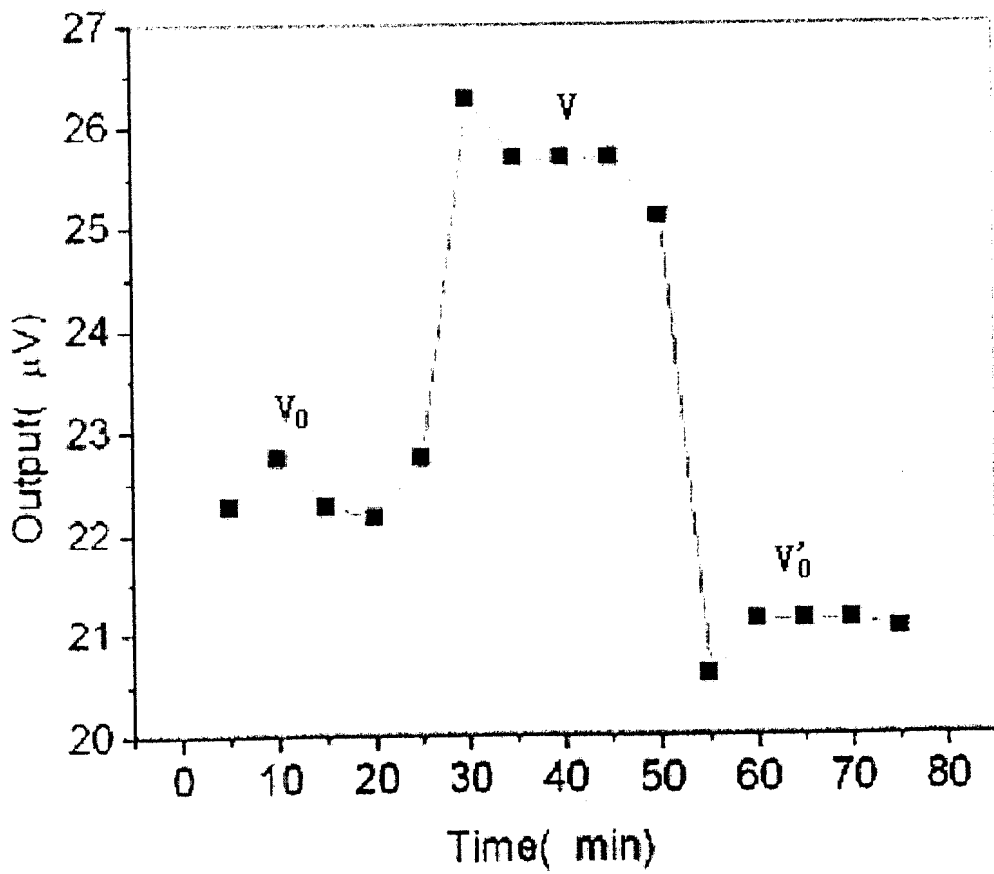


图 5

专利名称(译)	利用免疫磁珠的生物检测装置及其检测方法		
公开(公告)号	CN100389326C	公开(公告)日	2008-05-21
申请号	CN200410091834.4	申请日	2004-12-31
[标]申请(专利权)人(译)	中山大学		
申请(专利权)人(译)	中山大学		
当前申请(专利权)人(译)	中山大学		
[标]发明人	何振辉 田跃 罗愈业 王凤平 赵艳娥 吴平 范玉敏 梁柏旺		
发明人	何振辉 田跃 罗愈业 王凤平 赵艳娥 吴平 范玉敏 梁柏旺		
IPC分类号	G01N33/543 G01N33/53		
其他公开文献	CN1667412A		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及一种利用免疫磁珠的生物检测装置及其检测方法，包括传感器、信号放大电路、信号处理电路、检测显示器和偏置磁场，传感器包括各AMR薄膜构成的惠斯登电桥；电桥的输入端与恒流电源相连接，输出端与信号放大电路的输入端相连接，电桥固定地或可位移地置于偏置磁场中；偏置磁场为电磁线圈产生的单向交变磁场，包括产生交变磁场的变磁线圈；信号放大电路包括锁相放大电路、电流放大器；锁相放大电路还与一信号发生器的输出端相连接，信号发生器的输出端一方面向锁相放大电路提供参考电压信号，另一方面与电流放大器相连接，而电流放大器与变磁线圈相连接。本发明的检测装置生产成本低、灵敏度高、能探测免疫磁微球产生的磁场微弱信号。

