



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101713777 A

(43) 申请公布日 2010. 05. 26

(21) 申请号 200910228045. 3

(22) 申请日 2009. 11. 06

(71) 申请人 天津大学

地址 300072 天津市南开区卫津路 92 号

(72) 发明人 姚素英 高鹏 吴元庆 高静

史再峰

(74) 专利代理机构 天津市北洋有限责任专利代

理事务所 12201

代理人 温国林

(51) Int. Cl.

G01N 33/53 (2006. 01)

G03F 7/00 (2006. 01)

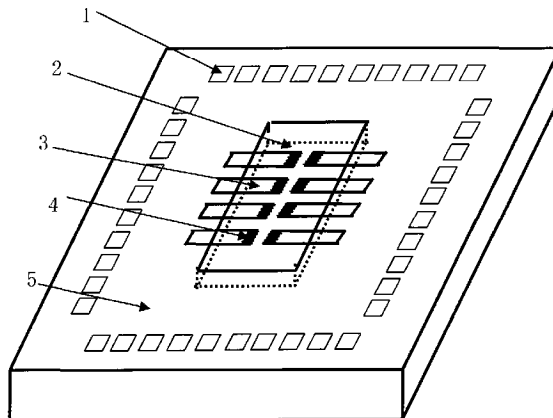
权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 5 页

(54) 发明名称

可复用型微悬臂梁式免疫传感器的制备方法

(57) 摘要

本发明公开一种可复用型微悬臂梁式免疫传感器的制备方法, 有如下步骤: 1) 选择硅片; 2) 在整个硅片上进行硼扩散; 3) 第一步光刻得到压敏电阻区域图形; 4) 在片上淀积一层二氧化硅薄膜; 5) 第二步光刻得到接触孔图形; 6) 进行浓硼扩散; 7) 在片上淀积铬与金两种金属; 8) 第三步光刻得到金属连线的图形; 9) 高温下通高纯氮气形成铬金合金; 10) 在片上形成氮化硅薄层; 11) 第四步光刻得到压焊点图形; 12) 进行划片操作, 使硅片剩余厚度 120-150 μm ; 13) 第五步光刻得到保留硅厚度 150-200 μm 的未经封装的芯片; 14) 用玻璃盖片封装芯片。本发明实现以单晶硅为压阻材料的悬臂梁式免疫传感器; 实现悬臂梁式免疫传感器的可复用性。



1. 一种可复用型微悬臂梁式免疫传感器的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:
 - 1) 首先选择4英寸P型绝缘体上硅片,晶向为100,电阻率 $10\text{--}20\ \Omega\cdot\text{cm}$,厚度 $505\sim 545\ \mu\text{m}$,其中,上层硅厚度为 $234\pm 10\text{nm}$, SiO_2 厚度为 $398\pm 10\text{nm}$;
 - 2) 在整个硅片上进行硼扩散,平均掺杂浓度为 $\bar{N}\approx 5.0\times 10^{19}\text{cm}^{-3}$,方块电阻大小为: $R_{\square}\approx 100\ \Omega/\square$,单个压阻的阻值约为 $9.2\text{k}\ \Omega$;
 - 3) 进行第一步光刻,使用压敏电阻版在硅片上逐一进行掩膜,刻蚀得到压敏电阻区域图形;
 - 4) 使用低压化学气相淀积的方法在片上淀积一层二氧化硅薄膜;
 - 5) 进行第二步光刻,使用接触孔版在硅片上逐一进行掩膜,刻蚀得到接触孔图形;
 - 6) 进行浓硼扩散,平均掺杂浓度为 $\bar{N}=2\sim 5.0\times 10^{20}\text{cm}^{-3}$;
 - 7) 使用电子束溅射法在片上淀积铬与金两种金属;
 - 8) 进行第三步光刻,使用金属连接版在硅片上逐一进行掩膜,刻蚀得到金属连线的图形;
 - 9) 在温度 400°C 下,通高纯氮气30分钟,形成铬金合金;
 - 10) 使用低压化学气相淀积法在片上形成氮化硅薄层;
 - 11) 进行第四步光刻,使用钝化层版在硅片上逐一进行掩膜,刻蚀得到压焊点图形;
 - 12) 进行划片操作,使硅片剩余厚度 $120\text{--}150\ \mu\text{m}$;
 - 13) 进行第五步光刻,使用正面腐蚀版在硅片上逐一进行掩膜,具体是使用反应离子刻蚀的方法,先对氮化硅刻蚀,接着对二氧化硅刻蚀,再对硅刻蚀,总刻蚀深度为 $150\text{--}200\ \mu\text{m}$,最后使用湿法刻蚀法对硅纵向刻蚀 $150\ \mu\text{m}$,得到保留硅厚度 $150\text{--}200\ \mu\text{m}$ 的未经封装的芯片;
 - 14) 用玻璃盖片封装芯片。
2. 根据权利要求1所述的可复用型微悬臂梁式免疫传感器的制备方法,其特征在于,步骤4所述的二氧化硅薄膜厚度为 $4000\pm 20\ \text{\AA}$ 。
3. 根据权利要求1所述的可复用型微悬臂梁式免疫传感器的制备方法,其特征在于,步骤7所述的铬与金两种金属的总厚度为 $0.5\ \mu\text{m}$ 。
4. 根据权利要求1所述的可复用型微悬臂梁式免疫传感器的制备方法,其特征在于,步骤10所述的氮化硅薄层的厚度为约 $1500\pm 20\ \text{\AA}$ 。
5. 根据权利要求1所述的可复用型微悬臂梁式免疫传感器的制备方法,其特征在于,步骤14所述的封装芯片是:将玻璃经由准分子激光技术加工成顶部具有圆形通孔,底部具有方形凹槽的结构,将具有该结构的玻璃与所述的芯片进行阳极键合工艺操作,键合时玻璃接阴极,硅接阳极,电源电压 300V ,加热温度控制在 $300^{\circ}\text{C}\text{--}350^{\circ}\text{C}$,键合后得到的传感器芯片。

可复用型微悬臂梁式免疫传感器的制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种生物传感器。特别是涉及一种满足在液相环境中,借助微球表面的特异性抗体探针,达到生物分子的定性检测,并且能够反复使用的可复用型微悬臂梁式免疫传感器的制备方法。

背景技术

[0002] 现今,在环境监测,食品加工,卫生保健,生物医学技术和临床分析等方面,能对微小(皮摩尔到纳摩尔量级)的生化物质直接进行检测的要求越来越突出。随着微、纳技术的发展,具有微小结构和高灵敏度的传感器有了很大的发展空间,具有纳米机械响应的微悬臂梁式传感器非常符合微、纳生物传感器的特点。这类新型的高灵敏度传感器可以完成局部的,高分辨率的和免生物分子标记的测量,符合能对微小生化物质直接进行检测的要求。传统微悬臂梁式免疫传感器都是通过直接在梁表面直接进行生化修饰,通过与特异性分子发生生化的特异性反应,结合并感应到待检测生化分子的。这种生化传感器一般是不可复用的,就算有的可以复用(一般通过清洗梁表面达到复用),但随着复用次数的增加,传感器的性能也会急剧的降低;另外,生物探针的梁上固定、抗梁上非特异性吸附等生化反应都在微悬臂梁阵列所在的微通道内进行,增加了检测的复杂性及检测失败的风险,进而增加了检测成本。作为荧光探针,半导体量子点的光学特性比在免疫荧光分析法中经常采用的传统发色团如罗丹明 6G 或其它有机染料分子有明显的优越性:半导体量子点的激发光谱宽,且连续分布,而发射光谱呈对称分布且宽度窄,荧光发射波长可通过改变量子点的大小而加以调节,因而不同大小的半导体量子点能被单一波长的光激发而发出不同颜色的荧光。相反,多种染料的荧光(多种颜色)却需要多种激光加以激发,这样不仅增加了实验费用,而且使分析变得更加复杂。当延长照射时间时,有机染料的荧光信号往往会很快暗下来(即光漂白),而半导体量子点则可持续发光,其荧光寿命为染料分子的 100 倍以上。以氧化镉(CdO)和硒粉(Se)为前驱体制备合成的三正辛基氧化磷(TOPO)包裹的硒化镉量子点是传统的且被广泛采用的纳米量子点材料。同时,具有磁性和抗体双重靶向功能的多孔聚苯乙烯磁微球由于其超顺磁特性,良好的生物相容性,适于在微通道内进行可控式固相阵列检测等特性被越来越多的应用于生物科学和医药领域。因此,将硒化镉量子点通过疏水反应,嵌入到聚苯乙烯磁微球上,可实现抗体、磁性、荧光探针多功能一体的生物探针群。

发明内容

[0003] 本发明所要解决的技术问题是,提供一种能够实现悬臂梁式免疫传感器的可复用性,满足在液相环境中,借助微球表面的特异性抗体探针,达到生物分子定性检测的可复用型微悬臂梁式免疫传感器的制备方法。

[0004] 本发明所采用的技术方案是:一种可复用型微悬臂梁式免疫传感器的制备方法,包括如下步骤:

[0005] 1) 首先选择 4 英寸 P 型绝缘体上硅片,晶向为 100,电阻率 $10\text{--}20\ \Omega \cdot \text{cm}$,厚度

505 ~ 545 μm , 其中, 上层硅厚度为 : $234 \pm 10\text{nm}$, SiO_2 厚度为 : $398 \pm 10\text{nm}$;

[0006] 2) 在整个硅片上进行硼扩散, 平均掺杂浓度为 $\bar{N} \approx 5.0 \times 10^{19}\text{cm}^{-3}$, 方块电阻大小为 : $R_{\square} \approx 100 \Omega / \square$, 单个压阻的阻值约为 9.2k Ω ;

[0007] 3) 进行第一步光刻, 使用压敏电阻版在硅片上逐一进行掩膜, 刻蚀得到压敏电阻区域图形 ;

[0008] 4) 使用低压化学气相淀积的方法在片上淀积一层二氧化硅薄膜 ;

[0009] 5) 进行第二步光刻, 使用接触孔版在硅片上逐一进行掩膜, 刻蚀得到接触孔图形 ;

[0010] 6) 进行浓硼扩散, 平均掺杂浓度为 $\bar{N} = 2 \sim 5.0 \times 10^{20}\text{cm}^{-3}$;

[0011] 7) 使用电子束溅射法在片上淀积铬与金两种金属 ;

[0012] 8) 进行第三步光刻, 使用金属连接版在硅片上逐一进行掩膜, 刻蚀得到金属连线的图形 ;

[0013] 9) 在温度 400 $^{\circ}\text{C}$ 下, 通高纯氮气 30 分钟, 形成铬金合金 ;

[0014] 10) 使用低压化学气相淀积法在片上形成氮化硅薄层 ;

[0015] 11) 进行第四步光刻, 使用钝化层版在硅片上逐一进行掩膜, 刻蚀得到压焊点图形 ;

[0016] 12) 进行划片操作, 使硅片剩余厚度 120-150 μm ;

[0017] 13) 进行第五步光刻, 使用正面腐蚀版在硅片上逐一进行掩膜, 具体是使用反应离子刻蚀的方法, 先对氮化硅刻蚀, 接着对二氧化硅刻蚀, 再对硅刻蚀, 总刻蚀深度为 150-200 μm , 最后使用湿法刻蚀法对硅纵向刻蚀 150 μm , 得到保留硅厚度 150-200 μm 的未经封装的芯片 ;

[0018] 14) 用玻璃盖片封装芯片。

[0019] 步骤 4 所述的二氧化硅薄膜厚度为 4000 $\pm 20 \text{ \AA}$ 。

[0020] 步骤 7 所述的铬与金两种金属的总厚度为 0.5 μm 。

[0021] 步骤 10 所述的氮化硅薄层的厚度为约 1500 $\pm 20 \text{ \AA}$ 。

[0022] 步骤 14 所述的封装芯片是 : 将玻璃经由准分子激光技术加工成顶部具有圆形通孔, 底部具有方形凹槽的结构, 将具有该结构的玻璃与所述的芯片进行阳极键合工艺操作, 键合时玻璃接阴极, 硅接阳极, 电源电压 300V, 加热温度控制在 300 $^{\circ}\text{C}$ ——350 $^{\circ}\text{C}$, 键合后得到的传感器芯片。

[0023] 本发明的可复用型微悬臂梁式免疫传感器的制备方法, 具有如下特点 :

[0024] (1) 利用 MEMS 技术实现以单晶硅为压阻材料的悬臂梁式免疫传感器。

[0025] (2) 利用 RFIC 技术在悬臂梁上制备微电感线圈, 突破悬臂梁式免疫传感器传统模式, 即免疫反应直接在悬臂梁表面进行使梁不可复用, 实现悬臂梁式免疫传感器的可复用性。

[0026] (3) 采用的 CdSe 量子点标记的聚苯乙烯磁微球, 被捕获的磁微球是沿着微磁场方向呈链状排布, 当撤去微电感线圈中的电流时, 磁微球会立即从微电感线圈上解析, 并在微通道中重新分布。

附图说明

[0027] 图 1 是压敏电阻版的结构示意图 ;

- [0028] 图 2 是接触孔版的结构示意图；
- [0029] 图 3 是金属连接版的结构示意图；
- [0030] 图 4 是钝化版的结构示意图；
- [0031] 图 5 是正面腐蚀版的结构示意图；
- [0032] 图 6 是未经封装的传感器芯片的结构示意图；
- [0033] 图 7 是玻璃盖片的结构示意图；
- [0034] 图 8 是图 7 的 A-A 截面示意图；
- [0035] 图 9 是 7 的 B-B 截面示意图；
- [0036] 图 10 是封接完毕的传感器芯片示意图；
- [0037] 图 11 是电感线圈的结构示意图。
- [0038] 其中：
- [0039] 1 : 金属连接触点 2 : 微通道
- [0040] 3 : 悬臂梁 4 : 电感线圈
- [0041] 5 : 硅片 6 : 进样孔
- [0042] 7 : 出样孔

具体实施方式

[0043] 下面结合实施例附图对本发明的可复用型微悬臂梁式免疫传感器的制备方法做出详细说明。

[0044] 本发明的可复用型微悬臂梁式免疫传感器的制备方法,包括如下步骤:

[0045] 1) 首先选择 4 英寸 P 型绝缘体上硅片 (SOI), 晶向为 100, 电阻率 $10\text{--}20 \Omega \cdot \text{cm}$, 厚度 $505 \sim 545 \mu\text{m}$, 其中, 上层硅厚度为 $234 \pm 10\text{nm}$, SiO_2 厚度为 $398 \pm 10\text{nm}$;

[0046] 2) 在整个硅片上进行硼扩散, 平均掺杂浓度为 $\bar{N} \approx 5.0 \times 10^{19} \text{cm}^{-3}$, 方块电阻大小为 $R_{\square} \approx 100 \Omega / \square$, 单个压阻的阻值约为 $9.2 \text{k} \Omega$;

[0047] 3) 进行第一步光刻, 使用如图 1 所示的压敏电阻版在硅片上逐一进行掩膜, 刻蚀得到压敏电阻区域图形, 四个完全相同的压敏电阻组成对称的惠斯通电桥;

[0048] 4) 使用低压化学气相淀积 (LPCVD) 的方法在片上淀积一层二氧化硅薄膜 (SiO_2), 所述的二氧化硅薄膜厚度为 $4000 \pm 20 \text{Å}$;

[0049] 5) 进行第二步光刻, 使用如图 2 所示的接触孔版在硅片上逐一进行掩膜, 刻蚀得到接触孔图形, 图 2 中的 a 表示引线孔的局部放大;

[0050] 6) 进行浓硼扩散, 平均掺杂浓度为 $\bar{N} = 2 \sim 5.0 \times 10^{20} \text{cm}^{-3}$;

[0051] 7) 使用电子束溅射法在晶片上淀积铬与金两种金属 (Cr/Au), 所述的铬与金两种金属的总厚度为 $0.5 \mu\text{m}$;

[0052] 8) 进行第三步光刻, 使用如图 3 所示的金属连接版在硅片上逐一进行掩膜, 刻蚀得到金属连线的图形, 如图 11 所示;

[0053] 9) 在温度 400°C 下, 通高纯氮气 30 分钟, 形成铬金合金;

[0054] 10) 使用低压化学气相淀积 (LPCVD) 法在片上形成氮化硅 (Si_3N_4) 薄层, 所述的氮化硅薄层的厚度为约 $1500 \pm 20 \text{Å}$;

[0055] 11) 进行第四步光刻, 使用如图 4 所示的钝化层版在硅片上逐一进行掩膜, 刻蚀得

到压焊点图形；

[0056] 12) 进行划片操作,使硅片剩余厚度 120-150 μm ；

[0057] 13) 进行第五步光刻,使用如图 5 所示的正面腐蚀版在硅片上逐一进行掩膜,具体是使用反应离子刻蚀 (RIE) 的方法,先对氮化硅 (Si_3N_4) 刻蚀,接着对二氧化硅 (SiO_2) 刻蚀,再对硅刻蚀,总刻蚀深度为 150-200 μm ,最后使用湿法刻蚀法对硅纵向刻蚀 150 μm ,得到保留硅厚度 150-200 μm 的未经封装的芯片;经过以上工艺步骤,得到的未经封装的芯片如图 6 所示,图 6 中虚线部分即为刻蚀形成的微通道,悬臂梁结构已形成。

[0058] 14) 用玻璃盖片封装芯片。所述的封装芯片是:采用 Corning 公司的 7740 型玻璃,将玻璃经由准分子激光技术加工成顶部具有圆形通孔,底部具有方形凹槽的结构,如图 7、图 8、图 9 所示。将具有该结构的玻璃与所述的芯片进行阳极键合工艺操作,键合时玻璃接阴极,硅接阳极,电源电压 300V,加热温度控制在 300 $^{\circ}\text{C}$ ——350 $^{\circ}\text{C}$,键合后得到结构如图 10 所示的传感器芯片。

[0059] 采用本发明所制得的可复用型微悬臂梁式免疫传感器进行生物样品检测过程结合图 6 说明如下:其中,对于微电感线圈生热的问题,可以通过放置热电致冷器、温度控制箱的总体温度调节及微泵的循环冷却来达到降温。

[0060] (1) 给悬臂梁式免疫传感器上的微平面电感线圈 4 通电,在微通道 2 中加入具有磁性和抗体双重靶向功能的硒化镉量子点磁微球悬浮液。当磁微球随待测液,流经微悬臂梁 3 上方通电的微电感线圈 4 时,会受到微磁场的吸引,进而磁微球会被吸附在悬臂梁 3 上。

[0061] (2) 吸附完毕后,加入待测溶液(血液或痰液),其中含有各种生物分子,由于磁微球上含有特异性的抗体蛋白探针,所以,运动过程中与磁球相接触的生物分子的特异性抗原,会与磁球上特异性的抗体蛋白探针,发生特异性的抗体-抗原反应,从而使待测生物分子吸附在磁微球上,而其他的生物分子则不受影响,随液体直接流出。

[0062] (3) 使用超高压水银灯发出的蓝光(470-490nm)激发吸附在悬臂梁 3 上的磁微球,此时嵌入到磁微球上不同粒径尺寸的硒化镉量子点会被激发出不同的荧光,结合球上不同的抗体蛋白探针,借助荧光显微镜,达到生物分子的定性检测。期间,吸附在悬臂梁 3 上的硒化镉量子点磁微球和特异性生物分子会对微悬臂梁 3 产生应力,致使微悬臂梁 3 弯曲,从而使悬臂梁 3 上应力集中区上的压阻材料发生形变,导致电阻变化,而这一电阻的变化会通过后端的惠斯通电桥输出电压信号,达到生物分子的定量检测。

[0063] (4) 检测完成后,断开微电感线圈的直流电流,磁微球会立刻消磁并从悬臂梁 3 上解析下来,接着,磁微球和特异性生物分子一起随溶液流走。之后可以继续进行下一次样品的检测。

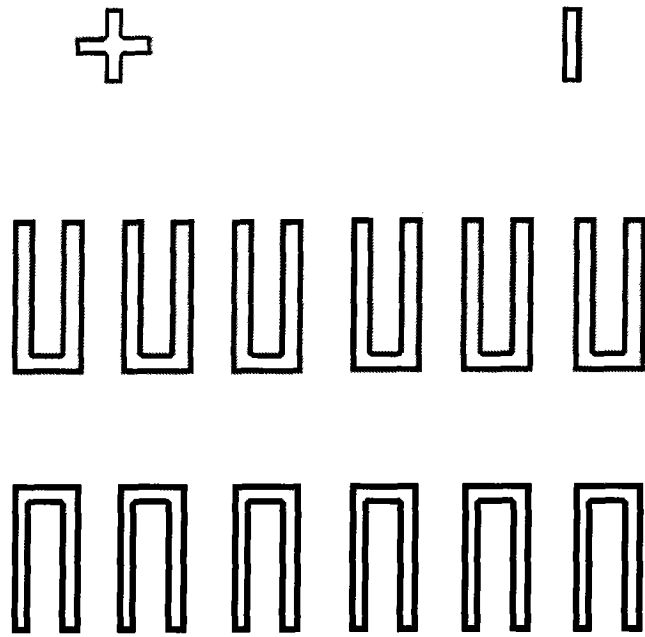


图 1

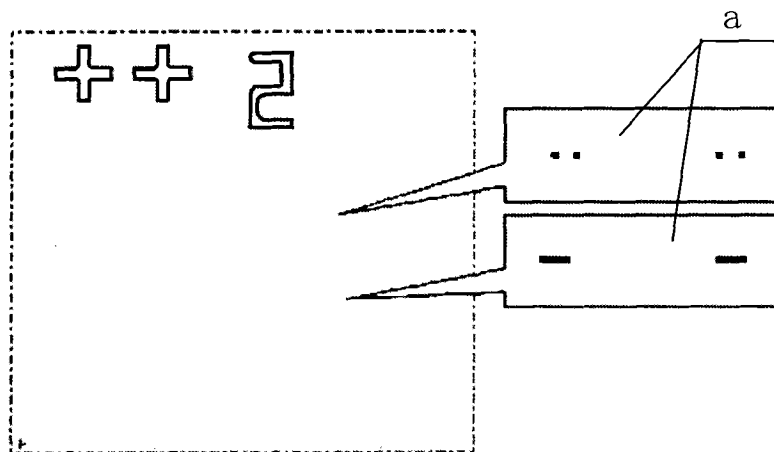


图 2

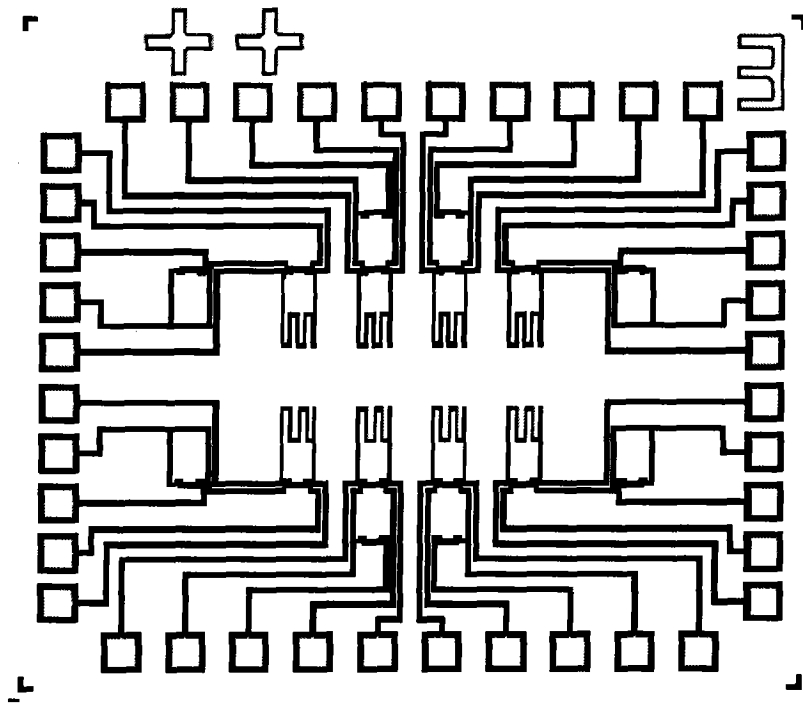


图 3

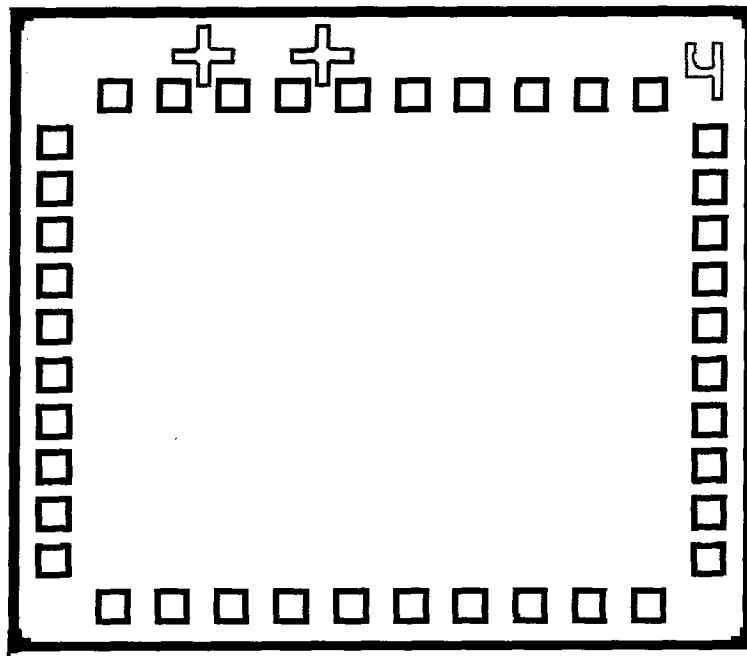


图 4

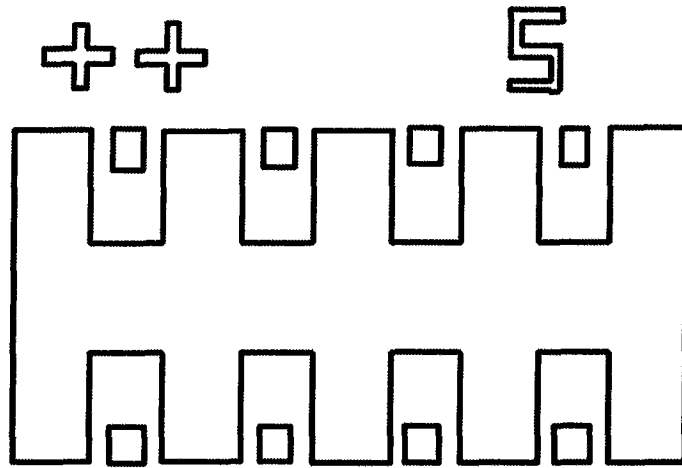


图 5

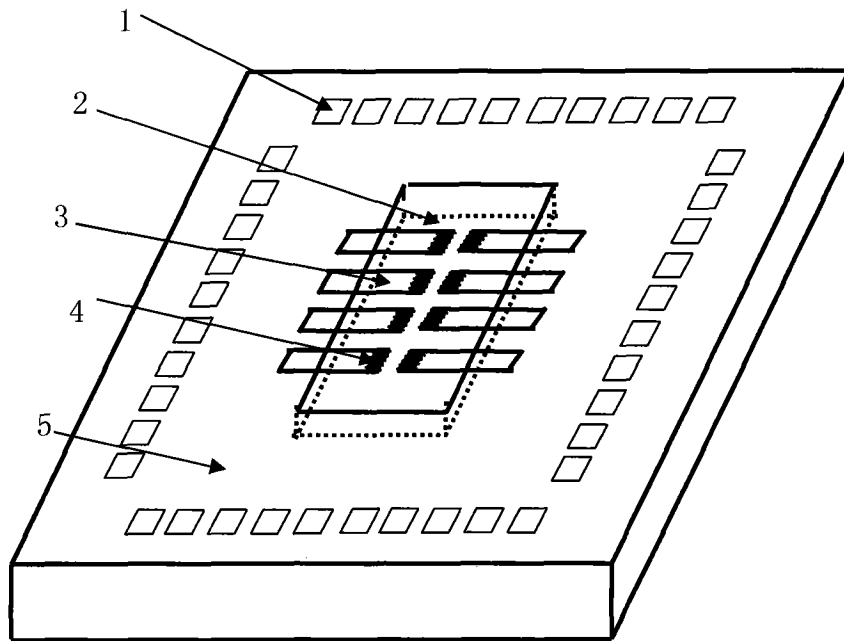


图 6

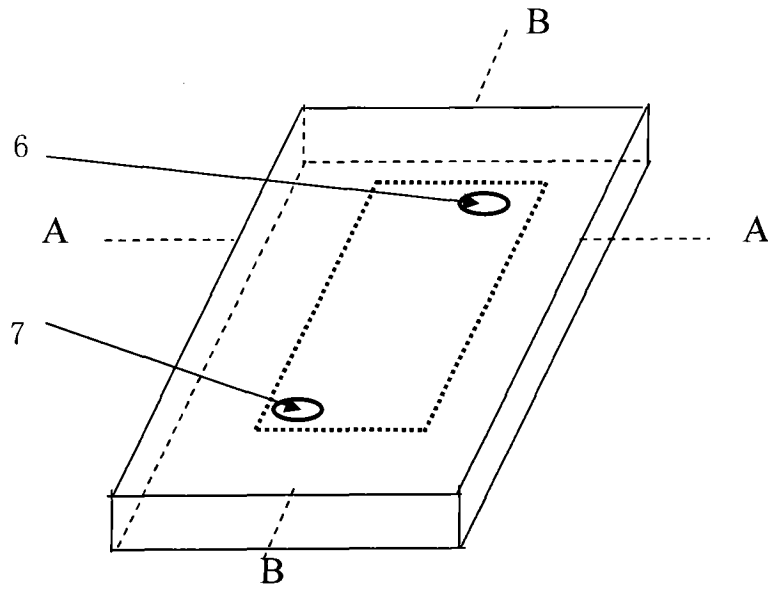


图 7

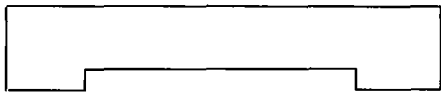


图 8

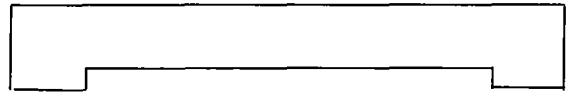


图 9

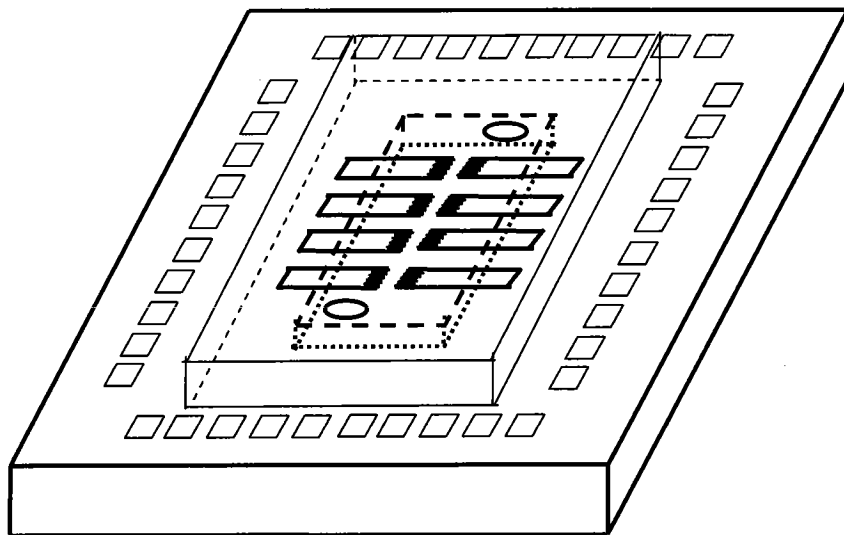


图 10

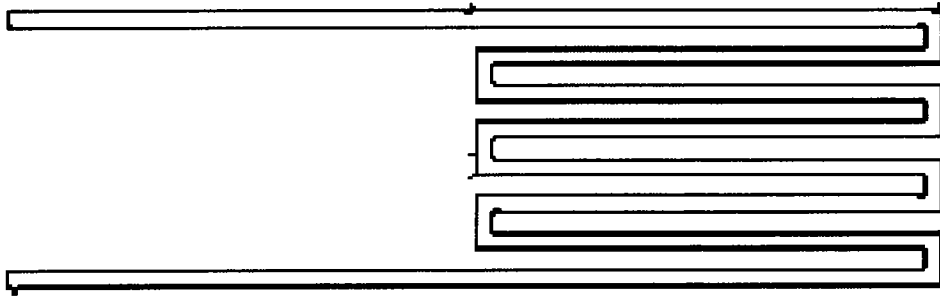


图 11

专利名称(译)	可复用型微悬臂梁式免疫传感器的制备方法		
公开(公告)号	CN101713777A	公开(公告)日	2010-05-26
申请号	CN200910228045.3	申请日	2009-11-06
[标]申请(专利权)人(译)	天津大学		
申请(专利权)人(译)	天津大学		
当前申请(专利权)人(译)	天津大学		
[标]发明人	姚素英 高鹏 吴元庆 高静 史再峰		
发明人	姚素英 高鹏 吴元庆 高静 史再峰		
IPC分类号	G01N33/53 G03F7/00		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开一种可复用型微悬臂梁式免疫传感器的制备方法，有如下步骤：1)选择硅片；2)在整个硅片上进行硼扩散；3)第一步光刻得到压敏电阻区域图形；4)在片上淀积一层二氧化硅薄膜；5)第二步光刻得到接触孔图形；6)进行浓硼扩散；7)在片上淀积铬与金两种金属；8)第三步光刻得到金属连线的图形；9)高温下通高纯氮气形成铬金合金；10)在片上形成氮化硅薄层；11)第四步光刻得到压焊点图形；12)进行划片操作，使硅片剩余厚度120-150 μm ；13)第五步光刻得到保留硅厚度150-200 μm 的未经封装的芯片；14)用玻璃盖片封装芯片。本发明实现以单晶硅为压阻材料的悬臂梁式免疫传感器；实现悬臂梁式免疫传感器的可复用性。

