



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510026211.3

[43] 公开日 2005 年 11 月 16 日

[11] 公开号 CN 1696699A

[22] 申请日 2005.5.26

[21] 申请号 200510026211.3

[71] 申请人 上海交通大学

地址 200240 上海市闵行区东川路 800 号

[72] 发明人 惠 春 董强刚 徐爱兰

[74] 专利代理机构 上海交达专利事务所

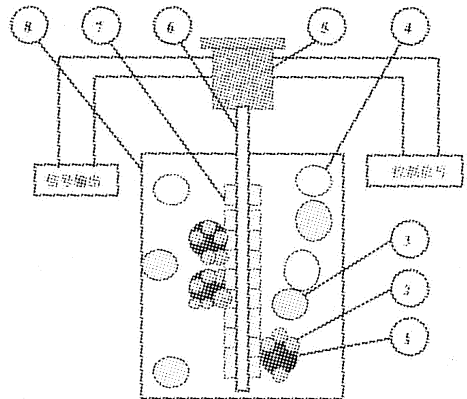
代理人 毛翠莹

权利要求书 1 页 说明书 4 页 附图 1 页

[54] 发明名称 利用生物磁控压电传感芯片探针探测癌细胞的方法

[57] 摘要

一种利用生物磁控压电传感芯片探针探测癌细胞的方法，采用的探针由磁传感器、磁执行器、压电传感芯片构成，磁执行器一端镶嵌在磁传感器内，另一端外侧镶嵌若干只压电传感芯片。首先将抗体磁微球生物探针群，加入含有抗原癌细胞的液体标本微反应器中，使抗体-磁微球生物探针群迅速单选择性地俘获和黏附到抗原-肺癌细胞上，并进行免疫反应，形成磁球与癌细胞的生物组合体，然后将磁控压电传感芯片探针插入微反应器中，施加控制信号使磁执行器产生磁性，将磁球与癌细胞的生物组合体吸附到每个传感芯片的表面，即可将癌细胞的数量和质量转换成相应的电子信息。本发明检测正确性高、快速简便，可对临床肿瘤患者的癌细胞转移复发进行诊断与监测。



1、一种利用生物磁控压电传感芯片探针探测癌细胞的方法，其特征在于包括如下步骤：

- 1) 首先提取 1-5ml 的痰液或血液样品，加入到微反应器 (8) 中，经液化处理后，取 1-5 μ l A 型特异性蛋白质抗原加入到微反应器 (8) 中，使微反应器液体样品中的癌细胞被 A 型特异性蛋白质抗原所修复，形成 A 型特异性蛋白质抗原-癌细胞生物组合体 (1)；
- 2) 将一种 B 型特异性蛋白质抗体修复到 Fe_3O_4 磁性微球上，经 3-10 分钟免疫反应，形成抗体磁微球 (2)，再将这种抗体磁微球 1-5 μ l 加入到微反应器中，使抗体-磁微球 (2) 俘获微反应器中的 A 型特异性蛋白质抗原-癌细胞生物组合体 (1)，并在 25-30 $^{\circ}C$ 进行免疫反应，反应时间 2-6 分钟，反应后形成磁球-癌细胞的生物磁性组合体；
- 3) 将由磁传感器 (5)、磁执行器 (6)、压电传感芯片 (7) 阵列构成的磁控压电传感芯片探针插入微反应器 (8) 中，施加控制信号使磁执行器 (6) 产生磁性，将磁球-癌细胞的生物磁性组合体全部吸附到压电传感芯片 (7) 表面上，即可将待测癌细胞的质量和数量转换成相应的电子信息。

2、一种用于探测癌细胞的生物磁控压电传感芯片探针，其特征在于由磁传感器 (5)、磁执行器 (6)、压电传感芯片 (7) 构成，磁执行器 (6) 一端镶嵌在磁传感器 (5) 内，磁执行器 (6) 另一端外侧镶嵌有 10-100 只传感芯片 (7)。

3、根据权利要求 2 的生物磁控压电传感芯片探针，其特征在于所述压电传感芯片 (7) 为锆钛酸铅压电薄膜材料的悬臂梁式传感芯片，每个芯片长 0.3-1 mm，宽 0.1-0.5mm。

4、根据权利要求 2 的生物磁控压电传感芯片探针，其特征在于所述磁执行器 (6) 长度 20-50mm，宽度 2-5mm，厚度 1-3mm。

利用生物磁控压电传感芯片探针探测癌细胞的方法

技术领域

本发明涉及一种利用生物磁控压电传感芯片探针探测癌细胞的方法，将一种PZT（锆钛酸铅）压电传感芯片组装在磁执行器上而组成的磁控压电传感芯片阵列探针，插入复杂体系血液或唾液样品中，样品中的生物癌细胞磁性组合体，受到芯片表面磁场的作用，被吸附到传感芯片的表面，使待测的癌细胞的质量和数量转换成相应的电子信息。属于生物医学工程与电子传感技术交叉学科领域。

背景技术

一般来讲肺癌诊断的方法主要有病理学、影像学、免疫学、分子生物学。所检测的标本有痰液、肿块、胸水和血液等。就目前我国医院影像学检测水平来讲，普遍认为一旦发现肺癌肿块，大多数情况下肿块已 $\geq 1\text{cm}$ ，患者的病程已不在早期。在上述各项细胞学检查中，尤以血液、痰液细胞检查的应用最为普遍，痰液癌细胞检测有助于提高早期病例的检出率；血液癌细胞检测主要解决临床肺癌患者转移复发预测、预后判断、特异性抗复发治疗问题。而目前，痰液癌细胞检查最终是依赖于光学技术，靠显微镜观测判断分析；血液检测标本最终是通过PCR（多聚酶链反应）基因定量分析。还有一种基于压电石英晶体和PZT压电材料的电子传感技术的探测方法，检测生物大分子需要在传感器表面进行免疫反应，从而将生物大分子的质量转化成相应的电子信息。由于需要在传感器的表面进行免疫反应，难以将血液和痰液复杂体系中的数个癌细胞从成千上万个其它细胞中分离并积聚到传感器的表面，灵敏度和检测率非常低。

国外的研究发现 (Bioassay of prostate-specific antigen using microcantilevers, Nature Biotechnology 19, 856-860, 2001) 一种超敏感悬臂梁生物传感技术，用于前列腺肿瘤检测与治疗的多种蛋白的定量检测技术，有

关 PZT 悬臂梁生物传感器的共振特性和灵敏度特性，可对 2ng 的吸附物作出明显反应。它的主要特征是抗原与抗体的结合发生在传感器的表面，并因此引起传感器表面质量的增加，从而引起 PZT 传感器共振频率的变化。其主要缺点是一个传感器只能检测一种特异性蛋白质，不能直接插入复杂体系使用，检测效率低；另一个缺点为不是阵列化结构，漏检百分率较高。

发明内容

本发明的目的在于针对现有技术的上述不足，提供一种利用生物磁控压电传感芯片探针探测癌细胞的方法，可对复杂液体系统中的癌细胞进行快速检测，检测正确性高、快速简便。

为实现这样的目的，本发明技术方案中，采用了一种由磁传感器、磁执行器、压电传感芯片阵列构成的磁控压电传感芯片探针，其中磁执行器一端镶嵌在磁传感器上，另一端外侧镶嵌有若干只 PZT 悬臂梁式传感芯片。首先将抗体磁微球生物探针群，加入含有抗原癌细胞的液体标本微反应器中，使抗体-磁微球生物探针群迅速单选择性地俘获和黏附到抗原-肺癌细胞上，并进行免疫反应，形成磁球与癌细胞的生物组合体。然后采用磁控压电传感芯片探针插入微反应器中，施加控制信号使磁执行器产生磁性，将磁球与癌细胞的生物组合体吸附到每个传感芯片的表面，引起压电悬臂梁传感芯片共振频率发生变化，从而将癌细胞的数量和质量转换成相应的电子信息。

本发明所述的生物磁控压电传感芯片探针由磁传感器、磁执行器、压电传感芯片阵列构成。磁执行器一端镶嵌在磁传感器内，磁执行器另一端外侧镶嵌有 10-100 只悬臂梁式压电传感芯片，每个芯片大小长 0.3-1 mm，宽 0.1-0.5mm。磁执行器长度 20-50mm，宽度 2-5mm，厚度 1-3mm。

本发明中压电传感芯片用 PZT 压电薄膜材料或相关电极材料制作而成。

本发明的方法包括如下具体步骤：

- 1、首先提取 1-5ml 的痰液或血液复杂体系样品，加入到微反应器中，经液化处理后，取 1-5 μ l A 型特异性蛋白质抗原加入到微反应器中，使微反应器液体样品中的癌细胞在室温条件下被 A 型特异性蛋白质抗原所修复，形成 A 型特

异性蛋白质抗原-癌细胞生物组合体。

2、将一种 B 型特异性蛋白质抗体修复到 Fe_3O_4 磁性微球上，经 3-10 分钟免疫反应，形成抗体磁微球，再将这种抗体磁微球 1-5 μl 加入到微反应器中，使抗体-磁微球俘获微反应器中的 A 型特异性蛋白质抗原-癌细胞生物组合体，并在 25-30 $^\circ\text{C}$ 进行免疫反应，反应时间 2-6 分钟，反应后形成磁球-癌细胞的生物磁性组合体。

3、将由磁传感器、磁执行器、压电传感芯片阵列构成的磁控压电传感芯片探针插入微反应器中，施加控制信号使磁执行器可产生磁性，将磁球-癌细胞的生物磁性组合体全部吸附到压电传感芯片表面上，即可将待测癌细胞的质量和数量转换成相应的电子信息。

本发明的方法中采用了抗体-磁微球这种纳米磁颗粒生物探针群和生物磁控压电传感芯片探针，将抗体-磁微球生物探针群加入含有抗原癌细胞的液体标本微反应器中后，抗体-磁微球（200-500nm/个）生物探针群会迅速单选择性地俘获和黏附到抗原-肺癌细胞（5000-10000nm/个）上，并进行免疫反应，形成磁球与癌细胞的生物组合体。为了提高灵敏度和提高检测的准确性，生物磁控压电传感芯片探针采用了阵列式悬臂梁结构；为了将复杂体系中少数癌细胞从成千上万个其它细胞中分离集聚到每个传感芯片的表面，采用了磁控技术，一旦有指令信号，磁执行器便可产生磁性，瞬间将癌细胞生物组合体迅速吸附到每个传感芯片的表面，压电芯片表面因附加了一个 Δm 质量的磁性生物组合体，引起 PZT 压电悬臂梁传感芯片共振频率 $[\Delta F=f(\Delta m)]$ 发生有规律的变化，从而可以将癌细胞数量质量的多少转换成相应的电子信息，达到准确快速检测复杂体系中癌细胞的目的。

本发明利用磁控压电传感芯片探针对复杂液体系统中的癌细胞进行快速检测，不需要在传感器表面进行免疫反应，其特点是对生物大分子质量的检测具有异乎寻常高的灵敏，可以达到纳克级、检测正确性高、快速简便，适合对重大疾病预测普查，也可以对临床肿瘤患者的癌细胞转移复发进行诊断与监测。

附图说明

图1为本发明生物磁控压电传感芯片探针探测癌细胞的方法原理图。

图1中，1为抗原-癌细胞生物组合体，2为抗体-磁微球，3、4为其它细胞，5为磁传感器，6为磁执行器，7为压电传感芯片，8为微反应器。

具体实施方式

以下结合附图对本发明的技术方案作进一步的描述。

本发明涉及的生物磁控压电传感芯片探针的主要技术要素如图1所示，这种探针特征在于由磁传感器5、磁执行器6、压电传感芯片阵列7三部分构成。磁执行器6一端镶嵌在磁传感器5内，磁执行器6另一端外侧镶嵌有10-100只PZT悬臂梁式传感芯片7，每个芯片大小长0.3-1mm，宽0.1-0.5mm。

磁执行器6长度20-50mm，宽度2-5mm，厚度1-3mm。

实施例中传感芯片组成的阵列尺寸为：长×宽=4×5mm。

探测癌细胞的方法实施步骤如下：

首先提取1-5ml的痰液或血液样品，加入到微反应器8中，经液化处理，然后取1-5 μ l A型特异性蛋白质抗原加入到微反应器8中，微反应器液体样品中的癌细胞在一定的条件下被A型特异性蛋白质抗原所修复，形成A型特异性蛋白质抗原-癌细胞生物组合体。将一种B型特异性蛋白质抗体修复到 Fe_3O_4 磁性微球上，经3-10分钟免疫反应，形成抗体-磁微球2，再将这种抗体磁微球1-5 μ l加入到微反应器8中，抗体-磁微球2（尺寸100-300nm，浓度大约 10^8 个/ml）会迅速俘获微反应器中A型特异性蛋白质抗原-癌细胞1（5000-10000nm/个）生物组合体，并在25-30 $^{\circ}C$ 进行免疫反应，反应时间2-6分钟，反应后形成磁球-癌细胞的生物磁性组合体。最后，将磁控压电传感芯片探针插入微反应器8中，磁执行器6即可产生磁性，迅速将生物磁性组合体全部吸附到阵列压电传感芯片表面7上，这样待测癌细胞的质量和数量就被转换成了相应的电子信息。对质量的检测灵敏度可以达到纳克级。

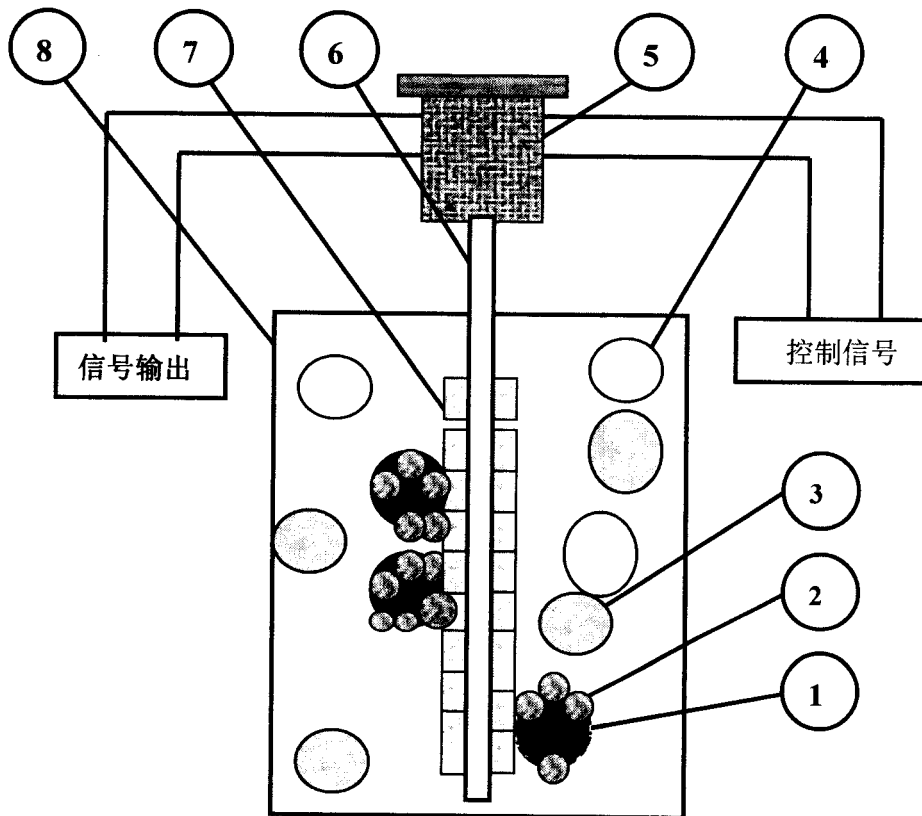


图 1

专利名称(译)	利用生物磁控压电传感芯片探针探测癌细胞的方法		
公开(公告)号	CN1696699A	公开(公告)日	2005-11-16
申请号	CN200510026211.3	申请日	2005-05-26
[标]申请(专利权)人(译)	上海交通大学		
申请(专利权)人(译)	上海交通大学		
当前申请(专利权)人(译)	上海交通大学		
[标]发明人	惠春 董强刚 徐爱兰		
发明人	惠春 董强刚 徐爱兰		
IPC分类号	G01N33/543 G01N33/531		
其他公开文献	CN100360939C		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

一种利用生物磁控压电传感芯片探针探测癌细胞的方法，采用的探针由磁传感器、磁执行器、压电传感芯片构成，磁执行器一端镶嵌在磁传感器内，另一端外侧镶嵌若干只压电传感芯片。首先将抗体磁微球生物探针群，加入含有抗原癌细胞的液体标本微反应器中，使抗体-磁微球生物探针群迅速单选择性地俘获和黏附到抗原-肺癌细胞上，并进行免疫反应，形成磁球与癌细胞的生物组合体，然后将磁控压电传感芯片探针插入微反应器中，施加控制信号使磁执行器产生磁性，将磁球与癌细胞的生物组合体吸附到每个传感芯片的表面，即可将癌细胞的数量和质量转换成相应的电子信息。本发明检测正确性高、快速简便，可对临床肿瘤患者的癌细胞转移复发进行诊断与监测。

