

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103364543 A

(43) 申请公布日 2013. 10. 23

(21) 申请号 201310279200. 0

(22) 申请日 2013. 07. 03

(71) 申请人 中国科学院宁波材料技术与工程研究所

地址 315201 浙江省宁波市镇海区庄市大道519号

(72) 发明人 邵聪磊 刘宜伟 巫远招 李润伟 詹清峰

(74) 专利代理机构 北京鸿元知识产权代理有限公司 11327

代理人 陈英俊

(51) Int. Cl.

G01N 33/532(2006. 01)

G01N 27/72(2006. 01)

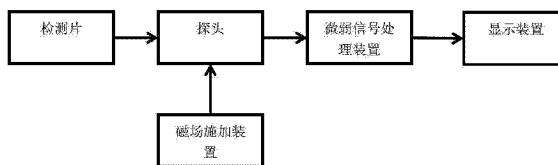
权利要求书1页 说明书5页 附图5页

(54) 发明名称

一种磁标记生物传感器系统

(57) 摘要

本发明公开了一种磁标记生物传感器系统。该系统包括检测片、磁场施加装置、探头、微弱信号放大装置以及显示装置；其中，检测片包括无磁性基片及其表面的固定层，第一抗体、待测目标分子、第二抗体与磁性微球；探头是由磁阻传感器元件构成的惠斯登桥臂组；检测状态时，将检测片上的待测目标分子进行磁标记后置入磁场施加装置，利用探头探测磁标记的磁信号并将其转化为电信号，通过微弱信号放大装置放大后在显示装置显示。该系统集成化、小型化，能够实现对待测目标分子的自动、快速、准确、方便的检测，因此在肿瘤标志物检测、食品中残留农药或病菌检测、水体中特点微生物检测等生物传感技术领域具有优良的应用前景。



1. 一种磁标记生物传感器系统,其特征是:包括检测片(1)、磁场施加装置、探头、微弱信号放大装置以及显示装置;

所述的检测片包括无磁性基片(1),位于无磁性基片(1)表面的固定层(2),以及第一抗体(3)、待测目标分子(4)、第二抗体(5)与磁性微球(6);

所述的探头是由磁阻传感器元件构成的惠斯登桥臂组,其中,至少一个桥臂作为参考桥臂,其余桥臂作为检测桥臂;

检测状态时,首先,将检测片上的待测目标分子(4)进行磁标记,即将所述的第一抗体(3)通过化学交联反应吸附在固定层(2)表面,第二抗体(5)通过物理或者化学吸附与磁性微球(6)结合,待测目标分子(4)与第一抗体(3)通过免疫应答反应相结合,第二抗体(5)通过免疫应答反应对待测目标分子(4)进行磁标记;然后,将检测片置入磁场施加装置,利用探头探测该磁标记的磁信号并将其转化为电信号,通过微弱信号放大装置放大后在显示装置显示。

2. 如权利要求1所述的磁标记生物传感器系统,其特征是:所述的磁场施加装置由永磁体构成,或者由电磁线圈构成。

3. 如权利要求1所述的磁标记生物传感器系统,其特征是:所述的磁场施加装置产生直流磁场、交流磁场或者直流交流混合磁场。

4. 如权利要求1所述的磁标记生物传感器系统,其特征是:检测状态时,所述的磁场方向与所述探头中的磁阻传感器元件的磁敏感方向垂直或者平行。

5. 如权利要求1所述的磁标记生物传感器系统,其特征是:所述的微弱信号放大装置运用自相关的原理进行微弱信号的放大处理。

6. 如权利要求1所述的磁标记生物传感器系统,其特征是:所述的显示装置包括模数转换器、单片机以及显示器。

7. 如权利要求5所述的磁标记生物传感器系统,其特征是:所述的微弱信号放大装置包括信号发生器、信号前期处理单元、移相器、选频器以及低通滤波器;

所述的信号发生器一端产生交流信号A,用于驱动该惠斯登电桥,得到差分信号B;

所述的信号前期处理单元包括前置放大器与带通滤波器,用于对差分信号B进行放大与带通滤波后得到前期处理信号C;

所述的移相器位于信号前期处理单元与选频器之间,前期处理信号C移相后与信号发生器另一端产生的交流信号A通过选频器进行自相关运算,得到运算结果D;或者,所述的移相器位于载波信号发生器另一端与选频器之间,载波信号发生器另一端产生的交流信号A移相后与前期处理信号C通过选频器进行自相关运算,得到运算结果D';

所述的低通滤波器用于将运算结果D或D'进行低通滤波处理。

8. 如权利要求7所述的磁标记生物传感器系统,其特征是:所述的微弱信号放大装置还包括直流偏置器,设置在低通滤波器之后。

9. 如权利要求1所述的磁标记生物传感器系统,其特征是:所述的待检目标分子(4)包括肿瘤标志物分子、食品中残留农药或微生物分子、水体中的微生物分子。

10. 如权利要求1至9中任一权利要求所述的磁标记生物传感器系统,其特征是:所述的磁阻传感器元件包括巨磁电阻元件,隧穿磁电阻元件与庞磁电阻元件。

一种磁标记生物传感器系统

技术领域

[0001] 本发明涉及生物技术领域,尤其涉及一种磁标记生物传感器系统,利用该系统能够高精度、高可靠性地检测肿瘤标志物、食品中残留农药、病菌以及水体中特定微生物等。

背景技术

[0002] 生物传感器是生物技术领域中的一种重要的检测装置。生物传感器一般包括两部分:一是能够特异性识别待测生物分子的生物探针;二是能够将生物信号转换为光、电、磁等物理信号的换能器。一般来说,生物分子自身的光、电、磁信号十分微弱,所以在待测分子的检测过程中需要辅助光、磁等敏感材料,即对待测分子进行标记。

[0003] 磁标记是近年来国内外研究比较热门的一种新的免疫学技术,是指表面结合有单克隆抗体的磁性微球。相对于其它标记方式,如放射性元素标记、荧光标记等,磁标记具有如下优势:(1) 无污染,不易受光源干扰,标记颗粒的性质受化学反应的影响小,性能稳定;(2) 通过外加磁场控制,能够实现磁性标记有目的的移动和定位,因而在智能传感器方向有很大的优势;(3) 具有超高的灵敏度,例如基于 TMR (隧穿磁电阻)效应的磁标记生物传感器对 O157 型大肠杆菌的检测精度可以达到 100cfu/mL。因此,磁标记技术越来越受到人们的关注,尤其是随着纳米科技的迅速发展,磁性纳米粒子制备技术的日益成熟,更加推动了磁标记技术的发展应用,目前已经在生物分子标记、临床诊断、靶向药物、细胞分离和酶的固定化等领域得以应用。

发明内容

[0004] 本发明的技术目的是提供一种用于检测具有特异性的生物活性物质(以下简称为待测目标分子),例如肿瘤标志物、O157 型大肠杆菌、水体中的特定微生物等的磁标记生物传感器系统,该系统具有高可靠性、快速的检测能力以及较高的检测精度。

[0005] 本发明实现上述技术目的所采用的技术方案为:一种磁标记生物传感器系统,如图 1 所示,包括检测片、磁场施加装置、探头、微弱信号放大装置以及显示装置;

[0006] 所述的检测片包括无磁性基片,位于无磁性基片表面的固定层,以及第一抗体、待测目标分子、第二抗体与磁性微球;

[0007] 所述的探头是由磁阻传感器元件构成的惠斯登桥臂组,其中,至少一个桥臂作为参考桥臂,其余桥臂作为检测桥臂;

[0008] 检测状态时,首先将检测片上的待测目标分子进行磁标记,即将所述的第一抗体通过化学交联反应吸附在固定层表面,第二抗体通过物理或者化学吸附与磁性微球结合,待测目标分子与第一抗体通过免疫应答反应相结合,第二抗体通过免疫应答反应对待测目标分子进行磁标记;然后将检测片置入磁场施加装置,利用探头探测该磁标记的磁信号并将其转化为电信号,通过微弱信号放大装置放大后在显示装置显示。

[0009] 所述的无磁性基片可以由硬性材料构成,也可以由柔性材料构成。硬性材料包括但不限于硅片、铜片等,柔性材料包括但不限于 PET 等。

[0010] 所述的固定层具有生物兼容性,可以是金、铂等金属薄膜,也可以是 PET 等非金属薄膜。

[0011] 所述的单克隆第一抗体是能够与待测目标分子进行免疫应答反应的活性物质。

[0012] 所述的第二抗体是能够与待测目标分子进行免疫应答反应的活性物质。

[0013] 所述的待检目标分子种类不限,可以是肿瘤标志物(AFP 等)、食品中残留农药或微生物(例如 O157 型大肠杆菌等)、水体中特定微生物等。

[0014] 所述的磁性微球的构成材料包括铁、钴、镍、 γ 相三氧化二铁、四氧化三铁、钐钴合金、铁碳合金、铁-碳化铁合金、钴铬合金、钴铂合金、钴钨合金等磁性材料中的一种或几种的混合物。作为优选,所述的磁性材料为四氧化三铁,进一步优选,所述的四氧化三铁颗粒表面存在着对四氧化三铁颗粒表面进行修饰、以提高其分散等性能的生物基团。

[0015] 所述的磁阻传感器元件数目为两个或者两个以上,作为优选,磁阻传感器元件数目为 2-20 个,进一步优选为 4-16 个。

[0016] 所述的桥臂组中的桥臂数目为两个或者两个以上,其中至少一个桥臂作为参考桥臂,其余桥臂作为检测桥臂,作为优选,桥臂数目为 2-10 个。

[0017] 所述的磁阻传感器元件包括但不限于巨磁电阻(GMR)元件、隧穿磁电阻(TMR)元件、庞磁电阻(CMR)元件等。

[0018] 所述的磁场施加装置的构成不限,可以由永磁体构成,也可以由电磁线圈构成,以产生直流磁场、交流磁场或者直流交流混合磁场。检测状态时,所述的磁场方向优选与所述探头中的磁阻传感器元件的磁敏感方向垂直或者平行。

[0019] 所述的利用探头探测该磁标记的磁信号并将其转化为电信号的具体过程为:将已进行磁标记的检测片放入探头检测桥臂,在磁场施加装置产生的外磁场作用下,检测片中的磁性微球被磁化并产生相应的杂散场。检测桥臂由磁阻传感器构成,在该杂散场作用下发生相应的磁电阻变化,同时参考桥臂的电阻值未发生变化。利用惠斯登电桥的原理,磁性微球产生的杂散场引起的电阻变化可被转化成电信号的变化,由此实现利用探头探测该磁标记的磁信号并将其转化为电信号的目的。

[0020] 所述的探头探测该磁标记的磁信号并将其转化为电信号后,由于该电信号强度往往较低,属于微弱信号,需要利用微弱信号放大装置将该电信号进行放大处理。微弱信号放大装置的结构不限,本发明提供了一种运用自相关的原理进行微弱信号放大的装置,其结构包括信号发生器、信号前期处理单元、移相器、选频器以及低通滤波器;

[0021] 其中,所述的信号发生器一端产生交流信号 A,用于驱动该惠斯登电桥,所述惠斯登电桥的检测桥臂探测微弱信号并将其转换为电信号,得到差分信号 B;

[0022] 所述的信号前期处理单元包括前置放大器与带通滤波器,用于对差分信号 B 进行放大与带通滤波后得到前期处理信号 C;

[0023] 所述的移相器位于信号前期处理单元与选频器之间,前期处理信号 C 移相后与信号发生器另一端产生的交流信号 A 通过选频器进行自相关运算,得到运算结果 D;或者,所述的移相器位于载波信号发生器另一端与选频器之间,载波信号发生器另一端产生的交流信号 A 移相后与前期处理信号 C 通过选频器进行自相关运算,得到运算结果 D';

[0024] 所述的低通滤波器用于将运算结果 D 或 D' 进行低通滤波处理。

[0025] 上述微弱信号放大装置中,所述的信号前期处理单元中前置放大器与带通滤波器

的先后顺序不限；当对系统和性能要求较高时，该装置在低通滤波器后还设置直流偏置器。

[0026] 所述的显示装置用于显示经微弱信号放大装置放大处理后的电信号，以直观得到检测片中待测目标分子的含量。作为优选，显示装置包括模数转换器(AD Converter)、单片机以及显示器，检测状态时，放大处理后的模拟输入信号经模数转换器转换为数字信号后送入单片机(MCU)进行数据处理，并用显示器进行数据显示。其中，显示器类型不限，可以是液晶显示器(LCD panel)、发光二极管显示器(LED panel)或者其他类型的显示器。

[0027] 综上所述，本发明磁标记生物传感器系统结合磁标记技术、磁阻传感效应以及电子电路技术，完成了对待测目标分子的检测，与现有技术相比，具有如下优点：

[0028] (1) 待测目标分子与检测单元相分离；

[0029] 本发明中，磁场施加装置与探头组成检测单元，待测目标分子承载在检测片上，检测状态时，对待测目标分子进行磁标记后将检测片置入检测单元进行检测，检测完毕后取出，因此检测单元为独立单元，能够重复利用，有效节约了检测成本；

[0030] (2) 检测灵敏度高

[0031] 本发明利用探针探测磁标记，该探针是由灵敏度高的磁阻传感器元件构成的惠斯登桥臂组，其检测灵敏度高；

[0032] (3) 检测过程自动化、简单直观

[0033] 本发明集目标分子磁标记、磁感应检测，以及检测信号转换、放大和显示于一体，实现了检测系统的集成化、小型化，能够实现对待测目标分子的自动检测，简单易行，方便直观；

[0034] 即，本发明提供了一种集成化、小型化的磁标记生物传感器系统，利用该系统能够对待测目标分子进行自动、快速、准确、方便的检测，并且具有较高的检测灵敏度，因此在生物传感技术领域具有优良的应用前景。

附图说明

[0035] 图 1 是本发明磁标记生物传感器系统的组成结构示意图；

[0036] 图 2 是本发明磁标记生物传感器系统中检测片结构示意图；

[0037] 图 3 是本发明磁标记生物传感器系统中探针结构示意图；

[0038] 图 4 是本发明磁标记生物传感器系统中磁场施加装置结构示意图之一；

[0039] 图 5 是本发明一种抗原检测方法中多铁性材料磁传感元件的结构示意图之二；

[0040] 图 6 是本发明磁标记生物传感器系统中磁场施加装置结构示意图之三；

[0041] 图 7 是本发明磁标记生物传感器系统中磁场施加装置结构示意图之四；

[0042] 图 8 是本发明磁标记生物传感器系统中微弱信号放大装置的结构组成示意图之一；

[0043] 图 9 是本发明磁标记生物传感器系统中微弱信号放大装置的结构组成示意图之二；

[0044] 图 10 是本发明磁标记生物传感器系统中显示装置的一种结构组成示意图；

[0045] 图 11 是本发明实施例 1 中的磁标记生物传感器系统检测已知浓度的 AFP 目标分子时的电信号结果图。

具体实施方式

[0046] 下面结合附图实施例对本发明作进一步详细描述,需要指出的是,以下所述实施例旨在便于对本发明的理解,而对其不起任何限定作用。

[0047] 图 2 中的附图标记为:1、无磁性基片;2、固定层;3、第一抗体;4、待测目标分子;5、第二抗体;6、磁珠所构成。

[0048] 本实施例中,磁标记生物传感器系统的结构示意图如图 1 所示,包括检测片、磁场施加装置、探头、微弱信号放大装置以及显示装置。

[0049] 如图 2 所示,检测片包括无磁性基片 1,位于无磁性基片 1 表面的固定层 2,以及第一抗体 3、待测目标分子 4、第二抗体 5 与磁性微球 6。其中,无磁性基片 1 由镀铂硅片构成;固定层 2 具有生物兼容性,由金膜构成。

[0050] 如图 3 所示,探头是由磁阻传感器元件构成的惠斯登桥臂组,其中,臂组由隧穿磁电阻传感器(TMR)器件构成,包括一个检测桥臂和一个参考桥臂。

[0051] 磁场施加装置可以由永磁体构成(如图 4 与 5 所示),也可以由电磁线圈构成(如图 6 与 7 所示),以产生直流磁场、交流磁场或者直流交流混合磁场。检测状态时,所述的磁场方向与所述探头中的磁阻传感器元件的磁敏感方向垂直(如图 4 与 6 所示)或者平行(如图 5 与 7 所示)。

[0052] 微弱信号放大装置运用自相关的原理进行微弱信号的放大处理,其结构如图 8 或 9 所示。

[0053] 图 8 中,微弱信号放大装置包括信号发生器、信号前期处理单元、移相器、选频器以及低通滤波器。其中,信号发生器一端产生交流信号 A,用于驱动该惠登桥臂组,得到承载该微弱信号的差分信号 B;信号前期处理单元包括前置放大器与带通滤波器,用于对差分信号 B 进行放大与带通滤波后得到前期处理信号 C;移相器位于信号前期处理单元与选频器之间,前期处理信号 C 移相后与信号发生器另一端产生的交流信号 A 通过选频器进行自相关运算,得到运算结果 D;低通滤波器用于将运算结果 D 进行低通滤波处理,得到放大后的微弱信号。

[0054] 另一种结构如图 9 所示,该结构与上述图 8 所示结构基本相同,所不同的是:移相器位于载波信号发生器另一端与选频器之间,载波信号发生器另一端产生的交流信号 A 移相后与前期处理信号 C 通过选频器进行自相关运算,得到运算结果 D';低通滤波器用于将运算结果 D' 进行低通滤波处理,得到放大后的微弱信号。

[0055] 将较低的电压或电流放大至较大的电压或电流进行输出,包括前置放大、带通滤波、移相、选频、低通滤波等功能部分,各功能部分的前后顺序可以适当调整。

[0056] 如图 10 所示,显示装置包括模数转换器(AD Converter)、单片机以及显示器,检测状态时,放大处理后的模拟输入信号经模数转换器转换为数字信号后送入单片机中的 MCU 进行数据处理,并用显示器进行数据显示。其中,显示器类型不限,可以是液晶显示器(LCD panel)、发光二极管显示器(LED panel)或者其他类型的显示器。

[0057] 选定待测目标分子 4 为甲胎蛋白(AFP),利用上述磁标记生物传感器系统对该待测目标分子甲胎蛋白(AFP)进行检测。选择甲胎蛋白(AFP)单克隆抗体作为第一抗体 3,甲胎蛋白(AFP)单克隆抗体作为第二抗体 5,磁性微球由四氧化三铁及表面修饰生物功能基团等材料构成,以下是具体的检测过程:

[0058] 检测状态时,首先将检测片上的待测目标分子 4 进行磁标记,即将所述的第一抗体 3 通过化学交联反应吸附在固定层 2 表面,第二抗体 5 通过物理或者化学吸附与磁性微球 6 结合,待测目标分子 4 与第一抗体 3 通过免疫应答反应相结合,第二抗体 5 通过免疫应答反应对待测目标分子 4 进行磁标记;然后将检测片置入磁场施加装置,利用探头探测该磁标记的磁信号并将其转化为电信号,通过微弱信号放大装置放大后在显示装置显示。

[0059] 为了验证该系统的可靠性,首先配制已知浓度的包含待测目标分子 4 的水溶液,例如分别配制浓度为 10、20、50、100、200ng/mL 的 AFP 水溶液,分别将该 AFP 水溶液承载在检测片上进行上述磁标记,然后将该检测片置入磁场施加装置,利用探头探测该磁标记的磁信号并将其转化为电信号,通过微弱信号放大装置放大后在显示装置显示,得到的电信号强度如图 11 所示,从中可以看出,该电信号强度随待测目标分子 4 的浓度增大而基本呈线性增大趋势。因此,该系统能够实现对待测目标分子的自动检测,并且简单易行,方便直观。

[0060] 以上所述的实施例对本发明的技术方案进行了详细说明,应理解的是以上所述仅为本发明的具体实施例,并不用于限制本发明,凡在本发明的原则范围内所做的任何修改、补充或类似方式替代等,均应包含在本发明的保护范围之内。

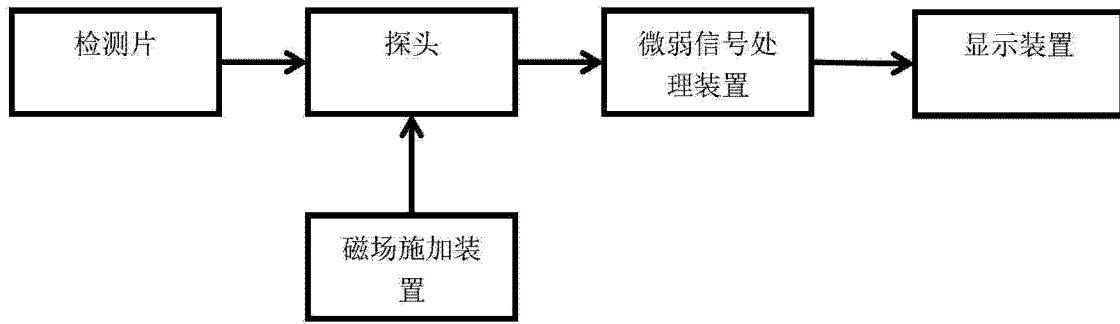


图 1

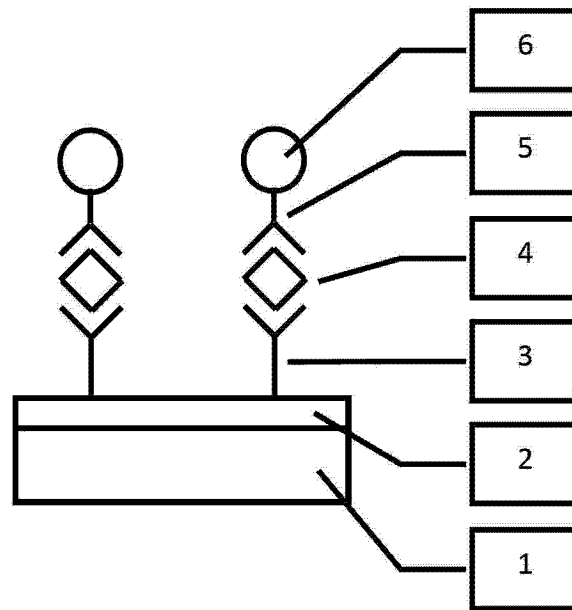


图 2

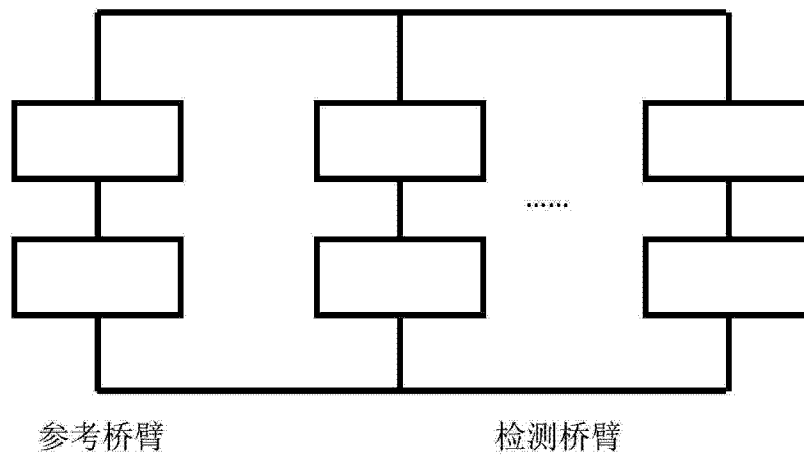


图 3

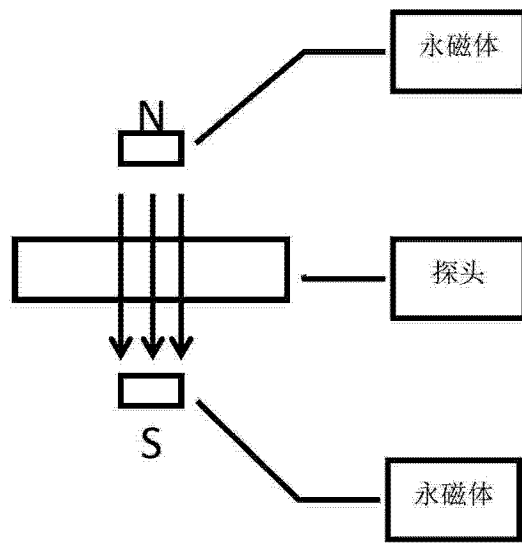


图 4

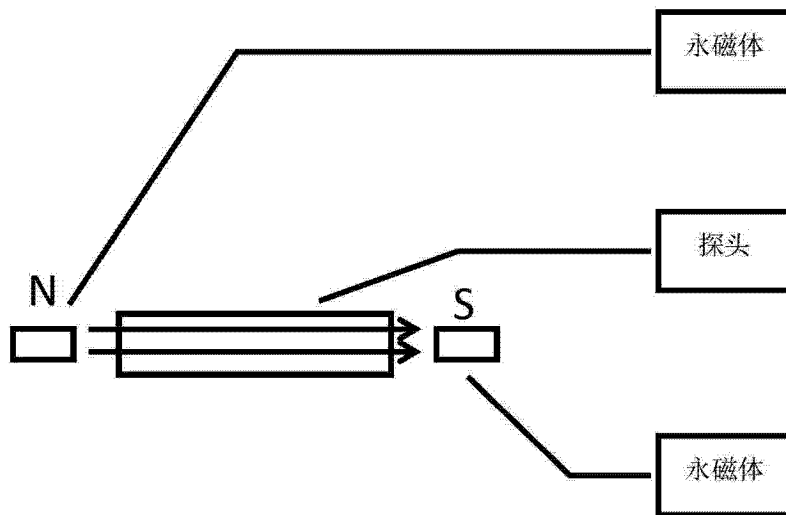


图 5

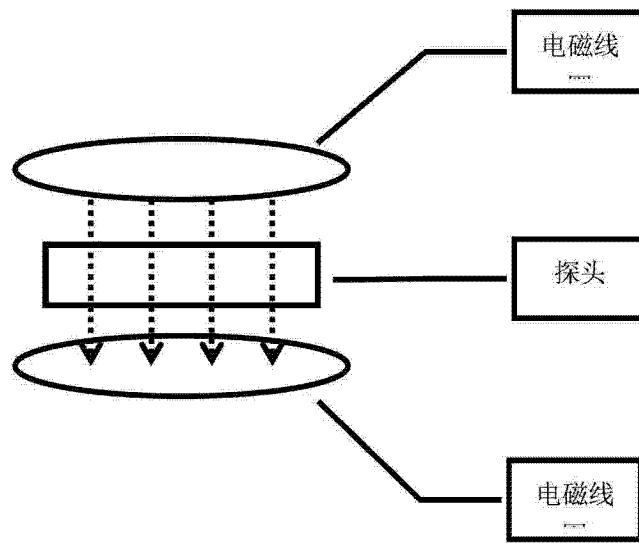


图 6

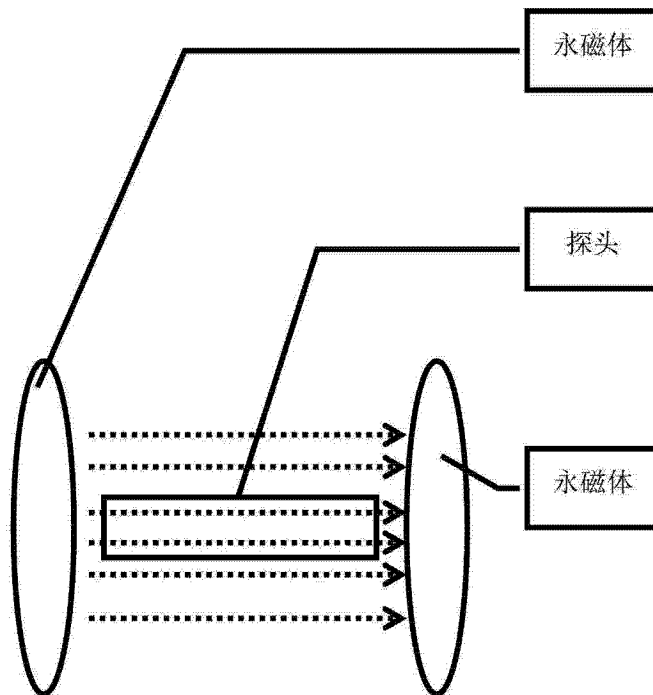


图 7

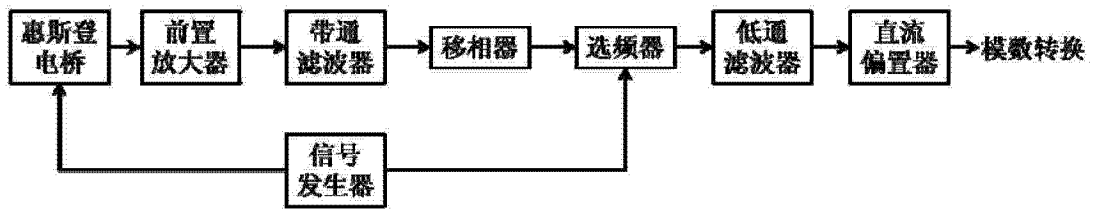


图 8

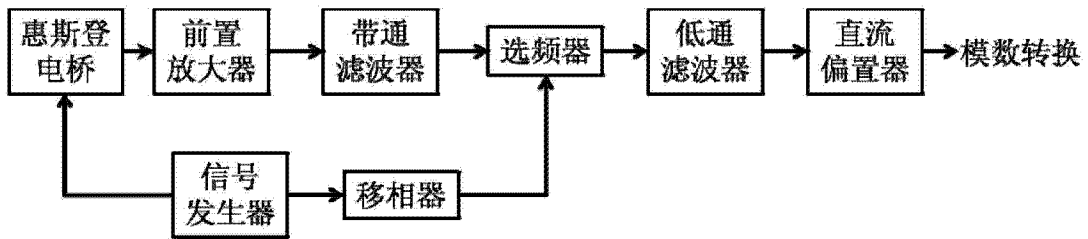


图 9

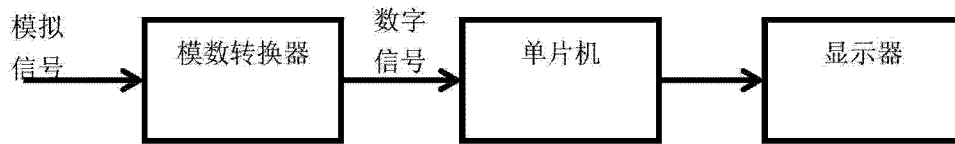


图 10

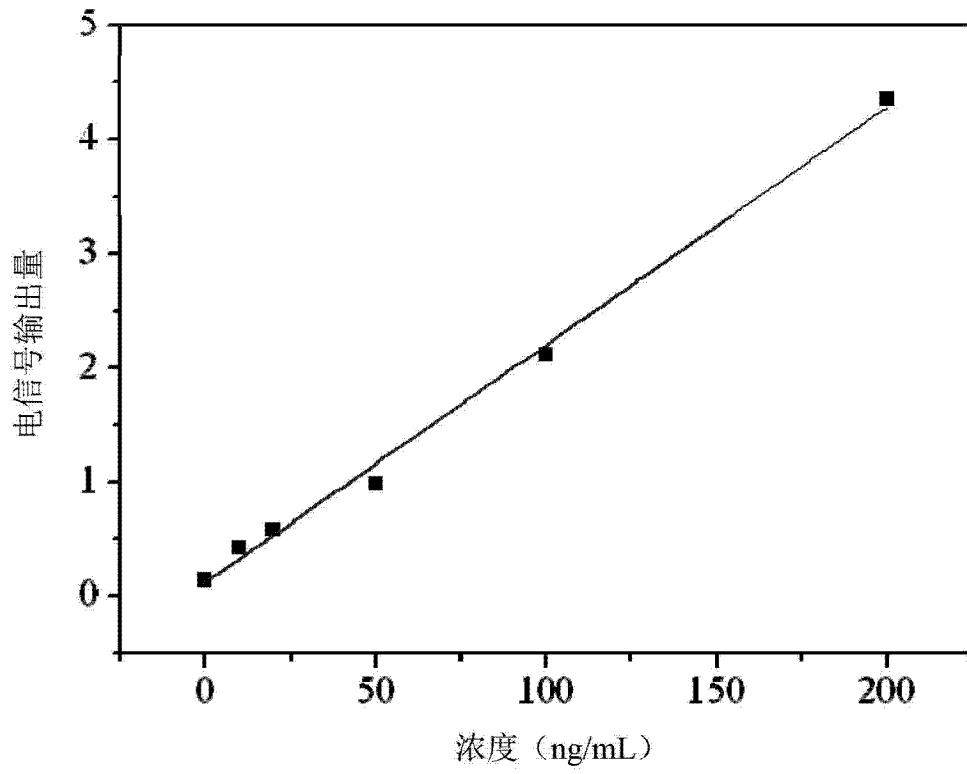


图 11

专利名称(译)	一种磁标记生物传感器系统		
公开(公告)号	CN103364543A	公开(公告)日	2013-10-23
申请号	CN201310279200.0	申请日	2013-07-03
[标]申请(专利权)人(译)	中国科学院宁波材料技术与工程研究所		
申请(专利权)人(译)	中国科学院宁波材料技术与工程研究所		
当前申请(专利权)人(译)	中国科学院宁波材料技术与工程研究所		
[标]发明人	邵聪磊 刘宜伟 巫远招 李润伟 詹清峰		
发明人	邵聪磊 刘宜伟 巫远招 李润伟 詹清峰		
IPC分类号	G01N33/532 G01N27/72		
代理人(译)	陈英俊		
其他公开文献	CN103364543B		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明公开了一种磁标记生物传感器系统。该系统包括检测片、磁场施加装置、探头、微弱信号放大装置以及显示装置；其中，检测片包括无磁性基片及其表面的固定层，第一抗体、待测目标分子、第二抗体与磁性微球；探头是由磁阻传感器元件构成的惠斯登桥臂组；检测状态时，将检测片上的待测目标分子进行磁标记后置入磁场施加装置，利用探头探测磁标记的磁信号并将其转化为电信号，通过微弱信号放大装置放大后在显示装置显示。该系统集成化、小型化，能够实现对待测目标分子的自动、快速、准确、方便的检测，因此在肿瘤标志物检测、食品中残留农药或病菌检测、水体中特点微生物检测等生物传感技术领域具有优良的应用前景。

