

文章编号: 1001-4888(2017)04-0568-05

基于激光阵列的多通道微梁生化传感系统*

邬林, 夏登明, 钱江蓉, 陈丛, 王蕾

(中国电子科技集团公司第三十八研究所, 微电子封装研究中心, 安徽合肥 230000)

摘要: 针对单微悬臂梁生化检测系统中存在的温度漂移、溶液折射率变化等环境噪声影响和不能多目标检测等问题, 设计制作了一种基于垂直腔面射型激光器阵列 (VCSELs) 的新型微悬臂梁阵列生化传感系统。利用双透镜组光路汇聚激光器阵列发出的激光束, 依次照射到微悬臂梁阵列尖端进行精确定位扫描, 实现了 5 根微悬臂梁变形信号的同步检测。该系统具有灵敏度高、一致性好、检测快速等优点。通过升降温动态实验测试, 验证了该系统的稳定可靠性。上述结果为微悬臂梁阵列式生化传感技术的开展提供了一种新的方法和平台。

关键词: 微悬臂梁阵列; 垂直腔面射型激光器阵列 (VCSELs); 生化传感; 双透镜组

中图分类号: TP212.14 **文献标识码:** A **DOI:** 10.7520/1001-4888-17-091

0 引言

近年来, 随着原子力显微技术和微机电加工技术的发展, 在生化检测领域逐渐演化出一种基于力学效应的高灵敏度微悬臂梁 (以下简称“微梁”) 传感技术, 该技术具有检测灵敏度高、无需标记、能实时原位再现生化反应信息等优点。其检测原理是: 微梁单侧表面上固定有探针分子, 与样品液中的靶标分子发生特异性结合时, 产生的分子作用力会导致微梁表面应力改变, 致使其弯曲变形, 利用光杠杆法检测出此变形即可得到对应生化反应信息。目前, 该项传感技术已被广泛应用在生物和化学等多个检测领域, 如重金属离子^[1]、蛋白质^[2]、酶^[3]、毒素^[4]和药物^[5]等的检测, 以及对分子构象转变^[6]、免疫力学机理^[7]等的检测研究。

在单微梁检测系统基础上, 为进一步消除温度漂移、溶液折射率变化等环境噪声影响^[8], 并实现多种目标物质的快速并行检测, 阵列式微梁传感技术成为了现代生化检测领域发展的重点。目前, 已有的多种阵列检测方法^[9-11]都各有优缺点: 有的检测灵敏, 但环境要求十分苛刻^[9]; 有的检测方便快捷, 但灵敏度欠佳^[10]; 有的检测快速且精度高, 但由于体积大、成本高, 难以普遍推广^[11]。本文利用微型 8 阵列垂直腔面射型激光器, 结合简便双透镜组光路设计, 研制了一种检测快速方便的新型微梁阵列生化传感系统, 经过系列实验测试, 验证了其稳定可靠性。

1 检测原理

微梁传感方法对生化反应的监测, 是通过检测生化分子在微梁单侧表面相互作用时引起的表面应力变化来实现的。对应检测公式如下^[12]:

$$\delta = \frac{3(1-\nu)l^2}{Et^2} \Delta\sigma \quad (1)$$

式中, δ 为微梁尖端位移; l 、 t 、 E 、 ν 分别代表微梁的长度、厚度、杨氏模量和泊松比; $\Delta\sigma$ 为微梁的上下表面

* 收稿日期: 2017-04-11; 修回日期: 2017-05-15

通讯作者: 邬林(1983-), 男, 博士, 工程师。研究方向: MEMS 传感器、生化传感器。Email: cetcw@163.com

应力差。由(1)式可知,当微梁的材料与几何参数确定后, l 、 t 、 E 、 ν 即为常数值,此时 δ 与 $\Delta\sigma$ 成正比例关系,检测出微梁端部位移即可得到其表面应力变化情况,进而检测出对应的生化反应信息。

对微梁尖端位移量的检测采用了光杠杆法,其具有结构简单、灵敏度高、抗电噪声能力强等优点,检测原理如图1所示:激光器发出的激光束聚焦在微梁表面经反射后进入光电位置敏感探测器(PSD),当微梁发生弯曲变形时,反射激光束也随之发生偏移,小变形条件下两者符合以下关系式:

$$\delta = \frac{l \times \Delta S}{4L} \quad (2)$$

式中, ΔS 为PSD上光斑位置偏移量; L 为反射光臂长度。

基于光杠杆法的微梁阵列传感技术,对多目标生化分子的并行检测示意图如图2所示:选取其中一根梁作为参考梁,在其一侧表面上固定不参与任何生化反应的惰性分子,只用于检测环境噪声信号;其他梁上固定有不同种类的探针分子,用于检测样品中各自对应的靶标分子(一类探针分子只会与一类靶标分子进行特异性反应结合)。待反应完成后,将得到的各个探针分子梁变形信号量分别减去参考梁的变形信号量,消除环境噪声影响,就可得到仅由各探针分子与靶标分子特异性结合产生的真实反应信息。

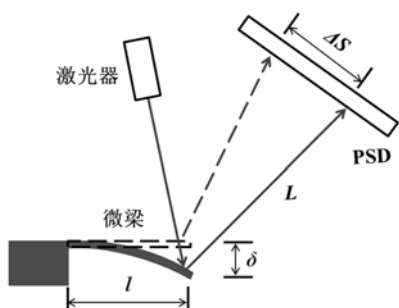


图1 光杠杆原理图

Fig. 1 Schematic of optical lever

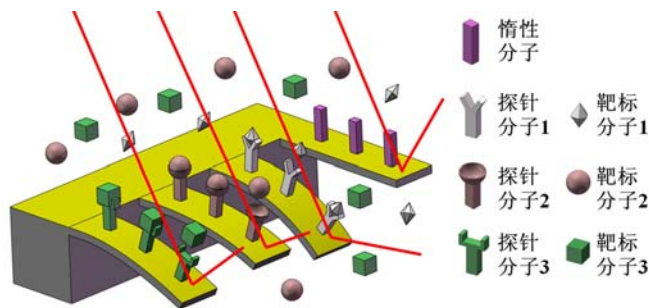


图2 微梁阵列检测原理示意图

Fig. 2 Detecting schematic of micro-cantilever array

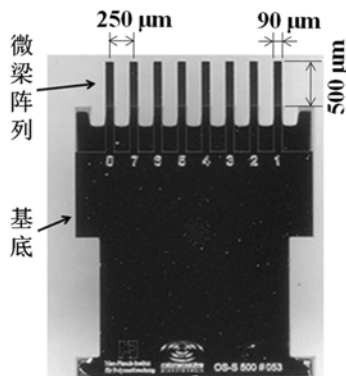


图3 微梁阵列芯片照片

Fig. 3 Photo of micro-cantilever array chip

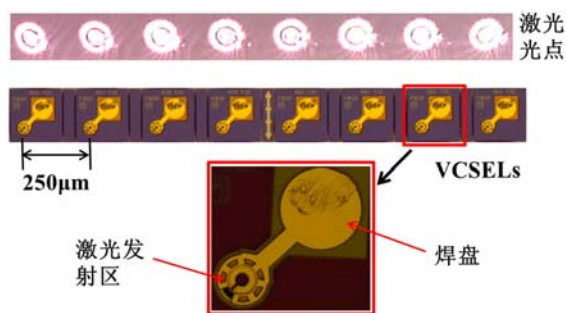


图4 VCSELs芯片照片

Fig. 4 Photo of VCSELs chip

2 结构设计

基于光学检测方法的微梁阵列生化传感系统的设计重点是实现微间距悬臂梁尖端上激光束的定位扫描,以及PSD对各根微梁反射光束信号的时序接收与分离。针对已有商业化微梁阵列芯片(8阵列,中心间距 $250\mu\text{m}$,梁长 $500\mu\text{m}$,宽 $90\mu\text{m}$,由 $1\mu\text{m}$ 厚的氮化硅层和 20nm 厚的金层两种材料组成,其杨氏模量 155.8GPa ,泊松比 0.215 ,如图3所示,购自Micromotive公司),采用对应中心间距的8阵列VCSELs(芯片尺寸 $2\text{mm}\times 0.2\text{mm}$,每个激光器单元的左下方小圆为发光孔,右上角大圆为焊盘,用于焊接金线与外部控制电路相连,如图4所示,购自Finisar公司)来进行检测。VCSELs是一种新型半导体激

光器,与传统边射型激光平行于反应区射出方式不同,其产生的激光束是垂直于反应区表面的,具有空间对称、发散角小等优点,易于实现微间距阵列式结构。将VCSELs发出的激光束经过透镜组准直汇聚(如图5,展示了单个VCSEL发出的激光束经透镜组准直汇聚的原理示意图,其中 f 表示透镜焦距),得到8个中心间距 $250\mu\text{m}$ 、直径约 $120\mu\text{m}$ 的光斑阵列,正好对应照射在 $250\mu\text{m}$ 间距的8阵列微梁芯片尖端,如图6所示。

设计制作的微梁阵列传感系统如图7所示:用于探测生化反应信息的微梁阵列芯片被安装固定在密闭的反应腔中,并通过注射泵控制样品液的流动置换,便于生化反应进行。利用单片机控制VCSELs上的各激光器周期性发射激光束,经透镜组准直汇聚后对微梁阵列上各梁进行时序扫描,利用PSD(分辨率 $1\mu\text{m}$)靶面时序接收各梁反射的激光束,将采集到的光斑位置信号分离、转换后输送到计算机,就可以得到微梁阵列的弯曲变形信号,进而获得待测生化分子间的实时原位反应信息。图中箭头编号1-4代表了信号的控制和传输。

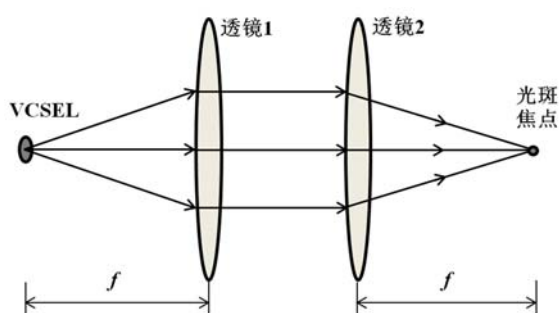


图5 透镜组光路检测原理

Fig. 5 Principle of light path detection in lens group



图6 激光束照射微梁阵列

Fig. 6 Photo of micro-cantilever array illuminated by laser

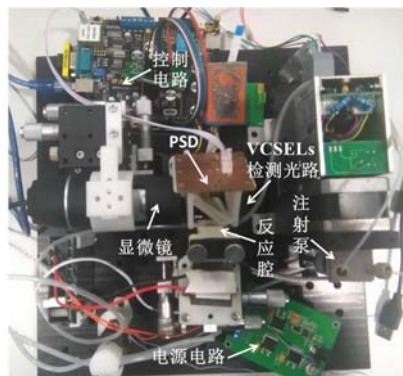
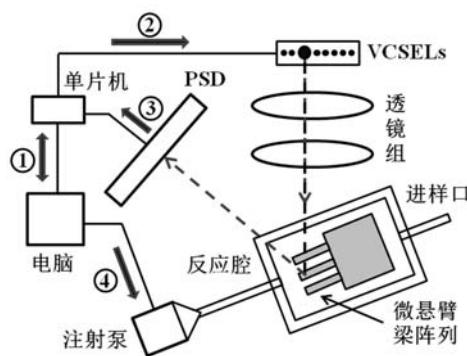


图7 微梁阵列生化传感系统原理图(左)及其实物照片(右)

Fig. 7 Schematic diagram (left) and photo (right) of the micro-cantilever array biochemical sensing system

这种以 VCSELs 时序扫描方式来实现微梁阵列信号探测的优势在于:检测光路简单、结构小巧、成本低廉,便于应用推广;微梁阵列与 VCSELs 的微间距相同,定位更方便快速,只需对准一根微梁,整个微梁阵列的检测光路就能对准,提高了检测的效率和便捷性。

3 实验测试与讨论

为了验证传感系统性能,对其进行了系列实验测试,具体测试过程如下:

(1) 将微梁阵列芯片(选择其中5根平整一致的微梁进行检测)固定在反应腔中,开启注射泵使反应腔中浸满常温水溶液,并保持注射泵以 2ml/h 速率抽动。

(2) 开启 VCSELs 模块中的5个激光器,在显微镜观察下,调节反应腔位置,使5个激光束正好照射在5根微梁尖端,并使反射后的激光束都能被 PSD 接收。

(3) 关闭所有外部光源,将5个激光器的开启模式转换为时序点亮,使其依次不断循环照射5根微梁,被反射后的激光束在PSD上形成5个时序出现的光斑,并对光斑位置信号进行分离和存储。图8是传感系统在常温环境下,无外在激励时采集到的5根微梁的位移信号曲线图,从图中可以看出5根曲线平稳且重合一致,验证了静态环境下传感系统的稳定可靠性。另外,从放大的插图中可以看出5根信号曲线噪声都在10nm左右,即系统的检测分辨率为10nm(低于公式(2)算得的理论位移分辨率2nm,分析原因,可能是由于环境扰动、采集电路噪声等因素引起),根据公式(1),计算可知该系统能检测到最小0.005N/m的表面应力变化量,可用于生化反应的高灵敏度检测。

(4) 图9是传感系统在温度激励条件下得到的测试数据,其中在时刻80s处,进行了第一次激励,将温度高于常温5℃左右的水溶液以3ml/min速率泵入反应腔中,5根微梁产生了约230~260nm的偏转量;在时刻400s处,进行了第二次激励,将反应腔中的水溶液以3ml/min速率置换回常温状态,5根微梁的位移量回复到零位;在时刻1000s处,进行了第三次激励,将反应腔中的常温水溶液以3ml/min速率置换为温度高于常温4℃左右的水溶液,5根微梁同样发生了快速弯曲偏转,位移量在170~200nm之间。从图中可以看出,5根微梁的响应信号曲线在几次升降温过程中,变形趋势都保持一致,相互间位移偏差小于15%,验证了该阵列传感系统的可靠性,如果将不同探针分子固定到微梁阵列上,就可以实时对待测样品中的各对应靶标分子进行快速、准确检测。

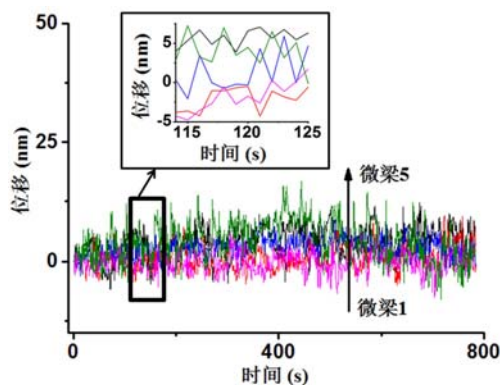


图8 常温环境下测试曲线图

Fig. 8 Test curves at normal temperature

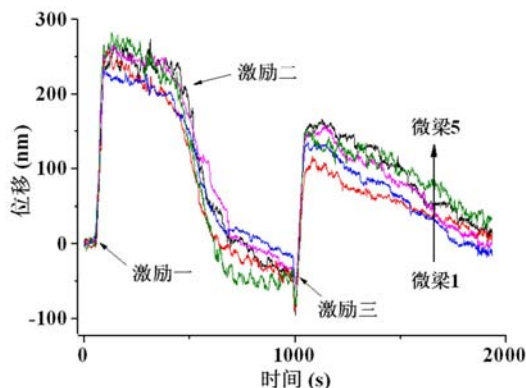


图9 温度激励测试曲线图

Fig. 9 Test curves under temperature excitation

4 结束语

利用8阵列250 μm 中心间距的垂直腔面射型激光器,设计制作了一种基于光学检测方法的微梁阵列生化传感系统,具有光路简单、灵敏度高、检测快速等优点。用商业化微梁阵列进行了实验测试,成功测得了常温环境下和温度激励条件下5根微梁的实时响应信号曲线。从测试结果可以看出,对于多次温度激励,各微梁的位移响应都一致,验证了该阵列传感系统的可靠性,结合生物分子固定方法,可被有效应用到多目标生化分子的准确检测中。

参考文献:

- [1] Zhao H W, Xue C G, Nan T G, et al. Detection of copper ions using microcantilever immunosensors and enzyme-linked immunosorbent assay[J]. *Analytica Chimica Acta*, 2010, 676(1-2):81-86.
- [2] Federici S, Oliviero G, Hamad-Schifferli K, et al. Protein thin film machines[J]. *Nanoscale*, 2010, 2(12):2570-2574.
- [3] 薛长国, 李凯, 朱娟娟, 等. 微梁传感研究谷胱甘肽转硫酶抗原抗体特异结合[J]. *实验力学*, 2007, 22(3):407-412 (XUE Changguo, LI Kai, ZHU Juanjuan, et al. Bioassay of glutathione S-transferase(GST) antibody-antigen interactions using microcantilever sensor[J]. *Journal of Experimental Mechanics*, 2007, 22(3):407-412 (in Chinese))

- [4] Zhou X R, Wu S Q, Liu H, et al. Nanomechanical label-free detection of aflatoxin B1 using a microcantilever[J]. *Sensors & Actuators B, Chemical*, 2016, 226:24–29.
- [5] Xue C G, Zhao H W, Liu H, et al. Development of sulfhydrylated antibody functionalized microcantilever immunosensor for taxol[J]. *Sensors & Actuators B Chemical*, 2011, 156(2):863–866.
- [6] 李凯, 张青川, 刘红, 等. 微梁传感研究 PNIPAM 分子链热致折叠构象转变[J]. *实验力学*, 2006, 21(3):259–264 (LI Kai, ZHANG Qingchuan, LIU Hong, et al. A study on conformation transition of thermally sensitive poly (N-isopropylacrylamide) chains by micro-cantilever sensing[J]. *Journal of Experimental Mechanics*, 2006, 21(3):259–264 (in Chinese))
- [7] Wu S Q, Liu X L, Zhou X R, et al. Quantification of cell viability and rapid screening anti-cancer drug utilizing nanomechanical fluctuation[J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2016, 77:164–173.
- [8] 黄渊, 陈雁云, 刘红, 等. 微悬臂梁生化传感系统的性能分析[J]. *实验力学*, 2008, 23(4):289–297 (HUANG Yuan, CHEN Yanyun, LIU Hong, et al. Performance analysis of bio-chemical sensor system based on micro-cantilever[J]. *Journal of Experimental Mechanics*, 2008, 23(4):289–297 (in Chinese))
- [9] Reed J, Schmit J, Han S, et al. Interferometric profiling of microcantilevers in liquid[J]. *Optics and Lasers in Engineering*, 2009, 47(2):217–222.
- [10] Yue M, Stachowiak J C, Lin H, et al. Label-free protein recognition two-dimensional array using nanomechanical sensors[J]. *Nano Letters*, 2008, 8(2):520–524.
- [11] 张广平, 李潮, 马薇, 等. 光纤分导微梁阵列生化传感装置研制及检测应用[J]. *分析化学*, 2017(1):42–47 (ZHANG Guangping, LI Chao, MA Wei, et al. A cantilever array sensor platform guided by optical fibers and its sensing application[J]. *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, 2017(1):42–47 (in Chinese))
- [12] Stoney G G. The tension of metallic films deposited by electrolysis[J]. *Proceedings of the Royal Society of London Series A*, 1909, 82(553):172–175.

On the Multi-Channel Micro-Cantilever Biochemical Sensing System Based on Laser Array

WU Lin, XIA Deng-ming, QIAN Jiang-rong, CHEN Cong, WANG Lei

(Microelectronics Packaging Research Center, The 38th Institute of China Electronics Technology Group Corporation, Hefei 230000, China)

Abstract: Aiming at environmental noise problem in single micro-cantilever biochemical detecting system, such as temperature drift and refractive index change of solution, and unable to simultaneously carry out multi target detection, a novel micro-cantilever array biochemical sensing system was designed and manufactured, based on vertical cavity surface emitting lasers (VCSELs). Laser beams generated by a laser array are converged by using double lens optical path, which successively irradiate the tip of micro cantilever array to perform accurate locating scanning. Thus, synchronization detection of 5 micro-cantilever deformation signals is realized. This system has the advantages of high sensitivity, good consistency and fast detection etc. The stability and reliability of the system are verified by dynamic heating and cooling experiment. Above results may provide a new method and platform for development of micro-cantilever array biochemical sensing technology.

Keywords: micro-cantilever array; vertical cavity surface emitting lasers (VCSELs) array; biochemical sensing; double lens set