



国际电气工程先进技术译丛

WILEY

微纳机电生物传感器

Micro- and Nanoelectromechanical Biosensors

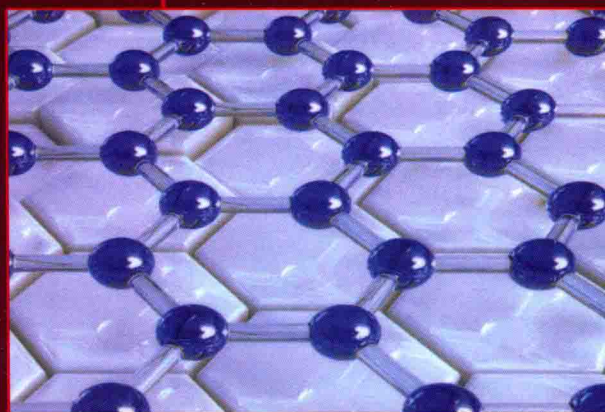
[法]

利维亚·尼库 (Livia Nicu)

蒂埃里·雷克列 (Thierry Leïchlé)

著

曹 峥 译



机械工业出版社
CHINA MACHINE PRESS

国际电气工程先进技术译丛

微纳机电生物传感器

[法] 利维亚·尼库 (Liviu Nicu) 著
蒂埃里·雷克列 (Thierry Leïchlé)
曹 峥 译



机械工业出版社

本书对微纳机电生物传感器中涉及的传感技术进行了介绍。不同于其他同类书,本书内容并不涉及具体的封装技术,而是分三章对小型化生物传感器中的信号转换技术、生物识别元件及其固化技术,以及用于微机电系统生物功能化的图形化技术进行了简要介绍。最后,作者对微机电系统(MEMS)向纳机电系统(NEMS)过渡过程中存在的挑战以及生物传感器的性能评价进行了论述。

本书针对性强、内容精练,非常适合对微纳机电生物传感器这一特定话题感兴趣的读者参考,同时也适合相关专业高校师生、研发人员和工程技术人员学习和参考。

Copyright © 2014 John Wiley & Sons, Ltd.

All Right Reserved. This translation published under license. Authorized translation from English language edition, entitled < Micro-and Nanoelectromechanical Biosensors >, ISBN: 978-1-84821-479-8, by Liviu Nicu and Thierry Leïchlé, Published by John Wiley & Sons. No part of this book may be reproduced in any form without the written permission of the original copyrights holder.

本书中文简体字版由机械工业出版社出版,未经出版者书面允许,本书的任何部分不得以任何方式复制或抄袭。版权所有,翻印必究。

北京市版权局著作权合同登记 图字:01-2014-5457 号。

图书在版编目(CIP)数据

微纳机电生物传感器/(法)尼库,(法)雷克列著;曹峥译,-北京:
机械工业出版社,2015.6

(国际电气工程先进技术译丛)

书名原文:Micro-and Nanoelectromechanical Biosensors

ISBN 978-7-111-50504-4

I. ①微… II. ①尼… ②雷…③曹… III. ①微电子技术-生物传感器
IV. ①TP212.3

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第129161号

机械工业出版社(北京市百万庄大街22号 邮政编码100037)

策划编辑:顾谦 责任编辑:顾谦 版式设计:赵颖喆

责任校对:刘怡丹 封面设计:马精明 责任印制:李洋

北京振兴源印务有限公司印刷

2015年7月第1版第1次印刷

169mm×239mm · 6印张 · 111千字

0001—2500册

标准书号:ISBN 978-7-111-50504-4

定价:49.80元

凡购本书,如有缺页、倒页、脱页,由本社发行部调换

电话服务

服务咨询热线:010-88361066

读者购书热线:010-68326294

010-88379203

封面无防伪标均为盗版

网络服务

机工官网:www.cmpbook.com

机工官博:weibo.com/cmp1952

金书网:www.golden-book.com

教育服务网:www.cmpedu.com

译者序

生物传感器利用生物信息对样品进行检测，主要应用于临床医学、发酵工业、食品工业、环境监测以及军事国防等方面。随着微细加工和小型化技术的快速发展，生物传感器成为快速精确地分析生物样品的首选方式。2012年，全球生物传感器市场规模达85亿美元。据预测，该数值到2018年将增至168亿美元。

在我国，生物医疗领域将成为微机电生物传感器的最大的潜在市场。国家《医药工业“十二五”发展规划》中关于“先进医疗器械产品和技术发展重点”的文件中提到：重点开发“用于血细胞、生化、免疫、基因、蛋白质、药敏等分析的自动化临床检测系统及配套试剂”，重点开发“微系统和医用传感器”。随着我国医疗制度的改革，医疗服务对象将扩大到全民范围，而医疗工作的重心将从以往的治疗疾病转变为疾病的早期诊断、早期治疗和远距离诊断等方面，微机电生物传感器在这些领域有着非常大的优势。

本书简要介绍了小型化生物传感器中的信号转换技术、生物识别元件及其固定化技术，以及用于微机电系统生物功能化的图形化技术，并对进一步小型化过程中遇到的挑战以及如何对比不同生物传感平台的性能进行了论述。全书内容精炼，是一本非常不错的微机电生物传感器相关的技术参考书。

在此，译者希望感谢一直以来支持自己的家人以及负责本书引进工作的机械工业出版社的朋友们。

译者

原 书 前 言

对于一个生物威胁能够以和环境、健康或防卫问题相关的多种形式发生的世界来说，对多功能的生物传感平台的需求显得至关重要。生物问题的多变和它影响人类的无限种不同方式是成比例的，在时间跨度上可以是数小时（对于侵入性尤其强的病毒来说，例如那些引起出血热的病毒）至数年之久（对于导致癌症的体细胞演变过程）。对于一种或几种具有潜在危害的生物物种的识别和量化是目前存在的大部分生物传感器的设计目标。

不管被生物传感器标靶的是什么类型的生物物种（病毒、细菌或在血液中循环的蛋白质），对于一个成功的生物传感过程的基本要求底线是一样的：最好的特异性、灵敏度和最短的分析时间。更具体地说，可以算上便携性、用户友好的开发界面、成本和一些其他次一级的关注点。在现代技术背景下，很多配置似乎满足前面提到的部分或全部要求，为了能够抢占可兼容的生物传感领域，作者认为对微机械的基本能力进行重新评估至关重要。本书旨在对基于微机电系统的生物传感器的领域进行阐述。

I.1 生物传感器简史

在 Kissinger^[KIS 05]的简洁但杰出的关于生物传感器领域的综述中，他回顾了早期的生物传感技术（20 世纪 60 年代和 70 年代），并指出“因为与 pH 值、离子选择性或氧电极的系统相关性，传感器似乎永远是某种探针”。根据老的文獻，生物传感器曾被称为生物电极、酶电极或生物分析膜电极^[ARN 88]。

更普遍地讲，根据国际理论与应用化学联合会（IUPAC）在 1999 年的推荐，“生物传感器是一个自包含的集成受体-传感器装置，它能够通过使用一个生物识别元件，提供选择性的量化或半量化的分析信息。”

生物传感器的最关键的功能和它对于特定目标分析物的选择性有关，在其他潜在干扰物种存在的情况下，该功能对生物传感器的特异性或者保持选择性的过程有着直接的影响。这些质量标准与小型化、低成本，以及在很多领域里的实时测量的组合产生了巨大的商业利益。

过去的 30 年中，无论是对于传感器总体的研究，还是对生物传感器这一特定话题的研究，均发生了突飞猛进的发展。如 Collings 和 Caruso 在他们关于生物

传感器进展的详尽综述^[COL97]中所提到的：“研究领域的激烈竞争是来自传统研究与开发的组合压力导致的结果——科学的推动和市场的拉动。”关于生物传感器的研究活动的增长速度在图 I.1 中给出。

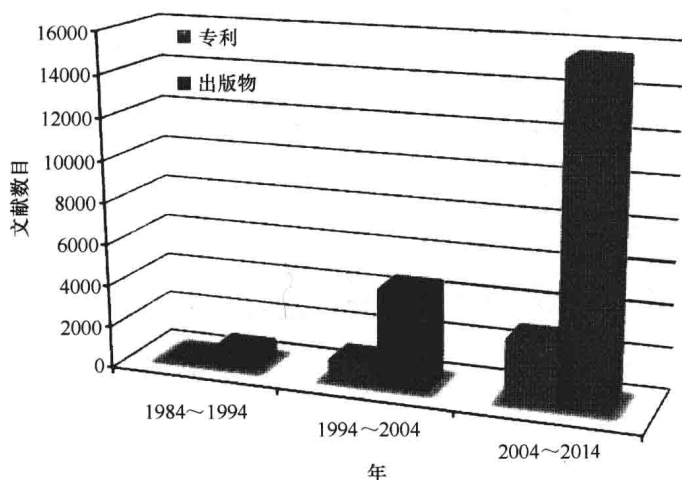


图 I.1 自 1984 年以来，关于生物传感器的研究活动的增长率概貌 [来源：世界知识产权组织 (专利) 和 Thomson Reuters 的 Web of Science 数据库 (出版物)]

尽管这样，实际上商业化成功的生物传感器目前只有一个：面向糖尿病人群的血糖仪。值得指出的是，葡萄糖生物传感器使用了 Clark 和 Lyons 在 50 多年前开发的技术，直到最近这样一种生物传感器的潜力才被利用并使公众受益。血糖仪是一个基于电化学转导技术的手持生物传感器^[ORA 03]，由许多家公司生产并商业化^[TUR 99]。然而，对于一个在实验室中使用的仪器来说，光学检测系统似乎更具商业可行性。例如 Affymetrix 和 Agilent 两个公司已经开发出各种用于基因组学和蛋白质组学分析的商业微阵列光学检测器和扫描仪。利用表面等离子共振 (SPR) 检测的光学传感器也已经被成功运用到很多实验室和大学中^[RIC 03]。因此，市售的工作台尺寸的光学免疫传感系统，例如 BIAcore™ (Biocore AB, 乌普萨拉, 瑞典) 和 IAsys (Affinity Sensors, 剑桥, 英国) 已经在研究实验室找到了它们的市场，用于对生物分子的相互作用进行检测和评估。

面向护理点测量的与手持设备配合使用的一次性传感器的开发依然占据着重要的地位。微加工技术在实现小型化生物传感器的进程中扮演着重要的角色。该技术提供廉价的、可量产的，并且易于使用的/一次性的传感器条。类似地，电化学方法在检测发生在生物识别事件中的变化方面扮演着关键的角色，微加工与电化学检测的融合已经导致多种手持生物传感器装置的发展。事实上，i-STAT 已经发展成为世界上第一个用于护理点临床测定血液的手持设备 (见图 I.2)，

注意该生物传感器阵列利用了几种基于电化学的转导方法（也就是电位计、电流计和电导计）^[PEJ 06]。然而，这是可以用来阐明微加工技术对开发具有高集成度和多重分析能力的生物传感器所具实力的唯一案例。

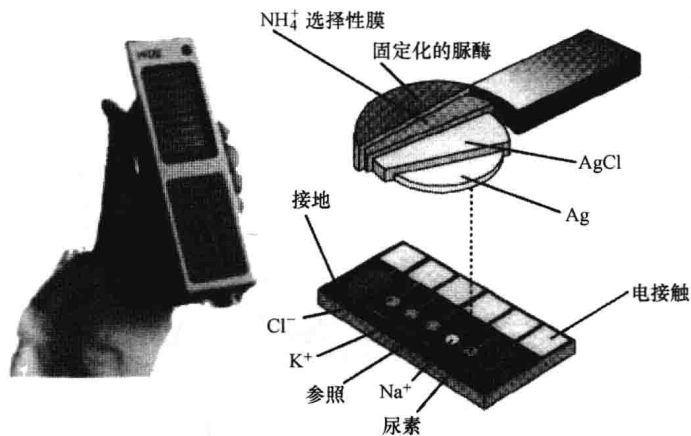


图 I.2 用于监测各种血液中的电解质、气体和代谢物的 i-STAT 多传感器
(www.abottpointofcare.com)

市场能否从下一代生物传感器的成果中受益？事实上，研究表明该领域中的大部分研发（R&D）活动很少能够产生市售产品^[FUJ 04]。然而，在生物传感器研究中所看到的增长提高了在未来几十年中见证另一个成功故事发生的可能性。尽管在过去几年中只有非常少的市场增长/进步，对于生物传感器的未来 R&D 展望看起来仍然是积极向上的。

I.2 什么是生物传感？

为了对 MEMS（微机电系统）生物传感器领域进行介绍，下面的内容将对概念和术语进行讨论，并对本书的各章进行阐述。

I.2.1 定义

生物传感：该术语在对一个或多个生物物种（蛋白质、病毒、细菌等）进行“搜索和量化”的周期操作时被使用，该过程从一个样品（气态、液态或固态）开始，利用了具有不同复杂程度的分析方法。

生物传感器：这是一个由两个基本构件组成的生物传感装置或系统，即一个功能化的固体表面和一个将发生在功能化表面上的生物反应（或生物识别事件）转换为可测量的物理信号的转换器（见图 I.3）。

MEMS 生物传感器：这是一个使用机电系统作为转换器的生物传感器。

复用生物传感：通过使用一个在与样品接触前进行恰当功能化的生物传感器阵列，在同一个流体腔室中，同时对同一个样品中存在的几种不同生物物种进行检测/加药。

功能化：在一个固体表面上进行的一系列化学和生物的反应，其目的是提供对生物传感操作中的最终目标生物物种的特异反应能力。功能化可以是确定的（也就是精确定位的），也可以是随意的（也就是整个功能化的表面具有同样的化学物质和/或生物功能）。

流控技术：这是一组能够让流体样品向一个或多个生物传感器流通的技术。除非特别要求，在大多数实际情况中操作的流体都是“基本流体”，也就是一个由生物相容性材料（玻璃、塑料或生物友好金属）制成的减小体积（几毫/微升）的封闭室（或贮液池），具有通过柔性毛细管与外界接触的接入方式（入口和出口）。

样品制备：包括在样品分析前进行的一系列步骤，其目的是使原始生物样品变成适合生物传感的固、液或气相（例如食物、血液和气体样品）。当使用的传感技术对分析物的原位形式不响应或测量结果被干扰物种扭曲时，通常需要使用干净的样品。样品制备包括过滤和分离不想要的实体（颗粒、生物实体或化学物质），在适当的稀释剂中使用各种技术对目标分析物进行溶解或预富集以及分离。

1.2.2 重要的数字和特性

生物传感器要想成为“满足所有期望”的设备，必须满足一组针对生物传感领域的规格（也被称为要求）。对于其中最重要的规格定义如下：

灵敏度：由发生在功能化表面上的生物相互作用事件引起的转换器输出上的变化。

检测输出极限：该值表明了转换器的输出变化相对测量噪声之间的差别上的最终性能表现。

响应时间：与样品被注射到环绕生物传感器的流体中和转换器输出信号在漂

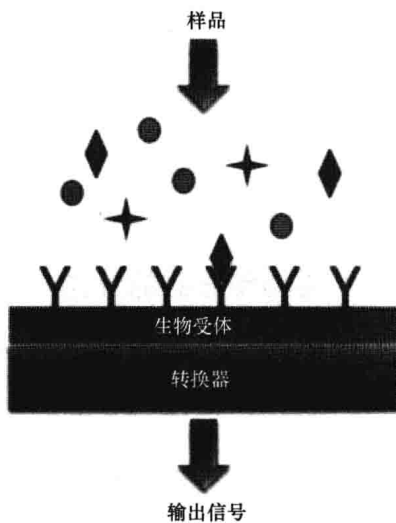


图 I.3 生物传感器的原理和主要组件

移后稳定下来的时刻之间的时间长短有关，输出信号的漂移主要是由发生在功能化表面上的生物相互作用效应引起的。

实际上生物传感器的性能远远不止上面给出的三种，其他只依赖于转换器形式的规格也可能会给出。不过，这里刻意将列举限制在最通用的特性上，这些特性必须被牢记，并在将 MEMS 作为生物传感器使用之前予以解决。对于生物传感器的详尽的分类及其相关的规格，读者可以参考文献 [GIZ 02]。

I.2.3 生物传感器的分类

可以根据三个因素对生物传感器进行分类：①受体的类型（例如免疫传感器）、②转导过程的物理学（例如电流传感器）或③应用（例如医用生物传感器）。

生物识别元件或生物受体是生物传感器设备的一个关键组件。通常可以将生物传感器分成主要的三类，它们是通过生物过程的性质以及涉及的生物化学或生物组件区分彼此的，也就是生物催化的（例如酶）、免疫的（例如抗体）和核酸的（例如脱氧核糖核酸——DNA）。

转换器是生物传感器的另一个组件，在检测过程中扮演着重要的角色。在过去的十年间，人们已经开发出了范围广泛的转导方法，最近的综述文献表明，目前可用的最流行和常见的方法是①电化学、②光学、③压电和④热或量热 [HAL 90, BUE 93, GIZ 02]。

这些分组还可以被进一步划分成一般类别：非标记或无标记类型，此类基于对发生在转换器表面上的生物化学反应过程中的现象的直接测量，以及标记的类型，此类基于对连接到被检测分析物上的一种特定标记的检测。针对无标记生物传感器的研究正在持续增长中^[COO 03]。然而，基于对标记的分析物进行检测的生物传感器则更为常见，在多个平台上都非常成功（尤其是那些利用光学方法对荧光标记进行检测的平台）。

从应用的角度来看，尽管医疗和临床应用是生物传感器获得丰厚利润的重要途径，其他例如环境、工业过程监测与控制或防御系统等领域也需要特定的生物传感系统。此外，市售的生物传感器还可以根据它们是实验室设备，还是可携带的/野外设备被划分成两类。

I.3 生物传感的应用和实例

为了更好地评估 MEMS 在未来几年内可能对生物传感领域带来的影响，利用三个分别来自环境、健康和防卫领域的潜在应用的虚构案例来说明。对真实情况中相关的要求的列举将允许对这样的设备相对于已有的替代解决方案的优势进

行强调。所选案例均根据同样的框架进行介绍：①提出的生物问题的背景和②用于避免生物危机的基于 bio-MEMS 的可选方案。最后的总结将强调由 bio-MEMS 解决方案所带来的附加值。

I.3.1 环境

I.3.1.1 提出的生物问题的背景

在赛季开始前的初夏时节，如以往每年一样，本地大学的皮划艇队几天前在 Blue River 岸边安置好了训练营。今年，这个训练营集结了整个队伍，也就是 24 名运动员和 3 名教练。尽管自停留开始气候条件一直不错，到第二周周中时，已经有三个年轻队员开始显现出明显的疾病征兆，例如发烧、发抖、肌痛和剧烈的头痛。这些看起来像是流感相关的症状，尽管在这个时间流感发生的可能性不大。

为了对病源迅速进行确认，并尽快寻找治疗方案，解散训练营送运动员回家的决定很快被做出。最终，一共用了 8 天时间将病源隔离（另外有 6 名学生发生感染）：钩端螺旋体病，一种由钩端螺旋体细菌引起的感染性疾病，当水被动物的尿液污染，并与眼睛或粘膜发生接触时，该疾病可以从动物传染给人。

I.3.1.2 如何避免这一切的发生？

下面来设想一下同一支皮划艇队在 Blue River 岸边安置训练营。在每天清晨训练开始前 1h，同一项工作在河边进行：一个教练将几毫升的水倒在一个小的可携带的手持设备上。在过滤时，该液体被驱动通过一个柔性毛细管的网络，从而使它成为一个无机无碎屑样品，随后被利用一个含有几十个微小的机械传感器的设备进行分析，这些传感器被利用对脏的被污染的水中含有的最常见的生物病原具有特异性的抗体进行了功能化处理。

分析结果在几分钟内被提供：如果结果对一个或几个抗原呈阳性，则测量被再次重复，从而避免得到假阳性的结论。如果结果被再次证实，训练营将最终被撤离，从而避免团队受到潜在的感染以及后续的疾病的影响。

I.3.2 健康

I.3.2.1 提出的生物问题的背景

如妻子去世后的每一天一样，92 岁的琼斯先生为自己准备了一壶咖啡作为早餐，开始了一天的生活。他是许多幸运的老年人中的一个，通过常规的基本分析以监测健康状况，他具有还算满意的身体条件，保持着一定的自理能力。但是这天清晨和以往不同，琼斯先生感觉有件事情出了问题：在他胸部中央位置的一种挤压般的感觉困扰着他。为了试图不去关注它，琼斯先生在厨房的一把椅子上坐了一会儿，希望胸部的疼痛很快消失。相反，他的视觉开始变得模糊，额头开

始淌汗。如果这警示着更严重的问题怎么办？他最终拿起电话，拨打了紧急求助电话，他尽量保持着平静，从而能够以一种清晰的方式和接线员重复自己的症状。考虑到可能是心脏病发作，一支医疗队伍被立刻派往琼斯先生的家，半小时之后初级保健计划被实施。在保证琼斯先生的呼吸道正常并且呼吸不困难的情况下，第一项结果被一个手持式心电图设备送达，显示心脏工作正常。尽管几小时之后在医院里必须进行心脏生物标志物的检测，严重的心脏病发作的假设也暂时被排除了。

意识到他的心脏工作正常，琼斯先生开始感觉好些了，渐渐地他将自己前一天夜里做的噩梦告诉了医疗队伍：他梦到几年前他的妻子和癌症做着顽强的斗争，并哭着求助，但他什么也做不了。医疗队伍的成员开始明白了琼斯先生的恐慌的来源，他们一面向琼斯先生保证一切都在控制之中，一面决定将他送到医院进行补充测试，从而明确地排除任何疑问。

I.3.2.2 如何避免这一切的发生？

想象一下，琼斯先生在疼痛和恐慌的一开始手里拿着一个小的手提箱，坐在厨房的椅子上。几个月前家庭医生给了琼斯先生这个手提箱，还针对如何在心脏发出警报的情况下使用手提箱对他做了培训。箱子里一共有两个主要的部件：一个小的放在胸部的柔性贴片和一个类似智能手机的设备，该设备已经被校准，用于在一个少量血液样品中识别和测量心脏生物标志物（对心脏疾病具有特异性）。使用指导很简单：第一步，将柔性贴片放在胸上，按下开关；第二步，刺破一个手指，将一滴血放到类似智能手机的设备上的一个红色区域，然后等待结果。

当柔性贴片实时地将心电图信号传输给一个远程的急救医疗队伍时，主要的心脏生物标志物被利用嵌入在类似智能手机的设备中的特殊功能化的 bio-MEMS 传感器阵列进行分析，其结果会被陆续地传递给同一个急救中心。这些最初的紧急评估将最终对远程医疗队伍的决策过程有所帮助，也就是在无需派送整个医疗队伍的情况下，只派一名医生去做进一步的检查。

I.3.3 防御警报

I.3.3.1 提出的生物问题的背景

下午一点后，从巴黎到洛杉矶的航班 AF066 的一架载有 500 多名乘客的飞机空客 380 一直在等待着降落审批，该飞机燃尽燃油的风险随着时间的推移在大大地增加。延迟的原因很关键；在预定着陆时间的几小时以前，三个人控制了这架飞机，自从那时开始，他们严重地威胁，如果他们的要求不能立即得到满足，将会在机舱内散播未知的空气传播生物制剂。他们已经要求释放他们的一个同伙，此人将登上此架飞机，在加油后，他们要求得到起飞去新的目的地的许可。

为了证明他们的决心，这三个人已经将几名乘客隔离到上层甲板，并将他们暴露在一个雾化产品中。在暴露后不久，几乎所有人都表现出了令人不安的症状，例如剧烈的恶心和头痛。

遵循恐怖分子要求的决定被很快做出，他们的要求都得到了满足。三天之后，当该“生物入侵”完全是虚假的消息被传出后，故事以所有人质均在一个东非的机场停机坪被释放而告终。实际上，这三个人使用了一种基于氯化苦的呕吐气溶胶，造成了在选定的乘客中有着入侵性很强的生物制剂相关的症状的假象。

I.3.3.2 如何避免这一切的发生？

想象一下，在飞机的内壁里嵌有微小的不可见的传感器，它们被进行了功能化处理，使得它们在与载有最知名的细菌、病毒或毒素的病源物种的气雾剂接触时，会发出无声警报，被同时发送给飞行员和相关的目的地控制塔。在前面的情景下，这些传感器将保持沉默，因为没有真正的威胁被检测到，因此，有关人员可以在拯救乘客的同时，采取必要的措施拒绝恐怖分子的要求。

I.3.4 由基于 MEMS 的生物传感方案所带来的附加值

从前面的几个例子可以发现，存在着一些普遍的情况，其中人群在一个远程区域或密闭环境中聚集，可能与传染性的生物制剂接触，但远离任何一个生物分析设施。在这种情况下，手头持有低成本的、可携带的、互通的、可靠的且用户友好的生物传感系统将对防止人员长期暴露在传染性病原中有着巨大的帮助。尽管已经存在着众多的市售或处在开发高级阶段的生物传感器，人们对于能够解决不同情况的生物传感技术的需求仍然很迫切：在本书中，将试图展现 MEMS 生物传感器的新类别以满足大多数性能要求。

I.4 本书的组织结构

事实上，一个 MEMS 生物传感器包含三个组件。如前面所讨论的，前两个基本组件是识别生物刺激物的功能层，以及将该刺激转换成有用的可测量的输出的转换器。但是，如果没有确保生物传感器的适当操作和与外界连接（例如与最终用户和需要分析的样品之间的连接）的系统封装（第三个组件），该生物传感器将是无用的。如果有必要，系统封装将包括（列举并不详尽）一个电源、相关电子、信号处理器或光学元件、任何类型的显示或用户界面、用于样品制备和向生物受体层输送的相关流体元件以及设备的外壳。

作者刻意将本书重点放在生物传感器的核心部分，也就是功能层和转导方法。尽管与 MEMS 生物传感器的封装相关的问题在考虑原型机和将一个新产品

引入市场时是至关重要的，在这里并不对封装方面进行介绍。做出这一选择的第一个原因是这些问题中的大多数是与应用或产品相关的；第二个原因是，关于每个封装问题都可以写成一本书，而这将远远地超出本书的范围。

第1章介绍了应用在生物传感中的可以针对小型化进行修正的主要转导方案，特别强调了 MEMS 生物传感器的基础——机械转换器。第2章的主题为生物受体和将它们约束到一个表面上的方法。第3章描述了可以用于实现传感器表面的特定本土生物功能化的技术工具。第4章讨论了将设备从 MEMS 进一步小型化到纳米机电 (NEMS) 生物传感器所提供的在性能和集成能力方面的惊人优势，以及相关的固有挑战，例如纳米结构的实现和功能化。最后，通过提出手头拥有多个生物传感技术时必须面临的一个重要问题（尤其是对于小型化的技术来说）结束本书：如何对生物传感平台的性能进行比较，以及如何为一个给定的应用选择最为合适的技术。

参 考 文 献

- [ARN 88] ARNOLD M.A., MEYERHOFF M.E., "Recent advances in the development and analytical applications of biosensing probes", *Critical Review in Analytical Chemistry*, vol. 20, pp. 149–196, 1988.
- [BUE 93] BUERK D.G., *Biosensors: Theory and Applications*, Technomic Publishing Company, 1993.
- [COL 97] COLLINGS A.F., CARUSO F., "Biosensors: recent advances", *Reports on Progress in Physics*, vol. 60, pp. 1397–1445, 1997.
- [COO 03] COOPER M.A., "Label-free screening of bio-molecular interactions", *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 377, pp. 834–842, 2003.
- [DOR 03] D'ORAZIO P., "Biosensors in clinical chemistry", *Clinica Chimica Acta*, vol. 334, pp. 41–69, 2003.
- [FUJ 04] FUJI-KEIZAI USA, Inc., U.S. & Worldwide: Biosensor market, R&D, applications and commercial implication, New York, 2004.
- [GIZ 02] GIZELI E., LOWE C.R., *Biomolecular Sensors*, Taylor & Francis, 2002.
- [HAL 90] HALL E.A.H., *Biosensors*, Open University Press, 1990.
- [KIS 05] KISSINGER P.T., "Biosensors – a perspective", *Biosensors Bioelectronics*, vol. 20, pp. 2512–2516, 2005.

- [PEJ 06] PEJCIC B., De MARCO R., PARKINSON G., "The role of biosensors in the detection of emerging infectious diseases", *Analyst*, vol. 131, pp. 1079–1090, 2006.
- [RIC 03] RICH R.L., MYSZKA D.G., "A survey of the year 2002 commercial optical biosensor literature", *Journal of Molecular Recognition*, vol. 16, pp. 351–382, 2003.
- [TUR 99] TURNER A.P.F., CHEN B., PILETSKY S.A., "In vitro diagnostics in diabetes: meeting the challenges", *Clinical Chemistry*, vol. 45, pp. 1596–1601, 1999.

目 录

译者序 原书前言

第 1 章 面向小型化生物传感器的转导技术	1
1.1 生物微机电系统的定义	1
1.2 转导技术	2
1.2.1 光转导	2
1.2.2 电(化学)转导	4
1.2.3 机械转导	5
1.3 MEMS 转换器	9
1.4 MEMS 生物传感器的一个具体应用:病原体的检测	13
参考文献	15
第 2 章 生物受体和接枝方法	24
2.1 生物受体的类型	24
2.1.1 催化受体	25
2.1.2 亲和力受体	25
2.1.3 基于核酸的受体	26
2.1.4 分子印迹聚合物	27
2.2 固定化策略	28
2.2.1 吸附和防污策略	29
2.2.2 包埋法	31
2.2.3 共价偶联	33
2.2.4 其他捕获系统	34
2.2.5 固定化策略:总结	35
2.3 小结	36
参考文献	36
第 3 章 面向 MEMS 生物功能化的图案化技术	43
3.1 什么是表面图案化	43
3.2 液相中的直接生物图案化	44
3.2.1 通过非接触式方法供墨	44

3.2.2 通过接触式方法供墨	46
3.3 图案复制	53
3.3.1 光刻	53
3.3.2 光致图案化策略	53
3.3.3 微接触印制	54
3.3.4 通量功能化	54
3.4 小结	55
参考文献	55
第4章 从 MEMS 到 NEMS 生物传感器	62
4.1 降低尺度的重要性	62
4.2 面向生物传感应用的 NEMS 所面临的挑战	63
4.2.1 与纳米机械转换器相关的问题	64
4.2.2 与 NEMS 功能化相关的问题	65
4.2.3 封装和样品制备的重要性	67
4.3 经济上的考虑	69
参考文献	70
第5章 对比生物传感器的性能：不可能完成的任务？	75
参考文献	77

第1章 面向小型化生物传感器的转导技术

生物传感器可以根据使用的转导方法进行分类。转导可以通过各种各样的方法完成。因为大多数与生物传感相关的转导形式可以被划分到以下三类之一：①光检测、②电（化学）检测和③机械检测，下面的讨论将主要说明这三类基本的方法，因为机械检测是微机电系统（MEMS）生物传感器的主要转导方案，本章将对其进行重点强调。由于这三类形式包含许多不同的子类别，导致存在大量可能的组合，本章将只对每类中的主要检测方法进行强调，同时对生物传感平台的渐进式小型化问题予以解决。因为本书的主题是小型化 MEMS 生物传感器，本章将在介绍各类转换器之前，对生物微机电系统（bioMEMS）这一领域进行简要的介绍。

1.1 生物微机电系统的定义

BioMEMS 可以被定义为使用微米/纳米尺度技术加工而成的、用于生物和化学实体的操纵、分析或组装的机电装置或系统。BioMEMS 的研究和应用领域包括诊断、微流体、组织工程、表面改性、药物输送、植入系统等，这可以通过有关生物和医药用 MEMS 的综述文章数量看出 [KOV 98, POL 00, BAS 04, BAS 06]。如今，术语 MEMS 被使用范围之广，已经使得那些不包含任何机电元件的装置 [例如 DNA（脱氧核糖核酸）和蛋白质芯片] 有时也被误称作 bioMEMS。

通常，有三类材料被用于加工 bioMEMS：①微电子相关的材料，例如硅、玻璃、金属等；②塑料和聚合物材料，例如聚二甲基硅氧烷（PDMS）或环氧树脂基光刻胶（SU-8）；③生物材料和实体，例如组织、细胞和蛋白质。第一类材料已经从研究和工业的角度被广泛地报道，是传统上用于加工 MEMS 装置的材料 [POL 00, BAS 04, BAS 06]。第二类材料由微流体应用所推动，因为生物相容性的提升、原型机制备较简单 [XIA 98]、低成本，且能够集成功能性水凝胶材料 [PEP 86]，具有非常强的吸引力。相对来说，围绕第三类材料的研究仍有待开发，但是它代表了 bioMEMS 和生物纳米技术边界上新的令人振奋的可能性，例如面向组织工程的微米和纳米技术的应用 [BHA 99]。

在下面的几节中，将讨论使用第一类材料（微电子相关的）的几个小型化传感器和 bioMEMS 的例子，从而说明生物传感领域中使用的主要转导方法。