

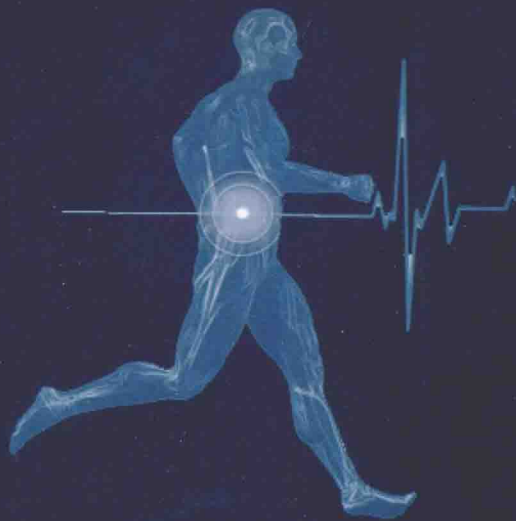


“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

王 平 刘清君 陈 星 编著

生物医学传感与检测

(第四版)



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS
浙江大学出版社

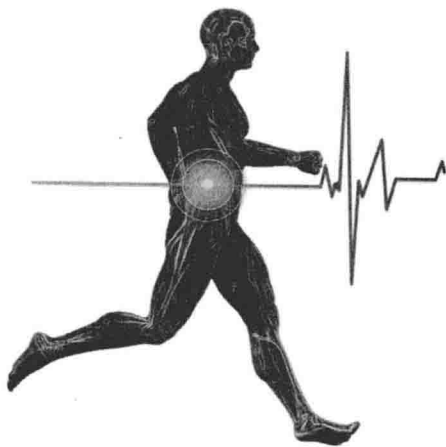


“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材

王平 刘清君 陈星 编著

生物医学传感与检测

(第四版)



ZHEJIANG UNIVERSITY PRESS
浙江大学出版社

内 容 提 要

本书介绍了生物医学传感与检测技术的有关基础知识和近年来的国内外生物医学传感器和检测技术的最新研究成果。全书共六章,包括两部分,在前半部分中着重介绍了有关现代生物医学传感与检测技术的发展概况以及所涉及的有关基础知识,包括人体生理信息与分子生物医学基础、现代生物医学传感与检测技术基础,包括基本敏感效应、基本结构和基本的加工工艺。在后半部分中,介绍了具体和典型的物理量传感器与检测技术、化学量传感器与检测技术和生物量传感器与检测技术及其在生物医学中新的应用。

该书具有以下三个特点:一是将生物医学传感技术与检测技术紧密结合予以介绍;其次本书的前半部分的基础知识部分与后半部分中各类具体的传感器及其应用相互联系和补充;最后本书的叙述思路是从分离传感器件到集成传感器、再结合检测技术到传感器检测系统和传感器智能系统,从物理量传感器的宏观检测到化学量、生物量的微观检测的过程。

本书吸收了目前国际上广泛采用的微型化、集成化生物医学传感器设计技术和微加工技术,并结合相应的检测技术,较全面地介绍了现代生物医学传感器的原理、结构及其检测方法。并结合典型的实例介绍了上述技术在生物医学、人体健康、环境科学和医药卫生等方面的最新应用。

本书可供生物医学工程学、生物医学电子学、仪器科学、检测技术及仪器、传感技术以及生物医学等专业的师生和相关的科技人员参考,也可供对该领域有兴趣者阅读和自学参考。

图书在版编目(CIP)数据

生物医学传感与检测 / 王平, 刘清君, 陈星编著. —4 版.

—杭州:浙江大学出版社, 2016. 5

ISBN 978-7-308-15125-2

I. ①生… II. ①王…②刘…③陈… III. ①生物传感器—检测—高等学校—教材 IV. ①TP212. 3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2015) 第 213495 号

生物医学传感与检测

王 平 刘清君 陈 星 编著

责任编辑 张颖琪

责任校对 李 晨

出版发行 浙江大学出版社

(杭州市天目山路 148 号 邮政编码 310007)

(网址: <http://www.zjupress.com>)

排 版 杭州中大图文设计有限公司

印 刷 富阳市育才印刷有限公司

开 本 787mm×1092mm 1/16

印 张 25. 5

字 数 590 千

版 印 次 2016 年 5 月第 4 版 2016 年 5 月第 1 次印刷

书 号 ISBN 978-7-308-15125-2

定 价 45.00 元(含光盘)

版权所有 翻印必究 印装差错 负责调换

浙江大学出版社发行中心联系方式: 0571-88925591; <http://zjdxcb.tmall.com>

互联网+教育+出版



立方书

教育信息化趋势下，课堂教学的创新催生教材的创新，互联网+教育的融合创新，教材呈现全新的表现形式——教材即课堂。



轻松备课



分享资源



发送通知

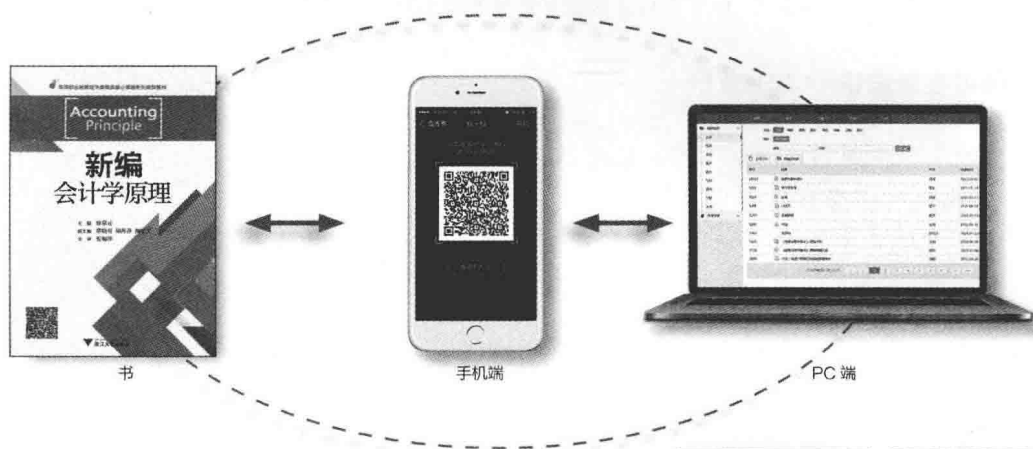


作业评测



互动讨论

“一本书”带走“一个课堂” 教学改革从“扫一扫”开始



打造中国大学课堂新模式

【创新的教学体验】

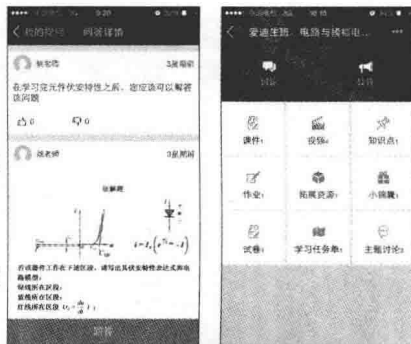
开课教师可免费申请“立方书”开课，利用本书配套的资源及自己上传的资源进行教学。

【方便的班级管理】

教师可以轻松创建、管理自己的课堂，后台控制简便，可视化操作，一体化管理。

【完善的教学功能】

课程模块、资源内容随心排列，备课、开课，管理学生、发送通知、分享资源、布置和批改作业、组织讨论答疑、开展教学互动。



扫一扫 下载APP

教师开课流程

- ➔ 在APP内扫描封面二维码，申请资源
- ➔ 开通教师权限，登录网站
- ➔ 创建课堂，生成课堂二维码
- ➔ 学生扫码加入课堂，轻松上课



前 言

21 世纪, 生物医学领域技术的不断创新带动了生物医学的迅速发展, 从而吸引了众多工程专业人员投入到生物医学的研究和开发中。生物医学工程是国际上迅速发展的领域, 是生物医学和工程技术的结合, 它的诞生有效地促进了生物医学传感器的设计、开发及其在临床疾病的诊断和治疗研究中的应用。生物医学工程学科包括许多研究领域, 如生物力学、生物材料、生理建模以及传感技术、检测技术、信号与图像处理等, 其中一个重要领域是生物医学传感和检测技术, 该技术担负着从原始的生物体(特别是人体)获取信息这一最重要的任务。

20 世纪 60 年代, 人们对发展传感器的兴趣有了明显的提高。随着实际的迫切需要, 化学和生物传感器得到快速的发展, 使得发展直接检测各种离子和分子的选择性传感器成为可能。传统的大尺寸的传感器很快转向微型传感器和微纳传感器, 并快速应用到了生物和医学领域。

目前, 快速体表数字温度计、佩戴式电子血压计以及家用血糖仪已广泛使用。CT(计算机断层扫描技术)和超声技术已成为众所周知的先进的诊断手段。但是, 没有精细的传感器, 这些仪器是无法发挥作用的, 这一点却并没有被许多人所真正认识。如今, 传感器在生物医学诊断领域和医学仪器中的应用已经发生了革命性的变化, 而且将对 21 世纪人类的生活质量改善发挥积极的影响。这些应用领域包括:

- 计算机化的医学图像工具, 如 CT、超声等;
- 对传统的图像设备, 如 X 光机的改进以获得更多的信息和减少辐射量;
- 便携式的多参数床边监护设备;
- 方便、容易使用的家庭监护和诊断的仪器设备;
- 未来将广泛应用的植入式、自校准的仪器;
- 传感器智能系统将代替人的感官功能, 如视觉、听觉、触觉、嗅觉和味觉感受器;
- 基于免疫和 DNA 芯片技术的快速诊断工具等。

尽管生物医学传感器的实际应用有了快速的发展, 但在许多情况下其理论上并没有完全被研究清楚。在信号的刺激原理、信号的提取方法以及被测量的表述方面, 还存在一些争论。新型生物医学传感器的发展意味着同时要进行大量的基础研究工作, 这是目前开发和应用生物医学传感器的关键。

生物医学传感器是将生物医学量转换成易于测量的电或光信号, 因此, 它是生物体和仪器系统的接口。同时, 在传感器完成生物医学信息转换以及对信号的进一步处理过程中, 包括低噪声和抗干扰处理电路和数据处理在内的有效的检测技术是必不可少的。因

此,本书根据该学科教学和科研的发展需要,将传感技术与其相应的检测技术结合在一起进行介绍,以便于学生和研究者能够系统地了解这一领域的专业知识和科学技术的发展状况。

本书可作为该领域及相关领域的高年级本科生和研究生的教材或参考书使用。同时,该书也是在我们前期出版的著作《现代生物医学传感技术》的基础上,综合了检测技术的内容,进一步加强了传感器与检测技术之间的联系。此外,根据该课程教学科研的实际需要和教学实验条件,增加了常规的物理量传感器和化学量传感器的内容,并系统介绍了国际上最新的有关化学量传感器、生物量传感器及其智能系统,如电子鼻、电子舌、微流控芯片和微纳生物传感器及其应用的内容。

生物医学传感与检测技术的发展需要具备物理学、电子技术、材料、化学、生物学以及医学等多专业知识的结合,本书将力争满足这一要求,详细地描述了器件的工作原理、敏感技术、检测电路和系统的识别原理及其具体的实现。我们相信,本书的出版将对该领域的学者、工程师以及生物医学工程相关领域的本科生、研究生有重要的参考价值。

全书共分为六章,第一章是有关生物医学传感与检测技术发展的概述;第二章是关于人体生理信息及分子生物医学基础;第三章介绍了现代传感和检测技术的基础;第四章介绍了物理量传感器及其检测技术;第五章介绍了化学量传感器及其检测技术;第六章介绍了生物量传感器及其检测技术。该书所阐述的内容新颖,很多内容属于目前国际上的研究前沿。生物医学传感与检测技术对于生物医学信息的传递、加工和感知过程的认识以及开展生物医学工程和促进交叉学科领域的科技发展将起到促进作用。

浙江大学生物医学工程与仪器科学学院、生物传感器国家专业实验室的王平教授负责了本书的第一、三、四、五章的编写,刘清君教授负责了第二、六章的编写,李蓉副教授参加了第二章内容的编写,陈星副教授负责了第五章内容的修订。博士研究生王君、董琪,硕士研究生程功参加了第四章内容的编写;博士研究生蔡巍、王镛参加了第五章内容的编写;博士研究生杜立萍、肖丽丹,硕士研究生叶伟伟参与编写了第五、六章部分内容;余凯、王怡珊、高凡和朗朗等同学为本书提供了素材并参与了本书的校对等工作;蔡华老师负责了本书的光盘课件的制作。此外,该书得到浙江大学重点建设教材出版基金和国家“十二五”规划教材基金的资助,在此一并表示由衷的谢意。

由于生物医学传感与检测技术涉及的知识领域特别广泛,作者恐难以对各个方面都处理得十分准确和恰当,加上作者的知识和经验所限,错误和不妥之处在所难免,诚恳地希望得到读者的批评和帮助。

王 平

2016年4月于浙江大学

目 录

第一章 绪 论	1
1.1 生物医学传感与检测技术的概念	1
1.1.1 传感器的基本概念	1
1.1.2 传感器的分类	1
1.1.3 检测技术的基本概念	2
1.2 生物医学传感技术的发展	3
1.2.1 国内外发展状况	3
1.2.2 主要特点	4
1.3 生物医学检测技术的发展	7
1.3.1 无创和微创检测	7
1.3.2 体内外信息检测	9
1.4 生物医学传感与检测技术的特点	11
1.5 生物医学传感与检测技术的发展趋势	13
思考题	15
第二章 人体生理信息及分子生物学基础	16
2.1 人体的生理信息与分析	16
2.1.1 人体生理信息与诊断	16
2.1.2 人体细胞电位	17
2.1.3 循环系统生理信息	22
2.1.4 呼吸系统生理信息	29
2.1.5 神经系统生理信息	33
2.1.6 消化系统生理信息	37
2.1.7 感觉器官生理信息	41
2.1.8 其他生理参数及其测量	52
2.2 分子生物学基础	54
2.2.1 细胞	54
2.2.2 基因	57
2.2.3 受体	61
2.2.4 离子通道	64
2.2.5 抗体	66
2.2.6 酶	69
思考题	74

第三章 生物医学传感与检测技术基础	75
3.1 传感器的敏感技术	75
3.2 传感器的基本结构	80
3.3 传感器的集成制造技术	91
3.3.1 单片集成半导体技术	92
3.3.2 陶瓷制备技术	95
3.3.3 薄膜和厚膜技术	96
3.3.4 多聚物的工艺	99
3.3.5 光纤技术	102
3.4 生物医学传感器检测技术	103
3.4.1 传感器检测系统的基本构成	103
3.4.2 调制解调技术	105
3.4.3 接口和数字信号处理	109
3.5 改善传感器检测系统性能的方法	110
3.5.1 改善传感器性能	110
3.5.2 提高检测电路的抗干扰能力	112
3.6 传感器及检测系统的误差分析	115
3.6.1 检测误差和分类	115
3.6.2 检测数据分析处理	117
3.6.3 检测方法和检测系统分类	118
3.7 传感器的基本性能指标	120
3.7.1 静态特性及其数学模型	120
3.7.2 静态特性指标	122
3.7.3 动态特性及其数学模型	125
3.7.4 典型环节的动态特性	129
3.8 生物相容性设计	131
思考题	135
第四章 物理量传感器与检测技术	136
4.1 应变及压阻式传感器	136
4.1.1 工作原理	136
4.1.2 电阻应变片特性	138
4.1.3 测量电路	143
4.1.4 电阻式传感器在医学中的应用	147
4.2 电感式传感器	152
4.2.1 变磁阻式传感器	152
4.2.2 差动变压器式传感器	156
4.2.3 电涡流式传感器	161
4.2.4 电感式传感器在医学中的应用	164
4.3 电容式传感器	165
4.3.1 工作原理	166
4.3.2 测量电路	170

4.3.3 电容式传感器在医学中的应用	171
4.4 压电式传感器	173
4.4.1 工作原理	174
4.4.2 测量电路	178
4.4.3 压电式传感器在医学中的应用	181
4.5 磁电式传感器	183
4.5.1 磁电感应式传感器	183
4.5.2 磁电式传感器在医学中的应用	186
4.5.3 霍尔传感器	189
4.5.4 霍尔传感器在医学中的应用	193
4.6 光电式传感器	194
4.6.1 光电敏感器件	194
4.6.2 光纤传感器	199
4.6.3 光电式传感器在医学中的应用	200
4.7 热电式传感器	203
4.7.1 热电阻敏感器件	203
4.7.2 热电偶传感器	208
4.7.3 集成温度传感器	211
4.7.4 辐射测温传感器	214
4.7.5 温度传感器在医学中的运用	217
思考题	219
第五章 化学量传感器与检测技术	221
5.1 概 述	221
5.1.1 基本概念和原理	221
5.1.2 基本类型与特点	222
5.1.3 发展概况及趋势	224
5.2 电化学的基本原理	225
5.2.1 测量系统	225
5.2.2 基本概念	226
5.2.3 电极分类	230
5.3 离子传感器	232
5.3.1 离子选择性电极	232
5.3.2 离子敏场效应管	239
5.3.3 光寻址电位传感器	241
5.3.4 微电极阵列传感器	245
5.4 气体传感器	248
5.4.1 电化学气体传感器	248
5.4.2 半导体气体传感器	252
5.4.3 固体电解质气体传感器	256
5.4.4 声表面波气体传感器	259
5.5 湿度传感器	263

5.5.1	湿度的概念	263
5.5.2	湿度传感器的原理与构造	264
5.5.3	湿度传感器的生物医学应用	266
5.6	电子鼻与电子舌	267
5.6.1	电子鼻	267
5.6.2	电子舌	277
5.7	微流控分析芯片	282
5.7.1	微流控芯片概述	282
5.7.2	微流控芯片设计与加工	283
5.7.3	微流控芯片的应用	298
	思考题	299
第六章	生物量传感器与检测技术	300
6.1	概 述	300
6.1.1	生物传感器的概念和历史	301
6.1.2	生物传感器的组成与特性	303
6.1.3	生物识别元件与生物传感器分类	305
6.2	生物分子传感器	306
6.2.1	酶生物传感器	307
6.2.2	免疫传感器	312
6.2.3	DNA 传感器	321
6.2.4	受体与离子通道传感器	326
6.3	细胞与组织传感器	330
6.3.1	微生物细胞传感器	331
6.3.2	细胞代谢传感器	335
6.3.3	细胞阻抗传感器	339
6.3.4	细胞与组织电生理传感器	346
6.4	生物(微阵列)芯片	358
6.4.1	微阵列芯片与生物传感器	359
6.4.2	基因芯片与蛋白质芯片	360
6.4.3	组织芯片、细胞芯片与芯片实验室	368
6.4.4	生物芯片的发展与应用	375
6.5	纳米生物传感器	376
6.5.1	纳米材料与生物传感器	376
6.5.2	纳米颗粒与纳米孔生物传感器	378
6.5.3	纳米管与纳米线生物传感器	384
6.5.4	纳米生物传感器的发展与应用	389
	思考题	392
	参考文献	393
附录 1	本书配套的多媒体课件光盘及网络课件说明	400
附录 2	本书配套的英文教材及实验教程说明	400

1.1 生物医学传感与检测技术的概念

1.1.1 传感器的基本概念

我国制定的国家标准“传感器通用术语”中对传感器(sensors,有的文献也称 transducers)的定义是:“能感受(或响应)规定的被测量并按照一定规律转换成可用信号输出的器件或装置。传感器通常由直接响应于被测量的敏感元件和产生可用信号输出的转换元件(换能器)以及相应的电子线路所组成。”随着现代电子技术、光电子技术及通信技术的发展,在各种“可用信号”中,电信号最便于处理、传输、显示和记录,其次是光信号等。

传感器狭义的定义为:能把外界非电信号转换成电信号输出的器件或装置。

检测是检出和测量的总称。检出被定义为指示某些特殊量的存在,但无须提供量值的定性过程;测量则被定义为以确定被测对象量值为目的的定量过程。因此,传感器检测技术是应用传感器将被测量信息转换成便于传输和处理的电(或光)信号,进而进行变换、传输、显示、记录和分析处理的技术。

生物医学传感器(biomedical sensors)是一类特殊的电子器件,它能把各种被观测的生物医学中的非电量转换为易观测的电量,扩大人的感官功能,是构成各种医疗分析、诊断仪器及设备的关键部件。生物医学传感与检测技术是获取人体生理、病理信息的关键技术,是生物医学工程学的重要分支学科。

1.1.2 传感器的分类

参考已故老前辈任恕教授及其他专家学者的著作,我们将生物医学传感技术中常用的传感器按被观测的量划分为以下三类:

(1) 物理(量)传感器:用于测量和监护生物体的血压、呼吸、脉搏、体温、心音、呼吸频率,以及血液的黏度、流速、流量等物理量;

(2) 化学(量)传感器:用于人体中气味分子、氧和二氧化碳含量(P_{O_2} 、 P_{CO_2})、体液(血

液、汗液、尿液等)中的 pH 值(H^+), Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 以及重金属离子等化学量的测量。

(3) 生物(量)传感器:用于生物体中组织、细胞、酶、抗原、抗体、受体、激素、胆酸、乙酰胆碱、五羟色胺、DNA 与 RNA 以及蛋白质等生物量的检测。

不同层次的生物医学传感技术,需采用不同尺寸的传感器,按尺寸划分有常规传感器(毫米级及以上,可用于组织以及体外的检测)、微型传感器(微米级,可用于组织和细胞外的检测)、纳米传感器(可用于细胞内、细胞核的检测)。

设计研制高质量的生物医学传感器的核心问题是高灵敏度与低噪声(高选择性)。针对前者常采用的主要效应有界面过程、共振效应、激光激发、化学放大与生物放大等,针对后者常用的原理有离子与分子的特异性识别、分离、选择性富集、萃取以及谱分析处理等。

由于传感器的种类很多,其分类方法也较多,如

- 按构成原理分:结构型、物性型;
- 按能量关系分:能量转换型(自源型)、能量控制型(外源型);
- 按工作原理分:如应变式、光电式、热电式、压电式、电化式、免疫式等;
- 按输出量分:模拟式、数字式以及电阻式、电感式和电容式等;
- 按输入被测量大类分:物理量、化学量、生物量传感器;
- 按具体的输入被测量分:位移、加速度、温度、流量、压力、气体、离子以及葡萄糖、细胞传感器等。

为便于阅读和编排,本书在章的分类上采用了按输入被测量的大类分类方法,即检测物理量的物理传感器、检测化学量的化学传感器以及检测生物量的生物传感器。而在各章内,则采用按输出量或工作原理的分类方法分别介绍每一种具体的传感器。

在许多场合,有时也将以上几种分类方法综合起来使用,如应变式压力传感器、电容式心音传感器、热电式葡萄糖传感器,等等。为便于传感器标记,目前国内采用大写汉语拼音字母和阿拉伯数字作标记代号,采用下列 4 部分构成的标记方法:主称、被测量、原理、序号。例如 CWY-WL-10,是序号为 10 的电涡流位移传感器;CY-YZ-2A 是序号为 2A 的压阻压力传感器;CA-YD-5 是序号为 5 的压电式加速度传感器。由于传感器技术的多样化发展给传感器的分类造成了困难,上述的分类方法各有优缺点。目前国内外尚没有统一的分类方法。

鉴于生物医学传感技术对促进生物学发展的重要作用,有识之士十分关注它的发展。早在 20 世纪 80 年代,以美国为代表的发达国家已经把生物医学传感技术列为高新技术的重点发展领域。目前,国内外都十分重视生物医学传感技术的发展。

1.1.3 检测技术的基本概念

生物学检测是对从传感器转换获得的生物体的现象、状态、性质、变量和成分等信息进行进一步检测和量化的技术,因此,传感器与检测技术常常是密不可分的。生物学传感与检测技术是构成复杂的测量系统以及研制医疗仪器和装置的核心。

生物学检测涉及生物体各层次的物理、化学和生物信号,如心电、脑电、肌电、眼电

等生理电信号;心磁、脑磁、眼磁等生理磁信号;血压、体温、呼吸、血流、脉搏等非电磁生理信号;血液、尿液、血气等化学量信号;酶、蛋白、抗体、抗原等生物量信号。生物医学信号的一般特点是信号微弱、随机性强、噪声和干扰背景强、动态变化和个体差异大,因此要求传感器和检测系统的灵敏度高、噪声小、抗干扰能力强、分辨力强、动态特性好。通常,生物医学传感器检测技术往往比一般传统检测技术要求复杂而严格。此外,由于生物体特别是人体的复杂性和特殊性,传感器检测系统的可靠性和安全性有特别严格的要求。

目前,在国际上,物理传感器已经实用化,化学传感器多数已达到实用水平,生物传感器大多数尚处于实验开发阶段。随着微电子学、光电子学以及量子化学和分子生物学与传统传感技术相结合,用于检测复杂生物体的生物传感器的研究将展现广阔的前景。生物医学传感技术也将继续向微型化、多参数、实用化发展。微电子和微加工技术以及纳米技术的进步,将推动集微传感器、微处理器和微执行器于一体的微纳传感芯片系统的推广应用。

1.2 生物医学传感技术的发展

1.2.1 国内外发展状况

生物医学传感器是电子信息技术与生物医学结合的产物,本身具有旺盛的生命力。医疗保健高层次的追求、早期诊断、快速诊断、床边监护、在体监测等对传感技术的需求,生命科学深层次的研究,分子识别、基因探针、神经递质与神经调质的监控等对高新传感技术的依赖,为生物医学传感技术的发展提供了客观条件。微电子技术、光电子技术、分子生物学、生化技术等新学科和新技术的发展为生物医学传感技术的进步奠定了技术基础。在这些背景条件下,生物医学传感技术得到了快速的发展并取得了明显的进步。

参考已故老前辈任恕教授及其他专家学者的著作,本书将生物医学传感技术的发展总结为以下几个方面:

一、基础研究、工艺革新

传感器属技术科学,20世纪70年代初期至80年代中期,传感技术的研究侧重于开发新产品,在实践中逐步认识到开发深层次高水平的传感器,必须依托深入扎实的基础研究。对生物医学传感器来说,基本问题是阐明分子识别机理与掌握界面过程的细节,前者是提高信噪比的依据,后者是缩短响应时间的关键。

要把研究成果变成商品必须重视工艺革新,各种加工工艺包括精密机械加工、半导体工艺、化学腐蚀乃至生物技术等百花齐放,异曲同工。

二、敏感材料、成膜技术

敏感材料与基质材料相结合构成传感器的核心部件——敏感膜。对于常用的成膜技

术,物理传感器是采用半导体中的薄膜、厚膜及分子束外延等技术,化学传感器常用物理吸附及包埋、化学交联与分子组装等。在生物传感器中,多酶体系膜、单克隆抗体膜、介导体膜与单分子膜等引人注目。

三、学术会议、学术刊物

美国和欧洲自 20 世纪 70 年代陆续举办的传感器(transducer)国际大型会议、生物传感器(biosensors)国际会议以及化学传感器(chemical sensors)等国际会议都是每两年举行一次。国际性传感器专业杂志有著名的 *Biosensors and Bioelectronics*, *Sensors and Actuators A(Physical)*、*B(Chemical)* 以及 *IEEE Sensors Journal* 等。国际著名综合性杂志 *Nature* 与 *Science* 也经常刊载开创性的生物医学传感技术论文,生物医学传感器的专利日渐增多。

目前,国内在《中国生物医学工程学报》、《仪器仪表学报》、《传感技术学报》、《生物医学工程学报》、《传感器与微系统》、《分析化学》、《化学传感器》以及《中国科学》、《科学通报》和《自然科学进展》等刊物中经常刊登有关生物医学传感技术的论文。

四、规模经济、开发中心

生物医学传感器及以此类传感器为依托的众多医疗器械早已形成规模经济,曾经被认为是难以实用化的生物传感器,现已有很多种产品进入市场。为了加速生物医学传感技术的发展,在国际竞争中取得领先地位,工业化国家成立了各种传感技术中心,例如美国的斯坦福大学、麻省理工学院、加州大学伯克利分校等著名大学都设有以传感器为重点的技术中心或实验室,日本在东京大学成立了以传感器为重点的尖端技术中心,英国 Cranfield 大学设有生物传感技术中心,荷兰 Twente 大学设立了欧洲传感技术中心等。

1.2.2 主要特点

目前,在传感器的分类上把它看作是一类特殊的电子器件,实际上它比一般的器件要复杂得多,这是由它本身的许多特点所决定的。

一、知识密集

设计、制作与应用传感器,涉及一系列的科学与技术。以化学传感器为例,设计敏感材料需要涉及量子化学等学科。合成这些材料需要熟悉超分子化学、主-客体化学、分子筛化学、生物技术等。成膜技术需要理解表面化学、界面物理与分子组装技术。研制转换器件需要用到微电子技术、光电子技术以及精密机械加工技术等。

二、可靠性高

因为这类传感器的应用对象是人,必须万无一失。在美国这类传感器用于临床需经食品与药物监督管理局(FDA)正式批准,要求极为严格,要求证明长期使用对人体无害、无副作用,用以提供的监测数据应绝对可靠。测量体液的传感器应能抵抗体液的侵蚀并

易于清洗,在体测量或植入式传感器应与组织有良好的相容性且能防止排斥反应,所有这些都要求生物医学传感器具有高稳定性、高可靠性。

三、工艺精细

高精度的传感器离不开精细的工艺,例如集成技术制成的基体传感器,需要特殊的封装技术,应能在长时间的浸泡中不产生渗漏与变形,敏感膜与光纤端面的耦合也需要精细的工艺,玻璃微电极的拉制虽然可以借助机器,但内参液的填充仍需要手工。精密机械加工需要机械方法与化学方法的密切配合。一个好的传感器既是一项产品,也是一项工艺品。

四、发展趋势

生物医学传感器的应用领域主要包括:医学图像分析诊断,便携式的临床诊断,以及实验室分析。

可以看出,生物医学传感器应用具有广泛的多样性。正是由于它的多样性,任何传感器的研究和发展都必须与传感器类型和它们对应的检测技术紧密的配合。

例如,人体用传感器,由化学和生物传感器组成。它的主要应用领域为:

①医学图像:传感器的应用不仅使计算机在医学图像(超声、CT、MRI等)的应用变为可能,而且使得计算机辅助图像处理进入传统的图像领域。

②便携式诊断仪器:应用广泛,低成本的商业实用性主要是基于新型传感器的开发应用。数据存储和处理使临床和测量参数的非固定监控成为可能。

③侵入式测量:传感器的微型化使血管内的参数(如血压,温度,流速)的直接连续监控成为可能,这是临床诊断的新的实用工具。虽然产品已经投入到实际应用中,但它们的实用潜力还没有被完全的开发。生物医学传感器技术可以通过寻找那些快速探测、高灵敏度和专门化的领域而在公众健康的提高中起着重要的作用。

④血氧监控:血管内的和经皮的传感器同样已经商业化了,但是它们的应用实际上还是很有限的。非侵入式的血氧计操作简单可靠,主要是依靠物理传感器,防止了实际使用中可能对病人可能产生的伤害和风险。

⑤连续活体的代谢物监控:传感器可以在人体内工作一段时间,提供人体电解液浓度的信息,这个方法是用来建立实时反馈控制和治疗的。目前最重要的技术突破已经应用到了葡萄糖微透析系统的传感器中。

⑥纳米生物芯片和微流控技术:最重要的突破是免疫传感器已经获得了商业上成功的应用,如免疫传感器在药学研究中和DNA生物芯片在遗传诊断中的应用。基于微流控芯片实验室的临床检验分析,将在未来家庭医疗仪器的发展中发挥重要的作用。

可以看出,生物医学传感技术将在以下几个方面获得快速的发展:

(1)微系统

硅片技术的发展,使传感器可以微型化并与微处理器集成在一块硅片上,这导致智能化微传感器的问世。目前硅片技术还可以用以制作微执行器。微传感器、微处理器与微执行器集成于一块硅片上可构成微纳系统。可以缓释与定向的智能药丸是这种微系统的一种应用。

(2) 多参数

应用分立式传感器进行不同参数的监测,串行操作是一个难以克服的弱点。这样的监测不仅工作效率不高,而且使这些多参数的监测在时间上与空间上难以同步进行。集成技术为研制多参数的传感器创造了条件。20世纪80年代初期英国首先推出了可以监测五个参数(Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 和pH)的集成血液电解质传感器。在80年代末期,美国研制了光寻址电位传感器,可以同时传感23个生化参数。

(3) 微纳技术

生物学已进入分子时代,随着生命科学研究不断深入,传感器的检测参数在不断变化之中,由系统、器官、组织、细胞直至分子,类型也由机械传感器、物理传感器、化学传感器、生物传感器发展至分子传感器,如表1.2.1所示。

表 1.2.1 生物医学传感器的发展过程

20世纪60年代	真空管	常规传感器(厘米级)
20世纪70年代	晶体管	小型传感器(毫米级)
20世纪80年代	微电子	微型传感器(微米级)
20世纪90年代	分子电子	细胞分子传感器(微米级)
21世纪初	纳电子	纳米传感器(纳米级)

在技术上,传感器的微型化几乎是与电子器件的微型化同步进行的。尖端直径为纳米量级的纳极(nanode)已经问世,细胞核内的探测已成为可能。

对于生物学传感技术来说,不同尺寸的传感器都是需要的,因为人体是一个整体,不同层次的研究是相辅相成的。

(4) 光技术

电子技术长期以来在传感器的研制开发中的传统地位正受到光技术的挑战。以细菌检测生物传感器为例,过去20年中光传感器约占35%,而电化学传感器约占32%,压电传感器约占16%。原因主要有两方面:一是化学发光、生物发光和细胞光通讯为敏感膜的研制开拓了新思路;二是可作为基体传感器的光敏器件与光导纤维技术的发展。从目前的趋势看,几乎所有的传感器都可以用光纤实现。

目前,光传感器已经日趋成熟,应用领域不断扩大,技术水平不断提高。光传感器同其他类型传感器相比,具有响应速度快、灵敏度高、抗电磁干扰能力强、体积小等特点。

传感器作为一种检测手段,有其自身学科发生和发展的特点。传感器研究的成果已有许多报道,日本的户川达男1989年所写的《生物医学传感器的发展前景》一文中对传感器的发展提出了未来发展的目标。此外,参考中国生物医学工程学科发展报告,这些目标包括:

- 未来的传感器应能像生物感受器一样工作和具有自校准功能;
- 传感器微型化,通过微型化来改善传感器的特性;
- 采用补偿法抵消存在于被检对象和检测器间的介质等影响,以及通过与标准的比较能够正确地测量绝对值,前者的典型代表是采用容积补偿法的血压测量仪及采用热流

补偿法的深部体温检测装置,后者的典型代表是与标准比较的 pH 绝对值测量;

- 一次性使用的传感器,例如血压测量及心输出量测量用热稀释导管、葡萄糖传感器、血气传感器等。此外,迅速发展的各种生物芯片,随着制作成本的降低而可以一次使用。
- 用羟基磷灰石烧结体制成的皮肤纽扣内装葡萄糖电极,用于血糖等人体参数的检测;
- 光纤传感器,用于体温、血流等生理生化参数检测;
- 采用电磁耦合或光耦合技术的近距遥测,用于颅内压、口腔内压及无线电胶囊的体外测量。此外,具有无线收发功能的无线传感器网络将用于家庭监护。
- 可行走病人的检测,诸如 Holter 心电图仪、血压、呼吸长期检测用传感器的开发;
- 用人工方法实现生物感受器的功能,实现医生本身的功能,向不能检测的生化量(包括嗅觉、味觉乃至各种生物物质)的识别传感器挑战。

以上诸目标均需传感技术与检测技术的密切配合。传感器的微型化、阵列化、多功能化、智能化等研究方向正是传感器走向微型检测器的必由之路。此外,许多研究者利用同一探头(传感器)检测众多人体信息的相关(参数)检测方法,并从一次检测获取的信息中提取多种二次生理信息,例如用光电法检测脉搏波的同时,提取心率、血压、血氧饱和度等信息,研究经皮检测血氧(P_{CO_2} 、 P_{O_2} 、pH 值)以及检测血糖等。另外,无创体液检测的研究也正在发展。传统的体液(血液、尿液、髓液、唾液、汗液、腹水、精液等)的检测均需预先从患者身上提取,且多数是有创或离体测量。为了能进行在体连续测量,必须发展各种无创或微创体液检测法。

1.3 生物医学检测技术的发展

生物医学检测技术是生物医学工程学科研究中的一个先导技术,它与生物医学传感技术、生物医学电子学、生物力学、生物材料与人工器官、生物物理化学等研究直接相关。生物医学检测技术的研究涉及人机接口技术、低噪声和抗干扰技术、信号拾取、分析与处理技术等许多工程领域;也依赖于生命科学(例如细胞生理、神经生理、生物化学等)研究的进展。由于生物医学检测技术研究对象的多样化(含物理量、化学量与生物量等)以及生物体尤其是人体检测中的特殊性(个体差异、随机性等),使这个领域的研究课题很分散。但任何一个生理量、生化量和生物量的检测方法与技术的新进展、对推动整个生命科学本身的研究以及新型诊断及治疗仪器的发明都具有深远的意义。

由于研究者的立场不同、目的不同以及采用的检测方法不同,使生物医学信号检测技术的分类方法呈现多样化。本书参考王保华教授等专家的著作,根据检测方法的不同,将生物医学信号检测分为以下几类:

1.3.1 无创和微创检测

使用医用传感器进行人体信息检测,有着与其他测量明显不同的特殊性:无创伤测量