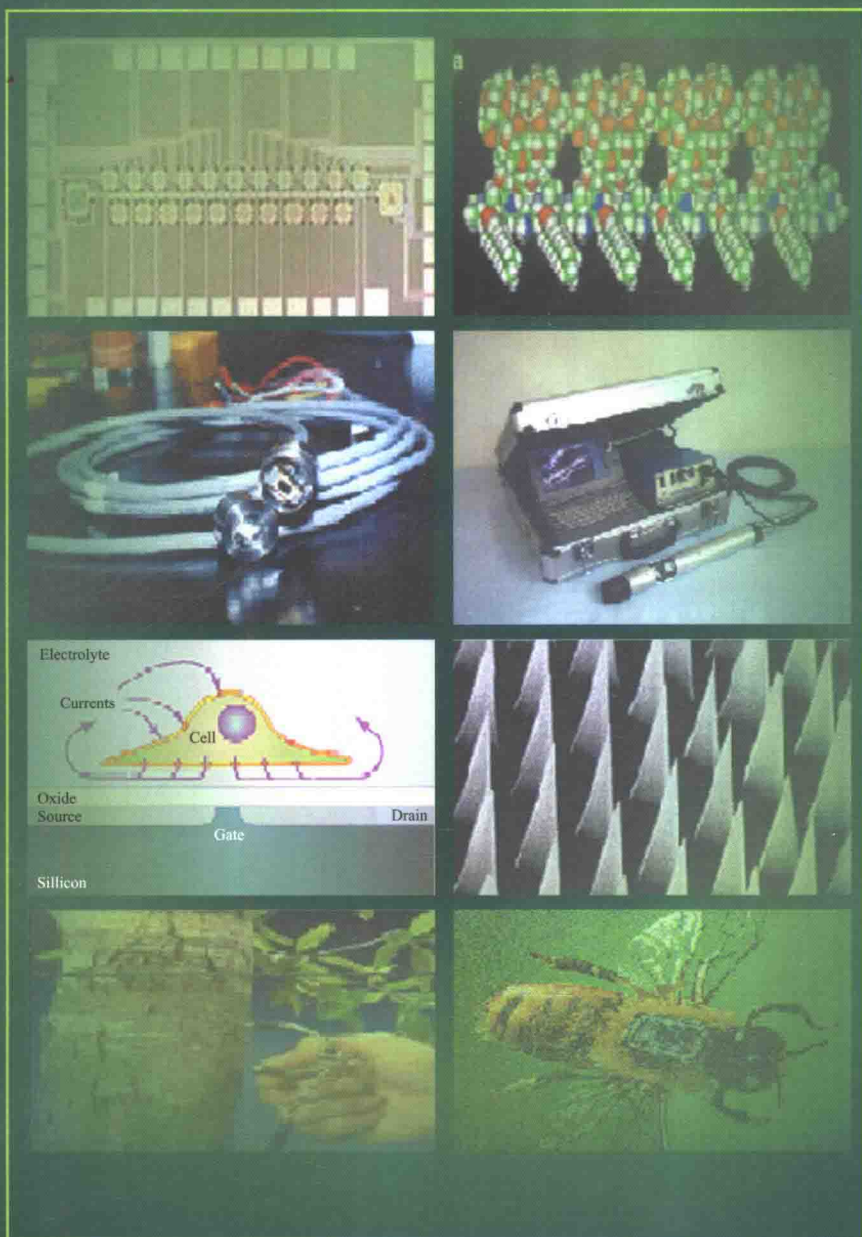


现代生物医学传感技术



王平 叶学松 编著

浙江大学出版社

现代生物医学传感技术

王 平 叶学松 编著

浙江大学出版社

内 容 提 要

本书介绍了现代生物医学传感技术的有关基础知识和近年来国内外生物医学传感器和检测技术的最新研究成果。全书共分七章,包括两部分,前半部分着重介绍了有关现代生物医学传感器技术的发展概况以及所涉及到的有关基础知识,包括人体生理信息与分子生物医学基础、现代生物医学传感技术基础以及生物医学传感器中的检测技术基础。后半部分具体介绍了有关物理量传感器与检测技术、化学量传感器与检测技术、生物量传感器与检测技术及其在生物医学中新的应用。

本教材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、结构及检测方法,并结合典型实例介绍了生物医学传感器在生物医学、环境科学、医药卫生和人体健康等方面的应用。

本教材可供生物医学工程学、生物医学电子学、生物医学测量学、检测技术及仪器、传感技术、环境科学、应用电子技术等专业的学生和相关的科技人员阅读。

图书在版编目(CIP)数据

现代生物医学传感技术 / 王 平编著. —杭州:
浙江大学出版社, 2002. 12
ISBN 7-308-03047-4

I. 现.. II. ①王... III. ①生物传感器—应用—生物医学工程②医学—检测—技术③生物传感器—基本知识
IV. R318

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2002) 第 048088 号

责任编辑 李桂云

出版发行 浙江大学出版社

(杭州浙大路 38 号 邮政编码 310027)

(E-mail: zupress@mail. hz. zj. cn)

(网址: <http://www.zjupress.com>)

排 版 浙江大学出版社电脑排版中心

印 刷 浙江大学印刷厂

开 本 787mm×1092mm 1/16

印 张 19

字 数 486 千

版 印 次 2003 年 4 月第 1 版 2003 年 4 月第 1 次印刷

印 数 0001—2000

书 号 ISBN 7-308-03047-4/R·106

定 价 28.00 元

前 言

20 世纪 60 年代,人们对发展传感器的兴趣有了明显的提高。化学传感器快速的发展,使得直接检测各种离子和分子选择性传感器的研制成为可能。传统的大尺寸传感器很快转向微型传感器和微电极,并快速应用到了生物和医学领域。

目前,数字显示温度计、听力热温度计、个人血糖计以及家庭血糖检测仪已被广泛使用。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了解。传感器在生物医学诊断领域和医学仪器中的应用已经带来了革命性的变化,而且必将对 21 世纪人类的生活质量改善产生积极的影响。

生物医学传感器目前和未来的应用领域包括:

- 计算机化的医学图像工具,如 CT、超声等;
- 对于传统的图像设备(如 X 光机)的改进以获得更多的信息和减少热剂量;
- 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;
- 广泛应用的植入式的、自校准的仪器;
- 基于传感器系统取代人的敏感肌体,如代替人的视网膜、听力辅助、触觉、嗅觉和味觉敏感器等;
- 基于免疫和 DNA 芯片技术的快速诊断工具。

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,其理论方面却没有完全被弄清楚。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,还存在着一系列争论。新的传感器的发展意味着同时要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。

20 世纪,技术创新以如此快的速度发展,以至于科学技术渗透到了我们生活的各个方面,这一点在生物医学领域尤其突出。随着技术的不断创新,带动着生物医学的快速发展,从而也吸引了众多的工程专业人员投入到生物医学研究和开发中。

生物医学工程是两个迅速发展的领域:生物医学和信息技术的结合,有效地促进了生物医学传感器的设计、开发以及传感器在临床疾病的诊断和治疗上的应用。生物医学工程学科包括许多新的研究领域,如:生物力学、生物材料、生理建模、仿真和控制等。其中一个重要领域是生物医学传感技术,其作用是将生物医学量转换成可以测量的电或光信号,因此,它也是生物医学和电子系统的接口。

生物医学传感器的发展涉及到物理学、电子技术、材料、化学、生物学以及医学等诸多专业。本书详细地描述生物医学传感器的原理、敏感器件的识别原理及具体的实现。生物医学传感器的研究对于生物医学信息的传递、加工和感知过程的认识,对于生物医学工程以及相应地

跨学科各领域的科技发展必将起到促进作用。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学生都有重要的参考价值。

全书共分为七章,第一章是有关生物医学传感技术发展的概述;第二章介绍了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器技术的理论和制造基础;第四章介绍了生物医学传感器中有关检测技术的基础;第五章介绍了物理量传感器及检测技术;第六章介绍了化学量传感器及检测技术;第七章介绍了生物量传感器及检测技术。本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。

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本书的第一、三、六、七章的编写,叶学松副教授负责第四、五章的编写,李蓉副教授负责第二章的编写,博士研究生许改霞、韩清鹏参加编写了第六、七章,硕士研究生康锋、贺慧琦、秦利锋参加编写了第三、四、五、七章。此外,还有韦薇、赵丽萍、杨明艳、徐丹、张虹森、王均平等同学参加了本书的前期编写工作。

由于现代生物医学传感技术涉及的知识领域非常广泛,作者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 and 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。

编著者

2002年8月于浙江大学

目 录

第一章 绪 论	1
1.1 引 言	1
1.2 生物医学检测技术的发展	2
1.2.1 无创和微创检测技术	2
1.2.2 体内信息的直接检测技术	4
1.2.3 离体检测技术	5
1.3 生物医学传感技术的发展	6
1.3.1 国内外发展状况	6
1.3.2 主要特点	7
1.4 生物医学传感器的特点和特殊要求	10
1.5 现代生物医学传感技术的发展趋势	11
第二章 人体生理信息及分子生物学基础	14
2.1 人体的生理信息与分析	14
2.1.1 人体生理信息与诊断	14
2.1.2 人体细胞电位	15
2.1.3 循环系统生理信息	19
2.1.4 呼吸系统生理信息	27
2.1.5 神经系统生理信息	30
2.1.6 特殊感觉器官的生理信息	34
2.1.7 消化系统生理信息	38
2.1.8 其他生理参数及其测量	41
2.1.9 人体生理信息的分析	42
2.2 分子生物学基础	47
2.2.1 细胞	47
2.2.2 基因	50
2.2.3 受体	54
2.2.4 酶	57
第三章 现代生物医学传感技术基础	63
3.1 传感器的定义、分类	63

3.2	传感器的敏感技术	63
3.2.1	热阻效应	63
3.2.2	热电效应	66
3.2.3	其他热效应	67
3.2.4	压电效应	67
3.2.5	电容式传感器中的驻极体	69
3.2.6	焦热电效应	69
3.2.7	压阻效应	70
3.2.8	霍尔效应	71
3.2.9	SQUID(超导量子干涉器件)	72
3.2.10	辐射诱导效应	73
3.2.11	化学物质的吸附与吸收	76
3.2.12	选择性分子受体	77
3.2.13	过膜渗透	78
3.2.14	离子选择性膜	78
3.2.15	光化敏感效应	79
3.3	传感器的基本结构	81
3.3.1	阻抗型结构	82
3.3.2	半导体型传感器	83
3.3.3	声波传感器	84
3.3.4	热量式传感器	85
3.3.5	电化学池传感器	88
3.4	微结构传感器的集成制造技术	95
3.4.1	单片集成电路半导体技术	95
3.4.2	陶瓷	99
3.4.3	薄膜和厚膜技术	100
3.4.4	多聚物的工艺	103
3.4.5	光纤技术	106
第四章	生物医学传感器检测技术基础	108
4.1	测量概论和测量数据分析	108
4.1.1	测量误差和分类	108
4.1.2	测量数据分析处理	110
4.1.3	测量方法和测量系统分类	111
4.2	传感器的静态特性	113
4.2.1	传感器静态特性的数学模型	113
4.2.2	传感器静态特性的指标	114
4.3	传感器的动态特性	118
4.3.1	传感器动态特性的数学模型和传递函数	118
4.3.2	传感器的稳态响应特性	119

4.3.3	传感器的瞬态响应特性	120
4.3.4	典型环节的传感器动态特性	121
4.4	传感器的生物相容性设计	124
4.5	传感器检测系统的基本构成	128
4.6	改善传感器检测系统性能的方法	130
4.6.1	改善传感器性能	131
4.6.2	提高测量电路的抗干扰能力	133
4.7	多传感器信息融合与模式识别技术	136
第五章	物理量传感器与检测技术	144
5.1	力学参数传感器与检测技术	144
5.1.1	位移传感与检测	144
5.1.2	力、速度和加速度传感与检测	153
5.1.3	力学传感器在医学中的应用	161
5.2	温度量传感器与检测技术	168
5.2.1	热电阻传感与检测	168
5.2.2	热电式传感与检测	174
5.2.3	PN结和集成温度传感器	177
5.2.4	辐射测温法	179
5.2.5	温度传感器在医学中的运用	182
5.3	流量传感器与检测技术	187
5.3.1	电磁式流量传感与检测	187
5.3.2	超声流量传感与检测	191
5.3.3	热传输流量传感与检测	194
5.3.4	静脉阻断容积描记法	197
第六章	化学量传感器与检测技术	200
6.1	电化学传感器与检测技术	200
6.1.1	电化学的基本原理	200
6.1.2	离子选择性电极	207
6.1.3	超微电极及其应用	212
6.1.4	集成微电极器件及其应用	216
6.2	光学传感器与检测技术	222
6.2.1	基本原理	222
6.2.2	光纤传感器及其应用	224
6.2.3	光化学传感器及其应用	228
6.2.4	光寻址电位传感器及其应用	230
6.3	微全分析系统	234
6.3.1	微全分析系统的发展	235
6.3.2	μ TAS的制造技术与应用	236

第七章 生物量传感器与检测技术	247
7.1 生物材料的固定化技术	247
7.1.1 经典的固定化技术	247
7.1.2 微加工固定化技术	253
7.2 经典传感器原理与应用	256
7.2.1 酶传感器原理与应用	257
7.2.2 免疫类传感器与应用	259
7.2.3 微生物类传感器与应用	261
7.3 新型传感器原理及应用	263
7.3.1 生物芯片原理及应用	263
7.3.2 组织、细胞、基因、蛋白芯片	271
7.3.3 生物微系统及其应用	277
7.4 分子传感器及其应用	279
7.4.1 分子传感器的基本概念	280
7.4.2 分子器件的原理与应用	281
7.4.3 分子传感器技术的应用	287
参考文献	289

1.1 引言

我国制定的国家标准《传感器通用术语》中,对传感器的定义是:“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以及相应的电子线路所组成。”随着现代电子技术、微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。因此,可把传感器狭义地定义为: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,但无需提供量值的过程;测量则被定义为:以确定被测对象量值为目的的全部操作。因此说,传感器检测技术就是应用传感器将被测量信息转换成便于传输和处理的物理量,进而进行变换、传输、显示、记录、分析和数据处理的技术。

生物医学传感器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和诊断仪器与设备的关键部件。生物医学传感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。

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、血液的黏度、流速和流量等物理量。

(2) 化学传感器:用于生物体中气味分子,体液(血液、汗液、尿液等)中的 pH 值,氧和二氧化碳含量(PO_2 、 PCO_2), Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 、 Cl^- 以及重金属离子等化学量的测量。

(3) 生物传感器: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、五羟色胺等神经递质,DNA 与 RNA 以及蛋白质等生物量的检测。

不同层次的传感技术,需用不同尺寸的传感器,按尺寸划分有常规传感器(毫米级,可用于组织检测),微型传感器(微米级,可用于细胞内监测)和纳极传感器(纳米级,可用于细胞核检测)。

设计研制高质量的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共振效应、界面过程、激光激发和化学放大与生物放大等,针对后者常用的原理有共振、谱分析、离子识别与分子识别等。

鉴于生物医学传感技术对促进生物医学发展的重要作用,有识之士十分关注它的发展。1985年,在美国 11 位生物医学工程专家代表 IEEE(美国电气电子工程师学会)向美国国家研

究委员会提出的有关生物医学工程的现状与前景的报告中,把生物医学传感技术列为八项重点发展领域的首位。目前,国际上所有发达国家都十分重视生物医学传感技术的发展。

生物医学检测是对生物体包含的生命现象、状态、性质、变量和成分等信息的信号进行检测和量化的技术,而其中的生物医学传感器是获取各种生物信息并将其转换成易于测量和处理的信号(一般为电信号)的器件,是生物医学检测的关键技术。生物医学检测涉及生物体各层次的生理、生化和生物信号,如:心电、脑电、肌电、眼电等生物电信号,心磁、脑磁、眼磁等生物磁信号,血压、体温、呼吸、血流、脉搏等非电磁生理信号,血液、尿液、血气等生物化学量信号,酶、蛋白、抗体、抗原等生物量信号等。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,因此要求检测传感器和系统的灵敏度高,噪声小,抗干扰能力强,分辨力强,动态特性好。因此,生物医学检测与传感器技术往往比一般工业检测技术要复杂且要求严格。此外,由于生物体特别是人体的复杂性和特殊要求,对传感器和检测系统的可靠性与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,化学传感器中的许多已达到实用水平,生物传感器大多数尚处于实验开发阶段。随着微电子学、光电子学和生物化学与传统传感技术相结合,用于检测复杂生物物质的生物传感器的研究将展现广阔的前景,生物医学传感器也将继续向微型化、多参数和实用化发展。微电子和微加工技术的不断进步,将导致集微传感器、微处理器和微执行器于一体的微系统的问世和应用。

1.2 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,它和生物医学电子学、生物力学、生物材料与人工器官、生物物理化学、生物效应等研究直接相关,并是这些领域研究中带有共性的应用基础研究课题。生物医学检测技术及方法研究的创造性及其进展直接影响医疗器械,尤其是新型诊断及治疗仪器的水平,因而国内外均将该技术的研究放在很重要的地位。

生物医学检测技术研究的领域涉及到人机接口技术、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,同时也依赖于生命科学(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(含生理量、生化量与生物量等)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),使这个领域的研究内容十分广泛。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,使生物医学检测技术的分类方法呈现多样化。参考王保华教授等人的著作,这里根据检测方法的不同将其分为以下几类:

1.2.1 无创和微创检测技术

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:无创伤测量和安全、可靠测量等。近年来无创伤测量方法成为重要研究课题。对生物体不造成创伤或仅仅引起轻微创伤的检测方法称作无创和微创检测,这种技术易于被测者接受,特别是在人体或实验动物活体的原位进行的无创及微创检测,有利于保持被测对象的生理状态,有利于进行生理、生

化参数的长期和实时监测,因而便于在临床检查、监护和康复评价中广泛应用,现已成为生物医学检测技术的重要发展方向。

一种方法是从人体表面进行测量。人体表面能被动地反映人体内部的情况,根据测量结果可以推断出人体内的情况。另一种方法是从体外输入载波信号,再根据体内现象对载波信号的调制情况进行判断,如利用闪烁晶体测量穿透人体的 X 线的吸收率来判断体内器官的状态等。

一、生物电信号的检测

以心电、脑电为代表的循环系统和神经系统的生理量检测相对来说发展较早、较快,但由于其重要性居各生理量之首,因此在 20 世纪 80 年代中期,随着微电子技术及智能自动化技术的发展,对心电及脑电的长期、实时、自动和无创检测的研究工作报告仍然居高不下。以心电为例,许多学者仍致力于在强干扰(电磁干扰及肌电干扰等)下从心电图自动提取和识别多类别的心律失常信息的研究(即二次量间接分析检测方法研究)。此外,心电图中的 P 波检测、ST 段检测方法的研究、在母体体表提取胎儿心电的研究、高频心电图的研究、体表希氏束电图实时检测的研究以及晚(迟)电位检测的研究等都取得了不同程度的进展。同时大力开展以脑电、眼电为代表的神经系统生物电诱发电位检测的研究,其诱发手段有电、光、声、体感、嗅觉和味觉诱发刺激等。虽然这些研究成果中提供的检测技术与方法尚未达到临床医生诊断所要求那样的成熟程度,但在很大程度上提高了心电诊断和监护仪器的水平。

二、生物磁场的检测

生物磁场的来源主要是生物体内伴随生物电活动而产生的磁场,如心磁、脑磁、肌磁、眼磁和神经磁等。此外,也包括由生物体组织内磁性介质在外磁场作用下产生的感应场和侵入生物体内的强磁性物质产生的剩余磁场,如肝的感应磁场和肺磁场等。目前,已能在实验室条件下探测到上述种种磁场。但是,生物磁场一般都很微弱,例如,心磁场强度约为 10^{-10} T 量级,脑磁场强度约为 10^{-12} T 量级,眼磁场强度为 10^{-11} T 量级,肺磁场强度低于 10^{-8} T 量级。因此,一般需要用置于液氮容器中的超导量子干涉仪进行检测,并且测量系统需处于特殊的磁屏蔽环境中。

同生物电检测相比,生物磁场检测具有许多特点。以心磁测量为例,一方面,由于心磁图的测量采用检测线圈而非电极拾取生物信号,即检测系统与生物体不直接接触,不受被测对象表面状态的影响,不产生电极伪差,电安全性好;另一方面,由于检测线圈感应的磁场信号是某点或某位置的信号,不是两点间的差值,故可进行定位测量;其次,生物组织的磁导率均匀,生物磁场信号在生物体内的传播不会失真。因此,生物磁场检测方法的研究已成为生物医学测量的前沿性和热点课题之一,并展现出良好的应用前景,随着常温超导等技术的发展,生物磁场检测将会逐步进入临床应用阶段。

三、其他生理及生化参数的检测

利用传感器无创检测血压、血流、呼吸、脉搏、体温和心音等生理参数的方法,目前已比较成熟,因而在临床检查和各类监护中得到了广泛应用。其发展趋势是发展新的无创或微创检测生理参数的方法,研究用同一传感器同时检测多种生理参数和从一次检测中提取多种二次信息的方法。例如,在用光电法检测脉搏的同时,提取心率、血压和血氧饱和度等信息;采用电磁

耦合或光耦合技术检测颅内压、口腔内压等生理参数,发展非接触及远程检测方法等。

生化参数的检测一般是对从受试者身体内采集的血液和体液样品进行测量,因而多数为有创性方法,并且不能长期、连续和实时地检测被测参数的变化。目前,无创或微创性生化参数检测方法的研究受到重视。例如,从唾液中检测非那西丁、苯妥英等化学成分,并与经血浆检测结果进行相关研究;研究采用对皮肤施加微小负压吸引浸出液,然后用于离子场效应晶体管传感器检测血糖的方法等。

1.2.2 体内信息的直接检测技术

生物活体内信息直接测量方法的明显优点在于可高精度地检测生理和生化参数。体内信号直接检测方法通常有介入式(或插入式)、吞入式和体内固植入式。

介入式检测法指采用各种导管技术、内窥镜(含光学的、超声的和微波的内窥镜)技术检测体内生理、生化及形态和功能信息,目前已与光纤技术和气囊技术及各种理疗、化疗、手术治疗相结合,组成了种种介入式诊疗系统。吞入式检测法的典型代表是用于消化道器官内生理、生化参数检测的无线电胶囊。固定植入手检测系统是近年发展最快、使用最广的一类体内信息直接检测方法,其优点在于可保证微型检测装置与生物体间具有良好的匹配,生物体可处于无拘束的自然生理状态。检测系统处于近似恒温且干扰很小的环境中,有利于连续、精确、长期地观测某些生理、生化信息的细微变化,特别有利于生命科学研究的定量化。

一、体内固定植入手检测系统

植入手多类别、多通道检测系统已应用于动物研究,用以测定众多的生理、生化参数,如 ECG、EEG、EMG、体温、血压、pH 值、酶活性、口腔内压、颅内压和血流等。应用于人体的植入手检测装置的研究亦有许多报道,例如,假肢安装者的肌电信号遥测,人工关节内部的应力测试,对移植自然脏器及埋植人工脏器后人体生理、生化参数的长期跟踪测试,以及神经外科手术及药物疗效的评估研究等。这一类植入手检测装置的典型尺寸是毫米级,而其功能越来越复杂,为此,美国斯坦福大学集成电路中心近年开发了一系列植入手检测用的专用芯片,包括:信号处理芯片(含多路前置放大器、振荡器、驱动/接收器、多路开关等)、FM 和脉冲编码射频发射机芯片、射频控制的功率开关,以及供超声检测用的植入手超声信号处理芯片等。植入手检测的信号传输大都采用以电磁波、光波或超声为传输介质的遥测方式,对这类检测系统的要求主要是长期稳定性、传感器及封装材料的生物相容性和可靠性。

二、植入手检测、处理与控制三位一体的闭环系统

这种系统已应用于人工心脏、人工胰、心脏起搏器及除颤器、人工耳蜗等的研究。其中,植入手心脏起搏器及除颤器的研究最为引人注目。植入手心脏起搏器与除颤器研究的重点之一是心律失常的高可靠性检测。为了进一步提高室颤的检测能力,最新的植入手自动除颤器中采用了心率检测及根据概率密度函数来判别室颤,而且还有存贮记忆功能,通过体内外信息交换,可获知一个阶段中发生室颤的信息和除颤情况。有些研究者还采用在检测心电图的同时检测血压的室颤双重判别方法。植入手药疗系统亦是集信号检测、处理与控制为一体的闭环控制装置,例如用于治疗糖尿病的药疗系统中,需采用包括植入手葡萄糖电极在内的连续血糖检测装置,其微型化、低功耗、高稳定性及高可靠性是长期植入的必要前提。

三、消化道器官中的生理、生化参数检测

用吞服式无线电胶囊检测消化道器官中生理、生化参数的方法历经了 30 多年的研究,目前已有部分成果商品化。无线电(遥测)胶囊一般按能源供给方式分为能动型和受动型两类,按测量方法分为连续跟踪式和遥控采样式两种。目前,研究的重点是多参数、受动型连续跟踪测定技术。它需在体外利用无线电或 X 射线定位跟踪技术,探知体内的生理、生化参数,诸如 pH 值、温度、压力、酶活性及出血部位等。由于这种检测方式下的患者处于无拘束的自然状态,无痛苦感,而且是一种口腔吞服、肛门排出的短期连续测量装置,对能源及生物相容性等的要求比长期植入的低,故易被患者和医生所接受。

四、体内外信息交换方法研究

体内外信息交换方法的研究已在两个方面取得了进展:其一是各类电磁波、红外光穿越皮肤及人体组织的性质;其二是体内外信息的耦合方法。常用的体内外信息交换方法是“回波响应法”,其中一种方法是从体外向体内射送植于体内的检测与控制装置所需的能量,而将体内检测到的信息传至体外进行处理;另一种方法是在体外向体内供给激励信号或程序控制用信号,并在体外用耦合线圈的形式提取体内信息。以一种植入式体内测温装置为例,这种方法仅需在体内埋植一个测温用的石英晶体以及一个体内外进行电磁耦合用的感应线圈,在体外供给线性调频信号,利用体内晶体谐振频率与温度间的线性关系进行测温,测温误差可控制在 0.1℃ 以内,且具有较高的长期稳定性。

五、微型电子机械系统(MEMS)

这种系统的特点是机电一体化、微型化和智能化,尺寸可以小到几毫米以下,一般将尺寸为 1~10mm 的称为小型 MEMS,尺寸为 10 μ m~1mm 的称为微型 MEMS,尺寸为 10nm~10 μ m 的称为超微型 MEMS。MEMS 中的微型传感器和微型动作器都是在集成电路基础上用光刻或化学腐蚀技术制成的,且采用三维刻蚀方法,从而使 MEMS 中的马达、传感器、信息处理及控制电路都可集成在一小片芯片上。MEMS 内部还可有自测试、自校正、数字补偿和高速数字通信等功能,因而能满足体内检测装置高可靠性、高精度及低成本的基本条件。各国研究者首先建议将 MEMS 应用于生命科学及体内诊疗上。美国麻省理工学院预测 MEMS 在医学上应用的领域包括:载有 CCD 相机和微型元件的 MEMS 可以进入人类无法达到的场合观测环境并存储和传输图像;可用于疏通脑血管患者被堵塞的动脉;可用于接通或切断神经;进行细胞级操作;实现微米级视网膜手术等精细外科手术;进行体内检测及诊断等。

1.2.3 离体检测技术

在人体和实验动物活体的原位,对机体的结构或功能状态所做的检测技术,通常称为“在体(in vivo)”检测。而对离体的血液、尿液、活体组织或病理标本之类的生物样品进行检测的技术,称为“离体(in vitro)”检测。这一类检测技术通常在临床化验中占有很重要的地位,对组织切片及对血液和气体采样的离体分析检测的目的,是判别定量物质组成成分及其含量是否正常,是否有病理性微生物存在等。离体检测要求有较高的检测精确度和准确度,要求有较快的响应。由于检测的类别很多,因此要求检测装置能实现多项目自动检测,使用的标本及试剂应尽量少。根据以上要求,近年来发展了许多检测方法,开发了一些新型的化学和生物传感器,除

常规的临床分析(血液、尿液、脑脊液等)检测手段更新外,下列新技术领域得到了很大的发展:

- (1) 微量和痕量元素检测;
- (2) 超微量激素的检测;
- (3) 分子级和细胞级水平上的检测技术;
- (4) 生物传感器微系统的开发与利用;
- (5) 癌细胞的自动识别;
- (6) 细胞染色体的自动分类;
- (7) DNA 自动分析;
- (8) 嗅觉和味觉等生物量的检测。

由于临床生化分析重要性的提高,分析样品及分析的内容日益增多,因此离体检测技术正不断朝着多功能、连续、微量化及自动检测方向发展,各类采用光学分析法与电化学分析法的自动生化检测装置随着计算机自动识别与分析技术的发展而日新月异。

离体检测大部分属于生化量检测范畴,一部分属于图像检测与自动分析。这一类检测方法涉及的领域很多,需借助于基因工程、蛋白质工程、功能材料及成膜技术、生物传感技术、图像分析处理及测量等许多前沿学科的发展。

1.3 生物医学传感技术的发展

1.3.1 国内外发展状况

生物医学传感器是生物医学技术与物理技术杂交的产物,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等,这一切均为生物医学传感技术的发展提供了客观条件。而分子生物学、生物技术、微电子技术与光电电子技术等新学科、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。参考任怨教授等人的著作,生物医学传感技术的发展可以总结为以下四个方面。

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,在实践中逐渐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。

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。在化学生物敏感膜中,多酶体系膜、单克隆抗体膜、介导体膜与LB膜等更为人们所关注。

三、学术会议、学术刊物

美国和欧洲自20世纪70年代陆续举行的传感器(Transducer)国际大型会议,生物传感器(Biosensors)国际会议、化学传感器(Chemical Sensors)国际会议都是每2年举行一次。国际性传感器专业杂志有著名的“Biosensors & Bioelectronics”,“Sensors and Actuators B: Chemical”以及“IEEE Trans. on Sensors”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》、《传感器技术》、《分析化学》、《化学传感器》和《国外分析仪器》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生物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生物传感器为重点的尖端技术中心;荷兰 Twente 大学设立了以生物传感器与化学传感器为主的欧洲传感技术中心等。

1.3.2 主要特点

目前,传感器在分类上被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-客化学、分子筛化学、生物技术等;成膜技术涉及到表面化学、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医药管理局(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和高可靠性。

二、工艺精细

高精度的传感器离不开精细的工艺。例如,运用集成技术制成的基体传感器,需要特殊的

嵌装技术,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,玻璃微电极的控制虽然可以借助机器,但内参液的填充需要手工完成。精密机械加工需要机械方法与化学方法的密切配合。一只好的传感器既是一项产品,也是一项工艺品。

三、发展趋势

生物医学传感器应用领域主要包括:

- 医学图像分析诊断的应用;
- 便携式和临床诊断的应用;
- 实验室分析应用传感器。

可以看出生物医学传感器应用具有广泛性和多样性。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地配合。如人体用传感器,它是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、MEG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。

可便携的电诊断仪器,如血压计、温度计等,它们分布广泛,低成本的商业实用性主要是基于传感器的应用。电的数据存贮和处理使临床和测量参数的非固定监控成为可能。

(2) 侵入式测量

传感器的微型化使血管内参数(如血压、温度、流速)直接、连续地监控成为可能,这是临床诊断中新的实用工具。虽然商业产品已经投入到实用中去了,但它们的实用潜力还没有被完全的开发。

化学和生物传感器技术由于其快速探测、高灵敏度和专门化等优势而在公众健康保证中起着重要的作用。实际上,临床医生或病人也需要有一种途径来监控几种疾病的病人体中的关键代谢物的浓度。有关方面已经做了很大的努力,尽可能地利用化学和生物传感器来扩充传统临床在非活体的化学分析中的应用。

(3) 血氧监控

血管内的和经皮的传感器同样都已经商业化了,但是它们在实际应用上还是很有限的。非侵入式的血氧计操作简单可靠,主要是依靠物理传感器,防止了用前面两种技术时可能产生的伤害和风险。

(4) 连续活体的关键代谢物监控

关键代谢物监控时,传感器是在人体内运作一段时间,然后提供电解液浓度的信息。这个方法是用来建立实时反馈控制和治疗的。最重要的突破是已经应用到了葡萄糖微透析系统的传感器中。

(5) 亲和力传感器

最近几年最重要的突破是两种亲和力传感器已经获得了商业的成功:免疫传感器的药理学研究和DNA芯片的遗传诊断和研究。既然它们都已经应用到活体测试,病人所接触到的问题并不能限制它们的快速发展。

综上所述,生物医学传感器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个硅片上,这导致智能化微