

文章编号 1004-924X(2010)11-2437-06

外磁场方位及磁珠位置和团聚对巨磁阻 生物传感器检测的影响

李福泉,冯 洁,陈 翔,石海平

(上海交通大学 微纳科学技术研究院 微米/纳米加工技术国家级重点实验室
薄膜与微细技术教育部重点实验室,上海 200240)

摘要:实现 GMR 生物传感器对磁珠及其偶联的生物分子的定量检测,必须考虑磁场方位及磁珠位置和磁珠团聚对检测方法的影响。本文首先利用 Comsol 软件模拟了这 3 个因素对 GMR 传感器输出信号的影响,模拟结果表明,外磁场倾斜、磁珠位置偏离电阻条中心和磁珠团聚均会使信号减小,其中外磁场倾斜影响尤甚;当外磁场倾斜为 0.5° 时,磁珠的信号会减小 80%。为了与模拟结果进行对比,制备了与模型相同的线宽为 $5\ \mu\text{m}$ 的 GMR 生物传感器,并测量了输出信号与磁珠覆盖率的关系。测试结果显示,二者呈线性趋势,但与线性关系存在一定程度的偏离。另外,当磁珠覆盖率为 23.6% 时,实验测得的信号为 $63\ \mu\text{V}$,比模拟结果的 $247\ \mu\text{V}$ 偏小。实验显示这两种偏差均源于前述 3 个因素对 GMR 信号的影响。因此,用 GMR 传感器对磁珠进行定量检测时,为使信号大小与磁珠个数呈线性关系,应保证以下测试条件:外磁场尽可能垂直于传感器平面;测试过程中外磁场倾斜角不能变化;设法使磁珠集中于电阻条中间区域;尽量保证磁珠不团聚。

关键词:巨磁阻生物传感器;磁珠;磁场模拟;生物检测

中图分类号:TP212.3 **文献标识码:**A **doi:**10.3788/OPE.20101811.2437

Influence of orientation of external magnetic field, position and aggregation of magnetic beads on signal of GMR biosensor

LI Fu-quan, FENG Jie, CHEN Xiang, SHI Hai-ping

(National Key Laboratory of Micro/ Nano Fabrication Technology, Key Laboratory for Thin Film and Microfabrication Technology of the Ministry of Education, Institute of Micro and Nano Science and Technology, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240)

Abstract: To quantitatively measure the number of magnetic beads and their binding biomolecules by a Giant Magnet Resistance(GMR) biosensor, the influences of the orientation of external magnetic field, the positions and the aggregation of magnetic beads on the biosensor signals should be considered. In this paper, the influences of three kinds of factors are simulated using Comsol software and the simulated results show that the signal amplitudes of the biosensor would be reduced by the tilt of external field, the deviation of bead position from the central area of sensor strips, and the aggregation of beads, especial the tilt of external field. When the tilt is 0.5° , the signal will decrease by 80%. Comparing with the simulated results, a GMR biosensor

收稿日期:2010-03-09;**修订日期:**2010-04-05.

基金项目:国家 863 高科技研究发展计划资助项目(No. 2007AA04Z310);国家自然科学基金资助项目(No. 60971039)

with the width of $5\ \mu\text{m}$ is fabricated. The dependence of signal outputs on the coverage of magnetic beads is measured and results indicate that it is a linear relation with some deviations. Furthermore, the experimental result is $63\ \mu\text{V}$ when the coverage of magnetic beads is 23.6% , which is smaller than the simulated result in $247\ \mu\text{V}$. Obtained results prove that both kinds of deviations are owing to the three factors. To measure the magnetic beads quantitatively, it suggests that the measuring conditions should be as follows: making the external magnetic field perpendicular to the sensor plane; keeping the tilt angle unchanged during the measuring process; putting the magnetic beads to concentrate at the central area of the sensor strips; and avoiding the magnetic bead aggregation.

Key words: Giant Magnet Resistance(GMR) biosensor; magnetic bead; simulation of magnetic field; biological detection

1 引言

基于磁珠标记和巨磁电阻(Giant Magnet Resistance, GMR)效应的生物芯片是具有发展潜力的新技术^[1]。以复合磁珠作为磁性标记物,可以在生物反应中将固定、检测集中在一起,从而简化反应步骤,缩短反应时间。要检测磁珠发出的微弱磁信号必须采用高灵敏度的微磁传感器。GMR 效应是基于铁磁金属和非磁金属构成的多层膜的电阻随磁场发生变化的效应,现已成为检测微弱磁场的重要手段。由于 GMR 生物传感器具有灵敏度高,与 CMOS 工艺兼容等优点,已成为国外许多科研机构研究的重点^[2-3]。美国海军实验室于 1998 年率先提出利用 GMR 效应和免疫磁标记实现 GMR 生物传感器的设想,并进一步提出了磁标记阵列计数器(Bead ARray Counter, BARC),研制出 DNA 阵列芯片^[4-5]。在过去的 10 年里,众多科研机构对 GMR 生物传感器展开了研究,并制作出了各种类型的 GMR 生物传感器^[6-8]。同时,他们也提出了一些理论模型,用于估算存在磁珠时传感器的信号^[9]。这些模型也可用于评估某些参数对传感器信号的影响,例如磁珠在传感器上的位置。由于 GMR 生物传感器采用垂直模式工作时,外加磁场不可能完全垂直于传感器表面,因此,需要考虑外加磁场倾斜角对输出信号的影响;同时,为了使 GMR 生物传感器能对磁珠及其偶联的生物分子进行定量检测,还需要再考虑磁珠位置和磁珠团聚对信号的影响。为了保证 GMR 传感器能定量检测磁珠数目,需要对这些能够影响传感器信号的理论参数进行研究。本文利用 Comsol 软件模拟计算外加磁场的

方向,磁珠在传感器上的位置和磁珠间的相互作用这 3 个因素对传感器信号的影响,并与 GMR 生物传感器的测试结果进行了比较。这些研究结果可以对 GMR 生物传感器的设计和检测模式的选择提供参考。

2 磁场的模拟计算

2.1 GMR 传感器表面磁场计算的原理

生物传感器由 GMR 多层膜电阻相似。这类 GMR 传感器只对平行于传感器表面的磁场敏感,且只与磁场大小相关,与磁场方向无关。当磁场在小范围内变化时,可认为 GMR 电阻随平行表面的磁场强度的大小线性变化。因此,当计算 GMR 电阻变化时,可直接把传感器表面的平均磁场和传感器灵敏度直接相乘,就得到 GMR 传感器的电阻变化。因此,当模拟计算传感器对磁珠的响应时,可以通过计算磁珠的感应磁场,并沿传感器表面进行积分运算,得到总的感应磁场。图 1 是 GMR 传感器和磁珠位置示意图。当

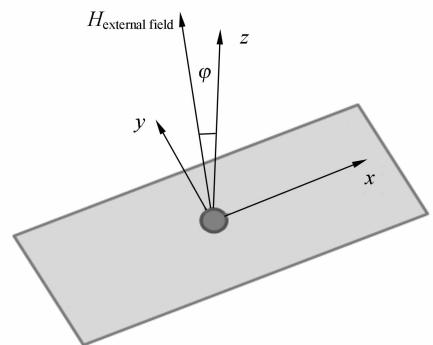


图 1 GMR 传感器和磁珠相对位置示意图

Fig. 1 Schematic diagram of positions between a GMR sensor and a magnetic bead

GMR 生物传感器实际工作时,磁珠被置于传感器的上方,同时施加一个垂直于传感器表面的激励磁场。GMR 传感器对垂直表面的磁场不敏感,只对平行于表面的磁场敏感。

图 2 是磁珠感应磁场示意图。磁珠经外加垂直磁场磁化后,产生一个偶极子场。偶极子场可用公式 (1) 和 (2) 计算。

$$\nabla^2 U = 0, \quad (1)$$

$$B = -\nabla U, \quad (2)$$

U 是磁标势, B 是磁感应强度。当用 Comsol 模拟软件计算时,利用公式(1),(2)来计算磁珠的感应磁场。然后,把感应磁场水平分量沿 GMR 电阻的传感区域积分,积分结果除以传感区域面积就得到沿传感器表面的平均磁场。

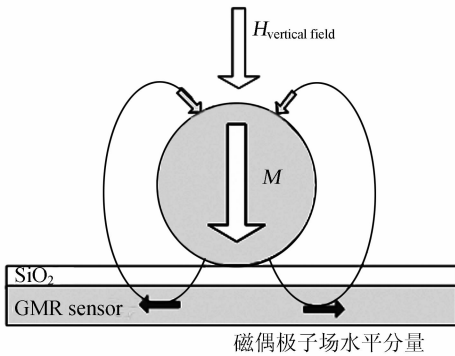


图 2 磁珠感应磁场示意图

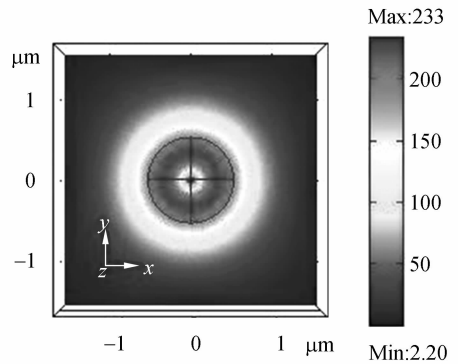
Fig. 2 Schematic diagram of dipole field of a magnetized bead

2.2 模拟外加磁场倾斜度对 GMR 信号的影响

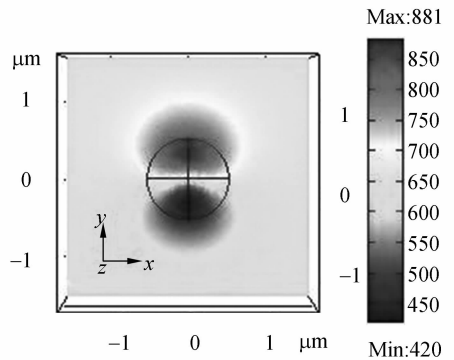
当 GMR 电阻采用垂直测试模式,即外加磁场垂直于传感器表面时,测试过程中对磁场方向调节的精确度要求非常高。此时,外加磁场角度的微小偏差就能导致输出信号的巨大变化。因为当外加磁场不垂直于传感器表面时,沿表面有一水平磁场分量,同时磁珠的感应磁场的水平分量也会发生变化。

实际测试时,使用了 Dynal 公司的 MyOne 磁珠。利用 Dynal 公司提供的资料,估算出 MyOne 磁珠的相对磁导率约为 1.098。MyOne 磁珠的直径是 $1 \mu\text{m}$ 。如图 2 所示,在 GMR 电阻上覆盖有一层厚度为 $0.15 \mu\text{m}$ 的 SiO_2 ,因此磁珠中心与 GMR 电阻间的距离为 $0.65 \mu\text{m}$ 。外加磁场垂直于传感器表面,大小是 $1.87 \times 10^4 \text{ A/m}$ 。在模拟时,采用了和实际测试时同样的条件。使用

Comsol 软件,就可计算当表面有一个磁珠时,GMR 信号与外加磁场角度的关系。图 3(a)显示了当外加磁场垂直于传感器表面时($\varphi=0^\circ$)GMR 传感器表面的磁场水平分量,即磁珠的感应磁场水平分量大小(模拟结果,用不同颜色来表示)。图 3(b)显示了当外加磁场绕 x 轴旋转 2° 后($\varphi=2^\circ$)GMR 传感器表面的磁场水平分量,即磁珠的感应磁场水平分量和外加磁场水平分量的叠加。对比图 3(a)和图 3(b)可知,当外加磁场倾斜 2° 后,传感器表面磁场的水平分量发生了巨大变化,而 GMR 传感器对沿表面的磁场分量非常敏感。当外加磁场倾斜时,GMR 传感器的基准信号(未加磁珠时电路的输出信号)会发生变化,磁珠产生的有效 GMR 信号也会发生变化。



(a) $\varphi=0^\circ$



(b) $\varphi=2^\circ$

图 3 GMR 传感器表面的磁场水平分量

Fig. 3 Magnetic field strength along GMR sensor surface

把传感器表面的平均磁场和传感器灵敏度直接相乘,就得到 GMR 传感器的电阻信号变化。采用惠斯通电桥可以把电阻信号转变为电压信号输出^[10]。图 4 是磁珠产生的有效 GMR 信号(已

归一化)与外加磁场倾斜角的关系。图中 $V(\varphi)$ 表示当外加磁场倾斜角为 φ 时的 GMR 信号; $V(0)$ 表示当外加磁场完全垂直于传感器表面时的 GMR 信号。可看出,随着外加磁场倾斜角的增加,GMR 信号急剧减小。当倾斜角 φ 从 0° 增大到 0.3° 时,GMR 信号减小到原来的 20% 左右;当倾斜角进一步增大到 2° 时,有效 GMR 信号几乎减小到 0。

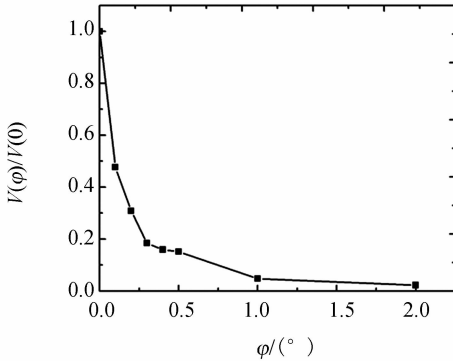


图 4 GMR 信号(已归一化)与外加磁场倾斜角 φ 的关系

Fig. 4 Relationship between normalized GMR signal and orientation of external magnetic field

磁珠的感应磁场大部分是由外加磁场的垂直分量诱导产生的,这部分感应磁场在传感器表面是对称分布。由于使 GMR 电阻发生变化的因素实际上是磁场沿传感器表面的分量的绝对值,因此当外加磁场无水平分量时,有效 GMR 信号最大。磁珠感应磁场相对于外加磁场很小,外加磁场角度稍微偏转一点,就会使外加磁场水平分量等于或大于磁珠的感应磁场的水平分量。因此,外磁场方向的偏差对于 GMR 信号的影响非常大。

2.3 磁珠位置对 GMR 信号的影响

模拟实验中,采用的传感器是一个 $15 \mu\text{m} \times 5 \mu\text{m}$ 的长条电阻,其它各种参数与上一节模拟的参数一样。在模拟过程中,磁珠位置从电阻条中间位置(如图 1)沿 y 轴向电阻条边缘移动,间隔 $0.5 \mu\text{m}$ 。图 5 显示了 GMR 电阻变化(已归一化)与磁珠位置(y 方向)的关系。图中 $\Delta R(0)$ 表示磁珠位于电阻条中间时,磁珠引起的 GMR 电阻变化; $\Delta R(y)$ 表示当磁珠球心位于 y 处时,磁珠引起的电阻变化。如图 3(a)所示,磁珠的偶极子场在传感器表面的分布不是均匀的,当半径在 $0.3 \sim$

$0.4 \mu\text{m}$,磁珠感应磁场的水平分量最大。因此,当磁珠位于传感器 GMR 电阻条的不同位置时,GMR 信号不同。磁珠位于 GMR 电阻条的正中间时,则电阻条覆盖了磁珠感应磁场最强的区域,此时,GMR 信号最大。当磁珠置于电阻条边缘时,磁珠的感应磁场部分处于电阻条区域之外,GMR 信号变小。

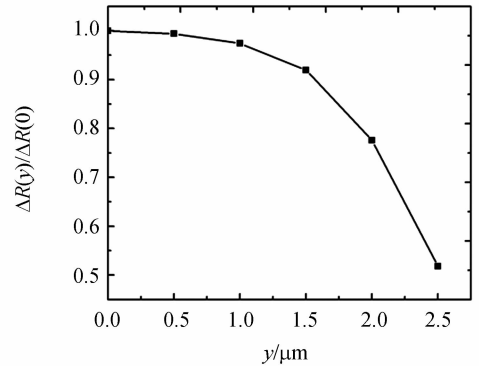


图 5 GMR 电阻变化(已归一化)与磁珠位置(y 方向)的关系

Fig. 5 Relationship between normalized GMR resistance change and position of magnetic bead

2.4 磁珠团聚对 GMR 信号的影响

当磁珠浓度较高时,磁珠滴加到 GMR 传感器表面后,经常有一些磁珠会团聚在一起。这会使磁珠数目很难确定。更严重的是,磁珠靠得很近时,磁珠间的感应磁场会相互作用,相互抵消,从而使 GMR 信号减小。

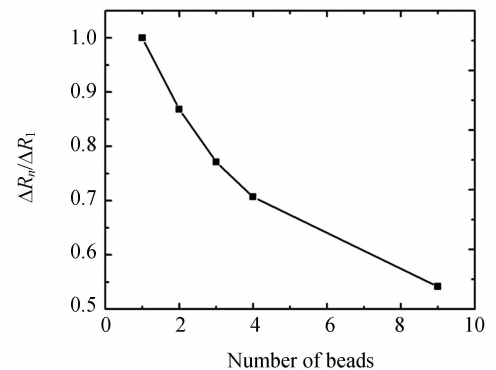


图 6 GMR 电阻变化(已归一化)与团聚的磁珠数的关系

Fig. 6 Relationship between normalized GMR resistance change and number of congregated magnetic beads

图 6 是平均 GMR 电阻变化(已归一化)与团聚的磁珠数的关系。图中 ΔR_n 表示 n 个磁珠团聚在一起时,单个磁珠引起的平均 GMR 电阻变化; ΔR_1 表示磁珠不发生团聚时,单个磁珠引起的电阻变化。如图 6 所示,当有 9 个磁珠以 3 行 \times 3 列方式团聚在一起时,平均每个磁珠产生的 GMR 信号已减小到单一磁珠的 GMR 信号。在实际测量时,经常能看到很多磁珠团聚在一起(如图 8 所示),这时 GMR 信号会变得更加小。因此,磁珠团聚也会干扰磁珠的定量测量。

3 实验结果

为了与模拟结果进行对比,采用磁控溅射法制备了[NiFeCo/Cu]多层膜,并采用光刻、离子束刻蚀实现了[NiFeCo/Cu]多层膜的图形化,最后采用 lift-off 工艺制作了传感器的金属引线,进而制作了与模拟实验模型相同的线宽为 5 μm 的 GMR 生物传感器^[10]。然后,采用 2 个片上 GMR 传感器和 2 个外接电阻组成的惠斯通电桥对 Dynal 磁珠进行了检测。测试电路如图 7 所示,其中一个 GMR 传感器表面滴加磁珠,另一个用作参考电阻。图 8 为表面有磁珠的 GMR 传感器的显微照片,此时 GMR 传感器电阻条表面的磁珠覆盖率约为 11%,信号输出为 24 μV 。

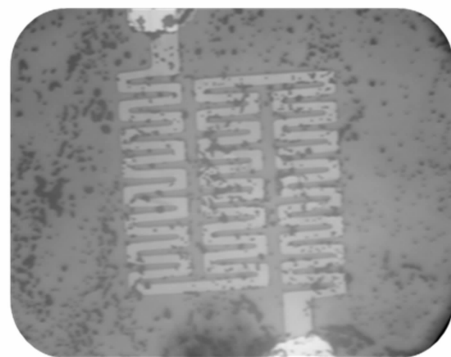


图 8 表面有磁珠的 GMR 传感器的显微照片
Fig. 8 Image of GMR sensor with magnetic beads

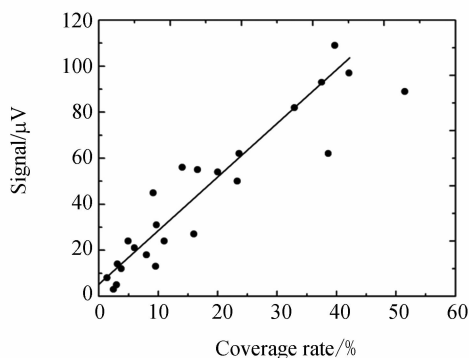


图 9 GMR 输出信号和表面磁珠覆盖率的关系
Fig. 9 Dependence of GMR sensor signals on coverage rates of magnetic beads

若假设磁场完全垂直于传感器表面,磁珠都处于电阻条中间,且磁珠间无相互作用,模拟计算得到的输出信号为 247.4 μV 。模拟结果和实验结果在同一量级,证明了本文模拟的合理性。理论上,当磁场完全垂直传感器表面,磁珠都处于电阻条中间,磁珠间无相互作用,输出信号与磁珠数目(或磁珠覆盖率)应该是正比关系。在实际测量时,二者在一定程度上偏离了线性关系。同时,实验结果相对模拟结果偏小。这两种偏差都是由于前述 3 个因素对 GMR 信号的影响所造成的。

4 结 论

模拟和实验结果均表明,外磁场倾斜、磁珠位置偏离电阻条中心和磁珠团聚会使 GMR 信号减小,特别是外加磁场的倾斜。当磁珠覆盖率为 23.6%时,实验测得的 GMR 信号为 63 μV ,比模拟结果的 247 μV 偏小。但模拟结果和实验结果

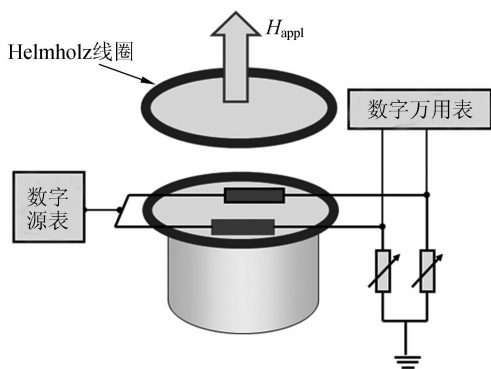


图 7 GMR 传感器测试电路示意图

Fig. 7 Schematic diagram of GMR sensor test circuit

图 9 为实际测量的 GMR 输出信号和 GMR 传感器表面磁珠覆盖率的关系,表面磁珠覆盖率通过图像处理软件获得。可以看出,输出信号与磁珠覆盖率呈线性趋势,但与线性关系存在一定程度的偏离。当磁珠覆盖率为 23.6%时,即磁珠数大约为 4 593 个时,实验测得的信号为 63 μV 。

在同一量级,证明了本文模拟的合理性,而二者的偏差源于前述 3 个因素对 GMR 信号的影响。因此,如果要用 GMR 传感器对磁珠进行定量检测,为了保证信号大小和磁珠个数的线性关系,应尽

可能做到以下几个方面:外磁场尽可能垂直于传感器平面,且测试过程中外磁场倾斜角不能变化;设法使磁珠集中于电阻条中间区域;尽量保证磁珠不团聚。

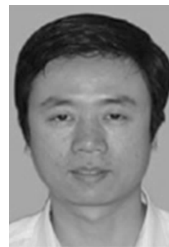
参考文献:

- [1] MEGENS M, PRINS M. Magnetic biochips: a new option for sensitive diagnostics [J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005, 293(1):702-708.
- [2] MILLER M M, SHEEHAN P E, EDELSTEIN R L, *et al.*. A DNA array sensor utilizing magnetic microbeads and magnetoelectronic detection [J]. *J. of Mag. and Mag. Mater.*, 2001, 225(1-2):138-144.
- [3] RIFE J C, MILLER M M, SHEEHAN P E, *et al.*. Design and performance of GMR sensors for the detection of magnetic microbeads in biosensors [J]. *Sensors and Actuators A*, 2003, 107(3):209-218.
- [4] BASELT D R, LEE G U, NATESAN M, *et al.*. A biosensor based on magnetoresistance technology [J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 1998, 13(7-8):731-739.
- [5] EDELSTEIN R L, TAMANAHA C R, SHEEHAN P E, *et al.*. The BARC biosensor applied to the detection of biological warfare agents [J]. *Biosensors & Bioelectronics*, 2000, 14(10-11):805-813.
- [6] SCHOTTER J, KAMP P B, BECKER A, *et al.*. Comparison of a prototype magnetoresistive biosensor to standard fluorescent DNA detection [J]. *Biosensors and Bioelectronics*, 2004, 19(10):1149-1156.
- [7] GRAHAMA D L, FERREIRA H A, FELICIANO N, *et al.*. Magnetic field-assisted DNA hybridisation and simultaneous detection using micron-sized spin-valve sensors and magnetic nanoparticles [J]. *Sensors and Actuators B*, 2005, 107(2):936-944.
- [8] EJSING L, HANSEN M F, MENON A K, *et al.*. Magnetic microbead detection using the planar Hall effect [J]. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005, 293(1):677-684.
- [9] SCHEPPER W, SCHOTTER J, BRÜCKL H, *et al.*. Analysing a magnetic molecule detection system-computer simulation [J]. *Journal of Biotechnology*, 2004, 112(1-2):35-46.
- [10] 王永强,冯洁,陈翔,等. 生物传感用巨磁电阻传感器及其磁珠检测性能 [J]. *真空科学与技术学报*, 2009, 29(4):359-363.
WANG Y Q, FENG J, CHEN X, *et al.*. Detection of commercial magnetic microbeads with giant magneto resistance sensors [J]. 2009, 29(4):359-363. (in Chinese)

作者简介:



李福泉(1985—),男,福建泉州人,工程师,主要从事 GMR 传感器及其生物检测的研究。E-mail: lifuquan@sjtu.edu.cn

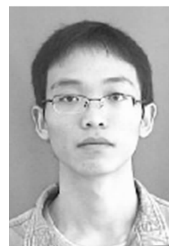


陈翔(1974—),男,湖北黄冈人,讲师,2003 年于中科院电子学研究所获博士学位,主要从事微流体、生物芯片及检测的研究。E-mail:xiangchen@sjtu.edu.cn

通讯作者:



冯洁(1963—),女,四川成都人,博士,教授,2000 年于日本东京工业大学获工学博士学位,主要从事微磁传感器, GMR 生物芯片系统,相变存储技术等方面的研究。E-mail: jfeng@sjtu.edu.cn



石海平(1983—),男,河北石家庄人,硕士研究生,2008 年于上海交通大学获学士学位,主要从事磁电阻传感器、微弱信号检测的研究。E-mail:haippys@gmail.com