



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110501418 A
(43)申请公布日 2019.11.26

(21)申请号 201910808011.5

(22)申请日 2019.08.29

(71)申请人 浙江大学

地址 310013 浙江省杭州市西湖区余杭塘路866号

(72)发明人 胡瑞芬 李卉艳 李光

(74)专利代理机构 杭州天勤知识产权代理有限公司 33224

代理人 胡红娟

(51) Int. Cl.

G01N 29/032(2006.01)

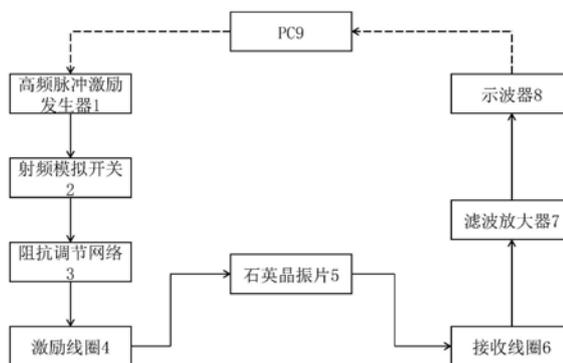
权利要求书2页 说明书7页 附图3页

(54)发明名称

一种用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统

(57)摘要

本发明公开了一种用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统,包括信号激励单元、检测单元和信号处理单元;信号激励单元包括高频脉冲激励发生器、射频模拟开关、激励线圈和阻抗调节网络;检测单元包括表面涂覆水凝胶膜的石英晶振片、接收线圈和反应容器;信号处理单元包括:滤波放大器、示波器和PC。本发明为可植入式的无线在体血糖检测提供了方法,实验操作简单,避免了果糖对葡萄糖浓度的影响,改善了选择性,有助于帮助糖尿病病人监控血糖以及预测高血糖和低血糖的病发。



1. 一种用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统,其特征在于,包括信号激励单元、检测单元和信号处理单元;

所述信号激励单元包括:

高频脉冲激励发生器,产生高频脉冲激励信号;

射频模拟开关,控制高频脉冲激励信号的通断;

激励线圈,接收高频脉冲激励信号,产生交变电场,感生出交变电场;

阻抗调节网络,调节负载阻抗,高频脉冲激励信号通过阻抗调节网络发送给激励线圈;

所述检测单元包括:

石英晶振片,表面涂覆水凝胶膜;在激励线圈产生的交变电场作用下,石英晶振片产生逆压电效应,进行机械振动;所述水凝胶膜为3-丙烯酰胺基丙基三甲基氯化铵修饰的3-丙烯酰胺基苯基硼酸;

接收线圈,在石英晶振片机械振动产生压电效应形成的交变电场作用下产生电信号,并发送给信号处理单元;

反应容器,用于盛放待测溶液和石英晶振片;所述激励线圈和接收线圈设于反应容器下方,且位于同一水平面;

所述信号处理单元包括:

滤波放大器,接收接收线圈发送的电信号,进行滤波处理,提取石英晶振片的衰减振动信号,滤除噪声干扰并放大;

示波器,与滤波放大器的输出端连接,显示石英晶振片的振动波形图;

PC,接收示波器的振动波形图,计算石英晶振片的振幅、振动频率和耗散系数。

2. 根据权利要求1所述的用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统,其特征在于,所述高频脉冲激励信号为burst激励信号,频率与石英晶振片共振频率匹配;

控制射频模拟开关使burst激励信号为正弦门触发信号;

控制阻抗调节网络使负载阻抗与高频脉冲激励发生器内部阻抗匹配。

3. 根据权利要求1所述的用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统,其特征在于,所述激励线圈和接收线圈均为平面螺旋结构线圈。

4. 根据权利要求1所述的用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统,其特征在于,所述石英晶振片采用无电极的AT切型石英晶振片。

5. 根据权利要求1所述的用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统,其特征在于,所述石英晶振片表面涂覆水凝胶膜的方法包括步骤:

(1) 将N,N-二甲基丙酰胺溶解于二甲基亚砷中得到溶液X;

(2) 将丙烯酰胺、3-丙烯酰胺基苯基硼酸和2-巯基苯甲酸溶解于溶液X中,得到溶液Y;

(3) 在溶液Y中加入3-丙烯酰胺基丙基三甲基氯化铵,得到溶液Z;

(4) 将溶液Z滴涂于石英晶振片表面,然后将石英晶振片上滴涂有溶液Z的一面放置在聚酯铝箔上,并使溶液Z在石英晶振片表面分布均匀;

(5) 采用紫外线照射放置于聚酯铝箔上的石英晶振片20~40分钟,取下聚酯铝箔即得表面涂覆水凝胶膜的石英晶振片。

6. 根据权利要求1所述的用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统,其特征在于,步骤(1)中,所述溶液X中N,N-二甲基丙酰胺的浓度为0.02g/mL;

步骤(2)中,所述溶液Y中,丙烯酰胺、3-丙烯酰胺基苯基硼酸和2-巯基苯甲酸的总摩尔浓度为4~6mol/L,且丙烯酰胺、3-丙烯酰胺基苯基硼酸和2-巯基苯甲酸的摩尔比为20~21:6~7:1;

以所述丙烯酰胺、3-丙烯酰胺基苯基硼酸、2-巯基苯甲酸和3-丙烯酰氨基丙基三甲基氯化铵的摩尔之和为100%计,所述3-丙烯酰氨基丙基三甲基氯化铵的摩尔百分数X满足: $0 < X \leq 16\%$ 。

7.根据权利要求1所述的用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统,其特征在于,所述水凝胶膜的厚度为600~800nm。

8.根据权利要求1所述的用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统,其特征在于,所述石英晶振片位于反应容器的反应腔室底部中央;

所述反应容器底部为硅胶垫,侧壁和顶盖为有机玻璃,顶盖上穿设有进液管和出液管,分别与反应腔室连通;

所述激励线圈和接收线圈设于有机玻璃板上,顶端与所述硅胶垫底端相抵。

9.一种根据权利要求1~8任一权利要求所述的用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统的使用方法,其特征在于,包括步骤:

(A) 在反应容器中放入石英晶振片,加入PBS溶液,浸没石英晶振片;

(B) 根据石英晶振片设置高频脉冲激励信号的信号周期、幅值和频率,调节阻抗调节网络使高频脉冲激励信号频率与石英晶振片的共振频率匹配,诱发石英晶振片起振;

(C) 待石英晶振片机械振动稳定后,切断高频脉冲激励信号,石英晶振片进行自由衰减振动;

(D) 记录衰减振动信号,计算石英晶振片的耗散系数,并作为参考值;

(E) 将步骤(A)中的PBS溶液替换为不同浓度的葡萄糖溶液,重复步骤(A)~(D),分别得到不同葡萄糖浓度对应的耗散系数,并将所得各耗散系数分别与上述参考值相减得到对应的耗散系数变化,绘制所述耗散系数变化和葡萄糖浓度的标准曲线;

(F) 对于未知葡萄糖浓度的待测溶液,重复步骤(A)~(D),计算石英晶振片的耗散系数及其变化,并根据耗散系数变化和葡萄糖浓度的标准曲线得到待测溶液的葡萄糖浓度。

10.根据权利要求9所述的用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统的使用方法,其特征在于,步骤(C)中,所述石英晶振片机械振动稳定所需时间为9~11min;

步骤(D)中,使用基于LABVIEW的实验实时数据处理系统对衰减振动信号进行傅里叶变换,得到振动频率衰减曲线方程如式(I)所示:

$$x(t) = Ae^{-\frac{t}{\tau}} \sin(2\pi ft + \varphi) \quad (\text{I}),$$

其中,t为时间,x(t)为t时刻石英晶振片的振幅,A为石英晶振片t=0时的振幅, τ 为石英晶振片衰减时间常数,f为石英晶振片的振动频率, φ 为相位;

根据式(II)计算得到石英晶振片的耗散系数:

$$D = \frac{1}{\pi f \tau} \quad (\text{II}),$$

其中,D为耗散系数。

一种用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统

技术领域

[0001] 本发明涉及血糖监测技术领域,具体涉及一种用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统。

背景技术

[0002] 糖尿病是由于胰腺不能产生足够的胰岛素,或者身体的细胞对产生的胰岛素没有正确反应而产生的慢性内分泌疾病。截至2016年,全球有2.22亿人患有糖尿病,成年人糖尿病的发病率为8.5%。糖尿病患者需要定期进行手指针刺测试他们的血糖水平,以便监测他们的代谢状况并且调整他们的胰岛素摄入量。这种点采样方法具有成本高、疼痛、不便和无法实时反应血糖浓度的缺点。高血糖会导致多种并发症,如青光眼等,但危害更大的是低血糖,可能会直接导致生命危险。且实时的血糖监测有助于医生对患者的血糖状况进行判断并且进行药物的调整。

[0003] 目前的血糖检测方法有较多种类。为了能够更好的应用于糖尿病患者,尽量采用连续性的葡萄糖浓度检测。尽管皮下植入是介入式,但其由于可以通过做手术将传感器植入表皮下,通过开始的一次介入,后续的测量均为不介入,也避免了频繁针刺皮肤而带来的对病人的伤害。而皮下植入中包含了聚合物法和葡萄糖酶法,大多数目前的葡萄糖测量方法利用酶葡萄糖氧化酶,因为其快速响应以及精确度高的特性。然而,当以适于连续感测的形式使用时,葡萄糖氧化酶系统表现出了酶易变性的特点导致使用时间较短和由于灭菌而导致酶制剂价格昂贵等问题,这导致了对结合和检测葡萄糖的合成化学配体的研究。在水性介质中结合葡萄糖时,最佳使用基于苯硼酸的配体。因为聚合物法具有较易获取,成本低廉,易于灭菌,且因为聚合物法采用的水凝胶,有较好的可逆性,能够多次使用,这均为基于聚合物的葡萄糖传感器的推广提供的很大的可能。

[0004] 利用硼酸能够与顺式二醇形成可逆的共价键的特性,可以采用3-丙烯酰胺基苯基硼酸(3-APB)构建的水凝胶在葡萄糖溶液中,硼酸和葡萄糖分子结合,进行可逆反应,该可逆反应使得3-APB从未解离态变成解离态,在可逆反应趋向平衡的过程中,葡萄糖溶液中解离态的3-APB不断增多,即水凝胶离子化的程度增大,直至达到平衡。因为未解离态的APB疏水性强,然而与此同时解离态的APB亲水性增强,所以凝胶表现出吸水膨胀的特性,且随3-APB含量的增加,水凝胶的吸水膨胀性增强,水凝胶的厚度明显增大。当溶液中的葡萄糖浓度增大,水凝胶的吸水膨胀更明显,厚度也会不一样。因此,选择3-APB作为葡萄糖传感器的敏感因子,可以通过传感器检测其粘弹性变化来判断葡萄糖溶液的浓度。但是3-APB与果糖的结合能力远远大于葡萄糖,所以会导致其实际应用时的测量结果失真。

[0005] 水凝胶的检测方法是使用响应于粘弹性溶液的声波传感器,声波传感器包括在粘弹性溶液中受激振动的谐振晶片。谐振晶片的振动频率/振动幅值/振动耗散系数变化是由于溶液粘度变化由于溶液化学变化引发的粘度变化。

[0006] QCM(石英晶体微天平)的测量原理是基于压电效应,当QCM的电极与待测物质相接触时,待测物质的性质(如质量、粘度、密度等)就会改变QCM的谐振频率,QCM谐振频率的变

化与待测物质的质量成线性关系,因而可通过谐振频率的变化测得待测物质的变化。

[0007] 目前QCM传感器检测方法的研究主要集中在气相和液相稳定检测装置的设计方面,这些装置方法存在QCM灵敏度和工作频率受到表面金属电极特性影响而降低、表面修饰受限等问题。现有有线QCM的结构无法满足植入式血糖监测的需求。

发明内容

[0008] 针对QCM存在的上述问题,本发明提供了一种用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统,设备简易、操作方便,可实现灵敏、准确的血糖监测,解决了声波传感器的信噪比低、选择性差的问题。

[0009] 一种用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统,包括信号激励单元、检测单元和信号处理单元;

[0010] 所述信号激励单元包括:

[0011] 高频脉冲激励发生器,产生高频脉冲激励信号;

[0012] 射频模拟开关,控制高频脉冲激励信号的通断;

[0013] 激励线圈,接收高频脉冲激励信号,产生交变磁场,感生出交变电场;

[0014] 阻抗调节网络,调节负载阻抗,高频脉冲激励信号通过阻抗调节网络发送给激励线圈;

[0015] 所述检测单元包括:

[0016] 石英晶振片,表面涂覆水凝胶膜;在激励线圈产生的交变电场作用下,石英晶振片产生逆压电效应,进行机械振动;所述水凝胶膜为3-丙烯酰胺基丙基三甲基氯化铵(ATMA)修饰的3-丙烯酰胺基苯基硼酸(A-APB);

[0017] 接收线圈,在石英晶振片机械振动产生压电效应形成的交变电场作用下产生电信号,并发送给信号处理单元;

[0018] 反应容器,用于盛放待测溶液和石英晶振片;所述激励线圈和接收线圈设于反应容器下方,且位于同一水平面;

[0019] 所述信号处理单元包括:

[0020] 滤波放大器,接收接收线圈发送的电信号,进行滤波处理,提取石英晶振片的衰减振动信号,滤除噪声干扰并放大;

[0021] 示波器,与滤波放大器的输出端连接,显示石英晶振片的振动波形图;

[0022] PC,接收示波器的振动波形图,计算石英晶振片的振幅、振动频率和耗散系数。

[0023] 本发明通过脉冲法测量物质的变化,首先以与石英晶振片共振频率相近的连续正弦波信号来激励石英晶振片,使其产生谐振;待其谐振达到稳定之后,切断激励信号,使石英晶振片进行自由的衰减震荡。此时,记录衰减信号,并对信号进行多参数拟合,可得到石英晶振片的相关性质,从而反映待测溶液中特定物质浓度。

[0024] 由于3-APB与果糖的结合能力远远大于葡萄糖,所以本发明采用可中和电荷的季铵阳离子聚合物3-丙烯酰胺基丙基三甲基氯化铵(ATMA)修饰3-APB,促进3-APB与葡萄糖绑定而不是果糖绑定。

[0025] 作为优选,所述高频脉冲激励信号为burst(突发)激励信号,频率与石英晶振片共振频率匹配;

- [0026] 控制射频模拟开关使burst激励信号为正弦门触发信号；
- [0027] 控制阻抗调节网络使负载阻抗与高频脉冲激励发生器内部阻抗匹配,从而使信号激励单元工作在最大功率输出状态。
- [0028] 作为优选,所述激励线圈和接收线圈均为平面螺旋结构线圈。
- [0029] 作为优选,所述石英晶振片采用无电极的AT切型石英晶振片,更易加工改进,可工作在更高的谐振频率上。
- [0030] 石英晶振片表面涂覆水凝胶膜,用于实现非接触式无线电磁激励。
- [0031] 作为优选,所述石英晶振片表面涂覆水凝胶膜的方法包括步骤:
- [0032] (1) 将N,N-二甲基丙酰胺溶解于二甲基亚砷中得到溶液X;
- [0033] (2) 将丙烯酰胺、3-丙烯酰胺基苯基硼酸和2-巯基苯甲酸溶解于溶液X中,得到溶液Y;
- [0034] (3) 在溶液Y中加入3-丙烯酰氨基丙基三甲基氯化铵,得到溶液Z;
- [0035] (4) 将溶液Z滴涂于石英晶振片表面,然后将石英晶振片上滴涂有溶液Z的一面放置在聚酯铝箔上,并使溶液Z在石英晶振片表面分布均匀;
- [0036] (5) 采用紫外线照射放置于聚酯铝箔上的石英晶振片20~40分钟,取下聚酯铝箔即得表面涂覆水凝胶膜的石英晶振片。
- [0037] 聚酯铝箔的一面为聚酯、另一面为铝箔,可采用市售产品。
- [0038] 进一步优选,所述紫外线的波长为350~380nm。
- [0039] 进一步优选,步骤(1)中,所述溶液X中N,N-二甲基丙酰胺的浓度为0.02g/mL;
- [0040] 步骤(2)中,所述溶液Y中,丙烯酰胺、3-丙烯酰胺基苯基硼酸和2-巯基苯甲酸的总摩尔浓度为4~6mol/L,且丙烯酰胺、3-丙烯酰胺基苯基硼酸和2-巯基苯甲酸的摩尔比为20~21:6~7:1;
- [0041] 以所述丙烯酰胺、3-丙烯酰胺基苯基硼酸、2-巯基苯甲酸和3-丙烯酰氨基丙基三甲基氯化铵的摩尔之和为100%计,所述3-丙烯酰氨基丙基三甲基氯化铵的摩尔百分数X满足: $0 < X \leq 16\%$ 。
- [0042] 作为优选,所述水凝胶膜的厚度为600~800nm。
- [0043] 作为优选,所述石英晶振片位于反应容器的反应腔室底部中央;
- [0044] 所述反应容器底部为硅胶垫,侧壁和顶盖为有机玻璃,顶盖上穿设有进液管和出液管,分别与反应腔室连通;
- [0045] 所述激励线圈和接收线圈设于有机玻璃板上,顶端与所述硅胶垫底端相抵。
- [0046] 本发明还提供了一种所述的用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统的使用方法,包括步骤:
- [0047] (A) 在反应容器中放入石英晶振片,加入PBS溶液,浸没石英晶振片;
- [0048] (B) 根据石英晶振片设置高频脉冲激励信号的信号周期、幅值和频率,调节阻抗调节网络使高频脉冲激励信号频率与石英晶振片的共振频率匹配,诱发石英晶振片起振;
- [0049] (C) 待石英晶振片机械振动稳定后,切断高频脉冲激励信号,石英晶振片进行自由衰减振动;
- [0050] (D) 记录衰减振动信号,计算石英晶振片的耗散系数,并作为参考值;
- [0051] (E) 将步骤(A)中的PBS溶液替换为不同浓度的葡萄糖溶液,重复步骤(A)~(D),分

别得到不同葡萄糖浓度对应的耗散系数,并将所得各耗散系数分别与所述参考值相减得到对应的耗散系数变化,绘制所述耗散系数变化和葡萄糖浓度的标准曲线;

[0052] (F) 对于未知葡萄糖浓度的待测溶液,重复步骤(A)~(D),计算石英晶振片的耗散系数及其变化,并根据耗散系数变化和葡萄糖浓度的标准曲线得到待测溶液的葡萄糖浓度。

[0053] 作为优选,步骤(C)中,所述石英晶振片机械振动稳定所需时间为9~11min;

[0054] 步骤(D)中,使用基于LABVIEW的实验实时数据处理系统对衰减振动信号进行傅里叶变换,得到振动频率衰减曲线方程如式(I)所示:

$$[0055] \quad x(t) = Ae^{-\frac{t}{\tau}} \sin(2\pi ft + \varphi) \quad (\text{I}),$$

[0056] 其中,t为时间,x(t)为t时刻石英晶振片的振幅,A为石英晶振片t=0时的振幅, τ 为石英晶振片衰减时间常数,f为石英晶振片的振动频率, φ 为相位;

[0057] 根据式(II)计算得到石英晶振片的耗散系数:

$$[0058] \quad D = \frac{1}{\pi f \tau} \quad (\text{II}),$$

[0059] 其中,D为耗散系数。

[0060] 本发明所述的用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统可用于在体血糖监测。

[0061] 本发明与现有技术相比,主要优点包括:

[0062] 1、相较于连续扫频传感,频率的调制与解调,脉冲激励模式为单频点激励,激励源更小,更简单,容易小型化。

[0063] 2、耗散系数的计算与能量耗散呈直接关系,更有效反映粘弹性变化,使得信噪比更好。

[0064] 3、水凝胶对葡萄糖选择性提高,降低了对果糖的响应。

[0065] 4、水凝胶的厚度极薄,使得响应速度提高,可用于在体检测。

[0066] 本发明提供了一种用于血糖监测的脉冲激励型无线声波传感器系统,为可植入式的无线在体血糖检测提供了方法,实验操作简单,避免了果糖对葡萄糖浓度的影响,改善了选择性,有助于帮助糖尿病病人监控血糖以及预测高血糖和低血糖的病发。

附图说明

[0067] 图1为实施例的脉冲激励型无线声波传感器系统的流程示意图;

[0068] 图2为实施例的反应容器的结构示意图;

[0069] 图3为实施例中的耗散系数变化与葡萄糖浓度的响应梯度曲线图;

[0070] 图4为实施例中的耗散系数变化与葡萄糖、果糖浓度的关系图;

[0071] 图5为实施例中的ATMA修饰的3-APB和对比例中的3-APB对葡萄糖和干扰物的选择性对比图;

[0072] 图中:1-高频脉冲激励发生器;2-射频模拟开关;3-阻抗调节网络;4-激励线圈;5-石英晶振片;6-接收线圈;7-滤波放大器;8-示波器;9-PC;10-反应容器;11-硅胶垫;12-有机玻璃;13-进液管;14-出液管;15-有机玻璃板。

具体实施方式

[0073] 下面结合附图及具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的操作方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。

[0074] 实施例1

[0075] 如图1所示,本实施例的脉冲激励型无线声波传感器系统,包括依次连接的信号激励单元、检测单元和信号处理单元。

[0076] 信号激励单元包括依次连接的高频脉冲激励发生器1、射频模拟开关2、阻抗调节网络3和激励线圈4。

[0077] 高频脉冲激励发生器1可调,产生6MHz左右的正弦burst激励信号,并通过阻抗调节网络3发送给激励线圈4。

[0078] 射频模拟开关2控制burst激励信号的通断,且使burst激励信号为正弦门触发信号,并保证测量衰减振动信号时接收线圈6不受干扰。

[0079] 阻抗调节网络3通过调节负载阻抗,使之与高频脉冲激励发生器1内部阻抗相互匹配,使信号激励单元工作在最大功率输出状态。burst激励信号通过阻抗调节网络3发送给激励线圈4。

[0080] 激励线圈4为平面螺旋结构线圈,接收burst激励信号,产生交变磁场,感生出交变电场,进而利用逆压电效应驱动石英晶振片5产生机械振动。

[0081] 检测单元包括石英晶振片5、接收线圈6和反应容器10。

[0082] 石英晶振片5采用无电极的AT切型石英晶振片,表面涂覆水凝胶膜,共振工作频率为6MHz左右,用于实现非接触式无线电磁激励。石英晶振片5表面涂覆的水凝胶膜为3-丙烯酰氨基丙基三甲基氯化铵(ATMA)修饰的3-丙烯酰胺基苯基硼酸(A-APB)。石英晶振片5的具体制备方法包括步骤:

[0083] (1) 将N,N-二甲基丙酰胺(DMPA)溶解于二甲基亚砜(DMSO)中得到溶液X;溶液X中,N,N-二甲基丙酰胺的浓度为0.02g/mL;

[0084] (2) 将丙烯酰胺、3-丙烯酰胺基苯基硼酸和2-巯基苯甲酸溶解于溶液X中,得到溶液Y;溶液Y中,丙烯酰胺、3-丙烯酰胺基苯基硼酸和2-巯基苯甲酸的总摩尔浓度为5mol/L,且丙烯酰胺、3-丙烯酰胺基苯基硼酸和2-巯基苯甲酸的摩尔比为61:20:3;

[0085] (3) 在溶液Y中加入3-丙烯酰氨基丙基三甲基氯化铵,得到溶液Z;3-丙烯酰氨基丙基三甲基氯化铵和2-巯基苯甲酸的摩尔比为16:3;

[0086] (4) 将溶液Z滴涂于石英晶振片5表面后,将石英晶振片5放置于南京佰珏包装有限公司出售的聚酯铝箔上,将有聚酯的一面与溶液Z接触,使溶液Z在石英晶振片5表面分布均匀;

[0087] (5) 采用波长为365nm的紫外线照射放置于聚酯铝箔上的石英晶振片5,照射时间为30分钟,取下聚酯铝箔即得表面涂覆水凝胶膜的石英晶振片5。

[0088] 表面涂覆水凝胶膜的石英晶振片5可以重复对葡萄糖浓度进行测量,且PBS基线不漂移。

[0089] 在激励线圈4产生的交变电场作用下,石英晶振片5会由于逆压电效应产生机械振动。

[0090] 接收线圈6为平面螺旋结构线圈,与滤波放大器7的输入端连接。射频模拟开关2切断burst激励信号后,石英晶振片5会持续阻尼振动,并由于压电效应会产生交变电场,从而诱导接收线圈6产生电信号,并发送给滤波放大器7。

[0091] 反应容器10的结构如图2所示,底部为硅胶垫11,侧壁和顶盖均为有机玻璃12。反应容器10的反应腔室由硅胶垫11和有机玻璃12围成,反应腔室内底部中央设有圆形凹槽(未画出),用于放置石英晶振片5。反应容器10顶盖上穿设有进液管13和出液管14,分别与反应腔室连通。进液管13连接针管和进液器,出液管14连接废液收集装置。激励线圈4和接收线圈5平放于有机玻璃板15上。激励线圈4和接收线圈5的顶端与硅胶垫11底端相抵。

[0092] 信号处理单元包括:滤波放大器7、示波器8和PC9。

[0093] 滤波放大器7接收接收线圈6发送的电信号,进行滤波处理,提取石英晶振片5的衰减振动信号,滤除噪声干扰并放大。

[0094] 示波器8与滤波放大器7的输出端连接,显示石英晶振片5的振动波形图。示波器8由Tektronix公司生产,型号为TDS5054B,采样频率可达5GS/s,可以满足实验过程中所适应的6MHz石英晶振片的采样需求,并且支持波形信号的存储和输出。示波器8显示传送的电信号,通过调节示波器8,可以更好地观察到实验过程中信号的衰减振荡过程,同时设定示波器8来截取衰减信号部分单元,方便后期使用PC9对波形进行分析处理。

[0095] PC9接收示波器8的振动波形图,计算石英晶振片5的振幅、振动频率和耗散系数。

[0096] PC9通过外部端口与示波器连8接。通过基于LABVIEW的实验实时数据处理系统,对示波器8传送过来的数据集进行拟合处理,设置程序的处理速率与周期,从而实现程序处理速率与示波器8数据传送速率保持一致,提高了系统以及数据处理的实时性。通过程序对信号数据的处理,得到QCM检测过程中的特征参数:幅值A、频率响应 Δf 与耗散系数D。

[0097] 本实施例系统由于有线圈的线裸露在外,会导致噪声,所以给系统增加噪声屏蔽装置。

[0098] 本实施例通过脉冲法测量物质的变化,首先以与石英晶振片5共振频率相近的连续正弦波信号来激励石英晶振片5,使其产生谐振;待其谐振达到稳定之后,切断激励信号,使石英晶振片进行自由的衰减震荡。此时,记录衰减信号,并对信号进行多参数拟合,可得到石英晶振片的相关性质,从而反映待测溶液中特定物质浓度。具体方法包括步骤:

[0099] (A) 在反应容器10的反应腔室中放入石英晶振片5。

[0100] (B) 打开电源,调节高频脉冲激励发生器1,将触发信号调节为正弦激励burst信号,选择合适的信号周期,先使用阻抗调节网络3匹配信号频率和石英晶振片5的共振频率,诱发石英晶振片5起振;再调整burst信号的幅值和频率,使得输出信号的幅值最大;最后,调整石英晶振片5的方向,同样使得幅值最大,然后对反应容器进行密封。

[0101] (C) 注入PBS溶液(磷酸盐缓冲溶液),通过高频脉冲激励发生器1和阻抗调节网络3调节burst信号的幅值和频率,使得输出信号的幅值最大。

[0102] (D) 由于burst信号为6MHz左右的正弦门信号,所以约每1s测量一次石英晶振片5的衰减振动信号,并持续记录。

[0103] (E) 使用PC中基于LABVIEW的实验实时数据处理系统对衰减振动信号进行傅里叶变换,得到振动频率衰减曲线方程如式(I)所示:

[0104]
$$x(t) = Ae^{-\frac{t}{\tau}}\sin(2\pi ft + \varphi) \quad (\text{I}),$$

[0105] 其中, t 为时间, $x(t)$ 为 t 时刻石英晶振片5的振幅, A 为石英晶振片5在 $t=0$ 时的振幅, τ 为石英晶振片5衰减时间常数, f 为石英晶振片5的振动频率, φ 为相位;

[0106] 根据式 (II) 计算得到石英晶振片5的耗散系数:

[0107]
$$D = \frac{1}{\pi f \tau} \quad (\text{II}),$$

[0108] 其中, D 为耗散系数;

[0109] 由此得到 D 随时间变化的曲线,发现约10min后石英晶振片5的耗散系数趋于稳定,认为约10min石英晶振片5机械振动稳定。

[0110] 完成PBS溶液测试之后,通过泵向反应腔室中分别注入2.5mM、5mM、10mM、15mM浓度的葡萄糖溶液,分别按照上述步骤进行测试,获得相应的耗散系数,从而得到耗散系数变化随时间变化的曲线,如图3所示,确定石英晶振片5合适的响应时间为10min,即10min后石英晶振片5机械振动稳定,耗散系数稳定。由此绘制耗散系数变化和葡萄糖浓度的标准曲线,如图4所示。

[0111] 通过泵向反应腔室中重新注入PBS溶液进行清洗,系统静置一段时间后,通过泵分别注入0.5mM、1mM、2.5mM、5mM浓度的果糖溶液,分别按照上述步骤进行测试,获得相应的耗散系数,从而得到耗散系数变化随时间变化的曲线,并绘制耗散系数变化和果糖浓度的标准曲线,如图4所示。

[0112] 上述葡萄糖浓度、果糖浓度测试过程中,使用PBS溶液调节待测溶液的pH为7.4,模拟人体血液pH环境;整个系统设于37℃恒温箱中,模拟人体温度环境。

[0113] 在测试未知葡萄糖浓度的多个样品时,每次换样时,都要重新注入PBS溶液,使石英晶振片5上吸附的原有样品脱附,静置直至石英晶振片5恢复到初始基频值,再进行下一个样品测试。

[0114] 针对葡萄糖浓度检测的选择性,除了果糖外,本实施例还测试了石英晶振片5对半乳糖、甘露糖、尿酸、乳酸等血液中常见干扰物的耗散系数及其变化,结果如图5所示,其中半乳糖、甘露糖和果糖的浓度均为1mM,尿酸和乳酸的浓度为6mM,葡萄糖浓度为5mM。可见,采用可中和电荷的季铵阳离子聚合物3-丙烯酰氨基丙基三甲基氯化铵(ATMA)修饰3-APB,可显著促进3-APB与葡萄糖绑定而不是果糖绑定,提高对葡萄糖的选择性。

[0115] 对比例

[0116] 使用与实施例1相同的系统,区别仅在于水凝胶膜为3-APB,其余条件均相同。选择性测试结果如图5所示,可见3-APB与果糖的结合能力远远大于葡萄糖,果糖会对葡萄糖检测造成巨大误差。

[0117] 此外应理解,在阅读了本发明的上述描述内容之后,本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改,这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

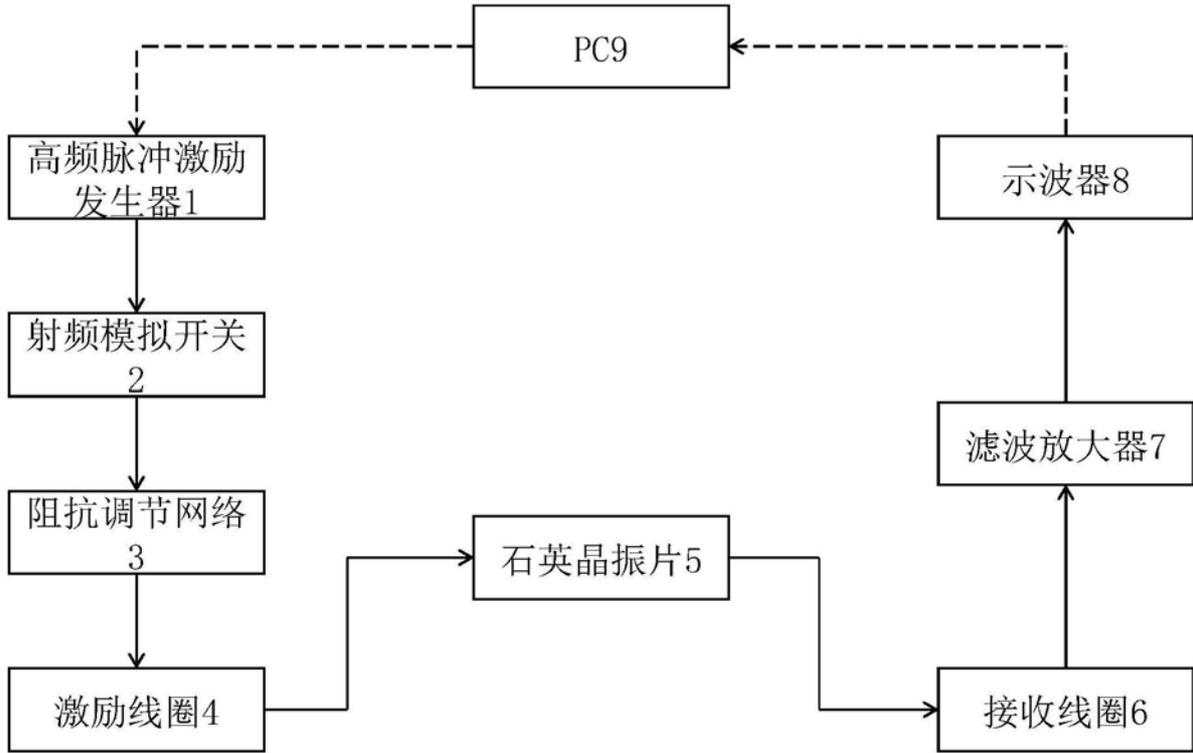


图1

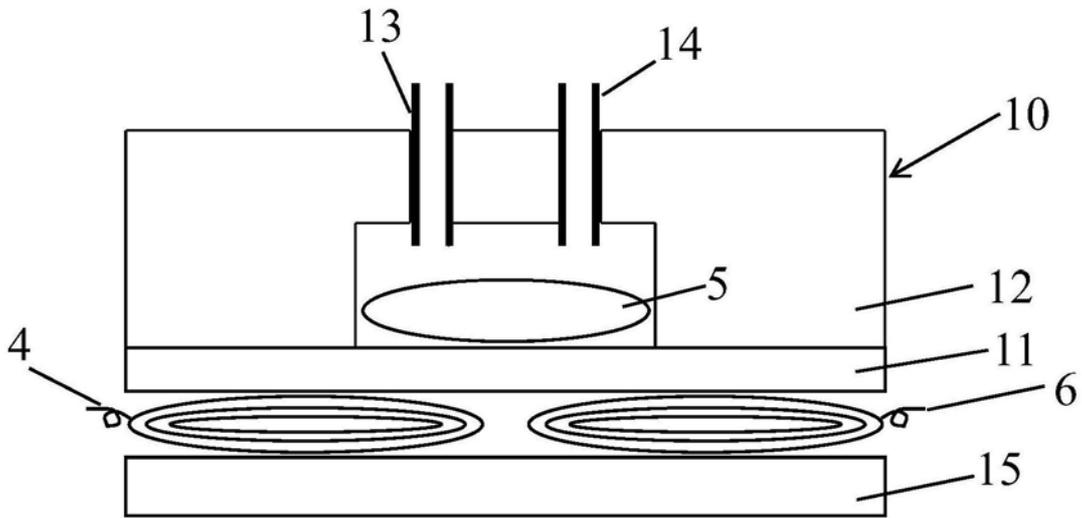


图2

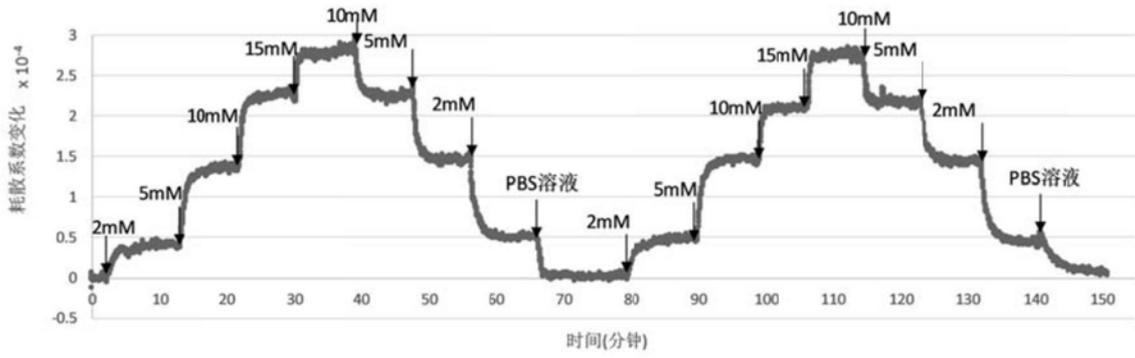


图3

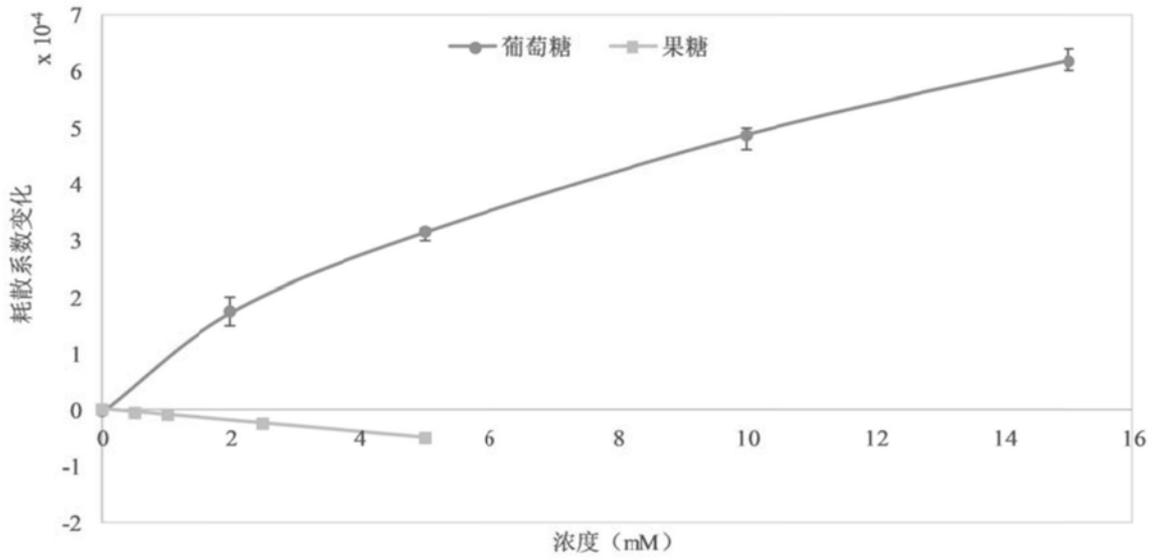


图4

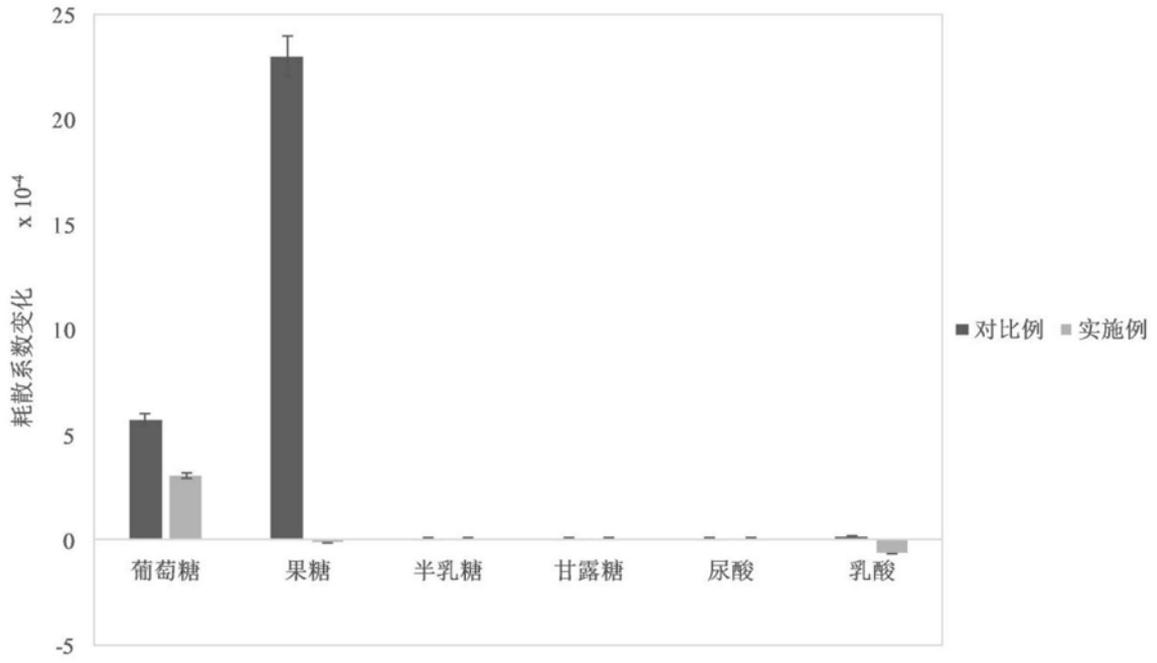


图5