

声表面波生物传感器发展与应用

袁小平¹, 何杰¹, 刘荣贵¹, 邱海莲²

(1. 中国电子科技集团公司第26研究所, 重庆 400060,

2. 云南省机电一体化应用技术重点实验室 云南省先进制造技术研究中心, 云南 昆明 650031)

摘要:声表面波(SAW)生物传感器技术因具有实时、高速、高精度及微量信息敏感的特点,而成为现代传感器技术发展的主要方向之一。该文概述了SAW生物传感器的基本原理、理论和叉指换能器(IDT)结构,系统介绍了SAW生物传感器技术发展路径;对SAW生物传感器与表面等离子共振(SPR)技术融合的问题进行了讨论;综述了SAW生物传感器的典型应用,提出了工程应用需要解决的技术问题。

关键词:声表面波;微量信息;敏感;生物传感器;典型应用

中图分类号:TN65

文献标识码:A

Development and Applications of SAW Biosensor Technology

YUAN Xiaoping¹, HE Jie¹, LIU Ronggui¹, QIU Hailian²

(1. 26th Institute of China Electronics Group Corporation, Chongqing 400060, China; 2. Key Lab. of Electromechanical Integration Application Technology of Yunnan, Research Center of Advanced Manufacturing Mechnology of Yunnan, Kunming 650031, China)

Abstract: SAW biosensor represents one of the main trends of modern sensor technology, taking the advantages of high speed, high accuracy and sensitive to trace information in real time. The basic principal, theory and IDT structure of SAW biosensor is summarized; the technical development route of SAW biosensor is systematically outlined; the solutions for the tech convergence between SAW biosensor and SPR are discussed, and typical applications of SAW biosensor are viewed, proposing the issues needed to be solved for further engineering application.

Key words: SAW; trace information; sensitive; biosensor; typical application

0 引言

传感器是现代信息系统的关键技术基础,已在信息技术各个领域得到了广泛应用。随着信息化社会的发展,信息系统对传感器的性能、体积及成本等提出了持续不断的新要求,特别是近年来生物传感器系统的广泛应用,对传感器的微克/纳克/皮克等微量级信息的敏感提出了特殊需求。为此,具有微量信息敏感的传感器已成为当前传感器技术发展的主要方向之一。在众多信息敏感技术中,基于声表面波(SAW)技术实现的SAW生物传感器在微量信息敏感等方面展示了与众不同的特点,特别是在快速微量信息敏感方面,SAW生物传感器显示了独特的性能。

1 SAW生物传感器技术

1.1 SAW生物传感器概念与理论

SAW生物传感器信息敏感原理如图1所示,它由SAW器件、吸附膜、信号产生与处理器等组成,当SAW基片或其表面吸附膜吸附物质量或能量

后,对压电基片的物理参数产生影响,进而影响传播于其表面的SAW信号的速度、幅度及相位等参数。检测SAW信号这些参数的变化,即可实现对待测信息的敏感。显然,SAW信号是SAW生物传感器实现信息敏感功能的关键技术基础,而压电材料、叉指换能器(IDT)、微平面工艺、信息直接高频(GHz)频率映射输出等是提升SAW生物传感器性能的技术基础。另外,SAW生物传感器可单独与其他技术结合,形成具有多种信息敏感功能的传感器,实现对各种物理、化学及生物等多种信息量的敏感。

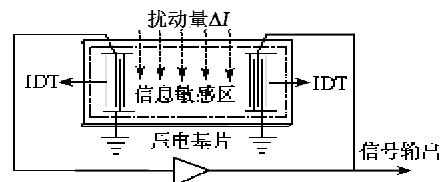


图1 SAW生物传感器原理

SAW生物传感器信息敏感表现了SAW信号的波速、幅度和相位等参数在声通道与周围物理化学变量的复杂函数关系为

收稿日期:2014-09-03

作者简介:袁小平(1969-),女,四川岳池人,高级工程师,主要从事微声电子技术科技情报研究。

$$\frac{\Delta v}{v_s} = \frac{1}{v_s} \left(\frac{\partial v}{\partial T} \Delta T + \frac{\partial v}{\partial S} \Delta S + \frac{\partial v}{\partial F} \Delta F + \frac{\partial v}{\partial \epsilon_r} \Delta \epsilon_r + \frac{\partial v}{\partial m} \Delta m + \dots \right) \quad (1)$$

式中: T 为环境温度; S 为应力; F 为电磁场; ϵ_r 为介电常数; m 为界面膜表面加载质量。 T, S, ϵ_r, m 的变化都会引起 SAW 速度 (v_s) 的变化。设 v_s 为未受扰动的自由表面 SAW 波速, 则外部原因造成的 SAW 波速的相对变化量如式(1)所示。

特定外界生物或化学等量会导致 SAW 的波速、幅度和相位发生变化, 通过检测这些变化导致相应的 SAW 信号参数的变化, 就可实现 SAW 生物传感器对特定量的检测。

1.2 SAW 生物传感器基本结构

目前, SAW 生物传感器主要采用谐振器结构和延迟线结构两种结构。谐振器结构具有高品质因数 (Q) 值, 低插入损耗和高频稳定性好的特点, 更适于通过振荡器电路来检测谐振频率偏移, 且谐振器体积小, 结构坚固, 能显著降低系统的复杂性。但谐振器利用了声波的多次反射, 敏感膜材料对多次反射声波的吸收比仅利用延迟线直达声波的要大, 导致声波具有较大的衰减从而增加了传感器检测的不稳定性, 同时, 谐振器结构易受到振荡环路相位变化的影响, 因此, 需对电子线路进行严格设计, 这使电路变得复杂, 且谐振器结构对制作工艺很敏感。SAW 生物传感器普遍采用延迟线结构, 但延迟线具有插损大、不易起振的特点, 这会直接影响到振荡器的稳定度, 因而影响传感器的性能指标。为了提高传感器的敏感稳定性和灵敏度, 在实际应用中设计传感器时应采用梳状单相单向换能器 (SPUDT) 结构。此外, 由于 SAW 延迟线对外部环境条件变化相当敏感, 为了补偿环境造成的干扰, SAW 生物传感器均采用双延迟线结构, 其中一个延迟线沉积选择性敏感膜用于测量, 另一个延迟线则用作参考延迟线, 再利用混频技术以最大限度地抑制环境条件变化的影响。图 2 为这种双延迟线结构。

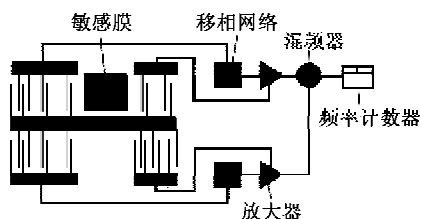


图 2 SAW 生物传感器双通道延迟线结构

2 SAW 生物传感器技术发展路径

SAW 生物传感器技术起源于 20 世纪 80 年代, 其发展受材料、设计、工艺技术的推动和需求的牵引而发展, 其基本技术路径主要围绕提高精度和扩大应用范围展开。

2.1 瑞利波型 SAW 生物传感器

在 80 年代, Calabrese G. S. 等^[1] 试图简单地把瑞利型 SAW (RSAW) 气体传感器法用于实现能检测蛋白质的 SAW 生物传感器, 但由于要达到检测蛋白质的目的, 器件通常必须在一种缓冲溶液中工作。当 RSAW 器件浸入液体时, 由于垂直于表面的 RSAW 位移分量会产生很大的衰减, 难以获得稳定的工作信号。而后 H Drobea、A Leidl 等^[2-3] 早期研制的采用延迟线结构的横向极化剪切波 (HPSW) 器件也仅在油类产品或非极化液体的敏感应用中才获得成功。即使这样, 这类器件的衰减也很大。产生高衰减的原因是被测液体与器件基片产生了显著的介质声、电阻抗匹配问题。水的介电常数约为 78, 比石英的介电常数高 (约为 4)。而石英是当时 SAW 器件普遍采用的基片材料。在高频应用时, 当这类 SAW 器件完全浸入水中后, IDT 激励的周期电场会完全短路。

2.2 表面横波 (STW) 型 SAW 生物传感器

Flory、Baer^[4] 及 Thompson^[5] 采用了一种称为 STW 的新型声波模式设计出的 SAW 液体传感器首次解决了上述问题。这种类型的声波是一种横向极化剪切波。当 SAW 沿晶体的开放表面传播时, 这种方法可克服纯 HPSW 的声能量被限制在晶体表面的缺点。尽管这种类型的 SAW 器件更适合于液体传感器应用, 但由于其基片材料仍采用石英, 因此, 上文所述的高介质失配问题仍然存在。为了解决这个问题, Flory 和 Baer 后来采用厚防护层来降低水的高介质常数值对换能器的影响^[6]。采用这种方法实现了具有更低衰减值的 SAW 生物传感器, 这种传感器在生物敏感实验中更易实现与简单的振荡器电路共同工作。

2.3 乐甫波型 SAW 生物传感器

在成功研制 SAW 生物传感器的 5 年后, 发现另一种 SH-SAW 器件更适于 SAW 生物传感器的应用, 这种 SH-SAW 器件是基于乐甫波效应实现的。乐甫波效应是由英国科学家乐甫 (Love) 在研究远离震中的地震波在地层中传播时对地层造成的

破坏情况时发现的。而在 SAW 器件中,乐甫波效应是层中传播速度较低的声波速度造成的,这种效应使声波成为一种导波。因此,声波传播的声损耗能达到最小,如果对层的厚度加以优化,那么还可降低衰减。这样,通过改变器件表面的物理特性包括质量负载,器件薄膜产生谐振从而提高器件的灵敏度。

Gizeli 等采用谐振聚合物薄膜来增强敏感性的方法^[7]。器件采用石英基片,支持 HPSW 型 SAW,这种波称为“掠面体波(SSBW)”。但采用掠面体波的器件在浸入水中时声波会产生辐射而进入基片,因此,这种器件通常具有很高的衰减,并不适合振荡器电路应用。为了降低这种衰减,需对乐甫波层的谐振加以激励。通常采用在 SAW 器件表面沉积由不同厚度的有机玻璃(PMMA)构成的聚合物层来激励乐甫波层的谐振以降低衰减。试验验证表明,随着层厚度的增加,衰减显著降低,这表明 SSBW 转换成了乐甫波。然而,由于聚合物内在衰减的缘故,通过理论推导获得能激励 PMMA 薄膜谐振的最佳层厚度在实际的器件制作时是难以实现的。实际获得具有最小损耗的层厚度显著低于最佳理论值^[8-9]。

另一种方法是由 Kovacs 等^[10-11]首先提出采用溅射 SiO₂ 层的方法首次研制出了液体环境下生物化学敏感用的乐普波传感器。然而,他们并未制作出真正意义上的生物传感器,且他们从理论上推导出的厚度为几个微米的敏感层在当时并不可能在工艺上实现^[11-12]。具有最佳厚度的 SiO₂ 溅射层乐甫波是由 Du 等在 1996 年首次实现的^[13]。他们采用了一种特殊的溅射工艺技术沉积无应力 SiO₂,层的厚度达到了几个微米。Harding 等后来把这种器件用于生物敏感试验^[14]。

2.4 基于 STW 和乐甫波结合的 SAW 生物传感器

1995 年,Rapp 等采用当时技术已很成熟的商用 SAW 器件来实现 SAW 生物传感器^[15]。Rapp 的解决方案与 Flory 和 Baer 提出的 STW 方案近似,但基片材料采用了 LiTaO₃。但当时的商用 SAW 器件的主要缺点是绝大多数 IDT 都采用低成本的 Al,当器件在液体环境下工作时,由于液体的腐蚀作用,器件的生命周期只有几个小时。因此,这种传感器需采用特别的保护层。聚酰亚胺^[16]和聚对苯二甲基 C^[17]是两种合适的材料,且采用这两种

材料制作的保护层还能提供化学同质表面从而方便了生化表面修饰。成熟的商用 SAW 器件的另一个缺点是器件普遍采用键合线来连接驱动电极。键合线降低了样品池的容量,且键合线还会聚集样品溶液的气泡。

为了解决这些问题,Länge K、Bender F 等设计并开发出了一一种不用键合线而采用电容性耦合的新器件^[18-19],即采用 LiTaO₃ 基片的 SAW 谐振器,IDT 则采用金材料。采用金作 IDT 的基片材料可充分发挥金在液体缓冲溶液中的抗腐蚀作用。采用谐振器非常重要,因为反射指条的作用相当于一个质量反射栅从而使 SAW 保持在基片表面传播,所以,谐振器会产生类似于 STW 的表面波。与传统延迟线器件相比,谐振器具有相当小的衰减值及显著而尖锐的谐振响应,因此,特别适于振荡器这样的电子器件应用。这种谐振器适于各种类型的生物敏感应用^[20-21]。对所有生物敏感检测应用来说,采用在器件表面涂敷聚对苯二甲基 C 涂层来实现表面均质化比采用特定的生化层更好。聚对苯二甲基 C 涂层除了具有均质化作用外,沉积的聚对苯二甲基 C 涂层还使层的厚度增加从而可激励乐甫波。与其他聚合物涂层(如 PMMA)相比,采用聚对苯二甲基 C 涂层作波导层的主要优点是它具有更低的内在损耗。由于聚对苯二甲基 C 沉积层是采用化学气相沉积(CVD)工艺在室温下制作,因此,可实现具有非常厚的几乎无内在机械应力的沉积层。

2.5 SAW 与 SPR 敏感技术融合

与目前成熟、复杂且昂贵的光学生物敏感技术相比,SAW 生物传感器技术具有更大的竞争优势。虽然,SAW 生物传感器在实时、高速、高精度等系统应用方面具有独特的技术优势,但在更高精度如分子量级的痕量信息敏感等方面,基于单一 SAW 技术的传感器性能仍不能满足要求,因此,近年来出现了 SAW 技术与其他技术相结合的生物传感器技术的发展趋势。如 SAW 技术与表面等离子体(SPR)技术融合,发展出具有更高精度的新型传感器。

沿金属和介质界面传播的表面电磁波,即表面等离子波(SPW),在一定条件下与入射光横磁波(TM)极化能量耦合并被共振激发,这种现象称为表面等离子共振(SPR)。当产生 SPR 时,表面等离子波(SPW)可增强几百倍,因此 SPR 具有很显著的

表面增强效应。SPR 对金属膜表面介质的光学特性、入射角、入射光的波长和偏振状态、金属膜及其表面介质的厚度等因素十分敏感,因此,利用 SPR 技术可满足生命科学、临床医学检测、药物筛选、食品检测、环境监测、生化战剂和毒品检测、法医鉴定等领域应用需求的多种高精度信息敏感。

然而,SPR 敏感技术应用目前存在两个技术挑战,即

- 1) 非特异性吸附导致的敏感性缺陷。
- 2) 微流体程度上的有效快速试剂混合。

SAW 技术具有能通过声流加速微流体混合的优势,且能降低和/或去除非特异性键合在表面上的寄生分子(即解吸附)从而提高信噪比特性。加拿大魁北克省谢布鲁克大学(Université de Sherbrooke)生物光子学和光电子学实验室的一个研究小组利用 SAW 技术的这种优势,采用在共用基片上集成 SPR 敏感技术和 SAW 激励技术的方法来解决 SPR 技术目前存在的问题^[22]。该研究小组采用在 LiNbO₃ 压电基片顶部沉积 SAW 器件和 SPR 器件金属薄膜而在基片底部制作克里斯曼(Kretschmann)等离子体 SPR 结构用于光的入射,其结构如图 3 所

示。实验结果表明,采用 SAW 激励的微流体混合加速了被分析物的键合,消除了寄生的 SPR 响应因而不影响被分析物的总体响应。这种采用低成本的微加工工艺在同一块基片上同时集成 SPR 传感器和 SAW IDT 的设计方法适于芯片实验室(lab-on-chip)应用。

3 SAW 生物传感器的典型应用

SAW 生物传感器以其高选择性、高灵敏度和可连续测定等优点,在生命科学、医学、生化分析、食品工业、生物工程和检测等领域有着广阔的应用。

3.1 蛋白质检测

Baer 等成功地开发出了基于 STW 模式的 SAW 免疫传感器^[23]。他们采用硅烷化法使免疫球蛋白(IgG)抗体固化在石英表面,IgG 则被用作被分析物。1992 年,Gizeli 等首次报道了用作生物传感器检测的乐普波器件^[24]。器件用石英制作,采用 PMMA 作波导层。IgG 在传感器表面被吸收,IgG 抗体和 A 蛋白质作被分析物。2001 年,Rasmusson 和 Gizeli 采用相同的器件进行了检测实验以研究 PMMA 和酚醛光刻胶作为波导层的可行性^[25]。在 PMMA 和酚醛光刻胶层上镀上金薄膜,A 蛋白质作为吸收原子在金薄膜上被吸收而 IgG 则用作被分析物。Gizeli 和 Saha 等都在乐普波器件上采用了光刻胶波导层和金薄膜。Gizeli 等采用具有 N-末梢胱氨酸基的肽,这种肽会在金表面上聚集^[26],观察到了对应的抗体结合及抗体的解吸附。而 Saha 等采用在金表面上固化 A 蛋白质或 G 蛋白质的方法,研究了 IgG 与 A 蛋白质和 G 蛋白质的结合及动力学和热力学常数^[27]。Gizeli 等利用类似系统对采用光刻胶波导层和金薄膜的基于石英和 LiTaO₃ 的 3 种不同乐普波模式传感器进行了比较研究^[28]。

Harding 等采用石英作基片,SiO₂ 作波导层研制出了乐普波模式 SAW 生物传感器^[29]。通过硅烷化使 IgG 固化在器件表面上作为检测 IgG 抗体的受体层并研究了抗体结合反应的动力学原理。Schlensog 等研制了一种乐普波模式的 SAW 器件,这种器件采用 SiO₂ 作波导层,镀上了金薄膜。凝血酶 DNA 适配子通过传感器表面上的硫醇自组装单层膜(SAM)耦合从而可检测出凝血酶^[30]。2005 年,Gronewold 等采用这种方法研究了凝血级联的

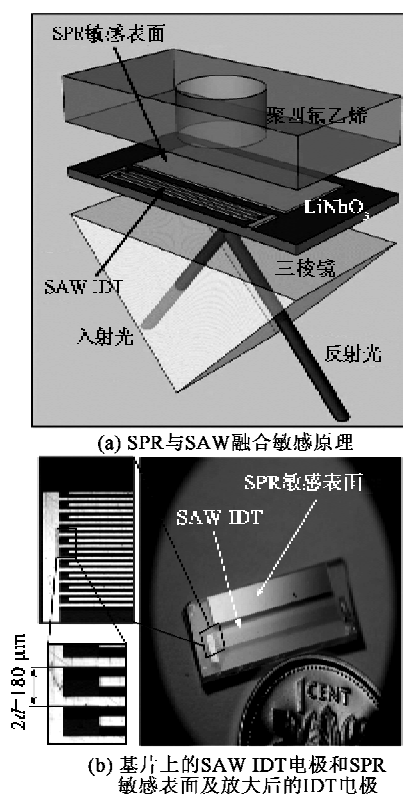


图 3 结构示意图

相互作用^[31]。2007年,Jung等采用甲苯磺酸纤维素衍生物耦合了特定凝血酶核糖核酸(RNA)适配子并对弹性蛋白酶与适配子和凝血酶与适配子的结合进行了比较研究^[32]。

A蛋白质和G蛋白质能使抗体定向固化,因此,通过A蛋白质或G蛋白质可在传感器表面固化特定被分析物抗体。A蛋白质固化在传感器表面以与免疫球蛋白抗体(anti-IgG)耦合从而实现IgG的检测。通过在抗体(IgG)上标注金胶体(gold colloid)可显著增强信号。此外,还可把人血清白蛋白(HSA)直接固化在传感器表面以检测HSA抗体。Freudenberg等通过引入SiO₂保护层对SAW生物传感器的结构进行了优化。他们通过把SAW器件与电感耦合的驱动电子部件连接而开发出了一种无接触的方法。采用IgG抗体测试了传感器系统的性能,抗体通过A蛋白质与传感器表面耦合,而IgG则用作被分析物^[33-34]。

另一种乐甫波器件采用了石英基片和SiO₂波导层。在器件表面上形成包含次氨基三乙酸的脂质双分子层;当把双分子层暴露在镍(Ni²⁺)中时,监测了组氨酸标记的蛋白质的结合情况^[35]。Chang等研制了基于LiTaO₃的SH-SAW生物传感器^[36]。器件镀上了聚氯乙烯来使包含富勒烯原子的中间层固化,在富勒烯表面上吸收血红蛋白,这就能检测对应的抗体结合。

3.2 DNA检测

利用DNA探针和靶标间的互补杂交可实现DNA检测。Jungyul Sakong和Youngjune Hura分别报道了采用镀金薄膜的LiTaO₃ SH-SAW器件,将探针DNA直接固化在金薄膜表面上的方法检测出了15节的寡核苷酸DNA。这种靶标DNA(target DNA)突变是导致亨特综合症的主要原因^[37-38]。2006年,Gronewold等报道采用SiO₂波导层并镀金薄膜的石英乐甫波器件检测p53基因片段。探针寡核苷酸通过葡萄聚糖中间层固化。通过DNA突变的游离率差异可在与野生型序列的对比中识别出癌细胞共生单核苷酸交换或删除^[39]。

3.3 细菌检测

SAW生物传感器已成功用于检测大肠杆菌(E. coli)和军团菌,炭疽杆菌模拟物B8苏云芽孢杆菌(B8)和M13噬菌体(M13)用作细菌或病毒的模拟被分析物。Tamarin等采用基于石英基片的乐甫

波传感器,用SiO₂作波导层。抗M13的抗体被固化在传感器的表面上直接对噬菌体进行检测^[40]。Howe和Harding^[41]及Moll等采用类似器件来检测大肠杆菌和军团菌。但他们都发现如果采用固化抗体法来直接检测细菌,其灵敏度不高。他们认为SiO₂波导层表面的粗糙度是导致灵敏度不高的主要原因。因此,需开发其他的表面修饰方法。Moll等给大肠杆菌样品添加对应的抗体来使独特型抗体与SAW器件耦合后,通过大肠杆菌-大肠杆菌抗体复合物在传感器上的结合从而检测出大肠杆菌^[42]。Berkenpas等采用硅酸镓镧(La₃Ga₅SiO₁₄)作基片实现了SH-SAW器件,器件镀上了金层。抗大肠杆菌抗体通过聚乙烯乙二醇水凝胶中间层被固化,这样可直接检测细菌^[43]。

3.4 小分子检测

由于小分子对影响信号响应参数的作用降低,因此,采用无标识检测法直接检测低分子量化合物($M_r < 1\ 000$)会相当难。

在1992~1993年,开发出了第一个采用SH-SAW器件的SAW酶传感器,SAW器件的基片材料采用钽酸锂(LiTaO₃)材料,其基本原理是根据与酶基片反应有关的pH变化来进行分子检测。Inoue等为了检测葡萄糖而耦合了葡萄糖氧化酶;Kondoh等为了采用SAW器件检测尿素而耦合了脲酶^[44]。此外,Kondoh等还通过胆碱酯酶与传感器表面耦合来研究了丁酰胆碱的反应机理,结果表明,加入有机磷农药杀螟松可抑制这种酶的反应^[45]。

Tom-Moy等采用Flory和Baer研制的STW器件来检测杀虫剂莠去津。由于受到STW器件质量灵敏度的限制,因此,他们仅采用抑制分析法间接检测莠去津。通过亲和素-生物素偶联在传感器表面上固化生物素酰化的莠去津,然后把抗莠去津抗体加入莠去津样品,在达到均衡状态后,还未完全被莠去津填满的抗体就能与STW传感器结合从而能检测出样品中莠去津的浓度。器件能检测出浓度为 $(0.06 \sim 10) \times 10^{-6}$ 的莠去津^[46]。与这种方法不同的是Gizeli开发出了能直接检测浓度为 400×10^{-9} 的莠去津,他们采用的器件是石英乐甫波传感器,传感器采用酚醛清漆光致抗蚀剂作波导层并镀上了金薄膜,抗莠去津通过吸附A蛋白质与表面偶联^[47]。

Dickert等采用在LiTaO₃ SAW器件上镀分子

印迹聚合物的方法来检测多环芳烃化合物^[48]。不过,由于这种传感器采用了聚合物镀膜的方式,因此有专家认为这不能算是 SAW 生物传感器;然而,这的确是 SAW 器件在液体环境下进行小分子检测的一个很好的实例。

Stubbs 等采用石英 RSAW 器件开发出了 SAW 免疫分析传感器^[49],这种传感器可检测气相被分析物,如可卡因羽状物。抗体通过被吸收的 A 蛋白质与 RSAW 耦联,为了解决活质分子的水合问题,器件涂敷了水凝胶层。采用这种 SAW 生物传感器可检测出苯甲酰芽子碱气化物,苯甲酰芽子碱是一种主要的可卡因代谢物^[50]。

4 结论

无论是作为学术研究还是工业研究,SAW 生物传感器研究已有几十年的历史,但开发的绝大多数方法目前还仅停留在制作实验室装置的阶段,SAW 生物传感器只适于原理验证评估和初次试验测试。SAW 生物传感器要真正实现成功的商业应用,就必须解决以下问题^[51]:

1) 具有可应用于实现 SAW 生物传感器批量生产的成熟的加工工艺。

2) 具有将机械、电学和生物学性能集于一体且具有保护功能的传感器外壳。

3) SAW 生物传感器必须具有遥测敏感功能。

4) 与外围流控器件的集成问题等。

因此,对于从事 SAW 生物传感器研发的机构来说,目前和未来的研究重点将是 SAW 生物传感器系统的总体设计。Sakong 等提出了一种 SAW 生物传感器系统方案,这种传感器系统装有由微流体聚酰亚胺导管系统构成的流体系统^[52],设计的传感器系统用于 DNA 检测。Cole 等提出的方案几乎是将无源流体器件直接集成到了传感器系统上^[53]。

参考文献:

- [1] CALABRESE G S, WOHLTJEN H, ROY M K. Surface acoustic-wave devices as chemical sensors in liquids-evidence disputing the importance of rayleigh-wave propagation[J]. *Anal Chem*, 1987, 59: 833-837.
- [2] DROBE H, LEIDL A, ROST M, et al. Acoustic sensors based on surface-localized hpsws for measurements in liquids[J]. *Sens Actuators A*, 1993, 37/38: 141-148.
- [3] LEIDL A, OBERLACK I, SCHABER U, et al. Surface acoustic wave devices and applications in liquid sensing [J]. *Smart Mater Struct*, 1997: 680-688.
- [4] FLORY C A, BAER R L. Fast and accurate computation of saw diffraction effects using asymptotic-expansion techniques [C]//Denver; Proc IEEE Ultrason Symp, 1987: 313-318.
- [5] THOMPSON D F, AULD B A. Trapping and temperature compensation of leaky surface-waves on lithium-niobate and lithium tantalate using shallow gratings [C]//Williamsburg; Proc IEEE Ultrason Symp, 1986: 261-266.
- [6] BAER R L, FLORY C A, TOM-MOY M, et al. STW chemical sensors[C]//Williamsburg; Proc IEEE Ultrason Symp, 1992: 293-298.
- [7] GIZELI E, GODDARD N J, LOWE C R, et al. A love plate biosensor utilizing a polymer layer[J]. *Sens Actuators B*, 1992, 6: 131-137.
- [8] GIZELI E, STEVENSON A C, GODDARD N J, et al. A novel Love-plate acoustic sensor utilizing polymer overlayers[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 1992, 39: 657-659.
- [9] STEVENSON A C, GIZELI E, GODDARD N J, et al. Acoustic love plate sensors-a theoretical-model for the optimization of the surface mass sensitivity[J]. *Sens Actuators B*, 1993, 13/14: 635-637.
- [10] KOVACS G, VENEMA A. Theoretical comparison of sensitivities of acoustic shear-wave modes for (bio) chemical sensing in liquids[J]. *Appl Phys Lett*, 1992, 61: 639-641.
- [11] KOVACS G, LUBKING G W, VELLEKOOP M J, et al. A love waves for (bio)-chemical sensing in liquids [C]//Tucson; Proc IEEE Ultrason Symp, 1992: 281-285.
- [12] KOVACS G, VELLEKOOP MJ, HAUEIS R, et al. A love wave sensor for (bio)chemical sensing in liquids[J]. *Sens Actuators A*, 1994, 43: 38-43.
- [13] DU J, HARDING G L, OGILVY J A, et al. A study of Love-wave acoustic sensors[J]. *Sens Actuators A*, 1996, 56: 211-219.
- [14] HARDING GL, DU J, DENCHER P R, et al. Love wave acoustic immunosensor operating in liquid[J]. *Sens Actuators A*, 1997, 61: 279-286.
- [15] RAPP M, WESSA T, ACHE H J. Modification of commercially available low-loss SAW devices towards an immunosensor for in-situ measurements in water [C]//Tucson; Proc IEEE Ultrason Symp, 1995: 433-436.

- [16] WESSA T, BARIÉ N, RAPP M, et al. Polyimide, a new shielding layer for sensor applications[J]. *Sens Actuators B*, 1998, 53:63-68.
- [17] BARIÉ N, RAPP M, SIGRIST H, et al. Covalent photolinker-mediated immobilization of an intermediate dextran layer to polymer-coated surfaces for biosensing applications [J]. *Biosens Bioelectron*, 1998, 13: 855-860.
- [18] LÄNGE K, BENDER F, VOIGT A, et al. A surface acoustic wave biosensor concept with low flow cell volumes for label-free detection[J]. *Anal Chem*, 2003, 75:5561-5566.
- [19] BENDER F, LÄNGE K, VOIGT A, et al. Improvement of surface acoustic wave gas and biosensor response characteristics using a capacitive coupling technique[J]. *Anal Chem*, 2004, 76:3837-3840.
- [20] LÄNGE K, VOIGT A, RAPP M. Surface acoustic wave biosensors for biomolecular interaction analysis [C]//S. I. :Proc IEEE Sens, 2003:1174-1178.
- [21] LÄNGE K, GRIMM S, RAPP M. Chemical modification of parylene C coatings for SAW biosensors[J]. *Sens Actuators B*, 2007, 125:441-446.
- [22] Alan Renaudin, Vincent Chabot, Etienne Grondin, et al. Charette, integrated active mixing and biosensing using surface acoustic waves (SAW) and surface plasmon resonance (SPR) on a common substrate [J]. *Lab Chip*, 2010, 10:111-115.
- [23] BAER R L, FLORY C A, TOM-MOY M, et al. STW chemical sensors [C]//Tucson; Proc IEEE Ultrason Symp, 1992:293-298.
- [24] GIZELI E, GODDARD N J, LOWE C R, et al. A love plate biosensor utilizing a polymer layer[J]. *Sens Actuators B*, 1992, 6:131-137.
- [25] RASMUSSEN A, GIZELI E. Comparison of Poly (methylmethacrylate) and Novolak waveguide coatings for an acoustic biosensor[J]. *Jpn J Appl Phys*, 2001, 90:5911-5914.
- [26] GIZELI E, LOWE CR, LILEY M, et al. Detection of supported lipid layers with the acoustic Love waveguide device; Application to biosensors[J]. *Sens Actuators B*, 1996, 34:295-300.
- [27] SAHA K, BENDER F, GIZELI E. Comparative study of IgG binding to proteins G and A; Nonequilibrium kinetic and binding constant determination with the acoustic waveguide device[J]. *Anal Chem*, 2003, 75: 835-842.
- [28] GIZELI E, BENDER F, RASMUSSEN A, et al. Sensitivity of the acoustic waveguide biosensor to protein binding as a function of the waveguide properties[J]. *Biosens Bioelectron*, 2003, 18:1399-1406.
- [29] HARDING G L, DU J, DENCHER P R, et al. Love wave acoustic immunosensor operating in liquid[J]. *Sens Actuators A*, 1997, 61:279-286.
- [30] SCHLENSOG M D, GRONEWOLD T M A, TEWES M, et al. A Love-wave biosensor using nucleic acids as ligands[J]. *Sens Actuators B*, 2004, 101:308-315.
- [31] GRONEWOLD T, GLASS S, QUANDT E, et al. Specific targeting of ultrasound contrast agent (USCA) for diagnostic application; an in vitro feasibility study based on SAW biosensor [J]. *Biosens Bioelectron*, 2005, 20:2044-2052.
- [32] JUNG A, GRONEWOLD T, TEWES M, et al. Bio-functional structural design of SAW sensor chip surfaces in a microfluidic sensor system[J]. *Sens Actuators B*, 2007, 124:46-52.
- [33] FREUDENBERG J, SCHELLE K, BECK M, et al. A contactless surface acoustic wave biosensor[J]. *Biosens Bioelectron*, 1999, 14:427-429.
- [34] FREUDENBERG J, VON S M, HUNKLINGER S. A SAW immunosensor for operation in liquid using a SiO₂ protective layer[J]. *Sens Actuators B*, 2001, 76: 147-151.
- [35] GIZELI E, GLAD J. Single-step formation of a biorecognition layer for assaying histidine-tagged proteins[J]. *Anal Chem*, 2004, 76:3995-4001.
- [36] CHANG H W, SHIH J S. Surface acoustic wave immunosensors based on immobilized C60-proteins[J]. *Sens Actuators B*, 2007, 121:522-529.
- [37] HUR Y, HAN J, SEON J, et al. Development of an SH-SAW sensor for the detection of DNA hybridization[J]. *Sens Actuators A*, 2005, 120:462-467.
- [38] SAKONG J, ROH H, ROH Y. Surface acoustic wave DNA sensor with micro-fluidic channels[J]. *Jpn J Appl Phys*, 2007, 46:4729-4733.
- [39] GRONEWOLD T M A, BAUMGARTNER A, QUANDT E, et al. Discrimination of single mutations in cancer-related gene fragments with a surface acoustic wave sensor[J]. *Anal Chem*, 2006, 78:4865-4871.
- [40] TAMARIN O, COMEAU S, DÉJOURS C, et al. Study of acoustic Love wave devices for real time bacteriophage detection [J]. *Biosens Bioelectron*, 2003, 18: 755-763.
- [41] HOWE E, HARDING G. A comparison of protocols for the optimisation of detection of bacteria using a surface acoustic wave (SAW) biosensor[J]. *Biosens Bioelectron*, 2000, 15:641-649.
- [42] MOLL N, PASCAL E, DINH D H, et al. A Love wave immunosensor for whole E. coli bacteria detection using an innovative two-step immobilisation approach[J]. *Biosens Bioelectron*, 2007, 22:2145-2150.

(下转第 875 页)