

DOI: 10.19650/j.cnki.cjsi.J2108530

基于磁悬浮式基因生物成像扫描仪电磁结构设计^{*}

刘子琦,陈启梦,李子博,吴 琮,王 哲

(长春理工大学 长春 130022)

摘 要:针对常规基因生物芯片成像系统由于基因芯片位姿调整频繁而引起的调整机构机械磨损的关键问题,设计一种基于磁悬浮的基因生物芯片成像扫描仪。根据基因生物芯片成像扫描仪的工作原理及磁悬浮技术的结构特点,建立由电磁参数与成像分辨率组成的系统微分阵列,通过理论优化确定电磁结构参数,采用有限元分析法对系统进行电磁热结构耦合分析,优化分析结果并搭建实验测试装置。利用本装置对基因生物芯片成像扫描仪进行参数标定,验证扫描仪磁悬浮系统结构设计结果,并与进口 PCR 仪进行实验测试数据比对。结果表明,本文设计的磁悬浮式基因生物成像扫描仪电磁结构匝数为 340 N 时产生的有效电磁面积为 180 mm^2 ,此时磁悬浮系统精度误差小于 0.15 mm ,与仿真数据基本吻合,与美国 Bio-Rad 数字 PCR 系统做 T790M 突变检测的数据对比实验所测得结果 $\text{CV}<5\%$ 。本文设计的基于磁悬浮的基因生物芯片成像扫描仪精度可以满足基因生物芯片成像检测的要求,为提升调整装置使用寿命方面提供核心技术保障,在提升临床肿瘤筛查、基因诊断技术中发挥重要的作用。

关键词: PCR; 基因生物成像; 磁悬浮技术; 有限元分析; 电磁热结构耦合

中图分类号: TH165+4 **文献标识码:** A **国家标准学科分类代码:** 460.4099

Magnetic structure design based on magnetic levitation type gene biological imaging scanner

Liu Ziqi, Chen Qimeng, Li Zibo, Wu Qiong, Wang Zhe

(Changchun University of Science and Technology, Changchun 130022, China)

Abstract: The mechanical wear of adjustment mechanism in the conventional gene biochip imaging system caused by frequent adjustment of gene chip pose is a key problem. To address this issue, a gene biochip imaging scanner based on magnetic levitation is designed. According to genetic biochip imaging scanner work principle and structure characteristics of magnetic suspension technology, a system is established, which consists of electromagnetic parameters and the imaging resolution differential array. Through the theory of optimization, the structure parameters are determined. The finite element analysis is used to analyze the system structure of electromagnetic heat coupling, optimize analysis results and set up the experimental test equipment. The device is used to calibrate the parameters of the gene biochip imaging scanner, verify the magnetic levitation system structure design results of the scanner, and compare the experimental test data with the imported PCR instrument. Results show that when the number of turns of electromagnetic structure of the designed magnetic levitation genetic biological imaging scanner is 340 N, the effective electromagnetic area is 180 mm^2 , and the accuracy error of magnetic levitation system is less than 0.15 mm . They are basically consistent with the simulation data. Compared with the data of T790M mutation detection by bio-RAD digital PCR system in the United States, CV is less than 5%. The precision of the designed gene-biochip imaging scanner based on magnetic levitation can meet the requirements of gene-biochip imaging detection, provide core technical support for improving the service life of the adjustment device, and play an important role in improving the gene-diagnosis technology of clinical tumor screening.

Keywords: PCR; gene bioimaging; magnetic levitation technology; finite element analysis; electromagnetic thermal structure coupling

0 引言

基因成像显微镜是生物基因诊断的重要工具之一,基因成像显微镜作为对基因芯片进行成像的核心设备,其成像精度水平直接影响到生物医学领域的进一步发展。共聚焦扫描基因成像显微镜的原理是将不同波长的激光照射到基因芯片上引起荧光效应^[1],之后基因芯片发出的荧光经过共焦光学系统到达 CCD 相机后在显示系统上进行成像。共聚焦设备的发展制约着共聚焦型生物芯片扫描仪器的发展,为了能够在扫描速度、系统功耗、整机体积等方面获得更好的性能,研究者从扫描方式改进、光源改进、扫描光路改进等方面进行了设备的改进研究^[2]。

2013 年 Wang 等对基于点扫描与线扫描方式共聚焦系统的成像质量从空间分辨率、信噪比和信号背景比等方面进行了讨论。仿真结果表明点扫描方式得到的图像背景信号弱,具有更好的信号背景比;线扫描的方式则在荧光的检测中具有更好的信噪比^[3]。Vakili 等在 2014 年利用 LED 技术和线扫描技术设计了一台使用 LED 激发的共聚焦显微镜。在研究的过程中,Vakili 等还对激光和 LED 照明最终的成像结果进行了对比,其中水平方向(非扫描方向)分辨率分别为 $1.7\ \mu\text{m}$ 和 $1.76\ \mu\text{m}$,垂直方向(扫描方向)分辨率分别为 $0.8\ \mu\text{m}$ 和 $1.35\ \mu\text{m}$ ^[4]。因此,研制更高精度且成像更快速更稳定的基因成像显微镜已成为必然趋势。

生物芯片扫描仪主要的商用开发公司有 Packard、GeneFoccus、Bio-Rad、Genomic Solutions、Agilent、Axon 等。GeneFoccus 公司的 Open Frame DNAscope 系列最小分辨率可以达到 $1\ \mu\text{m}$ 。Axon 公司的产品主要为非共聚焦型生物芯片扫描仪,最新的 GenePix4400 的分辨率可以达到 $2.5\ \mu\text{m}$ 。

我国的生物基因成像检测技术起步较晚,目前国内市场仅有苏州医工所可以生产基因成像显微镜的成套设备,但精度与图像检测速度仍与国外有较大差距。中科院苏州医工所所研制的第一代激光共聚焦生物芯片扫描仪为 SCAN-1 通用型仪器。该设备的分辨率为 $10\ \mu\text{m}$,灵敏度为 0.2 荧光分子/ μm^2 。在第二代 SCAN-2 系列中,科研人员将仪器的尺寸进行了改进,而且分辨率也被提升为 $5\ \mu\text{m}$ 。

随着生产科技向高速度和高精度方向发展,普通的自动机械平台无法满足高精度成像的要求,而磁悬浮平台所具有的高速度和高精度特性,顺应了发展的需要^[5-7]。磁悬浮平台是磁悬浮技术应用的一种新的形式,在近年来备受关注。随着信息产业的高速发展,对信息制造业高精度和高生产率的要求日益增大,比如光刻机

中的超精刻工作台^[8]。传统的机械定位平台很难跟上时代发展的脚步,因此磁悬浮平台逐渐受到了重视。磁悬浮平台的高刚度、高精度、无接触、使用周期长等优点,也非常适合高精度基因生物成像技术的工作要求^[9-11]。

本文的基因成像显微镜利用面阵探测器代替现有的线列探测器,大大提高了成像速度。同时使用了两路光源以实现对不同荧光材料的成像,同时考虑到地面振动对于成像的影响,设计了配套基因成像显微镜的磁悬浮式基因生物成像扫描仪电磁结构。解决了机械磨损对调整机构的影响。

1 磁悬浮基因生物成像装置结构及工作原理

磁悬浮基因生物成像装置的关键部件的结构设计包括基因芯片切换平台的结构设计以及基因芯片夹具的结构设计和生物成像系统的结构设计。

磁悬浮基因生物成像装置由生物成像系统、磁悬浮芯片切换装置、三维调节底座、磁悬浮平台、光学系统安装背板、荧光激发光源等六部分组成,如图 1(a) 所示。

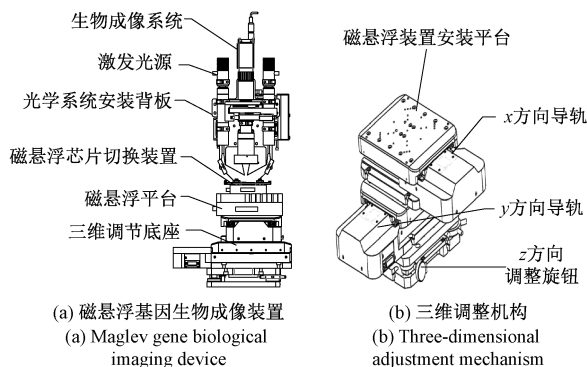


图1 磁悬浮基因生物成像装置结构与三维调整机构

Fig. 1 Maglev gene biological imaging device and three-dimensional adjustment chip fixing structure

所设计的磁悬浮基因生物芯片成像显微系统是具有长工作距离、数值孔径较小、分辨率较高的光学系统,所以芯片的位置及调节精确度是至关重要的^[12]。为此,所设计的磁悬浮基因生物芯片成像显微系统设计有三维调节底座,如图 1(b) 所示,分别为磁悬浮装置安装平台,控制 x 、 y 、 z 3 个方向位移的三维调整结构。

基因生物成像显微系统的工作原理是基于碱基结合荧光探针的荧光成像来识别碱基种类,并可以分为基因芯片制备、测序荧光成像、图像处理分析 3 个过程^[12]。其中基因芯片制备是指将样本 DNA 打断成数百个碱基长度的链条,并拆成单链片段,固定在硅片或玻片基底上,经过 PCR 扩增后锚定荧光探针构成密集阵列排布的基因微阵列芯片;测序荧光成像是用荧光显微成像技

术对荧光探针发出的荧光成像,4种荧光探针分别代表4种碱基;图像处理分析是指对获得的图像进行处理,识别碱基种类,并统计分析后给出测序结果。

磁悬浮式基因生物成像扫描仪工作流程如下:接通电源,将基因芯片插入基因芯片切换平台中并夹紧固定,电磁铁通电使磁悬浮底座浮起一段高度,接收体感控制器数据并调节磁场大小直至调平,调平完成后将磁悬浮底座下电磁铁电流增大使磁悬浮平台移动到合适位置后再次调平并固定电流大小。之后激发光照射到生物基因芯片上,精密伺服芯片扫描机构开始扫描并输出成像结果到显示器上。

在对磁悬浮式基因生物成像扫描仪电磁结构进行结构设计时,重点要考虑重量分布的均匀性以及重心的稳定性,而对基因芯片夹具进行设计时要注意装夹的可靠性,为此设计的整体结构如图2所示。磁悬浮底座是基因生物成像扫描仪电磁结构的关键部件,其作用是解决基因芯片位姿调整频繁而引起的调整机构机械磨损,一次调整,长期使用。将磁悬浮底座设计为可组装式,从而为之后扩大平台大小以及适配其他平台留下了条件。

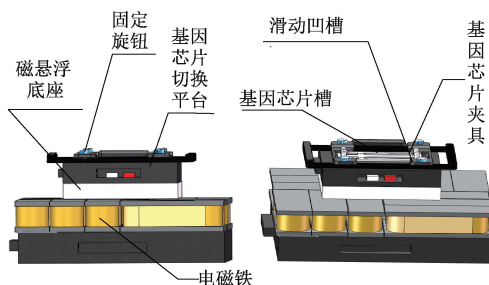


图2 芯片夹具与磁悬浮平台的结构图

Fig. 2 Structure diagram of chip clamp and maglev platform

本文所设计的基因生物成像扫描仪电磁结构具有电流调平的功能,为减少测试中基因芯片更换过程对磁悬浮系统的影响,基因生物成像扫描仪电磁结构可同时装夹多组基因芯片,考虑到磁悬浮基因生物成像微流控芯片切换装置调平等的需要,平台上安装了体感控制器,便于接收反馈后对平台进行调平。

2 磁悬浮理论

2.1 磁悬浮理论模型的建立

磁悬浮平台依靠电磁铁产生的可控电磁力与平台自身重力相平衡来实现自身的悬浮,同时可以隔离地面震动。是实现高精度设备制造与检测的先进技术之一^[13-16]。磁悬浮隔振是一种主动式的隔振技术,通过产生主动控制的磁场,它将被隔振对象与基座隔开而不发生接触,同时能抵消扰动力以达到隔振的目的,对低频微

振动有很好的抑制效果^[17]。本文中磁悬浮装置的磁悬浮平台安装了永磁型 Halbach 阵列^[18]。通常情况下磁悬浮平台的 Halbach 阵列理论模型可以等效为二维直线模型的叠加,坐标关系如图3所示。

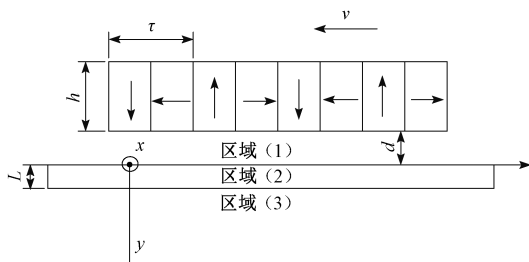


图3 Halbach 阵列电磁铁理论模型

Fig. 3 The theoretical model of Halbach array electromagnet

图3中 τ 为电磁铁的极距, v 平台移动的线速度, d 为悬浮间隙, h 为永磁体高度, m 为一对级中所包含的模块数,图4中为包含4模块的 Halbach 阵列原理图。区域(1),区域(2),区域(3)分别为悬浮间隙,悬浮平台以及平台上方。

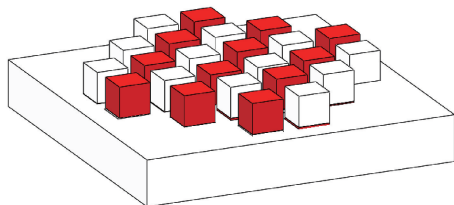


图4 永磁体模块阵列图

Fig. 4 Diagram of the permanent magnet module array

此时 Halbach 阵列的空间磁场可以表示为:

$$\begin{cases} B_y = -B_{m0} \sin p y e^{pz} \\ B_z = B_{m0} \cos p y e^{pz} \end{cases} \quad (1)$$

式中: $p = \pi/\tau$ 且:

$$\begin{cases} B_{m0} = -B_0 e^{-p(y+d)} \\ B_0 = B_r (1 - e^{-ph}) \frac{\sin\left(\frac{\pi}{m}\right)}{\left(\frac{\pi}{m}\right)} \end{cases} \quad (2)$$

式中: B_r 为永磁体剩磁。

当永磁体与磁悬浮底座以速度 v 发生相对运动时,感生电流为:

$$\begin{cases} J_s = \gamma E_s \\ E_s = v \times B \end{cases} \quad (3)$$

由于 Halbach 阵列中的每个永磁体可以视为具有均匀磁化强度,因此它对总磁场的贡献可以根据磁化强度不连续的立方体表面上的磁化表面电荷密度

($\sigma_{sm} = \mu_0 \parallel M \parallel$) 形成的正方形斑块来计算^[19]。每个斑块由均匀的磁化表面电荷组成,其中 $\parallel M \parallel$ 为磁体表面的不连续磁场法向量,作为观测位置矢量 $\vec{r}$ 处磁体外自由空间区域的磁通量密度,磁场分量用和表面积分 S' 有关的表达式表达,源位置矢量 $\vec{r}'$ 和从源指向观测位置的单位矢量 $\vec{a}_{r'r}$ 。

$$\vec{B}(\vec{r}) = \iint_{S'} \frac{\sigma_{sm}}{4\pi} \frac{\vec{a}_{r'r} dS'}{|\vec{r} - \vec{r}'|^2} \quad (4)$$

将式(3)积分得到每个磁场面分量的封闭表达式。例如,对于在高度 z_0 上的一点 (x, y, z) ,如其在 x 方向上距离为 a 到 b 之间,在 y 方向上距离为 c 到 d 之间,则其各方向上磁场分量的表达式为:

$$B_x = \frac{\sigma_{sm}}{4\pi} \ln \left\{ \frac{[(y-d) + s_{ad}][(y-c) + s_{bc}]}{[(y-d) + s_{bd}][(y-c) + s_{ac}]} \right\} \quad (5)$$

$$B_y = \frac{\sigma_{sm}}{4\pi} \ln \left\{ \frac{[(x-b) + s_{bc}][(x-a) + s_{ad}]}{[(x-b) + s_{bd}][(x-a) + s_{ac}]} \right\} \quad (6)$$

$$B_z = \frac{\sigma_{sm}}{4\pi} \left\{ \begin{aligned} &\tan^{-1} \left[\frac{(x-a)(y-c)}{(z-z_0)s_{ac}} \right] \\ &- \tan^{-1} \left[\frac{(x-a)(y-d)}{(z-z_0)s_{ad}} \right] \\ &+ \tan^{-1} \left[\frac{(x-b)(y-d)}{(z-z_0)s_{bd}} \right] \\ &- \tan^{-1} \left[\frac{(x-b)(y-c)}{(z-z_0)s_{bc}} \right] \end{aligned} \right\} \quad (7)$$

其中,

$$s_{ad} = \sqrt{(x-a)^2 + (y-d)^2 + (z-z_0)^2} \quad (8)$$

$$s_{bc} = \sqrt{(x-b)^2 + (y-c)^2 + (z-z_0)^2} \quad (9)$$

$$s_{bd} = \sqrt{(x-b)^2 + (y-d)^2 + (z-z_0)^2} \quad (10)$$

$$s_{ac} = \sqrt{(x-a)^2 + (y-c)^2 + (z-z_0)^2} \quad (11)$$

故一对磁极下受到的磁悬浮力为:

$$F_{y1} = - \int_{2r}^L \left(\int_0^L J_e B_z dy \right) dz \quad (12)$$

其中,

$$J_e = -\gamma v B_y \quad (13)$$

2.2 矩形阵列电磁力的计算与电磁铁选型

如图 4 所示的磁浮底座的永磁体阵列由主永磁体、副永磁体组成。主永磁体与副永磁体以 Halbach 阵列形式粘接固定于永磁体模块背板表面上。相邻的主永磁体与副永磁体的磁场方向相互垂直。

如图 4 所示,在一个包含 N 个悬浮单元的磁悬浮系统中,总悬浮力为各单元悬浮力的线性叠加^[20]。

$$F_y = N F_{y1} \quad (14)$$

根据磁悬浮扫描仪电磁结构的设计要求进行电磁力的计算,水平方向电磁铁和垂直方向电磁铁选型后具体

参数如表 1 所示,电磁铁铁芯由硅钢片组成。

表 1 电磁铁的具体参数
Table 1 Electromagnet specific parameters

电磁铁属性	x 方向电磁铁	y 方向电磁铁
线圈匝数/ N	340	340
静态工作点磁感应强度/ T	0.450	0.450
起浮电流/ A	1.00	1.00
起浮气隙/ mm	3.0	3.0

3 磁悬浮装置的有限元分析

3.1 磁悬浮装置的温度场分析

在 SolidWorks 里面建立电磁铁的三维模型,然后导入 Ansys 中进行网格化,在 Ansys 中对模型各部分分配材料,材料属性如表 2 所示。然后给定载荷以及边界条件,为了得到较为精确的仿真结果,载荷条件和边界条件是变化的。最后,对电磁铁在工作电流 1 A 条件下稳态工作 30 min 情况下进行温度仿真,得到仿真结果如图 5 所示。

表 2 电磁铁各部分的材料性能
Table 2 Material properties of all parts of the electromagnet

材料	导热率 $/(W \cdot m^{-1} \cdot K^{-1})$	密度 $/(kg \cdot m^{-3})$	比热容 $/(J \cdot kg^{-1} \cdot K^{-1})$
硅钢片	48	7 850	480
铜	400	8 933	385
空气	0.026	1.161 4	1 007
绝缘漆	0.15	800	1 300

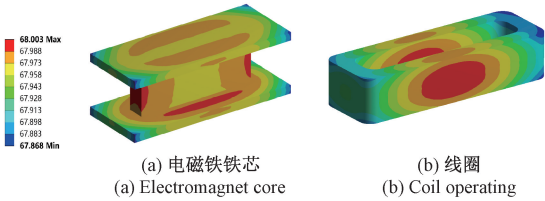


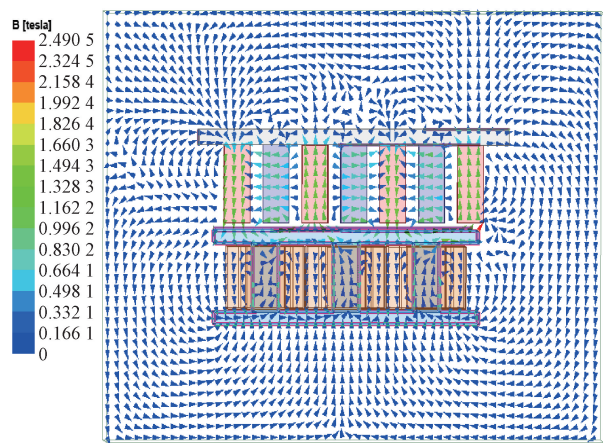
图 5 电磁铁工作温度云图
Fig. 5 Cloud diagram of operating temperature of electromagnet

由图 5 可得,在在工作电流 1 A 条件下,电磁铁稳态工作 30 min 后仿真温度大约为 50℃左右,可以判断在理论条件下,电磁铁工作时温度正常,可以满足工作要求。

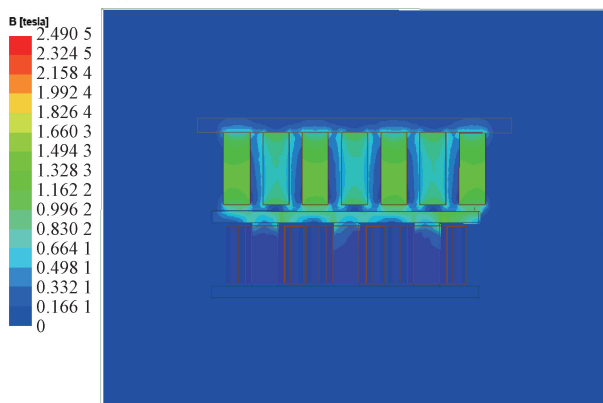
3.2 磁悬浮装置的瞬态磁场分析

同样在 SolidWorks 里面建立电磁装置的三维模型,然后导入 Ansys 中进行网格化。首先设定两个轴向电磁

铁芯齿材料为硅钢片 DW360_50,同时按照实际情况设置线圈部分材料为 copper(铜),将求解域部分设置为真空,求解域范围为整体边缘扩展一倍,当控制电流 $i = 1$ A 时,可进行网格划分与求解,得到静态情况下偏置电流产生的偏置磁场磁感应强度分布和偏置磁通云图分别如图 6 所示。



(a) 电磁装置磁矢量仿真图
(a) Magnetic vector simulation of electromagnetic device



(b) 装置磁通密度云图
(b) Magnetic flux density cloud map of the device

图 6 装置磁场强度图

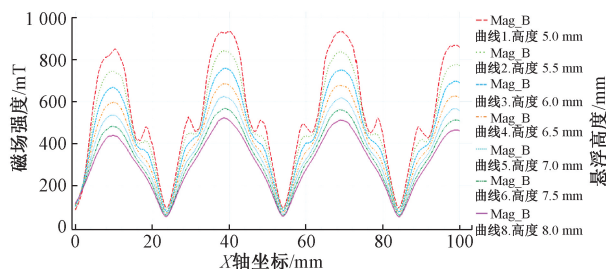
Fig. 6 Magnetic field intensity diagram of the device

由磁场强度矢量图以及磁通密度仿真云图可知,所设计的电磁结构具有良好的磁矢量对称性以及良好的磁通密度,可以满足设计要求。磁场仿真结果符合 Halbach 阵列理论模型,电磁装置磁场强度大小约为 1.43 T,可以满足悬浮强度要求。

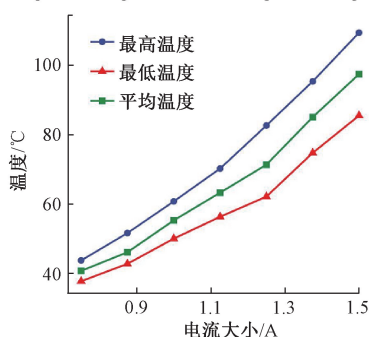
3.3 磁场温度场分析结果

磁悬浮电磁铁作为本文所设计的基因生物成像扫描仪电磁结构的关键部件,其磁场强度稳定性直接决定装置的磁悬浮功能能否实现,故对其工作温度有一定的范围要求。因此电磁铁要具有较好的散热性和较稳定的工作温度。电磁铁三维网格模型经过求解分析

得到的磁场随悬浮距离以及电流引起的工作温度变化曲线如图 7 所示。



(a) 磁场与悬浮高度关系图
(a) Diagram of magnetic field and suspension height



(b) 工作温度与电流大小关系图
(b) Diagram of working temperature and magnitude of current

图 7 装置物理量关系图

Fig. 7 Physical quantity diagram of the device

由图 7 可得,磁场强度在同一高度时呈现类似正弦波图形,而且随着悬浮高度的增加呈现明显递减趋势,30 min 工作温度高低与电流大小呈线性关系,在 1.3 A 以内工作温度处于正常范围,由于悬浮电流为 1.0 A,起浮电流为 1.3 A,所以可以通过调节电流大小控制磁悬浮装置正常工作。

4 实验测试

4.1 电磁结构磁场强度测试

完成整体装置的机械结构设计以及电磁结构的磁场温度场仿真后就开始进行磁悬浮式基因生物成像扫描仪电磁结构装置的组装与调试,在实验室组装完成后实际的磁悬浮装置磁场强度实验图如图 8 所示。

由环形天线以及超对数天线对磁悬浮平台进行测量,将随电流变化的测量数据与理论磁场强度曲线进行对比可得图 9。

由图 9 测量数据曲线图可知,在正常工作电流范围内,电磁铁磁场与电流大小基本保持线性关系,可以满足悬浮调整要求。由环形天线以及超对数天线测量数据对比可知,磁场强度分布均匀,仿真结果与实际磁场强度相近,实际实验装置符合仿真结果。

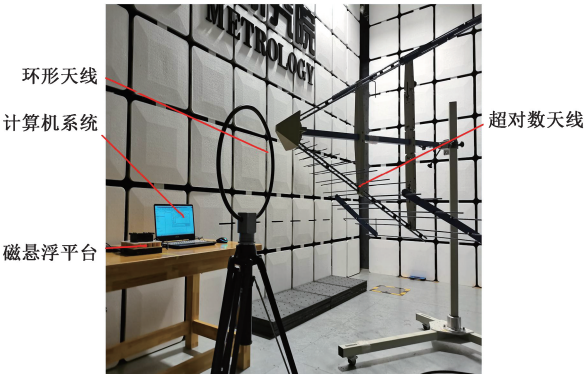


图 8 装置磁场强度实验

Fig. 8 Device magnetic field intensity experiment

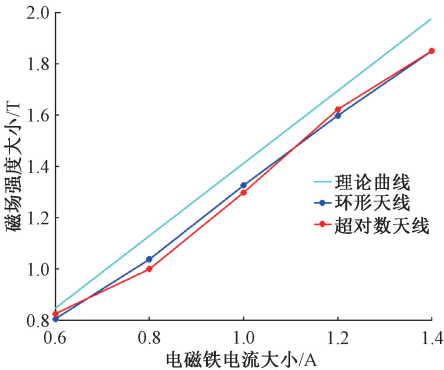


图 9 装置磁场强度曲线

Fig. 9 Device magnetic field strength curve

4.2 磁悬浮装置机械精度实验

除了装置的成像系统影响装置的实际精度外,装置的安装结果同样影响装置的最终成像效果,磁悬浮装置安装完成后平面度实验如下图 10 所示。

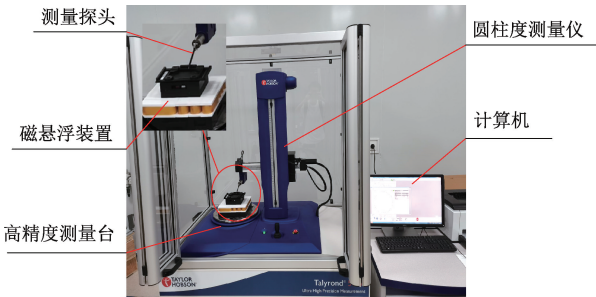


图 10 装置平面度测量实验

Fig. 10 Flatness measurement experiment of the device

由圆柱度测量仪测得的磁悬浮装置安装完成后平面度数据如图 11 所示。

由圆柱度仪测量数据可知零件机械精度良好,录入 100 次测量数据可得平面度最大误差小于 0.15 mm,平均误差约为 0.07 mm,在基因芯片装夹部位检测平面度误差小于 0.005 mm,可知扫描平台总体平面度良好,在关键部位达到了优秀的平面度,不会影响成像效果,满足基因芯片成像扫描系统的测量要求和精度要求。

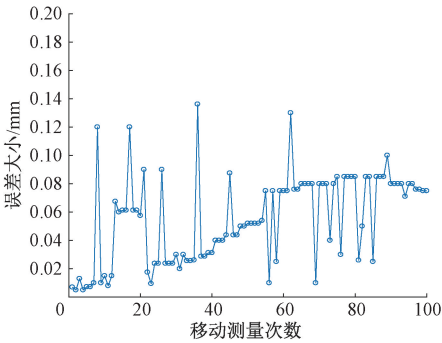


图 11 平面度测量实验结果

Fig. 11 Experimental results of flatness measurement

4.3 磁悬浮式基因生物成像扫描仪电磁结构的成像测试

根据基因生物成像扫描系统的设计方案,本课题组制备了基因生物成像扫描系统实验装置,如图 12 所示。

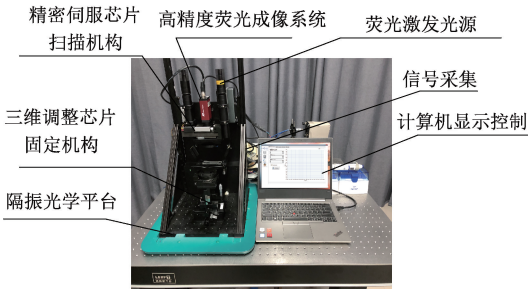


图 12 基因生物成像系统实验装置

Fig. 12 Experimental device of the gene biological imaging system

考虑基因生物芯片成像实验需要是密闭的空间,消除杂散光对实验的影响,本课题组将实验装置置于光学暗室中。该实验装置整体放置于隔振平台上,通过自动切换荧光滤光片来实现 FAM 和 HEX 两种生物荧光信号的检测。最终的荧光检测数据通过电脑软件来实现图像处理分析,并对获得的图像进行处理,识别碱基种类,并统计分析后给出测序结果。

1) 微滴生成实验

实验器材:本文所设计的基因生物成像系统实验装置、微滴生成仪、平板 PCR、移液枪、微滴生成芯片、载玻片、伯乐 Droplet Gen Oil for Probes 微滴生成油、纯净水。

实验步骤:

- (1) 用微滴生成仪将微滴生成油和水生成微滴。
- (2) 微滴生成结束后,沿加样柱壁呈 30°~45°角放入,使用移液枪缓慢吸取 50 μL 左右微滴,缓慢地打进微滴平铺芯片。
- (3) 打开成像仪前盖,将载玻片放在芯片夹持装置上,用夹具夹住。

(4) 打开白光光源,配置曝光时间、亮度、对比度等,对芯片进行拍照。

(5) 打开 FAM 通道的光源,配置曝光时间,对芯片进行拍照。

(6) 用本文所设计的软件分别对照片中半径 8~15 pixel 的微滴与所有半径的微滴进行识别及分析。

(7) 改变微滴生成压力,重新生成微滴,重复实验数次生成微滴的部分截图如图 13 所示。

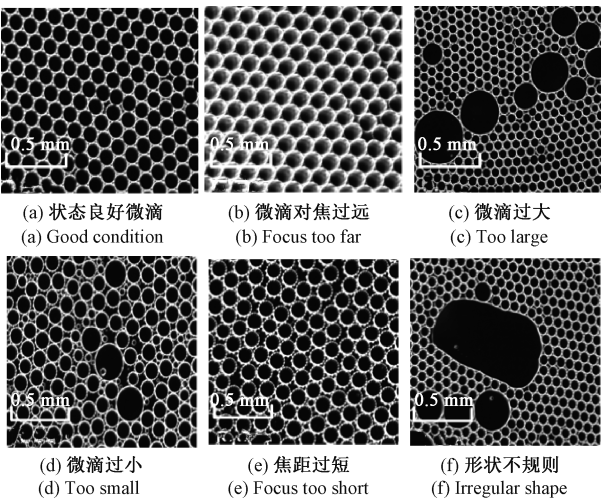


图 13 微滴图片
Fig. 13 Droplet picture

分别在微液滴半径不同及图像质量不同的情况下对图像中所有半径的微滴进行识别和计数,识别结果截图如图 14 所示,微滴生成过程中多种因素导致所获取的图像中的微滴并不全是质量良好状态均一的。

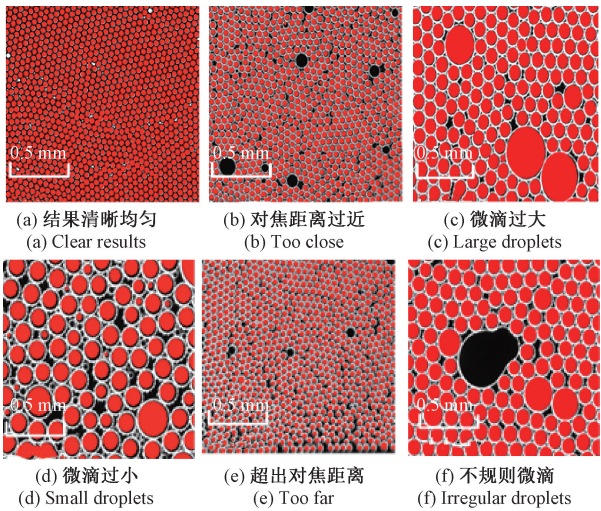


图 14 微滴识别结果
Fig. 14 Identification results of droplets

由图 14 可知未被识别的微滴绝大多数是位于图像边缘、由于对焦失败而模糊的微滴,而识别错误往往出现在含有杂质的过大微滴中及位于多个模糊微滴的中间位置。各个半径下的微滴识别率如图 15 所示。

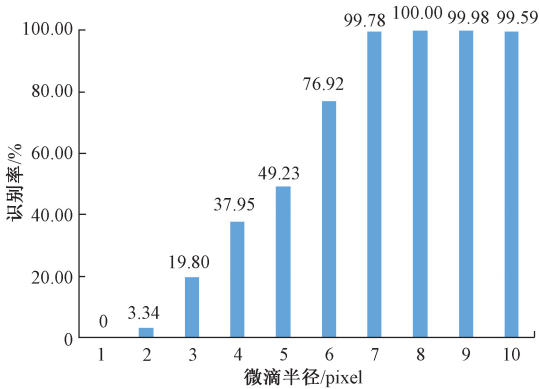


图 15 不同半径微滴识别率
Fig. 15 Recognition rate of droplets with different radius

分析图 15 数据可知,在重复生成多组微滴并进行检测分析时,软件的微滴识别功能存在以下问题:

- (1) 无法识别图像中存在重叠区域的微滴。
- (2) 对于图像上的过小微滴的识别效果极差,对于半径 6 pixel 左右的微滴,识别率低于 80%;对于半径 5 pixel 左右的微滴,识别率低于 50%;对于半径 3 pixel 左右的微滴,其识别率低于 20%;几乎无法识别半径小于等于 2 的微滴。

- (3) 无法识别不规则微滴。
- (4) 微滴识别需要有明场图像与荧光图像相配合,在只有明场图像的情况下,识别效果与真实值偏差较大。

通过软件获取到的具体数据如表 3 所示,分析表 3 数据可知微滴平均像素值大小为 12 pixel,最大为 74 pixel,最小为 3 pixel,标准差范围为 0.65~2.52,微滴生成结果良好,绝大多数微滴在装置识别范围内。

2) 成像效果测试

验证所设计基因生物芯片微滴成像扫描系统能够满足使用要求,利用搭建的装置对 3 种条件(白光、1% 浓度、0.1% 浓度)下的微滴成像效果准确性进行测试,检测是否可以对获得的图像进行处理,基因生物成像扫描系统的实际分辨率以及阳性扩增点识别测试效果如图 16 所示。

从测试结果可以看出,本文设计的基因生物芯片微滴成像扫描系统能够检测出样本中位点全部 3 种突变类型,分辨率 $\leq 10 \mu\text{m}/\text{pixel}$,并且可以识别出阴性的基因组 DNA 没有阳性扩增点,达到了设计效果。

表 3 微滴识别结果

Table 3 Results of droplet recognition

总数	平均值/pixel	最大值/pixel	最小值/pixel	标准差
6 800	12. 114 578 8	18. 0	5. 0	0. 651 492 9
7 504	11. 859 340 7	68. 0	3. 0	1. 642 907 6
5 041	11. 474 018 2	41. 0	3. 0	1. 296 011 6
4 999	12. 343 200 0	47. 0	4. 0	1. 092 727 1
5 924	12. 204 557 0	53. 0	3. 0	1. 477 611 3
6 896	11. 954 725 3	60. 0	3. 0	1. 551 339 6
860	11. 751 451 8	27. 0	3. 0	1. 111 677 3
6 612	12. 170 119 5	21. 0	4. 0	0. 786 649 0
7 078	11. 856 996 3	65. 0	3. 0	1. 801 573 3
6 014	11. 495 594 3	28. 0	3. 0	0. 978 283 8
6 636	12. 092 059 7	51. 0	3. 0	1. 594 839 5
6 899	11. 811 721 6	74. 0	3. 0	2. 015 439 5
2 646	11. 500 188 9	46. 0	3. 0	1. 419 514 9
6 240	12. 132 510 8	46. 0	3. 0	1. 529 172 2
7 147	11. 709 304 0	49. 0	3. 0	1. 618 930 1
2 074	11. 553 253 0	31. 0	3. 0	1. 118 544 0
6 029	12. 187 230 5	71. 0	3. 0	2. 165 702 3
6 509	12. 212 596 0	72. 0	3. 0	2. 529 584 3
3 163	11. 667 825 5	24. 0	3. 0	1. 231 872 6
4 957	12. 425 574 8	24. 0	4. 0	0. 832 567 5

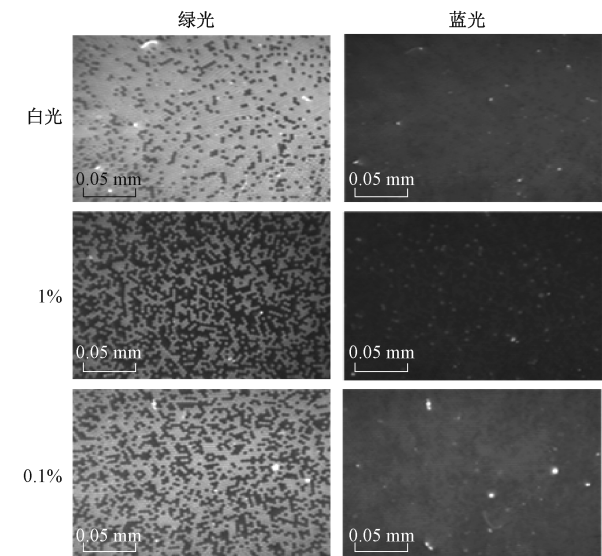


图 16 系统成像测试效果

Fig. 16 System imaging test results

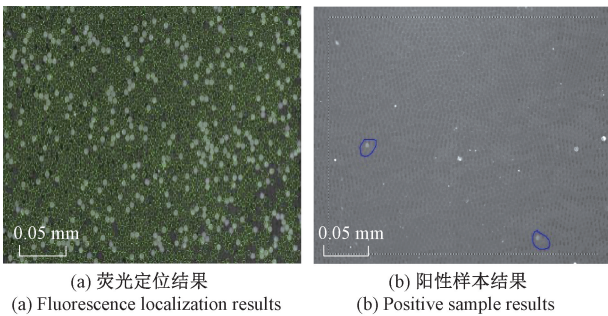


图 17 基因成像芯片成像结果

Fig. 17 Gene imaging chip imaging results

数变多,拷贝数下降 0.05%。最后结果发现 2 个阳性样本,最低检出限为<10 个荧光分子/ μm^2 ,样本检测的重复性 $\leq 10\%$,符合前期实验设计结果。

4.4 磁悬浮式基因生物成像生物对比实验

将本文所设计的装置与美国 Bio-Rad QX200 数字 PCR 系统的 QuantaSoft 进行实际样本实验对比。使用相同的实际样本进行 EGFR T790 M 突变检测,以验证本系统的实际检测性能。用 QuantaSoft 分析结果如表 4 所示,本文装置分析结果如表 5 所示。由表 4、5 结果对比分析可得出装置识别发现微滴的实际能力。

表 4 QuantaSoft 分类结果

Table 4 QuantaSoft classification results

T790M	CH1	CH2	CH1	CH2	Fraction
突变检测	POS	POS	Copies/ μL	Copies/ μL	Abundance/%
	80	3 344	3. 998 23	167. 185 09	2. 335 64
阳性	56	2 353	3. 764 96	171. 854 45	2. 143 82
	60	2 122	4. 034 43	153. 613 98	2. 559 13
CV/%	—	—	0. 146 252 871	9. 475 342 52	0. 207 856 156
样本	122	2 353	8. 220 52	171. 854 45	4. 565 05
	166	2 956	8. 162 15	180. 301 97	4. 330 88

表 5 本文分析结果

Table 5 Analysis results of this article

T790M	CH1	CH2	CH1	CH2	Fraction
突变检测	POS	POS	Copies/ μL	Copies/ μL	Abundance/%
	42	1 379	3. 931 12	147. 904 12	2. 671 6
阳性	62	2 070	4. 169 19	149. 553 38	2. 712 15
	41	1 447	3. 932 67	149. 105 67	2. 569 73
CV/%	—	—	0. 311 979 902	2. 966 062 699	0. 128 002 278
样本	16	313	8. 277 34	175. 851 04	4. 495 42
	32	604	8. 418 89	172. 259 59	4. 659 59

3) 成像灵敏性分析

使用本文搭建的实验装置,将已经扩增好的基因成像芯片进行成像,成像结果如图 17 所示。从结果中可以看出,增大白光曝光定位液滴数变多,HEX 荧光点识别

由表 4、5 结果分析可得装置对半径 7 pixel 以上且均匀的微滴可以全部识别,对于半径 6 pixel 及以下的微滴识别效果非常差,而且无法识别存在重叠区域的微滴及形状不规则的微滴。用美国 Bio-Rad 数字 PCR 系统及 QuantaSoft 与本文所述装置做了检测 T790 M 突变检测的实验,两者所得出的结果相近且 $CV < 5\%$,验证了本装置的实用性。

5 结 论

本文提出一种基于磁悬浮方式的基因生物成像扫描仪电磁结构的设计方法。根据基因生物芯片成像扫描仪的工作原理及磁悬浮技术的结构特点,建立由电磁参数与成像分辨率组成的系统微分阵列,通过理论优化确定电磁结构参数,采用有限元分析法对系统进行电磁热结构耦合分析,优化分析结果并搭建实验测试装置。利用本装置对基因生物芯片成像扫描仪进行参数标定,验证扫描仪磁悬浮系统结构设计结果,并与进口 PCR 仪进行实验测试数据比对。实验表明,本文设计的磁悬浮式基因生物成像扫描仪电磁结构匝数为 340 N 时产生的有效电磁面积为 180 mm^2 ,此时磁悬浮系统精度误差小于 0.15 mm ,与仿真数据基本吻合,与美国 Bio-Rad 数字 PCR 系统做 T790 M 突变检测的数据对比实验所测得结果 $CV < 5\%$ 。本文设计的基于磁悬浮的基因生物芯片成像扫描仪精度可以满足基因生物芯片成像检测的要求,为提升调整装置使用寿命方面提供技术保障,满足了一次调整,长期使用。在提升临床肿瘤筛查、基因诊断技术中发挥重要的作用。

致谢:该研究工作得到高等学校学科创新引智计划(111 计划 D21009)的支持。

参考文献

- [1] SHAIKH F, JACOB A, VAN GESTEL F, et al. Molecular imaging in genetic medicine[J]. *Cureus*, 2016, 8(4): 565.
- [2] XU J, SHANG L. Emerging applications of near-infrared fluorescent metal nanoclusters for biological imaging[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2018, 29(10): 1436-1444.
- [3] LARSEN M C, LEE J, JORGENSEN J S, et al. STARD1 functions in mitochondrial cholesterol metabolism and nascent HDL formation. Gene expression and molecular mrna imaging show novel splicing and a 1 : 1 mitochondrial association [J]. *Frontiers in Endocrinology*, 2020, 11: 806.
- [4] JEONG H W, KIM H J, EUN J, et al. High-speed dual-beam, crossed line-scanning fluorescence microscope with apoint confocal resolution [J]. *Applied Optics*, 2015, 54(12): 3811-3816.
- [5] 唐波,何闻.大位移角振动台的气隙磁场动静态特性分析[J]. *仪器仪表学报*, 2017, 38(4): 895-902.
TANG B, HE W. Dynamic and static characteristics analysis of air gap magnetic field for large displacement angle shaking table [J]. *Chinese Journal of Scientific Instrument*, 2017, 38(4): 895-902.
- [6] 孙玉坤,于丰源,袁野,等.一种混合双定子磁悬浮开关磁阻电机[J]. *电工技术学报*, 2019, 34(1): 1-10.
SUN Y K, YU F Y, YUAN Y, et al. A hybrid double-stator switched reluctance motor [J]. *Transactions of China Electrotechnical Society*, 2019, 34(1): 1-10.
- [7] ANONYMOUS. Harnessing SWIR line scan imaging technology[J]. *NASA Tech Briefs*, 2021, 45(5): 4-7.
- [8] 王淑娴,吴治峰,彭东林,等.永磁伺服电机嵌入式位置检测理论及误差分析[J]. *仪器仪表学报*, 2017, 38(10): 2547-2554.
WANG SH X, WU ZH Y, PENG D L, et al. Embedded position detection theory and error analysis of permanent magnet servo motor [J]. *Chinese Journal of Scientific Instrument*. 2017, 38(10): 2547-2554.
- [9] 陈嘉溟,李冰林,高峰.斥力式混合磁悬浮体的控制系统设计[J]. *智能计算机与应用*, 2021, 11(5): 111-114.
CHEN J H, LI B L, GAO F. Design of control system for repulsive hybrid maglev [J]. *Intelligent Computer & Applications*, 2021, 11(5): 111-114.
- [10] 甘淘利,宋春生,丁成苗.混合磁悬浮隔振平台径向磁力模型研究[J]. *数字制造科学*, 2020, 18(2): 143-147.
GAN T L, SONG CH SH, DING CH M. Research on radial magnetic force model of hybrid magnetic levitation isolation platform [J]. *Digital Manufacturing Science*, 2020, 18(2): 143-147.
- [11] 李婷,张金生,王仕成,等.基于阻尼粒子群优化的地磁场测量误差补偿[J]. *仪器仪表学报*, 2017, 38(10): 2446-2452.
LI T, ZHANG J SH, WANG SH CH, et al. Error compensation of geomagnetic field measurement based on damping particle swarm optimization [J]. *Chinese Journal of Scientific Instrument*, 2017, 38(10): 2446-2452.
- [12] 陈启梦,张国玉,张健,等.高精度亚像素显示技术动态天体模拟器[J]. *光学精密工程*, 2018, 26(5): 1037-1045.
CHEN Q M, ZHANG G Y, ZHANG J, et al. High-

- precision sub-pixel display technology dynamic celestial simulator[J]. *Optics and Precision Engineering*, 2018, 26(5):1037-1045.
- [13] PARK D Y, GIERAS J F. Incheon airport maglev line [Kolej magnetyczna incheon airport maglev line] [J]. *Przegląd Elektrotechniczny*, 2019, 95(6):1-3.
- [14] ANONYMOUS. Ultra-compact transputer-based controller for high-level, multi-axis coordination[J]. *NASA Tech Briefs*, 2013, 37(1):38.
- [15] HAM C. Study of a hybrid magnet array for an electrodynamic maglev control[J]. *Journal of Magnetics*, 2013, 18(3):370-374.
- [16] YANG F, ZHAO Y, MU X K, et al. A Novel 2-DOF lorentz force actuator for the modular magnetic suspension platform [J]. *Sensors (Basel, Switzerland)*, 2020, 20(16):4365.
- [17] 刘斌,何璐瑶,霍晓莉,等. 基于 Kp 微扰算法的磁场中 MMM 信号特征的研究[J]. *仪器仪表学报*, 2017, 38(1):151-158.
- LIU B, HE L Y, HUO X L, et al. Research on characteristics of MMM signal in magnetic field based on Kp perturbation algorithm [J]. *Chinese Journal of Scientific Instrument*, 2017, 38(1):151-158.
- [18] QADIR Z, MUNIR A, ASHFAQ T, et al. A prototype of an energy-efficient MAGLEV train: A step towards cleaner train transport [J]. *Cleaner Engineering and Technology*, 2021, 4(10):100217.
- [19] 孙凤,韦伟,金俊杰,等. 可控磁路式并联型永磁悬浮系统[J]. *仪器仪表学报*, 2017, 38(7):1714-1722.
- SUN F, WEI W, JIN J J, et al. Controllable magnetic circuit parallel permanent magnet suspension system [J]. *Chinese Journal of Scientific Instrument*, 2017, 38(7):1714-1722.
- [20] 蔡智超,李毅博. 基于宽频激励电磁声谐振 7075 铝合金板厚检出概率[J]. *仪器仪表学报*, 2021, 42(4):187-196.
- CAI ZH CH, LI Y B. Detection probability of 7075 aluminum alloy plate thickness based on electromagnetic acoustic resonance with broadband excitation [J]. *Chinese Journal of Scientific Instrument*, 2021, 42(4):187-196.

作者简介



刘子琦, 2018 年于长春理工大学获得学士学位, 现为长春理工大学光电工程学院仪器仪表工程专业研究生, 主要从事精密机械设计 & 仪器总体仿真方面的研究。

E-mail: liuziqi19960903@163.com

Liu Ziqi received his B.Sc. degree from Changchun University of Science and Technology in 2018. He is currently a postgraduate student in the major of Instrument and Instrument Engineering in the School of Optoelectronic Engineering at Changchun University of Science and Technology. His main research interests include precision machinery design and overall instrument simulation.



陈启梦(通信作者), 2010 年、2015 年于长春理工大学分别获得学士、博士学位, 现为长春理工大学讲师、硕士生导师, 主要从事传感器测试与标定技术方面的研究。

E-mail: qmchen1989@163.com

Chen Qimeng (Corresponding author) received her B.Sc. degree and Ph.D. degree both from Changchun University of Science and Technology in 2010 and 2015, respectively. She is currently a lecturer and a master advisor at Changchun University of Science and Technology. Her main research interests include sensor testing and calibration technology.