



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108120700 B

(45) 授权公告日 2021.01.12

(21) 申请号 201710320752.X

(22) 申请日 2017.05.09

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108120700 A

(43) 申请公布日 2018.06.05

(30) 优先权数据
62/427,760 2016.11.29 US
15/441,251 2017.02.24 US

(73) 专利权人 瀚生医电股份有限公司
地址 中国台湾新竹市东区埔顶里埔顶路18号9楼之4

(72) 发明人 刁国栋 陈荣波 卞建中 张宗凯
罗丰祥 李正道 杨进成 蔡荣源

(74) 专利代理机构 北京同立钧成知识产权代理有限公司 11205
代理人 马雯雯 臧建明

(51) Int.Cl.

G01N 21/64 (2006.01)

G01N 21/01 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2004219536 A1, 2004.11.04

WO 2015163261 A1, 2015.10.29

US 6320196 B1, 2001.11.20

US 5760901 A, 1998.06.02

US 6399952 B1, 2002.06.04

US 6251601 B1, 2001.06.26

WO 2015119154 A1, 2015.08.13

US 2001046712 A1, 2001.11.29

US 2004219536 A1, 2004.11.04

US 6545758 B1, 2003.04.08

US 8119391 B2, 2012.02.21

US 2006033988 A1, 2006.02.16

CN 103776769 A, 2014.05.07

审查员 林朋飞

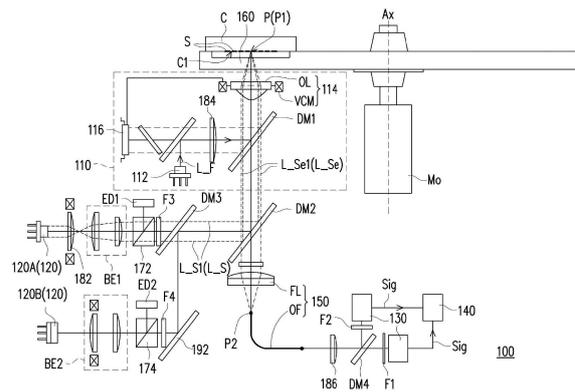
权利要求书2页 说明书9页 附图10页

(54) 发明名称

动态聚焦式共轭焦光学扫描系统

(57) 摘要

本发明提供一种光学扫描系统,适于扫描位于芯片上的样品。光学扫描系统包括至少一光学扫描头、至少一扫描光源、光接收元件以及处理器。各至少一光学扫描头包括对焦光源、第一光学引导结构以及控制单元。第一光学引导结构用以引导来自对焦光源的对焦光线行进至样品,且第一光学引导结构用以引导来自扫描光源的扫描光线行进至样品以产生二次光线。控制单元用以控制第一光学引导结构以保持对焦光线以及至少一扫描光线对焦至芯片的表面上。光接收元件接收二次光线并产生扫描电子信号。处理器电性耦接于光接收元件以处理扫描电子信号。



CN 108120700 B

1. 一种光学扫描系统,适于扫描在一芯片上的一样品,其特征在于,所述光学扫描系统包括:

至少一光学扫描头,其中各所述至少一光学扫描头包括一对焦光源、一第一光学引导结构以及耦接所述第一光学引导结构的一控制单元,其中所述对焦光源适于发出一对焦光线,所述第一光学引导结构配置于所述对焦光线的传递路径上,且用以引导所述对焦光线行进至所述样品;

至少一扫描光源,适于发出至少一扫描光线,其中所述第一光学引导结构用以引导所述至少一扫描光线至所述样品以产生一二次光线,其中所述控制单元用以控制所述第一光学引导结构以保持所述对焦光线以及所述至少一扫描光线对焦至所述芯片的一表面上;

光接收元件,配置于所述二次光线的传递路径上以接收所述二次光线并产生一扫描电子信号;

处理器,电耦接所述光接收元件以处理所述扫描电子信号;以及

一玻璃载板,配置于所述至少一光学扫描头的上方,其中所述玻璃载板具有一空腔部分,且所述玻璃载板用以承载所述芯片,在所述芯片上的所述样品的位置对应于所述空腔部分的位置,且所述芯片的所述表面面对所述空腔部分且与所述玻璃载板的一上表面切齐,

其中所述第一光学引导结构包括一物镜,所述对焦光线以及所述至少一扫描光线通过所述物镜,且所述对焦光线以及所述至少一扫描光线聚焦于同一焦点,其中所述控制单元用以调整所述物镜与所述样品之间的距离,进而保持所述焦点落在所述芯片的所述表面上,

其中所述第一光学引导结构用以引导所述对焦光线对焦于所述玻璃载板的所述上表面,且通过所述空腔部分,引导所述对焦光线从所述玻璃载板的所述上表面往所述芯片的所述表面对焦,且第一光学引导结构用以引导所述至少一扫描光线从所述玻璃载板的所述上表面往所述芯片的所述表面扫描,其中所述二次光线通过所述空腔部分以及所述玻璃载板而由所述光接收元件接收。

2. 根据权利要求1所述的光学扫描系统,其特征在于,还包括一第二光学引导结构,配置于所述二次光线的传递路径上,其中所述对焦光线以及所述至少一扫描光线聚焦的所述焦点为一第一焦点,且所述第二光学引导结构聚焦所述二次光线于一第二焦点,其中所述第一焦点与所述第二焦点形成共轭焦点。

3. 根据权利要求2所述的光学扫描系统,其特征在于,所述第二光学引导结构包括一聚焦透镜以及一光纤,所述聚焦透镜用以聚焦所述二次光线于所述第二焦点,所述光纤的一端位于所述第二焦点以接收所述二次光线。

4. 根据权利要求3所述的光学扫描系统,其特征在于,所述光纤的直径落在10微米至200微米的范围内。

5. 根据权利要求2所述的光学扫描系统,其特征在于,所述第二光学引导结构包括一聚焦透镜以及一针孔元件,所述聚焦透镜用以聚焦所述二次光线于所述第二焦点,所述针孔元件具有一针孔,且所述第二焦点位于所述针孔中,其中所述针孔元件允许通过所述第二焦点的所述二次光线通过所述针孔。

6. 根据权利要求1所述的光学扫描系统,其特征在于,所述空腔部分的深度落在3微米

至15微米的范围内。

7. 根据权利要求6所述的光学扫描系统,其特征在于,所述玻璃载板空腔表面具有一抗反射层。

8. 根据权利要求1所述的光学扫描系统,其特征在于,所述玻璃载板为一圆形载板,且所述圆形载板适于转动以使所述样品被所述对焦光线以及所述至少一扫描光线扫描。

9. 根据权利要求8所述的光学扫描系统,其特征在于,至少一标记位于所述圆形载板的所述上表面,当所述圆形载板转动以使所述对焦光线行进至所述至少一标记时,所述至少一标记反射所述对焦光线,其中至少一反光信号被产生以当作所述圆形载板的扫描圈的至少一起始标记。

10. 根据权利要求9所述的光学扫描系统,其特征在于,所述至少一标记由具有相对于所述对焦光线具有高反射率的金属、半导体或绝缘体制作而成。

11. 根据权利要求8所述的光学扫描系统,其特征在于,一条码标签位于所述芯片的所述表面上,当所述圆形载板旋转以使所述对焦光线以及至少一扫描光线行进至所述条码标签的一条码时,所述二次光线被所述至少一扫描光线扫描于所述条码而产生且被所述光接收元件接收而用以条码辨识。

12. 根据权利要求1所述的光学扫描系统,其特征在于,所述至少一扫描光源包括一第一扫描光源以及一第二扫描光源,所述第一扫描光源适于发出一第一扫描光线,且所述第二扫描光源适于发出一第二扫描光线,其中所述第一光学引导结构用以引导所述第一扫描光线至所述样品以产生一第一二次光线,且所述第一光学引导结构用以引导所述第二扫描光线至所述样品以产生一第二二次光线,其中所述第一扫描光线的波长不同于所述第二扫描光线具有不同的波长。

13. 根据权利要求1所述的光学扫描系统,其特征在于,所述至少一光学扫描头包括一第一光学扫描头以及一第二光学扫描头,所述第一光学扫描头的所述对焦光线以及所述第二光学扫描头的所述对焦光线对焦至所述表面上的不同位置。

14. 根据权利要求1所述的光学扫描系统,其特征在于,所述样品为一生物芯片。

动态聚焦式共轭焦光学扫描系统

技术领域

[0001] 本发明涉及一种扫描系统,尤其涉及一种光学扫描系统。

背景技术

[0002] 近年来,随着个人化基因定序市场需求的增加,基因芯片试剂检测市场的需求也跟着逐年成长。除了基因芯片,关于信使核糖核酸(Messenger RNA,mRNA)、多肽(Peptide)、蛋白质以及抗体的微阵列生物芯片(Microarray Biochip)的市场也随着时间成长。基因微阵列芯片主要是在玻璃片或硅晶圆上设置去氧核糖核酸(Deoxyribonucleic Acid,DNA)微阵列芯片。基因微阵列芯片上的各个位置置入不同的cDNA(Complementary DNA)或oligo-DNA,用以与生物样品以及标准控制样品进行混合。一般而言,不同颜色荧光染料如Cy3(绿色)及Cy5(红色)会被用来标定生物样品以及标准控制样品。当采用不同波长的激发光源来激发荧光染料时,会产生出对应的荧光。通过检测荧光发光的位置,DNA的排序结构便可以得知。另外,通过检测荧光发光的强度,带有特定结构的DNA的浓度便可以得知。

[0003] 一般而言,基因微阵列芯片上会设置很多的测试点。举例来说,在1吋×3吋的玻璃片上基因微阵列芯片设置有上万个测试点,而每一点大小约为80至100微米。为了能够精密判读解析基因微阵列芯片,必须使用高解析度的生物芯片扫描仪来进行生物芯片图像及信号强度的判读,来得知基因的种类及结构。另外,生物芯片扫描仪必须包含两个或两个以上的激发光源,来针对不同荧光染料进行激发。因此,如何能在一次检测过程中快速且精准的激发荧光染料来进行生物芯片的检测,以便取得大量基因序列相关资讯,实属本领域的研究重点。

发明内容

[0004] 本发明提供一种光学扫描系统,其能够保持对焦光线对焦于样品上,以达到快速且精准的样品结构以及浓度的光学检测。

[0005] 本发明的实施例提供一种光学扫描系统,适于扫描位于芯片上的样品。光学扫描系统包括至少一光学扫描头、至少一扫描光源、光接收元件以及处理器。各至少一光学扫描头包括对焦光源、第一光学引导结构以及耦接于第一光学引导结构的控制单元。对焦光源适于发出对焦光线。第一光学引导结构配置于对焦光线的传递路径上。至少一扫描光源适于发出至少一扫描光线。第一光学引导结构用以引导至少一扫描光线至样品以产生二次光线。控制单元用以控制第一光学引导结构以保持对焦光线以及至少一扫描光线对焦至芯片的表面上。光接收元件配置于二次光线的传递路径上以接收二次光线并产生扫描电子信号。处理器电性耦接于光接收元件以处理扫描电子信号。

[0006] 基于上述,在本发明的实施例的光学扫描系统中,由于控制单元用以控制第一光学引导结构以保持对焦光线以及至少一扫描光线对焦至芯片的表面上,因此光学扫描系统可以在扫描过程中保持至少一扫描光线对样品的持续对焦,从而实现快速且精准的光学检测。

[0007] 为了让本发明的上述特征和优点能更明显易懂,下文特举实施例,并配合附图作详细说明如下。

附图说明

[0008] 图1显示本发明一实施例的光学扫描系统的架构示意图;

[0009] 图2A显示图1实施例中的样品位于玻璃载板上的示意图;

[0010] 图2B显示对焦光束以及扫描光束沿着在图2A中A-A' 轨迹的侧视图;

[0011] 图3至图4显示本发明一些实施例中样品位于玻璃载板上的示意图;

[0012] 图5A至图5C显示本发明一些实施例中玻璃载板能够放置具有条码标签的3个,4个以及6个芯片;

[0013] 图6显示进入光纤的二次光线的封闭能量比例(Fraction of Enclosed Energy)对光纤的半径的作图;

[0014] 图7A至图7D显示对焦误差信号值在不同离焦距离的作图以及对焦光线在四分割光检测器的不同光电检测区域上的信号分布;

[0015] 图8A至图8D显示本发明的一些实施例的光学扫描系统扫描样品的示意图;

[0016] 图9显示本发明另一实施例的光学扫描系统的架构示意图。

[0017] 附图标记说明:

[0018] 100、700、800:光学扫描系统

[0019] 110:光学扫描头

[0020] 112:对焦光源

[0021] 114:第一光学引导结构

[0022] 116、840A、840B:控制单元

[0023] 120:扫描光源

[0024] 120A:第一扫描光源

[0025] 120B:第二扫描光源

[0026] 130、830A、830B:光接收元件

[0027] 140:处理器

[0028] 150:第二光学引导结构

[0029] 160:玻璃载板

[0030] 162:空腔部分

[0031] 164:玻璃载板的上表面

[0032] 172、174:分光片

[0033] 182、184、186:光准直元件

[0034] 192:反射器

[0035] 602、604、606、608:四分割光电检测四个区域

[0036] 800A、800B:光学扫描单元

[0037] 810A:第一光学扫描头

[0038] 810B:第二光学扫描头

[0039] Ax:旋转轴

- [0040] AR:抗反射层
- [0041] BC:条码标签
- [0042] BS:玻璃载板空腔表面
- [0043] BE1、BE2:光学扩束元件
- [0044] C、C_1、C_2、C_3、C_4:芯片
- [0045] C1:芯片表面
- [0046] D:空腔深度
- [0047] DM1~DM4:二色性元件
- [0048] ED1、ED2:能量检测单元
- [0049] F1~F4:滤光片
- [0050] FL:聚焦透镜
- [0051] L_F:对焦光线
- [0052] L_S:扫描光线
- [0053] L_S1:第一扫描光线
- [0054] L_S2:第二扫描光线
- [0055] L_Se:二次光线
- [0056] L_Se1:第一二次光线
- [0057] LR:线性区域
- [0058] MM:标记
- [0059] Mo:主轴马达
- [0060] OL、OL1、OL2:物镜
- [0061] OF:光纤
- [0062] P1:第一焦点
- [0063] P2:第二焦点
- [0064] S:样品
- [0065] Sig:扫描电子信号
- [0066] S_{FE}:聚焦误差信号值
- [0067] VCM:音圈马达

具体实施方式

[0068] 图1显示本发明一实施例的光学扫描系统的架构示意图。请参考图1,在本实施例中,光学扫描系统100适于扫描在芯片C上的样品S。光学扫描系统100包括至少一光学扫描头110、至少一扫描光源120、光接收元件130以及处理器140。具体而言,光学扫描系统100具有一个光学扫描头110,且此光学扫描头110包括对焦光源112、第一光学引导结构114以及耦接第一光学引导结构114的控制单元116。对焦光源112适于发出对焦光线L_F。第一光学引导结构114配置于对焦光线L_F的传递路径上,且用以引导对焦光线L_F行进至芯片C的表面C1以使对焦光线L_F被引导至样品S。具体而言,芯片C由玻璃所制成,但本发明并不以此为限。

[0069] 在本实施例中,至少一扫描光源120适于发出至少一扫描光线L_S,且第一光学引

导结构114用以引导至少一扫描光线L_S至芯片C的表面C1以使至少一扫描光线L_S被引导至样品S以产生二次光线L_{Se}。控制单元116例如是包括光检测器(Photodetector)。控制单元116的光检测器用以接收由芯片C的表面C1返回的对焦光线L_F，且控制单元116例如是用以送出伺服信号(Servo Signal)至第一光学引导结构114的音圈马达VCM以保持对焦光线L_F以及至少一扫描光线L_S对焦至芯片C的同一表面C1上。由于样品S具有相对薄的厚度且厚度可以是落在对焦光线的对焦深度(Focus Depth)的范围内，且对焦光线L_F以及至少一扫描光束L_S可以持续对焦于样品S的同一表面上。具体而言，芯片C是生物芯片，且例如是生物微阵列芯片。样品S例如是生物样品。光学扫描系统100例如是生物微阵列芯片扫描仪的光学系统。另外，样品S例如是包括荧光染料，而至少一扫描光线L_S用以激发荧光染料而产生二次光线L_{Se}。详细而言，二次光线L_{Se}例如是荧光。

[0070] 在本实施例中，至少一扫描光源120包括第一扫描光源120A以及第二扫描光源120B。第一扫描光源120A适于发出第一扫描光线L_{S1}，且第二扫描光源120B适于发出第二扫描光线(未显示)。第一光学引导结构114用以引导第一扫描光线L_{S1}以及第二扫描光线L_{S2}至样品S以分别产生第一二次光线L_{Se1}以及第二二次光线(未显示)。另外，第一扫描光线L_{S1}的波长不同于第二扫描光线(未显示)的波长。详细而言，样品S例如是包括绿色荧光染料Cy3以及红色荧光染料Cy5。由第一扫描光源120A发出的第一扫描光线L_{S1}为用以激发红色荧光染料Cy5的635纳米波长激光。另外，由第二扫描光源120B发出的第二扫描光线(未显示)为用以激发绿色荧光染料Cy3的520纳米波长激光。然而在一些实施例中，样品S亦可以包括其他颜色的荧光染料，且光学扫描系统100可以包括对应荧光染料激发波长的扫描光源，本发明并不以此为限。

[0071] 在本实施例中，由对焦光源112所发出的对焦光线L_F例如是780纳米波长激光，且对焦光线L_F用以作为动态聚焦以及伺服控制之用。具体而言，第一光学引导结构114包括物镜OL以及音圈马达VCM。对焦光线L_F以及至少一扫描光线L_S通过物镜OL，且对焦光线L_F以及至少一扫描光线L_S聚焦于同一焦点P。控制单元116例如是可以送出伺服信号至第一光学引导结构114的音圈马达VCM，且音圈马达VCM可以通过控制物镜OL的升降以调整物镜OL与芯片C的表面C1之间的距离，以使焦点P位于芯片C的表面C1上。当控制单元116控制第一光学引导结构114以使对焦光线L_F对焦于芯片C的表面C1上，第一扫描光线L_{S1}以及第二扫描光线(未显示)自然也会对焦于芯片C的表面C1上，以使第一扫描光线L_{S1}以及第二扫描光线(未显示)自然地对焦于样品S的表面上。举例而言，在一实施例中，第一光学导引结构114可以控制带有780纳米波长的对焦光线L_F、带有635纳米波长的第一扫描光线L_{S1}以及带有520纳米波长的第二扫描光线对焦于芯片C的表面C1上。此时，对焦光线L_F在芯片C的表面C1的光点大小约为0.944微米，第一扫描光线L_{S1}在芯片C的表面C1上的光点大小约为1.041微米，而第二扫描光线在芯片C的表面C1上的光点大小约为1.216微米。也就是说，这些光线在芯片C的表面C1上的光点大小皆在1微米左右。亦即，这些光线具有很好的共焦特性，且光学扫描系统100具有良好的光学解析度。

[0072] 在本实施例中，光学扫描系统100还包括第二光学引导结构150，配置于二次光线L_{Se}的传递路径上。举例来说，第二光学引导结构150包括聚焦透镜FL以及光纤OF。具体而言，对焦光线L_F以及至少一扫描光线L_S聚焦的焦点P为第一焦点P1，且第二光学引导结构150的聚焦透镜FL聚焦二次光线L_{Se}于第二焦点P2。另外，光接收元件130配置于二次光线

L_{Se}的传递路径上以接收二次光线L_{Se}。详细而言,光纤OF的一端位于第二焦点P2上以接收二次光线L_{Se}。光纤OF可以接收二次光线L_{Se}并将二次光线L_{Se}引导至光接收元件130,且光接收元件130可以接收二次光线L_{Se}并产生扫描电子信号Sig。此外,处理器140电性耦接于光接收元件130以处理扫描电子信号Sig。通过处理对应于样品S的扫描电子信号Sig,样品S的图像检测便得以实现。光学扫描系统100可以例如是用以检测位于样品S上的DNA,以呈现测量的DNA的强度,本发明并不以此为限。其他的物质,例如是mRNA、多肽、蛋白质、抗体以及组织等也可以通过上述的机构来扫描相应的微生物阵列(bio-microarrays)。在本实施例中,光纤OF的直径落在10微米至200微米的范围内,但本发明亦不以此为限。

[0073] 在本实施例中,第一焦点P1与第二焦点P2形成共轭焦点(Conjugate Focal Points)。也就是说,光学扫描系统100为动态聚焦式共轭焦光学扫描系统(Dynamic Focusing Confocal Optical Scanning System)。当二次光线L_{Se}聚焦于第二焦点P2上并进入光纤OF时,通过适当地选择光纤OF的直径,不位于二次光线L_{Se}的焦点上的杂散光不会进入光纤OF而被光接收元件130接收。因此,通过光学扫描系统100对样品S检测而获致的图像可以具有良好的信噪比(Signal to Noise Ratio,SNR)质量。另外,在一些实施例中,第二光学引导结构150也可以包括聚焦透镜FL以及针孔元件。聚焦透镜FL用以聚焦二次光线L_{Se}于第二焦点P2上。针孔元件具有针孔,且第二焦点P2位于针孔。针孔元件允许通过第二焦点P2的二次光线L_{Se}通过针孔。详细而言,在这些实施例中,通过适当地选择针孔的直径,不位于二次光线L_{Se}的焦点平面的杂散光也不会通过针孔且也不会被光接收元件130接收。

[0074] 在本实施例中,举例来说,光接收元件130包括光电倍增管(Photon Multiplex Tube,PMT)或雪崩式光电二极管(Avalanche Photo Diode,APD),或电藕荷组件(Charged Couple Device,CCD),而可以接收二次光线L_{Se}并产生扫描电子信号Sig。具体而言,光学扫描系统100还包括二色性元件DM4,位于光纤OF以及光接收元件130之间。举例来说,二色性元件DM4具有波长选择性。二色性元件DM4可以使一光线中具有带阻波长(Stop Band Wavelength)的一部分反射并使此光线中具有通带波长(Pass Band Wavelength)的其他部分穿透,其中光线的此部分具有特定的波长。在一些实施例中,二色性元件DM4可以使一光线的一部分穿透并使其他部分反射,其中光线的此部分具有特定的波长。在本实施例中,二次光线L_{Se}包括第一二次光线L_{Se1}以及第二二次光线(未显示),而二色性元件DM4用以使第一二次光线L_{Se1}以及第二二次光线分离以使其可以分别被光接收元件130接收。另外,处理器140可以例如是中央处理单元(Central Processing Unit,CPU),或是其他可程序化的微处理器(Microprocessor)、数码信号处理器(Digital Signal Processor,DSP)、可程序化控制器、特殊应用集成电路(Application Specific Integrated Circuits,ASIC)、可程序化逻辑装置(Programmable Logic Device,PLD)或其他类似装置,本发明并不以此为限。

[0075] 在本实施例中,光学扫描系统100还包括多个光学元件,这些光学元件包括分光片172、174、光准直元件182、184、186、反射器192、光学扩束元件BE1、BE2、二色性元件DM1、DM2、DM3、DM4以及滤光片F1、F2、F3、F4,配置于上述对焦光线L_F、扫描光线L_S或二次光线L_{Se}的传递路径上。具体而言,上述光学元件用以至少对上述对焦光线L_F、扫描光线L_S或二次光线L_{Se}的光学特性适当地调整。上述光学元件的类型以及数量并不以此为限。此外,

在本实施例中,光学扫描系统100例如还包括能量检测单元ED1、ED2,用以分别检测第一扫描光线L_S1以及第二扫描光线的能量。藉此,具有适当强度第一扫描光线L_S1以及第二扫描光线可以被提供至样品S以激发出二次光线L_Se。

[0076] 在本实施例中,由于光学扫描系统100的控制单元116用以控制第一光学引导结构114以保持对焦光线L_F以及至少一扫描光线L_S对焦至芯片C的表面C1上,因此光学扫描系统100可以在扫描过程中保持至少一扫描光线L_S对芯片C的表面C1持续对焦,以使至少一扫描光线L_S对焦于样品S上,从而实现快速且精准的光学检测。

[0077] 图2A显示图1实施例中样品位于玻璃载板上的示意图,且图2B显示对焦光束L_F以及扫描光束L_S沿着在图2A中A-A' 轨迹的侧视图。在本实施例中,光学扫描系统100还包括玻璃载板160(Glass Holder),配置于至少一光学扫描头110的上方或下方。玻璃载板160具有空腔部分162,且玻璃载板160用以承载芯片C(以及样品S)。具体而言,在芯片C上的样品S的位置对应于空腔部分162的位置,且芯片C的表面C1面对空腔部分162。在本实施例中,第一光学引导结构114用以引导对焦光线L_F对焦于玻璃载板160的上表面164且通过空腔部分162且引导对焦光线L_F以对焦于芯片C的表面C1上。另外,第一光学引导结构114用以引导至少一扫描光线L_S对焦并从玻璃载板160的上表面164移动至位于空腔部分162上方的芯片C的表面C1,且之后再对焦回位于空腔外部的玻璃载板160的上表面164。此外,由样品S发出的二次光线L_Se经由玻璃载板160而被光接收元件130接收。

[0078] 请继续参考图2B,具体而言,芯片C例如是用以承载以及放置样品S于玻璃载板160上。当样品S配置于玻璃载板160的空腔部分162的上方时,样品S配置于芯片C以及空腔部分162之间。在本实施例中,空腔部分162具有相对于芯片C的表面C1的玻璃载板空腔表面BS。表面C1与玻璃载板空腔表面BS具有一间隙以避免样品S与玻璃载板空腔表面BS接触,因而样品不会被破坏。空腔部分162的深度D,即玻璃载板空腔表面BS与芯片C的表面C1之间的距离落在3微米至15微米的范围内。较佳地,深度D例如是落在7微米至10微米的范围内。然而,在一些实施例中,深度D可以是其他值,本发明并不以此为限制。此外,当对焦光线L_F、扫描光线L_S以及二次光线L_Se通过空腔部分162时,玻璃载板空腔表面BS具有抗反射层AR以避免对焦光线L_F、扫描光线L_S以及二次光线L_Se被玻璃载板空腔表面BS所反射。

[0079] 在本实施例中,玻璃载板160为圆形载板(Circular Cartridge)。圆形载板适于转动以使芯片C以及样品S沿着垂直于对焦光线L_F以及至少一扫描光线L_S的传递路径的一路径移动,因此样品S可以被对焦光线L_F以及至少一扫描光线L_S扫描。具体而言,光学扫描系统100还包括主轴马达Mo(Spindle Motor,如图1所示),用以驱动玻璃载板160沿着旋转轴Ax(如图1所示)旋转。标记MM位于玻璃载板160(圆形载板)的上表面164上。当玻璃载板160旋转以使对焦光线L_F行进至标记MM,标记MM反射对焦光线L_F,且控制单元116(控制单元116的对焦光检测器)接收对焦光线L_F。接着,反光信号则被产生。当扫描光线L_S扫描玻璃载板160(圆形载板)时,对应于反光信号的位置可以当作每一个扫描圈的起始位置,且反光信号可以被用来当作圆形载板的扫描圈的一起始标记。在本实施例中,标记MM的宽度例如是10微米(micrometer, μm),标记MM的长度能够覆盖样品S的扫描区域。此外,标记MM由具有相对于对焦光线L_F具有高反射率的金属、半导体或绝缘体制作而成。在一些实施例中,多个标记位于玻璃载板160(圆形载板)的上表面164上,当玻璃载板160旋转以使对焦光线L_F行进至这些标记时,这些标记反射对焦光线L_F,且控制单元116接收由这些标记反射的

对焦光线L_F。此外,圆形载板一圈扫描的这些标记用作不同围绕的区域的多个起始标记的多个光反射信号。

[0080] 具体而言,将每一圈被玻璃载板160扫描所得的信号平均分配在360度内,便可以知道每一信号点的角度值。光学扫描头110例如是由步进马达带动沿着玻璃载板160的径向往外移动,使得对焦光线L_F以及扫描光线L_S的焦点也沿着玻璃载板160的径向往外移动。当每次对焦点移动一特定距离,一圈的多个信号点的测量便得以完成。藉此,便可以得到位于各个径向位置以及各角度上的多个信号点的测量结果。这些信号点的座标位置可以例如是通过座标转换而转换成(x,y)座标系统上的座标位置,使得这些信号点的测量结果可以加以利用或转换成样品S的图像。

[0081] 图3至图4显示本发明一些实施例中样品位于玻璃载板160上的示意图。请参照图3以及图4,详细而言,可以依据实际光学扫描以及检测需求,将带有样品S的一个或多个芯片C设置于玻璃载板160上。本发明并不对芯片C的数量以及芯片C的设置位置加以设限。图5A至图5C显示本发明一些实施例中玻璃载板能够放置具有条码标签的3个,4个以及6个芯片。请参照图5A至图5C,详细来说,条码标签BC位于芯片的表面(例如是芯片C的表面C1)。当圆形载板(玻璃载板160)旋转以使对焦光线L_F以及至少一扫描光线L_S行进至条码标签BC的条码,二次光线L_{Se}则因至少一扫描光线L_S扫描条码而产生,且被光接收元件130所接收以做为条码辨识之用。换言之,这些条码标签BC的这些条码可以直接通过这些扫描光源120而被读取。此外,在本发明一些相关的实施例中,通过金属盖板对这些芯片C紧压并使这些芯片C紧压于玻璃盖板160上,这些芯片C可以被简单地承载于金属盖板的槽中。另外,也可以通过设置张力弹簧或滑动卡榫提供芯片C紧压于玻璃载板160上的压力,本发明并不以此为限。

[0082] 图6显示进入光纤OF的二次光线的封闭能量比例对光纤OF的半径的作图。请参照图6,纵轴的“封闭能量的比例(Fraction of Enclosed Energy)”表示进入光纤OF后的二次光线L_{Se}的能量占进入光纤OF前的二次光线L_{Se}的能量的比例。横轴的“光纤半径(Radius of Optical Fiber)”表示光纤OF的半径,其单位为微米。在图6中,第一点Po1呈现当以直径105微米(半径52.5微米)的光纤OF接收二次光线L_{Se}时,其接收效率约72%。另外,第二点Po2呈现当以直径200微米(半径100微米)的光纤OF接收二次光线L_{Se}时,其接收效率可达100%。具体而言,光纤OF直径设计得越大则二次光线L_{Se}的接收效率越高,但收到的杂讯也越多,使得讯噪比受到影响。光纤OF直径设计得越小虽然可以减少杂讯,但也会使二次光线L_{Se}的接收效率降低,且光纤OF的对位较困难。在相关实施例中,光纤OF的直径较佳落在10微米至200微米的范围内。

[0083] 图7A至图7D显示对焦误差信号值S_{FE}在不同离焦距离ΔZ的作图以及对焦光线在控制单元116的对焦光检测器的不同光电检测区域上的信号分布。具体而言,控制单元116的对焦光检测器例如是包括四分割的光电检测区域,即光电检测区域602、604、606、608。光电检测区域602的信号值、光电检测区域604的信号值、光电检测区域606的信号值以及光电检测区域608的信号值分别定义为A、B、C以及D。另外,聚焦误差信号值S_{FE}定义为在图7A中的曲线S的线性区域LR,并满足以下方程式:

$$[0084] \quad S_{FE} = (A+C) - (B+D) \text{-----} (1)$$

[0085] 具体而言,当对焦光线L_F对焦于目标物上时,S_{FE}为0,如图7C所示。当对焦光线L_F

的焦点在目标物的前方时, S_{FE} 为小于0, 如图7B所示。当对焦光线 L_F 的焦点在目标物的后方时, S_{FE} 为大于0, 如图7D所示。在相关实施例中, 当光电检测区域602、604、606、608检测到对焦光线 L_F 离焦 (Out of Focus) 时, 控制单元116的对焦光检测器便会例如是通过传递伺服信号至物镜OL旁的音圈马达VCM以调整物镜OL与芯片C的表面C1的距离, 以使对焦光线 L_F 能够正确地对焦于目标物。

[0086] 图8A至图8D显示本发明的一些实施例的光学扫描系统扫描样品的示意图。请参照图8A至图8D, 在这些实施例中, 光学扫描系统700类似于图1实施例的光学扫描系统100。请参照图8B, 芯片C例如是圆盘式芯片, 且例如是圆盘式的生物微阵列芯片。光学扫描系统700还设计成可以直接对在圆盘式的生物微阵列芯片上的样品S进行光学扫描。光学扫描系统700可以以类似读取CD方式, 来对直接布植在2吋至12吋的玻璃、塑胶或硅晶圆的圆盘式的生物微阵列芯片进行大面积快速扫描, 并提供荧光所对应的扫描电子信号作为后端数据的判读。在这些实施例中, 圆盘式生物微阵列芯片可以当成单一反应区, 或者是利用生物相容之有机分隔板, 例如是聚乳酸 (Polylactic Acid) 或聚乙醇酸 (Polyglycolic Acid) 及其衍伸物, 分隔成各种不同的反应区, 如图8A所示, 本发明并不以此为限。另外, 也可以先将圆盘式的生物微阵列芯片分割成各种不同形状之小生物芯片, 如图8C所显示。当这些生物芯片进行生物反应以形成所需的芯片 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 后, 这些芯片 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 可以重新拼凑成圆盘状, 以利于光学扫描系统700进行一次性的扫描, 如图8D所示。或者是, 这些芯片 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 可以被承载于一载板中以进行分离检测, 本发明并不以此为限。

[0087] 图9显示本发明另一实施例的光学扫描系统800的架构示意图。请参照图9, 在本实施例中, 光学扫描系统800类似于图1实施例的光学扫描系统。光学扫描系统800与光学扫描系统100的差异如下所述。光学扫描系统800例如设计成可以直接对圆盘式芯片C上的样品 (未示出) 进行光学扫描, 而类似于光学扫描系统700。光学扫描系统800包括光学扫描单元800A以及光学扫描单元800B, 且光学扫描系统800的至少一光学扫描头包括在光学扫描单元800A中的第一光学扫描头810A以及在光学扫描单元800B中的第二光学扫描头810B。另外, 第一光学扫描头810A的对焦光线 L_F 对焦于芯片C的表面上的位置不同于第二光学扫描头810B的对焦光线 L_F 对焦于芯片C的表面上的位置。

[0088] 具体而言, 各光学扫描单元800A以及光学扫描单元800B包括一个光学扫描头, 且光学扫描系统800具有两个光学扫描头。此外, 各光学扫描单元800A以及光学扫描单元800B具有对焦光源以及扫描光源。在本实施例中, 光学扫描单元800A以及光学扫描单元800B的对焦光源以及扫描光源例如是同一个。更具体来说, 光学扫描单元800A例如是包括具有扫描功能以及对焦功能的光源820A。物镜OL1、光接收元件830A、包括对焦光检测器等其他光学构件的控制单元840A。光学扫描单元800B例如是包括具有扫描功能以及对焦功能的光源820B。物镜OL2、光接收元件830B、包括对焦光检测器等其他光学构件的控制单元840B。在本实施例中, 扫描光源820A发出的扫描光线 L_S 例如是635纳米波长的激光线, 且扫描光源820B发出的扫描光线 L_S 例如是520纳米波长的激光线。具体而言, 在本实施例中, 扫描光源820A发出的扫描光线 L_S 所激发的二次光线 (荧光) 不会与扫描光源820B发出的扫描光线 L_S 所激发的二次光线干扰。另外, 光学扫描系统800可以同时对于位于芯片C上的样品S的表面的不同位置或在圆形载板的表面进行多光源扫描, 以节省整体扫描时间。在本发明相关实施例中, 光学扫描系统800可以包括一个或多个光学扫描头, 且各光学扫描头可以包括一个

或多个对焦以及扫描光源,以实现不同波长的扫描光线的组合,本发明并不以此为限。

[0089] 虽然本发明已以实施例揭示如上,然其并非用以限定本发明,任何所属技术领域中技术人员,在不脱离本发明的精神和范围内,当可作些许的更改与润饰,故本发明的保护范围当视后附的申请专利范围所界定的为准。

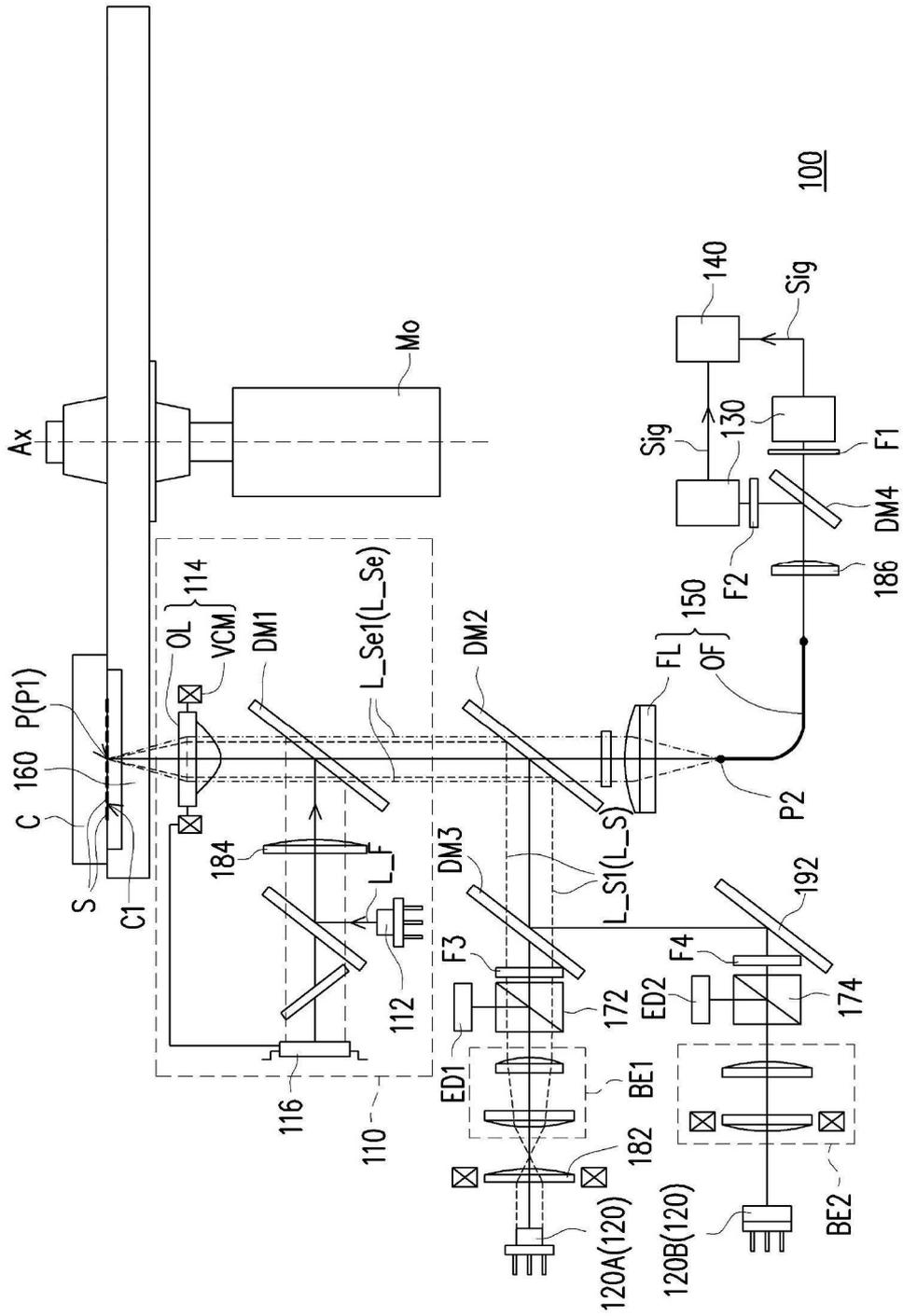


图1

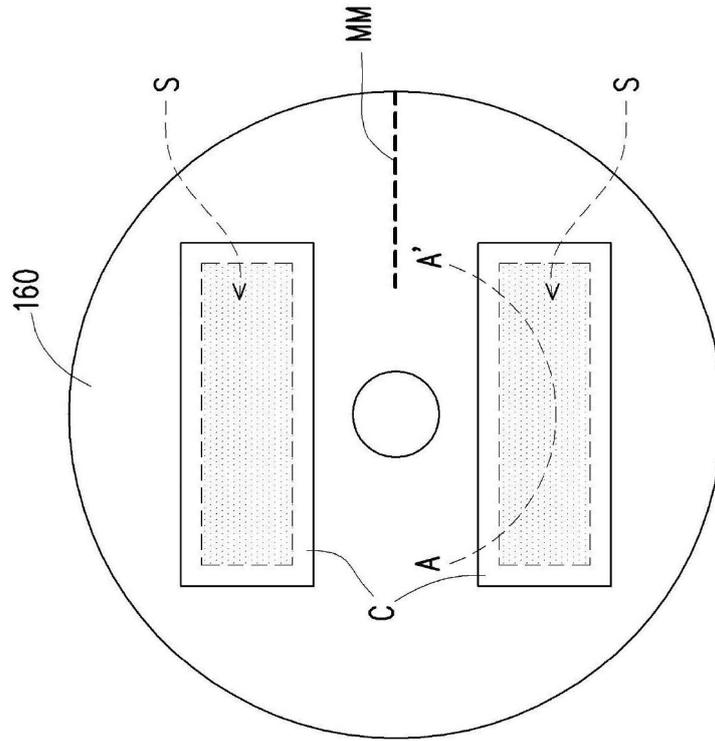


图2A

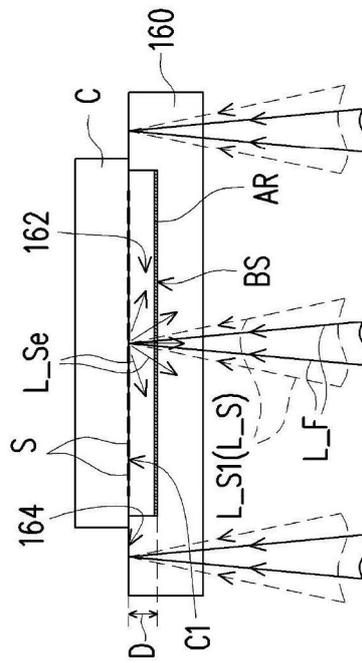


图2B

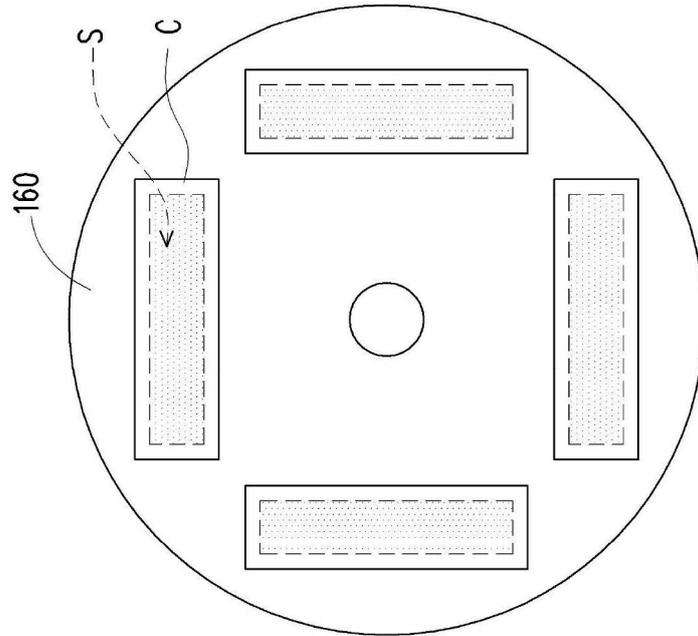


图3

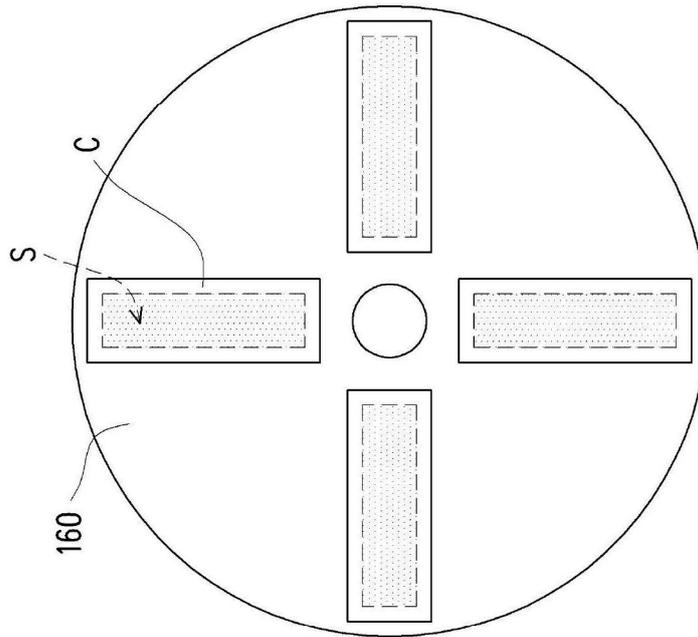


图4

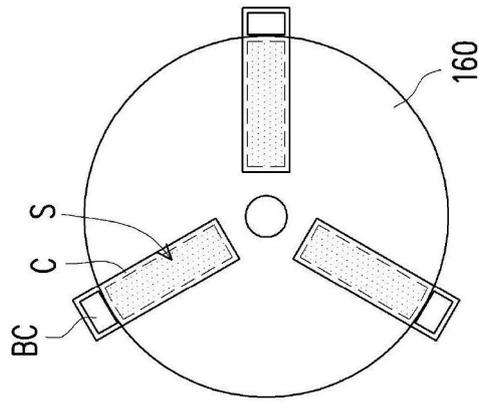


图5A

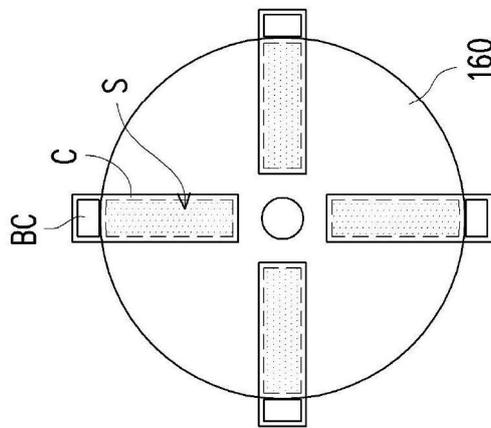


图5B

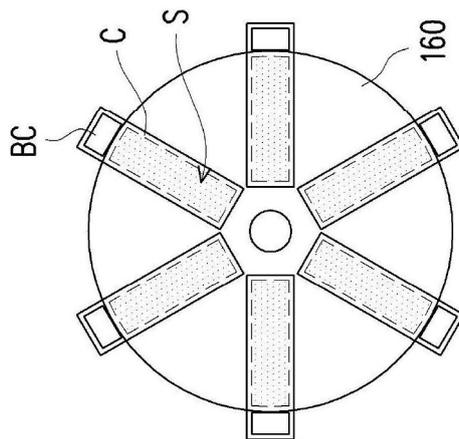


图5C

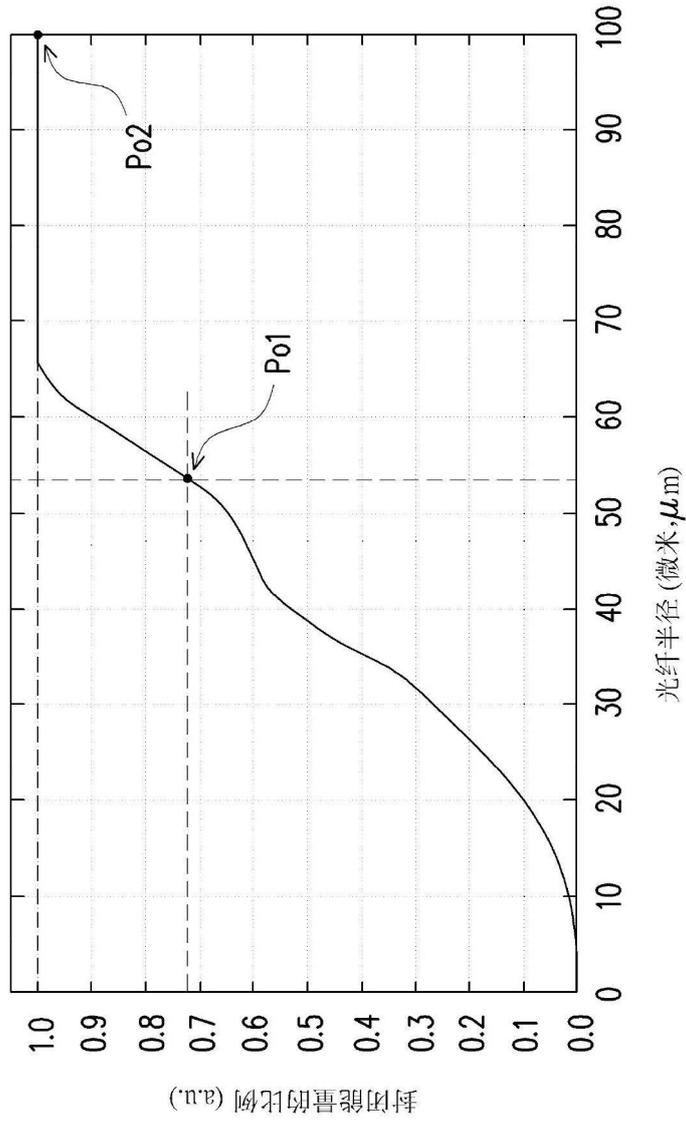


图6

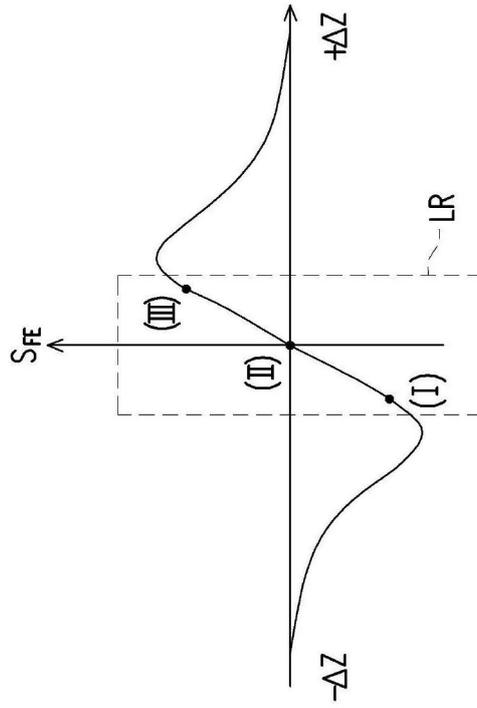


图7A

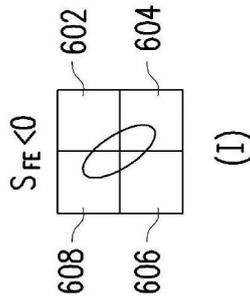


图7B

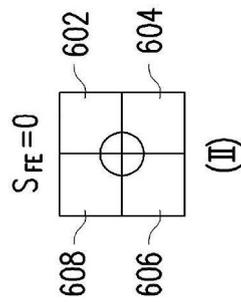


图7C

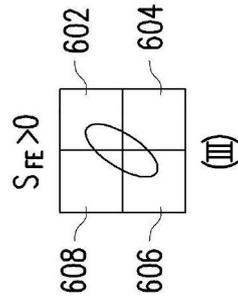


图7D

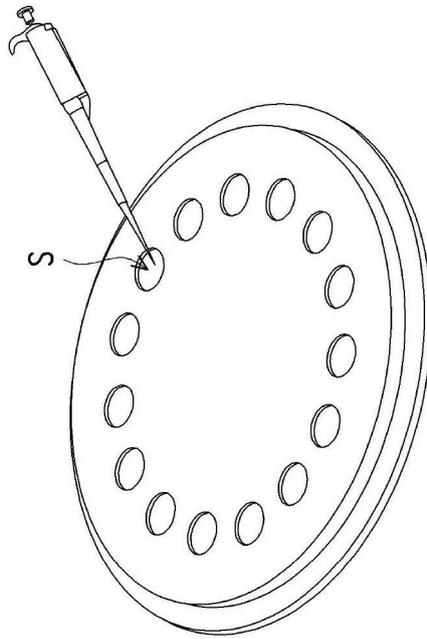


图8A

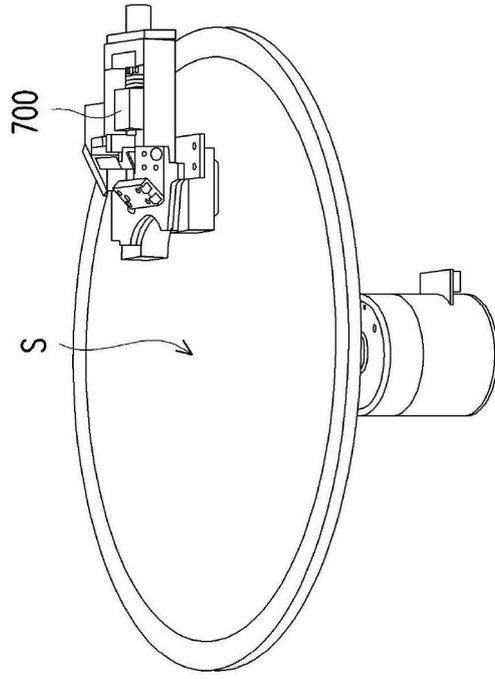


图8B

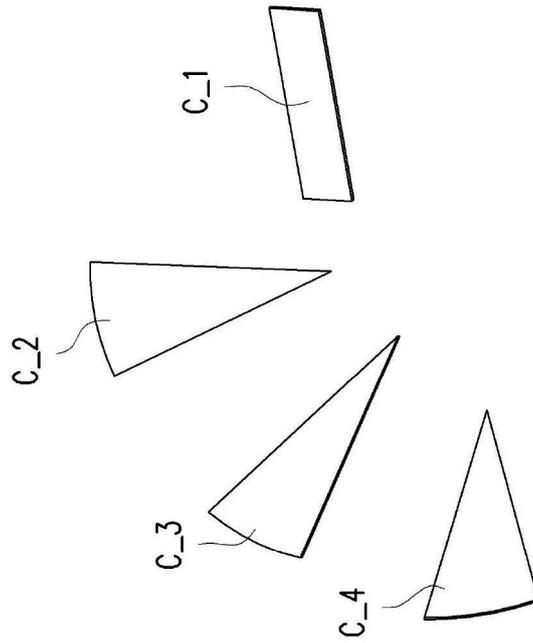


图8C

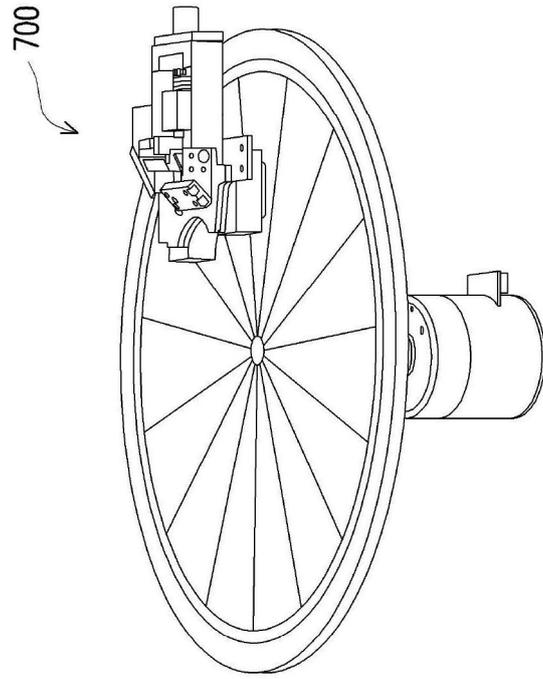


图8D

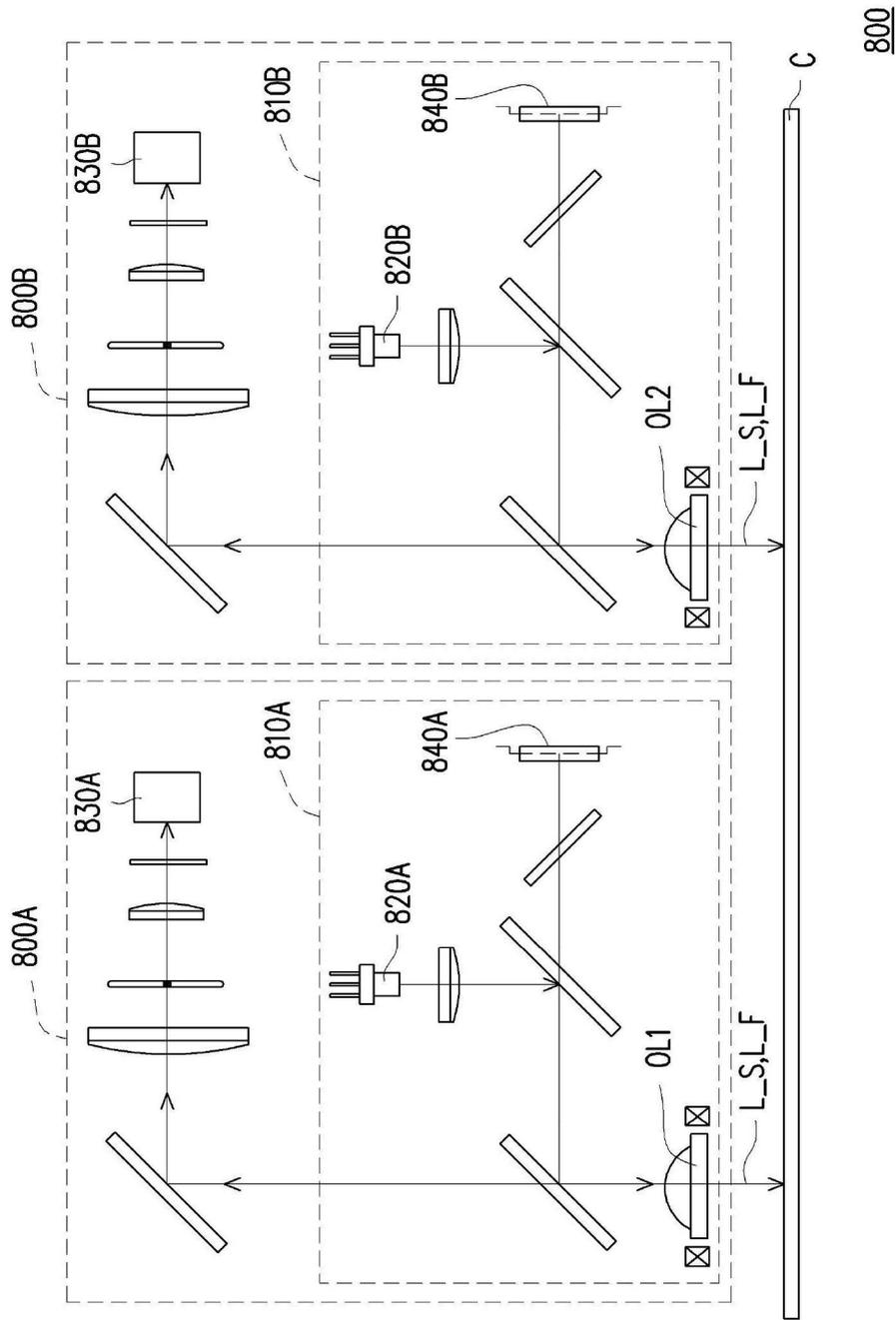


图9