成膜装置及成膜方法

技术领域

本公开涉及生物药物技术领域，特别涉及一种成膜装置及成膜方法。

背景技术

基于纳米孔（nanopore）的单分子基因测序被认为是基因检测领域的颠覆性技术。纳米孔测序技术由于其测序原理简单、无需对 DNA 分子进行修饰，可直接对单分子进行连续测序，因而在原理上具有独特优势。相比于第一和第二代基因测序技术，基于纳米孔的下一代基因测序技术，具有低成本、长读长（read length）、易集成、可便携等优势，已被广泛应用于各个领域。

当前基于生物纳米孔的测序技术被认为是众多纳米孔技术中最具有潜力和颠覆性的，并且已经被成功商业化。然而当前基于生物纳米孔的测序技术仍然面临诸多挑战，其中最大挑战之一便是来自于测序芯片的稳定性。为了保持生物纳米孔蛋白的稳定性，需要将孔蛋白嵌入到一层分子级厚度的承载膜。承载膜通常由双亲性分子自组装形成，而膜材料通常是磷脂分子或者嵌段聚合物。

发明内容

在本公开的一个方面，提供一种成膜装置，包括：

基底；

主体结构，设置在所述基底上，且所述主体结构具有凹槽；和

开口结构，设置在所述凹槽远离所述基底一侧的槽口内侧，所述开口结构的中空部分被配置为形成膜。

在一些实施例中，所述凹槽限定用于容纳极性介质溶液的容纳腔，所述膜为双亲性分子膜，所述开口结构的中空部分的横截面积小于所述容纳腔的横截面积。

在一些实施例中，所述主体结构包括：

第一主体层，设置在所述基底的表面；和

第二主体层，位于所述第一主体层远离所述基底的一侧，

其中，所述凹槽沿垂直于所述基底的方向贯通所述第二主体层和所述第一主体层，所述开口结构连接在所述凹槽贯穿所述第二主体层的部分上。

在一些实施例中，所述开口结构与所述第二主体层一体形成。

在一些实施例中，所述开口结构与所述主体结构一体形成。

在一些实施例中，所述开口结构包括：

凸缘，相对于所述槽口向内突出，

其中，所述凸缘的内边缘围成所述中空部分。

在一些实施例中，所述凸缘的内边缘位于同一平面。

在一些实施例中，所述凸缘的悬臂端具有倒角或倒圆。

在一些实施例中，所述凸缘的截面形状为 T 形或凸多边形。

在一些实施例中，所述凸缘的悬臂端在垂直于所述基底的方向的厚度等于或小于所述凸缘的根部在垂直于所述基底的方向的厚度。

在一些实施例中，所述凸缘在垂直于所述基底的方向的厚度从根部到悬臂端逐渐减小。

在一些实施例中，所述凸缘具有沿垂直于所述基底的方向在所述凸缘表面凸起或凹入的至少一个局部结构。

在一些实施例中，所述至少一个局部结构至少位于所述凸缘远离所述基底的一侧。

在一些实施例中，所述凸缘的内边缘具有向内突出的多个凸起。

在一些实施例中，所述中空部分的横截面的形状为圆形或凸多边形，所述容纳腔的横截面的形状为圆形或凸多边形。

在一些实施例中，所述容纳腔的纵截面的形状为矩形、梯形、曲边梯形或鼓形。

在一些实施例中，所述成膜装置还包括：

第一电极，设置在所述容纳腔外；和

第二电极，设置在所述容纳腔内。

在一些实施例中，所述基底包括：

衬底；和

至少一个钝化层，设置在所述衬底和所述主体结构之间，

其中，所述第二电极暴露在所述凹槽的底部，且位于所述衬底与所述至少一个钝化层之间，或在所述至少一个钝化层远离所述衬底的一侧，或在所述至少一个钝化层为多个钝化层时位于相邻的钝化层之间。

在一些实施例中，所述主体结构包括多个凹槽，所述多个凹槽在所述主体结构以矩形阵列排列、以平行四边形阵列排列、以蜂窝状阵列排列或无规则排列。

在一些实施例中，所述开口结构具有多个中空部分。

在一些实施例中，所述成膜装置还包括：

密封盖板，被配置为与所述主体结构进行组装。

在一些实施例中，所述成膜装置还包括：

密封盖板，被配置为与所述主体结构进行组装；

双亲性分子膜，形成在所述开口结构的中空部分；

第一极性介质溶液，容纳在所述容纳腔内，和

第二极性介质溶液，容纳在所述容纳腔外，并位于所述主体结构、所述开口结构和所述双亲性分子膜之上。

在一些实施例中，所述双亲性分子膜是脂质单层、脂质双层或高分子聚合物膜。

在一些实施例中，所述成膜装置还包括：

膜通道，嵌入在所述双亲性分子膜中。

在本公开的一个方面，提供一种成膜方法，包括：

提供前述的成膜装置，并在主体结构的上侧组装密封盖板，以所述密封盖板和所述主体结构之间形成流道；

向所述流道通入第一极性介质溶液，以使所述第一极性介质溶液从开口结构的中空部分流入并填充所述主体结构的凹槽；

去除所述开口结构与所述密封盖板之间的第一极性介质溶液，并使非极性介质溶液和第二极性介质溶液覆盖所述开口结构，

其中，所述非极性介质溶液和所述第二极性介质溶液中的至少一种含有双亲性分子，以便在所述中空部分形成双亲性分子膜。

在一些实施例中，去除所述开口结构与所述密封盖板之间的第一极性介质溶液的步骤包括：

向所述流道通入气体介质，通过所述气体介质去除所述主体结构和所述开口结构与所述密封盖板之间的第一极性介质溶液。

在一些实施例中，使非极性介质溶液和第二极性介质溶液覆盖所述开口结构的步骤包括：

向所述流道通入所述非极性介质溶液，以使所述非极性介质溶液覆盖所述开口结构；

向所述流道通入所述第二极性介质溶液，以使所述第二极性介质溶液覆盖所述开口结构。

在一些实施例中，使非极性介质溶液和第二极性介质溶液覆盖所述开口结构的步骤包括：

去掉所述密封盖板；

在所述主体结构和开口结构上涂敷所述非极性介质溶液，并使所述非极性介质溶液覆盖所述开口结构；

在所述主体结构的上侧组装所述密封盖板，以所述密封盖板和所述主体结构之间形成流道；

向所述流道通入所述第二极性介质溶液，以使所述第二极性介质溶液覆盖所述开口结构。

在一些实施例中，去除所述开口结构与所述密封盖板之间的第一极性介质溶液，并使非极性介质溶液和第二极性介质溶液覆盖所述开口结构的步骤包括：

向所述流道通入所述非极性介质溶液，通过所述非极性介质溶液去除所述主体结构和所述开口结构与所述密封盖板之间的第一极性介质溶液，并实现所述非极性介质溶液对所述开口结构的覆盖；

向所述流道通入所述第二极性介质溶液，以使所述第二极性介质溶液覆盖所述开口结构。

在一些实施例中，所述成膜方法还包括：

将膜通道嵌入所述双亲性分子膜中。

附图说明

构成说明书的一部分的附图描述了本公开的实施例，并且连同说明书一起用于解释本公开的原理。

参照附图，根据下面的详细描述，可以更加清楚地理解本公开，其中：

图 1 是本公开成膜装置的一些实施例的局部剖切的立体结构示意图；

图 2-图 5 分别是本公开成膜装置的一些实施例的纵截面的结构示意图；

图 6A 是本公开成膜装置的一些实施例组装了密封盖板的结构示意图；

图 6B 是本公开成膜装置的一些实施例包含密封盖板、第一极性介质溶液、嵌有膜通道的双亲性分子膜、第二极性介质溶液的结构示意图；

图 7 是本公开成膜装置的一些实施例的凹槽内部电极设置的的结构示意图；

图 8 的(a)-(g)分别是本公开成膜装置的一些实施例的中空部分和容纳腔的横截面形状示意图；

图 9 的(a)-(i)分别是本公开成膜装置的一些实施例的开口结构的凸缘的形状示意图；

图 10 的(a)-(d)分别是本公开成膜装置的一些实施例的容纳腔的纵截面的形状示意图；

图 11 的(a)-(c)分别是本公开成膜装置的一些实施例中多个凹槽在主体结构上的排列示意图；

图 12 的(a)-(c)分别是本公开成膜装置的一些实施例的开口结构具有多个中空部分的结构示意图；

图 13A 是本公开成膜方法的一些实施例的流程示意图；

图 13B 是本公开成膜方法的另一些实施例的流程示意图；

图 14-图 17 分别是本公开成膜方法的一些实施例的一系列步骤下成膜装置的局部截面示意图；

图 18 是本公开成膜装置的实施例一的扫描电子显微镜表征图；

图 19 是本公开成膜装置的实施例二的扫描电子显微镜表征图；

图 20 是本公开成膜装置的实施例三的局部剖切状态的扫描电子显微镜表征图；

图 21 是本公开成膜装置的实施例四的局部剖切状态的扫描电子显微镜表征图；

图 22 是本公开成膜方法的实施例一的膜阵列在俯视角度下和剖面的荧光共聚焦显微镜表征图；

图 23 是本公开成膜方法的实施例二的膜阵列荧光显微镜表征图；

图 24 和 25 分别是本公开成膜装置实施例在成膜后的不同通道在被施加三角波电压时监测到的跨膜电流曲线图；

图 26 是本公开成膜装置实施例在成膜后被施加三角波电压时监测到的跨膜电流曲线图；

图 27 是本公开成膜装置实施例在成膜过程中多个通道的电容值随时间变化的曲线图；

图 28 是应用本公开成膜装置实施例形成的承载膜通过电学方法检测单分子时的检测电流信号示意图；

图 29 的(a)和(b)分别是相关技术成膜装置和本公开成膜装置实施例的尺寸标注示意图。

应当明白，附图中所示出的各个部分的尺寸并不是按照实际的比例关系绘制的。此外，相同或类似的参考标号表示相同或类似的构件。

具体实施方式

现在将参照附图来详细描述本公开的各种示例性实施例。对示例性实施例的描述仅仅是说明性的，决不作为对本公开及其应用或使用的任何限制。本公开可以以许多不同的形式实现，不限

于这里所述的实施例。提供这些实施例是为了使本公开透彻且完整，并且向本领域技术人员充分表达本公开的范围。应注意到：除非另外具体说明，否则在这些实施例中阐述的部件和步骤的相对布置、材料的组分、数字表达式和数值应被解释为仅仅是示例性的，而不是作为限制。

本公开中使用的“第一”、“第二”以及类似的词语并不表示任何顺序、数量或者重要性，而只是用来区分不同的部分。“包括”或者“包含”等类似的词语意指在该词前的要素涵盖在该词后列举的要素，并不排除也涵盖其他要素的可能。“上”、“下”、“左”、“右”等仅用于表示相对位置关系，当被描述对象的绝对位置改变后，则该相对位置关系也可能相应地改变。

在本公开中，当描述到特定器件位于第一器件和第二器件之间时，在该特定器件与第一器件或第二器件之间可以存在居间器件，也可以不存在居间器件。当描述到特定器件连接其它器件时，该特定器件可以与所述其它器件直接连接而不具有居间器件，也可以不与所述其它器件直接连接而具有居间器件。

本公开使用的所有术语（包括技术术语或者科学术语）与本公开所属领域的普通技术人员理解的含义相同，除非另外特别定义。还应当理解，在诸如通用字典中定义的术语应当被解释为具有与它们在相关技术的上下文中的含义相一致的含义，而不应用理想化或极度形式化的意义来解释，除非这里明确地这样定义。

对于相关领域普通技术人员已知的技术、方法和设备可能不作详细讨论，但在适当情况下，所述技术、方法和设备应当被视为说明书的一部分。

发明人经研究发现：在测序芯片中，承载膜由微孔结构进行支撑，支撑结构的形状以及开口直径将直接影响膜的稳定性。而膜的稳定性直接影响孔蛋白的稳定性，成膜率直接决定了单纳米孔的数量。因此，成膜装置及其成膜的方法和效率，将最终影响整个测序系统的数据产出以及数据质量。

在一些相关技术中，测序芯片含有凹槽结构，凹槽底部为芯片电极。该测序芯片的成膜流程包括：通过疏水层全覆盖凹槽整体的表面；通入极性介质溶液，利用芯片电极的亲水性将疏水层排斥到凹槽侧壁，以使芯片电极与极性介质溶液电连接；排空凹槽以外的极性介质溶液；依序通入用于形成膜的双亲性分子和极性介质溶液，从而在凹槽的槽口形成一个由单分子/双分子层双亲性分子构成的承载膜。

经研究，这些相关技术存在以下缺点：

1、芯片阵列的成膜率较低，且成膜后承载膜的稳定性较差；

2、基于工艺要求，需要先对芯片主题进行疏水性涂料的预处理，导致芯片加工过程更加复杂；

3、成膜面积较大，形成较高的膜电容，导致更高的电噪声，且更容易嵌入多个纳米孔蛋白；

4、凹槽内可容纳的电化学溶液体积较小，检测寿命较短。

有鉴于此，本公开提供一种成膜装置及成膜方法的实施例，能够提高成膜后承载膜的稳定性。

图 **1** 是本公开成膜装置的一些实施例的局部剖切的立体结构示意图。图 **2**-图 **5** 分别是本公开成膜装置的一些实施例的纵截面的结构示意图。参考图 **1**-图 **5**，在一些实施例中，成膜装置包括：

基底 10、主体结构 20 和开口结构 30。主体结构 20 设置在所述基底 10 上，且所述主体结构 20 具有凹槽。开口结构 30 设置在所述凹槽远离所述基底 10 一侧的槽口内侧，所述开口结构 30 的中空部分 32 被配置为形成膜 80。

在一些实施例中，凹槽限定用于容纳极性介质溶液的容纳腔 21，且所述开口结构 30 的中空部分 32 的横截面积小于所述容纳腔 21 的横截面积，该膜 80 为双亲性分子膜。

在使用本实施例的成膜装置形成由双亲性分子构成的承载膜（即双亲性分子膜）时，由于承载膜的形成是一个自组装动态稳定的过程，最终稳定后的承载膜的形状和尺寸由开口结构的中空部分的形状和尺寸决定。通过横截面积较小的开口结构的中空部分，可有效地减小形成的承载膜面积，从而提升承载膜的稳定性，进而提升整体芯片的机械稳定性。另外，通过减小承载膜的面积可有效地降低承载膜的膜电容，从而降低体系电噪声。通过横截面积相对较大的容纳腔，可提升容纳腔内电化学溶液的容量，提升装置的检测寿命。

本公开成膜装置实施例可应用于例如基因测序、蛋白质测序、生物分子检测等体外诊断检测的医疗器械领域，例如通过形成的承载膜嵌入纳米孔蛋白，以进行核酸分子的检测。本公开成膜装置实施例还可应用于例如 MEMS 传感器、生物传感器等高端制造或半导体领域，或者应用于生命科学研究、脑/神经科学研究等科学研究领域。

在图 1 中，容纳腔 21 可以容纳液态的极性介质溶液。极性介质溶液可以从主体结构 20 上经开口结构 30 流入容纳腔 21。极性介质溶液可以为电化学溶液，例如氯化钾的水溶液或铁氰化钾/亚铁氰化钾等溶液。主体结构 20 的材料可以为非导电性质的光刻胶或其他非导电材料等，主体结构 20 的材料也可以包括半导体材料或导电材料，并在其表面形成非导电的钝化层。

基底 10 可以为单层或多层结构。主体结构 20 可以为单层或多层结构。开口结构 30 可以与主体结构 20 的整体或一部分一体形成，也可以与主体结构 20 分别形成，并与主体结构 20 连接。基底 10 可以对成膜装置的其他部分提供支持作用和形成表面。对于包含多个凹槽的主体结构 20 来说，基底 10 和主体结构 20 可选择能够实现电绝缘的材料来实现相邻电极之间的电绝缘。

参考图 2，在一些实施例中，主体结构 20 为单层结构，开口结构 30 连接在主体结构 20 的凹槽的槽口内侧。开口结构 30 可以在主体结构形成后形成。例如，主体结构 20 可通过一次光刻形成。

参考图 3，在一些实施例中，主体结构 20 包括：第一主体层 22 和第二主体层 23。第一主体层 22 设置在所述基底 10 的表面。第二主体层 23 位于所述第一主体层 22 远离所述基底 10 的一侧。所述凹槽沿垂直于所述基底 10 的方向贯通所述第二主体层 23 和所述第一主体层 22，所述开口结构 30 连接在所述凹槽贯穿所述第二主体层 23 的部分上。

第一主体层 22 可以为单层结构，也可以为多层结构。开口结构 30 可以与第二主体层 23 一体形成，以简化工序。第一主体层 22 和第二主体层 23 可通过多次光刻或者键合的方式堆叠形成。第一主体层 22 和第二主体层 23 可采用同种材料，也可以采用不同种材料。主体结构的各层可以采用的材料包括但不限于：硅基材料、光刻胶等。例如堆叠而成的主体结构 20 的第一主体层 22 采用硅基材料，第二主体层 23 采用光敏环氧树脂类光刻胶。

参考图 4，在一些实施例中，主体结构 20 为单层结构，开口结构 30 与主体结构 20 一体形成，以简化工序。主体结构 20 与开口结构 30 可采用相同材料形成，也可以采用不同材料形成。

参考图 5，在一些实施例中，在主体结构 20 远离所述基底 10 的一侧还可设置一层或多层的层结构 40，用于实现设定的功能，例如电极层等。

在图 2 中，开口结构 30 可包括：相对于槽口向内突出的凸缘 31。该凸缘 31 的内边缘围成所述中空部分 32。中空部分 32 可用于形成双亲性分子膜，以允许插入膜通道。膜通道可以是纳米孔，也可以是天然存在的孔、衍生自天然存在的孔的突变孔或合成孔。孔可以是均低聚的（衍生自相同的单体）；也可以是异低聚的（其中至少一种单体与其它单体不同）。

参考图 1-图 5，在一些实施例中，凸缘 31 的内边缘位于同一平面，以便于加工，且有助于形成更加稳定的承载膜。在另一些实施例中，凸缘 31 的内边缘也可以不位于同一平面。

图 6A 是本公开成膜装置的一些实施例组装了密封盖板的结构示意图。参考图 6A，在一些实施例中，成膜装置还包括：设置在容纳腔 21 外的第一电极 51 和设置在容纳腔 21 内的第二电极 52。第一电极 51 可以由沉积在主体结构 20 远离所述基底 10 一侧的表面上的导电层实现。第二电极 52 可以设置在容纳腔 21 的底部，也可以设置在容纳腔 21 的侧壁，或悬浮在容纳腔 21 内，第二电极 52 也可以镶嵌在主体结构所包括的多个主体层之间。

第一电极 51 和第二电极 52 分别与容纳腔 21 外部和内部的水溶液电连接，从而可以通过电路与第一电极 51 和第二电极 52 的连接来测量跨越双亲性分子膜的电信号。电路可以采用检测跨越两性分子层的电信号的常规电路相同的结构。

第一电极 51 和第二电极 52 为与水溶液接触的电化学电极，能够测量较低的电流，并相对于水溶液具有稳定性。第一电极 51 可采用材料包括但不限于：银/氯化银。第二电极 52 可采用的材料包括但不限于：银/氯化银，金、铂、钯等贵金属，或者石墨烯或氮化钛等导体或半导体材料等。第一电极 51 和第二电极 52 采用的材料可以相同，也可以不同。第一电极 51 和第二电极 52 也可以为多种材料堆叠或混合形成的复合电极。在第一电极 51 和第二电极 52 的表面可以选择覆盖或者不覆盖导电聚合物、水凝胶等物质。

在另一些实施例中，成膜装置可以不包含电极，相应地，可采用其他方式例如光学信号检测的方式实现 DNA 测序、蛋白质分析、单细胞分析或药物筛选等应用。

为了便于形成双亲性分子膜，参考图 6A，在一些实施例中，成膜装置还包括密封盖板 60。在成膜装置中，密封盖板 60 是可拆卸的。密封盖板 60 能够与所述主体结构 20 进行组装，以限定出位于主体结构 20 上方的流道，该流道可与密封盖板 60 上开设的入口和出口（图中未示出）连通。操作者可以在形成双亲性分子膜的过程中通过入口向流道内通入气体介质、极性介质溶液或非极性介质溶液。

图 6B 是本公开成膜装置的一些实施例包含密封盖板、第一极性介质溶液、嵌有膜通道的双亲性分子膜、第二极性介质溶液的结构示意图。参考图 6B，在一些实施例中，成膜装置还包括：密封盖板 60、双亲性分子膜 80、第一极性介质溶液 M1 和第二极性介质溶液 M4。密封盖板 60 被配置为与所述主体结构 20 进行组装，以限定出位于主体结构 20 上方的流道，该流道可与密封

盖板 60 上开设的入口和出口（图中未示出）连通。

双亲性分子膜 80 形成在所述开口结构 30 的中空部分 32。第一极性介质溶液 M1 容纳在所述容纳腔 21 内，第二极性介质溶液 M4 容纳在所述容纳腔 21 外，并位于所述主体结构 20、所述开口结构 30 和所述双亲性分子膜 80 之上。

双亲性分子膜 80 可形成在中空部分 32 内，但不限于中空部分 32，也可以延伸到凸缘 31 的上侧和/或下侧。双亲性分子膜 80 可以位于第一极性介质溶液 M1 和第二极性介质溶液 M4 之间的界面上，在双亲性分子膜 80 所在层中可存留部分非极性介质溶剂 M3。双亲性分子膜 80 可以直接附着在凸缘 31 上，也可以通过非极性溶液 M3 在凸缘 31 上的附着来实现自身在中空部分 32 的保持。

在本实施例中，第一极性介质溶液 M1 与第二极性介质溶液 M4 可以为同种或不同种液体，通常为导电的盐溶液，例如氯化钾的水溶液，或者铁氰化钾/亚铁氰化钾等溶液。所述双亲性分子膜 80 可以为脂质单层（例如磷脂单分子层）、脂质双层（例如磷脂双分子层）或高分子聚合物膜（例如 di-block、tri-block）。

参考图 6B，在一些实施例中，所述双亲性分子膜中插入有膜通道。可选地，所述膜通道例如是纳米孔蛋白。纳米孔蛋白是指能够形成跨膜蛋白孔的蛋白，跨膜蛋白孔通常由多个（例如 6 个、7 个或 8 个）重复的亚基形成，这些亚基一般围绕一个中心轴并且提供允许离子从其中流过的通道。跨膜蛋白孔允许离子顺着施加的电势从膜的一侧流到另一侧。

在一些实施例中，所述纳米孔蛋白选自 hemolysin，MspA，Frac，ClyA，PA63，CsgG，GspD，XcpQ，Wza，SP1，Phi29 connector，SPP1 connector，T3 connector，T4 connector，T7 connector，钾离子离子通道蛋白，钠离子离子通道蛋白和钙离子离子通道蛋白。

膜通道可以是纳米孔，也可以是天然存在的孔、衍生自天然存在的孔的突变孔或合成孔。孔可以是均低聚的（衍生自相同的单体）；也可以是异低聚的（其中至少一种单体与其它单体不同）。

图 7 是本公开成膜装置的一些实施例的凹槽内部电极设置的结构示意图。参考图 7，在一些实施例中，基底 10 包括：衬底 11 和至少一个钝化层（例如钝化层 12 和 13）。至少一个钝化层设置在所述衬底 11 和所述主体结构 20 之间。第二电极 52 暴露在所述凹槽的底部，以便与容纳腔 21 内的水溶液接触。

第二电极 52 可以位于所述衬底 11 与所述至少一个钝化层之间，也可以位于至少一个钝化层远离所述衬底 11 的一侧。对于至少一个钝化层为多个钝化层的情况，例如图 7 所示的两个钝化层 12 和 13，第二电极 52 可以位于相邻的钝化层 12 和 13 之间。

衬底 11 可以为硅基衬底、玻璃衬底、碳基衬底、集成电路晶圆、印刷电路板、柔性电路板等。钝化层的材料可以为二氧化硅、氮化硅等常规硅基钝化材料，也可以为薄层的光刻胶，例如环氧树脂光刻胶或聚酰亚胺薄膜等，还可以为印刷电路板钝化常用的绝缘漆，例如丙烯酸树脂等。

图 8 的(a)-(g)分别是本公开成膜装置的一些实施例的中空部分和容纳腔的横截面形状示意图。参考图 8，中空部分 32 的横截面在基底上的正投影位于容纳腔的横截面之内。中空部分 32 的横截面和容纳腔的横截面的形状可以相同，也可以不同，其中，中空部分 32 的横截面的形状可以

为圆形或凸多边形，容纳腔 21 的横截面的形状可以为圆形或凸多边形。凸多边形可以为三角形、矩形、正方形、六边形、八边形等。横截面呈圆形或凸多边形的中空部分更容易形成稳定的承载膜。横截面呈圆形或凸多边形的容纳腔可容纳较大体积的水溶液。

在图 8 的(a)-(c)中，容纳腔 21 的横截面的形状均为圆形，而图 8 的(d)和(e)中，容纳腔 21 的横截面的形状均为正方形。在图 8 的(a)和(d)中，中空部分 32 的横截面的形状均为圆形，而图 8 的(b)、(c)和(e)中，中空部分 32 的横截面则分别为矩形和三角形。

为了提高中空部分 32 对承载膜的附着作用，参考图 8 的(f)和(g)，在一些实施例中，凸缘 31 的内边缘具有向内突出的多个凸起。多个凸起形成的凹凸状的边缘微结构能够形成稳定性更高的承载膜。

图 9 的(a)-(i)分别是本公开成膜装置的一些实施例的开口结构的凸缘的形状示意图。参考图 9，在一些实施例中，凸缘 31 的截面形状可以为 T 形或凸多边形。在图 9 的(c)中，截面形状呈 T 形的凸缘 31 的悬臂端在垂直于所述基底 10 的方向的厚度等于或小于所述凸缘 31 的根部在垂直于所述基底 10 的方向的厚度，这种结构的开口结构更加可靠，且能够形成稳定性更高的承载膜。

在图 9 的(a)中，凸缘 31 的截面形状为三角形。凸缘 31 在垂直于所述基底 10 的方向的厚度从根部到悬臂端逐渐减小。这种渐变式锐角边缘的凸缘 21 可提升承载膜的组装应力，提升承载膜的稳定性。

在图 9 的(b)中，凸缘 31 的截面形状呈矩形。在图 9 的(d)中，凸缘 31 的截面形状呈凸五边形，相当于凸缘 31 的根部呈矩形，悬臂端呈三角形。在图 9 的(g)-(h)中，凸缘 31 的截面形状呈凸四边形，悬臂端的内边缘的位置可以与凸缘 31 的最高位置或最低位置平齐。

增加凸缘 31 的比表面积可更容易实现非极性介质溶液的附着，提高形成的承载膜的稳定性，参考图 9 的(i)，凸缘 31 的悬臂端还可以具有倒角或倒圆。又参考图 9 的(e)和(f)，在一些实施例中，凸缘 31 具有沿垂直于所述基底 10 的方向在所述凸缘 31 表面凸起或凹入的至少一个局部结构。这里的局部结构可以是离散的或连续的凸起或凹陷的微结构。在图 9 的(f)中，至少一个局部结构至少位于所述凸缘 31 远离所述基底 10 的一侧。承载膜可以不限于形成在中空部分，也可以形成在凸缘 31 的上侧表面或下侧表面，局部的微结构有助于承载膜在凸缘 31 表面上的保持。

图 10 的(a)-(d)分别是本公开成膜装置的一些实施例的容纳腔的纵截面的形状示意图。参考图 10，在一些实施例中，容纳腔 21 的纵截面的形状为矩形、梯形、曲边梯形或鼓形。形成容纳腔 21 的凹槽的侧壁可以为垂直结构，也可以为斜面或曲面结构，或者曲面、斜面和垂直结构的任意组合。

在图 10 的(a)和(d)中，容纳腔 21 的纵截面形状均为矩形，不同的是图 10 的(d)实现了更大尺寸的矩形，从而形成更大体积的容纳腔，有利于提高成膜装置的检测寿命。在图 10 的(b)和(c)中，容纳腔 21 的纵截面形状分别为梯形和曲边梯形。

图 11 的(a)-(c)分别是本公开成膜装置的一些实施例中多个凹槽在主体结构上的排列示意图。参考图 11，在一些实施例中，主体结构 20 可包括多个凹槽。以俯视视角来看，多个凹槽在所述主体结构 20 上可以以多种形式进行排列，例如以矩形阵列排列、以平行四边形阵列排列、以蜂

窝状阵列排列或无规则排列。例如在图 11 的(a)中，多个凹槽以矩形阵列排列，其中各个凹槽以基本相同的行间距，基本相同的列间距进行排布。在图 11 的(b)中，多个凹槽以蜂窝状阵列排列。在图 11 的(c)中，多个凹槽无规则排列。

图 12 的(a)-(c)分别是本公开成膜装置的一些实施例的开口结构具有多个中空部分的结构示意图。参考图 12，在一些实施例中，开口结构 30 具有多个中空部分 32。这种开口结构 30 不包括凸缘 31，而是在实体的开口结构上开设多个通孔作为多个中空部分 32。多个中空部分 32 可分别形成更小尺寸的承载膜。根据应用需要，开口结构 30 中的一个或多个中空部分 32 中形成的承载膜可以嵌入膜通道，例如纳米孔蛋白等。

在图 12 的(a)和(c)中，开口结构 30 具有数量较多的中空部分 32，而图 12 的(b)中，开口结构 30 具有数量较少的中空部分 32。多个中空部分 32 可以等间距或不等间距布置。每个中空部分 32 的横截面形状可以为圆形或凸多边形。

基于本公开上述成膜装置的各实施例，本公开还提供了对应的成膜方法。图 13A 为本公开成膜方法的一些实施例的流程示意图。参考图 13A，在一些实施例中，成膜方法包括：步骤 S10 到步骤 S30。

在步骤 S10 中，提供前述成膜装置的任一实施例，并在主体结构 20 的上侧组装密封盖板 60，以所述密封盖板 60 和所述主体结构 20 之间形成流道。

在步骤 S20 中，向所述流道通入第一极性介质溶液 M1，以使所述第一极性介质溶液 M1 从开口结构 30 的中空部分 32 流入并填充所述主体结构 20 的凹槽。

在步骤 S30 中，去除所述开口结构 30 与所述密封盖板 60 之间的第一极性介质溶液 M1，并使非极性介质溶液 M3 和第二极性介质溶液 M4 覆盖所述开口结构 30。

在本实施例中，所述非极性介质溶液 M3 和所述第二极性介质溶液 M4 中的至少一种含有双亲性分子，以便在所述中空部分 32 形成双亲性分子膜 80。双亲性分子膜 80 可形成在中空部分 32 内，但不限于中空部分 32，也可以延伸到凸缘 31 的上侧和/或下侧。双亲性分子膜 80 所在层可存留部分非极性介质溶液 M3。双亲性分子膜 80 可以直接附着在凸缘 31 上，也可以通过非极性溶液 M3 在凸缘 31 上的附着来实现自身在中空部分 32 的保持。

双亲性分子膜可以为由双亲性分子组成的单/双分子膜。双亲性分子包括但不限于脂质，例如 1,2-双(二苯基膦)乙烷（DPPE）磷脂分子，也可以为高分子聚合物，例如 di-block、tri-block。脂质可包括头部基团和疏水性尾部基团。在形成的双亲性分子膜中，脂质的头部基团可朝向极性介质溶液，而疏水性尾部基团则朝向非极性介质溶液。

第一极性介质溶液 M1 与第二极性介质溶液 M4 可以为同种或不同种液体，通常为导电的盐溶液，例如氯化钾的水溶液，或者铁氰化钾/亚铁氰化钾等溶液。非极性介质溶液 M3 可以为与水不相容的溶剂，例如正十六烷 hexadecane、正癸烷 decane、正己烷 hexane、硅油等。

图 13B 为本公开成膜方法的一些实施例的流程示意图。参考图 13B，与图 13A 相比，在一些实施例中，成膜方法还包括步骤 S40。在步骤 S40 中，将膜通道 90 嵌入所述双亲性分子膜 80 中。步骤 S40 可以在形成稳定的双亲性分子膜之后进行。

图 14-图 17 分别是本公开成膜方法的一些实施例的一系列步骤下成膜装置的局部截面示意图。在图 14-图 17 各自的(a)和(b)中，均通过步骤 S10 和步骤 S20 分别进行密封盖板 60 的组装和第一极性介质溶液 M1 的通入。在通过第一极性介质溶液 M1 的过程中，第一极性介质溶液 M1 从开口结构 30 的中空部分 32 流入并填充所述主体结构 20 的凹槽。

参考图 14-图 16 各自的(c)和(d)，在一些实施例中，步骤 S30 中去除所述开口结构 30 与所述密封盖板 60 之间的第一极性介质溶液 M1 的步骤包括：向所述流道通入气体介质 M2，通过所述气体介质 M2 去除所述主体结构 20 和所述开口结构 30 与所述密封盖板 60 之间的第一极性介质溶液 M1。

气体介质 M2 可以为空气、氮气、氩气等中的任意一种气体或多种气体的混合。被通入的气体介质 M2 能够将主体结构 20 和开口结构 30 之上的第一极性介质溶液 M1 排出，从而在开口结构 30 的中空部位 32 形成第一极性介质溶液 M1 和气体介质 M2 之间的界面。

在另一些实施例中，还可以通过其他方式去除开口结构 30 与所述密封盖板 60 之间的第一极性介质溶液 M1，例如通入与第一极性介质溶液 M1 不相溶的液体，例如非极性介质溶液。

参考图 14 和图 15，在一些实施例中，步骤 S30 中使非极性介质溶液 M3 和第二极性介质溶液 M4 覆盖所述开口结构 30 的步骤包括：向所述流道通入所述非极性介质溶液 M3，以使所述非极性介质溶液 M3 覆盖所述开口结构 30；向所述流道通入所述第二极性介质溶液 M4，以使所述第二极性介质溶液 M4 覆盖所述开口结构 30。

在步骤 S30 中，可以如图 14 的(e)所示的在向流道通入非极性介质溶液 M3 之后立刻将第二极性介质溶液 M4 通入流道，也可以如图 15 的(e)和(f)所示的在向流道通入非极性介质溶液 M3 之后等待一定时间后再将第二极性介质溶液 M4 通入流道。

双亲性分子可以溶在非极性介质溶液 M3 中，也可以溶在第二极性介质溶液 M4 中，或者既溶在非极性介质溶液 M3 中，也溶在第二极性介质溶液 M4 中。在通入含有双亲性分子的非极性介质溶液 M3 或第二极性介质溶液 M4 之后，参考图 14 的(f)和图 15 的(g)，在开口结构 30 的中空部分形成分隔第一极性介质溶液 M1 和第二极性介质溶液 M4 的膜 80，该膜 80 含有可自组装的双亲性分子，通过自组装的方式逐渐减薄并扩大区域，直至达到稳定。

参考图 16，在一些实施例中，步骤 S30 中使非极性介质溶液 M3 和第二极性介质溶液 M4 覆盖所述开口结构 30 的步骤包括：去掉所述密封盖板 60；在所述主体结构 20 和开口结构 30 上涂敷所述非极性介质溶液 M3，并使所述非极性介质溶液 M3 覆盖所述开口结构 30；在所述主体结构 20 的上侧组装所述密封盖板 60，以所述密封盖板 60 和所述主体结构 20 之间形成流道；向所述流道通入所述第二极性介质溶液 M4，以使所述第二极性介质溶液 M4 覆盖所述开口结构 30。

在图 16 的(e)中，密封盖板 60 被去掉，从而使主体结构 20 和开口结构 30 暴露出来。然后在主体结构 20 和开口结构 30 的表面尽量均匀地涂覆一层非极性介质溶液 M3。涂敷非极性介质溶液 M3 的方式可以为滴加法、雾化喷涂法或其他的涂覆方式。在图 16 的(f)中，重新将密封盖板 60 组装到主体结构 20 的上侧，再向形成的流道中通入第二极性介质溶液 M4。第二极性介质溶液 M4 能够将开口结构 30 以外的非极性介质溶液 M3 排出。

双亲性分子可以溶在非极性介质溶液 M3 中，也可以溶在第二极性介质溶液 M4 中，或者既溶在非极性介质溶液 M3 中，也溶在第二极性介质溶液 M4 中。参考图 16 的(g)，在开口结构 30 的中空部分形成分隔第一极性介质溶液 M1 和第二极性介质溶液 M4 的膜 80，该膜 80 含有可自组装的双亲性分子，通过自组装的方式逐渐减薄并扩大区域，直至达到稳定。

参考图 17，在一些实施例中，步骤 S30 去除所述开口结构 30 与所述密封盖板 60 之间的第一极性介质溶液 M1，并使非极性介质溶液 M3 和第二极性介质溶液 M4 覆盖所述开口结构 30 的步骤包括：向所述流道通入所述非极性介质溶液 M3，通过所述非极性介质溶液 M3 去除所述主体结构 20 和所述开口结构 30 与所述密封盖板 60 之间的第一极性介质溶液 M1，并实现所述非极性介质溶液 M3 对所述开口结构 30 的覆盖；向所述流道通入所述第二极性介质溶液 M4，以使所述第二极性介质溶液 M4 覆盖所述开口结构 30。

在图 17 的(c)中，非极性介质溶液 M3 被通入流道，此时第一极性介质溶液 M1 在剪切力的作用下，在开口结构 30 的中空部分形成如图 17 的(d)所示的第一极性介质溶液 M1 和非极性介质溶液 M3 之间的界面。在图 17 的(e)中，将第二极性介质溶液 M4 通入流道。双亲性分子可以溶在非极性介质溶液 M3 中，也可以溶在第二极性介质溶液 M4 中，或者既溶在非极性介质溶液 M3 中，也溶在第二极性介质溶液 M4 中。在通入含有双亲性分子的非极性介质溶液 M3 或第二极性介质溶液 M4 之后，参考图 17 的(f)，在开口结构 30 的中空部分形成分隔第一极性介质溶液 M1 和第二极性介质溶液 M4 的膜 80，该膜 80 含有可自组装的双亲性分子，通过自组装的方式逐渐减薄并扩大区域，直至达到稳定。

与相关技术相比，本公开上述成膜方法的各个实施例无需对成膜装置的基底、主体结构和开口结构等进行疏水预处理，降低了成膜装置的制备难度。基于成膜装置的开口结构，优化了成膜过程中气体介质或非极性介质溶液与第一极性介质溶液之间界面的剪切均匀性，使得双亲性分子膜能够一次性完成，简化成膜工艺、提升成膜率与膜稳定性。

下面通过实验数据从多个方面来说明成膜装置及成膜方法实施例的效果。

图 18 是本公开成膜装置的实施例一的扫描电子显微镜表征图。参考图 18，在成膜装置的实施例一中，成膜装置的开口结构的中空部分的直径约为 80 微米(μm)。在开口结构的凸缘上设有周向排布的多组微凹槽结构，每组微凹槽结构包括沿径向排布的多个微凹槽结构。这种微凹槽结构有利于气体介质或非极性介质溶液与第一极性介质溶液之间界面的形成以及承载膜的保持。该结构的形成是在硅衬底上旋涂 SU-8 光刻胶（胶最终厚度为 95μm），然后通过前烘、曝光、后烘、显影、坚膜等工艺流程所得。

图 19 是本公开成膜装置的实施例二的扫描电子显微镜表征图。参考图 19，在成膜装置的实施例二中，成膜装置的开口结构的中空部分的直径小于 50μm，经过测量最终约为 47μm。在开口结构的凸缘上设有周向排布的多组微凹槽结构，每组微凹槽结构包括沿径向排布的多个微凹槽结构。这种微凹槽结构有利于气体介质或非极性介质溶液与第一极性介质溶液之间界面的形成以及承载膜的保持。该结构的形成是在硅衬底上旋涂 SU-8 光刻胶（胶最终厚度为 95μm），然后通过前烘、曝光、后烘、显影、坚膜等工艺流程所得。

图 20 是本公开成膜装置的实施例三的局部剖切状态的扫描电子显微镜表征图。参考图 20，在成膜装置的实施例三中，成膜装置的开口结构的中空部分的直径约为 80 微米。该开口结构的中空部分的形状约为圆形，且凸缘光滑而无微结构。该开口结构内侧的容纳腔的侧壁为圆滑的曲面。

图 21 是本公开成膜装置的实施例四的局部剖切状态的扫描电子显微镜表征图。参考图 21，在成膜装置的实施例四中，成膜装置的开口结构的中空部分的直径约为 75μm。该开口结构的中空部分的形状为不规则图形，整体上大致为圆形，且内边缘具有向内突出的大约 3μm 的多个凸起微结构。这种凸起微结构能够增强承载膜的稳定性。该开口结构内侧的容纳腔的侧壁为圆滑的曲面。

图 22 是本公开成膜方法的实施例一的膜阵列在俯视角度下和剖面的荧光共聚焦显微镜表征图。参考图 14，在成膜方法的实施例一中，将浓度为 500 毫摩尔每升(mM)氯化钾，5mM Hepes 的水溶液作为第一极性介质溶液通入包括多个凹槽的成膜装置（参考图 11 的(b)）的流道，并使该水溶液填充到容纳腔中。然后，从成膜装置的流道推入 10 毫升(mL)的空气，将主体结构和开口结构正上方的水溶液排空，而保留凹槽内部的水溶液。由于流体剪切力的作用，在开口结构的中空部分形成了一个水溶液与空气的界面。然后，依次推入溶解有双亲性分子（1,2-双(二苯基膦)乙烷（DPPE）磷脂分子）的 5 微升(μL)非极性介质溶液（正十六烷），该双亲性分子的浓度为 50 毫克每毫升(mg/mL)，以及作为第二极性介质的浓度为 500mM 氯化钾，5mM Hepes 的 1mL 水溶液。

由于液体表面张力的作用，非极性介质溶液以及溶解于其中的双亲性分子自然平铺在开口结构的中空部分，完全覆盖了位于中空部分的第一极性介质溶液，从而在中空部分形成了一层水/油/水的界面。磷脂分子通过自组装的方式在水溶液与油（正十六烷）的界面自发排列。最终在分子间作用力下部分区域的磷脂分子自组装形成磷脂双层膜。随着时间推移，膜区域逐渐变大并且趋于稳定。

图 22 表征的对象为开口直径约为 80 微米的多个凹槽阵列上所成的承载膜的阵列。实验所用的荧光共聚焦显微镜型号为 Nikon C2+。各个凹槽内部容纳腔内的第一极性介质溶液掺入了 0.02%质量百分比的罗丹明 B（Rhodamine B）荧光染料。罗丹明 B 的激发峰波长和发射峰波长分别在 546 纳米(nm)和 568nm。开口结构的中空部分以上的第二极性介质溶液中则不含罗丹明 B。在非极性介质溶液中掺入了浓度为 2 微摩尔每升(μM)的 BODIPY FL 荧光染料。BODIPY FL 的激发峰波和发射峰波分别在 503nm 和 512nm。而由于 BODIPY FL 极易溶解于非极性介质溶液中，因此阵列装置中含有非极性介质溶液的区域呈现绿色。

在图 22 所示的显微镜图中，膜下方水溶液溶解了罗丹明 B，在图中呈现红色（箭头 R 所指）。而膜上方的水溶液不含罗丹明 B 因此无荧光，呈现出背景黑色。而溶解了磷脂的非极性介质溶液在图中呈现淡绿色（箭头 G 所指）。如图 22 所示的荧光共聚焦剖面图，在膜界面处，凹槽容纳腔内部的第一极性介质溶液呈现微凸的形状，表示承载膜的实际形状为微凸曲面。而从图 22 所示的俯视图可以看到，承载膜的边界为比较规则的圆形。

图 23 是本公开成膜方法的实施例二的膜阵列荧光显微镜表征图。参考图 16，在成膜方法的实施例二中，将浓度为 500 mM 氯化钾，5mM Hepes 的水溶液作为第一极性介质溶液通入包括多个凹槽的成膜装置（参考图 11 的(b)）的流道，并使该水溶液填充到容纳腔中，该水溶液还含有 0.02%质量百分比的罗丹明 B。然后，从成膜装置的流道推入 10mL 的空气，将主体结构和开口结构正上方的水溶液排空，而保留凹槽内部的水溶液。由于流体剪切力的作用，在开口结构的中空部分形成了一个水溶液与空气的界面。

然后，去掉密封盖板，在主体结构的正上方滴加溶解有双亲性分子（1,2-双(二苯基膦)乙烷（DPPE）磷脂分子）的 30μL 非极性介质溶液（正十六烷，双亲性分子浓度为 50mg/mL)，并等待 10 分钟。此时磷脂分子通过分子的作用力在水油界面自组装形成一个稳定的磷脂单分子层。再然后，组装好密封盖板，并从成膜装置的流道推入 1mL 不含罗丹明 B 的第二极性溶液。然后等待 24 小时，待膜自组装形成稳定的磷脂双分子层。

待承载膜稳定后，在入液口继续推入 5mL 不含罗丹明的 500mM 氯化钾，5mM Hepes 溶液进行冲洗。参考图 23，显微镜图片中出现的圆形荧光亮斑代表了形成了稳定的承载膜。如果成膜失败，膜破裂后，将无法阻挡凹槽底部的荧光溶剂的扩散。凹槽容纳腔内的荧光染料会迅速扩散至容纳腔之外无荧光的第二极性溶液中，最终在荧光显微镜图片中呈现灰黑色。而图 23 中，每一个凹槽对应的位置均存在强荧光，由此可知其成膜率达到了 100%。

图 24 和 25 分别是本公开成膜装置实施例在成膜后的不同通道在被施加三角波电压时监测到的跨膜电流曲线图。基于图 19 所示的中空部分直径约为 47μm 的成膜装置，在通过本公开成膜方法成膜后，使承载膜稳定 24 小时，再在承载膜两侧的电极施加幅度为 50 毫伏(mV)的三角波电压，并实时监测电流。

参考图 24，一个独立通道在该三角波电压的驱动下，跨膜电流表现为准方波，其峰值约为 80-90pA，从而通过计算得出膜电容值为 40pF，该数值处于正常成膜的合理电容值范围（10~150pF）。参考图 25，另一独立通道在该三角波电压的驱动下，跨膜电流表现为准方波，其峰值约为 60-70pA，从而通过计算得出膜电容值为 30.7pF，该数值处于正常成膜的合理电容值范围（10~150pF）。

图 26 是本公开成膜装置实施例在成膜后被施加三角波电压时监测到的跨膜电流曲线图。基于中空部分直径约为 90μm 的成膜装置，在通过本公开成膜方法成膜后，使承载膜稳定 24 小时，再在承载膜两侧施加幅度为 50mV 的三角波电压，并实时监测电流。参考图 26，在三角波电压的驱动下，跨膜电流表现为准方波，其峰值约为 200-220pA，从而通过计算得出膜电容值为 100pF，该数值处于正常成膜的合理电容值范围（10~150pF）。

在另一实施例中，采用如图 18 所示的中空部分直径约为 80μm 的成膜装置，并在通过本公开成膜方法成膜后进行电容值统计。在刚刚成膜后，由于膜中仍然存留有比较多的非极性介质溶液，导致膜厚度较厚或者膜面积较小，从而测得绝大部分通道的膜电容值在 0-20pF 之间。经过 24 小时之后再次监测电容，绝大部分通道的膜电容值增长到 30-40pF 左右并且趋于稳定，可以看到膜电容值均处于正常成膜的合理电容值范围（10~150pF）。经过监测，发现 128 个通道汇总只有一

个通道的膜电容值大于 300pF，据判断为膜破裂，导致上述一个通道短路所致，而其余 127 个通道均有完整的承载膜，从而所得成膜率为 127/128=99.2%。因此不仅成膜率非常高且承载膜的稳定性也非常好。

图 27 是本公开成膜装置实施例在成膜过程中多个通道的电容值随时间变化的曲线图。采用中空部分直径约为 110μm 的成膜装置，该成膜装置采用银/氯化银电极。利用本专利所述成膜方式成膜后，通过长时间测量来得到成膜装置上多个独立通道的膜电容值随时间变化的曲线。膜电容值的数据记录模式为每十分钟记录一次所有通道的电容。参考图 27，x 轴代表时间，最小单位为小时(h)，y 轴代表电容量，单位为皮法(pF)。图 27 记录了多个独立通道从成膜后开始共计 15 小时的电容数据。从数据来看，初始成膜时，绝大多数通道电容在 0-20pF 之间，之后承载膜通过分子之间的范德华尔斯力自发减薄，导致承载膜的面积不断增大，使得电容逐渐增加。

膜有效面积估算可以参考平行板电容器的膜电容计算公式：$C=(\varepsilon_0*\varepsilon_r*S)/d$，其中，$C$ 为膜电容值，ε_0 为真空介电常数，ε_r 为膜分子的介电常数，S 为膜的有效面积，d 为膜的厚度。在通常情况下，如果双亲性分子自组装形成一个稳定的单层或者双层膜。膜的厚度 d 与膜分子的介电常数 ε_r 保持不变，而真空介电常数 ε_0 为定值，因此膜电容 C 直接与膜的有效面积 S 呈线性关系。膜的有效面积越大，电容越大；反之则电容越小。多数通道的电容在成膜之后的第 1 到第 10 小时迅速跳变并稳定到 110pF 附近，该电容值处于正常成膜的合理电容值范围（10~150pF），仅有少数几个通道仍未达到稳定的电容值。

图 28 是应用本公开成膜装置实施例形成的承载膜通过电学方法检测单分子时的检测电流信号示意图。上述成膜装置及成膜方法所获得的承载膜可用于单分子的检测，例如通过电学方法来检测单分子。在形成稳定的承载膜后，在流道内通入 200μL 含纳米孔蛋白（MspA）的溶液。纳米孔蛋白随着溶液的流动以及分子热运动的作用随机的分布到承载膜附近，然后在电压的刺激下单个纳米孔蛋白成功跨过承载膜上分子的势垒，成功的嵌入承载膜中。在成功嵌入纳米孔蛋白后，在成膜装置的流道进口加入包含待测的核酸分子的溶液，然后在成膜装置的电极上施加 180mV 电压。单个核酸分子在电场力的作用下穿过纳米孔蛋白并形成连续离子电流阻塞信号。参考图 28，核酸分子在穿过纳米孔时产生了电流约为 50-150pA 的波动信号。

图 29 的(a)和(b)分别是相关技术成膜装置和本公开成膜装置实施例的尺寸标注示意图。在常规的电化学检测中，通常采用消耗型电极，例如银/氯化银电极。这种情况下通常不需要着重考虑成膜装置的容纳腔内部电解液的体积以及溶液的消耗，而需要重点考虑电极本身的使用寿命。

但在另一种电化学检测体系中，检测电极可以采用非消耗型电极（例如金或者铂金属等惰性金属），而与之对应的，成膜装置容纳腔内的溶液则需要更换成可消耗型电子电对溶液（例如铁氰化钾/亚铁氰化钾溶液）。在这种情况下，受限于提高阵列密度与检测通道数的需求，凹槽的尺寸通常会被设计的非常小，容纳腔内部溶液的体积非常微量（通常在纳升量级）。因此需要着重关注凹槽内部体积对检测寿命的影响。参考图 29 的(a)和(b)，通过计算对比图 29 的(a)所示的相关技术的容纳腔与图 29 的(b)所示的本公开成膜装置实施例的容纳腔的内部溶液总体积，可以了解到在使用非消耗型电极以及消耗型电子电对溶液的情况下，本公开成膜装置实施例的容纳腔存

在巨大优势。

参考图 29 的(a)和(b)，假设相关技术的容纳腔与本公开成膜装置实施例的容纳腔均呈圆柱形。相关技术的容纳腔对应的圆柱直径为 d0，圆柱高度为 h0，而本公开成膜装置实施例的容纳腔对应的圆柱直径为 d1，圆柱高度为 h1，开口结构的高度为 h2，开口结构的中空部分直径为 d2。

根据体积公式，可得出相关技术的容纳腔的内部溶液体积为：$V_0=(\pi*d_0^2*h_0)/4$，而本公开成膜装置实施例的容纳腔的内部溶液体积为：$V_1\approx(\pi*d_1^2*h_1)/4$。在保证有效缩减膜面积的情况下（即 $d_2<d_0$），假设 $d_1=2*d_0$，$h_1=h_0$,则可得到 $V_1\approx(\pi*d_1^2*h_1)/4=4*((\pi*d_0^2*h_0)/4)=4*V_0$，即本公开成膜装置实施例的容纳腔的内部溶液体积大约为相关技术的容纳腔的内部溶液体积的 4 倍。

取典型值 $d_0=100\mu m$，$d_1=200\mu m$，$h_0=100\mu m$，$h_1=100\mu m$，通过计算可得 $V_0=7.85\times10^5\mu m^3$，$V1=3.14\times10^6\mu m^3$,V0 约等于 0.8 纳升(nL)，V1 约等于 3.1nL。可见，本公开成膜装置实施例跟相关技术相比有非常大的优势，其溶液的存储量是相关技术的 4 倍甚至更多，从而能够保证更长的检测寿命。

前面提供的各个实验所展示的数据在技术上是互通且互相关联的。对于形成的承载膜来说，测得承载膜的电容值处于合理范围（10~150pF）就意味着正常成膜，因此图 24-图 26 分别所示的中空部分直径约为 47μm 和 90μm 的跨膜电流曲线图用于表征单通道的电容测量结果，图 27 所示的中空部分直径约为 110μm 的电容值变化图展示了电容从成膜开始到最终形成稳定的膜的动态变化过程。前面还提供了中空部分直径约为 80μm 的成膜装置多通道统计得到的成膜率。

至此，已经详细描述了本公开的各实施例。为了避免遮蔽本公开的构思，没有描述本领域所公知的一些细节。本领域技术人员根据上面的描述，完全可以明白如何实施这里公开的技术方案。

虽然已经通过示例对本公开的一些特定实施例进行了详细说明，但是本领域的技术人员应该理解，以上示例仅是为了进行说明，而不是为了限制本公开的范围。本领域的技术人员应该理解，可在不脱离本公开的范围和精神的情况下，对以上实施例进行修改或者对部分技术特征进行等同替换。本公开的范围由所附权利要求来限定。

权 利 要 求

1．一种成膜装置，包括：

基底（10）；

主体结构（20），设置在所述基底（10）上，且所述主体结构（20）具有凹槽；和

开口结构（30），设置在所述凹槽远离所述基底（10）一侧的槽口内侧，所述开口结构（30）的中空部分（32）被配置为形成膜（80）。

2．根据权利要求 1 所述的成膜装置，其中，所述凹槽限定用于容纳极性介质溶液的容纳腔（21），所述膜（80）为双亲性分子膜，所述开口结构（30）的中空部分（32）的横截面积小于所述容纳腔（21）的横截面积。

3．根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，其中，所述主体结构（20）包括：

第一主体层（22），设置在所述基底（10）的表面；和

第二主体层（23），位于所述第一主体层（22）远离所述基底（10）的一侧，

其中，所述凹槽沿垂直于所述基底（10）的方向贯通所述第二主体层（23）和所述第一主体层（22），所述开口结构（30）连接在所述凹槽贯穿所述第二主体层（23）的部分上。

4．根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，其中，所述开口结构（30）与所述第二主体层（23）一体形成。

5．根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，其中，所述开口结构（30）与所述主体结构（20）一体形成。

6．根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，其中，所述开口结构（30）包括：

凸缘（31），相对于所述槽口向内突出，

其中，所述凸缘（31）的内边缘围成所述中空部分（32）。

7．根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，其中，所述凸缘（31）的内边缘位于同一平面。

8．根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，其中，所述凸缘（31）的悬臂端具有倒角或倒圆。

9．根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，其中，所述凸缘（31）的截面形状为 T 形或凸多边形。

10．根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，其中，所述凸缘（31）的悬臂端在垂直于所述基底（10）的方向的厚度等于或小于所述凸缘（31）的根部在垂直于所述基底（10）的方向的厚度。

11．根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，其中，所述凸缘（31）在垂直于所述基底（10）的方向的厚度从根部到悬臂端逐渐减小。

12．根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，其中，所述凸缘（31）具有沿垂直于所述基底（10）的方向在所述凸缘（31）表面凸起或凹入的至少一个局部结构。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，其中，所述至少一个局部结构至少位于所述凸缘（31）远离所述基底（10）的一侧。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，其中，所述凸缘（31）的内边缘具有向内突出的多个凸起。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，其中，所述中空部分（32）的横截面的形状为圆形或凸多边形，所述容纳腔（21）的横截面的形状为圆形或凸多边形。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，其中，所述容纳腔（21）的纵截面的形状为矩形、梯形、曲边梯形或鼓形。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，还包括：

第一电极（51），设置在所述容纳腔（21）外；和

第二电极（52），设置在所述容纳腔（21）内。

18. 根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，其中，所述基底（10）包括：

衬底（11）；和

至少一个钝化层（12，13），设置在所述衬底（11）和所述主体结构（20）之间，

其中，所述第二电极（52）暴露在所述凹槽的底部，且位于所述衬底（11）与所述至少一个钝化层（12，13）之间，或在所述至少一个钝化层（12，13）远离所述衬底（11）的一侧，或在所述至少一个钝化层（12，13）为多个钝化层（12，13）时位于相邻的钝化层（12，13）之间。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，其中，所述主体结构（20）包括多个凹槽，所述多个凹槽在所述主体结构（20）以矩形阵列排列、以平行四边形阵列排列、以蜂窝状阵列排列或无规则排列。

20. 根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，其中，所述开口结构（30）具有多个中空部分（32）。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，还包括：

密封盖板（60），被配置为与所述主体结构（20）进行组装。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，还包括：

密封盖板（60），被配置为与所述主体结构（20）进行组装；

双亲性分子膜（80），形成在所述开口结构（30）的中空部分（32）；

第一极性介质溶液（M1），容纳在所述容纳腔（21）内，和

第二极性介质溶液（M4），容纳在所述容纳腔（21）外，并位于所述主体结构（20）、所述开口结构（30）和所述双亲性分子膜（80）之上。

23. 根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，其中，所述双亲性分子膜（80）是脂质单层、脂质双层或高分子聚合物膜。

24. 根据前述权利要求中任一项所述的成膜装置，还包括：

膜通道（90），嵌入在所述双亲性分子膜（80）中。

25. 一种成膜方法，包括：

提供前述权利要求中任一项所述的成膜装置，并在主体结构（20）的上侧组装密封盖板（60），以所述密封盖板（60）和所述主体结构（20）之间形成流道；

向所述流道通入第一极性介质溶液（M1），以使所述第一极性介质溶液（M1）从开口结构（30）的中空部分（32）流入并填充所述主体结构（20）的凹槽；

去除所述开口结构（30）与所述密封盖板（60）之间的第一极性介质溶液（M1），并使非极性介质溶液（M3）和第二极性介质溶液（M4）覆盖所述开口结构（30），

其中，所述非极性介质溶液（M3）和所述第二极性介质溶液（M4）中的至少一种含有双亲性分子，以便在所述中空部分（32）形成双亲性分子膜（80）。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的成膜方法，其中，去除所述开口结构（30）与所述密封盖板（60）之间的第一极性介质溶液（M1）的步骤包括：

向所述流道通入气体介质（M2），通过所述气体介质（M2）去除所述主体结构（20）和所述开口结构（30）与所述密封盖板（60）之间的第一极性介质溶液（M1）。

27. 根据前述权利要求中任一项所述的成膜方法，其中，使非极性介质溶液（M3）和第二极性介质溶液（M4）覆盖所述开口结构（30）的步骤包括：

向所述流道通入所述非极性介质溶液（M3），以使所述非极性介质溶液（M3）覆盖所述开口结构（30）；

向所述流道通入所述第二极性介质溶液（M4），以使所述第二极性介质溶液（M4）覆盖所述开口结构（30）。

28. 根据前述权利要求中任一项所述的成膜方法，其中，使非极性介质溶液（M3）和第二极性介质溶液（M4）覆盖所述开口结构（30）的步骤包括：

去掉所述密封盖板（60）；

在所述主体结构（20）和开口结构（30）上涂敷所述非极性介质溶液（M3），并使所述非极性介质溶液（M3）覆盖所述开口结构（30）；

在所述主体结构（20）的上侧组装所述密封盖板（60），以所述密封盖板（60）和所述主体结构（20）之间形成流道；

向所述流道通入所述第二极性介质溶液（M4），以使所述第二极性介质溶液（M4）覆盖所述开口结构（30）。

29. 根据前述权利要求中任一项所述的成膜方法，其中，去除所述开口结构（30）与所述密封盖板（60）之间的第一极性介质溶液（M1），并使非极性介质溶液（M3）和第二极性介质溶液（M4）覆盖所述开口结构（30）的步骤包括：

向所述流道通入所述非极性介质溶液（M3），通过所述非极性介质溶液（M3）去除所述主体结构（20）和所述开口结构（30）与所述密封盖板（60）之间的第一极性介质溶液（M1），并实现所述非极性介质溶液（M3）对所述开口结构（30）的覆盖；

向所述流道通入所述第二极性介质溶液（M4），以使所述第二极性介质溶液（M4）覆盖所述开口结构（30）。

30．根据前述权利要求中任一项所述的成膜方法，还包括：

将膜通道（90）嵌入所述双亲性分子膜（80）中。