



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102980996 B

(45) 授权公告日 2014. 09. 10

(21) 申请号 201210593263. 9

(22) 申请日 2012. 12. 31

(73) 专利权人 广州市第一人民医院  
地址 510180 广东省广州市越秀区盘福路 1 号

(72) 发明人 刘大渔

(74) 专利代理机构 广州市华学知识产权代理有限公司 44245

代理人 裘晖

(51) Int. Cl.

G01N 33/538 (2006. 01)

G01N 21/76 (2006. 01)

审查员 黄晓丽

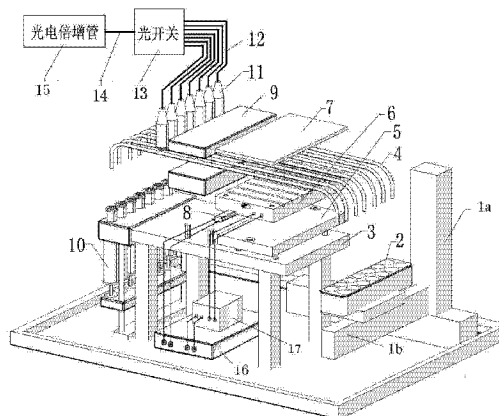
权利要求书2页 说明书8页 附图4页

(54) 发明名称

一种化学发光免疫分析系统及其分析方法和应用

(57) 摘要

本发明公开了一种化学发光免疫分析系统及其分析方法和应用。该化学发光免疫分析系统包括流体控制单元、依次连接的三维运动进样平台、温度控制单元、磁场控制模块和光学检测模块，流体控制单元与温度控制单元连接。该化学发光免疫分析系统利用毛细管液滴技术，以毛细管作为反应器，试剂运输和反应均在油包水型液滴中进行，保持了反应条件的稳定，有效避免了样品之间的交叉污染和因表面吸附造成的反应抑制。该系统具有体积小、分析速度快、测试通量高和操作自动化的优点，其应用灵活，适合于单个样本、批量样品及现场快速检测的分析，可以更好地满足广大人民群众的就医需求，同时显著降低了设备的购买和运行成本，具有很好的社会和经济效益。



1. 一种化学发光免疫分析系统,其特征在于包括三维运动进样平台、温度控制模块、磁场控制模块、流体控制单元和光学检测模块;三维运动进样平台、温度控制模块、磁场控制模块和光学检测模块依次连接,流体控制单元与温度控制模块连接;

所述的三维运动进样平台由样品/试剂承载托盘、位移台、丝杠和驱动电机组成;样品/试剂承载托盘设置于位移台的顶部,位移台设置于丝杠上,驱动电机设置于丝杠的顶端;

所述的温度控制模块设置有温度传感器、温度控制器、继电器、从上至下依次连接的盖板、含有平行毛细管嵌合沟槽的加热铝板和加热片;温度传感器设置于加热铝板中,温度传感器通过导线与温度控制器连接,继电器分别与温度传感器、温度控制器连接;温度控制模块设置于样品/试剂承载托盘的左侧;所述的毛细管嵌合沟槽内设置有毛细管;

所述的流体控制单元为多通道注射器,多通道注射器与所述的毛细管的末端连接;

所述的磁场控制模块设置于温度控制模块的左侧,包括两个独立的、上下叠放的电磁铁,两个电磁铁之间设置有一狭缝,所述的毛细管设置于狭缝中;

所述的光学检测模块设置于电磁铁的左侧,包括光纤、光开关和光电倍增管,光纤与光开关连接,光开关通过单根光纤与光电倍增管连接,光纤与所述的毛细管一一对应垂直耦合。

2. 根据权利要求1所述的化学发光免疫分析系统,其特征在于:所述的毛细管的材质为塑料、玻璃或石英。

3. 根据权利要求1所述的化学发光免疫分析系统,其特征在于:所述的毛细管的内径为100~1000微米,长度为10~50cm。

4. 根据权利要求1所述的化学发光免疫分析系统,其特征在于:所述的加热铝板为含有2~96个平行毛细管嵌合沟槽的加热铝板。

5. 根据权利要求1所述的化学发光免疫分析系统,其特征在于:所述的光学检测模块包括依次连接的毛细管-光纤接口、输入光纤、光开关、输出光纤和光电倍增管。

6. 根据权利要求1所述的化学发光免疫分析系统,其特征在于:所述的流体控制单元为多通道微量注射器。

7. 根据权利要求1所述的化学发光免疫分析系统,其特征在于:所述的温度控制模块、磁场控制模块和光学检测模块分别固定在承载支架上。

8. 运用权利要求1~7任一项所述的化学发光免疫分析系统进行的分析方法,其特征在于包括以下步骤:

(1) 往毛细管中依次引入5 $\mu$ L矿物油、2 $\mu$ L磁珠悬液以及5 $\mu$ L待检样品,液段以0.1~5cm/s迁移至温控区后,磁珠悬液与待检样品进行免疫反应,免疫反应的条件为20~40 $^{\circ}$ C反应1~10min;

(2) 步骤(1)中的液段完成免疫反应后,以0.1~5cm/s运行至磁场区,启动毛细管上方的电磁铁,磁场强度为150mT,使磁珠固定在毛细管壁上;

(3) 启动微量注射器,排出毛细管中的溶液后,往毛细管中引入10 $\mu$ L洗涤液,20~40 $^{\circ}$ C洗涤磁珠,排出洗涤液,重复洗涤2次;同时,启动磁场控制模块,磁场强度为150mT,以1~100Hz频率震荡;

(4) 往毛细管中引入标记有辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶的检测抗体,20~40 $^{\circ}$ C孵育1~10min,在磁珠上形成抗体-抗原-抗体或抗原-抗体-抗体复合物;同时,启动磁场控

制模块,磁场强度为 150mT,以 1 ~ 100Hz 频率震荡;

(5) 启动微量注射器,排出毛细管中的溶液后,往毛细管中引入 10  $\mu$ L 洗涤液,20 ~ 40 $^{\circ}$ C 洗涤磁珠,排出洗涤液,重复洗涤 2 次;同时,启动磁场控制模块,磁场强度为 150mT,以 1 ~ 100Hz 频率震荡;

(6) 往毛细管中引入 5  $\mu$ L 含有化学发光底物的反应液,该反应液与磁珠接触后,在辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶的催化下发生化学发光反应,反应条件为 25 ~ 40 $^{\circ}$ C 反应 0.5 ~ 20min;同时,启动磁场控制模块,磁场强度为 150mT,以 1 ~ 100Hz 频率震荡;

(7) 步骤 (6) 中的液段完成化学发光反应后,以 0.1 ~ 5cm/s 迁移至检测区;化学发光信号被光纤采集并传输至光电倍增管进行检测。

9. 根据权利要求 8 所述的化学发光免疫分析系统进行的分析方法,其特征在于:

步骤 (1) 中:

所述的磁珠表面固定有捕获抗体或者捕获抗原;

所述的磁珠悬液采用以下方法进行配制:将磁珠颗粒分散于磷酸缓冲液中,每毫升磷酸缓冲液含有 0.1 ~ 0.5g 磁珠颗粒,搅拌均匀,得到磁珠悬液;

步骤 (3) 和 (5) 中所述的洗涤液为 pH7.2、0.1mol/L  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  水溶液;

步骤 (6) 中:

所述的化学发光底物为鲁米诺 / 增强剂或 3-(2-螺旋金刚烷)-4-甲氧基-4-(3-磷氧酰)-苯基-1,2-二氧环乙烷;

所述的反应液为体积比 1:1 的鲁米诺-双氧水混合液或体积比 1:1 的 3-(2-螺旋金刚烷)-4-甲氧基-4-(3-磷氧酰)-苯基-1,2-二氧环乙烷-双氧水混合液。

10. 权利要求 1 ~ 7 任一项所述的化学发光免疫分析系统的应用,其特征在于:所述的化学发光免疫分析系统在药物、临床医学、食检、生命科学、环境或材料科学领域中进行应用。

## 一种化学发光免疫分析系统及其分析方法和应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于医疗器械与生物检测技术领域,特别涉及一种化学发光免疫分析系统及其分析方法和应用。

### 背景技术

[0002] 化学发光免疫分析(chemiluminescence immunoassay, CLIA)将具有高灵敏度的化学发光测定技术与高特异性的免疫反应相结合,用于各种抗原、半抗原、抗体、激素、酶、脂肪酸、维生素和药物等的检测分析技术。CLIA具有灵敏度高、特异性强、试剂价格低廉、试剂稳定且有效期(6~18个月)、方法稳定快速、检测范围宽、操作简单自动化程度高等优点,在药物、临床医学、食检、生命科学、环境和材料科学等领域均得到推广,尤其是在检验医学领域已经形成了化学发光免疫分析的巨大市场。

[0003] 上世纪70年代中期Arakawa首先报道CLIA,发展至今已经成为一种成熟的、先进的超微量活性物质检测技术,其应用范围广泛,是目前发展最为成熟和应用最为广泛的免疫分析方法,也是目前最先进的标记免疫测定技术。CLIA灵敏度可以比酶免法、荧光法高几个数量级,可以完全替代放射免疫分析和酶联免疫分析。化学发光免疫分析技术已被广大研究人员所认可,正逐渐替代传统的生物检测技术。

[0004] 目前检验医学中使用的化学发光免疫分析仪器绝大多数是大型设备,虽然测试通量较高,但价格昂贵且应用灵活性有限。相比之下,微型化化学发光免疫分析系统具有试剂消耗量低、分析快速和操作简便的优势,是对现有操作模式和设备的重大变革。与大型化学发光免疫分析仪器相比较,微型化化学发光免疫分析系统价格更低廉,应用更灵活,因此非常适合于门诊、急诊和中小型医疗单位使用。这类仪器的开发是临床检验工作的迫切需要,可以有效地降低检测成本,有助于提高医疗服务质量和更好地满足广大人民群众的就医需求。

### 发明内容

[0005] 本发明的首要目的在于克服现有技术的缺点与不足,提供一种化学发光免疫分析系统。该化学发光免疫分析系统利用毛细管液滴技术,以毛细管作为反应器,试剂运输和反应均在油包水型液滴中进行,保持了反应条件的稳定,有效避免了样品之间的交叉污染和因表面吸附造成的反应抑制。

[0006] 本发明的另一目的在于提供运用上述化学发光免疫分析系统进行的分析方法。

[0007] 本发明的再一目的在于提供所述化学发光免疫分析系统的应用。

[0008] 本发明的目的通过下述技术方案实现:一种化学发光免疫分析系统,包括三维运动进样平台、温度控制模块、磁场控制模块、流体控制单元和光学检测模块;三维运动进样平台、温度控制模块、磁场控制模块和光学检测模块依次连接,流体控制单元与温度控制模块连接;

[0009] 所述的三维运动进样平台由样品/试剂承载托盘、位移台、丝杠和驱动电机组成;

样品 / 试剂承载托盘设置于位移台的顶部, 位移台设置于丝杠上, 驱动电机设置于丝杠的顶端; 位移台在驱动电机驱使下可以沿丝杠做三维移动, 位移台及样品 / 试剂承载托盘在驱动电机作用下可以进行三维运动, 将试剂或样品运送至温度控制模块;

[0010] 所述的温度控制模块设置有温度传感器、温度控制器、继电器、从上至下依次连接的盖板、含有平行毛细管嵌合沟槽的加热铝板和加热片; 温度传感器设置于加热铝板中, 温度传感器通过导线与温度控制器连接, 继电器分别与温度传感器、温度控制器连接; 温度控制单元设置于样品 / 试剂承载托盘的左侧; 温度控制器将模拟信号转换为数字信号输入光学检测模块中, 光学检测模块将温度感应信号反馈至温度控制器, 温度控制器控制继电器的开关, 当温度低于设定值时输出电流至加热片, 而当温度高于设定值时停止输出电流;

[0011] 所述的平行毛细管嵌合沟槽内设置有毛细管, 所述的毛细管可以拆卸; 配合三维运动进样平台的移动, 毛细管可以吸取三维运动进样平台上放置的样品或试剂;

[0012] 所述的毛细管的材质优选为塑料、玻璃或石英;

[0013] 所述的毛细管的内径优选为 100 ~ 1000 微米, 长度优选为 10 ~ 50cm;

[0014] 所述的温度传感器优选为 PT-100 温度传感器;

[0015] 所述的加热铝板优选为含有 2 ~ 96 个平行毛细管嵌合沟槽的加热铝板;

[0016] 所述的加热片优选为帕尔贴(Peltier) 加热片;

[0017] 所述的流体控制单元为多通道注射器, 多通道注射器与所述的平行毛细管的末端连接; 三维运动进样平台将样品或试剂输送至毛细管进样口, 配合多通道注射器实现样品或试剂的吸入或排出;

[0018] 所述的流体控制单元优选为多通道微量注射器;

[0019] 所述的磁场控制模块设置于温度控制模块的左侧, 包括两个独立的、上下叠放的电磁铁, 两个电磁铁之间设置有一狭缝, 所述的毛细管设置于狭缝中; 通过控制电流的输入与切断, 两个电磁铁可以提供单向磁场、双向交替切换磁场和无磁场状态; 通过设定电磁铁电流输入, 可以控制磁珠在毛细管中的定位、单向或双向运动, 从而实现磁珠定位、免疫亲和反应和磁免疫化学发光反应;

[0020] 所述的光学检测模块设置于电磁铁的左侧, 包括光纤、光开关和光电倍增管, 光纤与光开关连接, 光开关通过单根光纤与光电倍增管连接, 光纤与所述的毛细管一一对应垂直耦合; 光开关通过高速切换, 将毛细管中的化学发光信号顺序传递到光电倍增管, 通过连续信号采集, 可以同时监测每根毛细管中光学信号;

[0021] 优选的, 所述的光学检测模块包括依次连接的毛细管 - 光纤接口、输入光纤、光开关、输出光纤和光电倍增管;

[0022] 优选的, 所述的温度控制模块、磁场控制模块和光学检测模块分别固定在承载支架上;

[0023] 位移台及样品 / 试剂承载托盘在驱动电机作用下可以沿丝杠进行三维运动, 将试剂或样品运送至毛细管进样口, 配合多通道注射器实现样品或试剂的吸入或排出; 通过控制电流的输入与切断, 两个电磁铁可以提供单向磁场、双向交替切换磁场和无磁场状态, 通过设定电磁铁电流的输入, 可以控制磁珠在毛细管中的定位、单向或双向运动, 从而实现磁珠定位、免疫亲和反应和磁免疫化学发光反应; 光开关通过高速切换, 将毛细管中的化学发光信号顺序传递到光电倍增管, 通过连续信号采集, 可以同时监测每根毛细管中光学信

号；

[0024] 运用上述化学发光免疫分析系统进行的分析方法，包括以下步骤：

[0025] (1) 往毛细管中依次引入  $5\ \mu\text{L}$  矿物油、 $2\ \mu\text{L}$  磁珠悬液以及  $5\ \mu\text{L}$  待检样品，液段以  $0.1\sim 5\text{cm/s}$  迁移至温控区后，磁珠悬液与待检样品进行免疫反应，免疫反应的条件为  $20\sim 40^\circ\text{C}$  反应  $1\sim 10\text{min}$ ；

[0026] (2) 步骤(1)中的液段完成免疫反应后，以  $0.1\sim 5\text{cm/s}$  运行至磁场区，启动毛细管上方的电磁铁，磁场强度优选为  $150\text{mT}$ ，使磁珠固定在毛细管壁上；

[0027] (3) 启动微量注射器，排出毛细管中的溶液后，往毛细管中引入  $10\ \mu\text{L}$  洗涤液， $20\sim 40^\circ\text{C}$  洗涤磁珠，排出洗涤液，重复洗涤 2 次；同时，启动磁场控制模块，磁场强度优选为  $150\text{mT}$ ，以  $1\sim 100\text{Hz}$  频率震荡；

[0028] (4) 往毛细管中引入标记有辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶的检测抗体， $20\sim 40^\circ\text{C}$  孵育  $1\sim 10\text{min}$ ，在磁珠上形成抗体-抗原-抗体或抗原-抗体-抗体复合物；同时，启动磁场控制模块，磁场强度优选为  $150\text{mT}$ ，以  $1\sim 100\text{Hz}$  频率震荡；

[0029] (5) 启动微量注射器，排出毛细管中的溶液后，往毛细管中引入  $10\ \mu\text{L}$  洗涤液， $20\sim 40^\circ\text{C}$  洗涤磁珠，排出洗涤液，重复洗涤 2 次；同时，启动磁场控制模块，磁场强度优选为  $150\text{mT}$ ，以  $1\sim 100\text{Hz}$  频率震荡；

[0030] (6) 往毛细管中引入  $5\ \mu\text{L}$  含有化学发光底物的反应液，该反应液与磁珠接触后，在辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶的催化下发生化学发光反应，反应条件为  $25\sim 40^\circ\text{C}$  反应  $0.5\sim 20\text{min}$ ；同时，启动磁场控制模块，磁场强度优选为  $150\text{mT}$ ，以  $1\sim 100\text{Hz}$  频率震荡；

[0031] (7) 步骤(6)中的液段完成化学发光反应后，以  $0.1\sim 5\text{cm/s}$  迁移至检测区；化学发光信号被光纤采集并传输至光电倍增管进行检测；

[0032] 步骤(1)中：

[0033] 所述的磁珠表面固定有捕获抗体或者捕获抗原；

[0034] 所述的磁珠悬液采用以下方法进行配制：将磁珠颗粒分散于磷酸缓冲液中，每毫升磷酸缓冲液含有  $0.1\sim 0.5\text{g}$  磁珠颗粒，搅拌均匀，得到磁珠悬液；

[0035] 优选的，每毫升磷酸缓冲液含有  $0.25\text{g}$  磁珠颗粒；

[0036] 所述的磷酸缓冲液优选为  $\text{pH}7.2$ 、 $0.1\text{mol/L Na}_2\text{HPO}_4$  水溶液；

[0037] 所述的温控区是指毛细管位于温度控制模块中的区域；

[0038] 步骤(2)中所述的磁场区是指毛细管位于磁场控制模块中的区域；

[0039] 步骤(3)和(5)中所述的洗涤液优选为  $\text{pH}7.2$ 、 $0.1\text{mol/L Na}_2\text{HPO}_4$  水溶液；

[0040] 步骤(6)中：

[0041] 所述的化学发光底物为鲁米诺 / 增强剂或 3-(2-螺旋金刚烷)-4-甲氧基-4-(3-磷氧酰)-苯基-1,2-二氧环乙烷；

[0042] 所述的反应液为体积比 1:1 的鲁米诺-双氧水混合液或体积比 1:1 的 3-(2-螺旋金刚烷)-4-甲氧基-4-(3-磷氧酰)-苯基-1,2-二氧环乙烷-双氧水混合液。

[0043] 步骤(7)中所述的检测区是指毛细管位于光学检测模块中的区域；

[0044] 所述的基于毛细管液滴技术的化学发光免疫分析系统可应用在药物、临床医学、食检、生命科学、环境和材料科学等领域中。

[0045] 本发明的发明机理为：

[0046] 基于毛细管液滴技术的化学发光免疫分析系统是一种基于微全分析系统理念的微型化毛细管液滴化学发光免疫分析系统。该系统在平行的毛细管中形成油包水型液滴，借助于液滴的运输以及磁珠的操控而完成抗原抗体免疫分析相关的一系列操作。具体来说，该分析系统利用毛细管的疏水特性，向毛细管中先后引入油相和水相溶液，液段运行时，在表面张力作用下，油相浸润管壁，由于水相和油相存在相对运动，运行中水相的位置相对前移，形成完整的油包水型液滴；油包水型液滴的形成有效避免了蒸发以及由表面吸附带来的交叉污染问题。通过向毛细管中依次引入含有不同试样的液滴并以外部磁场辅助控制，在毛细管中完成进样、抗原抗体结合、洗脱、发光反应以及光学信号检测等一系列过程。

[0047] 加热片固定于加热铝板下方，加热铝板中镶嵌有温度传感器，用以反馈加热板温度。温度传感器与温度控制器连接，温度控制器将模拟信号转化为数字信号传输至计算机；计算机控制软件利用PID算法(proportional/integral/derivative algorithm)根据温度感应反馈信号至温度控制器，由温度控制器控制继电器，从而调控电流是否输至加热片。毛细管中液滴进入温控区，可以实现快速温度变化。

[0048] 化学发光信号检测采用系统集成的微弱发光检测器。为实现平行毛细管中液滴化学发光信号的动态监测，本发明采用一种基于光纤-光开关的检测方法。每根毛细管设置有光纤，用于采集化学发光信号并传输到光电倍增管进行检测。光开关输入端与输入光纤连接，其输出端与输出光纤连接，输出光纤将发光信号传输到光电倍增管。检测信号时，光开关对信号采集光纤进行高速切换，使输入端平行信号采集光纤依次与输出端光纤连通。

[0049] 免疫化学发光分析的原理示意图如图2所示：第一步，将矿物油、标记有识别抗体(或抗原)的磁珠悬液以及样品依次引入毛细管，运动中形成油包水型液滴，识别抗体(或抗原)与待检测抗原(或抗体)结合；第二步，当液段运行至磁场区时，磁珠被捕获，继而排除废液；第三步，将矿物油和含有检测抗体的液段依次引入毛细管，运动中形成油包水型液滴，液滴运行至磁场区时检测抗体与待检测抗原(或抗体)结合。完成结合反应后排除废液；第四步，将矿物油和含有洗涤液的液段依次引入毛细管，运动中形成油包水型液滴，液滴运行至磁场区时将未结合检测抗体洗脱然后排出毛细管；第五步，将矿物油和含有酶发光底物的液段依次引入毛细管，运动中形成油包水型液滴，液滴运行至磁场区时检测抗体上标记的酶催化酶发光底物发光，发光反应结束后液段继续移动至检测器区，液滴中发光信号被检测器采集。

[0050] 本发明相对于现有技术具有如下的优点及效果：

[0051] (1) 本发明提供的免疫化学发光分析系统具有体积小、分析速度快、测试通量高和操作自动化的优点，其应用灵活，适合于单个样本和批量样品的分析，尤其适合于现场快速检测的分析。该系统是针对实际需求而设计和开发的，具有功能集成和操作简便快捷的优势，显著降低了该类设备的购买和运行成本，有助于提高医疗服务质量，可以更好地满足广大人民群众的就医需求。

[0052] (2) 本发明提供的基于毛细管液滴技术的化学发光免疫分析方法，试剂运输和反应均在油包水型液滴中进行，保持了反应条件的稳定，有效避免了样品之间的交叉污染和因表面吸附造成的反应抑制。

[0053] (3) 本发明提供的分析方法以标准毛细管作为反应器，不仅试剂消耗小，而且成本

低廉,有效降低了仪器生产和运行的成本,具有很好的社会和经济效益。

### 附图说明

[0054] 图 1 是实施例 1 的化学发光免疫分析系统的结构示意图。其中:1a 驱动电机、1b 位移台(水平部分)、2 样品 / 试剂承载托盘、3 承载支架、4 平行毛细管、5 加热片、6 含有毛细管嵌合沟槽的加热铝板、7 盖板、8 温度传感器、9 双向电磁铁、10 多通道微量注射器、11 毛细管 - 光纤接口、12 输入光纤、13 光开关、14 输出光纤、15 光电倍增管、16 温度控制器、17 继电器。

[0055] 图 2 是免疫化学发光分析的原理示意图。

[0056] 图 3 是化学发光免疫分析系统的光学检测模块详细结构示意图,其中:4 毛细管、12 输入光纤、13 光开关、14 输出光纤、18 光开关开口、19 发射光滤光片、20 凸透镜、21 针孔、15 光电倍增管。

[0057] 图 4 是化学发光免疫分析系统的温度控制原理示意图,其中:4 毛细管、5 加热片、6 含有毛细管嵌合沟槽的加热铝板、7 盖板、8 PT-100 温度传感器、16 温控器、17 继电器、22 计算机。

[0058] 图 5 是实施例 2 的血清样品 TNF Beta 在 12 通道聚四氟乙烯毛细管中的化学发光检测信号。

[0059] 图 6 是实施例 3 的血清样品丙型肝炎病毒抗原在 2 通道玻璃毛细管中的化学发光检测信号。

[0060] 图 7 是实施例 4 的血清样品 TNF Beta 在 96 通道石英毛细管中的化学发光检测信号。

### 具体实施方式

[0061] 下面结合实施例及附图对本发明作进一步详细的描述,但本发明的实施方式不限于此。

[0062] 实施例 1

[0063] 如图 1 所示,一种化学发光免疫分析系统,包括三维运动进样平台、温度控制模块、磁场控制模块、流体控制单元和光学检测模块;三维运动进样平台、温度控制模块、磁场控制模块和光学检测模块依次连接,流体控制单元与温度控制模块连接;

[0064] 所述的三维运动进样平台由样品 / 试剂承载托盘 2、位移台 1b、丝杠和驱动电机 1a 组成;样品 / 试剂承载托盘 2 设置于位移台 1b 的顶部,位移台 1b 在驱动电机 1a 控制下运动;

[0065] 所述的温度控制模块设置有 PT-100 温度传感器 8、温度控制器 16、继电器 17、从上至下依次连接的盖板 7、含有 96 个平行毛细管嵌合沟槽的加热铝板 6 和帕尔贴(Peltier)加热片 5;PT-100 温度传感器 8 设置于加热铝板 6 中,PT-100 温度传感器 8 通过导线与温度控制器 16 连接,继电器 17 分别与 PT-100 温度传感器 8、温度控制器 16 连接;温度控制模块设置于样品 / 试剂承载托盘 2 的左侧;

[0066] 毛细管嵌合沟槽内设置有平行毛细管 4;毛细管的材质为塑料、玻璃或石英;毛细管的内径为 100 ~ 1000 微米,长度为 10 ~ 50cm;

[0067] 平行毛细管 4 可以拆卸；

[0068] 所述的磁场控制模块设置于温度控制模块的左侧,包括两个独立的、上下叠放的电磁铁 9,两个电磁铁之间设置有一狭缝,平行毛细管 4 设置于狭缝中；

[0069] 所述的流体控制单元为 96 通道微量注射器 10,96 通道微量注射器 10 与毛细管 4 的末端连接；

[0070] 所述的光学检测模块设置于电磁铁 9 的左侧,包括依次连接的输入光纤 12、光开关 13、输出光纤 14、发射光滤光片 16、凸透镜 17、针孔 18 和光电倍增管 15,输入光纤 12 通过开口 14 与输出光纤 15 连接；输入光纤 12 毛细管 4 一一对应垂直耦合；

[0071] 所述的温度控制模块、磁场控制模块和光学检测模块分别固定在承载支架 3 上；

[0072] 位移台及样品 / 试剂承载托盘在驱动电机作用下可以沿丝杠进行三维运动,将试剂或样品运送至毛细管进样口,配合多通道注射器实现样品或试剂的吸入或排出；通过控制电流的输入与切断,两个电磁铁可以提供单向磁场、双向交替切换磁场和无磁场状态,通过设定电磁铁电流的输入,可以控制磁珠在毛细管中的定位、单向或双向运动,从而实现磁珠定位、免疫亲和反应和磁免疫化学发光反应；光开关通过高速切换,将毛细管中的化学发光信号顺序传递到光电倍增管,通过连续信号采集,可以同时监测每根毛细管中光学信号。

[0073] 实施例 2

[0074] 运用实施例 1 的化学发光免疫分析系统进行的分析方法,包括以下步骤：

[0075] (1) 依次向 12 根平行聚四氟乙烯毛细管中引入 5  $\mu$  L 矿物油、2  $\mu$  L 磁珠悬液以及 5  $\mu$  L 待检血清样品；所用毛细管长度 10cm,内径 1000 微米；所用磁珠表面固定有抗肿瘤坏死因子 Beta 抗体(anti-TNF Beta,鼠抗人),磁珠颗粒分散在磷酸缓冲液中,质量体积百分比为 0.25g/mL；控制液段以 1cm/s 速度迁移至温控区,37 $^{\circ}$ C 保持 2 分钟；

[0076] (2) 当液滴运行至磁场区,启动毛细管上方电磁铁(磁场强度 150mT),将磁珠固定在毛细管壁；

[0077] (3) 控制微量注射器排出废液；控制微量注射器往毛细管中引入洗涤液(成份为 0.1mol/L  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、pH7.2),10  $\mu$  L,37 $^{\circ}$ C 洗涤磁珠 2 次；此过程启动磁场控制模块,磁场强度为 150mT,以 10Hz 频率震荡；

[0078] (4) 往毛细管中引入标记有辣根过氧化物酶的检测抗体(羊抗鼠),37 $^{\circ}$ C 孵育 2 分钟,在磁珠上形成抗体 - 抗原 - 抗体复合物；此过程启动磁场控制模块,磁场强度为 150mT,以 10Hz 频率震荡；

[0079] (5) 再次往毛细管中引入引入洗涤液(成份为 0.1mol/L  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、pH7.2),10  $\mu$  L,37 $^{\circ}$ C 洗涤磁珠 2 次；此过程启动磁场控制模块,磁场强度为 150mT,以 10Hz 频率震荡；

[0080] (6) 往毛细管中引入含有化学发光底物的反应液(1:1 鲁米诺 / 增强剂 - 过氧化氢溶液) 5  $\mu$  L,待其与磁珠接触后,在辣根过氧化物酶的催化下发生化学发光反应,反应条件为 37 $^{\circ}$ C,反应时间为 2 分钟；此过程启动磁场控制模块,磁场强度为 150mT,以 10Hz 频率震荡；

[0081] (7) 控制液段以 1cm/s 速度迁移向检测区；化学发光信号被毛细管下方的光纤采集并传输至光电倍增管进行检测；

[0082] 检测结果如图 5 所示,当反应液段到达检测区,可以同时检测到 12 根毛细管中的化学发光信号。

**[0083] 实施例 3**

**[0084]** 运用实施例 1 的化学发光免疫分析系统进行的分析方法,包括以下步骤:

**[0085]** (1)依次向 2 根平行玻璃毛细管中引入 5  $\mu$ L 矿物油、2  $\mu$ L 磁珠悬液以及 5  $\mu$ L 待检血清样品;所用毛细管长度 50cm,内径 500 微米;所用磁珠表面固定有丙型肝炎病毒抗原,磁珠颗粒分散在磷酸缓冲液中,质量体积百分比为 0.1g/mL;控制液段以 1cm/s 速度迁移至温控区,20 $^{\circ}$ C 下保持 10 分钟;

**[0086]** (2)当液滴运行至磁场区,启动毛细管上方电磁铁(磁场强度 150mT),将磁珠固定在毛细管壁;

**[0087]** (3)控制微量注射器排出废液;控制微量注射器往毛细管中引入洗涤液(成份为 0.1mol/L  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、pH7.2),10  $\mu$ L,37 $^{\circ}$ C 洗涤磁珠 2 次;此过程启动磁场控制模块,磁场强度为 150mT,以 1Hz 频率震荡;

**[0088]** (4)往毛细管中引入标记有碱性磷酸酶的检测抗体(羊抗人),37 $^{\circ}$ C 孵育 2 分钟,在磁珠上形成抗原-抗体-抗体复合物;此过程启动磁场控制模块,磁场强度为 150mT,以 100Hz 频率震荡;

**[0089]** (5)再次往毛细管中引入洗涤液(成份为 0.1mol/L  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、pH7.2),10  $\mu$ L,37 $^{\circ}$ C 洗涤磁珠 2 次;此过程启动磁场控制模块,磁场强度为 150mT,以 1Hz 频率震荡;

**[0090]** (6)往毛细管中引入含有化学发光底物的反应液(3-(2-螺旋金刚烷)-4-甲氧基-4-(3-磷氧酰)-苯基-1,2-二氧环乙烷,AMPPD) 5  $\mu$ L,待其与磁珠接触后,在碱性磷酸酶的催化下发生化学发光反应,反应条件为 25 $^{\circ}$ C,反应时间为 20 分钟;此过程启动磁场控制模块,磁场强度为 150mT,以 100Hz 频率震荡;

**[0091]** (7)控制液段以 0.1cm/s 速度迁移向检测区;化学发光信号被毛细管下方的光纤采集并传输至光电倍增管进行检测;

**[0092]** 检测结果如图 6 所示,当反应液段到达检测区,可以同时检测到 2 根毛细管中的化学发光信号。

**[0093] 实施例 4**

**[0094]** 运用实施例 1 的化学发光免疫分析系统进行的分析方法,包括以下步骤:

**[0095]** (1)依次向 96 根平行石英毛细管中引入 5  $\mu$ L 矿物油、2  $\mu$ L 磁珠悬液以及 5  $\mu$ L 待检血清样品;所用毛细管长度 25cm,内径 100 微米;所用磁珠表面固定有 anti-TNF Beta 抗体,鼠抗人,磁珠颗粒分散在磷酸缓冲液中,质量体积百分比为 0.5g/mL;控制液段以 1cm/s 速度迁移至温控区,40 $^{\circ}$ C 保持 1 分钟;

**[0096]** (2)当液滴运行至磁场区,启动毛细管上方电磁铁(磁场强度 150mT),将磁珠固定在毛细管壁;

**[0097]** (3)控制微量注射器排出废液;控制微量注射器往毛细管中引入洗涤液(成份为 0.1mol/L  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、pH7.2),10  $\mu$ L,37 $^{\circ}$ C 洗涤磁珠 2 次;此过程启动磁场控制模块,磁场强度为 150mT,以 1Hz 频率震荡;

**[0098]** (4)往毛细管中引入标记有辣根过氧化物酶的检测抗体(抗人 TNF Beta,羊抗鼠),37 $^{\circ}$ C 孵育 2 分钟,在磁珠上形成抗体-抗原-抗体复合物;此过程启动磁场控制模块,磁场强度为 150mT,以 1Hz 频率震荡;

**[0099]** (5)再次往毛细管中引入洗涤液(成份为 0.1mol/L  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ 、pH7.2),10  $\mu$ L,37 $^{\circ}$ C 洗

涤磁珠 2 次 ;此过程启动磁场控制模块,磁场强度为 150mT,以 1Hz 频率震荡 ;

[0100] (6)往毛细管中引入含有化学发光底物的反应液(1:1 鲁米诺 / 增强剂 - 过氧化氢溶液) 5  $\mu$  L,待其与磁珠接触后,在辣根过氧化物酶的催化下发生化学发光反应,反应条件为 40 $^{\circ}$ C,反应时间为 30 秒 ;此过程启动磁场控制模块,磁场强度为 150mT,以 1Hz 频率震荡 ;

[0101] (7)控制液段以 5cm/s 速度迁移向检测区 ;化学发光信号被毛细管下方的光纤采集并传输至光电倍增管进行检测 ;

[0102] 检测结果如图 7 所示,当反应液段到达检测区,可以同时检测到 96 根毛细管中的化学发光信号。

[0103] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。

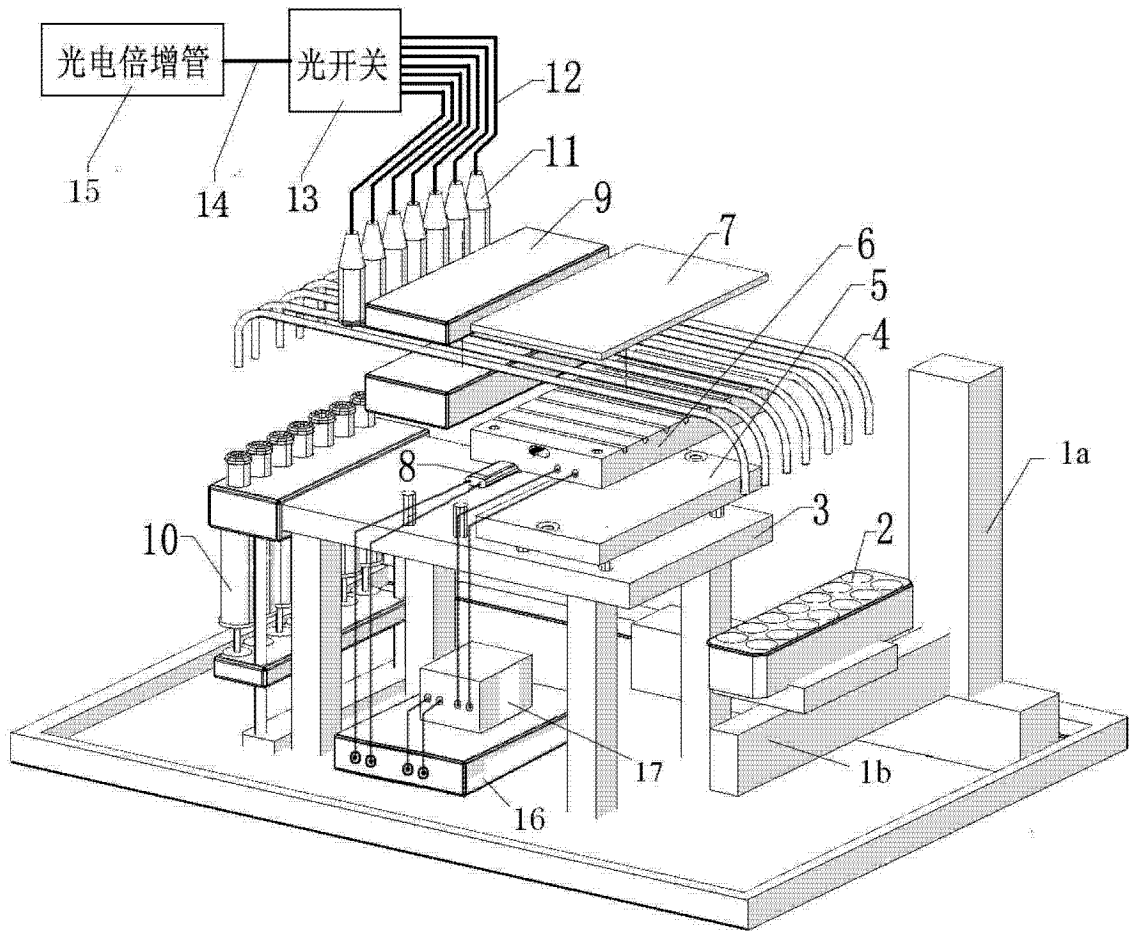


图 1

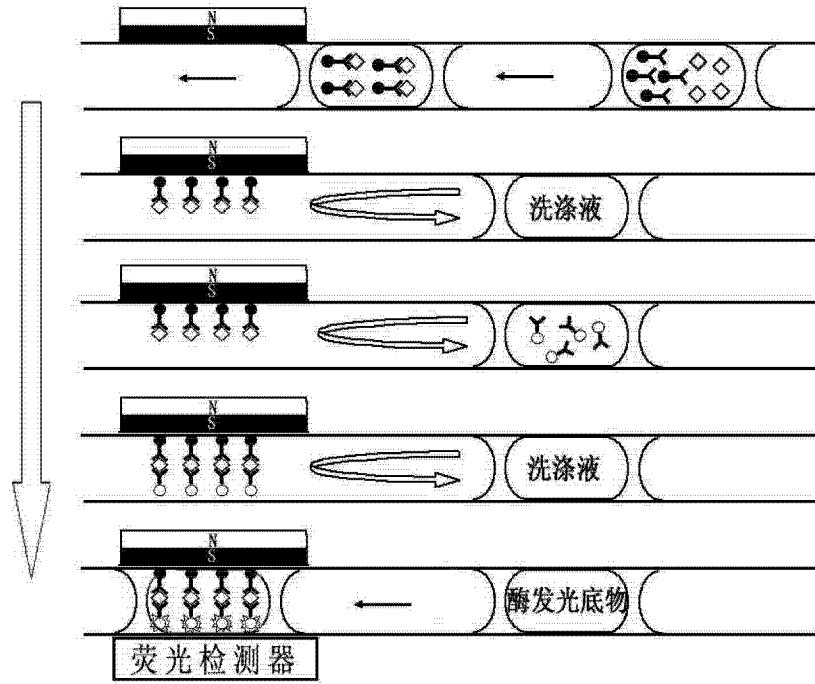


图 2

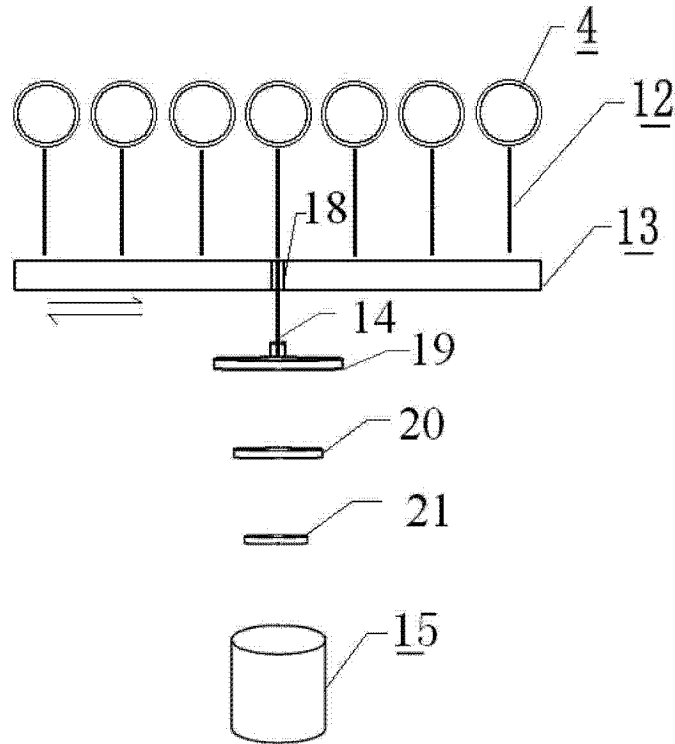


图 3

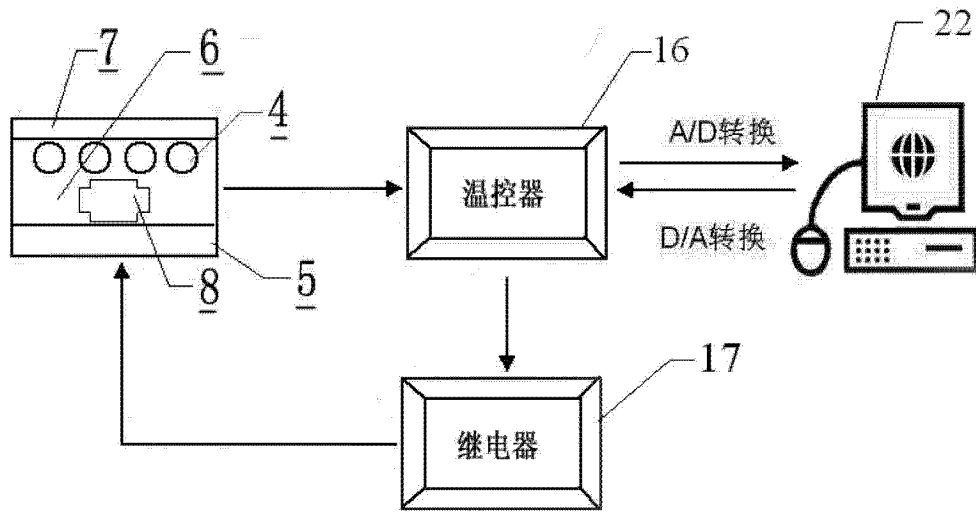


图 4

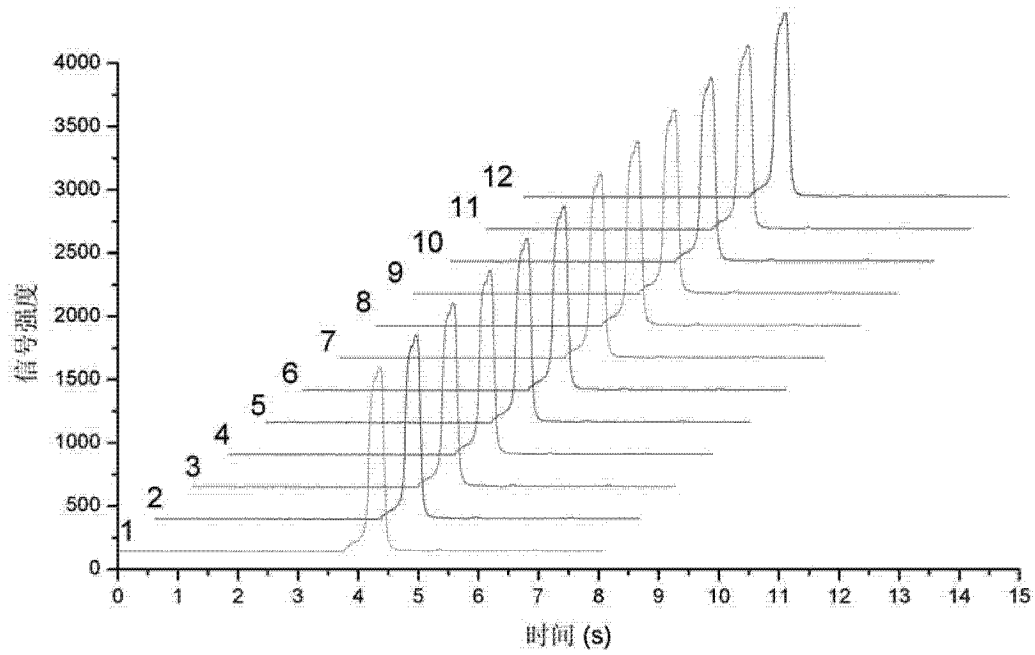


图 5

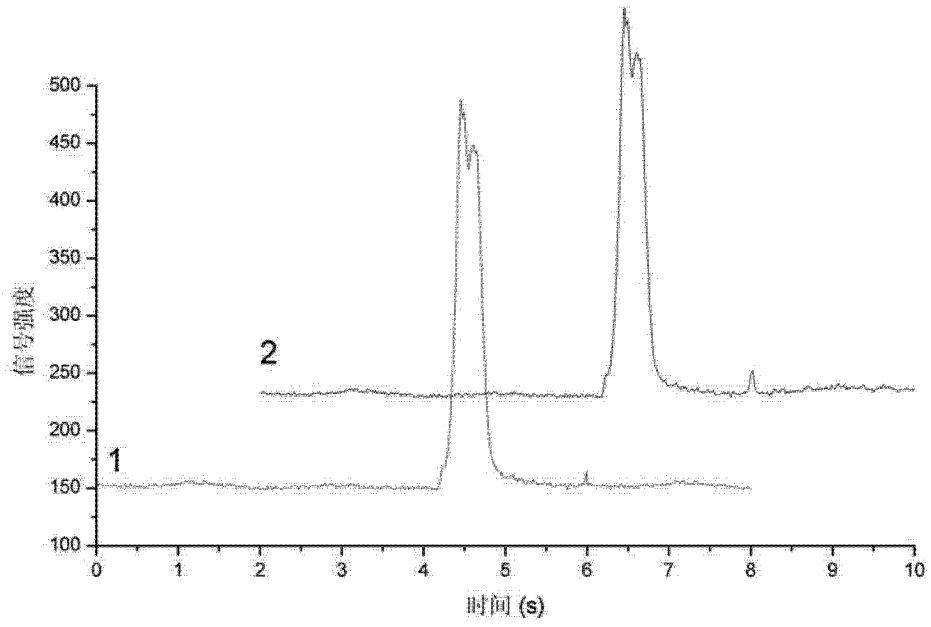


图 6

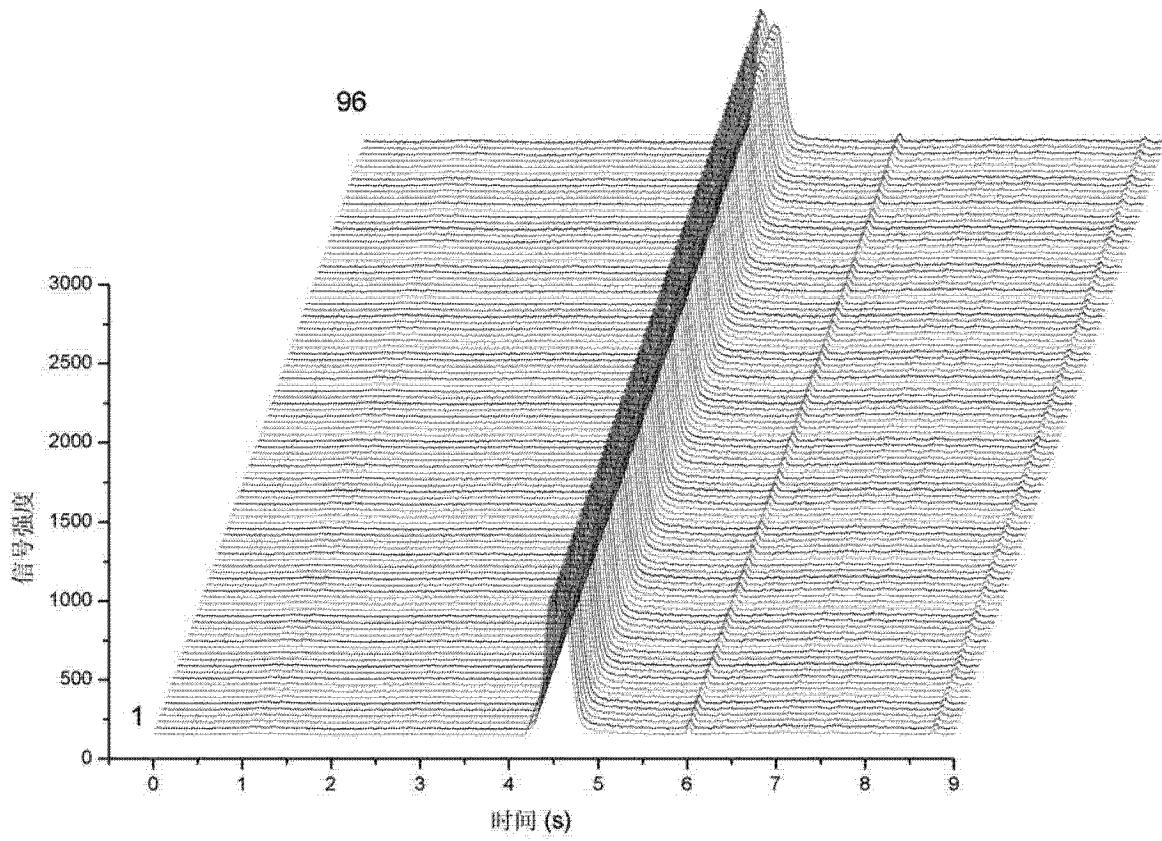


图 7

专利名称(译)	一种化学发光免疫分析系统及其分析方法和应用		
公开(公告)号	<a href="#">CN102980996B</a>	公开(公告)日	2014-09-10
申请号	CN201210593263.9	申请日	2012-12-31
[标]申请(专利权)人(译)	广州市第一人民医院		
申请(专利权)人(译)	广州市第一人民医院		
当前申请(专利权)人(译)	广州市第一人民医院		
[标]发明人	刘大渔		
发明人	刘大渔		
IPC分类号	G01N33/538 G01N21/76		
审查员(译)	黄晓丽		
其他公开文献	CN102980996A		
外部链接	<a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a>		

摘要(译)

本发明公开了一种化学发光免疫分析系统及其分析方法和应用。该化学发光免疫分析系统包括流体控制单元、依次连接的三维运动进样平台、温度控制单元、磁场控制模块和光学检测模块，流体控制单元与温度控制单元连接。该化学发光免疫分析系统利用毛细管液滴技术，以毛细管作为反应器，试剂运输和反应均在油包水型液滴中进行，保持了反应条件的稳定，有效避免了样品之间的交叉污染和因表面吸附造成的反应抑制。该系统具有体积小、分析速度快、测试通量高和操作自动化的优点，其应用灵活，适合于单个样本、批量样品及现场快速检测的分析，可以更好地满足广大人民群众的就医需求，同时显著降低了设备的购买和运行成本，具有很好的社会和经济效益。

