



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109954524 A

(43)申请公布日 2019.07.02

(21)申请号 201910220873.6

(22)申请日 2019.03.22

(71)申请人 南京航思生物科技有限公司

地址 210000 江苏省南京市江宁区芝兰路
18号

(72)发明人 曹丹

(74)专利代理机构 南京瑞华腾知识产权代理事
务所(普通合伙) 32368

代理人 梁金娟

(51)Int.Cl.

B01L 3/00(2006.01)

G01N 21/76(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

G01N 33/58(2006.01)

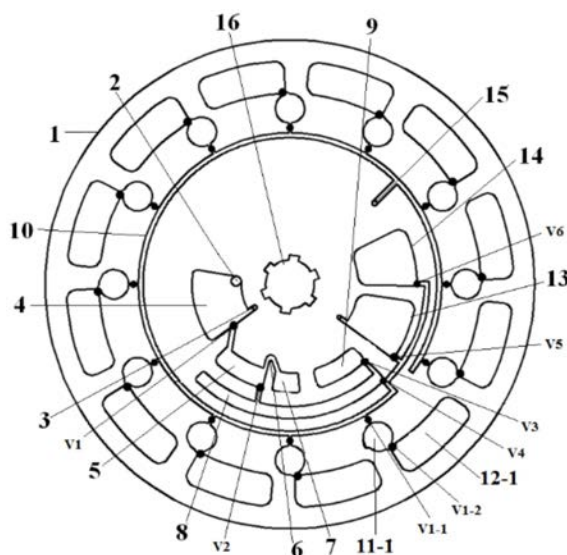
权利要求书1页 说明书5页 附图15页

(54)发明名称

一种基于均相化学发光的微流控芯片

(57)摘要

本发明涉及发光免疫检测技术领域,尤其是一种基于均相化学发光的微流控芯片;包括芯片主体,芯片主体的中心设置有转动卡槽,转动卡槽的外侧呈环状设置有样本腔体、定量腔体、废液腔体和稀释液腔体,定量腔体、废液腔体和稀释液腔体的外侧设置有混匀腔体,混匀腔体的外侧设置有管道二,管道二的内侧还设置有若干试剂腔体,管道二的外侧设置有若干反应腔体,管道二与若干试剂腔体和若干反应腔体之间分别设置有蜡阀,本发明将均相化学发光免疫分析技术结合了微流控载体,相较于异相化学发光结合微流控,对微流控设计要求大幅降低,简化了检测流程,减少误差,引入激光诱导蜡阀开关,使得微流控芯片操作更加便利高效。



1. 一种基于均相化学发光的微流控芯片,其特征在于:包括芯片主体,所述芯片主体呈圆盘状,芯片主体的中心设置有转动卡槽,所述转动卡槽的外侧呈环状设置有样本腔体、定量腔体、废液腔体和稀释液腔体,所述定量腔体、废液腔体和稀释液腔体的外侧设置有混匀腔体,

所述样本腔体上开有进样口,样本腔体与定量腔体之间设置有蜡阀,所述定量腔体与废液腔体之间通过管道一连接,所述混匀腔体与定量腔体和稀释液腔体之间分别设置有蜡阀,

所述混匀腔体的外侧设置有管道二,管道二呈环状设置在上述腔体的外侧,混匀腔体与管道二之间设置有蜡阀,所述管道二的内侧还设置有若干试剂腔体,管道二的外侧设置有若干反应腔体,所述管道二与若干试剂腔体和若干反应腔体之间分别设置有蜡阀。

2. 根据权利要求1所述的一种基于均相化学发光的微流控芯片,其特征在于:所述样本腔体上还设置有透气孔一。

3. 根据权利要求1所述的一种基于均相化学发光的微流控芯片,其特征在于:所述转动卡槽呈圆形,所述转动卡槽的一周等间距设置有若干键槽。

4. 根据权利要求1所述的一种基于均相化学发光的微流控芯片,其特征在于:所述管道二为半封闭式管道,管道二的一端为封闭式,另一端与试剂腔体连接。

5. 根据权利要求1所述的一种基于均相化学发光的微流控芯片,其特征在于:所述若干反应腔体包括若干反应腔体一和若干反应腔体二,所述若干反应腔体一等间距设置在管道二的外侧,若干反应腔体二与若干反应腔体一之间一一对应,每组反应腔体一和反应腔体二之间设置有蜡阀。

6. 根据权利要求1所述的一种基于均相化学发光的微流控芯片,其特征在于:所述管道二上设置有透气孔二。

7. 根据权利要求1所述的一种基于均相化学发光的微流控芯片,其特征在于:所述蜡阀包括管道,所述管道上对称设置有两个梯形凹槽,两个梯形凹槽之间的管道连接有石蜡容纳腔,所述蜡阀上设置有两个激光照射区域。

8. 根据权利要求7所述的一种基于均相化学发光的微流控芯片,其特征在于:所述管道的横截面呈矩形,所述管道的高度为100-400 μm 。

9. 根据权利要求7所述的一种基于均相化学发光的微流控芯片,其特征在于:所述梯形凹槽的深度为500-1000 μm 。

10. 根据权利要求7所述的一种基于均相化学发光的微流控芯片,其特征在于:所述石蜡容纳腔为激光照射区域一,所述两个梯形凹槽之间的管道段为激光照射区域二。

一种基于均相化学发光的微流控芯片

技术领域

[0001] 本发明涉及发光免疫检测技术领域,尤其是一种基于均相化学发光的微流控芯片。

背景技术

[0002] 化学发光免疫分析(chemiluminescence immunoassay,CLIA),是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。按是否存在分离清洗步骤,分为异相化学发光法和均相化学发光法。目前,在体外诊断检测领域,国内外检测产品基本都使用异相化学发光法。国外厂家包括罗氏、雅培、贝克曼、西门子、索林和希斯美康等,国内厂家包括新产业、安图、迈克、迈瑞、泽成、长光华医等。异相化学发光法依赖于物理分离,分离典型的要求是关键的反应物被固定化到一些固体基材上,以使得一些物理过程例如过滤、沉积、聚结或者磁力分离可以被采用;并且还要求洗涤步骤,以便除去游离的成分。故异相化学发光法整个分析过程步骤多、耗时长、操作复杂、成本高,大多情况下需要专业技术人员操作专用仪器。而均相化学发光免疫分析无需分离和清洗步骤,在纯液相条件下直接进行化学发光检测,操作简便快速,适合POCT现场检测。

[0003] 现阶段国外仅有西门子一家使用纯态氧介导的均相化学发光法(光激化学发光)产品上市,检测需要特殊的LOCI模块。LOCI技术是一步式化学发光夹心免疫检测方法,试剂中含有两种合成珠试剂和一种生物素化学的单克隆抗体。第一种珠试剂(敏感珠)包被有链霉亲和素,并含有光敏感染料;第二种珠试剂(化学珠)包被另一种抗体,并含有化学发光染料;样本和化学珠及生物素化抗体进行孵育后形成夹心复合物;然后加入敏感珠,与生物素结合后形成聚集的免疫复合物;复合物在680nm光照射下其中的敏感珠会产生单线态氧,单线态氧弥散到化学珠后可引发化学发光反应,在612nm波长下测量反应所产生的化学发光信号。该方法对设备要求高,标记材料特殊,不易获取。

[0004] 微流控芯片技术(Microfluidics)是把生物、化学、医学分析过程的样品制备、反应、分离、检测等基本操作单元集成到一块微米尺度的芯片上,自动完成分析全过程。由于它在生物、化学、医学等领域的巨大潜力,已经发展成为一个生物、化学、医学、流体、电子、材料、机械等学科交叉的崭新研究领域。在目前医疗行业的应用,主要集中在检测领域,微流控技术作为载体可以结合免疫层析分析、荧光免疫分析、异相化学发光免疫分析等技术,国内外都有相应的产品。由于微流控技术的应用还存在一定壁垒,国内相应的配套还不够完善,再加上在微流控平台引入其他相对复杂的免疫分析技术,产品质量跟国外还存在较大差距,因而简便的免疫分析技术结合微流控载体才是发展的方向。

附图说明

[0005] 图1为本发明的一种均相化学发光微流控芯片结构示意图。

[0006] 图2-1、图2-2和图2-3为本发明的微流控芯片对全血进行血浆(血清)分离定量过

程的示意图。

[0007] 图3-1、图3-2和图3-3为本发明的微流控芯片对血浆(血清)进行稀释混匀及混匀液体平均分配过程示意图。

[0008] 图4-1、图4-2和图4-3为本发明的样本与抗体一、抗体二充分反应的过程示意图。

[0009] 图5-1、图5-2和图5-3为本发明的试剂R3的反应及R4的定量添加过程示意图。

[0010] 图6为本发明的信号采集检测过程。

[0011] 图7-1-1、图7-1-2、图7-2-1和图7-2-2为本发明的激光诱导蜡阀的开关原理过程示意图,其中,图7-1-1和图7-2-1为本发明的蜡阀的俯视图,图7-1-2和图7-2-2为本发明的蜡阀的侧面剖视图。

[0012] 图中:1芯片主体、2进样口、3透气孔一、4样本腔体、5定量腔体、6管道一、7废液腔体、8混匀腔体、9稀释液腔体、10管道二、11-1反应腔体一、12-1反应腔体二、13、14试剂腔体、蜡阀V1、蜡阀V2、蜡阀V3、蜡阀V4、蜡阀V5、蜡阀V6、15透气孔二、16转动卡槽,17管道,18梯形凹槽,19石蜡容纳腔。

发明内容

[0013] 针对现有技术存在的上述问题,本发明提供了一种检测流程简化、误差低、操作更高效的基于均相化学发光的微流控芯片。

[0014] 为解决上述技术问题,本发明采用的技术方案如下:

[0015] 一种基于均相化学发光的微流控芯片,包括芯片主体,所述芯片主体呈圆盘状,芯片主体的中心设置有转动卡槽,所述转动卡槽的外侧呈环状设置有样本腔体、定量腔体、废液腔体和稀释液腔体,所述定量腔体、废液腔体和稀释液腔体的外侧设置有混匀腔体,

[0016] 所述样本腔体上开有进样口,样本腔体与定量腔体之间设置有蜡阀,所述定量腔体与废液腔体之间通过管道一连接,所述混匀腔体与定量腔体和稀释液腔体之间分别设置有蜡阀,

[0017] 所述混匀腔体的外侧设置有管道二,管道二呈环状设置在上述腔体的外侧,混匀腔体与管道二之间设置有蜡阀,所述管道二的内侧还设置有若干试剂腔体,管道二的外侧设置有若干反应腔体,所述管道二与若干试剂腔体和若干反应腔体之间分别设置有蜡阀。

[0018] 进一步的,所述样本腔体上还设置有透气孔一。

[0019] 进一步的,所述转动卡槽呈圆形,所述转动卡槽的一周等间距设置有若干键槽。

[0020] 进一步的,所述管道二为半封闭式管道,管道二的一端为封闭式,另一端与试剂腔体连接。

[0021] 进一步的,所述若干反应腔体包括若干反应腔体一和若干反应腔体二,所述若干反应腔体一等间距设置在管道二的外侧,若干反应腔体二与若干反应腔体一之间一一对应,每组反应腔体一和反应腔体二之间设置有蜡阀。

[0022] 进一步的,所述管道二上设置有透气孔二。

[0023] 进一步的,所述蜡阀包括管道,所述管道上对称设置有两个梯形凹槽,两个梯形凹槽之间的管道连接有石蜡容纳腔,所述蜡阀上设置有两个激光照射区域。

[0024] 进一步的,所述管道的横截面呈矩形,所述管道的高度为100-400 μm 。

[0025] 进一步的,所述梯形凹槽的深度为500-1000 μm 。

[0026] 进一步的,所述石蜡容纳腔为激光照射区域一,所述两个梯形凹槽之间的管道段为激光照射区域二。

[0027] 采用本发明的技术方案的有益效果是:

[0028] (1) 本发明是一种基于盘式的微流控芯片,相比于片式、卡式、液滴式技术,是现阶段多指标检测的最优选择,最多能实现一个样本对应12个指标的检测。

[0029] (2) 该芯片能实现全血样本的分离,得到血清或血浆。

[0030] (3) 分离得到的血清或血浆能够实现稀释和定量分配。

[0031] (4) 本发明将均相化学发光免疫分析技术结合了微流控载体,相较于异相化学发光结合微流控,对微流控设计要求大幅降低,简化的检测流程,减少误差。

[0032] (4) 本发明引入激光诱导蜡阀开关,使得微流控芯片操作更加便利高效。

具体实施方式

[0033] 下面通过具体实施方式对本发明作进一步详细说明。除非特别说明,下面实施方式中所使用的技术均为本领域内的技术人员已知的常规技术。

[0034] 此处所称的“一个实施例”或“实施例”是指可包含于本发明至少一个实现方式中的特定特征、结构或特性。在本说明书中不同地方出现的“在一个实施例中”并非均指同一个实施例,也不是单独的或选择性的与其他实施例互相排斥的实施例。

[0035] 一种基于均相化学发光的微流控芯片,包括芯片主体1,芯片主体1呈圆盘状,圆盘状结构,相比于片式、卡式、液滴式技术,是多指标检测的最优选择,芯片主体1的中心设置有转动卡槽16,加完样本后,芯片放入配套的检测仪器,转动卡槽16插入配套仪器的适当位置,从而使得芯片可以在检测仪器内转动,转动卡槽16的外侧呈环状设置有样本腔体4、定量腔体5、废液腔体7和稀释液腔体9,定量腔体5、废液腔体7和稀释液腔体9的外侧设置有混匀腔体8,本实施例中的样本腔体4、定量腔体5、废液腔体7、稀释液腔体9和混匀腔体8的形状大小根据实际使用需要以及造型美观度自行调整设计,

[0036] 样本腔体4上开有进样口2,样本腔体4与定量腔体5之间设置有蜡阀V1,定量腔体5与废液腔体7之间通过管道一6连接,混匀腔体8与定量腔体5和稀释液腔体9之间分别设置有蜡阀V2和蜡阀V3,

[0037] 混匀腔体8的外侧设置有管道二10,管道二10呈环状设置在上述腔体的外侧,上述腔体即:样本腔体4、定量腔体5、废液腔体7、混匀腔体8和稀释液腔体9,混匀腔体8与管道二10之间设置有蜡阀V4,管道二10的内侧还设置有若干试剂腔体13、14,试剂腔体13、14用于预装检测试剂,检测试剂可以是液体,也可以是冻干的珠试剂,管道二10的外侧设置有若干反应腔体,管道二10与试剂腔体13、试剂腔体14之间分别设置有蜡阀V5和蜡阀V6,管道二10与若干反应腔体之间分别设置有蜡阀V1-1。

[0038] 工作原理:

[0039] 全血样本均相化学发光检测流程:主要分为3部分,即全血的血浆(血清)分离及定量过程;血浆(血清)进行稀释混匀及混匀液体平均分配。抗原抗体结合反应,底物催化反应。

[0040] 全血的血浆(血清)分离及定量过程

[0041] 如图2-1所示,一定量的全血通过进样口2进入样本腔体4,样本腔体4中设计有透

气孔一3,透气孔一3便于样本的加入。加完样本后,芯片放入配套的检测仪器,转动卡槽16插入配套仪器的适当位置。芯片开始旋转,全血在离心力的作用下,红细胞沉淀在样本腔体4底部,血浆(血清)则在上部,如图2-2所示。芯片停止转动,此时利用激光打开V1阀门,如图2-3所示,芯片再次旋转,血浆(血清)进入定量腔体5,多余的液体通过管道一6进入废液腔体7。此过程完成血浆(血清)定量,提高检测的精密度。

[0042] 血浆(血清)进行稀释混匀及混匀液体平均分配

[0043] 如图3-1所示,稀释液腔体9中预先装满稀释液,打开封闭定量腔体5的V2阀,及封闭稀释液的V3阀。芯片开始旋转,定量的血浆(血清)与稀释液同时进入混匀腔体8,如图3-2所示。芯片左右摆动,把稀释液和血浆(血清)充分混匀后,芯片停止旋转,激光打开V4阀、V1-1阀,及类似于V1-1的其他功能的阀,如图3-3所示,芯片旋转,混匀的液体通过管道二10进入反应腔体一11-1,及类似于反应腔体一11-1的其他腔体,管道二10上设计有透气孔二15更加有利于液体进入腔体。由于反应腔体一11-1中预先装有R1试剂,R1试剂及可以是液体,也可以是冻干的珠试剂。所以进入反应腔体一11-1的液体体积为反应腔体一11-1的总体积减去R1试剂的体积。以免疫化学发光为例,R1试剂为一抗试剂,血浆(血清)内的抗原于一抗充分反应。

[0044] 抗原抗体结合反应,底物催化反应。

[0045] 如图4-1所示,打开对应的V1-2,及类似功能的阀。芯片再次旋转,抗原—一抗充分反应的液体进入反应腔体二12-1,及类似的功能腔体。由于反应腔体二12-1中预先装有R2试剂,R2试剂可以为液体,也可以为冻干珠试剂。血浆(血清)、R1的一抗、R2的二抗试剂一起在反应腔体二12-1中反应,芯片左右摆动,使得反应充分,如图4-2所示。充分反应后,芯片停止旋转,37℃孵育5min。此过程中,同时利用激光关闭V1-2阀,及类似的功能阀,打开V5阀,如图4-3所示。芯片再次旋转,试剂腔体13中预先装满的R3试剂进入反应腔体一11-1中,完成定量过程,如图5-1所示。芯片停止旋转,打开V1-2阀,及类似的功能阀,打开阀门后,芯片再次旋转,R3试剂进入反应腔体二12-1,如图5-2所示。芯片左右摆动,使得反应充分后,芯片停止旋转。此过程中,同时利用激光关闭V1-2阀,及类似的功能阀,打开V6阀,芯片再次旋转,试剂腔体14中的试剂R4进入反应腔体一11-1中,如图5-3所示。此时芯片停止旋转,激光先打开V1-2阀,及类似的功能阀前4个,如图6-1所示。芯片旋转,R4试剂进入反应腔体二12-1中,从而起发光反应,对相应的腔体进行信号检测。分3组,分别对12个腔体的反应发光信号进行检测。

[0046] 激光诱导蜡阀开关的原理

[0047] 芯片中的黑点为蜡阀。蜡阀中的石蜡具有低熔点特性,其中蜡中含有纳米金属粒子,所有当激光照射石蜡时,纳米金属粒子瞬间吸热,热量快速的传递给低熔点的石蜡,蜡阀在0.5秒内被融化,及可以完成蜡阀由关到开。反之,当蜡源,即大量的蜡被激光照射时,石蜡膨胀,膨胀的石蜡进入芯片管道,芯片管道的温度相对较低,瞬间膨胀进入芯片管道的石蜡凝固,封堵管道,蜡阀完成由开到关的功能。如图7-1所示,石蜡阀的俯视图、及侧面解剖图。当激光照射到辐射区二A2,关闭状态的蜡阀,在激光照射后,石蜡(w)溶解,流入芯片中的两个梯形凹槽中,管道17被打开,如图7-2所示。当激光照射到辐射区一A1时,如图7-2所示,石蜡膨胀,膨胀的石蜡进入管道17,如图7-1所示。蜡阀完成由开到关的功能。石蜡的开关,由于照射位点不同来完成,石蜡阀的开关可以多次重复运行。

[0048] 作为一个优选实施方式,本实施例中的样本腔体4上还设置有透气孔一3,透气孔一3的结构设计有助于样本的加入。

[0049] 作为一个优选实施方式,本实施例中的转动卡槽16呈圆形,转动卡槽16的一周等间距设置有若干键槽,将转动卡槽16设置成此结构,可以确保在转动过程中,芯片固定稳定。

[0050] 作为一个优选实施方式,本实施例中的管道二10为半封闭式管道,管道二10的一端为封闭式,另一端与试剂腔体连接,采用此结构,微流控芯片的结构设计更合理,外形更美观。

[0051] 作为一个优选实施方式,本实施例中的若干反应腔体包括若干反应腔体一11-1和若干反应腔体二12-1,若干反应腔体一11-1等间距设置在管道二10的外侧,若干反应腔体二12-1与若干反应腔体一11-1之间一一对应,每组反应腔体一11-1和反应腔体二12-1之间设置有蜡阀V1-2,采用此结构,反应腔体一11-1和反应腔体二12-1的结构更紧凑,这样就可以在芯片主体1上设置更多的反应腔体一11-1和反应腔体二12-1,从而可以实现多指标检测,最多可以实现一个样本对应12个指标的检测。

[0052] 作为一个优选实施方式,本实施例中的管道二10上设置有透气孔二15,管道二10上设置透气孔二15更加有利于液体进入上述腔体内。

[0053] 作为一个优选实施方式,本实施例中的蜡阀包括管道17,管道17上对称设置有两个梯形凹槽18,两个梯形凹槽18之间的管道连接有石蜡容纳腔19,蜡阀上设置有两个激光照射区域,通过调整激光的照射位置来调整蜡阀的开关,从而实现管道的开与堵,实现试剂和样本的流通。在一个优选实施例中,石蜡容纳腔19为激光照射区域一A1,两个梯形凹槽18之间的管道17段为激光照射区域二A2,采用此结构,激光照射区域的位置固定,从而可以将设备上激光的发射位置也固定住,这样就可以精确的控制蜡阀的打开与闭合,从而使得微流控芯片操作更加便利高效。

[0054] 作为一个优选实施方式,本实施例中的管道17的横截面呈矩形,管道17的高度为100-400 μm ,梯形凹槽18的深度为500-1000 μm ,将管道17的高度和梯形凹槽18的深度设置在此范围内,样本和试剂的流通更顺利,管道17的封闭和打开也更方便,同时,芯片主体1的大小也适中。

[0055] 以上述依据本发明的理想实施例为启示,通过上述的说明内容,相关工作人员完全可以在不偏离本项发明技术思想的范围内,进行多样的变更以及修改。凡在本发明的精神和原则之内,所做的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。本项发明的技术性范围并不局限于说明书上的内容,必须要根据权利要求范围来确定其技术性范围。

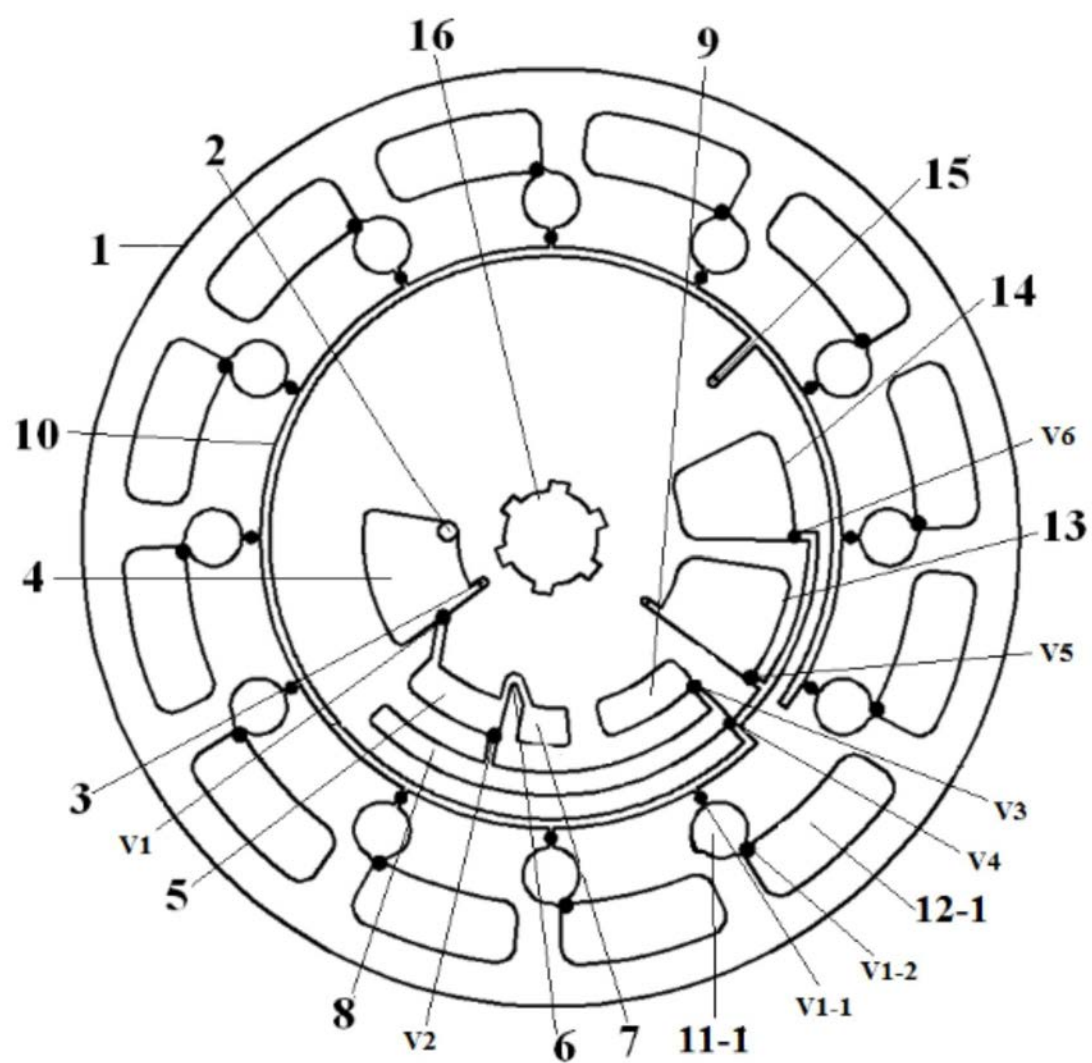


图1

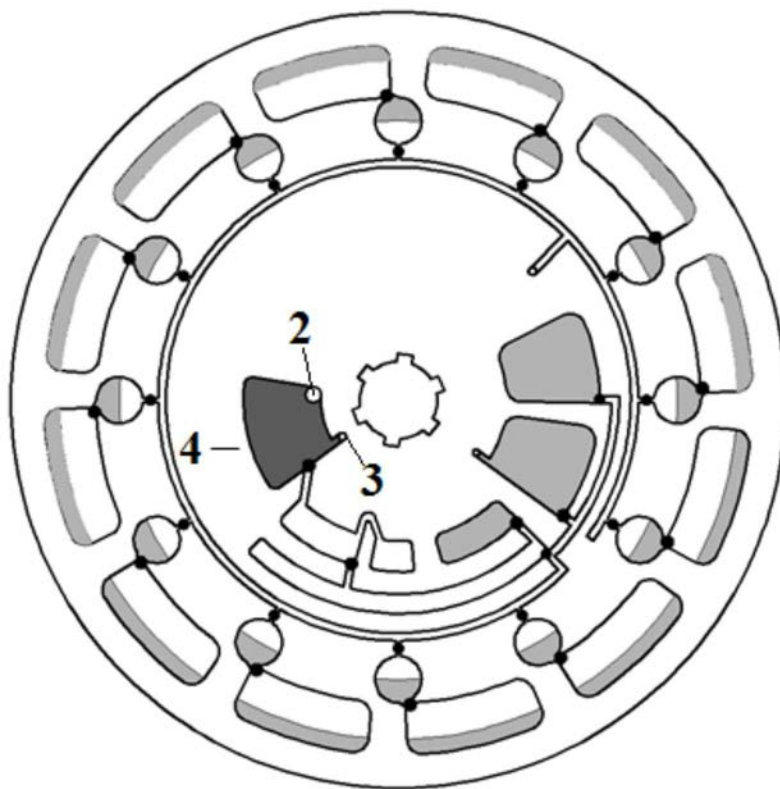


图2-1

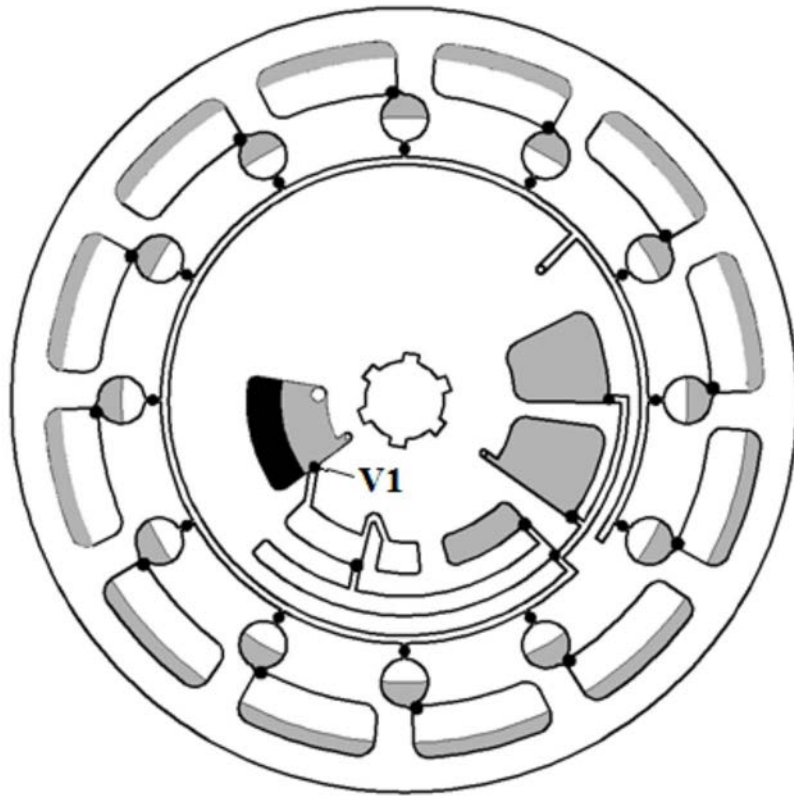


图2-2

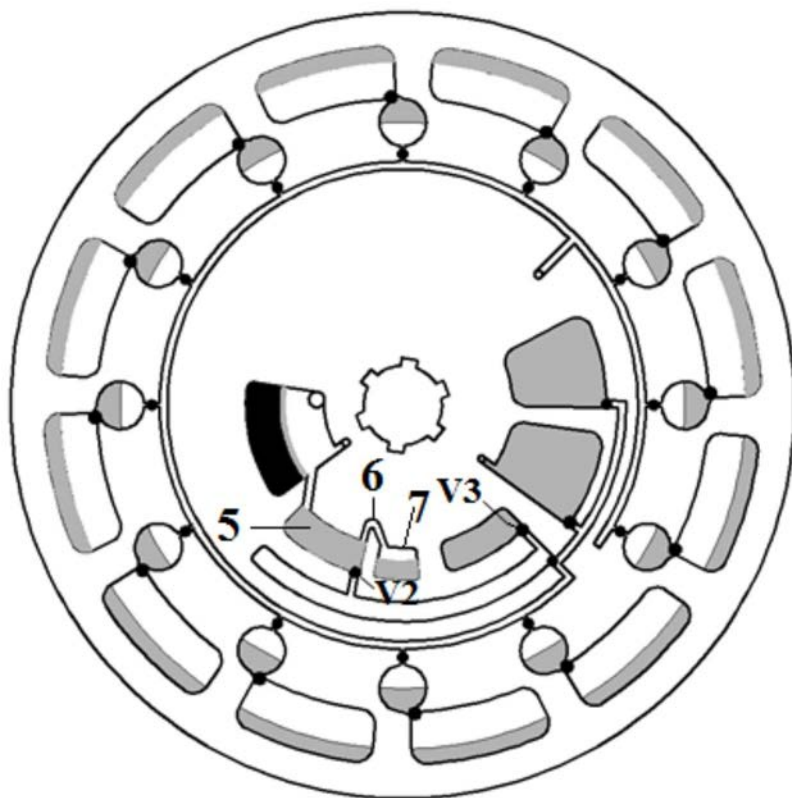


图2-3

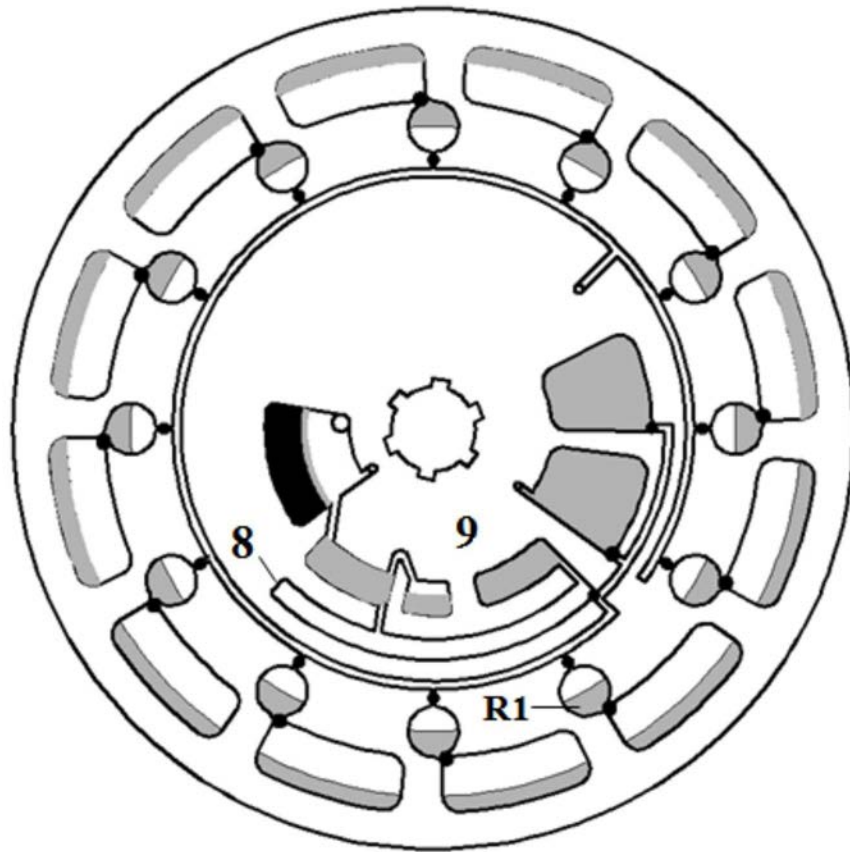


图3-1

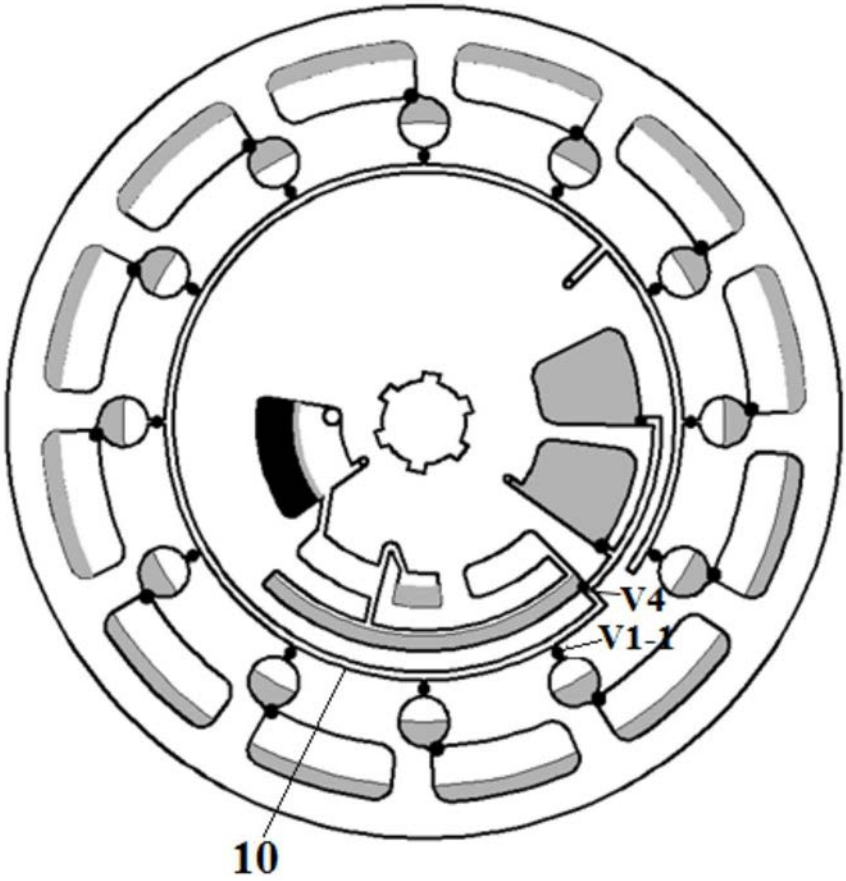


图3-2

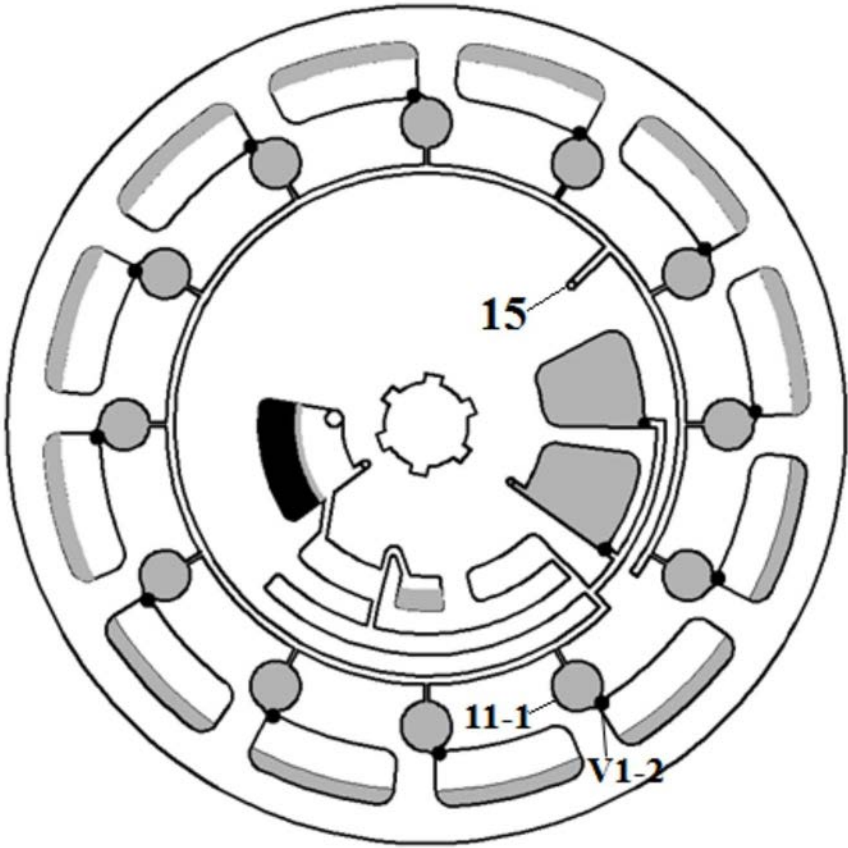


图3-3

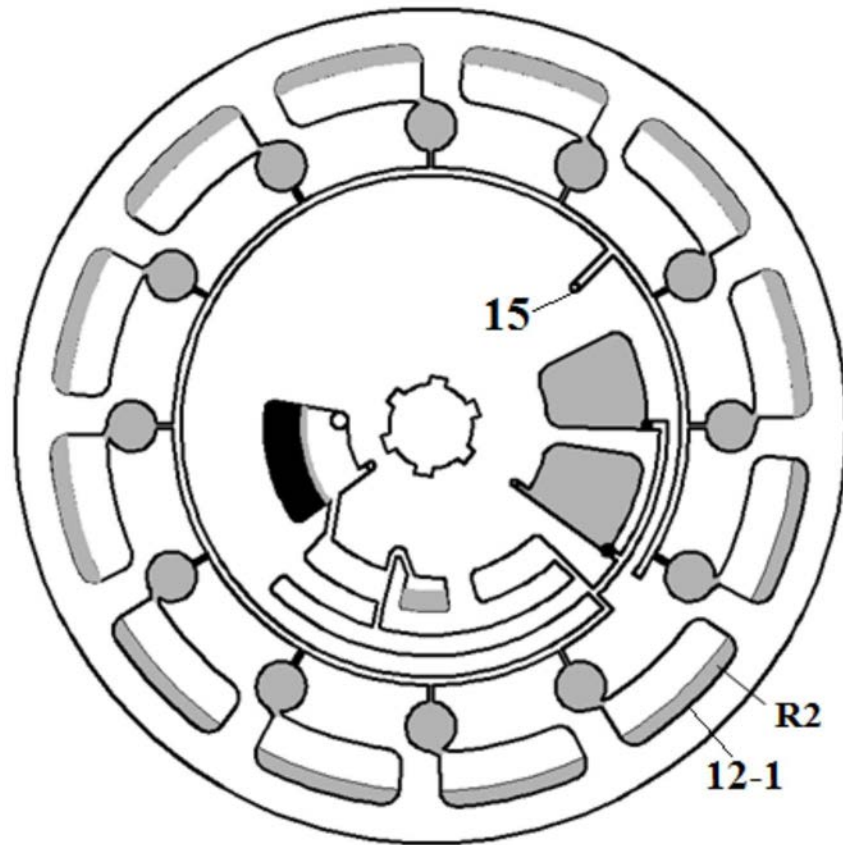


图4-1

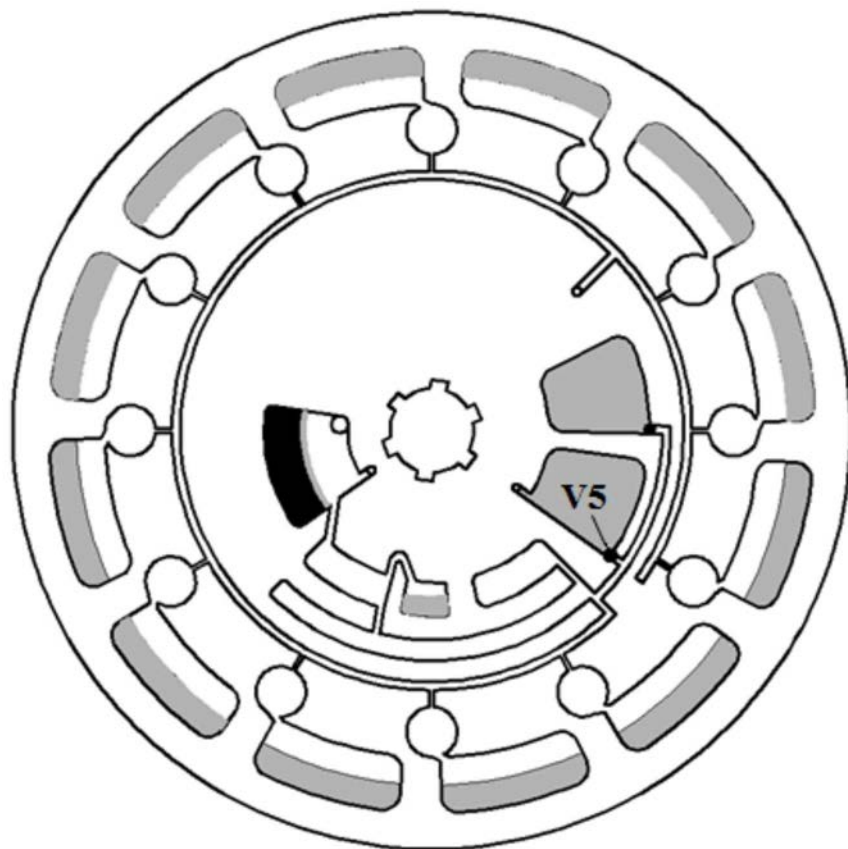


图4-2

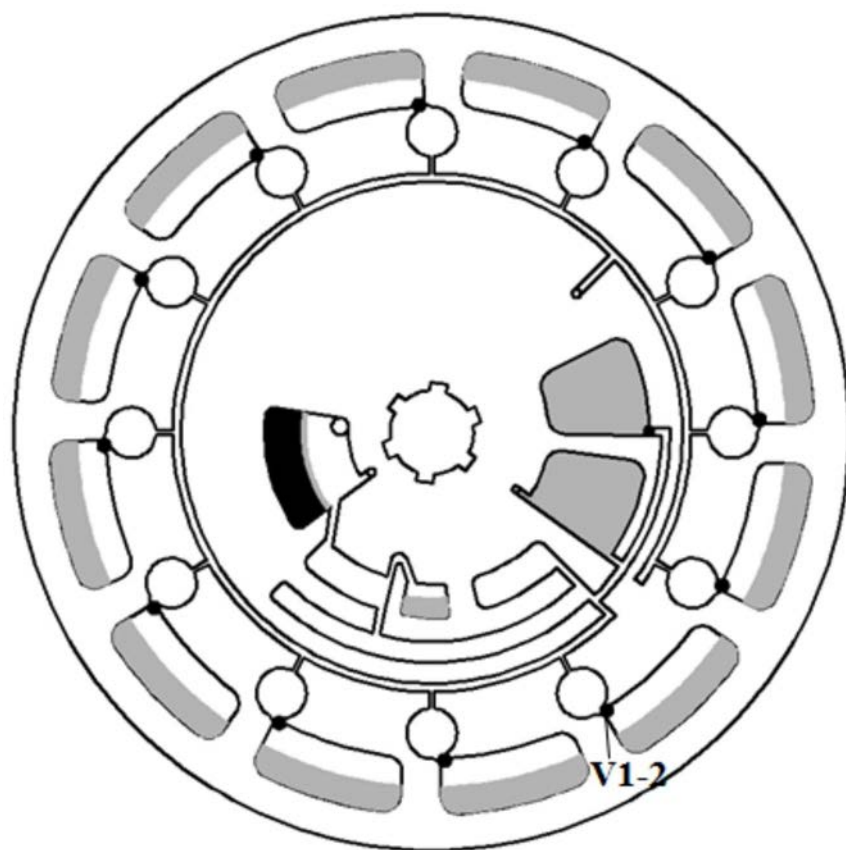


图4-3

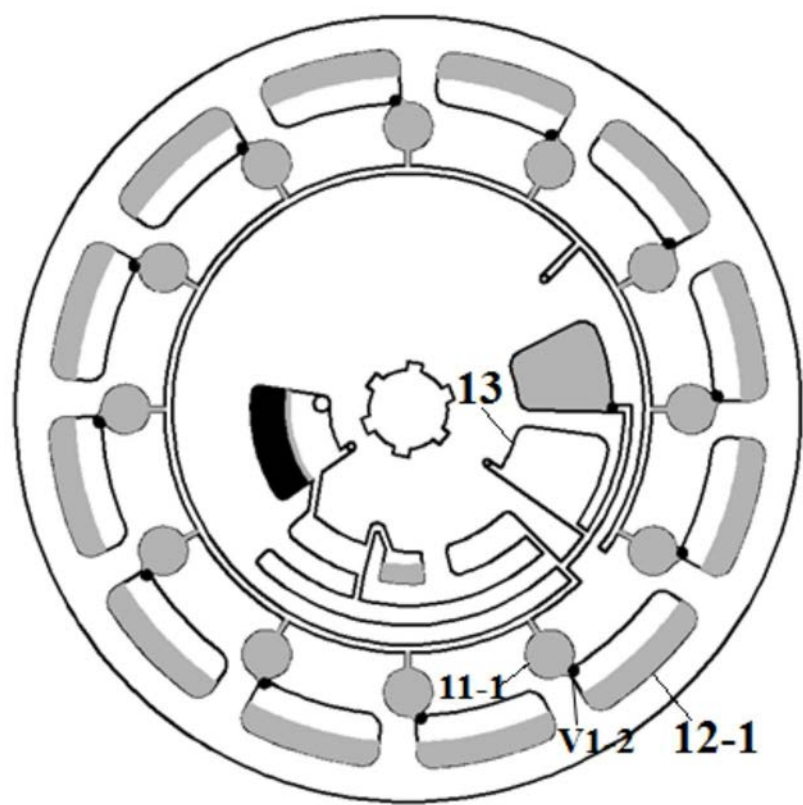


图5-1

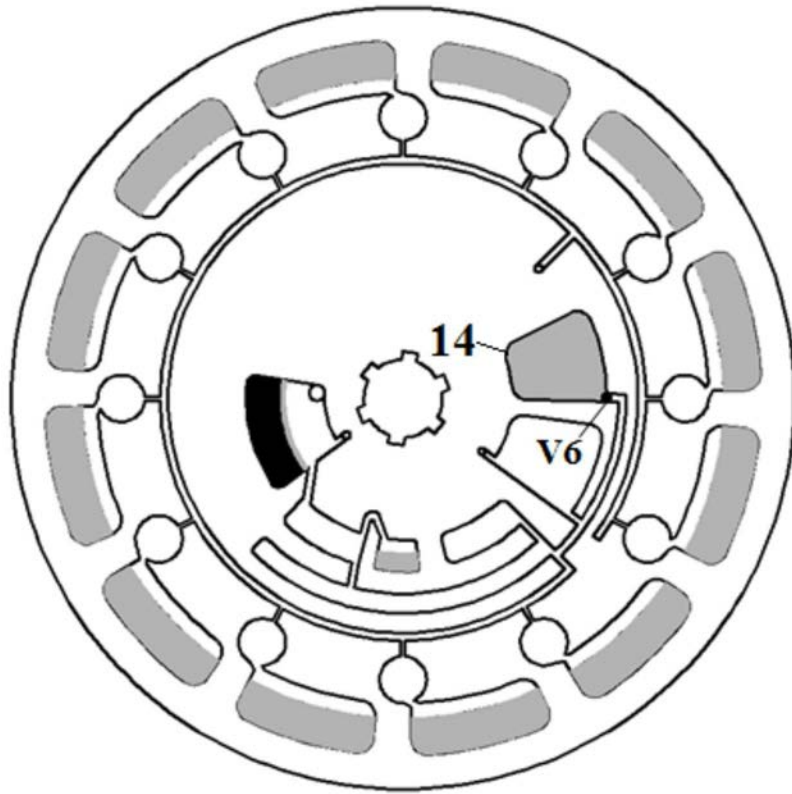


图5-2

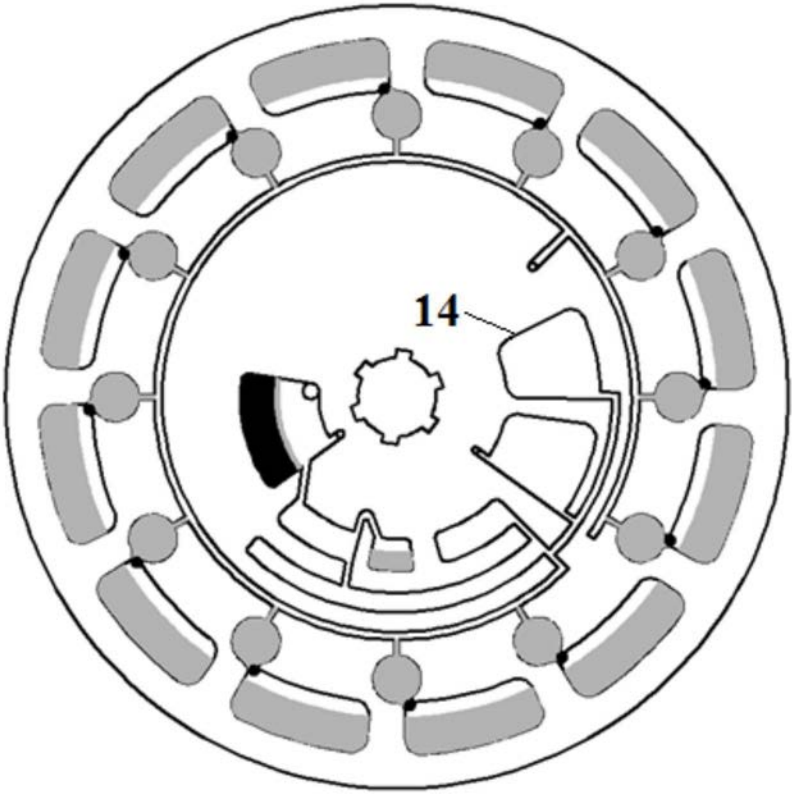


图5-3

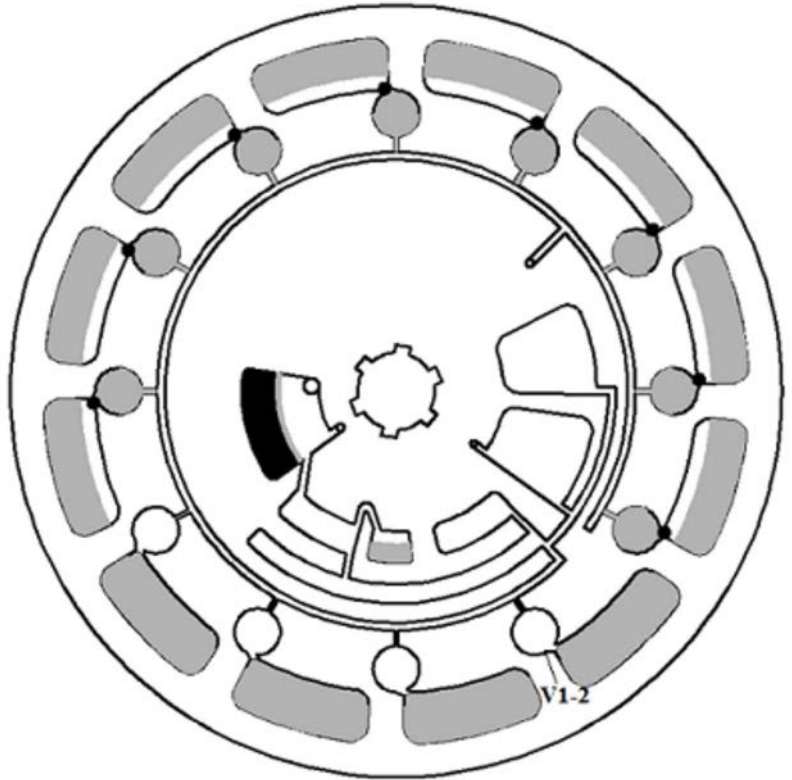


图6

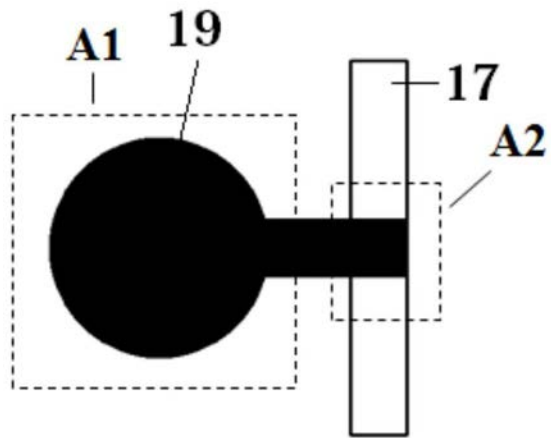


图7-1-1

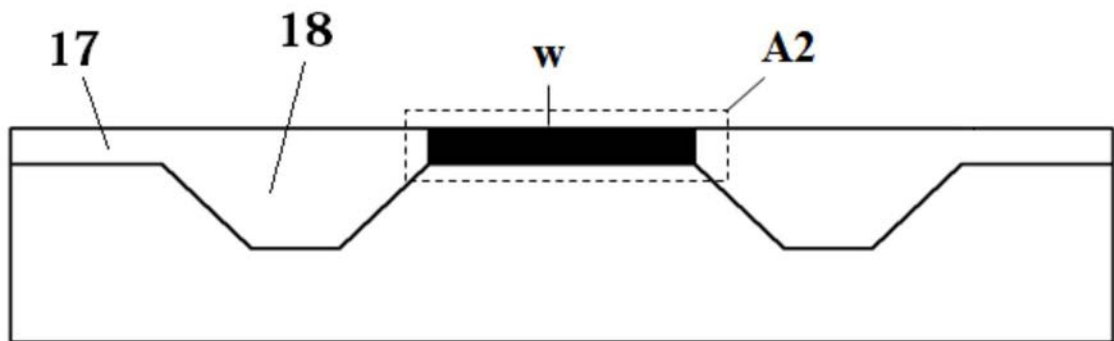


图7-1-2

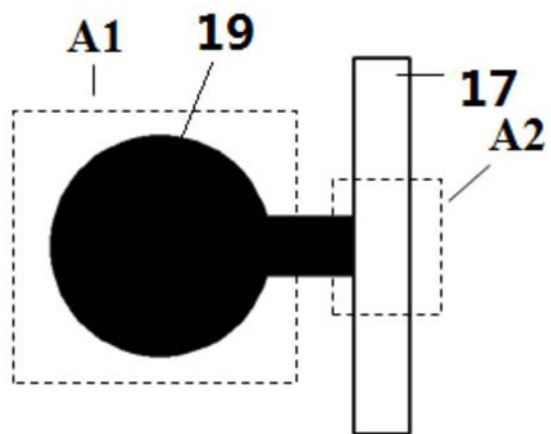


图7-2-1

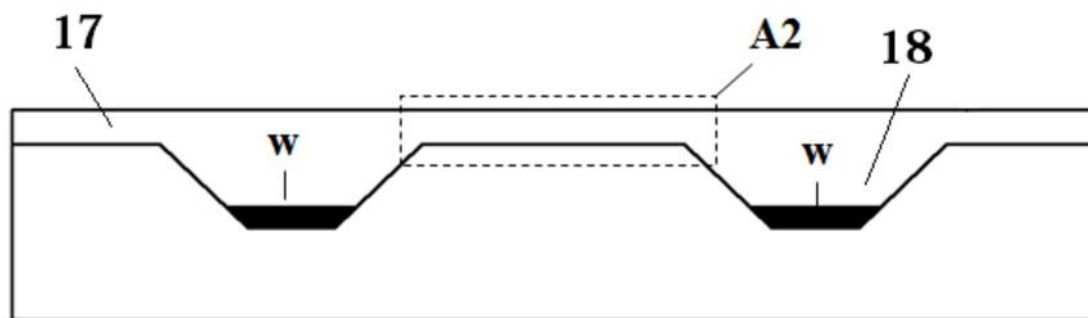


图7-2-2

专利名称(译)	一种基于均相化学发光的微流控芯片		
公开(公告)号	CN109954524A	公开(公告)日	2019-07-02
申请号	CN201910220873.6	申请日	2019-03-22
[标]发明人	曹丹		
发明人	曹丹		
IPC分类号	B01L3/00 G01N21/76 G01N33/53 G01N33/58		
CPC分类号	B01L3/502707 B01L3/502761 B01L2200/12 B01L2300/0803 G01N21/76 G01N33/5304 G01N33/58		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及发光免疫检测技术领域，尤其是一种基于均相化学发光的微流控芯片；包括芯片主体，芯片主体的中心设置有转动卡槽，转动卡槽的外侧呈环状设置有样本腔体、定量腔体、废液腔体和稀释液腔体，定量腔体、废液腔体和稀释液腔体的外侧设置有混匀腔体，混匀腔体的外侧设置有管道二，管道二的内侧还设置有若干试剂腔体，管道二的外侧设置有若干反应腔体，管道二与若干试剂腔体和若干反应腔体之间分别设置有蜡阀，本发明将均相化学发光免疫分析技术结合了微流控载体，相较于异相化学发光结合微流控，对微流控设计要求大幅降低，简化了检测流程，减少误差，引入激光诱导蜡阀开关，使得微流控芯片操作更加便利高效。

