



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110614127 A

(43)申请公布日 2019.12.27

(21)申请号 201910753482.0

(22)申请日 2019.08.15

(71)申请人 成都工业学院

地址 610031 四川省成都市花牌坊街2号

申请人 成都华宏微芯科技有限公司

(72)发明人 韩卫华 黄小娜

(74)专利代理机构 成都睿道专利代理事务所

(普通合伙) 51217

代理人 周自维

(51)Int.Cl.

B01L 3/00(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

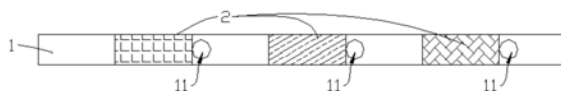
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54)发明名称

一种打孔式毛细管及其应用和制备方法

(57)摘要

本发明提供了一种打孔式毛细管及其应用和制备方法,涉及免疫诊断设备技术领域,包括毛细管本体,毛细管本体的侧壁开设有若干探针引入孔,毛细管本体的内壁敷设有若干生物探针层;本发明通过在毛细管本体上加工多个探针引入孔,将生物探针溶液通过探针引入孔引入到毛细管本体中,根据需要固定不同种类、数量和浓度的生物探针,固定过程简单方便;可用于多种指标的联合检测;所使用的载体是价格便宜的毛细管,成本极低。



1. 一种打孔式毛细管,其特征在于:包括毛细管本体(1),所述毛细管本体(1)的侧壁沿其轴向间隔开设有若干探针引入孔(11),毛细管本体(1)的内壁敷设有若干逐一从所述探针引入孔(11)引入的生物探针层(2),相邻所述生物探针层(2)之间设有间隙。

2. 根据权利要求1所述的打孔式毛细管,其特征在于:引入孔(11)设有用以封堵引入孔(11)的封闭层(3)。

3. 根据权利要求1所述的打孔式毛细管,其特征在于:所述生物探针层(2)为封闭的环状且沿毛细管本体(1)内壁的周向设置。

4. 根据权利要求1所述的打孔式毛细管,其特征在于:所述毛细管本体(1)的材质为玻璃、石英、硅、金属、有机高分子材料或生物高分子材料;所述毛细管本体(1)的内径为0.001mm~10mm。

5. 根据权利要求1所述的打孔式毛细管,其特征在于:所述生物探针层(2)的生物探针为核酸、多肽、蛋白质、抗原、抗体、多糖、配体或受体。

6. 根据权利要求1所述的打孔式毛细管,其特征在于:所述探针引入孔(11)的孔径为毛细管本体(1)内径的50%~80%。

7. 一种微流控芯片,其特征在于:包括外壳和若干如权利要求1至6中任意一项所述的打孔式毛细管,若干所述打孔式毛细管封装于所述外壳内,若干根打孔式毛细管相互串联或并联。

8. 一种打孔式毛细管的制备方法,其特征在于:制备步骤如下:

S1. 在毛细管本体(1)的侧壁开设探针引入孔(11);

S2. 通过探针引入孔(11)逐一向毛细管内引入一段生物探针溶液;

S3. 引入完成后,将毛细管本体(1)温浴0.5h~1.5h;

S4. 通过探针引入孔(11)逐一将毛细管内的各段生物探针溶液吸出;

S5. 加入缓冲液对毛细管本体(1)内壁进行清洗。

9. 根据权利要求8所述的打孔式毛细管的制备方法,其特征在于:还包括步骤S6. 用封闭层(3)将探针引入孔(11)封堵住。

10. 根据权利要求8所述的打孔式毛细管的制备方法,其特征在于:还包括步骤S0. 对毛细管本体内壁进行预处理,使毛细管本体内壁偶联上能够与生物探针发生链接的活性基团。

一种打孔式毛细管及其应用和制备方法

技术领域

[0001] 本发明涉及免疫诊断设备技术领域,具体而言,涉及一种打孔式毛细管及其应用和制备方法。

背景技术

[0002] 微流控芯片技术是把生物、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,自动完成检测的全过程。在20世纪90年代,Manz等提出了微全分析系统的概念,又被称为芯片实验室。目前它已经发展成为涵盖生物、化学、医学、流体、电子、材料和机械等学科的交叉领域。但由于微加工技术的工艺要求和成本均较高,较难实现大批量低成本的生产,导致其应用受到了较大的限制。

[0003] 毛细管的内径一般介于毫米到微米的尺度,物质在毛细管内的快速扩散,能够提高样品的利用率,具有消耗小、成本低、检测性能高等优点,现在已广泛应用于化学分析和免疫诊断等领域。而且毛细管的来源广泛、加工简单,易于实现大批量的工业生产。但目前毛细管作为免疫诊断分析的载体时,往往单根毛细管只固定一种生物探针,无法实现多指标的联合检测。将毛细管和微流控芯片相结合能够有效地克服毛细管和微流控芯片单独应用于免疫诊断时的不足,从而促进相关技术的发展和应用。

发明内容

[0004] 本发明的第一个目的在于提供一种打孔式毛细管,其使用毛细管作为载体,在毛细管本体上加工多个探针引入孔,将生物探针溶液通过探针引入孔引入到毛细管本体中,从而将生物探针溶液固定到毛细管本体的内壁上,在其内壁上同时固定多种生物探针,用于单一指标检测或多种指标的联合检测。

[0005] 本发明的第二个目的在于提供一种微流控芯片,其采用上述的打孔式毛细管。

[0006] 本发明的第三个目的在于提供一种打孔式毛细管的制备方法,其能快速稳定的制备上述的打孔式毛细管。

[0007] 本发明的实施例是这样实现的:

[0008] 一种打孔式毛细管,包括毛细管本体,所述毛细管本体的侧壁沿其轴向间隔开设有若干探针引入孔,毛细管本体的内壁敷设有若干逐一从所述探针引入孔引入的生物探针层,相邻所述生物探针层之间设有间隙。

[0009] 进一步的,引入孔设有用以封堵引入孔的封闭层。

[0010] 进一步的,所述生物探针层为封闭的环状且沿毛细管本体内壁的周向设置。

[0011] 进一步的,所述毛细管本体的材质为玻璃、石英、硅、金属、有机高分子材料或生物高分子材料。

[0012] 进一步的,所述毛细管本体的内径为0.001mm~10mm。

[0013] 进一步的,所述生物探针层的生物探针为核酸、多肽、蛋白质、抗原、抗体、多糖、配体或受体。

[0014] 进一步的,所述探针引入孔的孔径为毛细管本体内径的50%~80%。

[0015] 一种微流控芯片,包括外壳和若干如上任意一项所述的打孔式毛细管,若干所述打孔式毛细管封装于所述外壳内,若干根打孔式毛细管相互串联或并联。

[0016] 一种打孔式毛细管的制备方法,制备步骤如下:

[0017] S1.在毛细管本体的侧壁开设探针引入孔;

[0018] S2.通过探针引入孔逐一向毛细管内引入一段生物探针溶液;

[0019] S3.引入完成后,将毛细管本体温浴0.5h~1.5h;

[0020] S4.通过探针引入孔逐一将毛细管内的各段生物探针溶液吸出;

[0021] S5.加入缓冲液对毛细管本体内壁进行清洗。

[0022] 进一步的,还包括步骤S6.用封闭层将探针引入孔封堵住。

[0023] 进一步的,还包括步骤S0.对毛细管本体内壁进行预处理,使毛细管本体内壁偶联上能够与生物探针发生链接的活性基团。

[0024] 本发明的有益效果是:

[0025] 本发明可以根据需要固定不同种类、数量和浓度的生物探针,通过在毛细管本体上加工多个探针引入孔,将生物探针溶液通过探针引入孔引入到毛细管本体中,从而将生物探针溶液固定到毛细管本体的内壁上,在其内壁上同时固定多种生物探针;可用于多种指标的联合检测;所使用的载体是价格便宜的毛细管,成本极低。

[0026] 采用含探针阵列的毛细管制成的微流控芯片,相比于传统的微流控芯片,无需使用微加工方法加工微通道和微结构,也不需要进行芯片的键合,加工成本和难度大大降低。

[0027] 采用本发明的方法制备打孔式毛细管,生物探针固定的自由度大、方法简单、制作的时间投入少、材料要求低、成本低廉且易于操作,且能有效的避免各生物探针间的交叉污染。

附图说明

[0028] 为了更清楚地说明本发明实施例的技术方案,下面将对实施例中所需要使用的附图作简单地介绍,应当理解,以下附图仅示出了本发明的某些实施例,因此不应被看作是对范围的限定,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动的前提下,还可以根据这些附图获得其他相关的附图。

[0029] 图1为本发明实施例1提供的生物探针层和探针引入孔的分布示意图一;

[0030] 图2为本发明实施例1提供的打孔式毛细管的局部剖视图;

[0031] 图3为本发明实施例1提供的生物探针层和探针引入孔的分布示意图二;

[0032] 图标:1-毛细管本体,11-探针引入孔,2-生物探针层,3-封闭层。

具体实施方式

[0033] 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将结合本发明实施例中的附图,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。通常在此处附图中描述和示出的本发明实施例的组件可以以各种不同的配置来布置和设计。

[0034] 因此,以下对在附图中提供的本发明的实施例的详细描述并非旨在限制要求保护

的本发明的范围,而是仅仅表示本发明的选定实施例。基于本发明中的实施例,本领域普通技术人员在没有作出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例,都属于本发明保护的范围。

[0035] 应注意到:相似的标号和字母在下面的附图中表示类似项,因此,一旦某一项在一个附图中被定义,则在随后的附图中不需要对其进行进一步定义和解释。

[0036] 在本发明的描述中,需要说明的是,术语“中心”、“上”、“下”、“左”、“右”、“竖直”、“水平”、“内”、“外”等指示的方位或位置关系为基于附图所示的方位或位置关系,或者是该发明产品使用时惯常摆放的方位或位置关系,仅是为了便于描述本发明和简化描述,而不是指示或暗示所指的装置或元件必须具有特定的方位、以特定的方位构造和操作,因此不能理解为对本发明的限制。

[0037] 实施例中未注明具体条件者,按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者,均为可以通过市售购买获得的常规产品。

[0038] 下面对本发明实施例提供的一种含探针阵列的毛细管及其制备方法进行具体说明。

[0039] 如图2所示,一种打孔式毛细管,包括毛细管本体1,所述毛细管本体1的侧壁沿其轴向间隔开设有若干探针引入孔11,毛细管本体1的内壁敷设有若干逐一从所述探针引入孔11引入的生物探针层2,相邻所述生物探针层2之间设有间隙,引入孔11设有用以封堵引入孔11的封闭层3,生物探针层2为封闭的环状且沿毛细管本体1内壁的周向设置,需要说明的是若干引入孔11虽然沿毛细管本体1的延伸方向设置,但并不一定处于一条直线上,封闭层3可以为封闭带等,生物探针层2可以位于探针引入孔11的一侧,如图1所示,探针引入孔11和也可以正对生物探针层2,如图3所示。

[0040] 毛细管本体1的内径为0.001mm~10mm.,而毛细管本体1的长度是有限定的,根据实际需要来选择毛细管本体1的长度,通常毛细管本体1的长度在0.01mm~10000mm之间,需要说明的是,毛细管本体1的材质为玻璃、石英、硅、金属、有机高分子材料(如塑料等)或生物高分子材料,探针引入孔11的孔径为毛细管本体1内径的50%~80%在本实施例中,孔径大小根据实际使用情况进行选择,同样探针引入孔11的间距也是根据实际需要生物探针层2的长度来决定,毛细管本体1为直毛细管,在其他的实施方式中,毛细管本体1根据实际需要可以为弯曲的毛细管。

[0041] 根据应用场景的需要,生物探针层2的生物探针为核酸、多肽、蛋白质、抗原、抗体、多糖、配体或受体。

[0042] 一种打孔式毛细管的制备方法,制备步骤如下:

[0043] S1.在毛细管本体1的侧壁开设探针引入孔11;

[0044] S2.通过探针引入孔11逐一向毛细管内引入一段生物探针溶液;

[0045] S3.引入完成后,将毛细管本体1温浴0.5h~1.5h;

[0046] S4.通过探针引入孔11逐一将毛细管内的各段生物探针溶液吸出;

[0047] S5.加入缓冲液对毛细管本体1内壁进行清洗;

[0048] S6.用封闭层3将探针引入孔11封堵住。

[0049] 其中毛细管本体1温浴的温浴温度为4℃~45℃,需要说明的是,根据所采用的具体的方法、具体的生物探针类型来决定的,例如采用化学发光包被在磁珠上一般温度在25

℃到45℃之间,而Elisa板通常温度在4℃-37℃;缓冲液的可以为磷酸缓冲液、碳酸缓冲液、Tris、Hepes或Mes等。

[0050] 在一些实施例中,在步骤S1之前还包括步骤S0.对毛细管本体1内壁进行预处理,使毛细管本体1内壁偶联上能够与生物探针发生链接的活性基团,活性基团为羟基、巯基、羧基、醛基和氨基等;由于一些生物探针自身具有或者经修饰而偶联上的羟基、巯基、羧基、醛基和氨基等活性基团,在生物探针溶液与毛细管本体1内壁接触时,会与毛细管本体1内壁上活性基团发生化学作用而链接在一起,从而使生物探针固定于毛细管本体1内壁。

[0051] 实施例1

[0052] 本实施例所用毛细管本体1为玻璃毛细管,毛细管本体1内径1mm,长度10cm;

[0053] 对毛细管本体进行清洁处理,包括酸洗和碱洗,得到洁净的毛细管本体;

[0054] 在毛细管本体上钻三个探针引入孔11,探针引入孔11的直径在0.5到0.8mm之间,孔间距2cm。

[0055] 准备三种肿瘤标志物(CEA、NSE和CA125)对应的一抗,配置溶液待用;

[0056] 将肿瘤标志物的一抗溶液分别从各个探针引入孔11加入到毛细管本体中,一个探针引入孔11对应一种抗体,置于37℃温浴1h,使用缓冲液清洗并干燥。

[0057] 本实施例中采用的是一次性将所有的生物探针液引入毛细管本体1后再进行固定,当然,在一些其他的实施方式中,也可以采用引入一个生物探针液固定一次的方式进行固定。

[0058] 实施例2

[0059] 本实施例包括实施例1的所有内容,不同的是,本实施例在引入生物探针和封闭剂前对毛细管本体1内壁进行预处理,具体操作如下:对毛细管本体1内壁进行预处理,使毛细管本体1内壁偶联上能够与生物探针发生链接的活性基团,预处理步骤如下:

[0060] 将毛细管本体浸泡于10%NaOH溶液中,置于100℃反应10min,去离子水清洗后,吹干;

[0061] 将上步中吹干的毛细管本体浸泡于食人鱼溶液中,置于80℃反应1h,去离子水清洗后,吹干;

[0062] 将上步中吹干的毛细管本体浸泡于体积比为95:3:2(乙醇:水:APTES)混合溶液中,室温避光反应2h,分别使用乙醇和去离子水清洗,吹干,放入120℃烘箱处理1h;

[0063] 将上步中吹干的毛细管本体浸泡于戊二醛混合液中室温避光反应一夜,用丙酮和去离子水清洗后,吹干。

[0064] 当然以上所列举的方式并不用以限定本发明,使毛细管本体1内壁偶联上活性基团的方式可以采用任意本领域技术人员所公知的方法,具体方法根据实际使用时需要的活性基团来进行选择。

[0065] 实施例3

[0066] 本实施例提供一种微流控芯片,包括外壳和若干如实施例1或实施例2制作的打孔式毛细管,若干打孔式毛细管封装于外壳内,若干根打孔式毛细管相互串联或并联。

[0067] 实施例4

[0068] 取含实施例1和实施例2提到的三种肿瘤标志物的标准溶液或人血清100μl;

[0069] 将标准溶液或血清引入到实施例3提到的微流控芯片的微通道(即打孔式毛细管)

中,置于37℃温育1h,取出后清洗并干燥;

[0070] 配制荧光标记的二抗混合溶液,引入并充满微通道,置于37℃温育1h,取出后清洗并干燥。

[0071] 使用Typhoon&Storm系列多功能激光扫描成像系统进行荧光检测。

[0072] 以上仅为本发明的优选实施例而已,并不用于限制本发明,对于本领域的技术人员来说,本发明可以有各种更改和变化。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

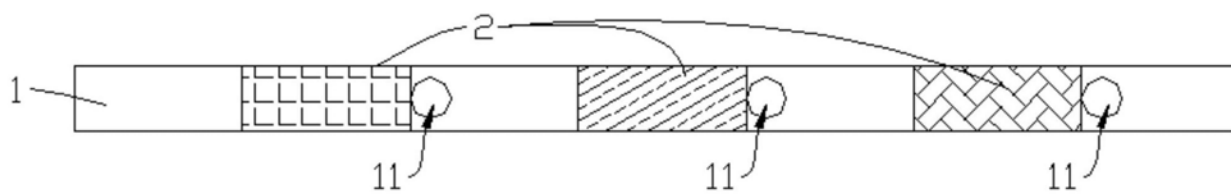


图1

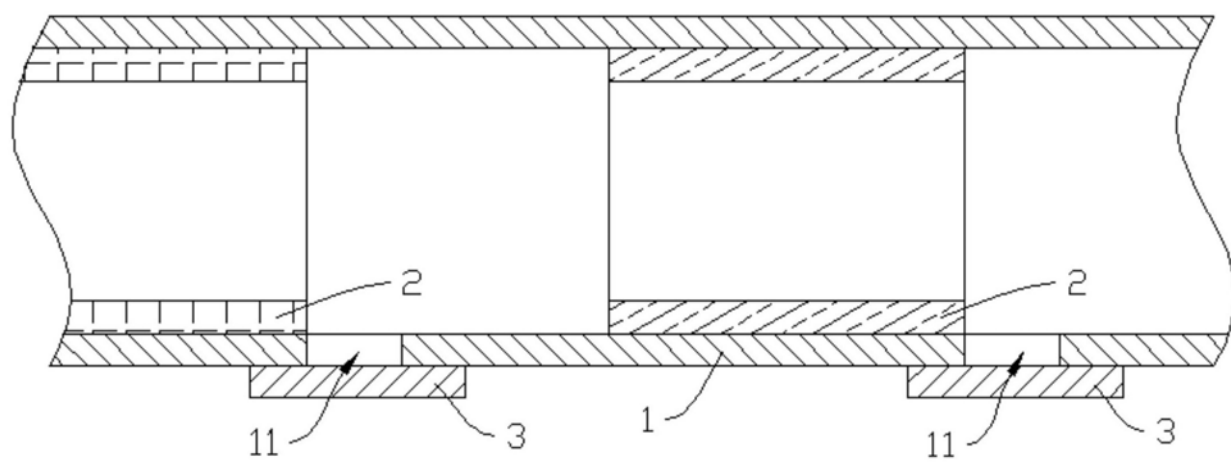


图2

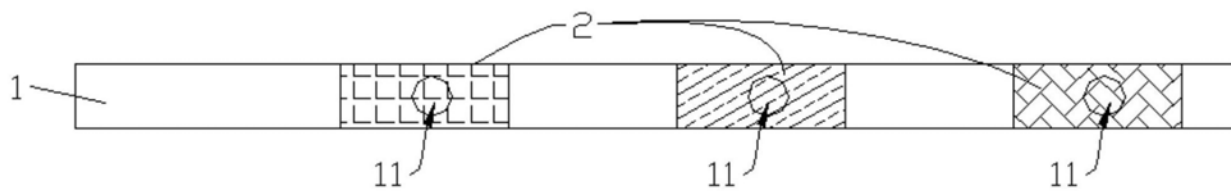


图3

专利名称(译)	一种打孔式毛细管及其应用和制备方法		
公开(公告)号	CN110614127A	公开(公告)日	2019-12-27
申请号	CN201910753482.0	申请日	2019-08-15
[标]申请(专利权)人(译)	成都工业学院		
申请(专利权)人(译)	成都工业学院		
当前申请(专利权)人(译)	成都工业学院		
[标]发明人	韩卫华 黄小娜		
发明人	韩卫华 黄小娜		
IPC分类号	B01L3/00 G01N33/53		
CPC分类号	B01L3/502707 B01L3/561 B01L2200/12 B01L2300/06 G01N33/53		
代理人(译)	周自维		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供了一种打孔式毛细管及其应用和制备方法，涉及免疫诊断设备技术领域，包括毛细管本体，毛细管本体的侧壁开设有若干探针引入孔，毛细管本体的内壁敷设有若干生物探针层；本发明通过在毛细管本体上加工多个探针引入孔，将生物探针溶液通过探针引入孔引入到毛细管本体中，根据需要固定不同种类、数量和浓度的生物探针，固定过程简单方便；可用于多种指标的联合检测；所使用的载体是价格便宜的毛细管，成本极低。

