



(12)实用新型专利

(10)授权公告号 CN 207254328 U

(45)授权公告日 2018.04.20

(21)申请号 201720312286.6

(22)申请日 2017.03.28

(73)专利权人 北京协和洛克生物技术有限责任
公司

地址 101149 北京市通州区亦庄经济开发
区科创十四街11号楼2号院

(72)发明人 李凤明 吴建榕 李晓燕 李捷
张新 辛愿

(74)专利代理机构 北京市英智伟诚知识产权代
理事务所(普通合伙) 11521
代理人 刘丹妮

(51)Int.Cl.

B01L 3/00(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

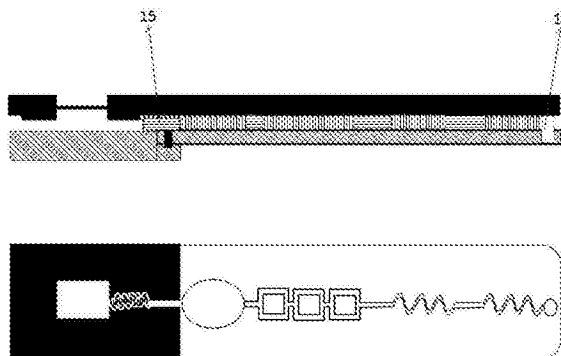
权利要求书2页 说明书5页 附图2页

(54)实用新型名称

组合式定量检测多生物标记物的微流控芯片及试剂盒

(57)摘要

本实用新型提供了一种组合式定量检测多生物标记物的微流控芯片及试剂盒。本实用新型基于不同生物标记物的体内含量和反应特点,设计了可以分配样本量的芯片载体单元及不同的芯片检测单元,依据不同的联检要求及人为选择要求,将芯片检测单元组合到芯片载体单元上,可以实现检测项目的自由组合;可满足不同生物标记物的反应特点,提高了基于微流控芯片技术的免疫诊断准确度,进一步推动了POCT产品进入家庭的可能,具有很大潜在的商业价值。



1. 一种组合式定量检测多生物标记物的微流控芯片, 其特征在于, 所述微流控芯片包括相互嵌合且可拆卸的芯片检测单元和芯片载体单元, 所述芯片检测单元具有依次连通的微流体通道、样品缓冲液冻干粉储存池、样本混合区、检测区、质控区、真空接口以及与所述真空接口连通一体的废液池, 所述芯片载体单元具有加样池, 及与所述加样池连通的分流通道, 所述芯片载体单元分流通道的出样口与所述芯片检测单元微流体通道进样口在使用时连通。

2. 根据权利要求1所述的微流控芯片, 其特征在于, 所述芯片检测单元具有“凸”形接头, 所述芯片载体单元具有“凹”形接口, 所述“凸”形接头和所述“凹”形接口相互嵌合且可拆卸, 所述“凸”形接头和“凹”形接口分别单独地为磁性材料或非磁性材料。

3. 根据权利要求2所述的微流控芯片, 其特征在于, 所述“凸”形接头为PDMS材料, 所述“凹”形接头为PP材料。

4. 根据权利要求1或2所述的微流控芯片, 其特征在于, 所述芯片载体单元的加样池的边缘部分具有一个或多个分流通道出样口。

5. 根据权利要求1或2所述的微流控芯片, 其特征在于, 所述芯片载体单元的加样池的边缘部分具有2~8个分流通道出样口。

6. 根据权利要求1或2所述的微流控芯片, 其特征在于, 所述芯片载体单元的加样池的边缘部分具有2个分流通道出样口。

7. 根据权利要求1或2所述的微流控芯片, 其特征在于, 所述芯片载体单元的加样池的边缘部分具有3个分流通道出样口。

8. 根据权利要求1或2所述的微流控芯片, 其特征在于, 所述芯片载体单元的加样池的边缘部分具有6个分流通道出样口。

9. 根据权利要求1所述的微流控芯片, 其特征在于, 所述分流通道为“S”形限流通道, 所述分流通道的长度由所述检测区和所述质控区反应所需的样本量决定。

10. 根据权利要求1所述的微流控芯片, 其特征在于, 所述芯片检测单元与所述芯片载体单元出样口处内置有一个共用的软接管, 所述软接管的外径与所述微流体通道内径一致。

11. 根据权利要求10所述的微流控芯片, 其特征在于, 所述软接管为PEEK材料。

12. 根据权利要求1所述的微流控芯片, 其特征在于, 所述样本混合区具有一个或多个“T”型结构。

13. 根据权利要求12所述的微流控芯片, 其特征在于, 所述“T”型结构个数为2-6个。

14. 根据权利要求12所述的微流控芯片, 其特征在于, 所述“T”型结构个数为2个。

15. 根据权利要求12所述的微流控芯片, 其特征在于, 所述“T”型结构个数为3个。

16. 根据权利要求12所述的微流控芯片, 其特征在于, 所述“T”型结构个数为6个。

17. 根据权利要求1所述的微流控芯片, 其特征在于, 所述检测区和所述质控区单独地呈“S”形密集排列的微柱阵列结构, 所述微柱在经表面化学修饰后偶联抗体, 所述检测区和所述质控区的微柱阵列分别标记上待检测物抗体和二抗。

18. 根据权利要求1所述的微流控芯片, 其特征在于, 所述加样池为正多边形结构, 所述加样池表面覆盖有相应形状的滤血膜, 所述滤血膜边缘部分与所述加样池粘连。

19. 根据权利要求18所述的微流控芯片, 其特征在于, 所述微流控芯片进一步包括外接

真空装置。

20. 一种试剂盒, 其特征在于, 所述试剂盒包括: 权利要求1-19中任一项所述的组合式定量检测多生物标记物的微流控芯片。

21. 根据权利要求20所述的试剂盒, 其特征在于, 所述试剂盒还进一步包括:

铝箔袋以及密封在所述铝箔袋中的干燥剂,

基础样本缓冲液, 和/或滴管。

22. 根据权利要求21所述的试剂盒, 其特征在于, 所述基础样本缓冲液为生理盐水。

23. 根据权利要求21所述的试剂盒, 其特征在于, 所述基础样本缓冲液为0.9%NaCl。

组合式定量检测多生物标记物的微流控芯片及试剂盒

技术领域

[0001] 本实用新型属于医学检测领域,具体涉及一种组合式定量检测多生物标记物的微流控芯片及试剂盒。

背景技术

[0002] 生物标记物在肿瘤、糖尿病、肾病、心血管疾病等等的体检筛查、早期诊断、医学辅助诊断、治疗效果的检测及预后的判断中具有重大意义和广泛应用。生命体是一个复杂的环境,与同一疾病相关的生物标记物种类较多,不同的生物标记物可以表征机体所处的不同生物学过程,具有不同的辅助诊断意义,多生物标记物联检能提高诊疗效率及预后判断的准确性。

[0003] POCT,即时检验(point-of-care testing),指在病人旁边或病人家中进行的临床检测,通常不一定是由临床检验师来进行,是在采样现场即刻进行分析,省去标本在实验室检验时的复杂处理程序,快速得到检验结果的一类新方法,可服务于临床辅助诊断和体检筛查,其中如血糖仪等的POCT产品已经进入家庭,满足家庭检测和监测。将微流控技术引入到POCT产品,开创了POCT发展的新局面,可使以往实验室繁复的步骤,在芯片上在线自动化作业完成,操作集成化程度更高;进行多种生物标记物同步检测,诊断全面性及准确度更高。

[0004] 现有技术中,已经出现了一些基于免疫学对生物标记物进行定量检测的微流控芯片。比如现有技术提供了一种定量分流的多指标检测微流控芯片,可以对同一样品进行多指标检测,在实现样品一次分布至多个反应腔的同时控制各反应的样品反应量相同;但由于主通路与各储存池、各反应池等组成的单检测单元集成在同一芯片上,使得检测项目固定的为4项、6项或8项,不可依据不同生物标记物的联检要求(如根据诊断的敏感性选择单项或多项检测项目)或医生、患者、体检人士的人为选择进行生物标记物的自由组合检测,在人为选择不固定的情况下,若使用固定检测项目的微流控芯片则会造成试剂损耗和不必要的检测结果分析,导致人力和物力浪费。

[0005] 不同的生物标记物在人体内有不同的含量,比如心脏标记物BNP $>100\text{pg/ml}$ 时用于诊断心力衰竭引起的胸闷,而CRP $>3\text{ug/ml}$ 时预示心血管疾病的高风险;应用芯片检测同一样本时,除去生物标记物本身性质特点不同,样本中生物标记物的不同含量会造成检测时生物标记物具有不同的反应特点,单一的芯片结构并不能适合不同生物标记物的检测。现行多数专利中芯片结构单一,也没有可独立准确分配样本体积的装置或结构;这些问题限制了对多生物标记物同时精确定量检测的效果。

实用新型内容

[0006] 因此,本实用新型的目的在于克服现有技术中的上述缺陷,提供一种可拆卸式的、可根据不同生物标记物的体内含量及反应特点选择芯片检测单元、可根据不同生物标记物的联检要求及人为选择进行生物标记物的自由组合从而可实现全血、血清、血浆样本中多

生物标记物的经济性、高灵敏、精确定量检测的微流控芯片及试剂盒。

[0007] 在阐述本实用新型内容之前,定义本文中所使用的术语如下:

[0008] 以下术语均为各物质及产品的英文名称首字母缩写,具体地:

[0009] 术语“PMMA”是指:聚甲基丙烯酸甲酯;

[0010] 术语“PDMS”是指:聚二甲基硅氧烷;

[0011] 术语“PC”是指:聚碳酸酯;

[0012] 术语“PEEK”是指:聚醚醚酮树脂。

[0013] 术语“PP”是指:聚丙烯酸。

[0014] 为实现上述目的,本实用新型的第一方面提供了一种组合式定量检测多生物标记物的微流控芯片,所述微流控芯片包括相互嵌合且可拆卸的芯片检测单元和芯片载体单元,所述芯片检测单元具有依次连通的微流体通道、样品缓冲液冻干粉储存池、样本混合区、检测区、质控区、真空接口及与所述真空接口连通一体的废液池,所述芯片载体单元具有加样池,及与所述加样池连通的分流通道的出样口与所述芯片检测单元微流体通道进样口在使用时连通。优选地,所述微流体通道的深度为80~120 μm 。

[0015] 根据本实用新型第一方面的微流控芯片,所述芯片检测单元具有“凸”形接头,所述芯片载体单元具有“凹”形接口,所述“凸”形接头和所述“凹”形接口相互嵌合且可拆卸,所述“凸”形接头和“凹”形接口分别单独地为磁性材料或非磁性材料,包括含铁、钴、镍元素的磁性材料和PDMS、PMMA、PC、PP材料;

[0016] 优选地,所述“凸”形接头为PDMS材料,所述“凹”形接口为PP材料。

[0017] 根据本实用新型第一方面的微流控芯片,所述芯片载体单元的加样池的边缘部分具有一个或多个分流通道的出样口,所述出样口的个数优选为2-8个,更优选为2个、3个或6个。

[0018] 根据本实用新型第一方面的微流控芯片,所述芯片载体单元的分流通道的“S”形限流通道,所述分流通道的长度由所述检测区和所述质控区反应所需的样本量决定,所述分流通道的长度决定各芯片检测单元的样本分配体积。

[0019] 根据本实用新型第一方面的微流控芯片,所述芯片检测单元的进样口与所述芯片载体单元的出样口内置有一个共用的软接管,所述软接管的外径与所述微流体通道内径一致,优选地,所述软接管为PEEK材料。

[0020] 根据本实用新型第一方面的微流控芯片,所述芯片检测单元的样本混合区具有一个或多个“T”型结构,对应不同生物标记物的芯片检测单元的“T”型结构数目可变,可适应不同生物标记物的反应特点,所述“T”型结构个数优选为2-6个,更优选为2个、3个或6个。

[0021] 根据本实用新型第一方面的微流控芯片,所述样本检测区和所述样本质控区单独地呈“S”形密集排列的微柱阵列结构,所述微柱在经表面化学修饰后偶联抗体,所述检测区和所述质控区的微柱阵列分别标记上待检测物抗体(包被抗体)和二抗;优选地:

[0022] 所述待检测物抗体选自以下一种或多种:抗MYO单克隆抗体,抗CK-MB单克隆抗体,抗cTnI单克隆抗体,抗MPO单克隆抗体,和/或

[0023] 所述二抗选自以下一种或多种:羊抗鼠IgG多克隆抗体、兔抗鼠IgG多克隆抗体。

[0024] 根据本实用新型第一方面的微流控芯片,所述检测区和所述质控区体积大小可

变,其体积大小由不同生物标记物的体内含量、反应特点决定。

[0025] 根据本实用新型第一方面的微流控芯片,所述加样池为正多边形结构,所述加样池表面覆盖有相应形状的滤血膜,所述滤血膜边缘部分与所述加样池粘连;

[0026] 优选地,所述微流控芯片进一步包括外接真空装置。

[0027] 本实用新型的第二方面提供了一种用于临床辅助诊断和体检筛查的检测试剂盒,所述试剂盒包括前述的微流控芯片。

[0028] 根据本实用新型第二方面的试剂盒,所述试剂盒还进一步包括:

[0029] 铝箔袋以及密封在所述铝箔袋中的干燥剂,

[0030] 基础样本缓冲液,所述基础样本缓冲液优选为生理盐水,进一步优选为0.9% NaCl,和/或

[0031] 滴管。

[0032] 本实用新型的微流控芯片及试剂盒可以具有但不限于以下有益效果:

[0033] 1、提出一个新型的样本分配的方式,通过限流通道来对血液样本进行分流,使得分流后分配到每个芯片检测单元中的样本根据检测需要体积不同,从而满足在人体内含量不同的生物标记物的反应特点,实现检测的精确性。

[0034] 2、不同的芯片检测单元可拆卸,可以自由组合,可以根据生物标记物的体内含量、反应特点对应使用不同的芯片检测单元,从而可根据不同的联检要求及人为选择要求进行不同生物标记物的同步检测。

[0035] 本实用新型将不同的生物标记物基于其体内含量和反应特点,设计了可以分流样本(分配样本量)的芯片载体单元及不同的芯片检测单元,依据不同的联检要求及人为选择要求,将芯片检测单元组合到芯片载体单元上,可以实现检测项目的自由组合;可满足不同生物标记物的反应特点,提高了基于微流控芯片技术的免疫诊断准确度,进一步推动了POCT进入家庭的可能。

附图说明

[0036] 以下,结合附图来详细说明本实用新型的实施方案,其中:

[0037] 图1示出了芯片检测单元结构的左视图及俯视图;

[0038] 图2示出了芯片载体单元结构的左视图及俯视图;

[0039] 图3示出了芯片载体单元嵌合单个芯片检测单元结构的左视图及俯视图;

[0040] 图4示出了芯片载体单元嵌合四个芯片检测单元结构的俯视图;

[0041] 图5示出了芯片载体单元嵌合五个芯片检测单元结构的俯视图;

[0042] 附图标记说明:

[0043] 1、“凸”形接头;2、样本缓冲液冻干粉储存池;3、样本混合区;4、检测区(微柱阵列);5、质控区(微柱阵列);6、真空接口;7、PMMA封接底板;8、进样口;9、“凹”形接口;10、分流通道的;11、出样口;12、加样池;13、盖片;14、基片;15、软接管;16、废液池。

具体实施方式

[0044] 为了更清楚的说明本实用新型,下面结合优选实施例和附图对本实用新型作进一步的说明。附图中相似的部件以相似的附图标记进行标示。本领域技术人员应当理解,下面

所具体描述的内容是说明性的而非限制性的,不应以此限制本实用新型的保护范围。

[0045] 实施例1

[0046] 本实施例用于说明本实用新型的组合式定量检测多生物标记物的微流控芯片的结构。

[0047] 本实施例的微流控芯片包括两个部分:芯片检测单元和芯片载体单元。芯片检测单元如图1和图3所示,包括自左至右的进样口8、微流体通道依次连接样本缓冲液冻干粉储存池2、多“T”型结构的样本混匀区3、呈“S”形的通道内密集排列微柱阵列的检测区4和质控区5、真空接口6以及与真空接口连通一体的废液池16;本实施例为了实现微流控芯片的可拆卸目的,在芯片检测单元上设计了“凸”形接头1,在芯片载体单元上,如图2所示,设计了“凹”形接口9,这两个结构相互嵌合可以实现不同芯片检测单元的组装和拆卸。本实施例中,上述“凸”形接头1及微通道、各反应腔室、微柱阵列通过标准光刻工艺利用已设计的掩膜制作模具,后以PDMS为材料翻模制作,微通道深度为80 μ m,PMMA封接底板7在对应“凸”形接头位置通过雕刻机打孔,孔径略大于“凸”形接头上表面直径,在对应废液池16位置通过雕刻机打孔制作真空接口6,真空接口6直径与废液池16表面直径一致,上述各个通路及反应腔室等结构与PMMA封接底板7通过超声封接技术封装完整。

[0048] 芯片载体单元如图2所示,具有“凹”形接口9、分流通道10、出样口11、加样池12、盖片13、基片14。其中,分流通道10、出样口11、加样池12位于盖片13上,“凹”形接口9位于基片14上,分流通道是以“S”形限流通道的长度而实现不同样本体积分配的目的,芯片载体单元上的加样池12含有滤血膜用于分离全血样本中的血细胞。本实施例中,盖片13和基片14,采用PP材料通过注塑成型工艺制备,并通过超声封接技术使得盖片和基片封装完整。

[0049] 芯片载体单元为“正多边形”结构,中心为加样区域,通过分流通道10与加样区域的出样口11相连,在检测时,加样区域的出样口11通过,如图3所示,软接管15与芯片检测单元进样口8相连。

[0050] 芯片载体单元具有样本分流功能,分流通道10为呈“S”形的限流通道,“S”形通道可以减缓流体在通道内的流动速度,流经不同长度的分流通道分配到各检测单元的样本体积不同。

[0051] 在芯片载体单元和芯片检测单元接口处内置有一个共用的软接管15,在芯片样本检测加样前通过软接管连接芯片载体单元和芯片检测单元,其外径与芯片载体单元出样口11内径、芯片检测单元进样口8内径一致,以确保检测过程中样本没有泄露。

[0052] 芯片载体单元具有呈凹形的接口,所述“凹”形接口9与芯片检测单元“凸”形接头1均为相对应的圆柱形结构,所述“凹”形接口9下表面直径为2.1mm略大于所述“凸”形接头1上表面直径2mm,所述“凹”形接口9和所述“凸”形接头1相互嵌合且可拆卸。

[0053] 芯片载体单元可以嵌合单个芯片检测单元如图3所示。

[0054] 芯片载体单元可以嵌合四个芯片检测单元如图4所示。

[0055] 芯片载体单元可以嵌合五个芯片检测单元如图5所示。

[0056] 嵌合多个芯片检测单元的芯片载体单元可以减少芯片检测单元进行检测,减少芯片检测单元后,芯片载体单元出样口11用与软接管外径一致的实心软接管堵塞,以保证样本在分流至其他芯片检测单元过程中没有泄露。

[0057] 芯片检测单元上的样本混合区为多“T”型结构,样本与样本缓冲液在多“T”型结构

中进行充分混匀,对应不同生物标记物的芯片检测单元的“T”型结构数目可变,可适应不同生物标记物的反应特点。

[0058] 芯片检测单元上的检测区和质控区分别都具有“S”形密集排列的微柱阵列结构,微柱在经表面化学修饰后偶联抗体蛋白,检测区和质控区分别标记上待测物抗体(包被抗体)和二抗,所述包被抗体和二抗固定结合在微柱阵列上;对应不同生物标记物的芯片检测单元检测区及质控区大小可变,可适应不同生物标记物的反应特点。

[0059] 实施例2

[0060] 本实施例用于说明本实用新型的微流控芯片的工作原理。本实施例中,应用“双抗体夹心法”检测样本中抗原,如图3所示,将芯片载体单元和芯片检测单元用软接管15连通后,如图1和图2所示,将荧光素标记的抗体(标记抗体)与样本和基础缓冲液在初步稀释混合的基础上加入到加样池12上,样本经滤血膜过滤后沉入加样池底部,此时,与真空接口6相连的外接真空装置,本实施例优选为注射器,开始提供负压,样本流经不同的分流通道10及出样口11,由于真空装置所提供的负压在各个芯片检测单元上均一致,分配到不同芯片检测单元的样本体积是由分流通道的长度决定的,分流通道长的样本流动阻力大,流动速度小,固定时间内,流入芯片单元的样本体积小,不同芯片检测单元分配到不同体积的样本进行后续反应;由基础样本缓冲液稀释混合后的样本在样本缓冲液储存池2中溶解特异的样本缓冲液冻干粉,流经样本混合区3的多“T”型结构微流体通道,实现样本与标记抗体充分混合后,发生第一次免疫反应,形成“标记抗体-抗原”复合物;后缓慢流入呈“S”形结构的检测区4,检测区密集排列标记有包被抗体的微柱阵列,发生第二次免疫反应,形成“标记抗体-抗原-包被抗体”复合物,经光学检测装置以实现检测,得到检测值;过量的标记抗体流经质控区5,发生第三次免疫反应,形成“标记抗体-二抗”复合物,经光学检测装置以实现检测,得到质控值;最后,多余的样本等废液进入与真空接口6连通一体的,如图3所示,废液池16中;停止提供负压,结束流动过程,完成整个具有特异性的免疫反应过程,根据检测值得到样本中抗原浓度,根据质控值判断微流控芯片是否进行了有效检测。

[0061] 综上所述,本实用新型公开了一种可拆卸式的、可自由组合式的多生物标记物检测微流控芯片,解决现有技术中,集成于微流控芯片的多生物标记物检测不能提供适合于不同生物标记物反应特点的芯片单元的问题,不可依据联检要求或医生、患者等人为选择要求进行生物标记物自由组合检测的问题。

[0062] 尽管本实用新型已进行了一定程度的描述,明显地,在不脱离本实用新型的精神和范围的条件下,可进行各个条件的适当变化。可以理解,本实用新型不限于所述实施方案,而归于权利要求的范围,其包括所述每个因素的等同替换。

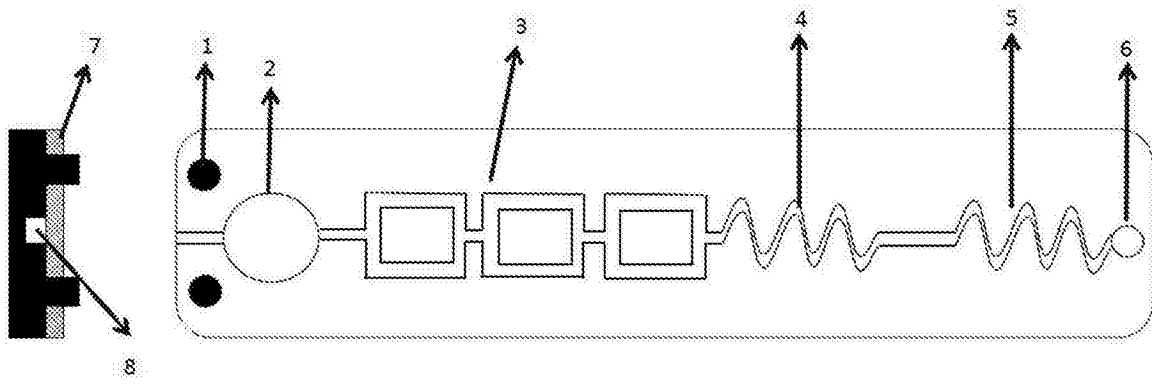


图1

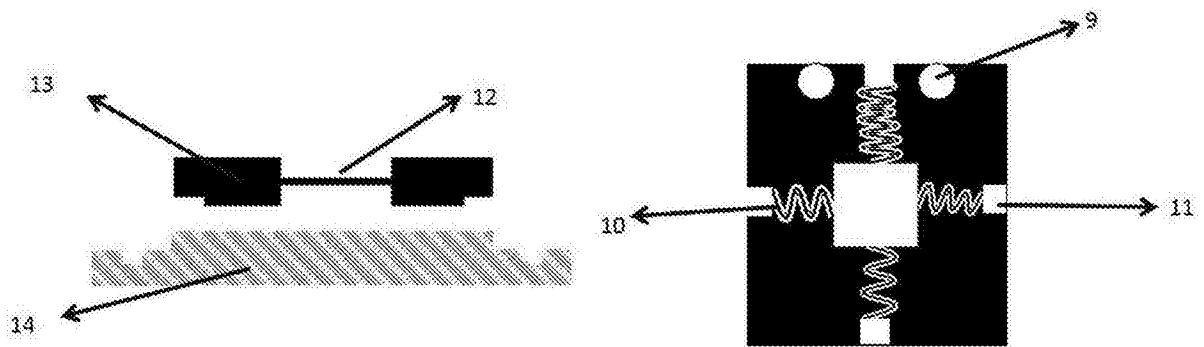


图2

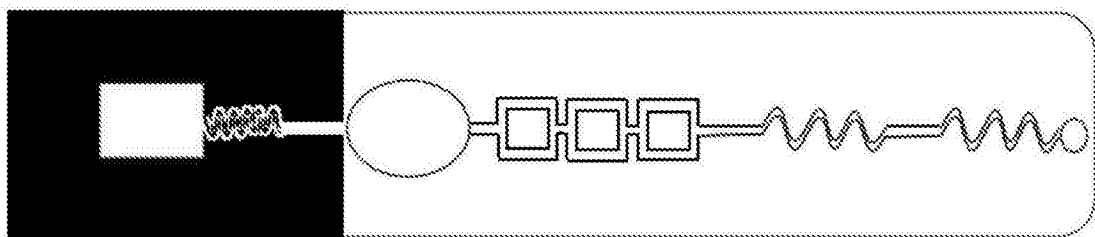
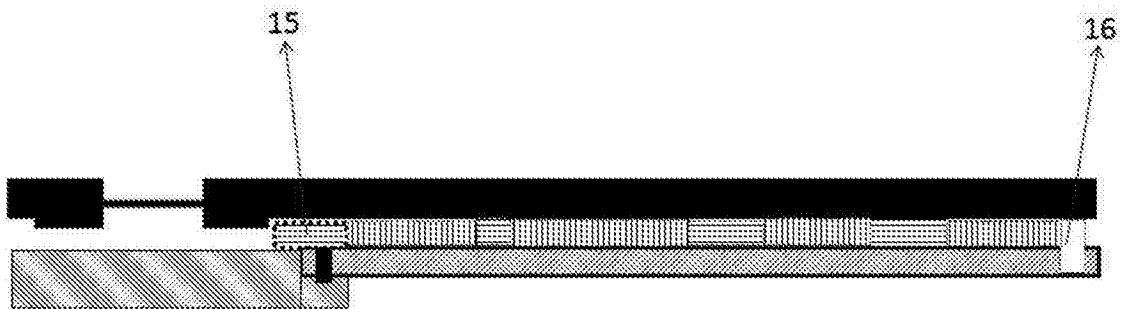


图3

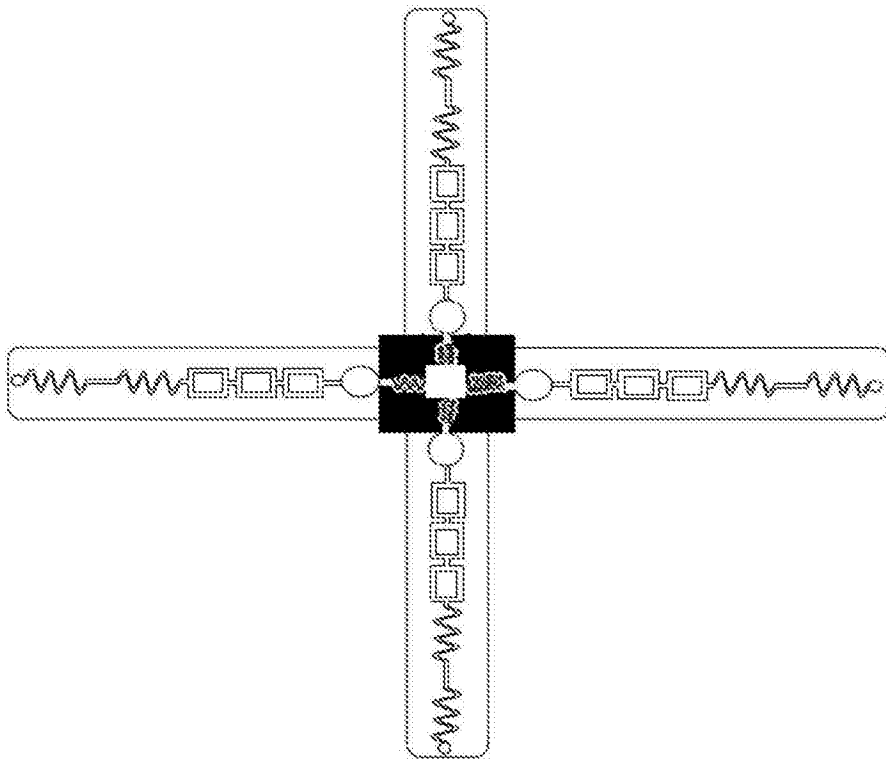


图4

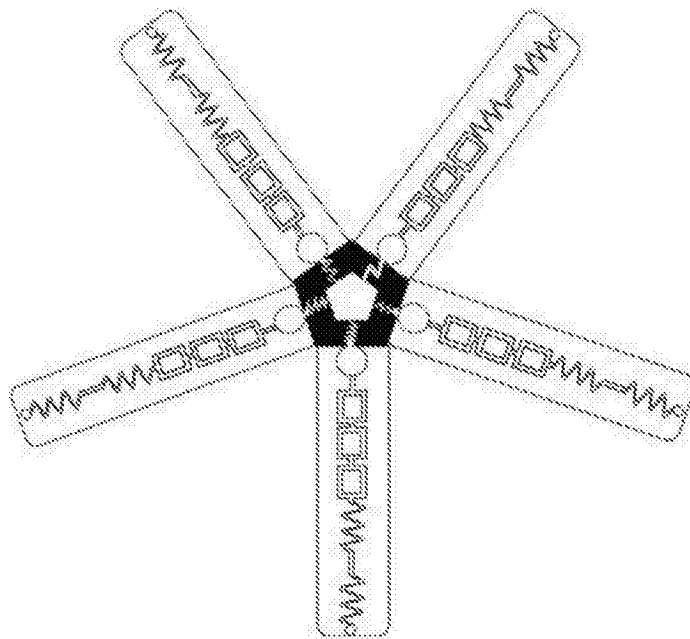


图5

专利名称(译)	组合式定量检测多生物标记物的微流控芯片及试剂盒		
公开(公告)号	CN207254328U	公开(公告)日	2018-04-20
申请号	CN201720312286.6	申请日	2017-03-28
[标]申请(专利权)人(译)	北京协和洛克生物技术有限责任公司		
申请(专利权)人(译)	北京协和洛克生物技术有限责任公司		
当前申请(专利权)人(译)	北京协和洛克生物技术有限责任公司		
[标]发明人	李凤明 吴建榕 李晓燕 李捷 张新 辛愿		
发明人	李凤明 吴建榕 李晓燕 李捷 张新 辛愿		
IPC分类号	B01L3/00 G01N33/53		
代理人(译)	刘丹妮		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本实用新型提供了一种组合式定量检测多生物标记物的微流控芯片及试剂盒。本实用新型基于不同生物标记物的体内含量和反应特点，设计了可以分配样本量的芯片载体单元及不同的芯片检测单元，依据不同的联检要求及人为选择要求，将芯片检测单元组合到芯片载体单元上，可以实现检测项目的自由组合；可满足不同生物标记物的反应特点，提高了基于微流控芯片技术的免疫诊断准确度，进一步推动了POCT产品进入家庭的可能，具有很大潜在的商业价值。

