



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112547143 A

(43)申请公布日 2021.03.26

(21)申请号 201910917654.3

(22)申请日 2019.09.26

(71)申请人 京东方科技集团股份有限公司
地址 100015 北京市朝阳区酒仙桥路10号
申请人 北京京东方健康科技有限公司

(72)发明人 崔皓辰 张湛 胡涛 袁春根
胡立教 申晓贺

(74)专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司 11243
代理人 许静 刘伟

(51)Int.Cl.
B01L 3/00(2006.01)
G01N 33/50(2006.01)
G01N 33/537(2006.01)
C12M 1/34(2006.01)

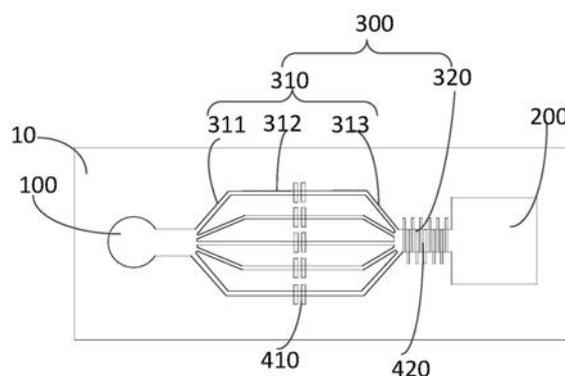
权利要求书3页 说明书12页 附图3页

(54)发明名称

微流控芯片及血细胞检测装置

(57)摘要

本发明提供一种微流控芯片及血细胞检测装置,该微流控芯片包括:样本入口;样本废液收集口;及连通于所述样本入口与所述样本废液收集口之间的样本微流道;其中,所述样本微流道内设置有至少一对微电极,所述至少一对微电极能够在待测样本通过所述样本微流道时,产生信号变化以检测所述待测样本。本发明提供的微流控芯片及血细胞检测装置,能够解决现有技术中血细胞分析仪器设备成本高、操作要求高的问题。



1. 一种微流控芯片,其特征在于,包括:

样本入口;

样本废液收集口;

及连通于所述样本入口与所述样本废液收集口之间的样本微流道;

其中,在所述样本微流道内设置有至少一对微电极,所述至少一对微电极能够在待测样本通过所述样本微流道时,产生信号变化以检测所述待测样本。

2. 根据权利要求1所述的微流控芯片,其特征在于,

所述样本微流道包括用于检测待测样本内预定生物粒子数量的粒子计数区,所述粒子计数区包括从所述样本入口分支出来、相互独立的多个分支微流道,每一所述分支微流道内设置至少一组微电极单元,每组所述微电极单元包括间隔设置的两个微电极,每组所述微电极单元中的两个微电极均垂直于所述分支微流道设置。

3. 根据权利要求2所述的微流控芯片,其特征在于,

所述分支微流道的宽度 d_1 大于1个所述预定生物粒子的直径 D ,并小于2个所述预定生物粒子的直径 D ;且所述分支微流道的深度 h_1 大于1个所述预定生物粒子的直径 D ,并小于2个所述预定生物粒子的直径 D 。

4. 根据权利要求3所述的微流控芯片,其特征在于,

所述分支微流道的数量为5~20个,且所述分支微流道的宽度 d_1 为20~50 μm ,深度 h_1 为20~50 μm ,流道总长度 L 为5~20mm。

5. 根据权利要求2所述的微流控芯片,其特征在于,

所述粒子计数区中的各分支微流道从所述样本入口侧向所述样本废液收集口侧依次包括:分支段、平行段及汇合段,

在所述分支段,多个分支微流道从所述样本入口一侧向所述样本废液收集口一侧呈逐渐分散状分支开;

在所述平行段,多个分支微流道相互平行;

在所述汇合段,多个分支微流道从所述样本入口一侧向所述样本废液收集口一侧呈逐渐收敛状汇合;

其中,所述微电极单元设置在各所述分支微流道的所述平行段。

6. 根据权利要求2所述的微流控芯片,其特征在于,

每一所述分支微流道内设置有至少2个所述微电极单元。

7. 根据权利要求2所述的微流控芯片,其特征在于,

每组所述微电极单元中,每个微电极的宽度 d_2 与所述预定生物粒子的直径 D 的差值为0~5 μm ,且两个微电极之间的间距 d_3 与所述预定生物粒子的直径 D 之间的差值为0~10 μm 。

8. 根据权利要求7所述的微流控芯片,其特征在于,

每一组所述微电极单元中,每个微电极的宽度 d_2 为10~30 μm ,高度 h_2 为0.02~0.2 μm ,且两个微电极之间的间距为20~50 μm 。

9. 根据权利要求1至8任一项所述的微流控芯片,其特征在于,

所述样本微流道包括用于检测待测样本内预定抗体或抗原浓度的免疫检测区,所述免疫检测区包括汇合微流道,所述汇合微流道内设置有微电极阵列,所述微电极阵列的表面修饰有用于捕获所述预定抗体或抗原的辅助物,以使待测样本通过所述汇合微流道时,所

述待测样本内的所述预定抗体或抗原被所述辅助物捕获,所述微电极阵列产生信号变化。

10. 根据权利要求9所述的微流控芯片,其特征在于,还包括如权利要求2所述的微流控芯片时,所述粒子计数区的各所述分支微流道的出口端汇合于所述汇合微流道,且所述汇合微流道连通于所述粒子计数区的多个所述分支微流道与所述样本废液收集口之间。

11. 根据权利要求9所述的微流控芯片,其特征在于,
所述微电极阵列为插指状结构。

12. 根据权利要求9所述的微流控芯片,其特征在于,
所述微电极阵列中的每个微电极的宽度 d_4 为 $3\sim 5\mu\text{m}$,高度 h_2 为 $0.02\sim 0.2\mu\text{m}$,数量为 $10\sim 900$ 之间;

所述汇合微流道为一个单独的微流道,宽度为 $0.1\sim 2\text{mm}$,深度为 $0.04\sim 0.1\text{mm}$,流道总长度为 $5\sim 10\text{mm}$ 。

13. 一种血细胞检测装置,其特征在于,包括:

如权利要求1至12任一项所述的微流控芯片;

样本流速控制机构,用于使得待测样本以预定流速通过所述微流控芯片上的所述样本微流道;

及检测机构,电连接至所述微流控芯片上的所述微电极,用于检测所述微流控芯片的所述微电极的信号变化以检测所述待测样本。

14. 根据权利要求13所述的血细胞检测装置,其特征在于,

所述样本流速控制机构包括:用于向所述样本入口内的待测样本提供气压或者液压驱动力的气压或液压驱动单元。

15. 根据权利要求13所述的血细胞检测装置,其特征在于,应用于如权利要求2所述的微流控芯片,所述检测机构包括第一电源、第一电阻及第一检测器;所述第一电源的一端电连接至每组所述微电极单元中的一个微电极,所述第一电源的另一端通过所述电阻电连接至每组所述微电极单元中的另一微电极上,所述第一检测器与每组所述微电极单元中的两个微电极相连;

其中,当每一所述分支微流道内设置有至少2个所述微电极单元时,所述第一检测器包括:

第一接收器,用于接收每一所述微电极单元的信号;

第一比较器,用于比较同一所述分支微流道内的各所述微电极单元的信号;

第一判断器,用于当同一所述分支微流道内的各所述微电极单元的信号差值在阈值内时,判断检测结果准确;当同一所述分支微流道内的各所述微电极单元的信号差值在阈值外时,判断检测结果不准确;

第一计算器,用于当所述第一判断器判断为检测结果准确时,根据所述第一接收器所接收的信号变化,计算所述预定生物粒子的数量。

16. 根据权利要求13所述的血细胞检测装置,其特征在于,应用于如权利要求9所述的微流控芯片,所述检测机构包括第二电源、第二电阻以及第二检测器;所述第二电源的一端电连接至所述微电极阵列中的一个微电极,所述第二电源的另一端通过所述电阻电连接至所述微电极阵列中的另一微电极上,所述第二检测器与所述微电极阵列中的两个微电极相连;其中,

所述第二检测器包括：

第二接收器，用于接收所述微电极阵列的信号；

第二计算器，用于根据所述第二接收器所接收的信号变化，计算所述预定抗体或抗原的浓度。

微流控芯片及血细胞检测装置

技术领域

[0001] 本发明涉及体外诊断 (IVD) 中的即时诊断 (POCT) 领域,具体涉及一种微流控芯片及血细胞检测装置。

背景技术

[0002] 微流控芯片是一种以在微米尺度空间对流体进行操控为主要特征的科学技术,具有将生物、化学等实验室的基本功能微缩到一个几平方厘米芯片上的能力,因此又称芯片实验室。微流控芯片多由微通道形成网络,以可控流体贯穿整个系统,用以实现常规化学或生物等实验室的各种功能。微流控芯片的基本特征和最大优势是多种单元技术在微小可控平台上灵活组合和规模集成。

[0003] 生物粒子计数功能在医疗诊断领域有着广泛的应用。例如医院常用的血常规化验就是利用生物粒子计数的方法,对血液中的红细胞、血红蛋白、白细胞、血小板等粒子进行分类统计,在医学上具有很强的诊断参考价值。目前市面上常见的粒子计数产品采用流式细胞术的方法,使样本形成单细胞流,然后再利用电阻抗、光散射、电导、细胞化学染色等不同方法对粒子进行检测与统计。此类产品对检测仪器的要求很高,导致其造价高昂,不适用于基层医疗场景。

[0004] 免疫检测在医疗诊断领域的应用则更为普遍,大量与人体相关的疾病都可以利用免疫检测技术来进行诊断。例如,与感染相关的生物标志物以及与心脏相关的生物标志物等,均可利用免疫检测技术进行诊断。免疫检测技术以一种或多种抗体作为分析试剂,对待测物进行定量或定性分析。

[0005] 目前市面上已经出现了一些利用微流控芯片来进行免疫检测的产品,例如微点生物的mLabs、万孚生物的飞测等。这些产品大都采用免疫荧光的方式来对免疫反应进行检测,由于涉及到了荧光的激发与接收,使得仪器成本偏高,不利于在基层医疗和家庭医疗的场景中推广。

[0006] 由此可见,目前市面上的生物粒子计数产品与免疫检测产品均存在设备仪器复杂且体积庞大,造价高昂等缺点,不利于在基层医疗和家庭医疗的推广和普及。

发明内容

[0007] 本发明的目的在于提供一种微流控芯片及血细胞检测装置,能够解决现有技术中血细胞分析仪器设备成本高、操作要求高的问题。

[0008] 本发明所提供的技术方案如下:

[0009] 本发明至少一实施例中提供一种微流控芯片,包括:

[0010] 样本入口;

[0011] 样本废液收集口;

[0012] 及连通于所述样本入口与所述样本废液收集口之间的样本微流道;

[0013] 其中,在所述样本微流道内设置有至少一对微电极,所述至少一对微电极能够在

待测样本通过所述样本微流道时,产生信号变化以检测所述待测样本。

[0014] 示例性的,所述样本微流道包括用于检测待测样本内预定生物粒子数量的粒子计数区,所述粒子计数区包括从所述样本入口分支出来、相互独立的多个分支微流道,每一所述分支微流道内设置至少一组微电极单元,每组所述微电极单元包括间隔设置的两个微电极,每组所述微电极单元中的两个微电极均垂直于所述分支微流道设置。

[0015] 示例性的,所述分支微流道的宽度 d_1 大于1个所述预定生物粒子的直径 D ,并小于2个所述预定生物粒子的直径 D ;且所述分支微流道的深度 h_1 大于1个所述预定生物粒子的直径 D ,并小于2个所述预定生物粒子的直径 D 。

[0016] 示例性的,所述分支微流道的数量为5~20个,且所述分支微流道的宽度 d_1 为20~50 μm ,深度 h_1 为20~50 μm ,流道总长度 L 为5~20mm。

[0017] 示例性的,所述粒子计数区中的各分支微流道从所述样本入口侧向所述样本废液收集口侧依次包括:分支段、平行段及汇合段,

[0018] 在所述分支段,多个分支微流道从所述样本入口一侧向所述样本废液收集口一侧呈逐渐分散状分支开;

[0019] 在所述平行段,多个分支微流道相互平行;

[0020] 在所述汇合段,多个分支微流道从所述样本入口一侧向所述样本废液收集口一侧呈逐渐收敛状汇合;

[0021] 其中,所述微电极单元设置在各所述分支微流道的所述平行段。

[0022] 示例性的,每一所述分支微流道内设置有至少2个所述微电极单元。

[0023] 示例性的,每组所述微电极单元中,每个微电极的宽度 d_2 与所述预定生物粒子的直径 D 的差值为0~5 μm ,且两个微电极之间的间距 d_3 与所述预定生物粒子的直径 D 之间的差值为0~10 μm 。

[0024] 示例性的,每一组所述微电极单元中,每个微电极的宽度 d_2 为10~30 μm ,高度 h_2 为0.02~0.2 μm ,且两个微电极之间的间距为20~50 μm 。

[0025] 示例性的,所述样本微流道包括用于检测待测样本内预定抗体或抗原浓度的免疫检测区,所述免疫检测区包括汇合微流道,所述汇合微流道内设置有微电极阵列,所述微电极阵列的表面修饰有用于捕获所述预定抗体或抗原的辅助物,以使待测样本通过所述汇合微流道时,所述待测样本内的所述预定抗体或抗原被所述辅助物捕获,所述微电极阵列产生信号变化。

[0026] 示例性的,所述粒子计数区的各所述分支微流道的出口端汇合于所述汇合微流道,且所述汇合微流道连通于所述粒子计数区的多个所述分支微流道与所述样本废液收集口之间。

[0027] 示例性的,所述微电极阵列为插指状结构。

[0028] 示例性的,所述微电极阵列中的每个微电极的宽度 d_4 为3~5 μm ,高度 h_2 为0.02~0.2 μm ,数量为10~900之间;

[0029] 所述汇合微流道为一个单独的微流道,宽度为0.1~2mm,深度为0.04~0.1mm,流道总长度为5~10mm。

[0030] 本发明实施例至少还提供了一种血细胞检测装置,包括:

[0031] 如上所述的微流控芯片;

[0032] 样本流速控制机构,用于使得待测样本以预定流速通过所述微流控芯片上的所述样本微流道;

[0033] 及检测机构,电连接至所述微流控芯片上的所述微电极,用于检测所述微流控芯片的所述微电极的信号变化以检测所述待测样本。

[0034] 示例性的,所述样本流速控制机构包括:用于向所述样本入口内的待测样本提供气压或者液压驱动力的气压或液压驱动单元。

[0035] 示例性的,所述检测机构包括第一电源、第一电阻及第一检测器;所述第一电源的一端电连接至每组所述微电极单元中的一个微电极,所述第一电源的另一端通过所述电阻电连接至每组所述微电极单元中的另一微电极上,所述第一检测器与每组所述微电极单元中的两个微电极相连;

[0036] 其中,当每一所述分支微流道内设置有至少2个所述微电极单元时,所述第一检测器包括:

[0037] 第一接收器,用于接收每一所述微电极单元的信号;

[0038] 第一比较器,用于比较同一所述分支微流道内的各所述微电极单元的信号;

[0039] 第一判断器,用于当同一所述分支微流道内的各所述微电极单元的信号差值在阈值内时,判断检测结果准确;当同一所述分支微流道内的各所述微电极单元的信号差值在阈值外时,判断检测结果不准确;

[0040] 第一计算器,用于当所述第一判断器判断为检测结果准确时,根据所述第一接收器所接收的信号变化,计算所述预定生物粒子的数量

[0041] 示例性的,所述检测机构包括第二电源、第二电阻以及第二检测器;所述第二电源的一端电连接至所述微电极阵列中的一个微电极,所述第二电源的另一端通过所述电阻电连接至所述微电极阵列中的另一微电极上,所述第二检测器与所述微电极阵列中的两个微电极相连;其中,

[0042] 所述第二检测器包括:

[0043] 第二接收器,用于接收所述微电极阵列的信号;

[0044] 第二计算器,用于根据所述第二接收器所接收的信号变化,计算所述预定抗体或抗原的浓度。

[0045] 本发明所带来的有益效果如下:

[0046] 本发明实施例提供的微流控芯片及血细胞检测装置,基于电化学阻抗检测法,根据待测样本通过微流道时,检测微流控芯片的微电极之间的信号变化,就可以测定待测样本,例如,生物粒子数量及抗体抗原的浓度等,从而实现血细胞的准确计数及免疫检测,由于本发明装置结构简单、操作方便、灵敏可靠,从而能够大大降低测量成本、免维护、提高测量效率、且适合医院床边诊断、社区诊所和个人家庭等使用。

[0047] 此外,一种示例性的实施例中所提供的微流控芯片及血细胞检测装置,将生物粒子计数与免疫检测功能结合在同一芯片上,仪器集成化程度高,且采用电化学阻抗检测原理,可以简化设备,设备成本降低,且更加便携化;同时,可以一次进样进行两种分析(粒子数量分析和免疫检测分析),减少采样量,加快检测速度。

附图说明

- [0048] 图1表示本发明所提供的微流控芯片的一种示例性实施例的结构示意图；
- [0049] 图2表示本发明所提供的微流控芯片的另一种示例性实施例的结构示意图；
- [0050] 图3表示图2中A-A向的截面结构示意图；
- [0051] 图4表示本发明所提供的微流控芯片的另一种示例性实施例的结构示意图；
- [0052] 图5图4中B-B向的截面结构示意图；
- [0053] 图6表示本发明所提供的微流控芯片的另一种示例性实施例的结构示意图；
- [0054] 图7表示本发明所提供的微流控芯片的另一种示例性实施例的结构示意图。

具体实施方式

[0055] 为使本公开实施例的目的、技术方案和优点更加清楚，下面将结合本公开实施例的附图，对本公开实施例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公开的一部分实施例，而不是全部的实施例。基于所描述的本公开的实施例，本领域普通技术人员在无需创造性劳动的前提下所获得的所有其他实施例，都属于本公开保护的范围。

[0056] 除非另外定义，本公开使用的技术术语或者科学术语应当为本公开所属领域内具有一般技能的人士所理解的通常意义。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组成部分。同样，“一个”、“一”或者“该”等类似词语也不表示数量限制，而是表示存在至少一个。“包括”或者“包含”等类似的词语意指出现该词前面的元件或者物件涵盖出现在该词后面列举的元件或者物件及其等同，而不排除其他元件或者物件。“连接”或者“相连”等类似的词语并非限定于物理的或者机械的连接，而是可以包括电性的连接，不管是直接的还是间接的。“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。

[0057] 针对现有技术中血细胞检测装置均存在设备仪器复杂且体积庞大，造价高昂等缺点，不利于在基层医疗和家庭医疗的推广和普及的问题，本发明实施例提供了一种微流控芯片及血细胞检测装置，能够解决现有技术中血细胞分析仪器设备成本高、操作要求高的问题，结构简单，操作方便，可大大降低成本，适合医院床边诊断、社区诊所和个人家庭等使用。

[0058] 如图1、图2、图4和图6所示，本发明至少一实施例中提供一种微流控芯片，包括：

[0059] 样本入口100；

[0060] 样本废液收集口200；

[0061] 及连通于所述样本入口100与所述样本废液收集口200之间的样本微流道300；

[0062] 其中，在所述样本微流道300内设置有至少一对微电极，所述至少一对微电极能够在待测样本通过所述样本微流道300时，产生信号变化以检测所述待测样本。

[0063] 本发明实施例提供的微流控芯片，基于电化学阻抗检测法，根据待测样本通过微流道时，检测微流控芯片的微电极之间的信号变化，就可以测定待测样本，例如，生物粒子数量及抗体抗原的浓度等，从而实现血细胞的准确计数及免疫检测，由于本发明装置结构简单、操作方便、灵敏可靠，从而能够大大降低测量成本、免维护、提高测量效率、且适合医院床边诊断、社区诊所和个人家庭等使用。

[0064] 为了更好的理解本发明,以下对于本发明实施例所提供的微流控芯片进行更为详细的说明。

[0065] 一种示例性的实施例中,如图1所示,所述微流控芯片包括:

[0066] 样本入口100;

[0067] 样本废液收集口200;

[0068] 及,连通于所述样本入口100与所述样本废液收集口200之间的样本微流道300;

[0069] 其中,所述样本微流道300包括用于检测待测样本内预定生物粒子数量的粒子计数区,所述粒子计数区包括从所述样本入口100分支出来、相互独立的多个分支微流道310,每一所述分支微流道310内设置至少一组微电极单元410,每组所述微电极单元410包括间隔设置的两个微电极,每组所述微电极单元410中的两个微电极均垂直于所述分支微流道310设置。

[0070] 在上述方案中,所述微流控芯片上设置有粒子计数区,可用于生物粒子计数,例如:血细胞中的白细胞、红细胞等生物粒子,该粒子计数区包括连通于所述样本入口100与所述样本废液收集口200之间的、相互独立的多个分支微流道310,每一微流道内设置至少一组微电极单元410,这样,当待测样本流过相应的分支微流道310时,相应分支微流道310内的微电极单元410,产生信号变化,根据不同大小和不同结构生物粒子所产生的阻抗信号不同,可对不同类型的细胞进行区分和计数。

[0071] 需要说明的是,上述方案,将粒子计数区的微流道设计为相互独立的多个分支微流道310,这样设计,一方面是为了缩短总体检测的所需时间,另一方面,有利于形成单细胞流,以便于对预定生物粒子进行准确计数。

[0072] 其中,示例性的,所述分支微流道310的宽度 d_1 大于1个所述预定生物粒子的直径 D ,并小于2个所述预定生物粒子的直径 D ;且所述分支微流道310的深度 h_1 大于1个所述预定生物粒子的直径 D ,并小于2个所述预定生物粒子的直径 D 。

[0073] 采用上述方案,所述分支微流道310的宽度 d_1 大于1个所述预定生物粒子的直径 D ,并小于2个所述预定生物粒子的直径 D ,且所述分支微流道310的深度 h_1 大于1个所述预定生物粒子的直径 D ,并小于2个所述预定生物粒子的直径 D ,这样,当待测样本流过所述分支微流道时,待计数的预定生物粒子的尺寸与分支微流道的尺寸限制,使得预定生物粒子只有一个细胞可通过分支微流道310,这样,在保证生物粒子不会堵塞分支微流道310的同时,尽量保证同一时刻只有一个细胞可通过分支微流道310,形成单细胞流,便于更准确地计数。

[0074] 需要说明的是,所述分支微流道310的宽度与深度的选择,跟待计数的预定生物粒子的大小直接关系,在其他不同应用场景中,可针对生物粒子的尺寸来对分支微流道310设置不同的参数。

[0075] 以白细胞计数为例,由于白细胞的直径大多在 $15\sim 30\mu\text{m}$,优选的,所述分支微流道310的数量为 $5\sim 20$ 个,且所述分支微流道310的宽度 d_1 为 $20\sim 50\mu\text{m}$,深度 h_1 为 $20\sim 50\mu\text{m}$,流道总长度 L 为 $5\sim 20\text{mm}$ 。

[0076] 采用上述方案,将粒子计数区设计为相互独立的 $5\sim 20$ 个分支微流道310,这样,可缩短总体检测的所需时间,且分支微流道310的宽度和深度,是根据待测样品中需要计数的白细胞的大小来选择,能保证不堵塞分支微流道310,且形成单细胞流,而分支微流道310长度选择为 $5\sim 20\mu\text{m}$,是综合考虑待测样本的流体速度、时间与流速均匀性后的一个优选范围。

[0077] 当然可以理解的是,在实际应用中,对于所述分支微流道310的具体参数,可以根据实际应用场景中生物粒子的尺寸、及待测样本的流体速度、流速均匀性等进行调整,并不以此为限。

[0078] 此外,在一种示例性的实施例中,如图1所示,所述粒子计数区中的多个分支微流道310从所述样本入口100侧向所述样本废液收集口200侧依次包括:分支段311、平行段312及汇合段313,在所述分支段311,多个分支微流道310从所述样本入口100一侧向所述样本废液收集口200一侧呈逐渐分散状分支开;在所述平行段312,多个分支微流道310相互平行;在所述汇合段313,多个分支微流道310从所述样本入口100一侧向所述样本废液收集口200一侧呈逐渐收敛状汇合;其中,所述微电极单元410设置在每一所述分支微流道310的所述平行段312。

[0079] 采用上述方案,所述粒子计数区的各分支微流道310中均具有一平行段312,不同分支微流道310的平行段312相互平行,这样,有利于提高检测准确性。

[0080] 此外,如图1所示,在一种示例性的实施例中,每一所述分支微流道310内设置一个所述微电极单元410;在另一种示例性的实施例中,如图2所示,每一所述分支微流道310内还可以设置有至少2个所述微电极单元410,这样,若同一所述分支微流道310内的各所述微电极单元410的信号差值在阈值内时,则认为根据信号变化来对生物粒子进行计数的检测结果比较准确,而若同一所述分支微流道310内的各所述微电极单元410的信号差值在阈值外时,则可认为当前检测结果不准确,存在误差较大,以重新进行检测,这样,可进一步提高粒子计数准确性。

[0081] 此外,在一种示例性的实施例中,每一组所述微电极单元410中,每个微电极的宽度 d_2 与所述预定生物粒子的直径 D 的差值为 $0\sim 5\mu\text{m}$,且两个微电极之间的间距 d_3 与所述预定生物粒子的直径 D 之间的差值为 $0\sim 10\mu\text{m}$ 。

[0082] 上述方案,每一微电极单元410中的微电极宽度以及微电极之间的间距设计为接近单个生物粒子的大小,这样,能最大化生物粒子产生的信号变化。

[0083] 仍以白细胞为例,优选的,每一组所述微电极单元410中,每个微电极的宽度 d_2 为 $10\sim 30\mu\text{m}$,高度 h_2 为 $0.02\sim 0.2\mu\text{m}$,且两个微电极之间的间距为 $20\sim 50\mu\text{m}$ 。

[0084] 此外,图3所示为本示例性实施例中提供的微流控芯片在粒子计数区的截面结构示意图。如图3所示,示例性的,本实施例中提供的微流控芯片,包括:

[0085] 衬底基板10;

[0086] 形成于所述衬底基板10上的多个相互独立的分支微流道310;

[0087] 形成与所述分支微流道310内的微电极单元410,每一所述微电极单元410包括间隔设置的两个微电极。

[0088] 在上述方案中,从微流控芯片结构上看,从下至上依次为衬底基板10、微电极单元410、分支微流道310,其中,所述衬底基板10可以选用玻璃基板;所述微电极单元410中的各微电极可利用半导体加工工艺制作在衬底基板10的表面,材料可以选用ITO(氧化铟锡)或Au(金)或Pt(铂)等一系列惰性金属或金属氧化物。

[0089] 此外,如图3所示,在本实施例中,所述分支微流道310可以通过以下几种方式形成于衬底基板10上:一种方式是,所述衬底基板10上直接开槽形成分支微流道310,再在衬底基板10上覆盖保护胶20或保护盖板30等;另一种方式是,所述衬底基板10的表面不开槽,通

过在其他膜层(例如绝缘层或保护胶20)上通过刻蚀等工艺形成分支微流道310,再将其他膜层与衬底基板10贴合,其中其他膜层上还可以覆盖或不覆盖保护盖板30。

[0090] 此外,在本实施例中,所述样本入口100可以为圆形,其直径范围可以在1~10mm。对于所述样本入口100的形状在此仅为实例,其他形状亦可,对此不限定。所述样本入口100的尺寸由所需样本量决定。

[0091] 此外,在本实施例中,所述样本废液收集口200可以为方形或圆形,其直径范围可以在5~20mm。对于所述样本废液收集口200的形状在此仅为实例,其他形状亦可,对此不限定。所述样本废液收集口200的尺寸可设计较大(过量储存),保证能容纳所有的样本废液。

[0092] 在上述示例性的实施例中,本发明的微流控芯片可作为粒子计数生物芯片,应用于粒子计数,具有结构简单,成本低,操作简单,利于在基层医疗和家庭医疗的推广和普及等优点。

[0093] 需要说明的是,本实施例所提供的微流控芯片,其示例性的可以实现白细胞计数,但是并不代表该微流控生物芯片仅具有实现白细胞分类计数功能。对于其他生物粒子,例如红细胞、血小板以及精子等,该微流控芯片同样能够实现计数功能。

[0094] 此外,另一示例性的实施例中,如图4所示,所述微流控芯片包括:

[0095] 样本入口100;

[0096] 样本废液收集口200;

[0097] 及,连通于所述样本入口100与所述样本废液收集口200之间的样本微流道300;

[0098] 其中,所述样本微流道300包括:用于检测待测样本内预定抗体或抗原浓度的免疫检测区,所述免疫检测区包括汇合微流道320,所述汇合微流道320内设置有微电极阵列420,所述微电极阵列420的表面修饰有用于捕获所述预定抗体或抗原的辅助物(图中未示意出),以使待测样本通过所述汇合微流道320时,所述待测样本内的所述预定抗体或抗原被所述辅助物捕获,所述微电极阵列420产生信号变化。

[0099] 采用上述方案,在微流控芯片上,利用微流道内放置微电极阵列420,可对预定抗体或抗原进行检测,例如:C反应蛋白(CRP)等,这些微电极阵列420的表面会预先修饰相应的捕获物,以C反应蛋白CRP为例,在微电极阵列420的表面预先修饰捕获抗体,这样,当血液中的预定抗体或抗原流经微电极阵列420时,会被捕获物捕获,进而在微电极阵列420的电极间产生阻抗信号的变化。不同待测样本,具有不同浓度的预定抗体或抗原,所产生的阻抗信号大小会有很大差异,由此,可以实现预定抗体或抗原的定量分析。

[0100] 在一种示例性的实施例中,如图4所示,所述微电极阵列420为插指状结构,这样,便于阻抗信号的读取。

[0101] 此外,在一种示例性的实施例中,如图4所示,所述微电极阵列420中的每个微电极的宽度 d_4 为3~5 μm ,高度 h_2 为0.02~0.2 μm ,数量为10~999之间。

[0102] 上述方案,由于抗体或抗原的尺寸很小,在几十纳米的范围,所以微电极阵列420中的电极宽度的设计应尽可能的小,目前微电极的宽度 d_4 设计为3~5 μm ,高度 h_2 设计为0.02~0.2 μm ,是目前微电极在玻璃基板上制造成熟工艺的极限值,应当理解的是,在实际应用中,并不对微电极阵列420中的微电极的宽度限制于此;此外,微电极阵列420中微电极的数量要足够多,以保证能够产生足够的信号变化,因此,可根据实际应用场景,在几十到几百个数量之间选择。此外,由于在所述免疫检测区不需要单细胞流,免疫检测区的微流道宽度

没有严格的限制,一般在几百微米到几毫米之间均可。

[0103] 此外,在本实施例中,所述免疫检测区内的汇合微流道320为一个单独的微流道,宽度为0.1~2mm,深度为0.04~0.1mm,流道总长度为5~10mm。

[0104] 采用上述方案,对于所述免疫检测区的汇合微流道320的宽度与深度,由于不需要形成单细胞流,其尺寸可选择在宽度为0.1~2mm,深度为0.04~0.1mm,保证了会有足够的样品量流过免疫检测区;流道总长度选择为5~10mm,为综合考虑流体速度、时间与流速均匀性后的一个范围。

[0105] 此外,图5所示为本示例性实施例中提供的微流控芯片在免疫检测区的截面结构示意图。如图5所示,示例性的,本实施例中提供的微流控芯片,包括:

[0106] 衬底基板10;

[0107] 形成于所述衬底基板10上的汇合微流道320;

[0108] 形成与所述汇合微流道320内的微电极阵列420,每一所述微电极阵列420包括多个微电极。

[0109] 在上述方案中,从微流控芯片结构上看,从下至上依次为衬底基板10、微电极阵列420、汇合微流道320,其中,所述衬底基板10可以选用玻璃基板;所述微电极可利用半导体加工工艺制作在衬底基板10的表面,材料可以选用ITO(氧化铟锡)或Au(金)或Pt(铂)等一系列惰性金属或金属氧化物。

[0110] 此外,如图5所示,在本实施例中,所述汇合微流道320可以通过以下几种方式形成于衬底基板10上:一种方式是,所述衬底基板10上直接开槽形成汇合微流道320,再在衬底基板10上覆盖保护胶20或保护盖板30等;另一种方式是,所述衬底基板10的表面不开槽,通过在其他膜层(例如绝缘层)上通过刻蚀等工艺形成汇合微流道320,再将其他膜层与衬底基板10贴合,其中其他膜层上还可以覆盖或不覆盖保护盖板30。

[0111] 此外,在本实施例中,所述样本入口100可以为圆形,其直径范围可以在1~10mm。对于所述样本入口100的形状在此仅为实例,其他形状亦可,对此不限定。所述样本入口100的尺寸由所需样本量决定。

[0112] 此外,在本实施例中,所述样本废液收集口200可以为方形或圆形,其直径范围可以在5~20mm。对于所述样本废液收集口200的形状在此仅为实例,其他形状亦可,对此不限定。所述样本废液收集口200的尺寸可设计较大(过量储存),保证能容纳所有的样本废液。

[0113] 在上述示例性的实施例中,本发明的微流控芯片可作为免疫检测芯片,应用于免疫检测,具有结构简单,成本低,操作简单,利于在基层医疗和家庭医疗的推广和普及等优点。

[0114] 需要说明的是,本实施例所提供的微流控芯片,其示例性的可以实现CRP定量检测,但是并不代表该微流控生物芯片仅具有实现CRP免疫检测功能。对于其他免疫反应,例如降钙素原(PCT)、血清淀粉样蛋白(SAA)、D-二聚体(D-dimer)等,该微流控芯片同样能够实现免疫检测功能。

[0115] 此外,为了降低仪器成本,并且使得仪器更加便携化,本发明的微流控生物芯片,在不增加成本和时间的情况下,还可以将生物粒子计数与免疫检测集成在同一芯片上,满足某些特定医疗场景的需求,丰富产品的使用范围。

[0116] 以下对于集成生物粒子计数与免疫检测的微流控芯片进行说明。

[0117] 如图6所示,在一种示例性的实施例中,本发明提供的微流控芯片包括:

[0118] 样本入口100;

[0119] 样本废液收集口200;

[0120] 及连通于所述样本入口100与所述样本废液收集口200之间的样本微流道300;

[0121] 其中,在所述样本微流道300内设置有至少一对微电极,所述至少一对微电极能够在待测样本通过所述样本微流道300时,产生信号变化以检测所述待测样本。

[0122] 所述样本微流道300包括:

[0123] 用于检测待测样本内预定生物粒子数量的粒子计数区,所述粒子计数区包括从所述样本入口100分支出来、相互独立的多个分支微流道310,每一所述分支微流道310内设置至少一组微电极单元410,每组所述微电极单元410包括间隔设置的两个微电极,每组所述微电极单元410中的两个微电极均垂直于所述分支微流道310设置;

[0124] 以及,用于检测待测样本内预定抗体或抗原浓度的免疫检测区,所述免疫检测区包括汇合微流道320,所述汇合微流道320内设置有微电极阵列420,所述微电极阵列420的表面修饰有用于捕获所述预定抗体或抗原的辅助物,以使待测样本通过所述汇合微流道320时,所述待测样本内的所述预定抗体或抗原被所述辅助物捕获,所述微电极阵列420产生信号变化。

[0125] 上述示例性实施例中提供的微流控芯片,利用加工在芯片上分支微流道310及微电极单元410,来直接对流过微电极单元410上方的生物粒子进行计数;同时,利用加工在芯片上的汇合微流道320及微电极阵列420,来直接对流经微电极阵列420上方的抗原或抗体进行特异性捕获,实现免疫检测,这样,采用电学检测的方法,基于电化学阻抗检测法,省去了成本高昂的光学器件,简化设备,大大降低了检测成本,同时,在不增加成本和时间的的前提下,将生物粒子计数与免疫检测集成在同一芯片上,仪器集成化程度高,满足了某些特定医疗场景的需求,丰富了产品的使用范围,使得仪器成本降低,且更加便携;此外,可以一次进样进行两种分析(粒子数量分析和免疫检测分析),减少采样量,加快检测速度。

[0126] 在本示例性的实施例中,如图6所示,所述粒子计数区的各所述分支微流道310的出口端汇合于所述汇合微流道320,且所述汇合微流道320连通于所述粒子计数区的多个所述分支微流道310与所述样本废液收集口200之间。

[0127] 采用上述方案,待测样本可从样本入口100先分支进入到粒子计数区的各分支微流道310对生物粒子进行计数,再汇合后进入免疫检测区的汇合微流道320进行免疫检测,最终样本废液流入至样本废液收集口200。

[0128] 需要说明的是,在上述实施例中,所述微流控芯片从所述样本入口100侧至所述样本废液收集口200侧,依次设置粒子计数区、免疫检测区,在其他实施例中,也可以是,所述微流控芯片从所述样本入口100侧至所述样本废液收集口200侧,依次设置免疫检测区、粒子计数区,也就是说,待测样本进入样本入口100之后,先汇合进行免疫检测,再分支至粒子计数区的各分支微流道310内进行生物粒子计数。

[0129] 此外,在本实施例中,所述粒子计数区的微流道尺寸、微流道数量、微电极的尺寸及间距等参数的设定,可以与前述的示例性实施例中相同;所述免疫检测区的微流道尺寸、微流道数量、微电极的尺寸及间距等参数的设定,也可以与前述的示例性实施例中相同,在此均不再赘述。

[0130] 此外,本发明实施例中还提供了一种血细胞检测装置,包括:

[0131] 本发明实施例所提供的微流控芯片;

[0132] 样本流速控制机构,用于使得待测样本以预定流速通过所述微流控芯片上的所述样本微流道300;

[0133] 及检测机构,电连接至所述微流控芯片上的所述微电极,用于检测所述微流控芯片的所述微电极的信号变化以检测所述待测样本。

[0134] 上述方案中,该微流控芯片应用于血细胞检测装置中,若实现血细胞检测,该检测装置还设置有样本流速控制机构,来使得待测样本进入样本入口100后,以预定流速流过各微流道,且还设置检测机构,以获取微电极的信号变化,从而可根据流速参数与信号变化参数相结合,实现对待测样本的检测。

[0135] 在一种示例性的实施例中,所述样本流速控制机构包括:用于向所述样本入口100内的待测样本提供气压或者液压驱动力的气压或液压驱动单元。

[0136] 采用上述方案,可以利用气压或液压方式来驱动待测样本在各微流道内以预定速度从样本入口100向样本废液收集口200进行流动,且对于流速控制,可以通过调节气压或液压即可实现,具有操作方便,控制精确的优点。对于所述气压或液压驱动单元的具体结构,在此并不进行限定,不再详细赘述。

[0137] 还需要说明的是,所述样本流速控制机构也还可以采用除气压或液压驱动方式之外的其他方式来驱动待测样本流动,例如,还可以利用重力等方式来驱动待测样本流动。

[0138] 此外,在一种示例性的实施例中,所述检测机构包括第一电源、第一电阻及第一检测器;所述第一电源的一端电连接至每组所述微电极单元410中的一个微电极,所述第一电源的另一端通过所述电阻电连接至每组所述微电极单元410中的另一微电极上,所述第一检测器与每组所述微电极单元410中的两个微电极相连。

[0139] 采用上述方案,当待测样本的生物粒子一个个通过分支微流道310时,各微电极单元410中的两个微电极之间的电压发生改变,第一检测器可以通过检测两个微电极之间的电压变化来测量生物粒子体积大小,以实现粒子计数。另外,需要说明的是,各分支微流道310可以共用第一电源及第一检测器,但通常需要分别配置第一电阻。

[0140] 此外,在一种示例性的实施例中,当所述微流控芯片包括粒子计数区,且每一所述分支微流道310内设置有至少2个所述微电极单元410时,如图7所示,所述第一检测器包括:

[0141] 第一接收器,用于接收每一所述微电极单元410的信号;

[0142] 第一比较器,用于比较同一所述分支微流道310内的至少2个所述微电极单元410的信号;

[0143] 第一判断器,用于当同一所述分支微流道310内的至少2个所述微电极单元410的信号差值在阈值内时,判断检测结果准确;当同一所述分支微流道310内的至少2个所述微电极单元410的信号差值在阈值外时,判断检测结果不准确;

[0144] 第一计算器,用于当所述第一判断器所判断的检测结果准确时,根据所述

[0145] 第一接收器所接收的信号变化,计算所述预定生物粒子的数量。

[0146] 采用上述方案,当各分支微流道310所对应的微电极单元410有至少两组时,每组微电极单元410所获取的信号差值在阈值内时,则第一检测器判断检测结果误差不大,结果准确,而当每组微电极单元410所获取的信号差值在阈值外时,则第一检测器判断检测结果

误差大,结果不准确,如此,可减少由于操作失误等原因造成的误差大,检测结果不准确的问题,进一步提高检测准确性。

[0147] 此外,在一种示例性的实施例中,当所述微流控芯片包括免疫检测区时,所述检测机构包括第二电源、第二电阻以及第二检测器;所述第二电源的一端电连接至所述微电极阵列420中的一个微电极,所述第二电源的另一端通过所述电阻电连接至所述微电极阵列420中的另一微电极上,所述第二检测器与所述微电极阵列420中的两个微电极相连;其中,所述第二检测器包括:

[0148] 第二接收器,用于接收所述微电极阵列420的信号;

[0149] 第二计算器,用于根据所述第二接收器所接收的信号变化,计算所述预定抗体或抗原的浓度。

[0150] 采用上述方案,当待测样本通过汇合微流道320时,微电极阵列420中的各微电极之间的电压发生改变,第二检测器可以通过检测各微电极之间的电压变化来测量抗体或抗原的浓度,以实现免疫检测。

[0151] 以下对该集成有粒子计数功能和免疫检测功能的微流控芯片,应用于该血细胞检测装置中时的使用方式进行举例说明:

[0152] 首先需要说明的是,发炎是一种很常见的症状,炎症的初步检测与诊断一般需要检测血液中三种不同白细胞的数量,据此来判断病人感染的类型;同时,如果是细菌性的感染,血液中的C反应蛋白(CRP)浓度也会有相应的提升。因此,炎症的初筛常常需要将白细胞计数与CRP浓度检测(一种免疫检测)结合进行。

[0153] 下面以同时实现白细胞三分类计数与CRP浓度检测为例,说明本实施例中集成有粒子计数功能和免疫检测功能的微流控芯片的实施方式:

[0154] 预处理后的待测样本由所述样本入口100进入该微流控芯片,首先流经粒子计数区,进入各分支微流道310,由于粒子计数区由多个独立的分支微通道组成,每个分支微通道的宽度与深度为稍稍大于单个白细胞的尺寸,这样,保证单细胞流的形成,当待测样本流经各分支微流道310内的微电极之间时,会产生一个阻抗信号的变化,第一检测器即根据不同大小和不同结构细胞产生的阻抗信号不同,来对不同类型的细胞进行区分和计数,对白细胞进行计数;

[0155] 然后,待测样本经过粒子计数区后再次汇聚,进入免疫检测区的汇合微流道320,由于汇合微流道320内的微电极阵列420的表面会预先修饰CRP捕获抗体,当待测样本中的CRP流经微电极附近时,会被CRP捕获抗体捕获,进而在微电极间产生阻抗信号的变化,由于不同浓度的CRP样本,产生的阻抗信号大小会有很大差异,据此,第二检测器可以实现CRP的定量分析;

[0156] 最后,检测后的样本流入样本废液收集口200,全部检测完成。

[0157] 有以下几点需要说明:

[0158] (1) 本公开实施例附图只涉及到与本公开实施例涉及到的结构,其他结构可参考通常设计。

[0159] (2) 为了清晰起见,在用于描述本公开的实施例的附图中,层或区域的厚度被放大或缩小,即这些附图并非按照实际的比例绘制。可以理解,当诸如层、膜、区域或基板之类的元件被称作位于另一元件“上”或“下”时,该元件可以“直接”位于另一元件“上”或“下”或者

可以存在中间元件。

[0160] (3) 在不冲突的情况下,本公开的实施例及实施例中的特征可以相互组合以得到新的实施例。

[0161] 以上所述,仅为本公开的具体实施方式,但本公开的保护范围并不局限于此,本公开的保护范围应以权利要求的保护范围为准。

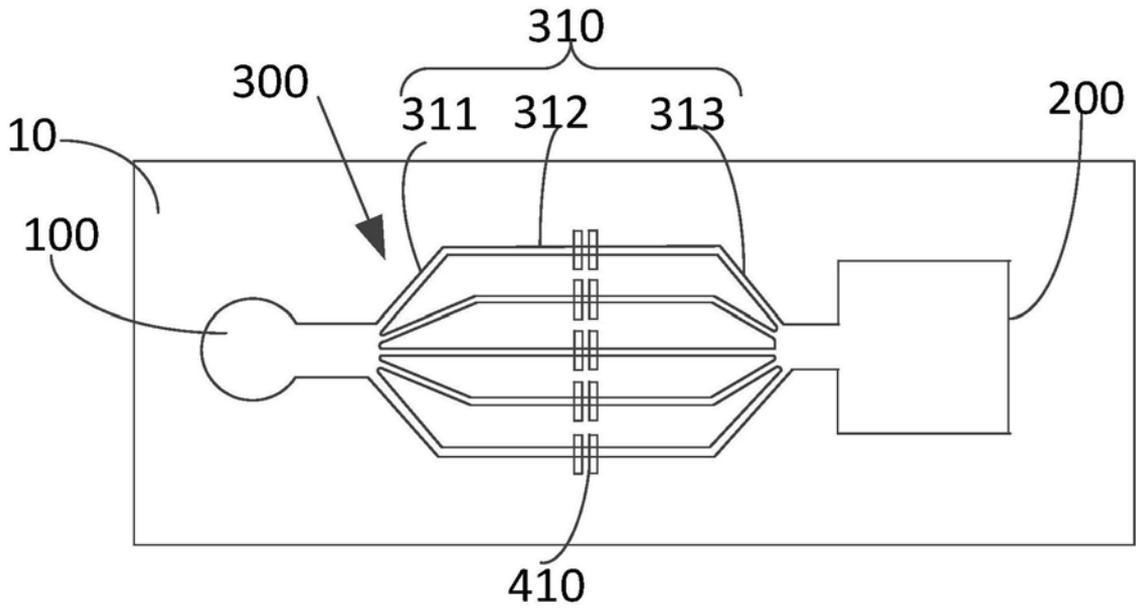


图1

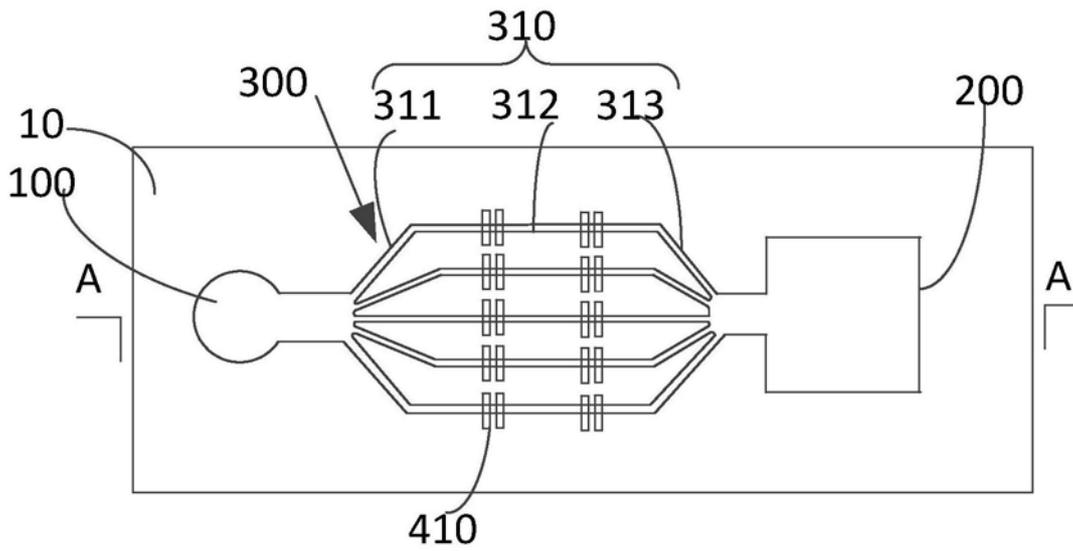


图2

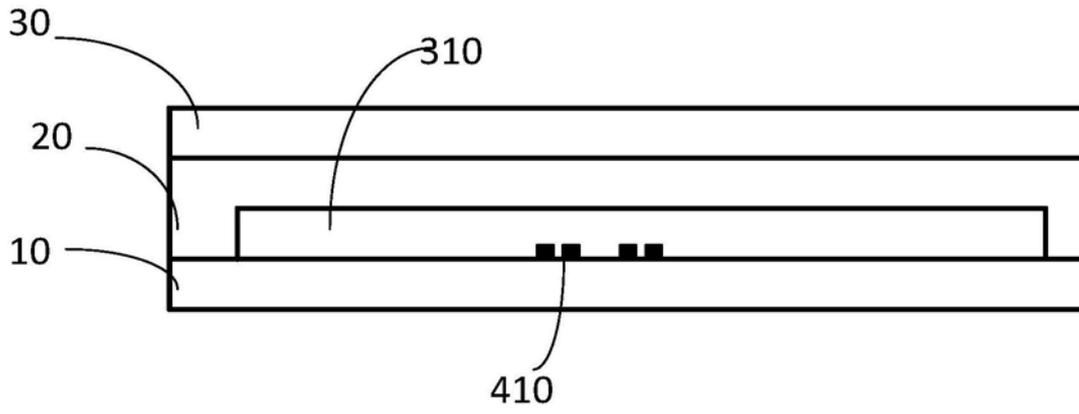


图3

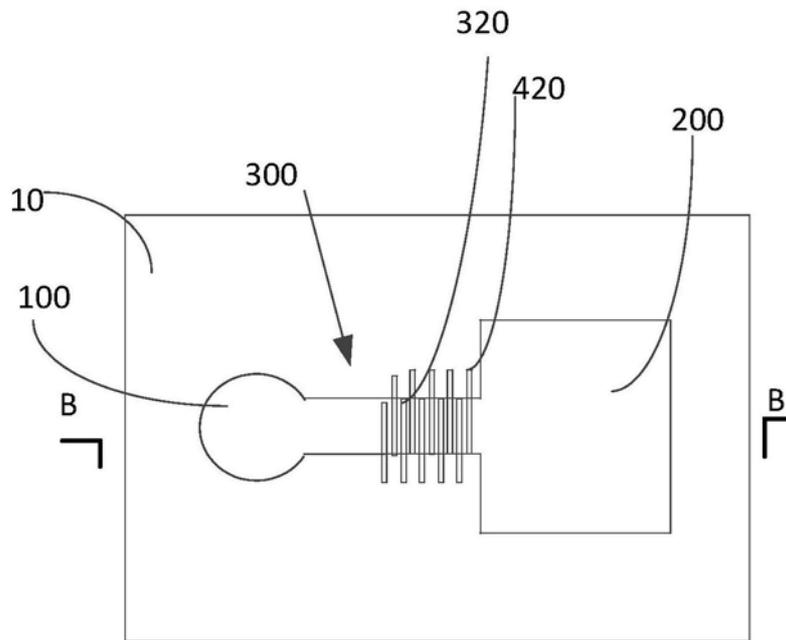


图4

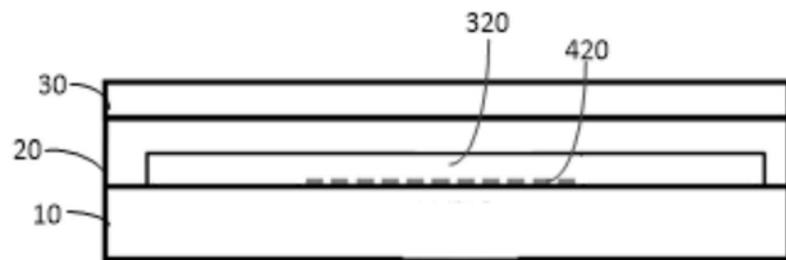


图5

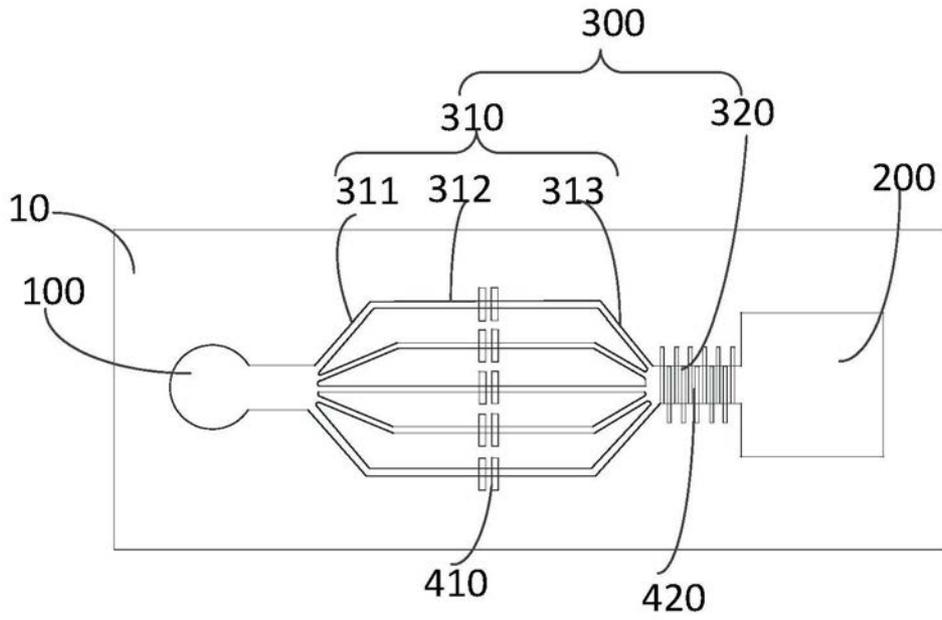


图6

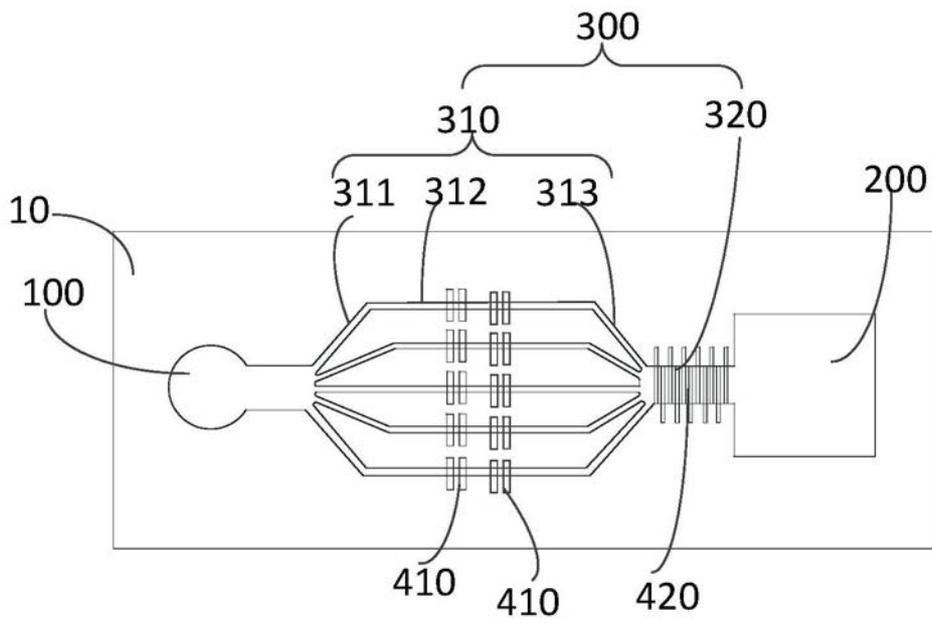


图7