



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 112986550 A

(43)申请公布日 2021.06.18

(21)申请号 201911291395.4

(22)申请日 2019.12.16

(71)申请人 苏州国科医工科技发展(集团)有限公司

地址 215163 江苏省苏州市高新区科技城
科灵路88号

申请人 苏州奥素液芯电子科技有限公司

(72)发明人 苏阳 胡思怡 马汉彬 宋明轩

(74)专利代理机构 深圳市科进知识产权代理事务
所(普通合伙) 44316

代理人 曹卫良

(51)Int.Cl.

G01N 33/53(2006.01)

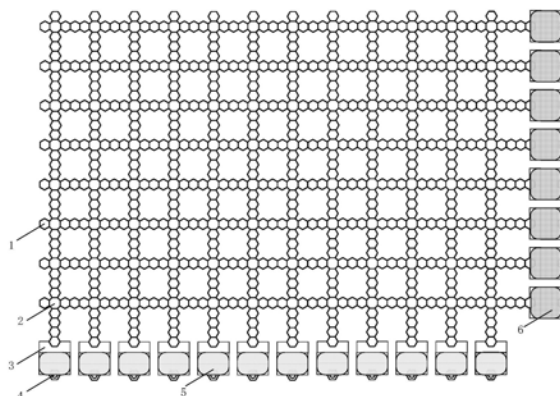
权利要求书2页 说明书6页 附图9页

(54)发明名称

一种免疫分析芯片、免疫分析系统及免疫分析方法

(57)摘要

一种免疫分析系统,包括驱动装置、检测装置和上述的免疫分析芯片;免疫分析芯片包括多个第一电极区、多个第二电极区、多个第三电极区和多个第四电极区。第一电极区呈 $m \times n$ 矩阵排列,相邻的第一电极区之间通过第二电极区连接;第三电极区设于矩阵的列端;第四电极区设于矩阵的行端。驱动装置和第一电极区、第二电极区、第三电极区和第四电极区连接;检测装置用于检测第一电极区的反应结果。上述免疫分析芯片,通过设计成矩阵形式,可以同时实现 $m \times n$ 的反应数量,实验量大,体积小,成本低。上述免疫分析系统,通过驱动装置、检测装置与免疫分析芯片配合工作可以实现全自动化,精度操作高。此外,还提供一种基于上述免疫分析系统的免疫分析方法。



1. 一种免疫分析芯片, 其特征在于, 包括多个第一电极区、多个第二电极区、多个第三电极区和多个第四电极区;

所述多个第一电极区呈 $m \times n$ 矩阵排列, 相邻的所述第一电极区之间通过所述第二电极区连接;

所述第三电极区设于所述 $m \times n$ 矩阵的列端, 且一个所述第三电极区对应所述 $m \times n$ 矩阵的一列, 所述第一电极区和所述第三电极区之间通过所述第二电极区连接;

所述第四电极区设于所述 $m \times n$ 矩阵的行端, 且一个所述第四电极区对应所述 $m \times n$ 矩阵的一行, 所述第一电极区和所述第四电极区之间通过所述第二电极区连接。

2. 如权利要求1所述的免疫分析芯片, 其特征在于, 相邻的所述第一电极区之间通过三个所述第二电极区连接, 三个所述第二电极区串联连接。

3. 如权利要求1所述的免疫分析芯片, 其特征在于, 所述第一电极区和所述第三电极区之间通过四个所述第二电极区连接, 四个所述第二电极区串联连接。

4. 如权利要求1所述的免疫分析芯片, 其特征在于, 所述第一电极区和所述第四电极区之间通过四个所述第二电极区连接, 四个所述第二电极区串联连接。

5. 如权利要求1所述的免疫分析芯片, 其特征在于, 全部所述第四电极区并联连接; 或全部所述第三电极区并联连接。

6. 如权利要求5所述的免疫分析芯片, 其特征在于, 所述第一电极区和与所述第一电极区相邻的所有第二电极区形成一个电极组, 当全部所述第四电极区并联连接时, 同一列的全部所述电极组并联连接;

当全部所述第三电极区并联连接时, 同一行的全部所述电极组并联连接。

7. 一种免疫分析系统, 其特征在于, 包括驱动装置、检测装置和如权利要求1-6中任一项所述的免疫分析芯片;

所述驱动装置和所述第一电极区、所述第二电极区、所述第三电极区和所述第四电极区连接;

所述检测装置用于检测所述第一电极区的反应结果。

8. 一种基于如权利要求7所述的免疫分析系统的免疫分析方法, 其特征在于, 包括以下步骤:

S10、将抗体试剂分别加入至所述多个第三电极区;

S20、将抗原试剂分别加入至所述多个第四电极区, 其中, 将阳性对照组抗原试剂加入一个第四电极区, 将阴性对照组抗原试剂加入另一个第四电极区, 将待测抗原试剂分别加入剩余的第四电极区;

S30、将所述第一列的第三电极区内的所述抗体试剂分别分配V1体积的液滴依次移至第一列的全部所述第一电极区内;

S40、将所述多个第四电极区内的抗原试剂分别分离出V2体积的液滴, 并将多个所述液滴同时移至第一列的所述第一电极区处, 所述抗体试剂和所述抗原试剂在所述第一电极区混合;

S50、依次对第二列的所述第一电极区、第三列的所述第一电极区直至第m列的第一电极区分别执行步骤S30和S40, 使所述抗体试剂和所述抗原试剂依次在第二列的所述第一电极区、第三列的所述第一电极区直至第m列的第一电极区混合;

S60、反应完成后,将所述抗体试剂分别与待测抗原试剂、阳性对照组抗原试剂和阴性对照组抗原试剂的反应结果通过检测方法进行对比,得到检测结果。

9.如权利要求8所述的免疫分析方法,其特征在于,所述抗体试剂为结合有特异性抗体的胶体金试剂、化学发光免疫检测试剂或者荧光免疫检测试剂。

10.如权利要求8所述的免疫分析方法,其特征在于,所述待测抗原试剂为血清、抗凝处理过的血浆和细胞培养液。

一种免疫分析芯片、免疫分析系统及免疫分析方法

技术领域

[0001] 本发明涉及免疫分析技术领域,尤其涉及一种免疫分析芯片、免疫分析系统及免疫分析方法。

背景技术

[0002] 免疫分析法是一种重要的生化实验方法,该方法通过研究抗体-抗原的特异性结合在体外诊断、药物筛查等诸多领域有非常广泛的应用。现在市场上常用的免疫分析技术属于标记免疫分析技术,主要通过酶、同位素物质或者荧光分子等信号偶联的抗原或者抗体,通过抗原抗体的特异性识别作用,产生特定的检测信号(荧光信号、电信号或者颜色变化)。主要包括放射免疫标记、酶免疫标记、荧光免疫分析、金标免疫分析、化学发光免疫和免疫层析技术。免疫分析法通常对检测通量和实验精度有较高的要求,通过大量的抗体-抗原结合反应对检测样本的性质和反应机理提供重要的实验数据。目前高通量的免疫分析主要仍然依赖于96/384孔的反应盘,通过人工使用移液枪的方式将抗体-抗原试剂按一定的体积和比例加入到对应的反应孔中,再配合检测系统(常见的检测方式例如光学检测或电学检测)对所有反应进行检测分析。该实验方法高度依赖人工操作,因此效率低下,且容易受到人工误差的影响。为了增加实验效率,有的场合会使用机械臂代替人工进行操作,而高精度的机械臂价格昂贵且体积巨大。

发明内容

[0003] 鉴于此,有必要提供一种效率较高,成本较低,体积较小的免疫分析芯片、免疫分析系统及免疫分析方法。

[0004] 一种免疫分析芯片,包括多个第一电极区、多个第二电极区、多个第三电极区和多个第四电极区;

[0005] 所述多个第一电极区呈 $m \times n$ 矩阵排列,相邻的所述第一电极区之间通过所述第二电极区连接;

[0006] 所述第三电极区设于所述 $m \times n$ 矩阵的列端,且一个所述第三电极区对应所述 $m \times n$ 矩阵的一列,所述第一电极区和所述第三电极区之间通过所述第二电极区连接;

[0007] 所述第四电极区设于所述 $m \times n$ 矩阵的行端,且一个所述第四电极区对应所述 $m \times n$ 矩阵的一行,所述第一电极区和所述第四电极区之间通过所述第二电极区连接。

[0008] 在一个实施例中,相邻的所述第一电极区之间通过三个所述第二电极区连接,三个所述第二电极区串联连接。

[0009] 在一个实施例中,所述第一电极区和所述第三电极区之间通过四个所述第二电极区连接,四个所述第二电极区串联连接。

[0010] 在一个实施例中,所述第一电极区和所述第四电极区之间通过四个所述第二电极区连接,四个所述第二电极区串联连接。

[0011] 在一个实施例中,全部所述第四电极区并联连接;或

[0012] 全部所述第三电极区并联连接。

[0013] 在一个实施例中,所述第一电极区和与所述第一电极区相邻的所有第二电极区形成一个电极组,当全部所述第四电极区并联连接时,同一列的全部所述电极组并联连接;

[0014] 当全部所述第三电极区并联连接时,同一行的全部所述电极组并联连接。

[0015] 一种免疫分析系统,包括驱动装置、检测装置和上述的免疫分析芯片;

[0016] 所述驱动装置和所述第一电极区、所述第二电极区、所述第三电极区和所述第四电极区连接;

[0017] 所述检测装置用于检测所述第一电极区的反应结果。

[0018] 一种基于上述的免疫分析系统的免疫分析方法,其特征在于,包括以下步骤:

[0019] S10、将抗体试剂分别加入至所述多个第三电极区;

[0020] S20、将抗原试剂分别加入至所述多个第四电极区,其中,将阳性对照组抗原试剂加入一个第四电极区,将阴性对照组抗原试剂加入另一个第四电极区,将待测抗原试剂分别加入剩余的第四电极区;

[0021] S30、将所述第一列的第三电极区内的所述抗体试剂分别分配V1体积的液滴依次移至第一列的全部所述第一电极区内;

[0022] S40、将所述多个第四电极区内的抗原试剂分别分离出V2体积的液滴,并将多个所述液滴同时移至第一列的所述第一电极区处,所述抗体试剂和所述抗原试剂在所述第一电极区混合;

[0023] S50、依次对第二列的所述第一电极区、第三列的所述第一电极区直至第m列的第一电极区分别执行步骤S30和S40,使所述抗体试剂和所述抗原试剂依次在第二列的所述第一电极区、第三列的所述第一电极区直至第m列的第一电极区混合;

[0024] S60、反应完成后,将所述抗体试剂分别与待测抗原试剂、阳性对照组抗原试剂和阴性对照组抗原试剂的反应结果通过检测方法进行对比,得到检测结果。

[0025] 在一个实施例中,所述抗体试剂为结合有特异性抗体的胶体金试剂,也可以替换为化学发光免疫检测试剂或荧光免疫检测试剂,达到同样检测效果。

[0026] 在一个实施例中,所述待测抗原试剂为血清、抗凝处理过的血浆和细胞培养液样本。

[0027] 上述免疫分析芯片,通过设计成矩阵形式,可以同时实现 $m \times n$ 的反应数量,实验量大,体积小,成本低。且无需依赖人工操作,效率高,精度高。

[0028] 上述免疫分析系统,可以同时实现 $m \times n$ 的反应数量,实验量大,体积小,成本低。通过驱动装置和检测装置与免疫分析芯片配合工作可以实现全自动化,不依赖人工操作。通过控制免疫分析芯片工作,可以实现高精度操作,实验精度高,通量高且具有良好的扩展性,成本低。

[0029] 上述免疫分析方法,可以实现抗体试剂和抗原试剂的自动定量分离、搬运、混合等操作,所有实验流程均由软件程序控制,无需人工操作,实验精度高,反应速度快,效率高。配合检测模块可实现全自动的全流程高通量免疫分析实验。且实验量大,所有抗体试剂和抗原试剂不存在交叉污染。

附图说明

- [0030] 图1为一实施方式的 12×8 免疫分析芯片的电极布局示意图；
- [0031] 图2为 12×8 免疫分析芯片抗体试剂、抗原试剂进样图；
- [0032] 图3为 12×8 免疫分析芯片左侧第一列抗体试剂分配图；
- [0033] 图4为 12×8 免疫分析芯片左侧第一列抗体-抗原反应图；
- [0034] 图5为 12×8 免疫分析芯片96个抗体-抗原反应图；
- [0035] 图6为 12×8 免疫分析芯片第四电极区并联示意图；
- [0036] 图7为 12×8 免疫分析芯片十字形电极组并联示意图；
- [0037] 图8为免疫分析系统的结构示意图；
- [0038] 图9为免疫分析方法的流程图。

具体实施方式

[0039] 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。

[0040] 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。

[0041] 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。

[0042] 在本发明的描述中，需要理解的是，如“上”等指示方位或位置的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，或者是本领域技术人员惯常理解的方位或位置关系，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设备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。

[0043] 此外，术语“第一”、“第二”等仅用于区分描述，而不能理解为指示或暗示相对重要性。

[0044] 在本发明的描述中，还需要说明的是，除非另有明确的规定和限定，“设置”、“连接”等术语应做广义理解，例如，“连接”可以是固定连接，也可以是可拆卸连接，或一体地连接；可以是机械连接，也可以是电连接；可以是直接连接，也可以通过中间媒介间接连接，可以是两个元件内部的连通。对于本领域的普通技术人员而言，可以根据具体情况理解上述术语在本发明中的具体含义。

[0045] 下面结合附图，对本发明的具体实施方式进行详细说明。

[0046] 如图1所示，一种免疫分析芯片，包括多个第一电极区2、多个第二电极区1、多个第三电极区3和多个第四电极区6。

[0047] 多个第一电极区2呈 $m \times n$ 矩阵排列，相邻的第一电极区2之间通过第二电极区1连接。

[0048] 第三电极区3设于 $m \times n$ 矩阵的列端,且一个第三电极区3对应 $m \times n$ 矩阵的一列,第一电极区2和第三电极区3之间通过第二电极区1连接。

[0049] 第四电极区6设于 $m \times n$ 矩阵的行端,且一个第四电极区6对应 $m \times n$ 矩阵的一行,第一电极区2和第四电极区6之间通过第二电极区1连接。

[0050] 上述免疫分析芯片,通过设计成矩阵形式,可以同时实现 $m \times n$ 的反应数量,实验量大,体积小,成本低。且无需依赖人工操作,效率高,精度高。

[0051] 在如图1所示的实施例中,第三电极区3的数量为12个,第四电极区6的数量为8个。在实际工作中,第三电极区3的数量和第四电极区6的数量可以根据实际需求设置。此时,第一电极区2形成的 $m \times n$ 矩阵的行数和列数也根据实际情况进行调整。

[0052] 在图6所示的实施例中,全部第四电极区6并联连接,第三电极区3未并联连接。在图7所示的实施例中,第一电极区2和与第一电极区2相邻的所有第二电极区1形成一个电极组7。当全部第四电极区6并联连接时,同一列的全部电极组7并联连接。

[0053] 可以理解,在其他实施例中,若全部第三电极区3并联连接,第四电极区6未并联连接。第一电极区2和与第一电极区2相邻的所有第二电极区1形成一个电极组,则同一行的全部电极组并联连接。

[0054] 上述免疫分析芯片,将部分电极区并联可以有效减少连接线数量,有效提高通量。

[0055] 在图1所示的实施例中,相邻的第一电极区2之间通过三个第二电极区1连接,三个第二电极区1串联连接。

[0056] 在图1所示的实施例中,第一电极区2和第三电极区3之间通过四个第二电极区1连接,四个第二电极区1串联连接。

[0057] 在图1所示的实施例中,第一电极区2和第四电极区6之间通过四个第二电极区1连接,四个第二电极区1串联连接。

[0058] 在图1所示的实施例中,第一列第一电极区2远离第二列第一电极区2的一侧均设有与第一列第一电极区2连接的第二电极区1。

[0059] 在图1所示的实施例中,第一行第一电极区2远离第二行第一电极区2的一侧均设有与第一行第一电极区2连接的第二电极区1。

[0060] 进一步的,请参考图1,第三电极区3和第四电极区6分别设有圆孔4。第三电极区3和第四电极区6均可以通过圆孔4处加入试剂。

[0061] 如图1和图7所示,一实施方式的免疫分析系统,包括检测装置11、免疫分析芯片9和驱动装置10。

[0062] 免疫分析芯片9的结构如上文,在此不再赘述。

[0063] 驱动装置10和第一电极区2、第二电极区1、第三电极区3和第四电极区6连接。

[0064] 检测装置11用于检测第一电极区2的反应结果。

[0065] 上述免疫分析系统,可以同时实现 $m \times n$ 的反应数量,实验量大,体积小,成本低。通过驱动装置10和检测装置11与免疫分析芯片9配合工作可以实现全自动化,不依赖人工操作。通过控制免疫分析芯片9工作,可以实现高精度操作,实验精度高,通量高且具有良好的扩展性,成本低。

[0066] 具体的,如附图8所示,免疫分析芯片9与驱动装置10相连。驱动装置10用于控制免疫芯片9上的任意电极区内的电极。驱动装置10和检测装置11均与控制终端(例如电脑)相

连。驱动装置10和检测装置11均用于接收控制终端的指令。检测装置11用于对第一电极区2的反应进行检测。检测装置11用于将检测结果传输给控制终端。通过免疫分析芯片9、驱动装置10和检测装置11的协同作用,从而实现从反应到结果读取的全自动全流程的免疫分析实验。免疫分析系统可根据不同的应用场景和需求进行扩展以满足更高的通量需求。

[0067] 此外,请参考图9,还提供一实施方式的基于上述免疫分析系统的免疫分析方法,包括以下步骤:

[0068] S10、将抗体试剂分别加入至多个第三电极区。

[0069] 在一个实施例中,抗体试剂可以为结合有特异性抗体的胶体金试剂、化学发光免疫检测试剂或者荧光免疫检测试剂。

[0070] 可以理解,抗体试剂可以通过注射器、移液枪或输液管等方式加入到第三电极区3。

[0071] S20、将抗原试剂分别加入至多个第四电极区,其中,将阳性对照组抗原试剂加入一个第四电极区,将阴性对照组抗原试剂加入另一个第四电极区,将待测抗原试剂分别加入剩余的第四电极区。

[0072] 在一个实施例中,待测抗原试剂可以为血清、抗凝处理过的血浆和细胞培养液。

[0073] 可以理解,抗原试剂可以通过注射器、移液枪或输液管等方式加入到第四电极区6。

[0074] 可以理解,位于不同行的第四电极区内的抗原试剂可以同时加入,也可以有先后顺序的加入。

[0075] S30、将第一列的第三电极区内的抗体试剂分别分配V1体积的液滴依次移至第一列的全部第一电极区内。

[0076] S40、将多个第四电极区内的抗原试剂分别分离出V2体积的液滴,并将多个液滴同时移至第一列的第一电极区处,抗体试剂和抗原试剂在第一电极区混合。

[0077] 在一个实施例中,V1体积等于V2体积。

[0078] S50、依次对第二列的第一电极区、第三列的第一电极区直至第m列的第一电极区分别执行步骤S30和S40,使抗体试剂和抗原试剂依次在第二列的第一电极区、第三列的第一电极区直至第m列的第一电极区混合。

[0079] S60、反应完成后,将抗体试剂分别与待测抗原试剂、阳性对照组抗原试剂和阴性对照组抗原试剂的反应结果通过检测方法进行对比,得到检测结果。

[0080] 具体的,S60中,检测方法可以为比色法、化学发光检测方法或荧光检测方法等。

[0081] 上述免疫分析方法,可以实现抗体试剂和抗原试剂的自动定量分离、搬运、混合等操作,所有实验流程均由软件程序控制,无需人工操作,实验精度高,反应速度快,效率高。配合检测模块可实现全自动的全流程高通量免疫分析实验。且实验量大,所有抗体试剂和抗原试剂不存在交叉污染。

[0082] 上述免疫分析方法,S10和S20可以同时进行;也可以先进行S10,再进行S20;也可以先进行S20,再进行S10。

[0083] 下面为具体实施例。

[0084] 实施例1

[0085] 如图1为一种可最多实现 12×8 (12种抗体-8种抗原或12种抗原-8种抗体)96个免

疫反应的数字微流控免疫分析芯片的电极布局。

[0086] 六边形第二电极区11的主要功能是将液滴移动至指定位置,八边形第一电极区2共有96个为96个免疫反应的反应区。矩形第三电极区3用于在反应前储存反应试剂,矩形第三电极区3与六边形第二电极区11配合使用能够实现液滴的定量分离。圆孔4为试剂的进样孔。试剂可通过注射器、移液枪、输液管等方式加入到芯片内部。

[0087] 下面以12种抗体-8种抗原的免疫分析反应为例进行说明。

[0088] 假定1个六边形第二电极区11所控制的液滴体积为 V_1 。首先将12种体积为 $8 \times V_1$ 的抗体加入到12个抗体存储区,即第三电极区3。将8种体积为 $12 \times V_1$ 的抗原加入到8个抗原存储区,即第四电极区6。如附图2所示,5为抗体试剂,6为抗原试剂。反应开始时,第一步,首先将左侧第一列的抗体试剂平均分配成8个体积为 V_1 的液滴7并移动至左侧第一列的8个八边形第一电极区2反应区,如附图3所示。具体的,可以通过电润湿操控液滴实现液滴分离。第二步,将8种抗原试剂各分离出一滴体积为 V_2 的液滴8并移动至左侧第一列8滴抗体试剂所在的第一电极区2,从而使得1种抗体试剂与8种抗原试剂在第一列的8个第一电极区2发生反应,如附图4所示。对第二列同样进行第一步和第二步操作并依此类推直至所有12列均完成该两步操作,使得96个抗体-抗原反应均发生,如附图5所示。96个反应所涉及的抗体抗原试剂之间无任何交叉污染。

[0089] 如附图8所示,检测装置11用于对96个抗体-抗原反应进行检测。

[0090] 实施例2,基于胶体金的免疫检测试剂实现对血清中多种抗原的检测。

[0091] 第1步,如附图1所示,将12组结合有12种特异性抗体的胶体金试剂依次从附图2中圆孔4处加入到12个第三电极区3处。

[0092] 第2步,如附图2所示,将阳性对照组抗原试剂和阴性对照组抗原试剂分别注入到附图2中第一排和第二排第四电极区6处,将待测6组血清样本依次加入第三到八排的第四电极区6处。

[0093] 第3步,如附图3所示,将第一列的胶体金抗体试剂1分配成8个体积为 V_1 的液滴,依次移动至第一列的8个第一电极区2。

[0094] 第4步,如附图4所示,将第四电极区6的抗原试剂,从第四电极区6同时分别分离出 V_2 体积,同时移至第一列的第一电极区2处,与第一电极区2中 V_1 体积的胶体金抗体试剂充分混合。其中, V_1 体积的等于 V_2 体积。

[0095] 第5步,如附图5所示,依次对第二~十二列和第一~八排重复第3和第4步操作。

[0096] 第6步,每组反应在10分钟后,通过比色法与第一排和第二排的阳性和阴性对照组进行对比,即可直接获得针对血清中12种抗原的检测结果。

[0097] 上述免疫分析芯片及免疫分析系统可针对与免疫分析具有类似实验流程的其他生化应用。且上述免疫分析芯片及免疫分析可以实现基于化学发光免疫分析、荧光免疫和金标免疫分析的反应流程。

[0098] 以上仅是本发明的优选实施方式,应当指出,对于本技术领域的普通技术人员,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

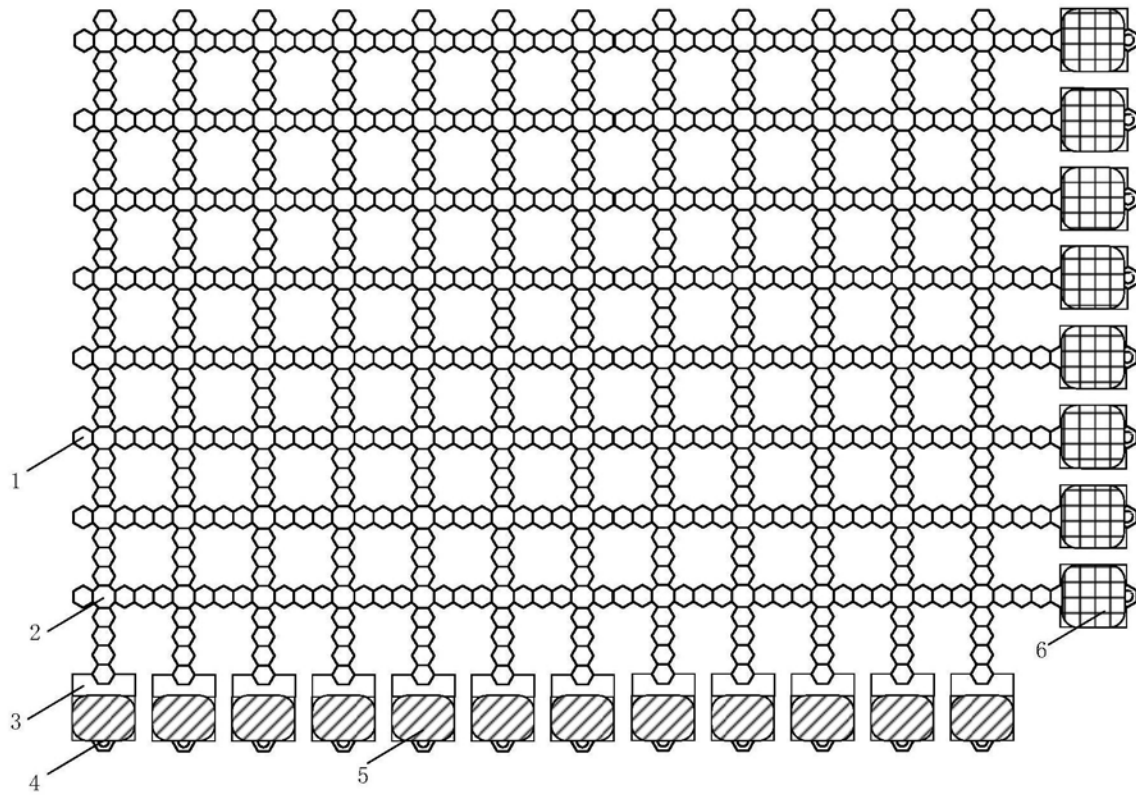


图2

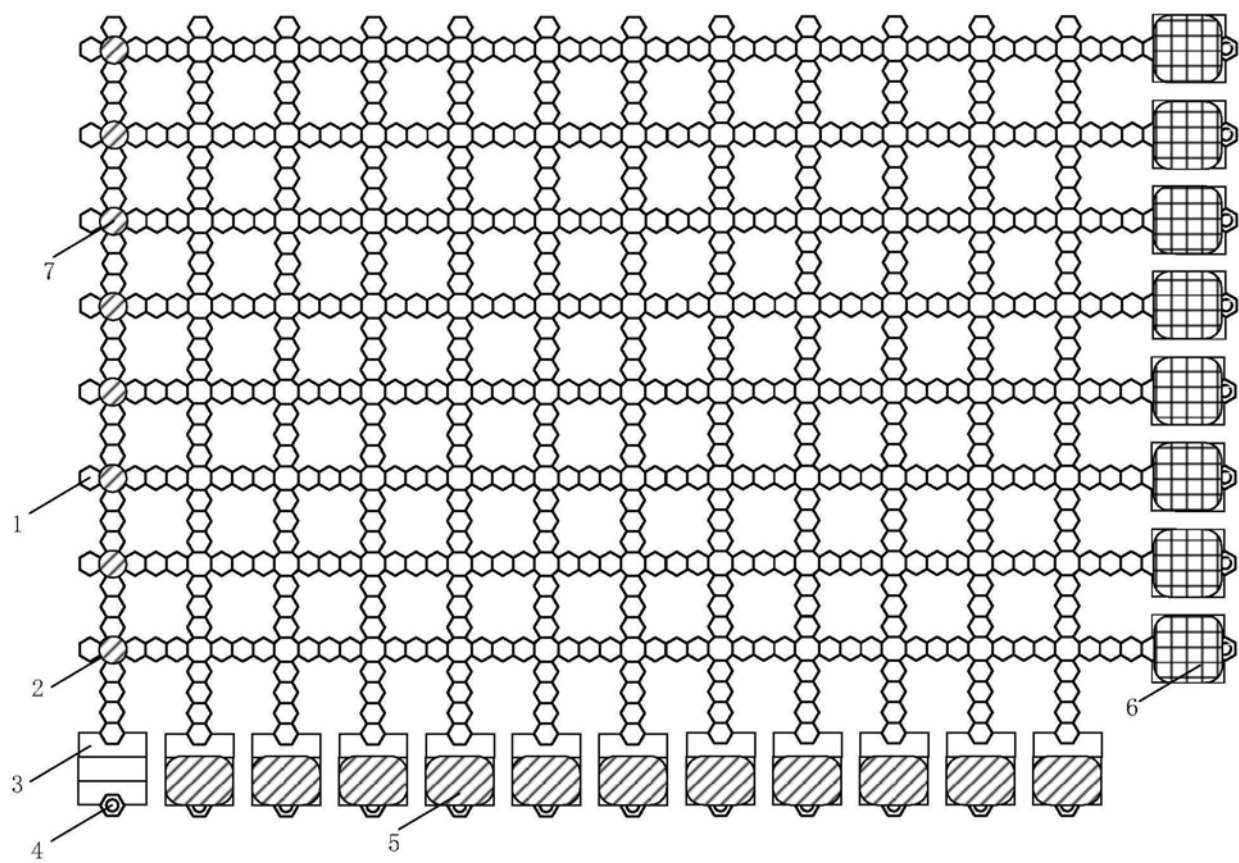


图3

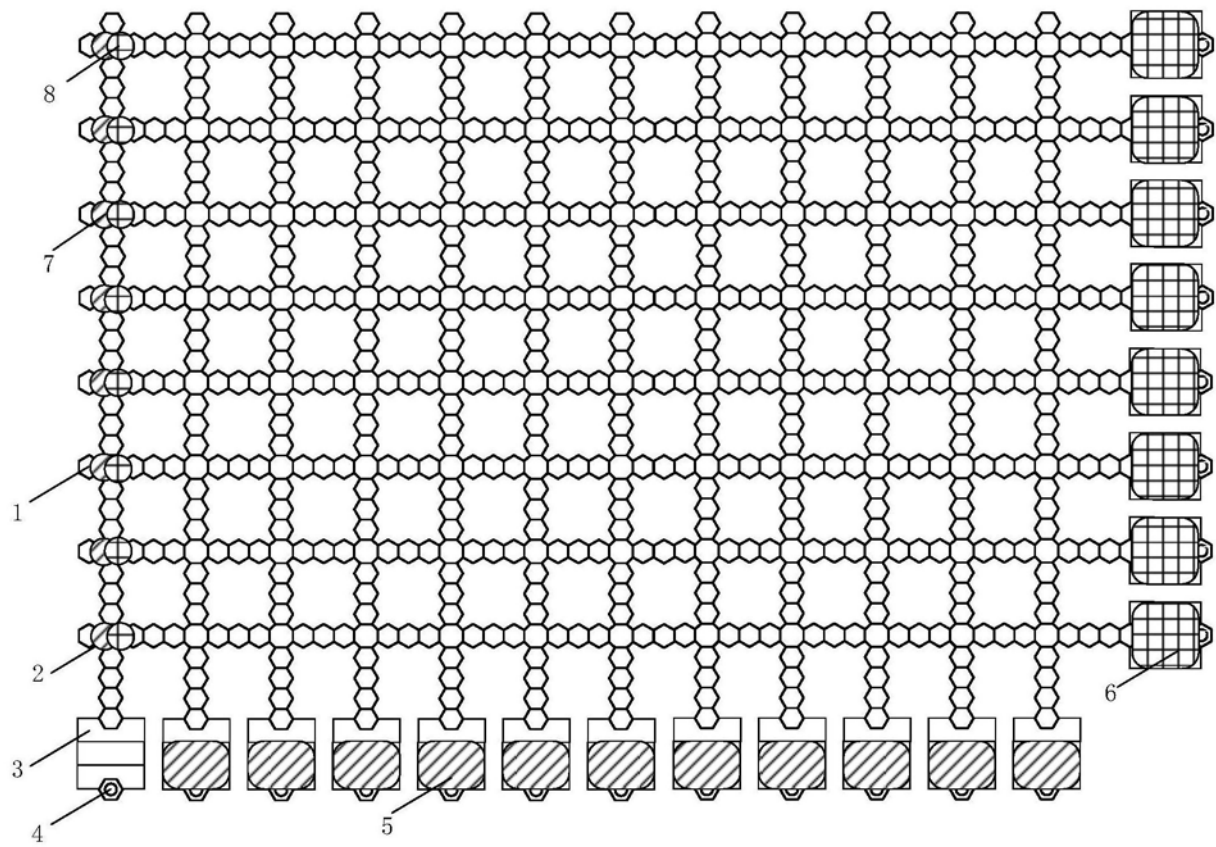


图4

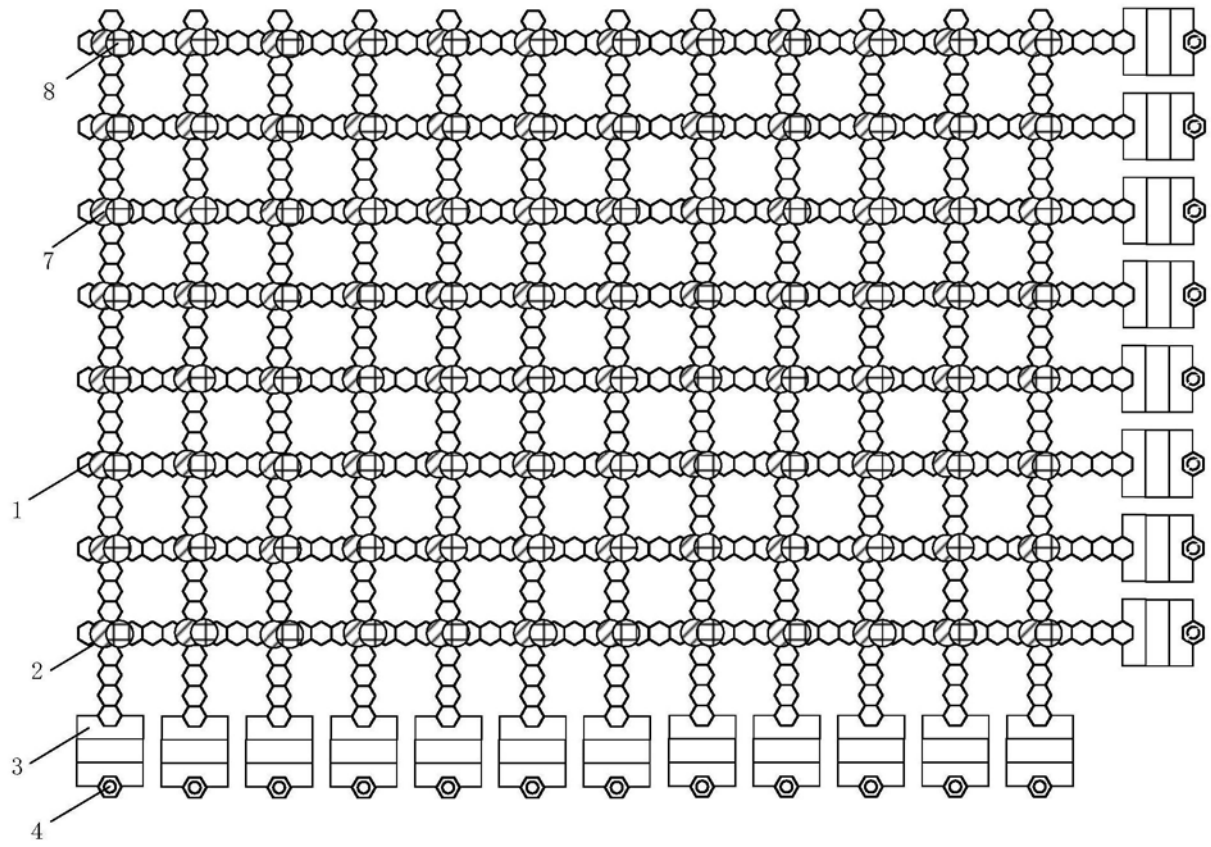


图5

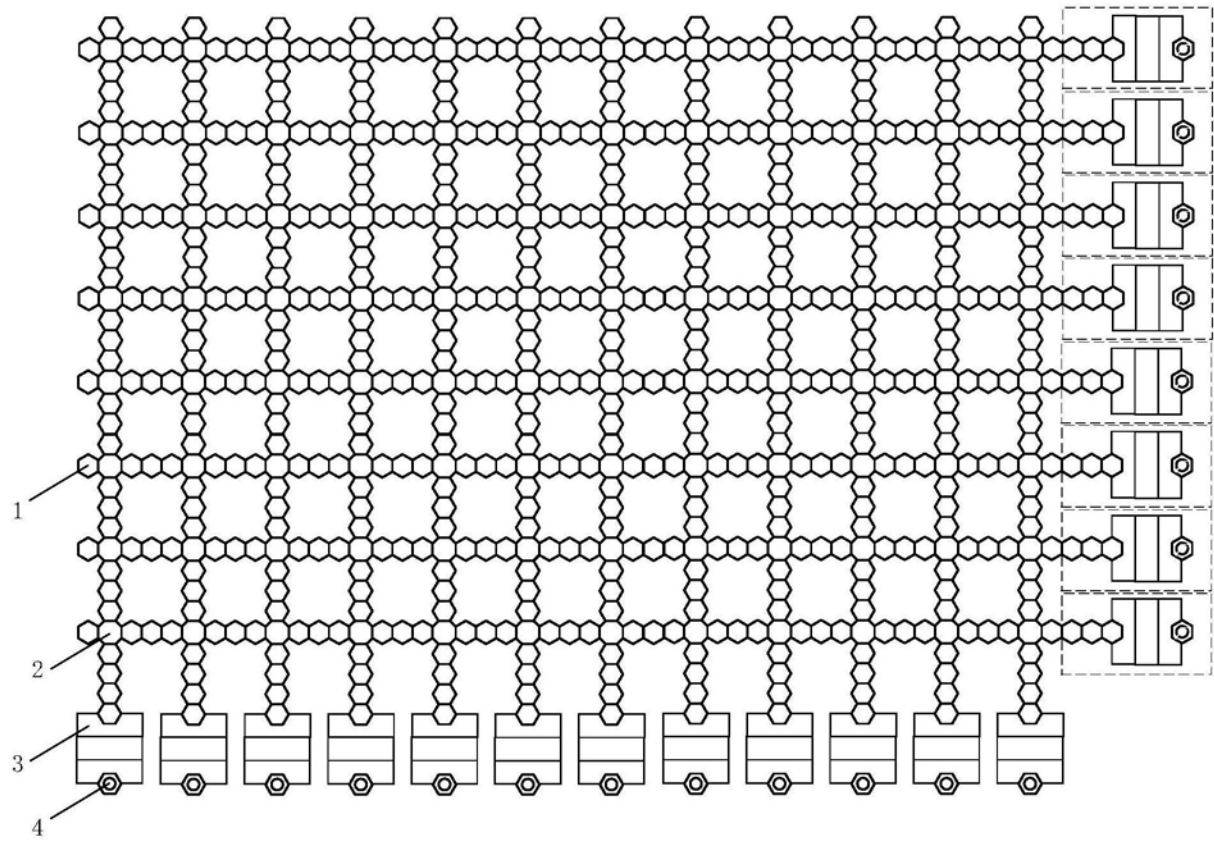


图6

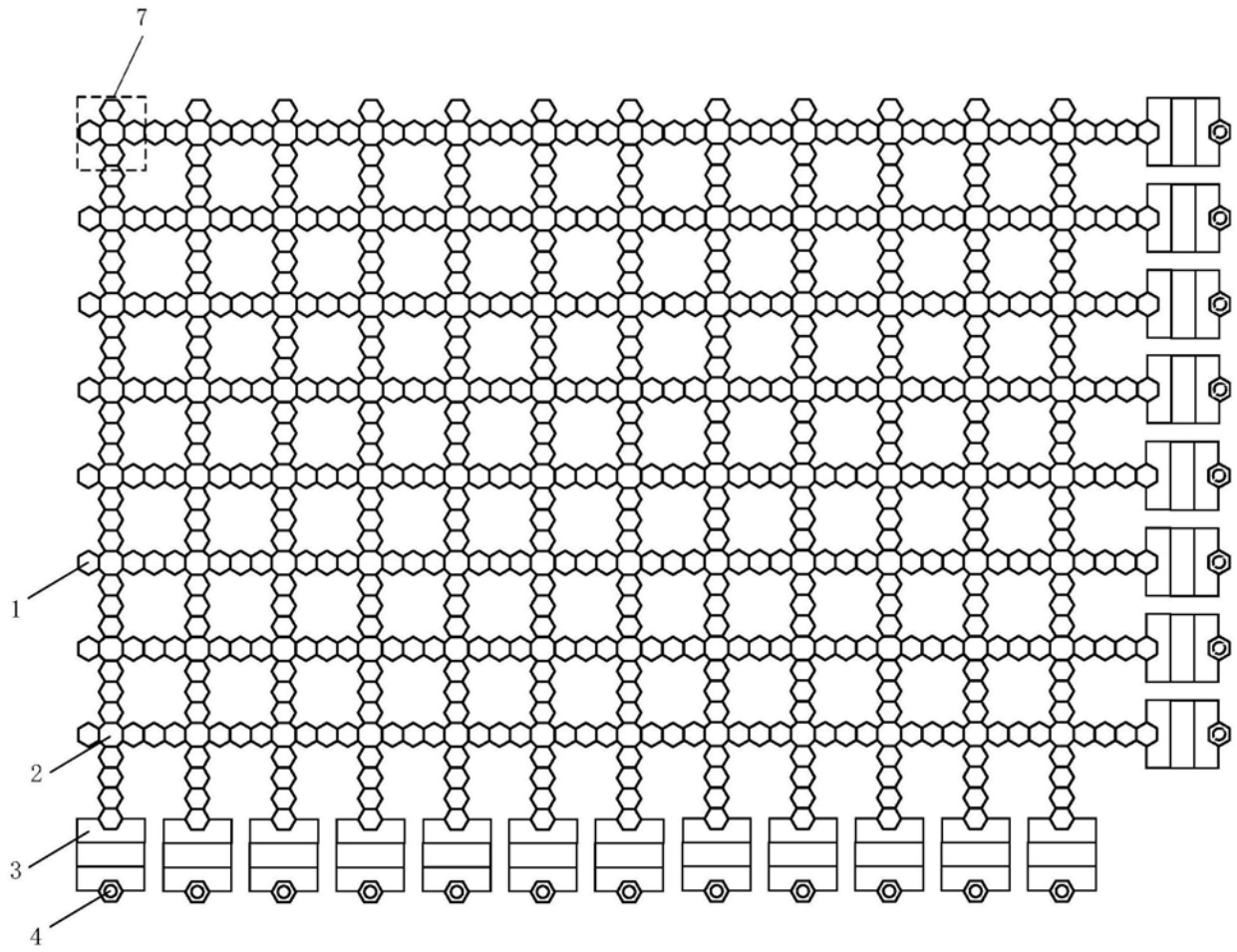


图7

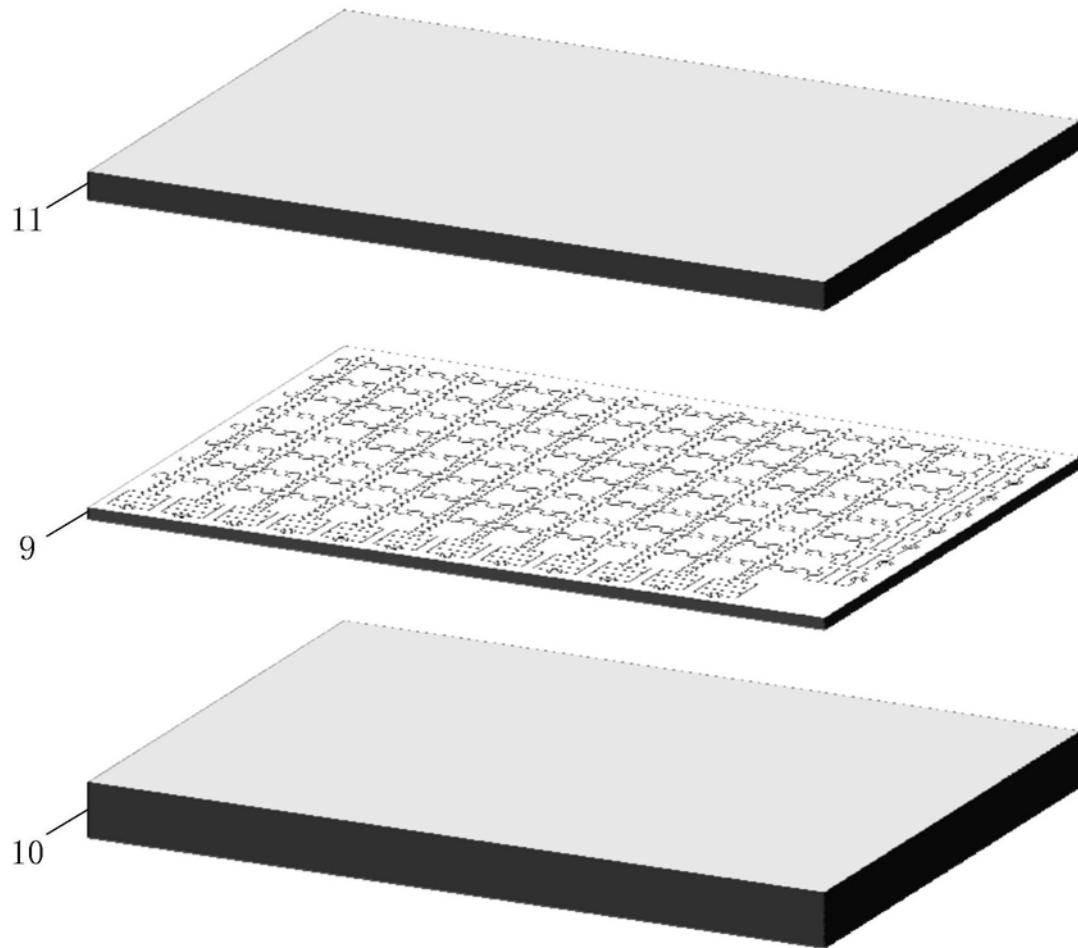


图8

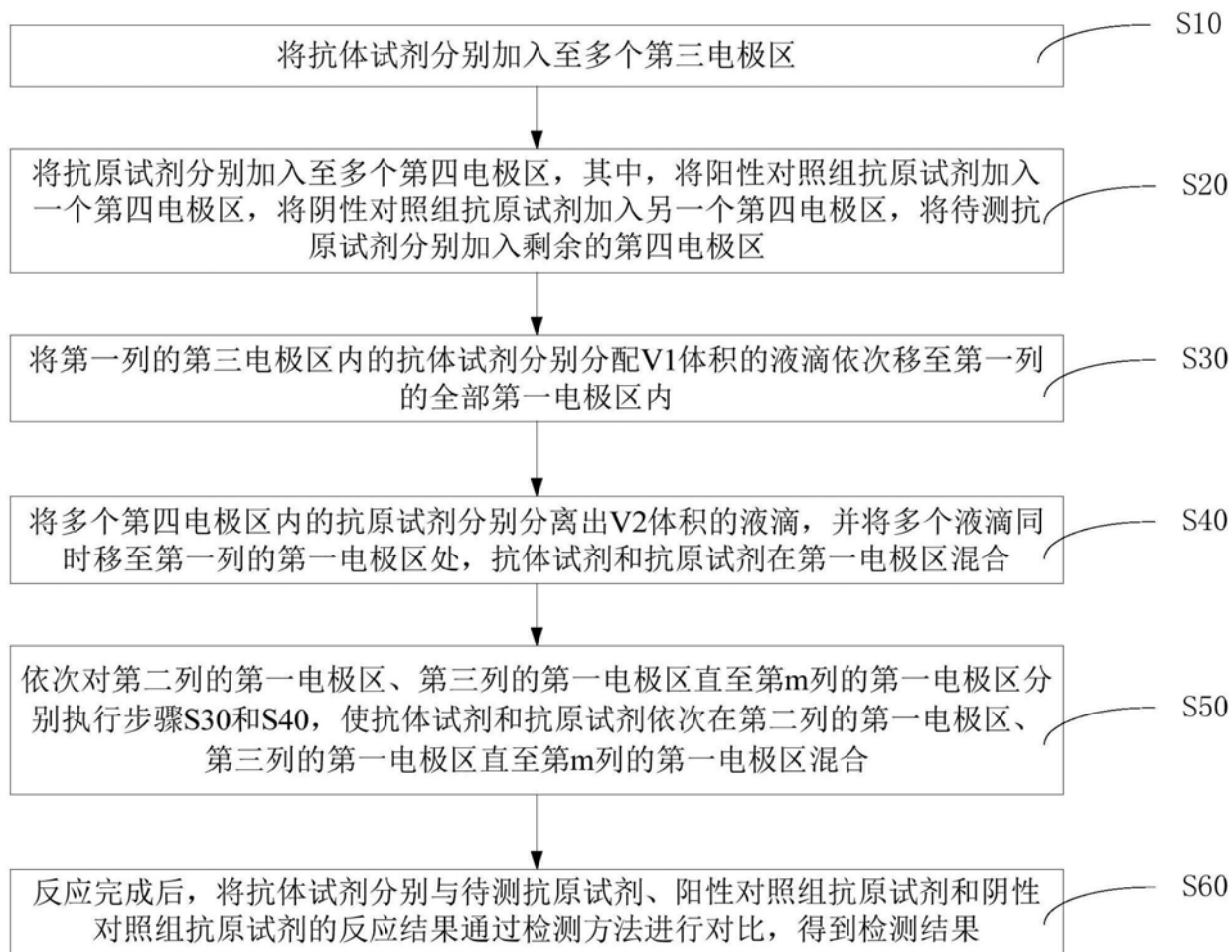


图9