



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110102355 A

(43)申请公布日 2019.08.09

(21)申请号 201910432116.5

(22)申请日 2019.05.23

(71)申请人 江苏集萃智能传感技术研究有限公司

地址 215104 江苏省苏州市吴中区越溪吴中大道1451号B1幢

(72)发明人 刘文朋 刘钢 孙英豪 许锦龙
曹笈 胡友德 李一

(74)专利代理机构 南京苏高专利商标事务所
(普通合伙) 32204

代理人 曾教伟

(51)Int.Cl.

B01L 3/00(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

G01N 33/543(2006.01)

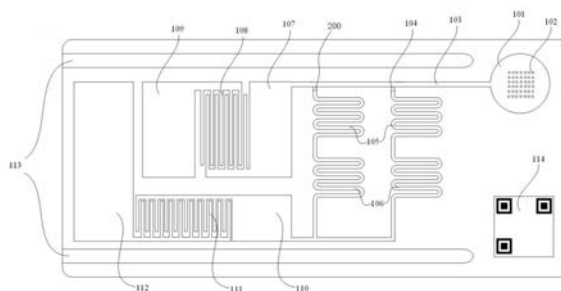
权利要求书1页 说明书4页 附图2页

(54)发明名称

一种微流控免疫分析芯片及系统

(57)摘要

本发明公开了一种微流控免疫分析芯片,包括透明的上层和下层,及设于上层和下层之间的中间层;所述上层设置有样本输入口,样本输入口与设于中间层的主微流道连通,主微流道连接主废液腔;所述中间层设置有主真空腔,主真空腔与主废液腔之间为透气性材料;还包括至少一个反应区,各反应区分别通过过滤区与主微流道连通;各反应区分别连接检测区,各检测区连接至辅废液腔;中间层还设置有辅真空腔,辅真空腔与辅废液腔之间为透气性材料。本发明集成度高,将血液样本采集、全血样本前处理、样本驱动和免疫分析集成到同一芯片中,避免了注射泵等辅助设备的引入,制造成本低、集成度高,能够减少污染,实现定量检测,检测过程简单快捷,样本需求量少。



1. 一种微流控免疫分析芯片,其特征在于:包括透明的上层和下层,及设于上层和下层之间的中间层;所述上层设置有样本输入口,样本输入口与设于中间层的主微流道连通,主微流道连接主废液腔;所述中间层设置有主真空腔,主真空腔与主废液腔之间为透气性材料;还包括至少一个反应区,各反应区分别通过过滤区与主微流道连通;各反应区分别连接检测区,各检测区连接至辅废液腔;中间层还设置有辅真空腔,辅真空腔与辅废液腔之间为透气性材料。

2. 根据权利要求1所述的一种微流控免疫分析芯片,其特征在于:所述主废液腔与主真空腔之间设置主叉指结构。

3. 根据权利要求1所述的一种微流控免疫分析芯片,其特征在于:所述辅废液腔与辅真空腔之间设置辅叉指结构。

4. 根据权利要求1所述的一种微流控免疫分析芯片,其特征在于:所述反应区与检测区为蛇形结构。

5. 根据权利要求1所述的一种微流控免疫分析芯片,其特征在于:所述样本输入口上设置有微针阵列。

6. 根据权利要求1所述的一种微流控免疫分析芯片,其特征在于:所述反应区的微流道设置有微柱阵列,反应区预装金纳米粒子,金纳米粒子表面修饰有能够与待测抗原分子结合的检测抗体。

7. 根据权利要求1所述的一种微流控免疫分析芯片,其特征在于:所述检测区的上层表面沉积有金纳米薄膜阵列,金纳米薄膜阵列表面修饰能够与待测抗原分子结合的捕获抗体。

8. 根据权利要求1所述的一种微流控免疫分析芯片,其特征在于:所述过滤区包括设于反应区入口的挡板,挡板的上表面与上层的下表面之间形成微缝。

9. 根据权利要求8所述的一种微流控免疫分析芯片,其特征在于:所述微缝的高度为20-40微米。

10. 一种微流控免疫分析系统,其特征在于:包括权利要求1-8任一项所述的一种微流控免疫分析芯片;还包括:光学传感器,用于检测微流控免疫分析芯片的检测区的光信号;光隔离单元,用于减少多重检测中不同检测区的光学信号干扰;滤波片,用于对反应区的光信号的光谱过滤;温控单元,用于对微流控免疫分析芯片中免疫反应过程温度的控制;发光二极管,用于对微流控免疫分析芯片的照明;显示单元,用于检测结果的显示。

一种微流控免疫分析芯片及系统

技术领域

[0001] 本发明涉及生物分子检测技术领域,具体是一种微流控免疫分析芯片及系统。

背景技术

[0002] 免疫诊断是利用抗原抗体之间的特异性免疫反应来测定免疫状态、检测各种疾病的诊断方法,具有高特异性和高重复性的特点。作为一种便携式免疫诊断技术,免疫诊断试纸是通过各种加工技术,在纸载体上制作出具有一定结构的亲疏水微细通道,并将免疫分析所需试剂装载在纸载体中实现检测,具有低成本、微型化、制作简单和使用方便等特点。验孕试纸是典型的免疫诊断试纸之一,它应用免疫层析双抗体夹心法原理,制成人体绒毛膜促性腺激素(HCG)快速检测试纸,可快速定性检测尿液标本中的HCG。

[0003] 但是,传统的免疫诊断试剂存在如下问题:1、免疫诊断试纸检测灵敏度低,只能实现定性或半定量检测,而无法实现定量检测;2、传统免疫诊断试纸仅能对尿液或者唾液等样本进行检测,无法实现对全血样本的检测。

发明内容

[0004] 发明目的:为了克服现有技术中存在的不足,本发明提供一种微流控免疫分析芯片及系统。

[0005] 技术方案:为解决上述技术问题,本发明的一种微流控免疫分析芯片,包括透明的上层和下层,及设于上层和下层之间的中间层;所述上层设置有样本输入口,样本输入口与设于中间层的主微流道连通,主微流道连接主废液腔;所述中间层设置有主真空腔,主真空腔与主废液腔之间为透气性材料;还包括至少一个反应区,各反应区分别通过过滤区与主微流道连通;各反应区分别连接检测区,各检测区连接至辅废液腔;中间层还设置有辅真空腔,辅真空腔与辅废液腔之间为透气性材料。

[0006] 其中,所述主废液腔与主真空腔之间设置主叉指结构,通过主叉指结构实现主真空腔与主废液腔之间的气体传输,用于提高主真空腔对待测样本溶液的驱动效率。

[0007] 其中,所述辅废液腔与辅真空腔之间设置辅叉指结构。通过辅叉指结构实现辅真空腔与辅废液腔之间的气体传输,用于提高辅真空腔对过滤后的待测样本溶液的驱动效率。

[0008] 其中,所述反应区与检测区为蛇形结构。蛇形结构能够增加反应区的微流道的表体比,增加免疫反应中的结合位点;蛇形结构的检测区能够减少光学检测窗口因位置移动导致的测量偏差。

[0009] 其中,所述样本输入口上设置有微针阵列,方便指尖采血。

[0010] 其中,所述反应区的微流道设置有微柱阵列,反应区预装金纳米粒子,金纳米粒子表面修饰有能够与待测抗原分子结合的检测抗体。

[0011] 其中,所述检测区的上层表面沉积有金纳米薄膜阵列,金纳米薄膜阵列表面修饰能够与待测抗原分子结合的捕获抗体。

[0012] 其中,所述过滤区包括设于反应区入口的挡板,挡板的上表面与上层的下表面之间形成微缝,所述微缝的高度为20-40微米。全血样本中血细胞在重力的作用下逐渐沉积在主微流道底部,并流入主废液腔中,血清在辅真空腔的负压作用下经过微缝顺次流到反应区、检测区和辅废液腔中,实现对全血样本中血细胞的过滤和血清的获取。

[0013] 本发明还提供一种微流控免疫分析系统,包括本发明的一种微流控免疫分析芯片;还包括:光学传感器,用于检测微流控免疫分析芯片的检测区的光信号;光隔离单元,用于减少多重检测中不同检测区的光学信号干扰;滤波片,用于对反应区的光信号的光谱过滤;温控单元,用于对微流控免疫分析芯片中免疫反应过程温度的控制;发光二极管,用于对微流控免疫分析芯片的照明;显示单元,用于检测结果的显示。

[0014] 有益效果:本发明具有以下有益效果:

[0015] 1、集成度高。本发明将血液样本采集、全血样本前处理、样本驱动和免疫分析集成到同一芯片中,避免了注射泵等辅助设备的引入,制造成本低、集成度高。

[0016] 2、减少污染。本发明中的微流控芯片中的废液完全封闭式收集在微流控芯片的主废液腔和辅废液腔中,不会对周围环境造成污染,同时避免了检测过程中的交叉污染。

[0017] 3、样本需求量少。本发明采用微流控芯片技术,能够对低达10微升的样本进行检测,大大降低样本消耗量。

[0018] 4、定量检测。本发明将反应区和检测区设计为蛇形结构,并在反应区添加微柱阵列结构,同时采用金纳米材料等离子体共振技术实现比色法检测,可实现对待测抗原分子的便携式定量检测。

[0019] 5、样本进、结果出。本发明检测过程操作简单,通过指尖微创取血,可快速在现场获得检测结果。

附图说明

[0020] 图1为本发明的微流控免疫分析芯片的结构示意图;

[0021] 图2为微流控免疫分析芯片的过滤区结构示意图;

[0022] 图3为微流控免疫分析芯片的检测区结构示意图;

[0023] 图4为微流控免疫分析芯片的反应区结构示意图;

[0024] 图5为本发明的微流控免疫分析系统结构示意图。

具体实施方式

[0025] 下面结合附图对本发明作更进一步的说明。

[0026] 如图1所示,本发明的一种微流控免疫分析芯片,该芯片为三明治结构,包括透明的上层201和下层203,及设于上层201和下层203之间的中间层202,上层201和下层203为透明聚合物材料,优选的为硬质、不透气材料,如聚苯乙烯(PS)、亚克力(PMMA)等,通过注塑或者其他方式加工而成。上层201设置有样本输入口101,样本输入口101与设于中间层202的主微流道103连通,主微流道103连接主废液腔107;中间层202设置有主真空腔109,主真空腔109与主废液腔107之间为透气性材料;还包括至少一个反应区105,各反应区105分别通过过滤区200与主微流道103连通;各反应区105分别连接检测区106,各检测区106连接至辅废液腔110;中间层202还设置有辅真空腔112,辅真空腔112与辅废液腔110之间为透气性材

料。所述主废液腔109与主真空腔107之间设置主叉指结构108,通过主叉指结构108实现主真空腔109与主废液腔107之间的气体传输,用于提高主真空腔109对全血等待测样本溶液的驱动效率。所述辅废液腔110与辅真空腔112之间设置辅叉指结构111,通过辅叉指结构111实现辅真空腔112与辅废液腔110之间的气体传输,用于提高辅真空腔112对血清等待测样本溶液的驱动效率。中间层202可以整体为具有一定透气性的柔性材料,优选的为聚二甲基硅氧烷(PDMS),通过软光刻或者其他方式加工而成。样本输入口101上设置有微针阵列102,方便指尖采血。

[0027] 如图2所示,所述过滤区200包括设于反应区105入口的挡板205,挡板205的上表面与上层201的下表面之间形成微缝104,所述微缝104的高度为20-40微米。全血样本中血细胞在重力的作用下逐渐沉积在主微流道103底部,并流入主废液腔107中,血清在辅真空腔112的负压作用下经过微缝104顺次流到反应区105、检测区106和辅废液腔110中,实现对全血样本中血细胞的过滤和血清的获取。

[0028] 如图4所示,所述反应区105为蛇形结构。蛇形结构能够增加反应区105的微流道401的表体比,增加免疫反应中的结合位点。所述反应区105的微流道401设置有微柱阵列402,反应区105中预装金纳米粒子308,金纳米粒子308表面修饰有能够与待测抗原分子306结合的检测抗体307。该微柱阵列402有多根微柱,既可以通过注塑工艺在上层201表面加工而成,也可以通过软光刻工艺在中间层202表面加工而成。微柱阵列402一方面可以增加反应区105的表面积,可以为修饰的金纳米粒子308提供更多的结合位点,提高预装的金纳米粒子308含量,同时能够改变样本溶液的流动场,打破界面的扩散层限制,提高待测抗原分子306与金纳米粒子308表面的检测抗体307的结合效率。

[0029] 如图3所示,所述检测区106的上层表面沉积有金纳米薄膜阵列304,金纳米薄膜阵列304表面修饰能够与待测抗原分子306结合的捕获抗体305。反应区105中预装金纳米粒子308,金纳米粒子308表面修饰有能够与待测抗原分子306结合的检测抗体307。检测区106的上层301表面沉积有金纳米薄膜阵列304,金纳米薄膜阵列304表面预先修饰能够与待测抗原分子306结合的捕获抗体305。当含有待测抗原分子306的血清流过反应区105时,待测抗原分子306与检测抗体307结合,金纳米粒子308随着血清流入检测区106,并与捕获抗体305结合。在特定波长的光309的照射下,不同金纳米粒子308之间、金纳米粒子308与金纳米薄膜304之间发生表面等离子共振,并显现相应的颜色或光谱特征。随着待测抗原分子306含量的不同,检测区106处被捕获的金纳米粒子308的数量亦不同,导致不同金纳米粒子308之间、金纳米粒子308与金纳米薄膜304之间的距离发生变化,进而产生不同的颜色或光谱特征。为维持检测抗体307和捕获抗体305的活性,延长芯片有效使用期,可将海藻糖、山梨醇、甘油等作为保护剂修饰在外表面。为进一步提高微流控芯片的检测灵敏度,可以在形成三明治结构的基础上,向芯片中注入银增强试剂,使金纳米粒子表面形成银壳,提高比色法检测的灵敏度。

[0030] 与反应区105结构类似,检测区106也采用蛇形结构,蛇形结构的检测区106能够减少光学检测窗口因位置移动导致的测量偏差。

[0031] 本发明中的主真空腔109作为“真空电池”,通过抽真空的方法,使主真空腔109与主微流道103内形成梯度负压,由于PDMS具有透气不透水的特点,全血样本即可在该负压的驱动下实现在主微流道103内的运输。全血样本可以直接滴加在样本输入口101处,也可通

过样本输入口101处的微针阵列102实现微创指尖采血。全血样本在负压的驱动下沿着主微流道103流动,在流动的过程中,全血样本中血细胞204在重力的作用下逐渐沉积在主微流道103底部,并流入主废液腔107中,血清在辅真空腔112的负压作用下经过微缝104顺次流到反应区105、检测区106和辅废液腔110中,实现对全血样本中血细胞的过滤和血清的获取。该微缝104的高度为优选的为20-40微米。为提高主真空腔109对样本的驱动效率,主真空腔109与主废液腔107之间通过主叉指结构108实现气体的传输。为提高辅真空腔112对血清的驱动效率,辅真空腔112与辅废液腔110之间通过辅叉指结构111实现气体的传输。本发明的微流控免疫分析芯片可以含有一对反应区105和检测区106,也可以含有多对反应区105和检测区106。反应区105和检测区106优选设计为蛇形结构。蛇形结构具有如下优势:一方面蛇形结构能够增加反应区105的微流道401的表体比,增加免疫反应中的结合位点,另一方面,蛇形结构的检测区106能够减少光学检测窗口因位置移动导致的测量偏差。在上层201上还可设置对准槽113,用于本发明的芯片插入检测仪过程中的对准,上层还可设置用于芯片识别的二维码114。上层201、中间层202和下层203通过热压键合或者其他方式实现封装。可在键合之前对上层201、中间层202和下层203进行亲水处理,以提高样本在微流道内的流动性。为了维持芯片使用前主真空腔109和辅真空腔112的真空度,可以将该芯片通过真空封口机密封在锡箔纸内。

[0032] 如图5所示,本发明还提供一种微流控免疫分析系统,包括本发明的一种微流控免疫分析芯片;还包括:电路单元501,用于系统的控制和信号的处理,电路单元501中设计有光学传感器,光学传感器用于检测微流控免疫分析芯片的检测区106的光信号,其优选为高灵敏度光电晶体管;光隔离单元502,用于减少多重检测中不同检测区106的光学信号干扰;滤波片503,用于对反应区105的光信号的光谱过滤;温控单元504,用于对微流控免疫分析芯片中免疫反应过程温度的控制;发光二极管506,用于对微流控免疫分析芯片的照明;显示单元507,用于检测结果的显示。还可以设置无线通信模块,采用现有技术中能够实现无线通信功能的模块即可,用于实现与智能移动终端508结合,实现检测结果在医院、医生和用户之间的互联互通。电路单元501可以采用常见的单片机。

[0033] 以上所述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来说,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。

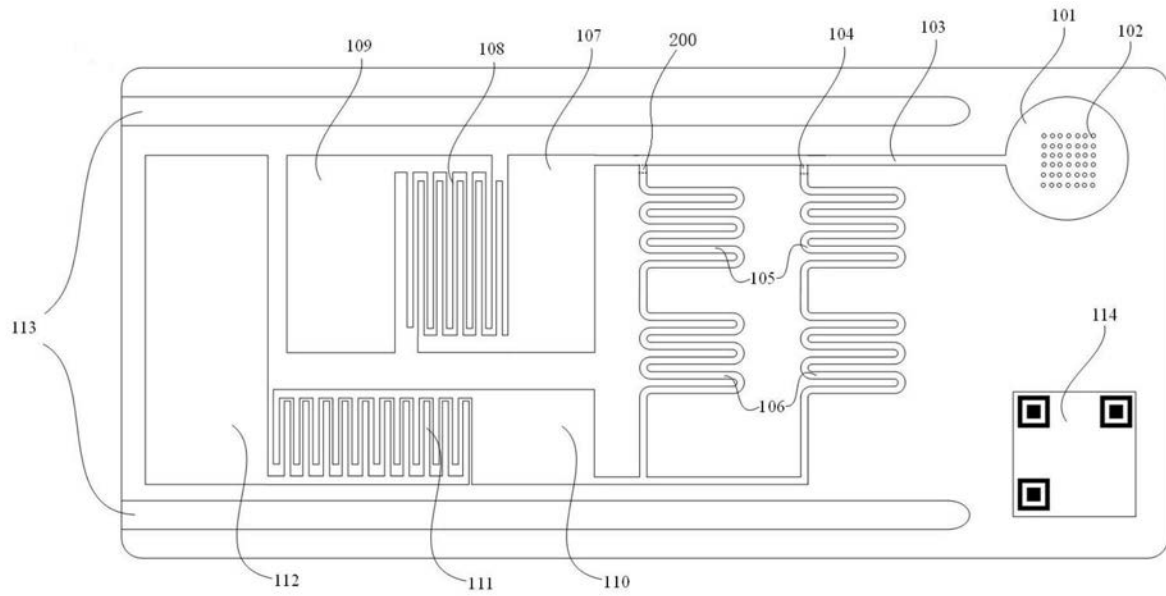


图1

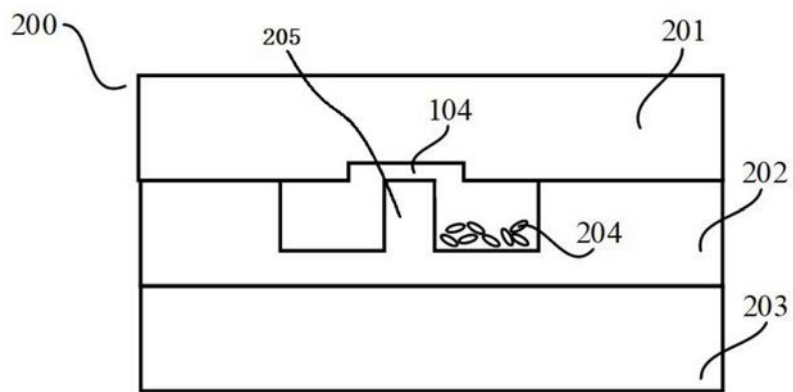


图2

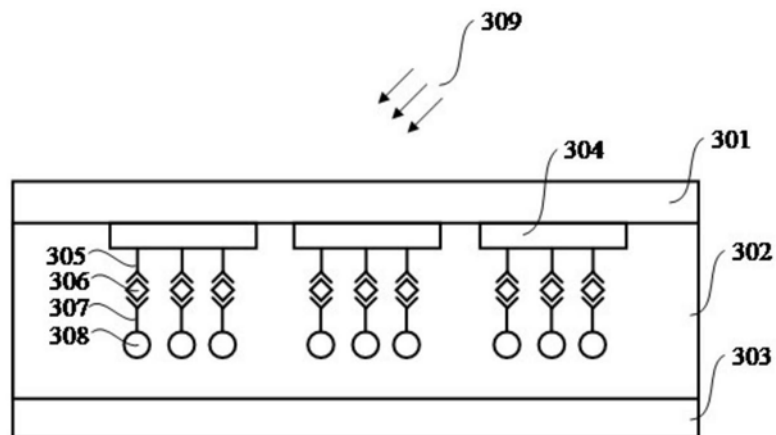


图3

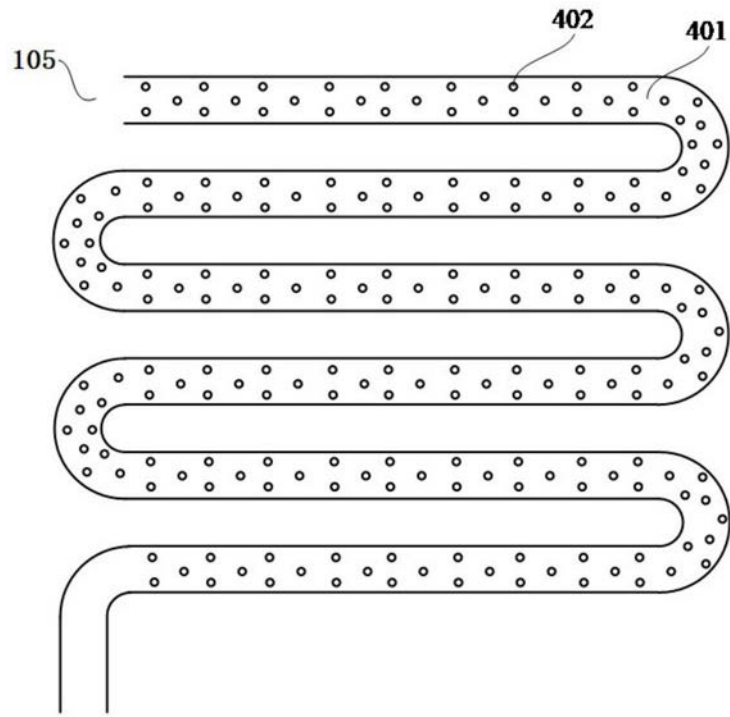


图4

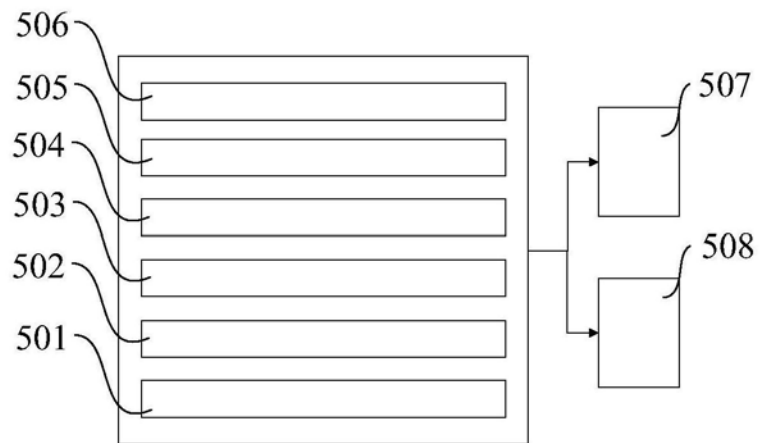


图5

| | | | |
|---------|--|---------|------------|
| 专利名称(译) | 一种微流控免疫分析芯片及系统 | | |
| 公开(公告)号 | CN110102355A | 公开(公告)日 | 2019-08-09 |
| 申请号 | CN201910432116.5 | 申请日 | 2019-05-23 |
| [标]发明人 | 刘文朋 刘钢 孙英豪 许锦龙 曹笈 胡友德 李一 | | |
| 发明人 | 刘文朋 刘钢 孙英豪 许锦龙 曹笈 胡友德 李一 | | |
| IPC分类号 | B01L3/00 G01N33/53 G01N33/543 | | |
| CPC分类号 | B01L3/5027 G01N33/5302 G01N33/54386 | | |
| 外部链接 | Espacenet SIPO | | |

摘要(译)

本发明公开了一种微流控免疫分析芯片，包括透明的上层和下层，及设于上层和下层之间的中间层；所述上层设置有样本输入口，样本输入口与设于中间层的主微流道连通，主微流道连接主废液腔；所述中间层设置有主真空腔，主真空腔与主废液腔之间为透气性材料；还包括至少一个反应区，各反应区分别通过过滤区与主微流道连通；各反应区分别连接检测区，各检测区连接至辅废液腔；中间层还设置有辅真空腔，辅真空腔与辅废液腔之间为透气性材料。本发明集成度高，将血液样本采集、全血样本前处理、样本驱动和免疫分析集成到同一芯片中，避免了注射泵等辅助设备的引入，制造成本低、集成度高，能够减少污染，实现定量检测，检测过程简单快捷，样本需求量少。

