



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108535241 A

(43)申请公布日 2018.09.14

(21)申请号 201810495365.4

(22)申请日 2018.05.22

(71)申请人 中国科学院武汉病毒研究所

地址 430071 湖北省武汉市武昌区水果湖  
街小洪山中区44号

(72)发明人 门冬 张先恩 陈晨 周娟

(74)专利代理机构 北京布瑞知识产权代理有限公司 11505

代理人 孟潭

(51)Int.Cl.

G01N 21/76(2006.01)

G01N 21/31(2006.01)

G01N 33/53(2006.01)

B01L 3/00(2006.01)

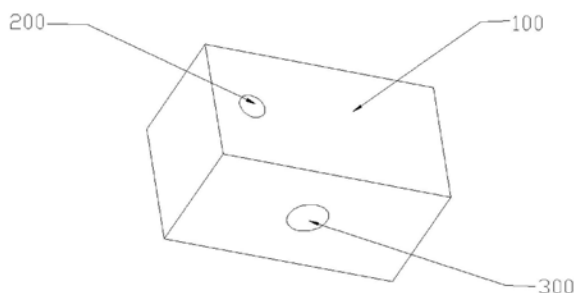
权利要求书1页 说明书5页 附图6页

### (54)发明名称

一种快速免疫检测装置及其应用

### (57)摘要

本发明提供一种快速免疫检测装置,包括主体,所述主体上设置有微流通道,当用于磁珠检测(含有检测元)时,所述微流通道置于磁场中,用于捕获所述流通通道内含有检测元的磁珠,所述流通通道的宽度或直径大于或等于所述磁珠的最大横截面积的直径。本发明提供了一种用于快速免疫检测的微流控装置,该微流控装置与磁珠配合使用,既可以捕获磁珠,又将反应、检测集于一体,整合多种操作,减少步骤,能够缩短检测时间,使用方便。其结构简单,携带方便,操作简单,更有利于现场检测和野外检测的开展。



1. 一种微流控装置,其特征在于,包括主体,所述主体上设置有流通通道,当用于磁珠检测(含有检测元)时,所述流通通道置于磁场中,用于捕获所述流通通道内含有检测元的磁珠,所述流通通道的宽度或直径大于或等于所述磁珠的最大横截面积的直径。

2. 如权利要求1所述的微流控装置,其特征在于,还包括磁力装置,所述磁力装置形成磁场。

3. 如权利要求2所述的微流控装置,其特征在于,所述磁力装置设置于主体的外表面或嵌入主体中。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的微流控装置,其特征在于,所述磁场方向垂直于所述流通通道内液体流动的方向。

5. 如权利要求1-3中任一项所述的微流控装置,其特征在于,所述主体上设置光纤接口,优选地,所述光纤接口与所述流通通道之间设置有透光面。

6. 检测仪,其特征在于,包括权利要求1-5中任一项所述的微流控装置。

7. 检测系统,其特征在于,包括微流控装置和磁力装置,所述微流控装置包括主体,所述主体上设置有流通通道,所述流通通道置于所述磁力装置形成的磁场中。

8. 如权利要求7所述的检测系统,其特征在于,还包括磁珠(含有检测元),所述流通通道的宽度或直径大于或等于所述磁珠的最大横截面积的直径。

9. 权利要求1-5中任一项所述的微流控装置或权利要求6所述的检测仪或权利要求7-8中所述的检测系统在检测磁珠(含有检测元)中的应用,优选地,所述磁珠(含有检测元)用于免疫检测;所述免疫检测包括但不限于依据吸光度值检测,化学发光免疫分析检测,荧光免疫分析检测。

10. 权利要求1-5中任一项所述的微流控装置或权利要求6所述的检测仪或权利要求7-8所述的检测系统检测磁珠(含有检测元)的方法,包括如下步骤:将流通通道置于磁场中,磁珠通过流通通道时,被磁场所捕获。

## 一种快速免疫检测装置及其应用

### 技术领域

[0001] 本发明涉及光谱分析用于疾病标志物的即时检测,快速免疫分析的装置,特别涉及一种用于磁珠检测(含有检测元)的微流控装置及其应用。

### 背景技术

[0002] 在现代的疾病预防与治疗中,是否能够及时的发现并诊断是及时预防与治疗的关键。因此,在疾病发生的初期对极低浓度的疾病生物标志物进行即时、定量、快速和高灵敏的检测对于疾病防控是至关重要的,例如,传染性疾病的早期发现和干预、心血管疾病及并发症的即时排查、慢性疾病的监控等。免疫分析是一种基于抗原-抗体特异性识别的目标分子分析方法,是临床诊断中的重要分析方法。然而,当前的免疫分析方法仍主要依赖于大型设备和专业技术人员,在急症诊断、传染病快检和门诊/急诊的快速诊断中,存在着样品传递时间长、检测报告不及时等问题。同时,现有的快速免疫分析产品,存在着灵敏度低、准确率低等问题。因此,亟需快速、灵敏、微型化的即时诊断装置,来满足传染病防控、临床诊断和日常疾病监控的需求。

### 发明内容

[0003] 本发明为克服现有健康相关免疫检测技术中存在缺陷,提供了一种微流控装置。该微流控装置与磁珠、磁场配合使用,可以集反应、检测于一体,进行实时检测,同时巧妙的利用检测流道替代微流控芯片中的平面检测池,有效的提高了检测光程,可以显著地提高检测的灵敏度。

[0004] 为了实现本发明的目的,本发明采用如下技术方案:

[0005] 本发明一方面提供一种微流控装置,其包括主体,所述主体上设置有流通通道,当用于磁珠检测时,所述流通通道置于磁场中,用于捕获所述流通通道内含有检测元的磁珠。所述流通通道的宽度或直径大于或等于所述磁珠的最大横截面积的直径。

[0006] 本发明所述的检测元为与待检物质能够反应或结合的物质,且反应以后的产物能够利用光学效应进行检测。例如待检物质为某种抗原时,检测元为与该抗原能够特异性结合的抗体,反之亦然。又如待检物质为酶催化的底物,则该酶作为检测元。

[0007] 示例性地,所述微流控装置还包括磁力装置,所述磁力装置形成磁场。

[0008] 示例性地,所述磁力装置可与主体结合形成一体,也可与主体分离。当用于磁珠检测(含有检测元)时,只将微流控装置置于磁力装置所形成的的磁场中即可。

[0009] 优选地,磁力装置与主体结合形成于一体。示例性地,磁力装置设置于主体的外表面或嵌入到主体中,流通通道置于该磁力装置所形成的磁场中。

[0010] 示例性地,所述磁场方向垂直于所述流通通道内液体流动的方向。

[0011] 示例性地,所述磁力装置由永磁体或软磁体构成。优选地,所述磁力装置为电磁铁。

[0012] 示例性地,所述主体上设置有光纤接口,用于光学检测。

[0013] 示例性地,所述主体采用非磁性材料且能避光,例如,铜、铝、无磁不锈钢以及避光处理的特氟龙、PMMA、PDMS等。所述光纤接口与所述流通通道之间设置有透光面,所述透光面采用玻璃或石英材料。

[0014] 本发明另一方面提供一种检测仪,其包括上述所述的微流控装置。

[0015] 本发明另一方面还提供一种检测系统,该检测系统包括微流控装置和磁力装置,所述微流控装置包括主体,所述主体上设置有流通通道。

[0016] 在本发明一具体实施方式中,所述检测系统还包括磁珠(含有检测元),所述磁珠的最大横截面积的直径小于所述流通通道的宽度或直径。

[0017] 本发明又一方面提供上述微流控装置或检测仪在检测磁珠(含有检测元)中的应用。

[0018] 本发明又一方面提供上述检测系统在检测磁珠(含有检测元)中的应用。

[0019] 示例性地,所述磁珠用于免疫检测,例如传统的依据吸光度值检测,化学发光免疫分析检测和荧光免疫分析检测等。

[0020] 本发明又一方面提供上述微流控装置检测磁珠的方法,其包括如下步骤:

[0021] 将流通通道置于磁场中,磁珠通过流通通道时,被磁场所捕获。

[0022] 示例性地,所述磁珠上含有的检测元为抗体,其利用抗原抗体反应,检测待测物质中的抗原。具体检测方法为:

[0023] 将微流控装置的流通通道置于磁场中,磁场的方向与磁珠流过流通通道的方向垂直。当磁珠通过流通通道时,磁珠在流通通道的磁场附加区域被捕获,然后将待测样品通过液体流入口通入流通通道,使待测样品中的抗原与磁珠上携带的抗体相结合进行反应,随之通入清洗缓冲液清洗磁珠,再通入酶标抗体对捕获抗原进行标记,清洗缓冲液清洗后通入底物显色液显色。抗原与抗体反应过程中,通过光纤与流通通道相连接的光谱仪实时地捕捉到某个波长下吸光度的变化,通过吸光度的变化反映待测样品中抗原与检测元—抗体的反应情况,进而判断出样品中抗原的浓度。

[0024] 示例性的,本发明至少具有以下优势之一:

[0025] 本发明提供了一种用于磁珠检测(含有检测元)的微流控装置,该微流控装置与磁珠、磁力装置配合使用,兼具反应容器的功能,可将反应、检测集于一体,能够实时或动态检测。且该微流控装置结构简单,能够整合多种操作,操作简单,使用方便,携带方便,更有利于现场检测和野外检测的开展。

## 附图说明

[0026] 图1.本发明实施例提供的微流控装置的立体结构示意图。

[0027] 图2.本发明实施例提供的微流控装置的俯视结构示意图。

[0028] 图3.本发明实施例提供的微流控装置检测过程图。

[0029] 图4.本发明实施例提供的检测磁珠的检测系统示意图。

[0030] 图5.本发明实施例提供的流通通道内的磁珠在加磁场前后变化的示意图。

[0031] 图6.本发明实施例提供的一次性微流控装置(含有夹具)的立体图。

[0032] 图7.本发明实施例提供的一次性微流控装置(含有夹具)的俯视图。

[0033] 图8a.为本发明实施例提供的夹具的上盖的俯视图。

- [0034] 图8b.为本发明实施例提供的固定架的俯视图。
- [0035] 图8c.为本发明实施例提供的夹具的底部支持架的俯视图。
- [0036] 图8d.为本发明实施例提供的一次性微流控装置。
- [0037] 图9.为本发明实施例提供的利用微流控装置检测biotin-HRP的实验结果图。
- [0038] 图10.为本发明实施例提供的利用微流控装置检测寨卡病毒包膜蛋白抗体的实验结果图。

## 具体实施方式

[0039] 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,所描述的实施例仅是本发明一部分实施例,而不是全部的实施例。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。

[0040] 本发明所述的磁珠上设置有能与待检物质进行免疫反应、催化反应、氧化还原反应或酯化反应等的检测元,且反应以后的产物能够利用光学效应进行检测。例如利用抗原抗体反应机理,检测抗原时,将该抗原的抗体与磁珠结合,或者反之等。

[0041] 实施例1微流控装置

[0042] 本实施例并不限定微流控装置的性能及形状,只要具有一定光程的光路检测通道即可。下面以图1、图2所示的微流控装置为例进行阐述本发明。

[0043] 图1为微流控装置的立体结构示意图,图2为微流控装置的俯视结构示意图。如图1和图2所示,微流控装置包括主体100,液体流入口200,与液体流入口相对的一侧设置有液体流出口(图中未示出),液体流入口200与液体流出口之间的通道为流通通道400。

[0044] 流通通道置于磁力装置500所形成的磁场中。磁力装置500可为软磁体,例如电磁铁(如图3所示),也可以为永久性磁体,例如U型磁铁、环形磁铁等。

[0045] 磁力装置500可以直接与主体100分离。在使用时,将主体100的流通通道400置于磁力装置500磁场中即可,用毕,可将主体100脱离磁场。

[0046] 磁力装置500也可以直接与主体100结合为一体,例如,将磁力装置500置于主体100的表面或者嵌入主体100内部,只要保证在使用时,使流通通道400置于磁力装置500形成的磁场中即可。

[0047] 如图1所示,主体100上还设置有光纤接口300,其用于检测流通通道400。

[0048] 在本发明的一个具体实施方式中,主体100采用特氟龙材料,其不透光。光纤接口300与流通通道400之间设置有透光面700,其可选用石英作为透光介质,且密闭防水。液体流入口200和流出口的接口处使用橡胶环密封防止漏液。流通通道400为圆柱形(本发明并不限定流通通道的形状、大小及性能等),直径为2mm,液体通过流入口,持续流过,并从液体流出口流出。

[0049] 在本发明的另一个具体实施方式中,主体100采用透光材料,例如玻璃、石英等。光纤接口300与流通通道400之间设置的透光面700可与主体100一体化形成。

[0050] 实施例2微流控装置在磁珠检测中的应用

[0051] 图4为本实施例提供的检测磁珠的检测系统示意图。检测系统包括微流控装置、光源及光谱仪。光源为卤素灯,在卤素灯与光纤接口之间设置有光栅以控制调节光源强度,其

打开度为0-100%。光谱仪的检测波长为360-1040nm。检测系统还可包括蠕动泵,微液泵等,以便为液体流动提供动力。

[0052] 图5为流通通道内的磁珠在加磁场前后变化的示意图。如图3、图4和图5所示,上述微流控装置检测磁珠600时,首先将重悬于缓冲液中的磁珠600通过液体流入口200,进入到流通通道400,将微流控装置的流通通道400置于磁场中,磁场的方向与磁珠600流过流通通道400的方向垂直。在磁珠600流过流通通道400的方向上,磁场的宽度小于等于流通通道400的长度。当磁珠600通过流通通道400时,磁珠600在流通通道400的磁场附加区域被捕获,然后将待测样品通过液体流入口200通入流通通道400,使之与磁珠结合反应,随之通入清洗缓冲液清洗磁珠,最后通入底物显色液。光谱仪可以实时地捕捉到某个波长下吸光度的变化,通过样品与磁珠结合反应的情况,进而判断出样品的浓度。

[0053] 本实施例提供的微流控装置可以串联使用,或者可以与其他比色皿(例如一次性微流控装置)配合使用。例如,两个微流控装置串联使用,其中一个作为反应池,完成捕获磁珠、与待检样品反应及清洗等功能,另外一个完成光学检测功能等。

[0054] 当微流控装置与一次性微流控装置配合使用时,一次性微流控装置作为反应池,完成捕获磁珠、与待检样品反应及清洗等功能,微流控装置完成光学检测功能等。

[0055] 图6-8为本实施例提供的与微流控装置配合使用的一次性微流控装置。图6为一次性微流控装置(含有夹具)的立体图;图7为一次性微流控装置(含有夹具)的俯视图;图8a-d为一次性微流控装置与夹具的分解图;图8a-c组成一次性微流控装置的夹具,可重复利用。图8a为夹具的上盖,图8b为固定架,用于固定流通池(图8d),图8c为夹具的底部支持架,图8d为一次性微流控装置(含有流通池2-2)。

[0056] 将图8d中的一次性微流控装置置入固定架(图8b)的2-4处,再将固定架置于夹具的上盖(图8a)与夹具的底部支持架(图8b)之间,通过通孔2-1将夹具的上盖,固定架,夹具的底部支持架固定于一体,形成固定的一次性微流控装置。

[0057] 将图7中的一次性微流控装置加在微流控装置的上游。如图7和图3所示,用于磁珠600检测时,将一次性微流控装置的流通池2-2(功能与流通通道相似)置于磁场中,液体通过固定架一端口2-3流入到流通池2-2,即可完成磁珠600的捕获、样品反应等,反应以后,撤掉磁场,磁珠600通过固定架另一端口2-3流出,通过微流控装置的液体流入口200,进入到流通通道400,将微流控装置的流通通道400置于磁场中,磁珠600在流通通道400的磁场附加区域被捕获。此时,利用光谱仪直接检测其吸光度即可。其中固定架的端口2-3可为普通的接口,也可三通接口,使得磁珠与待测物质通过不同的管路通入流通池中。检测不同的反应时,为了避免干扰,可更换一次性微流控装置。

[0058] 在没有磁场的条件下,本实施例提供的微流控装置可作为普通的微流控装置使用。

[0059] 本实施例中,在三维空间中,磁场的方向与磁珠600流过流通通道400的方向垂直,而两磁极的方向可随意改变。优选地,两磁极之间的夹角为120度,此时,在流通通道中形成的磁场分布均匀,且稳定。

[0060] 实施例3利用微流控装置检测biotin-HRP

[0061] 检测用磁珠为表面修饰有链霉亲和素(streptavidin),粒径为1.0 $\mu$ m的磁珠,待测样品含有一定浓度的生物素化的辣根过氧化物酶(biotin-HRP),显色底物为3,3',5,5'-四

甲基联苯胺(TMB)。

[0062] 磁珠600通过流通通道400时,磁珠600在流通通道400的磁场附加区域被捕获,然后将待测样品通过液体流入口200通入流通通道400,使待测样品中酶(生物素化的辣根过氧化物酶)通过生物素与磁珠600上修饰的链霉亲和素相结合进行反应,随之通入清洗缓冲液清洗磁珠600,再通入底物显色液TMB显色。

[0063] 被磁珠600捕获的HRP酶催化TMB反应过程中,通过光纤与流通通道400相连接的光谱仪实时地捕捉到650nm波长下吸光度的变化,通过吸光度的变化反映酶催化的情况,对样品中酶定性分析,进一步通过标定相关标准曲线,通过吸光度值进而判断出样品中酶的浓度。其实验结果如图9所示。

[0064] 如图9所示,其利用微流控装置检测biotin-HRP的浓度为20ng/ml,且整个检测流程仅需10分钟左右,相较于传统的免疫磁珠分析法在EP管中操作(至少需要20分钟),减少了反复冲洗的过程,简化了实验操作步骤,节省了50%的实验时间,从而提供了工作效率。

[0065] 实施例4利用微流控装置检测寨卡病毒包膜蛋白抗体

[0066] 检测用磁珠为申请号为201610051186.2的中国发明专利《一种基于蛋白纳米线的3D探针-磁性微珠复合物及其应用》中制备的3D探针-磁珠复合物,检测元为寨卡病毒包膜蛋白(Zika-EP),待测样品含有一定浓度的寨卡病毒包膜蛋白抗体(小鼠源抗体),二抗为HRP标记羊抗小鼠抗体,显色底物为3,3',5,5'-四甲基联苯胺(TMB)。

[0067] 3D探针-磁珠复合物600通过流通通道400时,磁珠复合物600在流通通道400的磁场附加区域被捕获,然后将预先与二抗孵育的待测样品通过液体流入口200通入流通通道400,使待测样品中Zika-EP抗体与磁珠600上修饰的Zika-EP抗原结合反应,随之通入清洗缓冲液清洗磁珠600,最后通入底物显色液TMB进行显色反应。

[0068] 被磁珠600捕获的Zika-EP抗体通过二抗标记上HRP,随后HRP催化TMB反应,通过光纤与流通通道400相连接的光谱仪实时地捕捉到650nm波长下吸光度的变化,通过吸光度的变化反映酶催化的情况,通过吸光度的变化判断出样品中是否含有Zika-EP抗体。其实验结果如图10所示。

[0069] 从图10中可以看出,此种方法比传统的酶标板中进行ELISA检测灵敏度更高,其检测限(10ng/ml)相较于传统的ELISA检测提高了约10倍。此外,相较于传统酶标板中进行ELISA检测需要约5个小时左右的时间,本实施例提供的检测方法可将其控制在半个小时以内,极大地缩短了检测时间。

[0070] 以上,各个实施例提供的微流控装置,其与磁珠、磁力装置相配合,可用于各种免疫分析方法,例如传统的依据吸光度值的免疫检测,化学发光免疫检测或荧光免疫分析检测等,也可应用到其他领域的检测,只需该检测可通过光学效应检测即可。且其可适用于各种场景的健康相关的免疫诊断检测,尤其是急症诊断、传染病快检、门诊/急诊的快速诊断等。

[0071] 以上所述仅为本发明的较佳实施例而已,并不用以限制本发明,凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换等,均应包含在本发明的保护范围之内。

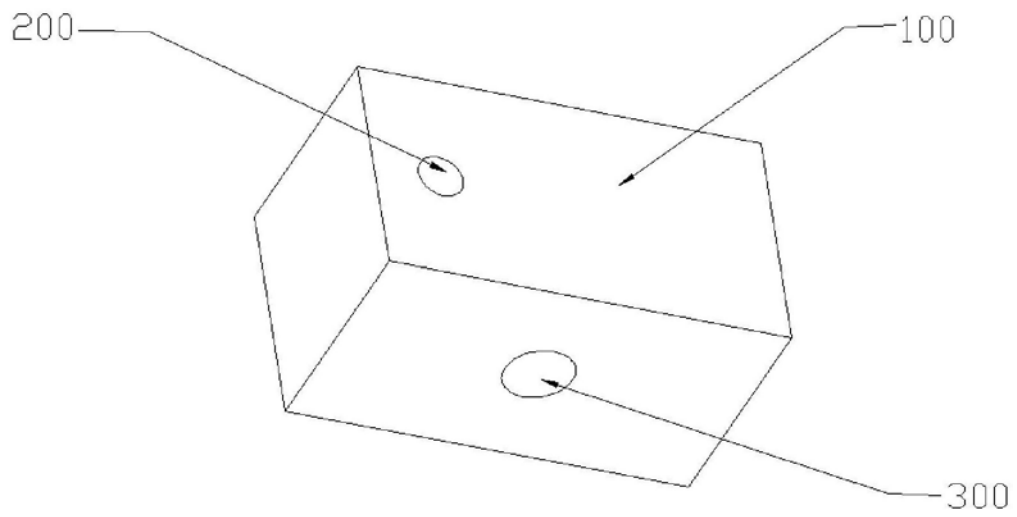


图1

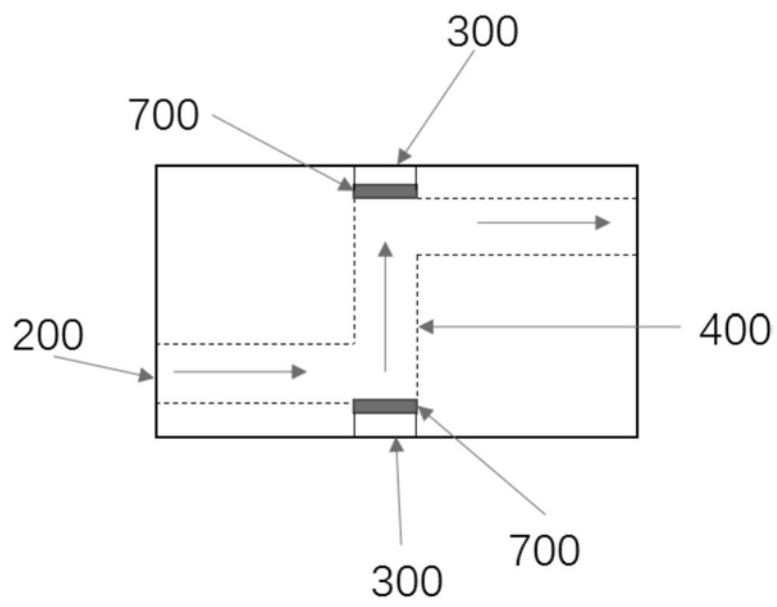


图2

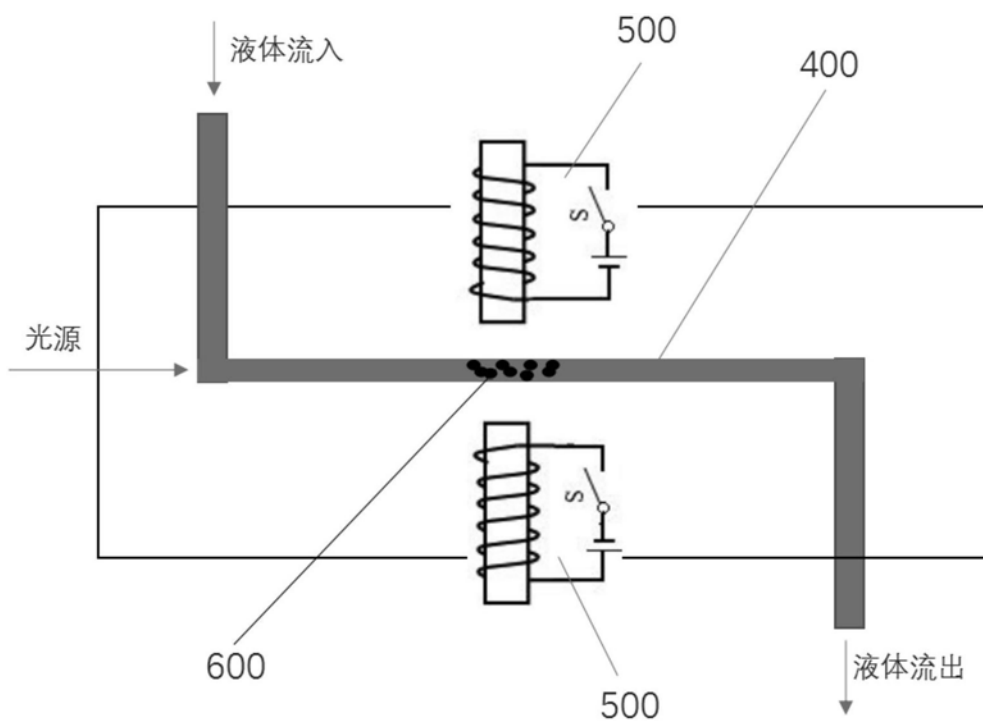


图3

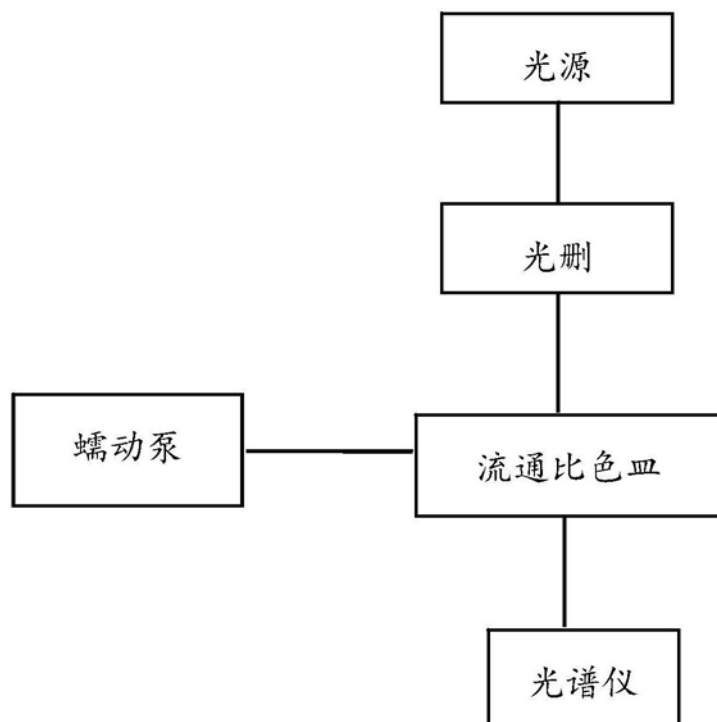


图4

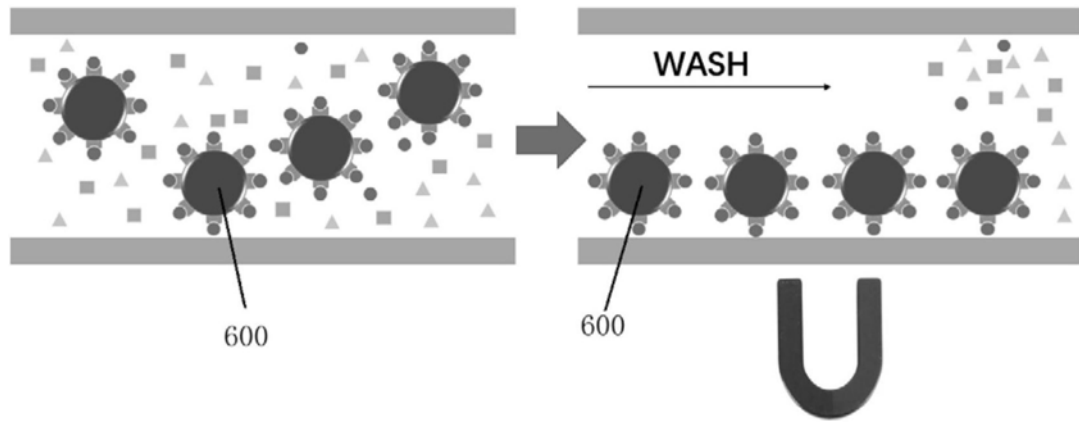


图5

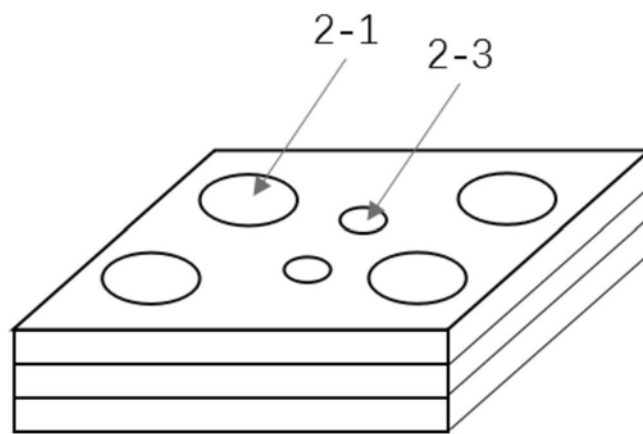


图6

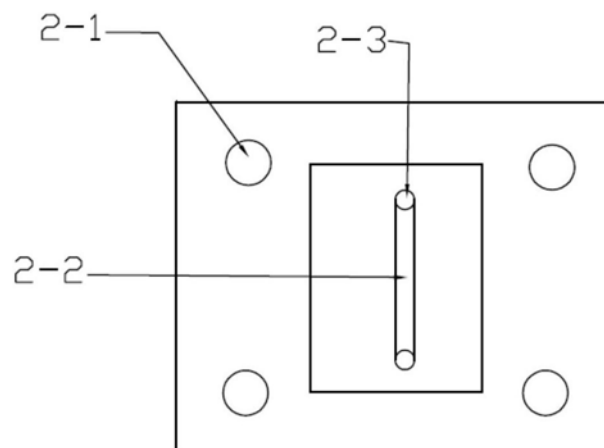


图7

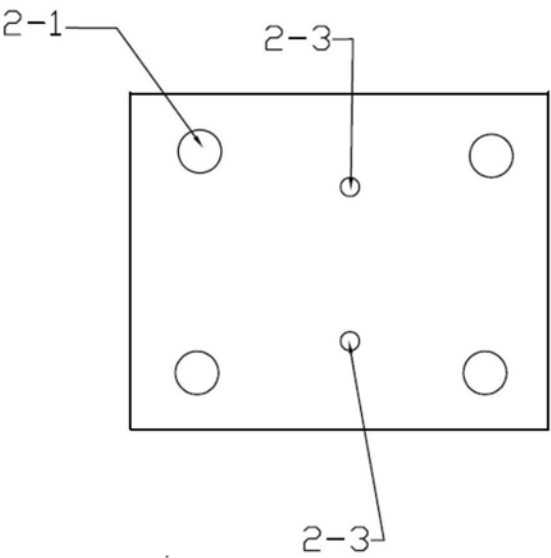


图8a

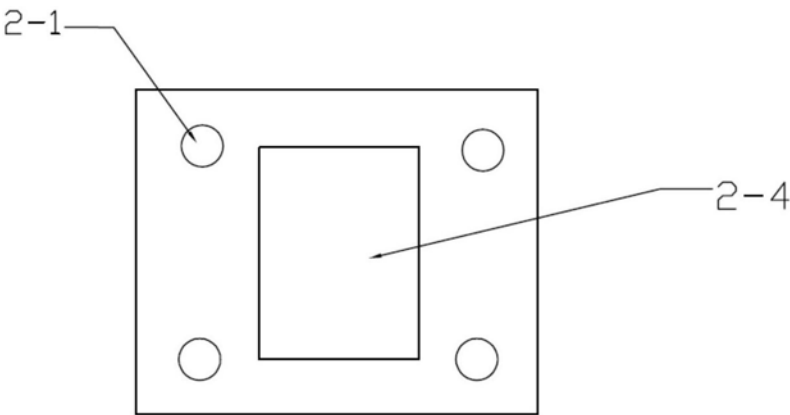


图8b

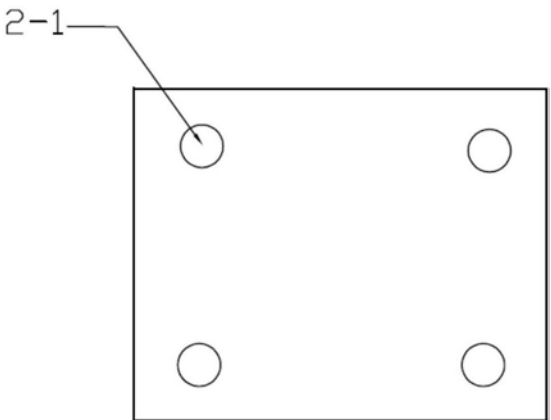


图8c

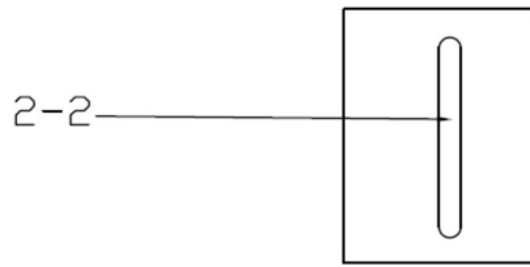


图8d

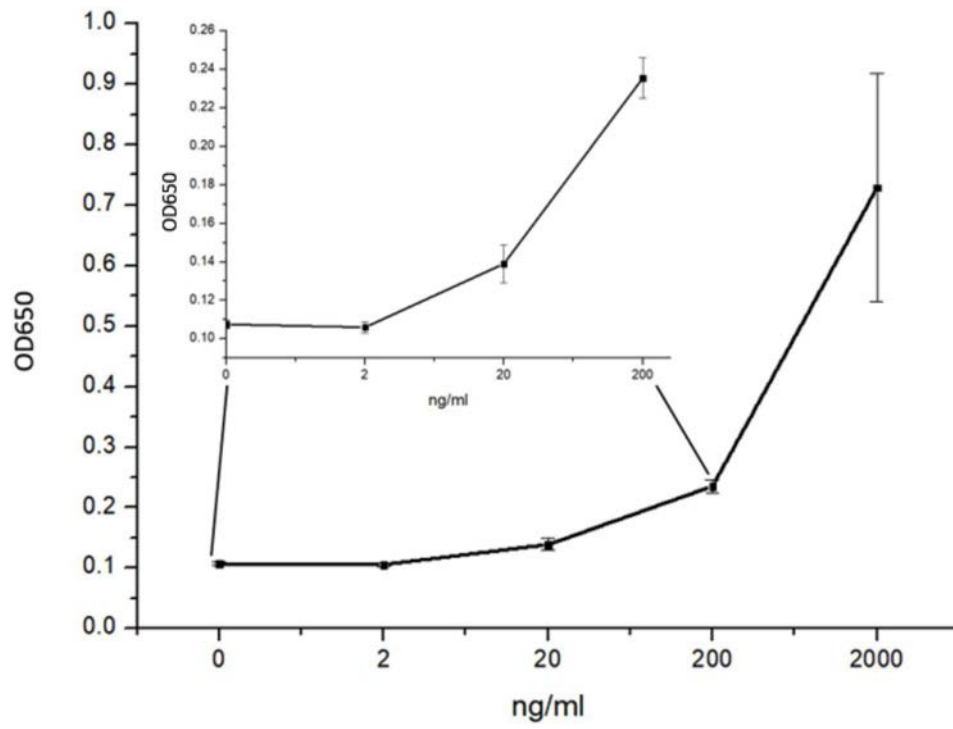


图9

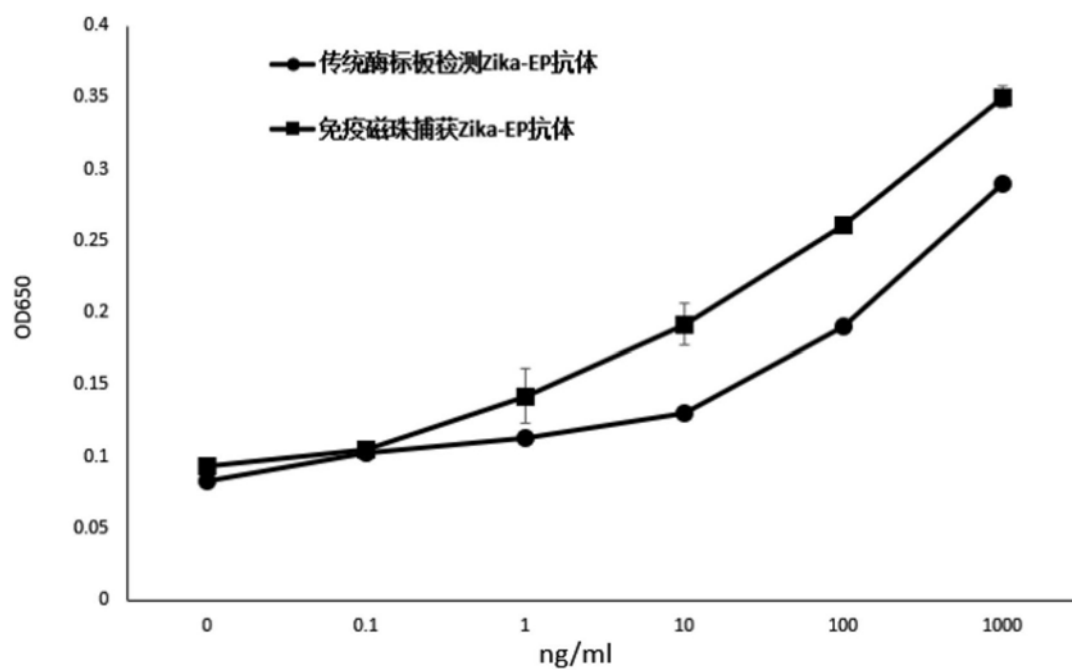


图10

|                |                                                |         |            |
|----------------|------------------------------------------------|---------|------------|
| 专利名称(译)        | 一种快速免疫检测装置及其应用                                 |         |            |
| 公开(公告)号        | <a href="#">CN108535241A</a>                   | 公开(公告)日 | 2018-09-14 |
| 申请号            | CN201810495365.4                               | 申请日     | 2018-05-22 |
| [标]申请(专利权)人(译) | 中国科学院武汉病毒研究所                                   |         |            |
| 申请(专利权)人(译)    | 中国科学院武汉病毒研究所                                   |         |            |
| 当前申请(专利权)人(译)  | 中国科学院武汉病毒研究所                                   |         |            |
| [标]发明人         | 门冬<br>张先恩<br>陈晨<br>周娟                          |         |            |
| 发明人            | 门冬<br>张先恩<br>陈晨<br>周娟                          |         |            |
| IPC分类号         | G01N21/76 G01N21/31 G01N33/53 B01L3/00         |         |            |
| CPC分类号         | G01N21/76 B01L3/5027 G01N21/31 G01N33/53       |         |            |
| 外部链接           | <a href="#">Espacenet</a> <a href="#">SIPO</a> |         |            |

#### 摘要(译)

本发明提供一种快速免疫检测装置，包括主体，所述主体上设置有微流通道，当用于磁珠检测(含有检测元)时，所述微流通道置于磁场中，用于捕获所述流通通道内含有检测元的磁珠，所述流通通道的宽度或直径大于或等于所述磁珠的最大横截面积的直径。本发明提供了一种用于快速免疫检测的微流控装置，该微流控装置与磁珠配合使用，既可以捕获磁珠，又将反应、检测集于一体，整合多种操作，减少步骤，能够缩短检测时间，使用方便。其结构简单，携带方便，操作简单，更有利于现场检测和野外检测的开展。

