



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110554184 A

(43)申请公布日 2019.12.10

(21)申请号 201910865508.0

(22)申请日 2019.09.12

(71)申请人 深圳市科瑞达生物技术有限公司

地址 518000 广东省深圳市光明区凤凰街
道凤凰社区观光路招商局光明科技园
B-4厂房B单元3层

(72)发明人 董丽静

(74)专利代理机构 深圳冀深知识产权代理有限公司 44597

代理人 姚泽鑫

(51)Int.Cl.

G01N 33/535(2006.01)

G01N 33/577(2006.01)

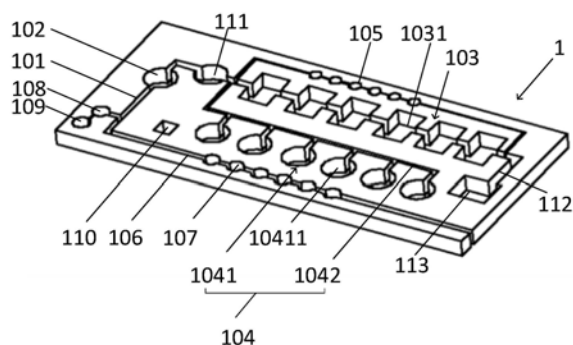
权利要求书1页 说明书6页 附图2页

(54)发明名称

一种化学发光微流控芯片

(57)摘要

本发明涉及医疗器械的技术领域,尤其是涉及一种化学发光微流控芯片。该芯片包括芯片主体,设置于上述芯片主体上并依序连通的样本进入通道、样本过滤区,以及用于进行免疫反应和测光的复合区,上述复合区内包被有酶标抗体;上述化学发光微流控芯片还包括设置于上述芯片主体上的用于存储清洗液、发光底物和酶标抗体的试剂存储区,以及用于驱动样本在上述复合区内循环流动的循环挤压区,上述循环挤压区首尾两端分别与上述复合区的首尾两端连通,上述试剂存储区与上述复合区的首端连通。在进行检测时,利用循环挤压区驱动样本在复合区内循环流动,从而使得复合区内的各反应物之间接触充分并反应完全,进而提高了芯片分析结果的准确性。



1. 一种化学发光微流控芯片, 其特征在于, 包括芯片主体, 设置于所述芯片主体上并依序连通的样本进入通道、样本过滤区, 以及用于进行免疫反应和测光的复合区, 所述复合区内包被有酶标抗体;

所述化学发光微流控芯片还包括设置于所述芯片主体上的用于存储清洗液、发光底物和酶标抗体的试剂存储区, 以及用于驱动样本在所述复合区内循环流动的循环挤压区, 所述循环挤压区首尾两端分别与所述复合区的首尾两端连通, 所述试剂存储区与所述复合区的首端连通。

2. 如权利要求1所述的化学发光微流控芯片, 其特征在于, 所述样本进入通道为内表面经过物理改性改变其线度形成的能够使样本在所述样本进入通道处发生毛细现象从而自主经所述样本过滤区流入所述复合区的通道。

3. 如权利要求1所述的化学发光微流控芯片, 其特征在于, 所述化学发光微流控芯片还包括设置于所述芯片主体上的驱动通道, 以及用于驱动样本经过所述样本过滤区之后进入所述复合区的驱动挤压区; 所述驱动通道的首尾两端分别连通所述驱动挤压区和所述样本进入通道的首端。

4. 如权利要求1所述的化学发光微流控芯片, 其特征在于, 所述化学发光微流控芯片还包括设置于所述样本进入通道的首端的样本注入口, 且所述样本注入口上封盖有可拆卸的压盖。

5. 如权利要求1所述的化学发光微流控芯片, 其特征在于, 所述化学发光微流控芯片还包括设置于所述芯片主体上用于去除样本中气体的样本除气室, 所述样本除气室的首尾两端分别连通所述样本过滤区的尾端和所述复合区的首端。

6. 如权利要求1所述的化学发光微流控芯片, 其特征在于, 所述化学发光微流控芯片还包括设置于所述芯片主体上的废液通道和废液池, 所述废液通道的首尾两端分别连通所述复合区的尾端和所述废液池。

7. 如权利要求1所述的化学发光微流控芯片, 其特征在于, 所述化学发光微流控芯片还包括设置于所述芯片主体上的用于防回流的通道选通器, 所述通道选通器设置于所述废液通道上, 且位于所述废液池和所述循环挤压区的尾端之间。

8. 如权利要求5所述的化学发光微流控芯片, 其特征在于, 所述样本过滤区中设置有样本过滤膜, 所述样本除气室中设置有样本除气膜。

9. 如权利要求1至7任一项所述的化学发光微流控芯片, 其特征在于, 所述试剂存储区包括容置有试剂包的存储池, 用于打开所述试剂包的阀片, 以及连通所述存储池和所述复合区的首端的试剂通道。

10. 如权利要求1至7任一项所述的化学发光微流控芯片, 其特征在于, 所述芯片主体包括基板, 以及分别设置于所述基板上下两表面的上膜和下膜; 所述基板上设置有微孔、微通道或微腔体以与所述上膜或所述下膜形成所述样本进入通道、样本过滤区、复合区、试剂存储区和循环挤压区。

一种化学发光微流控芯片

技术领域

[0001] 本发明涉及医疗器械的技术领域,更具体地说,是涉及一种化学发光微流控芯片。

背景技术

[0002] 体外诊断(In Virto Diagnosis, IVD)是指从人体中取出样本(血液、体液、组织等)进行检测分析从而对疾病进行诊断,检测过程中需要相应的仪器和试剂。化学发光是指化学反应过程中的反应中间体、反应产物或外加发光试剂将化学能转变为光能的现象。微流控芯片又称为芯片实验室(Lab on a Chip),通常把生物、化学、医学分析过程的样品制备、反应、分离、检测等基本操作集中在一块芯片上,完成一个系统功能。

[0003] 现有技术中用于体外诊断的基于微流控芯片实现的反应和分析,其基本流程是在芯片内预存储或者从外部引入一种或多种反应试剂,然后将液体样本加入芯片,使样本按照预先设定的微通道流路与试剂接触并进行反应,通过仪器或者肉眼对结果进行读取。

[0004] 要实现分析结果的准确性,必须要确保反应充分,但是实际情况中,反应试剂或者样本经微通道流路进入反应区域反应的过程中,由于反应试剂或样本只流经反应区域一次,样本过少而无法填充预定区域或其他原因引起的接触不充分等都会使预定反应的试剂或底物反应不完全,从而使得分析结果不准确。

发明内容

[0005] 本发明的目的在于提供一种化学发光微流控芯片,旨在解决现有芯片检测过程中,样本过少而无法填充预定区域引起的接触不充分,使得预定反应的试剂或底物反应不完全导致分析结果不准确的技术问题。

[0006] 为了解决上述技术问题,本发明提供一种化学发光微流控芯片,包括:

[0007] 芯片主体以及设置在上述芯片主体上并依序连通的样本进入通道、样本过滤区,以及用于进行免疫反应和测光的复合区;上述复合区包被有酶标抗体;

[0008] 上述化学发光微流控芯片还包括设置于上述芯片主体上的用于存储清洗液、发光底物和酶标抗体的试剂存储区,以及用于驱动样本在上述复合区内循环流动的循环挤压区,循环挤压区首尾两端分别与复合区的首尾两端连通,试剂存储区与复合区的首端连通。

[0009] 可选的,上述样本进入通道为内表面经过物理改性改变其线度形成的能够使样本在样本进入通道处发生毛细现象从而自主经上述样本过滤区流入上述复合区的通道。

[0010] 可选的,上述化学发光微流控芯片还包括设置于上述芯片主体上的驱动通道,以及用于驱动样本经上述样本过滤区之后进入上述复合区的驱动挤压区;

[0011] 上述驱动通道的首尾两端分别连通上述驱动挤压区和上述样本进入通道的首端。

[0012] 可选的,上述化学发光微流控芯片还包括设置于上述样本进入通道的首端的样本注入口,且样本注入口上封盖有可拆卸的压盖。

[0013] 可选的,上述化学发光微流控芯片还包括设置于上述芯片主体上的用于去除样本中气体的样本除气室,上述样本除气室的首尾两端分别连通上述样本过滤区的尾端和上述

复合区的首端。

[0014] 可选的,上述化学发光微流控芯片还包括设置于上述芯片主体上的废液通道和废液池,上述废液通道的首尾两端分别连通上述复合区的尾端和废液池。

[0015] 可选的,上述化学发光微流控芯片还包括设置于上述芯片主体上的用于防回流的通道选通器,通道选通器设置与上述废液通道上,且位于上述废液池和上述循环挤压区的尾端之间。

[0016] 可选的,上述样本过滤区中设置有样本过滤膜,上述样本除气室中设置有样本除气膜。

[0017] 可选的,上述试剂存储区包括容置有试剂包的存储池,用于打开试剂包的阀片以及连通存储池与上述复合区的首端的试剂通道。

[0018] 可选的,上述化学发光微流控芯片的芯片主体包括基板,以及分别设置于基板上、下两表面的上膜和下膜;

[0019] 上述基板上设置有微孔、微通道或微腔体以与上述上膜或上述下膜形成上述样本进入通道、样本过滤区、复合区和循环挤压区。

[0020] 本发明提供的化学发光微流控芯片的有益效果在于:与现有技术相比,本发明的化学发光微流控芯片通过在芯片主体上设置首尾两端分别与复合区的首尾两端连通的循环挤压区,使得进行检测时,可利用循环挤压区驱动样本在复合区内循环流动,从而使得复合区内的各反应物之间接触充分并反应完全,进而提高了芯片分析结果的准确性。

附图说明

[0021] 为了更清楚地说明本发明实施例中的技术方案,下面将对实施例或现有技术描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图仅仅是本发明的一些实施例,对于本领域普通技术人员来讲,在不付出创造性劳动性的前提下,还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0022] 图1是本发明一实施例中的化学发光微流控芯片的结构示意图;

[0023] 图2是本发明一实施例中的化学发光微流控芯的循环挤压区的结构示意图;

[0024] 图3是本发明一实施例中的化学发光微流控芯的通道选通器与外部仪器的顶出部配合的结构示意图;

[0025] 图4是本发明一实施例中的化学发光微流控芯的芯片主体结构示意图。

[0026] 图中:101-样本进入通道;102-样本过滤区;103-复合区;1031-复合分区;104-试剂存储区;1041-存储分区;1042-试剂通道;10411-存储池;105-循环挤压区;106-驱动通道;107-驱动挤压区;108-样本注入口;109-压盖;110-定位孔;111-样本除气室;112-废液通道;113-废液池;1051-循环挤压室;1052-循环通道;1-基板;2-上膜;3-下膜;4-顶出部。

具体实施方式

[0027] 下面详细描述本发明的实施例,所述实施例的实例在附图中示出,其中自始至终相同或类似的标号表示相同或类似的元件或具有相同或类似功能的元件。下面通过参考附图的实施例是示例性的,旨在用于解释本发明,而不能理解为对本发明的限制。

[0028] 在本发明的描述中,需要理解的是,术语“长度”、“宽度”、“上”、“下”、“前”、“后”、

“左”、“右”、“竖直”、“水平”、“顶”、“底”、“内”、“外”等指示的方位或位置关系为基于附图所示的方位或位置关系,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装置、元件或结构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。

[0029] 此外,术语“第一”、“第二”仅用于描述目的,而不能理解为指示或暗示相对重要性或者隐含指明所指示的技术特征的数量。由此,限定有“第一”、“第二”的特征可以明示或者隐含地包括一个或者更多个该特征。在本发明中,“多个”的含义是两个或两个以上,除非另有明确具体的限定。

[0030] 在本发明中,除非另有明确的规定和限定,“安装”、“相连”、“连接”、“连通”等术语应做广义理解,例如,可以是机械连接,也可以是电连接;可以是直接连接,也可以是通过中间媒介间接连接,还可以是两个元件内部的连通或两个元件的相互作用关系。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。

[0031] 还应当理解,在本发明说明书中所使用的术语仅仅是出于描述特定实施例的目的而并不意在限制本发明。如在本发明说明书和所附权利要求书中所使用的那样,除非上下文清楚地指明其它情况,否则单数形式的“一”、“一个”及“该”意在包括复数形式。

[0032] 下面结合本发明实施例的附图,对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述,显然,所描述的实施例仅仅是本发明的一部分实施例,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做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。

[0033] 在下面的描述中阐述了很多具体细节以便于充分理解本发明,但是本发明还可以采用其它不同于在此描述的其它方式来实施,本领域技术人员可以在不违背本发明内涵的情况下做类似推广,因此本发明不受下面公开的具体实施例的限制。

[0034] 如图1至图4所示,本发明实施例提供的化学发光微流控芯片,包括芯片主体,以及设置在该芯片主体上并依序连通的样本进入通道101、样本过滤区102和复合区103,该复合区103用于进行免疫反应和测光,另外,该复合区103内包被有酶标抗体。本实施例中,该化学发光微流控芯片还包括设置于芯片主体上的用于存储清洗液、发光底物和酶标抗体的试剂存储区104,以及用于驱动样本在复合区103内循环流动的循环挤压区105,此处,循环挤压区105的首尾两端分别与复合区103的首尾两端连通,并且,试剂存储区104与复合区103的首端连通。

[0035] 如上所述,本发明实施例提供的化学发光微流控芯片通过在芯片主体上设置首尾两端分别与复合区103的首尾两端连通的循环挤压区105,使得进行检测时,可利用循环挤压区105驱动样本在复合区103内循环流动,从而使得复合区103内的各反应物之间接触充分并反应完全,进而提高了芯片分析结果的准确性。

[0036] 在一种应用场景中,上述复合区103可以包括多个依次相连且结构相同的复合分区1031,本实施例中,芯片主体上优选设置有六个结构相同的复合分区1031,且包被有不同的酶标抗体,以抓取样本中的不同抗原,实现多项目联检。当然,根据实际情况和具体需求,在本发明的其他实施例中,复合区103还可为其他构造,此处不作唯一限定。

[0037] 在一种应用场景中,上述样本进入通道101优选为内表面经过物理改性改变其线度形成的能够使样本在样本进入通道101处发生毛细现象,从而自主经样本过滤区102流入

上述复合区103的通道。当然,根据实际情况和具体需求,在本发明的其他实施例中,样本进入通道101还可为其他构造,或者,还可以通过对样本进入通道101以抽真空的方式使得样本经过该样本进入通道101进入复合区103,此处不作唯一限定。

[0038] 本实施例中,上述化学发光微流控芯片还包括设置于芯片主体上的驱动通道106,以及用于驱动样本经上述样本过滤区102之后流入上述复合区103的驱动挤压区107,该驱动通道106的首尾两端分别连通驱动挤压区107和上述样本进入通道101的首端。此处,驱动挤压区107可以由适配该化学发光微流控芯片的外部仪器提供外力进行挤压,这里,可以通过注射泵、隔膜泵、蠕动泵等提供外力。

[0039] 如图1所示,上述化学发光微流控芯片还包括设置于上述样本进入通道101的首端的样本注入口108,该样本注入口108上封盖有可拆卸的压盖109,这里,压盖109用于对样本主入口108进行密封。在本实施例中,压盖109和样本注入口108之间可以通过将其中之一用硬度较低的材料如橡胶制成,另一个用较硬的材料如塑料制成,并结合结构上的设计,实现可靠的密封。

[0040] 如图1所示,在本实施例中,上述芯片主体上还设置有定位孔110,该定位孔110用于上述外部仪器对该芯片主体进行定位。

[0041] 如图1所示,在本实施例中,上述化学发光微流控芯片还包括设置于上述芯片主体上的用于去除样本中气体的样本除气室111,该样本除气室111的两端分别连通上述样本过滤区102的尾端和上述复合区103的首端。如此,样本经上述样本进入通道101后进入样本过滤区102过滤,然后进入样本除气室111除气。具体的,样本过滤区102中设置有样本过滤膜,其用于过滤全血样本中的红细胞,使得血液中其他成分顺利通过上述样本过滤膜,另外,样本除气室111中设置有样本除气膜,其可以使用物理、化学或生物的方法除去样本中的气体,使得测试结果更加准确,此处,样本过滤膜优选为高分子过滤膜,样本除气膜优选为高分子聚合膜。

[0042] 如图1所示,在本实施例中,上述化学发光微流控芯片还包括设置于上述芯片主体上的废液通道112和废液池113,该废液通道112的首尾两端分别连通上述复合区103的尾端和废液池113。如此,复合区103中产生的废液经过废液通道112流入废液池113。此处,为了防止废液回流,废液通道112上设置有可防回流的通道选通器114(在图1中并未示出),该通道选通器114具体位于废液池113和循环挤压区105的尾端之间。

[0043] 另外,如图3所示,与上述该通道选通器114配合的外部仪器的顶出部4的说明如下:

[0044] 上述通道选通器114设置于上述废液通道112上,且位于废液池113和上述循环挤压区105的尾端之间。图3是通道选通器114在堵塞通道的工作状态下的示意图,参照图3,该顶出部4将通道选通器114向下顶出,从而堵塞废液通道112,防止上述废液通道112及废液池113中的废液回流。当上述顶出部4复位时,上述通道选通器114也复位,复位状态下上述样本或试剂可以通过废液通道112。本实施例中,上述通道选通器114可以为下端设有流道的阀门胶塞,复位状态下,该流道连通废液通道112。当需要进行流道控制时,顶出部4挤压阀门胶塞,流道被挤压,直至完全关闭,从而堵塞了废液通道112。

[0045] 如图2所示,本实施例中,上述循环挤压区105包括循环挤压室1051和循环通道1052,循环通道1052连通循环挤压室1051与上述复合区103。

[0046] 本实施例中,通过外部仪器施加压力挤压循环挤压室1051,循环挤压室1051通过循环通道1052向复合区103施加压力,驱动复合区103中的样本或试剂通过循环通道1052循环流经复合区103,使得反应更加完全,从而使测试结果更加准确。上述驱动挤压区107的原理与结构与上述循环挤压区105相同,此处不再赘述。

[0047] 如图1所示,上述试剂存储区104包括六个连续的存储分区1041,以及连通存储分区1041与上述复合区103的首端的试剂通道1042。各分区包括容置有试剂包的存储池10411,以及用于打开试剂包的阀片(在图中并未示出)。其中,上述试剂包由试剂包膜热封形成,其内存储有试剂。上述阀片在受到外部仪器施加的压力时,撕破试剂包膜,从而打开试剂包。各分区通过上述试剂通道与上述复合区103连接。本实施例中,各分区分别存储有清洗液试剂、发光底物试剂和酶标抗体试剂。可选的,清洗液试剂中包含缓冲体系、蛋白质以及表面活性剂;发光底物试剂中包含缓冲体系和酶促化学发光底物;酶标抗体试剂中包含缓冲体系、蛋白质以及酶标抗体。

[0048] 在一种应用场景中,上述缓冲体系包括碳酸盐、磷酸盐、三(羟甲基)氨基甲烷(Trishydroxymethylaminomethane,Tris-HCl)以及硼酸盐中的一种;上述蛋白质选用酪蛋白、牛血清白蛋白(Albumin from bovine serum,BSA)等;上述表面活性剂包括吐温80、吐温20、曲拉通X-100、聚乙二醇、聚乙烯基吡咯烷酮以及甘油中的一种或者多种。

[0049] 可选的,上述样本进入通道101、样本过滤区102、复合区103、试剂存储区104、循环挤压区105等可以分别设置于上述芯片主体的不同面。

[0050] 可选的,上述芯片主体包括基板1、以及分别设置于上述基本上下两表面的上膜2和下膜3;上述基板1上设置有微孔、微通道或微腔体以与上述上膜2或上述下膜3形成上述样本进入通道101、样本过滤区102、复合区103、试剂存储区104和循环挤压区105。

[0051] 图4示出了本发明实施例提供的一种芯片主体的具体结构,如图4所示,上述芯片主体包括基板1,上膜2以及下膜3,上述基板1上设置有微孔、微通道或微腔体以与上述上膜2或下膜3形成上述样本进入通道101、样本过滤区102、复合区103、试剂存储区104和循环挤压区105,以及上述样本除气室111、驱动挤压区107、驱动通道106、废液池113、废液通道112等。上述上膜2上设置有微孔以满足上述基板上对应部位与大气相通;上述上膜2或下膜3具有很好的透光性以便检测上述复合区的发光信号强度。

[0052] 可选的,上述基板、上膜以及下膜的材料为聚对苯二甲酸乙二醇酯(Polyethylene terephthalate,PET)、聚对苯二甲酸丁二醇酯(Polybutylene terephthalate,PBT)、聚丙烯(polypropylene,PP)或丙烯腈-丁二烯-苯乙烯塑料(Acrylonitrile Butadiene Styrene plastic,ABS)。

[0053] 本发明提供的基于上述化学发光微流控芯片进行血液中降钙素原(procalcitonin,PCT)检测的流程及检测结果如下:

[0054] (一)微流控芯片组装

[0055] 开模制作芯片基板,采用高温烘烤、冻干或低温烘烤的等方式在复合区包被PCT抗体;粘贴试剂包膜,放置阀片;酶标抗体试剂为碱性磷酸酶(Alkaline phosphatase,ALP)标记PCT抗体溶液,含1%牛血清蛋白,0.2%吐温20和0.01%Proclin300的PH7.6Tris缓冲液;清洗液试剂为包含0.2%BSA、0.05%吐温20和0.01%Proclin300的PH7.4磷酸缓冲液;发光底物试剂为碱式磷酸酶的发光底物液;将上述酶标抗体试剂、清洗液试剂以及发光底物试

剂分别注入试剂存储区并密封;粘贴下膜,放置样本过滤膜、样本除气膜以及通道选通器,最后粘贴上膜。

[0056] (二) 样本检测

[0057] 通过样本注入口注入400 μ L样本,盖上压盖,样本经样本过滤膜过滤及样本除气膜除气后进入复合区,与复合区包被的PCT抗体反应;然后通过试剂存储区向复合区注入酶标抗体试剂,反应形成ALP标记单抗-PCT抗原-包被单抗卡片的三明治结构;通过试剂存储区向复合区释放清洗液试剂,对复合区进行清洗;然后通过试剂存储区向复合区注入发光底物试剂进行反应。在反应和清洗的过程中,通过循环挤压区使样本或试剂在复合区循环流动多次,使反应物充分混匀或接触,使反应更充分。反应完后,通过与上述化学发光微流控芯片配套使用的外部检测仪器检测芯片复合区的发光信号强度,总检测时间为15分钟,每个样本分别用3个上述化学发光微流控芯片测定3次,取平均值,绘制标准曲线,依据标准曲线获得样本中PCT浓度。样本中PCT含量越高,则发光信号越强。结果表明,相关系数 $R \geq 0.99$,重复性较好,可为炎症疾病诊断提供参考。

[0058] 在上述实施例中,对各个实施例的描述都各有侧重,某个实施例中未详述或记载的部分,可以参见其他实施例的相关描述。

[0059] 以上所述实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对其限制;尽管参照前述实施例对本发明进行了详细的说明,本领域的普通技术人员应当理解;其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分技术特征进行等同替换;而这些修改或者替换,并不是相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的精神和范围,均应包含在本发明的保护范围之内。

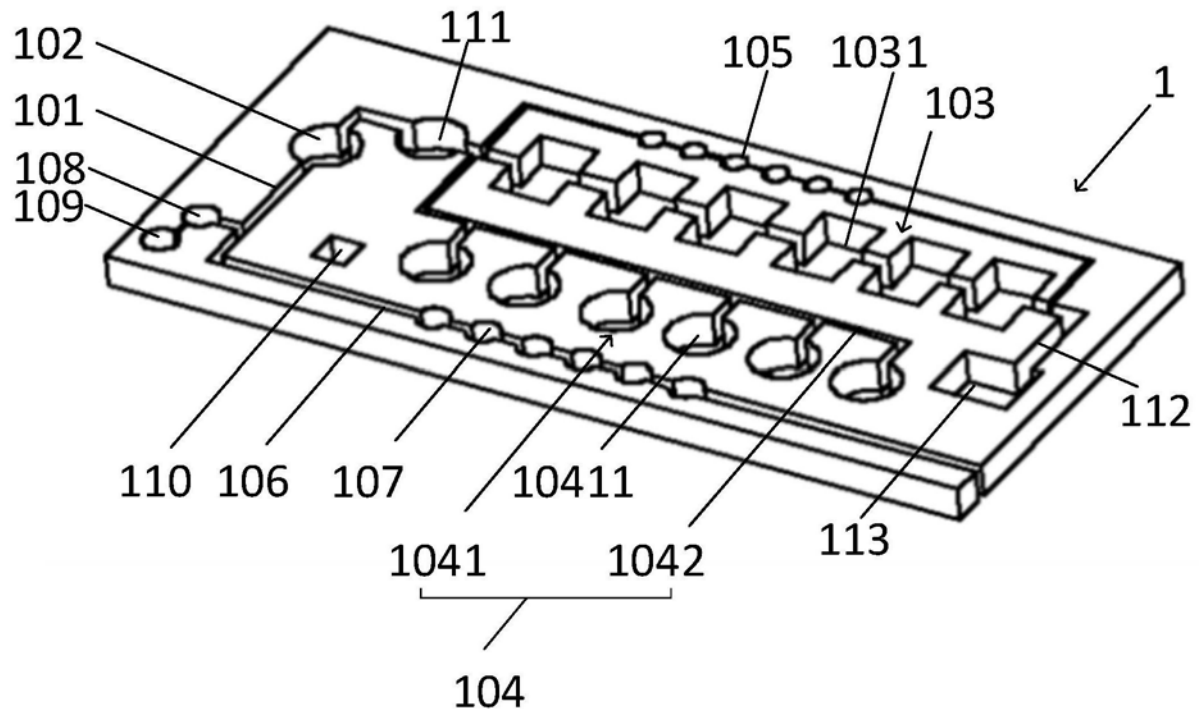


图1

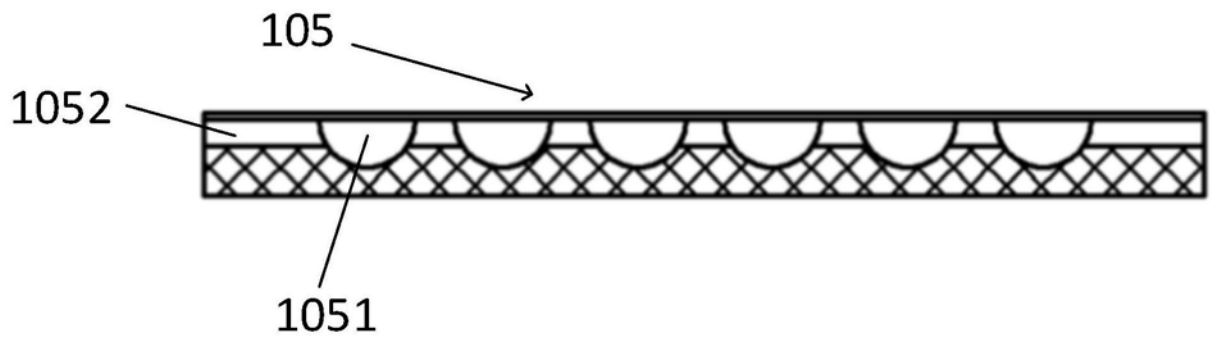


图2

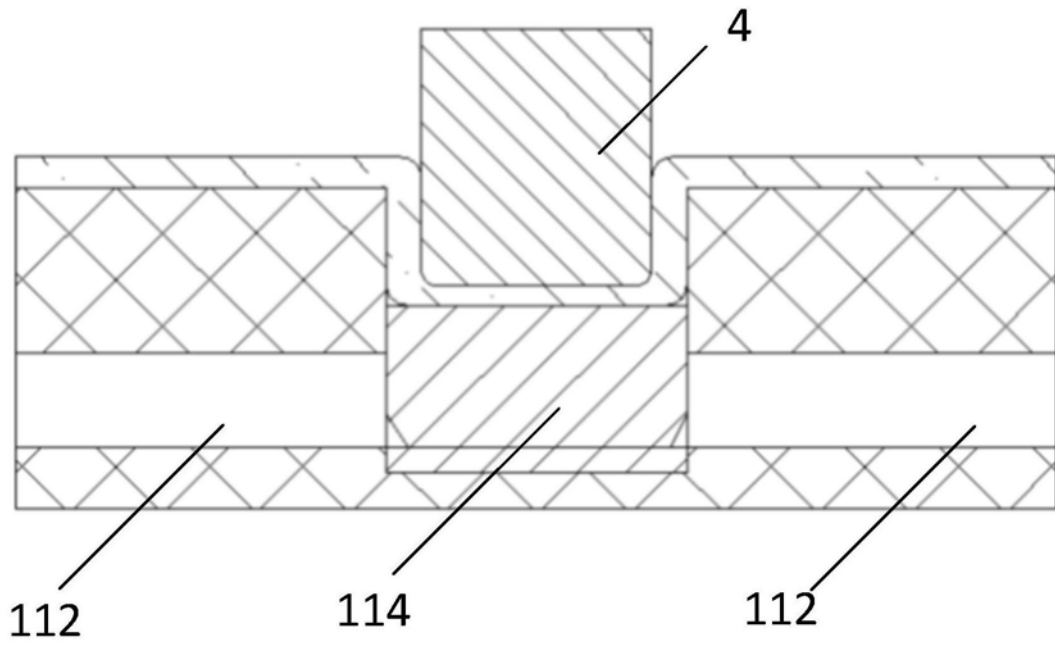


图3

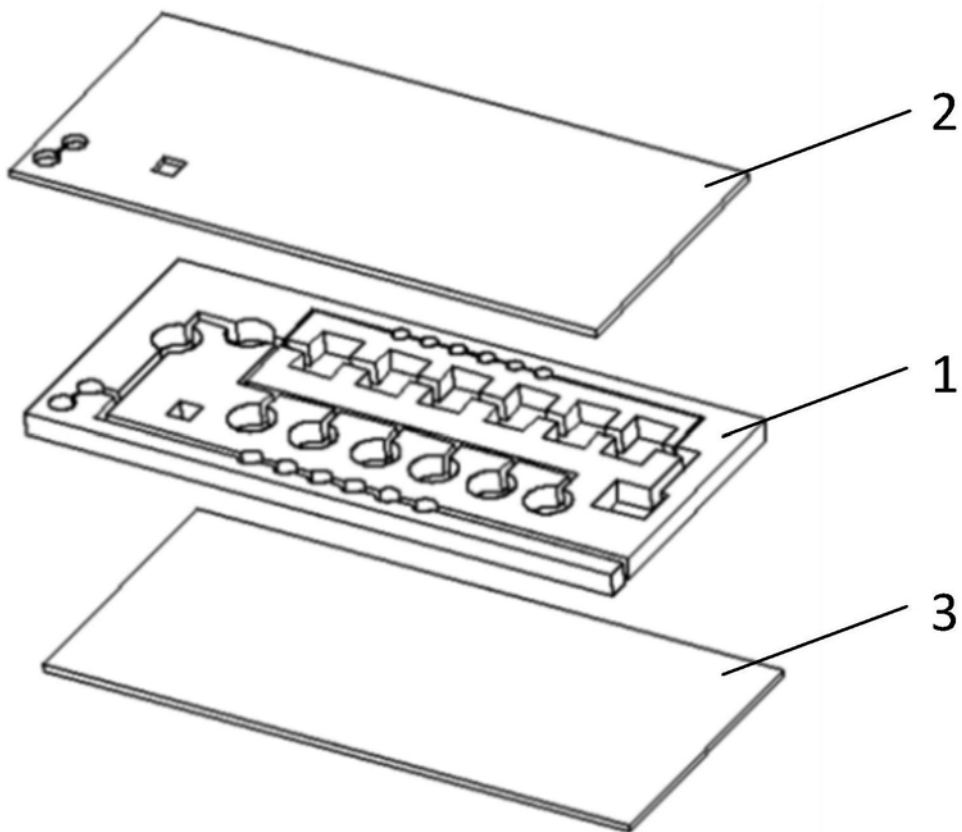


图4

专利名称(译)	一种化学发光微流控芯片		
公开(公告)号	CN110554184A	公开(公告)日	2019-12-10
申请号	CN201910865508.0	申请日	2019-09-12
[标]发明人	董丽静		
发明人	董丽静		
IPC分类号	G01N33/535 G01N33/577		
CPC分类号	G01N33/535 G01N33/577		
代理人(译)	姚泽鑫		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明涉及医疗器械的技术领域，尤其是涉及一种化学发光微流控芯片。该芯片包括芯片主体，设置于上述芯片主体上并依序连通的样本进入通道、样本过滤区，以及用于进行免疫反应和测光的复合区，上述复合区内包被有酶标抗体；上述化学发光微流控芯片还包括设置于上述芯片主体上的用于存储清洗液、发光底物和酶标抗体的试剂存储区，以及用于驱动样本在上述复合区内循环流动的循环挤压区，上述循环挤压区首尾两端分别与上述复合区的首尾两端连通，上述试剂存储区与上述复合区的首端连通。在进行检测时，利用循环挤压区驱动样本在复合区内循环流动，从而使得复合区内的各反应物之间接触充分并反应完全，进而提高了芯片分析结果的准确性。

