(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109453827 A
(43)申请公布日 2019.03.12

(21)申请号 201811557223.2

(22)申请日 2018.12.19

(71)申请人 清华大学天津高端装备研究院
地址 300000 天津市东丽区东丽湖渡假区
申请人 清华大学

(72)发明人 李勇 钟昊 黄伟峰 徐涛
王志强 佟浩

(74)专利代理机构 北京超凡志成知识产权代理事务所(普通合伙) 11371
代理人 王术兰

(51)Int.Cl.
B01L 3/00(2006.01)
G01N 33/533(2006.01)
G01N 21/64(2006.01)

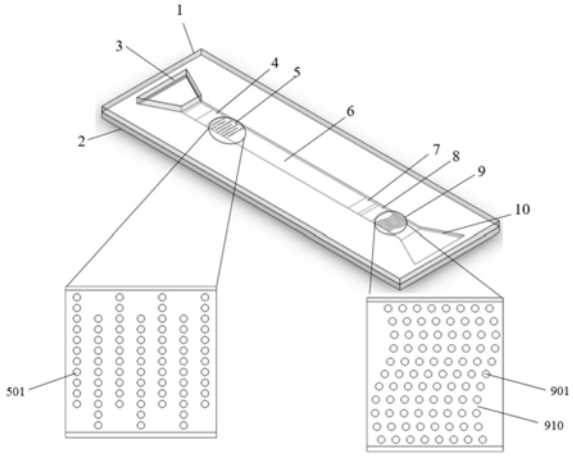
权利要求书1页 说明书11页 附图4页

(54)发明名称

基于亲液和/或疏液的微阵列实现流量控制的微流控芯片

(57)摘要

本发明提供了一种基于亲液和/或疏液的微阵列实现流量控制的微流控芯片,涉及即时检测产品技术领域。该微流控芯片使用流量控制器控制微流道内液体的流速,流量控制器包括由若干阵列单元排布而成的微阵列;阵列单元为设置于微流道表面的具有形状的疏液层或亲液层;其中,若流量控制器为减速流量控制器则包括由若干疏液阵列单元排布而成的微阵列,疏液阵列单元的接触角大于微流道;若流量控制器为加速流量控制器则包括由若干亲液阵列单元排布而成的微阵列,亲液阵列单元的接触角小于微流道。该微流控芯片采用阵列单元排列而成的微阵列来控制微流道内液体的流动速度,具有成本低廉、制备简单、无需外部驱动等优势。



CN 109453827 A

1.一种基于亲液和/或疏液的微阵列实现流量控制的微流控芯片，所述微流控芯片的微流道与待测样品中的液体的接触角为θ_0，且$\theta_0<90°$；所述微流道上设置有至少一个流量控制器；

所述流量控制器包括由若干阵列单元排布而成的微阵列；所述阵列单元为设置于微流道表面的具有形状的疏液层或亲液层；

其中，若流量控制器为减速流量控制器，所述减速流量控制器包括由若干疏液阵列单元排布而成的微阵列，所述疏液阵列单元为相对于待测样品中液体的接触角$\theta_s>\theta_0$的阵列单元；

若流量控制器为加速流量控制器，所述加速流量控制器包括由若干亲液阵列单元排布而成的微阵列，所述亲液阵列单元为相对于待测样品中液体的接触角$\theta_q<\theta_0$的阵列单元。

2.根据权利要求1所述的微流控芯片，其特征在于，所述微阵列按照如下方式排布：所述阵列单元构成若干个互相平行的行；

优选地，所述阵列单元平行于液体流动方向构成的列也相互平行；

优选地，所述微阵列中的各行交错排布。

3.根据权利要求1所述的微流控芯片，其特征在于，所述微阵列按照如下方式排布：阵列单元按照S形排布成横跨微流道横截面的S形子阵列；若干所述S形子阵列按照垂直于液体流动方向平行分布成微阵列；

优选地，所述阵列单元平行于液体流动方向构成的列也相互平行；

优选地，若干所述S形子阵列交错排布。

4.根据权利要求1所述的微流控芯片，其特征在于，所述微阵列按照如下方式排布：若干所述阵列单元排列成子阵列，所述子阵列按照行列式排布；所述子阵列优选包括U形子阵列。

5.根据权利要求1所述的微流控芯片，其特征在于，所述微阵列按照如下方式排布：相邻行的阵列单元的连线，都不平行于液体流动方向。

6.根据权利要求1所述的微流控芯片，其特征在于，所述疏液层和所述亲液层的形状分别独立的包括矩形、圆形、菱形或三角形；

优选地，所述微阵列中各阵列单元的形状和面积均相同；

优选地，所述阵列单元的尺度为50～500μm。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的微流控芯片，其特征在于，所述微流控芯片还包括反应模块，待检测样品先流经至少一个减速流量控制器再流经反应模块，然后流经至少一个加速流量控制器。

8.根据权利要求1-6中任一项所述的微流控芯片，其特征在于，所述微流控芯片用于POCT免疫检测；所述微流控芯片从液体流动方向依次设置有加样口、微流道和废液仓；

待测样品从微流道上依次流经荧光模块、所述减速流量控制器、反应模块、质控模块和所述加速流量控制器。

9.根据权利要求1-6中任一项所述的微流控芯片，其特征在于，所述微流道经亲液处理以使微流道的接触角$\theta_0<90°$；所述微流道主要由如下材料制成：苯乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚碳酸树酯、丙烯腈—丁二烯—苯乙烯共聚合物、聚甲基丙烯酸酯、聚二甲基硅氧烷、硅、石英或玻璃。

基于亲液和/或疏液的微阵列实现流量控制的微流控芯片

技术领域

[0001] 本发明涉及即时检测产品领域，尤其是涉及一种基于亲液和/或疏液的微阵列实现流量控制的微流控芯片。

背景技术

[0002] 微流控芯片又称芯片实验室，是指在一块几平方厘米的芯片集中化学、生物领域中涉及的生物、化学的样品制备、反应、分离、检测以及细胞培养、分选、裂解等基本操作单元的微流控装置。微流控芯片采用微机电加工技术在芯片上构建微流道系统，将生化分析过程转载到由彼此联系的路径和液相小室组成的几平方厘米芯片上，加载生物样品和反应液后，采用机械或非机械驱动等方法驱动芯片中液体流入，于芯片上进行一种或连续多种的反应。随着微流控芯片研究的不断深入和商品化要求，对商品化微流控芯片新产品研发阶段所需的小批量、多品种、低成本、一次性芯片的需求日益迫切。

[0003] 微流控芯片中的液体流入特征尺度一般在0.1μm～1mm，在此微米尺度空间内流动的液体称为微流体。微流控芯片是一种集成系统，由液体的驱动、传输、检测等单元组成，流动具有网络化特征；其次，流动介质的形态多样，有连续流动、离散的液滴、离子流动等。因此，对微尺度下的液体样品进行驱动和控制成为了微流控芯片设计过程中的关键因素。以POCT免疫检测芯片为例，其通过不同功能区的构建，实现一系列免疫分析过程，在此过程中，血液作为被检测对象在此微流控芯片中经历了抗体标记、混合、孵育等步骤，各个步骤需要对血液的流动速度进行精准控制，以保证最后检测结果的准确性。例如：在经过包被区后需要对血液进行减速控制，以保证血液中的被检测抗原与包被区的抗体充分结合；在血液流到废液仓时，需对血液进行加速控制，以保证血液不会驻留在废液仓入口从而影响检测。因此如何控制微流道内的液体流速，从而实现微流体的标记、混合成为了微流控芯片设计过程中的关键。

[0004] 目前有多种方法对微流控芯片中的微流体进行驱动和控制，采用压力流驱动的方法具有实现简单、容易实现、成本低等优点，但外接的外部驱动泵使得其不易小型化，且存在泵与芯片的接口问题，限制了其在小批量、多品种、一次性芯片上的应用。采用电渗流对微流体进行驱动和控制虽然可以实现流速的定量控制，但对芯片本身基材的理化性质和液体要求严格，要求流道表面必须形成双电层才可实现电渗流驱动；此外，电渗流驱动所需的外部电流源会带来功耗及焦耳热的问题，影响流道中试剂样品的活性。离心式力驱动是利用芯片在微电机带动下做圆周运动时所产生的离心力作为液流的驱动力，通过改变芯片旋转速度和设计不同的通道构型调节和控制液体的流速。而对芯片上液体的限流和切换控制则需要配合微阀的使用才能完成。离心力驱动的微流控芯片具有制备成本低、高通量、集成度高等优势，但需要借助外部的电机实现离心力的驱动，对检测设备的要求比较高，且需要引入毛细微阀实现对液体流入的限流和切换，在芯片的制备上则提出了更高的要求。

[0005] 采用表面张力驱动和控制微流道内液体的方法无需在芯片中集成电极和外部电路，具有成本低的优点。现有的采用表面张力驱动控制微流道内液体主要采用在微流道内

构建具有各异形状的凸起的结构单元来约束微流道内液体的流动路径，以增加微流道中液体流动的路径起到减缓液体流动速度的作用。例如现有技术中采用梳齿式以及迷宫式的矩形凸台，或凸起的矩形或者圆点构成微流体器件中的延时流动调节器，用凸起台阶状的流道约束流动，用增加流道长度的方式来增加流阻，实现减缓流动速度的目的。但是由于微流控芯片尺寸较小，在微流道中增设具有特定形状的结构单元在工艺较为困难，且会提高制作成本。因此，一种改进的对微流体进行驱动和控制流速的微流控芯片是有必要的。

[0006] 有鉴于此，特提出本发明。

发明内容

[0007] 本发明的第一目的在于提供一种基于亲液和/或疏液的微阵列实现流量控制的微流控芯片，缓解了现有技术中存在缺乏一种无需外部驱动的，并且能够有效控制芯片中液体流速的微流控芯片的问题。

[0008] 为解决上述技术问题，本发明特采用如下技术方案：

[0009] 一种基于亲液和/或疏液的微阵列实现流量控制的微流控芯片，所述微流控芯片的微流道与待测样品中的液体的接触角为θ_0，且$\theta_0<90°$；所述微流道上设置有至少一个流量控制器；

[0010] 所述流量控制器包括由若干阵列单元排布而成的微阵列；所述阵列单元为设置于微流道表面的具有形状的疏液层或亲液层；

[0011] 其中，若流量控制器为减速流量控制器，所述减速流量控制器包括由若干疏液阵列单元排布而成的微阵列，所述疏液阵列单元为相对于待测样品中液体的接触角$\theta_s>\theta_0$的阵列单元；

[0012] 若流量控制器为加速流量控制器，所述加速流量控制器包括由若干亲液阵列单元排布而成的微阵列，所述亲液阵列单元为相对于待测样品中液体的接触角$\theta_q<\theta_0$的阵列单元。

[0013] 优选地，所述微阵列按照如下方式排布：所述阵列单元构成若干个互相平行的行；

[0014] 优选地，所述阵列单元平行于液体流动方向构成的列也相互平行；

[0015] 优选地，所述微阵列中的各行交错排布。

[0016] 优选地，所述微阵列按照如下方式排布：阵列单元按照S形排布成横跨微流道横截面的S形子阵列；若干所述S形子阵列按照垂直于液体流动方向平行分布成微阵列；

[0017] 优选地，所述阵列单元平行于液体流动方向构成的列也相互平行；

[0018] 优选地，若干所述S形子阵列交错排布。

[0019] 优选地，所述微阵列按照如下方式排布：若干所述阵列单元排列成子阵列，所述子阵列按照行列式排布；所述子阵列优选包括U形子阵列。

[0020] 优选地，所述微阵列按照如下方式排布：相邻行的阵列单元的连线，都不平行于液体流动方向。

[0021] 优选地，所述疏液层和所述亲液层的形状分别独立的包括矩形、圆形、菱形或三角形；

[0022] 优选地，所述微阵列中各阵列单元的形状和面积均相同；

[0023] 优选地，所述阵列单元的尺度为50～500μm。

[0024] 优选地，所述微流控芯片还包括反应模块，待检测样品先流经至少一个减速流量控制器再流经反应模块，然后流经至少一个加速流量控制器。

[0025] 优选地，所述微流控芯片用于POCT免疫检测；所述微流控芯片从液体流动方向依次设置有加样口、微流道和废液仓；

[0026] 待测样品从微流道上依次流经荧光模块、所述减速流量控制器、反应模块、质控模块和所述加速流量控制器。

[0027] 优选地，所述微流道经亲液处理以使微流道的接触角$\theta_0<90°$；所述微流道主要由如下材料制成：苯乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚碳酸树酯、丙烯腈—丁二烯—苯乙烯共聚合物、聚甲基丙烯酸酯、聚二甲基硅氧烷、硅、石英或玻璃。

[0028] 与现有技术相比，本发明具有如下有益效果：

[0029] 本发明提供的基于亲液和/或疏液的微阵列实现流量控制的微流控芯片通过表面张力驱动微流道内的液体流入，在微流道内设置由阵列单元排列而成的微阵列，使待测物质中的液体在流经微阵列时由于液体与阵列单元的接触角的改变产生减速或者加速的效果。本发明采用表面张力(毛细力)驱动的方式，利用阵列单元排列而成的微阵列来控制微流道内液体的流动速度，具有成本低廉、制备简单、无需外部驱动等优势，是低成本、一次性芯片中的流动控制方案的较好选择。表面张力驱动和控制微流道中微流体的流动方法相比其他方法具有易于实现自动控制，无需外力作用等优点，是研发阶段低成本所需的小批量、多品种、低成本、一次性芯片的快速原型制造的较好解决方案。

附图说明

[0030] 为了更清楚地说明本发明具体实施方式或现有技术中的技术方案，下面将对具体实施方式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，下面描述中的附图是本发明的一些实施方式，对于本领域普通技术人员来讲，在不付出创造性劳动的前提下，还可以根据这些附图获得其他的附图。

[0031] 图1为毛细管作用示意图；

[0032] 图2为本发明实施例1提供的微流控芯片；

[0033] 图3为本发明实施例1提供的微流控芯片中的减速流量控制器内的微阵列的排布方式；

[0034] 图4为本发明实施例1提供的微流控芯片中的加速流量控制器内的微阵列的排布方式；

[0035] 图5为本发明实施例2提供的微流控芯片中的流量控制器内的微阵列的排布方式；

[0036] 图6为本发明实施例3提供的微流控芯片中的流量控制器内的微阵列的排布方式；

[0037] 图7为本发明实施例4提供的微流控芯片中的流量控制器内的微阵列的排布方式；

[0038] 图8为本发明实施例5提供的微流控芯片中的流量控制器内的微阵列的排布方式。

具体实施方式

[0039] 下面将结合附图对本发明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。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。

实施例中未注明具体条件者，按照常规条件或制造商建议的条件进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市售购买获得的常规产品。

[0040] 在本发明的描述中，需要说明的是，如出现术语“中心”、“上”、“下”、“左”、“右”、“竖直”、“水平”、“内”、“外”等，其所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。此外，如出现术语“第一”、“第二”、“第三”仅用于描述目的，而不能理解为指示或暗示相对重要性。

[0041] 在本发明的描述中，需要说明的是，除非另有明确的规定和限定，如出现术语“安装”、“相连”、“连接”应做广义理解，例如，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；可以是直接相连，也可以通过中间媒介间接相连，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，可以具体情况理解上述术语在本发明中的具体含义。

[0042] 本发明提供了一种基于亲液和/或疏液的微阵列实现流量控制的微流控芯片，所述微流控芯片的微流道与待测样品中的液体的接触角为θ_0，且$\theta_0<90°$；所述微流道上设置有至少一个流量控制器；所述流量控制器包括由若干阵列单元排布而成的微阵列；所述阵列单元为设置于微流道表面的具有形状的疏液层或亲液层；

[0043] 其中，若流量控制器为减速流量控制器，所述减速流量控制器包括由若干疏液阵列单元排布而成的微阵列，所述疏液阵列单元为相对于待测样品中液体的接触角$\theta_s>\theta_0$的阵列单元；

[0044] 若流量控制器为加速流量控制器，所述加速流量控制器包括由若干亲液阵列单元排布而成的微阵列，所述亲液阵列单元为相对于待测样品中液体的接触角$\theta_q<\theta_0$的阵列单元。

[0045] 毛细现象是指浸润液体在细管里升高的现象(毛细亲液)和不浸润液体在细管里降低的现象(毛细疏液)，能够产生明显毛细现象的管就叫做毛细管。毛细管中表面张力符合杨氏方程：$\Delta p=\frac{2\gamma\cos\theta_Y}{R}$；表面张力驱动毛细管内液体流入的示意图如图1所示，其中θ_Y表示接触角，接触角是指在气、液、固三相交点处所作的气-液界面的切线，此切线在液体一方的与固-液交界线之间的夹角θ_Y，是润湿程度的量度；接触角θ_Y小于90°，毛细管表面相对于毛细管内的液体是浸润的，接触角θ_Y大于90°，毛细管表面相对于毛细管内的液体是不浸润的。当液体与浸润表面接触，在液体表面张力的作用下，接触液面呈现凹液面；当液体与不浸润表面接触，在液体表面张力的作用下，接触液面呈现凸液面；液体与固体接触处液面发生弯曲，其弯曲部分就称为弯月面。毛细力的产生是在三相界面上内湾液面引起液面弯曲产生的毛细力的方向，作用方向始终指向弯月面的凹面，毛细力的大小与弯月面的曲率成正比。本发明提供的微流控芯片中的微流道起到毛细管的作用，所述微流控芯片的微流道与待测样品中的液相的接触角为θ_0，所述$\theta_0<90°$，在微流道中液体因亲液作用弯月面呈凹液面，液体在表面张力的驱动下流动。

[0046] 本发明提供的微流控芯片的微流道中还设置有至少一个流量控制器，流量控制器包括由若干阵列单元排布而成的微阵列，所述阵列单元为设置于微流道表面的具有预设形状的疏液层或亲液层，其中疏液或亲液是指阵列单元相较于微流道对待测样品中的液相物

质的浸润性而言，具体的如下：

[0047] 若流量控制器用于减速，所述阵列单元为疏液阵列单元，所述疏液阵列单元为接触角$\theta_s>\theta_0$的阵列单元，若干疏液阵列单元排列成用于减速的微阵列，以减缓微流道中液体的流速。

[0048] 疏液阵列单元的接触角满足$\theta_s>\theta_0$，液体样品相对于疏液阵列单元的表面浸润性要差于其对于微流道基体壁面的表面浸润性，根据杨氏方程：$\Delta p=\frac{2\gamma\cos\theta_Y}{R}$可以看出，液体流入减速的微阵列后由于接触角的增大导致表面张力减小，从而表面张力对液体的驱动作用减弱，使液体流速降低。

[0049] 同时，液体在流经减速的微阵列时会优先接触角较小的路径进行流动，因此当减速的微阵列中分布有疏液阵列单元时，液体总是趋向于避开微阵列中的疏液阵列单元，从而增加了液体在减速的微阵列中流动的路径的总长度，进一步的增加了流动的时间。因此，由若干疏液阵列单元排列成用于减速的微阵列可以减缓此区域液体的流速、增加液体在此区域的流动时间，所述的减缓流速作用是相对于微流道的基底而言。

[0050] 若流量控制器用于加速，所述阵列单元为亲液阵列单元，所述亲液阵列单元为接触角$\theta_q<\theta_0$的阵列单元，若干亲液阵列单元排列成用于加速的微阵列，以增加微流道中液体的流速。

[0051] 亲液阵列单元的接触角满足$\theta_q<\theta_0$，液体样品相对于亲液阵列单元的表面浸润性要优于其对于微流道基体壁面的表面浸润性，根据杨氏方程：$\Delta p=\frac{2\gamma\cos\theta_Y}{R}$可以看出，液体流入加速的微阵列后由于接触角的减小导致表面张力增大，从而表面张力对液体的驱动作用增强，使液体流速增加。

[0052] 同时，液体在流经加速的微阵列时会优先选择接触角较小的路径进行流动，因此当加速的微阵列中分布有亲液阵列单元时，液体总是趋向于靠近亲液阵列单元从而直接穿过微阵，亲液的微阵列几乎不增加液体流过的路径的长度。因此，由若干亲液单元排列成用于加速的微阵列可以增加此区域液体的流速，减少液体在此区域的流动时间，所述的加速流速作用是相对于微流道的基底而言。

[0053] 由阵列单元排布而成的微阵列对液体流速的变速作用仅在毛细流动的弯月面通过此区域时有效，在毛细流动的弯月面流过微阵列后，其变速作用则消失，对后续流道内的毛细流动的速度无影响。并且流量控制器不仅具有流速调节作用，也可以实现微流道内液体与固相介质的混合，且混合过程中各介质在微阵列中不会形成沉积与滞留。

[0054] 综上，本发明提供的基于亲液和/或疏液的微阵列实现流量控制的微流控芯片通过表面张力驱动微流道内的液体流入，在微流道内设置由阵列单元排列而成的微阵列，使待测物质中的液体在流经微阵列时由于液体与阵列单元的接触角的改变产生减速或者加速的效果。本发明采用表面张力(毛细力)驱动的方式，利用阵列单元排列而成的微阵列来控制微流道内液体的流动速度，具有成本低廉、制备简单、无需外部驱动等优势，是低成本、一次性芯片中的流动控制方案的较好选择。表面张力驱动和控制微流道中微流体的流动方法相比其他方法具有易于实现自动控制，无需外力作用等优点，是研发阶段低成本所需的小批量、多品种、低成本、一次性芯片的快速原型制造的较好解决方案。

[0055] 需要说明的是，本发明所述的微流道与待测样品中的液体的接触角$\theta_0<90°$，可以

通过直接使用亲液材质制备微流道，使其对待测样品具有浸润性；也可以通过在制备微流道的材料上进行亲液处理，使其具有浸润性，本发明不限制亲液处理的方法，本领域可接受的材料表面改性方法均可用于微流道表面的亲液处理，例如可以为但不限于为等离子体处理、紫外线照射、化学蒸气沉积、亲液材料涂层或表面功能化接枝。在一些可选的实施方式中，微流道可使用如下材料制成：苯乙烯、聚乙烯、聚丙烯、聚碳酸树酯、丙烯腈—丁二烯—苯乙烯共聚合物、聚甲基丙烯酸酯、聚二甲基硅氧烷、硅、石英或玻璃。

[0056] 本发明所述的阵列单元为分布于微流道表面的疏液层或亲液层，所述疏液层或所述亲液层在微流道表面分别独立的具有一定的形状。需要说明的是，本发明不限制疏液层或亲液层的制备方法，例如可以为但不限于为刻蚀法、沉积法、模板法、相分离法、喷射印刷法或纳米颗粒法等，可以理解的是，只要能够在微流道表面制备出具有预设形状的疏液层或亲液层以作为阵列单元即可。优选通过极微量喷射点样机将疏液物质或亲液物质喷射在微流道表面，固化后形成阵列单元；其中疏液物质例如可以为但不限于为脂肪酸、脂肪酸钠、明胶、酪蛋白或油墨等疏液物质；亲液物质例如可以为但不限于为蛋白或水凝胶等；需要说明的是，本发明也不限制构成阵列单元的材料，只要符合疏液阵列单元相对于待测样品中液体的接触角$\theta_s > \theta_0$，亲液阵列单元相对于待测样品中液体的接触角$\theta_q < \theta_0$即可。本发明通过在微流道上制备出具有疏液或亲液的具有一定形状的疏液层或亲液层作为阵列单元以控制流速，相较于在微流道内构建具有各异形状的凸起的结构单元来约束微流道内液体的流动路径的微流控芯片制备方法更简单，只需根据一般的固相修饰方法在微流道上构建出按照微阵列分布的疏液阵列单元或亲液阵列单元即可。

[0057] 本发明提供的基于亲液和/或疏液的微阵列实现流量控制的微流控芯片还可以通过改变微阵列中的阵列单元的排布方式，阵列单元的形状，微阵列中阵列单元的分布密度来约束微流道内流体的流动路径，从而实现液体样品的流动控制，以控制液体样品通过流道的时间；不同的阵列单元的排布方式对微流道中液体流动速度的改变不同。通过减缓液体样品的流动速度、增加流动时间可促进液体样品中的被检测物质充分的完成生化反应；增加液体的流动速度可以防止液体样品在检测区滞留，从而提高微流控芯片的灵敏度和准确性。在一些可选的实施方式中，若干阵列单元按照例如可以为但不限于为行列式排布、周向排布或离散排布以分布成微阵列。

[0058] 在一些可选的实施方式中，所述微阵列按照如下方式排布：所述阵列单元构成若干个互相平行的行，所述行垂直于液体流动方向。并且在一些优选的实施方式中，该排列方式中的阵列单元还构成若干个互相平行的列，即按照行列式排布；在另一些优选的实施方式中，微阵列中的各行交错排布，其中交错排布是指，相邻行位于同一侧的最末端的阵列单元的中心线连线不能构成垂直于行的直线；间隔行位于同一侧的最末端的阵列单元的中心线连线构成垂直于行的直线。

[0059] 在一些可选的实施方式中，所述微阵列按照如下方式排布：阵列单元按照S形排布成横跨微流道横截面的S形子阵列，若干所述S形子阵列按照垂直于液体流动方向平行分布成微阵列。在一些优选地实施方式中，该阵列单元平行于液体流动方向构成的列也相互平行；在另一些优选的实施方式中，若干所述S形子阵列交错排布，其中交错排布是指，相邻S形子阵列位于同一侧的最末端的阵列单元的中心线连线不平行于液体流动方向；间隔S形子阵列位于同一侧的最末端的阵列单元的中心线连线平行于液体流动方向。

[0060] 在一些可选的实施方式中，所述微阵列按照如下方式排布：若干所述阵列单元排列成子阵列，所述子阵列按照行列式排布；所述子阵列优选由若干所述阵列单元排列成U形子阵列，所述U形子阵列按照行列式排布成为微阵列。可选的，所述U形子阵列的底部设置在远离微流道进液的位置，也可以设置在远离微流道出液的位置，还可以随机分布。

[0061] 在一些可选的实施方式中，所述微阵列按照如下方式排布：阵列单元离散的分布于微流道表面，所述离散分布指的是相邻行的阵列单元的连线，都不平行于液体流动方向。优选按照如下方式离散排布：阵列单元构成若干个互相平行的行，位于相邻两行的任意两个阵列单元的中心线的连线都不与液体流动方向平行。

[0062] 需要说明的是，上述中“液体流动的方向”指的是液体在微流道内中不流经流量控制器时，液体流动的方向。

[0063] 一些可选的实施方式中，所述作为阵列单元的疏液层或亲液层的形状分别独立的例如可以为但不限于为圆形、规则多边形以及不规则多边形的至少一种；在一些优选的实施方式中，所述形状包括矩形、圆形、菱形或三角形，其中组成微阵列的阵列单元优选形状和面积均相同的阵列单元构成，进一步优选地，各阵列单元的尺度为50～500μm，例如可以为但不限于为50μm、100μm、150μm、200μm、250μm、300μm、350μm、400μm、450μm或500μm。

[0064] 需要说明的是，本发明提供的微流控芯片至少设置一个流量控制器，所述流量控制器可以为减速流量控制器也可以为加速流量控制器。可选的，微流控芯片的微流道中可以通过设置一个或者多个减速流量控制器以用于减缓待测样品中液体的流动，例如可以用于使待测样品在微流道的反应区域内反应更加充分；可选的，微流控芯片的微流道中可以通过设置一个或者多个加速流量控制器以用于增加待测样品中液体的流动，例如以使待测样品快速排出微流道或者某一功能区域。可选的，也可以在微流道中间隔设置加速流量控制器或减速流量控制器，以适应特定反应环境的需要。

[0065] 在一些优选的实施方式中，所述微流控芯片还包括反应模块，待检测样品先流经至少一个减速流量控制器再流经反应模块，然后流经至少一个加速流量控制器。待测样品进入微流道内，先经至少一个减速流量控制器减缓流速，以增加样品在反应模块中的滞留时间，从而使反应更加充分；待反应完毕后，待测样品流经至少一个加速流量控制器，可以避免待测样品滞留在微流道内。

[0066] 下面结合优选实施例进一步说明本发明的有益效果：

[0067] 实施例1

[0068] 本实施例提供的微流控芯片为POCT免疫检测芯片，POCT(Point-of-care testing)又名现场检测或者即时检测，POCT定义为在接近病人治疗处，由未接受临床实验室科学训练的临床人员或者病人自己(自我检测)进行的临床检验。POCT是基于传统实验室医学，在传统、核心或中心试验室以外进行的一切快速检验和临床应用。

[0069] 该POCT免疫检测芯片依次设置有加样口3、微流道6和废液仓10；微流道6上从靠近加样模块的位置依次设置荧光模块4、减速流量控制器5、反应模块7、质控模块8和加速流量控制器9；减速流量控制器5由疏液阵列单元501排列成微阵列；加速流量控制器9由亲液阵列单元901排列成微阵列。POCT免疫检测芯片由芯片上板1和芯片下板2键合而成。芯片上板1和芯片下板2的材质为聚苯乙烯(PS)，经注塑工艺制得。微流道6的上壁面由芯片上板1构成，微流道6的侧壁面和下壁面均由芯片下板2构成。形成的微流道6高度为100μm，宽度4mm，

长80mm。

[0070] 芯片上板1和芯片下板2分别用乙醇和去离子水超声洗净芯片后，Plasma活化表面，氧气等离子处理(工艺参数为150w，100pa，100s)，然后APTES溶液浸泡30min接枝氨基，APTES:乙醇＝1:40(体积比)，洗净，80度烘干30min，可得到表面接触角为75°的亲液微流道6。血液样品在芯片上板1和芯片下板2的表面的接触角均为75°。

[0071] 减速流量控制器5位于荧光模块4之后，用于血液样品的减速和混合控制。通过极微量喷射点样机将0.5％脂肪酸钠与70％的乙醇混合溶液喷射到微流道6表面，固化后形成疏液阵列单元501，疏液阵列单元501与血液样品的接触角为120°～150°，每个疏液阵列单元501为直径200μm的圆形疏液层，厚度相对于微流道6的高度可以忽略不计。

[0072] 减速流量控制器5的微阵列由疏液阵列单元501按照如图2所示方法排布，微阵列由77个疏液阵列单元501构成的7个相互平行的行组成，各行之间交错排布。每行分布11个疏液阵列单元501，同一行中相邻的两个疏液阵列单元501中心的距离为350μm；相邻两行中相邻的两个疏液阵列单元501中心的距离为700μm。通过疏液阵列单元501构建成一条S形的流动空间，如图3所示，从而达到约束液体的流动路径，增大毛细流动的弯月面的流动阻力的作用。

[0073] 血液样品在流经减速流量控制器5时，会由于微阵列突然增大的接触角形成流阻，从而阻碍流动。在样品流过减速流量控制器5之后，由于流道内填满样品，故不会继续对流动造成阻碍效果，不会影响后续流道中的流动速度。减速流量控制器5还会对流经此处的血液样品中的抗原和抗体起到混合的作用。且被检测物质在通过此区域时不会产生滞留与沉积。减速流量控制器5可将样品的流动速度减缓80％(7.83mm/s→1.56mm/s)。

[0074] 用于增速的加速流量控制器9位于废液仓10之前，用于血液样品的加速控制，以保证样品不在废液仓10之前堆积停止。通过极微量喷射点样机将1％的糖蛋白溶液喷射到微流道6的表面，固化后形成亲液阵列单元901，亲液阵列单元901与血液样品的接触角为15°～60°，每个亲液阵列单元901为直径200μm的圆形亲液层，厚度相对于微流道6的高度可以忽略不计。

[0075] 加速流量控制器9的微阵列由亲液阵列单元901按照如下方法排布，如图4所示。亲液阵列单元901按照S形排布成横跨微流道6横截面的S形子阵列910，每个S形子阵列910由11个亲液阵列单元901排列而成，微阵列共包含8个S形子阵列910；同一S形子阵列910中，相邻的两个亲液阵列单元901中心的距离为300μm；相邻S形子阵列910中两个中心距离最近的亲液阵列单元901的中心距离为500μm；若干所述S形子阵列910按照垂直于液体流动方向平行分布成微阵列，并且亲液阵列单元901平行于液体流动方向构成的列也相互平行。

[0076] 血液样品在流经加速流量控制器9时，由于均匀排布的亲液阵列单元901的存在，样品会优先进入微阵列进行流动，又因此处的接触角减小，导致微阵列处的血液样品流动过程中的驱动力(表面张力、毛细力)增大，从而微流道6内血液样品的流动速度增大。此处S形排布的亲液阵列单元901避免了血液样品在流道中的停留和聚集，保证了后续液体的流动速度，加速流量控制器9可将样品的流动速度增加217％(2.43mm/s→7.70mm/s)。

[0077] 其中，荧光模块4包被有标识物包被的抗体，质控模块8包被有抗荧光模块4包被的抗体的抗体；采集到的血液样品从进样口3流经荧光模块4，血液样品所带抗原被带有标识物的抗体标记，经反应以及混合后流入减速流量控制器5。血液样品在流经减速流量控制器

5时，会由于微阵列突然增大的接触角形成流阻，从而阻碍流动；同时促进流经此处的血液样品中的抗原和抗体混合，减速流量控制器5可将样品的流动速度减缓80％。经过减速的血液样品可以在反应模块7充分的混合，然后流经质控模块8检测该次检验是否有效。在血液样品流到废液仓10前，血液样品先流经加速流量控制器9对血液样品进行加速控制，以保证血液不会驻留在废液仓入口从而影响检测。

[0078] 本实施例提供的微流控芯片以微流道6对待测液体的表面张力驱动，以微流道6中设置的疏液和亲液的微阵列改变微流道6内待测样品的速度，通过减缓液体的流动速度或增加流动时间可保证样品可以与微流控芯片中的反应试剂充分混合、孵育以及反应，通过增加液体的流动速度可以防止样品在反应模块7滞留，从而提高POCT检测的灵敏度和准确性。并且上述微流控芯片无需提供外源驱动设备，体积小，成本低，能够满足POCT的需求。

[0079] 实施例2

[0080] 本实施例提供的微流控芯片为POCT免疫检测芯片，与实施例1的区别在于，减速流量控制器5和加速流量控制器9中微阵列的排列方式不同，本实施方式中减速流量控制器5和加速流量控制器9中微阵列的排列方式相同，下面以减速流量控制器5中微阵列的排列方式为例说明：

[0081] 减速流量控制器5的微阵列由疏液阵列单元501按照如图5所示方法排布，共分布有84个疏液阵列单元501。疏液阵列单元501排布成U形子阵列520，每个U形子阵列520由7个疏液阵列单元501排列而成，其中由三个疏液阵列单元501排列成U形子阵列520底部并垂直于液体流动方向，相邻两个疏液阵列单元501的中心间的距离为300μm；各两个疏液阵列单元501排列成U形子阵列520的两个侧壁，并平行于液体流动方向，相邻两个疏液阵列单元501的中心间的距离为300μm。U形子阵列520的底部相较于U形子阵列520的顶部远离加样口3。

[0082] 减速流量控制器5的微阵列按照行列式分布有12个U形子阵列520，在垂直于样品的流动方向上，每行设置有3行均匀分布的U形子阵列520，每个相邻U形子阵列520的距离为500μm；在平行于样品流动方向上，设置有4列U形子阵列520，每列中相邻U形子阵列520的中心距离为800μm。

[0083] 液体样品在流经减速流量控制器5，由于疏液阵列单元排列成的微阵列的存在，液体样品在流经此处时会优先寻找接触角较小的路径进行流动，从而增大了毛细流的流动路径，减小微流道内液体流经此区域时的流动速度。本实施例减速流量控制器5将样品的流动速度减缓52％(7.83mm/s→3.75mm/s)。

[0084] 液体样品在流经加速流量控制器9时，由于均匀排布的亲液阵列单元901的存在，样品会优先进入微阵列进行流动，又因此处的接触角减小，导致微阵列处的液体样品流动过程中的驱动力(表面张力、毛细力)增大，从而微流道6内液体样品的流动速度增大。此处S形排布的亲液阵列单元901避免了液体样品在流道中的停留和聚集，保证了后续液体的流动速度，加速流量控制器9可将样品的流动速度增加68％(2.43mm/s→4.08mm/s)。

[0085] 实施例3

[0086] 本实施例提供的微流控芯片为POCT免疫检测芯片，与实施例2的区别在于，减速流量控制器5和加速流量控制器9中微阵列的排列方式不同，本实施方式中减速流量控制器5和加速流量控制器9中微阵列的排列方式相同，下面以减速流量控制器5中微阵列的排列方

式为例说明：减速流量控制器5中的U形子阵列520的底部相较于U形子阵列520的顶部远离废液仓10，如图6所示，该减速流量控制器5可将样品的流动速度减缓36％(7.83mm/s→5.01mm/s)。该加速流量控制器9可将样品的流动速度增加83％(2.43mm/s→4.45mm/s)。

[0087] 实施例4

[0088] 本实施例提供的微流控芯片为POCT免疫检测芯片，与实施例1的区别在于，减速流量控制器5和加速流量控制器9中微阵列的排列方式不同，本实施方式中减速流量控制器5和加速流量控制器9中微阵列的排列方式相同，下面以减速流量控制器5中微阵列的排列方式为例说明：

[0089] 减速流量控制器5的微阵列由疏液阵列单元501按照如图7所示方法排布，该排布方式为离散排布。该减速流量控制器5中的微阵列由82个疏液阵列单元501构成的11个相互平行的行组成，行垂直于液体流动方向，行间距为500μm，同一行中的相邻的疏液阵列单元501的中心间的距离为450μm；其中奇数行由7个疏液阵列单元501排列而成，偶数行由8个疏液阵列单元501排列而成；相邻两行的疏液阵列单元501之间均匀交错，即相邻行中任意两个距离最近的疏液阵列单元501的中心连线与液体流动方向不平行，间隔行中任意两个距离最近的疏液阵列单元501的中心连线与液体流动方向平行。

[0090] 液体样品在流经此离散排布的微阵列时会优先寻找接触角较小的路径进行流动，从而增大了毛细流的流动路径，从而减小微流道6内液体流经此区域时的流动速度。该减速流量控制器5可将样品的流动速度减缓68％(7.83mm/s→2.46mm/s)。

[0091] 本实施例微流道6中的加速流量控制器9中微阵列的排列方式同减速流量控制器5中的微阵列的排列方式。液体样品在流经此离散排布的微阵列时，液体样品在流经此处时会优先寻找接触角较小的路径进行流动，从而减小了毛细流的流动路径，从而减小微流道6内液体流经此区域时的流动速度。该加速流量控制器9可将样品的流动速度增加158％(2.43mm/s→6.27mm/s)。

[0092] 实施例5

[0093] 本实施例提供的微流控芯片为POCT免疫检测芯片，与实施例1的区别在于，减速流量控制器5和加速流量控制器9中微阵列的排列方式不同，本实施方式中减速流量控制器5和加速流量控制器9中微阵列的排列方式相同，下面以减速流量控制器5中微阵列的排列方式为例说明：

[0094] 减速流量控制器5的微阵列由疏液阵列单元501按照如下方法排布，如图8所示。疏液阵列单元501按照S形排布成横跨微流道6横截面的S形子阵列910，每个S形子阵列910由12个亲液阵列单元901排列而成，微阵列共包含6个S形子阵列910；同一S形子阵列中相邻的两个疏液阵列单元501的中心距离为300μm，相邻S形子阵列910交错排布，交错排布是指相邻S形子阵列910位于同一侧的最末端的阵列单元的中心线连线不平行于液体流动方向；间隔S形子阵列910位于同一侧的最末端的阵列单元的中心线连线平行于液体流动方向。

[0095] 通过间隔的S形子阵列910构建成一条S形的流动空间。液体样品在流经此S形交错排布的疏液阵列单元501排列成的微阵列时会优先流经接触角较小的区域，从而在S形子阵列910案构成的S形的流动空间内进行流动，增加了液体样品的流动长度，从而减小微流道内液体流经此区域时的流动速度。该减速流量控制器5可将样品的流动速度减缓减缓70％(7.83mm/s→2.31mm/s)。该加速流量控制器9可将样品的流动速度增加57％(2.43mm/s→

3.82mm/s)。

[0096] 最后应说明的是:以上各实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对其限制;尽管参照前述各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,或者对其中部分或者全部技术特征进行等同替换;而这些修改或者替换,并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的范围。

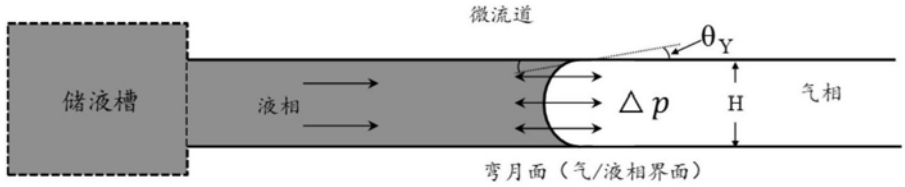


图1

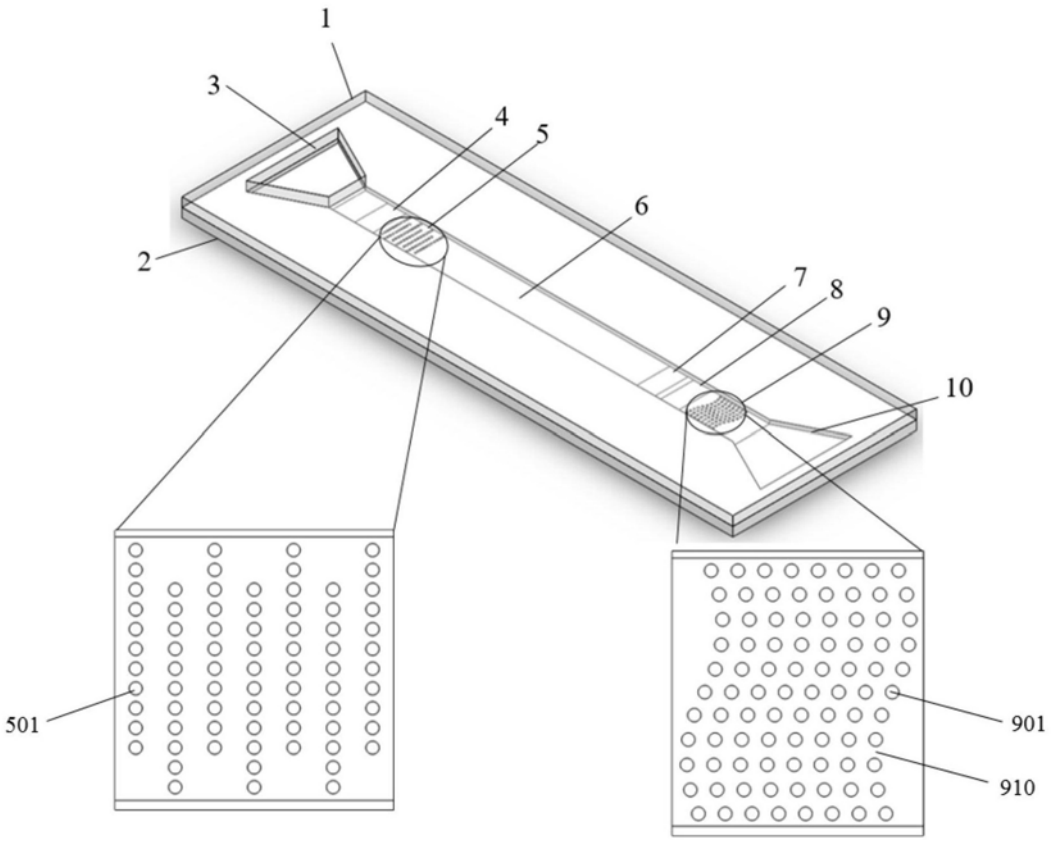


图2

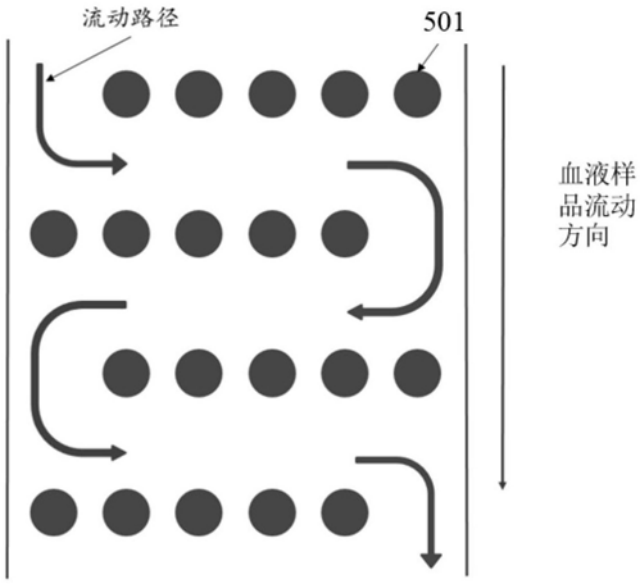


图3

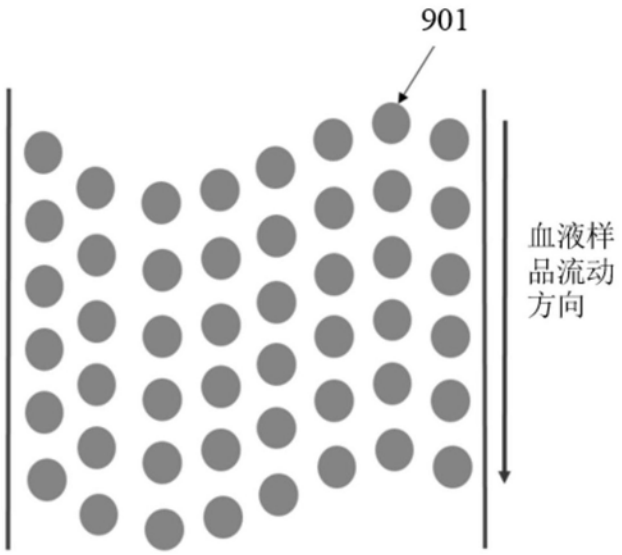


图4

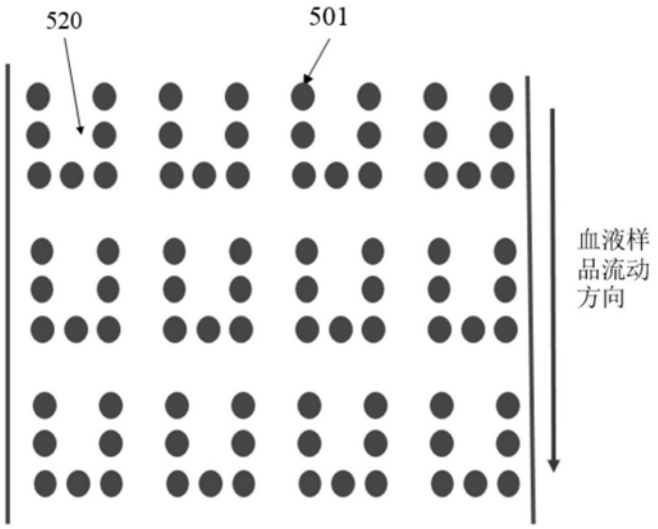


图5

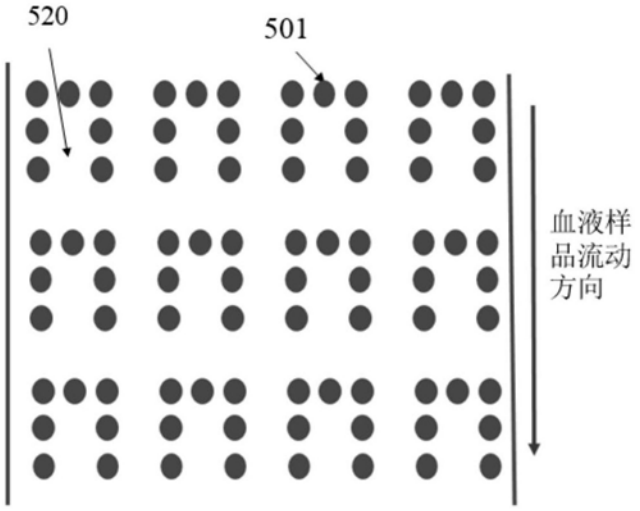


图6

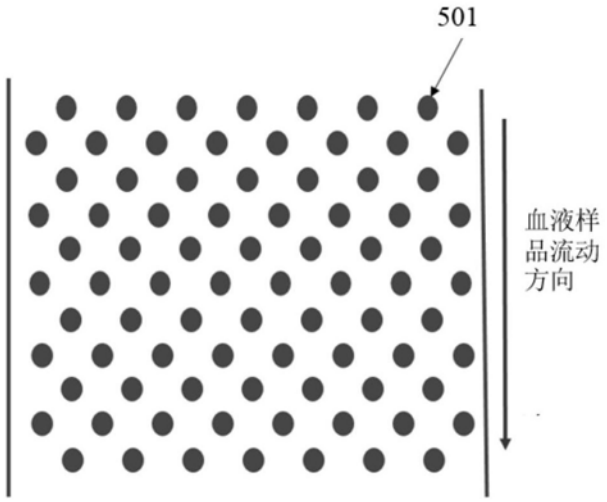


图7

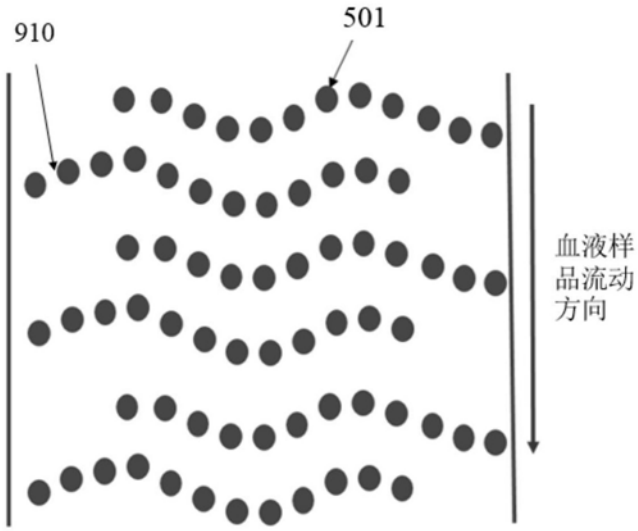
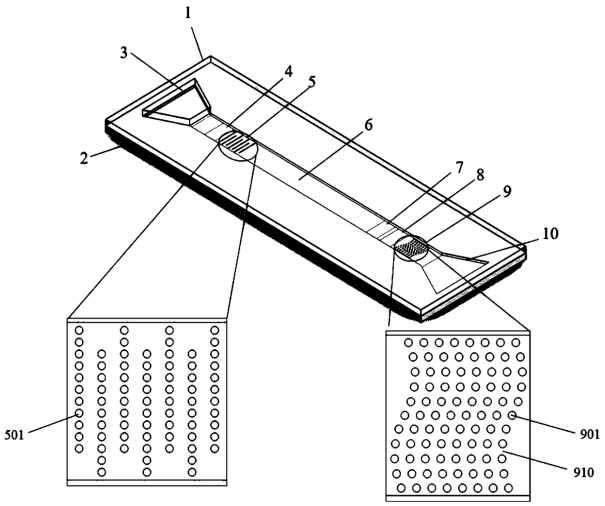


图8

专利名称(译)	基于亲液和/或疏液的微阵列实现流量控制的微流控芯片		
公开(公告)号	CN109453827A	公开(公告)日	2019-03-12
申请号	CN201811557223.2	申请日	2018-12-19
[标]申请(专利权)人(译)	清华大学天津高端装备研究院 清华大学		
申请(专利权)人(译)	清华大学天津高端装备研究院 清华大学		
当前申请(专利权)人(译)	清华大学天津高端装备研究院 清华大学		
[标]发明人	李勇 钟昊 黄伟峰 徐涛 王志强 佟浩		
发明人	李勇 钟昊 黄伟峰 徐涛 王志强 佟浩		
IPC分类号	B01L3/00 G01N33/533 G01N21/64		
CPC分类号	B01L3/502707 B01L3/50273 B01L2400/0406 G01N21/64 G01N33/533		
代理人(译)	王术兰		
外部链接	Espacenet SIPO		

摘要(译)

本发明提供了一种基于亲液和/或疏液的微阵列实现流量控制的微流控芯片，涉及即时检测产品技术领域。该微流控芯片使用流量控制器控制微流道内液体的流速，流量控制器包括由若干阵列单元排布而成的微阵列；阵列单元为设置于微流道表面的具有形状的疏液层或亲液层；其中，若流量控制器为减速流量控制器则包括由若干疏液阵列单元排布而成的微阵列，疏液阵列单元的接触角大于微流道；若流量控制器为加速流量控制器则包括由若干亲液阵列单元排布而成的微阵列，亲液阵列单元的接触角小于微流道。该微流控芯片采用阵列单元排列而成的微阵列来控制微流道内液体的流动速度，具有成本低廉、制备简单、无需外部驱动等优势。