



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108459158 B

(45) 授权公告日 2021.07.06

(21) 申请号 201810135508.0

(22) 申请日 2018.02.09

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108459158 A

(43) 申请公布日 2018.08.28

(30) 优先权数据
10-2017-0021642 2017.02.17 KR

(73) 专利权人 光行科技株式会社
地址 韩国京畿道

(72) 发明人 李道永 崔庚鹤

(74) 专利代理机构 上海脱颖律师事务所 31259
代理人 脱颖

(51) Int.Cl.
G01N 33/533 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2016341656 A1, 2016.11.24

CN 106233124 A, 2016.12.14

审查员 刘莉丹

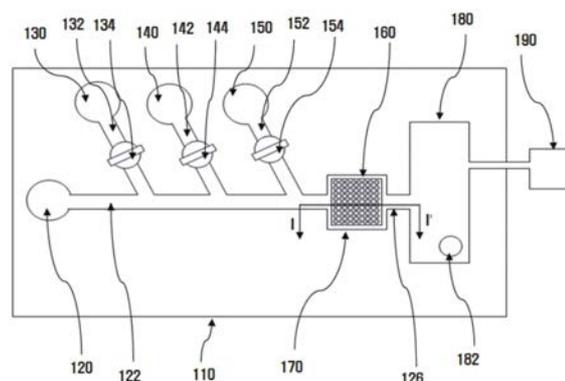
权利要求书3页 说明书9页 附图3页

(54) 发明名称

免疫检测盒

(57) 摘要

公开了一种免疫检测盒,其能够在增加抗原-抗体反应的速度的同时增强抗原-抗体反应的可靠性。免疫检测盒包括反应室和荧光传感器组装件。多个抗体或抗原附接到内表面,该内表面包括反应室的最靠近传感器的底表面。该荧光传感器组装件设置在所述反应室的底表面上。由于反应室的底表面和荧光传感器组装件的上表面布置为彼此重叠,所以即使流体重复在反应室中沿第二方向移动之后在第一方向上移动,并且然后沿第一方向移动,也不会存在对流体移动的阻碍。因此,可能增加反应室中抗原-抗体反应的可能性。



1. 一种免疫检测盒,包含:
反应室,其中多个抗体或抗原附接到内表面,所述内表面包括底表面;以及
设置在所述反应室的底表面上的荧光传感器组装件,所述荧光传感器组装件在平面图中拍摄图像用于图像分析,其中针对每个像素测量由每个抗体点中的免疫反应产生的发光信号,并且将微观信号解释为有意义的值,
其中所述反应室的所述底表面和所述荧光传感器组装件的上表面是共面的。
2. 根据权利要求1所述的免疫检测盒,进一步包含:
在入口和所述反应室之间形成的输入微流道;
一个或多个泡罩;以及
在所述泡罩和所述输入微流道之间形成的次级微流道。
3. 根据权利要求2所述的免疫检测盒,进一步包含:
设置在所述次级微流道中以控制流体流动的阀。
4. 根据权利要求2所述的免疫检测盒,进一步包含:
连接到所述反应室的输出微流道;
通过所述输出微流道与所述反应室连接的输出室;以及
连接到所述输出室的空气按钮,所述空气按钮响应于操作者的操作而经由所述输出室将空气供应到所述输出微流道,从而能够使所述输出微流道中的流动方向朝着所述反应室反向。
5. 根据权利要求1所述的免疫检测盒,其中所述荧光传感器组装件包含:
设置在所述反应室下方的发射滤光器,所述发射滤光器具有能够过滤不管哪个角度入射的激发光,并且透射具有比所述激发光波长更长的波长的辐射光的光学特性。
6. 根据权利要求5所述的免疫检测盒,其中所述荧光传感器组装件进一步包含:
设置在所述发射滤光器下方的单个传感器,所述单个传感器构成荧光传感器阵列或测量已经通过所述发射滤光器的发射光的亮度的阵列。
7. 根据权利要求5所述的免疫检测盒,其中所述发射滤光器包含:
基底介质,所述基底介质布置成扁平的形状并且包括透明的并且不会通过激发光产生荧光或者磷光的材料;
光刻胶,所述光刻胶设置在所述基底介质中并通过选自自由热固化、光固化和烘干组成的组中的至少一种方法以固态固定;以及
设置在所述基底介质中并吸收预定波长的光的颜料。
8. 根据权利要求6所述的免疫检测盒,其中所述单个传感器包含:
基底基质,所述基底基质具有平板形状并与所述发射滤光器一体成形;以及
嵌入在所述基底基质的上部中的多个荧光传感器,所述荧光传感器以阵列布置,以使得所述基底基质的上表面是平面的。
9. 根据权利要求1所述的免疫检测盒,进一步包含通过焊球电连接到所述荧光传感器组装件的印刷电路板。
10. 根据权利要求1所述的免疫检测盒,其中所述荧光传感器组装件具有扁平的形状,并且所述反应室的底表面与所述荧光传感器组装件的上表面彼此对齐。
11. 根据权利要求1所述的免疫检测盒,其中所述抗体或抗原与基于位置的材料混合,

并且其中所述基于位置的材料以具有行和列的阵列的点的形式附接到内表面,所述内表面包含所述反应室的底表面。

12. 根据权利要求11所述的免疫检测盒,其中所述基于位置的材料包含树状聚合物和水凝胶垫中的至少一种。

13. 一种免疫检测盒,包含:

反应室,其中多个抗体或抗原附接到内表面,所述内表面包括最接近荧光传感器组装件的底表面;以及

设置在所述反应室的底表面上的荧光传感器组装件,其中所述荧光传感器组装件包含:

设置在所述反应室下方的发射滤光器,所述发射滤光器具有能够过滤不管哪个角度入射的激发光,并且透射具有比所述激发光波长更长的波长的辐射光的光学特性;

其中所述发射滤光器包含:

基底介质,所述基底介质布置成扁平的形状并且包括透明的并且不会通过激发光产生荧光或者磷光的材料;

半固化光刻胶,所述半固化光刻胶设置在所述基底介质中并通过选自自由热固化、光固化和烘干组成的组中的至少一种方法以固态固定;以及

设置在所述基底介质中并吸收预定波长的光的颜料。

14. 根据权利要求13所述的免疫检测盒,进一步包含:

在入口和所述反应室之间形成的输入微流道;

一个或多个泡罩;其中每个泡罩通过在所述泡罩和所述输入微流道之间形成的次级微流道而连接到所述输入微流道。

15. 根据权利要求14所述的免疫检测盒,进一步包含:

设置在所述次级微流道中以控制流体流动的阀。

16. 根据权利要求14所述的免疫检测盒,进一步包含:

连接到所述反应室的输出微流道;

通过所述输出微流道与所述反应室连接的输出室;以及

连接到所述输出室的空气按钮,所述空气按钮响应于操作者的操作而经由所述输出室将空气供应到所述输出微流道,使得位于所述输出微流道中的样品的流动改变为不是沿正向流出所述反应室,而是反向朝着所述反应室流动。

17. 根据权利要求13所述的免疫检测盒,其中所述荧光传感器组装件进一步包含:

设置在所述发射滤光器下方的单个传感器,所述单个传感器构成荧光传感器阵列或测量已经通过所述发射滤光器的发射光的亮度的阵列。

18. 根据权利要求17所述的免疫检测盒,其中所述单个传感器包含:

基底基质,所述基底基质具有平板形状并与所述发射滤光器一体成形;以及

嵌入在所述基底基质的上部中的多个荧光传感器,所述荧光传感器以阵列布置,以使得所述基底基质的上表面是平面的。

19. 根据权利要求13所述的免疫检测盒,进一步包含通过焊球电连接到所述荧光传感器组装件的印刷电路板。

20. 根据权利要求13所述的免疫检测盒,其中所述荧光传感器组装件具有扁平的形状,

并且所述反应室的底表面与所述荧光传感器组装件的上表面彼此对齐。

21. 根据权利要求13所述的免疫检测盒,其中所述抗体或抗原与基于位置的材料混合,并且其中所述基于位置的材料以形成行和列的阵列的点的形式附接到内表面,所述内表面包含所述反应室的底表面。

22. 根据权利要求21所述的免疫检测盒,其中所述基于位置的材料包含树状聚合物和水凝胶垫中的至少一种。

免疫检测盒

[0001] 相关申请案的交叉引用

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119要求于2017年2月17日提交到韩国知识产权局(KIPO)的韩国专利申请第10-2017-0021642号的优先权,其内容通过引用整体并入本文。

背景技术

1、技术领域

[0003] 本发明的示例性实施例涉及一种免疫检测盒。更具体而言,本发明的示例性实施例涉及一种免疫检测盒,其能够在增加抗原-抗体反应的速度的同时提高抗原-抗体反应的可靠性。

[0004] 2、相关技术说明

[0005] 用于检验或研究例如液体样品或需要血液样品中的一种或多种物质的存在的装置被称为诊断试剂盒。具体地,将现代化现场检验(即时检验:POCT)的诊断业务集成于一体。POCT是指使公众可以不在集中式实验室测试专业技术以外的设备。目前在这个领域中从医院到个体诊断领域,这种趋势在扩大。

[0006] 例如在医院中,可能需要检查患者是否被施用大量抗生素来对抗感染,然后在不能伤害婴儿或经沟通患者过度摄入的情况下,采集少量血液或识别物来检查在血液中是否存在正确量的抗生素,这样可以快速调查在人体内消耗的药物种类,以保证给予适当的治疗。特别由检查微量分析物的免疫色谱分析所代表的快速诊断测试,定性和定量地用于确定医疗保健领域的疾病或诸如食品和生物工艺应用、环境之类各种不同领域。已经开发出一种简单办法。在医疗保健领域,其应用范围已经扩大到妊娠、排卵、传染病、药物滥用,诸如急性心肌梗塞和癌症。

发明内容

[0007] 本发明的示例性实施例提供了一种免疫检测盒,其能够在增加抗原-抗体反应的速度的同时提高抗原-抗体反应的可靠性。

[0008] 根据本发明的一个方面,免疫检测盒包括反应室和荧光传感器组装件。多种抗体或抗原附接到内表面,该内表面包括反应室的最靠近传感器的底表面。该荧光传感器组装件设置在反应室的底表面上。

[0009] 在本发明的示例性实施例中,该免疫检测盒可进一步包括在入口和反应室之间形成的输入微流道;一个或多个泡罩;以及在泡罩和输入微流道之间形成的次级微流道。

[0010] 在本发明的示例性实施例中,该免疫检测盒可进一步包括设置在次级微流道中的阀,以控制流体的流动。

[0011] 在本发明的示例性实施例中,该免疫检测盒可进一步包括连接到反应室的输出微流道;通过输出微流道与反应室连接的输出室;以及连接到输出室的空气按钮,该空气按钮响应于操作者的操作而经由输出室将空气供应到输出微流道。

[0012] 在本发明的示例性实施例中,该荧光传感器组装件可以包括设置在反应室下方的发射滤光器,该发射滤光器具有能够过滤不管哪个角度入射的激发光,并且透射具有比激发光波长更长的波长的辐射光的光学特性。

[0013] 在本发明的示例性实施例中,该荧光传感器组装件可以进一步包括设置在发射滤光器下方的单个传感器,该单个传感器构成荧光传感器阵列或测量已经通过发射滤光器的发射光的亮度的阵列。

[0014] 在本发明的示例性实施例中,该发射滤光器可以包括基底介质,所述基底介质布置成扁平形状并且包括透明的并且不会通过激发光产生荧光或者磷光的材料;光刻胶,所述光刻胶设置在基底介质中并通过选自自由热固化、光固化和烘干组成的组中的至少一种方法以固态固定;以及设置在基底介质中并吸收预定波长的光的颜料。

[0015] 在本发明的示例性实施例中,该单个传感器包含:具有平板形状并且与发射滤光器一体成形的基底基质;以及多个荧光传感器,所述荧光传感器嵌入在基底基质的上部中,这些荧光传感器以阵列布置,以使得基底基质的上表面是平面的。

[0016] 在本发明的示例性实施例中,该免疫检测盒可以进一步包括通过焊球电连接到荧光传感器组装件的印刷电路板。

[0017] 在本发明的示例性实施例中,该荧光传感器组装件可以具有扁平的形状,并且反应室的底表面和荧光传感器组装件的上表面可以彼此对齐。

[0018] 在本发明的示例性实施例中,抗体或抗原可以混合成二维或三维结构。

[0019] 在本发明的示例性实施例中,基于位置的材料可以以具有行和列的阵列的点的形式附接到内表面,该内表面包括反应室的底表面。

[0020] 在本发明的示例性实施例中,该基于位置的材料可以包括树状聚合物和水凝胶垫中的至少一种。

[0021] 根据本发明的一些示例性实施例,由于反应室的底表面和荧光传感器组装件的上表面布置为彼此重叠,所以即使流体重复在反应室中沿第二方向移动之后在第一方向上移动,并且然后沿第一方向移动,也不会存在对流体移动的阻碍。因此,可能增加反应室中抗原-抗体反应的可能性。进一步地,通过加压入口将血液供应到反应室,并且通过按压空气按钮改变反应室中血液的移动方向,从而加快血液移动速度。因此,有可能增加暴露于在与基于位置的材料(例如水凝胶垫)混合的抗体或抗原与血液中含有的抗原或抗体之间的抗原-抗体反应的可能性。另外,通过对各种泡罩进行加压的方法,将泡罩内的流体(例如清洗液)供应到反应室,并且通过按压空气按钮的方法来改变反应室内的流体的移动方向,从而增加流体的移动速度。因此,可以增加水凝胶垫以外的污染部分的清洁概率。因此,可以提高抗原-抗体反应的可靠性,同时提高抗原-抗体反应的速度。

附图说明

[0022] 通过参照附图对本发明的示例性实施例进行详细的描述,本发明的上述和其他特征和方面将变得更加显而易见,其中:

[0023] 图1是示意性说明了根据本发明的示例性实施例的免疫检测盒的示意图;

[0024] 图2是示意性示出了图1所示的入口和输入微流道的连接结构的概念图;

[0025] 图3是沿着图1中所示的反应室的线I-I'截取的横截面图;

- [0026] 图4是说明了荧光材料的光谱的图表；
- [0027] 图5是说明了根据激发光发射的荧光的图表；并且
- [0028] 图6是示出了图1中所示的荧光传感器组装件的横截面图。

具体实施方式

[0029] 参照附图在下文中更全面地描述本发明，其中示出了本发明的示例性实施例。然而，可以以许多不同的形式来实施本发明，并且本发明不应该被解释为限于在此阐述的示例性实施例。相反地，提供这些示例性实施例是为了使本公开透彻和完整，并将本发明的范围充分地传达给本领域技术人员。在附图中，为了清楚起见，层和区域的尺寸和相对尺寸可能被夸大。

[0030] 应该理解的是，当元件或层被称为在另一元件或层“上”、“连接到”或“耦接到”另一元件或层时，其可以直接地在另一元件或层上、连接到或耦接到另一元件或层，或者可能存在中间元件或中间层。相反地，当元件被称为“直接在…上”、“直接连接到”或“直接耦接到”另一个元件或层时，不存在中间元件或中间层。相同的数字标号始终指代相同的元件。如本文所用，术语“和/或”包括一个或多个相关联的所列项目的任何和所有组合。

[0031] 应该理解，尽管本文可以使用术语“第一”、“第二”、“第三”等来描述各种元件、部件、区域、层和/或部分，但是这些元件、部件、区域、层和/或部分不应受这些术语的限制。这些术语仅用于将一个元件、部件、区域、层或部分区分于另一个区域、层或部分。因此，在不脱离本发明的教导的情况下，下面讨论的第一元件、部件、区域、层或部分可以称为第二元件、部件、区域、层或部分。

[0032] 为了便于如图中所示描述一个元件或特征与另外的元件(一个或多个)或特征(一个或多个)之间的关系，本文可以使用空间相对术语，诸如“在…之下”、“在…下方”、“下”、“在…上方”、“上”等。应该理解，空间相对术语旨在涵盖在附图中描绘的定向，另外还涵盖装置在使用中或操作中的不同定向。例如，如果附图中的装置被翻转，则被描述为在其他元件或特征“下方”或“之下”的元件将被定向为在其他元件或特征“上方”。因此，示例性术语“在…下方”可以涵盖上方和下方的定向两者。装置可以以其他方式定向(旋转90度或沿其他定向)，并且相应地解释本文所用的空间相对描述符。

[0033] 本文所用的术语仅用于描述特定示例性实施例的目的，并且不旨在限制本发明。如本文所用，除非上下文另外明确指出，否则单数形式“一”、“一个”和“该”也旨在包括复数形式。将进一步理解，当在本说明书中使用术语“包含”和/或“包括”列举了存在的所陈述的特征、整数、步骤、操作、元件和/或部件，但不排除存在或附加一个或多个其他特征、整数、步骤、操作、元件、部件和/或它们的组。

[0034] 本文参照作为本发明的理想化示例性实施例(和中间结构)的示意图的横截面图来描述本发明的示例性实施例。这样，由于例如制造技术和/或公差的原因，可预期到图示的形状的变化。因此，本发明的示例性实施例不应被解释为限于本文所示的区域的特定形状，而是应包括例如由制造引起的形状偏差。例如，示出为矩形的注入区域在其边缘通常具有圆形或弯曲的特征和/或注入浓度梯度，而不是从注入区域到非注入区域的二元变化。类似地，通过注入形成掩埋区域可以导致在掩埋区域和通过其进行注入的表面之间的区域中产生一些注入。因此，附图中示出的区域本质上是示意性的，并且它们的形状并不旨在示出

装置的实际形状,并且并不旨在限制本发明的范围。

[0035] 除非另外定义,否则本文所用的所有术语(包括技术和科学术语)具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。应当进一步理解,术语,诸如在常用字典中定义的那些术语,应当解释为具有与其在相关领域的上下文中的含义相一致的含义,并且将不解释为理想化或过度正式的意义,除非本文明确如此定义。

[0036] 在下文中,将参照附图详细解释本发明。

[0037] 图1是示意性说明了根据本发明的示例性实施例的免疫检测盒的示意图。

[0038] 参照图1,根据本发明的示例性实施例的免疫检测盒包括基底构件110、入口120、输入微流道122、第一泡罩130、第一次级微流道132、第一阀134、第二泡罩140、第二次级微流道142、第二阀144、第三泡罩150、第三次级微流道152、第三阀154、反应室160、荧光传感器组装件170、输出室180,以及空气按钮190。

[0039] 可以将入口120、输入微流道122、第一泡罩130、第一次级微流道132、第一阀134、第二泡罩140、第二次级微流道142、第二阀144、第三泡罩150、第三次级微流道152、第三阀154、反应室160、荧光传感器组装件170,以及输出室180设置在基底构件110上。基底构件110可以包括压敏粘合带。

[0040] 入口120接收样品,诸如血液。通过操作者的操作(例如手指的按压或机械按压装置)入口120经由输入微流道122向反应室160供给血液。

[0041] 输入微流道122形成在入口120和反应室160之间。

[0042] 图2是示意性示出了图1所示的入口120和输入微流道122的连接结构的概念图。

[0043] 参照图2,入口120包括具有能够容纳液体的矩形、圆形或各种形状的主体部分120a(诸如注射器),以及从主体部分120a突出的第一耦接部分120b。在主体部分120a中形成用于容纳样品诸如血液的空间。随着操作者的手指或者机械按压装置按压,主体部分120a通过第一耦接部分120b将样品诸如血液供应到输入微流道122。在图2中,描述了具有圆形形状的主体部分120a;然而,主体部分120a可以具有多边形形状,诸如三角形、方形等。

[0044] 输入微流道122包括用于为流体提供流道的流道部分122a,以及形成在流道部分122a的端部处的第二耦接部分122b。第二耦接部分122b耦接到入口120的第一耦接部分120b。在本实施例中,第一耦接部分120b具有螺栓状形状,并且第二耦接部分122b具有螺母状形状,以使得第一耦接部分120b可以耦接到第二耦接部分122b。

[0045] 为了使用免疫检测盒来诊断特定血液,根据本发明的示例性实施例的免疫检测盒通过将含有特定血液的入口120耦接到输入微流道122来执行免疫诊断操作,并且根据操作者的操作,其中完成免疫诊断操作的入口120可以与免疫检测盒分离。

[0046] 这样,入口120可以与免疫检测盒分离,从而可以通过入口120的端部的孔直接吸入血液。例如,通过刺破指尖来暴露血液。然后,入口120的孔可以与血滴接触,并在按压入口120时将其吸入。

[0047] 可以进一步在入口120和输入微流道122之间设置过滤器124以仅使血浆通过。

[0048] 尽管上面已经描述了入口120与输入微流道122之间的连接结构,该技术可类似地应用于第一泡罩130与第一次级微流道132之间的连接结构、第二泡罩140与第二次级微流道142之间的连接结构,以及第三泡罩150与第三次级微流道152之间的连接结构。

[0049] 再次参照图1,第一泡罩130经由第一次级微流道132连接到输入微流道122。这里,

用于阻挡流体流动的第一阀134可以设置在第一次级微流道132中。在本示例性实施例中，可以向第一泡罩130提供第一清洗液。当操作者的手指或机械按压装置按压第一泡罩130时，可通过第一次级微流道132将第一清洗液供应到反应室160。

[0050] 第二泡罩140经由第二次级微流道142连接到输入微流道122。这里，用于阻挡流体流动的第二阀144可以设置在第二次级微流道142中。在本示例性实施例中，第二泡罩140可以含有反应物(荧光材料)。当操作者的手指或机械按压装置按压第二泡罩140时，可通过第二次级微流道142将反应物供应到反应室160。

[0051] 第三泡罩150经由第三次级微流道152连接到输入微流道122。这里，用于阻挡流体流动的第三阀154可以设置在第三次级微流道152中。在本示例性实施例中，第三泡罩150可以含有第二清洗液。当操作者的手指或机械按压装置按压第三泡罩150时，可通过第三次级微流道152将第二清洗液供应到反应室160。在本示例性实施例中，第一清洗液或第二清洗液可以包括商标名称为breeze (BRIJ)、Triton (TRITON)、tween (tWEEN)、Te sheet (THESIT)、Lu beurol (LUBROL)、Napoletana (GENAPOL)、Nick (PLURONIC) (包括Pluronic)、Tetronic (TETRONIC)，以及span (SPAN)的已知非离子型清洗液或该类表面活性剂。

[0052] 在本示例性实施例中，虽然已经作为示例描述了三个泡罩130、140和150、三个次级微流道132、142和152，以及三个阀134、144和154，但是不限于它们。替代地，可以在其上设置两个泡罩、两个次级微流道和两个阀，并且可以在其上设置四个或更多个泡罩、四个或更多个次级微流道和四个或更多个阀。

[0053] 反应室160通过输入微流道122连接到入口102，并通过输出微流道126连接到输出室180。此外，由于第一次级微流道132连接到输入微流道122，反应室160通过第一次级微流道132连接到第一泡罩130。此外，由于第二次级微流道142连接到输入微流道122，反应室160通过第二次级微流道142连接到第二泡罩140。此外，由于第三次级微流道152连接到输入微流道122，反应室160通过第三次级微流道152连接到第三泡罩150。

[0054] 图3是沿着图1中所示的反应室160的线I-I'截取的横截面图。

[0055] 参照图3，与抗体或抗原结合的基于位置的材料(树状聚合物(Dendron)、水凝胶垫等)以具有多行的阵列的点的形式附接到包括反应室160的底表面的内表面。当水凝胶与水混合时，水凝胶垫162的水凝胶不会熔化或溶解，而是交联成高分子聚合物链或聚合物链，从而保持三维结构。水凝胶是亲水性材料并包括形成多个交联的聚合物链。例如，水凝胶可以包括各种水凝胶，诸如聚乙二醇二丙烯酸酯(PEGDA)水凝胶、PMA水凝胶、聚二甲基氨基丙烯酸酰胺(PDGPA)水凝胶、聚乙基噁唑啉、硅水凝胶等。在本发明的实施例中，水凝胶垫162可以包括PEGDA水凝胶。

[0056] 每个水凝胶垫162与多个不同的抗体或抗原混合。在本实施例中，术语“抗体”可以包括重组蛋白构建体，其包括了完整抗体分子、抗体片段和抗体的抗原结合结构域。此外，术语“抗体”是指用于生物材料分析的特定成分，其是用于特定生物材料(例如蛋白质、DNA、RNA等)的定量或定性分析作为引物、探针、抗体、聚合酶等的成分。具体而言，术语“抗体”可意指用于执行实时PCR、恒温酶反应，或者LCR(连接酶链式反应)的必需成分。

[0057] 在本示例性实施例中，术语“抗原”在本领域中是很好理解的，并且其包括具有免疫原性的物质(即，免疫原)，以及诱导免疫学无应答性或无反应性的物质(即，无反应性原(anergen))。当抗原是多肽时，其可以是跨膜分子(例如受体)或配体诸如生长因子。示例性

抗原包括分子诸如肾素;生长激素,包括人生长激素和牛生长激素;生长激素释放因子;甲状旁腺激素;促甲状旁腺激素;脂蛋白; α -1-抗胰蛋白酶;胰岛素A链;胰岛素B链;胰岛素原;促卵泡激素;降钙素;促黄体激素;胰高血糖素;凝血因子,诸如因子VIII、因子IX、组织因子(TF)和冯·维勒布兰德因子(von Willebrands factor);抗凝血因子,诸如蛋白C;心房钠尿因子;肺表面活性物质;纤溶酶原激活剂,诸如尿激酶或人尿或组织型纤溶酶原激活剂(t-PA);蛙皮素;凝血酶;造血生长因子;肿瘤坏死因子- α 和- β ;脑啡肽酶;RANTES(调节激活正常T细胞表达和分泌的因子);人巨噬细胞炎症蛋白(MIP-1- α);血清白蛋白,诸如人血清白蛋白;副中肾管抑制物质;松弛素A链;松弛素B链;松弛素原(prorelaxin);小鼠促性腺激素相关肽;微生物蛋白质,诸如 β -内酰胺酶;脱氧核糖核酸酶;免疫球蛋白E;细胞毒性T淋巴细胞相关抗原(CTLA),诸如CTLA-4;抑制素;激活素;血管内皮生长因子(VEGF);激素或生长因子的受体;蛋白质A或D;类风湿因子;神经营养因子,诸如骨源性神经营养因子(BDNF)、神经营养因子-3、-4、-5或-6(NT-3、NT-4、NT-5或NT-6),或者神经生长因子,诸如NGF- β ;血小板衍生生长因子(PDGF);成纤维细胞生长因子,诸如aFGF和bFGF;表皮生长因子(EGF);转化生长因子(TGF),诸如TGF- α 和TGF- β ,包括TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、TGF- β 4或TGF- β 5;胰岛素样生长因子-I和-II(IGF-I和IGF-II);des(1-3)-IGF-I(脑IGF-I),胰岛素样生长因子结合蛋白;CD蛋白,诸如CD3、CD4、CD8、CD19以及CD20;促红细胞生成素;骨诱导因子;免疫毒素;骨形态发生蛋白(BMP);干扰素,诸如干扰素- α 、- β 和- γ ;集落刺激因子(CSF),例如M-CSF、GM-CSF和G-CSF;白细胞介素(IL),例如IL-1到IL-10;超氧化物歧化酶;T细胞受体;表面膜蛋白;衰变加速因子;病毒抗原,例如AIDS包膜的一部分;转运蛋白;归巢受体;地址素;调节蛋白;整联蛋白,诸如CD11a、CD11b、CD11c、CD18、ICAM、VLA-4和VCAM;肿瘤相关抗原,诸如HER2、HER3或HER4受体;以及任何以上列出的多肽的片段。

[0058] 此外,在传统的阵列方法的情况下,由于电介质物质仅仅设置在表面上,所以免疫诊断速度慢。然而,由于聚合物链的三维结构,不仅在水凝胶垫162的表面发生抗原抗体反应,而且在水凝胶垫162的内部也发生抗原抗体反应,所以本实施例中公开的水凝胶垫162具有高的免疫诊断速度。因此,由水凝胶垫162形成阵列,从而通过位置可以实时地进行免疫诊断。进一步地,由于荧光仅从水凝胶垫162射出,所以光量增加。因此,检测到的信号的强度增加,并且实验可能更灵敏。

[0059] 也就是说,由于水凝胶具有多孔性,所以血液或反应物可以自由移动。因此,可以增加与抗体发生抗原-抗体反应的可能性。在本示例性实施例中,在水凝胶垫162的水凝胶中混合的各种抗体或抗原可以以矩阵形式附接以限定抗体或抗原微阵列。

[0060] 反应室160设置成通过与样品中存在的分析物结合或反应来测量分析信号。当样品被引入到反应室160中时,在样品的分析物中发生酶反应、免疫反应、化学反应、DNA或RNA的杂交反应、凝固聚集和凝集反应,以通过分析物产生检测信号。可以通过光学法(诸如着色、发光、荧光、折射率变化、FRET(荧光共振能量转移)等)、通过氧化/还原的电化学法、石英晶体微量天平法或微悬臂梁法等分析分析信号。为了通过分析物产生检测信号,反应室160可以进一步包括酶、抗原、抗体、DNA、RNA、适体(aptamer)、配体、受体、结合探针、酶底物等。由于引入到反应室160中的样品的体积必须根据需要准确地确定,因此可以将各种类型的电极引入到反应室160中以通过引入样品来电化学地测量电极之间的电导率变化或电阻的变化,以使得引入到反应室160中的样品的体积可以被量化。替代地,当反应室160是透明

的时,引入反应室160的样品的体积可以通过光谱法被量化。

[0061] 荧光传感器组装件170具有扁平的形状,并且反应室160的底表面和荧光传感器组装件170的上表面布置为彼此重叠。也就是说,荧光传感器组装件170设置成使得在反应室160的底表面上在水平方向上延伸的虚线和在荧光传感器组装件170的上表面上在水平方向上延伸的虚线彼此重叠。

[0062] 荧光传感器组装件170的后表面可以通过焊球173电连接到印刷电路板175。焊球173可以设置在印刷电路板175上,并且荧光传感器组装件170可以设置在焊球173上。

[0063] 该荧光传感器组装件170设置在反应室160的底表面上。荧光传感器组装件170在平面图中拍摄图像用于图像分析,其中针对每个像素测量由每个抗体点中的免疫反应产生的化学发光信号,并且将该微观信号解释为有意义的值。

[0064] 通常,荧光寿命成像 (FLIM) 技术是这样一种技术,当荧光物质中产生的荧光呈指数减少时,通过使用荧光物质的时间常数(其是荧光物质的特性)根据周围环境而变化的性质来测量时间常数的可视化变化。这里,通过应用时间常数的测量方法,可以在不使用发射滤光器的情况下检测细微的荧光量。

[0065] 一般而言,如图4中所示,当接收到根据其固有特性的具有特定波长带的光时,荧光材料发射具有长波长带的荧光。此时,如图3中所示,发射的荧光具有初始值为 $n(0)$ 并且时间常数为 τ 的指数下降特性。

[0066] 可以如下获得相对于 $n(T1)$ 和 $n(T2)$ 呈指数下降的曲线的时间常数, $n(T1)$ 和 $n(T2)$ 是在发射荧光之后的不同时间 $T1$ 和 $T2$ 处测量的荧光量。

[0067] 作为生物反应的结果而发射的发射光是相对于激发光的波长具有长波长的荧光。如果检测荧光,则需要一个发射滤光器来消除激发光并使荧光通过。替代地,如果在检测荧光时不存在激发光,则可以省略发射滤光器。

[0068] 在图5中,当在时间 $t=0$ 处将与激发光对应的光源关闭时,响应于激发光的荧光从时间 $t=0$ 处的值以时间常数 τ 指数地下降。

[0069] 由于激发光源在荧光的指数衰减期间已经关闭,所以仅存在待检测的荧光。当从时间 $T1$ 时在时间 $T2-T1$ 期间传感器曝光时,可以获得该部分的荧光量。

[0070] 在这种情况下,检测整个荧光的仅一部分,以使得其检测量可能小。因此,当通过重复将激发光暴露于构成荧光传感器阵列或阵列的单个传感器的过程来增加每次曝光时感测到的荧光值时,可以获得足够量的荧光量。以上述方式,不需要用于消除激发光的发射滤光器。

[0071] 图6是示出了图1中所示的荧光传感器组装件170的横截面图。

[0072] 参照图6,荧光传感器组装件170包括发射滤光器172和构成荧光传感器阵列或阵列的单个传感器174。

[0073] 发射滤光器172整体成形在构成荧光传感器阵列或阵列的单个传感器174上。发射滤光器172屏蔽在光源(未示出)中产生的激发光并且透射在反应空间240中发射的发射光。

[0074] 发射滤光器172包括基底介质7102、半固化光刻胶7110和颜料7120。

[0075] 基底介质7102以扁平的形状设置在单个传感器174上,该单个传感器构成荧光传感器阵列或构成发射滤光器172的外观的阵列。基底介质7102可以由透明合成树脂、玻璃、金属氧化物等制成。在本实施例中,基底介质7102可以包括不产生荧光或磷光并且具有生

物相容特性的环氧树脂、硅酮树脂等。

[0076] 将半固化光刻胶7110分散在基底介质7102中以包括通过热固化、烘干、光固化等方式以固态固定的光刻胶。例如,半固化光刻胶7110可以包括负性光刻胶。在另一示例中,半固化光刻胶7110可以包括正性光刻胶。

[0077] 虽然旨在不以理论限制本发明的范围,但下面将描述本发明的发射滤光器172具有独特的优良光学特性的原因以更详细地解释本发明。

[0078] 典型的滤色器包括固定在透明介质内的颜料,并且以吸收特定波长的光进入颜料并且透射其他波长的光的方式选择性地透射光。光刻胶的特征在于其化学和光学特性响应于诸如紫外光、蓝光和绿光的短波长光而改变。因此,当将半固化光刻胶7110用于滤色器时,存在光学特性随时间变化的问题。因此,即使向其照射短波长的光,常规滤色器也可以由对诸如紫外光、蓝光、绿光等具有短波长的光完全饱和的热固性材料制成。

[0079] 然而,由于本发明的发射器滤光器172被用于不被长时间使用的一次性实验室设备中,所以不需要长时间保持相同的光学特性,并且只需要在相对较短的实验时间内暂时维持光学特性。具体而言,当照射具有短波长的光诸如紫外光、蓝光或绿光时,半固化光刻胶7110在预定的时间段吸收具有短波长的光。半固化光刻胶7110暂时用作具有优良特性的滤光器,并且随着时间流逝,其被具有短波长的光饱和,由此大大地失去了滤光器功能。因此,在常规滤色器中,不能使用与长期稳定性相反的半固化光刻胶7110。

[0080] 相反地在本发明中,在通过使用吸收具有短波长的光的特性,通过被具有短波长的光诸如紫外线、蓝光或绿光等饱和而稳定半固化光刻胶7110的过程中,实现了可用于实验装置的具有非常优异光学特性的发射滤光器172。也就是说,在本发明中,通过由颜料7120初级阻挡激发光并通过半固化光刻胶7110次级阻挡激发光,不管入射光的方向如何,发射器滤光器172都具有优异的特性,通过已制造的常规滤色器或干涉滤光器是不能获得这种特性的。

[0081] 颜料7120可以具有吸收特定波长的光的材料。例如,可以使用黄色颜料、红色颜料、蓝色颜料、绿色颜料等作为颜料7120。在本示例性实施例中,颜料7120包括黄色颜料。黄色颜料的实例可以包括无机染料诸如铬酸铅、钙黄、黄氧化物、络合无机颜料、钒酸铋等。替代地,黄色颜料的示例可包括有机染料诸如芳基酰胺、二芳基化物(diarylide)、苯并咪唑酮、双偶氮缩合物、有机金属络合物、异吲哚啉、喹酞酮、蒽嘧啶(anthrapyrimidine)、黄烷士酮等。

[0082] 构成荧光传感器阵列或阵列的单个传感器174包括基底基质7210和多个荧光传感器7220。

[0083] 基底基质7210具有平板形状。基底基质7210与发射滤光器172一体地成形。

[0084] 荧光传感器7220可以用CMOS来实现。荧光传感器7220布置成阵列,并设置在基底基质7210的上部以感测荧光。荧光的检测可以通过时间分割法或波长分割法进行。

[0085] 在上述时间分割法的情况下,当荧光材料响应于激发光而发射发射光时,构成荧光传感器阵列或阵列的单个传感器检测通过发射滤光器的发射光并通过获得检测到的发射光的时间常数来感测荧光。

[0086] 在上述波长分割法的情况下,当荧光材料响应于激发光而发射发射光时,构成荧光传感器阵列或阵列的单个传感器检测通过发射滤光器的发射光并通过对检测到的发射

光的光谱分析来感测荧光。

[0087] 根据本实施例,其可以直接测量荧光传感器组装件170的表面上的化学发光信号,由此使光信号的损失最小化并且提高测量灵敏度。

[0088] 另外,当结合多种抗体或多种抗原的基于位置的物质以点阵形式(其是行和列形式的阵列)附接到荧光传感器组装件170而不是反应室160时,点的确切位置可以在逐个像素的基础上识别,以使得基于位置的多样品和基于多重的筛选是可能的。

[0089] 在本实施例中,荧光传感器组装件170具有扁平的形状。反应室160的底表面平坦地设置在扁平的荧光传感器组装件170上。因此,即使血液重复在反应室160内沿第二方向移动之后在第一方向上移动,并且然后沿第一方向移动,血液的移动也没有阻碍。即使基于位置的材料以点阵形式附接到荧光传感器组装件170上,基于位置的材料尺寸也是微小的,从而不会干扰液体诸如血液的移动。

[0090] 再次参照图1,在输出室180内形成出口182,其用于排出样品诸如血液或清洗液,反应终止。也就是说,为了样品中含有的生化材料对多个受体进行检测,所述多个受体在反应室160内与样品诸如血液发生反应并检测样品中含有的生化材料。在反应之后,样品和受体可以通过出口182从反应室160排出到外部。另外,可以在出口182的上部设置吸收已反应的样品和多个受体的腰垫(或吸收垫)(未示出)。

[0091] 空气按钮190连接到输出室180,以经由输出室180将空气供应到输出微流道。因此,位于输出微流道中的样品的流动改变为不是沿正向流出反应室160,而是反向朝着反应室160流动。因此,样品在反应室160中反应的可能性可以进一步增加。

[0092] 如上所述,根据本发明,由于反应室的底表面和荧光传感器组装件的上表面布置为彼此重叠,所以即使流体重复在反应室中沿第二方向移动之后在第一方向上移动,并且然后沿第一方向移动,也不会存在对流体移动的阻碍。

[0093] 因此,可以增加反应室中抗原-抗体反应的可能性。进一步地,通过加压入口将血液供应到反应室,并且通过按压空气按钮改变反应室中血液的移动方向,从而加快血液移动速度。因此,有可能增加暴露于在与基于位置的材料(例如水凝胶垫)混合的抗体或抗原与血液中含有的抗原或抗体之间的抗原-抗体反应的可能性。

[0094] 此外,通过对各种泡罩进行加压的方法,将泡罩内的流体(例如清洗液)供应到反应室,并且通过按压空气按钮的方法来改变反应室内的流体的移动方向,从而增加流体的移动速度。因此,可以增加水凝胶垫以外的污染部分的清洁概率。因此,可以提高抗原-抗体反应的可靠性,同时可以增加抗原-抗体反应的速度,并且通过使传感器和抗原-抗体之间的反应物的位置紧密匹配,可以提高反应的灵敏度。

[0095] 前述内容是对本发明的示例说明,而不应被解释为对其的限制。尽管已经描述了本发明的一些示例性实施例,但是本领域技术人员将容易地理解,在示例性实施例中可以进行许多修改而实质上没有背离本发明的新颖教导和优点。因此,所有这样的修改旨在包括在如权利要求书所限定的本发明的范围内。在权利要求中,装置加功能的条款旨在覆盖这里描述的执行所述功能的结构,并且不仅包括结构等效物,而且还包括等效结构。因此,应当理解,前述内容是对本发明的示例说明,并且不应解释为限于所公开的特定示例性实施例,并且对所公开的示例性实施例以及其他示例性实施例的修改旨在包括在所附权利要求书的范围内。本发明由所附权利要求书限定,其中包括权利要求书的等同物。

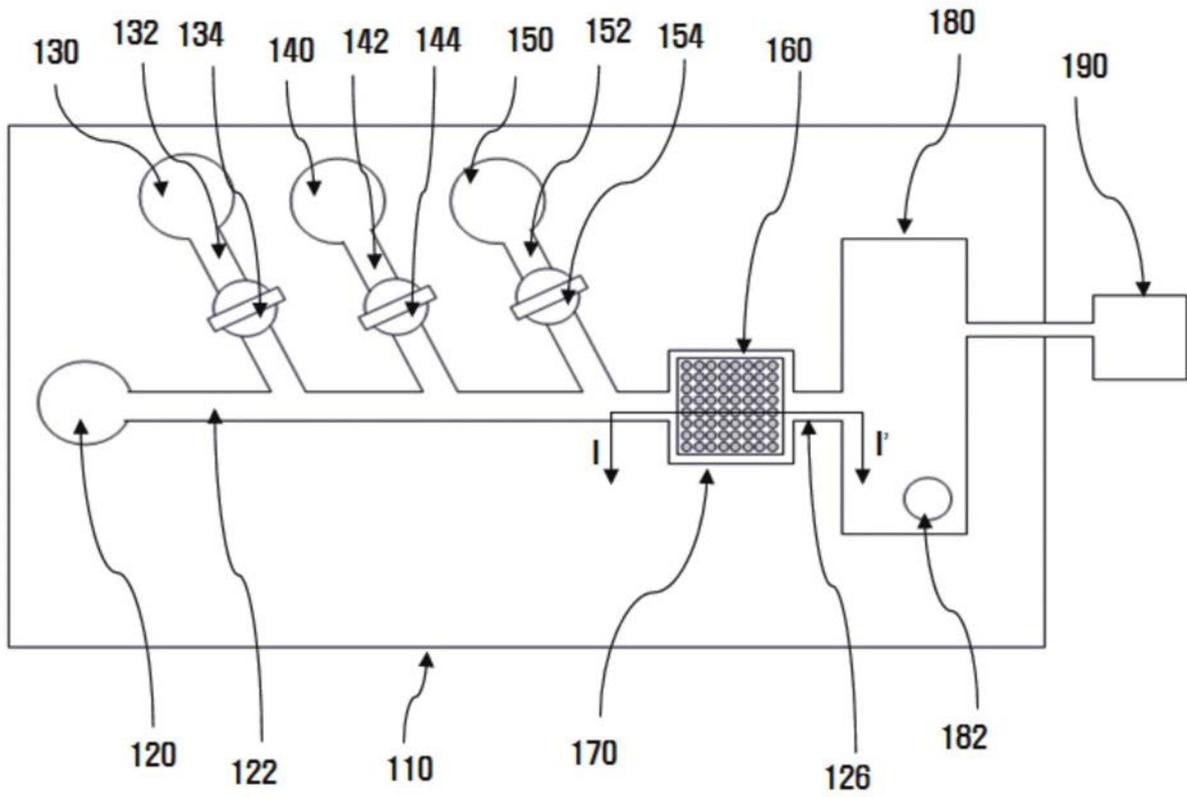


图1

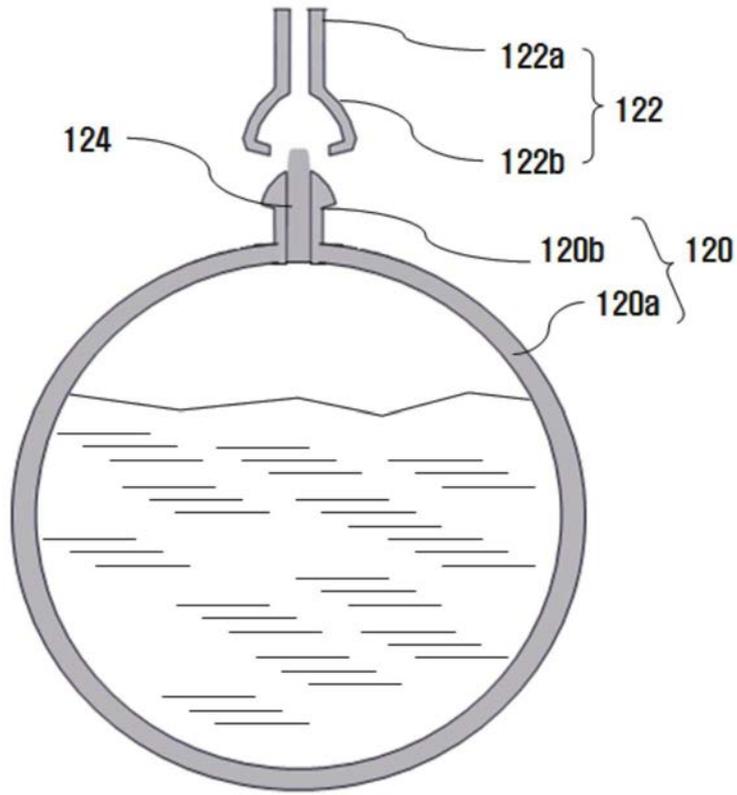


图2

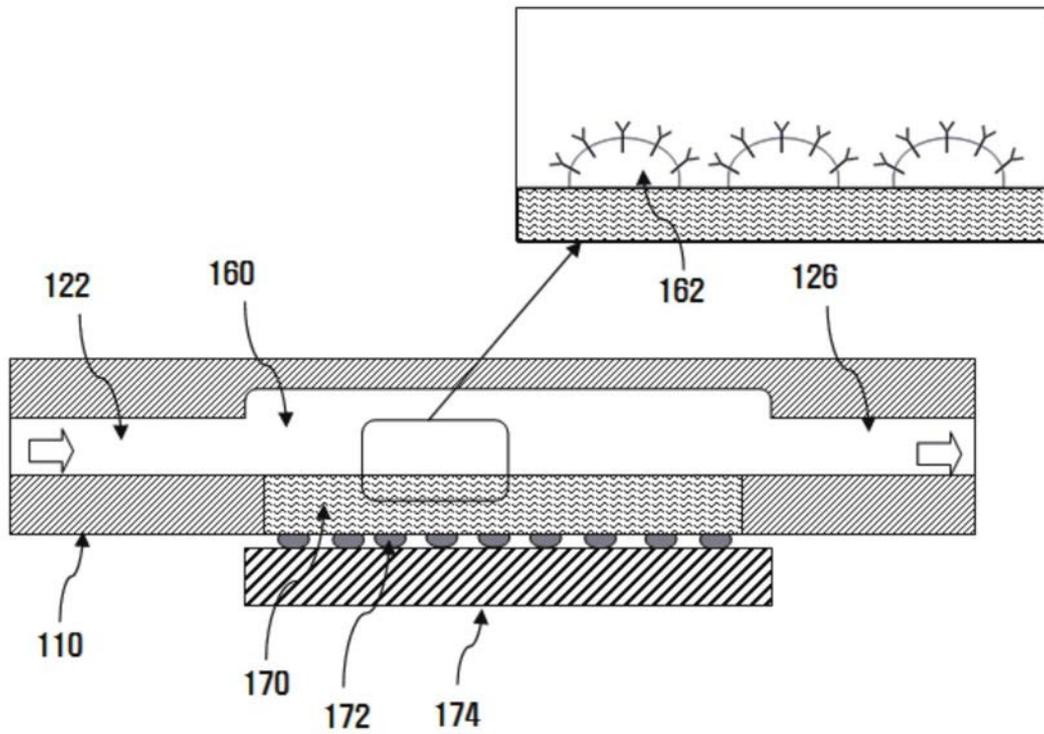


图3

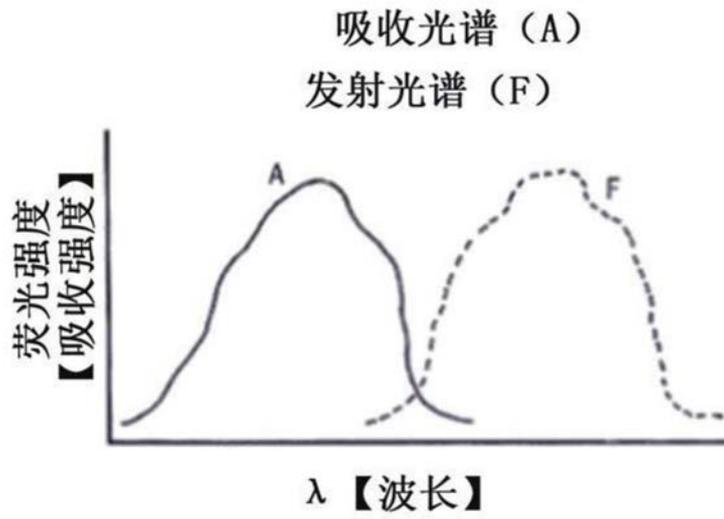


图4

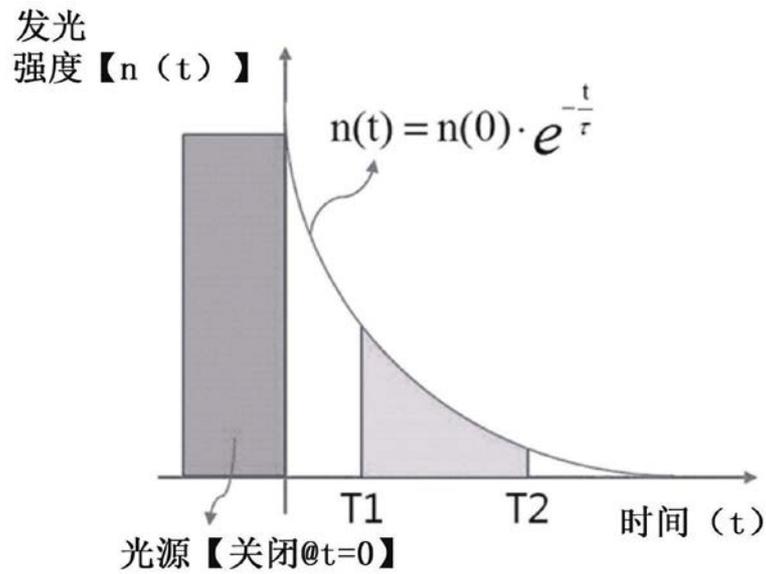


图5

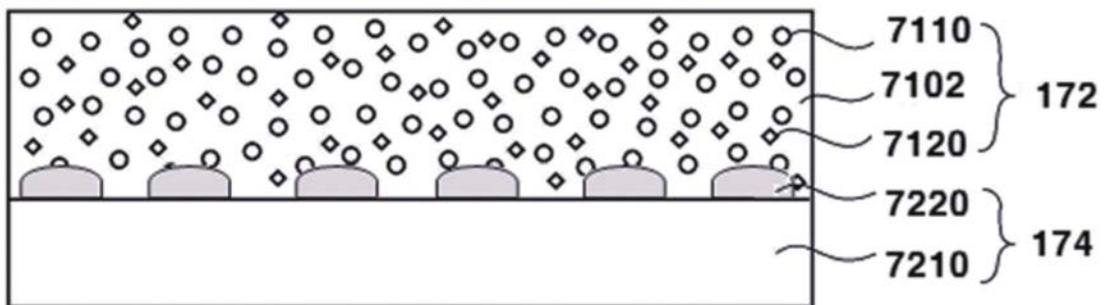


图6