



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105457690 B

(45)授权公告日 2018.09.07

(21)申请号 201510976850.X

C03C 15/00(2006.01)

(22)申请日 2015.12.23

(56)对比文件

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105457690 A

US 2003/0178641 A1,2003.09.25,
US 2007/0034140 A1,2007.02.15,
US 2010/0167384 A1,2010.07.01,
US 2011/0033338 A1,2011.02.10,

(43)申请公布日 2016.04.06

(73)专利权人 武汉纺织大学

地址 430200 湖北省武汉市江夏区阳光大道1号武汉纺织大学电子与电气工程学院

审查员 朱红霞

(72)发明人 张南刚 周琼伟 刘侃 方义

(74)专利代理机构 武汉东喻专利代理事务所

(普通合伙) 42224

代理人 胡星驰

(51)Int.Cl.

B01L 3/00(2006.01)

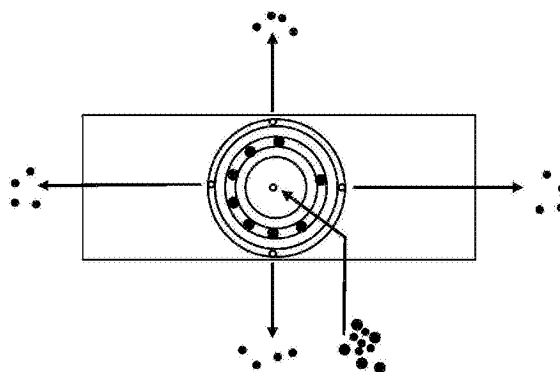
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

一种阶梯结构的微流控芯片及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种阶梯结构的微流控芯片,所述微流控芯片包括基片,所述基片的材料为玻璃,硅或石英,所述基片具有第一台阶,第二台阶,···,第i-1台阶,第i台阶···以及第N台阶,N为大于等于3的正整数,i为大于1小于等于N的任意整数,所述第i台阶的垂直高度高于第i-1台阶,且所述第1台阶至第N台阶在水平方向的投影不重合。通过本发明,制备得到微流控芯片具有三维的阶梯结构,从而增加了微流控芯片的作用面积,能应用于如微粒捕获等领域,同时制备方法简单,成本低廉,适于大规模生产。



1. 一种阶梯结构的微流控芯片的制备方法,其特征在于,所述微流控芯片包括基片,所述基片的材料为玻璃,硅或石英,所述基片具有第一台阶,第二台阶,⋯,第*i*-1台阶,第*i*台阶⋯以及第*N*台阶,*N*为大于等于3的正整数,*i*为大于1小于等于*N*的任意整数,所述第*i*台阶的垂直高度高于所述第*i*-1台阶,且所述第1台阶至第*N*台阶在水平方向的投影不重合;所述微流控芯片用于细胞的捕获;

所述微流控芯片的制备方法包括以下步骤:

(1) 将透明的硬质衬底覆盖于基片表面,并在所述硬质衬底的上方覆盖柔性遮光材料,所述基片的材料为玻璃,硅或石英;

(2) 从*i*=2开始,依次去除所述基片的第*i*-1台阶在水平方向的投影所对应部位的柔性遮光材料,并对所述基片进行刻蚀,直至第*N*-1台阶刻蚀完毕,所述基片表面未经刻蚀的部位即为第*N*台阶,即得到所述微流控芯片。

2. 如权利要求1所述的微流控芯片的制备方法,其特征在于,所述第*N*台阶与所述第一台阶的垂直距离为 $1\mu\text{m}\sim 200\mu\text{m}$,所述第*i*-1台阶与所述第*i*台阶的垂直距离为 $1\mu\text{m}\sim 20\mu\text{m}$ 。

3. 如权利要求1所述的微流控芯片的制备方法,其特征在于,所述第一台阶至第*N*-1台阶在水平方向投影的外轮廓为形状相同且同心的圆形,矩形或者等边多边形,且在所述第一台阶至第*N*-1台阶中,所述第*i*台阶在水平方向投影的外轮廓的周长大于所述第*i*-1台阶在水平方向投影的外轮廓的周长。

4. 如权利要求3所述的微流控芯片的制备方法,其特征在于,所述微流控芯片还包括盖片,所述盖片覆盖于所述基片表面,并通过所述第*N*台阶与所述基片相结合。

5. 如权利要求4所述的微流控芯片的制备方法,其特征在于,所述盖片上设置有一个入口以及至少两个出口,所述入口与所述第一台阶的中心相通,所述出口均匀分布且与所述第*N*-1台阶相通。

6. 如权利要求1所述的微流控芯片的制备方法,其特征在于, $N\leq 10$ 。

7. 如权利要求1所述的制备方法,其特征在于,所述柔性遮光材料为不透明胶布或不透明胶带。

8. 如权利要求7所述的制备方法,其特征在于,在所述步骤(2)中,所述刻蚀的深度为第*i*-1台阶至第*i*台阶的垂直距离。

9. 如权利要求7所述的制备方法,其特征在于,在所述步骤(2)之后,还包括,将基片的第*N*台阶与盖片键合,得到覆盖有盖片的微流控芯片。

一种阶梯结构的微流控芯片及其制备方法

技术领域

[0001] 本发明属于微流控芯片领域,更具体地,涉及一种阶梯结构的微流控芯片及其制备方法。

背景技术

[0002] 目前制备的微流控芯片主要采用光刻和化学刻蚀。主要使用的材料有石英、玻璃和高聚物等。现有技术中已有3d打印将高聚物或树脂制备成微流控芯片的技术,如专利文献CN201510279518,然而由于高聚物和树脂为弹性材料,做出的三维结构无法做到精确,限制了微流控芯片的应用领域。

[0003] 而用玻璃或石英等硅基介质制作出来的微流芯片主要采用化学刻蚀的方法来制备,其制作出来的微流控芯片稳定性好,使用寿命长,分析精度高。但是传统的化学刻蚀的方法刻蚀出来的微流控芯片的沟道都很规则,无法刻蚀出具有特殊形状的微流沟道的微流芯片。

发明内容

[0004] 针对现有技术的以上缺陷或改进需求,本发明提供了一种阶梯结构的微流控芯片,其目的在于通过柔性遮光材料实现基片的分阶刻蚀,由此制备得到具有阶梯结构的微流控硬质芯片。

[0005] 为实现上述目的,按照本发明的一个方面,提供了一种阶梯结构的微流控芯片,所述微流控芯片包括基片,所述基片的材料为玻璃,硅或石英,所述基片具有第一台阶,第二台阶,……,第 $i-1$ 台阶,第 i 台阶……以及第 N 台阶, N 为大于等于3的正整数, i 为大于1小于等于 N 的任意整数,所述第 i 台阶的垂直高度高于所述第 $i-1$ 台阶,且所述第1台阶至第 N 台阶在水平方向的投影不重合。

[0006] 优选地,所述第 N 台阶与所述第一台阶的垂直距离为 $1\mu\text{m}\sim 200\mu\text{m}$,所述第 $i-1$ 台阶与所述第 i 台阶的垂直距离为 $1\mu\text{m}\sim 20\mu\text{m}$ 。

[0007] 优选地,所述第一台阶至第 $N-1$ 台阶在水平方向投影的外轮廓为形状相同且同心的圆形,矩形或者等边多边形,且在所述第一台阶至第 $N-1$ 台阶中,所述第 i 台阶在水平方向投影的外轮廓的周长大于所述第 $i-1$ 台阶在水平方向投影的外轮廓的周长,所述第 i 台阶在水平方向投影的内轮廓为所述第 $i-1$ 台阶在水平方向投影的外轮廓,所述微流控芯片可用于细胞或微粒的捕获。

[0008] 作为进一步优选地,所述微流控芯片还包括盖片,所述盖片覆盖与所述基片表面,并通过所述第 N 台阶与所述基片相结合。

[0009] 作为更进一步优选地,所述盖片上设置有一个入口以及至少两个出口,所述入口与所述第一台阶的中心相通,所述出口均匀分布且与所述第 $N-1$ 台阶相通,由于其出口超过一个,可增大细胞或微粒捕获的有效区域。

[0010] 优选地, $N\leq 10$ 。

[0011] 按照本发明的另一方面,提供了一种该微流控芯片的制备方法,包括如下步骤:

[0012] (1) 将透明的硬质衬底覆盖于基片表面,并在所述硬质衬底的上方覆盖柔性遮光材料;

[0013] (2) 从 $i=2$ 开始,依次去除第 $i-1$ 台阶在水平方向的投影所对应部位的柔性遮光材料,并对所述基片进行刻蚀,直至第 $N-1$ 台阶刻蚀完毕,所述基片表面未经刻蚀的部位即为第 N 台阶,即得到所述微流控芯片。

[0014] 优选地,所述柔性遮光材料为不透明胶布,不透明胶带或锡纸。

[0015] 优选地,在所述步骤(2)中,所述刻蚀的深度为第 $i-1$ 台阶至第 i 台阶的垂直距离。

[0016] 优选地,在所述步骤(2)之后,还包括,将基片的第 N 台阶与盖片键合,得到覆盖有盖片的微流控芯片。

[0017] 总体而言,通过本发明所构思的以上技术方案与现有技术相比,由于通过柔性遮光材料实现基片的分层刻蚀,能够取得下列有益效果:

[0018] 1、在硬质基片上制备得到具有阶梯状三维结构的微流控沟道,从而增加了微流控芯片的作用面积,丰富了微流控芯片的功能;

[0019] 2、可根据所需的结构从而调整微流控芯片各台阶的形状,面积和高度,设计和制备芯片的灵活性高;

[0020] 3、制备方法简单,成本低廉,适于大规模生产;

[0021] 4、优选将硬质芯片的各平面设计成同心且具有高度梯度的结构,可用于细胞或颗粒的捕获,结构简单,捕获速度快,适用于不同大小的颗粒或细胞。

附图说明

[0022] 图1是本发明实施例1上层玻璃示意图;

[0023] 图2是本发明实施例1下层玻璃示意图;

[0024] 图3是本发明实施例1微流控芯片示意图;

[0025] 图4是本发明实施例2微流控芯片示意图;

[0026] 图5是本发明实施例1微流控芯片捕获细胞示意图;

[0027] 图6是本发明实施例3微流控芯片水平方向投影示意图;

[0028] 在所有附图中,相同的附图标记用来表示相同的元件或结构,其中:1-入口,2~8-出口,11-第一台阶,11-第二台阶,11-第三台阶。

具体实施方式

[0029] 为了使本发明的目的、技术方案及优点更加清楚明白,以下结合附图及实施例,对本发明进行进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。此外,下面所描述的本发明各个实施方式中所涉及到的技术特征只要彼此之间未构成冲突就可以相互组合。

[0030] 本发明提供了一种阶梯结构的微流控芯片,所述微流控芯片包括基片,所述基片的材料为玻璃片,硅片或石英片,所述基片具有第一台阶,第二台阶,⋯,第 $i-1$ 台阶,第 i 台阶⋯以及第 N 台阶, N 为大于等于3的正整数, i 为大于1小于等于 N 的任意整数,所述第 i 台阶的垂直高度高于第 $i-1$ 台阶,且所述第1台阶至第 N 台阶在水平方向的投影不重合。对于通常

使用的微流控芯片来说,所述第N台阶与所述第一台阶的垂直距离为 $1\mu\text{m}\sim 200\mu\text{m}$,所述第 $i-1$ 台阶与所述第 i 台阶的垂直距离为 $1\mu\text{m}\sim 20\mu\text{m}$, $N\leq 10$ 。

[0031] 该微流控芯片可根据需求,将第1台阶至第N台阶设计成不同的形状,大小和高度,例如,当微流控芯片用于细胞或微粒的捕获时,可将第一台阶至第N-1台阶在水平方向投影的外轮廓设计为形状相同且同心的圆形,矩形或者等边多边形,且第 i 台阶在水平方向投影的外轮廓的周长大于第 $i-1$ 台阶在水平方向投影的外轮廓的周长, $i\leq N-1$,其表面覆盖有盖片,所述盖片覆盖与所述基片表面,并通过所述第N台阶与所述基片相结合。盖片上设置有一个入口以及至少两个出口,所述入口与所述第一台阶的中心相通,用于通入细胞或微粒的悬浮液,所述出口均匀分布且与所述第N-1台阶相通,用于作为所述悬浮液的流出通道,使相应大小的细胞或微粒捕获于具有相应深度的台阶结构上,因此,台阶的深度可以根据所需捕获的细胞或微粒的直径而设计,而由于第1台阶至第N台阶的深度不同,可以在混合的悬浊液中将不同大小的细胞或微粒分离;而不同方向的出口可以在不同的方向捕获细胞或微粒,从而增大了细胞或微粒捕获的有效区域,例如可以把出口设置在基片通向第N台阶的上下左右四个方向,从而在四个方向都可以进行细胞或微粒的捕获。

[0032] 按照本发明的另一方面,提供了一种该微流控芯片的制备方法,包括如下步骤:

[0033] (1) 将透明的硬质衬底(如玻璃片)覆盖于基片表面,并在所述硬质衬底的上方覆盖柔性遮光材料,例如,不透明的封箱胶带,工业胶布,锡纸等;

[0034] (2) 从 $i=2$ 开始,依次去除第 $i-1$ 台阶在水平方向的投影所对应部位的柔性遮光材料,并对所述基片进行刻蚀,所述刻蚀的深度为第 $i-1$ 台阶至第 i 台阶的垂直距离,直至第N-1台阶刻蚀完毕,所述基片表面未经刻蚀的部位即为第N台阶;

[0035] (3) 直接得到微流控芯片,或者选取一片盖片,将盖片与基片的第N台阶相键合,得到覆盖有盖片的微流控芯片,也可以在两片基片上皆刻蚀阶梯结构,将两片基片的第N台阶相对键合,得到微流控芯片。微流控芯片的入口和出口可在键合前在盖片或基片上用打孔装置在相应部位打孔获得。

[0036] 实施例1

[0037] 1、选择长度为75mm、宽度为25mm、厚度为1.1mm的两片玻璃片作为微流控芯片的基材,分别命名为上层玻璃以及下层玻璃;

[0038] 2、对两片玻璃片进行加工,在上层玻璃的中心位置加工一个直径为0.6mm的孔作为待测液体的入口,然后以入口为中心,做直径为18.5mm的圆,取圆上4个点,4个点之间与圆心夹角为90度,对4个点进行加工,形成直径为0.6mm的孔,作为待测液体的出口,其俯视图和侧视图分别如图1a和图1b所示。

[0039] 3、在下层玻璃表面固定一层玻璃基片,再在该基片表面附上一层黄色不透明的聚丙烯胶带,其具有防腐蚀的特性,首先胶带上加工出一个以入口为圆心的直径为8mm的圆,然后去掉这个直径为8mm的圆处的胶带,此处的玻璃裸露,然后对下层玻璃进行湿法刻蚀,刻蚀深度为 $40\mu\text{m}$ 。

[0040] 4、然后再在胶带上加工出一个以入口圆圆心为圆心的直径为11mm的圆,然后撕掉这个直径为11mm的圆处的胶带,此区域内的玻璃裸露。然后将玻璃进行刻蚀,刻蚀深度为 $5\mu\text{m}$,此时,第一次刻蚀部位的深度为两次的刻蚀深度之和,即 $45\mu\text{m}$;

[0041] 5、接着用同样步骤打出直径分别为14mm,17mm,20mm的圆,每次打出圆后,都进行

刻蚀,刻蚀的深度均为 $5\mu\text{m}$,使得最终第一次打出的直径为 8mm 的圆形成的深度为 $60\mu\text{m}$,第二次为 $20\mu\text{m}$,以此类推,其余圆环的深度分别为 $15\mu\text{m}$, $10\mu\text{m}$, $5\mu\text{m}$,得到的下层玻璃的俯视图和侧视图分别如图2a和图2b所示。

[0042] 6、清洗下层玻璃片,取步骤2中加工得到的上层玻璃,将上层玻璃和下层玻璃进行键合,键合方法为先进行水键合,烘2h后,放入马弗炉加热24h,芯片键合完成,得到如图3所示的微流控芯片的结构示意图。

[0043] 实施例2

[0044] 1、选择长度为 75mm ,宽度为 25mm ,厚度为 1.1mm 的两片玻璃片做为微流控芯片的原料,分别命名为上层玻璃以及下层玻璃;

[0045] 2、在下层玻璃表面固定一层玻璃基片,再在该基片表面附上一层黄色不透明的聚丙烯胶带,首先确定下层玻璃的中心,并设定中心为芯片的入口位置,胶带上加工出一个以入口为中心的长方形,长方形长宽分别为 8mm , 4mm ,然后去掉这个长方形处的胶带,使此处的玻璃裸露。然后将下层玻璃进行刻蚀,刻蚀深度为 $40\mu\text{m}$ 。然后再在胶带上加工出一个同样中心位置的长方形,长宽分别为 12mm , 8mm ,然后撕掉这个长方形处的胶带,此区域内的玻璃裸露。然后将玻璃进行刻蚀,刻蚀深度为 $5\mu\text{m}$ 。接着用同样步骤打出长宽分别为 16mm , 12mm ; 20mm , 16mm ; 24mm , 20mm 的长方形,每次加工出长方形后,去掉长方形内的胶带,进行刻蚀,刻蚀的深度均为 $5\mu\text{m}$;

[0046] 3、最终第一次打出的长宽为 8mm , 4mm 的长方形的深度为 $60\mu\text{m}$,第二次的长方形为 $20\mu\text{m}$,以此类推,其余长方形的深度分别为 $15\mu\text{m}$, $10\mu\text{m}$, $5\mu\text{m}$;

[0047] 4、在上层玻璃与下层玻璃中心对应的位置用精雕机加工出一个直径为 0.6mm 的圆孔,用同样的方法,在下层玻璃最外层长方形和倒数第二个长方形的中间处的对应位置的四条边上,分别加工出两个直径为 0.6mm 的孔;

[0048] 5、清洗玻璃片后,将上层玻璃与下层玻璃中心进行键合,键合方法为先进行水键合,烘2h后,放入马弗炉加热24h,芯片键合完成,得到的微流控芯片的结构示意图如图4所示,其中,1表示入口,2-9表示出口。

[0049] 实施例3

[0050] 图6为本发明的流聚焦微流控芯片结构示意图,第三台阶13为基片未经刻蚀的部分,而第一台阶11和第二台阶12处为微流控沟道,其中,入口1用来通入细胞和油,出口2则收集流出的液体。在无阶梯状结构的微流控芯片中,通常第一台阶11和第二台阶12处的深度相等,如果设计得过浅,则容易在细胞入口处堵塞沟道,过深的时候,在显微镜下观察,细胞则容易重叠,影响实验结果的分析。因此,在该实施例中,将第二台阶12处的深度设计小于两个细胞的直径,而第一台阶处的高度设计为3~5个细胞的高度,这样可以将观察区域设定在第二台阶12处,在方便观察的同时,也不至于堵塞沟道。

[0051] 实验结果分析

[0052] 利用实施例1的微流控芯片进行细胞捕获实验,其原理如图5所示,其中,1表示入口,2-5表示出口,具体过程如下:

[0053] 1、将待检测人体液体样本,样本为人体血液细胞以及ctc循环肿瘤细胞在PBS中的悬浊液,浓度为 $1\sim 10^3/\text{ml}$,从上述芯片的入口1注入,直至液体充满芯片并从出口有少量流出,此时,细胞已根据自身的直径固定在阶梯状结构的相应部位;

[0054] 2、继续通过入口加入磷酸盐缓冲溶液(即PBS溶液),以50 μ l/min的速度进行清洗,冲洗约1min即可停止;

[0055] 3、继续通过入口选择加入示踪物质DAPI,对目标细胞进行识别,如在显微镜下观测荧光染色为蓝色即为染色成功;

[0056] 4、再次通过入口加入PBS进行清洗,约清洗1min即可停止;

[0057] 5、将芯片放置在显微镜下观察捕获的目标细胞,其效果示意图如图5所示,普通血细胞直径小于5 μ m,因此无法捕获,ctc循环肿瘤细胞直径大于15 μ m,因此ctc循环肿瘤细胞被芯片捕获,并卡在相应的位置,其他的细胞由出口3、4、5流出芯片。

[0058] 利用实施例2的微流控芯片进行细胞捕获实验,也跟实施例1类似,将待测一定量的待测液体由1口通入到芯片中,芯片的出口包括2、3、4、5、6、7、8、9口,当待测液中的微粒超标时,不同的沟道处可以看出相应沟道处的微粒聚集的程度,并且可以判断微粒的大致直径以及每种微粒的大致数量,如图4所示,同时根据所需捕获的微粒的直径,可以对下层玻璃的刻蚀深度进行设计改进。

[0059] 本领域的技术人员容易理解,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、等同替换和改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

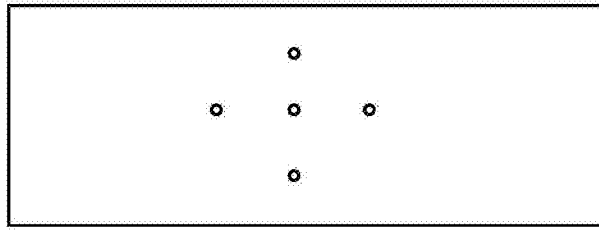


图1a

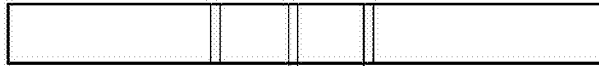


图1b

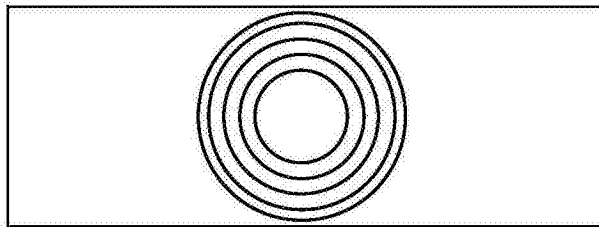


图2a



图2b

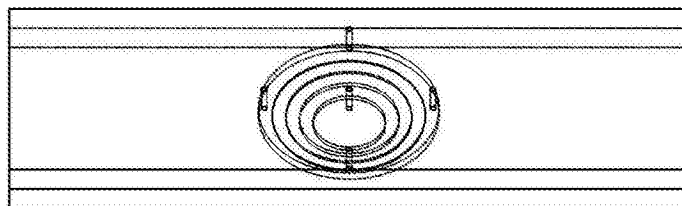


图3

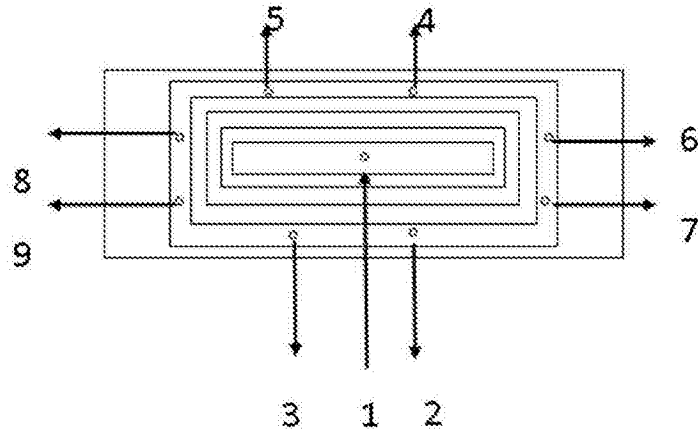


图4

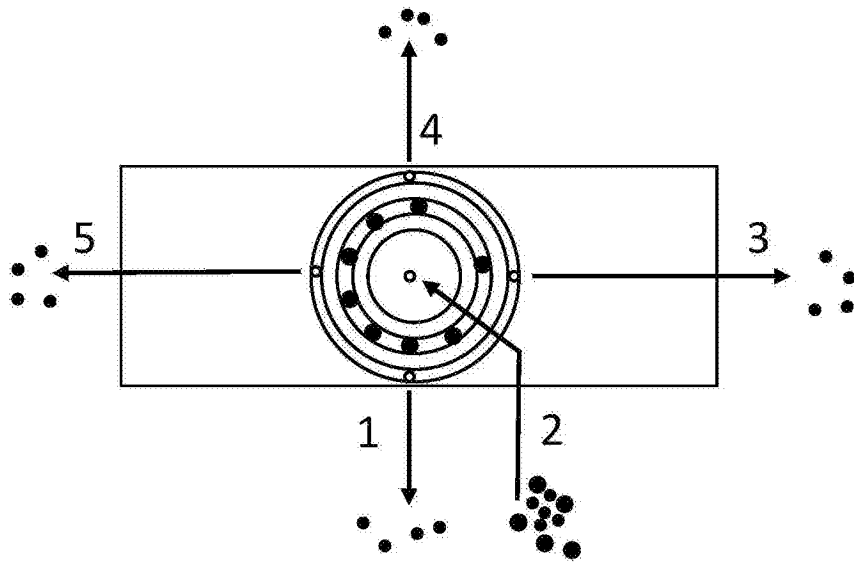


图5

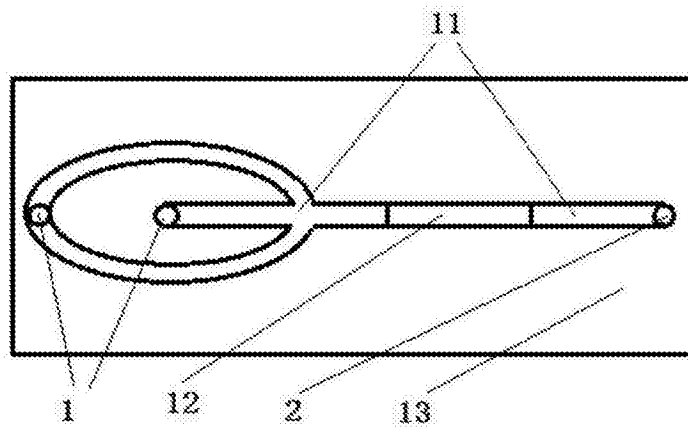


图6