



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107702967 B

(45)授权公告日 2019.11.22

(21)申请号 201710961334.9

(22)申请日 2017.10.17

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107702967 A

(43)申请公布日 2018.02.16

(73)专利权人 西北工业大学
地址 710072 陕西省西安市友谊西路127号

(72)发明人 常洪龙 沙华露 寻文鹏 杨东

(74)专利代理机构 西北工业大学专利中心
61204

代理人 吕湘连

(51)Int.Cl.

G01N 1/31(2006.01)

G01N 33/533(2006.01)

(56)对比文件

CN 103698283 A,2014.04.02,
CN 102703300 A,2012.10.03,
CN 106033088 A,2016.10.19,
CN 103433085 A,2013.12.11,
CN 103341372 A,2013.10.09,
US 2012070833 A1,2012.03.22,
WO 2010041230 A2,2010.04.15,
EP 2479551 A2,2012.07.25,

审查员 钱新宇

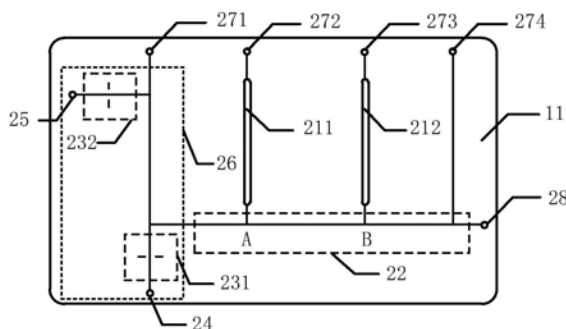
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54)发明名称

一种基于微流控芯片的空间站用细胞样本自动预处理装置

(57)摘要

本发明公开一种基于微流控芯片的空间站用细胞样本自动预处理装置,该装置包括微流控芯片、芯片夹具、多通道流体驱动泵以及控制器。该装置能够适应空间站微重力环境,可单独使用或者集成于微流式细胞仪中。该微流控芯片可以实现一次性使用,即插即用,避免了人工的过多参与,方便使用。本发明的预处理装置具有两种样品预处理功能,通过对流体的控制实现样品的预处理操作,具有连续、高效的样品预处理效果。



1. 一种基于微流控芯片的空间站用细胞样本自动预处理装置,其特征在于,主要包括微流控芯片(11)、芯片夹具(12)、多通道流体驱动泵以及控制器(14);

所述微流控芯片由一层盖片和一层刻有沟道的基片对准键合而成,其结构主要包括样本自动定量进样沟道(26)、储液沟道以及混合沟道;

所述样本自动定量进样沟道依次有样本入口(24)、第一自动封闭阀(231)、第二自动封闭阀(232)、排气出口(25),且第一自动封闭阀(231)和第二自动封闭阀(232)之间的微管道上,有一微管道分支与第一压力驱动口(271)连通,还有另一微管道分支形成所述的混合沟道;混合沟道的另一端为样本出口(28);混合沟道(22)上靠近样品出口(28)处有一微管道与第四压力驱动口(274)相连;第二压力驱动口(272)和第三压力驱动口(273)分别通过带有第一储液沟道(211)和第二储液沟道(212)的两个微管道,与所述的混合沟道连通,且第一储液沟道(211)与混合沟道直接相连或者两者之间连有一小段微管道,第二储液沟道(212)与混合沟道之间连有一小段微管道;

所述第一自动封闭阀(231)和第二自动封闭阀(232)主要为一高吸水树脂储存腔室(31),所述高吸水树脂储存腔室(31)两端设有微小限流通道(32),且所述高吸水树脂储存腔室(31)中有一定数量的高吸水树脂(33);

所述多通道流体驱动泵包括第一压力驱动泵(131)、第二压力驱动泵(132)、第三压力驱动泵(133)、第四压力驱动泵(134),分别与所述微流控芯片上的第一压力驱动口(271)、第二压力驱动口(272)、第三压力驱动口(273)、第四压力驱动口(274)通过软管相连接;控制器(14)则完成对所述多通道流体驱动泵的控制。

2. 一种如权利要求1所述的基于微流控芯片的空间站用细胞样本自动预处理装置,其特征在于,所述第一储液沟道(211)和第二储液沟道(212)均为窄长形的沟道,试剂均为提前储存在所述储液沟道中,且充满整个所述储液沟道。

3. 一种如权利要求1所述的基于微流控芯片的空间站用细胞样本自动预处理装置,其特征在于,所述芯片夹具的正面有正面第一接口(411)、正面第二接口(412)、正面第三接口(413)、正面第四接口(414)分别与所述芯片夹具侧面的侧面第一接口(421)、侧面第二接口(422)、侧面第三接口(423)、侧面第四接口(424)相连通;

所述微流控芯片上的第一压力驱动口(271)、第二压力驱动口(272)、第三压力驱动口(273)、第四压力驱动口(274)分别与所述芯片夹具上的正面第一接口(411)、正面第二接口(412)、正面第三接口(413)、正面第四接口(414)相连接;

所述多通道流体驱动泵包括第一压力驱动泵(131)、第二压力驱动泵(132)、第三压力驱动泵(133)、第四压力驱动泵(134),分别与所述芯片夹具的侧面第一接口(421)、侧面第二接口(422)、侧面第三接口(423)、侧面第四接口(424)通过软管相连接。

一种基于微流控芯片的空间站用细胞样本自动预处理装置

【技术领域】

[0001] 本发明涉及微流控生物芯片技术领域,具体涉及一种适用于空间站微重力环境下的微流式细胞仪分析前制备细胞样本的芯片装置。制备过程可包括以下步骤:细胞的染色和裂解。该装置可单独使用或者集成于微流式细胞仪中。

【背景技术】

[0002] 针对航天员身体健康开展的航天医学监督与医学保障工作是保证载人航天任务顺利执行的重要保障,直接关系到任务能否顺利进行,但在空间站中存在着距离远、可用仪器短缺和微重力环境等苛刻的条件限制,开展航天员在轨健康诊断的难度非常高。流式细胞仪是一种基于流式细胞术对高速样本流中的细胞作单细胞多参数分析的仪器,能够实现包括淋巴细胞亚群和细胞因子在内的多种项目检测,为疾病的诊断和治疗评价提供重要信息。

[0003] 细胞样本预处理是流式细胞术检测中不可缺少的准备步骤,预处理的主要目的是对目标细胞进行特异性荧光标记并尽量去除其他细胞和碎片等干扰物,以使目标细胞能够被流式细胞仪顺利检出。传统流式细胞仪检测的样本预处理过程通常比较复杂,是实现流式细胞仪载人航天应用的一大障碍。通常,这样的细胞预处理由专业人员使用移液器、混匀器等工具在试管内完成,具体的步骤就是在血样中先后加入染色剂和裂解液,分别混匀并避光培育10-12分钟,这种复杂耗时的人工预处理步骤无法满足航天和其他现场快速检测(POCT)的检测要求,更无法在微重力环境下进行,还会引入不必要的人工误差而导致检测重复性下降。

[0004] 目前,有一些用于地面上的细胞样本自动预处理装置,如以色列LeukoDx公司推出的一种用于败血症诊断的全自动的CD64检测平台Accellix(专利号:US9207239B2),以及美国霍尼韦尔实验室开展的基于微流控芯片的小型化流式细胞仪BioFlip的研究工作,均使用了具备全血样本自动预处理的一次性微流控芯片,但它们都因采用了大体积的储液腔室,推出试剂时容易产生气泡,无法用于微重力环境。

[0005] 也有针对空间站环境研制的细胞样本预处理装置。NASAJohnson航天中心在1999年研制了一种全血染色装置(whole blood staining device),并于2012年改进了该装置,使用带有塑料止水夹分隔的Teflon袋改进了人工样本预处理步骤,使之适合微重力环境下操作,并符合空间站的液体操作要求。这种简单的设计有效解决了在微重力环境下的液体转移和混合问题,完成了太空中的首次全血染色试验。但该预处理方法仍然无法摆脱对人工操作的依赖,需要操作者在约半小时内手动完成多次混合;而且受操作者的混合技术和时间控制的影响,很难保证处理效果的一致性。

[0006] 所以,要真正实现流式细胞仪在载人航天中的实用化应用,仍需解决微重力环境下细胞样本的预处理问题。

【发明内容】

[0007] 本发明的目的在于提供一种应用于空间站的细胞样本预处理微流控芯片的装置，实现微重力环境下的细胞样本的自动染色和裂解等一体化操作。

[0008] 为了达到上述目的，本发明采用的技术方案为：

[0009] 一种基于微流控芯片的空间站用细胞样本自动预处理装置，主要包括微流控芯片11、芯片夹具12、多通道流体驱动泵以及控制器14；

[0010] 所述微流控芯片由一层盖片和一层刻有沟道的基片对准键合而成，其结构主要包括样本自动定量进样沟道26、储液沟道以及混合沟道；

[0011] 所述样本自动定量进样沟道依次有样本入口24、第一自动封闭阀231、第二自动封闭阀232、排气出口25，且第一自动封闭阀231和第二自动封闭阀232之间的微管道上，有一微管道分支与第一压力驱动口271连通，还有另一微管道分支形成所述的混合沟道；混合沟道的另一端为样本出口28；混合沟道22上靠近样品出口28处有一微管道与第四压力驱动口274相连；第二压力驱动口272和第三压力驱动口273分别通过带有第一储液沟道211和第二储液沟道212的两个微管道，与所述的混合沟道连通，且第一储液沟道211与混合沟道直接相连或者两者之间连有一小段微管道，第二储液沟道212与混合沟道之间连有一小段微管道；

[0012] 所述第一储液沟道211和第二储液沟道212均为窄长形的沟道，试剂均为提前储存在所述储液沟道中，且充满整个所述储液沟道，这样在推出试剂时可以避免气泡的产生；

[0013] 参阅图3所述第一自动封闭阀231和第二自动封闭阀232主要为一高吸水树脂储存腔室31，所述高吸水树脂储存腔室31两端设有微小限流通道32，且所述高吸水树脂储存腔室31中有一定数量的高吸水树脂33；

[0014] 工作时，血液样本从样本入口24流入，流经第一自动封闭阀231和第二自动封闭阀232时，自动封闭阀两端设有的微小限流通道32，限制了高吸水树脂33从高吸水树脂储存腔室31流出；当有液体流过自动封闭阀23时，高吸水树脂33会因吸水膨胀而逐渐堵住高吸水树脂储存腔室31，限制液体的流动，达到自动封闭沟道的目的，将血液样本截断在第一自动封闭阀231和第二自动封闭阀232之间，最后第一压力驱动泵131推出被截断的血液样本，从而可以实现样本的自动定量进样，无需额外的控制部件；

[0015] 所述多通道流体驱动泵包括第一压力驱动泵131、第二压力驱动泵132、第三压力驱动泵133、第四压力驱动泵134，分别与所述微流控芯片上的第一压力驱动口271、第二压力驱动口272、第三压力驱动口273、第四压力驱动口274通过软管相连接；控制器14则完成对所述多通道流体驱动泵的控制。

[0016] 为了迅速地固定或更换预处理芯片，无需重复连接相关驱动接口，本发明还提供了一种芯片夹具实现芯片的无外连接线设计；所述芯片夹具的正面有正面第一接口411、正面第二接口412、正面第三接口413、正面第四接口414分别与所述芯片夹具侧面的侧面第一接口421、侧面第二接口422、侧面第三接口423、侧面第四接口424相连通；

[0017] 所述微流控芯片上的第一压力驱动口271、第二压力驱动口272、第三压力驱动口273、第四压力驱动口274分别与所述芯片夹具上的正面第一接口411、正面第二接口412、正面第三接口413、正面第四接口414相连接；

[0018] 所述多通道流体驱动泵包括第一压力驱动泵131、第二压力驱动泵132、第三压力

驱动泵133、第四压力驱动泵134,分别与所述芯片夹具的侧面第一接口421、侧面第二接口422、侧面第三接口423、侧面第四接口424通过软管相连接;

[0019] 在进行与第二储液沟道212内的试剂混合时,为了避免气泡,先将血液样本推到第二储液沟道212与混合沟道22交汇处的靠近样本出口28的一侧,然后将第二储液沟道212与混合沟道之间连有的一小段微管道中的气体推出,再将血液样本往前段混合沟道内回推一段,使气泡弃留在前段混合沟道内,最后将第二储液沟道212内的试剂推出,利用第三压力驱动泵133和第四压力驱动泵134驱动血液样本与试剂来回混合。这样,所述控制器控制多通道流体驱动泵,四个压力驱动泵之间采取“前拉后推”或“前推后拉”式驱动,即给液体的一侧提供正压驱动的同时,给另一侧提供负压驱动,可以减小液体由于表面张力以及压差较小引起的驱动滞后,提高驱动精度,更加精确地控制液体的位置。

[0020] 本发明的有益效果:本发明提出的基于微流控芯片的空间站用细胞样本自动预处理装置,芯片为一次性使用,试剂均为提前储存在储液沟道中,提供了对试剂的全面控制,实现了芯片的即插即用,避免了人工的过多参与,方便使用。样本自动进样通道采用两个高吸水树脂自动封闭阀,实现了样本的自动定量进样,无需额外的控制部件。采用窄长形的储液沟道,避免了推出试剂时产生气泡。采用多通道流体驱动泵实现流体的“前拉后推”或“前推后拉”式驱动,提高驱动精度,精确控制流体位置,使流体的控制能够适应空间站微重力环境。该装置可以实现细胞样本预处理的自动化,减少人工失误导致的分析错误,同时也可以降低对预处理的细胞样本污染的可能性。本发明的预处理装置具有两种样品预处理功能,通过对流体的控制实现样品的预处理操作,具有连续、高效的样品预处理效果。

【附图说明】

[0021] 图1为本发明的基于微流控芯片的空间站用细胞样本自动预处理装置的结构示意图;

[0022] 图2为本发明微流控芯片的结构示意图;

[0023] 图3为图2中的自动封闭阀的结构示意图;

[0024] 图4为本发明的芯片夹具结构示意图;

[0025] 附图标记说明:

[0026]	11—微流控芯片	12—芯片夹具
[0027]	131—第一压力驱动泵	132—第二压力驱动泵
[0028]	133—第三压力驱动泵	134—第四压力驱动泵
[0029]	14—控制器	211—第一储液沟道
[0030]	212—第二储液沟道	22—混合沟道
[0031]	231—第一自动封闭阀	232—第二自动封闭阀
[0032]	24—样本入口	25—排气出口
[0033]	26—样本自动定量进样沟道	271—第一压力驱动口
[0034]	272—第二压力驱动口	273—第三压力驱动口
[0035]	274—第四压力驱动口	28—样本出口
[0036]	31—高吸水树脂储存腔室	32—微小限流通道
[0037]	33—高吸水树脂	411—正面第一接口

[0038]	412—正面第二接口	413—正面第三接口
[0039]	414—正面第四接口	421—侧面第一接口
[0040]	422—侧面第二接口	423—侧面第三接口
[0041]	424—侧面第四接口	

【具体实施方式】

[0042] 下面结合附图对本发明做详细描述,然而所有附图是供参考与说明本发明之用,并非用来对本发明加以限制。且本发明所能够使用的芯片材料、加工方法、微结构尺寸形状以及应用对象和领域并不局限于本实施例。

[0043] 如图1至图4所示,基于微流控芯片的空间站用细胞样本自动预处理装置主要包括微流控芯片11、芯片夹具12、多通道流体驱动泵以及控制器14。微流控芯片上的压力驱动口与芯片夹具上方的接口相连,芯片夹具侧方的接口通过微管与多通道流体驱动泵相连。多通道流体驱动泵可以是注射泵或柱塞泵。多通道流体驱动泵与控制器14相连,由控制器控制多通道流体驱动泵的运行。

[0044] 如图2所示,所述微流控芯片11由COC(环稀烃共聚物)等低吸水性、高阻蒸汽材料采用精密机械加工或热压制成。所述微流控芯片11由一层盖片和一层刻有沟道的基片对准键合而成。所述微流控芯片包括样本自动定量进样沟道26、第一储液沟道211、第二储液沟道212以及混合沟道22。

[0045] 对于自动封闭阀的加工,高吸水树脂储存腔室31在芯片基片上为通孔,基片与盖片键合完成后,从基片外侧的高吸水树脂储存腔室31中塞入高吸水树脂,然后用密封胶带封住高吸水树脂储存腔室31。

[0046] 以淋巴细胞亚群检测为例,结合实施例对本发明的细胞样本自动预处理方法做详细描述。

[0047] 所述微流控芯片使用前,试剂均为提前储存在储液沟道中,且充满整个储液沟道,其中,第一储液沟道211中储存有免疫荧光染色试剂,第二储液沟道212中储存有红细胞裂解液;样本入口24、排气出口25、第一压力驱动口271、第二压力驱动口272、第三压力驱动口273、第四压力驱动口274以及样本出口28均贴有密封胶带。为减少试剂的蒸发损失,将微流控芯片密封后冷藏保存;

[0048] 步骤一,样本加样阶段:撕开样本入口24和排气出口25上的密封胶带,用移液器将血液样本从样本入口24注入,血液样本流经第一自动封闭阀231和第二自动封闭阀232,经过几十秒,第一自动封闭阀231和第二自动封闭阀232分别自动关闭,形成一段截断的血液样本;撕开第一压力驱动口271、第二压力驱动口272、第三压力驱动口273、第四压力驱动口274上的密封胶带,将所述微流控芯片安放到芯片夹具上,打开控制器,进入自动预处理阶段;

[0049] 步骤二,细胞染色阶段:第一压力驱动泵131将血样推出,同时第四压力驱动泵134抽出等量的体积,实现“前推后拉”式驱动,当血样到达混合沟道22与第一储液沟道211交汇口A点时,第二压力驱动泵132推出第一储液沟道211中的免疫荧光染色试剂,控制好压力驱动泵的流速,使得血样与免疫荧光染色试剂同时推出;为防止气泡的混入,第一储液沟道211中的试剂不要完全推出,待血样与试剂推出后,第一压力驱动泵131与第四压力驱动泵

134驱动血样与试剂进行来回混合,完成血样与第一种试剂的混合,避光培育10分钟;

[0050] 步骤三,细胞裂解阶段:利用第一压力驱动泵131与第四压力驱动泵134将血样推到第二储液沟道212与混合沟道22交汇口B点的靠近样本出口28的一侧,然后利用第三压力驱动泵133和第一压力驱动泵131将第二储液沟道212中的红细胞裂解液推至B点处,再将血样推回一段使有气泡的一段在B点的另一侧,接着利用第三压力驱动泵133和第四压力驱动泵134将第二储液沟道212中的红细胞裂解液推出,并将血样与试剂来回混合,避光培育10分钟后便可得到最终的处理好的血液样本;

[0051] 步骤四,取出预处理完成后的血样:从芯片夹具12上取下微粒控芯片11,撕开出样口28上的密封胶带,使用移液器或注射器抽出处理完成后的血样。

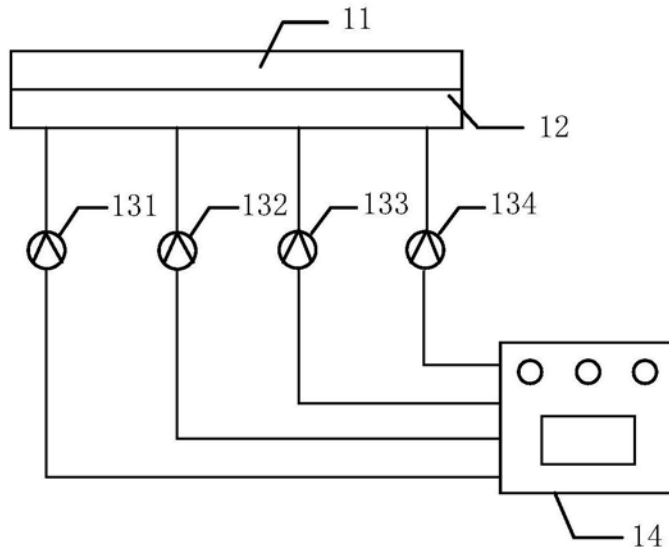


图1

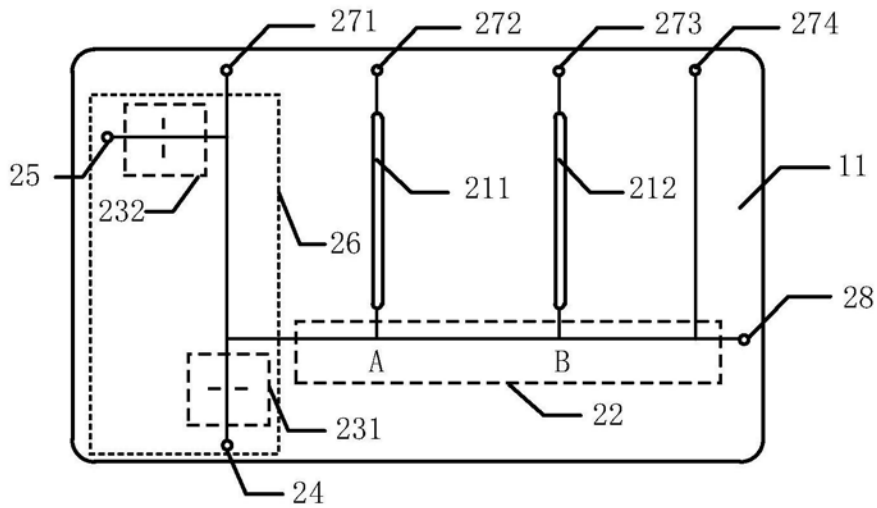


图2

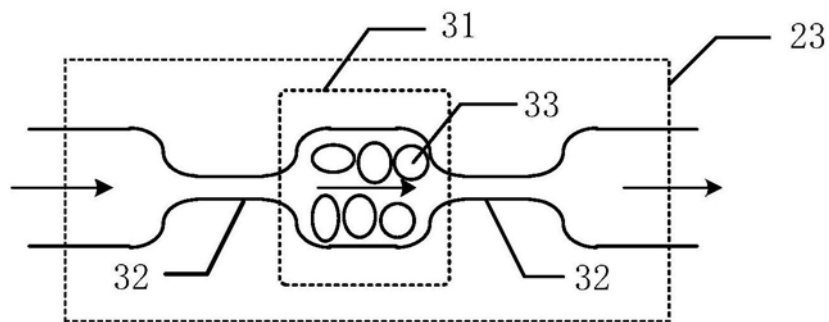


图3

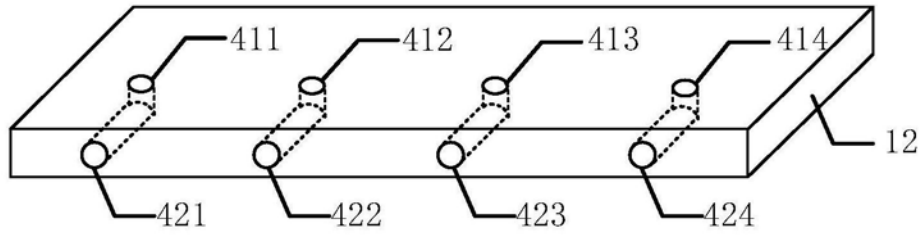


图4