



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103203258 B

(45) 授权公告日 2015. 01. 14

(21) 申请号 201310101944. 3

审查员 黄威

(22) 申请日 2013. 03. 27

(73) 专利权人 清华大学

地址 100084 北京市海淀区北京市 100084

信箱 82 分箱清华大学专利办公室

(72) 发明人 林金明 王聂君

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司

公司 11245

代理人 关畅

(51) Int. Cl.

B01L 3/00(2006. 01)

B01D 11/00(2006. 01)

B01D 11/04(2006. 01)

G01N 1/34(2006. 01)

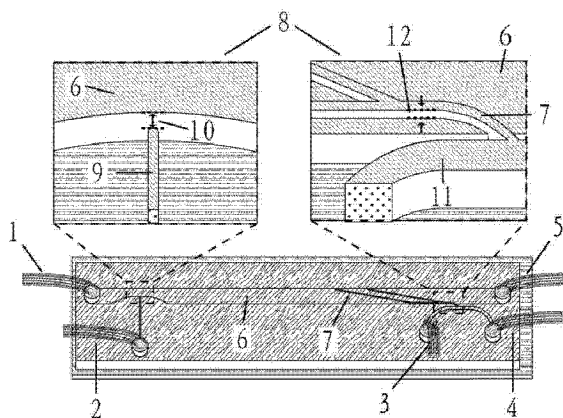
权利要求书1页 说明书5页 附图3页

(54) 发明名称

一种用于液滴萃取的微流控芯片

(57) 摘要

本发明公开了一种用于液滴萃取的微流控芯片。所述微流控芯片包括主通道；所述主通道的一端设有样品入口，另一端设有废液出口；靠近所述废液出口的一端，所述主通道与一个收集通道相连通，所述收集通道的游离端为样品出口；靠近所述样品入口的一端，所述主通道与一个侧通道相连通，所述侧通道的游离端为萃取剂入口；所述侧通道与所述主通道之间存在高度差，且所述侧通道的上缘设于所述主通道的下缘的下部。本发明的微流控芯片可以进行在线液滴萃取；在进行在线液滴萃取中，本发明能够适应于多种连续流动的实验体系，对于多种检测方式有较好的兼容性，能够实现实时在线的物质监测，能够有效地应用到微流控芯片上的生物学和医学研究中。



1. 一种用于液滴萃取的微流控芯片,其特征在于:所述微流控芯片包括主通道;所述主通道的一端设有样品入口,另一端设有废液出口;

靠近所述废液出口的一端,所述主通道与一个收集通道相连通,所述收集通道的游离端为样品出口;

靠近所述样品入口的一端,所述主通道与一个侧通道相连通,所述侧通道的游离端为萃取剂入口;所述侧通道与所述主通道之间存在高度差,且所述侧通道的上缘设于所述主通道的下缘的下部;

靠近所述样品出口的一端,所述主通道内设有一导流轨道,且所述导流轨道的高度大于所述主通道的高度,所述导流轨道沿所述主通道的宽度方向延伸;

所述导流轨道的一端与所述主通道相连通,另一端与所述收集通道相连通。

2. 根据权利要求1所述的微流控芯片,其特征在于:所述主通道为直线形通道或蛇形通道。

3. 根据权利要求1或2所述的微流控芯片,其特征在于:所述主通道内设有亲水性多孔膜,所述亲水性多孔膜设于所述收集通道与所述主通道的连接处和所述废液出口之间。

4. 根据权利要求3所述的微流控芯片,其特征在于:所述收集通道上设有吸收剂入口。

5. 权利要求1-4中任一项所述微流控芯片在液滴萃取中的应用。

一种用于液滴萃取的微流控芯片

技术领域

[0001] 本发明涉及一种微流控芯片,具体涉及一种用于液滴萃取的微流控芯片。

背景技术

[0002] 微流控芯片技术由于其低消耗、高通量、集成化等优点,在生物学及医学领域具有很好的发展前景。目前微流控芯片已经实现了细胞的分选、捕获、培养和刺激等功能,但为了实现微流控芯片技术在生物学和医学领域的最终应用,许多微流控芯片功能需要进一步地改进和提高。

[0003] 在微流控芯片中研究细胞代谢或药物筛选是现阶段微流控芯片技术应用于生物学和医学领域的重要内容之一,文献 Gao D.;Wei H.;Guo G.-S.;Lin J.-M. Anal. Chem., 2010, 82, 5679-568 在微流控芯片中培养了人肺上皮细胞 A549,并利用固相萃取和质谱对 A549 的维生素 E 代谢过程进行了检测与分析。这种方法成功地将质谱技术与微流控芯片技术结合起来,实现了细胞代谢物的高灵敏度质谱检测,但这种方法使用微流控芯片中的固相萃取进行样品前处理,使得样品前处理的操作较为复杂并且无法进行实时的样品监测。因此,操作更加简单、更加自动化的样品前处理方法能够极大的改进微流控芯片技术与质谱技术的结合,实现微流控芯片中样品的实时监测。

[0004] 除了固相萃取,液液萃取也是一种能够与微流控芯片系统兼容的样品处理方法。文献 Chen H.;Fang Q.;Yin X.-F.;Fang Z.-L. Lab Chip, 2005, 5, 719-725 设计了一种微流控芯片,将萃取剂液滴固定在芯片通道的两侧的腔室中,从而对通过芯片通道的溶液进行萃取。但这种方法的萃取液滴被限制在通道两侧的腔室中无法释放,使得检测方法局限于光学方法,难以给出目标物质更进一步的详细信息。一种能够兼容更多检测方式的芯片中液液萃取方法将使得微流控芯片中的样品前处理得到更广泛的应用。

[0005] 为了在微流控系统中实现更加复杂的功能,微流控芯片中流体的操纵也成为一项重要的研究内容,其中微流控芯片中液滴的产生与操控是流体操纵的主要内容之一。文献 Zhu Y.;Fang Q. Anal. Chem., 2010, 82, 8361-8366 设计了一种液滴产生的微流控芯片,并用于微反应的质谱检测。这种方法证实了电喷雾质谱能够与微流控芯片的液滴体系结合起来,实现液滴的监测。但是这种方法产生的液滴是栓塞型,液滴的比表面积较小,不利于液液萃取。文献 Jung S.-Y.;Retterer S. T.;Collier C. P. Lab Chip, 2010, 10, 2688-2694 提出了一种在微流控芯片中产生微小的单分散液滴的办法,减小了单个液滴的体积,有效的提高了液滴的比表面积,有利于施行液液萃取。

发明内容

[0006] 本发明的目的是提供一种用于液滴萃取的微流控芯片,所述微流控芯片能够向连续流动的样品溶液中通入单分散的萃取剂液滴,在萃取完成以后将萃取液滴导入收集通道,并直接通入检测器进行分析。本发明能够用于连续流动体系的样品前处理和在线实时分析,简化了人为操作,促进了微流控芯片萃取体系的自动化和稳定性。

[0007] 本发明所提供的一种用于液滴萃取的微流控芯片,它包括主通道;所述主通道的一端设有样品入口,另一端设有废液出口;

[0008] 靠近所述废液出口的一端,所述主通道与一个收集通道相连通,所述收集通道的游离端为样品出口;

[0009] 靠近所述样品入口的一端,所述主通道与一个侧通道相连通,所述侧通道的游离端为萃取剂入口;所述侧通道与所述主通道之间存在高度差,且所述侧通道设于所述主通道的下部;

[0010] 本发明中,所述主通道的样品入口端与所述侧通道构成本发明的液滴产生部分,在该部分中可以产生单分散液滴;

[0011] 本发明中,所述主通道主要构成本发明的液滴萃取部分,通过较长的运动路程,使液滴在通过所述主通道时有足够的时间发生充分的萃取;

[0012] 本发明中,所述样品出口和所述废液出口构成本发明的液滴收集部分,将收集到的萃取液滴导入至检测装置内进行检测。

[0013] 上述的微流控芯片中,所述主通道为直线形通道或蛇形通道,所述蛇形通道的设置可以增加流体运动的路程。

[0014] 上述的微流控芯片中,靠近所述样品出口的一端,所述主通道内设有一导流轨道,且所述导流轨道的高度大于所述主通道的高度,所述导流轨道沿所述主通道的宽度方向延伸;

[0015] 所述导流轨道的一端与所述主通道相连通,另一端与所述收集通道相连通。

[0016] 本发明中,所述导流轨道与所述主通道之间的高度差有利于利用浮力和表面张力对液滴进行引导;有机相液滴由于浮力能够进入较高的所述导流轨道,所述导流轨道中的液滴离开轨道需要克服浮力和改变球形状态所产生的表面张力,使液滴更倾向于沿着所述导流轨道运动。

[0017] 上述的微流控芯片中,所述主通道内设有亲水性多孔膜,所述亲水性多孔膜设于所述收集通道与所述主通道的连接处和所述废液出口之间,所述亲水性多孔膜可以让水相溶液顺利通过的同时,将有机相的液滴拦截并导入所述收集通道。

[0018] 上述的微流控芯片中,所述收集通道上设有吸收剂入口,在萃取液滴进入检测装置以前,也可以根据检测装置的不同要求,用相应的缓冲溶液或溶剂对萃取液滴进行吸收,以兼容不同检测体系。

[0019] 本发明提供的微流控芯片装置可以对连续流动的样品溶液进行在线液滴萃取,本发明对于产生液滴所采用的有机相没有特别的要求,因此可以根据目标萃取物质的性质,合理地选择不同的萃取剂作为产生液滴的有机相,从而达到更好的萃取效果。使用本发明的微流控芯片时,可以选择不同的萃取剂进行实验,从而使本发明的微流控芯片可以适应多种不同的实验要求并应用于多种实验体系中,提高了其对于各种体系的兼容性。

[0020] 本发明提供的微流控芯片可以与微流控芯片中的生物学或医学研究结合起来,比如微流控芯片中的细胞代谢、药物筛选、细胞间通讯等研究中,本发明可以用来实时监测细胞分泌物、药物代谢产物、细胞通讯分子等。

[0021] 本发明提供的微流控芯片在进行在线液滴萃取时,可以根据目标萃取物质的不同性质,与不同的检测方法结合起来。对于多数的小分子物质而言,质谱是一种可靠而高效的

检测方法。与此同时,电喷雾质谱采用液体进样的方式,与微流控芯片的液体流动体系有较好的适应性。在本发明的液滴收集部分,在收集通道中用适当的质谱进样缓冲液吸收液滴能够很好的促进本发明与电喷雾质谱技术的结合。除了电喷雾质谱,光学检测也能够应用到本发明中。本发明的微流控芯片由聚二甲基硅氧烷与玻璃片键合制成,具有较好的透光性,有利于光学检测在本发明中的应用。对于目标萃取物可以被激光激发而发光、有较强的紫外吸收或者与某些化合物反应发光的情况,都可以在本发明中应用光学检测。

[0022] 综上所述,本发明的微流控芯片可以进行在线液滴萃取;在进行在线液滴萃取中,本发明能够适应于多种连续流动的实验体系,对于多种检测方式有较好的兼容性,能够实现实时在线的物质监测,能够有效地应用到微流控芯片上的生物学和医学研究中。

附图说明

[0023] 图 1 是本发明的微流控芯片的结构示意图。

[0024] 图中各标记如下:1 样品引入管;2 萃取剂引入管;3 吸收剂引入管;4 样品导出管;5 废液导出管;6 主通道;7 导流轨道;8 微通道局部立体示意图;9 侧通道;10 高度差 a;11 收集通道;12 高度差 b。

[0025] 图 2 是本发明的微流控芯片各部分功能的示意图。

[0026] 图 3 是本发明的微流控芯片进行亲水性修饰的操作示意图。

[0027] 图 4 是利用本发明的微流控芯片进行单分散液滴产生的结果(直接型液滴产生方式)。本图还显示了通过调节样品液流速和萃取剂流速可以控制所产生的液滴数量。

[0028] 图 5 是利用本发明的微流控芯片进行液滴捕获和回收的结果(导流轨道回收方式)。图中跟踪了某一液滴在不同时刻的位置,说明了液滴捕获和回收的过程。

具体实施方式

[0029] 下面结合附图对本发明做进一步说明,但本发明并不局限于以下实施例。

[0030] 本发明的微流控芯片可以采用软光刻的方法制作,根据具体需要,采用多次曝光。

[0031] 具体制备方法如下:

[0032] 将硅片浸没于硫酸和双氧水的混合溶液(硫酸与双氧水的比例为 3:1)中加热,煮沸 40min,然后将硅片洗净、烘干。用匀胶机在硅片表面涂布一层 SU-8 2050 光刻胶,控制转速为 3000rpm,使光刻胶厚度约为 50 μm 。经过前烘过程(65 $^{\circ}\text{C}$ 烘烤 1min,95 $^{\circ}\text{C}$ 烘烤 2min)以后,用曝光机曝光,将微流控芯片中液滴产生部分的侧通道复制到硅片模具上。第一次曝光完成以后,硅片需进行后烘过程(65 $^{\circ}\text{C}$ 烘烤 1min,95 $^{\circ}\text{C}$ 烘烤 2min),然后就可以进行第二次光刻胶涂布。经过相似的操作过程,以 2500rpm 的转速在硅片上继续涂布一层约 60 μm 的 SU-8 2050 光刻胶,经过曝光将整个微流控芯片的主通道复制到硅片模具上。对于通过导流轨道方式进行液滴收集的微流控芯片,还需要进行第三次曝光:用类似的操作过程,以 1500rpm 的转速在硅片上再涂布一层约 30 μm 的 SU-8 2015 光刻胶,曝光后将微流控芯片液滴收集部分的导流轨道复制到硅片模具上。接着,经过显影和硅烷化,得到制作微流控芯片的模具。将聚二甲基硅氧烷(PDMS)预聚物与引发剂以 10:1 的比例混合均匀并倒入微流控芯片模具中,经脱气处理以后置于 75 $^{\circ}\text{C}$ 聚合 2h,即可得到有微流控芯片通道的 PDMS 聚合物块。将此 PDMS 聚合物块从模具上剥离后,用打孔器打孔作为微流控芯片的溶液入口与出

口。最后,PDMS 聚合物块经氧等离子体处理后与玻璃片键合即得到本发明的微流控芯片。

[0033] 实施例 1、微流控芯片

[0034] 以直接型液滴产生方式及导流型液滴回收方式为例来说明本发明的结构。

[0035] 如图 1 所示,本发明提供的微流控芯片包括主通道 6,其为直线形通道,该主通道 6 的一端设有样品入口(图中未标),该样品入口与样品引入管 1 相连通,用于注入样品溶液;主通道 6 的另一端设有废液出口(图中未标),该废液出口与废液导出管 5 相连通,用于导出萃取后的废液;靠近样品入口的一端,主通道 6 与一个侧通道 9 相连通,该侧通道 9 的游离端为萃取剂入口(图中未标),该萃取剂入口与萃取剂引入管 2 相连通,用于引入萃取剂;如图 8 所示,该侧通道 9 与主通道 6 之间存在高度差 a_{10} ,且侧通道 9 的上缘设于主通道 6 的下缘的下部。靠近废液出口的一端,主通道 6 与一个收集通道 11 相连通,该收集通道 11 的游离端为样品出口(图中未标),该样品出口与样品导出管 4 相连通,该样品导出管 4 与检测装置相连接;靠近样品出口的一端,该主通道 6 内设有导流轨道 7,且该导流轨道 7 的高度大于主通道 6 的高度,两者之间存在高度差 b_{12} ,该导流轨道 7 沿主通道 6 的宽度方向延伸;导流轨道 7 的一端与主通道 6 相连通,另一端与收集通道 11 相连通。高度差 b_{12} 有利于利用浮力和表面张力对液滴进行引导:有机相液滴由于浮力能够进入较高的导流轨道 7,导流轨道 7 中的液滴离开轨道需要克服浮力和改变球形状态所产生的表面张力,使液滴更倾向于沿着导流轨道 7 运动。

[0036] 上述实施例中,如图 2 所示,主通道的样品入口端与侧通道构成本发明的液滴产生部分,在该部分中可以产生单分散液滴;主通道主要构成本发明的液滴萃取部分,通过较长的运动路程,使液滴在通过主通道时有足够的时间发生充分的萃取;样品出口、废液出口和收集通道构成本发明的液滴收集部分,将收集到的萃取液滴导入至检测装置内进行检测。

[0037] 本实施例中,微流控芯片各部分的尺寸为:主通道的高度为 $110\ \mu\text{m}$,宽度为 1mm ;液滴萃取部分的侧通道高度为 $50\ \mu\text{m}$,宽度 $60\ \mu\text{m}$;液滴收集部分的导流轨道高出主通道 $30\ \mu\text{m}$,宽 $60\ \mu\text{m}$;液滴收集部分的收集通道高 $140\ \mu\text{m}$,宽 $200\ \mu\text{m}$ 。液滴产生部分侧通道与主通道之间的高度差使进入主通道的有机相萃取更容易形成球形,利用表面张力,让水相溶液能更好地切割有机相而形成单分散液滴。液滴收集部分导流轨道与主通道之间的高度差有利于利用浮力和表面张力对液滴进行引导:有机相液滴由于浮力能够进入较高的导流轨道,导流轨道中的液滴离开轨道需要克服浮力和改变球形状态所产生的表面张力,使液滴更倾向于沿着导流轨道运动。

[0038] 上述的微流控芯片中,其中的液滴收集部分还可通过亲水性多孔膜来实现,该亲水性多孔膜设于收集通道 11 与主通道 6 的连接处和废液出口之间,所设置的亲水性多孔膜可以让水相溶液顺利通过的同时,将有机相的液滴拦截并导入收集通道 11 中。同时,还可在收集通道 11 上设置吸收剂入口(图中未标),该吸收剂入口与吸收剂引入管 3 相连通,从而可以在萃取液滴进入检测装置以前,也可以根据检测装置的不同要求,用相应的缓冲溶液或溶剂对萃取液滴进行吸收,以兼容不同检测体系。

[0039] 实施例 2、微流控芯片的亲水修饰

[0040] 如图 3 所示,本发明所述微流控芯片在制成以后可以使用层层自组装的方法进行亲水修饰,具体过程如下:将微流控芯片用氧等离子体处理,使其通道表面转变为亲水性

后,首先通入含 0.1% 聚丙烯胺盐酸盐(PAH)的氯化钠溶液(含 0.5M 氯化钠)修饰 10min,用 0.1M 的氯化钠溶液冲洗后,通入含 0.1% 聚对苯乙烯磺酸钠(PSS)的氯化钠溶液(含 0.5M 氯化钠)修饰 10min,然后再次用 0.1M 的氯化钠溶液冲洗,之后再用相同的操作依次通入 PAH 和 PSS 的氯化钠溶液进行修饰,重复 2 次,即可将微流控芯片的通道表面修饰为亲水的,并能长期保持。

[0041] 实施例 3、本发明微流控芯片中液滴的产生—直接型液滴产生方式

[0042] 如图 4 所示,以 $5\mu\text{L}/\text{min}$ 的流速向微流控芯片的主通道中通入水相样品溶液(以含红色染料的水溶液模拟),同时以 $1\mu\text{L}/\text{min}$ 的流速向微流控芯片液滴产生部分的侧通道中通入萃取剂溶液(以丁醇模拟)。萃取剂溶液进入主通道时,会被主通道中流动的样品溶液切割,形成单分散的液滴,并随着样品溶液向前流动。通过调整样品溶液的流动速度和萃取剂溶液的速度,可以调整液滴的数量和大小。

[0043] 实施例 4、本发明微流控芯片中液滴的回收—导流轨道回收方式

[0044] 如图 5 所示,当微流控芯片中的萃取剂液滴随着样品溶液向前流动,经过微流控芯片液滴收集部分的导流轨道时,会由于浮力和表面张力的原因进入导流轨道,并在后续样品溶液的持续推动下,沿着导流轨道继续向收集通道运动。最终,萃取剂液滴被引导进入液滴收集通道并被导入后续的检测部分。

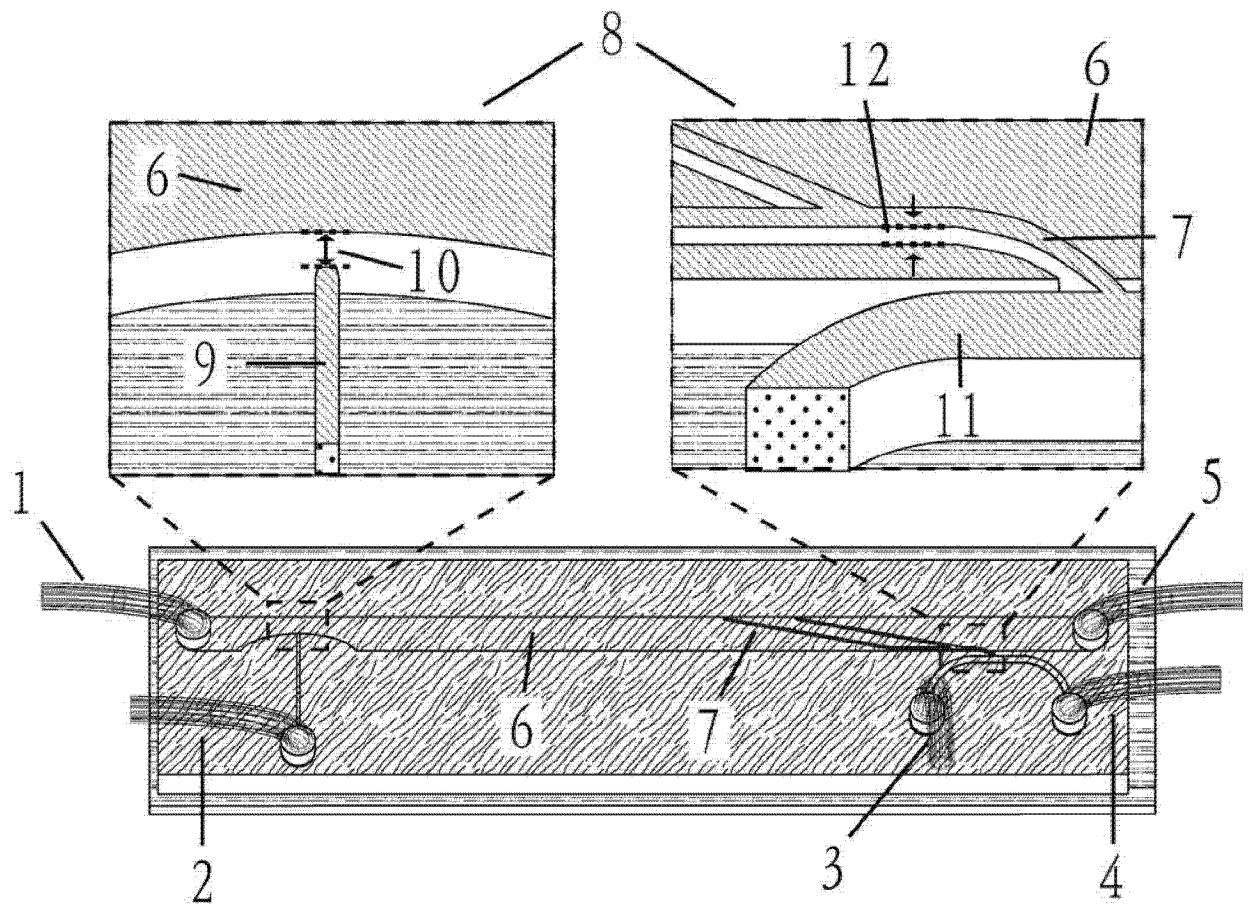


图 1

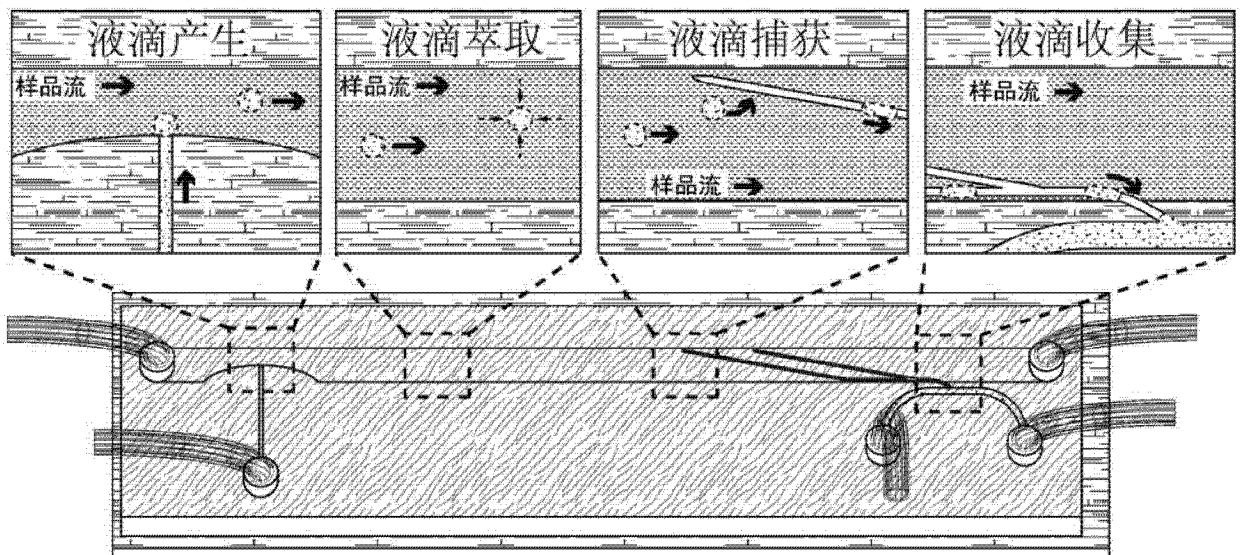


图 2

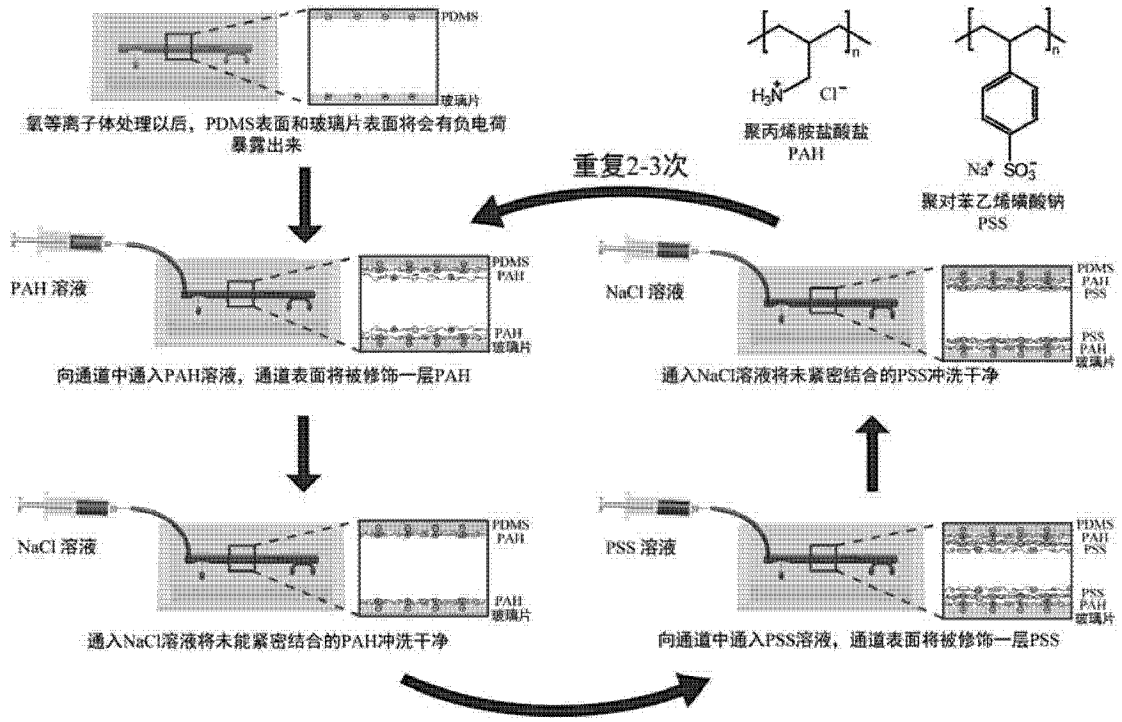


图 3

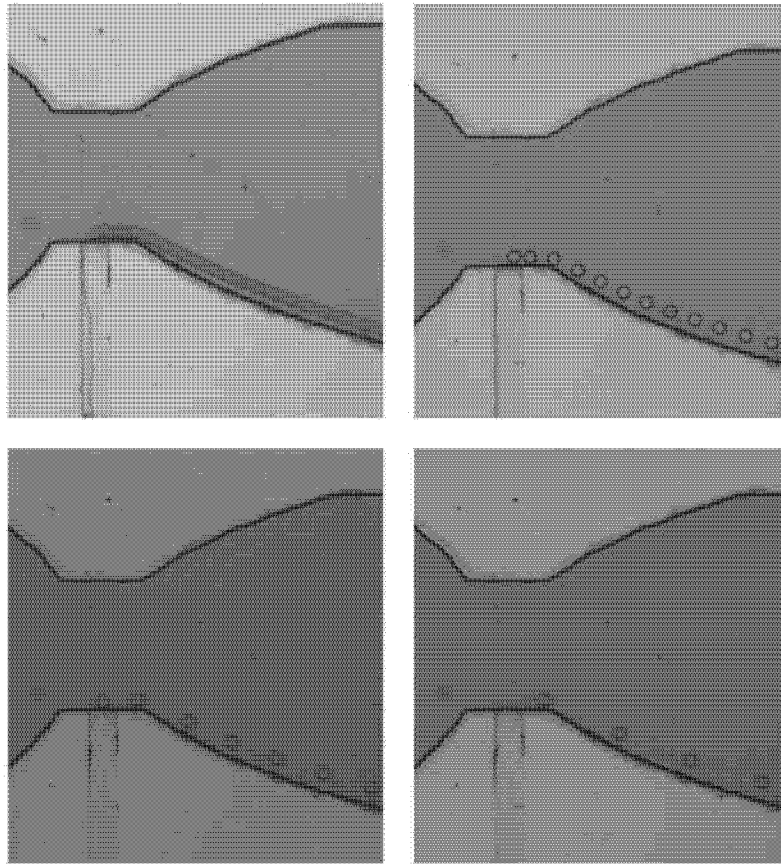


图 4

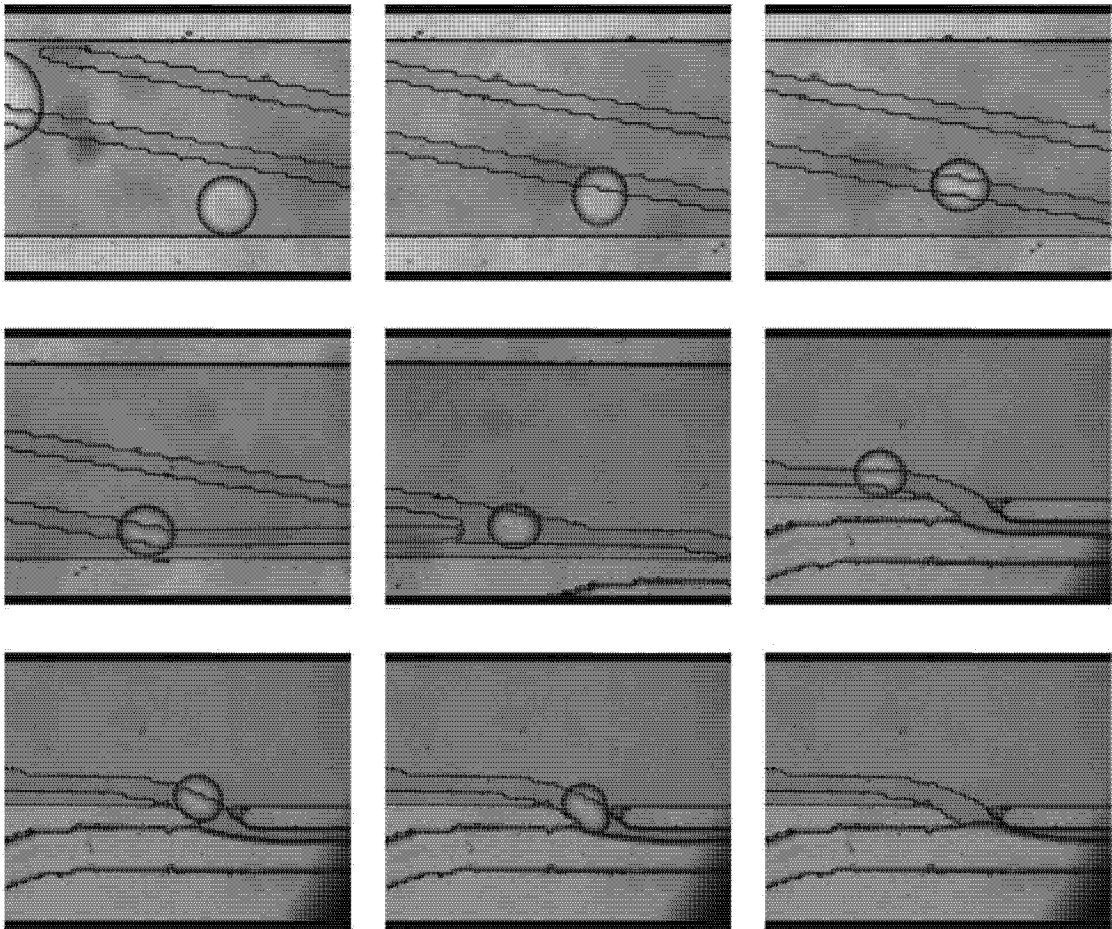


图 5