



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104075977 A

(43) 申请公布日 2014. 10. 01

(21) 申请号 201410345403. X

(22) 申请日 2014. 07. 18

(71) 申请人 苏州大学

地址 215137 江苏省苏州市相城区济学路 8 号

(72) 发明人 汝长海 舒承松 陈瑞华

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司 11227

代理人 常亮

(51) Int. Cl.

G01N 15/10(2006. 01)

G01N 15/12(2006. 01)

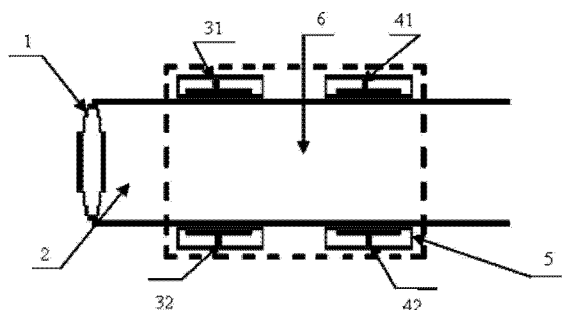
权利要求书1页 说明书5页 附图1页

(54) 发明名称

一种细胞吸吐测量装置

(57) 摘要

本发明公开了一种细胞吸吐测量装置,包括计算机和以及将与计算机相连的信号采集装置,还包括一个微通道细胞检测装置,该微通道细胞检测装置包括一个微量细胞通道、至少两组电信号传感器:第一电信号传感器和第二电信号传感器以及一个微量泵,每组电信号传感器包括两个电极,所述每组电信号传感器的两个电极分别设置在微量细胞通道的两侧,微量泵与计算机相连同时设置在微量细胞通道的一端,电信号传感器将传感信号传送至信号采集装置。本发明采用的电信号反馈代替传统的视觉反馈,能够主动的反复吸入和吐出细胞,并对吸入和吐出的细胞数量分别计数,精确且节约时间、成本,降低对操作人员技能的要求。



1. 一种细胞吸吐测量装置,包括计算机和以及将与计算机相连的信号采集装置,其特征在于,所述细胞快速吸吐测量装置还包括一个微通道细胞检测装置,该微通道细胞检测装置包括一个微量细胞通道、至少两组电信号传感器:第一电信号传感器和第二电信号传感器以及一个微量泵,每组所述电信号传感器包括两个电极,所述每组的两个电极分别设置在微量细胞通道的两侧,所述微量泵与所述计算机相连同时设置在所述微量细胞通道的一端,所述电信号传感器将传感信号传送至信号采集装置。

2. 根据权利要求1所述的细胞吸吐测量装置,其特征在于:所述电信号传感器为电容传感器或电阻传感器或电感传感器或抗阻传感器中的一种。

3. 根据权利要求1所述的细胞吸吐测量装置,其特征在于:每个所述电极均用绝缘外壳封装。

4. 根据权利要求1所述的细胞吸吐测量装置,其特征在于:所述微量细胞通道采用内径为  $10 \sim 200 \mu\text{m}$  的玻璃毛细管。

## 一种细胞吸吐测量装置

### 技术领域

[0001] 本发明属于生物操作领域,涉及一种可分析测量搬运细胞的仪器,尤其涉及一种可计数的细胞快速吸吐测量装置。

### 背景技术

[0002] 在生物操作过程中,经常需要使用微流量吸管对刚取出的卵细胞进行反复的吸入吐出,以清洗卵细胞表面附着的颗粒细胞。

[0003] 在对胚胎或细胞的玻璃化冷冻的操作过程中,也需要使用微量吸管反复的吸入和吐出一定数量的细胞,以达到清洗和转移细胞的目的。例如在冷冻过程中需要多次转移细胞,将其从一种冷冻保护液取出然后放入到另一种冷冻保护液。

[0004] 胚胎或细胞的反复吸取与吐出的过程基本上都是人使用高倍显微镜进行观察,使用微量吸取器进行操作的。人在手工作业时,可能发生精神紧张、手部颤抖、视线错觉、疲劳等问题,会出现丢胚胎或细胞等操作错误,从而无法保证操作的稳定性、及时性、安全性等。

[0005] 近几年出现了由高速摄像头,CCD(Charge-coupled Device)摄像头,计算机与连接微量泵的微流管构成的自动化系统来代替人来操作的方法。CCD用来获取高速摄像头的呈像,计算机通过对获取的图像进行分析,使用连接微量泵的微流管产生正压或负压来吸入或吐出细胞。

[0006] 在生物的血液分析领域中有一些血细胞计数仪器,工作过程是在两个容器之间安装一个细胞计数装置,使包含血细胞的液体通过计数装置的微流管道,由一个容器流入另一个容器。根据技术装置中光学或电学传感器反馈的电信号判断出一定体积的溶液中包含的各种血细胞的数目。

[0007] 对细胞进行吸吐的操作,基本上都是由人来完成的。操作人员通过显微镜进行观察,手动的控制泵或吸持器吸入和吐出细胞。这种方法对操作人员的要求较高,而且在细胞吸入和吐出的过程中,细胞的清洗情况,脱水情况以及移动速度都只能通过经验进行判断。

[0008] 目前也有使用高速摄像头获取图像的,但这种方法的成本较高,而且一旦微量吸管移动,需要花费时间进行重新聚焦,并且对于快速移动的细胞,使用摄像头观察有可能导致细胞丢失。

[0009] 以上的方法都是利用视觉反馈,而视觉反馈容易受到外界光线,溶液透明度,摄像头精度的影响。而且会很容易将沿微流管外管壁移动的细胞误判为在微流管内移动,从而出现细胞计数错误等问题。

[0010] 具有细胞计数功能的血细胞分析装置一般是将含有细胞的液体单向的流过检测装置内部的微流通道,通过对检测装置内部的光学或电学传感器收集到的信号进行分析,判断流过微流通道的细胞数。这些仪器一般安装在两个装有含血细胞溶液的容器之间,通过外力使溶液单向通过微流通道,检测装置无法主动的吸取与吐出细胞。由于这些仪器没有考虑细胞的流动的方向问题,每次计数过程中细胞的数目只会单调增加,而不会随着细胞被吐出而减少。而且这种装置由于是安装在两个容器之间,因此无法对细胞进行搬运使

其进入别的容器。

[0011] 有鉴于此,本发明提出了一种克服上述问题的可计数的细胞快速吸吐测量装置。

### 发明内容

[0012] 针对现有技术存在的上述不足,本发明解决的问题是:提供一种采用电信号反馈的、能够对吸入和吐出的细胞数量进行分别计数的测量装置

[0013] 一种细胞吸吐测量装置,包括计算机和以及将与计算机相连的信号采集装置,所述细胞快速吸吐测量装置还包括一个微通道细胞检测装置,该微通道细胞检测装置包括一个微量细胞通道、至少两组电信号传感器:第一电信号传感器和第二电信号传感器以及一个微量泵,每组所述电信号传感器包括两个电极,所述每组电信号传感器的两个电极分别设置在微量玻璃吸管的两侧,所述微量泵与所述计算机相连同时设置在所述微量玻璃吸管的一端,所述电信号传感器将传感信号传送至信号采集装置。

[0014] 优选地,所述电信号传感器为电容传感器或电阻传感器或电感传感器或抗阻传感器中的一种。

[0015] 优选地,每个所述电极均用绝缘外壳封装。

[0016] 优选地,所述微量玻璃吸管的内径为  $10 \sim 200 \mu\text{m}$ 。

[0017] 与现有技术相比,本发明具有以下优点:

[0018] (1) 本发明与现有的细胞吸吐操作方案相比,采用的电信号反馈代替视觉反馈,受外界光线、溶液透明度等环境因素影响较小,反馈信号更容易被计算机处理,更容易实现操作的自动化,避开传统的高倍显微镜免去了移动过程中的重新聚焦,大大节约了时间、成本与对操作人员技能的要求;

[0019] (2) 本发明采用两个电信号传感器,即可以检测细胞在微流通道内的移动方向,还可以检测细胞在微流通道内的移动速度,并且两个电信号传感器能获得两个电信号,使得计算机对细胞体积的计算更加准确;

[0020] (3) 本发明与血细胞计数仪器相比更加灵活,能够主动的反复吸入和吐出细胞,并对吸入和吐出的细胞数量分别计数;

[0021] (4) 本发明与血细胞计数仪器相比,本方案的微量通道可以用作吸入细胞的临时容器,从而实现细胞的转移;

[0022] (5) 本发明装置可以在加工后添加到现有细胞吸吐操作系统,使现有系统更加可靠。

### 附图说明

[0023] 为了更清晰地说明本发明实施例中的技术方案,下面将对实施例中所需要使用的附图简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图仅仅是本发明中记载的一些实施例,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。

[0024] 图 1 为本发明细胞吸吐测量装置的模块结构图;

[0025] 图 2 为本发明实施例中微通道细胞检测装置的结构示意图;

[0026] 图 3 为本发明实施例中微流通道吸入细胞的示意图;

[0027] 图 4 为电容器示意图。

[0028] 其中：

[0029] 1、玻璃毛细管； 2、微流通道；

[0030] 31、第一电极； 32、第二电极； 41、第三电极； 42、第四电极；

[0031] 5、绝缘外壳； 6、检测区域。

### 具体实施方式

[0032] 下面将通过具体实施方式对本发明的技术方案进行清楚、完整地描述。显然，所描述的实施例仅仅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作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。

[0033] 本发明细胞吸吐测量装置包括计算机、与计算机相连的信号采集装置以及一个微通道细胞检测装置，该微通道细胞检测装置包括一个微量细胞通道、至少两组电信号传感器：第一电信号传感器和第二电信号传感器和一个微量泵，如图 1 和图 2 所示。本发明优选实施例中所采用的电信号传感器为电容传感器，以下将以电容传感器为例对本发明的结构以及工作原理进行阐述。每组所述电容传感器包括两个电极，电极分别设置在微量玻璃吸管的两侧，所述微量泵与所述计算机相连同时设置在所述微量玻璃吸管的一端，所述电容传感器将传感信号传送至信号采集装置。

[0034] 如图 2 所示，在本优选实施例微通道细胞检测装置中，微量细胞通道采用一个玻璃毛细管 1，该玻璃毛细管 1 的内部即为微流通道 2。为区分两组电容传感器，以下将两组电容传感器分别命名为第一电容传感器和第二电容传感器。两组电容传感器均采用铜片电极，第一电容传感器的第一电极 31、第二电极 32 与第二电容传感器的第三电极 41、第四电极 42 分别附着在玻璃毛细管 1 的两侧，且第一电极 31 与第二电极 32 相对而设，同样第三电极 41 与第四电极 42 相对而设。进一步地，使用绝缘外壳 5 将每一个电极包裹住，使其与溶液隔开以达到绝缘效果。

[0035] 作为本发明的优选实施方式，玻璃毛细管的内径大小可选为  $10 \sim 200 \mu\text{m}$  以适用不同的细胞。

[0036] 使用两组电容传感器的目的是为了能够检测出微流通道 2 内细胞的移动方向与速度。如图 3 所示，在微量泵的作用下细胞为吸入微流通道 2 后进入检测区域 6，细胞首先通过第一电容传感器相对而设的第一电极 31 和第二电极 32，随后通过第二电容传感器相对而设的第三电极 41 和第四电极 42。细胞通过电容传感器时会排出相同体积的溶液，由于细胞的介电常数与溶液的介电常数不同，会导致配对的两个电极之间的介电常数发生变化，使得电容发生明显变化。因此可认为：如果第一电容传感器的信号先发生一次明显变化，第二电容传感器的信号随后发生一次明显的变化，则有一个细胞被吸入。

[0037] 如图 4 所示，当忽略电容器边缘效应时，其电容量为

$$[0038] \quad C = \frac{\epsilon S}{d} = \frac{\epsilon_r \epsilon_0 S}{d} \quad (1-1)$$

[0039] 式中： $C$ ——电容量； $S$ ——极板面积； $d$ ——极板间的距离； $\epsilon$ ——极板间介质的介电常数， $\epsilon = \epsilon_r \epsilon_0$ ； $\epsilon_0$ ——真空介电常数， $\epsilon_0 = 8.85 \times 10^{-12} \text{F} \cdot \text{m}^{-1}$ ； $\epsilon_r$ ——极板间介质

的相对介电常数。

[0040] 由式(1-1)知,当 $d$ 、 $S$ 和 $\epsilon$ (或 $\epsilon_r$ )任一参数变化时,电容量 $C$ 也随之变化,从而使其测量电路输出电压或电流发生相应变化。

[0041] 在微量泵的作用下,细胞被吐出微流通道2,此时,细胞将首先通过第二电容传感器并使得第二电容传感器的信号发生明显变化,随后通过第一电容传感器,使得第一电容传感器的信号发生明显变化。

[0042] 因此,在吸入状态下,先发生一次第一电容传感器信号的明显变化,再发生一次第二电容传感器信号的明显变化,则表示吸入细胞总数加一。在吐出状态下,先发生一次第二电容传感器信号的明显变化,再发生一次第一电容传感器的明显变化,代表着吐出细胞的总数加一。通过这种方法可以统计出微流通道吸入细胞的总数与吐出细胞的总数。

[0043] 电容传感器的两个电极距离与两组电容传感器信号变化的时间差的比值即为细胞通过两电极时的平均速度。通过获得的速度反馈,可以通过调节微量泵从而调整细胞移动的速度以达到最好的清洗效果。

[0044] 使用两组电容传感器还可以用来估计细胞所在的位置。当控制微量泵慢速吸入时,如果只有第一电容传感器反馈了电容的明显变化,而第二电容传感器没有反馈电容变化,则可以认为细胞位于第一电容传感器和第二电容传感器之间。同理在慢速吐出的时候,如果只有第二电容传感器发生明显变化,而第一电容传感器没有反馈电容变化,则可认为细胞位于第二电容传感器和第一电容传感器之间。

[0045] 反复地吸入吐出刚取出的卵细胞会去除卵细胞表面附着的颗粒细胞,导致细胞的体积减小。将细胞放入冷冻液中进行脱水处理的时候,细胞由于失水体积也会减小,细胞体积的减小将会导致细胞排出的溶液体积减小。细胞排出的溶液体积减小又影响这两电极板间的介电常数变化,从而影响着电容变化,因此第一电容传感器或第二电容传感器检测到的电容变化量与之前相比也会不同。通过对第一电容传感器与第二电容传感器反馈回来的几次信号进行分析可以得到细胞体积的大致变化。将清洗与脱水前的卵细胞体积与清洗与脱水后的卵细胞体积进行对比,通过其体积比可以检测卵细胞的清洗与脱水情况。从而,将细胞体积的变化的比值作为细胞清洗与细胞脱水是否成功的标准。

[0046] 作为本发明的优选实施方式,上述优选实施例中采用两组电容传感器,因为至少采用两组才能够通过电容传感器反馈信号的先后顺序判断细胞的流动方向,从而对细胞进行计数。若需要对细胞所在的位置、流动速度等有更加精确的判定,本细胞快速吸吐测量装置可选用三组或三组以上的电容传感器。

[0047] 作为本发明的优选实施方式,上述电容传感器可以代替为电阻传感器或电感传感器或抗阻传感器中的任意一种。

[0048] 本发明公开了一种可计数的细胞吸吐测量装置,与现有技术相比,本发明具有以下优点:

[0049] (1) 本发明与现有的细胞吸吐操作方案相比,采用的电信号反馈代替视觉反馈,受外界光线、溶液透明度等环境因素影响较小,反馈信号更容易被计算机处理,更容易实现操作的自动化,避开传统的高倍显微镜免去了移动过程中的重新聚焦,大大节约了时间、成本与对操作人员技能的要求;

[0050] (2) 本发明采用两个电信号传感器,即可以检测细胞在微流通道内的移动方向,还

可以检测细胞在微流通道内的移动速度,并且两个电信号传感器能获得两个电信号,使得计算机对细胞体积的计算更加准确;

[0051] (3) 本发明与血细胞计数仪器相比更加灵活,能够主动的反复吸入和吐出细胞,并对吸入和吐出的细胞数量分别计数;

[0052] (4) 本发明与血细胞计数仪器相比,本方案的微量通道可以用作吸入细胞的临时容器,从而实现细胞的转移;

[0053] (5) 本发明装置可以在加工后添加到现有细胞吸吐操作系统,使现有系统更加可靠。

[0054] 对于本领域技术人员而言,显然本发明不限于上述示范性实施例的细节,而且在不背离本发明的精神或基本特征的情况下,能够以其他的具体形式实现本发明。因此,无论从哪一点来看,均应将实施例看作是示范性的,而且是非限制性的,本发明的范围由所附权利要求而不是上述说明限定,因此旨在将落在权利要求的等同要件的含义和范围内的所有变化囊括在本发明内。不应将权利要求中的任何附图标记视为限制所涉及的权利要求。

[0055] 此外,应当理解,虽然本说明书按照实施方式加以描述,但并非每个实施方式仅包含一个独立的技术方案,说明书的这种叙述方式仅仅是为清楚起见,本领域技术人员应当将说明书作为一个整体,各实施例中的技术方案也可以经适当组合,形成本领域技术人员可以理解的其他实施方式。

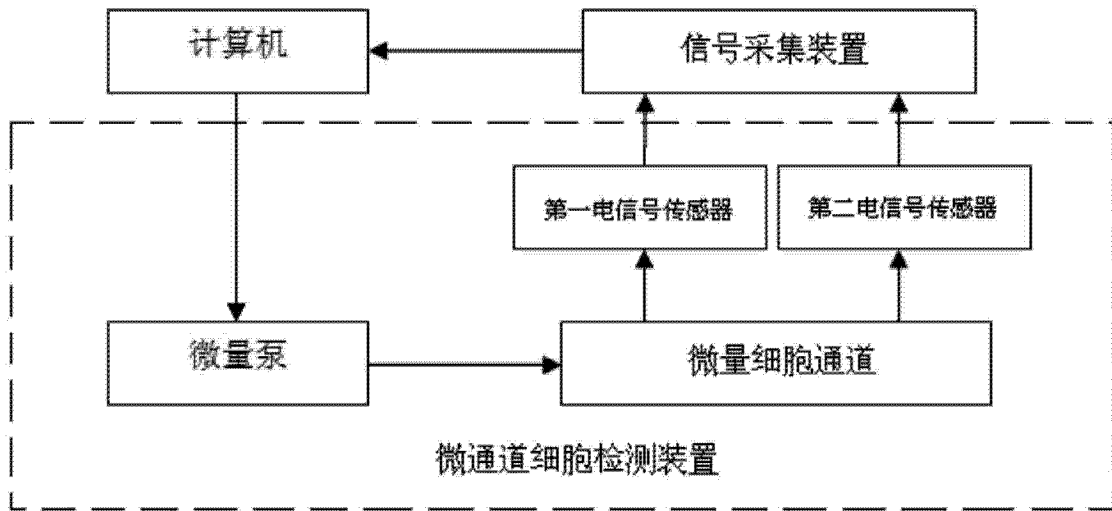


图 1

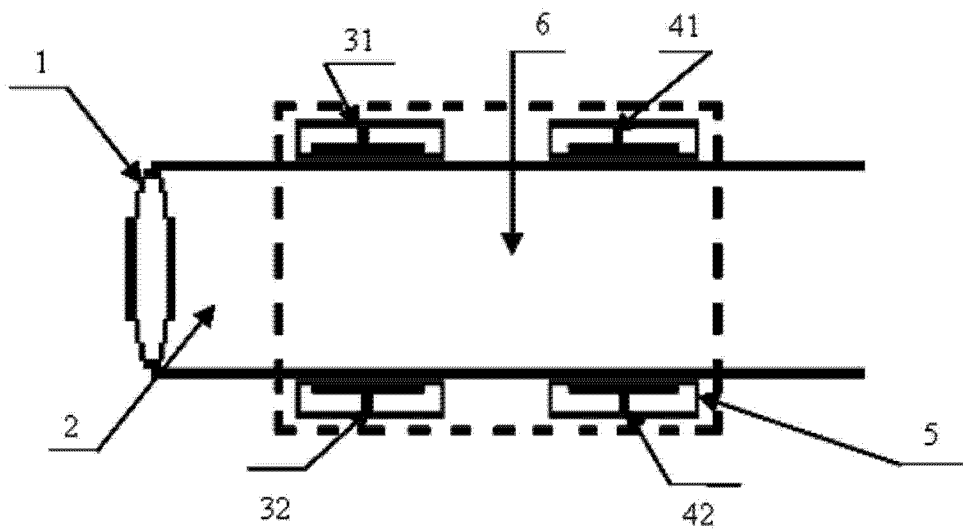


图 2

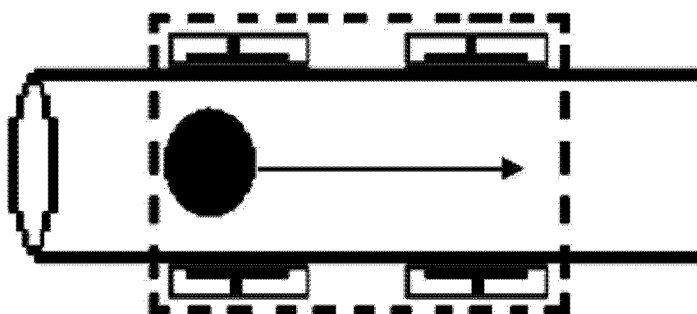


图 3

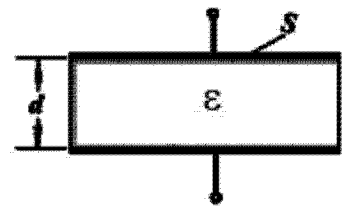


图 4