



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 115678764 B

(45) 授权公告日 2023. 09. 08

(21) 申请号 202211384265.7

(22) 申请日 2022.11.07

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 115678764 A

(43) 申请公布日 2023.02.03

(73) 专利权人 苏州思迈德生物科技有限公司  
地址 215000 江苏省苏州市苏州工业园区  
苏州市金鸡湖大道88号人工智能产业  
园E2-401单元

(72) 发明人 张雷 张萌 余占江

(74) 专利代理机构 北京市广友专利事务有限  
责任公司 11237  
专利代理师 张仲波

(51) Int. Cl.  
C12M 1/38 (2006.01)  
C12M 1/02 (2006.01)  
C12M 1/34 (2006.01)  
C12M 1/00 (2006.01)

(56) 对比文件

- AU 2011220873 A1, 2012.09.13
- CN 107893020 A, 2018.04.10
- CN 110331089 A, 2019.10.15
- CN 114657049 A, 2022.06.24
- US 2013331298 A1, 2013.12.12
- US 2015024436 A1, 2015.01.22
- US 2022145364 A1, 2022.05.12
- CN 115678765 A, 2023.02.03
- WO 2022152244 A1, 2022.07.21
- CN 111111798 A, 2020.05.08
- CN 111187714 A, 2020.05.22
- CN 112226361 A, 2021.01.15
- CN 114989970 A, 2022.09.02
- CN 115044461 A, 2022.09.13
- CN 210506362 U, 2020.05.12
- EP 4015080 A1, 2022.06.22

(续)

审查员 陈航

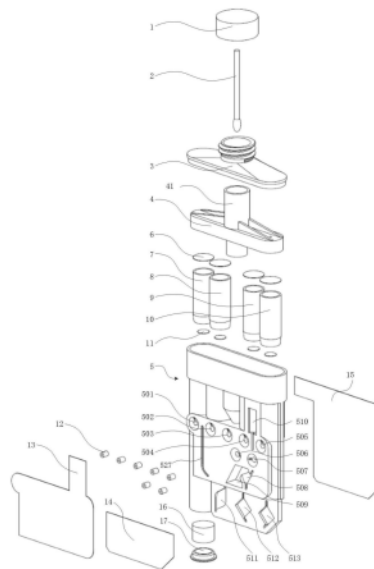
权利要求书2页 说明书10页 附图17页

(54) 发明名称

一种快速分子诊断的微流控芯片

(57) 摘要

本发明涉及医疗器械技术领域,特别是指一种快速分子诊断的微流控芯片包括:基体,包括纯化腔、缓冲腔、定量室、废液腔、PCR试剂腔、高温扩增腔和中温扩增腔,定量室与废液腔位于同一腔室,通过隔条隔开,当定量室内充满核酸提取液时,多余的核酸提取液通过隔条顶端流入所述废液腔;中温扩增腔通过中温区S型通道连通PCR试剂腔,中温扩增腔与高温扩增腔通过扩增腔连接通道连通,高温扩增腔通过高温区S型通道连通至定量室。本发明通过合理设计通道,以及纯化腔、缓冲腔、PCR试剂腔、高温扩增腔和中温扩增腔,通过对微阀和活塞杆的驱动实现核酸的提取、扩增和荧光检测全自动检测过程,有效控制检测试剂用量,提高检测速度。



CN 115678764 B

[接上页]

(56) 对比文件

苏晓崧. 基于微流控技术的快速自动化核酸

检测平台的建立及应用.《中国博士学位论文全文数据库医药卫生科技辑》.2023,E060-134.

1. 一种快速分子诊断的微流控芯片,其特征在于,所述微流控芯片包括:基体,所述基体包括样本腔,以及多个试剂管腔,多个所述试剂管腔用于容纳不同的试剂管;多个所述试剂管腔底部设置底部穿刺针,底部穿刺针具有内部中空的流道;

所述样本腔和多个所述试剂管腔连通第一通道,所述样本腔与所述第一通道之间通过微阀组控制导通或截断;多个所述试剂管腔与所述第一通道之间通过微阀组控制导通或截断;

所述第一通道连通第二通道,所述第二通道连通纯化腔,所述纯化腔连通第三通道,所述第三通道分别连通第四通道和缓冲腔,所述第四通道连通定量室;

所述基体还包括通气孔,所述通气孔连通通气腔,所述通气腔连通废液腔,所述通气腔与所述废液腔之间,通过定量微阀导通或截断;

其中,所述定量室与所述废液腔位于同一腔室,通过隔条隔开,当所述定量室内充满核酸提取液时,多余的核酸提取液通过所述隔条顶端流入所述废液腔;

所述基体还包括PCR试剂腔、高温扩增腔和中温扩增腔,所述PCR试剂腔连通所述通气腔,所述PCR试剂腔与所述通气腔之间,通过扩增微阀导通或截断;

所述中温扩增腔通过中温区S型通道连通所述PCR试剂腔,所述中温扩增腔与所述高温扩增腔通过扩增腔连接通道连通,所述高温扩增腔通过高温区S型通道连通至所述定量室;

所述基体设置活塞组件,所述活塞组件包括活塞腔,以及嵌入所述活塞腔内的活塞,所述缓冲腔连通所述活塞腔;

所述基体上方安装穿刺针架,所述穿刺针架上设置顶部穿刺针,所述穿刺针架上方安装上壳,所述上壳以旋拧的方式安装旋帽,旋帽用于安装采样拭子,穿刺针架设有采样拭子的拭子通道;所述基体两侧键合前侧封膜和后侧封膜,所述高温扩增腔和所述中温扩增腔侧面键合扩增腔封膜。

2. 根据权利要求1所述的快速分子诊断的微流控芯片,其特征在于,所述定量室为三角状结构,位于所述隔条的上侧;所述废液腔位于所述隔条的下侧。

3. 根据权利要求1所述的快速分子诊断的微流控芯片,其特征在于,所述定量室的容积,等于或者大于所述高温扩增腔、所述中温扩增腔的容积。

4. 根据权利要求1所述的快速分子诊断的微流控芯片,其特征在于,所述高温扩增腔和所述中温扩增腔位于所述基体的一侧,通过扩增腔封膜覆盖所述高温扩增腔和所述中温扩增腔。

5. 根据权利要求1所述的快速分子诊断的微流控芯片,其特征在于,多个所述试剂管腔包括:裂解液试剂管腔、第一清洗液试剂管腔、第二清洗液试剂管腔和洗脱液试剂管腔;

所述微阀组包括裂解液微阀、第一清洗液微阀、第二清洗液微阀和洗脱液微阀;

所述裂解液微阀控制所述裂解液试剂管腔与所述第一通道的导通或截断,所述第一清洗液微阀控制所述第一清洗液试剂管腔与所述第一通道的导通或截断,所述第二清洗液微阀控制所述第二清洗液试剂管腔与所述第一通道的导通或截断,所述洗脱液微阀控制所述洗脱液试剂管腔与所述第一通道的导通或截断。

6. 根据权利要求5所述的快速分子诊断的微流控芯片,其特征在于,所述微阀组还包括样本微阀,所述样本微阀控制所述样本腔与所述第一通道的导通或截断。

7. 根据权利要求1或5所述的快速分子诊断的微流控芯片,其特征在于,所述微阀组、定

量微阀和扩增微阀结构相同,包括:

位于前侧封膜外侧的微阀顶杆,以及位于前侧封膜内侧的阀芯,所述前侧封膜与所述阀芯之间形成空腔,所述空腔连通第一流道和第二流道。

8. 根据权利要求5所述的快速分子诊断的微流控芯片,其特征在于,所述裂解液试剂管腔内容纳裂解液试剂管,所述第一清洗液试剂管腔内容纳第一清洗液试剂管,所述第二清洗液试剂管腔内容纳第二清洗液试剂管,所述洗脱液试剂管腔内容纳洗脱液试剂管;

所述裂解液试剂管、所述第一清洗液试剂管、所述第二清洗液试剂管和所述洗脱液试剂管的结构相同,包括:

上封膜,用于覆盖试剂管的上端;下封膜,用于覆盖试剂管的下端。

9. 根据权利要求1所述的快速分子诊断的微流控芯片,其特征在于,所述纯化腔内预置冻干磁珠;所述PCR试剂腔内预置冻干PCR扩增试剂。

10. 根据权利要求1所述的快速分子诊断的微流控芯片,其特征在于,所述活塞组件还包括活塞杆,所述活塞杆插入所述活塞内,带动所述活塞在所述活塞腔内往复运动。

## 一种快速分子诊断的微流控芯片

### 技术领域

[0001] 本发明涉及医疗器械技术领域,特别是指一种快速分子诊断的微流控芯片。

### 背景技术

[0002] 分子诊断是体外诊断的重要分支。PCR(聚合酶链式反应)技术是分子诊断技术中心应用最为广泛的技术之一。PCR技术包含复杂的处理流程,包括试剂制备、核酸提取、核酸扩增、结果分析等。传统PCR存在如下缺点:(1)实验室场地要求高,为避免样本污染,样本制备、试剂制备、核酸提取、核酸扩增四个环节必须严格分区,四个分区内的气压逐渐降低,实验室内人流和物流路线也需要严格遵守规定;(2)人员操作要求高,分子诊断检测人员需具备一定的专业技能,需持证上岗;(3)成本高,分子诊断流程涉及多种专用设备,成本昂贵。

[0003] 微流控技术指使用微管道处理或操纵微小流体的系统所涉及的科学和技术,是一门涉及化学、流体物理、微电子、新材料、生物学和生物学工程的新兴交叉学科。微流控技术可将检测过程集中在厘米至微米级的芯片上,使整个检测实现微型化和自动化,从而大大降低检测过程对场地、人员和设备的要求,实现“样本进、结果出”的一步法检测。

[0004] PCR检测对场地、人员、设备有很高的要求,微流控技术可以有效实现检测的集成化和自动化,因此,微流控技术成为分子诊断领域一条很有前景的技术路线。

[0005] 美国专利US8673238B2公开了Cepheid公司的GeneXpert分子诊断试剂盒和专门对该试剂盒进行全自动分析的测试仪器,是一个典型分子诊断微流控产品,该专利公开了试剂盒内部分为多个腔室,中间的腔室设计一个可以上下移动的活塞。通过试剂盒底部的一个旋转阀,可将中间的活塞腔室分别与四周的试剂腔室联通,从而实现试剂的流动控制。在试剂盒后部设计有一个反应管,提取好的核酸和PCR试剂的混合液打入反应管,实现核酸扩增。但是该试剂盒结构复杂,有多个密封环节,尤其是旋转阀,需要实现运动密封,对生产工艺有很高的要求。

[0006] 美国专利US8940526B2公开了BioFire公司的FilmArray微流控芯片,该专利对同一个血液样品进行一次测试便可以检测24种病原体,该专利具体公开了芯片分为上面的储液管部分和下面的反应层部分。储液管部分预置冻干试剂,芯片使用时再加入溶解液复融,且样本需要预处理后向微流控芯片加入样本溶液。反应层部分采用柔性袋实现细胞裂解区、核酸纯化区、扩增区的分区设计,液体在不同区之间流动是通过设备内的气囊挤压实现。该微流控芯片材料成本低,但加工难度较大。另外该专利柔性膜难以实现精确定位,且气囊挤压存在死角,因此芯片内部试剂无法精确控制,会存在死角,试剂总用量较大。

[0007] 中国专利申请CN108291184A公开了日本NGS公司设计的一种微流控芯片,用以实现PCR扩增。该专利申请PCR反应液在微流控芯片外部配置好后,通过移液枪加至微流控芯片。微流控芯片内部有高温和低温两个区域,每个区域为S型流道。高温和低温两个区域分别通过两个气孔与外部的管路接口相连,通过管路接口驱动PCR反应液在高温区和低温区之间流动。高低温两个区域和气孔间有过滤器,避免液体被吸入气路。专利申请的方案仅包括了扩增区域,不含提纯功能,虽然芯片内部和外部之间通过过滤器隔离,但气体依然可以

通过,并非完全密封,容易造成气溶胶污染。

## 发明内容

[0008] 为了解决现有技术中微流控芯片工艺复杂、成本高、检测试剂用量大,以及检测速度慢的技术问题,本发明的一个实施例提供了一种快速分子诊断的微流控芯片,所述微流控芯片包括:基体,

[0009] 所述基体包括样本腔,以及多个试剂管腔,多个所述试剂管腔,用于容纳不同的试剂管;多个所述试剂管腔底部设置底部穿刺针;

[0010] 所述样本腔和多个所述试剂管腔连通第一通道,所述样本腔和多个所述试剂管腔与所述第一通道之间,通过微阀组控制导通或截断;

[0011] 所述第一通道连通第二通道,所述第二通道连通纯化腔,所述纯化腔连通第三通道,所述第三通道分别连通第四通道和缓冲腔,所述第四通道连通定量室;

[0012] 所述基体还包括通气孔,所述通气孔连通常气腔,所述通气腔连通废液腔,所述通气腔与所述废液腔之间,通过定量微阀导通或截断;

[0013] 其中,所述定量室与所述废液腔位于同一腔室,通过隔条隔开,当所述定量室内充满核酸提取液时,多余的核酸提取液通过所述隔条顶端流入所述废液腔;

[0014] 所述基体还包括PCR试剂腔、高温扩增腔和中温扩增腔,所述PCR试剂腔连通常气腔,所述PCR试剂腔与所述通气腔之间,通过扩增微阀导通或截断;

[0015] 所述中温扩增腔通过中温区S型通道连通所述PCR试剂腔,所述中温扩增腔与所述高温扩增腔通过扩增腔连接通道连通,所述高温扩增腔通过高温区S型通道连通至所述定量室;

[0016] 所述基体设置活塞组件,所述活塞组件包括活塞腔,以及嵌入所述活塞腔内的活塞,所述缓冲腔连通所述活塞腔;

[0017] 所述基体上方安装穿刺针架,所述穿刺针架上设置顶部穿刺针,所述穿刺针架上方安装上壳,所述上壳以旋拧的方式安装旋帽,所述基体两侧键合前侧封膜和后侧封膜,所述高温扩增腔和所述中温扩增腔侧面键合扩增腔封膜。

[0018] 在一个较佳的实施例中,所述定量室为三角状结构,位于所述隔条的上侧;所述废液腔位于所述隔条的下侧。

[0019] 在一个较佳的实施例中,所述定量室的容积,等于或者大于所述高温扩增腔、所述中温扩增腔的容积。

[0020] 在一个较佳的实施例中,所述高温扩增腔和所述中温扩增腔位于所述基体的一侧,通过扩增腔封膜覆盖所述高温扩增腔和所述中温扩增腔。

[0021] 在一个较佳的实施例中,多个所述试剂管腔包括:裂解液试剂管腔、第一清洗液试剂管腔、第二清洗液试剂管腔和洗脱液试剂管腔;

[0022] 所述微阀组包括裂解液微阀、第一清洗液微阀、第二清洗液微阀和洗脱液微阀;

[0023] 所述裂解液微阀控制所述裂解液试剂管腔与所述第一通道的导通或截断,所述第一清洗液微阀控制所述第一清洗液试剂管腔与所述第一通道的导通或截断,所述第二清洗液微阀控制所述第二清洗液试剂管腔与所述第一通道的导通或截断,所述洗脱液微阀控制所述洗脱液试剂管腔与所述第一通道的导通或截断。

[0024] 在一个较佳的实施例中,所述所述微阀组还包括样本微阀,所述样本微阀控制所述样本腔与所述第一通道的导通或截断。

[0025] 在一个较佳的实施例中,所述微阀组、定量微阀和扩增微阀结构相同,包括:

[0026] 位于前侧封膜外侧的微阀顶杆,以及位于前侧封膜内侧的阀芯,所述前侧封膜与所述阀芯之间形成空腔,所述空腔连通第一流道和第二流道。

[0027] 在一个较佳的实施例中,所述裂解液试剂管腔内容纳裂解液试剂管,所述第一清洗液试剂管腔内容纳第一清洗液试剂管,所述第二清洗液试剂管腔内容纳第二清洗液试剂管,所述洗脱液试剂管腔内容纳洗脱液试剂管;

[0028] 所述裂解液试剂管、所述第一清洗液试剂管、所述第二清洗液试剂管和所述洗脱液试剂管的结构相同,包括:

[0029] 上封膜,用于覆盖试剂管的上端;下封膜,用于覆盖试剂管的下端。

[0030] 在一个较佳的实施例中,所述纯化腔内预置冻干磁珠;所述PCR试剂腔内预置冻干PCR扩增试剂。

[0031] 在一个较佳的实施例中,所述活塞组件还包括活塞杆,所述活塞杆插入所述活塞内,带动所述活塞在所述活塞腔内往复运动。

[0032] 本发明实施例提供的技术方案带来的有益效果至少包括:

[0033] 本发明提出一种快速分子诊断的微流控芯片,在采样拭子加入芯片后,可以实现全封闭,从而避免了气溶胶污染,解决了传统PCR对场地的需求。本发明通过对微阀和活塞杆的驱动,可以实现全自动检测,解决了对检测人员的要求。本发明芯片通过对材料、工艺的控制,可以使成本合理可控,降低芯片的工艺和成本。

[0034] 本发明提出一种快速分子诊断的微流控芯片,通过合理设计通道,以及纯化腔、缓冲腔、PCR试剂腔、高温扩增腔和中温扩增腔,通过对微阀和活塞杆的驱动实现核酸的提取、扩增和荧光检测全自动检测过程,有效控制检测试剂用量,提高检测速度,真正做到样本进、结果出,对检测人员无技能要求。

[0035] 本发明提出一种快速分子诊断的微流控芯片,高温扩增腔和中温扩增腔位于基体的一侧,通过扩增腔封膜覆盖高温扩增腔和中温扩增腔,高温扩增腔和中温扩增腔与控温元件之间仅隔一片薄膜,高温扩增腔和中温扩增腔通过扩增腔封膜与温控元件进行热交换,传热效率高,制冷面无需进行散热,降低了整个设备的散热要求,可以实现核酸快检。

[0036] 本发明提出一种快速分子诊断的微流控芯片,高温扩增腔和中温扩增腔恒温控制,温度控制精度较变温控制可以提高,液体在高温扩增腔和中温扩增腔中移动的时间比控温元件变温控制时间更短。高温扩增腔和中温扩增腔恒温控制,不会产生变温控制的功耗,系统功耗仅为系统正常散热功耗,能耗大为降低,便于实现电池供电,手持检测。

[0037] 本发明提出一种快速分子诊断的微流控芯片,纯化腔内预置冻干磁珠,PCR试剂腔内预置冻干PCR扩增试剂,可以实现微流控芯片的常温储运,使用便捷。芯片内部预置常温核酸提取试剂(冻干磁珠)和冻干PCR试剂(PCR扩增试剂),可以实现微流控芯片的常温储运,使用便捷,支持多重荧光检测。

[0038] 本发明提出一种快速分子诊断的微流控芯片,用户只需将被测样本插入芯片的样本腔,即可实现分子诊断的标准流程检测,包括核酸全流程提取、核酸高低温扩增。

## 附图说明

[0039] 为了更清楚地说明本发明实施例中的技术方案,下面将对实施例描述中所需要使用的附图作简单地介绍,显而易见地,下面描述中的附图仅仅是本发明的一些实施例,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。

[0040] 图1是本发明一个实施例中一种快速分子诊断的微流控芯片的前侧视角爆炸图。

[0041] 图2是本发明一个实施例中一种快速分子诊断的微流控芯片的后侧视角爆炸图。

[0042] 图3是本发明一个实施例中一种快速分子诊断的微流控芯片的内部结构透视图。

[0043] 图4是本发明一个实施例中活塞组件的结构示意图。

[0044] 图5是本发明一个实施例中洗脱液微阀的结构示意图。

[0045] 图6是本发明一个实施例中旋帽在上壳旋拧的示意图。

[0046] 图7是本发明一个实施例中裂解液由裂解液试剂管进入缓冲腔的过程示意图。

[0047] 图8是本发明一个实施例中裂解液由缓冲腔进入样本腔的过程示意图。

[0048] 图9是本发明一个实施例中裂解液由样本腔进入缓冲腔的过程示意图。

[0049] 图10是本发明一个实施例中裂解液由缓冲腔进入裂解液试剂管的过程示意图。

[0050] 图11是本发明一个实施例中第一清洗液由第一清洗液试剂管进入缓冲腔的过程示意图。

[0051] 图12是本发明一个实施例中第一清洗液由缓冲腔进入第一清洗液试剂管的过程示意图。

[0052] 图13是本发明一个实施例中第二清洗液由第二清洗液试剂管进入缓冲腔的过程示意图。

[0053] 图14是本发明一个实施例中第二清洗液由缓冲腔进入第二清洗液试剂管的过程示意图。

[0054] 图15是本发明一个实施例中洗脱液由洗脱液试剂管进入缓冲腔的过程示意图。

[0055] 图16是本发明一个实施例中核酸提取液由缓冲腔进入定量室的过程示意图。

[0056] 图17是本发明一个实施例中核酸提取液由定量室进入PCR试剂腔的过程示意图。

[0057] 图18是本发明一个实施例中PCR反应液由PCR试剂腔进入高温扩增腔的过程示意图。

[0058] 图19是本发明一个实施例中PCR反应液由高温扩增腔进入中温扩增腔的过程示意图。

[0059] 图20是本发明一个实施例中PCR反应液由中温扩增腔进入高温扩增腔的过程示意图。

## 具体实施方式

[0060] 下面将结合本发明实施例中的附图,对本发明实施例中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做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。

[0061] 本发明的说明书和权利要求书及上述附图中的术语“第一”、“第二”、“第三”“第



四”等(如果存在)是用于区别类似的对象,而不必用于描述特定的顺序或先后次序。应该理解这样使用的数据在适当情况下可以互换,以便这里描述的本发明的实施例例如能够以除了在这里图示或描述的那些以外的顺序实施。此外,术语“包括”和“具有”以及他们的任何变形,意图在于覆盖不排他的包含,例如,包含了一系列步骤或单元的过程、方法、系统、产品或设备不必限于清楚地列出的那些步骤或单元,而是可包括没有清楚地列出的或对于这些过程、方法、产品或设备固有的其它步骤或单元。

[0062] 如图1所示本发明一个实施例中一种快速分子诊断的微流控芯片的前侧视角爆炸图,图2所示本发明一个实施例中一种快速分子诊断的微流控芯片的后侧视角爆炸图,图3所示本发明一个实施例中一种快速分子诊断的微流控芯片的内部结构透视图(后侧视角),根据本发明的实施例,提供一种快速分子诊断的微流控芯片,包括:旋帽1、采样拭子2、上壳3、穿刺针架4和基体5。

[0063] 基体5上方安装穿刺针架4,穿刺针架4上方安装上壳3,上壳3以旋拧的方式安装旋帽1,旋帽1用于安装采样拭子2,穿刺针架4设有采样拭子2的拭子通道41。当需要进行核酸检测时,采样拭子2采集样本,将采样拭子2插入旋帽1后,将旋帽1旋拧在上壳3上。

[0064] 根据本发明的实施例,基体5包括样本腔516,以及多个试剂管腔,多个试剂管腔,用于容纳不同的试剂管。样本腔516和多个试剂管腔连通第一通道526,样本腔516和多个试剂管腔与第一通道526之间,通过微阀组控制导通或截断。

[0065] 根据本发明的实施例,多个试剂管腔包括:裂解液试剂管腔514、第一清洗液试剂管腔515、第二清洗液试剂管腔517和洗脱液试剂管腔518。

[0066] 微阀组包括裂解液微阀505、第一清洗液微阀504、样本微阀503、第二清洗液微阀502和洗脱液微阀501。

[0067] 裂解液微阀505控制裂解液试剂管腔514与第一通道526的导通或截断。第一清洗液微阀504控制第一清洗液试剂管腔515与第一通道526的导通或截断。样本微阀503控制样本腔516与第一通道526的导通或截断。第二清洗液微阀502控制第二清洗液试剂管腔517与第一通道526的导通或截断。洗脱液微阀501控制洗脱液试剂管腔518与第一通道526的导通或截断。

[0068] 裂解液试剂管腔514内容纳裂解液试剂管10、第一清洗液试剂管腔515内容纳第一清洗液试剂管9、第二清洗液试剂管腔517内容纳第二清洗液试剂管8、洗脱液试剂管腔518内容纳洗脱液试剂管7。

[0069] 裂解液试剂管10内容纳裂解液,第一清洗液试剂管9内容纳第一清洗液,第二清洗液试剂管8内容纳第二清洗液,洗脱液试剂管7内容纳洗脱液。当旋帽1旋拧在上壳3上时,采样拭子2伸入到样本腔516。

[0070] 裂解液试剂管10、第一清洗液试剂管9、第二清洗液试剂管8和洗脱液试剂管7的结构相同,包括上封膜6和下封膜11。上封膜6用于覆盖试剂管的上端,下封膜11用于覆盖试剂管的下端。裂解液试剂管10、第一清洗液试剂管9、第二清洗液试剂管8和洗脱液试剂管7内的试剂通过上下封膜预封在试剂管体中,可以在一定时间内常温储运。

[0071] 根据本发明的实施例,第一通道526连通第二通道527,第二通道527连通纯化腔511,纯化腔511连通第三通道528。第三通道528分别连通第四通道529和缓冲腔521,第四通道529连通定量室508。纯化腔511内预置冻干磁珠。

[0072] 基体5还包括通气孔510,510通气孔连通通气腔519,通气腔519连通废液腔509。通气腔519与废液腔509之间,通过定量微阀506导通或截断。

[0073] 基体5还包括PCR试剂腔520、高温扩增腔512和中温扩增腔513,PCR试剂腔520连通通气腔519。PCR试剂腔520与通气腔519之间,通过扩增微阀507导通或截断。PCR试剂腔520内预置冻干PCR扩增试剂。

[0074] 根据本发明的实施例,定量室508与废液腔509位于同一腔室,通过隔条5081隔开。当定量室508内充满核酸提取液时,多余的核酸提取液通过隔条5081顶端流入废液腔509。

[0075] 具体的实施例中,定量室508为三角状结构,定量室508位于隔条5081的上侧,废液腔509位于隔条5081的下侧,以实现定量室508内充满核酸提取液时,多余的核酸提取液通过隔条5081顶端流入废液腔509。

[0076] 根据本发明的实施例,中温扩增腔513通过中温区S型通道523连通PCR试剂腔520,中温扩增腔513与高温扩增腔512通过扩增腔连接通道524连通,高温扩增腔512通过高温区S型通道525连通至定量室508。中温区S型通道523位于中温扩增腔513背面,高温区S型通道525位于高温扩增腔512的背面。

[0077] 根据本发明的实施例,定量室508的容积等于或者大于高温扩增腔512、中温扩增腔513的容积。高温扩增腔512的容积等于中温扩增腔513的容积。

[0078] 根据本发明的实施例,基体5两侧键合前侧封膜13和后侧封膜15。高温扩增腔512和中温扩增腔513侧面键合扩增腔封膜14。当旋帽1旋拧在上壳3上时,整个芯片内部处于完全封闭的状态。

[0079] 根据本发明的实施例,高温扩增腔512和中温扩增腔513位于基体5的一侧,通过扩增腔封膜14覆盖高温扩增腔512和中温扩增腔513。高温扩增腔512和中温扩增腔513通过扩增腔封膜14与温控元件和荧光检测元件贴合,实现温度控制和荧光定量检测。

[0080] 如图4所示本发明一个实施例中活塞组件的结构示意图,根据本发明的实施例,基体5设置活塞组件,活塞组件包括活塞腔522,以及嵌入活塞腔522内的活塞16,缓冲腔521连通活塞腔522,活塞腔522底部设置活塞挡圈17。活塞组件还包括活塞杆18,活塞杆18穿过活塞挡圈17插入活塞16内,带动活塞16在活塞腔522内往复运动。

[0081] 当核酸测试时,将活塞杆18插入活塞16内,带动活塞16运动至活塞腔522的顶部位置,即活塞16在芯片未启用时,默认状态为上极限位置。

[0082] 当核酸测试完成后,活塞杆18向下运动,活塞16由于活塞挡圈17限制,将活塞杆18由活塞16中抽出。

[0083] 根据本发明的实施例,微阀组(裂解液微阀505、第一清洗液微阀504、样本微阀503、第二清洗液微阀502和洗脱液微阀501)、定量微阀506和扩增微阀507结构相同,实施例中示例性的以洗脱液微阀501为例进行说明,如图5所示本发明一个实施例中洗脱液微阀的结构示意图,洗脱液微阀501包括位于前侧封膜13外侧的微阀顶杆19,以及位于前侧封膜13内侧的阀芯12。前侧封膜13与阀芯12之间形成空腔20,空腔20连通第一流道530和第二流道531。

[0084] 第一流道530连通洗脱液试剂管腔518,第二流道531连通第一通道526。当微阀顶杆19不动作,空腔20与第一流道530和第二流道531处于连通状态,第一流道530和第二流道531导通(如图5中(a)所示)。当微阀顶杆19动作,挤压前侧封膜13,将前侧封膜13压入空腔

20内封堵第一流道530和第二流道531,第一流道530和第二流道531截断(如图5中(b)所示)。

[0085] 本发明微阀组(裂解液微阀505、第一清洗液微阀504、样本微阀503、第二清洗液微阀502和洗脱液微阀501)、定量微阀506和扩增微阀507结构相同,导通或截断的原理与上述洗脱液微阀501的导通或截断原理相同,这里不再赘述。

[0086] 在一个优选的实施例中,基体5和活塞挡圈17选用PC、ABS、PMMA、PP材料中的一种或者多种制备。

[0087] 在一个优选的实施例中,前侧封膜13、扩增腔封膜14、后侧封膜15选用PC、ABS、PMMA、PP、PET材料中的一种或者多种制备。。

[0088] 在一个优选的实施例中,裂解液试剂管10、第一清洗液试剂管9、第二清洗液试剂管8和洗脱液试剂管7的上封膜6和下封膜11优选但不限于为铝箔材质,可以被穿刺针刺破。

[0089] 在一个优选的实施例中,前侧封膜13、扩增腔封膜14、后侧封膜15键合在基体5上,键合工艺包括但不限于热压、粘接、超声波焊接、激光焊接。

[0090] 在一个优选的实施例中,上壳3键合到基体5上,键合工艺包括但不限于热压、粘接、超声波焊接、激光焊接。

[0091] 在一个优选的实施例中,裂解液试剂管10、第一清洗液试剂管9、第二清洗液试剂管8和洗脱液试剂管7的上封膜6和下封膜11键合到裂解液试剂管10、第一清洗液试剂管9、第二清洗液试剂管8和洗脱液试剂管7上,键合工艺包含但不限于热压、粘接、超声波焊接、激光焊接。

[0092] 如图6所示本发明一个实施例中旋帽在上壳旋拧的示意图,本发明基体5与上壳3通过键合工艺安装,穿刺针架4位于基体5与上壳3之间。

[0093] 根据本发明的实施例,穿刺针架4上设置顶部穿刺针42,多个试剂腔底部设置底部穿刺针532。即裂解液试剂管腔514、第一清洗液试剂管腔515、第二清洗液试剂管腔517和洗脱液试剂管腔518的底部均设置底部穿刺针532,底部穿刺针532具有内部中空的流道。裂解液试剂管腔514、第一清洗液试剂管腔515、第二清洗液试剂管腔517和洗脱液试剂管腔518通过底部穿刺针532的流道连通裂解液微阀505、第一清洗液微阀504、样本微阀503、第二清洗液微阀502和洗脱液微阀501的第一流道530,进而通过第二流道531连通第一通道526。

[0094] 裂解液试剂管10、第一清洗液试剂管9、第二清洗液试剂管8和洗脱液试剂管7分别放置于裂解液试剂管腔514、第一清洗液试剂管腔515、第二清洗液试剂管腔517和洗脱液试剂管腔518内。

[0095] 将旋帽1旋拧在上壳3上,采样拭子2通过拭子通道41插入到样本腔516内,芯片内部完全处于封闭状态,芯片内部的密封,可避免气溶胶污染。此时,穿刺针架4上的顶部穿刺针42,以及多个试剂管腔底部的底部穿刺针532均不刺穿与各个试管的上封膜6和下封膜11。

[0096] 当进行测试时,继续将旋帽1向下旋拧,旋帽1挤压上壳3,上壳3挤压穿刺针架4向下运动,顶部穿刺针42分别刺穿裂解液试剂管10、第一清洗液试剂管9、第二清洗液试剂管8和洗脱液试剂管7的上封膜6。

[0097] 继续将旋帽1向下旋拧,旋帽1挤压上壳3,上壳3挤压穿刺针架4向下运动,穿刺针架4挤压裂解液试剂管10、第一清洗液试剂管9、第二清洗液试剂管8和洗脱液试剂管7向下

运动,多个试剂腔底部设置的底部穿刺针532分别刺穿裂解液试剂管10、第一清洗液试剂管9、第二清洗液试剂管8和洗脱液试剂管7的下封膜11。

[0098] 本发明通过将各个试剂管的上封膜6刺穿,使各个试剂管内部与微流控芯片内部腔室联通,保证气压一致,便于吸取试剂。将各个试剂管的下封膜11刺穿,使各个试剂管内部的试剂通过多个试剂管腔底部的底部穿刺针532的流道流入第一通道526,进入微流控芯片内部。

[0099] 为了保证芯片启用前,顶部穿刺针42和底部穿刺针532不刺穿裂解液试剂管10、第一清洗液试剂管9、第二清洗液试剂管8和洗脱液试剂管7的上封膜6和下封膜11,穿刺针架4与各个试剂管的顶部之间设置限位部件,多个试剂管腔的底部与各个试剂管的底部之间设置限位部件。具体的限位部件,本领域技术人员可以根据具体的情况进行设置,实施例不再赘述。

[0100] 下面结合图6至图20对本发明一种快速分子诊断的微流控芯片的核酸检测过程进行说明。

[0101] (1) 采样。

[0102] 采样拭子2采样,将旋帽1旋拧在上壳3上,采样拭子2通过拭子通道41插入到样本腔516内,芯片内部完全处于封闭状态,芯片内部的密封,可避免气溶胶污染。优选地,采样拭子2插入到样本腔516内,位于样本腔516的底部。

[0103] 继续将旋帽1向下旋拧,旋帽1挤压上壳3,上壳3挤压穿刺针架4向下运动,顶部穿刺针42分别刺穿裂解液试剂管10、第一清洗液试剂管9、第二清洗液试剂管8和洗脱液试剂管7的上封膜6。

[0104] 继续将旋帽1向下旋拧,旋帽1挤压上壳3,上壳3挤压穿刺针架4向下运动,穿刺针架4挤压裂解液试剂管10、第一清洗液试剂管9、第二清洗液试剂管8和洗脱液试剂管7向下运动,多个试剂腔底部设置的底部穿刺针532分别刺穿裂解液试剂管10、第一清洗液试剂管9、第二清洗液试剂管8和洗脱液试剂管7的下封膜11。

[0105] (2) 裂解样本。

[0106] 如图7所示本发明一个实施例中裂解液由裂解液试剂管进入缓冲腔的过程示意图,裂解液微阀505导通,其他微阀截断。活塞16向下运动,将裂解液从裂解液试剂管腔514内的裂解液试剂管10,经第一通道526、第二通道527、纯化腔511和第三通道528吸入缓冲腔521。裂解液流经纯化腔511时,溶解纯化腔511内预置的冻干磁珠,并带入缓冲腔521。

[0107] 如图8所示本发明一个实施例中裂解液由缓冲腔进入样本腔的过程示意图,样本微阀503导通,其他微阀截断。活塞16向上运动,将裂解液从缓冲腔521,经第三通道528、纯化腔511、第二通道527和第一通道526打入样本腔516,溶解采样拭子2上的被测样本。

[0108] 如图9所示本发明一个实施例中裂解液由样本腔进入缓冲腔的过程示意图,样本微阀503导通,其他微阀截断。活塞16向下运动,将溶解有被测样本的裂解液从样本腔516,经第一通道526、第二通道527、纯化腔511和第三通道528吸入缓冲腔521,并保持固定时间 $t_1$ ,裂解液在缓冲腔521中,被测样本裂解释放出核酸,核酸被吸附在磁珠表面。

[0109] 如图10所示本发明一个实施例中裂解液由缓冲腔进入裂解液试剂管的过程示意图,裂解液微阀505导通,其他微阀截断。活塞16向上运动,将裂解液从缓冲腔521,经第三通道528、纯化腔511、第二通道527和第一通道526打入裂解液试剂管腔514内的裂解液试剂管

10.过程中,在纯化腔511外表面施加磁场,吸附有核酸的磁珠被吸附在纯化腔511内表面。

[0110] (3)清洗核酸。

[0111] 如图11所示本发明一个实施例中第一清洗液由第一清洗液试剂管进入缓冲腔的过程示意图,第一清洗液微阀504导通,其他微阀截断。活塞16向下运动,将第一清洗液从第一清洗液试剂管腔515内的第一清洗液试剂管9,经第一通道526、第二通道527、纯化腔511和第三通道528吸入缓冲腔521。第一清洗液流经纯化腔511时,清洗磁珠表面杂质。

[0112] 如图12所示本发明一个实施例中第一清洗液由缓冲腔进入第一清洗液试剂管的过程示意图,第一清洗液微阀504导通,其他微阀截断。活塞16向上运动,将第一清洗液从缓冲腔521,经第三通道528、纯化腔511、第二通道527和第一通道526打入第一清洗液试剂管腔515内的第一清洗液试剂管9。

[0113] 如图13所示本发明一个实施例中第二清洗液由第二清洗液试剂管进入缓冲腔的过程示意图,第二清洗液微阀502导通,其他微阀截断。活塞16向下运动,将第二清洗液从第二清洗液试剂管腔517内的第二清洗液试剂管8,经第一通道526、第二通道527、纯化腔511和第三通道528吸入缓冲腔521。第二清洗液流经纯化腔511时,清洗磁珠表面杂质。

[0114] 如图14所示本发明一个实施例中第二清洗液由缓冲腔进入第二清洗液试剂管的过程示意图,第二清洗液微阀502导通,其他微阀截断。活塞16向上运动,将第二清洗液从缓冲腔521,经第三通道528、纯化腔511、第二通道527和第一通道526打入第二清洗液试剂管腔517内的第二清洗液试剂管8。

[0115] (4)洗脱核酸。

[0116] 如图15所示本发明一个实施例中洗脱液由洗脱液试剂管进入缓冲腔的过程示意图,洗脱液微阀501导通,其他微阀截断。活塞16向下运动,将洗脱液从洗脱液试剂管腔518内的洗脱液试剂管7,经第一通道526、第二通道527、纯化腔511和第三通道528吸入缓冲腔521。洗脱液流经纯化腔511时,洗脱磁珠表面核酸。至此,核酸提取过程完成。

[0117] (5)核酸提取液定量。

[0118] 如图16所示本发明一个实施例中核酸提取液由缓冲腔进入定量室的过程示意图,定量微阀506导通,其他微阀截断。活塞16向上运动,将核酸提取液从缓冲腔521,经第四通道529打入定量室508,多余的核酸提取液会流入废液腔509。

[0119] 具体地,核酸提取液从第四通道529的A孔流入定量室508,充满定量室508后,多余的核酸提取液越过隔条5081顶端B点流入废液腔509。本发明的实施例中,定量室805容积和废液腔509容积之和应当大于核酸提取液总量。

[0120] 本发明通过对核酸提取液定量,使后续扩增过程中以确定体积的PCR反应液在高温扩增腔512和中温扩增腔513之间往复移动实现扩增。

[0121] (6)PCR反应液混匀。

[0122] 如图17所示本发明一个实施例中核酸提取液由定量室进入PCR试剂腔的过程示意图,扩增微阀507导通,其他微阀截断。活塞16向上运动,将定量的核酸提取液从定量室508,经高温区S型通道525、高温扩增腔512、扩增腔连接通道524、中温扩增腔513和中温区S型通道523打入PCR试剂腔520。核酸提取液溶解PCR试剂腔520内预置的冻干PCR扩增试剂,变为PCR反应液。

[0123] 如图18所示本发明一个实施例中PCR反应液由PCR试剂腔进入高温扩增腔的过程

示意图,扩增微阀507导通,其他微阀截断。活塞16向下运动,将PCR反应液从PCR试剂腔520,经中温区S型通道523、中温扩增腔513和扩增腔连接通道524吸回至高温扩增腔512。

[0124] (7)核酸扩增。

[0125] 芯片在扩增腔封膜14表面贴合温控元件和荧光检测元件,实现温度控制和荧光定量检测。PCR反应液在高温扩增腔512实现核酸解链,持续时间 $t_2$ 。

[0126] 如图19所示本发明一个实施例中PCR反应液由高温扩增腔进入中温扩增腔的过程示意图, $t_2$ 时间结束时,扩增微阀507导通,其他微阀截断。活塞16向上运动,将高温扩增腔512的PCR反应液,经扩增腔连接通道524打入中温扩增腔513,对中温扩增腔513中的PCR反应液进行荧光定量检测。PCR反应液在中温扩增腔513实现退火和延伸,持续时间 $t_3$ 。

[0127] 如图20所示本发明一个实施例中PCR反应液由中温扩增腔进入高温扩增腔的过程示意图,扩增微阀507导通,其他微阀截断。活塞16向下运动,将中温扩增腔513的PCR反应液,经扩增腔连接通道524吸入高温扩增腔512。往复循环,实现核酸扩增。

[0128] 本发明的实施例中,PCR反应液的总量等于定量室508容积,定量室508容积等于或略大于高温扩增腔512,定量室508容积等于或略大于中温扩增腔513的容积,以保证PCR反应液在高温扩增腔512和中温扩增腔513之间往复循环。

[0129] 本发明的实施例中,中温扩增腔513与PCR试剂腔520之间的中温区S型通道523位于中温扩增腔513的背面,其温度与中温扩增腔513接近,高温扩增腔512与定量室508之间的高温区S型通道525位于高温扩增腔512的背面,其温度与高温扩增腔512接近,以避免高温扩增腔512和中温扩增腔513内的PCR反应液在流道中预冷凝结,导致PCR反应液体积减少,干扰荧光检测。

[0130] 最后应说明的是:以上各实施例仅用以说明本发明的技术方案,而非对其限制;尽管参照前述各实施例对本发明进行了详细的说明,本领域的普通技术人员应当理解:其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改,或者对其中部分或者全部技术特征进行等同替换;而这些修改或者替换,并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的范围。

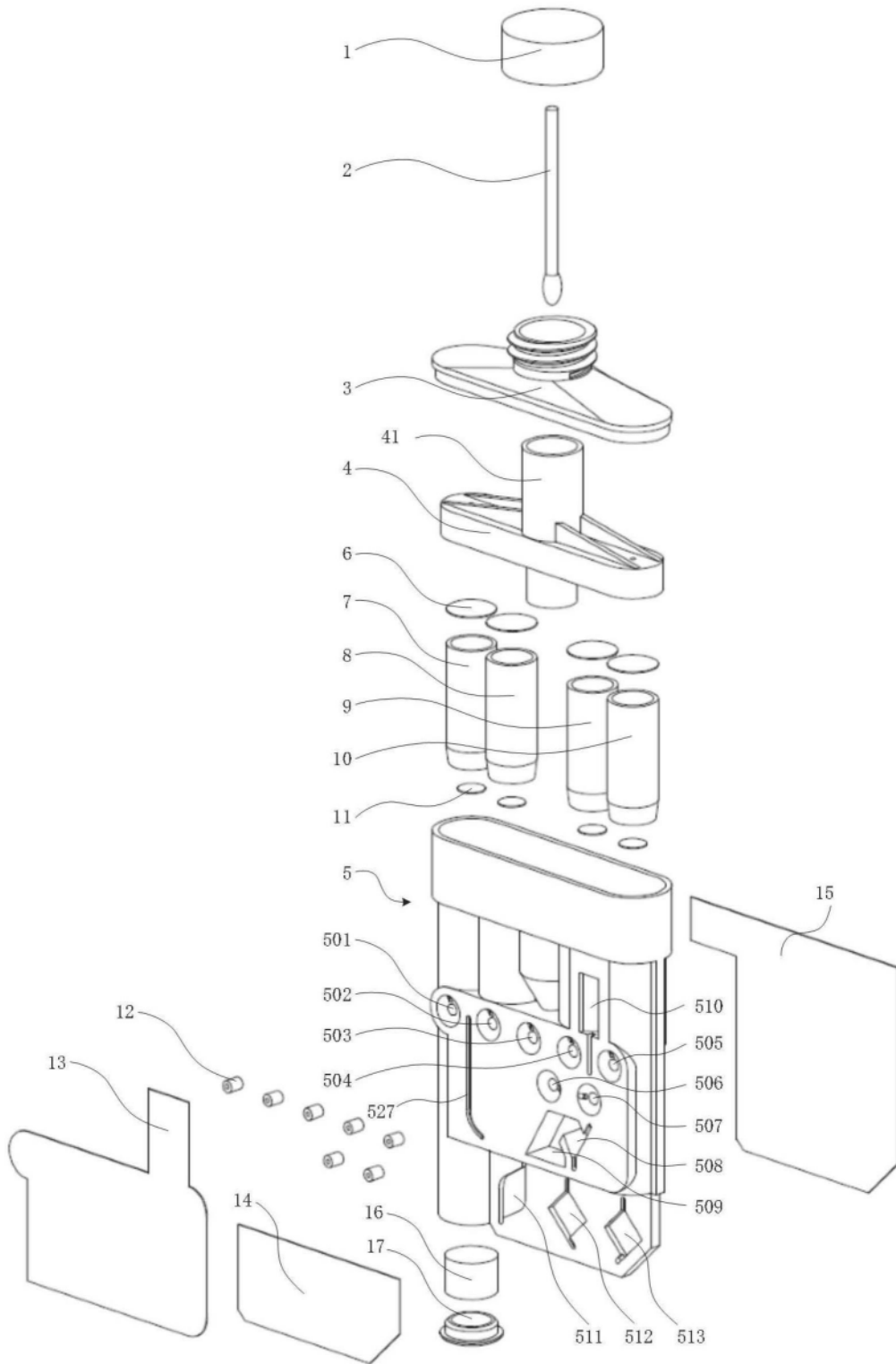


图1

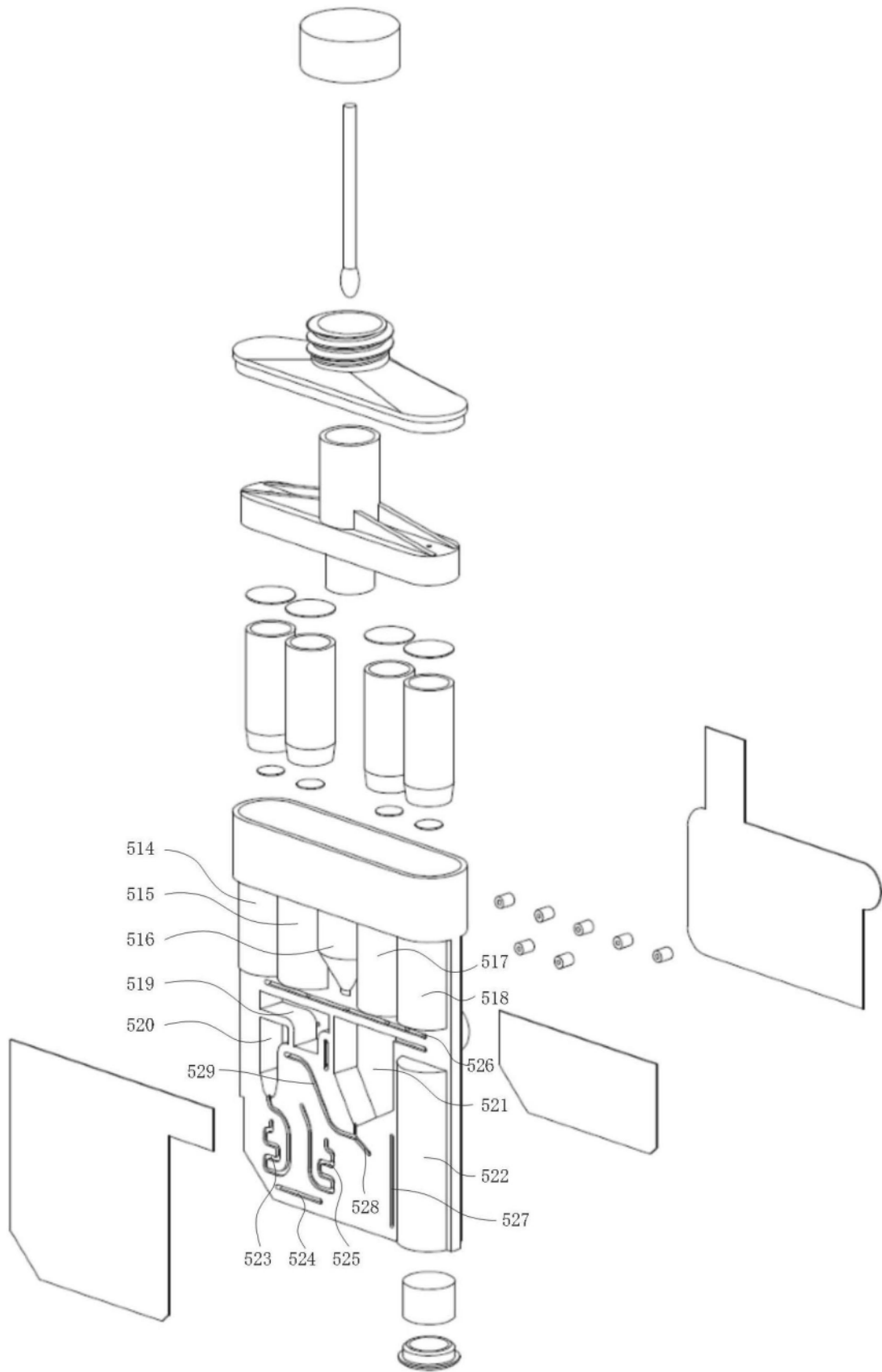


图2



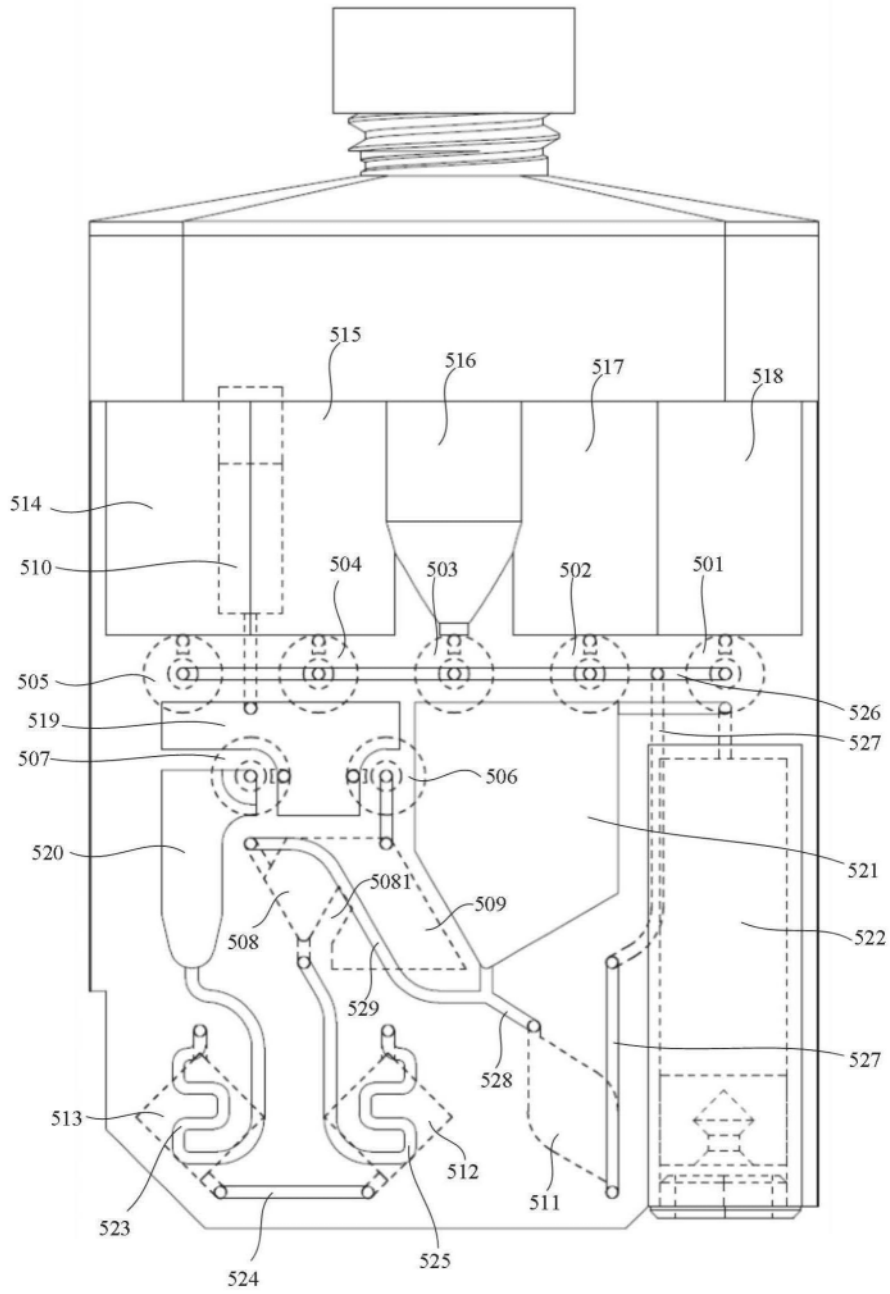


图3

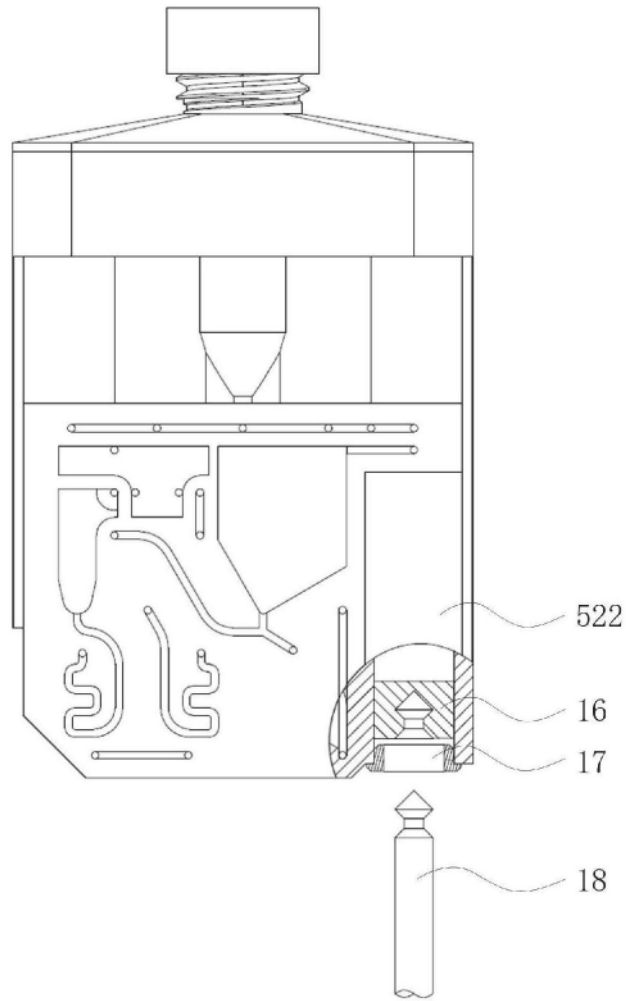


图4

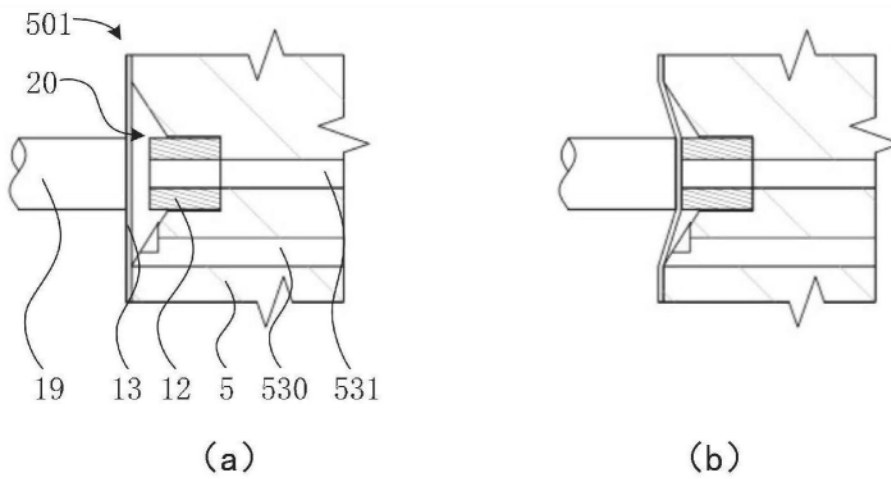


图5

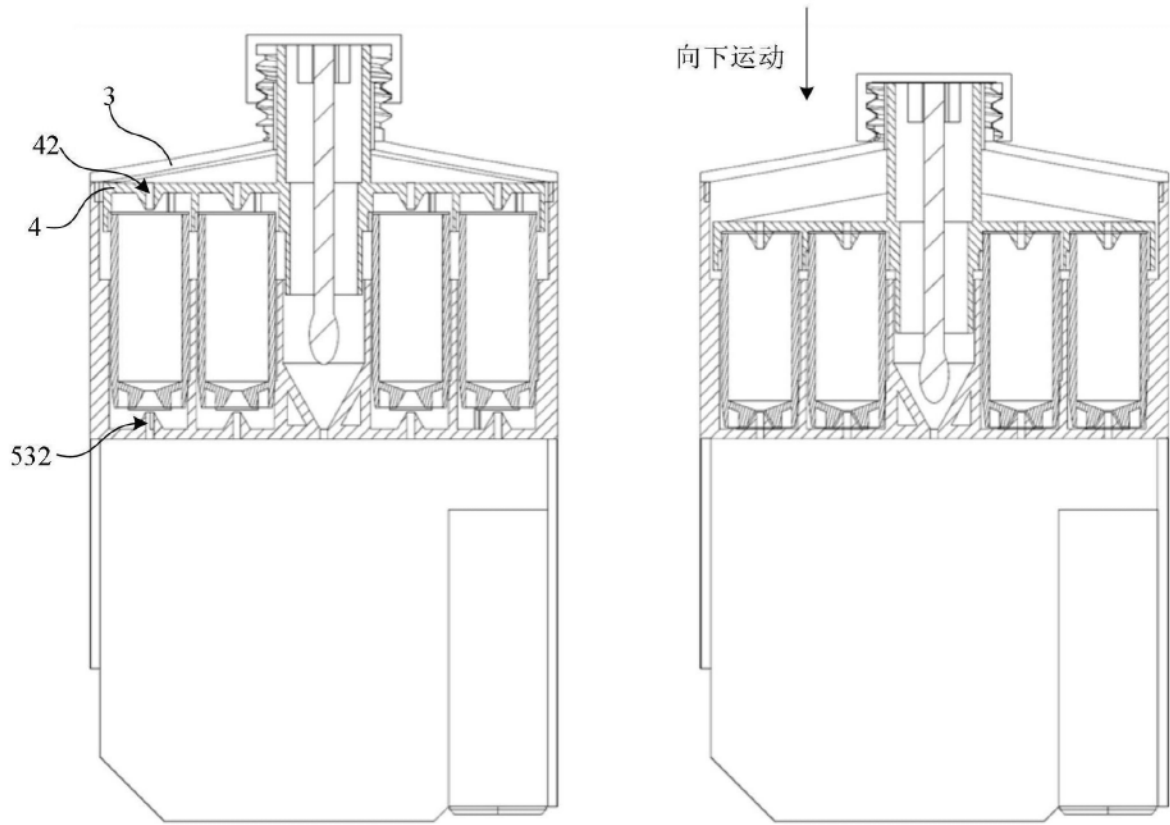


图6

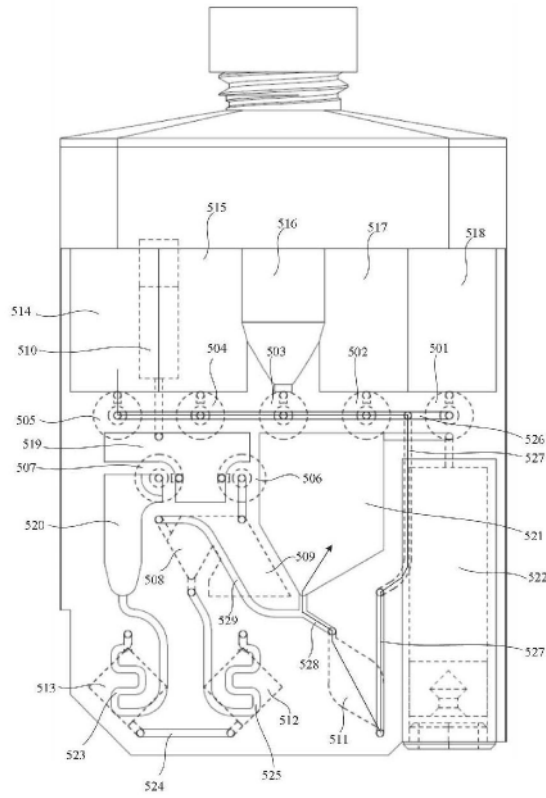


图7

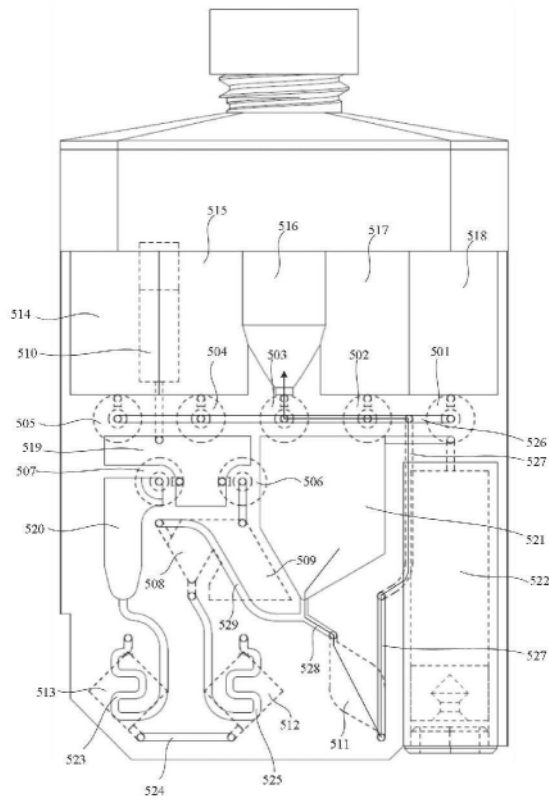


图8

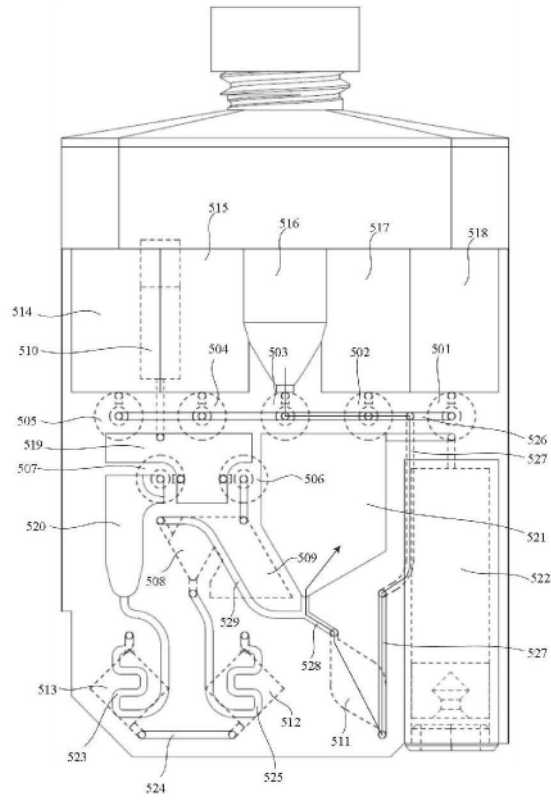


图9

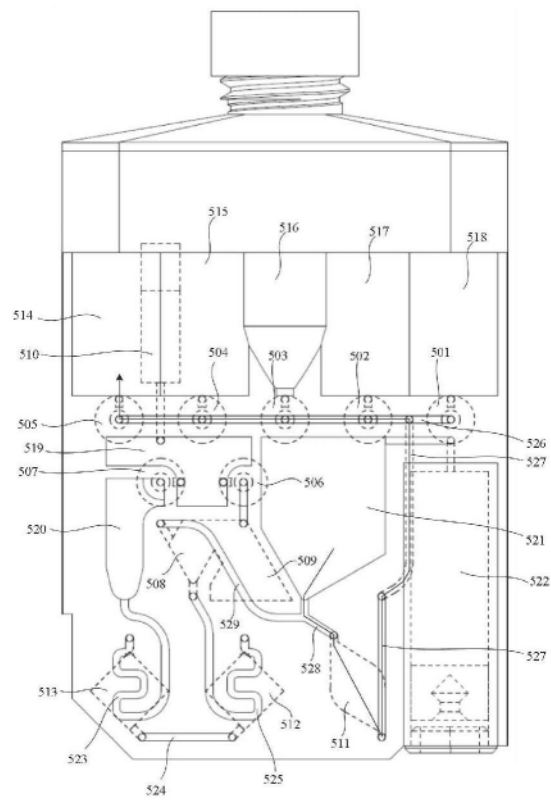


图10

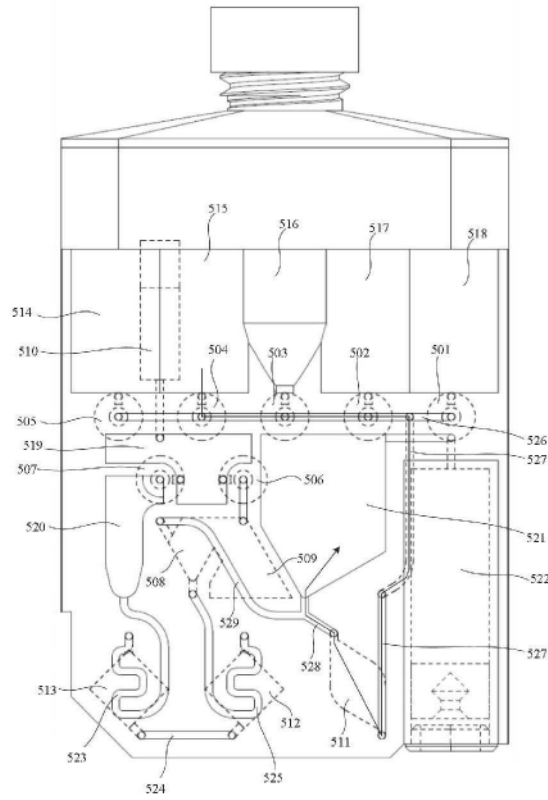


图11

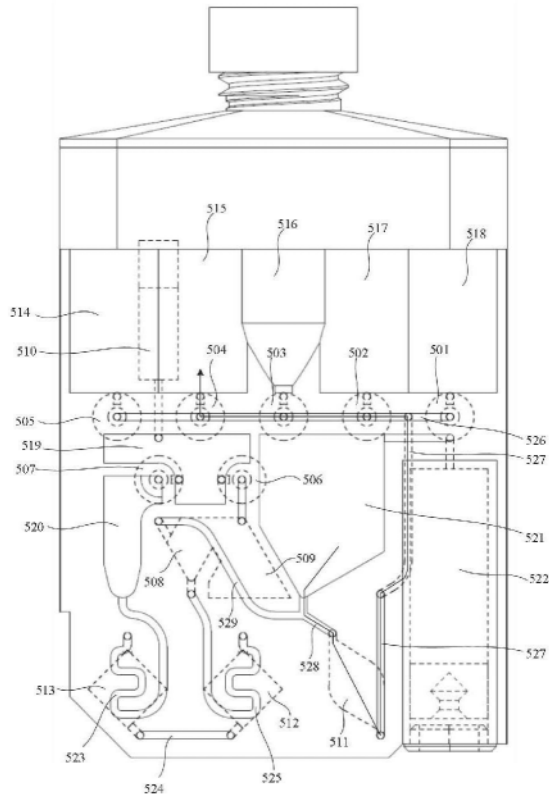


图12

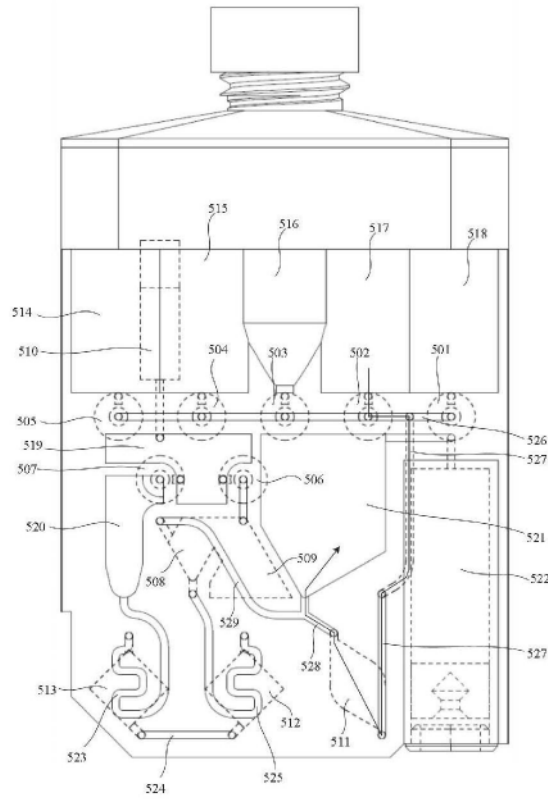


图13



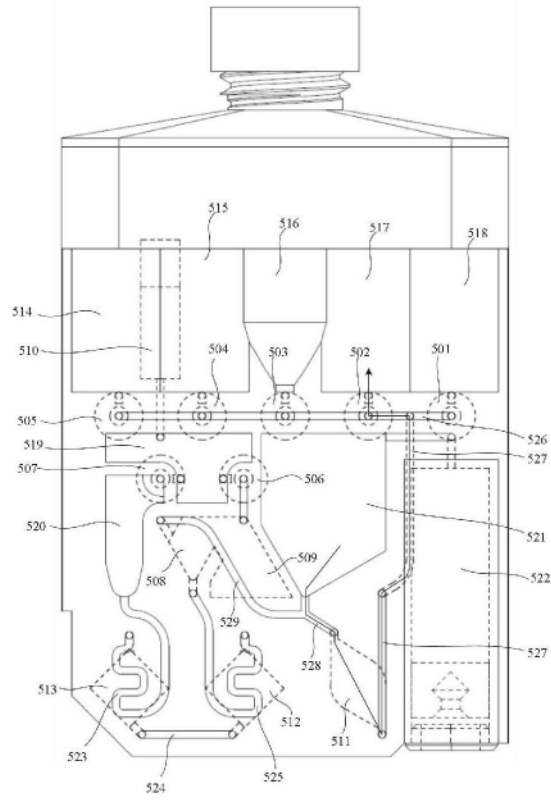


图14

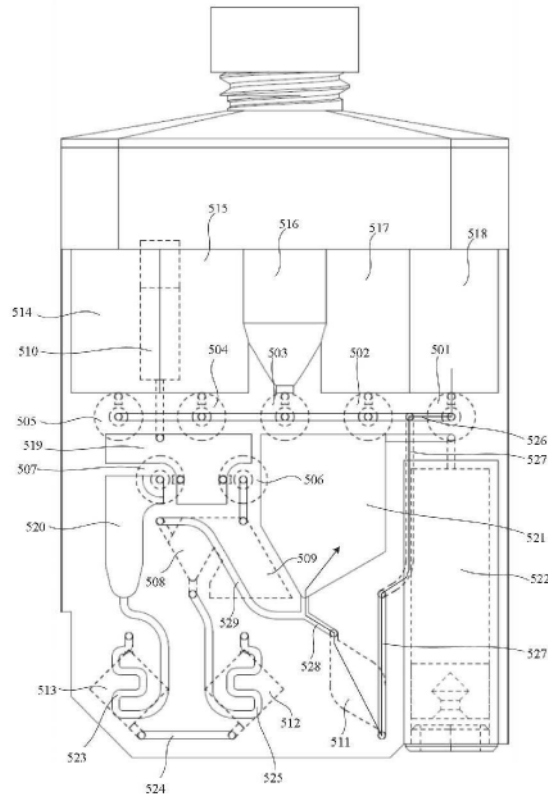


图15

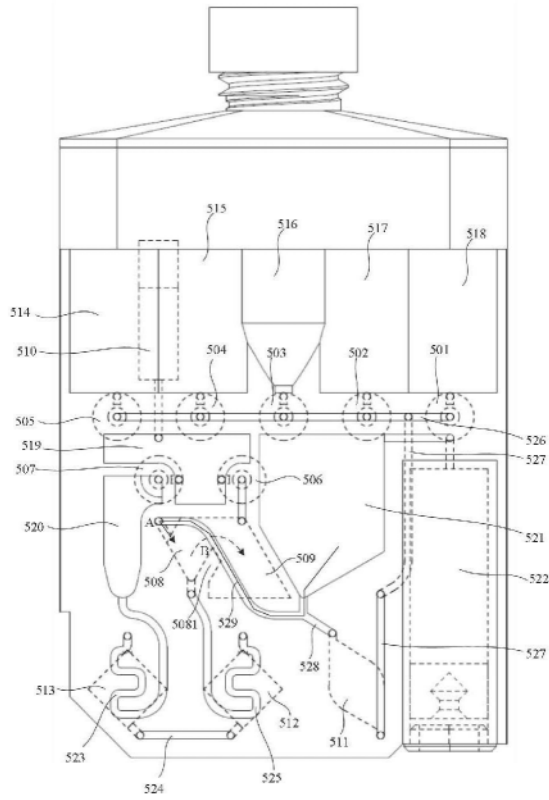


图16

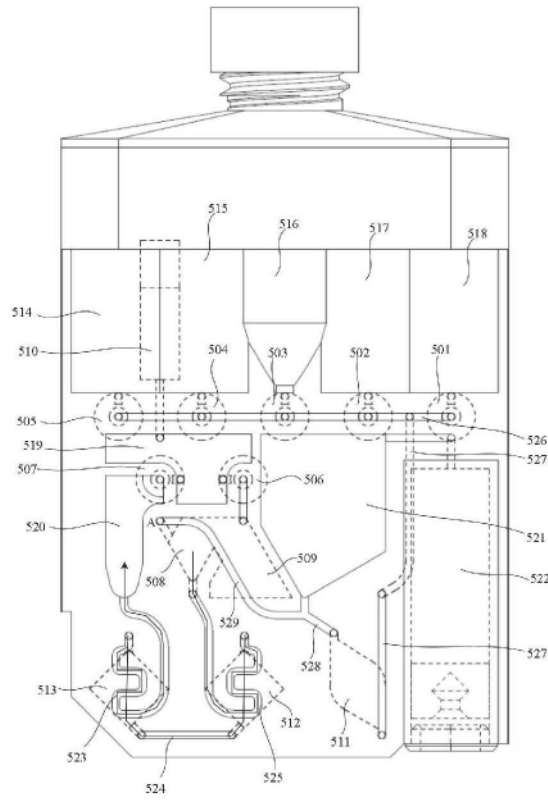


图17

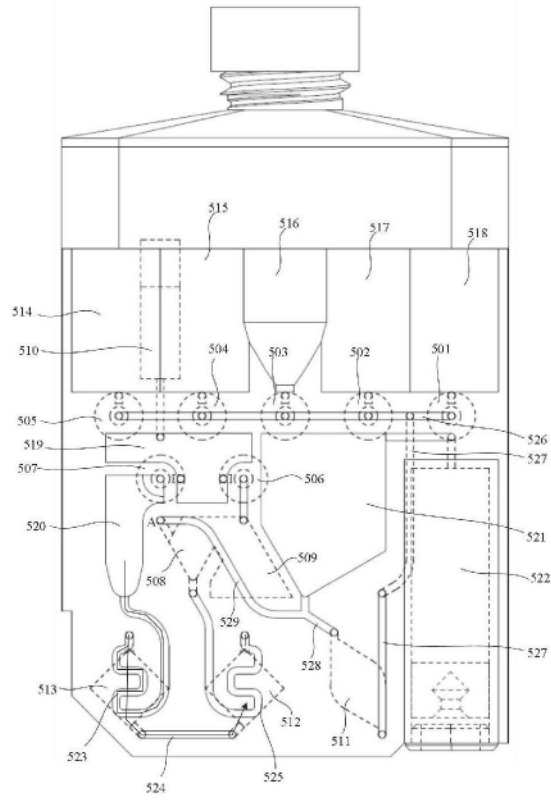


图18

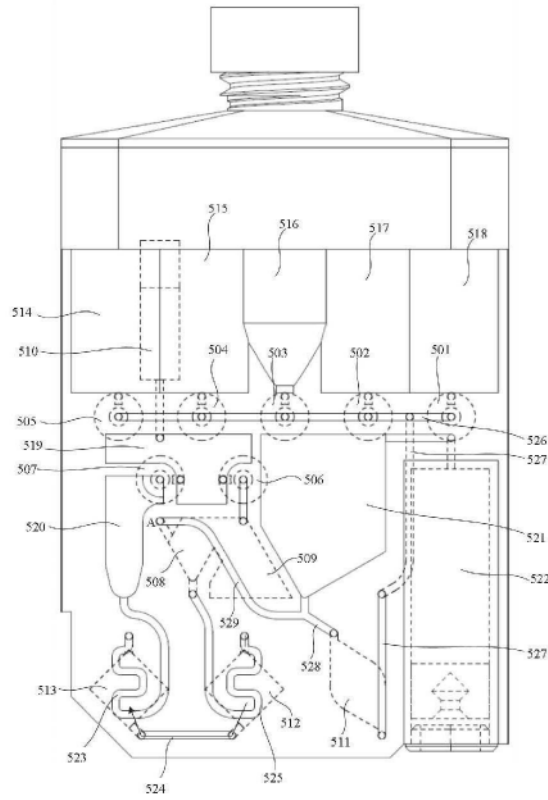


图19

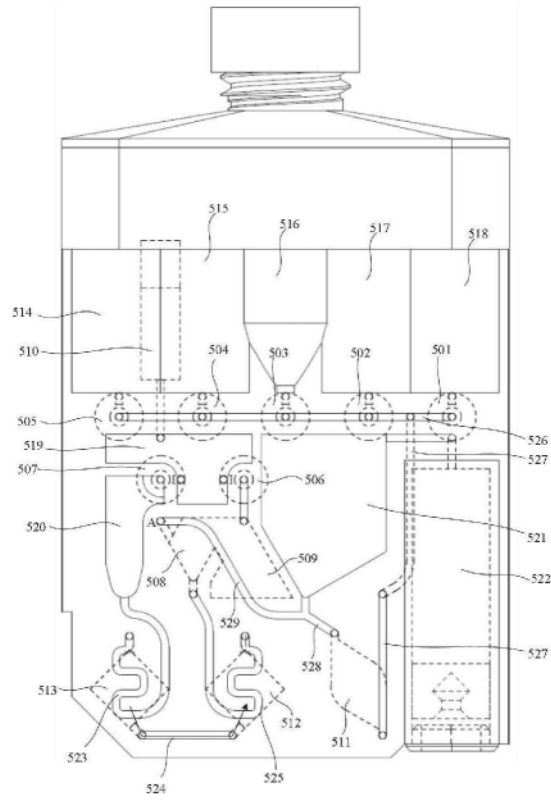


图20