



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 114522746 B

(45) 授权公告日 2024.07.16

(21) 申请号 202011324278.6

(22) 申请日 2020.11.23

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 114522746 A

(43) 申请公布日 2022.05.24

(73) 专利权人 京东方科技集团股份有限公司

地址 100015 北京市朝阳区酒仙桥路10号

(72) 发明人 邓林 丁丁

(74) 专利代理机构 北京同达信恒知识产权代理

有限公司 11291

专利代理师 刘源

(51) Int. Cl.

B01L 3/00 (2006.01)

(56) 对比文件

CN 101432224 A, 2009.05.13

CN 110300630 A, 2019.10.01

审查员 梁晨

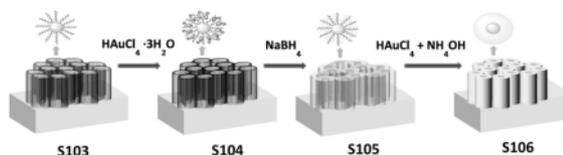
权利要求书1页 说明书5页 附图2页

(54) 发明名称

一种生物医学微流控芯片及其修饰方法

(57) 摘要

本发明公开了一种生物医学微流控芯片及其修饰方法,包括:提供一个基底;在基底上涂布两亲性聚合物;采用水溶液对两亲性聚合物进行浸渍,使得两亲性聚合物自组装成阵列排布的多个反应位点。该修饰方法兼容工业涂布工艺,并基于两亲性聚合物的自组装效应形成了高密度、均一的反应位点阵列,提高了表面修饰效率,避免了传统物理化学微纳加工方法工艺所需的苛刻条件及昂贵仪器,操作便捷、工艺简单、成本低廉,利于实现大规模批量制备。



1. 一种生物学微流控芯片的修饰方法,其特征在于,包括:

提供一个基底;

在所述基底上涂布两亲性聚合物;

采用水溶液对所述两亲性聚合物进行浸渍,使得所述两亲性聚合物自组装成阵列排布的多个反应位点,所述反应位点用于生物分子的接枝,和/或用于目标分子的捕获;

将金属酸溶液加入所述反应位点表面,使得所述两亲性聚合物与所述金属酸溶液反应,并采用还原剂对反应产物进行还原生成金属颗粒;

重复执行所述“将金属酸溶液加入所述反应位点表面,使得所述两亲性聚合物与所述金属酸溶液反应,并采用还原剂对反应产物进行还原生成金属颗粒”,直至在所述反应位点的表面上形成金属膜。

2. 如权利要求1所述的修饰方法,其特征在于,将金属酸溶液加入所述反应位点表面,使得所述两亲性聚合物与所述金属酸溶液反应,并采用还原剂对反应产物进行还原生成金属颗粒,具体包括:

将氯金酸溶液与所述两亲性聚合物的聚阳离子反应,使得氯金酸离子与所述两亲性聚合物的聚阳离子结合在所述反应位点表面上;并采用硼氢化钠、氨水或水合肼对氯金酸离子进行还原生成金纳米粒子。

3. 如权利要求1所述的修饰方法,其特征在于,将金属酸溶液加入所述反应位点表面,使得所述两亲性聚合物与所述金属酸溶液反应,并采用还原剂对反应产物进行还原生成金属颗粒,具体包括:

将硝酸银溶液与所述两亲性聚合物的聚阴离子反应,使得银离子与所述两亲性聚合物的聚阴离子结合在所述反应位点表面上;并采用硼氢化钠、氨水或水合肼对银离子进行还原生成银纳米粒子。

4. 如权利要求1所述的修饰方法,其特征在于,将金属酸溶液加入所述反应位点表面,使得所述两亲性聚合物与所述金属酸溶液反应,并采用还原剂对反应产物进行还原生成金属颗粒,具体包括:

将硫酸铜溶液与所述两亲性聚合物的聚阴离子反应,使得铜离子与所述两亲性聚合物的聚阴离子结合在所述反应位点表面上;并采用硫化氢气体对铜离子进行还原生成硫化铜纳米粒子或硫化亚铜纳米粒子。

5. 如权利要求1-4任一项所述的修饰方法,其特征在于,在提供一个基底之后,且在所述基底上涂布两亲性聚合物之前,还包括:

将聚苯乙烯、聚异丙基丙烯酰胺、聚丙烯酸、聚乙烯基吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、聚丙烯酸正丁酯、聚丙烯酸叔丁酯、聚丙烯酸烷基酯中的至少一个,与聚环氧乙烷、2-乙烯基吡啶、4-乙烯基吡啶、丙烯酸、磺酸、多赤胺中的至少一个进行反应生成两亲性聚合物。

6. 一种生物学微流控芯片,其特征在于,所述生物学微流控芯片采用如权利要求1-5任一项所述的修饰方法获得。

7. 如权利要求6所述的生物学微流控芯片,其特征在于,所述基底为无纺布、滤纸、非织造布、金属、玻璃或硅片。

一种生物医学微流控芯片及其修饰方法

技术领域

[0001] 本发明涉及生物医学技术领域,尤其涉及一种生物医学微流控芯片及其修饰方法。

背景技术

[0002] 微流控芯片这一名词最初源于20世纪90年代Manz与Widmer提出微全分析系统(μ TAS)。Manz教授成功的把MEMS技术运用到分析化学领域,并在不久后在微芯片上实现了高速毛细管电泳,成果发表在《Science》等杂志上,从此这一领域迅速受到学界重视,并成为当今世界上最前沿的科技领域之一。芯片实验室(Lab on a chip)和微流控芯片(Microfluidic Chip)都是人们对这一领域提出的不同名称,而随着这一学科的应用从最初的分析化学拓展到多个研究与应用领域,以及研究者对这一学科的深入理解,微流控芯片已经成为对这一领域的统称。

[0003] 生物芯片是其中一种微流控芯片,其实质就是在基片表面上有序地点阵排列一系列已知的识别分子,使之与被测物质结合或反应,再以一定的方法进行显示和分析,最后得出被测物质的化学分子结构等信息。生物芯片应用十分广泛,可以应用于分子生物学、生物医学、药物的研究和开发等领域。与传统的检测方法相比,具有高通量、高信息量、快速、微型化、自动化、用途广等特点。

发明内容

[0004] 有鉴于此,本发明实施例提供一种生物医学微流控芯片及其修饰方法,可以实现批量生产,并能提高微流控芯片的表面修饰效率。

[0005] 因此,本发明实施例提供的一种微流控芯片的修饰方法,包括:

[0006] 提供一个基底;

[0007] 在所述基底上涂布两亲性聚合物;

[0008] 采用水溶液对所述两亲性聚合物进行浸渍,使得所述两亲性聚合物自组装成阵列排布的多个反应位点。

[0009] 在一种可能的实现方式中,在本发明实施例提供的上述修饰方法中,在采用水溶液对所述两亲性聚合物进行浸渍后,还包括:在所述反应位点表面生成金属颗粒。

[0010] 在一种可能的实现方式中,在本发明实施例提供的上述修饰方法中,在所述反应位点表面生成金属颗粒,具体包括:

[0011] 将金属酸溶液加入所述反应位点表面,使得所述两亲性聚合物与所述金属酸溶液反应,并采用还原剂对反应产物进行还原生成金属颗粒。

[0012] 在一种可能的实现方式中,在本发明实施例提供的上述修饰方法中,在所述反应位点表面生成金属颗粒之后,还包括:

[0013] 重复执行所述“将金属酸溶液加入所述反应位点表面,使得所述两亲性聚合物与所述金属酸溶液反应,并采用还原剂对反应产物进行还原生成金属颗粒”,直至在所述反应

位点的表面上形成金属膜。

[0014] 在一种可能的实现方式中,在本发明实施例提供的上述修饰方法中,将金属酸溶液加入所述反应位点表面,使得所述两亲性聚合物与所述金属酸溶液反应,并采用还原剂对反应产物进行还原生成金属颗粒,具体包括:

[0015] 将氯金酸溶液与所述两亲性聚合物的聚阳离子反应,使得氯金酸离子与所述两亲性聚合物的聚阳离子结合在所述反应位点表面上;并采用硼氢化钠、氨水或水合肼对氯金酸离子进行还原生成金纳米粒子。

[0016] 在一种可能的实现方式中,在本发明实施例提供的上述修饰方法中,将金属酸溶液加入所述反应位点表面,使得所述两亲性聚合物与所述金属酸溶液反应,并采用还原剂对反应产物进行还原生成金属颗粒,具体包括:

[0017] 将硝酸银溶液与所述两亲性聚合物的聚阴离子反应,使得银离子与所述两亲性聚合物的聚阴离子结合在所述反应位点表面上;并采用硼氢化钠、氨水或水合肼对银离子进行还原生成银纳米粒子。

[0018] 在一种可能的实现方式中,在本发明实施例提供的上述修饰方法中,将金属酸溶液加入所述反应位点表面,使得所述两亲性聚合物与所述金属酸溶液反应,并采用还原剂对反应产物进行还原生成金属颗粒,具体包括:

[0019] 将硫酸铜溶液与所述两亲性聚合物的聚阴离子反应,使得铜离子与所述两亲性聚合物的聚阴离子结合在所述反应位点表面上;并采用硫化氢气体对铜离子进行还原生成硫化铜纳米粒子或硫化亚铜纳米粒子。

[0020] 在一种可能的实现方式中,在本发明实施例提供的上述修饰方法中,在提供一个基底之后,且在所述基底上涂布两亲性聚合物之前,还包括:

[0021] 将聚苯乙烯、聚异丙基丙烯酸酯、聚丙烯酸、聚乙烯基吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、聚丙烯酸正丁酯、聚丙烯酸叔丁酯、聚丙烯酸烷基酯中的至少一个,与聚环氧乙烷、2-乙基吡啶、4-乙基吡啶、丙烯酸、磺酸、多赤胺中的至少一个进行反应生成两亲性聚合物。

[0022] 基于同一发明构思,本发明实施例还提供了一种微流控芯片,所述微流控芯片采用上述修饰方法获得。

[0023] 在一种可能的实现方式中,在本发明实施例提供的上述微流控芯片中,所述基底为无纺布、滤纸、非织造布、金属、玻璃或硅片。

[0024] 本发明有益效果如下:

[0025] 本发明实施例提供的生物学微流控芯片及其修饰方法,该修改方法包括:提供一个基底;在基底上涂布两亲性聚合物;采用水溶液对两亲性聚合物进行浸渍,使得两亲性聚合物自组装成阵列排布的多个反应位点。本发明提供的修饰方法兼容工业涂布工艺,并基于两亲性聚合物的自组装效应形成了高密度、均一的反应位点阵列,提高了表面修饰效率,避免了传统物理化学微纳加工方法工艺所需的苛刻条件及昂贵仪器,操作便捷、工艺简单、成本低廉,利于实现大规模批量制备。

附图说明

[0026] 图1为本发明实施例提供的微流控芯片的修饰方法的流程图之一;

[0027] 图2为本发明实施例提供的微流控芯片的修饰方法的流程图之二。

具体实施方式

[0028] 为使本发明实施例的目的、技术方案和优点更加清楚,下面将结合本发明实施例的附图,对本发明实施例的技术方案进行清楚、完整地描述。显然,所描述的实施例是本发明的一部分实施例,而不是全部的实施例。基于所描述的本发明实施例,本领域普通技术人员在无需创造性劳动的前提下所获得的所有其它实施例,都属于本发明保护的范围。另外,下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明,均为常规方法。下述实施例中所用的材料、试剂等,如无特殊说明,均可从商业途径得到。

[0029] 通常生物芯片修饰可以采用表面化学的方法,通过基底表面活化的功能基团,化学键连接功能有机分子或大分子,进而完成生物分子的偶联。常用的体系有巯基-醛基体系,羧酸-氨基体系,环氧基团开环反应体系,生物素-链霉亲和素体系,点击化学(click chemistry)等。这些方法的合成效率较高,但往往受限于最初基底上的活化位点数量及位置。另一种方式为利用生物芯片点样仪,将需要反应的分子喷墨打印在预设的位置上,并完成反应。该方法需要较高成本。

[0030] 针对相关技术中存在的上述问题,本发明实施例提供了一种微流控芯片的修饰方法,如图1和图2所示,包括:

[0031] S101、提供一个基底;

[0032] S102、在基底上涂布两亲性聚合物;

[0033] S103、采用水溶液对两亲性聚合物进行浸渍,使得两亲性聚合物自组装成阵列排布的多个反应位点。

[0034] 本发明提供的上述修饰方法兼容工业涂布工艺,并基于两亲性聚合物的自组装效应形成了高密度、均一的反应位点阵列,提高了表面修饰效率,避免了传统物理化学微纳加工方法工艺所需的苛刻条件及昂贵仪器,操作便捷、工艺简单、成本低廉,利于实现大规模批量制备。

[0035] 示例性地,两亲性聚合物可以为AB型嵌段共聚物,其中A为一定疏水性聚合物链段,包括但不限于:聚苯乙烯、聚异丙基丙烯酰胺、聚丙烯酸、聚乙烯基吡咯烷酮、聚丙烯酸酯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、聚丙烯酸正丁酯、聚丙烯酸叔丁酯、聚丙烯酸烷基酯;B链段为具有一定亲水性、有条件溶于水且对金属离子有共轭或亲和相互作用的非离子型亲水链段、聚阳离子类链段或聚阴离子类链段,包括但不限于:聚环氧乙烷、2-乙烯基吡啶、4-乙烯基吡啶、丙烯酸、磺酸、多赤胺等。在具体实施时,可以通过原子转移自由基聚合法(ATRP)、组合可逆加成-断裂链转移自由基聚合法(RAFT)、阴离子聚合法、阳离子开环聚合法等方式来合成两亲性聚合物。

[0036] 具体地,可采用刮刀涂覆制膜工艺、旋涂制膜工艺、浸渍制膜工艺、捞膜工艺等涂布工艺在基底上形成至少一层两亲性聚合物。通过水溶液(例如去离子水)浸渍上述两亲性聚合物,则可基于自组装效应使得两亲性聚合物原位形成规整的反应位点阵列。根据双亲性高分子的分子链长度,反应位点的间距在20nm-500nm级别,可以构成比点样仪更为高密度的反应位点阵列。在一些实施例中,反应位点用于抗原/抗体、核酸链段等生物分子的接枝;在另一些实施例中,反应位点用于稀有细胞、外泌体等目标分子的捕获。

[0037] 需要说明的是,如图2所示,在本发明实施例的步骤S103中,基于两亲性聚合物中亲水链段的亲水性、以及疏水链段的疏水性,自组装后亲水链段形成与水溶液接触的亲水孔,而疏水链段发生卷曲后被隔离在亲水孔内。上文中“反应位点的间距”具体指亲水孔中心的间距,下文中“反应位点表面”具体指亲水孔的外表面。

[0038] 可选地,在本发明实施例提供的上述修饰方法中,在执行步骤S103采用水溶液对两亲性聚合物进行浸渍后,还可以执行以下步骤:在反应位点表面生成金属颗粒。示例性地,金属颗粒可通过金属-巯基反应继续后续生物分子接枝。

[0039] 可选地,在本发明实施例提供的上述修饰方法中,上述步骤“在反应位点表面生成金属颗粒”,具体可以通过以下方式进行实现,如图1和图2所示,包括:

[0040] S104、将金属酸溶液加入反应位点表面,使得两亲性聚合物与金属酸溶液反应;

[0041] S105、采用还原剂对反应产物进行还原生成金属颗粒。

[0042] 在一些实施例中,金属颗粒可以包括金(Au)、银(Ag)、铜(Cu)等。示例性地,在金属颗粒包括金时,如图2所示,具体可以将氯金酸溶液($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$)与两亲性聚合物的聚阳离子(例如多甲基胺)反应,使得氯金酸离子与两亲性聚合物的聚阳离子结合在反应位点表面上;并采用硼氢化钠(NaBH_4)、氨水(NH_4OH)或水合肼对氯金酸离子进行还原生成金纳米粒子,得到类似pH试纸形状特征的金修饰基底。在金属颗粒包括银时,具体可以将硝酸银(AgNO_3)溶液与两亲性聚合物的聚阴离子(例如羧基、磺酸基)反应,使得银离子与两亲性聚合物的聚阴离子结合在反应位点表面上;并采用硼氢化钠、氨水或水合肼对银离子进行还原生成银纳米粒子。在金属颗粒包括铜时,具体可以将硫酸铜(CuSO_4)溶液与两亲性聚合物的聚阴离子(例如羧基、磺酸基)反应,使得铜离子与两亲性聚合物的聚阴离子结合在反应位点表面上;并采用硫化氢气体对铜离子进行还原生成硫化铜(CuS)纳米粒子或硫化亚铜(Cu_2S)纳米粒子。

[0043] 可选地,在本发明实施例提供的上述修饰方法中,为了提高后续生物分子的接枝效率,在执行“在反应位点表面生成金属颗粒”之后,如图1和图2所示,还可以执行以下步骤:

[0044] S106、重复执行“将金属酸溶液加入反应位点表面,使得两亲性聚合物与金属酸溶液反应,并采用还原剂对反应产物进行还原生成金属颗粒”,直至在反应位点的表面上形成金属膜。

[0045] 基于同一发明构思,本发明实施例提供了一种微流控芯片,该微流控芯片采用上述修饰方法获得。由于该微流控芯片解决问题的原理与上述修饰方法解决问题的原理相似,因此,本发明实施例提供的该微流控芯片的实施可以参见本发明实施例提供的上述修饰方法的实施,重复之处不再赘述。

[0046] 可选地,在本发明实施例提供的上述微流控芯片中,基底可以为无纺布、滤纸、非织造布等柔性基底,也可以为金属、玻璃或硅片等硬质基底。换言之,本发明可以在几乎所有不溶于水的基底中灵活选择。

[0047] 在本发明实施例提供的上述微流控芯片及其修饰方法中,该修改方法包括:提供一个基底;在基底上涂布两亲性聚合物;采用水溶液对两亲性聚合物进行浸渍,使得两亲性聚合物自组装成阵列排布的多个反应位点。该修饰方法兼容工业涂布工艺,并基于两亲性聚合物的自组装效应形成了高密度、均一的反应位点阵列,提高了表面修饰效率,避免了传

统物理化学微纳加工方法工艺所需的苛刻条件及昂贵仪器,操作便捷、工艺简单、成本低廉,利于实现大规模批量制备。

[0048] 需要说明的是,本发明通过上述实施例来阐述本发明的工艺方法,但本发明并不局限于上述工艺步骤,即不意味着本发明必须依赖上述工艺步骤才能实施。所属技术领域的技术人员应该明了,对本发明的任何改进,对本发明所选用原料的等效替换及辅助成分的添加、具体方式的选择等,均落在本发明的保护范围和公开范围之内。

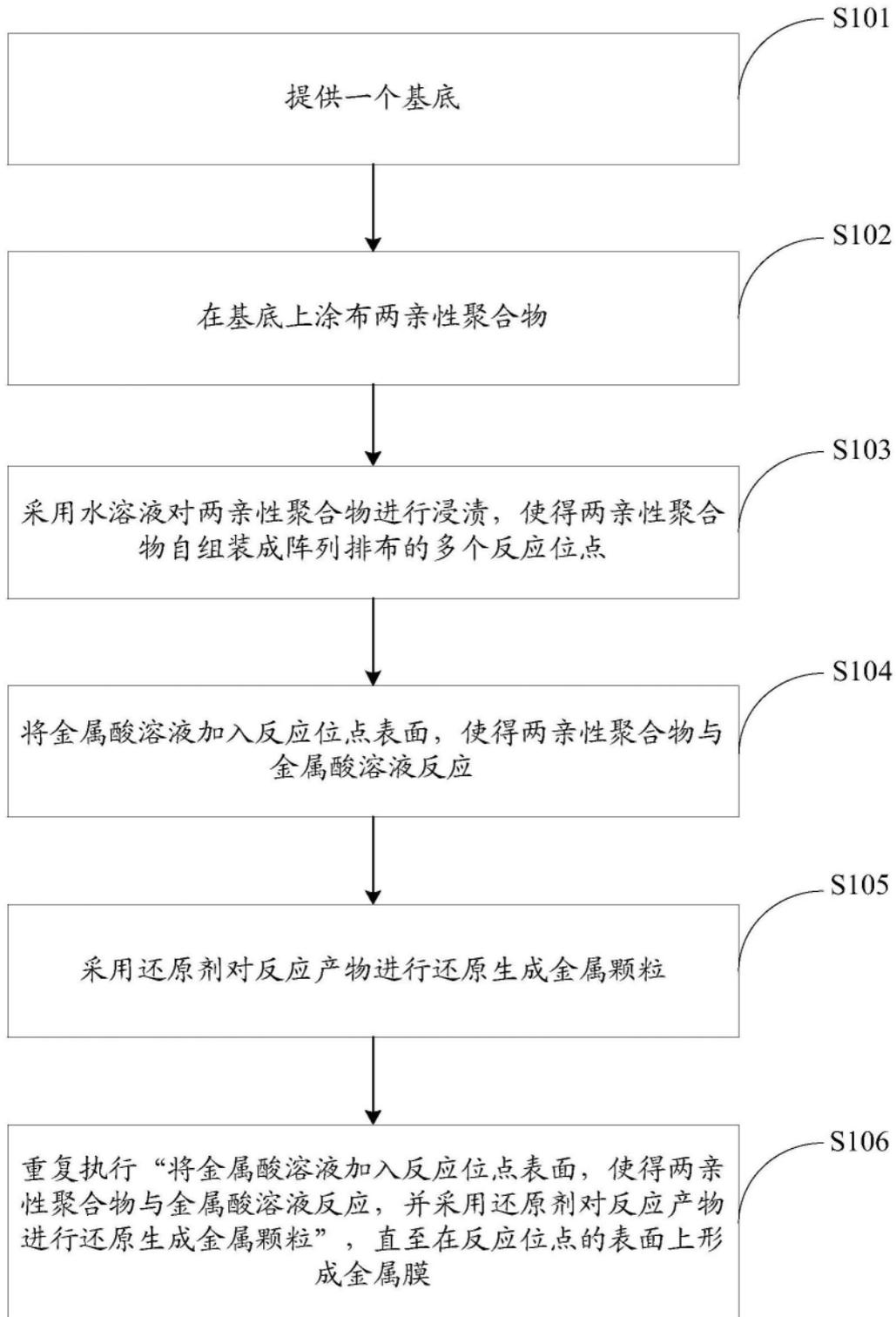


图1

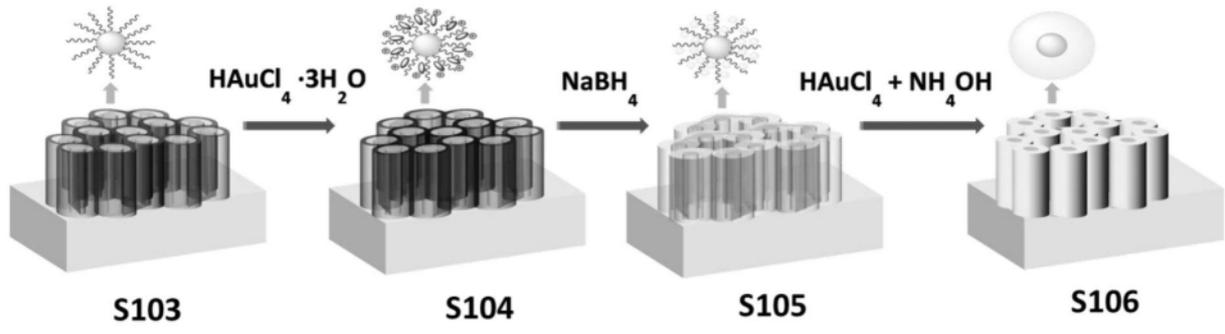


图2