



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114849797 A

(43) 申请公布日 2022.08.05

(21) 申请号 202110073195.2

(22) 申请日 2021.01.20

(71) 申请人 南京岚煜生物科技有限公司
地址 211122 江苏省南京市江宁区乾德路2号

(72) 发明人 许行尚 杰弗瑞·陈 陈亚宝

(74) 专利代理机构 南京华讯知识产权代理事务所(普通合伙) 32413
专利代理师 王文岩 俞文斌

(51) Int. Cl.

B01L 3/00 (2006.01)

G01N 35/00 (2006.01)

G01N 35/10 (2006.01)

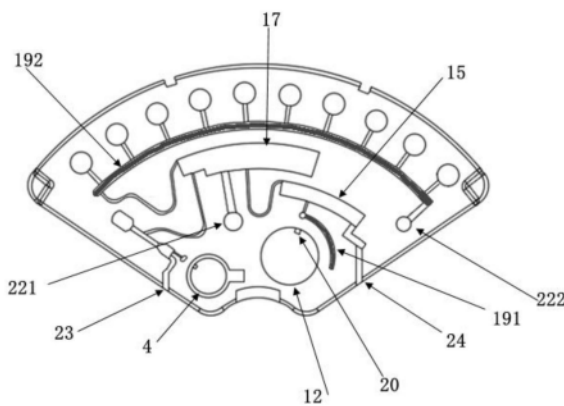
权利要求书2页 说明书10页 附图6页

(54) 发明名称

一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片

(57) 摘要

本发明公开了一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,包括进样腔、样本定量腔、稀释液存储腔、稀释液定量腔、定量混匀腔、透气孔及反应腔;进样腔可供注入待测反应样本,经微流道与样本定量腔相连,反应样本由进样腔进入样本定量腔;稀释液存储腔通过微流道与稀释液定量腔相连,稀释液能从稀释液存储腔进入稀释液定量腔;定量后的反应样本和稀释液在定量混匀腔混匀,混匀液通过微流道进入反应腔与其中的反应试剂进行反应以待光学检测;稀释液存储腔与稀释液定量腔之间以及定量混匀腔与反应腔之间的微流道内部预填充有单一组分烷烃类固体相变材料,实现了芯片中液体试剂的封装。芯片结构简化,预装试剂工艺简化,成本大大降低。



1. 一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,其特征在于:所述芯片包括进样腔、样本定量腔、稀释液存储腔、稀释液定量腔、定量混匀腔、透气孔以及反应腔;

所述进样腔可供注入待检测的反应样本,通过微流道与所述样本定量腔相连,反应样本能从所述进样腔进入所述样本定量腔;

所述稀释液存储腔通过微流道与所述稀释液定量腔相连,稀释液能从所述稀释液存储腔进入所述稀释液定量腔;

所述样本定量腔的反应样本和所述稀释液定量腔的稀释液在所述定量混匀腔混匀之后,混匀液通过微流道进入反应腔与其中的反应试剂进行反应以待光学检测;

所述稀释液存储腔与所述稀释液定量腔之间,以及所述定量混匀腔与所述反应腔之间的微流道内预填充有单一组分烷烃类固体相变材料。

2. 根据权利要求1所述的一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,其特征在于:所述相变材料为 C_{15} - C_{20} 烷烃类物质。

3. 根据权利要求2所述的一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,其特征在于:所述相变材料为正十七烷、正十八烷或正十九烷。

4. 根据权利要求1所述的一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,其特征在于:所述定量混匀腔和所述反应腔分别与透气孔相连通。

5. 根据权利要求1所述的一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,其特征在于:所述样本定量腔和所述稀释液定量腔分别通过一样本透气通道、一稀释液透气通道连接到芯片外部。

6. 根据权利要求1所述的一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,其特征在于:所述芯片还包括样本溢流腔、稀释液溢流腔以及相变材料加注口,其中反应样本从所述进样腔进入所述样本定量腔后,多余的反应样本进入所述样本溢流腔;稀释液从所述稀释液存储腔进入所述稀释液定量腔后,多余的稀释液进入所述稀释液溢流腔;

所述反应腔包括若干个等距分布的反应腔室以及一个样本空白室,混匀液通过微流道进入反应腔室与其中的反应试剂进行反应以待检测时,混匀液同时进入样本空白室作为样本空白待检测;

所述样本空白室以及稀释液存储腔与稀释液定量腔之间的微流道分别与相变材料加注口相连通。

7. 根据权利要求6所述的一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,其特征在于:所述相变材料加注口可以是透气孔。

8. 根据权利要求1所述的一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,其特征在于:所述样本定量腔包括第一样本定量腔和第二样本定量腔。

9. 根据权利要求6所述的一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,其特征在于:所述反应腔室与所述样本空白室三维大小相同。

10. 根据权利要求6所述的一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,其特征在于:所述样本空白室的通道比反应腔室的通道宽。

11. 根据权利要求1所述的一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,其特征在于:所述定量混匀腔中反应样本与稀释液的定量比小于1:30。

12. 根据权利要求11所述的一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,其特征在于:所

述定量混匀腔中反应样本与稀释液的定量比为1:50。

13. 根据权利要求1所述的一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,其特征在于:所述芯片本体还包括若干个与反应腔对称分布于微流道另一侧的双试剂存储腔。

14. 根据权利要求13所述的一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,其特征在于:所述双试剂存储腔内预封装有液体反应试剂。

15. 根据权利要求1所述的一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,其特征在于:所述芯片可用于检测生化项目、免疫项目、核酸分子项目以及血凝项目。

一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片

技术领域

[0001] 本发明属于体外微流控检测领域,尤其涉及一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片。

背景技术

[0002] 相变材料(Phase Change Materials,简称PCMs)是指在一定的温度范围内可改变物理状态的材料,以环境与体系的温度差为推动力,实现储、放热功能,并且在相变过程中,材料的温度几乎保持不变。按材料的相变方式可分为:固-固相变材料、固-液相变材料、固-气相变材料和液-气相变材料。有机相变材料具有无过冷及析出现象,性能稳定,具有较低相变湿度和较高的相交潜热,过冷度低、不易发生相分离,相交过程中体积变化小,经过多次热循环热性能不退化,使用寿命长,以及可通过不同相变材料的混合来调节相变温度的优点。有机相变材料主要包括高级脂肪烃类、脂肪酸类、醇类、芳香烃类、芳香酮类、酰胺类、氟利昂类、多羰基类等。其中有机固-液相变材料主要包括脂肪烃类、脂肪酸类、醇类和聚烯醇类等,其优点是不易发生相分离及过冷,腐蚀性较小,相变潜热大。

[0003] 微流控检测芯片技术是把生物、化学、医学分析过程的样品制备、反应、分离、检测等基本操作单元集成到一块微米尺度的芯片上,自动完成分析全过程。在生物、化学、医学等领域有着巨大的潜力。

[0004] 在使用微流控芯片的过程中,一般需要将反应过程中所需的多种试剂预封装到芯片中,并能长久保存,检测时,只需要控制预封装试剂释放,并与加入的新鲜样本进行反应即可。目前关于微流控芯片中内试剂存储和释放的技术通常(1)采用密封液囊来实现液体试剂的存储,再利用刺破结构在外力的作用下使密封液囊破损从而释放出液体试剂,但是,该方法必须借助密封液囊、刺破结构以及外力作用,设备结构复杂,成本高,费时费力;(2)采用冻干球的形式来实现固体反应试剂封装,固体试剂直接封装在反应腔里,但是,传统冻干试剂的制造工艺复杂,冻干球球体生成、转移、封装过程复杂,成本极高,并且冻干球精度不易控制,需添加冻干赋形剂和保护剂等,容易造成测试结果重复性不好。从而导致微流控芯片具有预封装试剂工艺复杂、步骤繁琐、成本高等缺点;此外,有些检测指标的两种或多种反应试剂在混合后保持活性时间短,长时间混合在一起存储,之后再使用会对检测结果造成影响。

[0005] 因此,在此背景下,本发明提出了一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片。利用有机相变材料在微流控芯片中实现液路的阀门作用,使芯片结构简化,预装试剂工艺简化,成本大大降低,并且能够适用于单试剂法及双试剂法的检测,且可实现相变材料对检测项目结果无影响。

发明内容

[0006] 本发明的目的在于提供一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,以克服现有微流控芯片技术的缺陷,能使芯片结构简化,预装试剂工艺简化,成本大大降低且能够适用于

单试剂法及双试剂法的检测。

[0007] 为实现上述的技术目的,本发明采取如下的技术方案:

[0008] 一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,包括进样腔、样本定量腔、稀释液存储腔、稀释液定量腔、定量混匀腔、透气孔以及反应腔;

[0009] 进样腔可供注入待检测的反应样本,通过微流道与样本定量腔相连,反应样本能从进样腔进入样本定量腔;

[0010] 稀释液存储腔通过微流道与稀释液定量腔相连,稀释液能从稀释液存储腔进入稀释液定量腔;

[0011] 样本定量腔的反应样本和稀释液定量腔的稀释液在定量混匀腔混匀之后,混匀液通过微流道进入反应腔与其中的反应试剂进行反应以待光学检测;

[0012] 稀释液存储腔与稀释液定量腔之间,以及定量混匀腔与反应腔之间的微流道内预填充有单一组分烷烃类固体相变材料。

[0013] 优选地,相变材料为 C_{15} - C_{20} 烷烃类物质。

[0014] 优选地,相变材料为正十七烷、正十八烷或正十九烷。

[0015] 定量混匀腔和反应腔分别与透气孔相连通。

[0016] 样本定量腔和稀释液定量腔分别通过一样本透气通道、一稀释液透气通道连接到芯片外部。

[0017] 本发明的芯片中还包括样本溢流腔、稀释液溢流腔以及相变材料加注口,其中反应样本从进样腔进入样本定量腔后,多余的反应样本进入样本溢流腔;稀释液从稀释液存储腔进入稀释液定量腔后,多余的稀释液进入稀释液溢流腔;

[0018] 反应腔包括若干个等距分布的反应腔室以及一个样本空白室,混匀液通过微流道进入反应腔室与其中的反应试剂进行反应以待检测时,混匀液同时进入样本空白室作为样本空白待检测;

[0019] 样本空白室以及稀释液存储腔与稀释液定量腔之间的微流道分别与相变材料加注口相连通。

[0020] 优选地,相变材料加注口可以是透气孔。

[0021] 优选地,样本定量腔包括第一样本定量腔和第二样本定量腔。

[0022] 优选地,反应腔室与样本空白室三维大小相同。

[0023] 优选地,样本空白室的通道比反应腔室的通道宽。

[0024] 本发明的芯片中定量混匀腔中反应样本与稀释液的定量比小于1:30。

[0025] 优选地,定量混匀腔中反应样本与稀释液的定量比为1:50。

[0026] 本发明的芯片本体中还包括若干个与反应腔对称分布于微流道另一侧的双试剂存储腔。

[0027] 双试剂存储腔内预封装有液体反应试剂。

[0028] 本发明的芯片可用于检测生化项目、免疫项目、核酸分子项目以及血凝项目。

[0029] 有益效果:

[0030] 本发明中稀释液存储腔与稀释液定量腔之间相连的微流道内预填充有相变材料,利用相变材料将液体稀释液直接封装在了稀释液存储腔内,再通过调整温度使其达到一个合适的温度范围,使得微流道内预填充的相变材料因仪器检测室内温度变化而发生相变,

具体过程为由固体变为液体,实现了液体试剂的流动,取消了密封液囊、刺破结构等结构的设置,使芯片结构简化、成本降低。

[0031] 本发明中定量混匀腔与反应腔之间相连的微流道内部预填充有相变材料,利用相变材料将液态反应试剂直接封装在反应腔内,克服了采用固体试剂封装所带来的高成本、结果重复性不好等问题。

[0032] 本发明通过设置双试剂存储腔,双试剂存储腔内预封装有液体反应试剂,检测时双试剂存储腔内的液体反应试剂流入反应腔与反应腔内预封装的反应试剂临时混合,以待进一步与待测样本反应,克服了有些检测指标的两种或多种反应试剂在混合后保持活性时间短,长时间混合在一起存储,之后再使用会对检测结果造成影响的问题。

附图说明:

[0033] 图1为本发明基于相变材料封闭试剂的微流控芯片的整体结构示意图。

[0034] 图2为本发明基于相变材料封闭试剂的微流控芯片中芯片本体的结构示意图。

[0035] 图3为本发明基于相变材料封闭试剂的微流控芯片中装载有相变材料的芯片本体的结构示意图。

[0036] 图4为本发明基于相变材料封闭试剂的微流控芯片中芯片本体的背面结构示意图。

[0037] 图5为本发明基于相变材料封闭试剂的微流控芯片中另一实施方式的芯片本体的结构示意图。

[0038] 图6为本发明基于相变材料封闭试剂的微流控芯片中另一实施方式的芯片本体的背面结构示意图。

[0039] 图7为本发明基于相变材料封闭试剂的微流控芯片中设置有双试剂存储腔的芯片本体的结构示意图。

[0040] 图8为本发明基于相变材料封闭试剂的微流控芯片中设置有双试剂存储腔的芯片本体的背面结构示意图。

[0041] 图9为本发明基于相变材料封闭试剂的微流控芯片中另一设置有双试剂存储腔的芯片本体的结构示意图。

[0042] 图10为本发明基于相变材料封闭试剂的微流控芯片中另一设置有双试剂存储腔的芯片本体的背面结构示意图。

[0043] 附图标号说明

[0044] 1. 芯片上层;2. 芯片中层;3. 芯片本体;4. 进样腔;5. 样本盖;6. 进样口;9. 第一样本定量腔;10. 第二样本定量腔;11. 样本溢流腔;12. 稀释液存储腔;131. 第一反面流道;132. 第二反面流道;14. 密封膜;15. 稀释液定量腔;16. 稀释液溢流腔;17. 定量混匀腔;18. 反应腔室;191. 第一微流道;192. 第二微流道;20. 稀释液流出口;21. 样本空白室;221. 第一透气孔;222. 第二透气孔;223. 第一相变材料加注口;23. 样本透气通道;24. 稀释液透气通道;25. 定位孔;261. 上层进样腔通孔;262. 上层稀释液存储腔通孔;263. 上层反应腔通孔;264. 中层进样腔通孔;265. 透气通孔;27. 双试剂存储腔。

具体实施方式

[0045] 以下结合附图对本发明技术方案进行详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施方式仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。本申请的范围并不受这些实施方式的限定,乃以申请专利的范围为准。而为提供更清楚的描述及使熟悉该项技艺者能理解本申请的申请内容,图示内各部分并不一定依照其相对的尺寸而绘图,某些尺寸与其他相关尺度的比例会被凸显而显得夸张,且不相关或不重要的细节部分亦未完全绘出,以求图示的简洁。

[0046] 本发明提供了一种基于相变材料封闭试剂的微流控芯片,该芯片通过模具注塑的方式制作而成,可配合检测设备使用。检测芯片可呈扇形结构,或根据需要进行设计。

[0047] 如图1-10所示,本发明中基于相变材料封闭试剂的微流控芯片包括上中下三层,从上到下依次为作为壳体的芯片上层1,作为密封层的芯片中层2和作为芯片本体3的下层芯片。

[0048] 芯片上层1如图1所示,设有上层进样腔通孔261、上层稀释液存储腔通孔262以及上层反应腔通孔263。上层进样腔通孔261及上层稀释液存储腔通孔262位于芯片上层1靠近中心的位置,上层反应腔通孔263等距排列分布在芯片上层1上边缘内侧。上层进样腔通孔261用于加入样本;上层稀释液存储腔通孔262与芯片本体3上稀释液存储腔12相对应,起到观察窗口的作用,用于目检质控稀释液存储腔12内是否装液或漏液;上层反应腔通孔263与芯片本体3上各反应腔相对应。

[0049] 芯片中层2如图1所示,设有中层进样腔通孔264及一组透气通孔265。中层进样腔通孔264位于芯片中层2靠近中心的位置,与芯片上层1上层进样腔通孔261相对应,透气通孔265较中层进样腔通孔264远离芯片中层2的中心位置,与下层芯片本体3上的第一透气孔221、第二透气孔222相对应。

[0050] 芯片本体3如图1-4所示,其示意了本发明一实施方式的微流控芯片,芯片本体3包括进样腔4、样本定量腔、稀释液存储腔12、稀释液定量腔15、定量混匀腔17以及反应腔。

[0051] 进样腔4位于芯片本体3靠近中心的位置,进样腔4顶部设有样本盖5,样本盖5上设有一进样口6,可供注入待光学检测的反应样本;进样腔4通过微流道与样本定量腔相连;样本定量腔较进样腔4远离芯片本体3的中心位置,因此当芯片本体3被离心驱动而旋转时,进样腔4内的样本会因离心作用通过进样腔4底面端口,经过第一反面流道131,再经过正面流道朝向样本定量腔流动,第一反面流道131入口位于进样腔4靠近样本定量腔的一侧底部,正面流道出口位于样本定量腔靠近芯片本体3中心位置一侧;第一反面流道131与正面流道于第一反面流道131入口与正面流道出口两点之间连线的中点处通过一上下垂直的流道相连接;第一反面流道131设置有密封膜14,防止样本流出。稀释液存储腔12位于芯片本体3靠近中心的位置,与进样腔4相邻分布,稀释液存储腔12底面设置有稀释液流出口20,依次经第二反面流道132、第一微流道191与稀释液定量腔15相连,稀释液定量腔15较稀释液存储腔12远离芯片本体3的中心位置,因此,当芯片本体3被离心驱动而旋转时,稀释液存储腔12内的稀释液会因离心作用通过稀释液流出口20,经过第二反面流道132,再经过第一微流道191朝向稀释液定量腔15流动;第二反面流道132设置有密封膜14,防止稀释液流出。

[0052] 定量混匀腔17通过微流道分别与样本定量腔以及稀释液定量腔15相连通,定量混匀腔17需较样本定量腔以及稀释液定量腔15远离芯片本体3的中心位置,因此当芯片被离

心驱动而旋转时,样本定量腔和稀释液定量腔15中流出的液体会因为离心作用而朝向定量混匀腔17流动,并在定量混匀腔17混合稀释后,混匀液经过微流道和第二微流道192进入反应腔与其中的反应试剂进行反应以待光学检测。反应腔包括若干个等距分布的反应腔室18,靠近芯片的外圈边缘且沿轴向均匀分布。

[0053] 定量混匀腔17和反应腔如图1-4所示经由微流道分别与第一透气孔221、第二透气孔222相连通。第一透气孔221、第二透气孔222贯穿位于芯片下层的芯片本体3,透气孔的设置使液体流动更顺畅。

[0054] 样本定量腔和稀释液定量腔15分别通过一样本透气通道23、一稀释液透气通道24连接到芯片外部,透气通道的设置能使稀释液和样本的流动更顺畅。

[0055] 稀释液存储腔12与稀释液定量腔15之间的第一微流道191,以及定量混匀腔17与反应腔之间的第二微流道192和/或第二微流道192至反应腔之间的通道内预填充有单一组分烷烃类固体相变材料。

[0056] 在本发明中,单一组分烷烃类固体相变材料优选为 C_{15} - C_{20} 烷烃类物质;更优选地,相变材料为正十七烷、正十八烷或正十九烷;固体相变材料的填充使芯片在未使用时,稀释液存储腔12与稀释液定量腔15之间以及定量混匀腔17与反应腔之间的微流道始终处于封闭状态,起到封装并保护芯片本体3内液体试剂的作用;反应过程中,通过调整仪器检测室内温度使其达到一个合适的温度范围,使得微流道内预填充的相变材料因仪器检测室内温度变化而发生相变,具体为由固态变为液态,从而能够实现芯片中液体试剂的流动。反应过程中变为液态的相变材料会进入腔室,当液态试剂或样本进入时,相变材料由于比重小,会重新回到微流道中,与下部试剂形成分层,尤其对于反应腔起到了油封作用,避免了反应腔内反应试剂挥发形成气泡影响光学检测结果的准确性,此外,由于相变材料的油封作用,检测后芯片内的反应废液不会泄露,有效降低了生物安全风险。本发明中的芯片取消了密封液囊、刺破结构等结构的设置,使芯片结构简化、成本降低,结果重复性好;相变材料能够起到油封作用,提高了检测结果准确性、降低了生物安全风险。

[0057] 使用本发明的基于相变材料封闭试剂的微流控芯片时,具体过程为:将全血样本经上层进样腔通孔261加入进样腔4中,将本发明的芯片置于检测仪器中,根据检测需求,仪器按照设定程序运转,第一微流道191内部预填充的相变材料因仪器检测室内温度变化由固态变为液态,使稀释液存储腔12中预封装的液体稀释液流出;同时在离心作用下,待测样本经样本定量腔定量并通过微流道流入定量混匀腔17;稀释液经第一微流道191流入稀释液定量腔15,再经微流道流入定量混匀腔17;样本和稀释液在定量混匀腔17内充分混匀形成混匀液;第二微流道192内预填充的相变材料也因仪器检测室内温度变化由固态变为液态;在离心力的作用下,定量混匀腔17中的混匀液经由微流道和第二微流道192进入反应腔中,与腔内的反应试剂混合并充分反应,配套检测仪器的光路检测装置对每个反应腔检测,得出检测结果。

[0058] 在本发明的另一实施方式中,如图5-6所示,芯片本体3还可以包括溢流腔和相变材料加注口;其中芯片本体3上的样本定量腔包括第一样本定量腔9和第二样本定量腔10;反应腔包括若干个等距分布的反应腔室18以及一个样本空白室21。

[0059] 具体的,第二样本定量腔10较第一样本定量腔9远离芯片本体3中心的位置,能够实现上层血浆和下层血细胞更好的分离及血浆样本的定量。溢流腔包括样本溢流腔11和稀

释液溢流腔16,分别与第一样本定量腔9和稀释液定量腔15相连通。样本溢流腔11较第一样本定量腔9和第二样本定量腔10远离芯片本体3的中心位置,因此,当芯片本体3被离心驱动而旋转时,多于第一样本定量腔9和第二样本定量腔10容量的样本会因离心力的驱使而流入样本溢流腔11;稀释液溢流腔16较稀释液定量腔15远离芯片本体3的中心位置,因此,当芯片本体3被离心驱动而旋转时,多于稀释液定量腔15容量的稀释液会因离心力的驱使而流至稀释液溢流腔16。

[0060] 第一样本定量腔9和样本溢流腔11之间的微流道还经由一个样本透气通道23连接到芯片外部,类似的,稀释液定量腔15和稀释液溢流腔16之间的微流道也经由一个稀释液透气通道24连接到芯片外部,透气通道的设置能使稀释液和样本的流动更顺畅。

[0061] 反应腔室18与样本空白室21三维大小相同,所以体积相同,反应时进入的反应样本与稀释液体积均相同,所以只需要设置1个样本空白室21,即可实现若干反应腔室18检测指标组合的有效质控,同时使得芯片结构简化,成本降低。

[0062] 本发明中的样本空白室21的通道比反应腔室18的通道宽,进而可以为混匀液的溢流提供更多的存储空间。样本空白室21可允许定量混匀腔17的液体进入,用于消除不同样本自身对检测结果的影响及检测进入反应腔室18的反应样本与稀释液的量是否足够,使检测结果更精确。另外,本发明中的样本空白室21可以同时作为混匀液溢流室,各反应腔室18反应过后,多余的混匀液可进入样本空白室21中。

[0063] 前述的第二透气孔222可以兼做第二相变材料加注口;前述的第一微流道191和样本空白室21经由微流道分别与第一相变材料加注口223、第二相变材料加注口相连通,相变材料加注口可以是透气孔,透气孔的设置使液体流动更顺畅。芯片生产时,当中层密封膜密封到芯片本体3后,从芯片本体3的背面通过第一相变材料加注口223及第二相变材料加注口注入单一烷烃类液体相变材料,由于毛细管力的作用,相变材料进入需密封的流道,使得稀释液存储腔12与稀释液定量腔15之间的第一微流道191,以及定量混匀腔17与反应腔室18之间的第二微流道192和/或第二微流道192至反应腔室18之间的通道内预填充有单一组分烷烃类固体相变材料。

[0064] 本发明中反应样本与稀释液比例固定,比例设计为小于1:30,比如设计为1:40,1:50等,根据实际应用需要设计;反应样本与稀释液比例确定后,设计结构固定的微流控芯片,只需改变反应腔室18内检测试剂配方,就可以实现多项指标的同时检测,且采血量小,一次进样量仅需20 μ L(一滴血),即可实现多项指标的同时检测,血液样本用量仅为市面普通产品的十分之一到五分之一,因此尤其适用于新生儿及长期肿瘤病人因放、化疗等原因造成的采血困难患者的临床检测。而反应腔室18中的样本空白室21内的溶液与反应腔室18中的溶液相比,区别在于不含有反应试剂,即将反应样本和稀释液混匀后的混匀液作为样本空白,此方法可以使得检测结果的可靠性大大提高。

[0065] 当反应样本与稀释液比例固定为1:50时,离心后,定量的血浆4 μ L与定量稀释液200 μ L混合后进入容量相同的若干个反应腔室18和样本空白室21中。因为反应腔室18内的反应样本与稀释液体积均相同,所以只需要设置1个样本空白室21,即可实现芯片若干检测指标的有效质控,同时使得芯片结构简化,成本降低。

[0066] 本发明的多功能微流控芯片还包括位于定量混匀腔17左右两侧的一组定位孔25,具体用于保证芯片层与层之间的位置精度,芯片层与层之间通过定位孔25插接成一体。

[0067] 使用本发明的基于相变材料封闭试剂的微流控芯片时,具体过程为:全血样本经上层进样腔通孔261进入进样腔4中,将本发明的芯片置于已经调至合适温度的检测仪器中,第一微流道191内预填充的相变材料因仪器检测室内温度变化由固态变为液态,使稀释液存储腔12中预封装的液体稀释液流出;在离心作用下,血液样本进入第一样本定量腔9和第二样本定量腔10,多余的血液经由微流道进入样本溢流腔11中,血液样本经离心分为上层血浆和下层血细胞,下层血细胞主要沉积在第一样本定量腔9中;稀释液经第一微流道191流入稀释液定量腔15,稀释液定量腔15中多余的稀释液经由微流道进入稀释液溢流腔16;透气通道的设置使稀释液和血液样本的流动更顺畅,在离心作用下,定量后的血液样本和稀释液经微流道流入定量混匀腔17,在定量混匀腔17内充分混匀形成混匀液;第二微流道192内预填充的相变材料也因仪器检测室内温度变化由固态变为液态,在离心力的作用下,定量混匀腔17中的混匀液经由微流道和第二微流道192依次进入各反应腔室18中,多余的混匀液进入样本空白室21内,反应腔室18与样本空白室21三维大小及体积相同,反应腔室18内部的试剂配方不同,样本空白室21兼做混匀液溢流室,混匀液在反应腔室18内与其中预设的反应试剂充分反应,配套检测仪器的光路检测装置对每个反应腔进行光学检测,计算得出检测结果。

[0068] 在本发明的前两种实施方式的芯片中,如图7-10所示,本发明的芯片本体3上还可以设置有若干个与反应腔对称分布于微流道另一侧的双试剂存储腔27,双试剂存储腔27的出口均与第二微流道192相通,第二微流道192内部预填充的固体相变材料,将液体反应试剂预封装在双试剂存储腔27内。

[0069] 当芯片中包含双试剂存储腔27时,在使用本发明的微流控检测芯片时,样本和稀释液在定量混匀腔17内充分混合形成混匀液;第二微流道192内部预填充的相变材料因仪器检测室内温度变化由固态变为液态,在离心力的作用下,双试剂存储腔27内预先封装的液体反应试剂流入到对应的反应腔中,进行反应试剂的临时混匀;在不同离心参数作用下,已经充分混合均匀的混匀液经微流道流入第二微流道192,依次流入各反应腔中与腔内的反应试剂混合充分反应,配套检测仪器的光路检测装置对每个反应腔检测,得出检测结果。克服了有些检测指标的两种或多种反应试剂在混合后保持活性时间短,长时间混合在一起存储之后再使用会对检测结果造成影响的问题。此外,当反应试剂稳定性好,不需要临时混匀时,也可空置双试剂存储腔27,只在反应腔室18中存放反应试剂,也可实现使用同一芯片模板设计满足不同检测需求的反应试剂的存储;反应试剂为液体试剂或固体试剂。

[0070] 本发明的基于相变材料封闭试剂的微流控检测芯片,可用于的检测项目包括生化项目、免疫项目、核酸分子项目和血凝项目。

[0071] 具体的生化项目指标包括总胆红素、直接胆红素、总胆汁酸、总蛋白、白蛋白、白蛋白/球蛋白、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶、钾、钠、氯、钙、镁、磷、铁、二氧化碳、氨、天冬氨酸氨基转移酶线粒体同工酶(ASTm)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)、 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBD)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、半胱氨酸酶抑制剂C(Cys C)、尿酸、新生儿缺血缺氧性脑病;葡萄糖、胆固醇、甘油三酯、游离脂肪酸、磷脂、CRP、甲胎蛋白、胆碱酯酶、淀粉酶。

[0072] 免疫项目指标包括心肌肌钙蛋白I、降钙素原、N末端脑钠肽前体、促甲状腺激素、总三碘甲状原氨酸、游离三碘甲状原氨酸、总甲状腺素、游离甲状腺素、雌二醇、抗缪勒管激

素、脑利钠肽、心脏型脂肪酸结合蛋白、白介素6、脂蛋白相关磷脂酶A2、血清淀粉样蛋白A、可溶性生长刺激表达基因2蛋白、肌酸激酶同工酶CK-MB、肌红蛋白Myo、促黄体生成素、促卵泡生成素、泌乳素、睾酮、孕酮、25-羟基维生素D3、25羟基维生素D、免疫球蛋白G4、心肌肌钙蛋白T、髓过氧化物酶、醛固酮、肾素、同型半胱氨酸、D-二聚体、S100-β蛋白、半乳糖凝集素3、人生长分化因子15、P选择素、肾素活性、血管紧张素I、血管紧张素II、超敏心肌肌钙蛋白I。

[0073] 核酸分子项目指标包括肺炎支原体、肺炎衣原体、嗜肺军团菌、甲型流感病毒、乙型流感病毒、百日咳杆菌、肺炎链球菌、呼吸道合胞病毒、副流感病毒、鼻病毒、呼吸道腺病毒。

[0074] 血凝项目指标包括凝血酶原时间PT、凝血酶时间TT、活化部分凝血活酶时间APTT、活化凝血时间ACT、纤维蛋白原FIB、纤维蛋白降解产物FDP、凝血因子Xa、蝮蛇毒时间(RVVT)、抗凝血酶III(ATIII)、D-二聚体(D-Dimer)。

[0075] 本发明检验了相变材料的物理性质,本发明所涉及的单一组分烷烃类固体相变材料,尤其是C₁₅-C₂₀烷烃,在温度条件(4℃~28℃)下为固态,将固态的相变材料转移至37℃的环境中,相变材料会逐渐发生固态到液态的相变,相变时间随着材料的种类和质量不同而有所不同,也会因提供给固相材料的起始温度不同而有所不同,一般在20s~7min之间。

[0076] 本发明还研究了相变材料的化学性质,具体为:通过分别在样本和试剂中添加10%的C₁₇相变材料并混匀,取下层样本/试剂进行肝功能生化检测,检测结果显示于表1。

项目		项目 1	项目 2	项目 3	项目 4	项目 5	项目 6	项目 7	项目 8	项目 9
空白对照	水平 1	59.3	3.2	4.3	32.4	43.3	34.8	28.8	223.0	69.0
		62.4	5.5	4.4	30.2	50.0	36.7	30.2	225.9	79.5
		57.3	4.5	3.2	36.6	45.4	39.1	30.8	229.9	88.9
	均值	59.6	4.4	4.0	33.1	46.2	36.9	29.9	226.3	79.1
	标准差	2.562	1.141	0.654	3.252	3.469	2.155	1.026	3.465	9.955
样本添加 10% 相变材料	水平 1	59.3	3.3	3.8	29.6	43.1	35.1	30.6	227.5	82.1
		58.1	2.9	3.7	28.5	41.6	39.1	28.0	224.3	87.8
		59.2	4.6	4.5	31.5	53.8	37.0	32.7	220.2	75.8
	均值	58.8	3.6	4.0	29.9	46.2	37.1	30.4	224.0	81.9
	标准差	0.672	0.893	0.427	1.518	6.622	2.001	2.354	3.659	6.002
试剂添加 10% 相变材料	水平 1	58.2	5.6	2.2	34.4	43.9	34.5	29.2	228.3	84.5
		58.5	6.0	4.7	35.9	46.6	36.5	32.8	230.2	76.6
		60.3	4.0	3.0	29.6	41.4	37.1	29.0	220.2	87.4
	均值	59.0	5.2	3.3	33.3	43.9	36.0	30.3	226.2	82.8
	标准差	1.167	1.030	1.275	3.291	2.593	1.361	2.139	5.311	5.590
P 值		0.834	0.249	0.565	0.318	0.791	0.781	0.946	0.763	0.824
空白对照	水平 2	47.8	12.6	15.0	362.6	28.0	126.5	146.6	348.1	271.3
		49.0	17.3	12.0	360.2	28.0	127.0	154.9	361.8	278.5
		48.3	10.8	13.8	331.1	35.7	126.0	153.7	358.1	282.5
	均值	48.4	13.6	13.6	351.3	30.6	126.5	151.7	356.0	277.4
	标准差	0.623	3.397	1.508	17.535	4.463	0.500	4.486	7.087	5.676
样本添加 10%	水平 2	48.6	13.9	11.1	338.7	36.4	126.7	153.9	370.8	274.7
		49.1	14.4	12.8	358.2	32.2	125.0	149.1	349.9	288.0
相变材料		44.6	11.6	13.4	349.2	27.1	126.8	146.8	347.9	282.7
	均值	47.4	13.3	12.5	348.7	31.9	126.2	149.9	356.2	281.8
	标准差	2.495	1.468	1.197	9.760	4.664	1.012	3.623	12.683	6.696
试剂添加 10% 相变材料	水平 2	48.6	16.1	13.2	357.2	28.0	124.2	149.1	352.0	281.9
		47.2	17.4	12.2	353.9	29.7	126.6	145.2	355.6	274.9
		49.4	12.3	13.9	365.9	37.1	129.2	150.6	360.6	289.7
	均值	48.4	15.3	13.1	359.0	31.6	126.7	148.3	356.1	282.2
	标准差	1.139	2.665	0.854	6.199	4.835	2.501	2.787	4.319	7.404
P 值		0.713	0.633	0.537	0.586	0.936	0.926	0.557	1.000	0.644

[0079] 上述实验数据应用sigmaplot V14统计学软件作重复测量方差分析(One Way Repeated Measures Analysis of Variance),p值均大于0.05,通过上述表格可知相变材料对肝功生化测定项目的结果无影响。

[0080] 本发明还研究了相变材料的密封性,具体为在微流控芯片中加入液体生化试剂,之后加入液态相变材料,相变材料固化后形成2mm~10mm不等厚度的固态用以封存液体生化试剂,放置于密封袋中,在温度为4℃、相对湿度(RH) 50%的条件下储存,相变材料对液体

生化试剂的密封性很好,12个月后液体生化试剂的挥发程度仍小于1% (V/V)。

[0081] 本发明最后研究了相变材料与反应体系的分离,由于相变材料的比重在0.7~0.8之间,使得在离心式微流控技术条件下,由于离心力的作用可以使相变材料和反应试剂很好的发生分离,相变材料的存在不会影响到试剂与样本的反应及光学信号检测。

[0082] 以上所述仅是本发明的优选实施例而已,并非用以限定本发明,任何熟悉本专业的技术人员,在不脱离本发明的原理和宗旨的情况下可以对这些实施例进行多种变化、修改、替换和变型,本发明的范围由权利要求及其等同物限定。

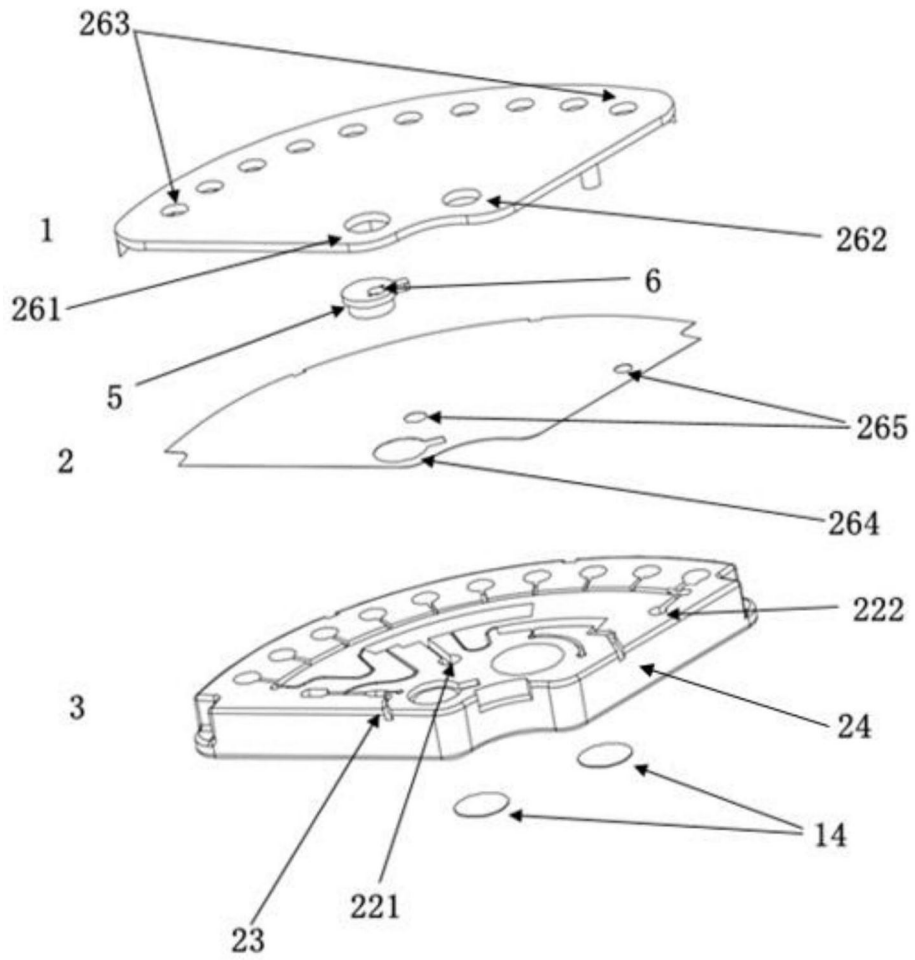


图1

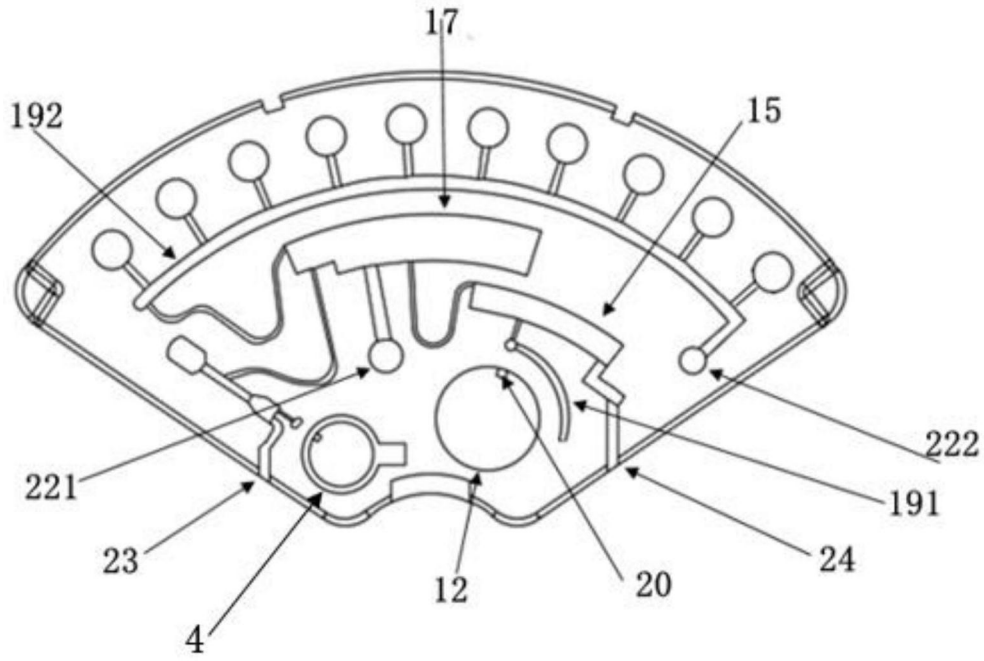


图2

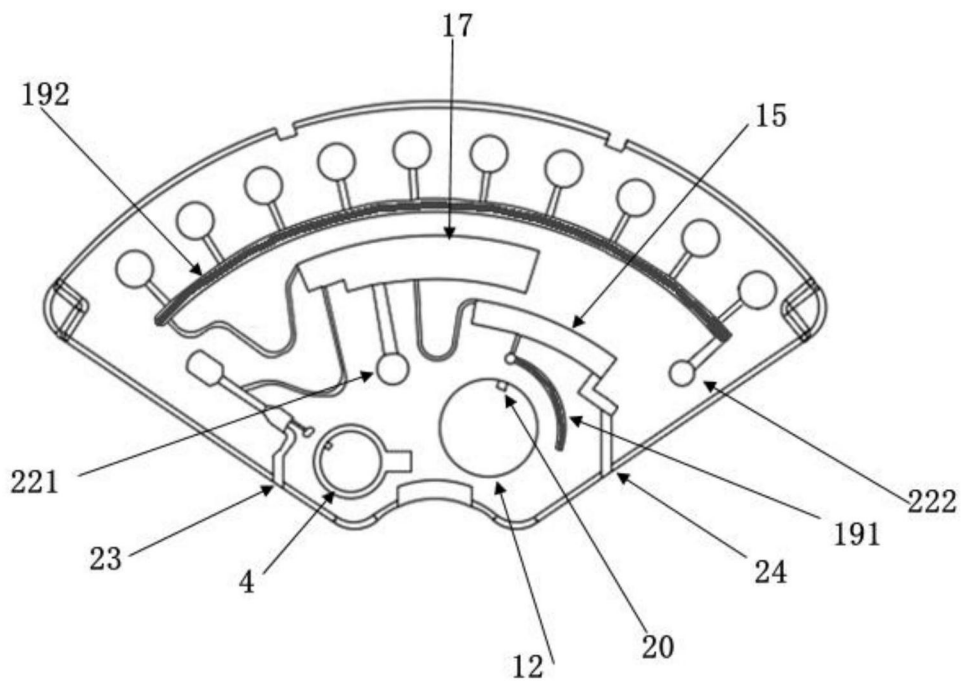


图3

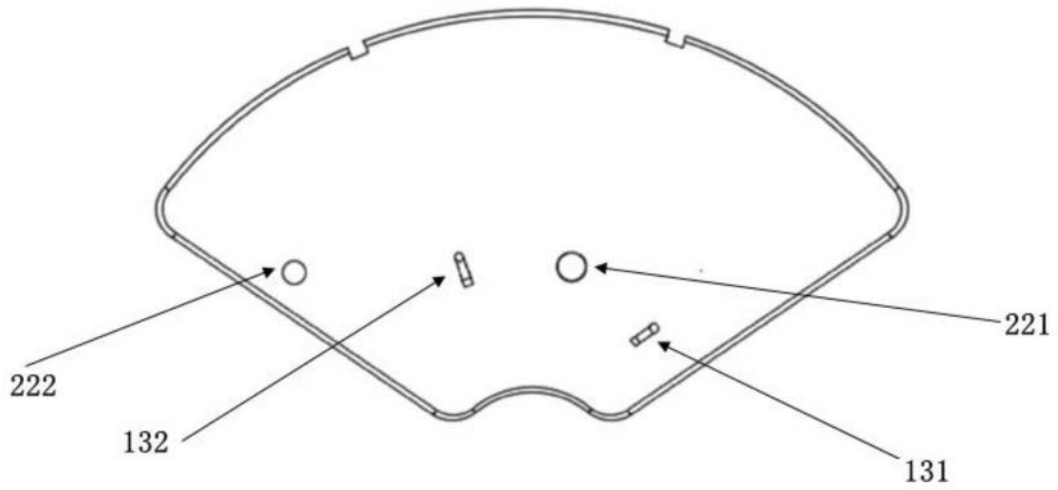


图4

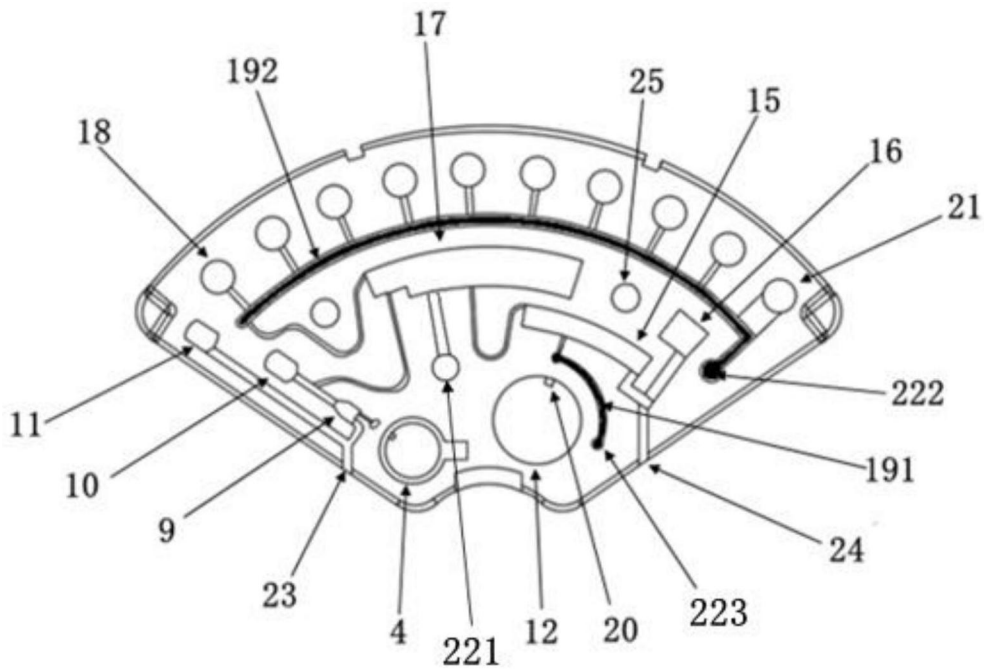


图5

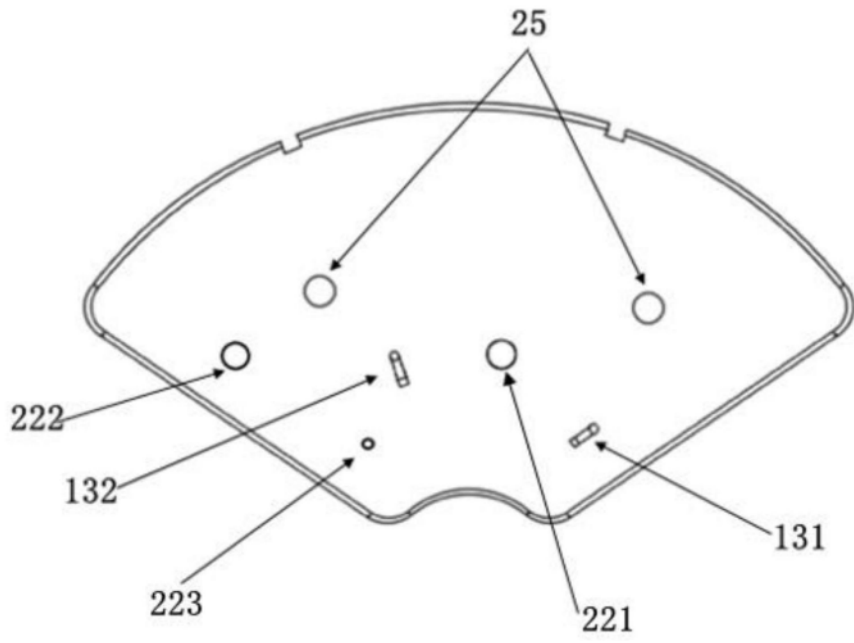


图6

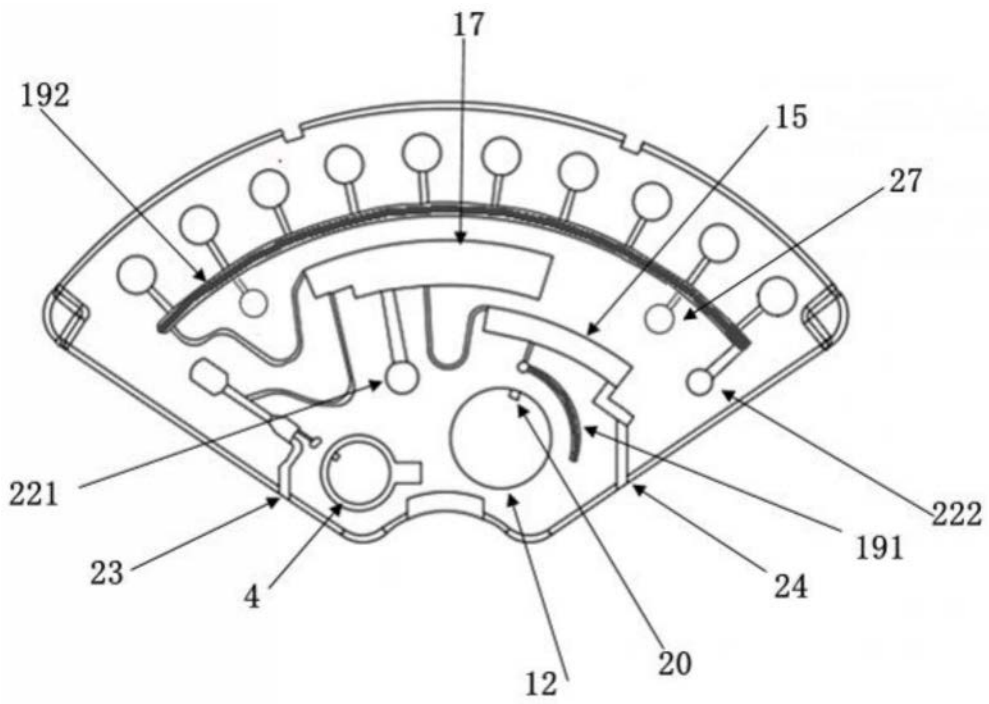


图7

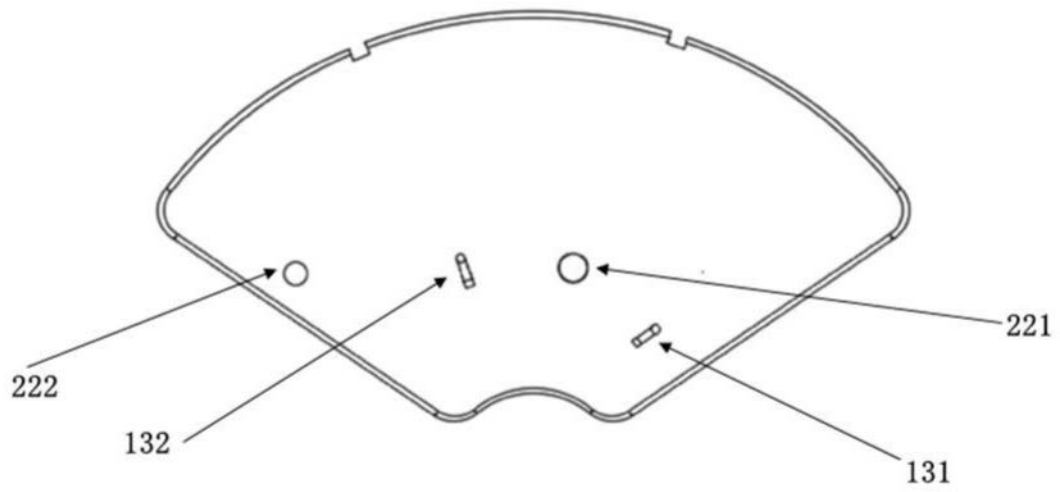


图8

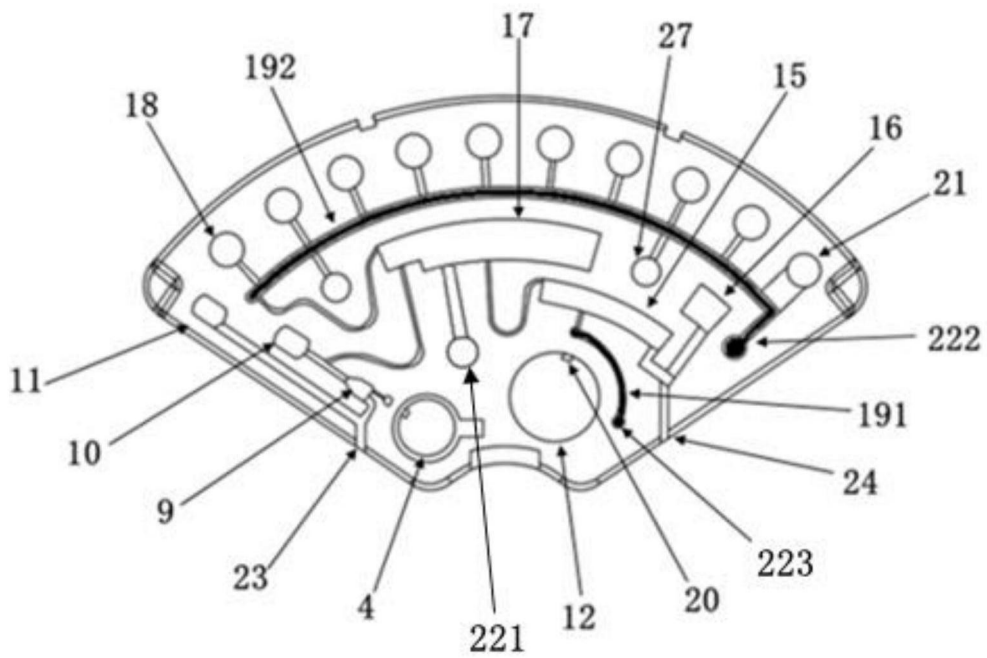


图9

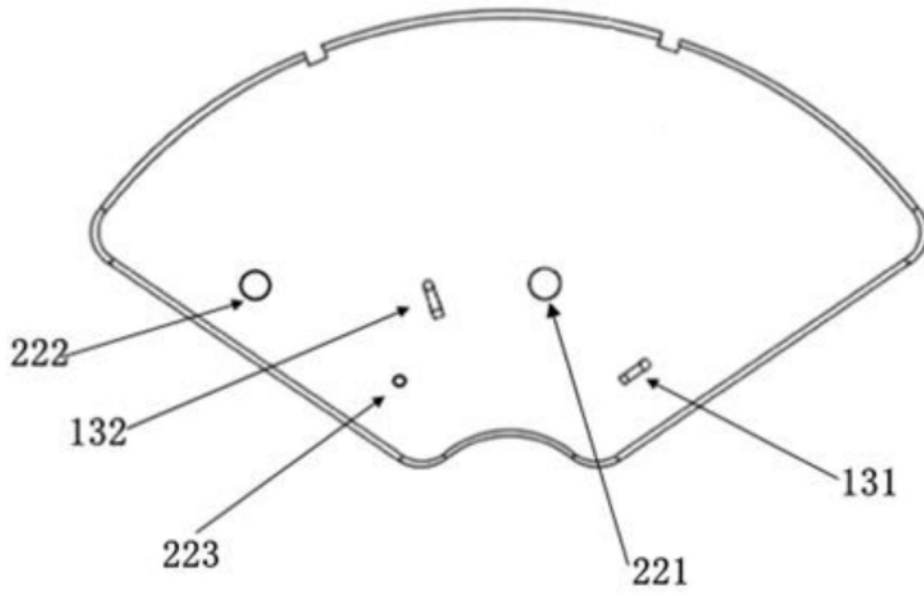


图10