



# (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110975947 A

(43)申请公布日 2020.04.10

(21)申请号 201911060959.3

G01N 15/14(2006.01)

(22)申请日 2013.07.16

(62)分案原申请数据

201380079634.4 2013.07.16

(71)申请人 ABS全球公司

地址 美国威斯康星州福雷斯县河流路1525号

(72)发明人 夏铮 瑜·周 约翰·拉尔森

国成·邵 谢恩·皮特森

马乔里·弗斯特

(74)专利代理机构 深圳市威世博知识产权代理

事务所(普通合伙) 44280

代理人 唐双

(51)Int.Cl.

B01L 3/00(2006.01)

权利要求书2页 说明书19页 附图12页

## (54)发明名称

识别流体混合物中的成分的设备 and 产生流体混合物的设备

## (57)摘要

本发明涉及用于识别流体混合物中的成分的设备 and 用于产生流体混合物的设备。用于识别流体混合物中的成分的设备包括：(i)微流体芯片，包括：(a)设置在第一结构层中的样本输入通道，其包括第一交叉点和第二交叉点；(b)设置在第一结构层中的第一鞘状流体通道，其在第一交叉点处与样本输入通道交叉；(c)设置在第二结构层中的第二鞘状流体通道，其在第二交叉点处与样本输入通道交叉；和(d)多条输出通道，其流体连接到样本输入通道并从样本输入通道分支，每一条输出通道设置在第一结构层和第二结构层的端部的一对凹槽部分之间；(ii)设置在第二交叉点的下游的质询装置，其将多个成分区分为选择的成分和未选择的成分；和(iii)作用在选择的成分上的聚焦能量装置。

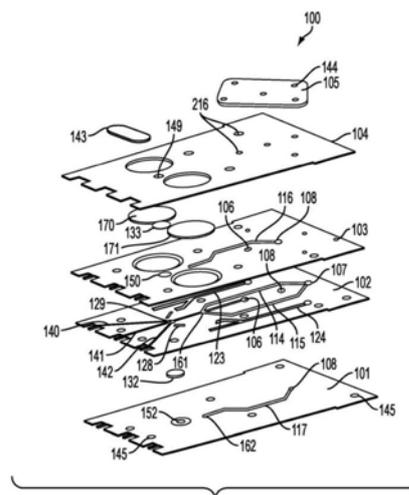


图 1

1. 一种用于识别流体混合物中的成分的设备,包括:
  - (i) 微流体芯片,所述微流体芯片包括:
    - (a) 设置在第一结构层中的样本输入通道,所述样本输入通道用于接收包含多个成分的流体混合物,其中所述样本输入通道包括:
      - 第一交叉点;和
      - 第二交叉点;
    - (b) 设置在所述第一结构层中的多条第一鞘状流体通道,其中所述多条第一鞘状流体通道在所述第一交叉点处与所述样本输入通道交叉;
    - (c) 设置在第二结构层中的多条第二鞘状流体通道,其中所述多条第二鞘状流体通道在所述第二交叉点处与所述样本输入通道交叉;和
    - (d) 多条输出通道,所述多条输出通道流体连接到所述样本输入通道并从所述样本输入通道分支,其中,所述多条输出通道中的每一条输出通道设置在所述第一结构层和所述第二结构层的端部的一对凹槽部分之间;
      - (ii) 设置在所述第二交叉点的下游的质询装置,所述质询装置将所述多个成分区分为选择的成分和未选择的成分;和
      - (iii) 作用在所述选择的成分上的聚焦能量装置。
2. 根据权利要求1所述的设备,其中所述样本输入通道在进入所述第一交叉点的入口点处成锥形,使得来自所述多条第一鞘状流体通道的鞘状流体在至少两侧压缩所述流体混合物中的所述多个成分。
3. 根据权利要求2所述的设备,其中来自所述多条第一鞘状流体通道的鞘状流体在所有侧上压缩所述流体混合物中的所述多个成分。
4. 根据权利要求1所述的设备,其中所述样本输入通道成锥形进入所述质询装置中,以增加经过所述质询装置的所述流体混合物的速度。
5. 根据权利要求1所述的设备,其中所述聚焦能量装置发射聚焦能量束以破坏选择的成分。
6. 根据权利要求1所述的设备,其中所述质询装置包括光源,所述光源发射光束以照射并激发所述流体混合物中的所述多个成分。
7. 根据权利要求1所述的设备,还包括:

泵送机构,所述泵送机构将所述流体混合物泵送到所述样本输入通道中,并将鞘状流体泵送到所述多条第一鞘状流体通道和所述多条第二鞘状流体通道中。
8. 根据权利要求1所述的设备,其中所述多个成分是多个细胞。
9. 根据权利要求8所述的设备,其中所述聚焦能量装置发射聚焦能量束以杀死选择的细胞。
10. 根据权利要求9所述的设备,其中所述质询装置质询所述多个细胞,以基于生存能力、活动性、性别、标签、期望的特性、DNA含量、表面标记、膜完整性、预测的生殖状态、健康或存活特征来区分选择的细胞。
11. 根据权利要求10所述的设备,其中所述多个细胞是精子。
12. 一种用于产生活细胞和杀死的细胞的流体混合物的设备,包括:
  - (i) 微流体芯片,所述微流体芯片包括:

(a) 设置在第一结构层中的样本输入通道,所述样本输入通道用于接收包含多个细胞的流体混合物,其中所述样本输入通道包括第一个交叉点;

(b) 设置在所述第一结构层中的多条第一鞘状流体通道,其中所述多条第一鞘状流体通道在所述第一交叉点处与所述样本输入通道交叉;

其中,所述样本输入通道在进入所述第一交叉点中的入口点处成锥形,使得所述流体混合物中的所述多个细胞被来自所述多条第一鞘状流体通道的鞘状流体垂直和水平地压缩;

(c) 至少一条输出通道,所述至少一条输出通道流体连接到所述样本输入通道;

(ii) 质询装置,所述质询装置质询所述多个细胞以选择要杀死的细胞;和

(iii) 杀死所述选择的细胞的聚焦能量装置,其中,所述至少一条输出通道设置在所述聚焦能量装置的下游,以接收所述活细胞和杀死的细胞的流体混合物。

13. 根据权利要求12所述的设备,其中所述微流体芯片还包括:

(d) 设置在第二结构层中的多条第二鞘状流体通道,所述多条第二鞘状流体通道在所述第一交叉点与所述质询装置之间的第二交叉点处与所述样本输入通道交叉。

14. 根据权利要求13所述的设备,其中来自所述多条第二鞘状流体通道的鞘状流体进一步垂直压缩所述流体混合物中的所述多个细胞。

15. 根据权利要求12所述的设备,其中所述质询装置包括光源,所述光源发射光束以照射并激发所述流体混合物中的所述多个细胞。

16. 根据权利要求13所述的设备,还包括:

泵送机构,所述泵送机构将所述流体混合物泵送到所述样本输入通道中,并将鞘状流体泵送到所述多条第一鞘状流体通道和所述多条第二鞘状流体通道中。

17. 根据权利要求12所述的设备,其中所述质询装置质询所述多个细胞,以基于生存能力、活动性、性别、标签、期望的特性、DNA含量、表面标记、膜完整性、预测的生殖状态、健康或存活特征来选择细胞。

18. 根据权利要求12所述的设备,其中所述多个细胞是精子。

19. 根据权利要求18所述的设备,其中所述质询装置质询所述精子以基于性别选择细胞。

## 识别流体混合物中的成分的设备 and 产生流体混合物的设备

[0001] 本申请是申请日为2013年7月16日、申请号为201380079634.4、发明名称为“微流体芯片”的原案申请的分案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及微流体芯片设计,该微流体芯片设计利用层流将粒子或细胞物质分离成各种成分和一部分。

### 背景技术

[0003] 1. 发明领域

[0004] 本发明涉及微流体芯片设计,该微流体芯片设计利用层流将粒子或细胞物质分离成各种成分和一部分。

[0005] 2. 相关技术的描述

[0006] 在各种粒子或细胞物质的分离方面(例如将精子分离成有活力的且活动的精子与没有活力的且非活动的精子、或按照性别分离),在严格的体积限制条件下,该处理通常是耗时的任务。因此,例如现有分离技术不能产生所期望的效益,或者以适时方式处理细胞物质的体积。

[0007] 因此,需要连续的、具有高生产力、提供时间节约并对各种分离的成分引起微不足道或最小的损坏的分离技术和分离装置。另外,这种装置和方法应当还应用到生物领域和医学领域,不仅仅应用到精子分类,而且应用到血液和其它细胞物质的分离,该其它细胞物质包括病毒、细胞器官、球状组织、胶状悬浮体和其它的生物物质。

### 发明内容

[0008] 本发明涉及一种微流体芯片系统,其包括装载在微流体芯片盒上的微流体芯片,所述微流体芯片盒安装在微流体芯片保持器上。

[0009] 在一个实施方式中,该微流体芯片包括多个层,多个通道设置在所述多个层中,所述多个通道包括:样本输入通道,具有待分离的成分的样本流体混合物被输入到所述样本输入通道中;多条第一鞘状流体通道,鞘状流体被输入到所述多条第一鞘状流体通道中,所述多条第一鞘状流体通道在第一交叉点处与所述样本输入通道交叉,使得所述鞘状流体在至少两侧上压缩所述样本流体混合物,从而所述样本流体混合物变成由所述鞘状流体限制边界的相对较小、较窄的液流,同时在所述样本输入通道中维持层流;多条第二鞘状流体通道,所述多条第二鞘状流体通道大体上具有与所述多条第一鞘状流体通道相同的规格,鞘状流体被输入到所述多条第二鞘状流体通道中,所述多条第二鞘状流体通道在所述样本输入通道的上方和下方大体上90度的第二方向上、在所述第一交叉点的下游的第二交叉点处与所述样本输入通道交叉,使得来自所述多条第二鞘状流体通道的所述鞘状流体压缩所述样本流体混合物,从而所述样本流体混合物中的所述成分被压缩并被取向在预定的方向上,同时仍然在所述样本输入通道中维持层流;以及多条输出通道,所述多条输出通道起源

于所述样本输入通道,所述多条输出通道将所述成分和所述鞘状流体移出所述微流体芯片。

[0010] 在一个实施方式中,该微流体芯片包括质询装置,所述质询装置在质询腔室中质询并识别在所述样本输入通道中的所述样本流体混合物中的所述成分,所述质询腔室设置在所述第二交叉点的下游。

[0011] 在一个实施方式中,该微流体芯片包括分离机构,所述分离机构通过使所述样本输入通道中的所述样本流体混合物的液流的轨迹移动、并将已移动的所述样本流体混合物的液流中的所选择的所述成分推入从所述质询腔室引导的所述多条输出通道中的一条输出通道中,而在所述质询腔室的下游分离所述样本流体混合物中所选择的所述成分。

[0012] 在一个实施方式中,该微流体芯片还包括至少一个喷射腔室,所述至少一个喷射腔室容纳通过至少一个空气通风口引入到所述喷射腔室中的鞘状流体;以及至少一条喷射通道,所述至少一条喷射通道连接到所述至少一个喷射腔室,所述至少一条喷射通道在所述质询腔室处进入所述样本输入通道。

[0013] 在一个实施方式中,所述分离机构包括至少一个压电致动器组件,所述至少一个压电致动器组件设置在所述样本输入通道的至少一侧上。

[0014] 在一个实施方式中,所述压电致动器组件为外部堆叠的压电致动器组件。

[0015] 在一个实施方式中,该微流体芯片还包括膜片,所述膜片覆盖每一个所述喷射腔室;并且其中,所述外部堆叠的压电致动器组件与所述膜片对准并使所述膜片移动,以将所述喷射腔室中的所述鞘状流体驱动到所述样本输入通道中,以使所述样本输入通道中的所述样本流体混合物的所述液流的所述轨迹移动到所述多条输出通道中的一条输出通道中。

[0016] 在一个实施方式中,所述外部堆叠的压电致动器组件设置在微流体芯片保持器中。

[0017] 在一个实施方式中,该微流体芯片还包括连接到所述压电致动器组件的电子电路,所述电子电路放大由来自与所述膜片接触的所述压电致动器的阻力所生成的电信号。

[0018] 在一个实施方式中,来自所述压电膜的电信号表明通过所述外部堆叠的压电致动器组件生成多少应变。

[0019] 在一个实施方式中,当在所述压电致动器与所述膜片之间形成接触时,自动开启接触的指示器。

[0020] 在一个实施方式中,当进行所述接触的感测时,所述电信号超过设定的阈值,并且压电致动器组件压缩喷射腔室,以将鞘状流体从喷射腔室喷射到样本流体通道中。

[0021] 在一个实施方式中,接触的指示器包括光、声、触觉或其任何组合。

[0022] 在一个实施方式中,所述压电致动器组件包括柔性膜片,所述柔性膜片覆盖所述喷射腔室;以及压电材料,所述压电材料通过粘接机构黏合在所述膜片的顶表面上。

[0023] 在一个实施方式中,当在所述压电致动器组件的电极的两端施加电压时,所述柔性膜片弯曲到所述喷射腔室中,并将所述鞘状流体从所述喷射腔室挤压到所述样本输入通道中,以使所选择的成分偏转到所述多条输出通道中的一条输出通道中。

[0024] 在一个实施方式中,当所述喷射通道连接到所述样本输入通道时,所述喷射通道成锥形。

[0025] 在一个实施方式中,该微流体芯片还包括设置在所述多条输出通道的端部处的多

个输出口。

[0026] 在一个实施方式中,所述多条输出通道的规格从所述样本输入通道起增大。

[0027] 在一个实施方式中,该微流体芯片还包括设置在所述微流体芯片的底边缘处的、用于隔开所述多个输出口的多个缺口。

[0028] 在一个实施方式中,所述样本输入通道和所述多条鞘状通道设置在所述微流体芯片的一个或多个平面中。

[0029] 在一个实施方式中,所述样本输入通道和所述多条鞘状通道设置在所述微流体芯片的一个或多个结构层中或设置在所述微流体芯片的结构层与结构层之间。

[0030] 在一个实施方式中,所述多条鞘状通道中的至少一者设置在与设置有所述样本输入通道的平面不同的平面中。

[0031] 在一个实施方式中,所述多条鞘状通道中的至少一者设置在与设置有所述样本输入通道的结构层不同的结构层中。

[0032] 在一个实施方式中,所述样本输入通道在进入与所述多条鞘状通道的所述第一交叉点中的入口点处成锥形。

[0033] 在一个实施方式中,所述样本输入通道成锥形进入所述质询腔室中。

[0034] 在一个实施方式中,在所述第一交叉点或所述第二交叉点中的至少一者处,所述多条鞘状流体通道在进入所述样本输入通道中的入口点处成锥形。

[0035] 在一个实施方式中,所述质询腔室包括穿过所述微流体芯片中的所述结构层切割的开口;以及顶部窗口被配置成容纳在所述结构层中的至少一层中的开口中的第一覆盖物;以及底部窗口被配置成容纳在所述结构层中的至少一层中的开口中的第二覆盖物。

[0036] 在一个实施方式中,所述质询腔室包括穿过所述微流体芯片中的所述平面切割的开口;以及顶部窗口被配置成容纳在所述微流体芯片的所述平面中的至少一个平面中的开口中的第一覆盖物;以及底部窗口被配置成容纳在所述微流体芯片的所述平面中的至少一个平面中的开口中的第二覆盖物。

[0037] 在一个实施方式中,所述质询装置包括光源,所述光源配置成发出穿过第一覆盖物的光束,以照射并刺激所述样本流体混合物中的所述成分;并且其中由所述光束所诱发的发射光穿过第二覆盖物并被物镜接收。

[0038] 在一个实施方式中,所述质询装置包括光源,所述光源配置成发出穿过所述微流体芯片的结构层的光束,以照射并刺激所述样本流体混合物中的所述成分;并且其中由所述光束所诱发的发射光被物镜接收。

[0039] 在一个实施方式中,所述质询装置包括光源,所述光源配置成发出穿过所述微流体芯片的所述平面的光束,以照射并刺激所述样本流体混合物中的所述成分;并且其中由所述光束所诱发的发射光被物镜接收。

[0040] 在一个实施方式中,被所述物镜接收的所述发射光被转换成触发所述压电致动器组件的电信号。

[0041] 在一个实施方式中,所述样本流体混合物或所述鞘状流体中的一者被泵送装置泵送到所述微流体芯片中。

[0042] 在一个实施方式中,外部管道将流体传递到所述微流体芯片。

[0043] 在一个实施方式中,所述成分为细胞。

[0044] 在一个实施方式中,其中,待分离的所述细胞包括以下中的至少一者:与没有活力的且非活动的精子分离的有活力的且活动的精子;按照性别和其它性别分类变型方式分离的精子;从细胞群中分离的干细胞;与包括精子细胞的没有标签的细胞分离的一个或多个有标签的细胞;通过期望的或非期望的特性进行区分的包括精子细胞的细胞;根据规定的特征在核DNA中分离的基因;基于表面标记分离的细胞;基于膜完整性或生存能力分离的细胞;基于潜在的或预测的生殖状态分离的细胞;基于冷冻后存活的能力分离的细胞;与污染物或碎片分离的细胞;与受损细胞分离的健康细胞;血浆混合物中与白细胞和血小板分离的红细胞;或者与任何其它细胞成分分离成对应部分的任何细胞。

[0045] 在一个实施方式中,已分离的成分被移动到所述多条输出通道中的一条输出通道中,并且未被选择的成分穿过所述多条输出通道中的另一条输出通道而流出。

[0046] 在一个实施方式中,该微流体芯片还包括计算机,所述计算机控制将所述样本流体混合物或所述鞘状流体中的一者泵送到所述微流体芯片中。

[0047] 在一个实施方式中,该微流体芯片还包括计算机,所述计算机显示在由CCD照相机所捕获的视野中的所述成分,所述CCD照相机设置在所述微流体芯片中的所述开口之上。

[0048] 在一个实施方式中,微流体芯片系统包括:装载在微流体芯片盒上的微流体芯片,所述微流体芯片盒安装在微流体芯片保持器上,所述微流体芯片具有用于将样本流体引入到所述微流体芯片中的样本输入口,以及用于将鞘状流体引入到所述微流体芯片中的鞘状输入口;以及泵送机构,所述泵送机构将所述样本流体从储液器泵送到所述微流体芯片的所述样本输入口中,并且将所述鞘状流体泵送到所述微流体芯片的所述鞘状输入口中。

[0049] 在一个实施方式中,一种取向并分离流体混合物中的成分的方法,所述方法包括:将包含成分的样本流体混合物输入到微流体芯片的样本输入通道中;将鞘状流体输入到所述微流体芯片的多条第一鞘状流体通道中,在所述多条第一鞘状流体通道与所述样本输入通道的第一交叉点处,来自所述第一鞘状流体通道的所述鞘状流体结合所述样本输入通道中的所述样本流体混合物;其中,来自所述第一鞘状流体通道的所述鞘状流体在一个方向上压缩所述样本输入通道中的所述样本流体混合物,以使所述样本流体混合物中的所述成分围绕所述样本输入通道的中心聚焦;以及将鞘状流体输入到所述微流体芯片的多条第二鞘状流体通道中,在所述第一交叉点的下游,在所述多条第二鞘状流体通道与所述样本输入通道的第二交叉点处,来自所述多条第二鞘状通道的所述鞘状流体结合所述样本输入通道中的所述样本流体混合物;其中,在所述第二交叉点处,来自所述多条第二鞘状流体通道的所述鞘状流体还在第二方向上压缩所述样本流体混合物,使得在所述成分流经所述样本输入通道时,将所述成分聚焦并对准所述样本输入通道在宽度和深度上的中心;以及其中,所述鞘状流体对所述成分施加作用,以在所述成分流经所述样本流体通道时将所述成分压缩并取向在所选择的方向上。

[0050] 因此已经概述了根据本发明的一些特征,以便可以更好理解以下对这些特征的详细描述,并且以便可以更好地领会对现有技术的贡献。当然,根据本发明的额外的特征将在以下描述并将形成所附权利要求的主题。

[0051] 在这一方面,在详细阐述根据本发明的至少一个实施方式之前,将理解的是,本发明并不限于其应用到以下说明书中所提出的或附图所示的构造的细节和部件的布置。根据本发明的方法和装置能够有其它的实施方式并以各种方式实践和执行。另外,将理解

的是,本文所使用的措辞和术语以及以下所包括的摘要是为了描述的目的,并不应当被认为是限制的。

[0052] 同样地,本领域技术人员将领会的是,本发明基于的构思可以容易地被利用为用于实现本发明的数个目的其它的结构、方法和系统的设计基础。因此重要的是,权利要求被认为包括等同结构,只要这些等同结构不脱离根据本发明的方法和装置的精神和范围。

### 附图说明

[0053] 当结合附图考虑时,参照以下公开内容将更容易领会本发明的目的、特征和优点,其中:

[0054] 图1示出了根据本发明的一个实施方式的微流体芯片的图示实施方式的分解透视图;

[0055] 图2A至图2C示出了根据本发明的变型实施方式的图1的装配的微流体芯片的俯视图;

[0056] 图3示出了根据本发明的一个实施方式的图1至图2的微流体芯片的质询腔室的横截面视图;

[0057] 图4示出了根据本发明的一个实施方式的由在流体混合物中流动的成分的光源通过图1至图2的微流体芯片进行的图示质询、以及两个(镜像的)压电致动器组件中的一者的图示动作的横截面内部视图;

[0058] 图5A示出了根据本发明的一个实施方式的流经图1至图2的微流体芯片的成分以及两步式聚焦的图示操作的透视内部的斜视图;

[0059] 图5B示出了根据本发明的一个实施方式的设置在图1至图2C的微流体芯片中的通道和质询腔室的透视斜视图;

[0060] 图6示出了根据本发明的一个实施方式的微流体芯片保持器的主体的前视图的示意性图示;

[0061] 图7示出了根据本发明的一个实施方式的图6的微流体芯片保持器的压电致动器组件的侧视图的示意性图示;

[0062] 图8示出了根据本发明的一个实施方式的微流体芯片保持器的前视图的示意性图示;

[0063] 图9示出了根据本发明的一个实施方式的泵送机构,该泵送机构将样本流体和鞘状或缓冲流体泵送到微流体芯片中。

### 具体实施方式

[0064] 在转到详细示出图示的实施方式的附图之前,应当理解的是,本发明不限于说明书中所提出的或附图中所示出的细节或方法。还应当理解的是,术语仅仅是为了说明的目的,并且不应当理解为限制的。已经做出了工作,以贯穿附图使用相同或类似的附图标记来指代相同或类似的部件。

[0065] 本发明涉及一种微流体芯片设计,其利用层流来将粒子或细胞物质(例如精子和其它的粒子或细胞)分离成各种成分和一部分。

[0066] 本发明的各种实施方式提供了在混合物中分离成分,例如:将有活力的且活动的

精子与没有活力的且非活动的精子分离;按照性别和其它性别分类变型方式将精子分离;从细胞群中分离干细胞;将一个或多个以期望的/非期望的特性进行区分的有标签的细胞与没有标签的细胞分离;根据规定的特征将核DNA中的基因分离;基于表面标记来分离细胞;基于膜完整性(生存能力)、潜在的或预测的生殖状态(生育力)、冷冻后存活的能力等来分离细胞;将细胞与污染物或碎片分离;将健康细胞与受损的细胞(即癌细胞)(如在骨髓提取物中)分离;将血浆混合物中的红细胞与白细胞和血小板分离;以及将任何细胞与任何其它细胞成分分离成对应的部分。

[0067] 另外,本发明的主题还适合于其它医学应用。例如,以下所讨论的各种层流可以作为肾透析过程的一部分,其中将全血清除废物并返回到病人。另外,本发明的各种实施方式可以进一步应用于其它的生物学领域或医学领域,例如用于细胞、病毒、细菌、细胞器官或细胞子部分、球状组织、胶状悬浮体、脂质和脂肪粒、凝胶体、不可混合的粒子、卵裂球、聚集的细胞、微生物和其它的生物物质的分离。例如根据本发明的成分分离可以包括细胞“清洗”,其中将污染物(例如细菌)从细胞悬浮体中去除,这在医学上和食品工业应用中尤其有用。值得注意的是,现有技术的基于流动的技术还没有认识到对非活动性的细胞成分分离的任何应用,如在本发明中所认识到的。

[0068] 在通过过滤或离心的分离不实际或不能令人满意的情况下,还可以利用本发明的主题来将物种从一种溶液移动到另一种溶液。除了上述所讨论的应用,另外的应用例如包括将给定尺寸的胶体与其它尺寸的胶体分离(用于研究或商业应用),以及清洗例如细胞、卵细胞等等的粒子(有效地更换包含它们的介质并去除污染物)或者从具有不同的盐浓度的盐和表面活性剂的溶液或没有表面活性剂的盐溶液清洗例如纳米管的粒子。

[0069] 分离物种的动作可以依赖于对象或成分的若干物理性质,包括自运动性、自扩散性、自由落体速度或在外力(例如致动器、电场或全息光阱)作用下的动作。例如,可以分类的性质包括细胞运动性、细胞活性、对象尺寸、对象质量、对象密度、在流动中对象彼此之间或对象和其它对象之间吸引或排斥的趋势、对象电荷、对象表面化学性质、以及某些其它对象(即分子)粘附到对象的趋势。

[0070] 如下面所讨论的微流体芯片的各种实施方式利用一个或多个流动通道,具有多个独立存在的层流,允许一个或多个成分被质询以供识别并被分离成离开进入一个或多个出口中的流。另外,例如可以通过使用另外的分离机构(例如流动机构)或光学镊子除去或全息光阱或者通过磁性(即使用磁珠)来在芯片上分离混合物中的各种成分。本发明的各种实施方式由此提供了在连续的底部上(例如在连续的、封闭的系统内)分离成分,而没有现有方法中的潜在的破坏和污染,特别如在精子分离中所提供的。本发明的连续的过程还在分离成分时提供了显著的时间节约。

[0071] 尽管以下的讨论集中在将精子分离为有活力的且活动的精子和没有活力的且非活动的精子、或者按照性别和其它的性别分类变型方式将精子分离、或者将一个或多个以期望的/非期望的特性进行区分的有标签的细胞与没有标签的细胞分离等等,但是本发明的装置、方法和系统可以延及其它类型的粒子、生物物质或细胞物质,这些粒子、生物物质或细胞物质能够在流体流动内通过荧光技术来质询,或者这些粒子、生物物质或细胞物质能够在流动到不同的出口中的不同流体之间被操纵。

[0072] 尽管参照图1至图5B中所示出的微流体芯片100和在图6至图9中所示出的微流体

芯片保持器200详细地讨论了本主题,但是应当理解的是,该讨论同样应用于本文所讨论的各种其它的实施方式或任何它们的变型方式。

[0073] 微流体芯片组件

[0074] 图1为微流体芯片100的说明性实施方式。微流体芯片100由合适的热塑性塑料(例如低自动发荧光的聚合物等等)通过模压工艺或注塑成型工艺(如本领域普通技术人员所已知的)而制成,并具有合适的尺寸。

[0075] 微流体芯片100包括多个结构层,在多个结构层中设置有充当样本输入通道的微通道、鞘状流体通道或缓冲流体通道、输出通道等等。微通道具有合适的尺寸,以容纳微粒层流,并且只要实现本发明的目的,就可以以适当的长度设置在芯片100的任何层中。所期望的穿过微流体芯片100的流速可以通过泵送机构引入到芯片100中的预定的引入流速、通过在芯片100内维持恰当的微通道规格、通过在各种位置处提供变窄的微通道,和/或通过在微通道内提供障碍物或分隔物来控制。

[0076] 多个输入口设置到微流体芯片100中,这些多个输入口提供进入微通道/通道的入口。在一个实施方式中,如图1至图2C所示,样本输入口106用于从储液源(见图9)将样本流体混合物120(见图4至图5B)中的样本成分160引入到微流体芯片100的样本输入通道164A中。微流体芯片100还包括至少一个用于引入鞘状流体或缓冲流体的鞘状/缓冲输入口(在一个实施方式中,鞘状/缓冲输入口107、鞘状/缓冲输入口108)。在一个实施方式中,在微流体芯片100中有两个鞘状/缓冲输入口,它们包括鞘状/缓冲输入口107和鞘状/缓冲输入口108,两者均靠近样本输入口106设置,并且它们均将鞘状流体或缓冲流体引入到微流体芯片100中。鞘状流体或缓冲流体在微流体领域中是已知的,并且在一个实施方式中可以包含现有技术中已知的营养素,以维持流体混合物中的成分160(即精子细胞)的活性。鞘状/缓冲输入口107、鞘状/缓冲输入口108的位置可以改变,并且它们可以进入芯片100中处在相同或不同的结构层的微通道。

[0077] 在一个实施方式中,填充孔或空气通风口121、122(假设没有密封)可以用来将鞘状流体或缓冲流体引入到喷射腔室130、喷射腔室131(后面所描述的)中。

[0078] 在一个实施方式中,设置起源于主通道164(见图2A)的多个输出通道,用以去除已经流经微流体芯片100的流体(包括分离成分160和/或鞘状流体或缓冲流体)。在如图1至图2C中所示出的一个实施方式中,有三个输出通道140-142,其包括左侧输出通道140、中心输出通道141和右侧输出通道142。左侧输出通道140结束于第一输出口111处,中心输出通道141结束于第二输出口112处,以及右侧输出通道142结束于第三输出口113处。然而,根据待从流体混合物120分离的成分160的数目,输出口的数目可以更少或更多。

[0079] 在一个实施方式中,代替直边缘,在必要的情况下,多个缺口或凹槽146设置在微流体芯片100的底边缘处,以隔开输出口(即输出口111-113),并用于外部管道的附接等等。经由起源于质询腔室129(见图2A至图4)的输出通道140-142到达第一输出口111、第二输出口112和第三输出口113。

[0080] 在一个实施方式中,微流体芯片100具有多个结构层,微通道设置在多个结构层中。通道可以设置在一个或多个层中或设置在层与层之间。在一个实施方式中,如图1中所示,作为示例,示出了四个结构塑料层101-104,以构成微流体芯片100。然而,本领域普通技术人员应当知道,只要实现本发明的目的,就可以使用更少或额外的层,并且通道可以设置

在任何层中。

[0081] 可以设置任何期望形状的垫圈或O形环,以维持微流体芯片100与微流体芯片保持器200(见图6)之间的紧密密封。在垫圈的情况下,它可以在任何的配置中是单一片材或多个组件,或者所期望的材料(即橡胶、硅树脂等等)。在一个实施方式中,如图1中所示,第一垫圈105设置在微流体芯片100的一个端部处,并且与层104连接或者利用环氧树脂与层104粘接。多个孔144设置在第一垫圈105中,并且被配置成与样本输入口106、鞘状/缓冲输入口107、鞘状/缓冲输入口108和空气通风口121、空气通风口122对准,以提供进入它们的入口。

[0082] 在一个实施方式中,第二垫圈143设置在微流体芯片100的与第一垫圈105相对的另一端部处,并且与顶结构层104连接或者利用环氧树脂与顶结构层104粘接。第二垫圈143被配置成辅助密封以及在微流体芯片保持器200(见图6)中稳定或平衡微流体芯片100。

[0083] 在一个实施方式中,孔和定位柱145设置在微流体芯片100中的各种方便的位置处,以在芯片制造的过程中固定并对准多个层(即层101-104)。

[0084] 在一个实施方式中,将包括成分160的样本流体混合物120引入到样本输入口106中,并且流体混合物120流经主通道164,并朝向质询腔室129(见图2A、图4、图5A和图5B)。将鞘状或缓冲流体163引入到鞘状/缓冲输入口107、鞘状/缓冲输入口108中,并且分别流经通道114、通道115和通道116、通道117,并进入到主通道164中,并在穿过输出通道140-142而流出之前朝向质询腔室129。

[0085] 在一个实施方式中,如果在制造的过程中腔室130、腔室131没有用鞘状或缓冲流体163充满,则可以在制造微流体芯片110之后通过空气通风口121、空气通风口122将鞘状或缓冲流体163引入到喷射腔室130、喷射腔室131中,以充满腔室130、腔室131。如上所述,所使用的鞘状或缓冲流体163对于微流体领域的普通技术人员而言是众所周知的。

[0086] 在一个实施方式中,来自主通道164的流体混合物120与来自通道114、通道115的鞘状或缓冲流体163在微流体芯片100的同一平面中的交叉点161处结合。在一个实施方式中,在第二交叉点162处的下游,来自通道116、通道117的缓冲流体163结合来自第一交叉点161的组分的流体混合物120和鞘状或缓冲流体163。在一个实施方式中,只要达到所期望的流速以实现本发明的目的,通道114、通道115大体上与通道116、通道117为相同的规格。

[0087] 在一个实施方式中,通道114-117、通道123、通道124、通道140-142、通道125a、通道125b、通道126a、通道126b、通道127、通道128可以具有大体上相同的规格,然而,本领域普通技术人员应当知道,只要达到所期望的流速,以实现本发明的目的,微流体芯片100中的任何通道或所有通道的尺寸可以在规格上改变(即在50微米与500微米之间改变)。

[0088] 在一个实施方式中,微流体芯片100的通道114-117、通道123、通道124、通道140-142、通道125a、通道125b、通道126a、通道126b、通道127、通道128不仅仅可以在规格上改变,还可以在芯片100中其它通道的进入点处具有锥形形状,以便控制流体流经这些通道。例如,主通道164可以在交叉点161(见图5B)的进入点处成锥形,以控制并加快样本120流动到交叉点161中,并且允许来自通道114、通道115的鞘状或缓冲流体163沿第一方向(即水平地)在至少两侧上压缩样本120,假设不是在所有侧上压缩(这取决于成锥形的通道164结合通道164A的位置)。因此,样本流体混合物120变成相对较小、较窄的流体流,该流体流由鞘状或缓冲流体163限制边界或围绕,同时维持通道164A中的层流。然而,本领域普通技术人员应当知道,只要能够实现本发明的目的,进入到交叉点161中的主通道164可以具有任何

的物理布置,例如矩形的或圆形形状通道。

[0089] 在一个示例性实施方式中,通道116、通道117中的至少一者设置在微流体芯片100的与通道164所设置的层不同的结构层中。例如,通道116可以设置在层103中,并且通道117可以设置在层101中(见图1),使得当鞘状或缓冲流体163在交叉点162处结合流体混合物120时,通道116、通道117与其它通道164和通道114、通道115(在层102中)处于不同的平面。在一个实施方式中,主通道164设置在层102、层103之间(见图3);然而,本领域普通技术人员应当知道,通道114-117、通道164、通道123、通道124、通道140-142、通道125a、通道125b、通道126a、通道126b、通道127、通道128等等可以设置在任何层中或任何两层之间。另外,尽管在如图中所示出的示例性实施方式中描述了通道114-117、通道164、通道123、通道124、通道140-142、通道125a、通道125b、通道126a、通道126b、通道127、通道128等等,但是本领域普通技术人员应当知道,通道在芯片100上的特定布置或布局可以是任何所期望的布置,只要它们实现本发明所描述的特征即可。

[0090] 在一个实施方式中,通道116、通道117中的鞘状或缓冲流体经由层101-103中在交叉点162之上和之下大体上垂直的位置处切割的孔结合流体混合物。来自通道116、通道117的鞘状或缓冲流体以相对于通道164B垂直的方式压缩流体混合物120流,使得流体混合物120中的成分160被压缩或被压平,并且在所选择的方向或所期望的方向(见以下)上取向,同时仍然维持通道164B中的层流。

[0091] 在一个实施方式,如图1至图2C中所示,通道114、通道115和通道116、通道117描述为相对于样本输入106限定的中心点而彼此部分地同轴。因此,在一个实施方式中,通道114、通道115和通道116、通道117设置成大体上平行的布置,其中通道114、通道115和通道116、通道117到主通道164等距。然而,本领域普通技术人员应当认识到,只要实现本发明所期望的特征,所描述的配置可以不同。

[0092] 另外,在一个实施方式中,通道114、通道115优选以45度或更小的角度结合同一平面中的交叉点161,而平行样本输入通道164A的通道116、通道117以大体上90度的角度结合来自不同层的交叉点162。然而,本领域普通技术人员应当领会的是,所描述的微流体芯片100的层或通道的配置、角度和结构布置可以不同,只要它们实现本发明所期望的特征即可。

[0093] 在一个实施方式中,在交叉点162的下游,流体混合物120中的成分160流经通道164B而进入到质询腔室129中,在该质询腔室中质询成分160。

[0094] 在一个实施方式中,由合适材料(例如不锈钢、黄铜、钛、镍合金、聚合物或其它具有所期望的弹性响应的合适的材料中的一者)制成的柔性膜片170、柔性膜片171(见图1)覆盖喷射腔室130、喷射腔室131。在一个实施方式中,致动器设置在通道164B和质询腔室129的至少一侧上(见图2A和图2B),以便使膜片170、膜片171机械移位,从而将鞘状或缓冲流体163从喷射腔室130、喷射腔室131中的一者喷射或推动在通道164B的那一侧上,以在通道164B的另一侧上将成分160从通道164C推动到输出通道140、输出通道142中的一者中。换句话说,致动器将鞘状或缓冲流体163从喷射腔室130喷射到通道164C中,并将通道164C的目标成分160推动到输出通道142中,以从流体混合物120分离目标成分。当仅一个类型的目标成分160被分离(例如,这可能仅仅需要两个输出通道141、输出通道142,而不是三个输出通道140-142(见图2B))时,该实施方式是有用的。

[0095] 该致动器可以是压电型、磁性型、静电型、液压型或气动型的致动器。尽管在图1至图2C中示出了盘状致动器组件(即109、110),但是本领域普通技术人员应当知道,可以使用执行所需功能的任何类型或形状的致动器。

[0096] 在其它的实施方式中,致动器设置在通道164B的任一侧上(如图2A所示),但是在其它的实施方式中,不止一个(相对较小尺寸的)致动器可以设置在通道164B的一侧或多侧上,并经由喷射通道连接到通道164B(见图2C)。

[0097] 以下将参照图2A进行描述致动器的功能,尽管本领域普通技术人员已知设置在芯片100上的一个位置处的任何类型的致动器是可接受的,只要它实现本发明的特征即可。

[0098] 在一个实施方式中,为了激活膜片170、膜片171并将鞘状或缓冲流体163从腔室130、腔室131喷射到通道164B中,设置两个外部的、堆叠的压电致动器组件209、210(见图6和图7),这两个压电致动器组件209、210与膜片170、膜片171对准并致动膜片170、膜片171。外部的、堆叠的压电致动器组件209、压电致动器组件210设置在微流体芯片保持器200中。堆叠的压电致动器组件209、压电致动器组件210分别各自包括压电致动器219、压电致动器220,压电致动器组件209、压电致动器组件210具有高的共振频率,并且各自设置在膜片170、膜片171的中心的位置处并与膜片170、膜片171接触,以将鞘状或缓冲流体163从腔室130、腔室131挤压到通道164C中。

[0099] 微流体芯片保持器200可以为本领域普通技术人员已知的任何类型,并被配置成精确地定位压电致动器219、压电致动器220,使得压电致动器219、压电致动器220可以维持与微流体芯片100的膜片170、膜片171持续接触。例如,在一个实施方式中,这是通过将压电致动器组件209、压电致动器组件210分别安装(或利用合适的环氧树脂粘接)在可锁定的调节螺钉201以及手拧螺钉202上,可锁定的调节螺钉201使压电致动器219、压电致动器220分别移动到抵靠膜片170、膜片171的位置中;手拧螺钉202的螺纹体用来使螺钉202抵靠膜片170、膜片171而移动,用于稳定性。附接到压电致动器219、压电致动器220的间隔件203允许在间隔件203与微流体芯片100的膜片170、膜片171之间形成可行的接触。调节螺钉201允许用户调节压电致动器209、压电致动器210相对微流体芯片100的位置,用于粗调和细调。手拧螺钉202可以被拧紧以将压电组件209、压电组件210固定到主芯片体100,或者,手拧螺钉202可以被松开以从主芯片体100拆卸压电致动器组件209、压电致动器组件210。

[0100] 在一个实施方式中,至少一个压电致动器(209或210)安装在可以沿正交于微流体芯片100的膜片(170或171)的方向平移的板(未示出)上。调节螺钉201安装在保持器200上,并可以通过转动螺钉201来伸出和缩回。调节螺钉201的尖端抵靠该板。在伸出螺钉201时,以平移运动朝向膜片170、膜片171推动该板以及压电致动器209、压电致动器210,以便在压电致动器209、压电致动器210与膜片170、膜片171之间形成可行的接触。利用该方法,仅仅通过压电致动器209、压电致动器210的平移调节压电致动器209、压电致动器210的定位,而在先前的压电致动器209、压电致动器210直接安装在调节螺钉201的实施方式中,压电致动器209、压电致动器210的定位是压电致动器209、压电致动器210的平移和旋转的组合,在该过程中,可以引起对易碎的压电致动器209、压电致动器210的损坏。

[0101] 在另一个实施方式中,在驱动堆叠的压电致动器组件209、压电致动器组件210之前,将电子线路连接到堆叠的压电致动器组件209、压电致动器组件210。当堆叠的压电致动器219、压电致动器220中的每一者与相应的膜片170、膜片171接触时,来自膜片170、膜片

171的阻力在堆叠的压电致动器219、压电致动器220上引起应变,其产生了电信号。因此,电子线路能够将电信号放大到预定值,以触发LED(light emitting diode,发光二极管)。当堆叠的压电致动器219、压电致动器220与膜片170、膜片171接触时,LED自动开启,这指示在堆叠的压电致动器219、压电致动器220与膜片170、膜片171之间形成了接触。该接触感测允许对致动器219、致动器220而言足够的力,以压缩腔室130、腔室131,从而将流体163喷射到通道164B中。

[0102] 对于本领域普通技术人员将清楚的是,LED为接触指示器的一个示例。例如,一旦形成接触,且电信号超过了设定的阈值,则向用户生成反馈,该反馈可以是以下的任何形式:光(即LED)、声(即蜂鸣器)、触觉(即振动器)或其任意组合。因此,用户可以停止调节该接触并维持该接触。当然,在一个实施方式中,上面描述的过程可以是自动的。

[0103] 在替选的实施方式中,代替至少一个外部的、堆叠的压电致动器组件,压电材料的薄膜(对于本领域普通技术人员是众所周知的)直接设置在至少一个膜片170、膜片171的顶表面上,以形成至少一个压电致动器组件109、110(见图2A和图4),来使相应的膜片170、膜片171移位(弯曲)并分别将相应的喷射腔室130、喷射腔室131中的流体驱动到通道164C中。压电材料通过粘接机构与先前所描述的柔性膜片170、柔性膜片171永久结合。因此,在这一实施方式中,当在压电致动器组件109、压电致动器组件110的电极的两端施加电压时,整个的膜片170、膜片171弯曲到腔室130、腔室131中并将腔室130、腔室131中的流体163挤压到通道164C中,以使目标或所选择的成分160偏转到侧输出通道140、侧输出通道142中。

[0104] 如上所述,关于外部堆叠的压电致动器组件209、压电致动器组件210或压电致动器组件109、压电致动器组件110,在一个实施方式中,如图2B中所示,可以仅要求一个压电致动器组件来将鞘状或缓冲流体163从喷射腔室130喷射到通道164C中,并将通道164C中的目标成分160推动到输出通道142中,以从流体混合物120分离目标成分。

[0105] 在一个实施方式中,例如在腔室130、腔室131充满鞘状或缓冲流体163之后,压电致动器组件109、压电致动器组件110分别用来在层103处(但是本领域普通技术人员应当知道可以在任何结构层中)密封喷射腔室130、喷射腔室131,以使微流体芯片100不受流体泄漏的影响。

[0106] 因此,相较于由能够以非常高的流速工作的外部堆叠压电致动器组件209、压电致动器组件210所施加的大位移和强作用力,压电致动器组件109、压电致动器组件110满足了在考虑膜片170、膜片171的相对小的弯曲位移情况下的低流速要求和作用在膜片170、膜片171上的小作用力的要求。然而,本领域普通技术人员应当知道,基于不同的操作速度和流速要求,可以独立地选择用在微流体芯片100中的致动器组件109、致动器组件110、致动器组件209、致动器组件210。

[0107] 在一个实施方式中,设置在膜片170、膜片171的顶部的压电薄膜作为应变传感器工作,从而在通过电信号触发外部堆叠的压电致动器组件209、压电致动器组件210以使相应的膜片170、膜片171移位时,确定外部堆叠的压电致动器组件209、压电致动器组件210生成多少应变或位移。压电薄膜的直径和厚度取决于外部堆叠的压电致动器219、压电致动器220的横截面和在膜片170、膜片171上所生成的作用力。压电薄膜和膜片170、膜片171可以不同于上文在替选的实施方式中所讨论的对应部件。

[0108] 现在描述喷射腔室130、喷射腔室131的填充。在一个实施方式中,设置空气通风口

121、空气通风口122,以在腔室130、腔室131填充鞘状或缓冲流体163(迫使空气通过空气通风口121、空气通风口122排出)的制造之后,并在利用腔室130、腔室131中的鞘状或缓冲流体163密封腔室130、腔室131之前,分别从喷射腔室130、喷射腔室131去除空气(见图2A)。可替代地,在另一个实施方式中,如果空气通风口121、空气通风口122保持开启,则可以引导鞘状或缓冲流体163穿过通风口121、通风口122进入到腔室130、腔室131中,假设这在制造的过程中并未进行。设置在喷射腔室130、腔室131中的鞘状或缓冲流体或其它流体163可以与通过通道114、通道115、通道116或通道117输入的鞘状或缓冲流体163相同或者不同。

[0109] 在一个实施方式中,如果鞘状或缓冲流体163用来填满喷射腔室130、喷射腔室131,则它们可以分别通过输入口121、输入口122输入并流经通道123、通道124,以经由通道125a和通道125b进入喷射腔室130,并经由通道126a和通道126b进入喷射腔室131。

[0110] 在一个实施方式中,喷射通道127离开喷射腔室130,以及喷射通道128离开喷射腔室131,并且喷射通道127、喷射通道128均进入质询腔室129(见图2A)。喷射腔室127、喷射通道128可以设置在芯片100的任何层中并以任何角度进入相同平面中的通道164C。

[0111] 在一个实施方式中,为了形成强的、瞬时的喷射流,喷射通道127、喷射通道128可以在它们连接到主通道164C时成锥形。然而,本领域普通技术人员应当知道,喷射通道127、喷射通道128可以具有特定的角度,或者具有不同的结构,只要它们实现本发明所描述的特征即可。

[0112] 在一个实施方式中,喷射通道127、喷射通道128工作,以分别使膜片170、膜片171移位或弯曲,并且将鞘状或缓冲流体163喷射或挤压到通道164C中。然而,当膜片170、膜片171返回到中间(未弯曲)位置时,从喷射腔室130、喷射腔室131发出的喷射通道127、喷射通道128作为分散器工作,以确保维持从喷射腔室130、喷射腔室131到通道164C的净流体体积,并确保易于利用鞘状或缓冲流体163来再填充腔室130、腔室131。

[0113] 在一个实施方式中,输出通道140-142为从质询腔室129内的通道164C到输出口111-113。如上所述,在一个实施方式中,不止一个芯片上的压电致动器组件109、压电致动器组件110或外部堆叠的压电致动器组件209、压电致动器组件210(以任何尺寸或在任何位置)可以用来连接到喷射通道127、喷射通道128中的每一者,以提供额外的动力来将鞘状或缓冲流体163从喷射腔室130、喷射腔室131喷射到通道164C中。在一个实施方式中,从进入通道164C的每一个喷射通道127、128到每一个输出通道140-142的距离应当比成分160之间的距离短,以避免目标成分160与不期望的成分160混合(以下进一步描述)。在一个实施方式中,输出通道140-142的横截面和长度应当维持在预定的体积比(即2:1:2或1:2:1等等),以获得输出通道140-142的所期望的液压阻力。

[0114] 在一个实施方式中,质询装置设置在通道116、通道117进入通道164B中的位置的下游。在一个实施方式中,通道164B成锥形进入质询腔室129中,这加速流体混合物穿过质询腔室129的流动。然而,本领域普通技术人员应当知道,只要本发明根据所期望的要求执行,通道164B不必成锥形,并且可以有任何的规格和尺寸。

[0115] 质询装置用来质询并识别通道164B中的流体混合物中的穿过质询腔室129的成分160。注意,通道164B可以设置在单一的层(即层102)中,或者可以设置在层与层(即层102、层103)之间。在一个实施方式中,质询腔室129包括在至少最上层(即层104或其它层)中切割到微流体芯片100中的开口或窗口149(见图3),并且另一个开口或窗口152在至少最下层

(即层101或其它层)中被切割到芯片110中。

[0116] 在一个实施方式中,开口150穿过层101-104被切割到微流体芯片中。在一个实施方式,顶部窗口149被配置成容纳第一覆盖物133,并且底部窗口152被配置成容纳第二覆盖物132。然而,窗口149、窗口152可以位于任何适合的层中,而不必在最上层/最下层中。覆盖物133、覆盖物132可以根据所期望的传输需求由任何材料制成,例如塑料、玻璃,或者甚至可以是透镜。注意,尽管在图3中示出了窗口149、窗口152和开口150的相对直径,但是这些可以根据制造考虑而改变。

[0117] 在一个实施方式中,上面所提到的第一覆盖物133和第二覆盖物132被配置成封闭质询腔室129。窗口149、窗口152和覆盖物133、覆盖物132(见图3)允许通过开口150来观察在通道164B中的流体混合物120中流经质询腔室129的成分160(见图5A),并且通过适合的光源147作用在该成分160上,光源147被配置成发出具有任何匹配流体混合物120中的可刺激的成分的波长的高强度光束148。尽管示出了激光器147,但是可以使用其它任何合适的光源(例如发光二极管、弧光灯等等)来发出刺激该成分的光束。

[0118] 在一个实施方式中,需要来自合适的激光器147、具有预先选择的波长的高强度激光束148(例如355nm连续波(continuous wave,CW)(或准CW)激光器147)来刺激流体混合物中的成分160(即精子细胞)。在一个实施方式中,激光器147(见图3)发出激光束148,其穿过层104中的窗口149、穿过芯片100的最上部处的覆盖物133、穿过开口150并穿过覆盖物132和芯片100的层101中的窗口152,以照射流经芯片100的质询区域129中的通道164B的成分160。

[0119] 在一个实施方式中,可以通过光纤将光束148传递至成分160,该光纤在开口150处嵌入在微流体芯片100中。

[0120] 高强度光束148与成分160相互作用(见以下详细的阐述),并穿过第一覆盖物133和第二覆盖物132,以从底部窗口152离开,使得由光束148所诱发的发射光151被物镜153接收。物镜153可以关于微流体芯片100设置在任何合适的位置。因为质询腔室129被第一覆盖物133和第二覆盖物132密封,所以高强度光束148不会撞击在微流体芯片100上且不会损坏层101-104。因此,第一覆盖物133和第二覆盖物132帮助防止高强度光束148和由微流体芯片材料(即塑料)所引起的光子噪声损坏微流体芯片100。

[0121] 在一个实施方式中,通过光学传感器154将由物镜153所接收的发射光151转化成电信号,该光学传感器154例如为光电倍增管(photomultiplier tube,PMT)或光电二极管等等。可以通过模数转换器(analog-to-digital converter,ADC)155将电信号数字化并发送到基于数字信号处理器(digital signal processor,DSP)的控制器156。基于DSP的控制器156监控电信号,然后可以以预定的值触发两个致动驱动器(即157a、157b)中的一者,以驱动两个压电致动器组件(109、110或209、210)中相关的一者。在一个实施方式中(如图2A中所示),压电驱动器和压电致动器(158a、158b或219、220)分别是两个压电致动器组件(109、110或209、210)设置在质询腔室129的任一侧上的部分。发送到压电致动器(109、110或219、220)的触发信号通过传感器原始信号来确定,以在检测到所选择的成分时,激活特定的压电致动器组件(109、110、209、210)。

[0122] 在具有粘接的压电致动器组件109、压电致动器组件110的实施方式中,膜片170、膜片171的厚度可以不同,并取决于通过芯片100上的致动器组件109、致动器组件110经由

电线所施加的电压。当将电信号通过电子电路直接发送到致动器组件(即109、110)时,膜片170、膜片171弯曲并改变(增大)腔室130、腔室131中的压力。

[0123] 在质询之后,成分160离开用于质询区域129的开口150时,压电致动器组件(109、110或209、210)中的至少一者用来作用在通道164C中的流体混合物中所期望的成分160上。尽管致动驱动器157b和压电致动器组件110并未示出在图4中,但是致动驱动器157b和压电致动器组件110的操作和配置与致动驱动器157a和压电致动器组件109的操作和配置相同。因此,压电致动器157b动作,以使通道164C中的流动流中的成分160偏转到右输出通道142并偏转到第三输出口113。相同的操作适用于压电致动器组件110,其经由喷射通道128喷射来自喷射腔室131的鞘状或缓冲流体163并使目标成分或所选择的成分160偏转到左输出通道140和第三输出口113。

[0124] 在可替选的实施方式中,压电致动器组件106A(即类似于压电致动器组件109、压电致动器组件110并具有合适尺寸的压电盘,见图2C)或适合的泵送系统(见图9,例如后面所讨论的)用来朝向交叉点161泵送通道164中的样本流体120。样本压电致动器组件106A将设置在样本输入口106处。通过将样本流体混合物120泵送到主通道164中,在其中分离成分160方面可以实现控制措施,使得在成分160进入主通道164时,在成分160之间可以做出更受控的关系。

[0125] 如果没有采用压电致动器组件109、压电致动器组件110,则(目标)成分160从主通道164前进到中心输出通道141,并前进到第二输出口112,并且鞘状或缓冲流体163分别穿过输出通道140、输出通道142前进到输出口110、输出口112。

[0126] 在一个实施方式中,输出通道140-142的尺寸从通道164C到离开质询腔室129而增加,使得用于改进所分离的成分160的输出比通过一个或多个相关通道来增大。

[0127] 芯片操作

[0128] 在一个实施方式中,根据已知方法,微流体芯片100设置在无菌状态中,并且可以准备一种或多种溶液(即鞘状或缓冲流体163),或者,可以通过使微流体芯片100排液或通过使鞘状或缓冲流体153或其它溶液流经微流体芯片100来清洁微流体芯片100的任何流体或物质。一旦微流体芯片100准备好,且喷射腔室130、喷射腔室131填充有鞘状或缓冲流体163(在制造的过程中或在制造之后(如上所述)),则空气通风口121、空气通风口122就被密封。如上所述,在另一个实施方式中,空气通风口121、空气通风口122可以保持开启,以在操作的过程中用于将额外的鞘状或缓冲流体163添加到腔室130、腔室131。

[0129] 在一个实施方式中,如上所述,待分离的成分160例如包括:与没有活力的且非活动的精子分离的有活力的且活动的精子;按照性别和其它性别分类变型方式分离的精子;从细胞群中分离的干细胞;与没有标签的细胞分离的一个或多个以期望的/非期望的特性进行区分的有标签的细胞;具有不同的期望特征的精子细胞;根据规定的特征在核DNA中分离的基因;基于表面标记分离的细胞;基于膜完整性(生存能力)、潜在的或预测的生殖状态(生育力)、冷冻后存活的能力等分离的细胞;与污染物或碎片分离的细胞;与受损的细胞(即癌细胞)(如在骨髓提取物中)分离的健康细胞;血浆混合物中与白细胞和血小板分离的红细胞;以及与任何其它细胞成分分离成对应的部分的任何细胞;损坏的细胞、或污染物或碎片、或期望被分离的任何其它生物物质。成分160可以用联接分子或者嵌有荧光或发荧光的标签分子进行处理或涂覆的细胞或者珠子。成分160可以具有各种各样的物理属性或

化学属性,例如尺寸、形状、材料、纹理等等。

[0130] 在一个实施方式中,可以同时测量成分160的异源群体,其中针对不同数量或类似数量的流型检查每一种成分160(例如多路测量),或者可以基于标签(例如荧光)、图像(由于尺寸、形状、不同的吸收、散射、荧光性、发冷光特征、荧光性或冷光发射轮廓、荧光或冷光的衰退寿命)和/或粒子位置等等检查并区别成分160。

[0131] 在一个实施方式中,如图5A所示,可以使用根据本发明的成分分类系统的两步式聚焦方法,以便定位通道164B中的成分160,以用于质询腔室129中的质询。

[0132] 在一个实施方式中,通过穿过样本输入口106而输入包含成分160(例如精子细胞等等)的流体样本120,并穿过鞘状或缓冲输入口107、鞘状或缓冲输入口108而输入鞘状或缓冲流体163来实现本发明的第一聚焦步骤。在一个实施方式中,成分160用染色剂(例如Hoechst的染色剂)来预染色,以便允许荧光性并用于待检测成像。在一个实施方式中,鞘状或缓冲流体163设置在喷射腔室130、喷射腔室131中,并且输入口121、输入口122被密封。

[0133] 在一个实施方式中,如图5A中所示,样本流体混合物120中的成分160流经主通道164,并具有随机取向和位置(见插图A)。在交叉点161处,当鞘状或缓冲流体163遇到样本混合物120时,在主通道164中流动的样本混合物120被来自通道114、通道115的鞘状或缓冲流体163在第一方向上(即取决于主通道164进入交叉点161的位置,至少水平地、在流动的至少两侧上,假设不是在所有的侧上)压缩。因此,将成分160围绕通道164聚焦,并且成分160可以在通道164A的深度上被压缩成薄带。导入到通道164A中的交叉点161为聚焦区域。因此,在交叉点161处,在样本120被来自通道114、通道115的鞘状或缓冲流体163朝向通道164A的中心压缩时,成分160(即精子细胞)朝向通道164宽度的中心移动。

[0134] 在一个实施方式中,本发明包括第二聚焦步骤,其中在交叉点162处,包含成分160的样本混合物120进一步被鞘状或缓冲流体163在从通道116、通道117进入的第二方向(即从顶部和底部的垂直方向)上压缩。导入到通道164B中的交叉点162为第二聚焦区域。注意,尽管从通道116、通道117到交叉点162的入口示出为矩形,但是本领域普通技术人员将领会的是,任何其它适合的配置(即成锥形的、圆形的)也可以使用。通道116、通道117(其可以设置在微流体芯片100的与通道164A-164B不同的层中)中的鞘状或缓冲流体163在不同的平面处进入到通道164A至通道164B,以在成分160沿着通道164B流动时使成分160对准通道164B在宽度和深度上(即水平和垂直)的中心。

[0135] 因此,在一个实施方式中,利用本发明的第二聚焦步骤,样本混合物120再次被在通道116、通道117处进入的垂直的鞘状或缓冲流体163压缩,并且如图5A中所示,样本120流在通道164B的深度的中心处被聚焦,并且成分160以近似单行的形式沿着通道164B的中心流动。

[0136] 在一个实施方式中,成分160是精子细胞160,并且由于它们的扁平型或平直的泪珠形的头部,精子细胞160在其经历第二聚焦步骤时将使自身重新取向在预定的方向上,即其中它们的平直表面垂直于光束148的方向(见图5A)。因此,精子细胞160在经过两步式聚焦过程时显现出在它们的主体取向上的偏好。具体地,精子细胞160在它们的平直主体垂直于压缩方向的情况下趋向于更稳定。因此,利用鞘状或缓冲流体163的控制,以随机取向开始的精子细胞160现在实现了一致取向。因此,在第二聚焦步骤中,精子细胞160不仅在通道164B的中心处形成单行的形式,而且它们还实现了一致取向,其中它们的平直表面正交于

压缩方向。

[0137] 因此,引入到样本输入口106中的所有成分160(其可以是如上所述的其它类型的细胞或其它的物质等等)经历了两步式聚焦步骤,该两步式聚焦步骤允许成分160以单行的形式、以更一致的取向(取决于成分160的类型)移动穿过通道164B,这允许对成分160更容易的质询。

[0138] 在一个实施方式中,在通道164B中的更下游,利用光源147穿过覆盖物132、覆盖物133在开口150处的质询腔室129中检测成分160。光源147发出光束148,其可以经由光纤发出光束,光束148在开口150处的通道164C的中心处聚焦。在一个实施方式中,成分160(例如精子细胞160)通过聚焦流(即作用在样本流120上的鞘状或缓冲流体163流)来取向,使得成分160的平直表面面向光束148。另外,在所有成分160在光束148下穿过时,所有成分160通过聚焦移动成单行的形式。在成分160在光源147下穿过并且光束148对成分160作用时,成分160发出指示所期望的成分160的荧光。例如,关于精子细胞,X染色体细胞与Y染色体细胞以不同的强度发荧光;或者,携带一个特性的细胞可以与携带不同组的特性的细胞以不同的强度或波长发荧光。另外,可以关于形状、尺寸或任何其它的区别指标观察成分160。

[0139] 在光束诱发的荧光性的实施方式中,然后,发射光束151(在图3中)被物镜153收集,并且随后通过光学传感器154转换成电信号。之后电信号被模数转换器(analog-digital converter,ADC)155数字化并被发送到用于信号处理的电子控制器156。电子控制器可以是具有充足的处理能力的任何电子处理器,例如DSP、微控制器单元(Micro Controller Unit,MCU)、现场可编程门阵列(Field Programmable Gate Array,FPGA)或者甚至是中央处理单元(Central Processing Unit,CPU)。在一个实施方式中,基于DSP的控制器156监控电信号,并且之后可以在检测到所期望的成分160时触发至少一个致动驱动器(即157a或157b),以驱动两个压电致动器组件(109、110或219、220,即相应的压电致动器组件109、压电致动器组件110、压电致动器组件209、压电致动器组件210的一部分)中的一者。在另一个实施方式中,基于FPGA的控制器监控电信号,并且之后在检测到所期望的成分160时与DSP控制器通信或独立动作,以触发至少一个致动驱动器(157a或157b),以驱动两个压电致动器组件(109、110或219、220,即相应的压电致动器组件109、压电致动器组件110、压电致动器组件209、压电致动器组件210的一部分)中的一者。

[0140] 因此,在一个实施方式中,取决于期望哪个输出通道140、输出通道142用于所选择的成分160,通道164C中所选择的或所期望的成分160在质询腔室129中通过来自喷射通道127、喷射通道128中的一者的鞘状或缓冲流体163的喷射流来分离。在一个示例性实施方式中,在目标成分或所选择的成分160到达喷射通道127、喷射通道128与主通道164C的交叉点处的时刻,电信号激活驱动器,以触发外部堆叠的压电致动器219(或者激活驱动器157a以触发致动器109)。这使得外部堆叠的压电致动器组件209(或109)接触膜片170并推动膜片170、压缩喷射腔室130、并经由喷射通道127将来自喷射腔室130的缓冲或鞘状流体163的强喷射流挤压到主通道164C中,这将所选择的或所期望的成分160推入输出通道142中。注意,类似于堆叠的外部压电致动器组件209的性能,压电致动器组件210(或110)的触发会在相对一侧上从喷射通道128将所期望的成分160推入输出通道140中。

[0141] 因此,从喷射通道127、喷射通道128中的一者所喷射的鞘状或缓冲流体163使目标成分或所选择的成分160从它们在通道164C中的普通路径转向所选择的或所期望的相应的

输出通道140、输出通道142中的一者,分离那些目标成分160,并改进在那些输出通道140、输出通道142中的流动,并耗尽继续径直地穿过输出通道141的、伴随有未经选择的成分的样本流体120中的流量,如果有的话。因此,没有触发压电致动器组件109、压电致动器组件110意味着,流体混合物120中的未经选择的成分160继续径直地穿过输出通道141。

[0142] 在一个实施方式中,例如用现有技术中已知的方法,从第一输出口111或第三输出口113收集已分离的成分160,用以存储、用以进一步的分离,或者用以处理(例如低温贮藏)。当然,未被分离到输出口111、输出口113中的成分160还可以从第二输出口112收集。第一输出口111、第二输出口112和第三输出口113的部分为电子表征的,以检测成分的浓度、PH测量、细胞计数、电解质浓度等等。

[0143] 在一个实施方式中,包含成分160的样本120(即生物物质)的质询通过其它的方法来实现。因此,可以光学检查或视觉检查微流体芯片100的部分或来自微流体芯片100的输出。总的来说,用于质询的方法可以包括直接视觉成像(例如利用照相机来视觉成像)并可以利用直接明亮度成像或荧光成像;或者,可以使用更复杂的技术,例如光谱技术、透射光谱技术、光谱成像技术或散射(例如动态光散射或分散性波光谱)技术。

[0144] 在某些情况下,光学质询区域129可以连同添加剂一起来使用,例如与样本混合物120的成分结合或影响样本混合物120的成分的化学品、或者在某些物质或病害存在时官能化结合和/或发荧光的珠子。这些技术可以用来测量细胞浓度、用来检测病害、或者用来测量表征成分160的其它参数。

[0145] 然而,在另一个实施方式中,如果没有使用荧光性,则也可以使用偏振光反向散射方法。使用光谱方法,如上面所描述地质询成分160。识别那些具有阳性结果并发荧光的成分160(即那些与标签反应的成分160)的光谱,用以通过激活压电组件109、压电组件110、压电组件209、压电组件210来分离。

[0146] 在一个实施方式中,可以基于将成分与添加剂或鞘状或缓冲流体163的反应或结合、或者通过使用成分160的自然荧光性或者与成分160关联的物质的荧光性作为识别标记或背景标记或满足所选择的尺寸、规格或表面特征等等来识别成分160并且选择用于分离。

[0147] 在一个实施方式中,根据完成的分析,可以经由计算机182(该计算机182监控电信号并触发压电组件109、压电组件110、压电组件209、压电组件210)和/或操作器来选择丢弃哪些成分160和收集哪些成分。

[0148] 在一个实施方式中,计算机系统182的用户界面包括计算机屏,计算机屏显示由CCD照相机183在微流体芯片100上所捕获的视野中的成分160。

[0149] 在一个实施方式中,计算机182控制例如泵(即图9的泵送机构)的任何外部设备(如果使用的话)将任何样本流体120、鞘状或缓冲流体163泵送到微流体芯片100中,并且还控制任何加热设备,该加热设备设定输入到微流体芯片100中的流体120、流体163的温度。

[0150] 芯片盒和保持器

[0151] 微流体芯片100装载在芯片盒212上,芯片盒212安装在芯片保持器200上。芯片保持器200安装到平移台(未示出),以允许保持器200的精定位。微流体芯片保持器200被配置成将微流体芯片100保持就位,使得光束148可以在开口150处以上面所描述的方式拦截成分160。当微流体芯片100处于关闭位置时,垫圈层105(见图1)在主体211和微流体芯片100之间形成了大体上无泄漏的密封。

[0152] 如图6中所示,在一个实施方式中,微流体芯片保持器200由合适的材料(例如铝合金或其它合适的金属/高分子材料)制成,并包括主体211和至少一个堆叠的外部压电致动器209、210。

[0153] 保持器200的主体211可以是任何合适的形状,但是其配置取决于芯片100的布局。例如,堆叠的外部压电致动器209、外部压电致动器210必须放置在膜片170、膜片171上,以使在压电致动器219、压电致动器220的尖端与微流体芯片100的膜片170、膜片171之间形成接触。保持器200的主体211被配置成容纳并接合外部管道(见图9),外部管道用于将流体/样本传递到微流体芯片100。

[0154] 这些盒子212和保持器200以及用于将芯片100附接到盒子212和保持器200的机构的细节并未详细描述,如本领域普通技术人员应当知道的,这些设备是众所周知的并且可以具有容纳微流体芯片100的任何配置,只要满足本发明的目的即可。

[0155] 如图9中所示,在一个实施方式中,泵送机构包括具有加压气体235的系统,该系统提供用于从储液器233(即样本管)将样本流体混合物120泵送到芯片100的样本输入口106的压力。

[0156] 在其中具有鞘状或缓冲流体163的可收缩容器237设置在加压容器236中,并且加压气体235将流体163推动到具有多个不同输出出口的歧管238,使得经由管道231a、管道231b将流体163分别传递到芯片100的鞘状或缓冲输入口107、鞘状或缓冲输入口108。

[0157] 压力调节器234调节储液器233内的气体235的压力,以及压力调节器239调节容器236内的气体235的压力。质量流调节器232a、质量流调节器232b分别控制经由管道231a、管道231b分别泵送到鞘状或缓冲输入口107、鞘状或缓冲输入口108中的流体163。因此,管道230、管道231a、管道231b用于将流体120初始装载到芯片100中,并且可以遍及芯片100使用管道230、管道231a、管道231b,以将样本流体120装载到样本输入口106或鞘状或缓冲输入口107、鞘状或缓冲输入口108中。另外,例如,在一个实施方式中,管道(未示出)可以将流体163从歧管238提供到空气通风口121、空气通风口122中,以填充腔室130、腔室131。

[0158] 根据图示的实施方式,任何的操作、步骤、控制选项等等可以通过存储在计算机可读介质上的指令来实现,计算机可读介质例如计算机存储器、数据库等等。在执行存储在计算机可读介质上的指令时,指令可以使计算机设备执行本文所描述的任意的操作、步骤、控制选项等等。

[0159] 本说明书中所描述的操作可以被实现为由数据处理装置或处理电路对存储在一个或多个计算机可读存储设备上的或从其它来源所接收的数据执行的操作。计算机程序(也称为程序、软件、软件应用、脚本或代码)可以以任何形式的编程语言(包括编译语言或解释语言、声明语言或过程语言)来写入,并且该计算机程序可以以任何形式(包括作为独立程序或作为模块、组件、子程序、对象或其它适合于用在计算机环境中单元)部署。计算机程序可以但不必对应于文件系统中的文件。程序可以存储在文件的保存其它的程序或数据的一部分(例如存储在标记语言文档中的一个或多个脚本)中、存储在专用于讨论中的程序的单一文件中或存储在多个协调文件(例如存储一个或多个模块、子程序或部分代码的文件)中。可以部署计算机程序以在一个计算机上执行或在位于一个场所或在多个场所上分布并通过通信网络相互连接的多个计算机上执行。适合于执行计算机程序模块的处理电路包括:例如通用和专用微处理器和任何种类的数字计算机的任何一个或多个处理器。

[0160] 应当注意的是,根据其它图示的实施方式,各种元件的取向可以改变,并且这种变型旨在由本发明所包含。

[0161] 如在各种图示实施方式中所示,微流体芯片的构造和布置仅仅是说明性的。尽管在本发明中仅仅详细描述了一部分实施方式,但是许多修改(例如各种元件的尺寸、规格、结构、形状和比例、参数值、安装布置、材料的使用、颜色、取向等等的改变)是可行的,而在实质上不脱离本文所描述的主题的新颖性教导和优点。一些示出为整体形成的元件可以由多个部件或元件构造,元件的位置可以翻转或者其它改变,分立元件的属性或数目或位置可以改变或变化。任何处理、逻辑算计或方法步骤的次序或顺序可以改变或根据替选的实施方式重新排序。在各种图示的实施方式的设计、操作条件和布置方面的其它的替换、修改、改变和删减也可以进行,而不脱离本发明的范围。

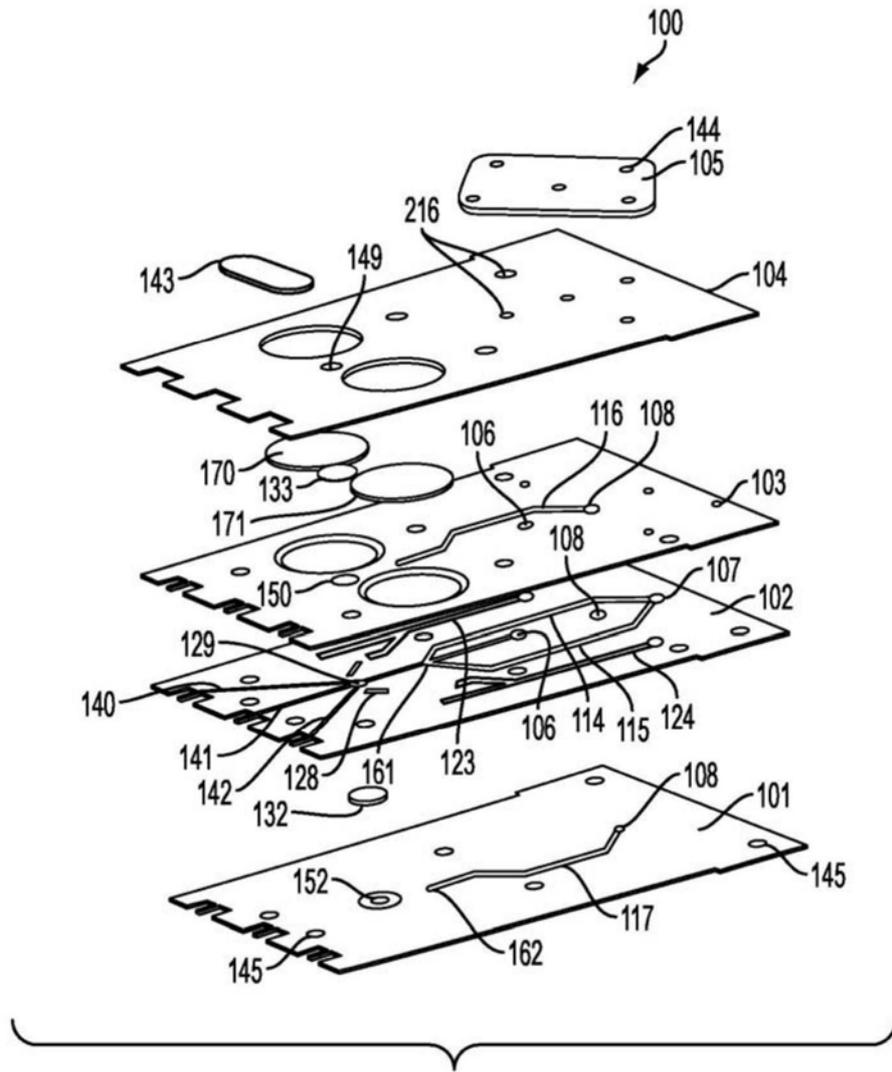


图 1

图1

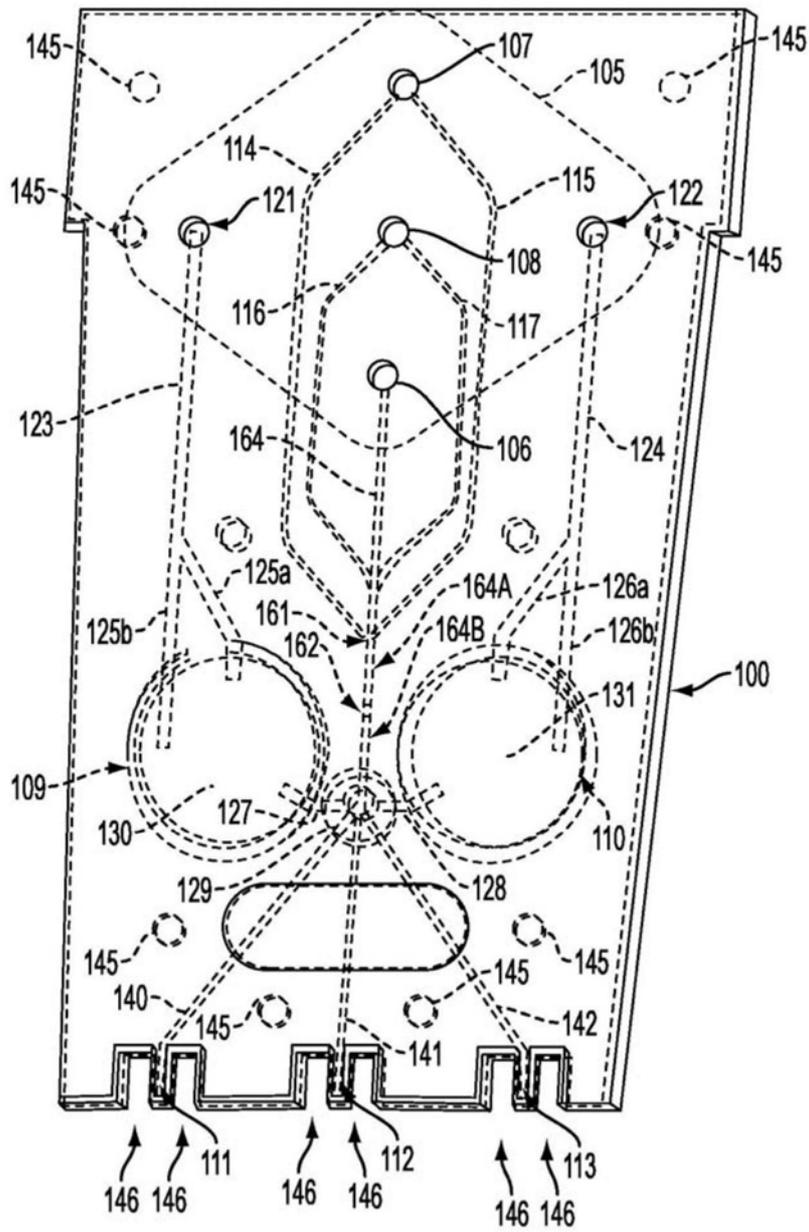


图2A

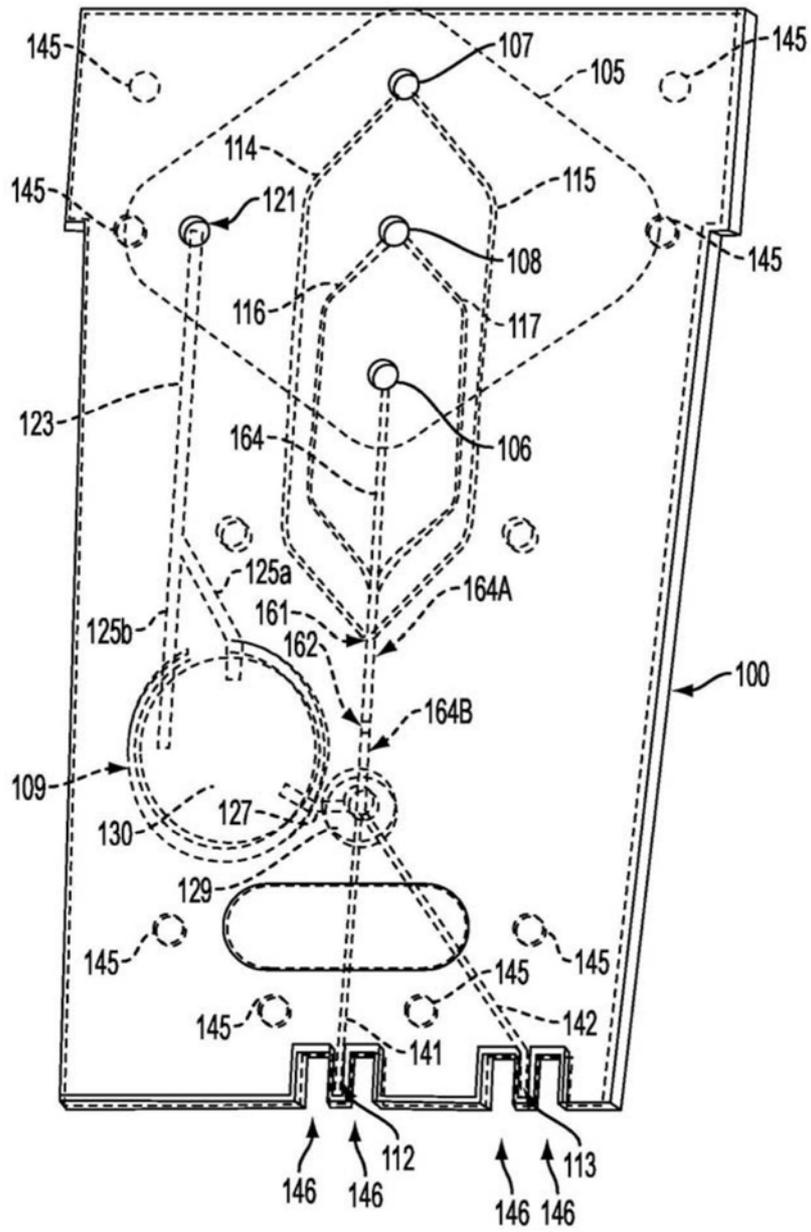


图2B

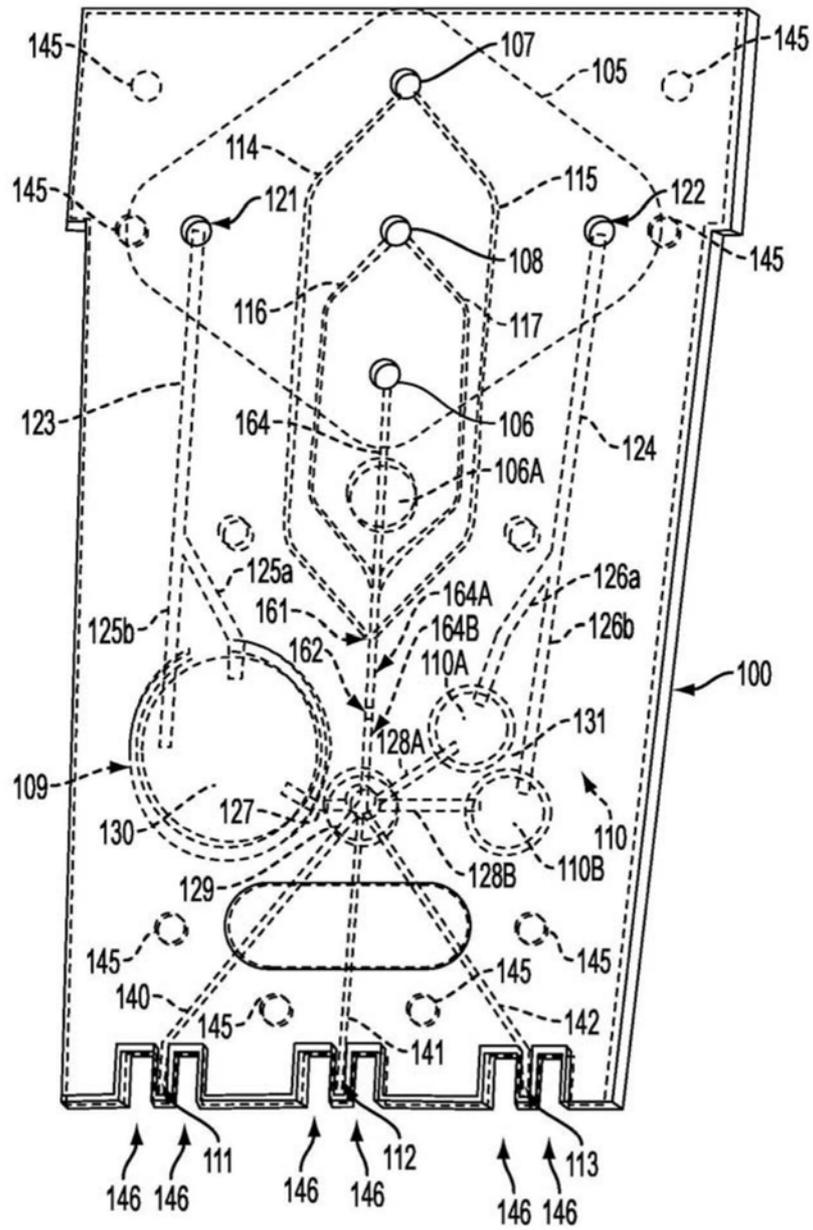


图2C

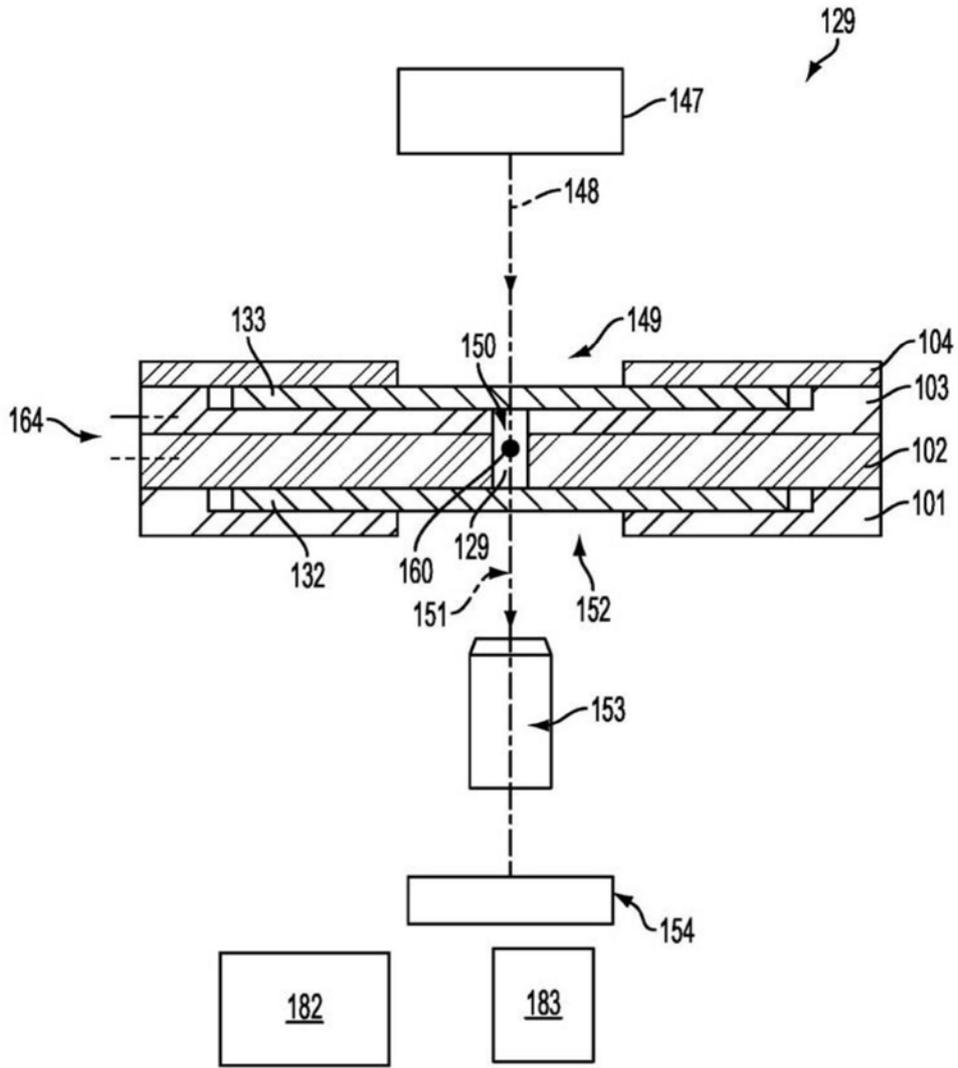


图3

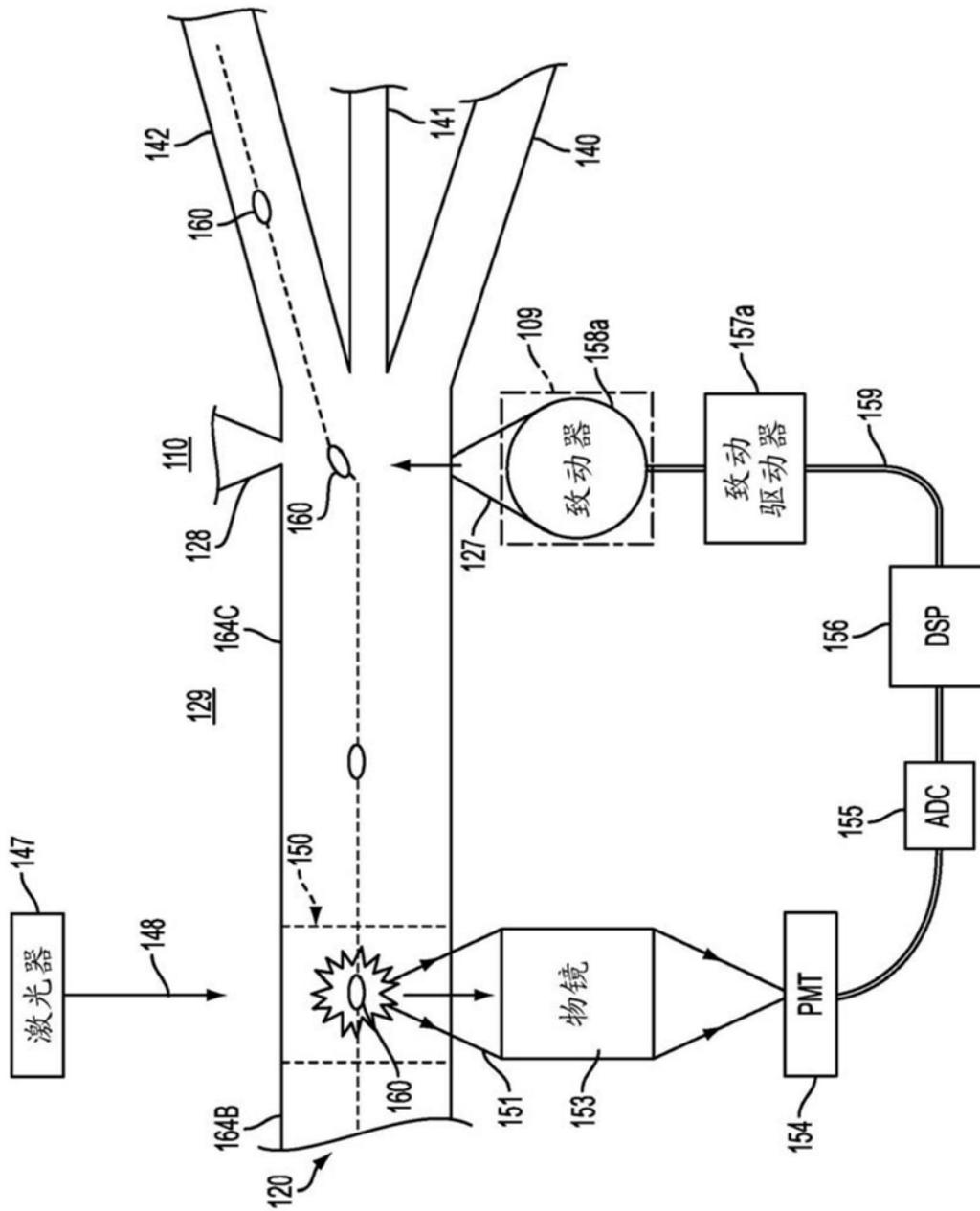


图4

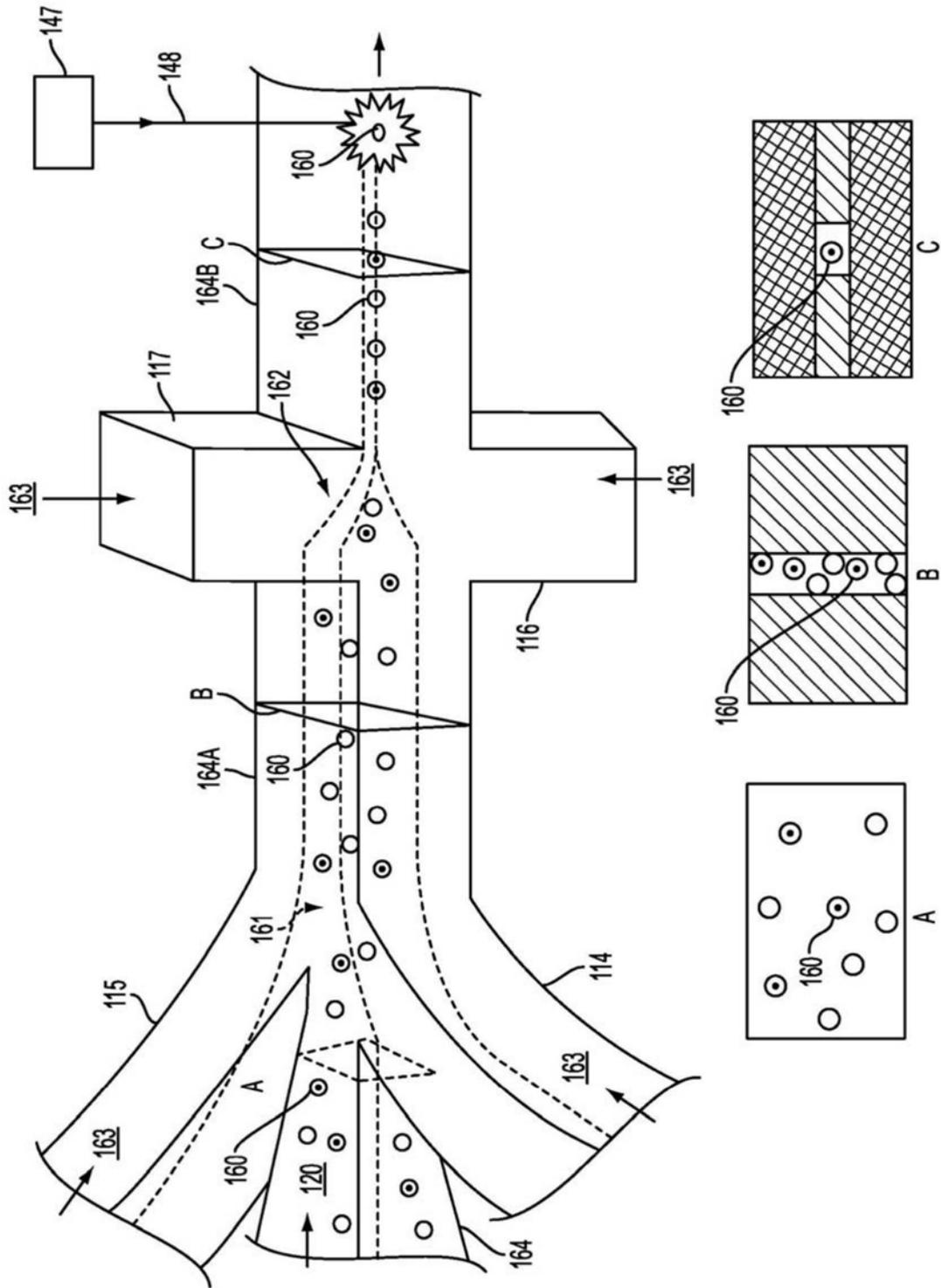


图5A

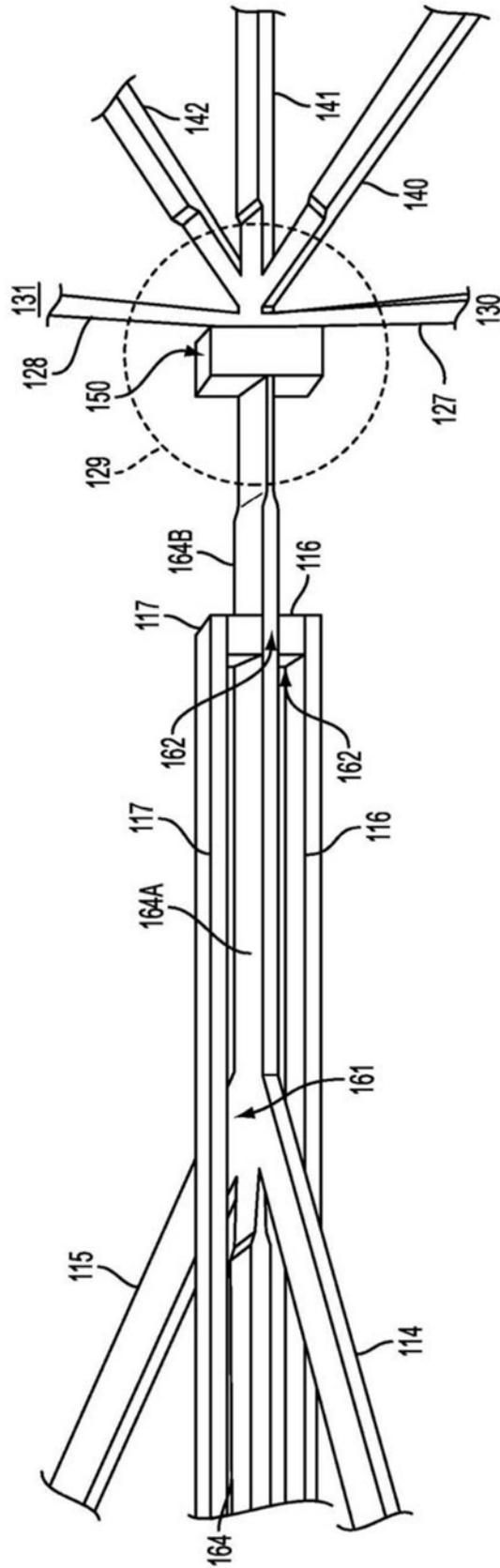


图5B

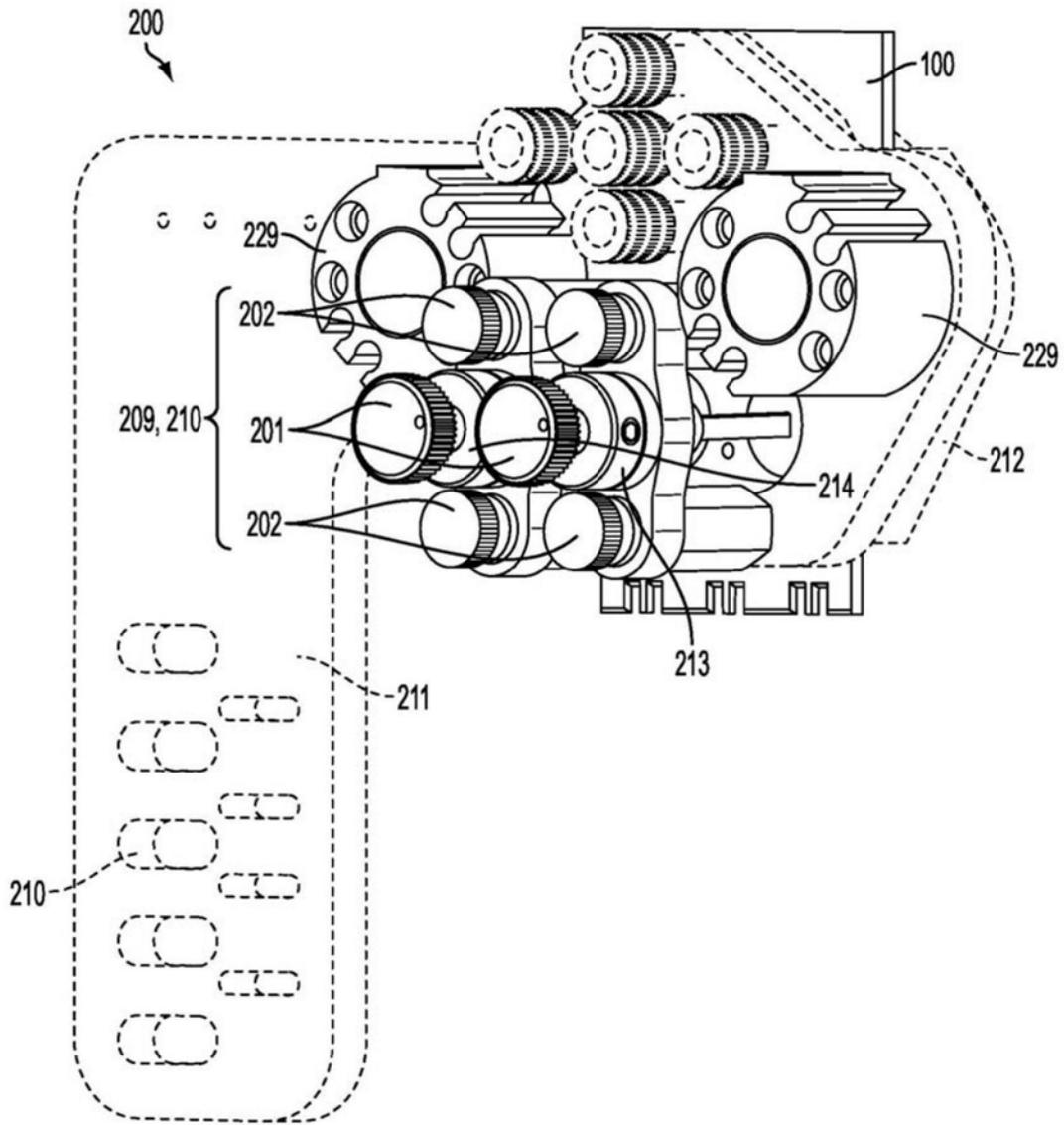


图6

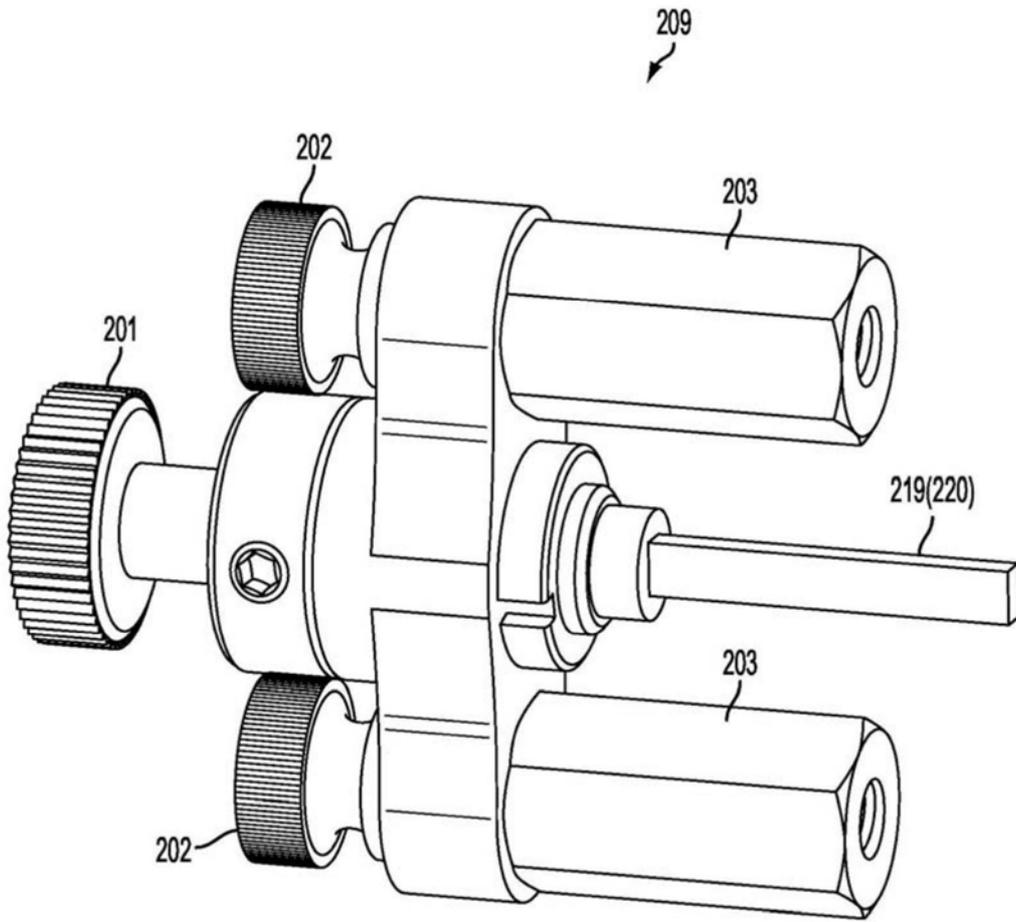


图7

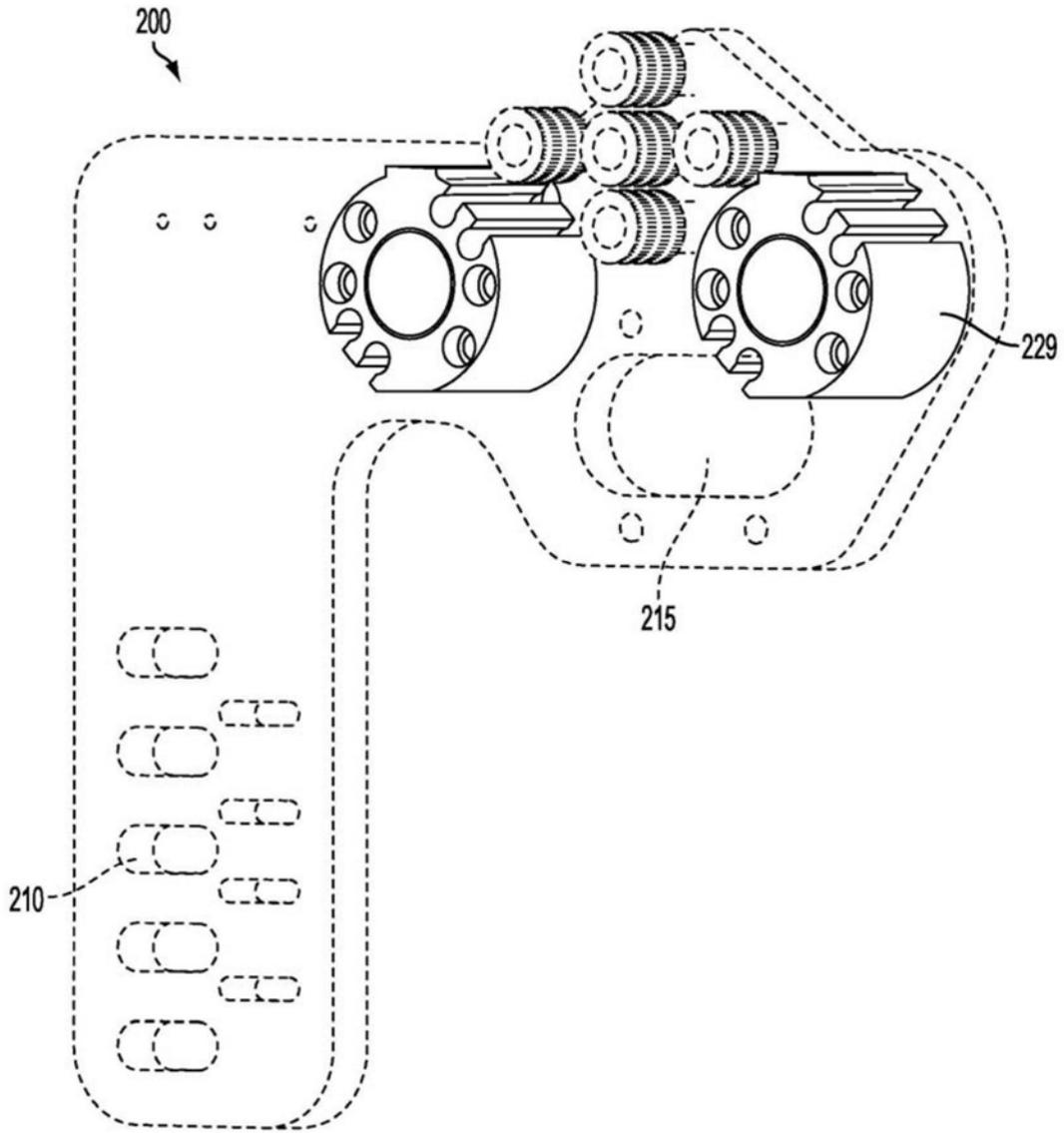


图8

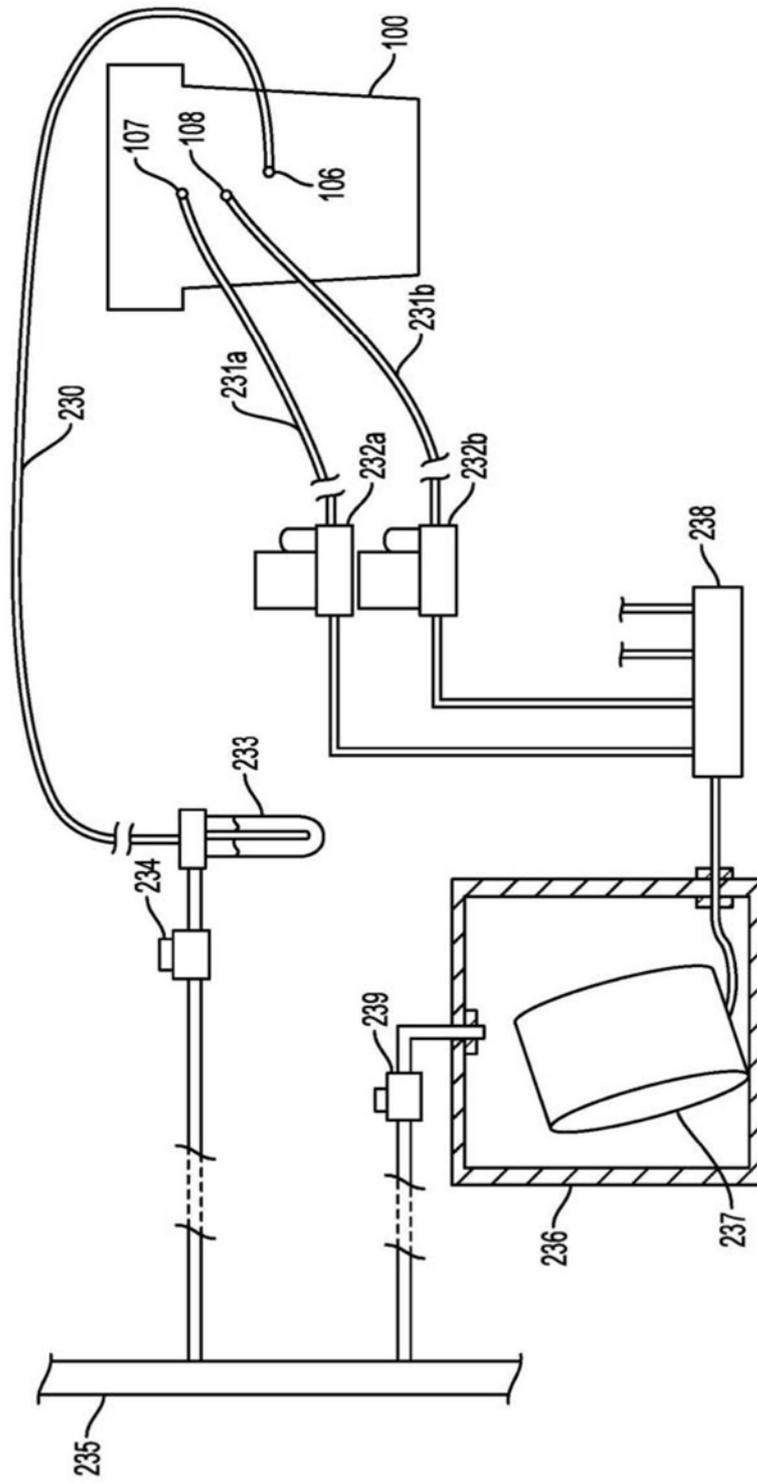


图9