



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102471797 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 23

(21) 申请号 201080033277. 4

代理人 柳春雷

(22) 申请日 2010. 07. 20

(51) Int. Cl.

C12Q 1/02(2006. 01)

(30) 优先权数据

G01N 33/483(2006. 01)

61/227, 397 2009. 07. 21 US

C12M 1/34(2006. 01)

61/283, 542 2009. 12. 04 US

12/660, 570 2010. 03. 01 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 01. 20

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/042629 2010. 07. 20

(87) PCT申请的公布数据

W02011/011430 EN 2011. 01. 27

(71) 申请人 索尼公司

地址 日本东京都

申请人 索尼美国公司

(72) 发明人 筱田昌孝 加里·杜拉克

(74) 专利代理机构 北京东方亿思知识产权代理

有限责任公司 11258

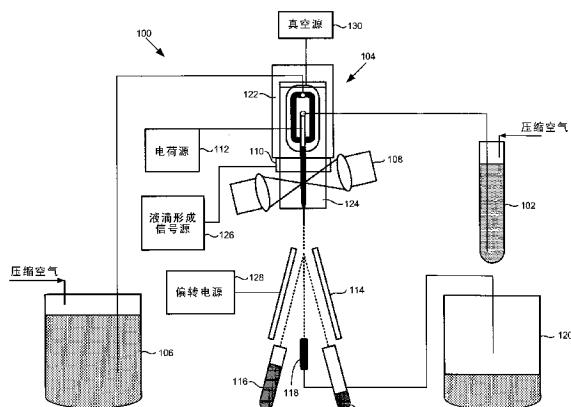
权利要求书 2 页 说明书 7 页 附图 8 页

(54) 发明名称

用于执行细胞术的方法和装置

(57) 摘要

本发明的实施例一般地包括用于执行细胞术的方法和装置。具体地，本发明的实施例包括用于向包括细胞术芯片和保持器的细胞术系统提供样品液的装置。细胞术芯片用于将样品液从样品液端口引导至输出通道。保持器构造成将细胞术芯片保持在保持器内。保持器包括细胞术芯片与样品液源、鞘液源或电荷源当中的至少一个之间的接口。本发明的实施例包括使用装置来向细胞术系统提供样品液的方法。



1. 一种用于向细胞术系统提供样品液的装置,其包括:  
细胞术芯片,其用于将样品液从样品液端口引导至输出通道;和  
保持器,其构造成将所述细胞术芯片保持在保持器内,所述保持器包括所述细胞术芯片与样品液源、鞘液源或电荷源当中的至少一个之间的接口。
2. 根据权利要求 1 所述的装置,其中,所述保持器还包括用于保存所述样品液的样品存储器。
3. 根据权利要求 2 所述的装置,其中,所述样品存储器还包括至少一个试剂。
4. 根据权利要求 2 所述的装置,其中,所述样品存储器包括用以阻止细胞粘附到所述样品存储器的壁的材料。
5. 根据权利要求 1 所述的装置,其中,所述保持器包括到所述样品存储器的单向阀。
6. 根据权利要求 1 所述的装置,其中,所述保持器还包括温度控制器。
7. 根据权利要求 1 所述的装置,其中,所述细胞术芯片包括微流体通道。
8. 根据权利要求 1 所述的装置,其中,所述细胞术芯片是注射成型的。
9. 根据权利要求 1 所述的装置,还包括用于使所述细胞术芯片与所述保持器对准的对准装置。
10. 根据权利要求 1 所述的装置,其中,所述接口还包括围绕至少一个端口的至少一个密封件。
11. 根据权利要求 10 所述的装置,其中,所述至少一个密封件包括环形通道和环形垫圈。
12. 根据权利要求 1 所述的装置,还包括用于识别所述装置的工具。
13. 根据权利要求 1 所述的装置,其中,所述保持器包括换能器,所述换能器定位成邻近所述细胞术芯片的表面。
14. 根据权利要求 1 所述的装置,其中,所述细胞术芯片中的通道的从所述样品液端口延伸到所述输出通道的一部分包括管。
15. 一种向细胞术系统提供样品液的方法,其包括:  
将样品提供至样品存储器,所述样品存储器被限定在保持器内,所述保持器保持细胞术芯片;  
将样品液从所述保持器的所述样品存储器提供至所述细胞术芯片的样品液端口;  
将鞘液经过所述保持器中的端口提供至所述细胞术芯片中的鞘液端口;和  
引导所述样品液和所述鞘液经过所述细胞术芯片到达出口通道。
16. 根据权利要求 15 所述的方法,还包括:使所述细胞术芯片振动以产生包含所述样品液的液滴。
17. 根据权利要求 15 所述的方法,还包括:通过电极将电荷施加到所述鞘液,所述电极将电荷从所述保持器耦合到所述细胞术芯片中的鞘液通道。
18. 根据权利要求 15 所述的方法,还包括:通过真空端口清洗所述细胞术芯片,所述真空端口延伸通过所述保持器到达所述细胞术芯片的真空通道。
19. 根据权利要求 15 所述的方法,还包括:从鞘液存储器提供所述鞘液,所述鞘液存储器限定在所述保持器内。
20. 根据权利要求 19 所述的方法,还包括:将压缩气体应用到所述样品存储器或所述

鞘液存储器当中的至少一个。

21. 根据权利要求 16 所述的方法,其中,通道的将所述样品液端口耦接到所述出口通道的部分包括管。

22. 一种细胞术系统,所述系统包括:

微粒体组件,其包括:

细胞术芯片,其用于将样品液从样品液端口引导至输出通道;

保持器,其构造成将细胞术单元固定在所述保持器内;

换能器,其耦接到所述微流体组件,以用于在所述输出通道处产生样品液液滴;和

样品分选组件,其用于接收所述液滴并分选所述液滴。

23. 根据权利要求 22 所述的细胞术系统,其中,所述保持器包括用于保存所述样品液的样品存储器。

24. 根据权利要求 23 所述的细胞术系统,其中,所述样品存储器包括至少一个磁性球,所述至少一个磁性球用于对样品液的成分进行磁化,细胞分选组件根据磁化的成分来分选所述液滴。

25. 根据权利要求 24 所述的细胞术系统,其中,所述样品液包括干细胞。

26. 根据权利要求 22 所述的细胞术系统,其中,所述细胞分选组件还包括静电板,所述静电板用于根据电荷来分选所述液滴。

27. 一种促进干细胞分选的装置,其中,保持器构造成固定细胞术芯片,所述保持器包括:

样品存储器,其用于保存样品干细胞;

至少一个磁性球,其位于所述样品存储器中,所述至少一个磁性球用于与干细胞相互作用以对所述样品存储器内的干细胞进行磁化;和

样品端口,其用于将磁化的样品干细胞从所述样品存储器耦接到所述细胞术芯片。

28. 根据权利要求 27 所述的装置,还包括具有从所述样品端口延伸到出口通道的通道的细胞术芯片,其中,所述通道的至少一部分包括管。

29. 根据权利要求 28 所述的装置,还包括换能器,其耦合到所述细胞术芯片,所述换能器用于在所述出口通道内形成包含样品干细胞的液滴。

## 用于执行细胞术的方法和装置

### 技术领域

[0001] 本发明的实施例一般地涉及流式细胞术,更具体地,涉及使用包括保持器和细胞术单元的微流体组件执行细胞术的方法和装置。

### 背景技术

[0002] 基于流式细胞术的细胞分选广泛地用于各种生命科学研究(例如,遗传学、免疫学、分子生物学、环境科学等)中。基于流式细胞术的细胞分选促进对细胞的测量、分类和/或分选。可以在数千细胞每秒的速率下执行上述分选。基于流体的细胞分选可以用于从异质细胞样品中提取出高纯度细胞亚群。

[0003] 流式细胞术系统包括微流体芯片,该微流体芯片用于分析样品液中的细胞、以及产生样品液滴以促进细胞分选。微流体芯片控制样品液经过微流体通道的流动,样品液内的分子可以在所述微流体通道内受到光学分析。压电换能器连接到微流体通道的蒸馏端以产生液滴。微流体通道还包括电极,该电极耦接到样品液以促进使液体内的细胞带电。然后,带电的液滴在静电分选组件内被静电分选。

[0004] 通常,为促进细胞分析,流过微流体通道的样品液内的细胞暴露于聚焦的高强度束(例如,激光束等)。在细胞经过聚焦的高强度束时,每个细胞受到照射并因此发射出荧光。计算机用于监测和分析每个细胞的发射强度,并根据分析产生结果。然后,数据用于分类每个细胞以进行分选。上述基于流式细胞术的细胞分选在广泛应用中的分析,例如,分离罕见的免疫系统细胞群以用于AIDS研究、产生非典型细胞以用于癌症研究、分离特定染色体以用于遗传研究、分离各种微生物物种以用于环境研究等。例如,成体干细胞可以从骨髓中分离出,并且可以再注入回患者。

[0005] 目前,液滴细胞分选器广泛用于在光学分析之后对细胞进行分选。液滴细胞分选器使用微液滴作为容器以将选择的细胞分选到收集容器。通过将超声能量耦合到微流体通道内的液体样品流来形成微液滴。然后,包括选择的细胞的液滴被静电引导至收集容器。上述分选处理能够在相对短的时间段内分选大量的细胞。

[0006] 在通常的细胞术系统中,样品收集在一个位置并被传送到细胞术系统的位置。然后,样品被传送到与细胞术芯片耦合的样品储存器。细胞术芯片是细胞术系统的信息补体(info complement)。在每次使用之后,花费大量精力对细胞术芯片进行清洗和消毒,以使得对新样品的处理不会收到之前样品的污染。

[0007] 因此,本领域中需要使用提供低样品污染可能性的微流体组件来执行细胞术的方法和装置。

### 发明内容

[0008] 本发明的实施例一般地包括用于执行细胞术的方法和装置。具体地,本发明的实施例包括用于向包括细胞术芯片和保持器的细胞术系统提供样品液的装置。细胞术芯片用于将样品液从样品液端口引导至输出通道。保持器构造成将细胞术芯片保持在保持器内。

保持器包括细胞术芯片与样品液源、鞘液源或电荷源当中的至少一个之间的接口。

[0009] 另一实施例包括使用装置来向细胞术系统提供样品液的方法。方法包括：将样品液提供至样品存储器中，样品存储器被限定在保持器内，并且保持器保持细胞术芯片；将样品液从保持器的样品存储器提供至细胞术芯片的样品液端口；将鞘液经过保持器的端口提供至细胞术芯片中的鞘液端口；和引导样品液和鞘液经过细胞术芯片到达出口通道。

## 附图说明

[0010] 以可以详细理解本发明的上述特征的方式，通过参考实施例可以对上面简要总结的本发明进行更具体描述，某些实施例在附图中示出。但是，应当注意，附图仅示出本发明的典型实施例，因而不应认为附图限制本发明的范围，因为本发明可以允许有其他等效实施例。

- [0011] 图 1 是根据本发明的一个或多个实施例的细胞术系统的简化示意框图；
- [0012] 图 2 是根据本发明的一个或多个实施例的微流体组件的俯视图的框图；
- [0013] 图 3 示出根据本发明的一个或多个实施例的微流体组件的侧视图；
- [0014] 图 4 示出根据本发明的一个或多个实施例的细胞术芯片的水平截面图；
- [0015] 图 5 示出根据本发明的一个或多个实施例的细胞术芯片的垂直截面图；
- [0016] 图 6 示出根据本发明的一个或多个实施例的微流体组件的详细截面图；
- [0017] 图 7 示出根据本发明的一个或多个实施例的保持器的截面图；
- [0018] 图 8 示出包括用于细胞术芯片的保持器的微流体组件的可替换实施例的透视图；
- [0019] 图 9 示出包括用于细胞术芯片的保持器的微流体组件的可替换实施例的截面图；
- [0020] 图 10 示出根据本发明的一个或多个实施例的细胞术芯片的可替换实施例的水平截面图；和
- [0021] 图 11 示出根据本发明的一个或多个实施例的图 10 中的细胞术芯片的可替换实施例的垂直截面图。

## 具体实施方式

[0022] 图 1 是根据本发明的一个或多个实施例的用于执行细胞术的系统 100 的简化示意框图。系统 100 包括样品容器 102、微流体组件 104、鞘液容器 106、光学模块 108、压电换能器 110 和电荷源 112，其中上述组件各自耦接到微流体组件 104。系统 100 还包括一个或多个偏转板 114、目标样品容器 116 和废物容器 118，废物容器 118 耦接到废物收集容器 120。

[0023] 在一个实施例中，样品容器 102 向微流体组件 104 提供包含待分析和 / 或分选的细胞的样品液。根据各种实施例，微流体组件 104 包括保持器 122 和细胞术芯片 124。保持器 122 提供细胞术芯片 124 与样品容器、电荷源和鞘液容器之间的接口。细胞术芯片 124 构造成提供样品液的三维 (3D) 层流。在一个或多个实施例中，细胞术芯片 124 是注射成型的。在另一实施例中，细胞术芯片 124 包括工业塑料（例如，环烯烃聚合物 (COP) 材料）或其他塑料。结果，细胞术芯片 124 是透明的，以使得光学模块 108 可以分析样品液，如下面进一步描述的。在一个实施例中，微流体组件 104 是一次性的。

[0024] 根据一个或多个实施例，鞘液容器 106 包括鞘液，该鞘液促进产生经过细胞术芯片 124 的样品稳定流。鞘液使得样品液中的细胞被引入到单行中，如下面进一步描述的。鞘

液连同分选的细胞一起被系统 100 所收集，并因此形成用于执行细胞术的分选后环境的一部分。因此，期望鞘液在接触细胞时向细胞提供保护效果。在一个实施例中，鞘液包括缓冲溶液。例如，鞘液包括在 pH 约为 7.0 的水中的 0.96% 的杜氏磷酸盐缓冲盐水 (Dulbecco's phosphate buffered saline) (重量 / 体积 (w/v))、0.1% 的 BSA (w/v)。

[0025] 根据各种实施例，微流体组件 104 包括真空端口，该真空端口耦接到真空源 130。当在细胞术芯片 124 的通道中产生阻塞时，将真空提供至微流体组件 104 以促进从组件 104 提取液体。

[0026] 根据各种实施例，光学模块 108 包括一个或多个光学透镜，所述一个或多个光学透镜用于将电磁辐射束聚焦在邻近微流体组件 104 的输出的区域中的液流上。因此，上述实施例形成所谓的流式细胞系统。在一个实施例中，光学模块 108 构造成将电磁辐射（例如，激光）束聚焦在液流上作为束斑，以使得待分析的细胞经过该斑。束可以是在光谱的可见部分或紫外部分中的激光，例如具有约 300–1000nm 的波长，尽管可以使用其他波长。激光的波长可以选择为使得激光能够激发用于分析细胞的具体荧光物。

[0027] 在一个或多个实施例中，压电换能器 110 耦接到信号源 126，以使得可以在引起液流分成液滴的频率下将能量传送到液流。在一个实施例中，压电换能器 110 构造成在十千赫兹 (10KHz) 的频率下工作。在一个实施例中，压电换能器 110 耦接到微流体组件 104，以产生包括下面进一步描述的单独样品细胞的液滴。

[0028] 根据一个或多个实施例，电荷源 112 构造成向鞘液提供静电荷。电荷源 112（例如，20 伏特的电源电路）构造成在形成液滴之前使液流带电或不带电。在液滴离开液流的时刻，液滴携带与液流相同的电荷。然后，带电的或不带电的液滴穿过一个或多个偏转板 114 之间，并被电荷分选到目标样品容器 116 和 / 或废物容器 118 中。虽然图示的系统 100 使用静电分选处理产生两组或两群液滴，但是通过在液滴上设置不同电荷级 (charge level) 和 / 或极性，可以将颗粒分成从 1 到 N 的任意数量的群体。电荷的量和 / 或电荷的极性控制在液滴经过偏转板 114 时所引起的偏转的量。可以设置不同的样品容器以捕获具有各种电荷级和 / 或极性

[0029] 根据各种实施例，一个或多个偏转板 114 是带静电的，并且构造成将液滴根据电荷和 / 或极性分选到目标样品容器 116 和废物容器 118 中。期望用消光的低发射性涂层（例如，环氧树脂或涂料）来涂覆偏转板 114，以限制由偏转板 114 反射或发射的光。在一个或多个实施例中，可以通过适当的电源 128 使偏转板 114 带电。通常期望两个完全充电的偏转板 114 之间的电位在 2000–4000 瓦特的范围内。但是，偏转板 114 之间的电位可以在约 1000 和 6000 瓦特之间的任意值。

[0030] 目标样品容器 116 根据电荷和 / 或极性来收集分选的细胞。类似的，废物容器 118 从液流中收集废物细胞并传送到废物收集容器 120。

[0031] 图 2 是根据本发明的一个实施例的微流体组件 200 的俯视图的框图。微流体组件 200 包括细胞术芯片 202 和芯片保持器 204，其中芯片保持器 204 保持细胞术芯片 202。芯片保持器 204 和细胞术芯片 202 能够在组装形成微流体组件 200 之前和 / 或在组装形成微流体组件 200 之后被消毒。

[0032] 在一个实施例中，细胞术芯片 202 是构造分选细胞的微流体芯片。细胞术芯片 202 以液滴形式从芯片输出 220 产生样品液的三维 (3D) 层流。为促进液滴形成，细胞术芯

片 202 耦接到换能器 218，换能器 218 构造成在芯片输出 220 处产生液滴。

[0033] 芯片保持器 204 构造成保持细胞术芯片 202。在一个实施例中，芯片保持器 204 通过压力配合来保持细胞术芯片 202。就此而言，可以使用多个螺钉 206 来提供压力。螺钉 206 被紧固以将细胞术芯片 202 固定在保持器 204 内。在另一实施例中，可以使用热键合、粘结剂、环氧树脂或其他键合剂将芯片保持器 204 结合到芯片 202。芯片保持器 204 包括入口 208、单向阀 210、鞘液端口 212、电极端口 214 和真空端口 216。如下所述，端口 212、214 和 216 耦接到细胞术芯片 202 上的相应端口。

[0034] 根据一个或多个实施例，入口 208 构造成向位于保持器 204 内的样品存储器（本图中未示出）提供样品。样品包括待分选的细胞或其他材料。入口 208 通过单向阀 210 耦接到样品存储器。单向阀 210 构造成使得压缩气体（例如，空气、惰性气体等）在一个方向上流动、将压力施加在样品上以使得样品经过样品端口（未示出）流入到细胞术芯片 202 中。使用单向阀 210 确保了样品不会在处理过程中被污染、并且样品不会溢出到环境中。就此而言，样品可以被收集在与环境隔绝的芯片保持器 204 中，并被传送到实验室以进行进一步的分析和 / 或分选。因此，微流体组件 200 可以构造成在图 1 的系统 100 中工作。在本发明的一个实施例中，微流体组件 200 是系统 100 的一次性部件。就此而言，样品在现场收集并注射到保持器 204 的存储器中，并被传送到对样品进行分析的系统 100，然后丢弃该微流体组件 200。

[0035] 在将微流体组件 200 插入在系统 100 中之后，鞘液端口耦接到鞘液源（例如，图 1 的鞘液容器 106），电极端口 214 耦接到电荷源（例如，图 1 的电荷源 112），真空端口 216 耦接到真空源（例如，图 1 的真空源 130）。在一个实施例中，换能器 218 可以是系统 100 的组件，以使得在将微流体组件 200 插入系统 100 中之后换能器紧靠细胞术芯片 202。在另一实施例中，换能器 218 可以是微流体组件 200 的组件。在任一实施例中，换能器 218 构造成在芯片输出 220 处产生样品液的液滴和 / 或鞘液的液滴。在一个实施例中，换能器 218 是构造成振动产生液滴的压电声换能器。一旦细胞被分选，在拆除之前使用真空端口 216 来清洁细胞术芯片 202 和芯片保持器 204。如果产生通道阻塞，也使用真空端口 216 来反转样品流动方向。

[0036] 芯片保持器 204 可以包括用于跟踪微流体组件 200 的装置 222。一个这样的装置是射频识别标签 (RFID)，该射频识别标签被固定到微流体组件 200，并且可以被远程扫描仪识别并跟踪组件 200。可以被远程扫描的另一个这样的装置是条形码。需要接触来提取识别组件的信息的跟踪装置是包括序列号和 / 或处理 / 样品历史信息的固态存储器。

[0037] 图 3 示出根据本发明的各种实施例的微流体组件 200 的侧视图。微流体组件 200 包括细胞术芯片 202、芯片保持器 204 和可选的温度控制器 302。

[0038] 在图示的实施例中，芯片保持器 204 包括可选的温度控制器 302。温度控制器 302 物理耦接到芯片保持器 204 的底侧。在其他实施例中，温度控制器 302 可以耦接到保持器 204 的其他部分。温度控制器 302（例如，帕尔贴温度控制器）构造成将样品维持在特定温度。在本发明的一个实施例中，样品的温度被维持在使得样品内的细胞保持存活的水平。

[0039] 图 4 示出根据本发明的一个或多个实施例、沿着图 3 的线 4-4 所取的细胞术芯片 202 的俯视截面图。在一个实施例中，通过对工业塑料材料（例如，环烯烃聚合物 (COP) 材料）进行注射成型来形成细胞术芯片 202。环烯烃聚合物 (COP) 材料是透明的，以促进在样

品流过芯片 202 时对样品的光学分析。

[0040] 根据本发明的一个实施例，细胞术芯片 202 包括两半部分。使用例如热键合将这两半部分耦接在一起。根据用于制造芯片 202 的材料，耦接两半部分的其他方法对于本领域技术人员来说是显而易见的。

[0041] 如上所述，细胞术芯片 202 包括鞘液端口 212、电极端口 214 和真空端口 216。细胞术芯片 202 还包括样品端口 402、样品通道 404、鞘液通道 406 和真空通道 412。此外，细胞术芯片 202 包括光学检测区域 408 和输出端口 410。

[0042] 根据各种实施例，样品端口 402 构造成接收样品液，该样品液例如包括要使用细胞术芯片 202 进行分选的细胞。样品端口 402 耦接到样品通道 404。样品液经过样品通道 404 朝向输出端口 410 流动，样品液在输出端口 410 处形成液滴。样品通道 404 具有矩形横截面以促进样品液的层流。样品通道的尺寸例如是 100 微米乘 100 微米。

[0043] 类似的，鞘液端口 212 耦接到鞘液通道 406。鞘液流过鞘液通道 406 并从两侧围绕样品液，例如，鞘液通道 406 具有从样品通道 404 的两侧耦接到样品通道 404 的椭圆平面形状，以促进鞘液与样品液的平衡耦接。鞘液不与样品液混合，而是向样品液提供保护层并促进液体的层流。

[0044] 样品液和鞘液流过输出通道 414，输出通道 414 穿过光学检测区域 408。光学模块（例如，图 1 的光学模块 108）用于将高强度束聚焦在样品液和围绕样品液的鞘液上。样品液内的每个细胞被照射并反射出由光电探测器所捕捉的光，所述光电探测器用于分析细胞。光学检测区域 408 中的输出通道 414 包括矩形通道。在一个或多个实施例中，光学检测区域 408 中的通道 414 具有 200 微米乘 125 微米的尺寸。在一个实施例中，输出通道 414 具有例如 7mm 的长度，并具有长度约 5mm 的光学分析区域。

[0045] 根据一个或多个实施例，如之前所述，使用声换能器在输出端口 410 处产生液滴。在一个实施例中，输出端口 410 是具有例如 100 微米直径的孔。在细胞术芯片的一个实施例中，芯片具有 75mm 乘 25mm 的尺寸的矩形平面形状。

[0046] 一旦样品细胞被利用并完成分析，使用真空端口 216 将样品液和鞘液从细胞术芯片 202 排出。真空端口 216 构造成将真空源耦接到真空通道 412，真空通道 412 清洁包括各种通道（例如，样品通道 404、鞘液通道 406、输出通道 414 和输出端口 410）的细胞术芯片 202。上述清洁促进在拆除之前从细胞术芯片 202 去除生物学上的有害材料。真空通道 412 具有将真空端口 216 从通道 414 的两侧耦接到输出通道 414 的椭圆平面形状。

[0047] 为促进使细胞术芯片 202 与芯片保持器 204 对准，细胞术芯片 202 可以包括至少一个止动器 416 或孔。该至少一个止动器 416 与从保持器的底表面突出的突起相互作用。

[0048] 图 5 示出根据本发明的一个或多个实施例、沿着图 4 中的线 5-5 取得的细胞术芯片 202 的截面图。细胞术芯片 202 包括第一部分 502 和第二部分 504。第一部分 502 和第二部分 504 是被注射成型然后例如通过将两部分热键合在一起而耦接在一起的。

[0049] 根据一个或多个实施例，第一部分 502 包括细胞术芯片 202 的顶部分。在一个实施例中，第一部分 502 为一毫米（1mm）厚。第一部分 502 包括止动器 416、鞘液端口 212、电极端口 214、真空端口 216 和样品端口 402。这些端口沿着第一部分 502 的中心轴线定位在中心。使用已知的注射成型技术将这些端口形成为孔。可以使用其他制造技术，例如铣削。

[0050] 在一个或多个实施例中，第二部分 504 包括细胞术芯片 202 的底部分。在一个实

施例中，第二部分 504 为一毫米 (1mm) 厚。第二部分 504 包括如参考图 4 所述的各种通道。使用已知的注射成型技术形成这些通道。可以使用其他制造技术，例如铣削。一旦组装并结合后，第二部分 504 的每个通道耦接到第一部分 502 中形成的各个端口。例如，鞘液通道耦接到鞘液端口 212，样品通道耦接到样品端口 402，等等。

[0051] 图 6 示出根据一个或多个实施例的微流体组件 200 的详细截面图。如上所述，微流体组件 200 包括细胞术芯片 202 和芯片保持器 204。芯片保持器 204 包括各种端口，例如鞘液端口 212、电极端口 214、真空端口 216 和样品端口 402。这些端口耦接到细胞术芯片 202 中的各个通道。为促进使保持器 204 与细胞术芯片 202 对准，突起 616（例如，销）从芯片保持器 204 的底表面 612 突出到细胞术芯片 202 的顶表面 604 上的止动器 416 中。使用上述对准装置促进了穿过芯片保持器 204 和细胞术芯片 202 的端口的对准。在可替换实施例中，突起位于细胞术芯片 202 的顶表面 614 上，并且与位于保持器 204 的底表面 612 上的止动器相互作用。各种端口可以通过压力配合耦接器、通过带螺纹配件（未示出）等耦接到细胞术系统 100。在一个或多个实施例中，电极端口 214 包括导电电极节点 602。

[0052] 电极节点 602 传导例如由电荷源（例如，图 1 的电荷源 112）提供的电荷。电极节点 602 延伸穿过芯片保持器 204 和细胞术芯片的第一部分 502，以将电极节点 602 的尖端表面 606 暴露于鞘液通道 406 中。通过将调制电压施加到电极节点 602，鞘液获取电荷。调制频率取决于液滴频率。

[0053] 芯片保持器 204 包括围绕每个单独的端口 212、214、216、402 的 O 型密封圈 604。在一个实施例中，每个 O 型密封圈包括位于环形通道 610 内的环形垫圈 608。垫圈 608 例如由橡胶组成。根据各种实施例，O 型密封圈 604 构造成围绕在与细胞术芯片 202 的接口处的每个端口。在组装微流体组件 200 之后，保持器 204 的底表面 612 与细胞术芯片 202 的顶表面 614 压力配合以形成 O 型密封圈 604。

[0054] 图 7 示出根据本发明的一个实施例、沿着图 3 的线 7-7 所取的芯片保持器 204 的截面图。芯片保持器 204 包括入口 208、单向阀 210、样品端口 402 和样品储存器 702。

[0055] 样品 706 被注射到样品储存器 702 中，安装单向阀 210 以将样品与环境隔绝，将样品存储在样品储存器 702 中直到在执行细胞术时利用过。入口 208 构造成使样品 706 进入样品储存器 702。入口 208 通过单向阀 210 耦接到样品储存器 702，以确保压缩气体在一个方向上引起样品 706 流动到细胞术芯片的存储器内。这种布置防止样品从储存器 702 被“拉回”到压缩气体源中。因此，样品不会被污染，样品也不能污染环境或细胞术组件（例如，压缩气体源）。

[0056] 根据各种实施例，可以处理样品储存器 702 的壁 704（例如，具有涂层 708），以确保样品 706 中的细胞不会结合到样品储存器壁 704。样品储存器 702 可以包括防腐剂和 / 或营养物，该防腐剂和 / 或营养物作为涂层 708 或者以另一方式（例如，颗粒、球等）放置在存储器中以保持样品 706。在一个实施例中，样品储存器 702 可以包括辅助样品处理的一个或多个试剂。上述试剂可以包括涂层 708 和 / 或样品储存器 702 的壁 704 上的膜、放置在样品储存器 702 中的至少一个磁性球 710、至少一个试剂颗粒（未示出）等。在一个实施例中，至少一个磁性球 710 用于对样品进行磁化并促进干细胞分选。包括至少一个磁性球 710 使得芯片保持器 204 能够提供磁化功能，否则需要在执行细胞术之前在单独的组件中执行该磁化功能。因此，具有集成样品储存器的芯片保持器 204 可以用于从干细胞分选

系统去除磁化组件。

[0057] 图 8 示出根据本发明的可替换实施例的微流体组件 800 的透视图。微流体组件 800 包括耦接到细胞术芯片 202 的芯片保持器 802。芯片保持器 802 以与芯片保持器 204 相似的方式工作。但是，芯片保持器 802 没有将样品存储器结合在保持器中。芯片保持器 802 包括各种端口，例如鞘液端口 212、样品端口 402、真空端口 216 和电极节点 602。每个端口构造成以与参考图 6 中的微流体组件 200 所述相同的方式耦接到细胞术芯片 202。这种微流体组件 800 用于样品源（例如，图 1 的样品容器 102）与芯片保持器 802 分离的细胞术系统 100。

[0058] 图 9 示出另一实施例的微流体组件 900 的截面图。微流体组件 800 包括芯片保持器 902 和细胞术芯片 202。除了图 7 的芯片保持器 204 的特征之外，芯片保持器 902 包括鞘液存储器 904 和鞘液入口 906。在一个实施例中，鞘液入口 906 包括单向阀 908。对于样品储存器 702，鞘液 910 被提供至鞘液入口 906，然后安装单向阀 908 以将鞘液保持在芯片保持器 902 中并防止污染。将压缩气体应用到单向阀 908，以对存储器进行加压并推动鞘液 910 经过鞘液端口 1212 进入细胞术芯片 202 中。在本实施例中，微流体组件 900 提供可以预先充满鞘液 910 和 / 或样品液 707 的一次性单元。

[0059] 图 10 和图 11 分别示出另一实施例的细胞术芯片 1000 的水平截面图和垂直截面图。在本实施例中，管 1002 插入在中心通道 404 中从样品端口 402 延伸到连接通道 1006，通道 406 和 412 在连接通道 1006 处与中心（样品）通道 404 会合。在一个实施例中，注射成型的芯片具有尺寸适合于容纳管 1002 的中心通道 404。管 1002 终止于连接通道 1006 内，连接通道 1006 比管 1002 的外径宽。以此方式，通道 406 中的液体可以穿过管 1002 的端部 1004 进入输出通道 414 中。当部分 502 被放置并连接到部分 504 时，管 1002 被容纳在通道 404 中。在一个实施例中，部分 502 可以具有形成于其中的通道 1100 以容纳管 1002，以使得管 1002 被保持在部分 502 和 504 之间。在一个实施例中，管由金属（例如，镍或镍合金）制成。在其他实施例中，管可以由金属或非金属材料制成。

[0060] 当使用如图 10 和 11 的实施例中所示的金属管时，样品流具有在从 1m/s 到 20m/s 范围内的稳定流速。上述细胞术单元结构促进在输出通道 414 中产生三维样品核心流。

[0061] 为从流体产生样品液滴，薄扁平换能器 110（例如，0.1mm 到 2mm 厚）可以连接到输出通道 414 之前的芯片表面 1102。可以通过胶带或粘结材料来连接换能器 110。用在 10 到 50KHz 范围内的频率来驱动换能器 110。为使换能器 110 与环境隔绝，换能器 110 可以涂覆有防水膜。

[0062] 为进行说明，参考具体实施例进行了上面的描述。但是，上面示例性的讨论并不表示是穷尽的或将本发明限制到所公开的精确形式。根据上述教导，可以有很多修改形式和变化形式。选择描述这些实施例，是为了最好地说明本发明的原理和其实际应用、从而使得本领域技术人员能够最好地利用本发明和适合于期望的具体应用的具有各种修改形式的各种实施例。

[0063] 尽管上文针对本发明的实施例，但是在不脱离本发明的基本范围的情况下，可以想出本发明的其他和另外的实施例，由权利要求书来确定本发明的范围。

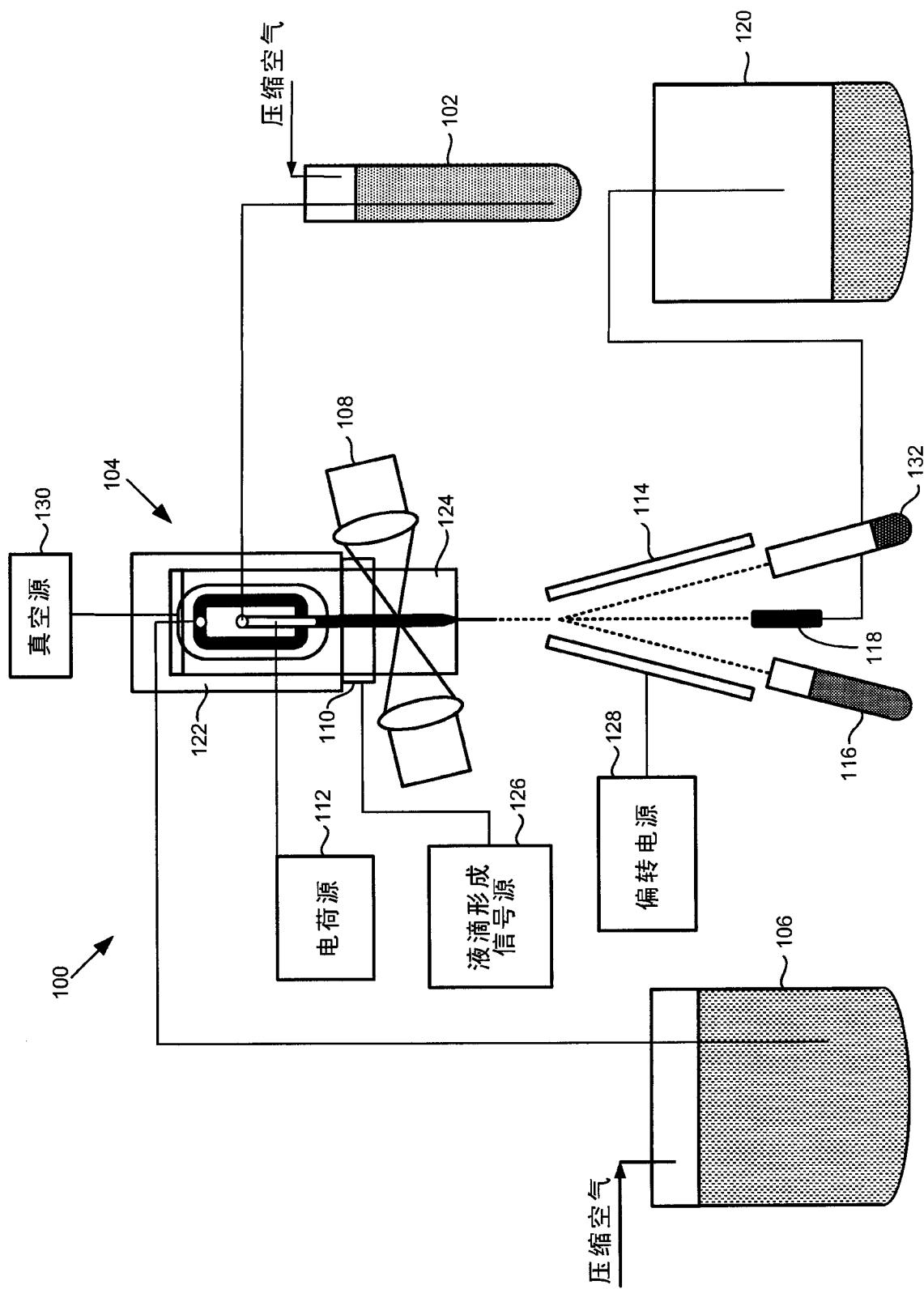


图 1

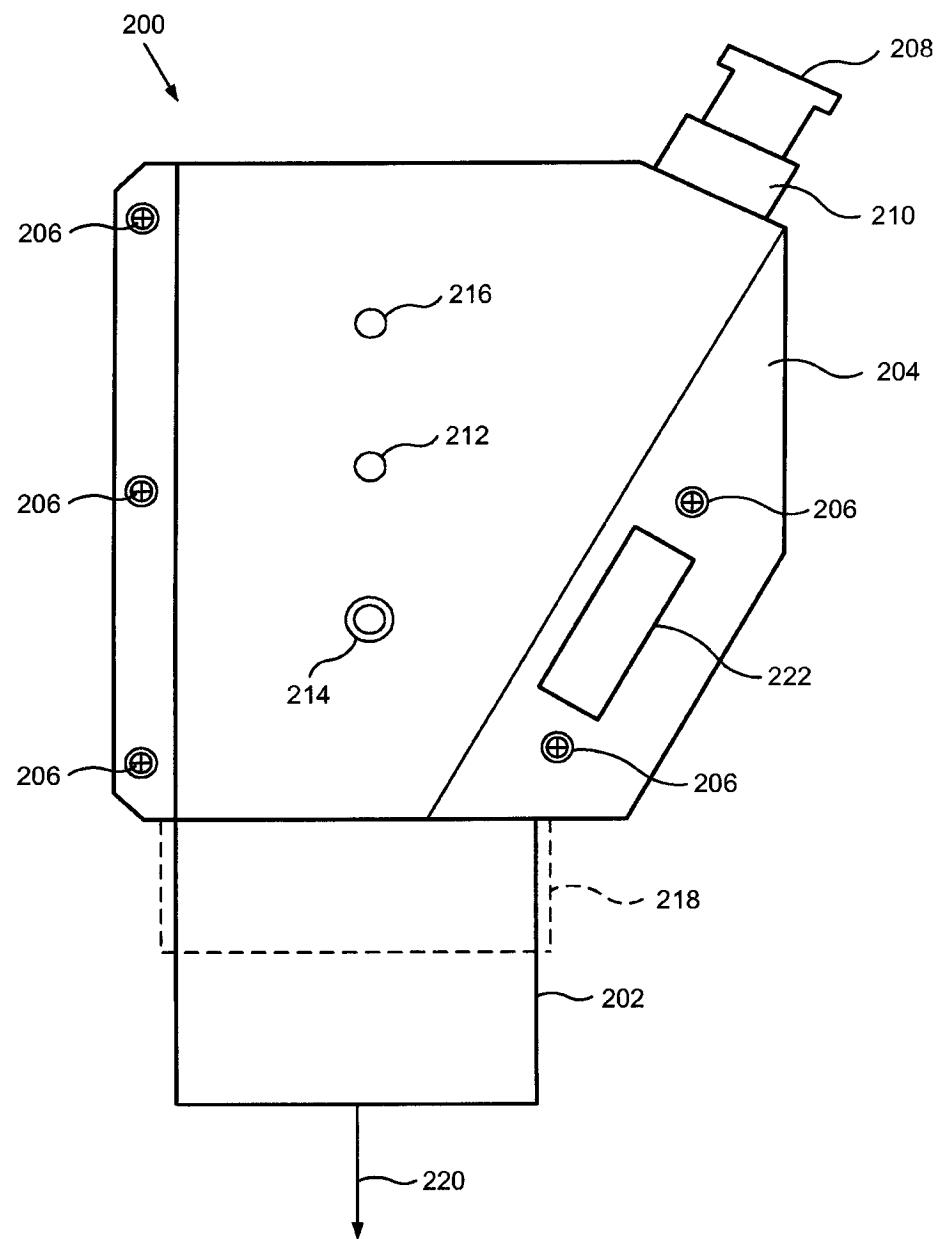


图 2

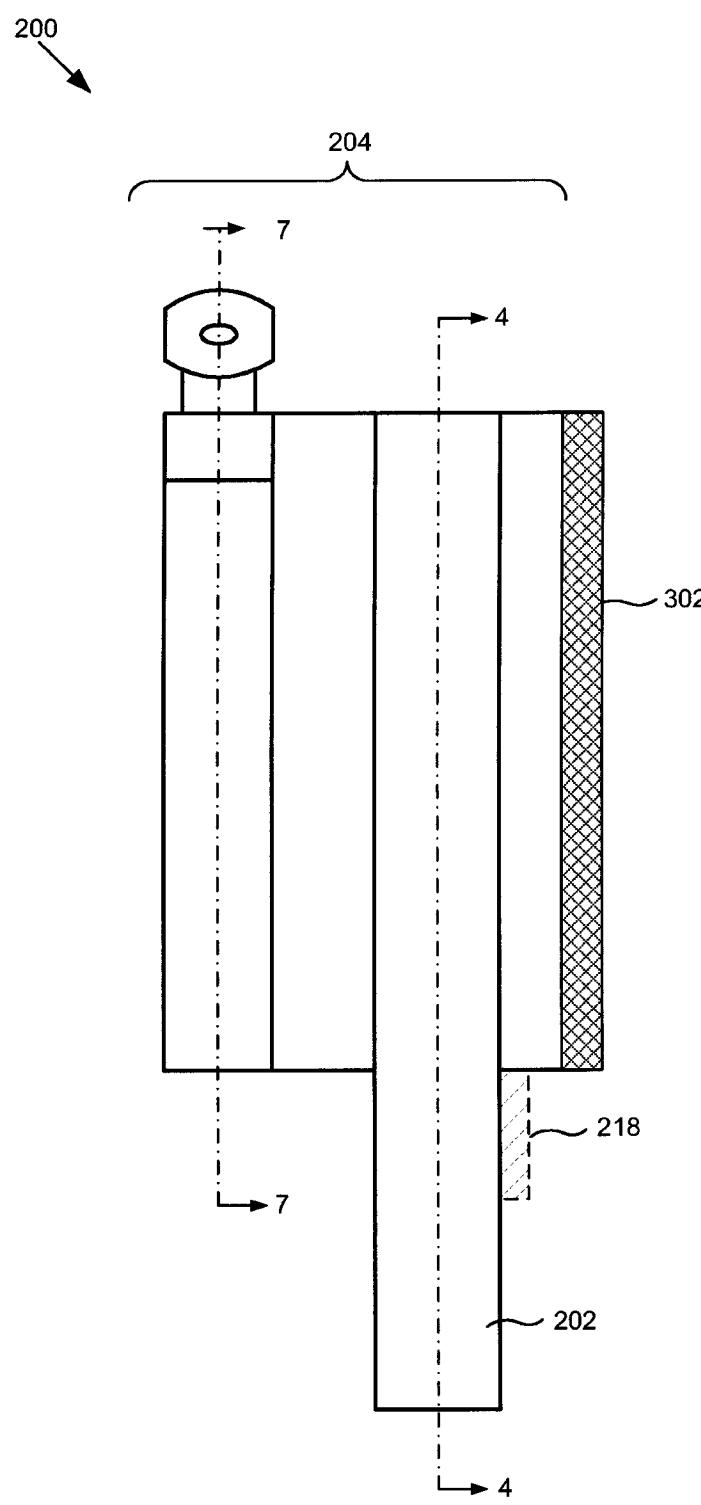


图 3

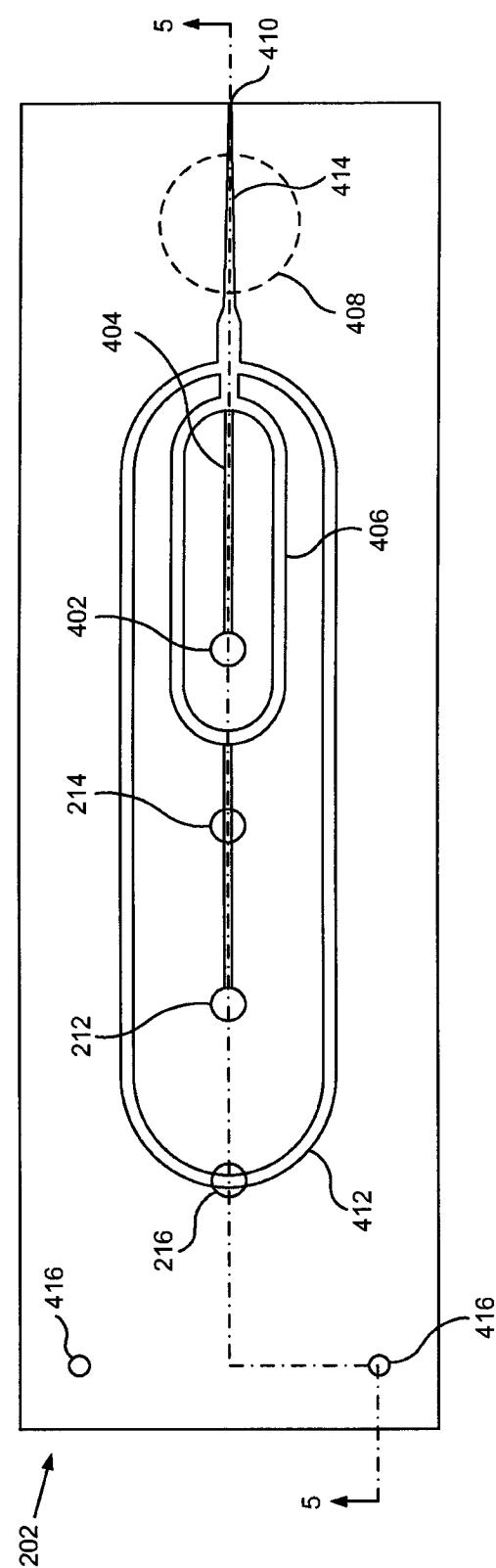


图 4

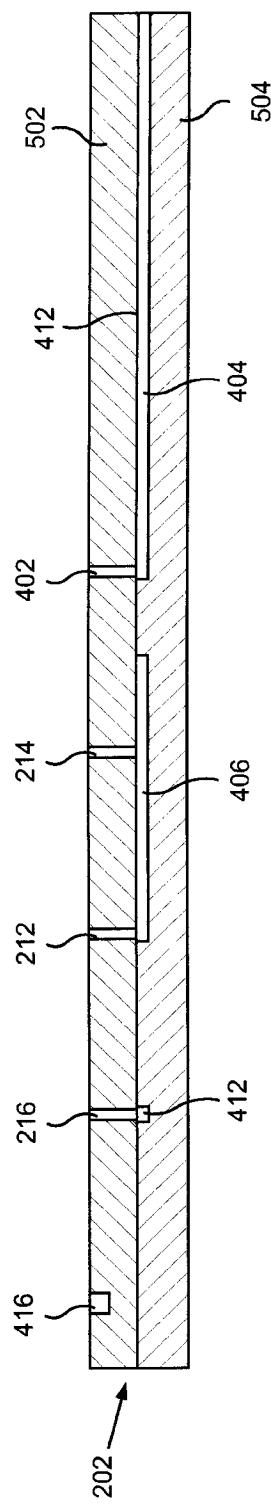


图 5

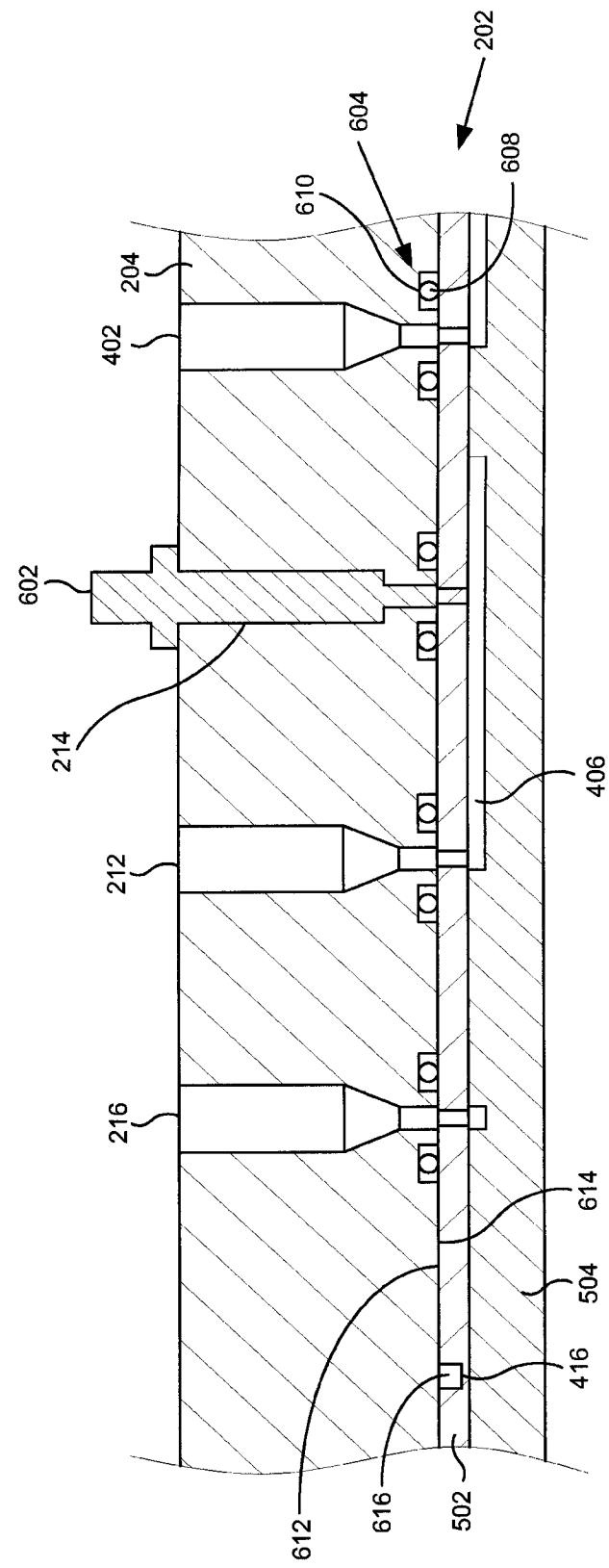


图 6

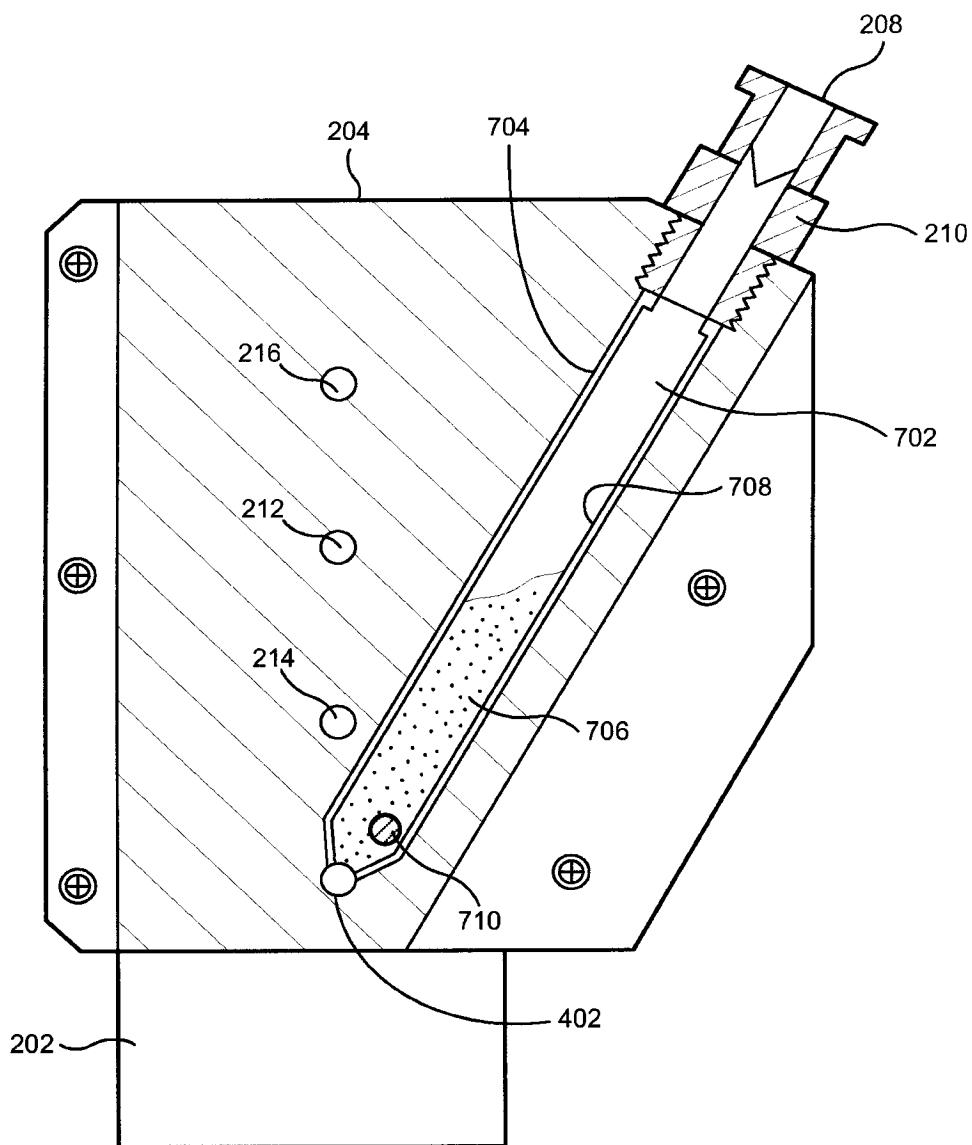


图 7

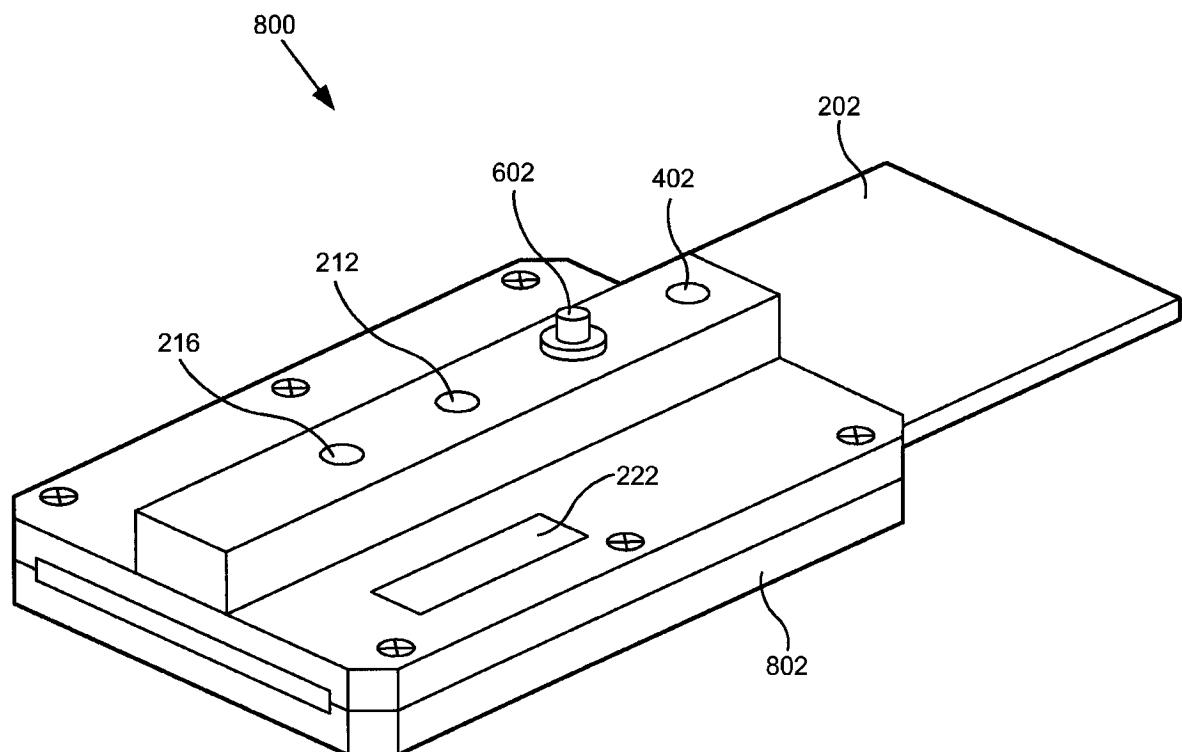


图 8

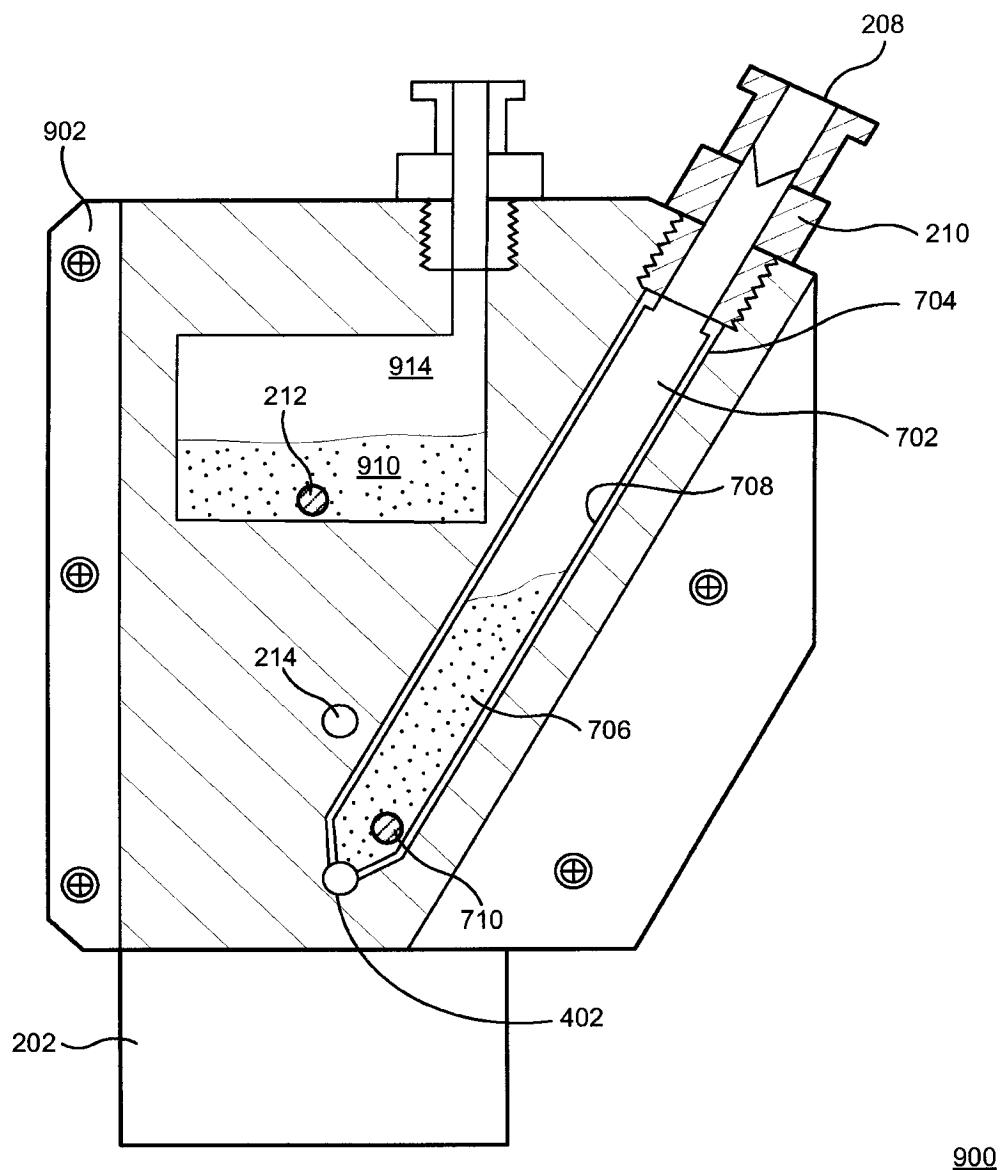


图 9

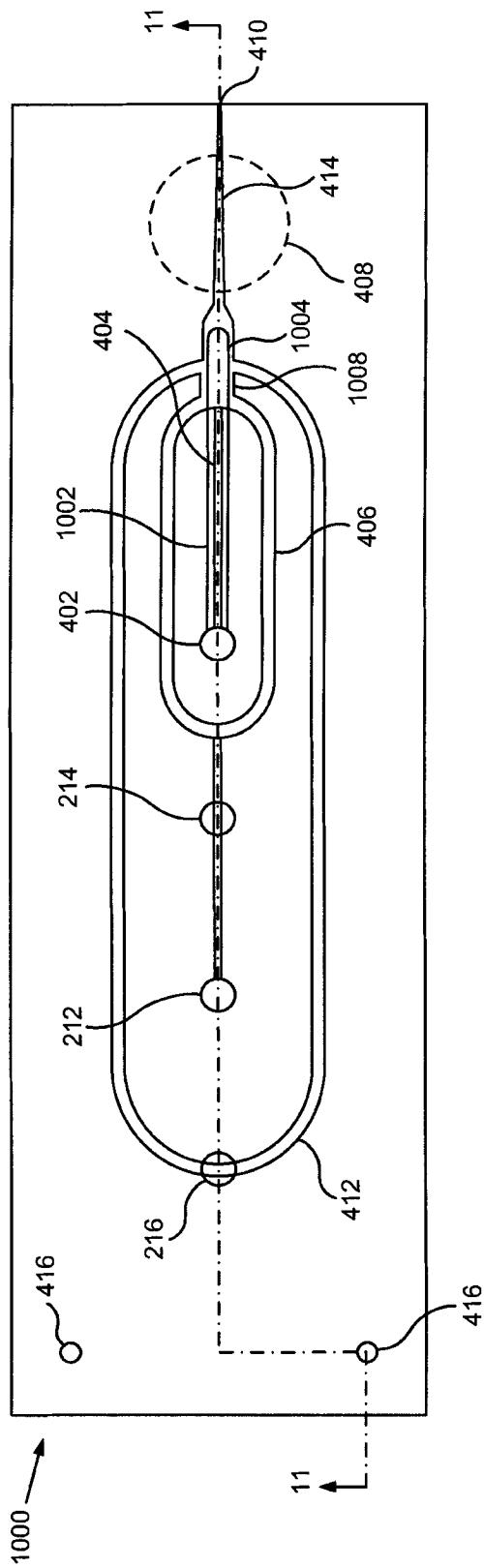


图 10

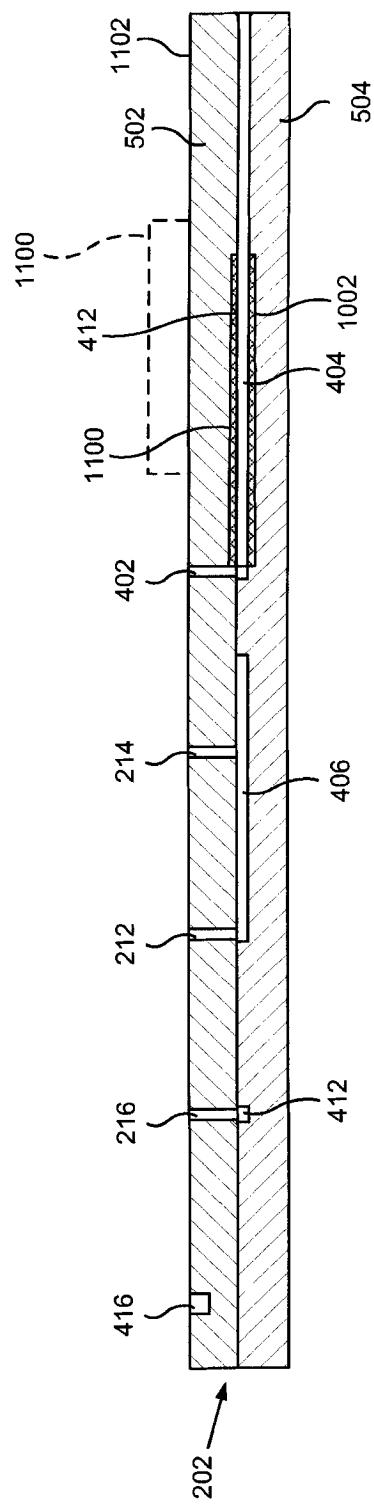


图 11