

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022 年 4 月 7 日 (07.04.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/067959 A1

(51) 国际专利分类号:
C12M 3/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/126309

(22) 国际申请日: 2020 年 11 月 4 日 (04.11.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202011064607.8 2020 年 9 月 30 日 (30.09.2020) CN

(71) 申请人: 北京大橡科技有限公司 (BEIJING DAXIANG BIOTECH CO., LTD) [CN/CN]; 中国北京市海淀区花园路 2 号 4 号楼四层 401, Beijing 100191 (CN)。

(72) 发明人: 肖荣荣 (XIAO, Rongrong); 中国北京市海淀区花园路 2 号 4 号楼四层 401, Beijing 100191

(CN)。周宇 (ZHOU, Yu); 中国北京市海淀区花园路 2 号 4 号楼四层 401, Beijing 100191 (CN)。

(74) 代理人: 北京康盛知识产权代理有限公司 (BEIJING KANGSHENG INTELLECTUAL); 中国北京市朝阳区安定路 35 号安华发展大厦 11 层 1166 室张宇峰, Beijing 100029 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) Title: 3D MULTI-ORGAN CO-CULTURE CHIP

(54) 发明名称: 3D 多器官共培养芯片

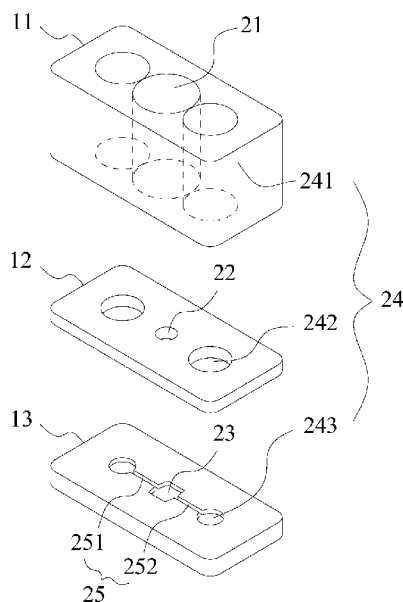


图 1

(57) Abstract: Disclosed is a 3D multi-organ co-culture chip. The 3D multi-organ co-culture chip comprises a chip body on which one or more culture modules are provided. Each culture module comprises: a liquid storage hole opened at one end and located in the upper surface of the chip body; a first culture microhole located below the liquid storage hole and communicated with the liquid storage hole; a second culture microhole located below the first culture microhole and communicated with the first culture microhole; and multiple second fluid operation holes opened at one ends and located in the upper surface of the chip body, the other ends of the second fluid operation holes being respectively communicated with the second culture microhole by means of channels. The 3D multi-organ co-culture chip is simple in structure, the second fluid operation holes are communicated with the second culture microhole by means of the channels, and by operating a culture solution in the fluid operation holes, change of culture environment in the second culture microhole can be achieved, and the operation is convenient.

(57) 摘要: 本申请公开一种 3D 多器官共培养芯片, 该 3D 多器官共培养芯片包括: 芯片本体, 其上设置有一组或多组培养模块; 其中, 每组培养模块, 包括: 储液孔, 一端为敞口且位于芯片本体的上表面; 第一培养微孔, 位于储液孔下方且与其连通; 第二培养微孔, 位于第一培养微孔下方且与其连通; 多个第二流体操作孔, 一端呈敞口且位于芯片本体的上表面, 另一端分别通过通道与第二培养微孔连通。该 3D 多器官共培养芯片结构简单, 通过通道将第二流体操作孔与第二培养微孔连通, 通过对流体操作孔内的培养液进行操作, 可实现第二培养微孔内培养环境的改变, 方便操作。

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

3D 多器官共培养芯片

本申请基于申请号为202011064607.8、申请日为2020年09月30日的中国专利申请提出，并要求该中国专利申请的优先权，该中国专利申请的全部内容在此引入本申请作为参考。

技术领域

本申请涉及生物组织工程技术领域，例如涉及一种3D多器官共培养芯片。

背景技术

常规的2D细胞培养已经发展了将近一个世纪，且在生物医药领域贡献了巨大的价值，但是，2D培养方式，不能实现多种细胞类型的组织特异性、以及分化功能或者精确预测体内的组织功能和药物活性。体外构建的3D细胞模型可以更好地代表活体组织的空间和化学复杂性模型。与传统2D模型相比，3D细胞模型在研究组织功能的分子机制、收集信号通路、以及某些疾病药物响应中具有很大优势。然而传统3D模型也有一些限制性，比如，类器官是大小和形状多变的，很难将细胞固定在一致的位置上进行下一步的分析。除此之外，很多3D模型系统，缺乏微小尺度结构以及多器官共培养的组织-组织界面。比如，血管内皮细胞层以及周围结缔组织和实质细胞，这个对所有器官来说都是至关重要的。而且，细胞通常无法暴露在正常的机械信号如流体剪切力、张力、压缩力中，这些都会影响器官的发育和功能。缺乏流体流动，会影响培养的组织细胞、循环血细胞以及免疫细胞之间的相互作用。

微流控器官芯片技术是一种新兴的技术，则可以克服这些限制。器官芯片包括持续灌流的模拟组织和器官水平的生理结构的细胞培养通道，可以重现多细胞的结构、组织-组织界面、物理化学微环境以及身体的血管灌注，这些装置可以再现组织和器官的功能水平。而且，可以实现活细胞高分辨率、实时成像，以及监测生物化学、基因、代谢活性。这个技术有很大的潜力，促进组织发育、器官生理和疾病病理学的研究。在药物发现和开发过程中，器官芯片技术在先导化合物研究、药物毒性测试以及生物标志物鉴定过程中有重要作用。器官芯片技术可以构建低成本的体外模型，重现组织和器官水平的功能。

在实现本公开实施例的过程中，发现相关技术中至少存在如下问题：现有的共培养微流控器官芯片应用范围狭窄，普适性差，模型构建操作复杂，流体控制方式复杂。

发明内容

为了对披露的实施例的一些方面有基本的理解，下面给出了简单的概括。所述概括不是泛泛评述，也不是要确定关键/重要组成元素或描绘这些实施例的保护范围，而是作为后面的详细说明书的序言。

本公开实施例提供一种 3D 多器官共培养芯片，以解决现有的共培养微流控器官芯片应用范围狭窄，普适性差，模型构建操作复杂，流体控制方式复杂的问题。

在一些实施例中，所述 3D 多器官共培养芯片，包括：芯片本体，其上设置有一组或多组培养模块；其中，每组培养模块，包括：

- 5 储液孔，一端为敞口且位于芯片本体的上表面；
 第一培养微孔，位于储液孔下方且与储液孔连通；
 第二培养微孔，位于第一培养微孔下方且与第一培养微孔连通；
 多个第二流体操作孔，一端呈敞口且位于芯片本体的上表面，另一端分别通过通道与第二培养微孔连通。

- 10 本公开实施例提供的 3D 多器官共培养芯片，可以实现以下技术效果：

 本公开实施例提供的 3D 多器官共培养芯片，结构简单，通过通道（例如，贯通通道）将第二流体操作孔与第二培养微孔连通，通过储液孔和流体操作孔进行简单操作，方便细胞接种、换液、取样等操作，操作简单，不需要专业技术人员，扩大了培养芯片的应用范围，普适性提高。第一和第二培养微孔可灵活实现 2D 和 3D 器官单独或共培养。基于重力的流体驱动是是一种简单、精准的流体控制方式，可实现第二培养微孔内培养环境的实时动态更新，而且，可实现多器官的长时间体外动态共培养。多个培养模块按照多孔板间距高通量布局，与高通量、自动化设备兼容。还可以结合物理作用力包括生理水平相关的流体剪切力、循环压力和机械压缩力，可以实现器官特异性的响应如聚集循环免疫细胞、响应药物、毒素以及其他环境干扰。而且，可实现多器官的长时间体外动态共培养。

- 20 以上的总体描述和下文中的描述仅是示例性和解释性的，不用于限制本申请。

附图说明

 一个或多个实施例通过与之对应的附图进行示例性说明，这些示例性说明和附图并不构成对实施例的限定，附图中具有相同参考数字标号的元件示为类似的元件，附图不构成比例限制，并且其中：

- 图 1 是本公开实施例提供的一种 3D 多器官共培养芯片的培养模块的结构爆炸示意图；
 图 2 是本公开实施例提供的另一种 3D 多器官共培养芯片的培养模块的结构爆炸示意图；
 图 3 是本公开实施例提供的一种 3D 多器官共培养芯片的培养模块的俯视结构示意图；
30 图 4 是本公开实施例提供的另一种 3D 多器官共培养芯片的培养模块的结构爆炸示意图；
 图 5 是图 4 所示的培养模块的俯视结构示意图；
 图 6 是本公开实施例提供的另一种 3D 多器官共培养芯片的培养模块的局部结构示意图；
35 图 7 是本公开实施例提供的另一种 3D 多器官共培养芯片的培养模块的局部结构示意图

图；

图 8 是本公开实施例提供的另一种 3D 多器官共培养芯片的培养模块的结构爆炸示意图；

图 9 是图 8 所示的培养模块的俯视结构示意图；

图 10 是本公开实施例提供的另一种 3D 多器官共培养芯片的培养模块的结构爆炸示意图；

图 11 是图 10 所示的培养模块的俯视结构示意图；

图 12 是本公开实施例提供的另一种 3D 多器官共培养芯片的培养模块的结构爆炸示意图；

图 13 是图 12 所示的培养模块的俯视结构示意图。

附图标记：

11、第一储液层；12、第一培养层；13、第二培养层；14、薄膜层；21、储液孔；22、第一培养微孔；23、第二培养微孔；231、第一侧边；232、第二侧边；233、第三侧边；234、第四侧边；24、第二流体操作孔；2401、第一侧第二流体操作孔；2402、第二侧第二流体操作孔；241、第二操作孔I；242、第二操作孔II；243、第二操作孔III；25、贯通通道；251、第一侧贯通通道；252、第二侧贯通通道；26、旁通通道；261、竖向栅栏；262、竖向微通道；263、横向栅栏；264、横向微通道；27、第一流体操作孔；271、第一侧第一流体操作孔；272、第二侧第一流体操作孔；28、第一连通通道；29、边侧流体操作孔；291、边侧操作孔I；292、边侧操作孔II；293、边侧操作孔III。

具体实施方式

为了能够更加详尽地了解本公开实施例的特点与技术内容，下面结合附图对本公开实施例的实现进行详细阐述，所附附图仅供参考说明之用，并非用来限定本公开实施例。在以下的技术描述中，为方便解释起见，通过多个细节以提供对所披露实施例的充分理解。然而，在没有这些细节的情况下，一个或多个实施例仍然可以实施。在其它情况下，为简化附图，熟知的结构和装置可以简化展示。

本公开实施例的说明书和权利要求书及上述附图中的术语“第一”、“第二”等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，以便这里描述的本公开实施例的实施例。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。

本公开实施例中，术语“上”、“下”、“内”、“中”、“外”、“前”、“后”等指示的方位或位置关系为基于附图所示的方位或位置关系。这些术语主要是为了更好地描述本公开实施例及其实施例，并非用于限定所指示的装置、元件或组成部分必须具有特定方位，或以特定方位进行构造和操作。并且，上述部分术语除了可以用于表示方位或位置关系以外，还可能用于表示其他含义，例如术语“上”在某些情况下也可能用于表示某

种依附关系或连接关系。对于本领域普通技术人员而言，可以根据具体情况理解这些术语在本公开实施例中的具体含义。

另外，术语“设置”、“连接”、“固定”应做广义理解。例如，“连接”可以是固定连接，可拆卸连接，或整体式构造；可以是机械连接，或电连接；可以是直接相连，或者5 是通过中间媒介间接相连，又或者是两个装置、元件或组成部分之间内部的连通。对于本领域普通技术人员而言，可以根据具体情况理解上述术语在本公开实施例中的具体含义。

除非另有说明，术语“多个”表示两个或两个以上。

需要说明的是，在不冲突的情况下，本公开实施例中的实施例及实施例中的特征可以10 相互组合。

结合图 1-11 所示，本公开实施例提供一种 3D 多器官共培养芯片，包括芯片本体，其上设置有一个或多个培养模块。其中，每个培养模块包括储液孔 21，第一培养微孔 22，第二培养微孔 23 和多个第二流体操作孔 24。储液孔 21 的一端为敞口且位于芯片本体的上表面。第一培养微孔 22 用于培养第一器官细胞；位于储液孔 21 下方且与储液孔 21 连15 通。第二培养微孔 23 用于培养第二器官细胞；位于第一培养微孔 22 下方且与第一培养微孔 22 连通。多个第二流体操作孔 24 的一端呈敞口且位于芯片本体的上表面，另一端分别通过通道与第二培养微孔 23 连通。

本公开实施例提供的 3D 多器官共培养芯片，结构简单，通过通道（例如，贯通通道）将第二流体操作孔与第二培养微孔连通，通过储液孔和流体操作孔进行简单操作，方便细20 胞接种、换液、取样等操作，操作简单，不需要专业技术人员，扩大了培养芯片的应用范围，普适性提高。第一和第二培养微孔可灵活实现 2D 和 3D 器官单独或共培养。基于重力的流体驱动是一种简单、精准的流体控制方式，可实现第二培养微孔内培养环境的实时动态更新，而且，可实现多器官的长时间体外动态共培养。多个培养模块按照多孔板间距高通量布局，与高通量、自动化设备兼容。还可以结合物理作用力包括生理水平相关的25 流体剪切力、循环压力和机械压缩力，可以实现器官特异性的响应如聚集循环免疫细胞、响应药物、毒素以及其他环境干扰。而且，可实现多器官的长时间体外动态共培养。

本公开实施例的 3D 多器官共培养芯片可用于体外构建多器官模型。其中，第二培养微孔 23 中培养的第二器官细胞可以是同一器官相关的一种或多种细胞，例如，2 种、3 种甚至更多种。该共培养芯片可实现多种器官类型的原位 2D 或 3D 共培养。可构建用于研30 究多种器官相互作用的模型，如血管-肿瘤模型、血脑屏障-肿瘤模型等，用于研究血管发生、药物渗透、细胞极化、细胞迁移和药物活性评价等。

本公开实施例中，培养模块中，储液孔 21 中盛放的是培养基或者药物稀释液等，为第一器官细胞提供所需的培养液或者需要测试的药物等。第一培养微孔 22 内可以 3D 培养第一器官细胞。第二培养微孔 23 内培养第二器官细胞，即储液孔 21、第一培养微孔 2235 和第二培养微孔 23 同轴连通设置。而第二流体操作孔 24 和通道实现第二培养微孔 23 内

的培养液的微流控制，同时通过储液孔 21 和第二流体操作孔 24 进行流体操作，是一种简单、精准的流体控制方式。

本公开实施例中，储液孔 21、第一培养微孔 22、第二培养微孔 23 和第二流体操作孔 24 的形状不限定，可以是圆孔、椭圆形、正方形、长方形、扇形或多边形（例如六边形、八边形等）等几何形状，在满足设计要求的情况下，储液孔 21 和第二流体操作孔 24 的形状以尽量盛放更多的培养基或者药物稀释液为设计依据，第一培养微孔 22 和第二培养微孔 23 的形状以便于生长为设计依据。

可选地，储液孔 21 和第二流体操作孔 24 的形状包括圆形或椭圆形。

可选地，第一培养微孔 22 的形状为圆形。

可选地，第二培养微孔 23 的形状为正方形、长方形或六边形。

另外，第一培养微孔 22 内第一器官细胞的种植和培养采用开放通孔的方式，方便后续上机检测以及细胞回收进行 RNA、蛋白提取等分析。芯片本体上设置的培养模块的数量和排布形式不限定，依据需要确定即可。

本公开实施例中，第二培养微孔 23 可以是通孔，也可以是凹槽。

可选地，第二培养微孔 23 为通孔。则储液孔 21、第一培养微孔 22 和第二培养微孔 23 构成通孔，该芯片本体在使用时，配合底板使用即可。

可选地，第二培养微孔 23 为凹槽。则储液孔 21、第一培养微孔 22 和第二培养微孔 23 构成非通孔，无需配合底板使用。

可选地，芯片本体上设置的多个培养模块的数量为 12 个、24 个、36 个或 96 个等，多个培养模块中的排布方式与现有商品化的加样设备、检测器（如，酶标仪、高内涵成像系统等）兼容匹配。实现高通量器官培养和检测。

在一些实施例中，储液孔 21 的横截面大于第一培养微孔 22 的横截面；第二培养微孔 23 的横截面大于或等于第一培养微孔 22 的横截面。本实施例中，储液孔 21 的横截面大于第一培养微孔 22 的横截面，使换液过程不影响第一培养微孔 22 内的细胞。第二培养微孔 23 的横截面大于第一培养微孔 22 的横截面，使第二培养微孔 23 边缘生长的细胞不与或少与第一培养微孔 22 中的细胞接触。

本公开实施例中，储液孔 21 的横截面与第二培养微孔 23 的横截面的相对大小不限定，依据实际需要设定即可。

可选地，当储液孔 21 的横截面大于第一培养微孔 22 的横截面时，使储液孔 21 的横截面大于所述第二培养微孔 23 的横截面。便于培养操作和观察。

本公开实施例中，培养模块中，储液孔 21、第一培养微孔 22 和第二培养微孔 23 的具体尺寸参数可依据实际需要确定，在此不作限定。

本公开实施例中，储液孔 21 采用柱孔设计，降低孔间交叉污染的风险，减少蒸发导致的边缘效应。

本公开实施例中，第一培养微孔 22 与第二培养微孔 23 连通，此处的连通作广义理解，

不但包括第一培养微孔 22 与第二培养微孔 23 直接连通（如图 1 所示），也包括两者之间通过隔膜连通，例如，如图 2 所示，第一培养微孔 22 与第二培养微孔 23 之间设置薄膜层 14，但该薄膜层 14 上分布有微纳尺寸的孔，通过这些微纳尺寸的孔，第一培养微孔 22 与第二培养微孔 23 内的培养液可以进行物质交换，也认为是第一培养微孔 22 与第二培养微孔 23 连通。依据第一培养微孔 22 与第二培养微孔 23 之间是直接连通，还是隔膜连通，可以构建不同的器官模型，进行相关的研究。

可选地，第一培养微孔 22 与第二培养微孔 23 之间的连通方式为直接连接，即没有设置隔膜。由该种培养模块构成的 3D 多器官共培养芯片定义为无膜芯片。针对该无膜芯片，在进行器官细胞种植时，通过 3D 基质将两种器官进行物理隔离，3D 培养的第一器官和第二器官细胞、分泌因子可以通过基质产生互作。由无膜芯片构建的器官模型可用于研究两种器官来源细胞的相互作用，研究细胞的诱导迁移、研究血管与各种组织器官的共培养过程中，血管的生长、出芽等。

可选地，第一培养微孔 22 与第二培养微孔 23 之间的连通方式为隔膜连接。由该种培养模块构成的 3D 多器官共培养芯片定义为有膜芯片。针对该种有膜芯片，第一培养微孔 22 内的第一器官细胞与第二培养微孔 23 内的第二器官细胞之间通过隔膜相通，既可以实现物理隔离，又可以实现生物和化学因子的共通讯。由该种有膜芯片构建的器官模型可用于模拟屏障类模型与其他器官的相互作用，如血脑屏障，隔膜层为人脑微血管内皮细胞粘附提供机械支撑。通道（例如，贯通通道）可以实现流体流动为屏障形成提供必需的剪切力。用于基于血脑屏障的神经类药物、肿瘤类药物筛选及相关研究，例如，用于血脑屏障的抗脑胶质瘤化合物。

在一些实施例中，结合图 3 所示，第二流体操作孔 24 呈阶梯孔，且由芯片本体的上表面至内部，阶梯孔的孔径变小。减少接种的细胞在第二流体操作孔 24 的底部的沉降。可选地，阶梯孔包括一阶阶梯孔或者二阶阶梯孔。依据实际需要确定即可。具体可参见下述的一种 3D 多器官共培养芯片的具体结构形式中关于阶梯孔的相关内容。

在一些实施例中，储液孔 21 与第二流体操作孔 24 的中心间距是 1~10mm。与跨膜电阻仪电极兼容，可实时测量 TEER 值。其中，中心间距是指的储液孔 21 的中心与第二流体操作孔 24 的中心之间的距离。

可选地，储液孔 21 与第二流体操作孔 24 的中心间距是 3~8mm。

在一些实施例中，培养模块中，多个第二流体操作孔 24 成对设置；每对第二流体操作孔 24 通过一个贯通通道 25 连通；贯通通道 25 包括第一侧贯通通道 251 和第二侧贯通通道 252，且第一侧贯通通道 251 与第二侧贯通通道 252 相对设置于第二培养微孔 23 的相对两侧。本公开实施例中，与第一侧贯通通道 251 连通的第二流体操作孔 24 定义为第一侧第二流体操作孔 2401，与第二侧贯通通道 252 连通的第二流体操作孔 24 定义为第二侧第二流体操作孔 2402。在 3D 器官培养过程中，第一侧第二流体操作孔 2401 和第一侧贯通通道 251 可以作为进样通道，第二侧第二流体操作孔 2402 和第二侧贯通通道 252 作

为出样通道；也可以交换，不限定。在芯片本体的上表面，即可对第一侧第二流体操作孔 2401 或第二侧第二流体操作孔 2402 中的培养液进行操作，使第一侧贯通通道 251（或者第二侧贯通通道 252）内的培养液流入第二培养微孔 23 中，第二培养微孔 23 中的培养液再流入第二侧贯通通道 252（或者第一侧贯通通道 251）内，实现第二培养微孔 23 内的培养液的连通和流动。

在一些实施例中，如图 1 和图 2 所示，第一种培养模块，包括储液孔 21、第一培养微孔 22，第二培养微孔 23，两个第二流体操作孔 24（一对第二流体操作孔 24），以及一个贯通通道 25；储液孔 21、第一培养微孔 22 和第二培养微孔 23 由上至下依次连通且同轴设置；两个第二流体操作孔 24 分别位于储液孔 21 的两侧；第一侧第二流体操作孔 2401 通过第一侧贯通通道 251 与第二培养微孔 23 连通，第二侧第二流体操作孔 2402 通过第二侧贯通通道 252 与第二培养微孔 23 连通。

当然，还可以在前述的第一种培养模块的基础上，增加贯通通道 25 的数量，并相应地增加第二流体操作孔 24 对数，即一个贯通通道 25 对应一对第二流体操作孔 24，来获得不同变形的培养模块，在此不再赘述。

在一些实施例中，培养模块中，还包括，多个边侧流体操作孔 29 和旁通通道 26，边侧流体操作孔 29 的一端呈敞口且位于芯片本体的上表面；旁通通道 26 的两端分别与一个边侧流体操作孔 29 连通，中部与第二培养微孔 23 连通。本公开实施例中，旁通通道 26 内可添加与第二培养微孔 23 内的细胞属于同一器官的其他类型细胞，在旁通通道 26 与第二培养微孔 23 的连通处实现共培养。而一个旁通通道 26 的两端的边侧流体操作孔 29 内可以填充细胞培养液，且实现微流培养。

可选地，旁通通道 26 与第二培养微孔 23 的连通处设置为一个或多个微通道。此处，微通道可以通过在连通处的连通口上设置栅栏（一个或多个）而形成的一个或多个微通道。微通道的尺寸不限定，以能够使得旁通通道 26 内的细胞不能通过进入第二培养微孔 23 内，但能够实现物质交换为依据。实现旁通通道 26 内的细胞与第二培养微孔 23 内的细胞进行物理分离，同时实现旁通通道 26 与第二培养微孔 23 的细胞分泌因子交换。

结合图 4 和图 5 所示，旁通通道 26 与第二培养微孔 23 的连通处设置有多个栅栏，形成多个微通道。多个栅栏以及微通道的构造方式不限定。

可选地，如图 4 和图 5 所示，在旁通通道 26 的中部的一侧侧壁与第二培养微孔 23 的连通口上以设定间隔设置一个或多个竖向栅栏 261，将连通口分隔为多个竖向且平行的竖向微通道 262。可以通过控制竖向微通道高度和宽度控制第二培养微孔 23 和旁通通道 26 内的细胞或 3D 基质独立生长又保持因子交换。

可选地，在旁通通道 26 的中部的一侧侧壁与第二培养微孔 23 的连通口上沿横向设置一个或多个横向栅栏 263。当沿横向设置一个横向栅栏 263 时，该一个横向栅栏设置于连通口的竖向上的中间，即在该一个横向栅栏的上方和下方分别形成一个横向微通道 264。当沿横向设置多个横向栅栏时，以设定间隔设置即可。

结合图 7 所示,旁通通道 26 与第二培养微孔 23 的连通处设置为一个微通道。一个微通道的构造方式不限定,可选地,在旁通通道 26 的中部的一侧侧壁与第二培养微孔 23 的连通口上沿横向设置一个横向栅栏 262,将连通口的下部(如图 7 所示)或上部遮挡,从而在该一个横向栅栏 262 的上方(如图 7 所示)或下方形成一个横向微通道 264。

5 在一些实施例中,旁通通道 26 设置在未与贯通通道 25 连通的第二培养微孔 23 的另外两个相对侧的两侧或单侧。则,相应地增加与旁通通道 26 的数量相同的对数的第二流体操作孔 24,分别对应与旁通通道 26 的两端口连通。

10 可选地,如图 4 和图 5 所示,第二种培养模块,其是在第一种培养模块的基础上,增加了两个旁通通道 26,分别设置在未与贯通通道 25 连通的第二培养微孔 23 的另外两个相对侧;且旁通通道 26 与第二培养微孔 23 的连通处的连通口利用多个竖向栅栏 261 分隔设置为多个竖向微通道 262。并相应地增加了两对边侧流体操作孔 29,分别对应与两个旁通通道 26 的四个端口连通。

15 可选地,第二种培养模块的一种变形,其是在第一种培养模块的基础上,只增加了一个旁通通道 26,设置在未与贯通通道 25 连通的第二培养微孔 23 的另外两个相对侧中的单侧;且旁通通道 26 与第二培养微孔 23 的连通处的连通口利用多个竖向栅栏 261 分隔设置为多个竖向微通道 262。并相应地增加了一对边侧流体操作孔 29,对应与一个旁通通道 26 的两个端口连通。参考图 4 和图 5,仅在其中一个侧边上增加一个旁通通道 26 即可。

20 在一些实施例中,如图 7 所示,第三种培养模块,其是第二种培养模块的基础上,将旁通通道 26 与第二培养微孔 23 的连通处的连通口设置为一个微通道。该一个微通道的构建参见前述相关内容,在此不再赘述。

在一些实施例中,参见图 4 至图 7 所示,旁通通道 26 的延伸方向与贯通通道 25 的延伸方向一致。使第二培养微孔 23 中的培养液的流动呈一定规律,培养效果好。例如,利用重力驱动的双向流动或单向驱动流动。

25 可选地,如图 7 所示,所述第二培养微孔呈方形,具有第一侧边 231、第二侧边 232、第三侧边 233 和第四侧边 234。其中,第一侧边 231 和第二侧边 232 为相对的两侧边,第三侧边 233 和第四侧边 234 为相对的两侧边;在第一侧边 231 侧设置贯通通道 25 的第一侧贯通通道 251,第二侧边 232 侧设置贯通通道 25 的第二侧贯通通道 252,在第三侧边 233 和/或第四侧边 234 上开设连通口,用于与旁通通道 26 的中部连通。

30 在一些实施例中,结合图 8 至图 13 所示,培养模块,还包括多个第一流体操作孔 27;多个第一流体操作孔 27 的一端呈敞口且位于芯片本体的上表面,另一端分别通过第一连通通道 28 与储液孔 21 连通。通过第一连通通道 28 实现储液孔 21 与第一流体操作孔 27 内的流体的连通和流动,则对第一流体操作孔 27 内培养液进行操作,可实现储液孔 21 内的培养液的流动,即使处于储液孔 21 内培养液包围的第一培养微孔 22 内的培养环境处于流动状态,形成动态培养环境。

35 本公开实施例中,多个第一流体操作孔 27 的设置位置和数量不限定,只要通过操作

其内的培养液可实现储液孔 21 内的培养的流体即可。可选地，多个第一流体操作孔 27 分为两组，分别设置于储液孔 21 的相对两侧。即多个第一流体操作孔 27 分为第一侧第一流体操作孔 271 和第二侧第一流体操作孔 272。其中，此处的第一侧和第二侧可以与前述第二流体操作孔 24 部分的第一侧和第二侧相同。

5 可选地，培养模块中，多个第一流体操作孔 27 成对设置，每对第一流体操作孔 27 分别设置于储液孔 21 的相对两侧。

可选地，培养模块中，包括两个第一流体操作孔 27，分别设置于储液孔 21 的相对两侧。如图 10 至图 13 所示，第一流体操作孔 27 设置于储液孔 21 的过直径的相对两侧，且与贯通通道 25 平行。或者，如图 8 和图 9 所示，两个第一流体操作孔 27 与储液孔 21 中心连线呈设定夹角，即第一流体操作孔 27 设置于非过直径的相对两侧。其中，设定夹角
10 不限定。即，本公开实施例中的第一流体操作孔 27 的设置位置不限定。

本公开实施例中，在前述的第一种培养模块、第二种培养模块和第三种培养模块的基础上，分别增加多个第一流体操作孔 27，使之分别通过第一连通通道 28 与储液孔 21 连通，形成对应的第四种培养模块、第五种培养模块和第六种培养模块。

15 本公开实施例的 3D 多器官共培养芯片中，只要具有前述的一个或多个培养模块即可，具体的构成形式不限定。下面给出一种 3D 多器官共培养芯片的具体结构形式，但不限于该种具体结构形式。

在一些实施例中，芯片本体，包括：

第一储液层 11，其上设置有储液孔 21、第二流体操作孔 24 的第二操作孔 I 241；

20 第一培养层 12，其上设置有第一培养微孔 22、第二流体操作孔 24 的第二操作孔 II 242；第一培养层 12 叠置于第一储液层 11 下方，且使得第一培养微孔 22 与储液孔 21 连通；第二操作孔 II 242 与第二操作孔 I 241 连通；

第二培养层 13，其上设置有第二培养微孔 23 和通道（例如，贯通通道 25）；第二培养层 13 叠置于第一培养层 12 下方，且使得第二培养微孔 23 与第一培养微孔 22 连通，通道
25 连通第二培养微孔 23 与第二操作孔 II 242。

本公开实施例中，芯片本体包括三层芯片结构，将三层芯片结构按顺序叠置连接即可。可以利用双面胶、超声、热键合、plasma、热压等封接工艺将各层芯片粘结组装到一起。其中，第一储液层 11 和第一培养层 12 可合并设置为一层结构进行加工，依据实际情况确定即可。

30 本公开实施例中，芯片本体中的各层芯片结构的材质为聚甲基丙烯酸甲酯（PMMA）、聚二甲基硅氧烷（PDMS）、聚碳酸酯（PC）、PS、COC、COP 等一种或几种。各层结构的制作可以采用软光刻、塑模法、激光刻蚀、机加工、LIGA 或者一次性注塑等方式获得各层芯片结构。

35 可选地，第二流体操作孔 24 呈阶梯孔；且第二操作孔 I 241 的孔径大于第二操作孔 II 242 的孔径。本实施例的第二流体操作孔 24 为一阶阶梯孔。

本公开实施例中，第二培养层 13 上的通道（贯通通道 25）与第一培养层 12 上的第二操作孔II 242 连通。连通方式不限定。可选地，使通道的一端延伸至第二操作孔II 242 内，使两者连通。

可选地，第二培养层 13 上还设置有孔槽，通道的一端口设置于该孔槽的侧壁，即孔槽可视为第二流体操作孔 24 的第二操作孔III 243。

可选地，第二操作孔I 241 的孔径大于第二操作孔II 242 的孔径，第二操作孔II 242 的孔径大于第二操作孔III 243 的孔径。减少接种细胞时细胞在孔内的驻留。本实施例的第二流体操作孔 24 为二阶阶梯孔。

可选地，第二操作孔I 241 的孔径等于第二操作孔II 242 的孔径，第二操作孔II 242 的孔径大于第二操作孔III 243 的孔径。第二操作孔I 241 和第二操作孔II 242 大小相同，减少气泡的产生，第二操作孔III 243 的孔径最小，减少接种细胞时细胞在孔内的沉积。本实施例的第二流体操作孔 24 为一阶阶梯孔。

在一些实施例中，培养模块包括边侧流体操作孔 29 时，第一储液层 11 上还设置有边侧流体操作孔 29 的边侧操作孔I 291，第一培养层 12 上还设置有边侧流体操作孔 29 的边侧操作孔II 292，边侧操作孔II 292 与边侧操作孔I 291 连通；第二培养层 13 上还设置有旁通通道 26，旁通通道 26 连通第二培养微孔 23 与边侧操作孔II 292。

本公开实施例中，第二培养层 13 上的旁通通道 26 与第一培养层 12 上的边侧操作孔II 292 连通。连通方式不限定。可选地，使旁通通道 26 的一端延伸至边侧操作孔II 292 内，使两者连通。

可选地，第二培养层 13 上还设置有孔槽，旁通通道 26 的一端口设置于该孔槽的侧壁，即孔槽可视为边侧流体操作孔 29 的边侧操作孔III 293。

本公开实施例中，边侧流体操作孔 29 的结构形式同前述的第二流体操作孔 24。可选地，边侧流体操作孔 29 呈阶梯孔；阶梯孔的构成形式参考第二流体操作孔 24 即可。

在一些实施例中，培养模块包括第一流体操作孔 27 时，第一储液层 11 上还设置有第一流体操作孔 27 和第一连通通道 28。

可选地，第一流体操作孔 27 为直孔。

可选地，第一连通通道 28 贯通设置于储液孔 21 与第一流体操作孔 27 之间的侧壁上。

在一些实施例中，芯片本体，还包括薄膜层 14，薄膜层 14 上分布微纳尺寸的孔；薄膜层 14 设置于第一培养微孔 22 与第二培养微孔 23 之间。即在前述的三层芯片本体的基础上，增加薄膜层 14 构成四层芯片本体。本公开实施例中，薄膜层 14 可以采用透明、带有孔径的聚酯（polyethylene terephthalate, PET）薄膜。在组装本公开实施例的四层芯片本体时，可先将薄膜层 14 与第一储液层 11 和第一培养层 12 组装后，作为整体再与第二培养层 13 进行组装。本公开实施例中，薄膜层 14 的设置需让开第二流体操作孔 24 与微通道（贯通通道 25 和旁通通道 26）的连通处。

本公开实施例中，依据第一培养微孔 22 与第二培养微孔 23 之间是否设置薄膜层 14

将 3D 多器官共培养芯片区分为无膜芯片和有膜芯片（同前述的无膜芯片和有膜芯片）。

在一些实施例中，第一储液层 11 上设置的储液孔 21 和第二操作孔 I 241 呈柱孔。当培养模块包括边侧流体操作孔时，第一储液层上设置的边侧操作孔 I 呈柱孔。当培养模块包括第一流体操作孔时，第一流体操作孔呈柱孔。本实施例中，第一储液层 11 呈上具有多个凸出其表面的柱孔，避免不同孔内的流体相互影响，避免污染。

本公开实施例一种前述的 3D 多器官共培养芯片用于体外构建多器官模型的应用。下面给出一种具体的多器官模型的体外构建方法，仅作参考，在本公开实施例的 3D 多器官共培养芯片用于体外构建多器官模型的应用时，不限于采用下述的构建方法。

本公开实施例的共培养芯片构建 3D 血管与肿瘤多器官模型的构建方法，包括以下步骤：

将芯片紫外灭菌，灭菌结束后于第二流体操作孔 24 中加入 20 μ L 的低浓度鼠尾 I 型胶原，37 $^{\circ}$ C 孵育，然后弃去，并用 PBS 清洗三遍。将 2 μ L 纤维蛋白(2.5mg/mL)-胶原(0.2mg/mL)凝胶沿第一培养微孔 22 加入到第二培养微孔 23 中培养，保证凝胶仅能充满第二培养微孔 23，37 $^{\circ}$ C 凝固 0.5h。

消化离心 HUVECs，用完全培养基重悬成一定浓度（ 1×10^6 cells/mL）的单细胞悬液，在第一侧贯通通道 251（包括贯通通道 25 和旁通通道 26）的端口（可定义为进样口）处，加入 20 μ L 内皮细胞悬液。并倾斜芯片使内皮细胞充分贴壁于凝固的纤维蛋白和胶原凝胶表面上。

在 HUVECs 接种后的第二天消化离心 U251 细胞，用含有 10% 血清的培养基重悬成 200w/ml 的单细胞悬液，在 1.5ml EP 管中，按照比例加入特定体积的 5mg/mL 胶原或基质胶等其它基质材料，保证该浓度下 3D 材料形成良好的三维结构。再按比例加入细胞悬液，移液枪吹打混和均匀，快速高通量转移接种于第一培养微孔 22 中，根据微孔尺寸每孔 6~12 μ L；细胞种植结束后，将整块芯片转移至 37 $^{\circ}$ C 培养箱培养。

以上描述和附图充分地示出了本公开的实施例，以使本领域的技术人员能够实践它们。其他实施例可以包括结构的以及其他的改变。实施例仅代表可能的变化。除非明确要求，否则单独的部件和功能是可选的，并且操作的顺序可以变化。一些实施例的部分和特征可以被包括在或替换其他实施例的部分和特征。本公开的实施例并不局限于上面已经描述并在附图中示出的结构，并且可以在不脱离其范围进行各种修改和改变。本公开的范围仅由所附的权利要求来限制。

权利要求

1、一种 3D 多器官共培养芯片，其特征在于，包括：芯片本体，其上设置有一组或多组培养模块；其中，每组所述培养模块，包括：

储液孔，一端为敞口且位于所述芯片本体的上表面；

5 第一培养微孔，位于所述储液孔下方且与所述储液孔连通；

第二培养微孔，位于所述第一培养微孔下方且与所述第一培养微孔连通；

多个第二流体操作孔，一端呈敞口且位于所述芯片本体的上表面，另一端通过通道与所述第二培养微孔连通。

2、根据权利要求 1 所述的 3D 多器官共培养芯片，其特征在于，

10 所述多个第二流体操作孔成对设置；每对所述第二流体操作孔通过一个贯通通道连通；所述贯通通道包括第一侧贯通通道和第二侧贯通通道，且所述第一侧贯通通道与所述第二侧贯通通道相对设置于所述第二培养微孔的相对两侧。

3、根据权利要求 2 所述的 3D 多器官共培养芯片，其特征在于，所述培养模块，还包括：

15 多个边侧流体操作孔，一端呈敞口且位于所述芯片本体的上表面；

旁通通道，两端分别与一个所述边侧流体操作孔连通，中部与所述第二培养微孔连通。

4、根据权利要求 3 所述的 3D 多器官共培养芯片，其特征在于，

所述旁通通道与所述第二培养微孔的连通处设置有一个或多个微通道。

5、根据权利要求 1 中任一项所述的 3D 多器官共培养芯片，其特征在于，所述培养
20 模块，还包括：

多个第一流体操作孔，一端呈敞口且位于所述芯片本体的上表面，另一端分别通过第一连通通道与所述储液孔连通。

6、根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的 3D 多器官共培养芯片，其特征在于，

25 所述储液孔的横截面大于所述第一培养微孔的横截面；所述第二培养微孔的横截面大于或等于所述第一培养微孔的横截面；所述储液孔的横截面大于所述第二培养微孔的横截面。

7、根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的 3D 多器官共培养芯片，其特征在于，所述储液孔与所述第二流体操作孔的中心间距是 1~10mm。

8、根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的 3D 多器官共培养芯片，其特征在于，

30 所述芯片本体，包括：

第一储液层，其上设置有所述储液孔和所述第二流体操作孔的第二操作孔I；

第一培养层，其上设置有所述第一培养微孔和所述第二流体操作孔的第二操作孔II；
所述第一培养层叠置于所述第一储液层下方，且使得所述第一培养微孔与所述储液孔连通；所述第二操作孔II与所述第二操作孔I连通；

35 第二培养层，其上设置有所述第二培养微孔和所述通道；所述第二培养层叠置于所述

第一培养层下方，且使得所述第二培养微孔与所述第一培养微孔连通，所述通道连通所述第二培养微孔与所述第二操作孔II；

其中，当所述培养模块包括边侧流体操作孔和旁通通道时，所述第一储液层上还设置有所述边侧流体操作孔的边侧操作孔I，所述第一培养层上还设置有所述边侧流体操作孔的边侧操作孔II，所述边侧操作孔II与所述边侧操作孔I连通；所述第二培养层上还设置有所述旁通通道，所述旁通通道连通所述第二培养微孔与所述边侧操作孔II；

当所述培养模块包括第一流体操作孔和第一连通通道时，所述第一储液层上还设置有所述第一流体操作孔和所述第一连通通道。

9、根据权利要求8所述的3D多器官共培养芯片，其特征在于，所述芯片本体，还包括：

薄膜层，其上分布微纳尺寸的孔；设置于所述第一培养微孔与所述第二培养微孔之间。

10、根据权利要求8所述的3D多器官共培养芯片，其特征在于，所述第一储液层上设置的所述储液孔和所述第二操作孔I呈柱孔；

当所述培养模块包括边侧流体操作孔时，所述第一储液层上设置的所述边侧操作孔I呈柱孔；

当所述培养模块包括所述第一流体操作孔时，所述第一流体操作孔呈柱孔。

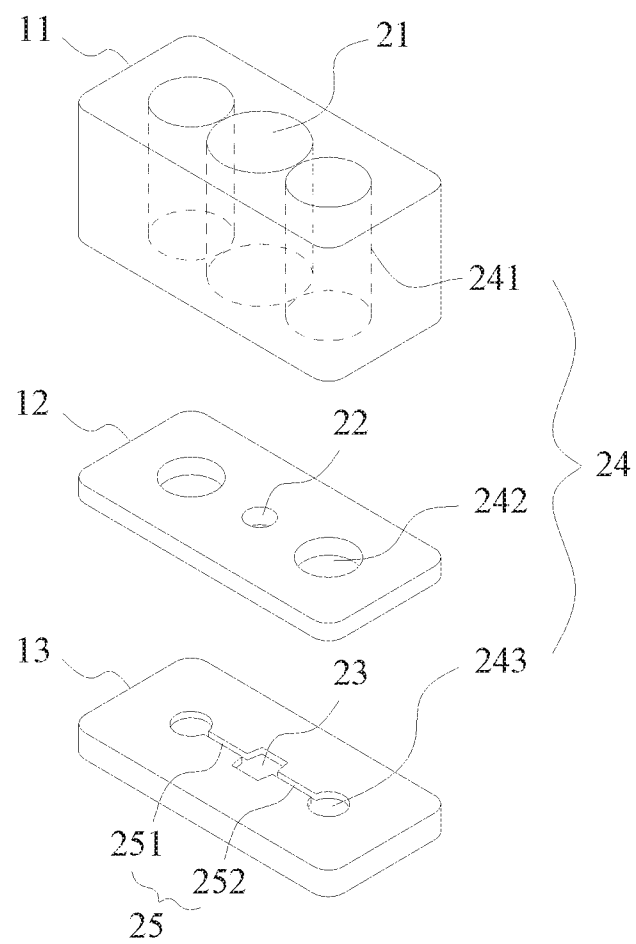


图 1

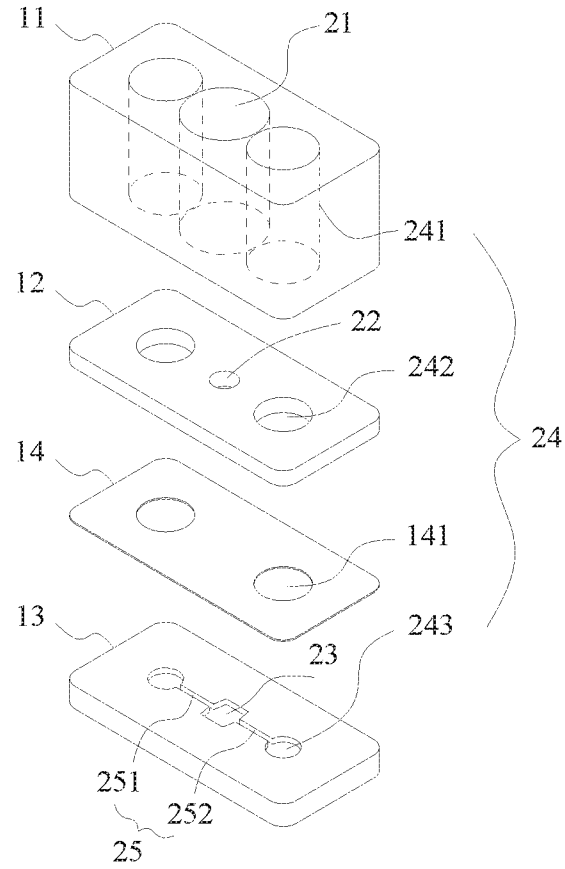


图 2

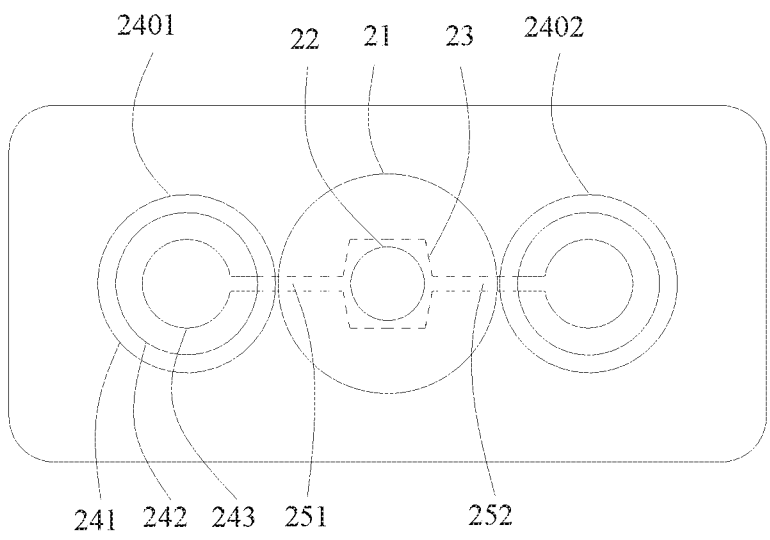


图 3

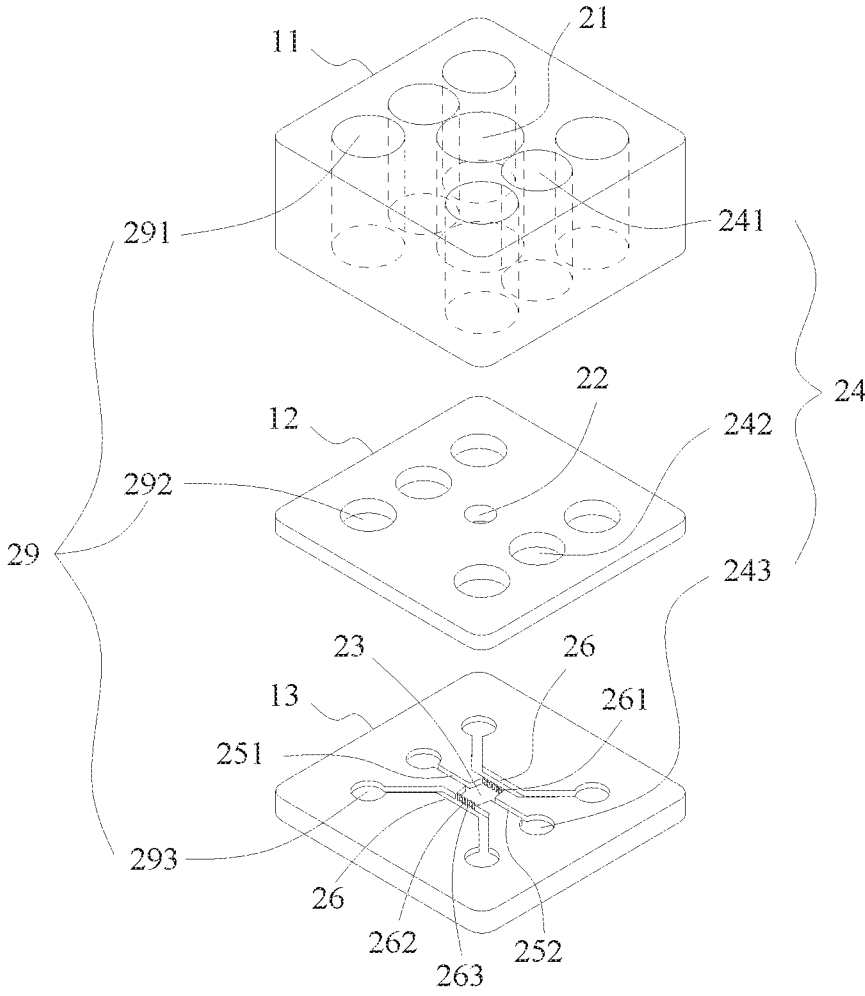


图 4

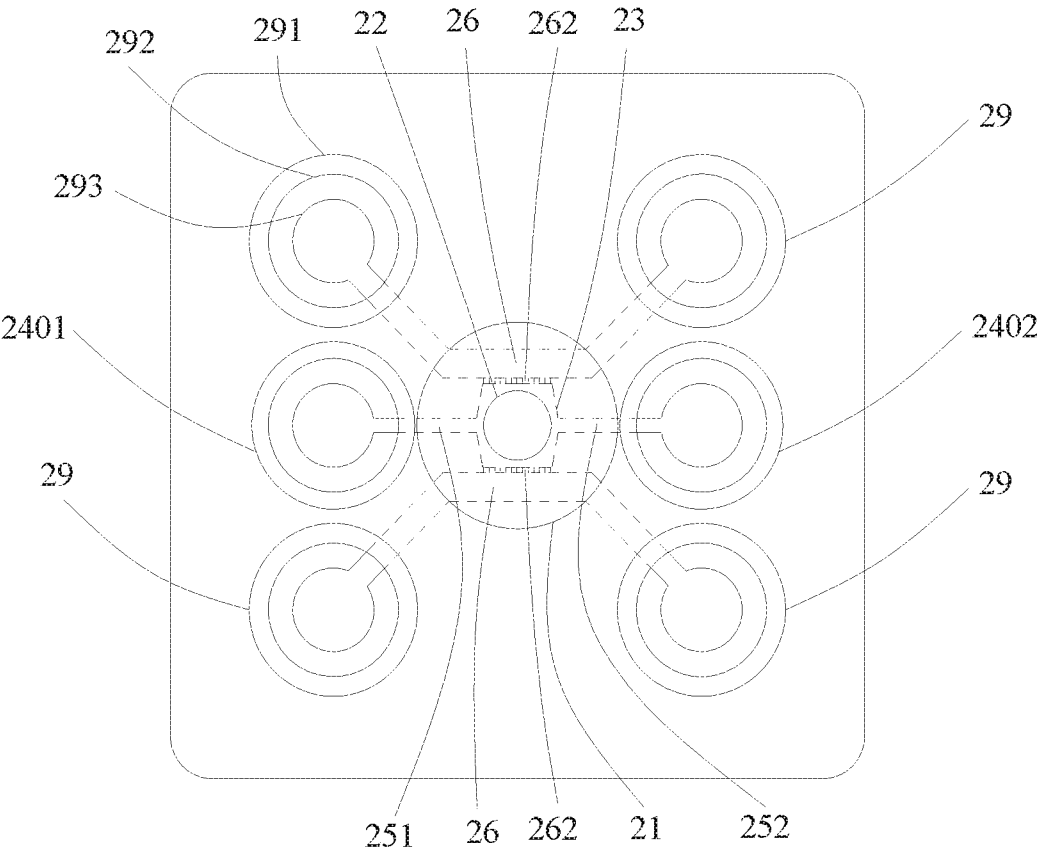


图 5

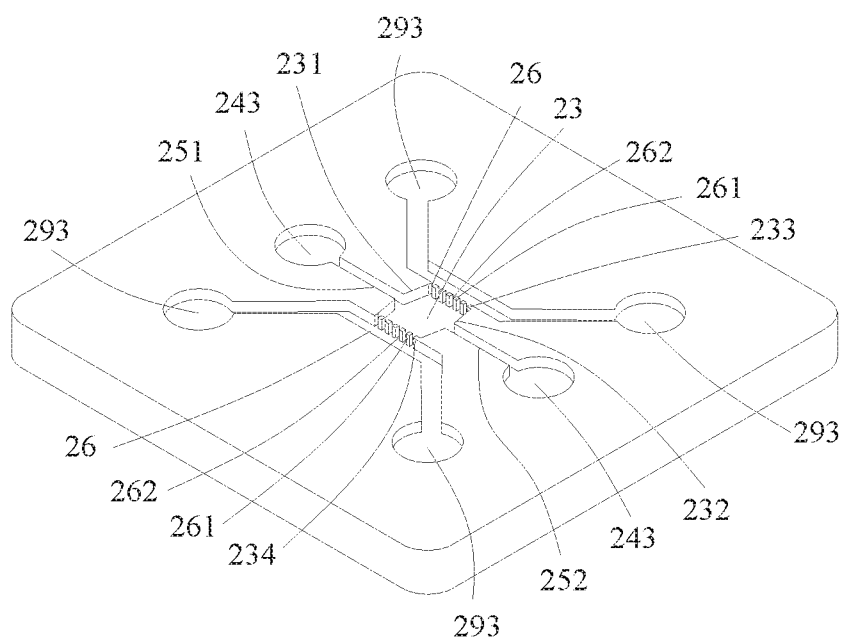


图 6

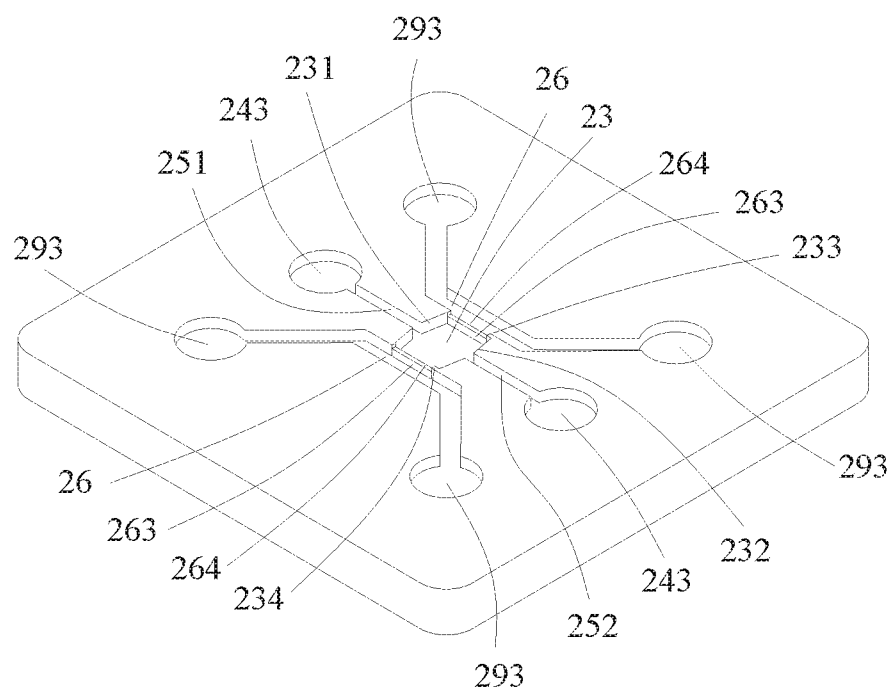


图 7

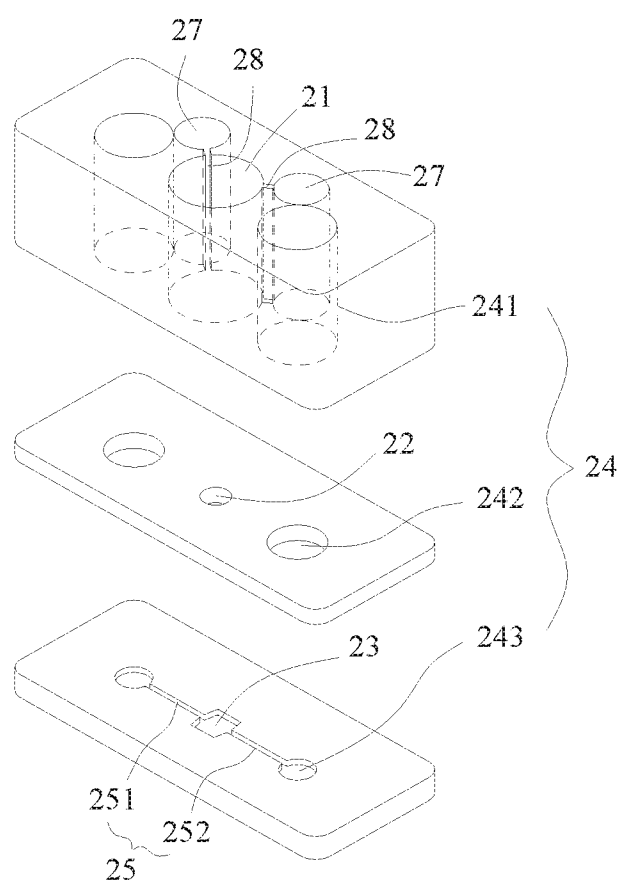


图 8

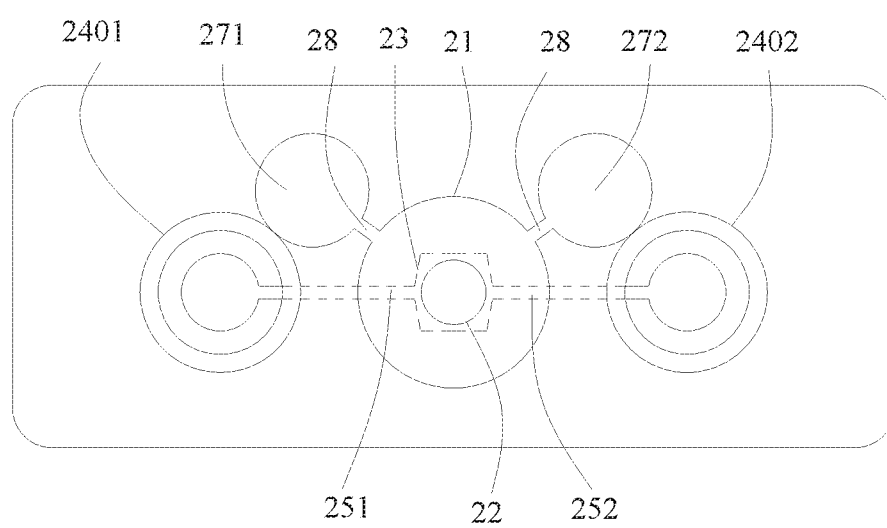


图 9

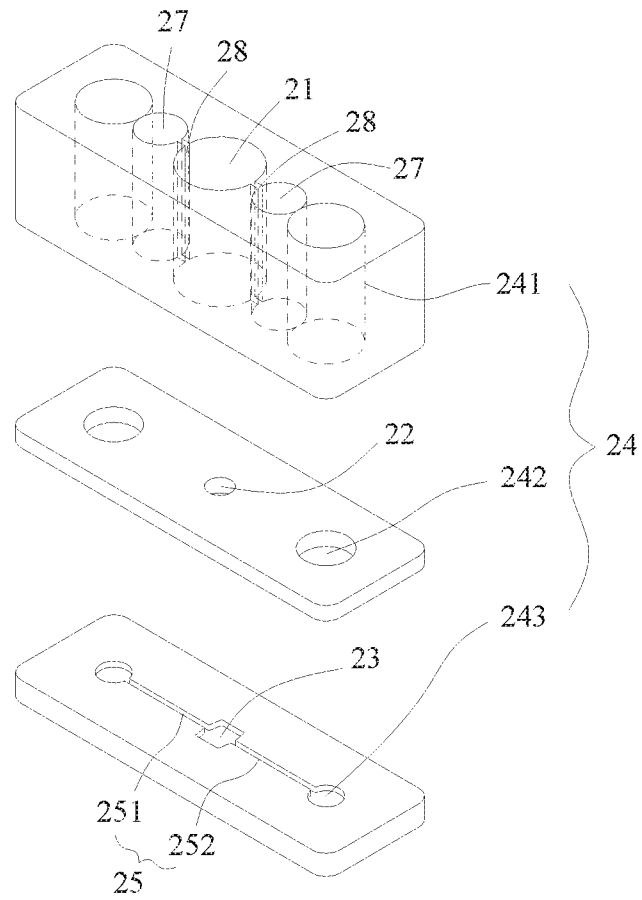


图 10

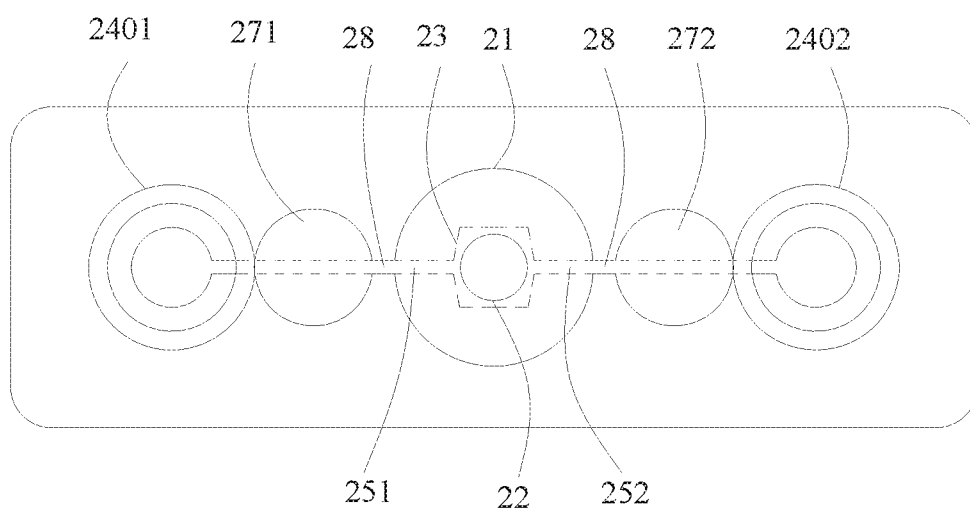


图 11

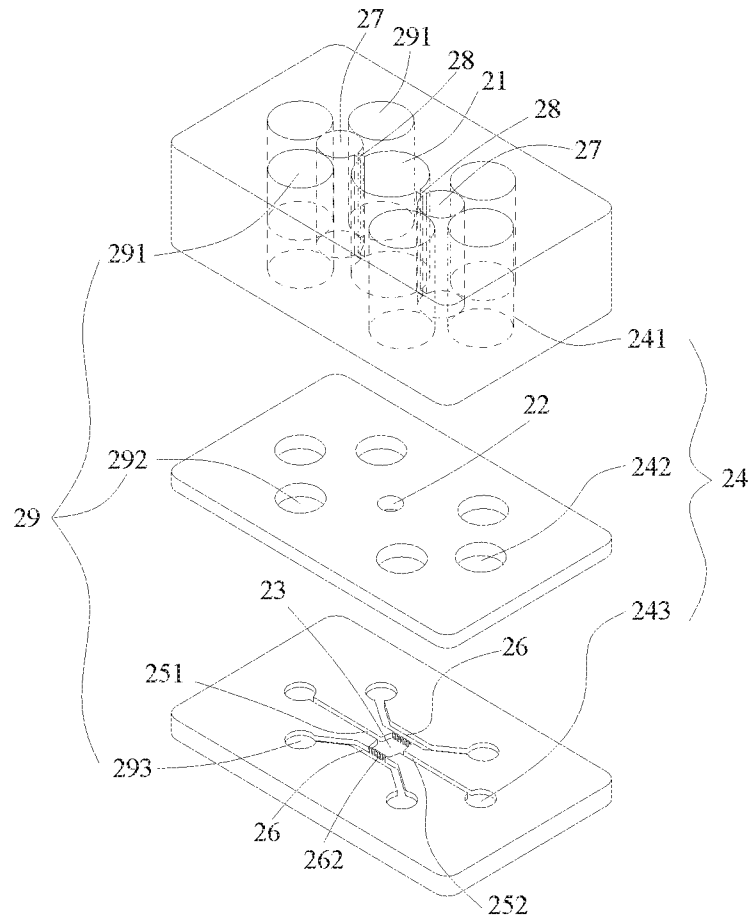


图 12

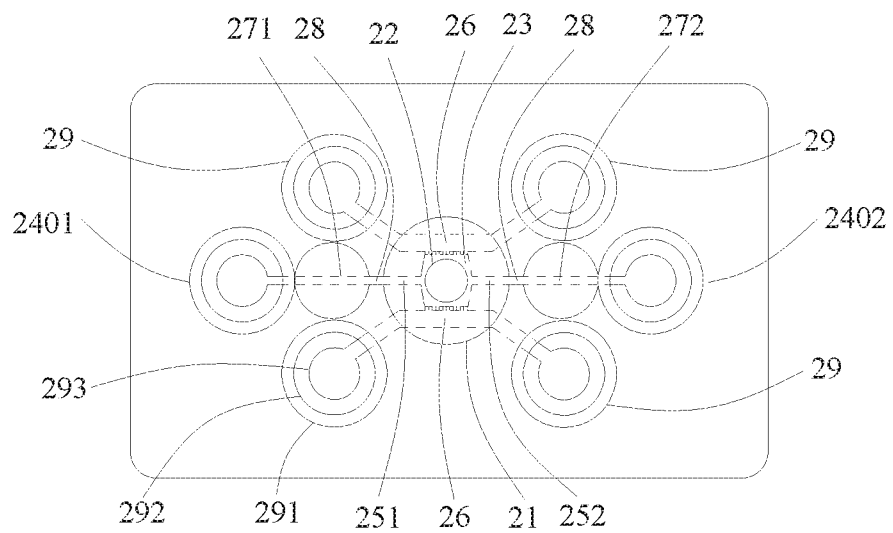


图 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/126309

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C12M 3/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C12M

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS; CNMED; CNKI; CNTXT; 百度学术 and SEARCH TERM: 多器官, 芯片, 共培养, 储液, 孔, 通道等; DWPI; SIPOABS; EPTXT; USTXT; WOTXT; JPTXT; PUBMED; ISI WEB OF SCIENCE和检索词: multi?, organ?, chip?, co?cultur +, stock solution, pore?, bore?, aperture?, channel? et al.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 210103904 U (BEIJING DAXIANG TECHNOLOGY CO., LTD.) 21 February 2020 (2020-02-21) see description, paragraphs [0044]-[0093], figures 1-15	1-10
Y	CN 210528951 U (BEIJING DAXIANG TECHNOLOGY CO., LTD.) 15 May 2020 (2020-05-15) see description, paragraphs [0048]-[0153], figures 1-25	1-10
E	CN 212476781 U (BEIJING DAXIANG TECHNOLOGY CO., LTD.) 05 February 2021 (2021-02-05) see claims 1-10	1-10
A	CN 103502426 A (PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD COLLEGE) 08 January 2014 (2014-01-08) see description, specific embodiments	1-10



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 June 2021

Date of mailing of the international search report

01 July 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/126309

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	210103904	U	21 February 2020	None			
CN	210528951	U	15 May 2020	None			
CN	212476781	U	05 February 2021	None			
CN	103502426	A	08 January 2014	JP	2014506801	A	20 March 2014
				RU	2612915	C2	13 March 2017
				US	2017101628	A1	13 April 2017
				AU	2019202169	A1	18 April 2019
				KR	20200060543	A	29 May 2020
				JP	6122388	B2	26 April 2017
				US	10655098	B2	19 May 2020
				EP	2681306	A2	08 January 2014
				AU	2019268194	A1	12 December 2019
				AU	2017202616	B2	03 January 2019
				AU	2012223526	B2	09 March 2017
				EP	3498818	A1	19 June 2019
				DK	2681306	T3	23 April 2019
				CN	103502426	B	13 March 2018
				EP	2681306	A4	04 March 2015
				RU	2013143537	A	10 April 2015
				SG	192931	A1	30 September 2013
				JP	6457007	B2	23 January 2019
				SG	10201601434 R	A	30 March 2016
				KR	101957923	B1	14 March 2019
				AU	2019268194	B2	20 February 2020
				US	2014038279	A1	06 February 2014
				KR	20190028810	A	19 March 2019
				AU	2017202616	A1	11 May 2017
				WO	2012118799	A3	22 November 2012
				EP	2681306	B1	09 January 2019
				KR	102117921	B1	03 June 2020
				JP	2017136082	A	10 August 2017
				US	10472612	B2	12 November 2019
				WO	2012118799	A2	07 September 2012
				AU	2019202169	B2	23 January 2020
				CA	2828110	A1	07 September 2012
				KR	20140040704	A	03 April 2014
				CA	2828110	C	31 March 2020
				AU	2012223526	A1	12 September 2013
				US	2020087608	A1	19 March 2020

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/126309

A. 主题的分类 C12M 3/00 (2006.01) i 按照国际专利分类 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类																	
B. 检索领域 检索的最低限度文献 (标明分类系统和分类号) C12M 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称, 和使用的检索词 (如使用)) CNABS; CNMED; CNKI; CNTXT; 百度学术和检索词: 多器官, 芯片, 共培养, 储液, 孔, 通道等; DWPI; SIPOABS; EPTXT; USTXT; WOTXT; JPTXT; PUBMED; ISI WEB OF SCIENCE 和检索词: multi?, organ?, chip?, co?cultur+, stock solution, pore?, bore?, aperture?, channel? 等																	
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>CN 210103904 U (北京大橡科技有限公司) 2020年 2月 21日 (2020 - 02 - 21) 参见说明书第[0044]-[0093]段、图1-15</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 210528951 U (北京大橡科技有限公司) 2020年 5月 15日 (2020 - 05 - 15) 参见说明书第[0048]-[0153]段、图1-25</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>E</td> <td>CN 212476781 U (北京大橡科技有限公司) 2021年 2月 5日 (2021 - 02 - 05) 参见权利要求1-10</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 103502426 A (哈佛大学校长及研究员协会) 2014年 1月 8日 (2014 - 01 - 08) 参见说明书具体实施方式</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	CN 210103904 U (北京大橡科技有限公司) 2020年 2月 21日 (2020 - 02 - 21) 参见说明书第[0044]-[0093]段、图1-15	1-10	Y	CN 210528951 U (北京大橡科技有限公司) 2020年 5月 15日 (2020 - 05 - 15) 参见说明书第[0048]-[0153]段、图1-25	1-10	E	CN 212476781 U (北京大橡科技有限公司) 2021年 2月 5日 (2021 - 02 - 05) 参见权利要求1-10	1-10	A	CN 103502426 A (哈佛大学校长及研究员协会) 2014年 1月 8日 (2014 - 01 - 08) 参见说明书具体实施方式	1-10
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
Y	CN 210103904 U (北京大橡科技有限公司) 2020年 2月 21日 (2020 - 02 - 21) 参见说明书第[0044]-[0093]段、图1-15	1-10															
Y	CN 210528951 U (北京大橡科技有限公司) 2020年 5月 15日 (2020 - 05 - 15) 参见说明书第[0048]-[0153]段、图1-25	1-10															
E	CN 212476781 U (北京大橡科技有限公司) 2021年 2月 5日 (2021 - 02 - 05) 参见权利要求1-10	1-10															
A	CN 103502426 A (哈佛大学校长及研究员协会) 2014年 1月 8日 (2014 - 01 - 08) 参见说明书具体实施方式	1-10															
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																	
<table border="0"> <tr> <td> * 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 </td> <td> “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件 </td> </tr> </table>			* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件													
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件																
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期															
2021年 6月 17日		2021年 7月 1日															
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员															
中国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10) 62019451		穆飞航 电话号码 (86-10) 62412295															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/126309

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	210103904	U	2020年 2月 21日	无			
CN	210528951	U	2020年 5月 15日	无			
CN	212476781	U	2021年 2月 5日	无			
CN	103502426	A	2014年 1月 8日	JP	2014506801	A	2014年 3月 20日
				RU	2612915	C2	2017年 3月 13日
				US	2017101628	A1	2017年 4月 13日
				AU	2019202169	A1	2019年 4月 18日
				KR	20200060543	A	2020年 5月 29日
				JP	6122388	B2	2017年 4月 26日
				US	10655098	B2	2020年 5月 19日
				EP	2681306	A2	2014年 1月 8日
				AU	2019268194	A1	2019年 12月 12日
				AU	2017202616	B2	2019年 1月 3日
				AU	2012223526	B2	2017年 3月 9日
				EP	3498818	A1	2019年 6月 19日
				DK	2681306	T3	2019年 4月 23日
				CN	103502426	B	2018年 3月 13日
				EP	2681306	A4	2015年 3月 4日
				RU	2013143537	A	2015年 4月 10日
				SG	192931	A1	2013年 9月 30日
				JP	6457007	B2	2019年 1月 23日
				SG	10201601434R	A	2016年 3月 30日
				KR	101957923	B1	2019年 3月 14日
				AU	2019268194	B2	2020年 2月 20日
				US	2014038279	A1	2014年 2月 6日
				KR	20190028810	A	2019年 3月 19日
				AU	2017202616	A1	2017年 5月 11日
				WO	2012118799	A3	2012年 11月 22日
				EP	2681306	B1	2019年 1月 9日
				KR	102117921	B1	2020年 6月 3日
				JP	2017136082	A	2017年 8月 10日
				US	10472612	B2	2019年 11月 12日
				WO	2012118799	A2	2012年 9月 7日
				AU	2019202169	B2	2020年 1月 23日
				CA	2828110	A1	2012年 9月 7日
				KR	20140040704	A	2014年 4月 3日
				CA	2828110	C	2020年 3月 31日
				AU	2012223526	A1	2013年 9月 12日
				US	2020087608	A1	2020年 3月 19日