



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108865664 B

(45) 授权公告日 2021. 11. 26

(21) 申请号 201810443499.1

(22) 申请日 2018.05.10

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 108865664 A

(43) 申请公布日 2018.11.23

(30) 优先权数据

62/504,129 2017.05.10 US

(73) 专利权人 上准微流体股份有限公司

地址 中国台湾台北市内湖区行爱路77巷69号5楼

(72) 发明人 游辉民 钟文峰 陈瑞麟

(74) 专利代理机构 广州粤高专利商标代理有限公司 44102

代理人 隆翔鹰

(51) Int. Cl.

C12M 1/12 (2006.01)

C12M 1/00 (2006.01)

(56) 对比文件

US 2010028928 A1, 2010.02.04

CN 106190774 A, 2016.12.07

CN 103627635 A, 2014.03.12

CN 105518464 A, 2016.04.20

US 2014273179 A1, 2014.09.18

US 2010028928 A1, 2010.02.04

US 2005207940 A1, 2005.09.22

US 2007125941 A1, 2007.06.07

EP 2393596 B1, 2016.09.28

Bachir El Debs et al..Functional single-cell hybridoma screening using droplet-based microfluidics.《PNAS》.2012, 第109卷(第29期),

鲍小凡 等.面向细胞分离的微流控技术.《中国生物医学工程学报》.2013, 第32卷(第2期),

审查员 孙昊

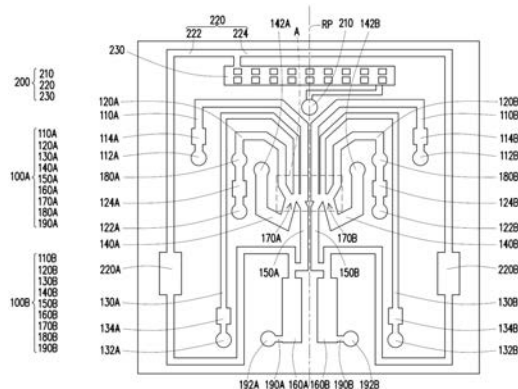
权利要求书4页 说明书11页 附图10页

(54) 发明名称

微流体芯片、用于富集细胞的装置及方法

(57) 摘要

根据实施例,提供一种包括第一细胞富集系统及第二细胞富集系统的微流体芯片。所述第一细胞富集系统的通道布局与所述第二细胞富集系统的通道布局关于与所述微流体芯片垂直的平面是对称的。所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个包括第一流体通道、第二流体通道、样本通道、入口通道及过滤腔室。所述第一细胞富集系统的所述样本通道具有第一内壁及第一外壁。所述第二细胞富集系统的所述样本通道具有第二内壁及第二外壁。所述第一外壁及所述第二外壁二者均远离所述平面。所述第一外壁与所述第二外壁之间的距离处于约10微米(μm)到约1厘米(cm)范围内。所述微流体芯片可用于同时分析两个样本,从而提高富集细胞的效率。



1. 一种微流体芯片, 包括第一细胞富集系统及第二细胞富集系统, 其特征在于, 所述第一细胞富集系统的通道布局与所述第二细胞富集系统的通道布局关于与所述微流体芯片垂直的平面是对称的, 且其中所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个包括:

第一流体通道;

第二流体通道;

样本通道, 该样本通道位于所述第一流体通道与所述第二流体通道之间;

废物通道;

入口通道;

过滤腔室, 所述入口通道连接到所述过滤腔室; 以及

过滤壁, 所述过滤壁设置在所述过滤腔室内且将所述过滤腔室分离成第一子腔室及第二子腔室, 所述过滤壁包括:

多个贯穿狭缝, 所述多个贯穿狭缝中的每一个穿过所述过滤壁以在所述第一子腔室与所述第二子腔室之间形成流体连通, 以及

屋顶状结构, 该屋顶状结构排列在所述过滤壁的与所述第一子腔室面对的一侧, 其中所述第一子腔室位于所述入口通道与所述第二子腔室之间, 所述屋顶状结构界定阻挡边缘以及从所述阻挡边缘凹进的凹槽, 且所述凹槽的高度小于所述过滤壁的高度, 所述凹槽的宽度小于所述过滤壁的宽度,

其中所述第一流体通道、所述第二流体通道及所述样本通道在汇合腔室的第一侧处会合, 所述废物通道及所述入口通道从所述汇合腔室的第二侧分支, 所述第一侧与所述第二侧是相对的侧, 且所述入口通道形成所述过滤腔室与所述汇合腔室之间的流体连通, 且

其中所述第一细胞富集系统的所述样本通道具有第一内壁及第一外壁, 所述第二细胞富集系统的所述样本通道具有第二内壁及第二外壁, 所述第一外壁及所述第二外壁二者均远离所述平面, 且所述第一外壁与所述第二外壁之间的距离处于10微米到1厘米范围内。

2. 根据权利要求1所述的微流体芯片, 其特征在于, 所述第一外壁与所述第二外壁之间的所述距离处于700微米到1200微米范围内。

3. 根据权利要求1所述的微流体芯片, 其特征在于, 该微流体芯片还包括试剂入口及试剂通道, 其中所述试剂通道分叉成第一分支及第二分支, 所述第一分支与所述第一细胞富集系统的所述过滤腔室流体连通, 且所述第二分支与所述第二细胞富集系统的所述过滤腔室流体连通。

4. 根据权利要求3所述的微流体芯片, 其特征在于, 所述试剂通道的所述第一分支及所述第二分支中的每一个包括防污染区段, 有多个过滤器狭缝排列于所述防污染区段中。

5. 根据权利要求3所述的微流体芯片, 其特征在于, 所述试剂通道分叉成所述第一分支及所述第二分支之前还包括气泡捕获腔室。

6. 根据权利要求1所述的微流体芯片, 其特征在于, 所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个还包括废物出口孔, 所述废物出口孔穿过所述微流体芯片的外表面且与所述废物通道流体连通。

7. 根据权利要求1所述的微流体芯片, 其特征在于, 所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个还包括从所述第二子腔室延伸出来的出口通道。

8. 根据权利要求7所述的微流体芯片,其特征在于,所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个还包括出口孔,所述出口孔穿过所述微流体芯片的外表面且与所述出口通道流体连通。

9. 根据权利要求1所述的微流体芯片,其特征在于,所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个还包括:

样本入口孔,该样本入口孔穿过所述微流体芯片的外表面且与所述样本通道流体连通;

第一缓冲剂入口孔,该第一缓冲剂入口孔穿过所述微流体芯片的所述外表面且与所述第一流体通道流体连通;

第二缓冲剂入口孔,该第二缓冲剂入口孔穿过所述微流体芯片的所述外表面且与所述第二流体通道流体连通;以及

缓冲剂切换孔,该缓冲剂切换孔穿过所述微流体芯片的所述外表面且与所述第二缓冲剂入口孔与所述汇合腔室之间的所述第二流体通道流体连通。

10. 一种用于富集细胞的装置,其特征在于,包括:

微流体芯片,包括第一细胞富集系统及第二细胞富集系统,其中所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个包括:

第一流体通道;

第二流体通道;

样本通道,该样本通道位于所述第一流体通道与所述第二流体通道之间;

废物通道;

入口通道;

过滤腔室,所述入口通道连接到所述过滤腔室;以及

过滤壁,所述过滤壁设置在所述过滤腔室内且将所述过滤腔室分离成第一子腔室及第二子腔室,所述过滤壁包括:

多个贯穿狭缝,所述多个贯穿狭缝中的每一个穿过所述过滤壁以在所述第一子腔室与所述第二子腔室之间形成流体连通,以及

屋顶状结构,该屋顶状结构排列在所述过滤壁的与所述第一子腔室面对的一侧,其中所述第一子腔室位于所述入口通道与所述第二子腔室之间,所述屋顶状结构界定阻挡边缘以及从所述阻挡边缘凹进的凹槽,且所述凹槽的高度小于所述过滤壁的高度,所述凹槽的宽度小于所述过滤壁的宽度,

其中所述第一流体通道、所述第二流体通道及所述样本通道在汇合腔室的第一侧处会合,所述废物通道及所述入口通道从所述汇合腔室的第二侧分支,所述第一侧与所述第二侧是相对的侧,且所述入口通道形成所述过滤腔室与所述汇合腔室之间的流体连通,

两个开关,该两个开关分别连接到所述第一细胞富集系统的所述第二流体通道及所述第二细胞富集系统的所述第二流体通道;

细胞检测器,该细胞检测器具有视场,其中所述细胞检测器被配置成检测所述第一细胞富集系统的所述样本通道及所述第二细胞富集系统的所述样本通道内的靶细胞;以及

处理器,该处理器被配置成响应于所述细胞检测器的检测结果来独立地控制所述两个开关,其中当在所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的一个的所述样本通道

内检测到所述靶细胞时,所述处理器激活所述两个开关中与所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的所述一个连接的对应的开关。

11.根据权利要求10所述的用于富集细胞的装置,其特征在于,还包括:

第一缓冲剂供应源,该第一缓冲剂供应源与所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个的所述第一流体通道流体连通;以及

第二缓冲剂供应源,该第二缓冲剂供应源与所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个的所述第二流体通道流体连通,

其中所述开关中的一个连接在所述第二缓冲剂供应源与所述第一细胞富集系统的所述第二流体通道之间,且所述开关中的另一个连接在所述第二缓冲剂供应源与所述第二细胞富集系统的所述第二流体通道之间,

其中所述处理器还被配置成控制所述第二缓冲剂供应源在所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个中的所述第二流体通道中形成缓冲剂流,且所述缓冲剂流引导来自所述样本通道的样本流体在所述汇合腔室处进入所述废物通道,且

其中在检测到所述靶细胞时,所述处理器激活所述对应的开关来调整所述缓冲剂流,且经调整的所述缓冲剂流引导来自所述样本通道的所述样本流体在所述汇合腔室处进入所述入口通道。

12.根据权利要求10所述的用于富集细胞的装置,其特征在于,所述微流体芯片还包括试剂入口及试剂通道,且所述试剂通道分叉成两个分支,所述两个分支分别与所述第一细胞富集系统的所述过滤腔室及所述第二细胞富集系统的所述过滤腔室流体连通。

13.一种在微流体芯片中富集细胞的方法,所述微流体芯片包括第一细胞富集系统及第二细胞富集系统,其特征在于,所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个包括:

第一流体通道;

第二流体通道;

样本通道,该样本通道位于所述第一流体通道与所述第二流体通道之间;

废物通道;

入口通道;

过滤腔室,所述入口通道连接到所述过滤腔室;以及

过滤壁,所述过滤壁设置在所述过滤腔室内且将所述过滤腔室分离成第一子腔室及第二子腔室,所述过滤壁包括:

多个贯穿狭缝,所述多个贯穿狭缝中的每一个穿过所述过滤壁以在所述第一子腔室与所述第二子腔室之间形成流体连通,以及

屋顶状结构,该屋顶状结构排列在所述过滤壁的与所述第一子腔室面对的一侧,其中所述第一子腔室位于所述入口通道与所述第二子腔室之间,所述屋顶状结构界定阻挡边缘以及从所述阻挡边缘凹进的凹槽,且所述凹槽的高度小于所述过滤壁的高度,所述凹槽的宽度小于所述过滤壁的宽度,

其中所述第一流体通道、所述第二流体通道及所述样本通道在汇合腔室的第一侧处会合,所述废物通道及所述入口通道从所述汇合腔室的第二侧分支,所述第一侧与所述第二侧是相对的侧,且所述入口通道形成所述过滤腔室与所述汇合腔室之间的流体连通,且

所述方法包括：

向所述第一细胞富集系统的所述第一流体通道供应第一缓冲剂流体并向所述第一细胞富集系统的所述第二流体通道供应第二缓冲剂流体；

向所述第一细胞富集系统的所述样本通道注入第一样本流体；以及

控制所述第一细胞富集系统的所述第二流体通道中的所述第二缓冲剂流体，以引导所述第一样本流体进入所述第一细胞富集系统的所述废物通道及所述入口通道中的一个。

14. 根据权利要求13所述的方法，其特征在于，还包括：

向所述第二细胞富集系统的所述第一流体通道供应所述第一缓冲剂流体并向所述第二细胞富集系统的所述第二流体通道供应所述第二缓冲剂流体；

向所述第二细胞富集系统的所述样本通道注入第二样本流体；以及

控制所述第二细胞富集系统的所述第二流体通道中的所述第二缓冲剂流体，以引导来自所述第二细胞富集系统的所述样本通道的所述第二样本流体进入所述第二细胞富集系统的所述废物通道及所述入口通道中的一个，

其中所述控制所述第二细胞富集系统的所述第二流体通道中的所述第二缓冲剂流体是与所述控制所述第一细胞富集系统的所述第二流体通道中的所述第二缓冲剂流体独立的。

15. 根据权利要求14所述的方法，其特征在于，所述第二细胞富集系统的所述第二流体通道中的所述第二缓冲剂流体被控制成当在所述第二细胞富集系统的所述样本通道内检测到靶细胞时引导来自所述第二细胞富集系统的所述样本通道的所述第二样本流体进入所述第二细胞富集系统的所述入口通道。

16. 根据权利要求13所述的方法，其特征在于，所述第一细胞富集系统的所述第二流体通道中的所述第二缓冲剂流体被控制成当在所述第一细胞富集系统的所述样本通道内检测到靶细胞时引导来自所述第一细胞富集系统的所述样本通道的所述第一样本流体进入所述第一细胞富集系统的所述入口通道。

微流体芯片、用于富集细胞的装置及方法

技术领域

[0001] 本发明涉及在流体样本中富集靶的技术,且具体来说,涉及一种微流体芯片、一种用于富集细胞的装置以及一种用于在微流体芯片中富集细胞的方法。

背景技术

[0002] 微流体芯片是具有一个或多个微流通道的芯片状器件,所述微流通道允许流体样本及/或所需的试剂在其中行进,使得流体样本可在微流体芯片的通道中进行测试。微流体芯片已被用于各种领域,特别是生物相关领域,例如生物医学、生物化学或相关领域。在生物相关领域的应用中,血液样本在微流体芯片中进行测试。血液样本中常常含有各种细胞,且分选稀有细胞的需求正在迅速扩大。稀有靶细胞种群包括来自血液的循环肿瘤细胞(circulating tumor cell,CTC)、造血干细胞(hematopoietic stem cell,HSC)及循环胎儿细胞(circulating fetal cell,CFC)。然而,商用细胞分选仪在分选稀有细胞种群方面存在一些局限性,包括选择性普遍低、样本损失显著且操作压力高,从而可导致功能或进一步分析的可行性的丧失。为了满足这些需求,研究人员期待将微流体器件作为稀有细胞分选的平台。因此,需要一种能够提高测试效率的微流体芯片。

发明内容

[0003] 本发明涉及一种能够运行两个流体样本的微流体芯片。

[0004] 本发明还涉及一种能够同时富集两个流体样本的用于富集细胞的装置。

[0005] 本发明还涉及一种能够同时富集两个流体样本的用于在微流体芯片中富集细胞的方法。

[0006] 根据实施例,一种微流体芯片包括第一细胞富集系统及第二细胞富集系统。所述第一细胞富集系统的通道布局与所述第二细胞富集系统的通道布局关于与所述微流体芯片垂直的平面是对称的。所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个包括:第一流体通道;第二流体通道;样本通道;位于所述第一流体通道与所述第二流体通道之间;废物通道;入口通道;以及过滤腔室,所述入口通道到达所述过滤腔室。所述第一流体通道、所述第二流体通道及所述样本通道在汇合腔室的第一侧处会合,所述废物通道及所述入口通道从所述汇合腔室的第二侧分支,且所述第一侧与所述第二侧是相对的侧。所述入口通道形成所述过滤腔室与所述汇合腔室之间的流体连通。所述第一细胞富集系统的所述样本通道具有第一内壁及第一外壁,所述第二细胞富集系统的所述样本通道具有第二内壁及第二外壁,所述第一外壁及所述第二外壁二者均远离所述平面,且所述第一外壁与所述第二外壁之间的距离处于约10微米(μm)到约1厘米(cm)范围内。

[0007] 根据实施例,所述第一外壁与所述第二外壁之间的所述距离处于约700微米到约1200微米范围内。

[0008] 根据实施例,所述微流体芯片还包括试剂入口及试剂通道。所述试剂通道以第一分支及第二分支进行分叉,其中所述第一分支与所述第一细胞富集系统的所述过滤腔室流

体连通,且所述第二分支与所述第二细胞富集系统的所述过滤腔室流体连通。

[0009] 根据实施例,所述试剂通道的所述第一分支及所述第二分支中的每一个包括防污染区段,所述防污染区段中排列有多个过滤器狭缝。

[0010] 根据实施例,所述试剂通道在以所述第一分支及所述第二分支进行分叉之前还包括气泡捕获腔室。

[0011] 根据实施例,所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个还包括废物出口孔,所述废物出口孔穿过所述微流体芯片的外表面且与所述废物通道流体连通。

[0012] 根据实施例,所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个还包括过滤壁,所述过滤壁设置在所述过滤腔室内且将所述过滤腔室分离成第一子腔室及第二子腔室。所述过滤壁包括多个贯穿狭缝及屋顶状结构。所述多个贯穿狭缝中的每一个穿过所述过滤壁以在所述第一子腔室与所述第二子腔室之间形成流体连通。所述屋顶状结构排列在所述过滤壁的与所述第一子腔室面对的一侧,其中所述屋顶状结构界定阻挡边缘及从所述阻挡边缘凹进的凹槽。

[0013] 根据实施例,所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个还包括从所述第二子腔室发出的出口通道。

[0014] 根据实施例,所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个还包括出口孔,所述出口孔穿过所述微流体芯片的外表面且与所述出口通道流体连通。

[0015] 根据实施例,所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个还包括样本入口孔、第一缓冲剂入口孔、第二缓冲剂入口孔以及缓冲剂切换孔。所述样本入口孔穿过所述微流体芯片的外表面且与所述样本通道流体连通。所述第一缓冲剂入口孔穿过所述微流体芯片的所述外表面且与所述第一流体通道流体连通。所述第二缓冲剂入口孔穿过所述微流体芯片的所述外表面且与所述第二流体通道流体连通。所述缓冲剂切换孔穿过所述微流体芯片的所述外表面且与所述第二缓冲剂入口孔与所述汇合腔室之间的所述第二流体通道流体连通。

[0016] 根据实施例,一种用于富集细胞的装置包括微流体芯片,所述微流体芯片包括第一细胞富集系统及第二细胞富集系统、两个开关、细胞检测器以及处理器。所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个包括:第一流体通道;第二流体通道;样本通道,位于所述第一流体通道与所述第二流体通道之间;废物通道;入口通道;以及过滤腔室,所述入口通道到达所述过滤腔室。所述第一流体通道、所述第二流体通道及所述样本通道在汇合腔室的第一侧处会合,所述废物通道及所述入口通道从所述汇合腔室的第二侧分支,且所述第一侧与所述第二侧是相对的侧。所述入口通道形成所述过滤腔室与所述汇合腔室之间的流体连通。所述开关分别连接到所述第一细胞富集系统的所述第二流体通道及所述第二细胞富集系统的所述第二流体通道。所述细胞检测器具有视场。所述细胞检测器被配置成检测所述第一细胞富集系统的所述样本通道及所述第二细胞富集系统的所述样本通道内的靶细胞。所述处理器被配置成响应于所述细胞检测器的检测结果来独立地控制所述两个开关,其中当在所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的一个的所述样本通道内检测到所述靶细胞时,所述处理器激活所述两个开关中与所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的所述一个连接的对应的开关。

[0017] 根据实施例,第一缓冲剂供应源还与所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集

系统中的每一个的所述第一流体通道流体连通,且第二缓冲剂供应源还与所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个的所述第二流体通道流体连通。所述对应的开关连接在所述第二缓冲剂供应源与所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个的所述第二流体通道之间。所述处理器还被配置成控制所述第二缓冲剂供应源在所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个中的所述第二流体通道中形成缓冲剂流,且所述缓冲剂流引导来自所述样本通道的样本流体在所述汇合腔室处进入所述废物通道。在检测到所述靶细胞时,所述处理器激活所述对应的开关来调整所述缓冲剂流,且经调整的所述缓冲剂流引导来自所述样本通道的所述样本流体在所述汇合腔室处进入所述入口通道。

[0018] 根据实施例,一种通过使用包括第一细胞富集系统及第二细胞富集系统的上述微流体芯片来富集细胞的方法包括以下步骤。所述第一细胞富集系统及所述第二细胞富集系统中的每一个包括:第一流体通道;第二流体通道;样本通道,位于所述第一流体通道与所述第二流体通道之间;废物通道;入口通道;以及过滤腔室,所述入口通道到达所述过滤腔室。所述第一流体通道、所述第二流体通道及所述样本通道在汇合腔室的第一侧处会合,所述废物通道及所述入口通道从所述汇合腔室的第二侧分支,且所述第一侧与所述第二侧是相对的侧。所述入口通道形成所述过滤腔室与所述汇合腔室之间的流体连通。向所述第一细胞富集系统的所述第一流体通道供应第一缓冲剂流体并向所述第一细胞富集系统的所述第二流体通道供应第二缓冲剂流体。向所述第一细胞富集系统的所述样本通道注入含有靶细胞的第一样本流体。当在所述第一细胞富集系统的所述样本通道内检测到靶细胞时,控制所述第一细胞富集系统的所述第二流体通道中的所述第二缓冲剂流,以引导来自所述第一细胞富集系统的所述样本通道的所述第二样本流体进入所述第一细胞富集系统的所述入口通道。否则,控制所述第一细胞富集系统的所述第二流体通道中的所述第二缓冲剂流,以引导所述第一样本流体进入所述第一细胞富集系统的所述废物通道。

[0019] 根据本发明,所述第二细胞富集系统具有与所述第一细胞富集系统类似的布局设计。因此,所述第二细胞富集系统相应地遵循与所述第一细胞富集系统相同的富集过程。根据实施例,所述控制所述第二细胞富集系统的所述第二流体通道中的第二缓冲剂流是与所述控制所述第一细胞富集系统的所述第二流体通道中的第二缓冲剂流独立的。

[0020] 有鉴于所述,根据某一实施例的微流体芯片包括两个细胞富集系统,使得所述微流体芯片可用于同时分析两个样本,从而提高富集细胞的效率。

[0021] 为了使上述内容更容易理解,下面详细阐述伴有附图的几个实施例。

附图说明

[0022] 附图是为了提供对本发明的进一步理解,且附图被并入本说明书并构成本说明书的一部分。附图示出本发明的示例性实施例,且与所述说明一起用来解释本发明的原理。

[0023] 图1示意性地示出根据实施例的微流体芯片的一部分的透视图。

[0024] 图2示意性地示出根据本发明的实施例的微流体芯片的俯视图。

[0025] 图3示意性地示出图2中的微流体芯片的区域A的放大图。

[0026] 图4A及图4B示意性地示出一个细胞富集系统的放大部分。

[0027] 图5示意性地示出根据本发明的实施例的用于富集细胞的装置。

[0028] 图6示意性地示出根据本发明的实施例的微流体芯片的细胞富集系统中的过滤腔室。

[0029] 图7示意性地示出图6所示的过滤壁的放大部分B。

[0030] 图8示意性地示出过滤壁的一部分的放大透视图。

[0031] 图9示意性地示出根据本发明的实施例的过滤器结构。

具体实施方式

[0032] 图1示意性地示出根据实施例的微流体芯片的一部分的透视图。参照图1,微流体芯片MFC可包括衬底SUB及通道形成层CFL。通道形成层CFL可经由等离子体结合工艺或其他能够将通道形成层CFL牢固地附着到衬底SUB的工艺结合到衬底SUB。通道形成层CFL可具有特定图案,且通道形成层CFL的图案基于期望的设计界定一个或多个通道CH及一个或多个孔HL。界定通道CH的图案可以是凹状图案,且通道形成层CFL结合到衬底SUB以在通道CH处形成密封空间,所述密封空间允许流体在其中行进。界定孔HL的图案可穿过通道形成层CFL的整个厚度,且在通道形成层CFL结合到衬底SUB之后,孔HL的一端可被暴露出。换句话说,孔HL是穿过微流体芯片MFC的外表面的结构。具体来说,一个孔HL可与一个对应的通道CH相通以构建其中孔HL用于在通道CH与外部器件或环境之间形成流体连通的期望通道布局。通道形成层CFL可由例如聚二甲基硅氧烷 (polydimethylsiloxane, PDMS) 等可模制且具有弹性的材料制成,且可通过光刻复制或其他替代工艺被模制成具有界定所需通道CH及孔HL的图案。衬底SUB可以是具有足以支撑通道形成层CFL的刚性的透明衬底。衬底SUB的材料可以是玻璃或具有足够刚性及透明度的其他材料。然而,本发明不限于此,且微流体芯片MFC可通过其他方法形成。举例来说,在一些实施例中,通道形成层CFL可与衬底SUB一体形成。即,通道形成层CFL可由与衬底SUB相同的材料制成,且在通道形成层CFL与衬底SUB之间可不存在接合部。在一些实施例中,通道CH的宽度WCH可处于50 μ m到500 μ m范围内,且通道CH的高度HCH可处于40 μ m到50 μ m范围内。另外,通道CH的布局可基于设计要求来安排。

[0033] 图2示意性地示出根据本发明的实施例的微流体芯片的俯视图。参照图2,微流体芯片10包括第一细胞富集系统100A及第二细胞富集系统100B。微流体芯片10可具有与图1所示的横截面结构类似的横截面结构,但不限于此。第一细胞富集系统100A及第二细胞富集系统100B可分别用于输送不同的样本流体;即,在第一细胞富集系统100A中行进的样本流体不与在第二细胞富集系统100B中行进的样本流体混合。因此,微流体芯片10可用于同时运行两个样本流体。

[0034] 第一细胞富集系统100A包括:第一流体通道110A;第二流体通道120A;样本通道130A,位于第一流体通道110A与第二流体通道120A之间;废物通道140A;入口通道150A;以及过滤腔室160A,入口通道150A到达过滤腔室160A。第一流体通道110A、第二流体通道120A及样本通道130A合并到汇合腔室170A中,且废物通道140A及入口通道150A从汇合腔室170A分支。入口通道150A形成过滤腔室160A与汇合腔室170A之间的流体连通。

[0035] 在第一细胞富集系统100A中,第一流体通道110A可在末端处具有第一缓冲剂入口孔112A,且第一缓冲剂入口孔112A是穿过微流体芯片10的外表面且与第一流体通道110A流体连通的孔。具体来说,第一缓冲剂入口孔112A可用于形成第一流体通道110A与外部器件(例如缓冲剂流体供应源等)之间的流体连通。另外,第一流体通道110A还可包括过滤器区

段114A,过滤器区段114A位于第一缓冲剂入口孔112A与第一流体通道110A与汇合腔室170A连接的接头之间,使得通过第一缓冲剂入口孔112A注入到第一流体通道110A中的缓冲剂流体可在进入汇合腔室170A之前被过滤,且可防止缓冲剂流体中的灰尘或污染物进入汇合腔室170A。

[0036] 第二流体通道120A可在末端处具有第二缓冲剂入口孔122A,且第二缓冲剂入口孔122A是穿过微流体芯片10的外表面且与第二流体通道120A流体连通的孔。具体来说,第二缓冲剂入口孔122A可用于形成第二流体通道120A与外部器件(例如缓冲剂流体供应源等)之间的流体连通。另外,第二流体通道120A还可包括过滤器区段124A,过滤器区段124A位于第二缓冲剂入口孔122A与第二流体通道120A与汇合腔室170A连接的接头之间,使得通过第二缓冲剂入口孔122A注入到第二流体通道120A中的缓冲剂流体可在进入汇合腔室170A之前被过滤,且可防止缓冲剂流体中的灰尘或污染物进入汇合腔室170A。

[0037] 在微流体芯片10中,第一细胞富集系统100A中还可包括缓冲剂切换孔180A。缓冲剂切换孔180A是穿过微流体芯片10的外表面且与第二流体通道120A连通的孔。缓冲剂切换孔180A可位于第二缓冲剂入口孔122A与第二流体通道120A与汇合腔室170A连接的接头之间。

[0038] 样本通道130A在末端处具有样本入口孔132A,且样本入口孔132A是穿过微流体芯片10的外表面且与样本通道130A流体连通的孔。样本入口孔132A可用于形成样本通道130A与携载样本流体的外部器件(例如注射器等)之间的流体连通。在本发明的实施例中,样本流体是全血样本。另外,样本入口孔132A还可包括过滤器区段134A,过滤器区段134A位于样本入口孔132A与样本通道130A与汇合腔室170A连接的接头之间,使得经由样本入口孔132A注入到样本通道130A中的样本流体可在进入汇合腔室170A之前被过滤,且可防止样本流体中的血块、灰尘或污染物进入汇合腔室170A。

[0039] 在第一细胞富集系统100A中,样本通道130A、第一流体通道110A及第二流体通道120A可以是共面的,且第一流体通道110A及第二流体通道120A排列在样本通道130A的相对侧,使得样本通道130A与汇合腔室170A连接的接头可位于第一流体通道110A与汇合腔室170A连接的接头与第二流体通道120A与汇合腔室170A连接的接头之间。

[0040] 废物通道140A在末端处具有废物出口孔142A,且废物出口孔142A是穿过微流体芯片10的外表面且与废物通道140A流体连通的孔。废物出口孔142A可用于形成废物通道140A与外部器件或环境之间的流体连通,使得汇合腔室170A中的流体可经由在端部处具有废物出口孔142A的废物通道140A从微流体芯片10排出。

[0041] 入口通道150A及废物通道140A二者均位于汇合腔室170A的下游侧。具体来说,入口通道150A与汇合腔室170A连接的接头可被定位成与第一流体通道110A与汇合腔室170A连接的接头对应,且废物通道140A与汇合腔室170A连接的接头可被定位成与第二流体通道120A与汇合腔室170A连接的接头对应。举例来说,当第一流体通道110A与汇合腔室170A连接的接头比第二流体通道120A与汇合腔室170A连接的接头更靠近平面RP时,入口通道150A与汇合腔室170A连接的接头比废物通道140A与汇合腔室170A连接的接头更靠近平面RP。作为另外一种选择,当第一流体通道110A与汇合腔室170A连接的接头比第二流体通道120A与汇合腔室170A连接的接头更远离平面RP时,入口通道150A与汇合腔室170A连接的接头可比废物通道140A与汇合腔室170A连接的接头更远离平面RP。

[0042] 第一细胞富集系统100A还包括从过滤腔室160A发出的出口通道190A。出口通道190A可在末端处具有出口孔192A,且出口孔192A是穿过微流体芯片10的外表面且与出口通道190A流体连通的孔。在端部处具有出口孔192A的出口通道190A在过滤腔室160A与外部器件或环境之间形成流体连通,使得过滤腔室160A中的流体可从微流体芯片10排出。

[0043] 在本实施例中,包括来自样本通道130A的样本流体及来自第一流体通道110A及第二流体通道120A的缓冲剂流体的流体可经由样本入口孔132A、第一缓冲剂入口孔112A及第二缓冲剂入口孔122A注入到微流体芯片10中并经由废物出口孔142A及出口孔192A从微流体芯片10排出。当在使用微流体芯片10的细胞富集操作期间考虑流体通过汇合腔室170A的流动方向时,汇合腔室170A的第一侧及汇合腔室170A的第二侧可以分别是上游侧及下游侧且可以是彼此相对的。

[0044] 第二细胞富集系统100B包括:第一流体通道110B;第二流体通道120B;样本通道130B,位于第一流体通道110B与第二流体通道120B之间;废物通道140B;入口通道150B;以及过滤腔室160B,入口通道150B到达过滤腔室160B。第一流体通道110B、第二流体通道120B及样本通道130B合并到汇合腔室170B中,且废物通道140B及入口通道150B从汇合腔室170B分支。入口通道150B形成过滤腔室160B与汇合腔室170B之间的流体连通。

[0045] 第二细胞富集系统100B的组件可与第一细胞富集系统100A的组件相同,且因此在所述两个系统中,类似的组件由类似的参考编号指示。具体来说,第二细胞富集系统100B还可包括位于第一流体通道110B的端部处的第一缓冲剂入口孔112B、位于第一流体通道110B中的过滤器区段114B、位于第二流体通道120B的端部处的第二缓冲剂入口孔122B、位于第二流体通道120B中的过滤器区段124B、与第二流体通道120B流体连通的缓冲剂切换孔180B、位于样本通道130B的端部处的样本入口孔132B、位于样本通道130B中的过滤器区段134B、位于废物通道140B的端部处的废物出口孔142B、从过滤腔室160B发出的出口通道190B及位于出口通道190B的端部处的出口孔192B。

[0046] 在本实施例中,微流体芯片10可具有两侧对称配置。举例来说,第一细胞富集系统100A的通道布局与第二细胞富集系统100B的通道布局关于与微流体芯片10垂直的平面RP是对称的。因此,第一流体通道110B、第二流体通道120B、样本通道130B、废物通道140B、入口通道150B、过滤腔室160B、汇合腔室170B、缓冲剂切换孔180B及出口通道190B的设置关系是第一流体通道110A、第二流体通道120A、样本通道130A、废物通道140A、入口通道150A、过滤腔室160A、汇合腔室170A、缓冲剂切换孔180A及出口通道190A的设置关系的镜像对称。在一些替代实施例中,第一细胞富集系统100A的通道布局与第二细胞富集系统100B的通道布局关于平面RP可以是部分对称的。

[0047] 在本实施例中,微流体芯片10还可包括由第一细胞富集系统100A与第二细胞富集系统100B共享的试剂系统200。举例来说,试剂系统200包括试剂入口210、试剂通道220及气泡捕获腔室230。试剂通道220以第一分支222及第二分支224进行分叉。第一分支222与第一细胞富集系统100A的过滤腔室160A流体连通,且第二分支224与第二细胞富集系统100B的过滤腔室160B流体连通。气泡捕获腔室230位于试剂通道220与试剂入口210之间。在一些实施例中,气泡捕获腔室230可被省略,且试剂通道220可在没有中间结构的情况下连接到试剂入口210。另外,试剂通道220的第一分支222及第二分支224可分别包括防污染区段220A及防污染区段220B。防污染区段220A或220B中可排列有多个过滤器狭缝,使得颗粒可被捕

获在防污染区段220A或220B处。过滤腔室160A及过滤腔室160B二者与试剂通道220流体连通,使得在过滤腔室160A及/或过滤腔室160B中收集的颗粒或细胞可行进到试剂通道220,这可造成第一细胞富集系统100A与第二细胞富集系统100B之间的污染。然而,在过滤腔室160A或160B中收集的颗粒或细胞将被捕获在防污染区段220A或220B中,从而防止第一细胞富集系统100A与第二细胞富集系统100B之间的污染。换句话说,尽管第一细胞富集系统100A与第二细胞富集系统100B共享一个试剂系统200,但第一细胞富集系统100A与第二细胞富集系统100B之间的污染可能不会发生。

[0048] 图3示意性地示出图2中的微流体芯片的区域A的放大图。如图3所示,第一细胞富集系统100A的样本通道130A具有第一内壁136A及第一外壁138A。第二细胞富集系统100B的样本通道130B具有第二内壁136B及第二外壁138B。第一外壁138A及第二外壁138B二者均远离平面RP。在靠近相应的汇合腔室170A/170B的区域处,本实施例中的样本通道130A/130B的所谓第一/第二外壁138A/138B表示比所谓第一/第二内壁136A/136B更远离平面RP的壁。另外,在靠近相应的汇合腔室170A/170B的区域处,第一外壁138A与第二外壁138B之间的距离D处于约10 μ m到约1cm范围内。本领域的技术人员应了解,距离D可基于检测微流体芯片10中的样本流体的细胞检测器的视场大小来确定。在优选实例中,距离D可处于约700 μ m到1200 μ m范围内。在再一些替代实施例中,样本通道130A及样本通道130B可使用不同的检测器来监视,使得距离D可不基于检测器的视场大小,而是基于其他考虑因素来确定。

[0049] 图4A及图4B示意性地示出微流体芯片10的细胞富集系统中的一个中的放大部分及细胞富集操作过程。细胞富集系统100用于富集靶细胞,且具体来说,在微流体芯片中分选并富集靶细胞。在细胞富集操作期间,向第一流体通道110供应第一缓冲剂流体BF1,且向第二流体通道120供应第二缓冲剂流体BF2。在本实施例中,第一缓冲剂流体BF1及第二缓冲剂流体BF2可具有相同的组成,但不限于此。当连续地供应第一缓冲剂流体BF1及第二缓冲剂流体BF2时,向样本通道130注入样本流体SP。因此,样本流体SP、第一缓冲剂流体BF1及第二缓冲剂流体BF2全部进入细胞富集系统100的汇合腔室170。在汇合腔室170中,样本流体SP可介于第一缓冲剂流体BF1与第二缓冲剂流体BF2之间。通过控制第一缓冲剂流体BF1及第二缓冲剂流体BF2的流速,可引导样本流体SP进入废物通道140及入口通道150中的一个。因此,细胞富集系统100可执行两种操作模式。

[0050] 样本流体SP可以是其中具有细胞(图4A所示的非靶细胞TNC及图4B所示的靶细胞TG)的血液样本。在如图4A所示的一种模式中,第一缓冲剂流体BF1的流速可等于或大于第二缓冲剂流体BF2的流速,使得汇合腔室170中的样本流体SP可被引导进入废物通道140。在如图4B所示的另一种模式中,第一缓冲剂流体BF1的流速及第二缓冲剂流体BF2的流速中的至少一个被调整成使得第一缓冲剂流体BF1的流速小于第二缓冲剂流体BF2的流速,从而引导汇合腔室170中的样本流体SP进入入口通道150。通过在图2中的微流体芯片10的第一细胞富集系统100A及第二细胞富集系统100B中的每一个中使用此操作,进入废物通道140的样本流体SP可从芯片排出,且进入入口通道150的样本流体SP可进一步输送到过滤腔室以在过滤腔室中被富集。在细胞富集操作期间,可执行靶细胞检测步骤,且靶细胞检测步骤可区分样本流体SP中的非靶细胞TNC与靶细胞TG。当在样本流体中没有检测到靶细胞TG时,可执行图4A的模式,且当在样本流体中检测到靶细胞TG时,可执行图4B的模式,使得非靶细胞TNC可从废物通道140排出,且靶细胞TG可进入入口通道150并在芯片中被分选及富集。因

此,样本流体SP可在芯片中被收集之前被分选。

[0051] 在一种情况下,在样本通道130中行进的样本流体SP的流速可以是 $65\mu\text{l}/\text{min}$ 。在一些替代实施例中,可控制在样本通道130中行进的样本流体SP的流速,使得样本流体SP在注入到样本通道130之后行进到汇合腔室170的时间可以少于 1ms 。在图4A的模式下,根据优选实施例,在第一流体通道110中行进的第一缓冲剂流体BF1的流速可以是约 $150\mu\text{l}/\text{min}$,且在第二流体通道120中行进的第二缓冲剂流体BF2的流速可以是约 $135\mu\text{l}/\text{min}$,从而使得能够引导样本流体SP从汇合腔室170进入废物通道140。在图4B的模式下,根据优选实施例,在第一流体通道110中行进的第一缓冲剂流体BF1的流速可以是约 $99\mu\text{l}/\text{min}$,且在第二流体通道120中行进的第二缓冲剂流体BF2的流速可以是约 $600\mu\text{l}/\text{min}$,从而使得能够引导样本流体SP从汇合腔室170进入入口通道150。然而,本发明不限于上述流速值。一般来说,可基于设计要求来修改在每一通道中行进的流体的流速;举例来说,在每一通道中行进的流体的流速可处于 $10\mu\text{l}/\text{min}$ 到 $1,000\mu\text{l}/\text{min}$ 范围内。

[0052] 另外,可在微流体芯片10的第一细胞富集系统100A及第二细胞富集系统100B中独立地执行图4A及图4B所示的细胞富集操作。即,注入到第一细胞富集系统100A的样本通道的样本流体及注入到第二细胞富集系统100B的样本通道的样本流体是不同的。因此,可同时在第一细胞富集系统100A及第二细胞富集系统100B中执行不同的模式。

[0053] 图5示意性地示出根据本发明的实施例的用于富集细胞的装置。微流体芯片10具有如图2所示的通道布局,且为清楚地说明本实施例中的装置,在图5中省略了一些参考编号。因此,微流体芯片10的详细结构可参照图2的相关说明。图5所示的装置1000包括微流体芯片10、两个开关SW1及SW2、第一缓冲剂供应源BS1、第二缓冲剂供应源BS2以及连接管(例如CT1、CT2、CT3及CT4)。开关SW1连接到第一细胞富集系统100A的第二流体通道120A,且第二开关SW2连接到第二细胞富集系统100B的第二流体通道120B。具体来说,开关SW1附接到连接管CT1,连接管CT1插入到缓冲剂切换孔180A以便连接到第二流体通道120A,且开关SW2附接到连接管CT2,连接管CT2插入到缓冲剂切换孔180B以便连接到第二流体通道120B。在一些实施例中,开关SW1及开关SW2中的每一个可以是阀门,所述阀门在“接通”或“激活”状态下允许流体穿过连接管CT1或CT2且在“关断”或“未激活”状态下禁止流体穿过连接管CT1或CT2。

[0054] 第一缓冲剂供应源BS1可经由不同的连接管与第一细胞富集系统100A的第一流体通道110A及第二细胞富集系统100B的第一流体通道110B流体连通。为清楚地说明装置1000,省略了与第二细胞富集系统100B连接的一些连接管,但已知,在第二细胞富集系统100B的第一流体通道110B的入口孔与第一缓冲剂供应源BS1之间存在至少一个连接管。第一缓冲剂供应源BS1可独立地向第一流体通道110A及第一流体通道110B供应第一缓冲剂流体,使得可独立地控制在第一流体通道110A中行进的第一缓冲剂流体及在第一流体通道110B中行进的第一缓冲剂流体。在一些替代实施例中,在第一流体通道110A中行进的第一缓冲剂流体及在第一流体通道110B中行进的第一缓冲剂流体可由不同的缓冲剂供应源供应。

[0055] 第二缓冲剂供应源BS2连接到微流体芯片10,以用于向第一细胞富集系统100A的第二流体通道120A及第二细胞富集系统100B的第二流体通道120B供应第二缓冲剂流体。为清楚地说明装置1000,部分地示出了与第二细胞富集系统100B连接的连接管CT2。具体来

说,第二缓冲剂供应源BS2经由穿过第二缓冲剂入口孔122A的连接管CT1及穿过缓冲剂切换孔180A的连接管CT3与第二流体通道120A流体连通。类似地,第二缓冲剂供应源BS2也经由穿过第二缓冲剂入口孔122B的连接管CT2及穿过缓冲剂切换孔180B的连接管CT4与第二流体通道120B流体连通。在一些替代实施例中,连接管CT1、CT2、CT3及CT4中的每一个可由四个不同的缓冲剂供应源供应。

[0056] 在本实施例中,装置1000还可包括细胞检测器DC。细胞检测器DC可包括具有用于监视第一细胞富集系统100A的样本通道130A及第二细胞富集系统100B的样本通道130B的视场VF的镜头。在一些实施例中,视场VF的大小可足以使得样本通道130A及样本通道130B二者在视场VF内同时被观察到。然而,在某一替代实施例中,细胞检测器DC可通过移动微流体芯片10的位置在视场VF下独立地监视样本通道130A及样本通道130B。

[0057] 装置1000还可包括被配置成控制开关SW1及SW2以及第一缓冲剂供应源BS1及第二缓冲剂供应源BS2的处理器PR。具体来说,在图4A的模式下,处理器PR可被配置成控制第二缓冲剂供应源BS2在第二流体通道120A或120B中形成缓冲剂流,使得所述缓冲剂流引导来自样本通道130A或130B的样本流体在汇合腔室170A或170B处进入废物通道140A或140B。在图4B的模式下,处理器PR被配置成控制第一缓冲剂供应源BS1及第二缓冲剂供应源BS2,并且还激活开关SW1或SW2来调整第二流体通道120A或120B中的缓冲剂流,使得第二流体通道120A或120B中的经调整的缓冲剂流能够引导来自样本通道130A或130B的样本流体在汇合腔室170A或170B处进入入口通道150A或150B。

[0058] 具体来说,装置1000还可包括光源LS。在细胞富集操作期间,微流体芯片10以允许样本通道130A及130B的一部分位于细胞检测器DC的视场VF内的方式放置在细胞检测器DC下方。光源LS被配置成在微流体芯片10的位于细胞检测器DC的视场VF内的一部分上照射光束LB。即,样本通道130A及130B的一部分以及光束LB的至少一部分可在视场VF中同时被观察到。光束LB可以是能够区分靶细胞与非靶细胞的线性光束。举例来说,样本流体可在注入到样本通道130A或130B中之前与试剂混合,以实施荧光免疫分析。在相同的通道130A/130B中行进的本体流体中的荧光染色靶细胞可吸收由光束LB提供的特定波长的光或能量,然后发射不同波长的光或能量,因此用户可判断样本流体中是否存在靶细胞。

[0059] 在细胞富集操作期间,第一缓冲剂供应源BS1以恒定流速连续地向第一细胞富集系统100A及第二细胞富集系统100B供应第一缓冲剂流体BF1,且第二缓冲剂供应源BS2也通过连接管CT3或CT4以恒定流速连续地向第一细胞富集系统100A及第二细胞富集系统100B供应第二缓冲剂流体BF2。在图4A的模式下,如果细胞检测器未检测到靶细胞,则开关SW1及SW2处于“关断”或“非激活”状态,使得连接管CT1及CT2的缓冲剂流体不供应。因此,BF1的流速可等于或大于BF2的流速,注入到样本通道130A或130B中的样本流体从汇合腔室170A或170B进入废物通道140A或140B,且进一步经由废物出口孔142A(如图2所示)从微流体芯片10排出。

[0060] 在图4B的模式下,一旦检测到样本通道130A的样本流体中的靶细胞,处理器就控制开关SW1及开关SW2改变为“接通”或“激活”状态,然后缓冲剂供应源BS2可通过CT1及CT2供应缓冲剂流体,以增大第二缓冲剂流体BF2的流速。因此,第一缓冲剂流体BF1的流速可小于第二缓冲剂流体BF2的流速,在第二流体通道120A中进进的缓冲剂流体的经调整的流可引导汇合腔室170A中的样本流体进入入口通道150A。

[0061] 在一个优选实施例中,开关SW1的激活可持续例如处于1ms到200ms范围内的持续时间。本领域的技术人员将会理解如何根据不同的样本来确定适当的时间间隔。

[0062] 由于第一细胞富集系统100A与第二细胞富集系统100B是独立地操作,因此可独立地分选不同的样本流体,且可在第一细胞富集系统100A及第二细胞富集系统100B中单独地收集及富集样本流体中的靶细胞,以提供高效细胞富集操作。

[0063] 在装置1000中,进一步向试剂系统200注入用于识别的试剂,使得用于识别的试剂可进入过滤腔室160A及160B。用于识别的试剂可进一步识别在过滤腔室160A及160B中收集的细胞,使得可区分在过滤腔室160A及160B中收集的伪靶细胞与真实靶细胞。在本实施例中,两个样本流体可分别在第一细胞富集系统100A及第二细胞富集系统100B中运行,而一个试剂系统200由第一细胞富集系统100A与第二细胞富集系统100B共享,第一细胞富集系统100A与第二细胞富集系统100B之间的污染因防污染区段220A及220B(如图2所示)的配置而可能不会发生。

[0064] 图6示意性地示出根据本发明的实施例的微流体芯片的细胞富集系统中的过滤腔室。参照图6,本实施例中的过滤腔室160可连接在入口通道150与出口通道190之间且可以是图2所示的微流体芯片10的过滤腔室160A或160B的示例性实例。过滤腔室160包括设置在过滤腔室160内的过滤壁162,且过滤壁162将过滤腔室160分离成第一子腔室164A及第二子腔室164B。过滤壁162可在过滤腔室160中蜿蜒设置。样本流体SP可从入口通道150进入过滤腔室160,且过滤壁162可阻挡样本流体SP中的分选的靶细胞TG,以将分选的靶细胞TG收集在第一子腔室164A中。样本流体SP的液体流LF可通过过滤壁162并进入第二子腔室164B。最后,样本流体SP的液体流LF可从过滤腔室160离开到达出口通道190,且进一步经由出口通道190的端部处的出口孔从微流体芯片排出。

[0065] 图7示意性地示出图6所示的过滤壁的放大部分B。参照图6及图7,过滤壁162包括多个贯穿狭缝162A。所述多个贯穿狭缝162A中的每一个穿过过滤壁162而在第一子腔室164A与第二子腔室164B之间形成流体连通。在一些实施例中,贯穿狭缝162A中的每一个的宽度W162A可以是5 μ m,两个相邻的贯穿狭缝162A之间的距离D162A可以是10 μ m,且过滤壁162中可排列有100到100,000个贯穿狭缝162A。另外,过滤壁162的总长度可基于设计要求来确定。

[0066] 图8示意性地示出过滤壁的一部分的放大透视图。参照图6、图7及图8,划分第一子腔室164A与第二子腔室164B的过滤壁162还可包括排列在过滤壁162的与第一子腔室164A面对的一侧处的屋顶状结构162B。屋顶状结构162B可如图7所示排列在贯穿狭缝162A与第一子腔室164A之间。屋顶状结构162B界定阻挡边缘BE及从阻挡边缘BE凹进的凹槽RC。在一些实施例中,凹槽RC的高度HRC小于过滤壁162的高度H162,且凹槽RC的宽度WRC小于过滤壁162的宽度W162。举例来说,凹槽RC的高度HRC及凹槽RC的宽度WRC可基于细胞富集操作的要求及设计来确定。举例来说,如果用于细胞富集操作的样本流体是全血样本且红血细胞是需要被贯穿狭缝162A过滤,则凹槽RC的高度HRC可以是5 μ m,且凹槽RC的宽度WRC可以是10 μ m。

[0067] 阻挡边缘BE能够阻挡第一子腔室164A中的分选的靶细胞TG。贯穿狭缝162A中的每一个在凹槽RC处打开,使得紧靠阻挡边缘BE的分选的靶细胞TG可不闭合或阻挡贯穿狭缝162A。因此,尽管分选的靶细胞TG紧靠过滤壁162,但第一子腔室164A与第二子腔室164B之

间经由贯穿狭缝162A的流体连通是平滑的及容易的。另外,分选的靶细胞TG可保持其形状,而不会因从第一子腔室164A行进到第二子腔室164B的流体的流应力而变形。

[0068] 图9示意性地示出根据本发明的实施例的过滤器结构。参照图9,过滤器结构300可以是图2的微流体芯片10中的过滤器区段114A、114B、124A、124B、134A及134B以及防污染区段220A及220B的示例性结构。过滤器结构300可具有第一部分300A及第二部分300B。第一部分300A及第二部分300B中的每一个包括多个过滤器狭缝302、多个过滤器狭缝304及多个过滤器狭缝306。进入过滤器结构300的流体FL可首先被第一部分300A的过滤器狭缝302分成两个子流,在第一部分300A的过滤器狭缝302中行进的每一子流可进一步被第一部分300A的过滤器狭缝304分成两个子流,且在第一部分300A的过滤器狭缝304中行进的每一子流可进一步被第一部分300A的过滤器狭缝306分成两个子流。在第一部分300A的过滤器狭缝306中行进子流可依序通过第二部分300B的过滤器狭缝306、过滤器狭缝304及过滤器狭缝302。因此,流体FL中的颗粒或大污染物可能几乎不会通过过滤器结构300。在一些实施例中,每一过滤器狭缝304的宽度可以是0.075mm,且每一过滤器狭缝306的宽度可以是0.05mm。另外,第二区段300B的过滤器狭缝306的位置可不与第一区段300A的一个过滤器狭缝306对准,使得通过第一区段300A的过滤器狭缝306的颗粒可被第二区段300B的过滤器狭缝306阻挡。举例来说,第二区段300B的过滤器狭缝306的位置可对应于第一区段300A的两个相邻的过滤器狭缝306之间的一个分离结构。

[0069] 有鉴于所述,根据本发明的实施例的微流体芯片具有两个独立的细胞富集系统,所述两个独立的细胞富集系统以对称方式排列,使得微流体芯片的细胞富集操作可被执行成同时运行两个样本,从而提高富集细胞的效率。根据一些实施例,微流体芯片中的细胞在被收集之前被分选,使得使用本发明的装置及/或方法的细胞富集可具有高的靶细胞富集率。在一些实施例中,细胞富集系统中的过滤腔室的过滤壁可具有屋顶状结构以将分选的细胞阻挡在贯穿狭缝之前,使得由过滤壁划分的两个子腔室之间的流体连通可保持平滑且容易,这也有助于保持分选的细胞的形状。

[0070] 本领域的技术人员应了解,在不背离本发明的范围或精神的条件下,可对所发明的实施例作出各种修改及变型。有鉴于所述,本发明旨在涵盖多种修改及变型,只要这些修改及变型落入以上权利要求书及其等效范围的范围内即可。

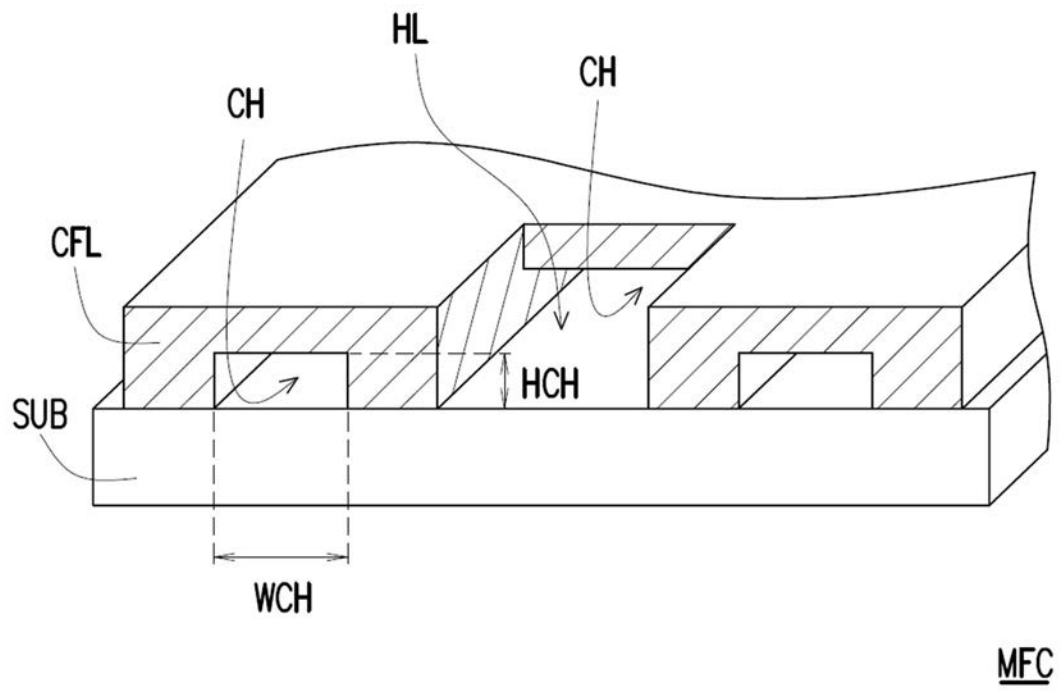


图1

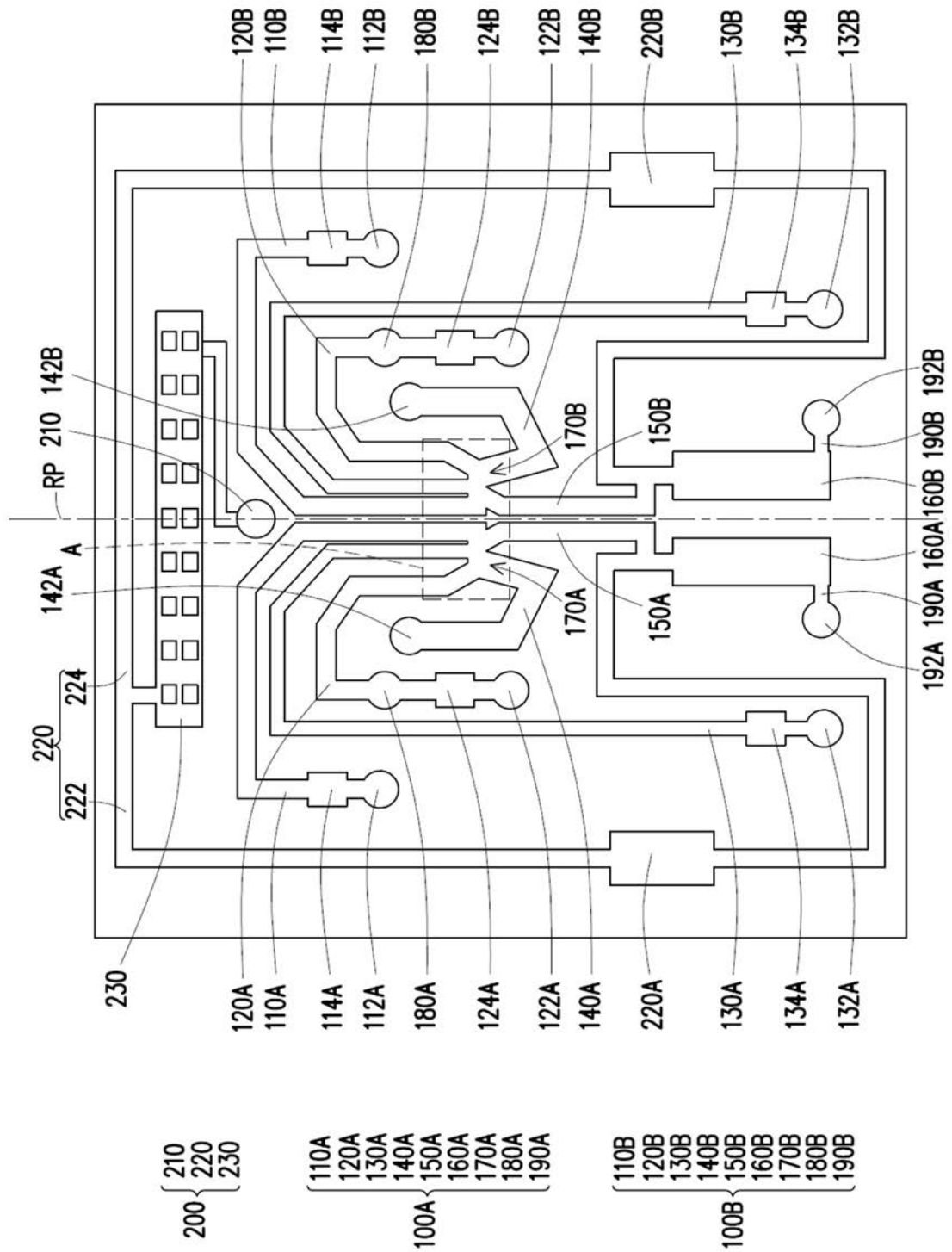


图2

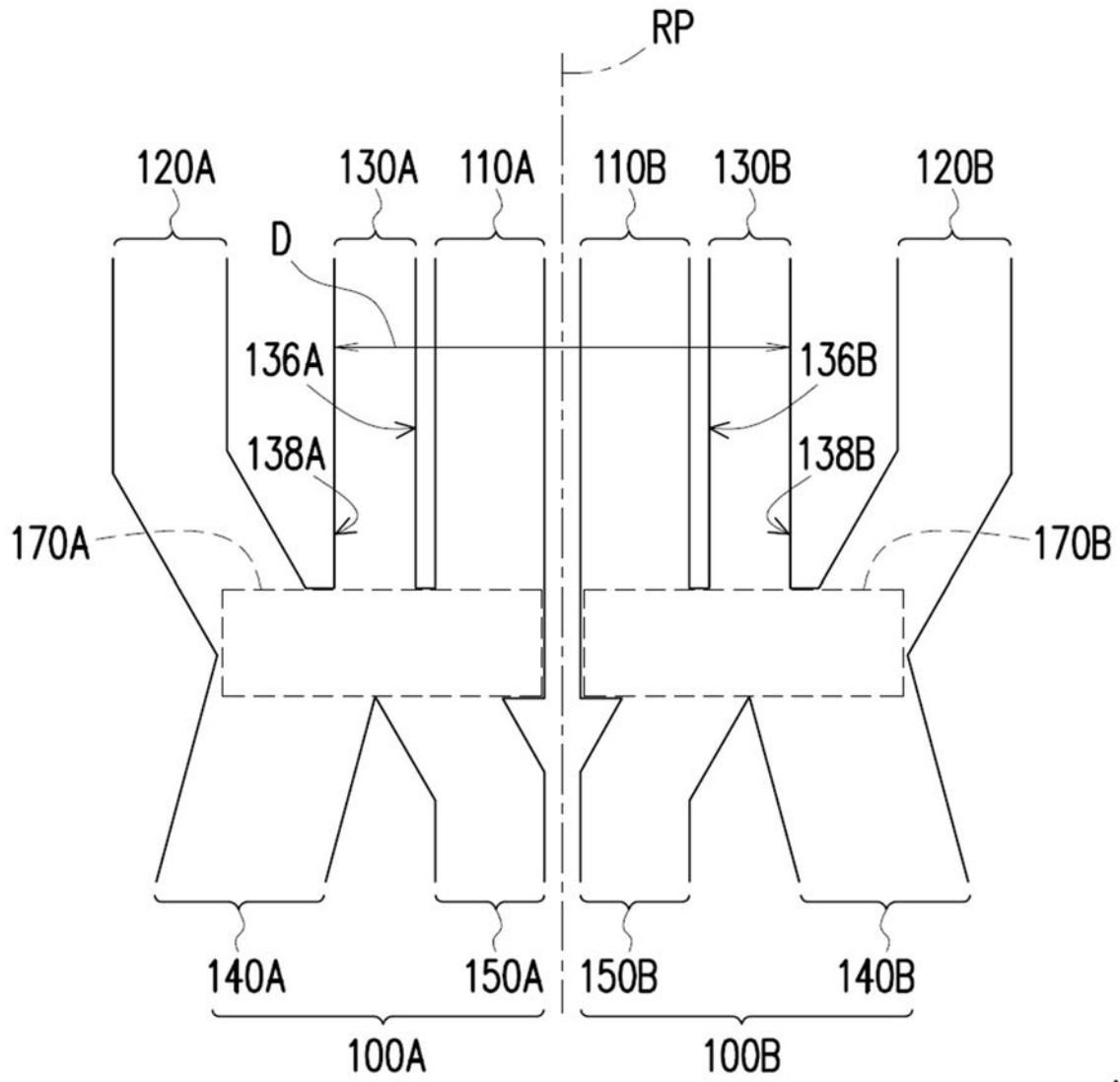
A

图3

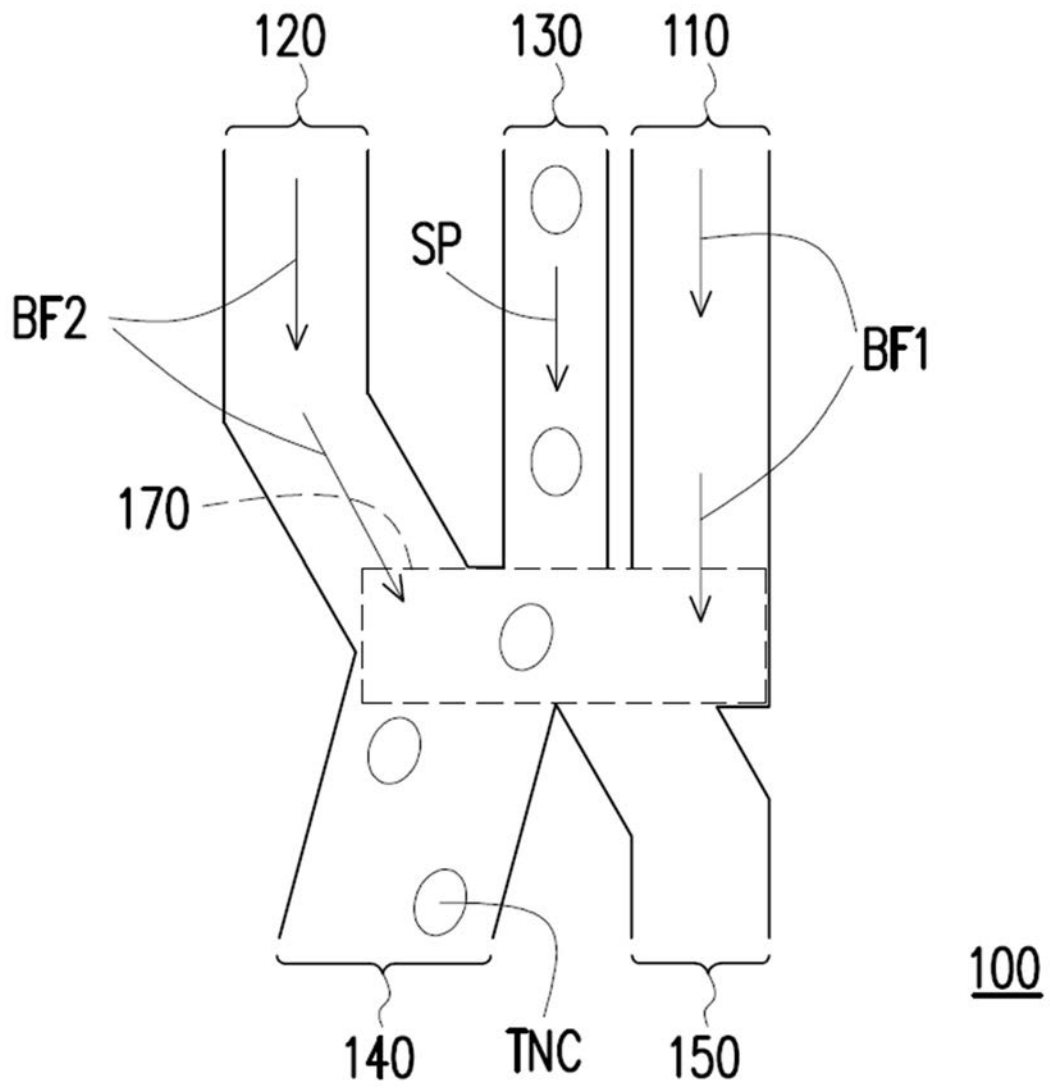


图4A

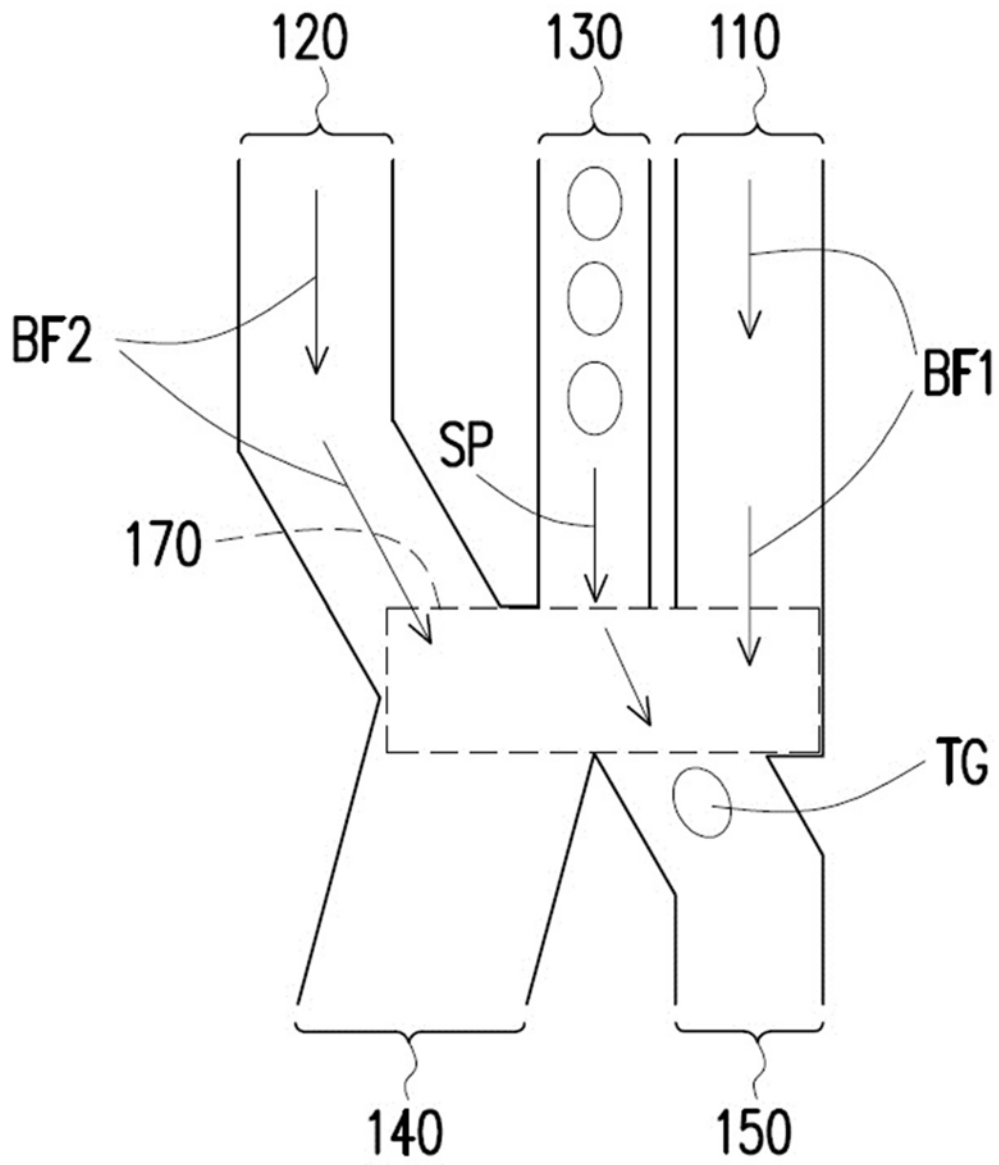


图4B

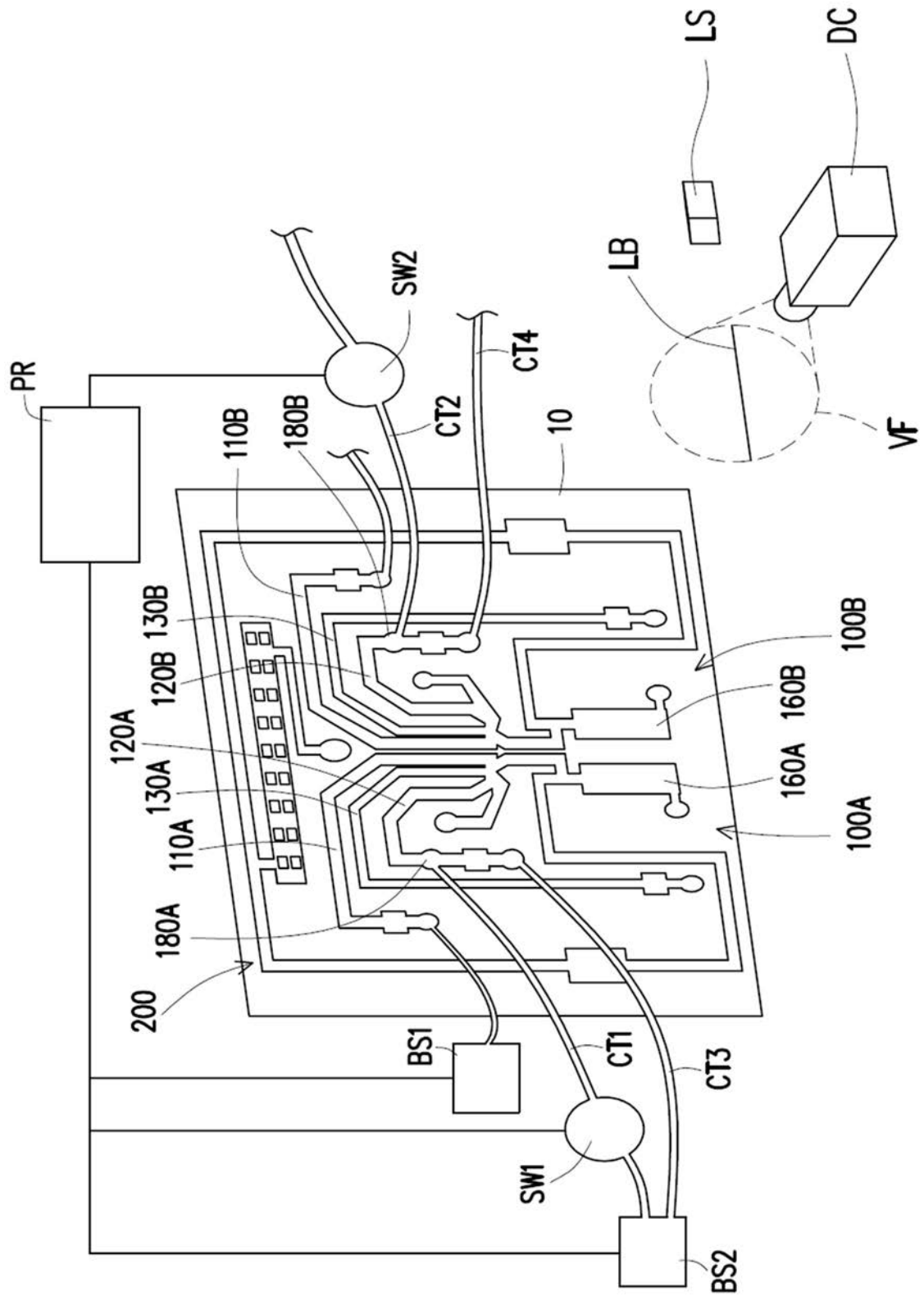


图5

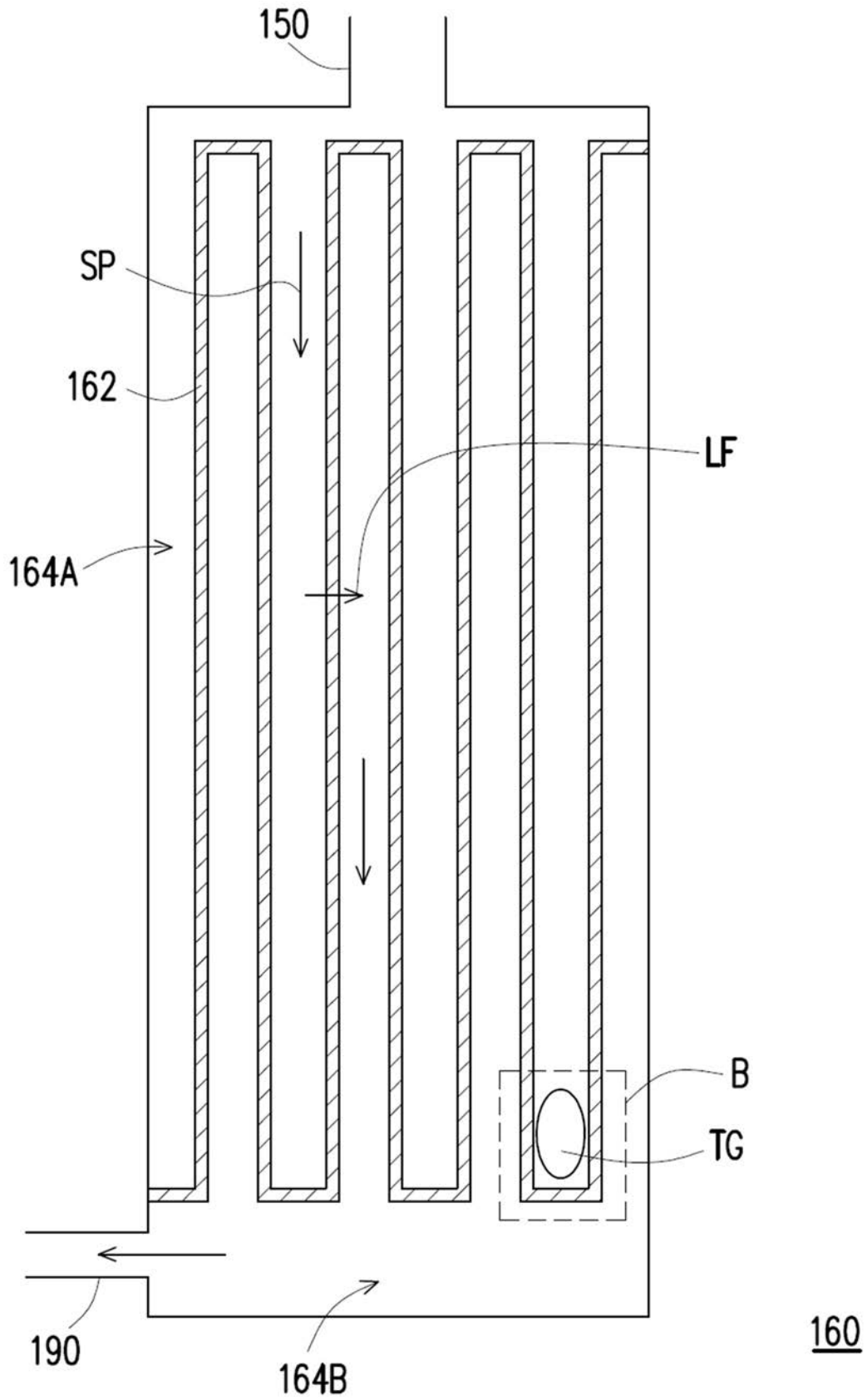


图6

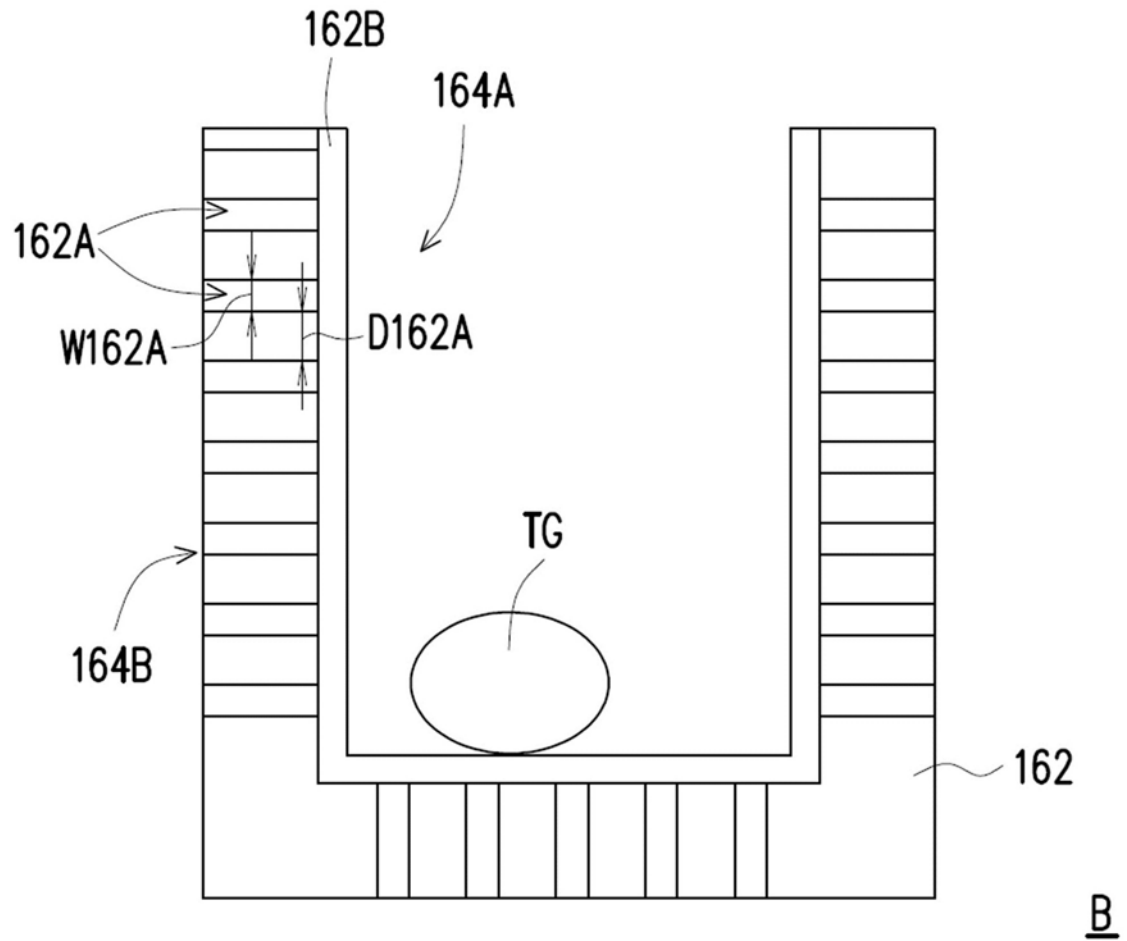


图7

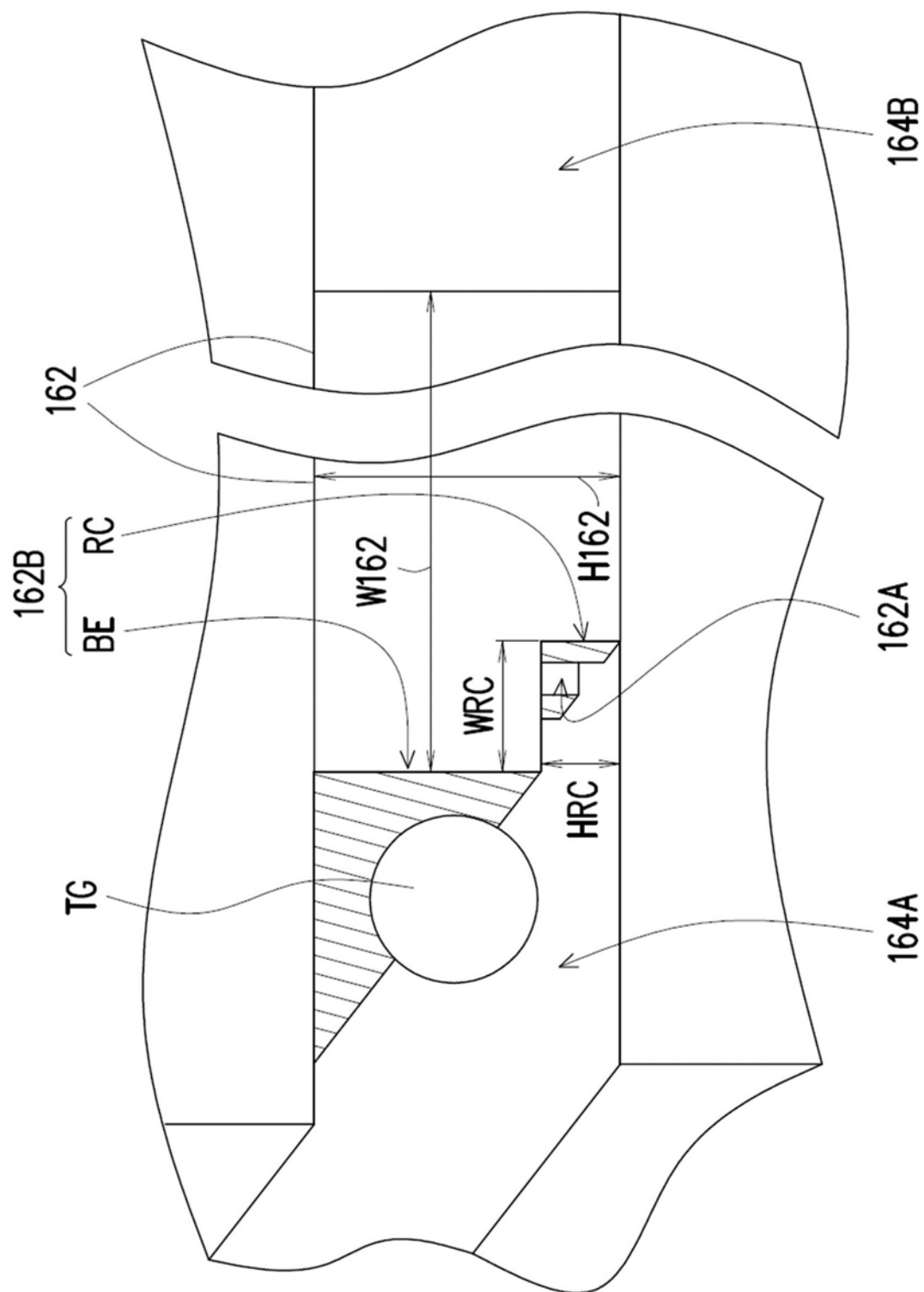


图8

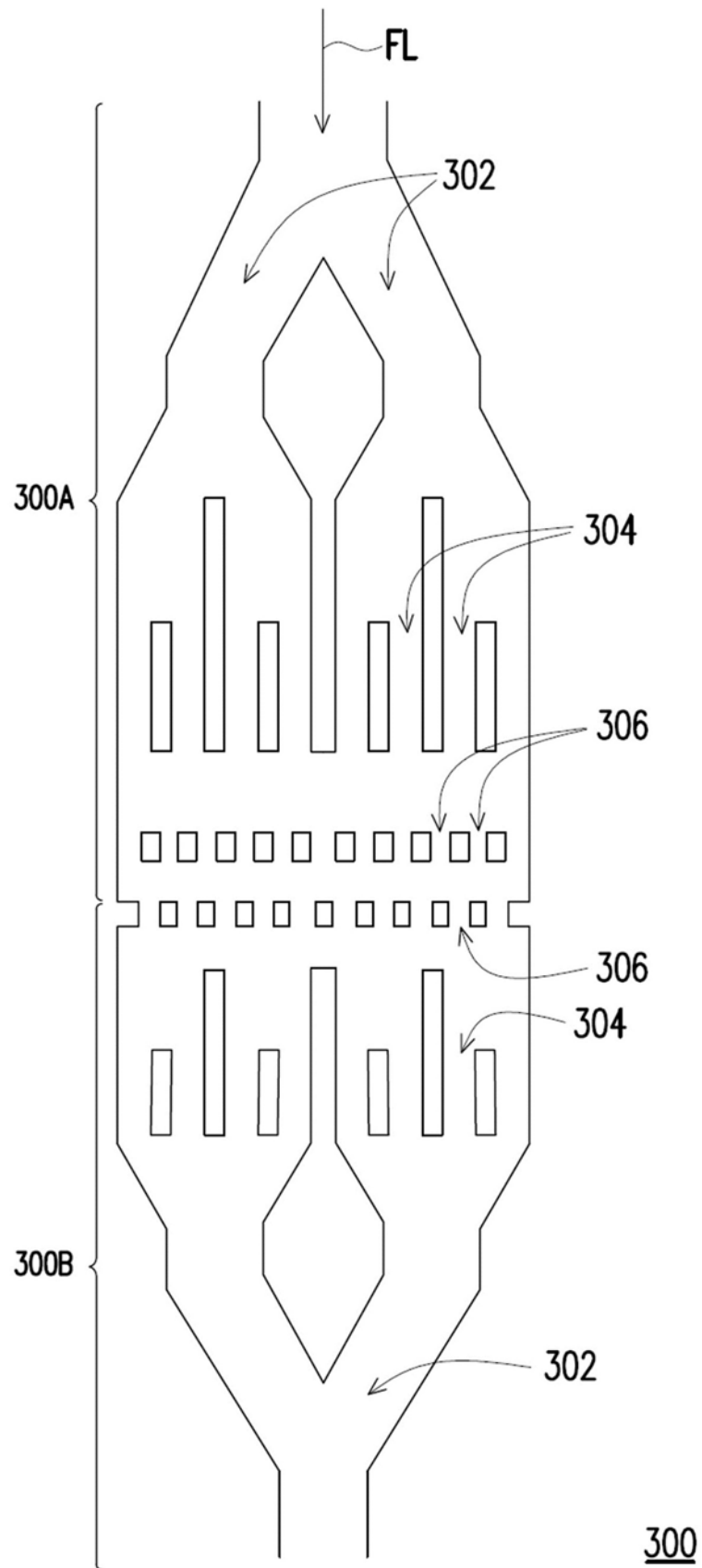


图9