

(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101107507 B

(45) 授权公告日 2012. 10. 24

(21) 申请号 200680003015. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2006. 01. 20

G01N 1/10(2006. 01)

(30) 优先权数据

G01N 21/00(2006. 01)

60/646, 514 2005. 01. 25 US

B32B 5/02(2006. 01)

G01N 27/26(2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

审查员 王伟

2007. 07. 24

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2006/001967 2006. 01. 20

(87) PCT申请的公布数据

W02006/081135 EN 2006. 08. 03

(73) 专利权人 欧西里其有限责任公司

地址 美国宾夕法尼亚州

(72) 发明人 詹姆斯·E·鲍姆加德纳

(74) 专利代理机构 北京集佳知识产权代理有限公司

11227

代理人 刘晓东 顾晋伟

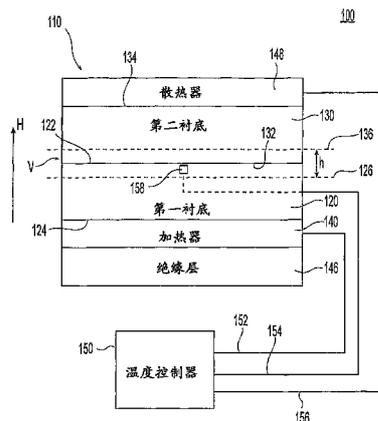
权利要求书 3 页 说明书 10 页 附图 5 页

(54) 发明名称

用于具有不同热容的少量流体样品的温度控制器

(57) 摘要

一种用于控制流体样品温度的系统,其包括具有第一外表面和第二外表面且两个表面相互平行的装置。该装置内具有两个或多个适合于容纳样品的通道。这些通道布置于与所述第一外表面和第二外表面平行的公共平面上。温度传感器沿该公共平面置于通道之间。加热器热连接两个外表面中的一个,散热器连接该两个外表面中的另一个,从而在第一和第二外表面之间建立温度梯度。温度控制器接收温度传感器输入的感测温度,并通过响应调节该加热器。



1. 一种用于处理具有不同热容的流动流体的温度控制流体样品系统,包括:
流体样品装置,其包括:
第一衬底块,具有第一内表面和第一外表面;
第二衬底块,具有第二内表面和第二外表面;
所述第一和第二衬底块的第一和第二内表面相互面对,从而在所述第一和第二衬底块之间形成第一通道和第二通道,
其中:
所述第一通道具有开口均朝向所述流体样品装置外围边缘的第一和第二端;
所述第二通道具有开口均朝向所述流体样品装置外围边缘的第一和第二端;
所述第一通道和所述第二通道位于两个虚平面之间,所述两个虚平面由所述通道的高度所间隔开且相互平行,并且在它们之间限定容纳所述第一通道和所述第二通道的第一体积;和
至少一个温度传感器,配置用于测量所述第一体积内温度;
加热器,热耦合于所述第一外表面;
散热器,热耦合于所述第二外表面;和
温度控制器,配置用于接收来自所述温度传感器的温度信息,并调节所述加热器和所述散热器中的至少一个,以便
在所述第一外表面和第二外表面之间形成温度梯度;
在所述第一体积内维持所需的温度;以及
当所述第一通道为第一流动流体占据和所述第二通道为第二流动流体占据时,所述第一和第二流动流体具有不同的热容,所述第一流动流体和所述第二流动流体维持在基本上相同的温度下。
2. 根据权利要求1所述的温度控制流体样品系统,其中所述第一流动流体为液体,所述第二流动流体为气体。
3. 根据权利要求1所述的温度控制流体样品系统,其中:
所述流体样品装置具有外围边缘,所述外围边缘具有至少三个边缘表面;
所述第一通道的所述第一端形成于第一边缘表面内;
所述第一通道的所述第二端形成于第二边缘表面内;
所述第二通道的所述第一端形成于所述第一边缘表面内;和
所述第二通道的所述第二端形成于第三边缘表面。
4. 根据权利要求3所述的温度控制流体样品系统,其中:
所述外围边缘包括两对平行的边缘表面;和
所述第二和第三边缘表面相互平行且反向面对。
5. 根据权利要求1所述的温度控制流体样品系统,还包括:
第一探针,与所述第一通道流体连通于所述第一通道的第一和第二端之间的点;和
第二探针,与所述第二通道连通于所述第二通道的第一和第二端之间的点。
6. 根据权利要求5所述的温度控制流体样品系统,其中:
所述流体样品装置具有外围边缘,所述外围边缘具有至少四个边缘表面;
所述第一通道的所述第一端形成于第一边缘表面内;

所述第二通道的所述第一端形成于所述第一边缘表面内；
所述第一通道的所述第二端形成于第二边缘表面内；
所述第二通道的所述第二端形成于第三边缘表面内；
所述第二和第三边缘表面互相平行且反向面对；
所述第一和第二探针均经由第四边缘表面进入所述流体样品装置；和
所述第一和第四边缘表面互相平行且反向面对。

7. 根据权利要求 6 所述的温度控制流体样品系统，其中所述第一和第二探针与质谱仪连接。

8. 根据权利要求 7 所述的温度控制流体样品系统，其中：
血液样品占据所述第一通道；以及
气体样品占据所述第二通道。

9. 根据权利要求 1 所述的温度控制流体样品系统，还包括占据所述第一和第二通道的管材。

10. 根据权利要求 1 所述的温度控制流体样品系统，其中所述第一和第二虚平面平行于所述第一和第二外表面。

11. 根据权利要求 10 所述的温度控制流体样品系统，其中所述加热器在所述第一外表面上提供均匀的热，以使均匀的热通量在正交于所述第一和第二虚平面的方向上通过所述流体样品装置。

12. 根据权利要求 1 所述的温度控制流体样品系统，其中所述加热器介于第一绝缘材料和所述第一外表面之间。

13. 根据权利要求 1 所述的温度控制流体样品系统，还包括：
第一沟槽，形成于所述第一内表面中，
第二沟槽，形成于所述第二内表面中，和其中
所述第一和第二沟槽为 L 型，并且结合以在所述流体样品装置内一起形成所述第一通道。

14. 根据权利要求 1 所述的温度控制流体样品系统，其中所述散热器为热电器件。

15. 根据权利要求 1 所述的温度控制流体样品系统，其中所述散热器为室温空气，并且所述系统还包括风扇，以使所述室温空气通过所述第二外表面。

16. 根据权利要求 1 所述的温度控制流体样品系统，其中所述温度传感器为热敏电阻。

17. 根据权利要求 1 所述的温度控制流体样品系统，其中所述温度控制器采用比例 - 积分 - 微分 (PID) 控制。

18. 根据权利要求 1 所述的温度控制流体样品系统，其中所述体积所维持的所需温度在预定值的 0.1°C 内。

19. 一种用于处理具有不同热容的流动流体的温度控制流体样品系统，包括：

流体样品装置，具有第一和第二外表面以及至少第一和第二内部通道，所述内部通道均被配置用于容纳流动流体样品并且所述通道位于两个虚平面之间，所述两个虚平面由所述通道高度所间隔开且相互平行，并且还平行于所述第一和第二外表面，所述两个虚平面之间限定容纳所述第一和第二通道的第一体积；

至少一个温度传感器，配置用于测量所述第一体积内的温度；

加热器,热耦合于所述第一外表面;
散热器,热耦合于所述第二外表面;和
温度控制器,配置用于接收来自所述温度传感器的温度信息,并调节所述加热器和所述散热器中的至少一个,以便
在所述第一外表面和第二外表面之间形成温度梯度,
在所述第一体积内维持所需的温度;以及
当所述第一通道为第一流动流体占据和所述第二通道为第二流动流体占据时,所述第一和第二流动流体具有不同的热容,所述第一流动流体和所述第二流动流体维持在基本相同的温度下。

20. 根据权利要求 19 所述温度控制流体样品系统,其中所述温度控制器被配置以实施比例-积分-微分控制。

21. 根据权利要求 19 所述的温度控制流体样品系统,其中所述体积所维持的所需温度在预定值的 0.1°C 内。

22. 一种控制至少两个具有不同热容的流动流体样品温度的方法,所述方法包括:

使第一和第二流体样品沿着在公用装置内形成的第一和第二路径流动,所述第一流动流体样品具有第一热容,所述第二流动流体样品具有不同于所述第一热容的第二热容,所述第一和第二路径基本上沿着所述装置内的公共平面;

在正交于所述平面的方向上形成温度梯度,使得均匀的热通量通过所述平面,所述温度梯度在加热器和散热器之间形成,所述加热器热耦合于所述装置并在所述平面的一侧上提供热,所述散热器热耦合于所述装置并在所述平面的对侧上提供冷却;

在所述平面内的点上测量所述装置的温度,所述点位于所述第一和第二路径之间;和
基于所述装置的测量温度调节所述加热器和所述散热器中的至少一个,以便所述第一流动流体样品和所述第二流动流体样品维持在基本相同的温度下。

23. 根据权利要求 22 所述的控制至少两个具有不同热容的流动流体样品的温度的方法,其中所述第一和第二流体样品分别沿第一和第二路径流动的流量不同。

24. 根据权利要求 22 所述的控制至少两个具有不同热容的流动流体样品的温度的方法,包括采用比例-积分-微分控制来调节所述加热器。

25. 根据权利要求 22 所述的控制至少两个具有不同热容的流动流体样品的温度的方法,其中调节所述加热器和散热器中的至少一个,使所述点的温度维持在预定值的 0.1°C 内。

用于具有不同热容的少量流体样品的温度控制器

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求 2005 年 1 月 25 日提交的美国临时申请 No. 60/645, 514 的优先权。上述临时申请的全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及用于维持流体样品温度的温度控制装置。更具体而言,本发明涉及适用于具有不同热容的样品的装置。

背景技术

[0004] 一些分析程序要求对多个流体样品进行分析,其中这些样品的热特性明显不同,例如不同的热容。一个具体的例子是通过 MMIMS(微孔膜入口质谱)分析的 MIGET(复合惰性气体清除技术),其中在两个血液样品和一个气体样品中测量惰性气体分压(Baumgardner JE, Choi I-C Vonk-Noordegraaf A, Frasch HF, Neufeld GR, Marshall BE. Sequential VA/Q distributions in the normal rabbit by micropore membrane inlet mass spectrometry. J Appl Physiol 2000 ;89 :1699-1708)。开始分析的时候,血液和气体样品处于常温下(通常为 22°C),必须对样品进行加热,并在体温下(通常为 37°C)进行分析。可是这些血液和气体样品的热容差别很大。为了测定样品中的惰性气体分压,这些流体样品流经各自的传感器。除了样品的不同热容之外,气体样品和血液样品的最佳流量也不相同。虽然这两种不同的热特性(热容和样品流量),但是两种样品都必须在相同、精确的温度下进行分析。

[0005] 多个流体样品之间可能存在差异的热特性包括:热容(如在 MMIMS 的 MIGET 中)、样品流量(如在 MMIMS 的 MIGET 中)、样品体积(例如多个动脉血液气体样品,其中每个样品的体积不同)、以及初始样品温度(例如来源不同的样品均需要在同一温度下分析)。此外,用于分析样品的多个传感器的热特性也可以不同,但是在一些例子中,理想的是在相同温度下利用各传感器进行分析。

[0006] 在分析应用中,除了需要控制多个样品的温度之外,有时也需要进行两个或多个流体相化学反应,并且将这些平行反应维持在相同的温度下。反应之间可能的热特性差异包括不同的反应物进料温度、不同的反应物进料流量、不同的反应物体积、以及反应的不同比热。尽管这些反应的热要求不同,理想的是在完全相同的温度下进行这些平行反应。

[0007] 当在同一温度下对多个流体样品进行分析时,通常需要在整个测量过程中对温度进行精确调节。例如,在通过 MMIMS 的 MIGET 中,分析惰性气体分压需要几分钟,在这段时间内在 0.1°C 范围内精确控制分析温度可以提高惰性气体的测量准确度。与此类似,在多个平行流体相反应中,在反应全过程中对反应温度进行精确控制可能是理想的。例如,在聚合酶链反应(PCR)中,在扩链反应过程中将反应温度精确控制在 72°C 约 20 秒,可以提高 DNA 样品倍增的总效率(Chiou J, Matsudaira P, Sonin A, Ehrlich D. A closed-cycle capillary polymerase chain reaction machine. Analytical Chemistry 2001 ;73 :2018-2021)。

[0008] 除了在一定时间内将多个样品保持在同一恒定温度的要求之外,有时也需要快速改变不同样品组之间的分析温度。例如,在通过 MMIMS 的 MIGET 和动脉血液气体 (ABG) 分析中,从体温不同的患者或对象抽取不同的样品。当对这些样品组进行顺序处理时,非常理想的是能够把分析器的控制温度从一个体温调节至另一个体温。与此类似,为了进行多个平行反应,有时需要将反应温度从一个受控温度快速改变至另一个温度。例如,在进行 PCR 反应时,需要在变性、退火和扩链反应之间进行快速改变温度 (Nagai H, Murakami Y, Yokoyama K, Tamiya E. High throughput PCR in silicon based microchamber array. *Biosensors and Bioelectronics* 2001 ;16 :1015-1019)。

[0009] 因此,在分析应用中以及在流体相反应器应用中,有时对整个过程的温度控制有多种要求:(1) 当每个样品、传感器或者反应的热特性差别很大时,为多个流体样品、传感器或流体相反应提供温度调节;(2) 在某一特定时间内提供非常精确的、均匀的温度调节;(3) 为所有样品、传感器或反应提供温度调节,该调节高度精确并且在多个样品、传感器或反应中均匀;以及(4) 对受控温度进行快速的、可预测性的改变。在温度控制器的设计中,这些竞争性要求常常是相互矛盾。具体地,能够随时间和样品对温度进行精确和均匀调节的控制器通常不适于快速改变温度。相反,能够快速改变温度的温度控制器通常是不精确和不均匀的。因此,现有技术采用不同的方法来处理这些问题。

[0010] 一种方法是把样品、传感器或者反应物置于高导热材料块中,如铝质加热器块。例如,Shoder 等人报道了 6 种均基于导热块设计的商用 PCR 热循环器的性能 (Schoder D, Schmalwieser A, Schaubberger G, Kuhn M, Hoorfar J, Wagner M. *Physical Characteristics of Six New Thermocyclers. Clinical Chemistry* 2003 ;49 :960-963)。由于这种材料块的热传导率很高,因此它易于等温。因此,控制材料块内样品的温度是相对简单的控制材料块温度的问题。由于用于测量材料块温度的装置尺寸几乎没有限制,因此可以采用高准确度的传感器,例如热敏电阻或者集成电路型传感器来测量材料块的温度。材料块温度的反馈控制仅仅需要一个调节材料块加热器输出的控制回路。在这种导热加热器块的方法中,其温度控制的准确度通常很高;而且,可以将热特性均一的样品均匀地控制到相同的温度。但是,这种方法有几个缺点。首先,如果样品的热特性变化很大,则温度不会总是均匀,因为材料块内局部变化没有被监测或者单独被调节。其次,材料块的热质通常远大于少量液体样品的热质。材料块大的热质使得样品温度难于被迅速改变。当需要快速改变温度例如阶跃变化到新的温度时,通常采用本领域技术人员所熟知的诸如 PID (比例-积分-微商) 的控制算法来在温度快速变化和目标温度的过调量之间进行折衷处理 (Schoder D, Schmalwieser A, Schaubberger G, Kuhn M, Hoorfar J, Wagner M. *Physical Characteristics of Six New Thermocyclers. Clinical Chemistry* 2003 ;49 :960-963)。

[0011] 第二种用于控制多个样品、传感器或反应的方法是对每个样品进行单个和单独加热。例如,Friedman 和 Meldrum 报道了一种新型薄膜电阻器法,用于对 PCR 的单个毛细管进行热控制 (Friedman NA, Meldrum DR. *Capillary tube resistive thermal cycling. Analytical Chemistry* 1998 ;79 :2997-3002)。该方法对每个样品、传感器或反应的温度进行独立测量,进而对单个调节的加热器的输出进行控制。由于单独调节每个样品,因此这种方法易于容纳多个热特性不同的样品。而且这些单独受热部分的热质通常较小,使得可以快速改变温度。但是这种方法有一些缺点。对于极少的流体样品,它引入了测量温度

的复杂性。适于小型化的温度传感器,例如热电偶,其准确度不及较大传感器,例如热敏电阻。而且,它通常不能直接测量流体样品的温度,而是测量替代温度(例如包含样品的毛细管的表面温度)(Friedman NA, Meldrum DR. Capillary tube resistive thermal cycling. Analytical Chemistry 1998 ;79 :2997-3002)。可是,如果没有导热块(conductive block)提供的基本上等温的温度场,这种方法可能导致样品温度测量误差。因此,单个控制少量样品温度的方法可以快速改变温度,但是其对温度控制精度或均匀性(时间上和各样品之间)通常不如导热块。

[0012] 因此,在一些应用中,尤其是在通过 MMIMS 分析的 MIGET 中,提出了很多现有技术没有完全满足的性能要求。虽然现有技术提出的方案能满足个别性能要求,但是不能满足所有的性能要求。

[0013] 多项美国专利涉及样品温度控制的普通领域。

[0014] 美国专利 No. 6, 730, 833 教导,用来在样品管中的离散样品(不流动样品)中进行 PCR 的早期加热器装置没有为每个样品管帽提供均匀的热接触,导致样品之间的温度控制不均匀,从而降低 PCR 反应的效率。该项专利教导了使用一种柔性加热盖装置,该柔性加热盖装置给每个样品管帽提供均匀的热接触。该装置优选与容纳样品管的加热块结合使用。该加热块教导了使用诸如热电和电阻的各种加热元件以及诸如强制对流和热电的散热器,但是没有教导把样品基本限制在热源和散热器之间的单个平面上。该装置也没有讨论采用使样品流经加热器块的通道。

[0015] 美国专利 No. 6, 703, 236 也教导,在早期用于离散样品 PCR 反应的导热块中,样品之间温度不均匀性是导致效率降低的一个问题。该专利教导了使用一种导热块,该导热块采用电阻加热器进行加热,通过使液体制冷剂流经在导热块内加工的流动通道来进行冷却。该冷却通道介于加热元件和样品之间。

[0016] 美国专利 No. 6, 692, 700 教导了在微流体装置中将大直径导线用于电阻加热器,使其通过微流体装置时减少导线不必要的发热。该专利还教导使用热电芯片以冷却微流体装置。

[0017] 美国专利 No. 6, 673, 593 教导使用集成半导体加热器对微流体装置加热。

[0018] 美国专利 No. 6, 666, 907 教导使用接触气相色谱柱的薄膜电阻器,其中使用该电阻器直接加热色谱柱,同时监测电阻以提供一体化温度感测。该装置为 GC 分析提供了一种程序升温的微流体方法。

[0019] 美国专利 No. 6, 657, 169 认为非常理想的是均匀调节所有 PCR 样品的温度,并教导了一种用于均匀加热液体样品导热块。该专利教导了一种用于加热 PCR 样品管导热块,其具有电阻和热电加热元件以及自然对流散热器,其中加热器置于样品和散热器之间。

[0020] 美国专利 No. 6, 579, 345 教导了直接加热毛细管柱来对气相色谱进行程序升温。该专利教导了快速改变温度的要求与精确的温度调节相矛盾,并教导了一种预测性前馈控制算法的使用,与更传统的反馈控制算法结合使用。

[0021] 美国专利 No. 6, 558, 947 教导了使用容纳 PCR 样品管的特定套筒,其中每个套筒单独加热,并且每个套筒将热量传递给散热器。每个样品池配置有温度监测器,对每个样品管的温度进行独立地调节。

[0022] 美国专利 No. 6, 541, 274 教导了使用热交换器,其插入微流体容器中以控制反应

温度。

[0023] 美国专利 No. 6, 533, 255 教导了使用液态金属对多个样品的温度进行均匀控制, 优选用于 PCR 反应。

[0024] 美国专利 No. 4, 443, 407 教导了一种装置, 用于在 37.0°C 的固定和受控温度下分析少量血液样品。血液样品流经两侧均与传导性加热器块热接触的样品池, 其中每个加热器块的温度维持在 37.0°C。这些加热器块用电阻加热器加热, 并且具有几个暴露表面, 该暴露表面通过自然对流的方式把热量散失到环境中。

[0025] 美国专利 No. 4, 415, 534 教导了一种装置, 用于在 37.0°C 的固定和受控温度下分析少量血液样品。血液样品流经传导性测量块, 其含有用于各种分析的电极传感器。该传导性测量块被隔热罩包围, 并通过基础构件在所述隔热罩与该测量块之间实现良好的热接触。该测量块和隔热罩采用功率晶体管供热, 其温度维持在 37.0°C。

发明内容

[0026] 依据本发明, 优选提供一种温度控制流体样品系统。所述系统包括流体样品装置, 其包括具有第一内表面和第一外表面的第一衬底块 (substrate block)、具有第二内表面和第二外表面的第二衬底块, 以及形成于第一内表面中且具有开口朝向第一衬底块外围边缘的第一和第二端的第一沟槽。该第一和第二衬底块的第一和第二内表面相互面对, 从而在第一和第二衬底之间形成第一通道。其中, 该第一通道具有开口朝向该流体样品装置外围边缘的第一和第二端, 该第一通道结合所述第一沟槽, 第一通道位于由该第一通道的高度 (h) 所间隔开的假想平面之间, 所述两个假想平面相互平行并且在它们之间限定第一体积, 在该第一体积中容纳所述第一通道以及至少一个配置用于测量所述第一体积中的温度的温度传感器。该系统还包括热耦合于所述第一和第二外表面中一个的加热器、热耦合于所述第一和第二外表面中另一个的散热器以及温度控制器, 所述温度控制器被配置用于接收来自所述温度传感器的温度信息并对此响应、输出信号以控制所述加热器和散热器中至少之一, 这样在所述第一和第二外表面中的一个与所述第一和第二外表面中另一个之间形成温度梯度, 并在所述第一体积内维持所需的温度。

[0027] 另一方面, 本发明涉及温度控制流体样品系统, 包括流体样品装置, 其具有第一和第二外表面以及至少一个配置用于容纳流体样品的内部隔室, 所述隔室位于被所述隔室高度 (h) 所间隔开的两个相互平行且平行于该第一和第二外表面的虚平面之间, 所述两个虚平面之间限定用于容纳所述隔室的第一体积; 至少一个温度传感器, 配置用于测量第一体积的温度; 加热器, 热耦合于所述第一和第二外表面中的一个; 散热器, 热耦合于所述第一和第二外表面中另一个; 以及温度控制器, 配置用于接收温度传感器的温度信息, 并对此响应、输出信号以控制加热器, 这样在所述第一和第二外表面中的一个与所述第一和第二外表面中另一个之间形成温度梯度, 并在所述第一体积内维持所需的温度。

[0028] 又一方面, 本发明涉及一种用于控制至少两个热容不同的流体样品的温度的方法。本发明方法包括: 使第一和第二流体样品沿着在公用装置内形成的第一和第二路径流过, 第一流体样品具有第一热容, 第二流体样品具有第二热容, 所述第一和第二路径基本沿着所述装置内的公共平面; 在正交于所述平面的方向上施加热梯度, 使得均匀的热通量经过所述平面; 在所述平面内的点上测量该装置的温度, 所述点位于该第一和第二路径之间;

以及依据该装置的测量温度调节热耦合于该装置的加热器。

[0029] PID 控制可用于控制前述任何方案的温度。

附图说明

[0030] 为了更好的理解本发明,并演示如何实现本发明,下列附图将作为参考,其中:

[0031] 图 1 是依据本发明的具有流控芯片装置的系统侧视图;

[0032] 图 2A 是依据本发明的第一实施方案的衬底的的透视图;

[0033] 图 2B 是采用图 2A 衬底的流控芯片侧视图;

[0034] 图 3A 和 3B 是第二实施方案的衬底和利用该衬底形成的流控芯片装置的侧视图;
以及

[0035] 图 4A 和 4B 是第三实施方案的衬底和利用该衬底形成的流控芯片装置的侧视图。

具体实施方式

[0036] 图 1 是依据本发明的系统 100 的一个实施方案。该系统包括流控芯片装置 110 和温度控制器 150。该流控芯片装置 110 包括第一衬底块 120 和第二衬底块 130。第一衬底块 120 具有第一内表面 122 和第一外表面 124,而第二衬底块 130 具有第二外表面 132 和第二外表面 134。在组装状态下及使用过程中,第一和第二衬底块 120、130 的第一内表面 122、132 相互对立或者面对,优选相互紧靠。而且,在组装状态下及使用过程中,第一和第二衬底块 120、130 的第一和第二外表面 124、134 优选为平面且相互平行。

[0037] 正如本领域技术人员所知,第一和第二衬底块通常单独形成,其中之一或两者通过蚀刻或钻孔形成有井、沟槽、隔室、容器、通道以及其它构造。此外,一个衬底块可为另一个衬底块的镜像。作为替代,一个衬底块的一些构造与另一衬底块的构造互补,而另一些构造与另一衬底块的构造完全相同;也可能有其它变化。通常情况下,两个衬底块被固定在一起形成组合流控芯片。分别形成于每个衬底块的一对沟槽然后可在组合流控芯片内形成通道,流体可引入到该通道中。所有这些均为本领域技术人员所知。

[0038] 第一和第二衬底块 120、130 都采用导热材料形成。因此,两者均可包括诸如铝、铜、硅、玻璃等的材料。第一衬底块 120 的第一外表面 124 热耦合于第一温度的加热器 140。优选第一外表面 124 的整个有效面积为加热器 140 所覆盖。因此,加热器 140 被配置用于为第一外表面 124 提供均匀的单位面积热量。加热器 140 的另一侧覆有绝缘层 146,以保证对环境的热损失可以忽略。加热器 140 本身可采用电阻加热、热电芯片、热流体流动或本领域技术人员熟知的其它方式加热。

[0039] 第二衬底块 130 的第二外表面 134 热耦合于第二温度的散热器 148,其中第二温度低于第一温度。优选第二外表面 134 的整个有效面积为该散热器所覆盖,以便热能够在第二外表面 134 上均匀耗散。一个实施例中,散热器 148 为热电芯片。另一个实施例中,散热器 148 包括温度低于加热器 140 的流体。在又一个实施例中,散热器 148 仅仅为室温,可采用风扇鼓风在第二衬底块的第二外表面 134 处循环空气。在一些实施例中,可以采用保护材料层例如绝缘层(未图示)来覆盖散热器 148。

[0040] 第一和第二虚平面 126、136 分别限定于芯片总成 110 内。如图 1 的实施方案可知,第一虚平面穿过第一衬底块 120,第二虚平面 136 穿过第二衬底块 130。虚平面 126、136 相

互平行。优选的是,在组装状态下虚平面 126、136 也分别平行于第一和第二衬底块 120、130 的第一和第二外表面 122、132。

[0041] 虚平面 126、136 间距为 h ,并在组装的芯片内在二者之间限定第一体积薄片(volumetric slice) V 。应该理解,该第一体积薄片是由两个衬底块 120、130 夹在第一和第二虚平面 126、136 之间的部分限定。还应理解,图 1 不是按比例画出,距离 h 通常很小,和通道直径相近,约 10-50 微米左右。因此,两个虚平面之间的间距 h 非常小,从热学角度讲,该第一体积薄片 V 可有效视为单平面区域。本发明中,用于在装置 110 内容纳流体样品的井、通道和其它隔室仅在体积薄片 V 内。

[0042] 由于热源 140 和散热器 148,可以理解在第一外表面 124 和第二外表面 134 之间形成由箭头 H 指示的温度梯度。如果第一和第二外表面 124、134 平行,则热会在加热器 140 和第一外表面 124 之间以及第二外表面 134 和散热器之间均匀传递,其热通量正交于两个虚平面 126、136。

[0043] 温度传感器 158 提供于第一体积 V 内。因此,在第一体积内具有井、通道或其它空隙的组合流控芯片中,温度传感器 158 的位置适合于测定存在于这种隔室内的流体温度。此外,在一个实施例中,优选温度传感器位于两个或多个隔室之间,以便输出与两个隔室接近等距的空间位置所对应的单一温度。应该理解,在其它一些实施方案中,可采用多个这种温度传感器。

[0044] 如图 1 所示,温度传感器 158 经由温度传感器导线 154 连接至温度控制器 150。应该理解,温度控制器 150 可以包括用户接口、处理器和温度控制算法等。温度控制器 150 接收来自温度传感器 158 的温度读数,并将第一温度控制信号 152 输入加热器 140。第一温度控制信号 152 优选对加热器 140 的温度进行调节。一些实施方案中,温度控制器 150 可输出第二温度控制信号 156 至散热器 148。根据所提供的散热器的性质,第二温度控制信号 156 可对热器件的温度、流体流速、风扇速度等进行调节。

[0045] 图 2A 表示第一衬底块 220,其第一内表面 222 位于 $y-z$ 平面内,如图所示。内表面 222 具有多个适合于容纳流体的井 228。该内表面还具有温度传感器 258。图中显示温度传感器 258 位于第一内表面的中间,但是这并不是必须的。但是,优选温度传感器 258 位于沿 y 方向和 z 方向的两个井之间。而且,本实施方案显示的是只有 4 个井的阵列,应该理解,可以提供更多数量的井,例如 4×8 、 8×12 乃至更多数量的阵列。

[0046] 图 2B 表示位于第一衬底块 220 顶上的第二衬底块 230。本实施方案中,井 228 位于下部的第一衬底块 220 内。第一虚平面 226 形成于第一衬底块 220 内,而第二虚平面 236 与紧靠的第一和第二内表面 222、232 相重合,其还与图 2A 中的 $y-z$ 平面相重合。如图 2B 所示,虚平面 226 和 236 之间的间距约等于井 228 的深度。因此,温度传感器 258 位于两个虚平面之间限定的体积内,这样设置以测量沿 x 方向上的点的温度,该点大致对应于在 x 方向上的井的位置。井 228 以及其中的样品被配置,使得它们在 x 方向上的尺寸与热源和散热器之间的距离相比很小。

[0047] 为简便起见,图 1 所示的加热器、绝缘层、温度控制器、散热器和其它构件在图 2B 中均被省略,但实际存在。图 2B 的实施方案中,加热器优选置于第一衬底块 220 下方,并且以一定的方式配置,以在整个第一外表面 224 上提供均匀的单位面积热量。因此,热梯度沿 x 轴在纸面上向上,而通过装置传导的热通量方向正交于第一和第二外表面 224 和 234、虚

平面 226 和 236 以及 $y-z$ 平面。

[0048] 以一定的方式设置散热器,以给第二外表面 234 提供均匀的单位面积吸收热量。该散热器可通过空气强制对流以将热传递到环境、通过热电芯片、通过冷却流体流动或者其结合方式例如采用强制空气对流将热量传递至受控的、冷却热电芯片来提供。本方案的一个要素是选择从热源到散热器的最佳热通量。从热源到散热器的热通量应该足够大,以使单位面积热通量乘以井 228 内样品平均面积所得之值大于将每个样品加热到分析温度所需的热量。另一方面,该热通量应该足够小,以使在 x 方向上的温度梯度较小。优选沿 x 方向上的温度梯度应该足够小,以使在 x 方向上随样品厚度的温度变化可以接受。

[0049] 温度传感器 258 位于两个虚平面 226 和 236 之间,用于样品温度的反馈控制。该温度传感器优选为具有最小校正、随时间而保持高准确度的装置,例如热敏电阻器。该装置可以以两种控制模式中一种模式运行,或者以两种模式的组合来运行。为了随时间而将 $y-z$ 平面控制在稳定温度,可采用常规的 PID 控制加热器的输出、传递给散热器的热或者它们的组合。在进行诸如阶跃升温或降温的快速程序变温时,为了控制 $y-z$ 的温度,优选通过调节热量输入和输出的时间曲线 (time profiles) 的智能控制算法,从而以可预测方式控制 $y-z$ 平面的温度。

[0050] 图 3A 和 3B 为依据本发明的衬底块 310 和装置 320 的另一个实施方案。本实施方案中,流体样品流经形成于流控芯片内的一个或多个通道,而不是保持于井中。在每一对衬底块中加工或蚀刻相同的沟槽 302、304 和 306,其中每个沟槽的每一端和衬底块 310 的外围边缘 330A、330B、330C 和 330D 相通,图 3A 中的箭头表示流体流动的方向。当具有相互相对的沟槽的一对衬底块靠在一起时,由两个的同样沟槽形成一个通道,每个通道与流控芯片的外围边缘相通,从而限定流体可以流经的路径。

[0051] 每个通道在 x 方向上的厚度为每个沟槽深度的 2 倍。因此,两个虚平面限定每个通道,每个虚平面穿过一个衬底块,并且与对应内表面 (即 $y-z$ 平面) 平行。该虚平面之间的间距对应于 x 方向上通道厚度。

[0052] 流体样品可以在通道 390 内流动,或者作为替代,可以流经管道 308,该管道 308 容纳在所述通道内并且与衬底块 310A 和 310B 具有良好的热接触。衬底块 310A 可紧靠图 1 讨论的散热器 380,而衬底块 310B 可紧靠上述讨论的加热器 3820。绝热材料 384 可紧靠加热器 382 的另一侧。应该理解,为简便起见,图 3A 和 3B 中的温度控制器和传感器导线均被省略。

[0053] 在两个虚平面之间的相同狭窄体积薄片内可以布置有多个流体通道和温度传感器。在一个实施方案中,提供多个平行的流体通道对,每个流体通道对都具有自己的温度传感器。在另一个实施例中,单个温度传感器结合 4 个或更多个这样的通道一起使用。在又一个实施例中,在流控芯片中形成有 8、16、32、64、96 或者甚至 128 个微通道,提供一个与所有的微通道共面的温度传感器 350。

[0054] 这些沟槽以及形成的通道可以形成为具有任意复杂的或者蛇形图案,只要通道限定到单个平面就可以 (或者更为确切的说,限定在两个虚平面之间的狭窄体积薄片内)。应该理解,相比较而言,图 3A 只是显示了可形成的一些沟槽类型 (直角型 302,蛇形 304 和直线型 306 等),而图 3B 只显示了沿两个衬底之间界面延伸的所形成的通道,如 390 所示。

[0055] 装置 320 除了具有温度传感器之外,还可以具有非温度传感器。用于测量流体性

质的分析传感器 360、362、364 和 366 可直接与样品接触。作为选择,它们可基于非接触式测量,例如用于荧光光学测量的光学传感器 368。优选分析探针足够小,使得其在 x 方向上的厚度小于衬底块的厚度。这些探针可以具有不同的热特性。尤其适合于该目的的传感器包括注入 PO₂ 和 pH 电极的针形电极,以及用于 MMIMS 的针形传感器。本方案也很适于具有平面几何结构的传感器,例如基于芯片的传感器 370。

[0056] 图 4A 和 4B 为依据本发明的衬底块和装置的又一个实施方案。每个衬底块 410(只显示了一个)具有四个外围边缘 450A、450B、450C 和 450D,并且提供有两个 L 型沟槽 420 和 430。每个 L 型沟槽包括第一腿 422A、432A 和第二腿 422B、432B,二者交汇于放大的杯状弯管区域 424 和 434。每个沟槽的第一腿具有与衬底块的第一边缘 450C 相通第一端 426A 和 436A,其中两个沟槽的第一端相互间距为 d1。一个 L 型沟槽 420 具有第二腿 422B,其第二端 426B 与该衬底块的第二边缘 450B 相通;而另一个 L 型沟槽 430 具有第二腿 432B,其第二端 436B 与第三边缘 450D 相通。该第二和第三边缘 450B、450D 反向相对。每个放大的弯管区域经由一对隔开的直线沟槽 429、439 连接至衬底块的第四边缘。优选直线沟槽 429、439 与相应的 L 型沟槽的第一腿共线。

[0057] 在组装的装置中,当将两个衬底块靠在一起,L 型沟槽形成两个 L 型通道。同时,直线沟槽形成两个用于容纳 MMIMS 传感器 440、442 的通路,MMIMS 传感器的感测端分别位于杯状弯管区域 424、434 内。利用本发明使两种流体实现相同的温度,并且这种布置允许两种流体同时流经 MMIMS 传感器 440、442。

[0058] 本实施方案的优选应用中,将气体样品引入由第二沟槽 430 形成的第一流动通道中,而将血液样品引入由第一沟槽 420 形成的第二流动通道中。如图 4A 所示,气体样品和血液样品(即从第二端 436B 流向第一端 436A)的流动方向相反,但是,它也可以配置成沿反方向流动。

[0059] 经由各自的流动通道,这两种流体样品分别流经 MMIMS 传感器 440、442,传感器 440、442 具有高分子膜填充的多个孔,用于分离流体样品和超高真空。气体或血液样品中的惰性气体透过高分子膜进入超高真空系统,并由此进入质谱离子源,如箭头 469、479 所示,以分析流体样品中的惰性气体分压。也可以使用诸如美国专利 No. 5,834,722 和 6,133,567 提供的 MMIMS 传感器等,这些文献通过引用并入本文。

[0060] 图 4B 是由图 4A 所示的两个衬底块 410A、410B 形成的装置 480 的侧视图。图中的第一管 481 将 MMIMS 探针获得的样品引入质谱中,而伸出纸页的第二导管 482 将出口血液样品引导离开装置 480。本实施方案中的衬底块优选铝块,厚 3/8 英寸,其结合面中有加工的槽,用于容纳气体和血液样品导管和 MMIMS 探针。本实施方案的热源 460 优选商用的蚀刻薄膜加热垫(etched foil heater pad),该加热垫被设计以提供均匀的单位面积热量。绝热材料 462 位于加热器 460 的外表面上。本实施方案的散热器包括风扇 464,在第二衬底块的第二外表面的散热器表面上提供强制空气对流,如箭头 466 所指。热传递系数通过调节风扇转速进行控制。但是,需要注意的是,也可使用其它类型的散热器,例如热电器件、流动液体等。

[0061] 有上文可知,本发明可为具有不同热容的多个样品提供一致的温度调节。

[0062] 对具有不同热容的多个样品的温度的一致调节可通过下列措施来实现:控制流控芯片的热量输入和输出,以及将流经该流控芯片的设计的稳态热通量调节至远大于加热少

量流体样品所需的热量。

[0063] 采用铝等高导热性材料,相对大的热通量可以从热源流经流控芯片直到散热器,并且在流控芯片中具有最小的温度梯度,从而使流控芯片近于等温。提供比加热流体样品所需的热量大的多的稳态热通量产生了所需性质,即流控芯片内任意一点的温度主要由芯片热通量所决定,且在流控芯片内形成的温度梯度小。因此,传递给流体样品的或来自流体样品的热对局部温度的影响被降至最低。

[0064] 因为每个样品对局部流控芯片温度的影响可以忽略,所以样品的热容、流量、体积和初始温度等热特性之间的差异对样品温度产生的影响也可以忽略。

[0065] 从上文也可看出,本发明也可以提供快速改变样品和传感器的温度的能力。

[0066] 快速改变样品和传感器温度的能力通过正交几何结构设计来实现。所有的流体样品被置于两个虚平面之间狭窄的第一体积内。井或通道的深度以及第一体积的厚度很小,使得从热学角度讲可近似看成单个 $y-z$ 样品平面。样品置于两个传导性衬底块或板之间。此外,热源和散热器均被布置为平面形的近似均匀的加热和冷却源,并与 $y-z$ 样品平面平行。因此,流经衬底块的热通量正交于 $y-z$ 样品平面,热在 x 方向上前进从热源直到散热器。由于该平面几何结构, $y-z$ 平面内的流体样品将是等温的,在 $y-z$ 平面内对该样品温度的控制缩小为控制沿 x 方向的温度梯度中单个点的温度。

[0067] 因而,通过暂时性使热源和样品间的衬底块过热可有助于快速增加样品温度。在这种热脉冲之后,紧接着暂时性增加样品和散热器之间的衬底块的热散失,则可避免 $y-z$ 平面内的温度过冲。尽管可通过常规 PID 控制算法可以实现快速改变 $y-z$ 平面的温度,但是当采用智能控制算法来控制热源和散热器时,正交热通量几何结构快速改变温度且可避免过冲的优点变得非常明显。

[0068] 这使得可对测量过程中的温度进行精确的、均匀的调节,可实现高准确度测量和控制,即使是采用单个温度传感器。

[0069] 显而易见,对本领域的技术人员来说,本发明的系统和方法可用于多种装置。

[0070] 首先,我们相信本发明满足在通过 MMIMS 分析的 MIGET 中温度控制的四个要求。这四个要求包括:(1) 在单个样品的热容和流量差别很大时,为多个流体样品(例如一个气体样品和两个血液样品)提供温度调节;(2) 在几分钟内提供高准确度(优选 0.1°C 内)、均匀的温度调节;(3) 对血液和气体样品,在气体和血液样品及它们的传感器之间提供高准确度(优选 0.1°C 内)、均匀的稳态温度调节;以及(4) 快速、可预测的改变样品组之间的受控温度。

[0071] 对于第一个要求,在通过 MMIMS 分析的 MIGET 中,血液和气体样品初始均为室温,二者必须被加热以在与体温准确相同的温度下进行分析,但是,由于血液样品的热容远大于气体样品,所以加热血液样品所需的热量也要大的多。不过, $y-z$ 平面(或者更为精确的说是两个虚平面之间的狭窄体积薄片)的温度主要由从加热器到散热器的热通量决定。由于该热通量大于加热血液样品所需的热量,因此血液和气体样品的温度被控制到几乎相等,而无论各样品在样品注入和分析期间的热容、流量或者起/止的流动模式如何。

[0072] 对于第二个要求,本发明采用强制对流传热来密切地控制第二导热衬底块的散热,而不是采用自然对流。因此,围绕温度设定点的随时间的波动比常规加热器块的要低。

[0073] 对于第三个要求,许多加热器设计将不能为样品提供高精度、均匀的稳态温度调

节,仅仅因为所有这些加热器(或散热器)实际上在每单位面积上的热产生(或每单位面积的热吸收)有些不均匀。例如,由均匀分布的多匝细金属丝制备以产生大致均匀热通量的电阻加热器在金属丝附近产生的热量仍高于在金属丝之间的开放点产生的热量。把传导性衬底块置于样品的两边可消除 y 和 z 方向上潜在的不均匀性。

[0074] 对于第四个要求,在通过 MMIMS 分析的 MIGET 中,从不同对象采集的系列样品组需要在不同的体温下分析。在测试完一组样品后温度对时间的理想曲线是立刻从最后温度阶跃至新的体温。在实践中,温度控制器无法实现这种理想情况。在采用 PID 控制的常规传导性加热器块中,加热块的实际质量减缓了温度对加热器输出阶跃变化的响应。通过暂时使加热器热输出过冲可以实现块温度的快速升高,但是其代价是块的温度过冲。在本发明中,受控的温度不是整个衬底温度,而是在 x 方向上温度梯度中的单个温度。可有意识地在衬底其它部分中对瞬时温度进行过冲或下冲控制,以在 y-z 平面中实现阶跃变化的更好近似。当采用智能算法来控制热源和散热器时,这些优点非常明显。

[0075] 第二应用是动脉血气 (ABG) 分析。传统上在 37.0°C 的温度点下进行 ABG 分析,PO₂, PCO₂ 和 pH 的测量值被校正至患者体温。这些温度校正是基于众多患者的血气值的平均性能 (behavior)。但是,这些平均值未必适用于既定个体。在 ABG 分析中,理想的是对每个患者而言将含有电极的传导性块的温度转变为确切的患者温度。但由于 ABG 分析所要求的紧密调节温度和快速改变样品之间控制温度的能力的天生矛盾,妨碍了能够进行这项任务的温度控制器的开发。利用本发明可能同时满足这两种要求。

[0076] 第三,化学反应有时需要对特定反应在一定的温度下进行特定的控制,但是要求在这些反应之间进行快速的反应器温度转换。聚合酶链反应 (PCR) 就是一个例子,其要求在三个不同的温度之间进行重复循环,即 DNA 变性温度(通常为 93°C)、引物退火温度(通常为 55°C)和碱基对扩链反应温度(通常为 72°C)。然而,变性和退火反应所需的时间最短,整个循环的时间由在这些设定温度之间改变样品温度的速度所控制。本发明能够适用于具有不同尺寸的离散样品,可对其进行均匀调节、快速循环,并且精确达到目标设定温度。本发明亦可适用于 PCR 微流控方法,其中多个样品流动通道可平行延伸。

[0077] 最后,微流体(有时称为芯片实验室)方法通常倾向于小型化、样品纯化、制备和分离(例如包括绘制气相色谱柱的温度曲线)一体化,并且在单个芯片上进行分析。在一些情况下,每一个步骤可以具有不同的最佳温度。本发明的应用还包括对分析每一部分的温度进行精确控制并在各温度之间进行快速转换。本发明的几何结构具有复杂图案但限于二维平面,其特别适合于微观流体中所用的平面微装配技术。

[0078] 尽管关于特定实施方案描述了本发明,但是应当理解,在不脱离本发明下述权利要求的范围内,可对其进行各种改造和修改。同时也应该注意,当本发明使用术语“流控芯片”和“流体样品装置”时,这些术语也可理解为包含工业上通常所指的“微流体装置”。

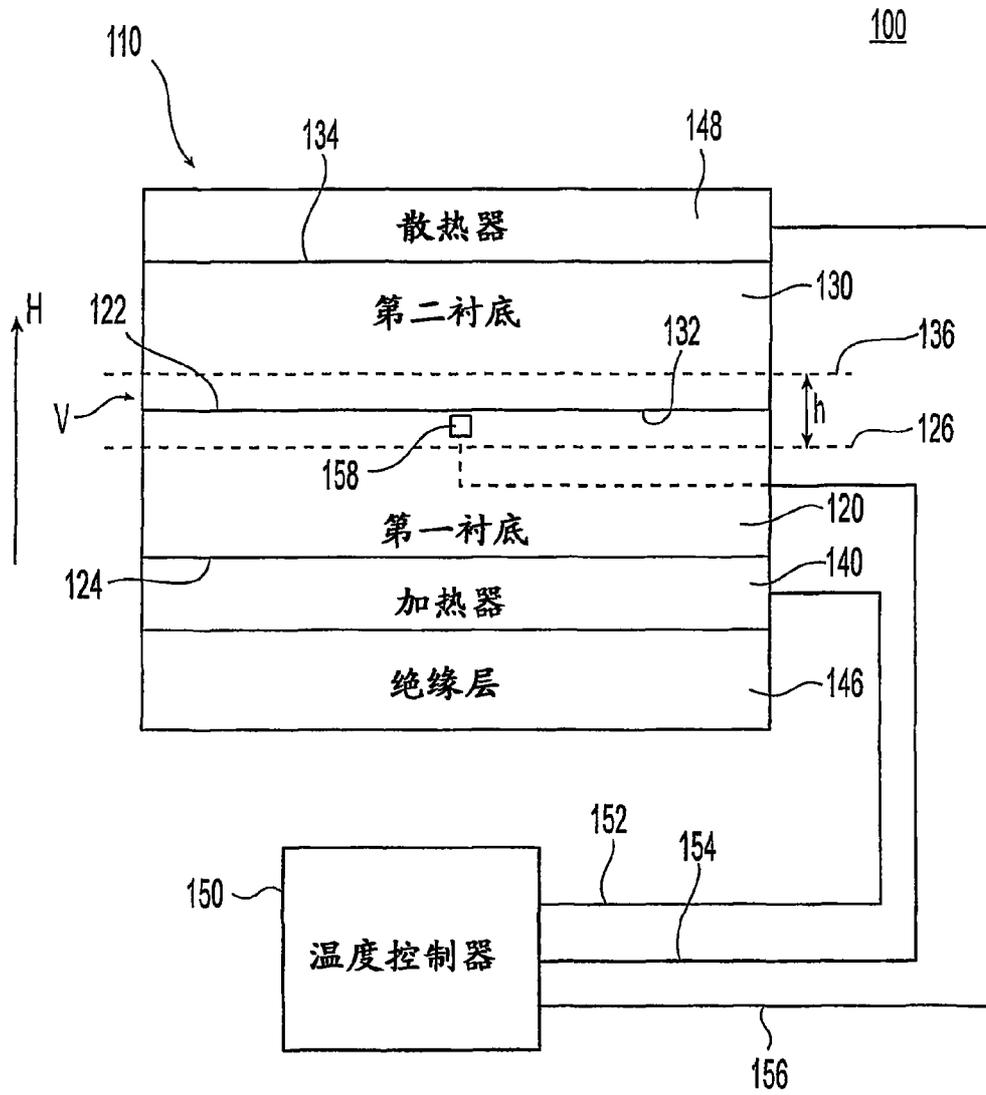


图 1

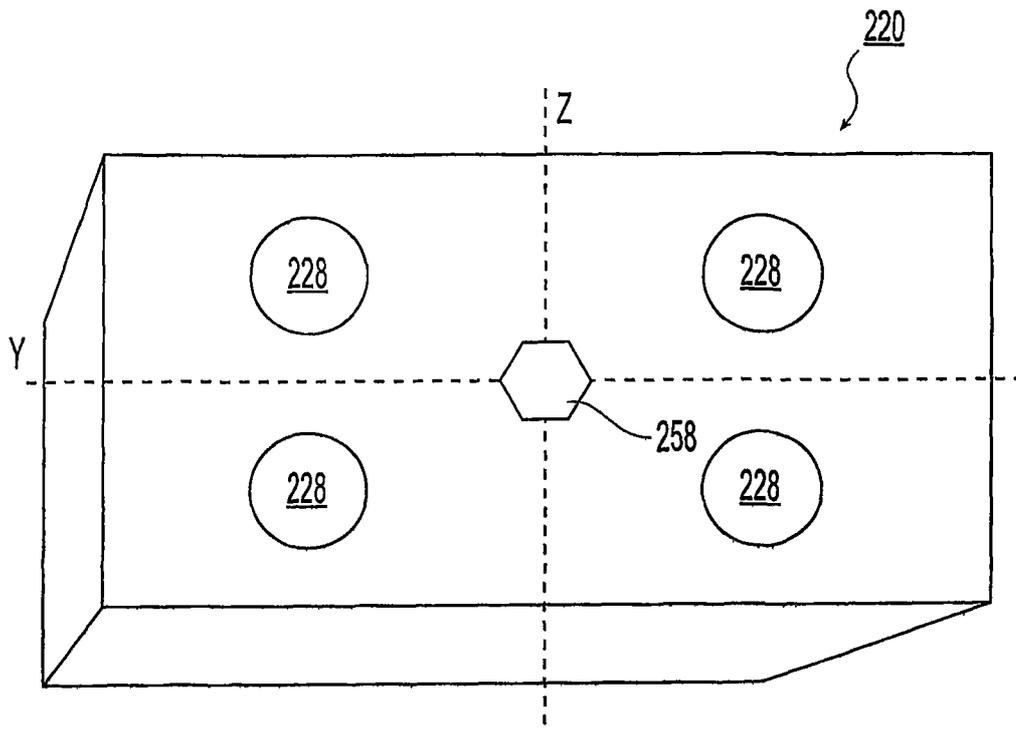


图 2A

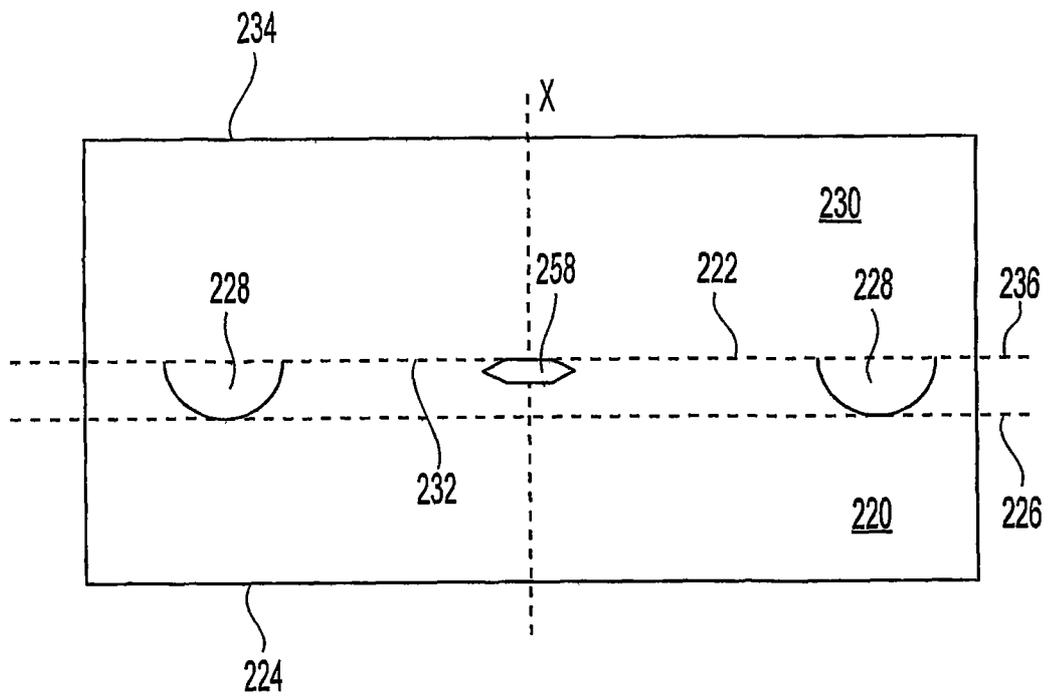


图 2B

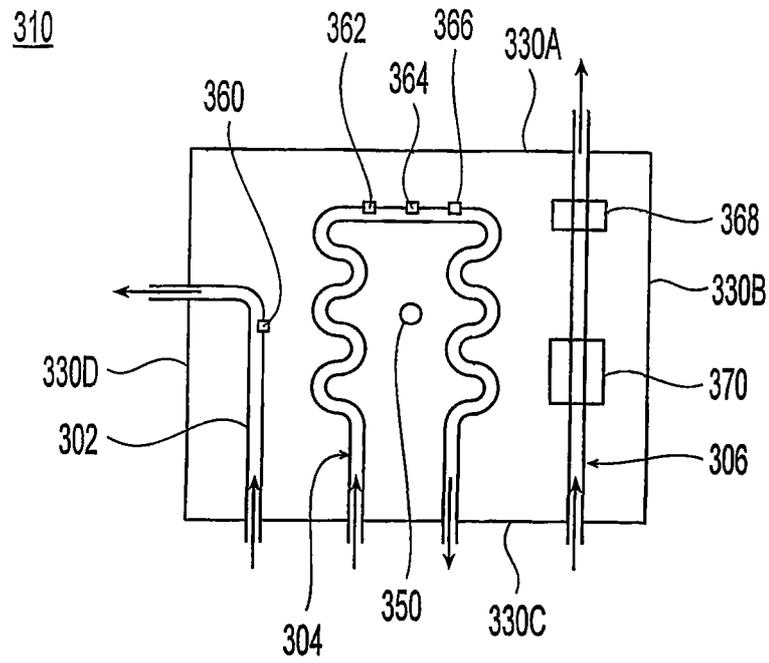


图 3A

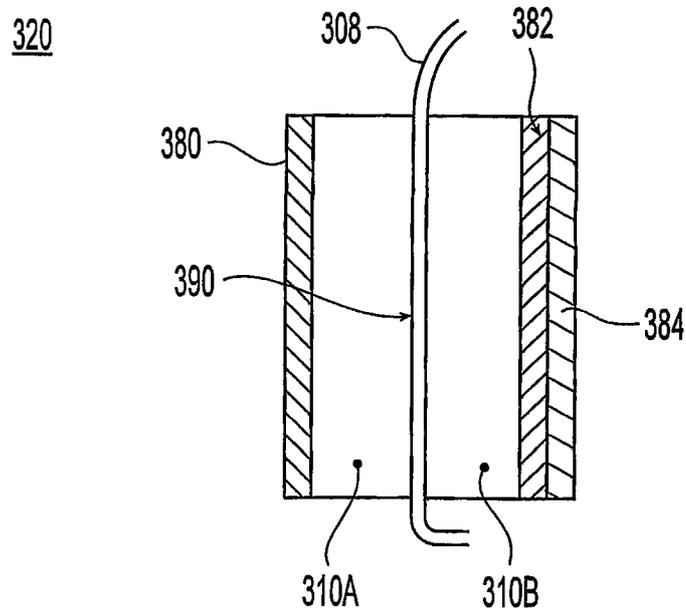


图 3B

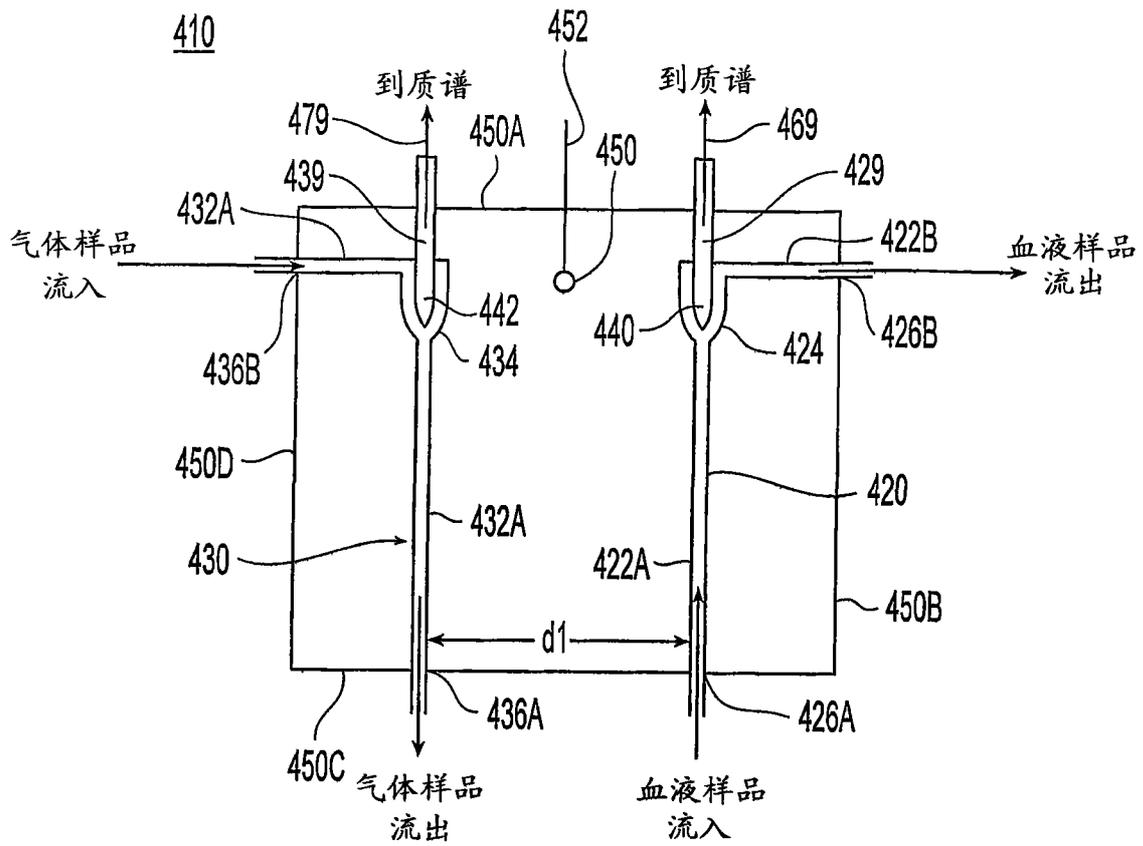


图 4A

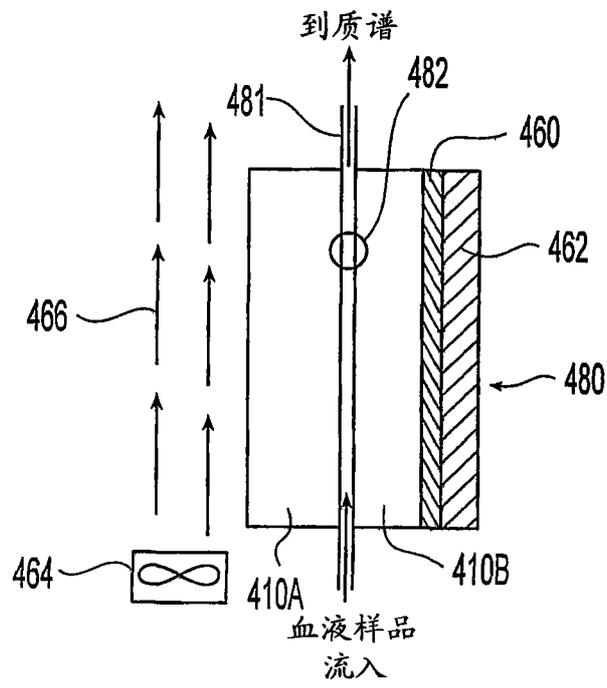


图 4B