

1、一种在层流微流体装置（100）内的悬臂式同轴流动注射器，该悬臂式同轴流动注射器包括：

整合入所述层流微流体装置（100）中的细长的悬臂元件（35）；

穿过所述细长的悬臂元件（35）的同轴通道（200），所述同轴通道（200）具有能通过预定大小的粒子（237）的尺寸；以及

执行器（34），该执行器（34）连接到所述细长的悬臂元件（35）上，用于起动所述细长的悬臂元件（35）。

2、根据权利要求 1 所述的悬臂式同轴流动注射器，其中，所述起动的装置包括选自由压电弯曲装置、磁场发生器、电磁元件和静电吸引装置所组成的组中的执行器（34）。

3、根据权利要求 1 所述的悬臂式同轴流动注射器，其中，所述细长的悬臂元件（35）结合有线材、亚铁涂层、嵌入的亚铁材料以及镍丝中的至少一种。

4、根据权利要求 1 所述的悬臂式同轴流动注射器，其中，所述同轴通道（200）具有使层流中的生物细胞（1）通过的尺寸。

5、根据权利要求 1 所述的悬臂式同轴流动注射器，其中，所述细长的悬臂元件（35）是适于被起动的，以将粒子（237）分配到所述微流体装置（100）内的多个层流层中。

6、根据权利要求 1 所述的悬臂式同轴流动注射器，其中，所述同轴通道（200）的直径为 100 微米至 1 毫米。

7、根据权利要求 1 所述的悬臂式同轴流动注射器，其中，所述同轴通道（200）的直径为 50 微米至 1 毫米。

8、一种用于在微流体通道内分选粒子（237）的系统，该系统包括：
粒子检测系统（12），该粒子检测系统（12）用于产生检测信息；
流体控制系统（10），该流体控制系统（10）电连接至所述粒子检测系统（12），将所述流体控制系统（10）设置为提供分选控制信号（19），该分选控制信号（19）响应于从所述粒子检测系统（12）接收的信息；

流体流动驱动系统（5），该流体流动驱动系统（5）连接到所述流体控制系统（10）；

微流体装置（100），该微流体装置（100）包括样品保持通道（30）、检查区（32）、位于该检查区（32）下游的悬臂式同轴流动注射器（35）和至少两条输出通道（38，40）；以及

被连接以接收所述分选控制信号（19）的分选执行器（34），设置所述分选执行器（34）以起动所述悬臂式同轴流动注射器（35）。

9、根据权利要求 8 所述的系统，其中，该系统还包括被连接以将粒子（237）输送至检查区（32）的液力集中单元（37），在该检查区（32）所述液力集中单元（37）集中所述粒子（237）。

10、根据权利要求 8 所述的系统，其中，所述粒子检测系统（12）选自电传感区系统、光散射检测系统、荧光检测系统、光谱检测系统、光学图像捕获和处理系统、显微镜系统和光学断层 X 射线照相系统所组成的组中。

11、根据权利要求 8 所述的系统，其中，所述流体流动驱动系统（5）

包括至少一个储液器、连接至所述至少一个储液器的至少一个流体泵，以及连接到所述流体泵和所述微流体通道的至少一个真空泵。

12、根据权利要求 8 所述的系统，其中，所述流体流动驱动系统（5）使用正位移或正压力和/或真空压力传输流体驱动，以提供层流条件。

13、根据权利要求 12 所述的系统，其中，所述层流系统包括栓塞流。

14、根据权利要求 8 所述的系统，其中，所述粒子（237）包括生物细胞（1）。

15、根据权利要求 8 所述的系统，其中，所述分选控制信号（19）起动所述悬臂式同轴流动注射器（35），以将生物细胞（1）分选到所述至少两条输出通道（38，40）中选择的输出通道中。

16、根据权利要求 15 所述的系统，其中，所述悬臂式同轴流动注射器（35）弯曲，以在所述至少两条输出通道（38，40）中选择的输出通道内将粒子（237）分送到层流流路的选择的层中。

17、根据权利要求 8 所述的系统，其中，所述分选执行器（34）选自由压电弯曲装置、磁场发生器、电磁体和静电吸引装置所组成的组中。

18、根据权利要求 8 所述的系统，其中，所述悬臂式同轴流动注射器（35）结合有线材、亚铁涂层、嵌入的亚铁材料以及镍丝中的至少一种。

19、一种在微流体层流路径内分选粒子（237）的方法，所述分选的方法

法包括以下步骤：

在集成微流体装置（100）内输送层流路径中的多个粒子的步骤（302）；

检测在所述层流路径中的多个粒子的特征的特征的步骤（303）；

产生响应于所述检测特征的特征的检测信息的步骤（305）；

基于所述检测信息对选择的粒子做出分选决定的步骤（306）；

将所述选择的粒子注射入位于保持样品通道的下游的悬臂式同轴流动注射器（35）内；以及

向作用于所述悬臂式同轴流动注射器（35）的分选执行器（34）提供响应于所述分选决定的分选控制信号，以引导所述选择的粒子通过至少两条输出通道（38，40）中的一条进入层流路径的选择的层内的步骤（308）。

20、根据权利要求 19 所述的方法，其中，所述输送的步骤还包括在层流路径中液力地集中所述多个粒子（237）。

21、根据权利要求 19 所述的方法，其中，所述检测特征的特征的步骤（303）包括操作检测包括散射特征的特征的光散射检测系统、检测包括荧光特征的特征的荧光检测系统、用于检测包括成像特征的特征的显微镜系统、光学图像捕获系统、用于检测包括成像特征的特征的光学断层 X 射线照相系统、和用于检测包括成像特征的特征的处理系统中的至少一种。

22、根据权利要求 21 所述的方法，其中，所述操作光学图像捕获和处理系统的步骤包括用照相机（151）捕获层流路径中的粒子（237）的图像的步骤。

23、根据权利要求 21 所述的方法，其中，所述光学图像捕获和处理系

统还包括目标识别软件程序，用于做出所述分选决定。

24、根据权利要求 12 所述的方法，其中，所述在层流路径中输送粒子（237）的步骤包括操作流体控制系统（10）以提供泵控制信号（20）和真空控制信号（22），以及使用流体驱动系统（5）来驱动流体流动。

25、根据权利要求 19 所述的方法，其中，所述悬臂式同轴流动注射器（35）弯曲以将粒子（237）输送到层流流路的选择的层（38，40）内。

26、根据权利要求 19 所述的方法，其中，所述分选执行器（34）选自自由压电弯曲装置、磁场发生器、电磁体以及静电吸引装置所组成的组中。

27、根据权利要求 19 所述的方法，其中，所述悬臂式同轴流动注射器（35）结合有线材、亚铁涂层、嵌入的亚铁材料以及镍线中的至少一种。

28、根据权利要求 19 所述的方法，其中，所述粒子（237）包括生物细胞（1）。

29、一种用于在层流路径中分选粒子（237）的微流体装置（100），该微流体装置包括：

微流体芯片（101），该微流体芯片（101）包括样品保持通道（30）、位于所述样品保持通道（30）下游的悬臂式同轴流动注射器（35）以及至少两条输出通道（38，40）；并且

将所述悬臂式同轴流动注射器（35）设置为连接到用于传输分选控制信号（19）的分选执行器（34），以起动所述悬臂式同轴流动注射器（35），从而引导粒子流动通过所述悬臂式同轴流动注射器（35）进入选择的层内。

30、根据权利要求 29 所述的微流体装置 (100)，其中，所述分选执行器 (34) 选自由压电弯曲装置、磁场发生器、电磁体以及静电吸引装置所组成的组中。

31、根据权利要求 30 所述的微流体装置 (100)，其中，所述悬臂式同轴流动注射器 (35) 结合有磁性材料、线材以及磁性涂层中的至少一种。

32、根据权利要求 29 所述的微流体装置 (100)，其中，所述样品保持通道 (30) 内容纳有生物细胞 (1)。

33、根据权利要求 29 所述的微流体装置 (100)，其中，所述悬臂式同轴流动注射器 (35) 响应于所述分选控制信号 (19) 而弯曲，以将粒子 (237) 输送入所述至少两条输出通道 (38, 40) 中的一条内的层流流路的选择的层内。

用于分选粒子的悬臂式同轴流动注射装置和方法

技术领域

本发明涉及一种在层流微流体通道（microfluidic channel）中分选粒子的方法，更具体地说，涉及在采用了起动的悬臂式同轴流动通道的集成微流体装置中，来自应用于分选生物细胞的光散射、荧光标记或图像分析的光学细胞检测。

背景技术

随着能够产生流体通路（fluidic circuit）网络的许多微制造技术的出现，微流体结构在血细胞计数中的使用已得到快速增长。微流体中的许多血细胞计数应用尝试在细胞群体中对细胞类型或者具有特定特征的细胞进行区分。可用于将细胞分类的检测器从光散射检测到荧光标记、染色标记、以及形态学图像和特征区分。检测必需先于分选且接下来将细胞协调导入一个或另一个通路中。按照常规，将含有目标细胞的高速细胞分选流体液滴喷射并使其带有电荷，因而它们可以使用高压场而静电偏移以引导该液滴在进一步处理的两个位置之一被收集。

分选细胞具有许多目的，包括进一步研究具有相似特征的集中的细胞群体，例如能用荧光或染色标记的干细胞或具有特殊基因或化学特性的细胞。分选还是一种验证检测方案的有效方法，其中，使用给定的检测方案机理或标记人们的观察或其它相关仪器可以对细胞进行评估。

Wang 等人在 2004 年 8 月 17 日颁发的、名称为“Optical Switching and Sorting of Biological Samples and Microparticles Transported in a Microfluidic Device, Including Integrated Biochip Devices”（在包括集成生物芯片装置的微流体装置中传输的生物样品和微粒子的光开关和分选）的美国专利 6,778,724

中发现了一种分选技术。其中公开了通过在拉盖尔高斯模式 (Laguerre-Gaussian mode) 下运行的垂直共振腔面射型激光器 (VCSEL) 中产生的激光, 在微流体通道中的分叉点转换和分选由光压力 (optical pressure force) 推动的小粒子, 以进入选择的下游分支, 从而实现粒子的转换和分选, 包括平行的方法。

Spence 等人在 2003 年 4 月 1 日颁发的、名称为 “Microfabricated Cell Sorter for Chemical and Biological Materials” (用于化学和生物材料的微制造的细胞分选器) 的美国专利 6,540,895 中发现了另一种分选技术。其中公开了基于在有刺激或没有刺激时, 例如暴露到光下以增加荧光, 可检测的信号例如光学信号的存在或数量, 将细胞分选到合适的分支通道内的方法。分支点内可以包括细小的悬臂, 使得该细小悬臂通常可以通过静电吸引朝向主通道的一个或另一个壁转移, 因此隔离选择的分支通道。

在微流体通道内分选例如细胞的粒子利用了使用小于 1 μ L 少量流体样品容量的能力, 并且使样品粒子的检测和随后的分离进入许多可能通路中的一个。所述分选机械装置保持封闭 (contained) 并且十分接近于检测点, 因而消除了对长的流体途径的需要, 该长的流体通道稀释样品, 需要额外的处理步骤以进一步浓缩用于随后的检测或分析的样品。

微流体方法的另一个优点在于, 通过对各个处理的样品提供低成本的替换流体通路, 能够从机器上完全地除去样品遗留物。在样品处理之间清洗流体的复杂性和不确定性通常为被忽略的系统细节, 当用于处理样品时, 这通常需要 5-20 倍的流体冲刷通过管道系统以进行清洁。当使用微通道时清洗变得更加复杂, 所述微通道迫使消除产生湍流剪切力可能性的层流条件很强大足以清洁管壁。从管壁除去污染物的唯一机理即是使该壁的污染物扩散进入冲洗溶液中。置换的而非清洗的流体路径需要更少的流体并充分改进了消除样品交叉污染物的确定性。在基础流体学中发现了流体仪表 (fluidic

instrumentation) 中主要的失灵来源。所述流体失灵形式包括泄露、堵塞、不合格密封、生物膜生长、或者积累的污染物。清洗溶液构成了来源于例如流式细胞仪等仪器中的巨大量的生物废弃物 (biowaste)。

然而, 直至本发明为止, 还没有人预期在微流体分选系统中使用层流通道, 所述微流体分选系统包括粒子检测系统、分选控制以及同轴悬臂注射器。对于第一次, 使用所述同轴悬臂注射器, 使得能将包括生物细胞的粒子导入存在于层流通道中的多个层中被选择的一个层内。得到的分选的粒子从而含有用于促进分析疾病状况的富集样品, 所述疾病状况包括各种癌症例如肺癌、结肠癌、前列腺癌、乳腺癌、子宫颈癌和卵巢癌。

发明内容

本发明提供了一种使用整合入微流体装置中的细长的悬臂元件在层流微流体通道内分选粒子的设备和方法。同轴通道穿过所述细长的悬臂元件, 其中, 所述同轴通道制成通过预定大小粒子的尺寸。执行器 (actuator) 连接到所述细长的悬臂元件上, 用于起动物所述细长的悬臂元件。

附图说明

图 1 为示意性地表示了如本发明的一个实施方式所预期的, 用于使用起动的悬臂式同轴流体通道分选粒子的系统的示例方框图。

图 2 为示意性地表示了如本发明的实施方式所预期的, 用于在层流路径内分选粒子的集成微流体装置的侧视图的示例说明。

图 3 为示意性地表示了如本发明的实施方式所预期的, 用于在层流路径内分选粒子的操作中的集成微流体装置的截面图的示例说明。

图 4 为示意性地表示了如本发明所预期使用的检测系统的示例实施方式的方框图。

图5为示意性地表示了如本发明所预期使用的分选方法的示例实施方式的流程图。

图6为示意性地表示了如本发明所预期使用的粒子检测系统的另一种示例实施方式的方框图，该粒子检测系统使用了光散射检测系统。

具体实施方式

接下来的描述为当前预期的用于实施本发明的最佳方式。此描述是为了阐述本发明的普遍原理的目的，而不应被理解为限制方式。通过参考所附的权利要求书而最佳地确定本发明的范围。

本发明的系统利用了低雷诺数下流体流动特性所得到的层流条件。层流被定义为雷诺数在 2000 以下的流动，但对于大部分微流体应用，特别是那些使用粘度大于水的流体的应用，几乎经常得到 20 以下的雷诺数。低雷诺数流动保证在通道内的薄层的或分层的流路 (flow stream)。对于低雷诺数的流动，流体垂直于流动方向的移动仅仅在由外力而不是流动产生的力驱使时发生。一些可能的分裂力包括由流体的温度和分子量所驱动的扩散力、作为流路中物质的重量或密度的函数的重力沉降/浮力、包括了由在物体不同侧的不平衡流动产生不同压力的柏努利力、以及机械力或电磁力。通常地，在流路的层内流动的粒子将倾向于停留在该层中直至外力作用其上。

在示例性的实施方式中，本发明使用了悬臂式同轴流动注射器装置，该装置能够在指令下弯曲以将粒子输送至通道内的层流流路中特定的层内。层流将保持所注射的粒子流路的位置直到在流动路径内发生分裂。所述流动路径能够被分裂为两个或更多个具有对称的通道尺寸和材料特性的通路，从而该流动路径发生几乎相同的分裂。这通常有利于抽空空气的路径以防止少量空气滞留影响层流分裂的对称性。

在操作中，在同轴连接的层流路径内起动或弯曲所述悬臂的居中的流动

注射管能够引导被导至两个或更多通道中的一个通道的细胞。起动的限制速度将依赖于施加到悬臂上的力和制造中使用的材料的自然刚度常数、通道内的流体的粘性阻尼、以及执行器必须移动的距离。在典型的微流体通道中，所需要的偏移将少于 100 微米。

在按照本发明所构建的微流体装置内，使用触变溶液或剪切稀化溶液例如光学凝胶（optical gel），能使流体内粒子没有重力沉降时在分选或检测流体路径内的流动减慢或停止。所述溶液将分选器的使用进一步地扩展到非常慢的操作，例如，没有重力沉降的限制下，超过数小时地分选粒子。由于它们的光学性能而选择即用的触变光学凝胶，并且具有合适的透明度和折射率的光学凝胶可以商购得到。

现在参照图 1，其中示意性地表示了如本发明的一种实施方式所预期的用于在微流体通道中分选粒子的系统的实例方框图。分选系统 100 包括流体控制系统 10，该流体控制系统 10 被设置为提供分选控制信号 19、泵控制信号 20 以及真空控制信号 22。将粒子检测系统 12 电连接以向流体控制系统 10 传输成像信息。流体流动驱动系统 5 接收来自泵控制信号 20 和真空控制信号 22 的信息。界面歧管（interface manifold）15 也可以连接至流体流动驱动系统 5 上。可以将集成微流体装置 101 安装至界面歧管 15 中。如本领域技术人员所理解的是，所述界面歧管不需要用于本发明的每个设计应用中，而是可以用于一些应用中。

所述集成微流体装置 101 有利地包括样品保持通道 30、液力集中单元（focus cell）37、与分选通道 36 相通的检查区 32，所述分选通道 36 包括位于所述样品保持通道 30 下游的悬臂式同轴流动注射器 35（如图 2 中所详细表示的）。包括生物细胞的粒子穿过所述分选通道 36 被分选进入包括废物通道 38 和获得细胞通道 40 的至少两条输出通道。设置所述检查区 32 以使粒子进入由粒子检测系统 12 检测的位置。所述粒子检测系统 12 包括显微镜时，

例如，所述检查区 32 设置于显微镜光学装置的视区内。在本发明的一个有效的实施方式中，分选执行器 34 被设置为紧邻悬臂式同轴流动注射器 35，并被连接以接收来自流体控制系统 10 的分选控制信号 19。

所述粒子检测系统 12 可以为适合于检测正在处理的粒子固有的或被赋予的区别特征的任何检测系统。例如，所述粒子检测系统 12 可以为电敏感区系统、光散射检测系统、荧光系检测系统、光学图像捕获和处理系统、显微镜系统、光学断层 X 射线照相系统或等同物。所述检测系统可以在所述微流体装置的外部、整合入所述微流体装置内或部分整合入所述微流体装置内。

所述流体流动驱动装置 5 可以有利地包括至少一个储液器 26、与所述至少一个储液器 26 相连的至少一个流体泵 24 和与所述至少一个流体泵 24 相连的至少一个真空泵 28。享有本公开的利益的本领域的技术人员可以接受的是，所述储液器、真空泵以及流体泵可以根据应用而具有不同的数量、尺寸以及结构，只要它们被设置为适合于输送流体驱动压力和真空压力以通过界面歧管向集成微流体装置提供层流条件。所述流体流动驱动系统可以有利地使用正位移或正压力和/或真空压力输送流体驱动以提供层流条件。在一个示例实施方式中，所述层流条件包括栓塞流。

在一个有效的示例实施方式中，所述样品保持通道 30 容纳有生物细胞样品。因此，在粒子被分选为目标细胞和其它粒子的情况下，可以通过操作分选执行器将所述目标细胞引导至所述细胞获得通道 40，而其它粒子被引导至废物通道 38。在一些应用中，可能需要进一步将未获得的细胞处理成为其它的粒子或细胞类型。在这种情况下，可以将多个本发明的分选系统连接到一起，以基于不同的标准继续分选，或者可以使用超过两个的分选通道。因此，本发明的设备和方法提供了富集生物样品的方法以便于促进下游的例如癌症的疾病状况的分析。

依赖于从检测系统接收的信息，所述流体控制系统 10 向分选执行器 34 提供响应的分选控制信号 19，从而所述分选执行器 34 运转以起动悬臂式同轴流动注射器 35，将生物细胞分选进入至少两个输出通道中选择的输出通道内。例如，在获得生物细胞的情况下，将驱使所述悬臂式同轴流动注射器 35 弯曲，从而将目标细胞输送入层流流路 (laminar flow stream) 的选择的层中，导入所述获得细胞通道中。

所述集成微流体装置 101 可以包括在微流体装置的结构中典型的多个层压结构。已知用于制备复合微流体系统的各种方法包括，化学湿法蚀刻、激光切割、分层激光切割 (laminar laser cutting)、微模塑 (micromolding)、光致聚合以及等同的方法和各方法的结合。使用多层聚合层压方法使得通道交叉，并使得能够对不同层使用不同的材料。一些有效地用于制造集成微流体装置的材料包括硅、玻璃、聚合膜、硅氧烷弹性体、光致抗蚀剂材料、水凝胶、热塑性塑料和等同的已知材料。

现在参照图 2，示意性地表示了如本发明的实施方式所预期的用于在层流路径内分选粒子的集成微流体装置侧视图的示例阐述。结合在悬臂式同轴流动注射器 35 内的悬臂式同轴流动通道 200 使粒子或细胞的注射进入层流鞘液 (sheath fluid) 内，所述鞘液在流动中分裂为继续向通道 40 流动的流路 “A”，和继续向通道 38 流动的流路 “B”。使中心通道 200 伸出悬臂并悬浮在从左侧进入通道 218 和 209 的鞘液中。在被喷射进入称为分选通道 36 的组合流动区域之前，例如生物细胞 237 的物体移动到所述悬臂式中心通道。可以将亚铁涂层 235 或嵌入的亚铁材料例如镍丝嵌入或另外地施用于通道 200 的壁。作为替代地，材料 235 可以为双金属的弯折物或压电弯曲材料 (piezo bending material) 以移动所述悬臂式通道向上进入流路 “A” 或向下进入流路 “B” 内。至所述流体通道的外部，可以有电磁执行器 34 和 341，当所述电磁执行器 34 和 341 起动时，它们将朝所述执行器拉动悬臂。也可

以使用其它等同的起动配置。

在一个实施例中，同轴通道所在的所述悬臂式同轴流动注射器的直径可以为 100 微米到 1 毫米。在另一个实施例中，所述悬臂式同轴流动注射器的直径可以有利地为 50 微米到 1 毫米。

现在参照图 3，其中示意性地表示了如本发明的实施方式所预期的用于处于起动状态下的在层流路径内分选粒子的集成微流体装置的侧视图的实例阐述。在所示的起动状态下，响应于对目标物体例如生物细胞 237 识别的控制信号通过线圈 208 处的电信号引起第一执行器 34 起动。作为响应，所述第一分选执行器 34，在此为电磁体，在通道内将悬臂式通道 200 轻微地向上拖动约 20-100 微米。该轻微的向上的偏移足以将细胞 237 注射入获得细胞通道 40 的层流流路“A”，随后从该获得细胞通道 40 中获得细胞。由于流动是连续的，在通过悬臂式同轴流动注射器 35 分选前，在中心通道 200 内的下一个细胞 203 随后将必须按照由粒子检测系统 12（图 1）所确定的而引导至选择的通道内。在喷射细胞 237 后，但在下一个细胞 203 达到喷射点之前，将通过起动具有线圈 28 的第一执行器 34 或第二执行器 341 而发生对下一个细胞 203 的引导。注意到若在检查区域目标物体没有被识别，则起动所述第二分选执行器 341 使得所述悬臂式同轴流动注射器 35 以相反的方向弯曲，因而将非目标物体引导入废物通道 38 内。

现在参考图 4，其中表示了按照预期地用于本发明的粒子检测系统 12 的一个示例实施方式。所述粒子检测系统 12 可以有利地包括连接的显微镜光学装置（microscope optics）42 以向照相机 50 发送图像信息。根据应用和成像的光谱频率，所述照相机 50 可以有利地包括任何传统相机、数码相机、或等同的图像传感器，例如一种使用电荷耦合器件（charge coupled device）的传感器、色彩传感器、红外线传感器、紫外线传感器以及其它类似的传感器。所述照相机 50 向图像处理系统 51 传输成像信息。所述图像处理系统 51

可以有利地包括细胞表征系统、目标识别软件程序、一维或多维图像重建软件程序或在个人电脑、专用集成电路或等同的处理器中运行的等同物。所述软件能够区别成像粒子的特征和特性。所述图像处理系统基于图像信息做出分选决定，并且将该决定传递至流体控制系统 10，该流体控制系统 10 产生响应于在软件程序中处理的图像的分选控制信号。所述流体控制系统可以有利地结合有延时发生器 11，用于确定在检查区内检测粒子的时间和粒子达到尖端 39 的时间之间的延迟。计时的机理可以为结合在流体控制中或集成微流体装置 101 中的计时器，或者作为传感器的独立装置而加入的计时器。作为替代地，可以使用已知的系统参数和检测粒子或等同物的时间来计算时间延迟。

设置所述集成微流体装置 101 以使检查区 32 位于所述显微镜光学装置 42 的视区内。当图像处理 51 从检查区内的照相机图像识别粒子和细胞时，该图像处理 51 向流体控制 10 发送信息。所述流体控制 10 响应地向分选执行器 34、341（在此未示出 341）中的一个发送分选控制信号 19。可以理解的是，该控制信号 19 可以表现为按照公认的工程原理建立的多个模拟线路或数字线。换言之，例如说如果图像处理识别了生物细胞，相应的分选控制信号将起动所述分选执行器，以偏移悬臂式喷射器的尖端 39 从而将细胞送入获得细胞通道。如果情况相反，通过反方向地偏移所述悬臂将该粒子引导到废物通道。

在一种实施方式中，如本发明所预期的系统可以使用用于检测系统的光学断层 X 射线照相。包括重建算法的一些有用的基于光学断层 X 射线照相系统的例子在美国专利 6,522,775 中有描述，该专利为 Nelson 的在 2003 年 2 月 18 日颁发的，并且名称为“Apparatus and Method for Imaging Small Objects In a Flow Stream Using Optical Tomography”（使用光学断层 X 射线照相使流路中小物体成像的设备和方法）。美国专利 6,522,775 的全部公开内容在本文

中引用作为参考。

现在参考图 5，示意性地表示了如预期地用于本发明的在微流体层流路径中分选方法的示例实施方式的方框图。该分选方法 300 包括以下步骤：

在步骤 302 中，在集成微流体装置内运输层流路径中的粒子，

在步骤 303 中，检测在所述层流路径中多个粒子的至少部分的特征，

在步骤 304 中，使用连续的图像或检测来检测所述粒子的速度，

在步骤 305 中，响应于检测到的特征产生检测信息，

在步骤 306 中，基于所述检测到的特征对选择的粒子做出分选决定，

在步骤 307 中，延迟至所述粒子位于喷射器尖端，以及

在步骤 308 中，将选择的粒子引导入层流路径中被选择的层中。

在一种有效的实施方式中，可以有利地通过操作流体控制系统以提供泵控制信号和真空控制信号，并响应于所述泵控制信号和真空控制信号而驱使流体流过可选择的界面歧管，而进行在层流路径中输送粒子的所述步骤 302。在使用光学检测系统的实施方式中，可以有利地通过用电连接于所述流体控制系统的照相机捕获图像而进行检测层流路径中的粒子特征的所述步骤 303。当来自样品保持通道的样品被液力集中并输送通过显微镜光学装置的视区并且在该视区的光学深度（optics depth）以内时，可以连接显微镜光学装置，以将图像发送到照相机。可以有利地通过所述保持样品通道和所述光学观察通道下游的悬臂式同轴流动注射器而进行引导所述选择的粒子的所述步骤 304。操作所述流体控制系统向作用于所述悬臂式同轴流动注射器上的分选执行器提供分选控制信号，以将物体引导入层流路径内，所述层流路径分离为至少两条输出通道之一。延迟至粒子位于喷射器尖端的所述步骤 307 可以有利地取决于定时延迟，所述定时延迟通过测量或预定流路中粒子或细胞的速度以及所述喷射器尖端与检查区之间的距离而确定。因此，对检查区的粒子的检测引起了时间延迟。作为替换地，该时间延迟可以设置在所

述检测系统或图像处理系统的其它部分，或它们的结合。

现在参考图 6，其中示意性地表示的是如预期地用于本发明的粒子检测系统 12A 的另一种示例实施方式。所述粒子检测系统 12A 可以有利地包括光散射检测系统，其中光可以由光源 142 传送通过光学装置 144 以在检查区 32 中撞击细胞 1。来自物体的散射光 155 通过返程光学装置 155 传送到光敏感元件 151 上。来自光敏元件的输出信号由特征检测器 160 来处理，所述特征检测器 160 基于光集中的给定角度内的散射光强度做出分选决定。所述特征检测器对流体开关控制输出分选信息，基本上参考如图 1-图 6 所描述的，所述流体开关控制响应地起动分选机械装置。在享有本公开的利益的本领域技术人员的技能范围内，通过替换传感器和光源，可以使用类似的检测系统以检测来自物体的荧光或光谱编码的信号，其中将色彩或光谱编码的生物标记的存在输入决定中以将粒子或细胞（在此实施例中为细胞 1）引导到一个通道或另外的通道中。

虽然结合附图对本发明的特殊实施方式在本文中进行了描述，可以理解的是，这些实施方式均仅作为示例，并仅仅是用以说明可以应用本发明原理的许多可能的具体实施方式。对本领域技术人员来说，很显然的是本发明所适合的各种改变和修改都认为是随附的权利要求所进一步限定的本发明的实质、范围和意图内。

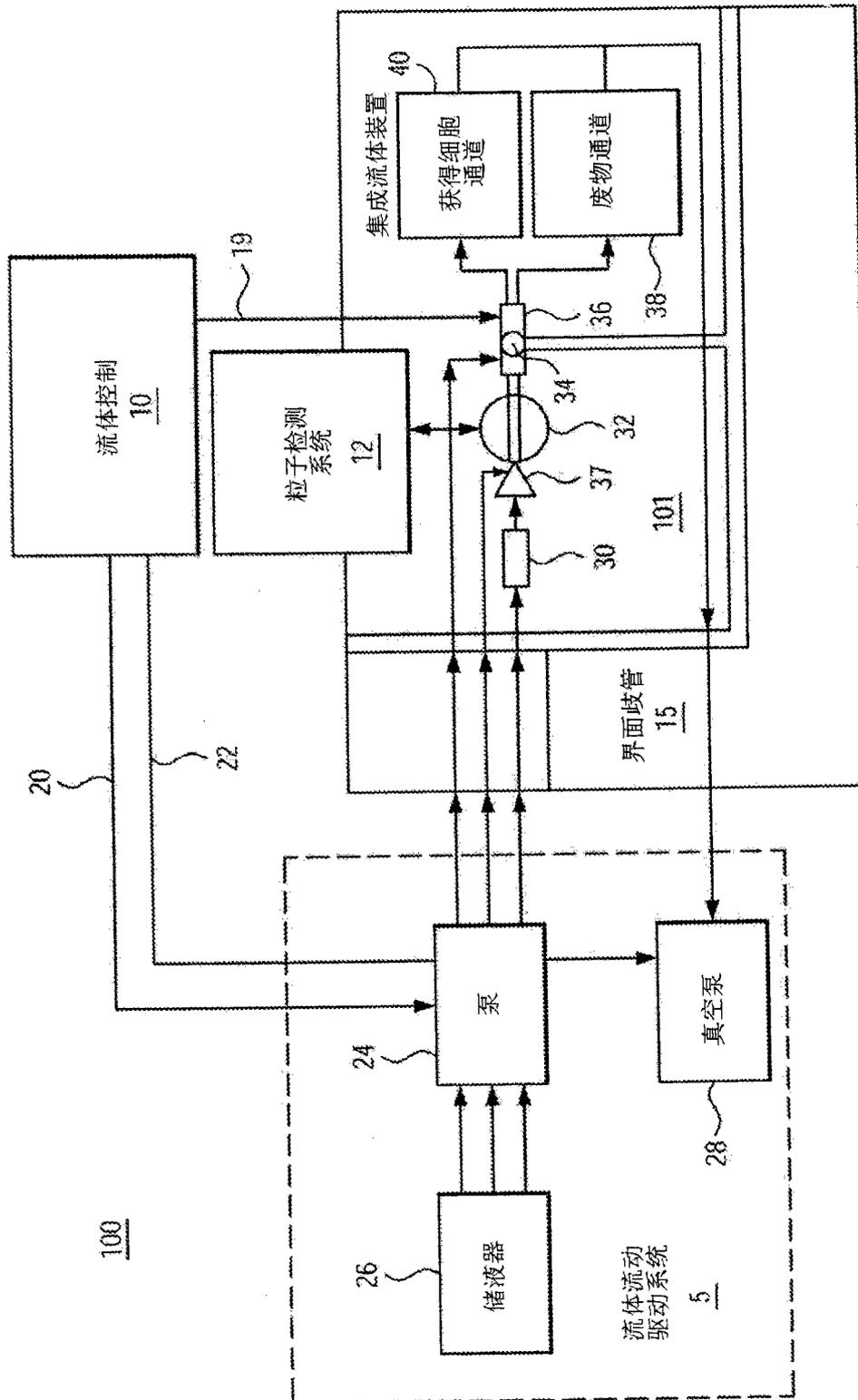


图 1

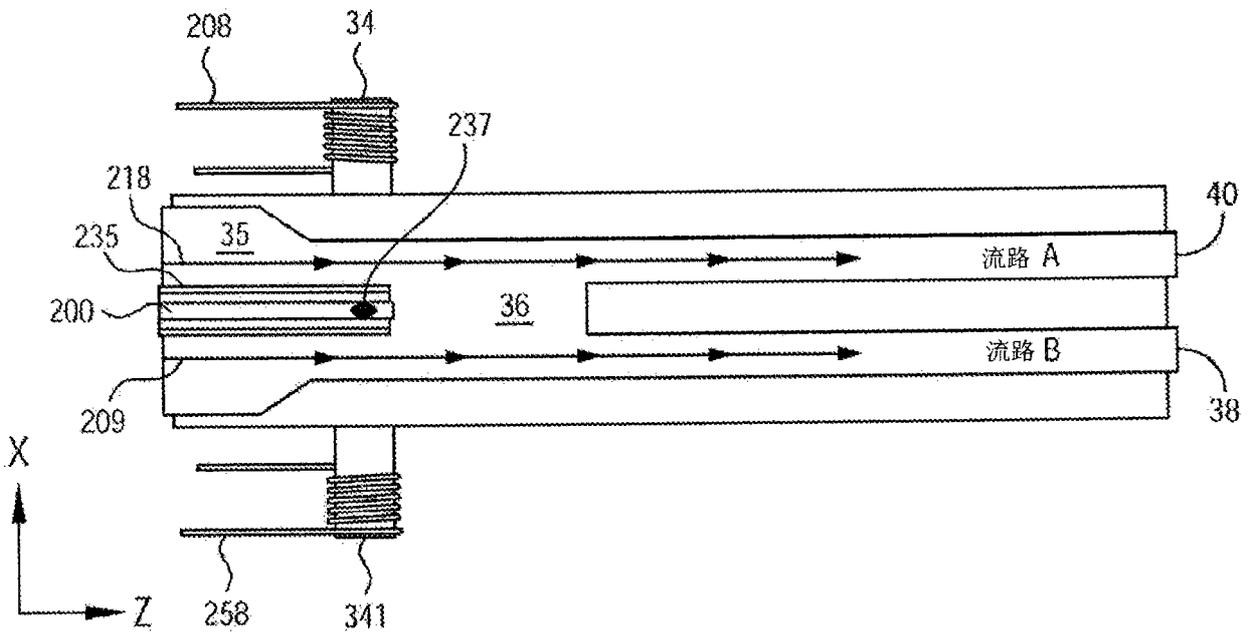


图 2

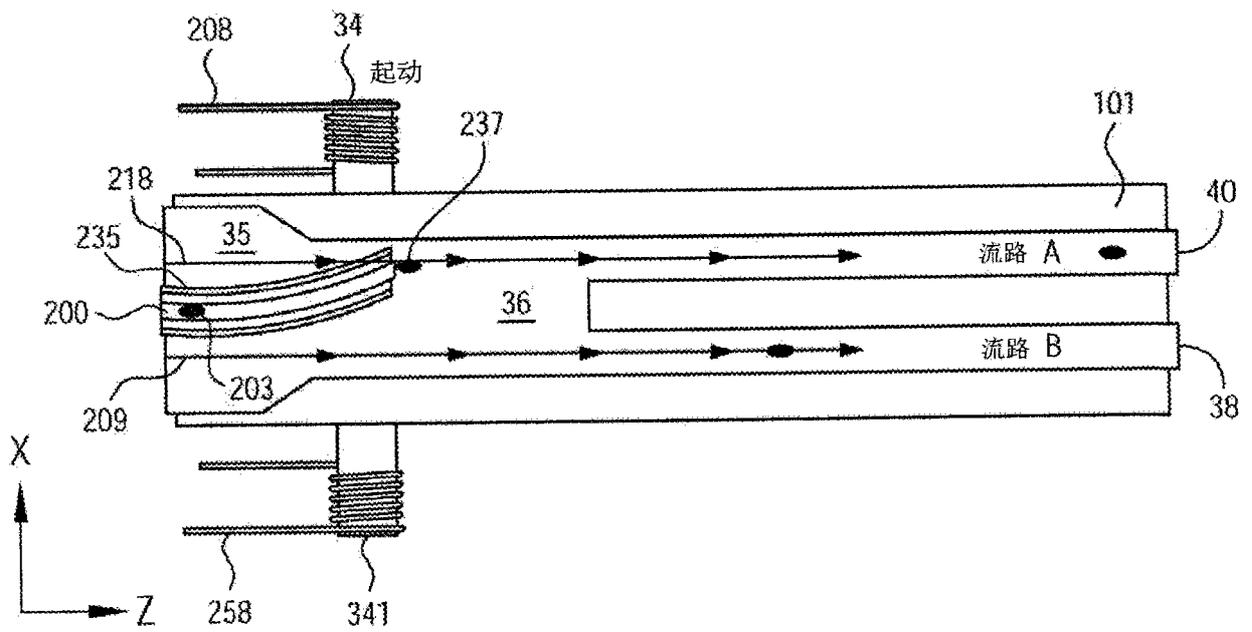


图 3

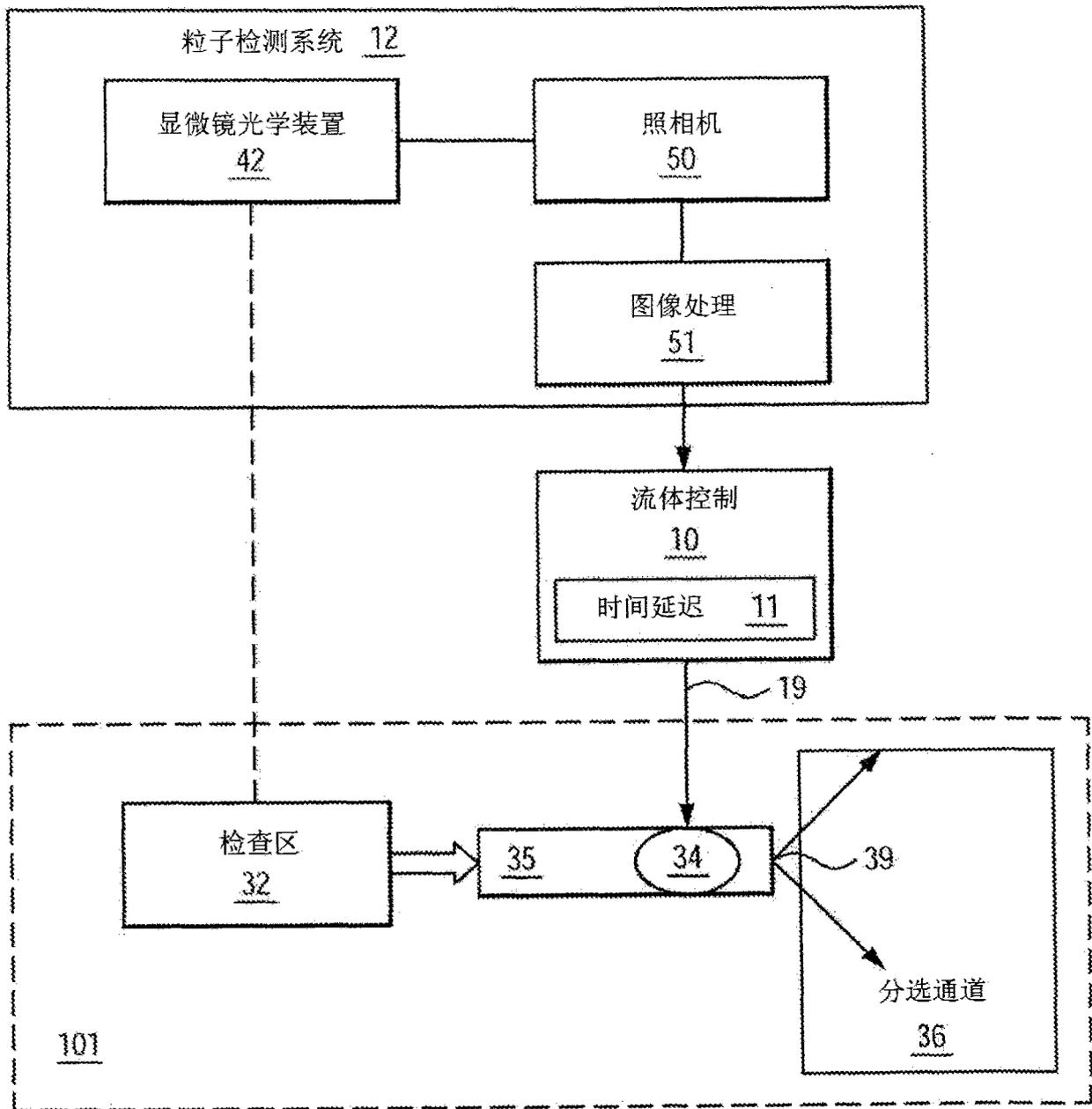


图 4

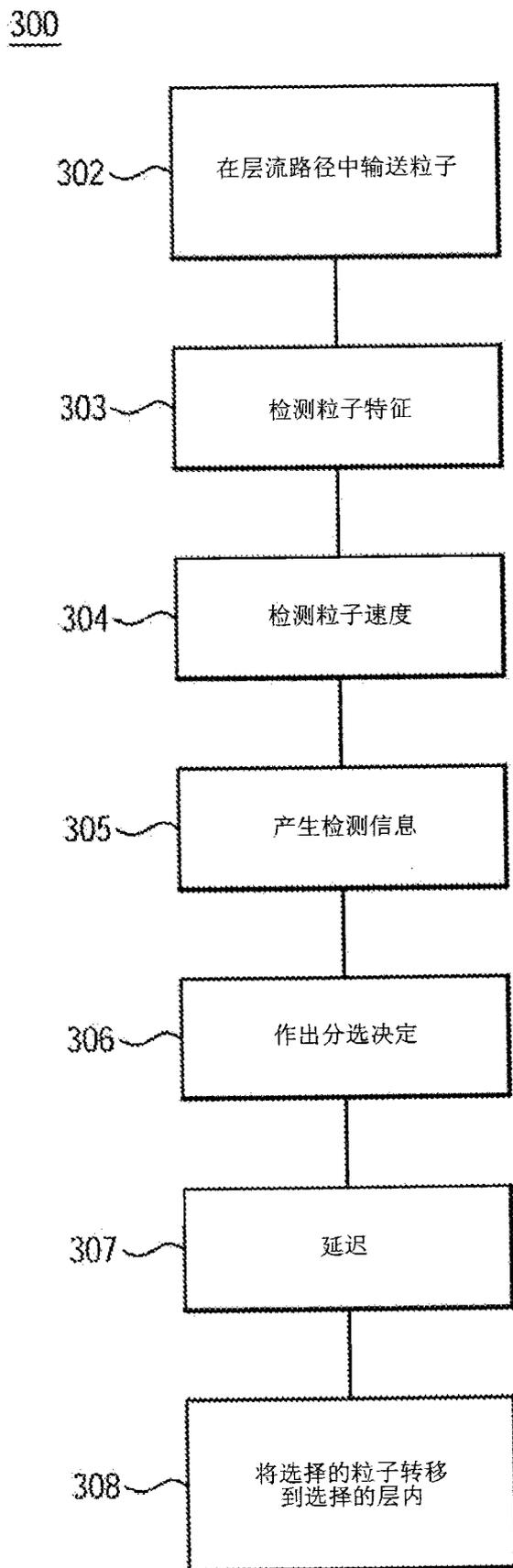


图 5

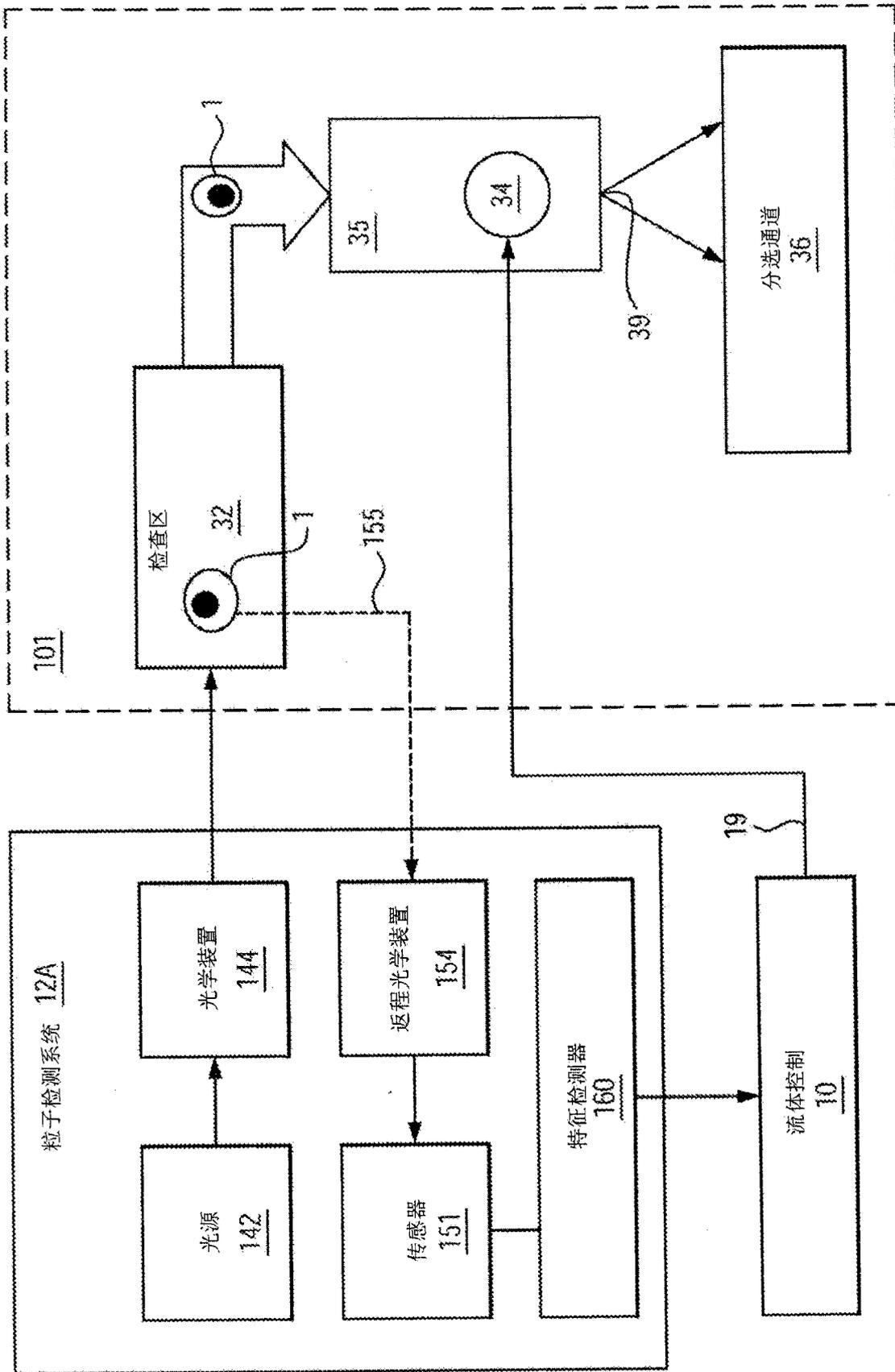


图 6

统还包括目标识别软件程序，用于做出所述分选决定。

24、根据权利要求 19 所述的方法，其中，所述在层流路径中输送粒子 (237) 的步骤包括操作流体控制系统 (10) 以提供泵控制信号 (20) 和真空控制信号 (22)，以及使用流体驱动系统 (5) 来驱动流体流动。

25、根据权利要求 19 所述的方法，其中，所述悬臂式同轴流动注射器 (35) 弯曲以将粒子 (237) 输送到层流流路的选择的层 (38, 40) 内。

26、根据权利要求 19 所述的方法，其中，所述分选执行器 (34) 选自自由压电弯曲装置、磁场发生器、电磁体以及静电吸引装置组成的组中。

27、根据权利要求 19 所述的方法，其中，所述悬臂式同轴流动注射器 (35) 结合有线材、亚铁涂层、嵌入的亚铁材料以及镍线中的至少一种。

28、根据权利要求 19 所述的方法，其中，所述粒子 (237) 包括生物细胞 (1)。

29、一种用于在层流路径中分选粒子 (237) 的微流体装置 (100)，该微流体装置包括：

微流体芯片 (101)，该微流体芯片 (101) 包括样品保持通道 (30)、所述样品保持通道 (30) 下游的悬臂式同轴流动注射器 (35) 以及至少两条输出通道 (38, 40)；以及

将所述悬臂式同轴流动注射器 (35) 设置为连接到用于传输分选控制信号 (19) 的分选执行器 (34)，以起动所述悬臂式同轴流动注射器 (35)，从而引导粒子流动通过所述悬臂式同轴流动注射器 (35) 进入选择的层内。