(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115468942 A
(43)申请公布日 2022.12.13

(21)申请号 202211171164.1

(22)申请日 2022.09.22

(71)申请人 深圳高性能医疗器械国家研究院有限公司
地址 518000 广东省深圳市龙华区观澜街道新澜社区观光路1301-76号银星智界二期1号楼A101

(72)发明人 李皓 安礼相 吕英楷

(74)专利代理机构 深圳中细软知识产权代理有限公司 44528
专利代理师 袁文英

(51)Int.Cl.
G01N 21/64(2006.01)
B01L 3/00(2006.01)
C03B 23/047(2006.01)

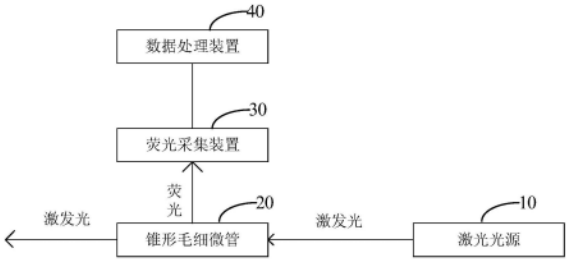
权利要求书2页 说明书8页 附图4页

(54)发明名称

一种单分子荧光检测系统及锥形毛细微管制备方法

(57)摘要

本申请提出一种单分子荧光检测系统，包括激光光源、锥形毛细微管、荧光采集装置以及数据处理装置；锥形毛细管包括第一锥部与第二锥部，第一锥部与第二锥部连接，第一锥部与第二锥部连接处为锥形毛细微管的锥形毛细微管最细处；激光光源的输出端与荧光采集装置的输入端正对锥形毛细微管最细处；激光光源发出的激发光照射到锥形毛细微管最细处，所述荧光标记被所述激发光激发后发出荧光；所述荧光采集装置对荧光进行采集，并将采集到的荧光传输到所述数据处理装置；所述数据处理装置将所述荧光采集装置输入的荧光转换成电信号以确定单位时间内通过所述锥形毛细微管最细处的荧光标记的数量，并根据所述荧光标记的数量确定所述目标溶液的抗原浓度。



CN 115468942 A

1.一种单分子荧光检测系统,其特征在于,所述系统包括激光光源、锥形毛细微管、荧光采集装置以及数据处理装置;

所述锥形毛细管包括第一锥部与第二锥部,所述第一锥部与所述第二锥部连接,所述第一锥部与所述第二锥部连接处为所述锥形毛细微管的锥形毛细微管最细处;所述激光光源的输出端与所述荧光采集装置的输入端正对所述锥形毛细微管最细处;所述数据处理装置与所述荧光采集装置连接;

所述锥形毛细微管用于传递目标溶液,所述目标溶液含有经过荧光标记标记的抗原;所述激光光源发出的激发光照射到所述锥形毛细微管最细处,所述荧光标记被所述激发光激发后发出荧光;所述荧光采集装置对荧光进行采集,并将采集到的荧光传输到所述数据处理装置;所述数据处理装置将所述荧光采集装置输入的荧光转换成电信号以确定单位时间内通过所述锥形毛细微管最细处的荧光标记的数量,并根据所述荧光标记的数量确定所述目标溶液的抗原浓度。

2.根据权利要求1所述的系统,其特征在于,所述锥形毛细微管、所述激光光源的输出端以及所述激光采集装置的输入端互成90°设置。

3.根据权利要求1所述的系统,其特征在于,所述锥形毛细微管最细处的内径为一至五十微米。

4.根据权利要求1所述的系统,其特征在于,所述荧光采集装置包括显微物镜与带通滤色片,所述显微物镜用于对荧光进行采集,所述带通滤色片用于滤除所述显微物镜采集的荧光中的杂光。

5.根据权利要求4所述的系统,其特征在于,所述荧光采集装置还包括耦合装置,所述耦合装置用于将经过所述带通滤色片的荧光耦合入光纤,以将荧光传输到所述数据处理装置。

6.根据权利要求1所述的系统,其特征在于,所述数据处理装置包括单光子探测器、单光子计数器以及计算单元;

所述单光子探测器将荧光信号转换成电信号,并将电信号传输到所述单光子计数器;所述单光子计数器用于确定单位时间内通过所述锥形毛细微管最细处的荧光标记的数量;所述计算单元用于计算所述目标溶液的抗原浓度。

7.一种锥形毛细微管制备方法,其特征在于,所述方法包括:

确定玻璃毛细微管的内径与所述玻璃毛细微管的外径;

根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径以及所述玻璃毛细微管的外径,确定所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径;所述锥形区域包括第一锥部与第二锥部;

基于所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径,使用火焰加热拉伸技术对玻璃毛细微管进行拉伸,得到所述锥形毛细微管。

8.根据权利要求7所述的方法,其特征在于,所述玻璃毛细微管的内径、所述玻璃毛细微管的外径、所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径满足以下关系式:

$$r_0 < \frac{r \times R_0}{R}$$

其中,r为所述玻璃毛细微管的内径,R为所述玻璃毛细微管的外径,r_0为所述锥形区域

的最细处的内径，R_0为所述锥形区域的最细处的外径。

9.根据权利要求7所述的方法，其特征在于，所述根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径以及所述玻璃毛细微管的外径，确定所述锥形区域的外径，包括：

根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径、所述玻璃毛细微管的外径，以及以下公式确定所述锥形区域的外径：

$$D(x)=2Re^{\left\{\frac{L_t}{2\pi d(L_S)L_{f0}}\left[\sin\left(\frac{2\pi x}{L_t}-\frac{\pi}{2}\right)-1\right]\right\}}$$

其中，D(x)为所述锥形区域的外径，x表示所述锥形区域的坐标，L_s为拉伸区的长度，L_{f0}为初始熔融区长度，L_t为所述锥形区域的长度，d(L_s)为坍缩因子，满足：$L_t=L_s+L_{f0}$。

10.根据权利要求9所述的方法，其特征在于，所述根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径以及所述玻璃毛细微管的外径，确定所述锥形区域的内径包括：

根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径、所述玻璃毛细微管的外径以及以下公式确定所述锥形区域的内径：

$$\mathrm{d}(x)=\frac{1}{2}D(x)\times\frac{r}{R}\times d_s=2re^{\left\{\frac{L_t}{2\pi d(L_S)L_{f0}}\left[\sin\left(\frac{2\pi x}{L_t}-\frac{\pi}{2}\right)-1\right]\right\}}\times d_s$$

其中，d(x)为所述锥形区域的内径，D(x)为所述锥形区域的外径，x表示所述锥形区域的坐标，r为所述玻璃毛细微管的内径，R为所述玻璃毛细微管的外径，d_s为内径收缩量，L_s为拉伸区的长度，L_{f0}为初始熔融区长度，L_t为所述锥形区域的长度，d(L_s)为坍缩因子，满足：$L_t=L_s+L_{f0}$。

一种单分子荧光检测系统及锥形毛细微管制备方法

技术领域

[0001] 本申请涉及生物检测领域，尤其涉及一种单分子荧光检测系统及锥形毛细微管制备方法。

背景技术

[0002] 单分子荧光检测技术具备超越化学发光免疫检测的超高灵敏，在生物检测领域具有广泛的运用。目前有两种主流的单分子荧光检测技术，一种是利用半导体工艺制作具有微孔阵列的芯片，将抗原标记后分割在微孔中，利用成像系统观察每个微孔的发光情况，进而得到分析物浓度；但是此方法中微孔阵列工艺要求高，难以重复使用，大大提高了测量成本。另一种是利用共聚焦显微原理，激发和观察在光学焦点范围内的荧光强度，达到切割样品体积的目的；但是此方法中共聚焦显微镜系统限制荧光激发与收集区域，光学系统昂贵，不易维护，同样也会提升检测成本。

发明内容

[0003] 本申请提供一种单分子荧光检测系统及锥形毛细微管制备方法，以解决现有荧光检测技术中检测装置难以重复利用以及成本高昂的技术问题。

[0004] 第一方面，提供一种单分子荧光检测系统，所述系统包括激光光源、锥形毛细微管、荧光采集装置以及数据处理装置；

[0005] 所述锥形毛细管包括第一锥部与第二锥部，所述第一锥部与所述第二锥部连接，所述第一锥部与所述第二锥部连接处为所述锥形毛细微管的锥形毛细微管最细处；所述激光光源的输出端与所述荧光采集装置的输入端正对所述锥形毛细微管最细处；所述数据处理装置与所述荧光采集装置连接；

[0006] 所述锥形毛细微管用于传递目标溶液，所述目标溶液含有经过荧光标记标记的抗原；所述激光光源发出的激发光照射到所述锥形毛细微管最细处，所述荧光标记被所述激发光激发后发出荧光；所述荧光采集装置对荧光进行采集，并将采集到的荧光传输到所述数据处理装置；所述数据处理装置将所述荧光采集装置输入的荧光转换成电信号以确定单位时间内通过所述锥形毛细微管最细处的荧光标记的数量，并根据所述荧光标记的数量确定所述目标溶液的抗原浓度。

[0007] 结合第一方面，在一种可实现的方式中，所述锥形毛细微管、所述激光光源的输出端以及所述激光采集装置的输入端互成90°设置。

[0008] 结合第一方面，在一种可实现的方式中，所述锥形毛细微管最细处的内径为一至五十微米。

[0009] 结合第一方面，在一种可实现的方式中，所述荧光采集装置包括显微物镜与带通滤色片，所述显微物镜用于对荧光进行采集，所述带通滤色片用于滤除所述显微物镜采集的荧光中的杂光。

[0010] 结合第一方面，在一种可实现的方式中，所述荧光采集装置还包括耦合装置，所述

耦合装置用于将经过所述带通滤色片的荧光耦合入光纤，以将荧光传输到所述数据处理装置。

[0011] 结合第一方面，在一种可实现的方式中，所述数据处理装置包括单光子探测器、单光子计数器以及计算单元；所述单光子探测器将荧光信号转换成电信号，并将电信号传输到所述单光子计数器；所述单光子计数器用于确定单位时间内通过所述锥形毛细微管最细处的荧光标记的数量；所述计算单元用于计算所述目标溶液的抗原浓度。

[0012] 第二方面，提供一种锥形毛细微管制备方法，所述方法包括：

[0013] 确定玻璃毛细微管的内径与所述玻璃毛细微管的外径；

[0014] 根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径以及所述玻璃毛细微管的外径，确定所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径；所述锥形区域包括第一锥部与第二锥部；

[0015] 基于所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径，使用火焰加热拉伸技术对玻璃毛细微管进行拉伸，得到所述锥形毛细微管。

[0016] 结合第二方面，在一种可实现的方式中，所述玻璃毛细微管的内径、所述玻璃毛细微管的外径、所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径满足以下关系式：

[0017] $$r_0 < \frac{r \times R_0}{R}$$

[0018] 其中，r为所述玻璃毛细微管的内径，R为所述玻璃毛细微管的外径，r_0为所述锥形区域的最细处的内径，R_0为所述锥形区域的最细处的外径。

[0019] 结合第二方面，在一种可实现的方式中，所述根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径以及所述玻璃毛细微管的外径，确定所述锥形区域的外径，包括：根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径、所述玻璃毛细微管的外径，以及以下公式确定所述锥形区域的外径：

[0020] $$D(x) = 2Re^{\left\{\frac{L_t}{2\pi d(L_s)L_{f0}}\left[\sin\left(\frac{2\pi x}{L_t}-\frac{\pi}{2}\right)-1\right]\right\}}$$

[0021] 其中，D(x)为所述锥形区域的外径，x表示所述锥形区域的坐标，L_s为拉伸区的长度，L_{f0}为初始熔融区长度，L_t为所述锥形区域的长度，$d(L_s)$为坍缩因子，满足：$L_t = L_s + L_{f0}$。

[0022] 结合第二方面，在一种可实现的方式中，所述根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径以及所述玻璃毛细微管的外径，确定所述锥形区域的内径包括：根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径、所述玻璃毛细微管的外径以及以下公式确定所述锥形区域的内径：

[0023] $$d(x) = \frac{1}{2}D(x) \times \frac{r}{R} \times d_s = 2re^{\left\{\frac{L_t}{2\pi d(L_s)L_{f0}}\left[\sin\left(\frac{2\pi x}{L_t}-\frac{\pi}{2}\right)-1\right]\right\}} \times d_s$$

[0024] 其中，d(x)为所述锥形区域的内径，D(x)为所述锥形区域的外径，x表示所述锥形区域的坐标，r为所述玻璃毛细微管的内径，R为所述玻璃毛细微管的外径，d_s为内径收缩量，L_s为拉伸区的长度，L_{f0}为初始熔融区长度，L_t为所述锥形区域的长度，$d(L_s)$为坍缩因子，满足：$L_t = L_s + L_{f0}$。

[0025] 本申请可以实现如下有益效果：本申请使用锥形毛细微管来传递目标溶液，能够利用锥形毛细微管内径快速变化的性质来制备微流道，在锥形毛细微管最细处有效形成测

量样品的体积分割。本申请进行样品分割的锥形毛细微管可以重复利用，能够有效降低检测成本；并且本申请通过锥形毛细微管进行样品分割，不需要昂贵的样本分割仪器，可以进一步降低检测成本。

附图说明

[0026] 图1为本申请提出的一种单分子荧光检测系统所采用的锥形毛细微管的结构示意图；

[0027] 图2为本申请提出的一种单分子荧光检测系统中的目标溶液传输示意图；

[0028] 图3为本申请提出的一种单分子荧光检测系统的结构示意图；

[0029] 图4为本申请提出的一种单分子荧光检测系统的结构示意图；

[0030] 图5为本申请实施例提供的一种锥形毛细微管制备方法的流程示意图；

[0031] 图6为本申请实施例提供的一种锥形毛细微管的参数示意图；

[0032] 图7为本申请实施例提供的一种锥形毛细微管的参数示意图；

[0033] 图8为本申请实施例提供的一种锥形毛细微管制备装置的结构示意图；

[0034] 图9为本申请实施例提供的一种计算机设备的结构示意图。

具体实施方式

[0035] 下面将结合本申请实施例中的附图，对本申请实施例中的技术方案进行描述。

[0036] 本申请的技术方案可适用于免疫检测的各种场景，具体的，本申请的技术方案可以适用于在免疫检测场景中通过荧光检测计算抗原浓度。在实际应用中，可以是通过具有样本分割功能的装置将样本分割，然后通过激发光激发荧光标记后进行荧光检测，从而确定样本中的抗原浓度。

[0037] 为了便于理解本申请的技术方案，先对本申请中的锥形毛细微管进行介绍。如图1所示，图1为本申请提出的一种单分子荧光检测系统所采用的锥形毛细微管的结构示意图。锥形毛细微管20包括第一锥部201与第二锥部202，第一锥部201与第二锥部202连接处为锥形毛细微管20的锥形毛细微管最细处。使用荧光标记对溶液中的抗原进行标记处理，将标记过后的溶液作为目标溶液，并将目标溶液传输到锥形毛细微管20中。目标溶液流进内径快速变化的锥形毛细微管20后，目标溶液中的抗原在锥形部分被分散开，并在锥形毛细微管最细处有效形成测量样品的体积分割，经过照射在锥形毛细微管最细处的激发光照射后，从时间上分立的通过锥形毛细微管最细处。

[0038] 其中，锥形毛细微管20即熔锥毛细微管，通过火焰加热拉伸技术熔化玻璃毛细微管制备得到。

[0039] 在一个实施例中，如图2所示，图2为本申请提出的一种单分子荧光检测系统中的目标溶液传输示意图。在进行荧光检测时，真空泵为锥形毛细微管20提供负压，从而使得目标溶液从锥形毛细微管20的一侧进入锥形毛细微管20，通过锥形毛细微管最细处后从锥形毛细微管20的另一侧流出，进入废液池。锥形毛细微管20中目标溶液的流速由真空泵控制，真空泵提供的负压越强，则目标溶液的流速越快。在锥形毛细微管最细处目标溶液的流速最快，速度在0.1mm/s至10m/s之间。

[0040] 本申请中的锥形毛细微管20具有内径快速变化的特点，能够有效形成样品的体积

分割;同时锥形毛细微管20整体内径较大,能够避免过大的流体阻力,并且在目标溶液传输时,目标溶液流经的液体通道完整封闭,可承受流体高压,进而达到高流速。

[0041] 在一个实施例中,如图3所示,图3为本申请提出的一种单分子荧光检测系统的结构示意图。所述系统包括激光光源10、锥形毛细微管20、荧光采集装置30以及数据处理装置40;锥形毛细微管20包括第一锥部201与第二锥部202,第一锥部201与第二锥部202连接,第一锥部201与第二锥部202连接处为锥形毛细微管20的锥形毛细微管最细处;激光光源10的输出端与荧光采集装置30的输入端正对锥形毛细微管最细处;数据处理装置40与荧光采集装置30连接;锥形毛细微管20用于传递目标溶液,所述目标溶液含有经过荧光标记标记的抗原;激光光源10发出的激发光照射到所述锥形毛细微管最细处,所述荧光标记被所述激发光激发后发出荧光;荧光采集装置30对荧光进行采集,并将采集到的荧光传输到数据处理装置40;数据处理装置40将荧光采集装置30输入的荧光转换成电信号以确定单位时间内通过锥形毛细微管最细处的荧光标记的数量,并根据所述荧光标记的数量确定所述目标溶液的抗原浓度。

[0042] 其中,激光光源10可以采用侧照式或落照式将激发光照射到所述锥形毛细微管最细处。侧照式是指从锥形毛细微管20的侧方照射激发光;落照式是指从锥形毛细微管20的上方照射激发光。

[0043] 其中,激光光源10发出的激发光可使用光纤传递到锥形毛细微管20处,也可以使用显微镜物镜将激发光聚焦在锥形毛细微管20处。激光光源10的激光功率为1mW至500mW,激发光的光斑直径为1至50微米,覆盖锥形毛细管内径。具有荧光标记的抗原通过锥形毛细微管最细处时被激发光激发产生荧光,荧光通过荧光采集装置30采集后发送到数据处理装置40。

[0044] 在一个实施例中,锥形毛细微管20、激光光源10的输出端以及激光采集装置的输入端互成90°设置。

[0045] 其中,将锥形毛细微管20、激光光源10的输出端以及激光采集装置的输入端互成90°设置,能够有效避免激发光被荧光采集装置30采集,从而降低荧光采集装置30采集到的杂光,提升荧光检测的准确性。

[0046] 在一个实施例中,所述锥形毛细微管最细处的内径为一至五十微米。

[0047] 在一个实施例中,如图4所示,图4为本申请提出的一种单分子荧光检测系统的结构示意图。所述荧光采集装置30包括显微物镜301与带通滤色片302,显微物镜301用于对荧光进行采集,带通滤色片302用于滤除显微物镜301采集的荧光中的杂光。

[0048] 其中,荧光通过显微物镜301收集,通过带通滤色片302进行滤波,将散射的激发光滤去。

[0049] 在一个实施例中,荧光采集装置30还包括耦合装置,所述耦合装置用于将经过所述带通滤色片的荧光耦合入光纤,以将荧光传输到数据处理装置40。

[0050] 其中,所述耦合装置可以是空间反射镜或其它具有耦合工功能的装置,通过空间反射镜将滤波后的荧光耦合进入光纤,通过光纤将荧光传输到数据处理装置40。

[0051] 在一个实施例中,数据处理装置40包括单光子探测器401、单光子计数器402以及计算单元403;单光子探测器401将荧光信号转换成电信号,并将电信号传输到单光子计数器402;单光子计数器402用于确定单位时间内通过所述锥形毛细微管最细处的荧光标记的

数量;计算单元403用于计算所述目标溶液的抗原浓度。

[0052] 其中,单光子计数功能由单光子探测器401和单光子计数器402实现。由于分析物分子从时间上分立的通过锥形毛细微管20,其荧光信号在时间上显示为脉冲的光强包络。单光子探测器401将接收到的每个光子转化成TTL电信号,并送入时间分辨的单光子计数器402,记录光子到达的时间,再还原成光强随时间的变化。单光子计数器402对光强中的脉冲包络进行计数,确定单位时间内通过所述锥形毛细微管最细处的荧光标记(抗原)的数量。计算单元403计算得到目标溶液浓度。计算公式为:c=N/Q,其中c为抗原浓度,N为单位时间内测得的光强包络数目,即荧光标记的数量。Q为流量,流量Q可通过流量计测量得到。

[0053] 其中,单光子探测器401可以是光子计数PMT、硅光电倍增管、单光子计数APD或MPPC等。单光子计数器402可利用高速FPGA编程实现或使用时间数字转换卡实现。

[0054] 本申请使用锥形毛细微管20来传递目标溶液,能够利用锥形毛细微管20内径快速变化的性质来制备微流道,在锥形毛细微管最细处有效形成测量样品的体积分割。本申请进行样品分割的锥形毛细微管20可以重复利用,能够有效降低检测成本;并且本申请通过锥形毛细微管20进行样品分割,不需要昂贵的样本分割仪器,可以进一步降低检测成本。

[0055] 在一个实施例中,如图5所示,图5为本申请实施例提供的一种锥形毛细微管制备方法的流程示意图。所述方法包括:

[0056] 步骤501,确定玻璃毛细微管的内径与所述玻璃毛细微管的外径。

[0057] 其中,本申请通过火焰加热拉伸技术熔化玻璃毛细微管,使得玻璃毛细微管发生形变,从而制备得到锥形毛细微管。玻璃毛细微管的内径是指玻璃毛细微管未发生形变前的内径,玻璃毛细微管的外径是指玻璃毛细微管未发生形变前的外径。在锥形毛细微管中,锥形毛细微管的两端的内径为玻璃毛细微管的内径,锥形毛细微管的两端的外径为玻璃毛细微管的外径。

[0058] 步骤502,根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径以及所述玻璃毛细微管的外径,确定所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径;所述锥形区域包括第一锥部与第二锥部。

[0059] 具体的,如图6与图7所示,图6、图7为本申请实施例提供的一种锥形毛细微管的参数示意图。所述玻璃毛细微管的内径、所述玻璃毛细微管的外径、所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径满足以下关系式:

[0060] $$r_0 < \frac{r \times R_0}{R}$$

[0061] 其中,r为所述玻璃毛细微管的内径,R为所述玻璃毛细微管的外径,r_0为所述锥形区域的最细处的内径,也即最小内径。R_0为所述锥形区域的最细处的外径,也即最小外径。

[0062] 具体的,所述根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径以及所述玻璃毛细微管的外径,确定所述锥形区域的外径,包括:根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径、所述玻璃毛细微管的外径,以及以下公式确定所述锥形区域的外径:

[0063] $$D(x) = 2Re^{\left\{\frac{L_t}{2\pi d(L_S)L_{f0}}\left[\sin\left(\frac{2\pi x}{L_t}-\frac{\pi}{2}\right)-1\right]\right\}}$$

[0064] 其中,D(x)为所述锥形区域的外径,x表示所述锥形区域的坐标,L_s为拉伸区的长

度，L_{f0}为初始熔融区长度，L_t为所述锥形区域的长度，d(L_s)为坍缩因子，满足：$L_t=L_s+L_{f0}$。

[0065] 其中，所述根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径以及所述玻璃毛细微管的外径，确定所述锥形区域的内径包括：根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径、所述玻璃毛细微管的外径以及以下公式确定所述锥形区域的内径：

[0066] $$d(x)=\frac{1}{2}D(x)\times\frac{r}{R}\times d_s=2re^{\left\{\frac{L_t}{2\pi d(L_S)L_{f0}}\left[\sin\left(\frac{2\pi x}{L_t}-\frac{\pi}{2}\right)-1\right]\right\}}\times d_s$$

[0067] 其中，d(x)为所述锥形区域的内径，D(x)为所述锥形区域的外径，x表示所述锥形区域的坐标，r为所述玻璃毛细微管的内径，R为所述玻璃毛细微管的外径，L_s为拉伸区的长度，L_{f0}为初始熔融区长度，L_t为所述锥形区域的长度，d(L_s)为坍缩因子，满足：$L_t=L_s+L_{f0}$。d_s为内径收缩量。

[0068] 其中，d_s为内径收缩量，与内外径比、材质、拉申区域等因素有关。

[0069] 步骤503，基于所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径，使用火焰加热拉伸技术对玻璃毛细微管进行拉伸，得到所述锥形毛细微管。

[0070] 其中，根据锥形区域的内径变化公式以及锥形区域的外径变化公式便能够对玻璃毛细微管进行拉伸，从而得到锥形毛细微管。

[0071] 本申请中的锥形毛细微管具有内径快速变化的特点，能够有效形成样品的体积分割；同时锥形毛细微管整体内径较大，能够避免过大的流体阻力，并且在目标溶液传输时，目标溶液流经的液体通道完整封闭，可承受流体高压，进而达到高流速。本申请使用锥形毛细微管来传递目标溶液，能够利用锥形毛细微管内径快速变化的性质来制备微流道，在锥形毛细微管最细处有效形成测量样品的体积分割。本申请进行样品分割的锥形毛细微管可以重复利用，能够有效降低检测成本；并且本申请通过锥形毛细微管进行样品分割，不需要昂贵的样本分割仪器，可以进一步降低检测成本。

[0072] 在一个实施例中，如图8所示，图8为本申请实施例提供的一种锥形毛细微管制备装置的结构示意图。所述装置包括：

[0073] 第一参数确定模块801，用于确定玻璃毛细微管的内径与所述玻璃毛细微管的外径；

[0074] 第二参数确定模块802，用于根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径以及所述玻璃毛细微管的外径，确定所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径；所述锥形区域包括第一锥部与第二锥部；

[0075] 微管拉伸模块803，用于基于所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径，使用火焰加热拉伸技术对玻璃毛细微管进行拉伸，得到所述锥形毛细微管。

[0076] 如图9所示，在一个实施例中，为一种计算机设备的内部结构图。该计算机设备可以是一种锥形毛细微管制备装置、或与一种锥形毛细微管制备装置连接的终端或服务器。如图9所示，该计算机设备包括通过系统总线连接的处理器、存储器、和网络接口。其中，存储器包括非易失性存储介质和内存储器。该计算机设备的非易失性存储介质存储有操作系统，还可存储有计算机程序，该计算机程序被处理器执行时，可使得处理器实现一种锥形毛细微管制备方法。该内存储器中也可储存有计算机程序，该计算机程序被处理器执行时，可使得处理器执行一种锥形毛细微管制备方法。网络接口用于与外接进行通信。本领域技术

人员可以理解，图9中示出的结构，仅仅是与本申请方案相关的部分结构的框图，并不构成对本申请方案所应用于其上的计算机设备的限定，具体的计算机设备可以包括比图中所示更多或更少的部件，或者组合某些部件，或者具有不同的部件布置。

[0077] 在一个实施例中，本申请提供的一种锥形毛细微管制备方法可以实现为一种计算机程序的形式，计算机程序可在如图9所示的计算机设备上运行。计算机设备的存储器中可存储组成该年龄预测装置的各个程序模板。比如，第一参数确定模块801，第二参数确定模块802，微管拉伸模块803。

[0078] 一种计算机设备，包括存储器和处理器，该存储器存储有计算机程序，该计算机程序被该处理器执行时，使得该处理器执行如下步骤：确定玻璃毛细微管的内径与所述玻璃毛细微管的外径；根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径以及所述玻璃毛细微管的外径，确定所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径；所述锥形区域包括第一锥部与第二锥部；基于所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径，使用火焰加热拉伸技术对玻璃毛细微管进行拉伸，得到所述锥形毛细微管。

[0079] 在一个实施例中，所述玻璃毛细微管的内径、所述玻璃毛细微管的外径、所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径满足以下关系式：

[0080] $$r_0 < \frac{r \times R_0}{R}$$

[0081] 其中，r为所述玻璃毛细微管的内径，R为所述玻璃毛细微管的外径，r_0为所述锥形区域的最细处的内径，R_0为所述锥形区域的最细处的外径。

[0082] 在一个实施例中，所述根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径以及所述玻璃毛细微管的外径，确定所述锥形区域的外径，包括：根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径、所述玻璃毛细微管的外径，以及以下公式确定所述锥形区域的外径：

[0083] $$D(x) = 2Re^{\left\{\frac{L_t}{2\pi d(L_s)L_{f0}}\left[\sin\left(\frac{2\pi x}{L_t}-\frac{\pi}{2}\right)-1\right]\right\}}$$

[0084] 其中，D(x)为所述锥形区域的外径，x表示所述锥形区域的坐标，L_s为拉伸区的长度，L_{f0}为初始熔融区长度，L_t为所述锥形区域的长度，$d(L_s)$为坍缩因子，满足：$L_t = L_s + L_{f0}$。

[0085] 在一个实施例中，所述根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径以及所述玻璃毛细微管的外径，确定所述锥形区域的内径包括：根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径、所述玻璃毛细微管的外径以及以下公式确定所述锥形区域的内径：

[0086] $$d(x) = \frac{1}{2}D(x) \times \frac{r}{R} \times d_s = 2re^{\left\{\frac{L_t}{2\pi d(L_s)L_{f0}}\left[\sin\left(\frac{2\pi x}{L_t}-\frac{\pi}{2}\right)-1\right]\right\}} \times d_s$$

[0087] 其中，d(x)为所述锥形区域的内径，D(x)为所述锥形区域的外径，x表示所述锥形区域的坐标，r为所述玻璃毛细微管的内径，R为所述玻璃毛细微管的外径，d_s为内径收缩量，L_s为拉伸区的长度，L_{f0}为初始熔融区长度，L_t为所述锥形区域的长度，$d(L_s)$为坍缩因子，满足：$L_t = L_s + L_{f0}$。

[0088] 在一个实施例中，该计算机程序被该处理器执行时，使得该处理器还执行如下步骤：确定玻璃毛细微管的内径与所述玻璃毛细微管的外径；根据锥形毛细微管的锥形区域

的长度、所述玻璃毛细微管的内径以及所述玻璃毛细微管的外径，确定所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径；所述锥形区域包括第一锥部与第二锥部；基于所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径，使用火焰加热拉伸技术对玻璃毛细微管进行拉伸，得到所述锥形毛细微管。

[0089] 在一个实施例中，所述玻璃毛细微管的内径、所述玻璃毛细微管的外径、所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径满足以下关系式：

[0090] $$r_0 < \frac{r \times R_0}{R}$$

[0091] 其中，r为所述玻璃毛细微管的内径，R为所述玻璃毛细微管的外径，r_0为所述锥形区域的最细处的内径，R_0为所述锥形区域的最细处的外径。

[0092] 在一个实施例中，所述根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径以及所述玻璃毛细微管的外径，确定所述锥形区域的外径，包括：根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径、所述玻璃毛细微管的外径，以及以下公式确定所述锥形区域的外径：

[0093] $$D(x) = 2Re^{\left\{\frac{L_t}{2\pi d(L_S)L_{f0}}\left[\sin\left(\frac{2\pi x}{L_t}-\frac{\pi}{2}\right)-1\right]\right\}}$$

[0094] 其中，D(x)为所述锥形区域的外径，x表示所述锥形区域的坐标，L_s为拉伸区的长度，L_{f0}为初始熔融区长度，L_t为所述锥形区域的长度，$d(L_s)$为坍缩因子，满足：$L_t = L_s + L_{f0}$。

[0095] 在一个实施例中，所述根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径以及所述玻璃毛细微管的外径，确定所述锥形区域的内径包括：根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径、所述玻璃毛细微管的外径以及以下公式确定所述锥形区域的内径：

[0096] $$d(x) = \frac{1}{2}D(x) \times \frac{r}{R} \times d_s = 2re^{\left\{\frac{L_t}{2\pi d(L_S)L_{f0}}\left[\sin\left(\frac{2\pi x}{L_t}-\frac{\pi}{2}\right)-1\right]\right\}} \times d_s$$

[0097] 其中，d(x)为所述锥形区域的内径，D(x)为所述锥形区域的外径，x表示所述锥形区域的坐标，r为所述玻璃毛细微管的内径，R为所述玻璃毛细微管的外径，d_s为内径收缩量，L_s为拉伸区的长度，L_{f0}为初始熔融区长度，L_t为所述锥形区域的长度，$d(L_s)$为坍缩因子，满足：$L_t = L_s + L_{f0}$。

[0098] 本领域普通技术人员可以理解实现上述实施例方法中的全部或部分流程，是可以通过计算机程序来指令相关的硬件来完成，所述的程序可存储于计算机可读取存储介质中，该程序在执行时，可包括如上述各方法的实施例的流程。其中，所述的存储介质可为磁碟、光盘、只读存储记忆体(Read-Only memory，ROM)或随机存储记忆体(Random Access memory，RAM)等。

[0099] 以上所揭露的仅为本申请较佳实施例而已，当然不能以此来限定本申请之权利范围，因此依本申请权利要求所作的等同变化，仍属本申请所涵盖的范围。

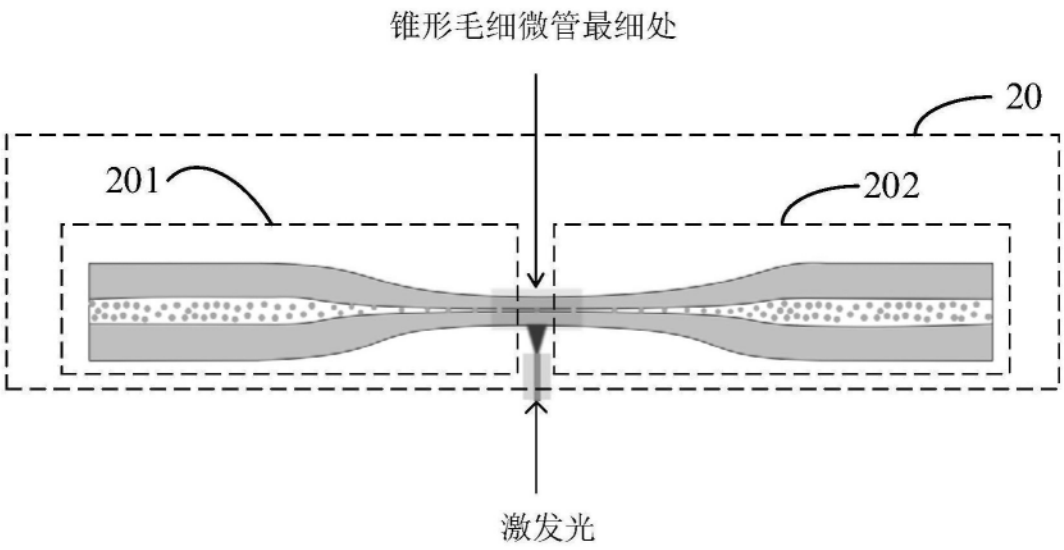

锥形毛细微管最细处
20
201
202
激发光

图1

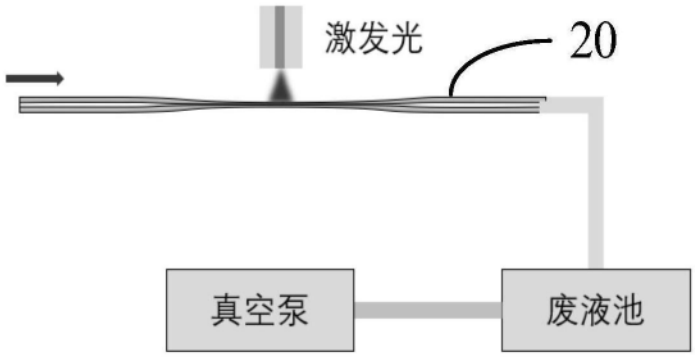

激发光
20
真空泵
废液池

图2

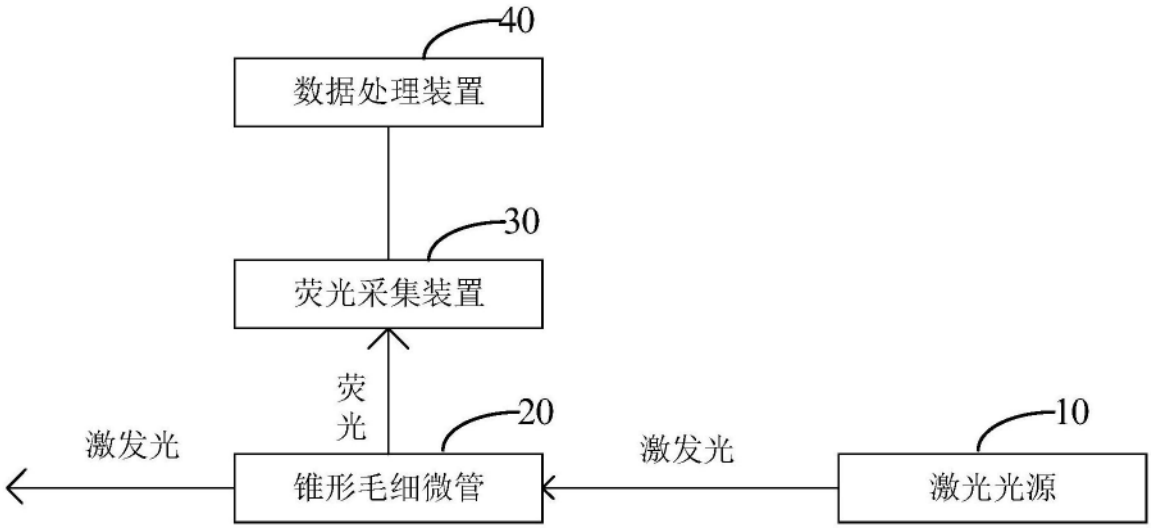

40
数据处理装置
30
荧光采集装置
荧光
激发光
20
锥形毛细微管
激发光
10
激光光源

图3

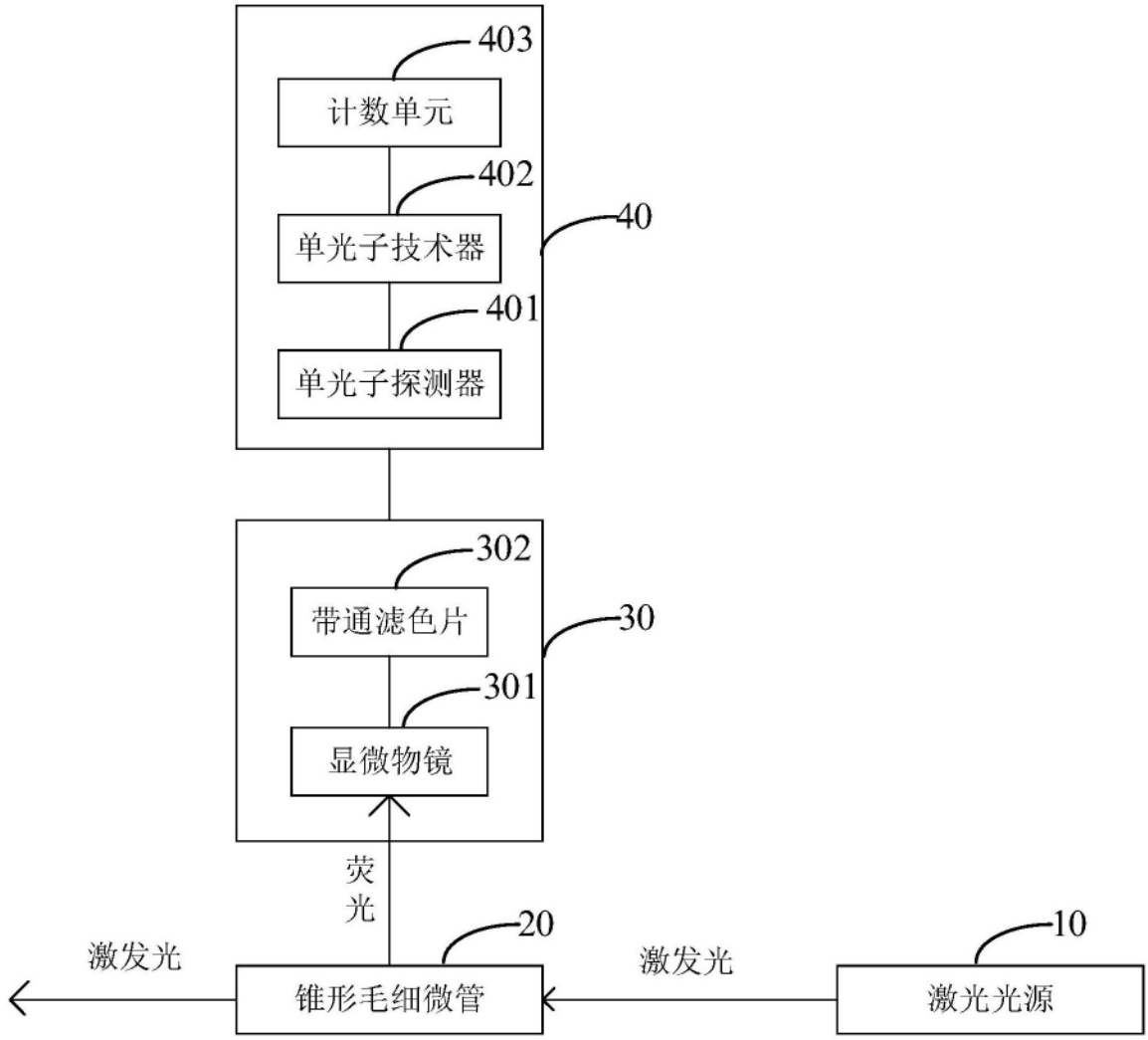

403
计数单元
402
单光子技术器
40
401
单光子探测器
302
带通滤色片
30
301
显微物镜
荧光
20
激发光
锥形毛细微管
激发光
10
激光光源

图4

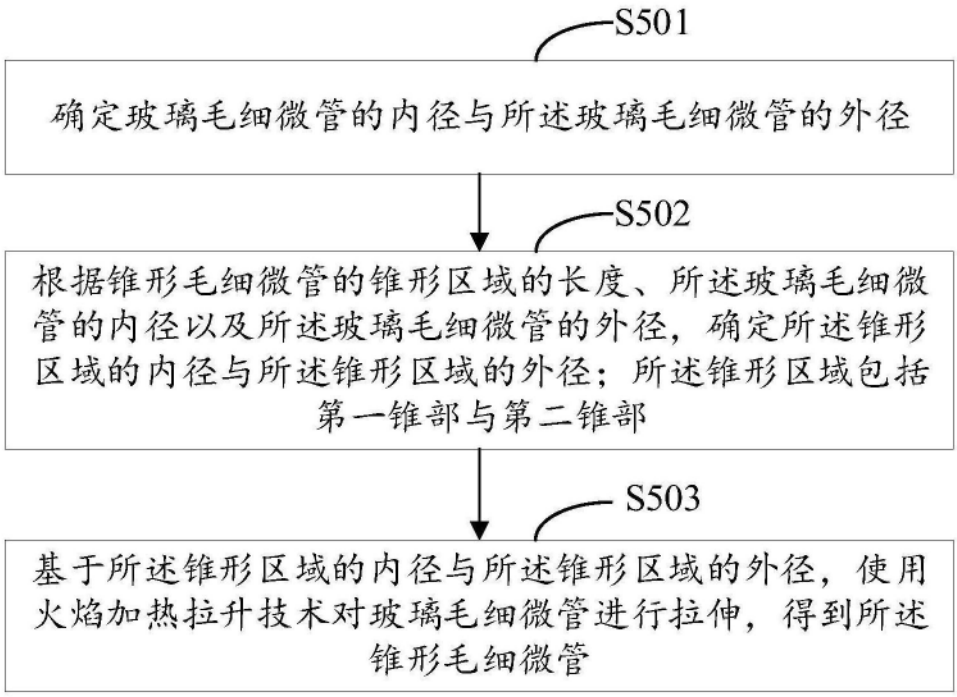

S501
确定玻璃毛细微管的内径与所述玻璃毛细微管的外径
S502
根据锥形毛细微管的锥形区域的长度、所述玻璃毛细微管的内径以及所述玻璃毛细微管的外径，确定所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径；所述锥形区域包括第一锥部与第二锥部
S503
基于所述锥形区域的内径与所述锥形区域的外径，使用火焰加热拉升技术对玻璃毛细微管进行拉伸，得到所述锥形毛细微管

图5

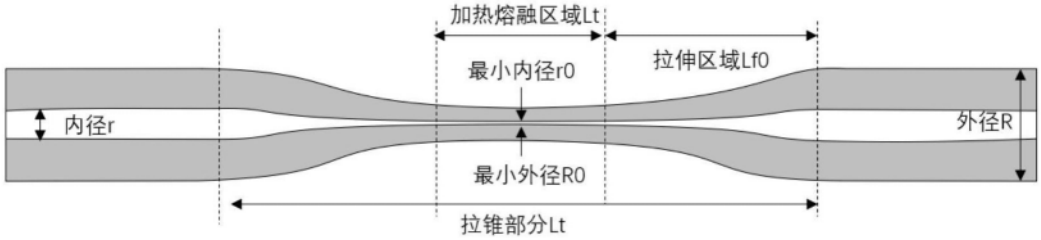

加热熔融区域Lt
最小内径r0
拉伸区域Lf0
内径r
外径R
最小外径R0
拉锥部分Lt

图6

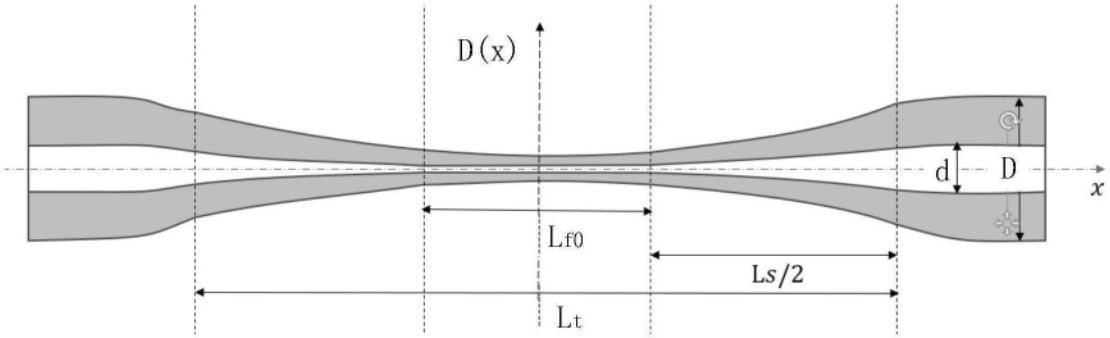

D(x)
d
D
x
Lf0
Ls/2
Lt

图7

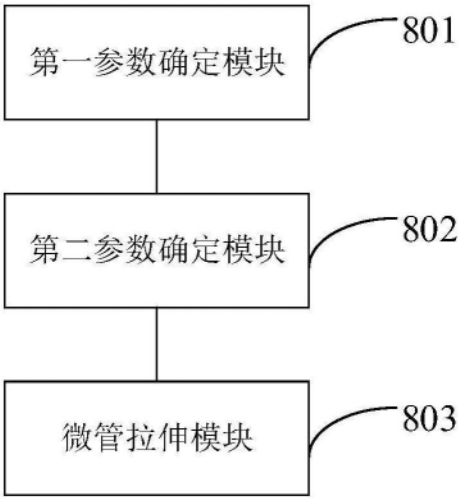

第一参数确定模块
801
第二参数确定模块
802
微管拉伸模块
803

图8

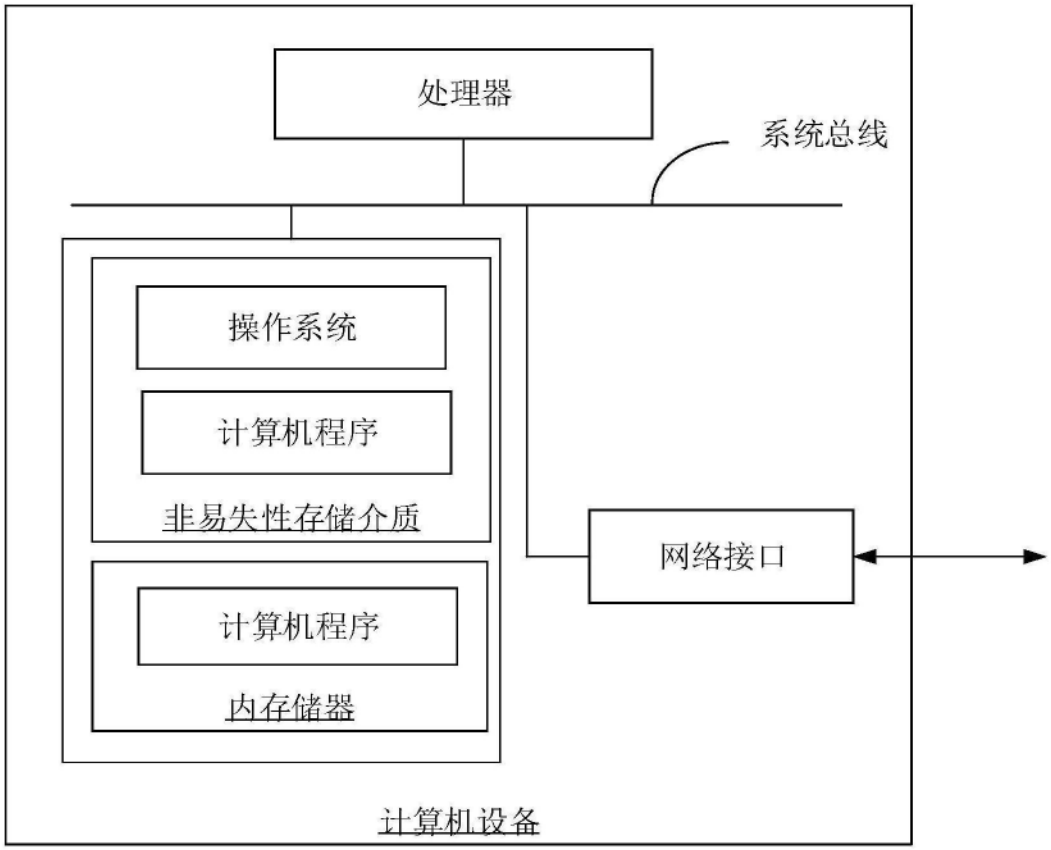

处理器
系统总线
操作系统
计算机程序
非易失性存储介质
网络接口
计算机程序
内存储器
计算机设备

图9