

(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
2018 年 10 月 18 日 (18.10.2018)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2018/188281 A1

- (51) 国际专利分类号:
B01L 3/00 (2006.01) *C12M 1/00* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2017/104365
- (22) 国际申请日: 2017 年 9 月 29 日 (29.09.2017)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201710227189.1 2017 年 4 月 10 日 (10.04.2017) CN
- (71) 申请人: 东南大学 (SOUTHEAST UNIVERSITY)
[CN/CN]; 中国江苏省南京市江宁区东南大学路 2 号, Jiangsu 211189 (CN)。
- (72) 发明人: 项楠 (XIANG, Nan); 中国江苏省南京市江宁区东南大学路 2 号, Jiangsu 211189 (CN)。
倪中华 (NI, Zhonghua); 中国江苏省南京市江宁区东南大学路 2 号, Jiangsu 211189 (CN)。
朱志贤 (ZHU, Zhixian); 中国江苏省南京市江宁区

东南大学路 2 号, Jiangsu 211189 (CN)。 张鑫杰 (ZHANG, Xinjie); 中国江苏省南京市江宁区东南大学路 2 号, Jiangsu 211189 (CN)。

(74) 代理人: 南京经纬专利商标代理有限公司 (NANJING JINGWEI PATENT & TRADEMARK AGENCY CO., LTD); 中国江苏省南京市鼓楼区中山路 179 号 12 楼 B 座, Jiangsu 210005 (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, 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: HIGH-THROUGHPUT SORTING AND ENRICHMENT MICROFLUIDIC CHIP FOR TUMOUR CELLS

(54) 发明名称: 一种肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片

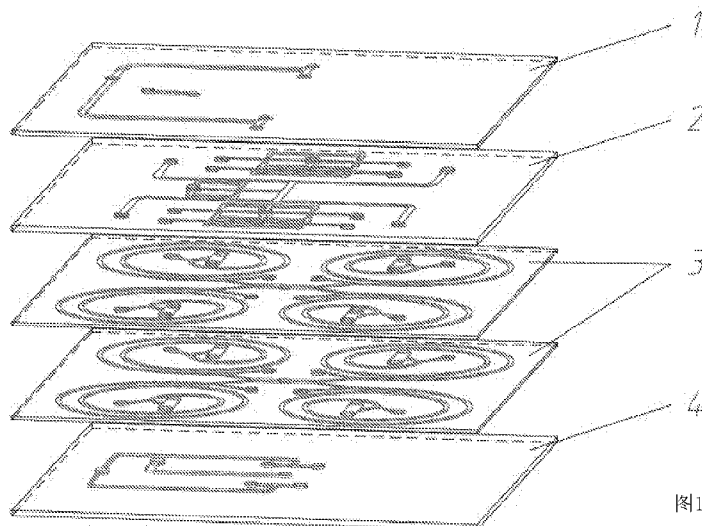


图1

(57) Abstract: Disclosed is a high-throughput sorting and enrichment microfluidic chip for tumour cells. The chip comprises four functional modules, wherein same are respectively an upper flow-guide module (1), a flow adjustment module (2), a high-throughput inertial sorting and enrichment module (3) and a lower flow-guide module (4). The upper flow-guide module (1) guides physiological saline and blood to a target position; the flow adjustment module (2) provides the flow required for the sorting of tumour cells and blood cells; the high-throughput inertial sorting and enrichment module (3) increases the sorting speed by integrating a plurality of inertial sorting channels; and the lower flow-guide module (4) collects the blood cells and the tumour cells at different outlets. The chip has the functions of automatic flow control, and tumour cell sorting and enrichment, thereby realizing the low-cost and high-throughput sorting (> 1 mL/min) of circulating tumour cells in blood.

SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, 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))。

(57) 摘要: 本发明公开了一种肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片, 该芯片包括四个功能模块, 分别是上导流模块(1)、流量调节模块(2)、高通量惯性分选富集模块(3)和下导流模块(4)。上导流模块(1)将生理盐水和血液导向目标位置, 流量调节模块(2)提供了肿瘤细胞与血细胞分选所需的流量, 高通量惯性分选富集模块(3)通过集成多个惯性分选流道提高分选速度, 下导流模块(4)将血细胞和肿瘤细胞收集到不同出口。本芯片具有流量自动控制、肿瘤细胞分选和富集功能, 实现了血液中循环肿瘤细胞的低成本、高通量分选(>1mL/min)。

一种肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片

技术领域

[0001] 本发明属于药物传输系统、生物医疗诊断、集成微芯片实验技术领域,涉及一种肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片,具体地说,是一种集成流量控制、癌细胞分选富集功能的微流控芯片技术。

背景技术

[0002] 癌症,亦称恶性肿瘤,是由控制细胞生长增殖机制失常而引起的疾病。恶性肿瘤生长速度快,并且会破坏人体正常的组织与器官,最终造成患者死亡。随着人们生活习惯和生存环境的改变,目前癌症的状况更加严峻,已成为影响世界公共卫生健康最主要的问题。现代医学发现,在癌症复发转移早期,肿瘤细胞会从原始肿瘤灶脱落进入外周血。外周血中的肿瘤细胞(亦称循环肿瘤细胞)常被用于预测癌症患者的生存期,也可用于指导癌症诊断和预后评估,为研制抗癌药物提供思路。因此,能够从外周血中快速高效地获得肿瘤细胞将对癌症诊治具有非常重要的意义。

[0003] 然而截至目前,仅有美国强生公司的CellSearch系统是经过美国食品药品监督管理局批准的用于检测循环肿瘤细胞的仪器。该系统采用免疫磁珠标记和荧光染色的方式来捕获和检测肿瘤细胞,因此被捕获的肿瘤细胞已失去生物活性,而不能用于后续的抗药性检测等。此外,CellSearch系统检测费用极高,约5000元/次,因此,研发一种采用非生化标记方法的肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片对癌症的早期诊断、预后评估和抗癌药物开发具有重要的价值。

发明内容

[0004] 为解决上述问题,本发明公开了一种肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片,能够解决血液中循环肿瘤细胞密度低(1mL血液中仅1-100个)、检测难度大等问题,实现血液中肿瘤细胞和血细胞高效、快速地分离。

[0005] 为达到上述目的,本发明的技术方案如下:

一种肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片,包括自上而下、依次堆叠的四个功能模块,其分别是:上导流模块、流量调节模块、高通量惯性分选富集模块和下导流模块;

所述上导流模块上设置有生理盐水入口、生理盐水流道、生理盐水出口、血液入口、血液流道和血液出口;所述生理盐水入口与装有生理盐水的离心管相连;所述血液入口与装有血液的离心管相连;使用时,生理盐水与血液分别通过设置在上导流模块上的生理盐水入口和血液入口进入上导流模块;生理盐水和血液分别通过生理盐水流道和血液流道导流至预设位置,并由生理盐水出口和血液出口流出;

所述流量调节模块上设置有生理盐水入口、生理盐水主流道、生理盐水出口、生理盐水流控流道、血液入口、血液主流道、血液出口、血液流控流道;所述上导流模块上设置的生理盐水出口和血液出口分别与流量调节模块上设置的生理盐水入口和血液入口相通;当生理盐水流至生理盐水主流道的中间位置时,生理盐水流控流道起流量调节作

用,其原理是:生理盐水主流道与生理盐水流量控制流道的流体压力不同(流体压力不同是由于流量调节阀的结构引起的,生理盐水主流道的流体压力从入口到出口由N逐渐衰减到0,生理盐水流量控制流道的流体压力始终等于入口压力N,两者在生理盐水主流道中间被弹性薄膜隔开,故压力分别为N/2和N,引起薄膜变形),引起生理盐水主流道和生理盐水流量控制流道之间的弹性薄膜变形;弹性薄膜通过挤压生理盐水主流道来调节流体流量;血液的流量调节原理与生理盐水相同;

所述高通量惯性分选富集模块上设置有生理盐水入口、血液入口、惯性分选流道、血细胞出口和肿瘤细胞出口;生理盐水和血液经过流量调节模块调整至目标流量后,分别从生理盐水入口和血液入口流进高通量惯性分选富集模块;血液中的血细胞和肿瘤细胞在惯性分选流道内受到惯性升力及Dean拽力的作用,并在惯性分选流道出口处分别聚焦在流道外壁面和内壁面,最终通过Y形出口分离至血细胞出口和肿瘤细胞出口;

所述下导流模块上设置有血细胞入口、血细胞流道、血细胞出口、肿瘤细胞入口、肿瘤细胞流道和肿瘤细胞出口;所述血细胞出口和肿瘤细胞出口分别与血细胞收集管和肿瘤细胞收集管相连;血液中的血细胞和肿瘤细胞最后通过下导流模块流至不同的采样管中。

[0006] 本发明的有益效果是:

本发明所述的肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片,可以实现血液中肿瘤细胞和血细胞高效、快速地分离,其分离方法不影响肿瘤细胞活性,能用于后续的抗药性检测。

附图说明

[0007] 图1是肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片功能模块爆炸图;

图2是上导流模块的俯视图;

图3是流量调节模块的俯视图;

图4是高通量惯性分选富集模块的俯视图;

图5是下导流模块的俯视图;

图6是图3中A-A剖面结构示意图;

图7是肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片的俯视图。

[0008] 其中,1为上导流模块,11为生理盐水入口一,12为生理盐水流道,13为生理盐水出口一,14为血液入口一,15为血液流道,16为血液出口一,2为流量调节模块,21为生理盐水入口二,22为生理盐水主流道,23为生理盐水出口二,24为生理盐水上流量控制流道,25为生理盐水下流量控制流道,26为血液入口二,27为血液主流道,28为血液出口二,29为血液上流量控制流道,210为血液下流量控制流道,3为高通量惯性分选富集模块,31为生理盐水入口三,32为血液入口三,33为惯性分选流道,34为血细胞出口一,35为肿瘤细胞出口一,4为下导流模块,41为血细胞入口,42为血细胞流道,43为血细胞出口二,44为肿瘤细胞入口,45为肿瘤细胞流道,46为肿瘤细胞出口二,51为上流量控制层,52为上弹性薄膜,53为主流道层,54为下弹性薄膜,55为下流量控制层。

具体实施方式

[0009] 下面结合附图对本发明作更进一步的说明。

[0010] 一种肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片,如图1所示,包括由上到下依次堆叠的

上导流模块(1)、流量调节模块(2)、高通量惯性分选富集模块(3)和下导流模块(4)；

如图2所示,所述上导流模块(1)上设置有生理盐水入口一(11)、生理盐水流道(12)、生理盐水出口一(13)、血液入口一(14)、血液流道(15)和血液出口一(16);所述生理盐水入口一(11)、生理盐水流道(12)和生理盐水出口一(13)依次相通;所述血液入口一(14)、血液流道(15)和血液出口一(16)依次相通;所述生理盐水入口一(11)、生理盐水流道(12)、生理盐水出口一(13)与血液入口一(14)、血液流道(15)、血液出口一(16)互不相通;所述生理盐水入口一(11)和血液入口一(14)设置在上导流模块(1)的上表面;所述生理盐水出口一(13)与血液出口一(16)设置在上导流模块(1)下表面;

如图3所示,所述流量调节模块(2)上设置有生理盐水入口二(21)、生理盐水主流道(22)、生理盐水出口二(23)、生理盐水上流量控制流道(24)、生理盐水下流量控制流道(25)、血液入口二(26)、血液主流道(27)、血液出口二(28)、血液上流量控制流道(29)和血液下流量控制流道(210);所述生理盐水入口二(21)、生理盐水主流道(22)和生理盐水出口二(23)依次相通;所述生理盐水入口二(21)、生理盐水主流道(22)、生理盐水上流量控制流道(24)和生理盐水下流量控制流道(25)在入口处相通;所述血液入口二(26)、血液主流道(27)和血液出口二(28)依次相通;所述血液入口二(26)、血液主流道(27)、血液上流量控制流道(29)和血液下流量控制流道(210)在入口处相通;所述生理盐水入口二(21)和血液入口二(26)设置在流量调节模块(2)上表面;所述生理盐水出口二(23)和血液出口二(28)设置在流量调节模块(2)下表面;

如图6所示,所述流量调节模块(2)包括由上到下依次堆叠的上流量控制层(51)、上弹性薄膜(52)、主流道层(53)、下弹性薄膜(54)和下流量控制层(55);所述上流量控制层(51)和主流道层(53)在生理盐水主流道(22)和血液主流道(27)处有上弹性薄膜(52)隔开;所述主流道层(53)和下流量控制层(55)在生理盐水主流道(22)和血液主流道(27)处有下弹性薄膜(54)隔开;

如图7所示,所述上导流模块(1)上设置的生理盐水出口一(13)和血液出口一(16)分别与流量调节模块(2)上设置的生理盐水入口二(21)和血液入口二(26)相连;

如图4所示,所述高通量惯性分选富集模块(3)上设置有生理盐水入口三(31)、血液入口三(32)、惯性分选流道(33)、血细胞出口一(34)和肿瘤细胞出口一(35);所述生理盐水入口三(31)、血液入口三(32)、惯性分选流道(33)、血细胞出口一(34)和肿瘤细胞出口一(35)依次相通;所述生理盐水入口三(31)和血液入口三(32)设置在高通量惯性分选富集模块(3)上表面;所述血细胞出口一(34)和肿瘤细胞出口一(35)设置在高通量惯性分选富集模块(3)下表面;

如图4所示,所述生理盐水入口三(31)、血液入口三(32)、惯性分选流道(33)、血细胞出口一(34)和肿瘤细胞出口一(35)以下总称为“惯性分选芯片”;所述惯性分选芯片在高通量惯性分选富集模块(3)沿X轴、Y轴对称布置4个;

如图7所示,所述流量调节模块(2)上设置的生理盐水出口二(23)和血液出口二(28)分别与高通量惯性分选富集模块(3)上设置的生理盐水入口三(31)和血液入口三(32)相通;

如图5所示,所述下导流模块(4)上设置有血细胞入口(41)、血细胞流道(42)、血细胞出口二(43)、肿瘤细胞入口(44)、肿瘤细胞流道(45)和肿瘤细胞出口二(46);血细胞入口(41)、血细胞流道(42)和血细胞出口二(43)依次相通;肿瘤细胞入口(44)、肿瘤细胞流道

(45)和肿瘤细胞出口二(46)依次相通;血细胞入口(41)、血细胞流道(42)、血细胞出口二(43)、肿瘤细胞入口(44)、肿瘤细胞流道(45)和肿瘤细胞出口二(46)互不相通;所述血细胞入口(41)和肿瘤细胞入口(44)设置在下导流模块(4)的上表面;所述血细胞出口二(43)和肿瘤细胞出口二(46)设置在下导流模块(4)的下表面;

如图7所示,所述高通量惯性分选富集模块(3)上设置的血细胞出口一(34)和肿瘤细胞出口一(35)分别与下导流模块(4)上设置的血细胞入口(41)和肿瘤细胞入口(44)相连。

[0011] 实施例:

如图1所示,肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片由四个功能模块堆叠组成,整体结构由上到下依次包括上导流模块(1)、流量调节模块(2)、高通量惯性分选富集模块(3)和下导流模块(4),所述上导流模块分别与装有生理盐水和血液的离心管相连,用于肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片的生理盐水和血液进样,所述流量调节模块上可设置多个被动式流量调节阀,并分别用于生理盐水和血液的流量调节,经过实验测试,生理盐水和血液的流量比例为8:1时,肿瘤细胞能够较明显地与血细胞分离。因此,如图3所示,本实施例中有单个被动式流量调节阀用于血液的流量调节,有8个并联集成的被动式流量调节阀用于生理盐水的流量调节,其目标流量大小分别是血液流量1.25mL/min及生理盐水流量10mL/min。如图4所示,所述高通量惯性分选富集模块(3)上设置有螺旋状的惯性分选流道(33)。肿瘤细胞和血细胞在惯性分选流道中因惯性升力及Dean拽力的作用,分别平衡至流道的不用位置。为提高肿瘤细胞分选速度,本实施例中在同一平面内集成了4个惯性分选芯片,并在垂直方向上堆叠2层,使得肿瘤细胞的分选效率提高了8倍。如图5所示,血细胞和肿瘤细胞由下导流模块上设置的血细胞流道(42)和肿瘤细胞流道(45)导流至不同出口,并最终分别收集到采样管中。

[0012] 本实施例中,上导流模块(1)、高通量惯性分选富集模块(3)和下导流模块(4)的材质均为PVC塑料。流量调节模块(2)包含多种材质,具体是:上流量控制层、主流道层和下流量控制层的材质为硅胶。上弹性薄膜和下弹性薄膜的材质为聚二甲基硅氧烷PDMS,为提高弹性薄膜的灵敏度,预聚体和交联体的质量比率为20:1,使用不同材质制作时,因为材质的弹塑性与表面特性不同,会引起流量调节模块(2)的流量调节性能差异,因此在实际加工过程中,应当根据高通量惯性分选富集模块(3)所需求的流量调节要求选择恰当的材质、堆叠方式及工艺参数。

[0013] 本实施例中,上导流模块(1)、高通量惯性分选富集模块(3)和下导流模块(4)均采用激光加工来切割出所需的流道结构。制作时,在选取的PVC基底和塑封膜上分别用激光器切割出所需流道结构,再使用塑封机完成封装,流量调节模块(2)亦可采用激光加工技术在选取的硅胶基底上切割出所需的流道结构,再通过离子体键合技术完成封装,本技术加工时间短(<1min/片),加工精度高(偏差约5 μ m),制作成本低,灵活性极强。

[0014] 本实施例中,弹性薄膜可通过将聚二甲基硅氧烷PDMS旋涂在聚酰亚胺薄膜表面获得。本实施例中制备的弹性薄膜厚度为20 μ m,即上弹性薄膜(52)和下弹性薄膜(54)的厚度为20 μ m。

[0015] 图2为上导流模块的俯视图,包括生理盐水入口一(11)、生理盐水流道(12)、生理盐水出口一(13)、血液入口一(14)、血液流道(15)和血液出口一(16)。

[0016] 图3为流量调节模块的俯视图,生理盐水入口二(21)、生理盐水主流道(22)、生理

盐水出口二(23)、生理盐水上流量控制流道(24)、生理盐水下流量控制流道(25)、血液入口二(26)、血液主流道(27)、血液出口二(28)、血液上流量控制流道(29)和血液下流量控制流道(210)。

[0017] 图4为高通量惯性分选富集模块的俯视图,生理盐水入口三(31)、血液入口三(32)、惯性分选流道(33)、血细胞出口一(34)和肿瘤细胞出口一(35)。

[0018] 图5为下导流模块的俯视图,血细胞入口(41)、血细胞流道(42)、血细胞出口二(43)、肿瘤细胞入口(44)、肿瘤细胞流道(45)和肿瘤细胞出口二(46)。

[0019] 上所述仅是本发明的优选实施方式,应当指出:对于本技术领域的普通技术人员来说,在不脱离本发明原理的前提下,还可以做出若干改进和润饰,这些改进和润饰也应视为本发明的保护范围。

权 利 要 求 书

1. 一种肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片,其特征是:包括上导流模块(1)、流量调节模块(2)、高通量惯性分选富集模块(3)和下导流模块(4);四个模块自上而下依次堆叠;

所述上导流模块(1)上设置有生理盐水入口一、生理盐水流道、生理盐水出口一、血液入口一、血液流道和血液出口一;生理盐水入口一、生理盐水流道和生理盐水出口一依次相通;血液入口一、血液流道和血液出口一依次相通;生理盐水入口一、生理盐水流道、生理盐水出口一与血液入口一、血液流道、血液出口一互不相通;

所述流量调节模块(2)上设置有生理盐水入口二、生理盐水主流道、生理盐水流量控制流道、生理盐水出口二、血液入口二、血液主流道、血液流量控制流道和血液出口二;生理盐水入口二、生理盐水主流道和生理盐水出口二依次连通;生理盐水入口二、生理盐水主流道和生理盐水流量控制流道在流量调节阀入口处相通;生理盐水主流道和生理盐水流量控制流道之间有弹性薄膜隔开;血液入口二、血液主流道和血液出口二依次相通;血液入口二、血液主流道和血液流量控制流道在流量调节阀入口处相通;血液主流道和血液流量控制流道之间有弹性薄膜隔开;

所述上导流模块(1)上设置的生理盐水出口一和血液出口一分别与流量调节模块(2)上设置的生理盐水入口二和血液入口二相连;

所述高通量惯性分选富集模块(3)上设置有生理盐水入口三、血液入口三、惯性分选流道、血细胞出口一和肿瘤细胞出口一;生理盐水入口三、血液入口三、惯性分选流道、血细胞出口一和肿瘤细胞出口一依次相通;

所述流量调节模块(2)上设置的生理盐水出口二和血液出口二分别与高通量惯性分选富集模块(3)上设置的生理盐水入口三和血液入口三相通;

所述下导流模块(4)上设置有血细胞入口、血细胞流道、血细胞出口二、肿瘤细胞入口、肿瘤细胞流道和肿瘤细胞出口二;血细胞入口、血细胞流道和血细胞出口二依次相通;肿瘤细胞入口、肿瘤细胞流道和肿瘤细胞出口二依次相通;血细胞入口、血细胞流道、血细胞出口二与肿瘤细胞入口、肿瘤细胞流道、肿瘤细胞出口二互不相通;

所述高通量惯性分选富集模块(3)上设置的血细胞出口一和肿瘤细胞出口一分别与下导流模块(4)上设置的血细胞入口和肿瘤细胞入口相连。

2. 根据权利要求1所述的肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片,其特征在于:所述上导流模块(1)上设置的生理盐水入口一和血液入口一分别与生理盐水管和血液管相连。

3. 根据权利要求1所述的肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片,其特征在于:所述流量调节模块(2)上集成多个薄膜式被动流量调节阀;所述薄膜式被动流量调节阀包括由上到下依次堆叠的上流量控制层、上弹性薄膜、主流道层、下弹性薄膜和下流量控制层。

4. 根据权利要求1所述的肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片,其特征在于:所述高通量惯性分选富集模块(3)上集成多个螺旋流道;所述肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片可堆叠多个高通量惯性分选富集模块(3)。

5. 根据权利要求1所述的肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片,其特征在于:所述下导流模块(4)上设置的肿瘤细胞出口二和血细胞出口二分别与肿瘤细胞管和血细胞管相连。

6. 根据权利要求1所述的肿瘤细胞高通量分选富集微流控芯片,其特征在于:所述上导流模块(1)、高通量惯性分选富集模块(3)和下导流模块(4)的材质为聚二甲基硅氧烷PDMS、硅胶、塑料、玻璃中的一种;所述流量调节模块(2)包括多种不同材质,具体是:上流量控制

层、主流道层和下流量控制层的材质为聚二甲基硅氧烷PDMS、硅胶、塑料、玻璃中的一种,上弹性薄膜和下弹性薄膜的材质为有机聚合物弹性薄膜。

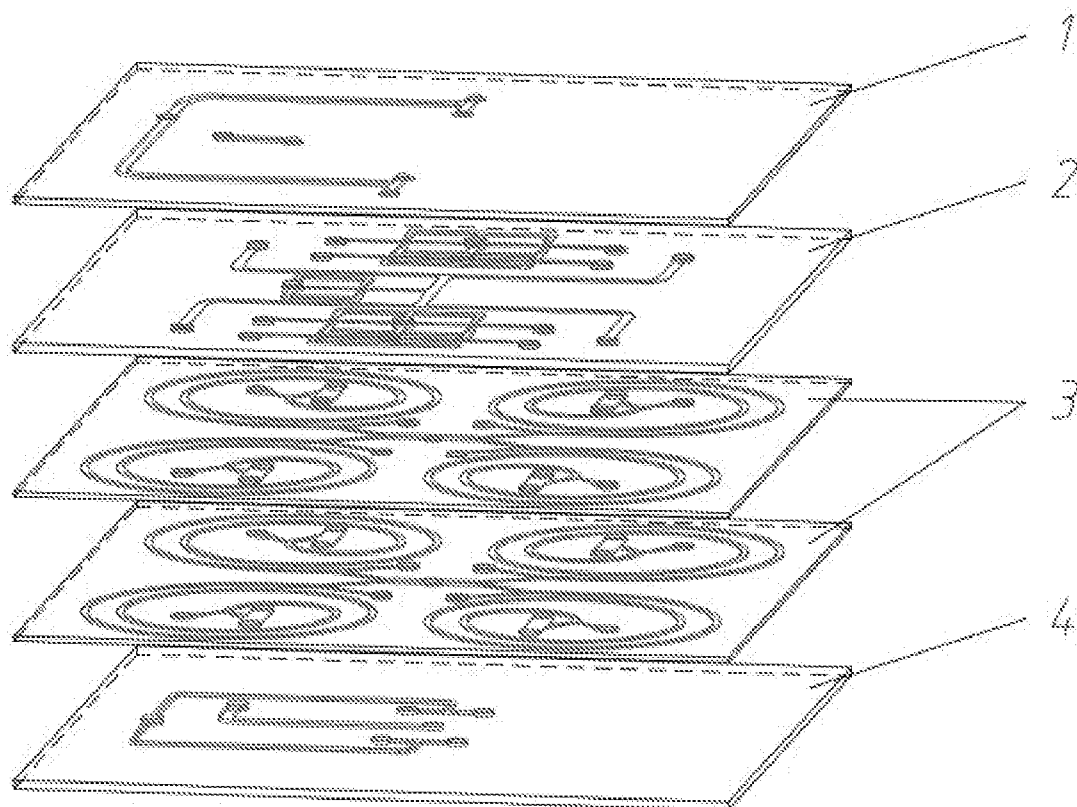


图1

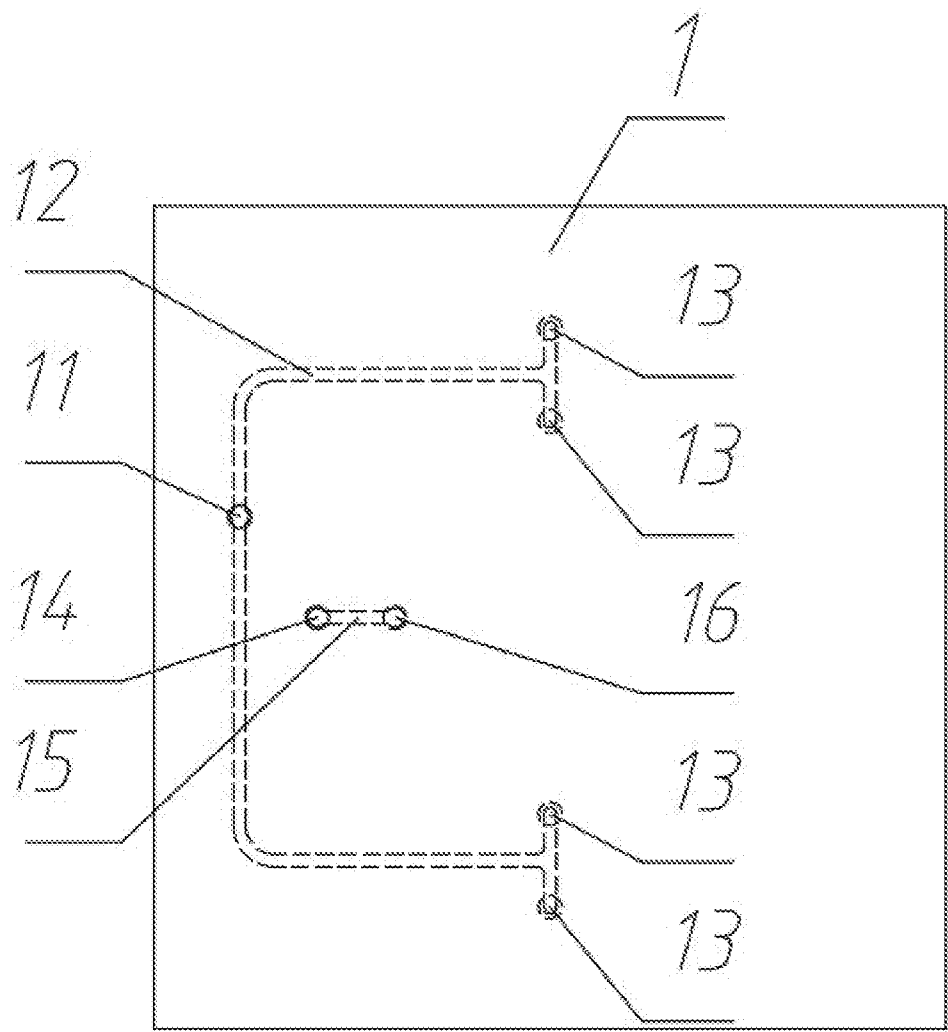


图2

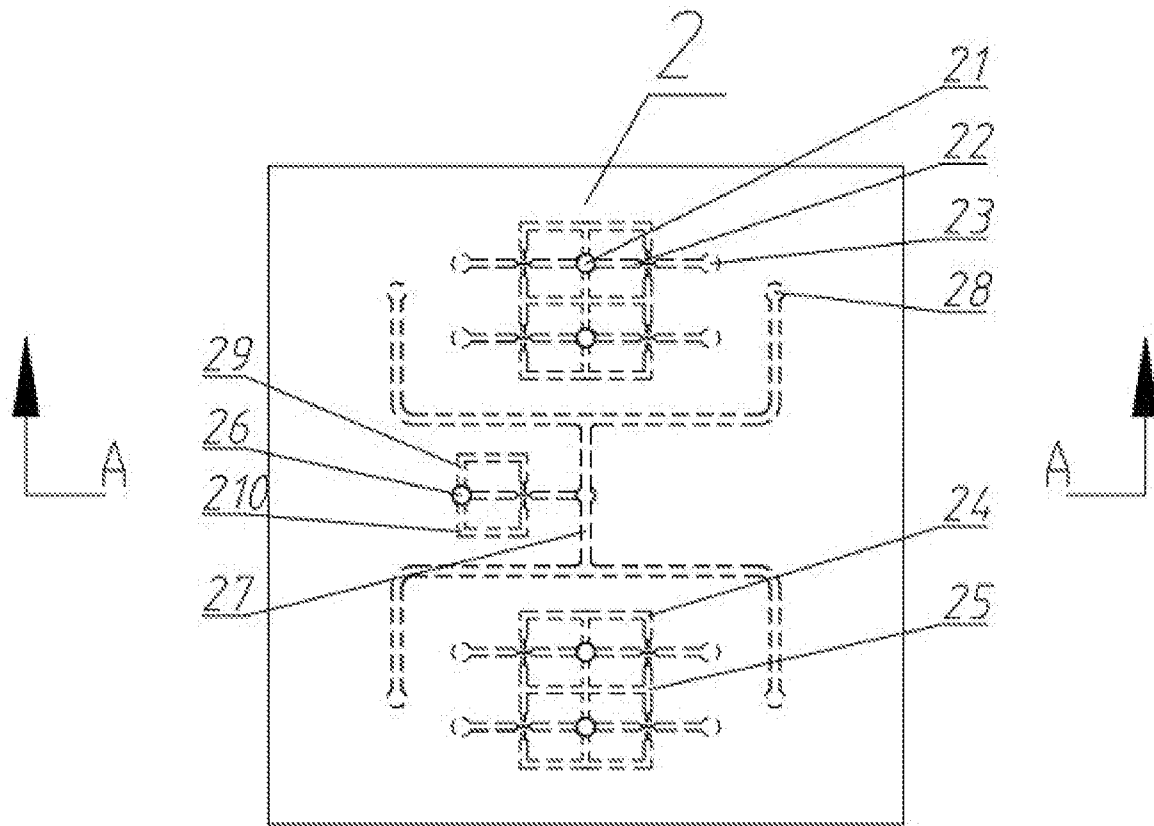


图3

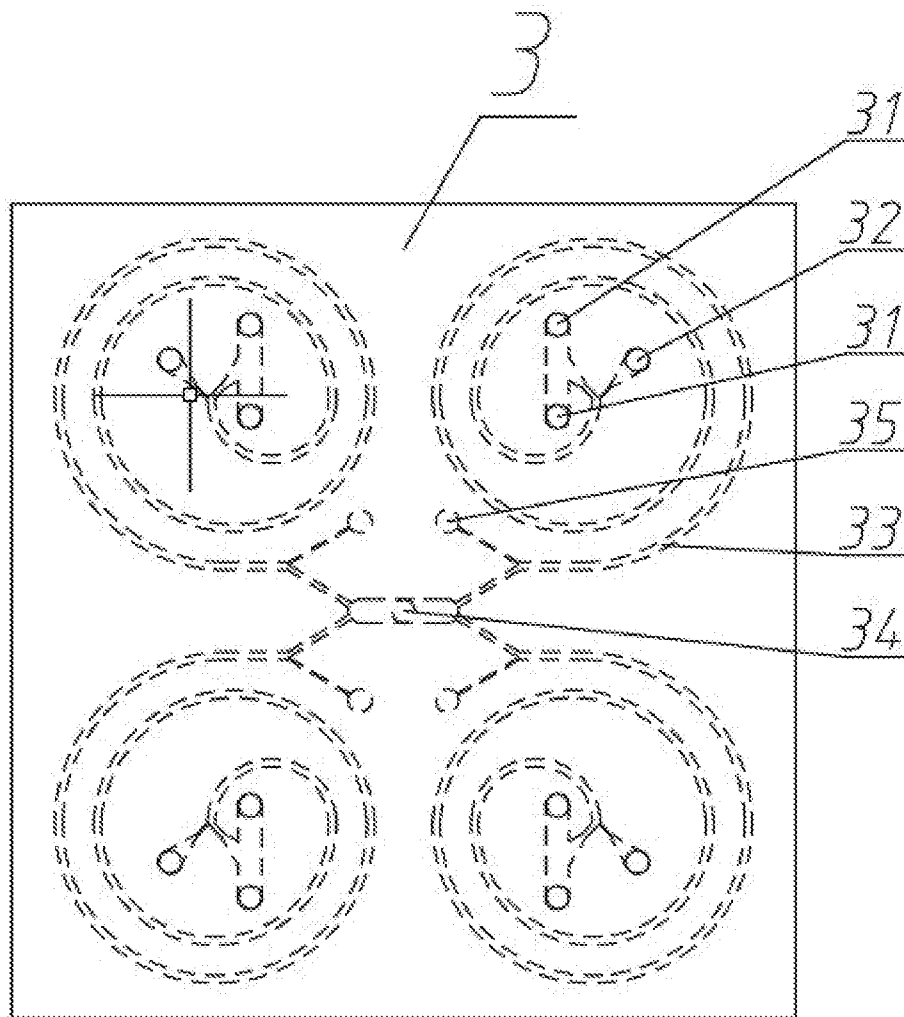


图4

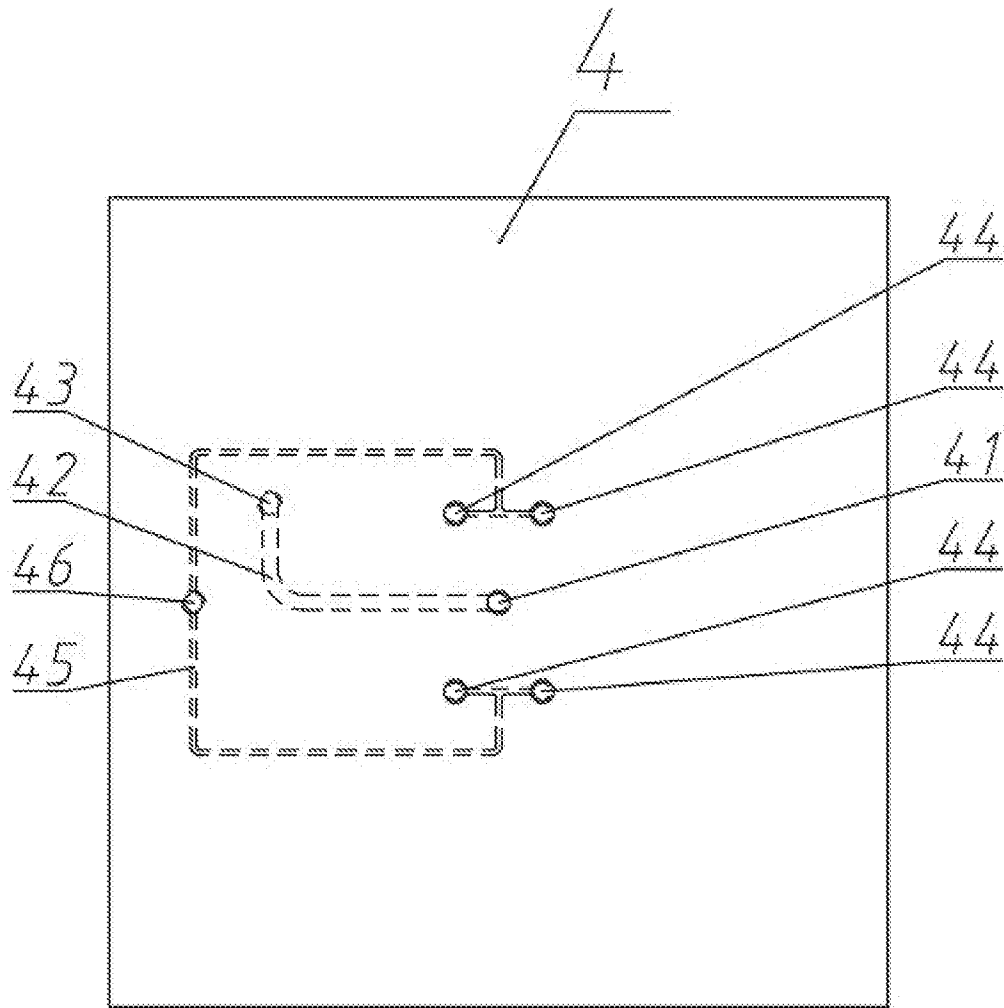


图5

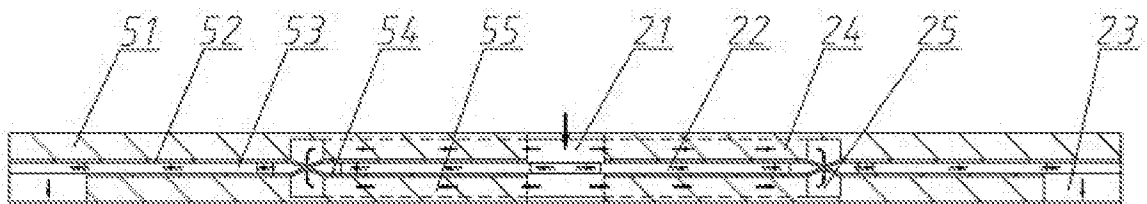


图6

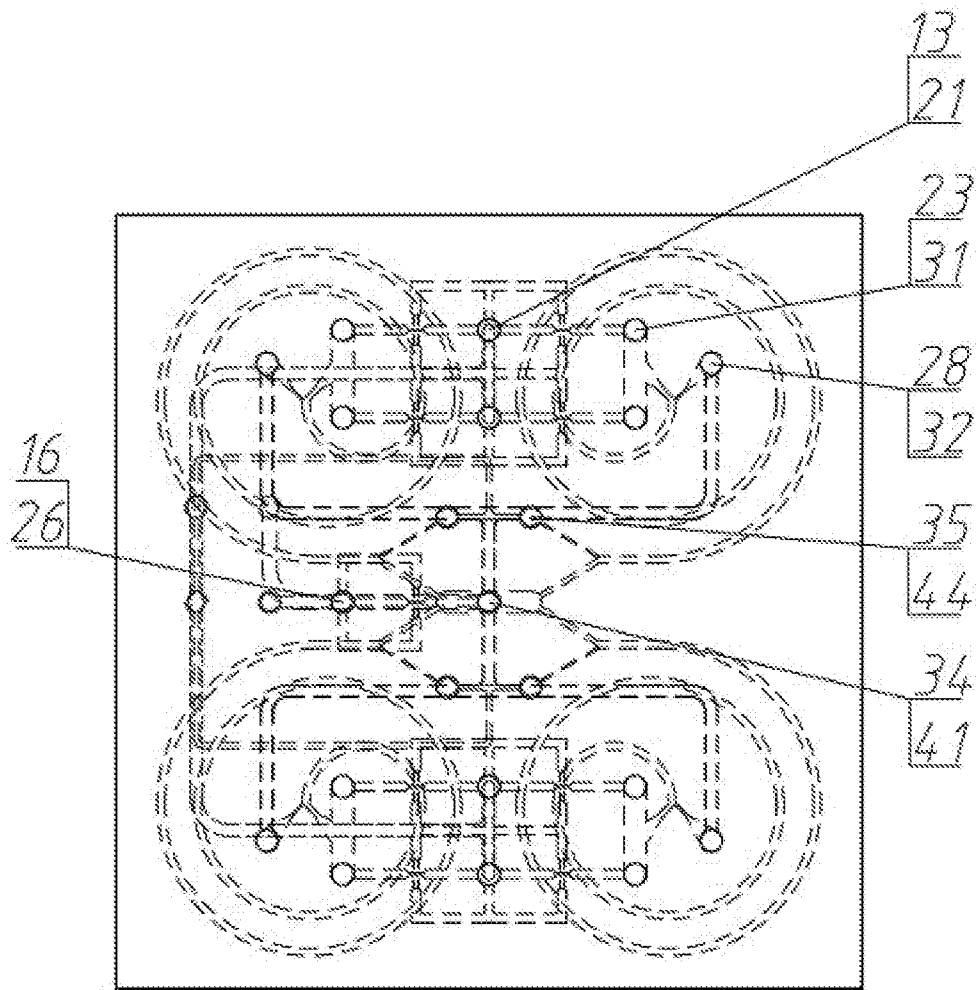


图7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2017/104365

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

B01L 3/00 (2006.01) i; C12M 1/00 (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)

B01L; 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)

CNKI, CNABS, CNTXT, DWPI, CPEA, SIPOABS, EPTXT, WOTXT, USTXT, JPTXT, ELSEVIER, EMBASE and search terms: 芯片, 分选, 细胞, 肿瘤, 流量, 调节, 惯性, chip, sort, cell, tumor, tumour, flow, regulate, control, inertial, etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 105907633 A (HEFEI INSTITUTES OF PHYSICAL SCIENCE, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES), 31 August 2016 (31.08.2016), entire document, particularly claims 1-6, and figures 1-8	1-6
A	CN 105214747 A (SOUTHEAST UNIVERSITY), 06 January 2016 (06.01.2016), entire document, particularly claims 1-6, and figures 1-8	1-6
A	CN 102864078 A (CHONGQING UNIVERSITY), 09 January 2013 (09.01.2013), entire document, particularly claims 1-9, and figures 1-2	1-6
PX	CN 107058060 A (SOUTHEAST UNIVERSITY), 18 August 2017 (18.08.2017), claims 1-6	1-6
A	项楠等. “惯性效应在微流控芯片中的应用”, 化学进展, 24(9), 24 September 2011 (24.09.2011), pages 1945-1958, (XIANG, Nan et al., “Application of Inertial Effect in Microfluidic Chips”, Progress in Chemistry)	1-6
A	CN 203816649 U (SHENZHEN SECOND PEOPLE'S HOSPITAL), 10 September 2014 (10.09.2014), entire document	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	“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
“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	“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
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date	“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
“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)	“&” document member of the same patent family
“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	

Date of the actual completion of the international search 21 November 2017	Date of mailing of the international search report 12 January 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer LI, Chen Telephone No. (86-10) 62411100

International application No.
PCT/CN2017/104365

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2009)

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2017/104365

A. 主题的分类 B01L 3/00(2006.01)i; C12M 1/00(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) B01L; 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)) CNKI, CNABS, CNTXT, DWPI, CPEA, SIPOABS, EPTXT, WOTXT, USTXT, JPTXT, ELSEVIER, EMBASE和检索词:芯片, 分选, 细胞, 肿瘤, 流量, 调节, 惯性, chip, sort, cell, tumor, tumour, flow, regulate, control, inertial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>A</td> <td>CN 105907633 A (中国科学院合肥物质科学研究院) 2016年 8月 31日 (2016 - 08 - 31) 全文, 特别是权利要求1-6, 图1-8</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 105214747 A (东南大学) 2016年 1月 6日 (2016 - 01 - 06) 全文, 特别是权利要求1-6, 图1-8</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 102864078 A (重庆大学) 2013年 1月 9日 (2013 - 01 - 09) 全文, 特别是权利要求1-9, 图1-2</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>CN 107058060 A (东南大学) 2017年 8月 18日 (2017 - 08 - 18) 权利要求1-6</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>项楠等. "惯性效应在微流控芯片中的应用" 化学进展, 第24卷, 第9期, 2011年 9月 24日 (2011 - 09 - 24), 第1945-1958页</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 203816649 U (深圳市第二人民医院) 2014年 9月 10日 (2014 - 09 - 10) 全文</td> <td>1-6</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	A	CN 105907633 A (中国科学院合肥物质科学研究院) 2016年 8月 31日 (2016 - 08 - 31) 全文, 特别是权利要求1-6, 图1-8	1-6	A	CN 105214747 A (东南大学) 2016年 1月 6日 (2016 - 01 - 06) 全文, 特别是权利要求1-6, 图1-8	1-6	A	CN 102864078 A (重庆大学) 2013年 1月 9日 (2013 - 01 - 09) 全文, 特别是权利要求1-9, 图1-2	1-6	PX	CN 107058060 A (东南大学) 2017年 8月 18日 (2017 - 08 - 18) 权利要求1-6	1-6	A	项楠等. "惯性效应在微流控芯片中的应用" 化学进展, 第24卷, 第9期, 2011年 9月 24日 (2011 - 09 - 24), 第1945-1958页	1-6	A	CN 203816649 U (深圳市第二人民医院) 2014年 9月 10日 (2014 - 09 - 10) 全文	1-6
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
A	CN 105907633 A (中国科学院合肥物质科学研究院) 2016年 8月 31日 (2016 - 08 - 31) 全文, 特别是权利要求1-6, 图1-8	1-6																					
A	CN 105214747 A (东南大学) 2016年 1月 6日 (2016 - 01 - 06) 全文, 特别是权利要求1-6, 图1-8	1-6																					
A	CN 102864078 A (重庆大学) 2013年 1月 9日 (2013 - 01 - 09) 全文, 特别是权利要求1-9, 图1-2	1-6																					
PX	CN 107058060 A (东南大学) 2017年 8月 18日 (2017 - 08 - 18) 权利要求1-6	1-6																					
A	项楠等. "惯性效应在微流控芯片中的应用" 化学进展, 第24卷, 第9期, 2011年 9月 24日 (2011 - 09 - 24), 第1945-1958页	1-6																					
A	CN 203816649 U (深圳市第二人民医院) 2014年 9月 10日 (2014 - 09 - 10) 全文	1-6																					
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																							
* 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 2017年 11月 21日		国际检索报告邮寄日期 2018年 1月 12日																					
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(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		受权官员 李晨 电话号码 (86-10)62411100																					

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2017/104365

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	105907633	A	2016年 8月 31日	无	
CN	105214747	A	2016年 1月 6日	CN 105214747	B 2017年 5月 10日
CN	102864078	A	2013年 1月 9日	CN 102864078	B 2014年 3月 19日
CN	107058060	A	2017年 8月 18日	无	
CN	203816649	U	2014年 9月 10日	无	