



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104884954 B

(45)授权公告日 2018.07.24

(21)申请号 201380068809.1

(22)申请日 2013.12.27

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104884954 A

(43)申请公布日 2015.09.02

(30)优先权数据

10-2012-0158117 2012.12.31 KR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2015.06.29

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/KR2013/012289 2013.12.27

(87)PCT国际申请的公布数据

W02014/104807 KO 2014.07.03

(73)专利权人 高丽大学校产学协力团

地址 韩国首尔

(72)发明人 申世铉 林菜承 南政勋 林现政

(74)专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司 11127

代理人 王小东

(51)Int.Cl.

G01N 33/49(2006.01)

G01N 35/08(2006.01)

G01N 33/15(2006.01)

(56)对比文件

CN 102099676 A, 2011.06.15,

US 3777172 A, 1973.12.04,

CN 101874208 A, 2010.10.27,

CN 102759614 A, 2012.10.31,

JP 2008185564 A, 2008.08.14,

CN 101410049 A, 2009.04.15,

US 5302348 A, 1994.04.12,

CN 102150042 A, 2011.08.10,

EP 1526370 B1, 2012.03.21,

GB 1337344 A, 1973.11.14,

审查员 于园园

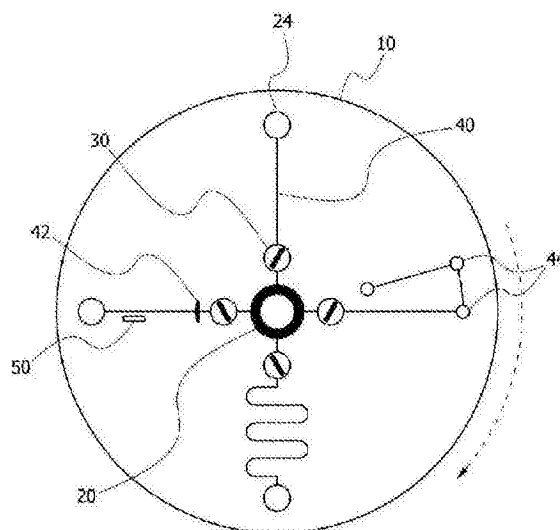
权利要求书2页 说明书8页 附图3页

(54)发明名称

测试基于离心式微流控法的血小板的多功能和药物反应的设备和方法

(57)摘要

本发明涉及一种测试基于离心式微流控法的血小板的多功能和药物反应的设备和方法。根据本发明的测试设备可包括：可旋转盘；样本室，该样本室布置在所述盘的中心，以使得血样容纳在其中；搅拌室，该搅拌室沿多个径向分别连接至所述样本室，以在血样中引起剪切流；微通道，该微通道连接至所述搅拌室，使得在血样的移动过程中出现的血小板的聚集和粘附；以及废弃样本室，该废弃样本室接收通过微通道的血样。根据本发明，在多个通道中，可一次对单个血样执行多种药物测试，从而多个测试相对于复杂血小板功能是可能的，因此测试时间缩短，并且可节约测试成本。



1. 一种用于基于离心式微流控法测试血小板的多功能和药物反应的设备, 该设备包括:

可旋转的盘;

样本室, 该样本室位于所述盘的中心并且其中含有血样;

搅拌室, 该搅拌室沿径向分别连接至所述样本室, 并且所述搅拌室在所述血样中引起剪切流;

微通道, 该微通道连接至所述搅拌室, 并且在所述微通道中在所述血样的迁移过程中出现血小板的聚集和粘附;

废弃样本室, 该废弃样本室接收通过了所述微通道的所述血样;

测量部分, 该测量部分安装在所述盘上并且测量所述血样的迁移距离, 所述迁移距离取决于由于血小板的聚集和粘附导致的所述微通道的堵塞; 以及

搅拌器, 所述搅拌器以可旋转的方式安装在所述搅拌室中,

其中, 所述搅拌器是中空的, 并且使血小板的聚集活化或灭活的药物以液态或固态包含在所述搅拌器中, 并且

其中, 所述搅拌器中的所述药物通过所述搅拌器的旋转产生的离心力而从所述搅拌器排放, 从而与所述血样混合。

2. 根据权利要求1所述的设备, 其中, 所述搅拌器以选自直圆柱条、交叉圆柱条和圆形板中的形式成形。

3. 根据权利要求1所述的设备, 其中, 所述药物是选自胶原蛋白、二磷酸腺苷 (ADP) 和肾上腺素 (Epinephrine) 中的至少一种激动剂 (agonist)。

4. 根据权利要求1所述的设备, 其中, 所述药物是选自阿司匹林、P2Y1受体拮抗剂和P2Y12受体拮抗剂中的至少一种拮抗剂 (antagonist)。

5. 根据权利要求4所述的设备, 其中, 所述P2Y1受体拮抗剂是选自MRS 2179、MRS 2279、MRS 2500、A2P5P、A3P5P和A3P5PS中的至少一种。

6. 根据权利要求4所述的设备, 其中, 所述P2Y12受体拮抗剂是选自氯吡格雷 (clopidogrel)、噻氯匹啉 (ticlopidine)、普拉格雷 (prasugrel)、AR-C67085MX、坎格雷洛 (cangrelor)、C1330-7、MRS 2395和2-甲基硫代腺苷-5'-单磷酸盐中的至少一种。

7. 根据权利要求1所述的设备, 其中, 通过所述搅拌器产生的剪切流中的最小剪切速度为至少 $5,000\text{s}^{-1}$ 或最小剪应力为至少 8Pa 。

8. 根据权利要求1所述的设备, 其中, 所述搅拌器的中心和两侧开口, 并且开口部分设有密封件; 并且其中, 所述密封件被溶解, 从而所述搅拌器中的所述药物通过所述搅拌器的旋转产生的离心力从所述搅拌器排放。

9. 根据权利要求8所述的设备, 其中, 所述密封件是相变材料或水性膜。

10. 根据权利要求9所述的设备, 其中, 所述相变材料是固体石蜡, 并且所述水性膜是淀粉。

11. 根据权利要求1所述的设备, 其中, 一微流体阀安装在所述微通道的前部中, 以控制所述血样的流动。

12. 根据权利要求1所述的设备, 其中, 所述微通道以直线、曲线、折线形或它们的组合中的至少一种形式成形。

13. 根据权利要求1所述的设备,其中,多个中间室形成在笔直通道中的多个点处。
14. 根据权利要求1所述的设备,其中,所述微通道设有相对宽的多个膨胀部分。

测试基于离心式微流控法的血小板的多功能和药物反应的设备和方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种测试血小板的药物反应的设备和方法,并且更具体地说,涉及一种基于离心式微流控法测试血小板的多功能和药物反应的设备和方法,使得能够在一次性转盘上利用微流控法通过少量血自动地执行各种测试以早期诊断血栓性缺血和出血者疾病。

背景技术

[0002] 血栓症(thrombosis)是血管内的止血或血块的形成。心脏或脑血管部分的冠状动脉中的血栓症导致心脏病发作或脑梗死。被称作沉默的杀手的血栓症在我们现今正成为死亡的主因。问题在于,血栓症或出血疾病不是仅通过遗传缺陷导致,因此不能早期发现其形成。

[0003] 更严肃地说,由于遗传缺陷和获得的因素,血栓症患病率快速增加。因此,需要设备和方法来针对血栓症或出血疾病进行定量测试,并且执行早期诊断和预后判断。

[0004] 在血管受伤部位的止血起作用的因素有很多。各个因素的全部生物化学和生物学机制扮演关键角色,并且血小板的止血扮演最具决定性的角色。血小板在没有受伤的部位不附着至动脉壁,但是生物化学和生物学机制在血管受伤部位激活,因此实现止血,而不管流动条件。

[0005] 已发展了许多方法和装置来细分和测试血小板功能(function)。就不具有数值血小板异常的出血性病症而言,血小板功能测试是辨别由血小板功能的先天或获得性紊乱导致的出血性病症的重要测试。另外,该血小板功能测试用于检查通过用于治疗或防止心血管障碍的抗血小板药剂导致的失血趋势或耐药性的增加。

[0006] 如果血管中的内皮样细胞损坏,诸如胶原蛋白的内皮样中的内部物质暴露于血液并且血小板附着于所述物质并且活化。血小板的附着机制根据血液流动条件而具有不同特征。

[0007] 具体地说,如果动脉中的血液流速高并且施加至血管壁的剪应力高,则血小板不能容易附着于血管的内膜。在这种条件下,血管性血友病因子(vWF: von Willebrand factor)活化并且容易附着于血管壁,并且血小板通过vWF附着于血管壁。当然,已知的是,血小板细胞膜中含有的诸如GPIb-IX-V的糖蛋白受体(glycoproteic receptor)复合物导致与vWF的反应,从而导致附着。

[0008] 这样,附着的血小板通过吸引同一种血小板来导致聚集,并导致止血。然后,止血通过纤维加强。

[0009] 然而,血小板的功能不总是有利的,而是在特定流动条件或情况下可产生不利的影响。例如,当血管壁由于动脉硬化而局部变窄时,通过该窄部分的血小板暴露于高剪切比并且活化,随后在窄部分的后部发生粘附和聚集,并导致阻塞血管的血栓症。

[0010] 如上所述,血小板和vWF通过血流的大小(即,流的剪应力)活化,从而导致粘着性

的增大和止血的产生。已知,血小板或vWF的活化所需的剪应力为至少8Pa,并且剪切速度为至少5,000 1/s。

[0011] 这样,针对止血或出血疾病的早期诊断和预后测试提出和开发了各种装置,并且它们可基于测量传感器划分为电学方法、光学方法、时间测量方法以停止出血,等。

[0012] 约100年前开发出出血时间(Bleeding time,BT)方法,其测量出血时间并且仍用于血小板功能的筛分测试。然而,当前血小板功能测试具有诸如难以标准化、低诊断效力和使用浸润技术的问题,因此需要测量血小板功能的客观化的测量方法。

[0013] 为了解决该问题,研发了用于测量血小板功能的血小板功能分析仪(Platelet Function Analyzer)(例如:PFA-100)。该分析仪使用血小板在高剪切速度下通过活化的vWF聚集的特征。为了测量该特征,在全部血液流入长毛细管中之后,血小板聚集在通过ADP或肾上腺素(Epinephrine)和胶原蛋白(Collagen)覆盖的孔中,随后通过压力、流速等测量孔(orifice)被阻挡的时间。

[0014] 该血小板功能测试严格取决于vWF的功能。该测试的缺点在于测试取决于分血器(Hct)并且诸如利用阿司匹林或氯吡格雷测试的抗血小板测试是不可能的。另外,不利的是,针对血小板的功能测试需要两个步骤测试,并且测试的成本增加。

[0015] 具体地说,为了活化vWF,血样必须是在高剪切速度下暴露预定时间。为此,PFA-100使用使得血流高速地存在于长毛细管中的方法。然而,不利的是,该方法需要大量血液。另外,不利的是,vWF在其中剪切速度为最小的毛细管的中心处未活化,而vWF在剪切速度为最大的管壁附近活化,从而不能保证测试结果的重复性。

[0016] Diamed有限公司的IMPACT使用锥板形式的旋转式库艾特流动。在该方法中,将均匀的剪应力施加至其中包含的血液,并且当施加高剪应力时测量血小板的附着程度。如同PFA-100,该方法的缺点在于,其太过依赖纤维蛋白原和vWF的浓度和功能。

[0017] Verify-NOW(Accumetrics)使用利用光学传感器通过混浊度来测量血小板的聚集程度的方法。在该方法中,激动剂与血液混合,随后其上涂布有胶原蛋白的微珠反应,从而血液中的血小板聚集。然后,随时间测量混浊度。使用该方法的频率近来增加,但该方法仍具有用于测量混浊度的先前方法的缺点。

发明内容

[0018] 技术问题

[0019] 本发明的一个目的是解决以上问题,并且本发明提供了一种基于离心式微流控法测试血小板的多功能和药物反应的设备和方法,由此可通过单个测试进行包括早期诊断和出血疾病和血栓症的预后的多种测试,从而节约测试成本,并且增加测试的重复性和精度。

[0020] 本发明的另一目的是提供一种基于离心式微流控法测试血小板的多功能和药物反应的设备和方法,由此可自动地测量血流的封闭时间。

[0021] 技术方案

[0022] 为了实现以上目的,本发明提供了一种用于基于离心式微流控法测试血小板的多功能和药物反应的设备,包括:可旋转盘;样本室,其位于盘的中心,并且其中含有血样;搅拌室,其沿径向分别连接至样本室,并且其在血样中引起剪切流;微通道,其连接至搅拌室,并且其中在血样的迁移中出现血小板的聚集和粘附;以及废弃样本室,其接收通过微通道

的血样。

[0023] 根据本发明的设备还包括：测量部分，其安装在盘上，并且测量血样的迁移距离。

[0024] 搅拌器可旋转地安装在搅拌室中。

[0025] 搅拌器按照选自直圆柱条、交叉圆柱条和圆形板中的形式成形。

[0026] 将血小板的聚集活化或灭活的药物以液态或固态包含在搅拌器中。

[0027] 药物是选自胶原蛋白、二磷酸腺苷 (ADP) 和肾上腺素中的至少一种激动剂。

[0028] 药物是选自阿司匹林、P2Y1受体拮抗剂和P2Y12受体拮抗剂中的至少一种拮抗剂。

[0029] P2Y1受体拮抗剂是选自MRS 2179、MRS 2279、MRS 2500、A2P5P、A3P5P和A3P5PS中的至少一种。

[0030] P2Y12受体拮抗剂是选自氯吡格雷、噻氯匹啶、普拉格雷、AR-C67085MX、坎格雷洛、C1330-7、MRS 2395和2-甲基硫代腺苷-5'-单磷酸盐中的至少一种。

[0031] 通过搅拌器产生的剪切流中的最小剪切速度为至少 $5,000\text{ (s}^{-1}\text{)}$ 或最小剪应力为至少 8Pa 。

[0032] 搅拌器的中心和两侧开口，并且开口部分设有密封件。

[0033] 密封件是相变材料或水性膜。

[0034] 相变材料是固体石蜡，并且水性膜是淀粉。

[0035] 微流体阀安装在微通道的前部中，以控制血样的流动。

[0036] 微通道按照直线、曲线、折线形或它们的组合中的至少一种的形式成形。

[0037] 多个中间室形成在笔直通道中的多个点处。

[0038] 微通道设有相对宽的多个膨胀部分。

[0039] 另外，本发明提供了一种用于基于离心式微流控法测试血小板的多功能和药物反应的设备，包括：可旋转盘；搅拌室，其沿周向布置在盘的中心，分别包含血样，并且在血样中引起剪切流；微通道，其连接至搅拌室，并且其中在血样的迁移过程中发生血小板的聚集和粘附；以及废弃样本室，其接收通过微通道的血样。

[0040] 此外，本发明提供了一种用于基于离心式微流控法测试血小板的多功能和药物反应的方法，包括以下步骤：引入血样；使血样进入搅拌室，并且通过搅拌器在搅拌室中的旋转将药物排放至搅拌室中；旋转其上安装有搅拌室的盘；使血样迁移通过微通道，并且通过血小板的聚集使血样停止；以及使盘停止，并且测量血样的迁移程度。

[0041] 此外，本发明提供了一种用于基于离心式微流控法测试血小板的多功能和药物反应的方法，包括以下步骤：引入血样；旋转其中引入了血样的盘；迁移通过微通道排放的血样，并且通过血小板的聚集使血样停止；以及使盘停止，并且测量血样的迁移程度。

[0042] 有益效果

[0043] 根据本发明，可快速地通过多个通道针对大量血样进行单个测试。

[0044] 另外，仅通过单个测试，在多个通道中，可通过针对单个血样执行多个药物测试进行关于复杂血小板功能的多个测试，从而节约测试的时间和成本。

[0045] 此外，不需要诸如真空泵等的用于迁移血液的驱动装置，而是可通过利用离心力作为替代。

[0046] 此外，与血液接触的元素可由一次性并且用后丢弃的物质制成。因此，其容易使用，并且避免血液携带的感染。

[0047] 此外,容易利用具有短测量时间的系统进行批容量测试,并且能够对各个样本同时测试。

附图说明

[0048] 图1示出了根据本发明的一个实施例的用于基于离心式微流控法测试血小板的多功能和药物反应的设备。

[0049] 图2示出了根据本发明的一个实施例的血样的处理。

[0050] 图3示出了根据本发明的一个实施例的搅拌器的内部。

[0051] 图4示出了根据本发明的一个实施例的微通道及其流体压力分布的另一示例。

[0052] 图5示出了根据本发明的另一实施例的基于离心式微流控法测试血小板的多功能和药物反应的设备。

[0053] 图6是根据本发明的一个实施例的基于离心式微流控法测试血小板的多功能和药物反应的方法的流程图。

具体实施方式

[0054] 下文中,将参照附图详细描述根据本发明的基于离心式微流控法测试血小板的多功能和药物反应的设备的实施例。

[0055] 图1示出了根据本发明的一个实施例的基于离心式微流控法测试血小板的多功能和药物反应的设备的布置。图2示出了根据本发明的一个实施例的血样的处理。图3示出了根据本发明的一个实施例的搅拌器的内部。

[0056] 如图所示,根据的本发明基于离心式微流控法测试血小板的多功能和药物反应的设备包括:可旋转盘10;样本室20,其位于盘的中心,并且其中含有血样;搅拌室30,其沿径向分别连接至样本室,并且将剪切流引入血样中;微通道40,其连接至搅拌室30,并且其中发生血小板的粘附和聚集;以及废弃样本室24,其接收通过微通道40的血样。

[0057] 微通道40可具有诸如矩形、圆形或椭圆形的多边形形式的横截面。例如,就方形横截面而言,边长可在1至1,000 μm 的范围内,优选地为10至200 μm ,更优选地为20至50 μm 。就圆形横截面而言,直径的范围可与以上尺寸范围相同。

[0058] 在一个实施例中,当一次性的盘10旋转时,血样通过离心力沿着径向迁移。在这种情况下,样本的迁移距离根据血小板的聚集和粘附而不同,并通过迁移距离的差异测量血小板的相对聚集和粘附。

[0059] 图1表示本发明的一个实施例。多个搅拌室30相对于一个血样室10沿周向设置。各个搅拌室30包含特定测试药物,并且可通过单个测试执行用于药物反应的各种测试。这里,通过设置在盘10上的测量部分50执行血样的迁移距离的测量。测量部分50可构造为微相机,以获得和分析图像,或者在特定位置可构造为诸如光电二极管传感器的传感器与LED的组合,以测量血样的迁移距离。

[0060] 参照图2,血样供应至样本室20,随后血样通过连接通道22被引入搅拌室30中。这里,为了防止血样向下游迁移,将微流体阀42安装在微通道40的前部。然后,血样通过微通道40被引入废弃样本室24中。

[0061] 参照图3,搅拌器32可旋转地安装在搅拌室30中,以搅拌血样。搅拌器32可按照诸

如磁力的非接触方式旋转,并且可通过控制rpm有效地产生搅拌和剪切流。

[0062] 另外,搅拌器32可具有各种形状,诸如通常使用的直圆柱条、交叉圆柱条或圆形板等。当搅拌器32由非接触力旋转时,在搅拌室30中出现取决于rpm的搅拌以及剪切流。剪切流可为用于直圆柱条的间歇剪切流,或可为用于圆形板的连续剪切流。例如,搅拌器32可由薄金属制成,从而其可在没有机械连接的情况下通过分离的搅拌诱导装置(未示出)的磁力而磁化并且被影响。

[0063] 优选地,搅拌器32的直径或厚度可为搅拌室30的深度的一半,并且搅拌器32的长度或直径可为搅拌室30的直径的80-90%。

[0064] 同时,用于活化或灭活血小板的聚集的药物34被以液态或固态存储在搅拌器34中。也就是说,搅拌器32可为中空的,并且液体形式或颗粒粉末状的药物可被存储在搅拌器32中。

[0065] 在一个示例中,对于直圆柱条形式的搅拌器32,搅拌器32的中心和两侧是开口的,并且开口部分设有密封件36。优选地,密封件36可为相变材料,诸如固体石蜡或诸如淀粉的水性膜。固体石蜡在其暴露于预定温度并且搅拌器32的密封被去除时固体石蜡的相从固体改变为液态。此时,搅拌器32中的药物34通过离心力排放至搅拌室30中。另外,淀粉在其暴露于血液并且密封被去除时容易溶解,从而药物34排放至搅拌室30中。

[0066] 另外,在使用相变材料的密封件36的情况下,激光或电磁波应用于密封件36导致相变材料被加热和熔化,从而去除密封件。此外,在使用水性膜的密封件36的情况下,搅拌器32旋转以有利于在血液中熔融导致密封件去除,以使得搅拌器32中的药物34排放。这样,关于药物34的排放,搅拌器32的旋转的离心力可为主要驱动力。

[0067] 为了测试血小板是否通过机械力活化,优选地,搅拌器32的旋转的最小剪切速度为至少 $5,000\text{ (s}^{-1}\text{)}$,或者最小剪应力为至少8Pa。另外,优选地,血样暴露于剪切流场的时间为至少30秒。这是为了利用剪切速度实现足够的血小板和血管性血友病因子(vWF)的活化。

[0068] 填充在搅拌器32中的药物34可为诸如二磷酸腺苷(ADP)、肾上腺素等的活化血小板的聚集的激动剂、将血小板的聚集或粘附去活化的拮抗剂或它们的组合。

[0069] 另外,药物34可分别以液体和液体的形式填充在搅拌器32中,并且可分别以液体和固体的形式填充在搅拌器32中,并且其可划分到分离的空间中,并且可存储在其中。此外,当药物34仅以固体的形式填充时,细微颗粒可彼此混合并存储。

[0070] 这样,如果药物34从搅拌器32排放并且随后被引入血样中,则药物通过搅拌器32的旋转均匀地混合,并且发生血小板通过药物34的响应。具体地说,如果药物是激动剂,则有利于血小板的聚集,并且形成大的聚集。

[0071] 如果药物34与血样的混合通过搅拌器32完成,则连接至包括搅拌室30、微通道40等的盘10的旋转装置(未示出)开始逐渐旋转,并且以预定rpm旋转。这里,搅拌室30中包含的血样试图通过离心力沿着径向排放。但是,搅拌室被诸如相变材料的密封件36阻塞,因此防止流动。然而,如果热通过电磁波、激光或其它加热装置转移至相变材料,则流动通道敞开,并且血样随后沿着径向迁移。

[0072] 转到图1和图2,当药物34的混合和剪力搅拌完成时,微流体阀42打开,并且盘10旋转。此时,力通过旋转的离心力沿着径向施加至血样,并且血样沿着微通道40迁移。这里,与药物34反应的血样的迁移速度根据血小板的聚集程度而不同,因此迁移距离不同。基于这

些特征,执行用于血小板的药物反应测试。

[0073] 血样的前进由于血小板的聚集在微通道40中停止。此时,血样的迁移率可相对地测量。另外,在微通道40的另一示例中,如图1所示,中间室44形成在笔直通道中的多个点处。中间室44使血样的流率降低,以引起血小板的聚集,并且当聚集的血小板再次进入微通道40时有利于聚集的血小板的堵塞。

[0074] 在连接至搅拌室30并包括多个中间室44的微通道40中,可根据血液的药物反应程度确定血液迁移程度。也就是说,对激动剂良好反应的血样形成多个大的血小板聚集体,并且该聚集体导致对微通道40的大流阻,以降低血液与控制基团的迁移率(migration ratio)。然而,对激动剂未良好反应的血样的血小板聚集程度低,因此血液的迁移距离可明显增大,以使得血样可通过离心力迁移至下游。这样,可将与药物34混合的血样的迁移程度与控制基团的迁移距离进行比较以测量迁移率。

[0075] 此外,微通道40相对于搅拌室30位于下游,并且微通道以直线、曲线或折线形形式或者它们的组合沿径向布置,如图1所示。

[0076] 微通道40可以直线通道的形式布置。另选地,参照图4,微通道设有相对宽的膨胀部分46,以降低血样的流率,并且增大血小板的聚集和粘附。如果膨胀部分46合适地布置在微通道的中间,则血样将具有随着脉冲压力而迁移的特征,并且可模拟主体中的剪应力和流。连接至膨胀部分46的微通道40可说明血管中的狭窄。

[0077] 另外,膨胀部分46具有其上涂布有激动剂以增加血小板的粘附的表面,从而血液的迁移程度可更容易地区别。在废弃样本室24中收集通过微通道40的血样。

[0078] 关于药物,可使用诸如胶原蛋白、ADP、肾上腺素等的激动剂以有利于血小板的粘附,或者可使用诸如阿司匹林、P2Y1受体拮抗剂、P2Y12受体拮抗剂等拮抗剂以中断或抑制血小板的聚集。

[0079] P2Y1受体拮抗剂可选自MRS 2179、MRS 2279、MRS 2500、A2P5P、A3P5P、A3P5PS等中的至少一个。P2Y12受体拮抗剂可选自氯吡格雷、噻氯匹啶、普拉格雷、AR-C67085MX、坎格雷洛、C1330-7、MRS 2395、2-甲基硫代腺苷-5'-单磷酸盐等中的至少一个。

[0080] 具体地说,对于服用以上药物的服药者,可通过根据本发明的测试设备测量血小板的聚集功能和对药物的抵抗。

[0081] 对于血小板的功能的测量,将来自正常人或服用阿司匹林和氯吡格雷的服药者的血液收集在含枸橼酸盐的管中。然后,取50至100微升全血液,并且分别利用最佳浓度的ADP、前列腺素E、纤维蛋白原和花生四烯酸在37℃下反应10分钟至30分钟。在反应之后,血液在微通道中通过离心力的施加而迁移。如果血小板的功能正常,则微通道中的流动路径在短时间内堵塞,然后流动停止或迁移距离变短。相反,如果血小板的功能异常,则相对于当血小板的功能正常时的情况堵塞的时间加长,或者迁移距离增加。

[0082] 关于耐药性的测试,尤其当服用阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹啶等时,血小板的聚集功能减弱。因此,微通道中的流动路径不容易堵塞,从而堵塞时间增长,并且迁移距离也增大。由于正常人对药物反应良好,因此堵塞时间短。如果堵塞时间的比率相对于正常人显著减少,则确定对阿司匹林和氯吡格雷具有耐药性。

[0083] 下文中,将描述用于根据本发明的另一实施例的基于离心式微流控法测试血小板的多功能和药物反应的设备。

[0084] 图5示出了根据本发明的另一实施例的用于基于离心式微流控法测试血小板的多功能和药物反应的设备的布置。

[0085] 参照图,在实施例中,有利的是,可通过将四种不同血样引入单个盘10中通过单个测试执行针对四种不同血样的测试。在该实施例中,搅拌室30还用作包含血样的样本室。也就是说,该实施例中的搅拌室被构造为用作图1中的样本室20和搅拌室30二者。搅拌室30的数量不限于图中所示的四个。例如,可提供多个搅拌室30和具有相同数量搅拌室的微通道40,以能够测试多个血样。这里,多个搅拌室30可沿周向布置在盘10的中心上,并且引入各个搅拌室30中的血样可分别沿径向迁移。

[0086] 此外,微通道40可具有笔直形状、弯曲形状、折线形形状等中的至少一种,或者它们的组合。

[0087] 下文中,将详细描述具有以上特征的用于基于离心式微流控法测试血小板的多功能和药物反应的方法。

[0088] 图6是用于根据本发明的一个实施例的基于离心式微流控法测试血小板的多功能和药物反应的方法的流程图。

[0089] 如图所示,测试者将通过静脉穿刺收集的血样引入样本室20中(S10)。然后,血样通过连接至样本室20的连接通道22被引入搅拌室30中,并且搅拌室30中的搅拌器32通过电磁力旋转,以使得搅拌器32中的药物34排放,并且与血样混合(S20)。

[0090] 这里,就通过对血小板的机械性刺激的活化测试而言,特定rpm的快速旋转使血小板和血管性血友病因子(vWF)能够活化。如果不用于机械活化测试,则可在预定时间中以预定速度执行旋转,以搅拌药物和血样。

[0091] 然后,其上安装有样本室20的盘10旋转(S30)。然后,如果微流体阀42打开,则血样通过微通道40向下游迁移。迁移率和距离根据聚集程度和粘附程度而不同,并且血样停止或迁移至端部(S40)。

[0092] 然后,盘10停止并且通过诸如视频装置、光源和光检测传感器等的测量部分50测量样本的迁移程度(S50)。

[0093] 作为通过将剪应力施加至血样来活化血小板的方法,除通过搅拌器的旋转产生剪切流的方法以外,血小板可借助离心力通过血液的高剪切流活化。更具体地说,旋转速度增大至预定值而微流体阀42在血样引入之后关闭。然后,如果微流体阀42打开,则通过微通道40发生高剪切流。通过其中活化的血小板与涂布在膨胀部分46或特定部分上的诸如激动剂的药物反应。这种反应导致聚集和粘附,从而导致流的进程的中断。这里,可通过样本流的迁移率、到达微通道40的端部的时间等来执行药物反应测试。

[0094] 本发明的范围不限于上述实施例,并且由以下权利要求确定。明显的是,在权利要求的范围内本领域技术人员可作出各种改变或修改。

[0095] 附图标记列表

[0096] 10: 盘

[0097] 20: 样本室

[0098] 22: 连接通道

[0099] 30: 搅拌室

[0100] 32: 搅拌器

- [0101] 34: 药物
- [0102] 36: 密封件
- [0103] 40: 微通道
- [0104] 42: 微流体阀
- [0105] 44: 间歇室
- [0106] 46: 膨胀部分
- [0107] 50: 测量部分

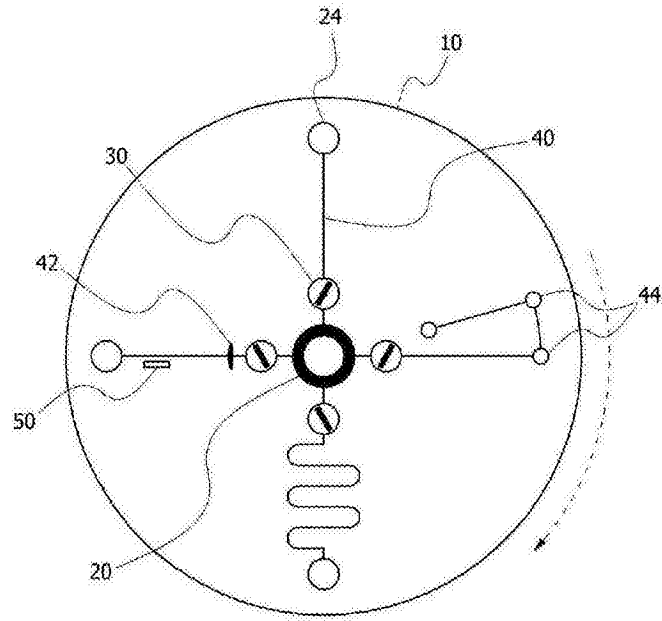


图1

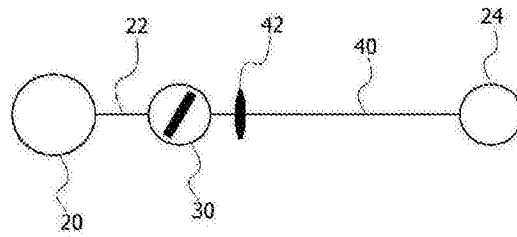


图2

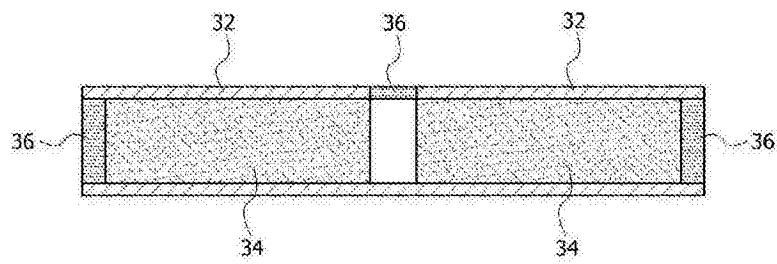


图3

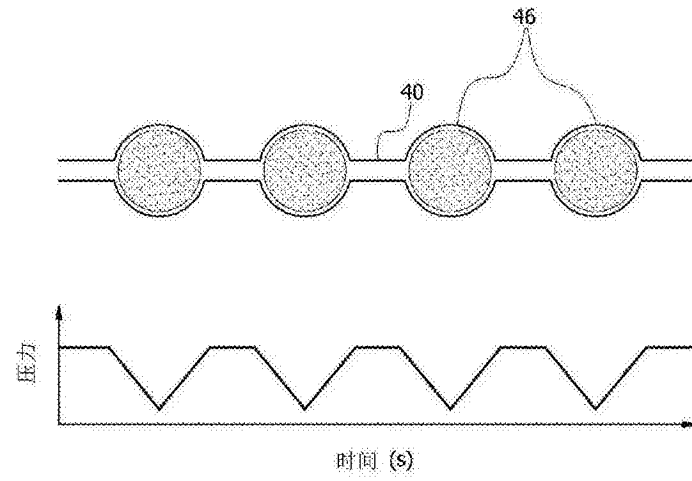


图4

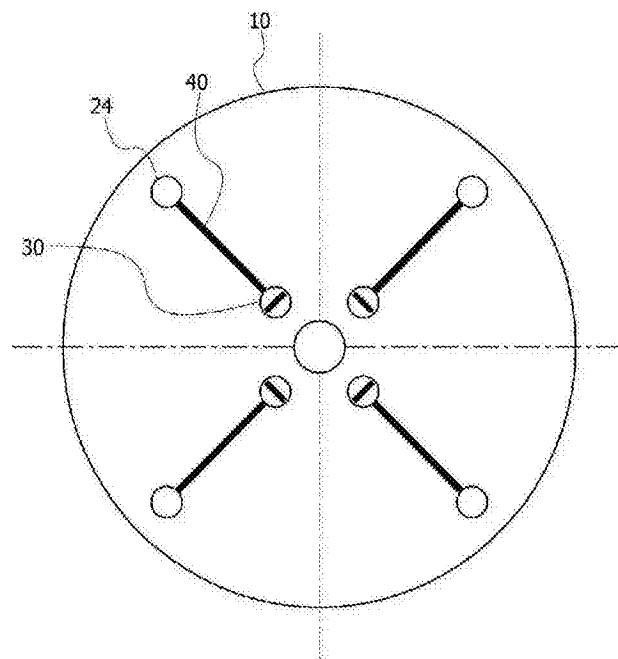


图5

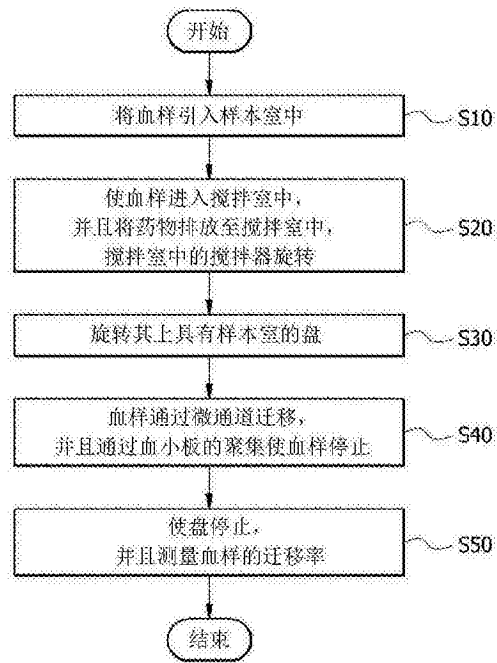


图6