



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780035818.5

[43] 公开日 2009年11月11日

[11] 公开号 CN 101578137A

[22] 申请日 2007.9.26  
 [21] 申请号 200780035818.5  
 [30] 优先权  
     [32] 2006.9.26 [33] GB [31] 0618966.6  
 [86] 国际申请 PCT/GB2007/003666 2007.9.26  
 [87] 国际公布 WO2008/037995 英 2008.4.3  
 [85] 进入国家阶段日期 2009.3.26  
 [71] 申请人 ITI 苏格兰有限公司  
     地址 美国格拉斯哥  
 [72] 发明人 丹尼斯·巴劳尔特  
           斯图亚特·波尔沃特 大卫·汤姆森  
           乔纳森·塞尔曼

[74] 专利代理机构 北京三友知识产权代理有限公司  
 代理人 党晓林

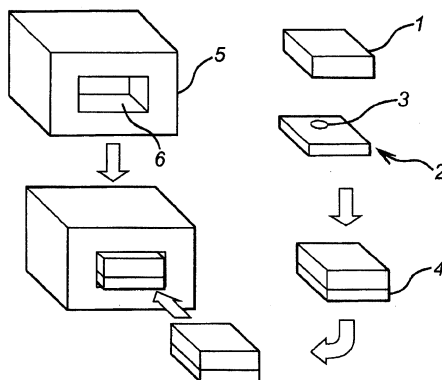
权利要求书6页 说明书23页 附图29页

[54] 发明名称  
盒系统

[57] 摘要

提供了一种盒系统，该盒系统包括：(a)用于存储一种或多种试剂的试剂部件；以及(b)用于在检验中处理一种或多种试剂的处理部件；其中，试剂部件和处理部件被构造成联接在一起而形成盒，其中试剂部件和/或处理部件包括至少一个隔室，该隔室被构造成用于接收来自检验的废物，所述试剂部件除了接收来自所述处理部件的废物之外在所述检验中不参与试剂处理。还提供了一种盒系统，该盒系统包括：(a)用于存储一种或多种试剂的试剂部件；(b)用于在检验中处理一种或多种试剂的处理部件；以及(c)包括至少一个用于检测分析物的感测元件的感测部件；其中，试剂部件、处理部件和感测部件是被构造成联接在一起而形成盒的单独部件。又提供了一种盒系统，该盒系统包括：(a)用于存储一种或多种试剂的试剂部件；(b)用于在

检验中处理一种或多种试剂的处理部件；以及(c)用于制备所述检验用的样本的样本制备部件；其中，所述试剂部件和所述处理部件被构造成联接在一起而形成盒。



1. 一种盒系统，该盒系统包括：
  - (a) 用于存储一种或多种试剂的试剂部件；以及
  - (b) 用于在检验中处理所述一种或多种试剂的处理部件；其中，所述试剂部件和所述处理部件被构造成联接在一起而形成盒，其中所述试剂部件和/或所述处理部件包括至少一个隔室，该隔室被构造成接收来自所述检验的废物，所述试剂部件除了接收来自所述处理部件的废物之外在所述检验中不参与试剂处理。
2. 根据权利要求1所述的盒系统，该盒系统还包括感测部件，该感测部件包括至少一个用于检测分析物的感测元件。
3. 根据权利要求1或2所述的盒系统，其中，所述试剂部件或所述处理部件包括所述感测部件。
4. 根据权利要求3所述的盒系统，其中，所述感测部件可移除地安装至所述试剂部件和/或所述处理部件。
5. 一种盒系统，该盒系统包括：
  - (a) 用于存储一种或多种试剂的试剂部件；
  - (b) 用于在检验中处理一种或多种试剂的处理部件；以及
  - (c) 包括至少一个用于检测分析物的感测元件的感测部件；其中，所述试剂部件、所述处理部件和所述感测部件是被构造成联接在一起而形成盒的单独部件。
6. 根据权利要求5所述的盒系统，其中，所述感测部件被构造成在与所述处理部件联接之前联接至、可选地可移除地联接至所述试剂部件。
7. 根据权利要求5或6所述的盒系统，其中，所述试剂部件和所述感测部件被设置成相互预联接。
8. 根据权利要求5至7中任一项所述的盒系统，其中，所述试剂部件和/或所述处理部件包括至少一个隔室，该隔室被构造成用于接收来自所述检验的废物。
9. 根据前述权利要求中任一项所述的盒系统，该盒系统还包括用于

制备所述检验用的样本的样本制备部件。

10. 一种盒系统，该盒系统包括：

- (a) 用于存储一种或多种试剂的试剂部件；
- (b) 用于在检验中处理一种或多种试剂的处理部件；以及
- (c) 用于制备所述检验用的样本的样本制备部件；

其中，所述试剂部件和所述处理部件被构造成联接在一起而形成盒。

11. 根据权利要求 10 所述的盒系统，其中，所述样本制备部件被构造成与所述试剂部件和/或所述处理部件联接在一起而形成盒。

12. 根据权利要求 10 或 11 所述的盒系统，其中，所述样本制备部件预联接至所述试剂部件或所述处理部件。

13. 根据权利要求 10 至 12 中任一项所述的盒系统，其中，所述样本制备部件由两个单独部件形成，这两个单独部件是样本制备试剂部件和样本制备处理部件。

14. 根据权利要求 13 所述的盒系统，其中，所述样本制备试剂部件和所述样本制备处理部件被预联接而形成所述样本制备部件，或者被构造成联接在一起而形成所述样本制备部件。

15. 根据权利要求 10 至 14 中任一项所述的盒系统，该盒系统还包括感测部件，该感测部件包括至少一个用于检测分析物的感测元件。

16. 根据权利要求 15 所述的盒系统，其中，所述试剂部件或所述处理部件或所述样本制备部件包括所述感测部件。

17. 根据权利要求 16 所述的盒系统，其中，所述感测部件可移除地安装至所述试剂部件和/或所述处理部件。

18. 根据权利要求 10 至 17 中任一项所述的盒系统，其中，所述试剂部件或所述处理部件或所述样本制备部件包括至少一个隔室，该隔室被构造成用于接收来自所述处理部件的废物。

19. 根据前述权利要求中任一项所述的盒系统，其中，所述试剂部件包括一个或多个连接端口，所述一个或多个连接端口用于在所述试剂部件联接至所述处理部件和/或所述感测部件和/或所述样本制备部件时与所述处理部件和/或所述感测部件和/或所述样本制备部件形成一个或

多个连接。

20. 根据权利要求 19 所述的盒系统，其中，所述一个或多个连接端口由一个或多个入口端口和/或一个或多个出口端口组成。

21. 根据前述权利要求中任一项所述的盒系统，其中，所述处理部件包括一个或多个连接端口，所述一个或多个连接端口用于在所述试剂部件联接至所述处理部件和/或所述感测部件和/或所述样本制备部件时与所述试剂部件和/或所述感测部件和/或所述样本制备部件形成一个或多个连接。

22. 根据权利要求 21 所述的盒系统，其中，所述一个或多个连接端口由一个或多个入口端口和/或一个或多个出口端口组成。

23. 根据权利要求 19 至 22 中任一项所述的盒系统，其中，所述试剂部件和/或所述处理部件和/或所述感测部件和/或所述样本制备部件的一个或多个连接端口或全部连接端口包括用于从外界密封所述部件的内容物的密封件。

24. 根据权利要求 23 所述的盒系统，其中，所述试剂部件、所述处理部件、所述感测部件和所述样本制备部件中的一个或多个或全部包括便于将所述部件联接在一起的连接装置，所述连接装置被构造成用于破坏连接端口的密封件，从而在联接时在所述试剂部件和所述处理部件之间形成密封连接。

25. 根据权利要求 24 所述的盒系统，其中，一个部件上的每个出口端口都包括连接装置，该连接装置被构造成用于破坏另一个部件的相应的入口端口的密封件，从而使得每个出口端口和每个相应的入口端口形成密封连接。

26. 根据前述权利要求中任一项所述的盒系统，该盒系统被构造成使得所述试剂部件与所述处理部件的联接导致一种或多种试剂从所述试剂部件进入所述处理部件。

27. 根据前述权利要求中任一项所述的盒系统，其中，所述试剂部件和/或所述处理部件和/或所述样本制备部件中的一个包括样本区域，该样本区域被构造成用于接收样本。

28. 根据权利要求 27 所述的盒系统, 其中, 所述样本区域被构造成用于将所述样本输送至所述处理部件。

29. 根据前述权利要求中任一项所述的盒系统, 其中, 所述处理部件包括一个或多个微流体处理元件。

30. 根据前述权利要求中任一项所述的盒系统, 其中, 所述处理部件包括多个处理区域。

31. 根据权利要求 30 所述的盒系统, 其中, 所述处理区域选自分析物和/或样本制备区域、分析物和/或样本分离区域、分析物和/或样本浓缩区域、分析物和/或样本放大区域、分析物和/或样本纯化区域、分析物和/或样本标记区域以及分析物和/或样本检测区域中的一个或多个。

32. 根据前述权利要求中任一项所述的盒系统, 其中, 所述试剂部件包括多个试剂存储区域。

33. 根据权利要求 32 所述的盒系统, 其中, 所述试剂存储区域包括一种或多种试剂, 所述一种或多种试剂适合于进行选自分析物和/或样本制备、分析物和/或样本分离、分析物和/或样本浓缩、分析物和/或样本放大、分析物和/或样本纯化、分析物和/或样本标记以及分析物和/或样本检测中的一个或多个处理步骤。

34. 根据权利要求 2 至 33 中任一项所述的盒系统, 其中, 用于检测分析物的所述感测元件包括生物传感器阵列、电化学生物传感器元件和光学生物传感器元件中的一个或多个。

35. 根据权利要求 2 至 34 中任一项所述的盒系统, 其中, 所述分析物选自生物分子、病毒或病毒成分和细胞或细胞成分。

36. 根据权利要求 35 所述的盒系统, 其中, 所述分析物包括 DNA、RNA、蛋白质、多肽、酶、碳水化合物、药物和/或代谢物。

37. 一种形成盒的方法, 所述方法包括联接如任一前述权利要求限定的盒系统的试剂部件、处理部件、可选的感测部件和进一步可选的样本处理部件。

38. 一种盒, 该盒包括如权利要求 1 至 36 中任一项限定的盒系统的试剂部件, 该试剂部件联接至如权利要求 1 至 36 中任一项限定的盒系统

的处理部件，可选地联接至如权利要求 2 至 36 中任一项限定的盒系统的感测部件，并进一步可选地联接至如权利要求 8 至 36 中任一项限定的样本制备部件。

39. 一种检验系统，该检验系统包括：

(a) 如权利要求 1 至 36 和 38 中任一项限定的盒系统或盒；以及

(b) 被布置成用于接收如权利要求 38 限定的盒的检验装置。

40. 一种用于样本中的一种或多种分析物的检验方法，所述方法包括：

(a) 在如权利要求 1 至 36 中任一项限定的盒系统中，将所述样本引入到试剂部件的样本区域和/或处理部件的样本区域和/或样本制备部件的样本区域；

(b) 将所述盒系统联接至被构造成用于接收所述盒的检验装置；以及

(c) 使用所述检验装置检验所述一种或多种分析物。

41. 根据权利要求 40 所述的方法，其中，所述方法还包括将所述试剂部件联接至所述处理部件、可选地联接至所述感测部件、进一步可选地联接至所述样本制备部件以形成盒的步骤。

42. 一种用于存储一种或多种试剂的试剂部件，所述试剂部件被构造成与处理部件、可选的感测部件和进一步可选的样本制备部件联接在一起而形成盒，其中所述试剂部件包括至少一个隔室，该隔室被构造成用于接收来自所述处理部件的废物，其中除了接收来自所述处理部件的废物以外，所述试剂部件未被构造成在所述检验中参与试剂处理。

43. 根据权利要求 41 所述的用于存储一种或多种试剂的试剂部件，其中，所述试剂部件包括至少一个感测部件，该感测部件包括用于检测分析物的感测元件。

44. 一种检验系统，该检验系统包括：

(a) 检验装置部件，在该检验装置部件上进行检验；以及

(b) 硬件部件，该硬件部件包括用于控制和/或寻址所述检验装置的装置

其中所述硬件部件包括多个单独的模块，每个模块对于所述检验装置具有不同的控制和/或寻址功能。

45. 根据权利要求 44 所述的检验系统，其中，所述模块中的一个或多个为切片的形式，所述切片可独立地从所述系统移除，以为所述检验装置提供不同的功能。

46. 根据权利要求 44 或 45 所述的检验系统，其中，所述检验装置包括如权利要求 1 至 36、38、39、42 和 43 中任一项限定的盒系统、盒、检验系统和/或试剂部件。

47. 如权利要求 1 至 36、38、39 和 42 至 46 中任一项限定的盒系统、盒、检验系统和/或试剂部件在用于识别样本中的分析物的检验方法中的用途。

48. 根据权利要求 47 所述的用途，其中，所述样本为全血样本或尿液样本。

49. 根据权利要求 47 或 48 所述的用途，其中，所述样本为哺乳动物样本。

50. 根据权利要求 49 所述的用途，其中，所述样本为人体样本。

## 盒系统

### 技术领域

本发明涉及一种用于检测样本中尤其是生物样本中的一种或多种分析物的盒系统。该盒系统通常为两部件系统，并包括试剂部件和处理部件。其优点在于，试剂部件可包含所有特定于检验的元件（例如适合于针对特定医疗条件进行试验），而处理元件可以是与不同类型样本兼容的一般部件，从而形成通用处理仪器并降低用户成本。本发明还涉及一种联接的盒，从而提供了这样的环境，在该环境下，所有试验的样本、所有试剂部件和所有废物试剂可被完全密封且自包含在盒组件内。其优点在于，避免了污染和溢出的风险并使处理危险性更低。该系统尤其适用于急诊环境的检验，即在护理点（例如医院门诊部、医生手术室或患者床边）进行的检验。本系统进一步的优点在于其试剂部件可包括用于接收检验废物的隔室，因此由于无需用户接触废物而简化了废物的清洁和移除。本发明还涉及联接部件的方法、由这些部件形成的盒和使用这些部件执行的检验。

### 背景技术

传统的医学检验需要从医院中或医生手术室中的患者取得一种或多种样本（例如血液样本或尿液样本），然后将其运送到实验室进行分析。在过去，由于检验装置和系统的尺寸及复杂性，不可避免地要在“中心”实验室进行样本分析。然而，对远距离样本分析的要求导致患者诊断和治疗发生极大延迟。为了减小延迟，越来越需要可在急诊环境中执行且能够快速提供结果的检验系统和方法。在过去，已经为此而开发了小型的低成本检验装置。

公知的是，在生物检验系统中采用盒已有一段时间。盒的优点在于，它们通过针对每个不同的分析物采用不同的盒而允许使用单个通用检验



装置来检验许多不同的分析物。相比于更大、更笨重的实验室系统，它们还简化了检验程序。微流体处理装置和芯片的发展促进了这种盒的发展，因为微流体允许生产更小（且更便宜）的盒，该盒可容易地插入更大的坚固的检验装置中。公开的国际申请 W0 02/090995 描述了一个这种盒，其可在急诊环境检验程序中使用。

然而，仍需要开发新的盒并改进现有盒，以满足对新的或更有效的检验或能够同时识别若干分析物的检验的需求。响应于这些需求已经开发了两部件盒。通常，两部件盒具有用于存储试剂的部件和用于处理试剂与样本的部件。与这些两部件系统相关的优点有若干个。单独的试剂存储部件简化了进行检验所需的溶液的制备和输送。部件应被设计成使试剂存储寿命最大并避免需要用户控制溶液的浓度和体积。因为单个处理部件可以根据所研究的分析物的性质而与各种试剂部件中的任一个连接，所以两部件系统提供了更大的灵活性。公开的国际申请 W0 2005/060432 描述了用于与电化学传感器一起使用的典型的两部件盒。其描述的系统因为传感器部件与输送部件（其通常需要不同的构造，因此特定于所要进行的不同检验）集成在一起而要求两个部件都要针对特定的检验特别地构造。

公开的专利 US 4, 940, 527 公开了一种用于与离心分析器一起使用的两部件试验盒。其通常用于测量血液中的不同电解液的浓度。该盒包含废物室和传感器，废物室被构造成用于接收过量样本并且是一次性的，而传感器位于盒的可重复使用部分上。

公开的专利申请 US 2003/0073089 公开了用于进行化学分析的传感器盒，所述盒连接至包含试剂存储系统和废物回收系统的辅助盒。

### 发明内容

仍需要进一步开发盒来提高效率并简化用户操作，使得可在实验室外的患者护理点处执行更复杂的检验。本发明的目的在于解决该问题、以及诸如以上所述的与公知检验系统和盒相关的问题。

因此，本发明提供了一种盒系统，该盒系统包括：

- (a) 用于存储一种或多种试剂的试剂部件；以及
- (b) 用于在检验中处理所述一种或多种试剂的处理部件；

其中，所述试剂部件和所述处理部件被构造成联接在一起而形成盒，其中所述试剂部件和/或所述处理部件包括至少一个隔室，该隔室被构造成接收来自所述检验的废物，所述试剂部件除了接收来自所述处理部件的废物之外在所述检验中不参与试剂处理。

本发明的盒系统的特别优点在于，来自检验的废物品可被整洁地冲洗到位于试剂部件本身中的隔室内、存储部或空隙内。这无需用户接触任何废物品并方便地从外界将废物品密封。这对于检验的试剂有毒或所研究的样本可能传染或存在任意的危险性的情况是尤其重要的。系统的进一步的优点在于用户无需处理或制备任何试剂，因为试剂存储在试剂部件中。还具有的优点在于，同一处理部件设计仅简单地通过使用不同的试剂部件就可用于若干不同的检验。还能够针对不同的分析物为系统设计不同的流体路径。换言之，系统由于其模块化和简单性而增加了其灵活性。两个部件的联接消除或极大地降低了溢出和/或污染的风险。而且液体接口位置（当联接在一起时在部件之间形成连接的入口端口和出口端口）是可改变的并且可位于两个部件之间的接口（例如接口面）上的任意位置。由于所使用的盒是一次性的，所以系统非常安全且经济实用。所述系统还是紧凑的，例如试剂和/或样本可由薄膜隔开，所述薄膜可以通过将盒插入检验装置而被破坏。

为了实现本发明的优点，除了接收来自处理部件的废物以外，试剂部件不应参与检验中的试剂处理。在已知的两部件盒系统中，例如在 US 4, 940, 527 和 US 2003/0073089 的盒系统中，两部件系统的设计使得其不能消除盒的试剂存储部件的所有检验处理。因为试剂部件的设计与处理部件不是相互独立的，所以这种系统失去了灵活性和简单性。在本发明中，因为除了接收废物以外试剂部件在检验中不参与试剂处理，同一试剂部件设计可用于多种不同的处理部件（即，多种不同的检验）。对于每个不同的检验，试剂部件中的试剂都可不同，不过试剂部件空隙和通道的设计可保持不变。

所述盒系统通常包括用于检测分析物的感测元件（但是在一些实施例中，感测元件可以为供盒插入的检验装置的一部分，因而不必设置在盒本身上，或者可以设置在系统的第三部件（感测部件）上）。感测元件或部件的位置不受特别限制，并且可基于所讨论的具体检验来选择。因此，感测元件或部件可为试剂部件或处理部件的一部分。在优选的实施例中，试剂部件包括感测元件或部件。

因此，本发明还提供了一种实施方式，其中盒系统包括：

- (a) 用于存储一种或多种试剂的试剂部件；
- (b) 用于在检验中处理一种或多种试剂的处理部件；以及
- (c) 包括至少一个用于检测分析物的感测元件的感测部件；

其中，所述试剂部件、所述处理部件和所述感测部件是被构造成联接在一起而形成盒的单独部件。

在该实施方式中，感测部件通常是盒的单独的第三部件，例如在使用点（point-of-use）套件中。传感器基板可有利地在试剂盒中组装之前作为单独部件预先制成。这可能包括向传感器表面施加探针的方法，这样，例如在通过靠近传感器表面操作的喷墨装置施加探针的情况下（此时盒的其他特征可能会妨碍施加探针），在盒部件的制造中将传感器基板作为单独的分离部件是有利的。这种配置的优点例如在于，传感器基板中的变化（例如探针密度）可以提供与疾病（例如 HCV）状况的估计阶段相关的更好的特异性。

优选的是，所述感测部件被构造成在试剂部件和处理部件联接之前联接（可选地可移除地联接）至试剂部件或处理部件。通常，所述试剂部件和所述感测部件被设置成相互预联接。在本发明的情况下，所述预联接是指所述感测部件和所述试剂部件或处理部件是在制造过程中联接（可选地可移除地联接）在一起且以联接形式与单独部件（所述试剂部件和处理部件中未联接至感测部件的那一个部件）一起（作为系统或套件的一部分）提供给用户的单独部件。在所有这些实施方式中，所述试剂部件和/或所述处理部件包括至少一个隔室，该隔室被构造成用于接收来自所述检验的废物。

在另一实施方式中，本发明提供了一种盒系统，该盒系统包括：

- (a) 用于存储一种或多种试剂的试剂部件；
- (b) 用于在检验中处理一种或多种试剂的处理部件；以及
- (c) 用于制备所述检验用的样本的样本制备部件；

其中，所述试剂部件和所述处理部件被构造成联接在一起而形成盒。

在该实施方式中，所述系统包括另一部件，即样本制备部件，其在将制备好的样本输送到处理部件之前制备检验用的样本。该实施方式提供了很多优点。例如，不同的样本将需要不同类型的制备（例如，尿液样本不同于血液样本），而样本制备部件可以通过在样本被输送到处理部件进行检验之前进行预处理而允许在同一处理部件上使用这种不同的样本。

在本发明的所有实施方式中，所提供的优点还在于，所述盒可提供多个分析物同时检测。实现多个分析物同时检测的特别有利的装置是将在其中进行感测的反应室构造成可采用多种感测方法，例如，电化学装置和光学装置。

在本发明的情况下，所描述的所有盒系统都可以呈套件的形式，以便在使用时由用户进行组装和/或联接。

## 附图说明

为了便于该描述，仅通过实施例方式参照下列附图，其中：

### 一般概念略述

图 1 示出了盒系统的主要部件：附图标记 1 表示能够存储各种不同体积的多种类型试剂的试剂存储部件，附图标记 2 表示结合有微流体通道、反应区域和阀元件的试剂处理部件，附图标记 3 表示用于接收试验样本的空腔，附图标记 4 表示由 1 和 2 联接在一起而形成的完整的处理盒，附图标记 5 表示是通过槽 6 接收所述盒的处理仪器。该处理仪器 5 能够操作各种液体输送装置、阀装置和检测装置。

图 2 是所述盒内的一些典型功能区的实施例。附图标记 7 表示一组试剂存储室，每个试剂存储室优选容纳不同的试剂。例如，各室可独立

地容纳电泳缓冲液、漂洗缓冲液、裂解缓冲液和杂交缓冲液。附图标记 8 表示能够接收试验样本的上样室，该试验样本的最简单形式例如可以是来自血液样本中的预纯化核酸提取物，或者其最复杂形式可以是全血样本。可利用手动吸移方法实现该上样。可选的是，可利用处理仪器内的自动方法实现该上样。附图标记 9 表示嵌入处理部件中的许多阀中的一个，附图标记 10 和 11 表示位于试剂处理部件内的处理室，在该试剂处理室内例如可进行细胞裂解、冲洗步骤或缓冲液交换。附图标记 12 表示反应室，目标分析物（例如，从试验样本中提取的抗体）在该反应室内包围传感器表面上的探针。处理仪器内的检测方法（例如荧光或发光成像装置）在反应序列期间可以在室 12 内与室 12 对齐。附图标记 13 表示一组废试剂存储室。

图 3a 和 3b 是如何在试剂存储部件 1 和处理部件 2 之间便利地将这些功能分割的相应实施例。附图标记 14 表示通向处理部件 2 的一组液体接收端口。这些端口 14 对应于试剂存储部件 1 上的输送端口 15。附图标记 16 表示通向试剂存储部件 1 的一组液体输送端口。这些端口 16 对应于试剂存储部件 1 上的接收端口 17。附图标记 18 表示嵌入在处理部件 2 的顶面下方的通道和阀。附图标记 19 表示用于接收试验样本的开口井（open well）。附图标记 20 表示敞开室，该敞开室在与试剂存储部件 1 上的基板 21 接口时变成关闭室。

#### 试剂存储部件

图 4 示出了一个实施例，其中附图标记 30 表示塑料模制的承载件，该承载件结合有液体端口部件 31（这些液体端口部件为图 3b 中 15 和 17 的实施方式）、具有外部致动孔 33 的存储壳体 32、液封膜 34 和致动垫 35。该试剂存储部件可选地包括子部件，该子部件通常包括基板，各种探针可安装至基板从而提供使目标分析物和这些探针之间能够相互作用的装置。

#### 试剂处理部件

图 5 示出了一个实施例，其中附图标记 40 表示结合有微流体基板 41 的塑料模制的承载件，该微流体基板 41 又结合有液体端口部件 42（这

些液体端口部件为图 3a 中的 14 和 16 的实施方式)。微流体基板 41 的可能内部配置是公知的(例如,通道和空腔的几何形状、制造方法、阀控制方法、表面涂覆),从而可以为分析内容物对液体进行输送、混合、培育和检查。本发明能够实施很多种这些现有技术的配置

#### 传感器部件

图 6a 示出了一个实施例,其中微流体基板 41 在其下侧结合有窗口 43,从而允许透镜系统 44 获取传感器基板 45 上的反应过程的图像,所述传感器基板 45 安装于微流体基板 41 的上部区域。该传感器基板与微流体基板 41 相结合而形成空腔 47,传感器探针 46 和试验分析物之间可在空腔 47 内发生相互作用。

图 6b 示出了一个相同的实施例,不过其中传感器基板 45 安装到试剂存储部件的承载件 30。肋 48 通过围绕窗口 43 的周边的柔顺垫圈 49 而与窗口 43 的表面对齐并形成密封,这些肋还可以结合有用于将流体输送进和输送出反应室的通道。

#### 盒部件的物理联接

图 7 示出了一个实施例,其中塑料模制的承载件 40 结合有带倒钩的塑料舌状件 50(在盒每侧有两个),所述舌状件 50 与塑料模制的承载件 30 中的槽 51 接合,从而使得边缘倒钩 52 与塑料模制的承载件 30 上的倒钩 53 相结合而形成了用于将承载件 30 和 40 一起定位在两个状态的装置。第一状态为图 7a 所示的半接合状态,该状态允许最终用户从承载件 30 和可选的基板 45 移除防护条带 60 和 61(如图 6b 所示)。第二状态在图 7c 中示出并对应于盒的完全锁定状态,在该状态,液体端口 31 和 42 完全接合而使得试验样本、工作试剂和废试剂全部完全地容纳在盒内。通过舌状件 50 的表面上的一倒钩 54 能够形成锁定状态。图 7b 示出了该倒钩处于半接合状态,图 7d 示出了该倒钩通过钩在承载件 30 上的边缘上而被完全接合。被认为优选的是在用户加载盒之后从半接合状态到完全接合状态的过渡在仪器内自动执行。所述仪器将采用夹紧机构来控制该过程。该动作将导致上部倒钩 53 如图 7c 所示那样弯曲,这将在舌状件 50 上作用侧夹紧力,由此确保两个盒部件之间的紧密对齐。

图 8 示出了承载件 30 和承载件 40 之间的示例性接合顺序。

#### 盒部件之间的液体联接

图 9a 示出了防护条带 60 和 61 的使用实施例。条带 60 例如在制造过程中在试剂填充时热封至承载件 30，使得试剂被密封并与外部环境隔离。条带 60 还可为传感器基板 45 提供相同的防护功能（参照图 6b），而条带 61 也可为点样孔 19 提供相同的防护功能（参照图 3b）。图 9a 还示出了可选的舌状件和倒钩布置，其中在盒的两侧采用了一个中心舌状件。所示状态为半接合状态，其中两个部件对齐且为移除防护条带做好准备。这些防护条带可通过由用户从每侧拉动一个条带而移除，如图 9a 所示。图 9b 示出了条带还可通过粘结附件在附图标记 62 处联接在一起，这样从一侧一次拉动就将移除两个条带。

#### 生物检验的实施例

图 10 示出了对应于简单的 ELISA 型检验所需的试剂流动序列（见下面的实施例 1）。

#### 盒相互连接的实施例

图 11a 和 11b 示出了示例性的盒相互连接系统。

#### 样本区域的实施例

图 12 示出了位于盒系统边缘的样本区域。此样本区域构造成用于接收血液管（即，该样本为全血样本）。其优点在于，用于刺穿血液管的针隐藏在样本区域内而防止用户被针刺伤和感染。

#### 处理部件原型

图 13 示出了改进的处理部件的原型。该处理部件标记为微流体装置，试剂管线和废物管线清晰可见。这些管线用于连接至试剂存储部件（如处理部件的右侧所示）。该图还示出了微流体通道的尺寸和阀系统。

#### 处理部件的布局实施例

图 14 示出了处理部件的布局实施例，在这种情况下，该处理部件用于核酸检验。

#### 处理部件的另一布置实施例

图 15 示出了 HCV 检验中多个可能的处理部件的实施例。该图示出了

样本制备部件（在该情况下为血液分离部件）的两个可能构造——单独的分离部件（示出白细胞（WBC）提取的上部两个方框）和集成部件（从上往下的第二个方框，示出了血浆纯化模块）。这示出了本发明的一般原理，即样本制备部件可联接（或能够联接）至其他部件，或可以是单独的部件。当样本制备单元与其他部件分离时，制备好的样本的转送在一些方式中仍然是自动的，例如通过连接一个单元与另一个单独的单元的流体管线。

#### 样本制备部件的布局实施例

图 16a 和 16b 示出了用于从全血制备样本的样本制备部件的布局实施例。图 16a 示出了具有提取血浆布局的图 12 的样本区域（设计成用于接收血液管）。血浆准备好在进一步检验中使用，例如，图 14 中示出的检验。图 16b 示出了从样本中分离白细胞的示例性布局。

#### 用于特定检验的处理部件的布局实施例

图 17-21 示出了用于五个特定检验的处理部件的布局；

17. 包括 HCV 定量检验的 HCV 监视芯片
18. 包括 HCV（或 HIV）微球检验的 HCV（或 HIV）微球芯片
19. 包括用于基因型和血清的病毒筛选检验的 HCV 表面芯片
20. 包括 HCV 基因型检验和 ALT 检验的 HCV 初级筛选芯片
21. 高度多重复用 HCV 监测检验

#### 包括本发明盒的检验系统的实施例

图 22 中描绘了本发明的检验系统的实施例。该图示出了包括本发明盒的检验装置的侧视图和前视图。示出了硬件切片和盒以及与硬件切片的相互连接。

图 23 示出了整个检验系统，描绘了检验装置和若干个盒，并示出了该系统的快速诊断环境功能。

图 24、25 和 26 分别示出了构成基因型盒、监测盒和抗体盒的模块的更详细的视图。

图 27 描绘了样本制备部件的更详细视图。

#### 盒与处理仪器的接口



盒可放进图 1 所示的槽中，可选的是，该盒可置于抽屉中，然后将抽屉滑入仪器中。

### 具体实施方式

现在将更详细地描述本发明。本发明的盒系统可包括以下方面：试剂存储部件；试剂处理部件；可选的传感器部件；进一步可选的样本制备部件；用于将存储部件联接至处理部件的装置；用于将样本制备部件联接至存储部件和/或试剂部件的装置；用于使试剂存储部件和试剂处理部件之间液体联接的装置；用于将样本制备部件液体联接至试剂存储部件和/或处理部件的装置。将描述所述盒如何与处理仪器接口的实施例，还描述这种盒如何进行生物检验的实施例。

在本发明中，反应室的高度并不受到特别限制，不过在优选实施方式中，该高度在  $10\ \mu\text{m}$  至  $50\ \mu\text{m}$  的范围内。其优点在于感测元件可位于试剂盒上，在这种情况下，处理部件可形成反应室的另一侧。在该实施方式中，联接这两个部件的方法和构造可控制反应室高度。如果反应室高度对检验功能很重要，则优选通过机械方式进行联接（参见下文）。包含在处理层内的室的“顶部”可以为透明窗口，使得用于观察传感器表面的光学传感器不必（便利并且有利）要求试剂盒中具有观察孔。这种布置还与传感器基板相一致，所述传感器基板结合有可用于电化学检测的电极图案。

典型地，传感器部件备有生物探针，探针可以特定于正在进行的检验的类型。这些探针例如可位于表面附着有抗体（用于蛋白质捕获）或低聚物（用于核酸捕获）的区域。将这些特定于检验的探针附装在试剂盒上会带来便利，因为试剂盒也是特定于检验的。

用于检测分析物的感测元件的类型不受特别限制。可基于所采用的检验方法和/或分析物而选择感测元件的类型。通常，所述元件包括生物传感器阵列、电化学生物传感器元件和光学生物传感器元件中的一个或多个。

在本发明中，优选的是，试剂部件和/或处理部件和/或感测部件包

括一个或多个连接端口，这些连接端口用于在这些部件联接在一起时与其他部件（或多个部件）形成一个或多个连接。优选的是，所述一个或多个连接端口由一个或多个入口端口和/或一个或多个出口端口组成。典型地，试剂部件和/或处理部件和/或感测部件的一个或多个连接端口或所有连接端口均包括用于从外界密封所述部件的内容物的密封件。优选的是，试剂部件、处理部件和感测部件中的一个或多个或全部均包括便于将这些部件联接在一起的连接装置，该连接装置被构造成用于在进行联接时打破连接端口的密封件而在试剂部件与处理部件之间建立密封连接。所述连接装置例如可以采取在注射器中使用的短针类型的形式，短针具有锋利的锥形尖端，以便刺穿密封件并穿入其他部件中，从而确保通过建立流体连接而将液体输送至其他部件中。优选地，所述密封件在被刺穿时围绕所述连接装置周围形成另一密封件，以确保盒的内部空间保持与外界隔离。这可以通过为密封件选择适当的材料而实现。

图 11a 和 11b 示出了本发明的这种实施方式的一个实施例。在该实施例中，试剂部件（图中的试剂盒）利用包括针的弹性体互连件而联接至处理部件（图中的微流体装置）。针安放成与每个部件的恰当部分对准（图 11b 的第一幅图），当向这两个部件施加压力以将它们“卡合”在一起时，试剂部件被刺穿而形成通向处理盒的流体通路。所述连接件通常由在传统构建工具中模制 PDMS 而形成。可选的是，所述互连件可由热塑性弹性体制成并粘结到微流体装置上。所述互连件被设计成使得针不刺穿试剂盒直到试剂盒和微流体装置之间产生无泄漏的密封。

在进一步优选的实施方式中，所述盒系统被构造成使得试剂部件与处理部件的联接导致一种或多种试剂从试剂部件进入处理部件。因此，可利用所述联接来启动“初始”循环，例如通过以适当的流体（例如缓冲溶液）注满装置。这可通过包括“泵送”装置实现，该泵送装置优选地通过联接步骤而被驱动。这种微流体泵送装置在现有技术中是公知的。

本发明的盒系统通常在生物检验中使用。在这种检验中，通常对来自患者的样本进行试验以进行诊断（有时结合优选的治疗——称为治疗诊断）。因此，在大部分实施方式中，试剂部件和/或处理部件和/或样本

制备部件包括被构造成用于接收样本的样本区域。样本区域的位置不受特别限制，只要其适合于所涉及的具体检验即可。有时，在盒系统中根本就不存在样本区域，而是将样本区域设置在检验装置中。然而，优选地，样本区域位于处理部件中（更优选的是如果存在样本制备部件则位于在样本制备部件中）。在优选实施方式中，样本区域被构造成用于将样本输送至处理部件。

为了检测可能存在于样本中的具体分析物的特性和/或数量而对样本进行检验。分析物的类型不受特别限制，并且本发明的盒系统可适于顺序或同时检验许多类型的分析物，包括用于多种分析物的检验。通常，所述分析物选自生物分子，病毒或病毒成分、和细胞或细胞成分。分析物的示例包括诸如肝细胞之类的全细胞、酶、全病毒（例如 C 型肝炎病毒（HCV）和艾滋病病毒（HIV））、蛋白质多肽及缩氨酸、和核酸（例如 DNA 和/或 RNA）。还包括碳水化合物和小分子，例如药物、药品和代谢物。

典型地，处理部件包括一个或多个微流体处理元件，但处理部件并不必须是微流体元件以获得系统的所有优点。通常，处理部件包括多个处理区域。这些处理区域不受特别限制，但是典型地选自分析物和/或样本制备区域、分析物和/或样本分离区域、分析物和/或样本浓缩区域、分析物和/或样本放大区域、分析物和/或样本纯化区域、分析物和/或样本标记区域以及分析物和/或样本检测区域中的一个或多个。典型地，试剂部件包括多个试剂存储区域。这些试剂存储区域可包括一种或多种试剂，这些试剂适合于进行一个或多个处理步骤，所述一个或多个处理步骤选自：分析物和/或样本制备、分析物和/或样本分离、分析物和/或样本浓缩、分析物和/或样本放大、分析物和/或样本纯化、分析物和/或样本标记、和分析物和/或样本检测。

如上所述，在一些实施方式中，存在样本制备部件。如果对于所涉及的检验来说样本制备是个特别的问题或者如果要在同一检验中使用若干不同的样本（例如，血液样本和尿液样本将需要不同的样本制备以使样本可通过同一个检验盒进行处理），这是特别优选的。当存在样本制备部件时，其可包括如下一个或多个区或区域：样本制备区域、样本分离

区域、样本浓缩区域、样本放大区域、样本纯化区域、样本标记区域、和/或样本质量控制区域。

样本制备部件可由单个部件形成，该单个部件可被构造成安装至试剂存储部件和处理部件中的一个或两个。该单个部件可预联接至其他部件中的任一个上，或可由用户通过手动或利用检验装置联接至所述其他部件。在一些实施方式中，样本处理部件包括两个子部件：样本制备试剂部件和样本制备处理部件。这些部件的功能可以类似于主盒的两个部件—试剂部件提供样本制备所需的试剂，而处理部件与样本自身相结合地使用这些试剂以制备用于引入到主盒的处理部件中以执行检验的样本。所述子部件可以预联接在一起或可以被构造成由使用者联接在一起。

可将分析物/样本输送并附着至磁性（或其他）微球上，就像从试剂部件输送一种或多种试剂那样。如果采用磁性微球，则用于将部件联接在一起的连接装置和部件中任意适合管道被适当地构造成允许微球能运动到部件中的所需区域和从该所需区域运动出。

本发明还提供了一种形成盒的方法，该方法包括联接如以上限定的盒系统的试剂部件、处理部件、可选的感测部件、以及进一步可选的样本制备部件。在本发明的一个实施方式中，操作者的一个简单动作就可将所述部件联接在一起。然而，优选的是该操作者的动作将所述部件对准在一起以加载至处理仪器（例如，检验装置），处理仪器执行该操作者的动作的第二（机器致动的）延伸以最终联接被加载的部件。典型地，该最终机器联接动作在样本被自动加载使得样本被密封在盒内之后进行。在另一替换例中，部件被加载至处理仪器（检验装置），该处理仪器自身进行所述联接。在该实施方式中，操作者无需在最初将部件放在一起，如果需要，可以单独将这些部件加载至所述仪器。特别优选的是当有大量部件时使用机器联接。在本发明中，如果试剂存储部件、处理部件、传感器部件和两个样本制备子部件都存在的话，可能会有多达 5 个部件。

本发明延及所有可能的部件配置，包括两个、三个、四个或五个部件的系统，只要存在两个基本部件（试剂存储部件和处理部件）即可。

因此，在一个优选的操作方法中，可遵循如下示例性顺序：

(i) 在处理部件中加载样本；

(ii) 使试剂部件与处理部件、可选的感测部件、以及进一步可选的样本制备部件对准；

(iii) (优选使用仪器一起) 将这些部件联接(或“卡合”)在一起。

该方法是优选的，因为其极大地降低了手动操作时部件错位的危险(对于使用者来说很昂贵的危险)，即使对于有良好技能的使用者来说也可能在将一端卡合在一起时出现这种危险，并且伴随有泄漏的危险。这种布置方式还消除了由于盒的手动加载而产生的任意误差。这还使得样本能够在部件被联接在一起之前自动地加载，使得当所述部件被联接在一起时，所有试剂和化学药品被完全容纳在盒内。

本发明还提供了一种盒，该盒包括如以上限定的盒系统的试剂部件，该试剂部件联接至如以上限定的盒系统的处理部件、可选地联接至如以上限定的盒系统的感测部件，并可选地联接至如以上限定的盒系统的样本制备部件。

本发明还提供了一种检验系统，该检验系统包括：

(a) 如以上限定的盒系统或盒；以及

(b) 被布置成用于接收如以上限定的盒的检验装置。

还提供了一种用于样本中的一种或多种分析物的检验方法，所述方法包括：

(a) 在如以上限定的盒系统中将样本引入到试剂部件的样本区域和/或处理部件的样本区域和/或样本制备部件的样本区域中；

(b) 将所述盒系统联接至被构造成用于接收盒的检验装置；以及

(c) 利用检验装置对一种或多种分析物进行检验。

该方法优选还包括将试剂部件联接至处理部件、可选地联接至感测部件，并且进一步可选地联接至样本制备部件以形成盒的步骤。如果以预联接状态提供所述盒系统(如果需要。可以预联接任意一个或多个各种部件)，则不需要该步骤。如果没有预联接所述部件中的一个或多个，则需要该联接步骤。如上所述，所述联接可通过手动进行(即，由使用

者执行)或可由检验装置执行。在由检验装置执行的情况下,通常是使用者将需要联接的部件彼此对准,然后将这些部件引入装置内。将所述部件引入装置内的动作可以将部件挤压在一起,从而使它们“卡合”或锁定在一起,这取决于盒设计的特殊性。

本发明还提供了用于存储一种或多种试剂的试剂部件,该试剂部件被构造成用于与处理部件、可选的感测部件以及进一步可选的样本制备部件联接在一起而形成盒,其中所述试剂部件包括至少一个隔室,该隔室被构造成用于接收来自处理部件的废物,其中除了接收来自所述处理部件的废物之外,所述试剂部件未被构造成在检验中参与对试剂的处理。在优选的实施方式中,所述试剂部件包括至少一个感测部件,该感测部件包括用于检测分析物的感测元件。

#### 检验和部件布局

本发明不限于可在处理部件上执行的检验。因此,所述检验可以是对任意类型的物质特别是任何类型的生物物质进行筛选、纯化、识别、捕获和/或定量分析。所述生物物质的类型可以为导致感染的病原体(例如病毒、细菌、真菌等),或者可以是患者的生物学特征(例如基因谱、蛋白谱、疾病及预后谱等——例如,这些谱例如可包括DNA、RNA、蛋白质、多肽、肽和酶检验),或者甚至可以为生物性显著的化学物质(例如小分子、代谢物、药品和药物)。尤其优选的是所述检验提供关于疾病存在和进展的信息。本发明所关注的重大疾病包括但不限于:肝炎(A、B和C型)、HIV、HPV(人乳头瘤病毒)等。

优选的是,所述处理部件是微流体部件,因为这样使得能够在少量样本上快速进行检验,这在快速诊断环境中是比较理解的。然而,在某些情况下,可以优选更大的宏观布局。

所述处理是微流体的或不是微流体的,都可以具有四类特别优选的检验:

1. 核酸检验(例如DNA或RNA)。
2. 酶检验(ALT(丙氨酸转氨酶、肝酶)检验在肝炎病毒感染的情况是特别优选的)。

3. 蛋白质检验（典型地使用用于检测的抗体，例如，在微阵列上一—受关注的优选分析物包括肝炎（A, B 和/或 C）和伽玛干扰素（IFN- $\gamma$ ））。

4. 小分子检验（例如，药品或药物——典型的方法包括利用抗体进行竞争检验）。治疗药物监测（TDM）也是一种选择。

在本发明中，通常具有执行检验所需的多个功能单元。这些单元包括但不限于以下单元：

1. 血液成分分离单元，其用真空采血针从患者身上抽取血液并将血液处理成血浆。

2. 白细胞（WBC）单元，其获取全血并提取出白细胞。

3. 蛋白质微球单元，其为捕获的血浆抗原提供微球上（on-bead）检验。

4. RNA 制备单元，其纯化 RNA 而去除在微球上捕获的物质（例如，HCV）。

5. 蛋白质表面单元，其对捕获的抗体（或抗原）提供表面检验。

6. 酶单元，其提供酶检验（例如，ALT 检验）。

7. RNA 微球单元，其从纯化的 RNA（例如，HCV RNA）提供微球上 RNA 检验。

8. RNA 表面单元，其从纯化的 RNA（例如，HCV RNA）提供基于表面的检验。

每个功能单元均可二次划分成提供检验步骤所需功能的模块（或子单元）。图 14 中详细地示出了这些模块。一般说来，每个模块都对应于涉及具体设计、工艺和优化的处理。

若干个检验步骤（模块）可形成检验处理（单元）或完整的芯片（处理部件）。对于上述示例性单元中的每个单元来说，优选的构成模块的实施例如下：

1. 血液成分分离单元：

a) 血液提取模块，其从真空采血针获取全血并使血液流入血液过滤器或 WBC 单元。

b) 血浆纯化模块，其通过错流（cross-flow）过滤器处理全血。

## 2. 白细胞（WBC）单元：

a. WBC 纯化模块，其获取全血并利用基于微球的方法捕获嗜酸细胞。

## 3. 蛋白质微球单元：

a) 蛋白质微球流体模块，其利用基于微球的方法从血浆捕获抗原并制备抗原以用于信号传导。

b) 蛋白质微球传导模块，其收集从捕获的血浆抗原得到的信号并将其传送至软件装置。

## 4. RNA 制备单元：

a) 病毒微球流体模块，其利用基于微球的方法从分离的血浆捕获病毒微粒。

b) 病毒裂解模块，其从捕获的病毒微粒释放 RNA。

c) 核酸剪切模块，其将病毒基因组切成易处理的片段（即，没有任意的二次结构）。

d) RNA 纯化模块，其将混合物中的被剪切的 RNA 片段纯化，去除其他的杂质。

## 5. 蛋白质表面单元：

a) 蛋白质表面流体模块，其从血浆捕获抗体并在表面上制备抗体以用于信号传导。

b) 蛋白质玻璃整合模块，其收集从被捕获的抗产生的信号并将该信号传送至软件装置。

## 6. 酶单元：

a) 酶流体模块，其将所需试剂与血浆混合以进行酶检验（通常为 ALT 检验）。

b) 酶传导模块，其从酶检验收集荧光信号并将该信号输送至软件装置。

## 7. RNA 微球单元：

a) RNA 微球流体模块，其利用基于微球的方法从血浆捕获 RNA 片段（例如，HCV RNA）并制备所述片段以用于传导。

b) RNA 微球传导模块，其收集从被捕获的 RNA 片段（例如，HCV RNA）



产生的信号并将该信号传送至软件装置。

#### 8. RNA 表面单元:

a) RNA 表面流体模块, 其将 RNA 片段 (例如, HCV RNA) 捕获到玻璃表面上并制备所述片段以用于信号传导。

b) RNA 玻璃整合模块, 其收集从被捕获的 RNA 片段 (例如, HCV RNA) 产生的信号并将其传送至软件装置。

这些模块中的一些模块在功能上可以非常相似。例如对于被捕获的蛋白质或被捕获的核酸 (NAs) 来说微球操作需要相同的流体功能。然而, 在一些情况下, 流体管线的数量、塑料 (plastics)、反应温度、室构造或检验步骤在两个检验之间可能是不同的; 使得它们实际上完全不同。因此, 在某些情况下, 多个检验可使用相同模块或单元布局, 而在其他情况下, 多个检验使用多个模块和/或单元布局。

图 14 中示出了用于核酸检验的芯片布局。该布局包括联接在一起从而能够进行完全检验的多个单元和模块。所述单元和模块包括:

1. 病毒微球流体模块 (图中的病毒捕获微球部分, 其中微球与血浆在混合室中混合)。其从分离的血浆 (利用基于微球的方法) 捕获病毒微粒。

2. 病毒裂解模块 (随后是冲洗、裂解缓冲和输送部分)。其将 RNA 从被捕获的病毒微粒中释放。

3. RNA 剪切模块 (在图中标记为核酸剪切区域)。其将病毒基因组切成易处理的片段 (即, 没有任何二次结构)。

4. RNA 纯化模块 (该部分包括将结合缓冲液、非特定核酸捕获微球引入混合区域, 接着引入高盐清洗和洗提缓冲液, 高盐清洗和洗提缓冲液进入 RNA 纯化室, 接着冲走废物)。其将混合物中的被剪切的 RNA 片段纯化, 并去除其他片段。

5. RNA 微球流体模块 (引入特定序列的捕获微球以在特定序列的捕获区域中与被纯化的 RNA 混合, 接着进行冲洗、加入第二探针、引入酶、二次冲洗、加入基板并进一步冲洗)。其 (利用基于微球的方法) 从血浆捕获 RNA 片段并制备该片段以用于传导。

## 6. RNA 微球传导模块（图中标记为传导室）。

通常，被处理的物质随后在传导室中被传感器检测到。

图 15 提供了更一般的实施例，并特别构造成 HCV 检验，但是其可适用于其他检验。该系统比上述图 14 中的系统更为复杂（且可包括上述系统），从而可能涉及很多检验（见图 17-21）。其可用于（尤其用于）检测 HCV、确定病毒的基因型以及监测患者的肝酶 ALT。该图还示出了样本制备部件，可以在该样本制备部件中选择血浆和/或白细胞（在集成的盒中或不在集成的盒中——参见上述内容）。示出了各种单元和模块，这些单元和模块可用于各种检验。并不是所有检验都需要在单个盒中进行，（例如）监测/基因型检验实际上可在与 ALT 监测分开的盒上执行，例如，在以上图 14 中所示出的盒上执行。在该实施例中，示出了处理部件的下列模块（子部分）：

1. 具有蛋白质微球流体模块和蛋白质微球传导模块的蛋白质微球单元
  2. 具有病毒微球流体模块、病毒裂解模块、RNA 剪切模块和 RNA 纯化模块的 RNA 制备单元
  3. 具有蛋白质表面流体模块和蛋白质玻璃整合模块的蛋白质表面单元
  4. 具有 ALT 流体模块和 ALT 传导模块的 ALT 单元
- RNA 制备单元可以安装在两个其他单元中：
5. 包括 RNA 流体模块和 RNA 微球传导模块的 RNA 微球单元
  6. 包括 RNA 表面流体模块和 RNA 玻璃整合模块的 RNA 表面单元

图 16a 和图 16b 更详细地示出了关于图 15 讨论的血液提取模块和白细胞纯化模块。如果需要，这两个模块都可以（作为两个不同的模块）设置在同一个样本制备部件上。还可以设置血液提取模块（参见图 15，在图 15 中示出了血液提取模块）。血液提取模块从真空采血针接收全血并将其输送到血液过滤器或白细胞处理单元。血浆纯化模块通过错流过滤器处理全血。WBC 模块获取全血并利用基于微球的方法捕获嗜酸细胞。

图 17 至图 21 示出了更多的各种具体检验，这些检验可以使用图 15

所示的单元和模块进行：

17. 包括 HCV 定量检验的 HCV 监测芯片
18. 包括 HCV（或 HIV）微球检验的 HCV（或 HIV）微球芯片
19. 包括用于基因型和血清的病毒过滤检验的 HCV 表面芯片
20. 包括 HCV 基因型检验和 ALT 检验的 HCV 初级过滤芯片
21. 高度多重复用 HCV 监测检验

图 17 所示的 HCV 监测芯片展示了用于治疗诊断试验的样本。通过与肝功能检验并行执行测量 HCV 病毒血症，该试验实现很多诊断和治疗诊断的目标。在护理点（POC）的情况下，该芯片通过测量对治疗的反应（例如，随着时间的推移，药物治疗是使病毒血症产生了期望的 log 下降）以及相应的肝损伤（血液 ALT 水平）可快速地监测患者疾病。

图 18 所示的 HCV 微球芯片展示了完全微球功能。使用不同的精心挑选的蛋白质对象用于肝损伤，该设置还可对肝疾病进展提供良好的检测装置。

图 19 所示的 HCV 表面芯片展示了良好的病毒过滤装置（由于其阵列性能），该病毒过滤装置针对病毒组和疾病搜寻基因型和免疫性。该 HCV 表面芯片可以通过确定患者辐照（exposure）和当前感染状态（基因型和病毒血症）来筛选所有 HCV、HIV 和 HPV。

图 20 所示的 HCV 初级筛选芯片可以是用于确定 HCV 基因型并通过结合 ALT 检验给出疾病进展的初级筛选试验。通过 HCV 量化，该 HCV 初级筛选芯片还可提供与 HCV 监测芯片相同的优点。这里，肝标记的多重复用也可能是有利的。

图 21 所示的高度多重复用的 HCV 监测芯片提供了用于病毒疾病监测的一流解决方案。随着更多的蛋白质生物标记被发现，有理由相信病毒疾病监测将更依赖于疾病进展的多个指标。对于特殊的病毒疾病，由于基于微球的方法的速度和灵敏性，该芯片可以测量低水平的病毒血症的演化，且能够监测可能高度多重复用的疾病生物标记组。

#### 硬件

除了上述部件之外，利用本发明的部件和盒的检验装置还可包括辅

助检验的其他硬件单元。通常，这些单元被称为硬件切片。硬件切片不受特别限制，并且可按照提供任何其他功能，这些功能包括：

1. 在部件内操纵磁性微球。
2. 在处理和/或感测部件（或其他部件，例如用于样本质量控制的部件）的室内进行荧光和发光检测。
3. 流体测量。
4. 热量控制（加热部件的期望区域）。
5. 平面阵列传导。
6. 超声波（例如，用于病毒裂解）。
7. 电（用于多种用途的电连接）。
8. 软件（用于用户控制、信息输出以及数据处理/算法数据分析等）。

图 22 示出了本发明的检验系统的实施例。该图示出了包括本发明的盒的检验装置的侧视图和前视图。示出了硬件切片和盒以及与硬件切片互连的互连件。

图 23 示出了完整的检验系统，所述检验系统图示了检验装置和若干个盒，并示出了该系统的快速诊断环境功能。所示盒为组抗体盒（例如用于 HCV、HBV、HIV 和/或 HPV）、基因型盒（例如用于 HCV 亚型、用于 HCV 预后的相关宿主基因）和监测盒（例如，用于 HCV 病毒血症、肝标记和药物监测）。在用户等待的同时，该系统能够通过利用所需的盒而（根据患者的体质和治疗/疾病的阶段选择）执行很多检验。

基因型盒通常用在早期治疗阶段以评估病毒压型（HCV 的情况下为 1-6）并还评估可能影响患者的治疗反应以及影响康复预后的宿主基因型。监测盒被设计成用于频繁试验以确定患者疾病进展。病毒血症水平（病毒量化）在这方面非常有用，因为其能够指示患者是否对治疗产生反应。在 HCV 的情况下也应该检测患者肝指标（诸如 ALT），因为这些指标也能够提供肝炎程度的信息。盒还可结合有患者药物（例如 HCV 药物）浓度的检测。该数据为临床医生提供关于新陈代谢的详细信息并允许医生改变对个体的剂量。抗体盒可以进行组试验，以便检测患者样本中的抗体。在初始试验中可使用抗体盒，以确定患者是否感染各种疾病。

图 24、25、26 分别示出了构成基因型盒、监测盒和抗体盒的模块的更详细视图。在基因型芯片中，样本制备模块从全血获得病毒，检验模块确定核酸的数量。在监测芯片中，样本制备还包含从全血获得病毒，而在检验模块中进行小分子（药物）检验、ALT 检验和 HCV 量化检验。在抗体芯片中，可以在样本制备模块上进行抗体捕获，同时可采用微球检验和/或 IFN- $\gamma$  试验。

图 27 中更详细地示出了样本制备部件。在该实施方式中，样本制备部件作为单独的盒示出，但是在其他实施方式中，这些部件可联接至试剂存储和/或处理部件。如前所述，这些样本制备部件的输出不受特别限制（如前所述），不过在这些实施例中，该输出为血浆、白细胞、附着到磁性微球上的假微粒和附着到磁性微球上的血浆蛋白。

## 实施例

### 示例性微流体生物检验

图 10 示出了与简单 ELISA 类型检验所需的序列相对应的试剂流动序列。

键：

R1=试剂存储 1

C3=反应室 3

W2=废物存储 2

图 10.1：可选：该装置通过将缓冲液试剂从 R1 输送至 W4 而用液体填充。

图 10.2：向 C1 中加载带有或不带有 HCV 传染病的患者的人体血清样本，C1 包含被化学联接至 HCV 抗原的磁性微球。该抗原例如可以为 HCV 核蛋白质（Cp21）的抗原决定基 NS3、4 和 5。将两个部件培养若干分钟。如果在患者血清中发现 HCV，则该准备时间允许人体的 HCV 抗体（HCV hIgGs 抗体）包围在微球中发现的 HCV 抗原。

图 10.3：向 C1 施加磁场以使室中的微球聚集，反应中剩余的液体被输送至废物室 W1。将清洗溶液从 R1 引入 C1，并且释放磁场。培养系

统若干秒以允许微球分散。该过程重复 3 次。

图 10.4: 将清洗溶液中的微球输送至 C2。向 C2 施加磁场以使室中的微球聚集, 反应剩余的液体被传输至废物室 W2。

图 10.5: 将包含被培养成人体 IgGs (免疫 hIgG) (其与辣根过氧化物酶 (HRP)) 的抗体的溶液引入室 C2, 并释放磁场, 以允许磁性微球分散。将混合物培养若干分钟。该培养时间允许 hIgGs 抗体包围可能在人体血清中发现的免疫 HCV hIgGs。

图 10.6: 将室 C2 的内容物输送至 C3。向 C3 施加磁场以使室中的微球聚集, 反应剩余的液体被传输至废物室 W3。

图 10.7: 将清洗溶液从 R3 引入 C3, 并且释放磁场。培养系统若干秒以允许微球分散。该清洗过程重复 3 次。

图 10.8: 将清洗溶液中的微球输送至 C4。向 C4 施加磁场以使室中的微球聚集, 反应剩余的液体传输至废物室 W4。

图 10.9: 将含有用于 HRP 的物质 (例如在存在过氧化氢 ( $H_2O_2$ ) 情况下的发光氨) 引入 C4。

图 10.10: 通过光学系统监测所得到的化学发光信号, 该光学系统可以通过盒的窗口访问。该信号的强度表示患者样本中存在的 HCV hIgGs 抗体的量。

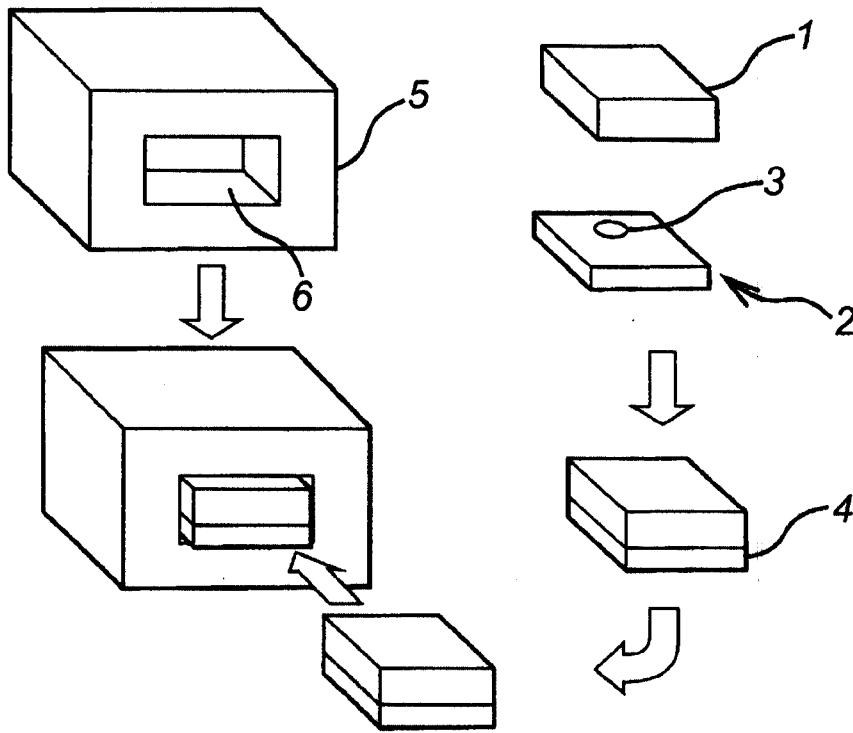


图1

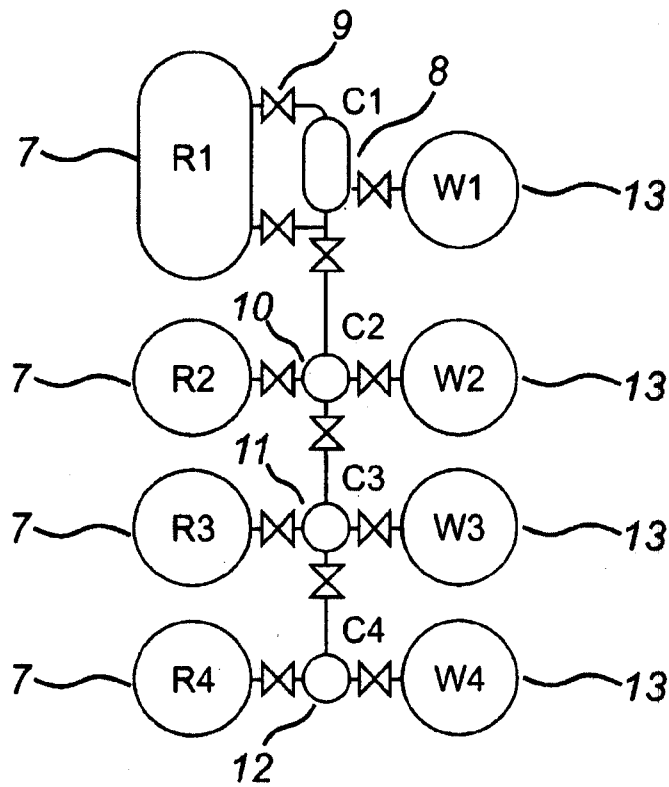


图2

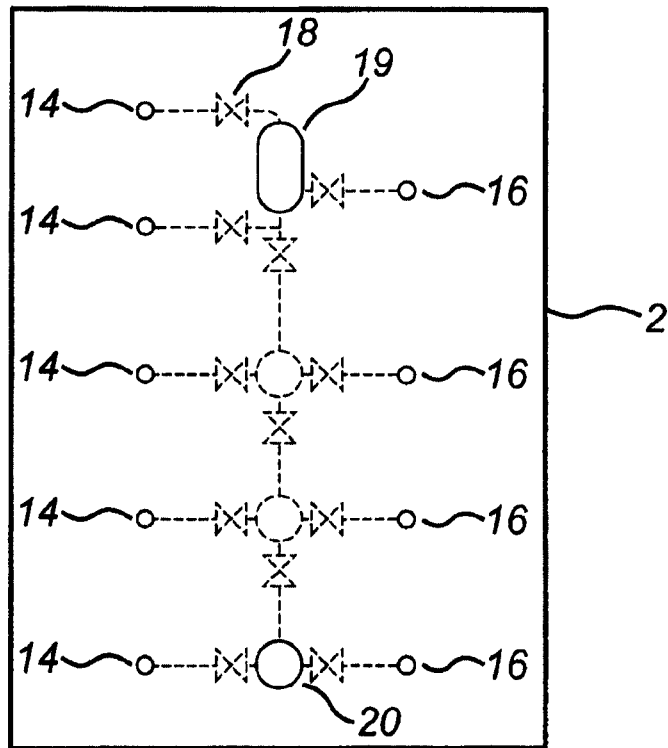


图 3a

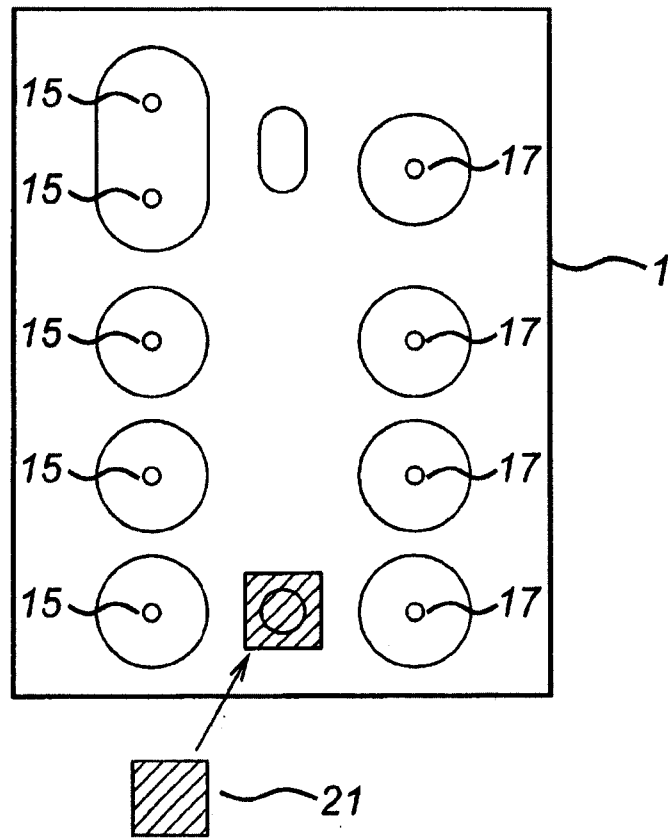


图 3b



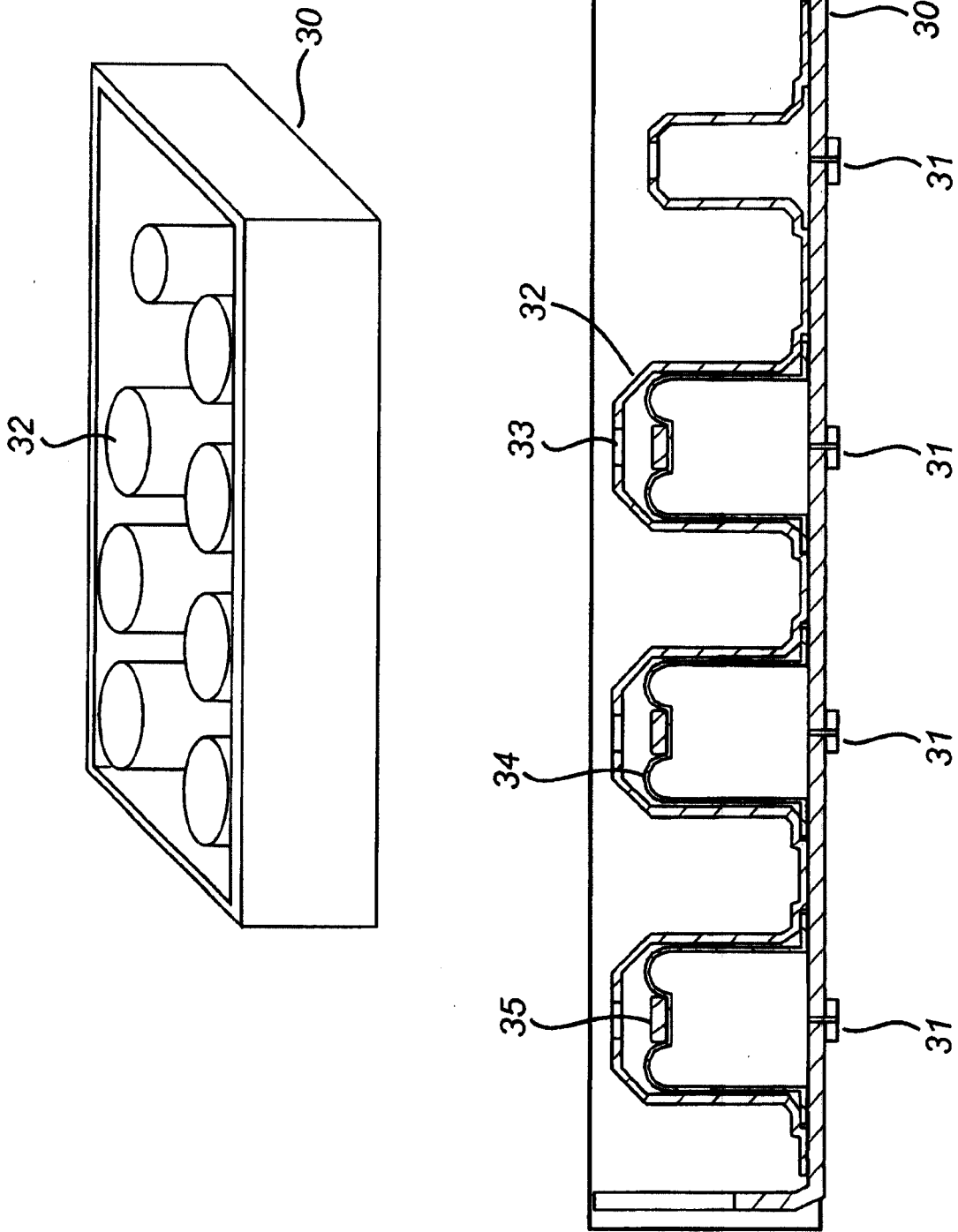


图4

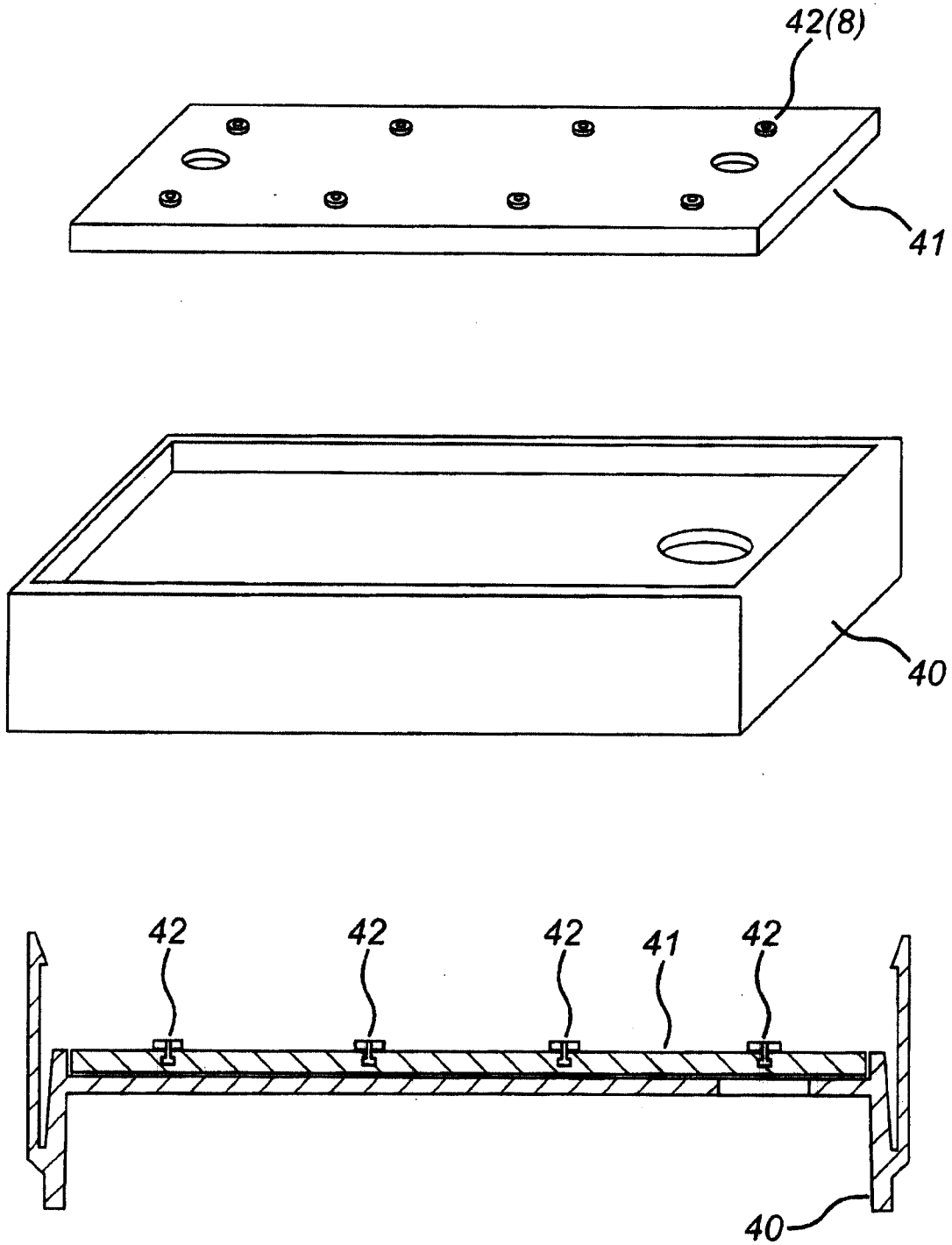


图5

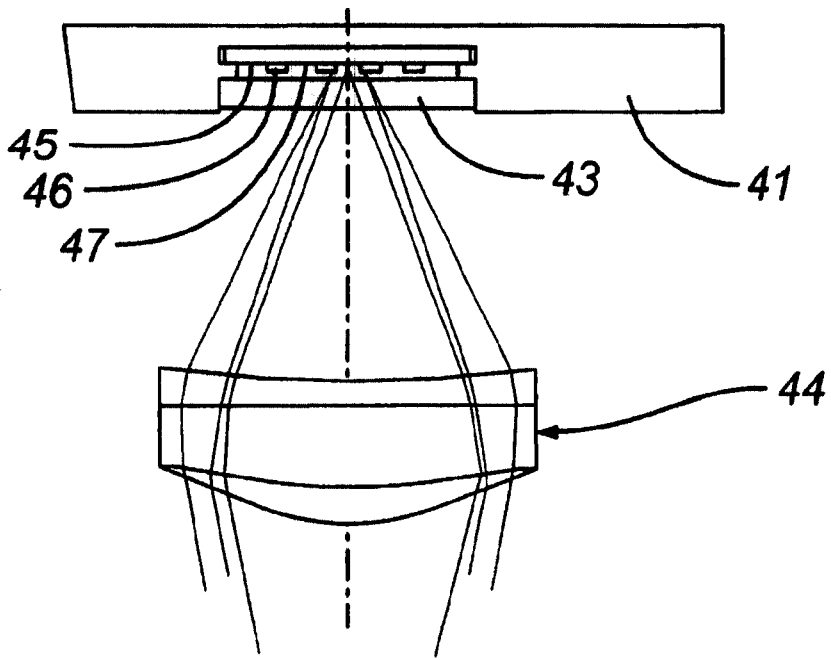


图 6a

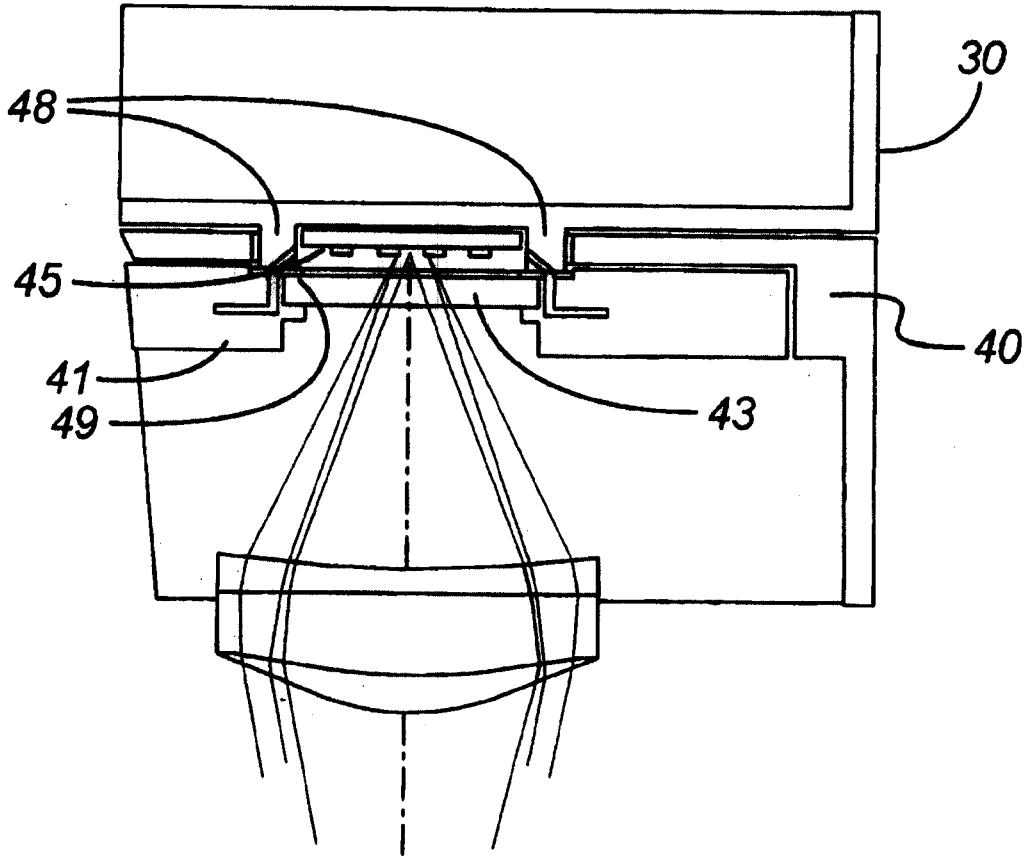


图 6b

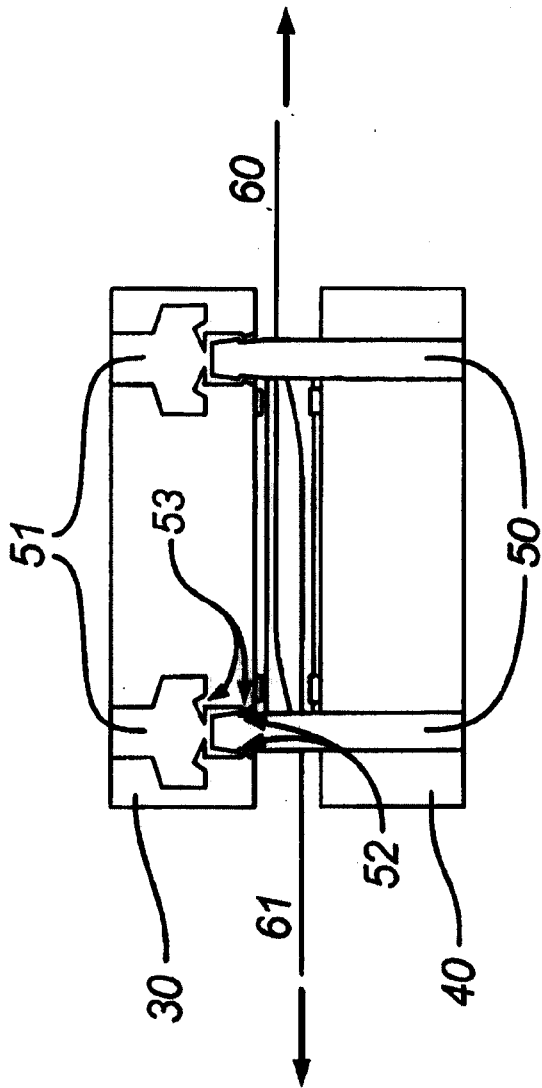


图7a

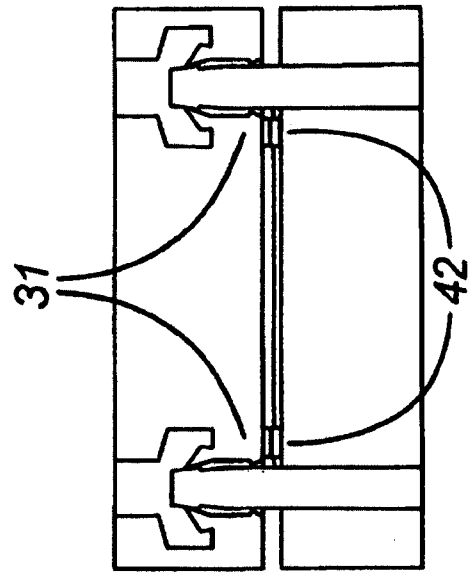


图7c

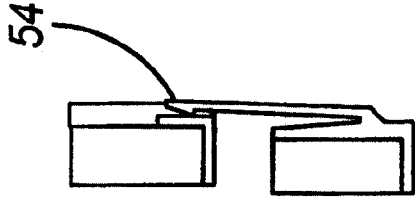


图7b

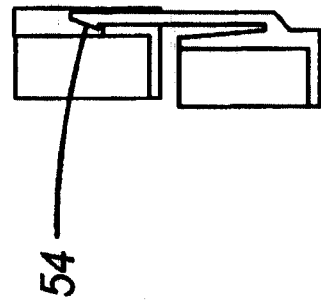


图7d

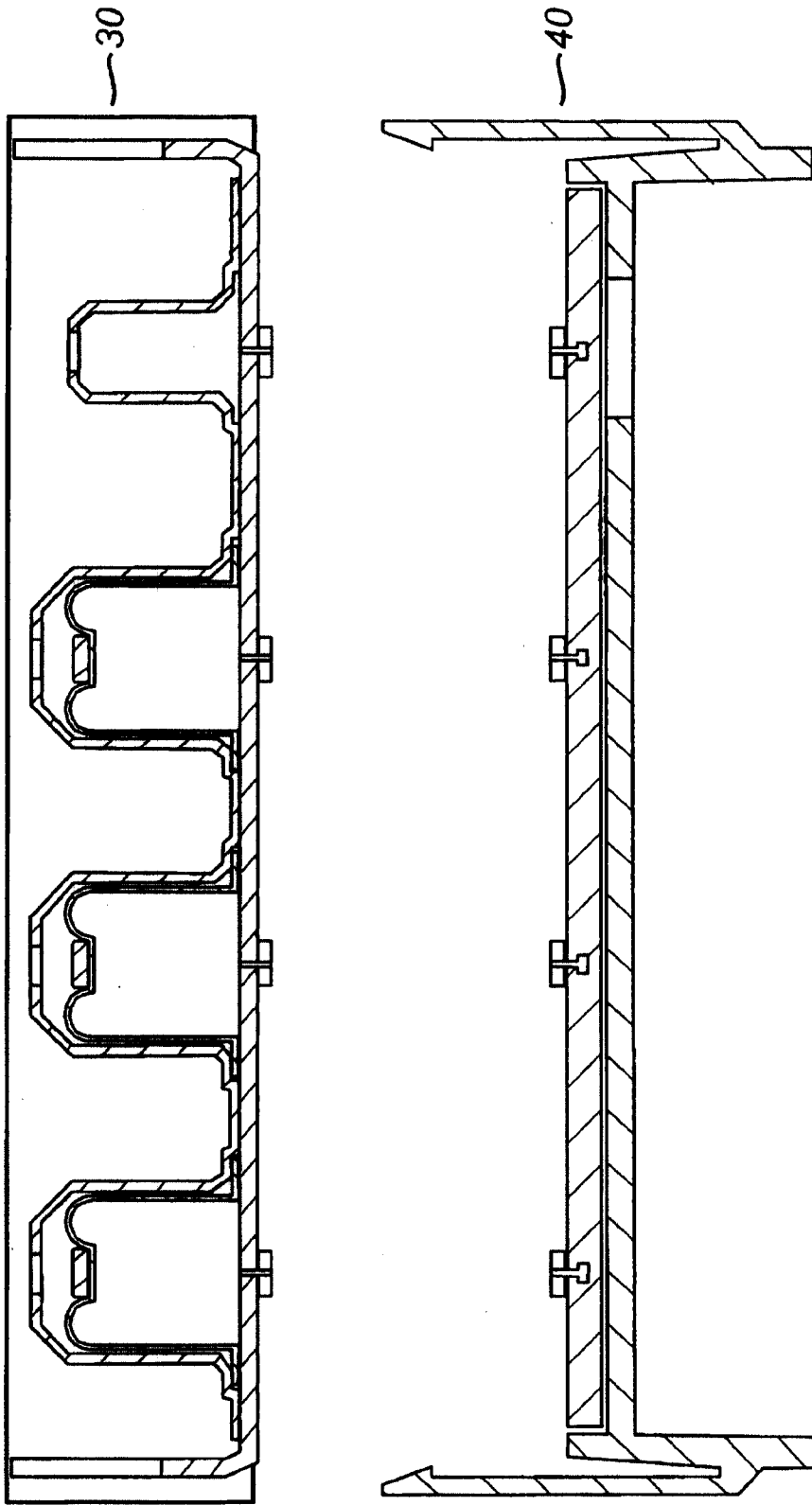


图 8a

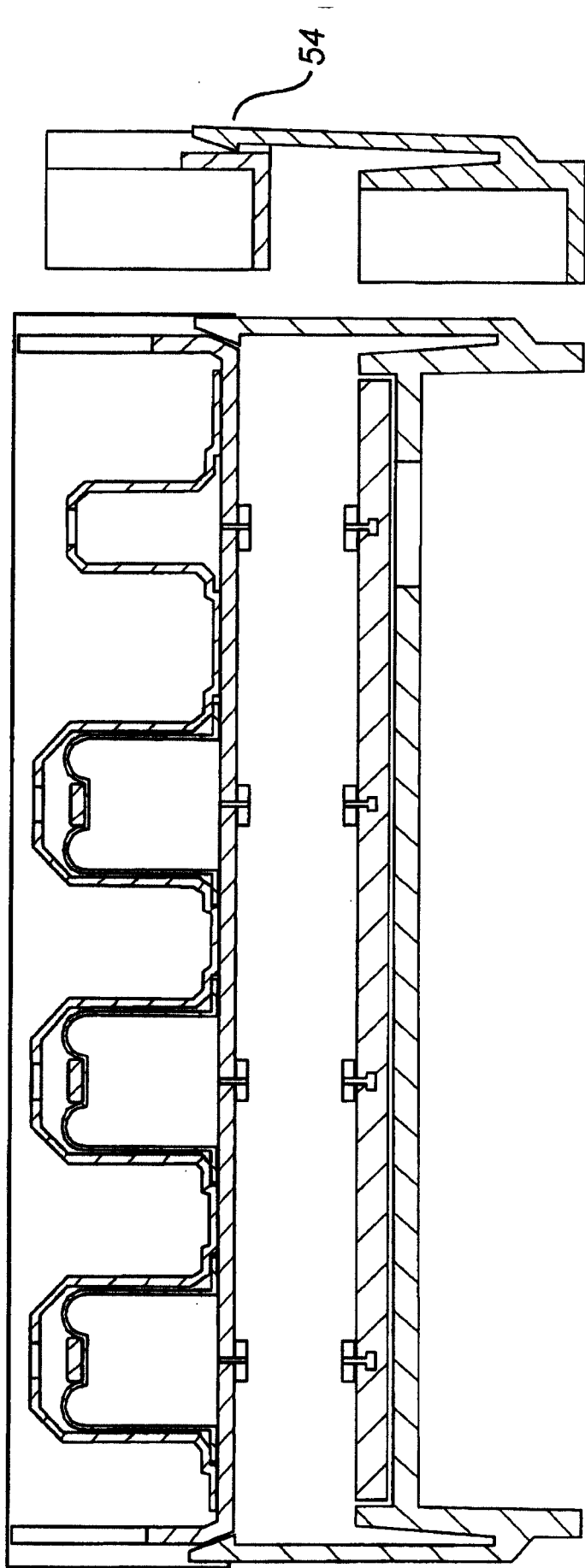


图8c

图8b

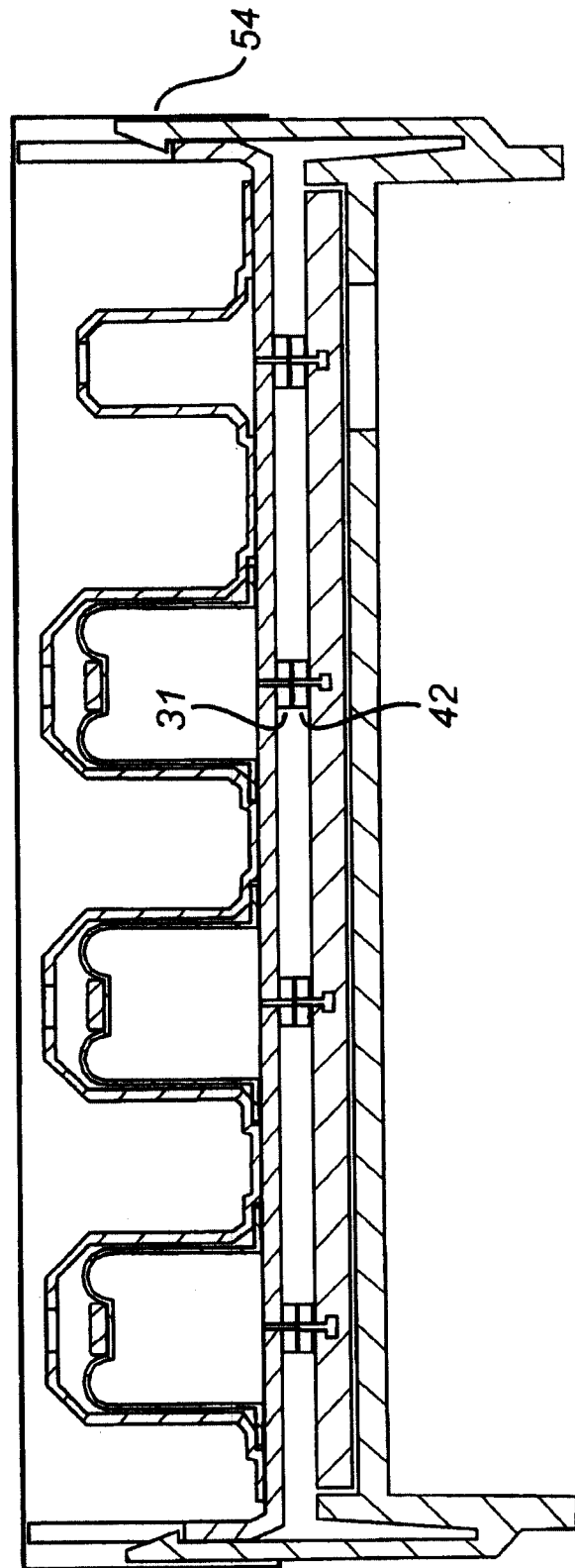


图 8d

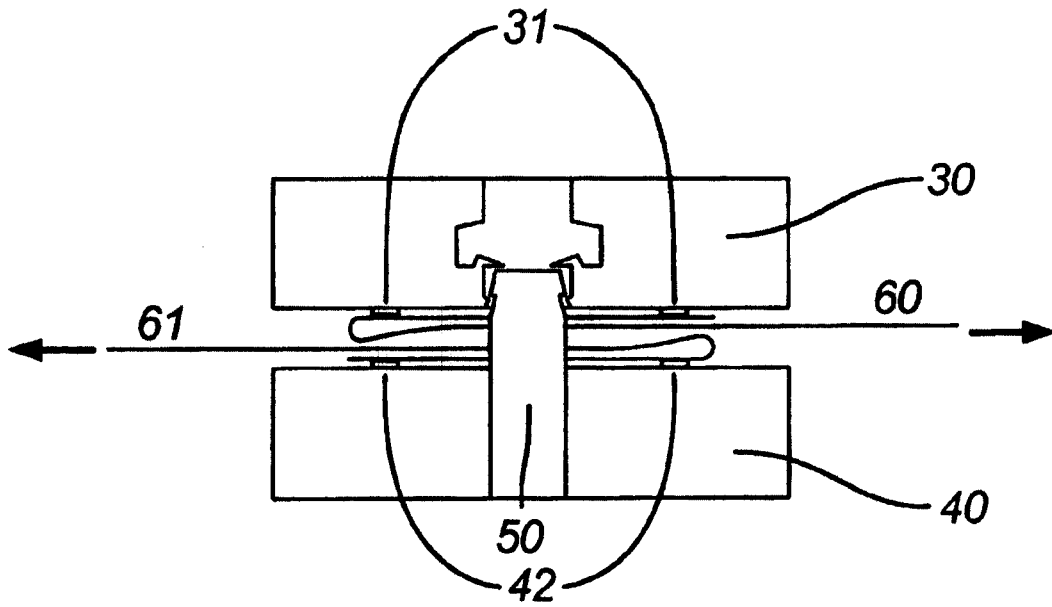


图9a

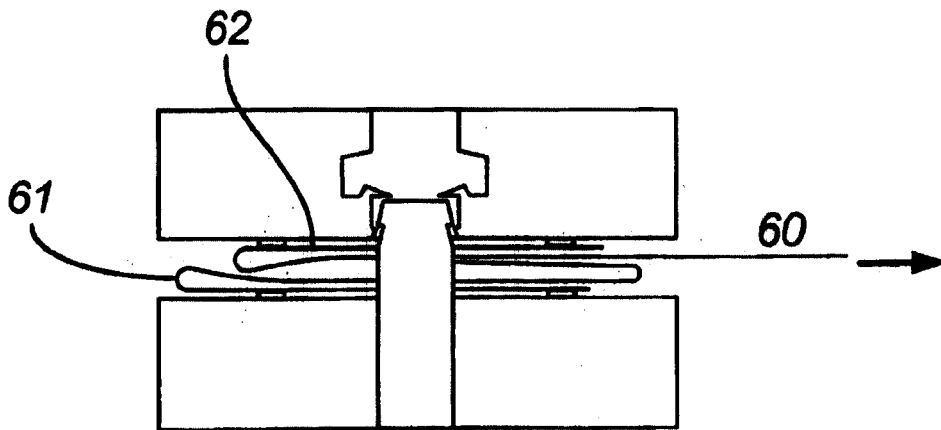


图9b



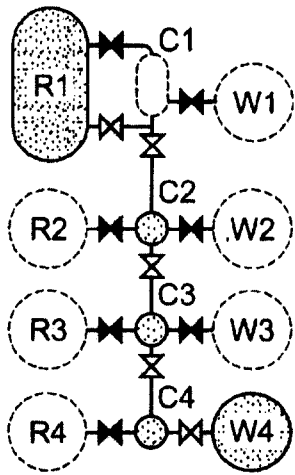


图 10.1

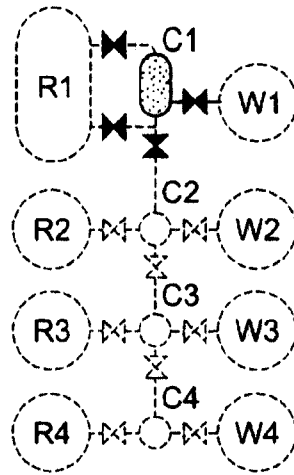


图 10.2

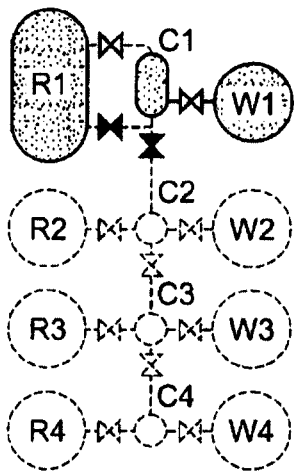


图 10.3

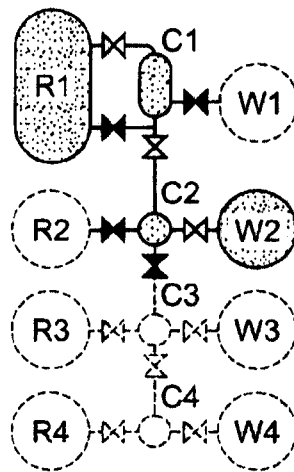


图 10.4

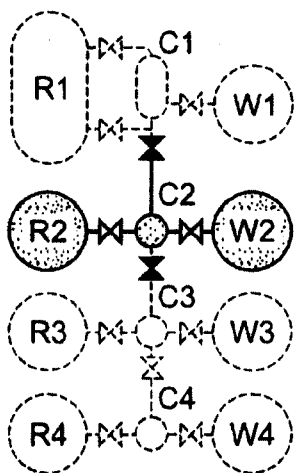


图 10.5

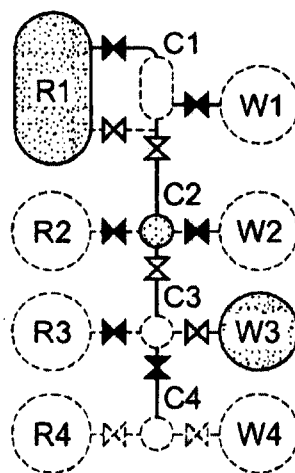


图 10.6

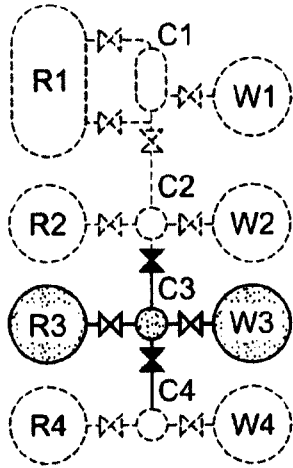


图 10.7

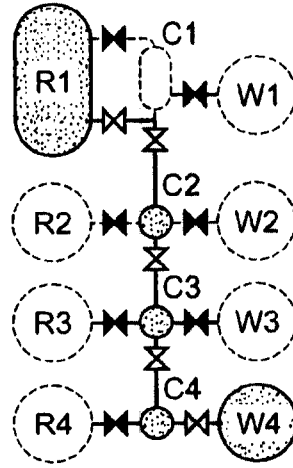


图 10.8

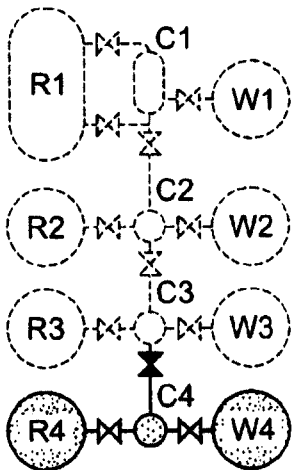


图 10.9

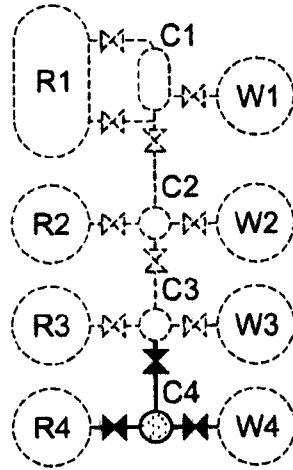


图 10.10

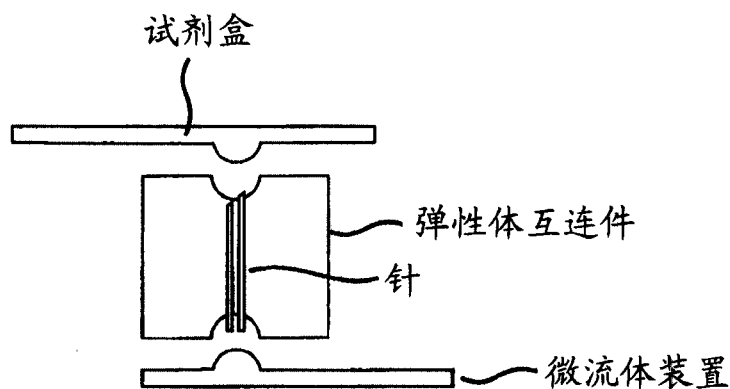


图11a

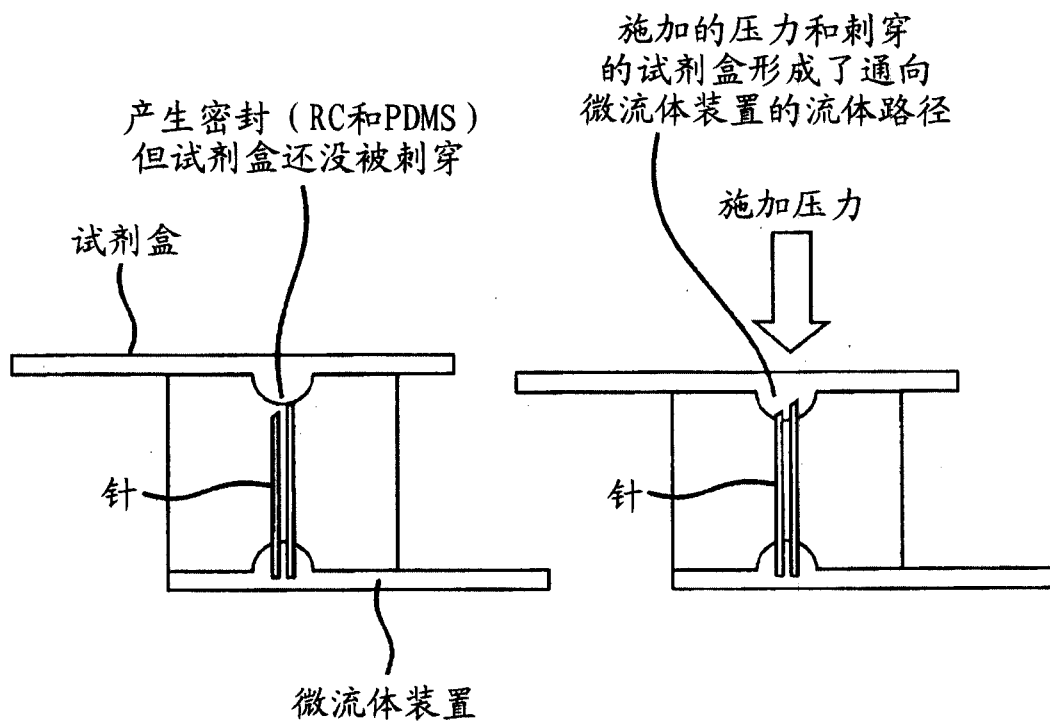


图11b

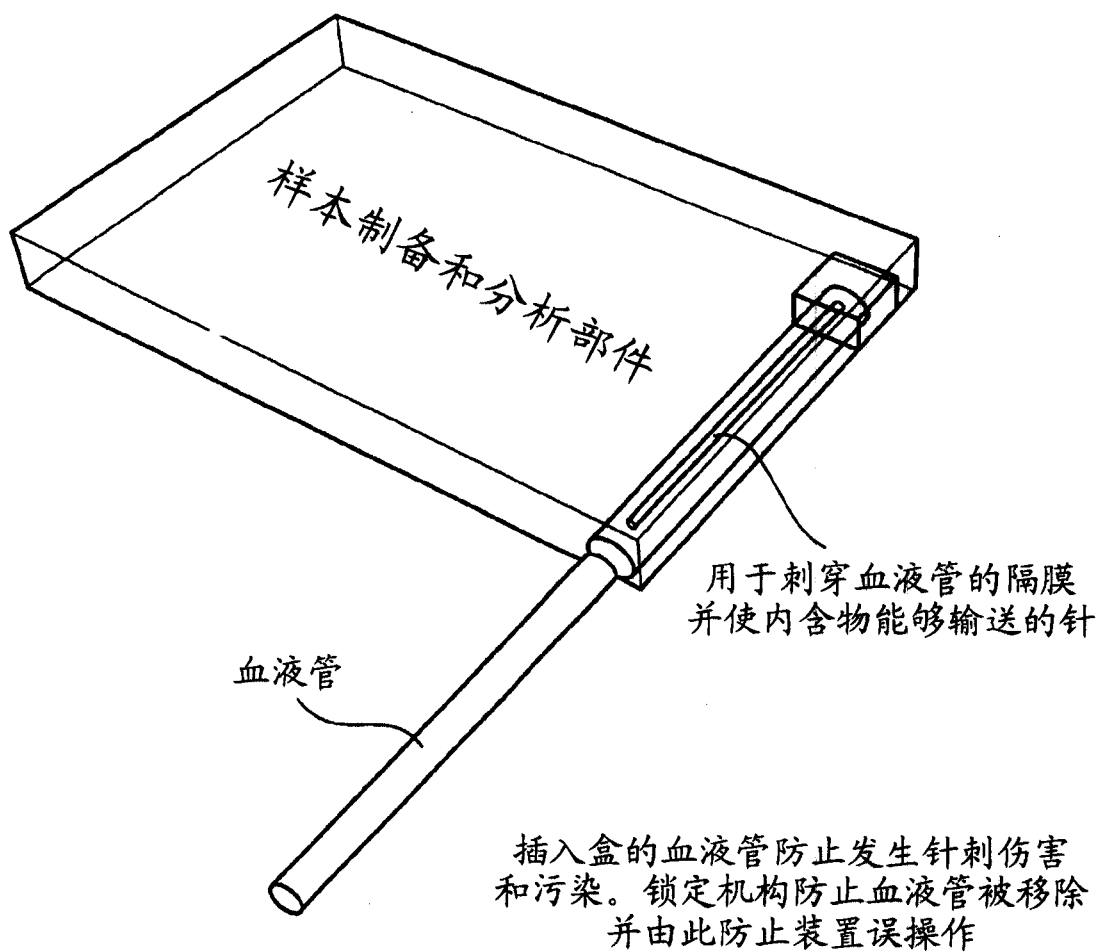


图12

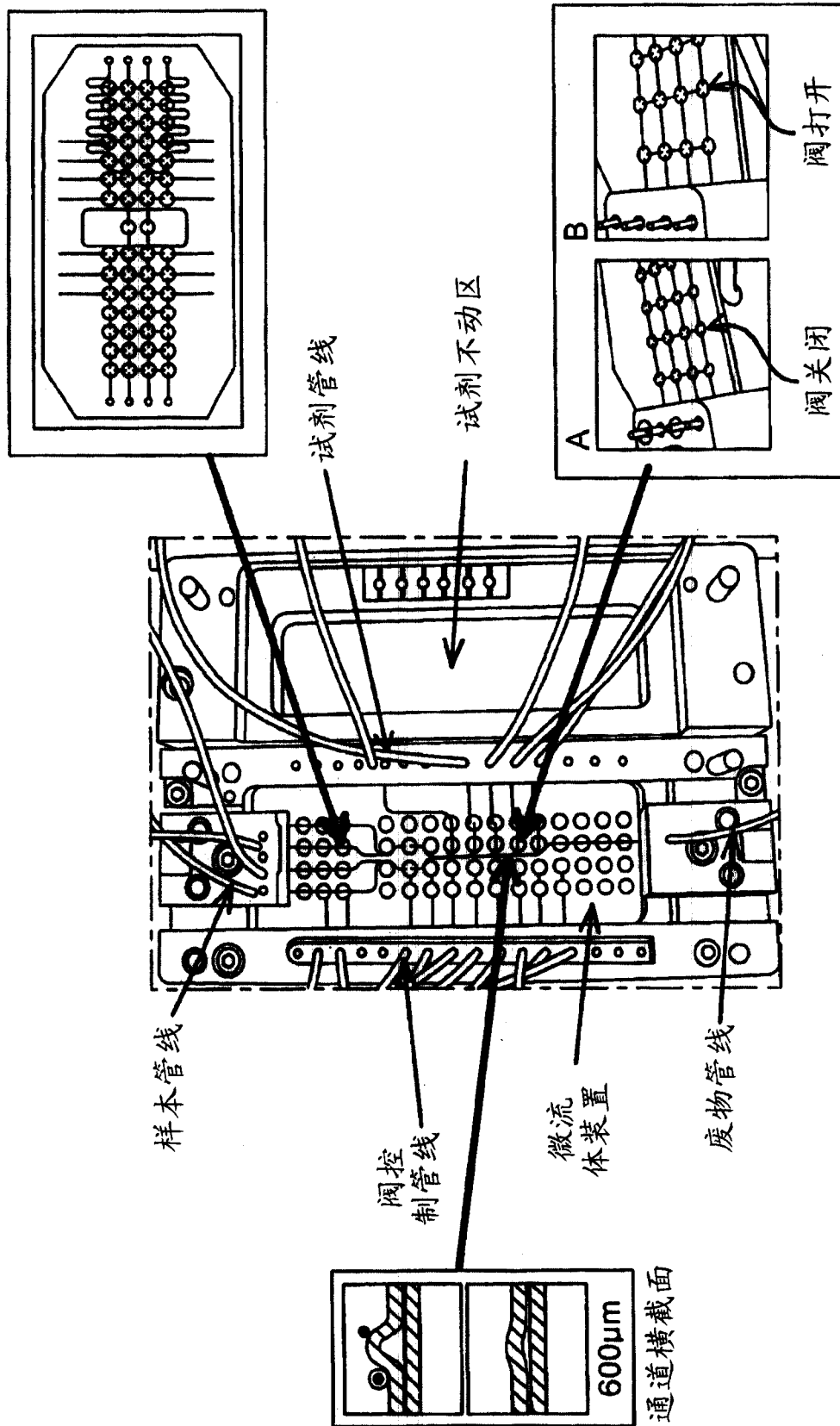


图13

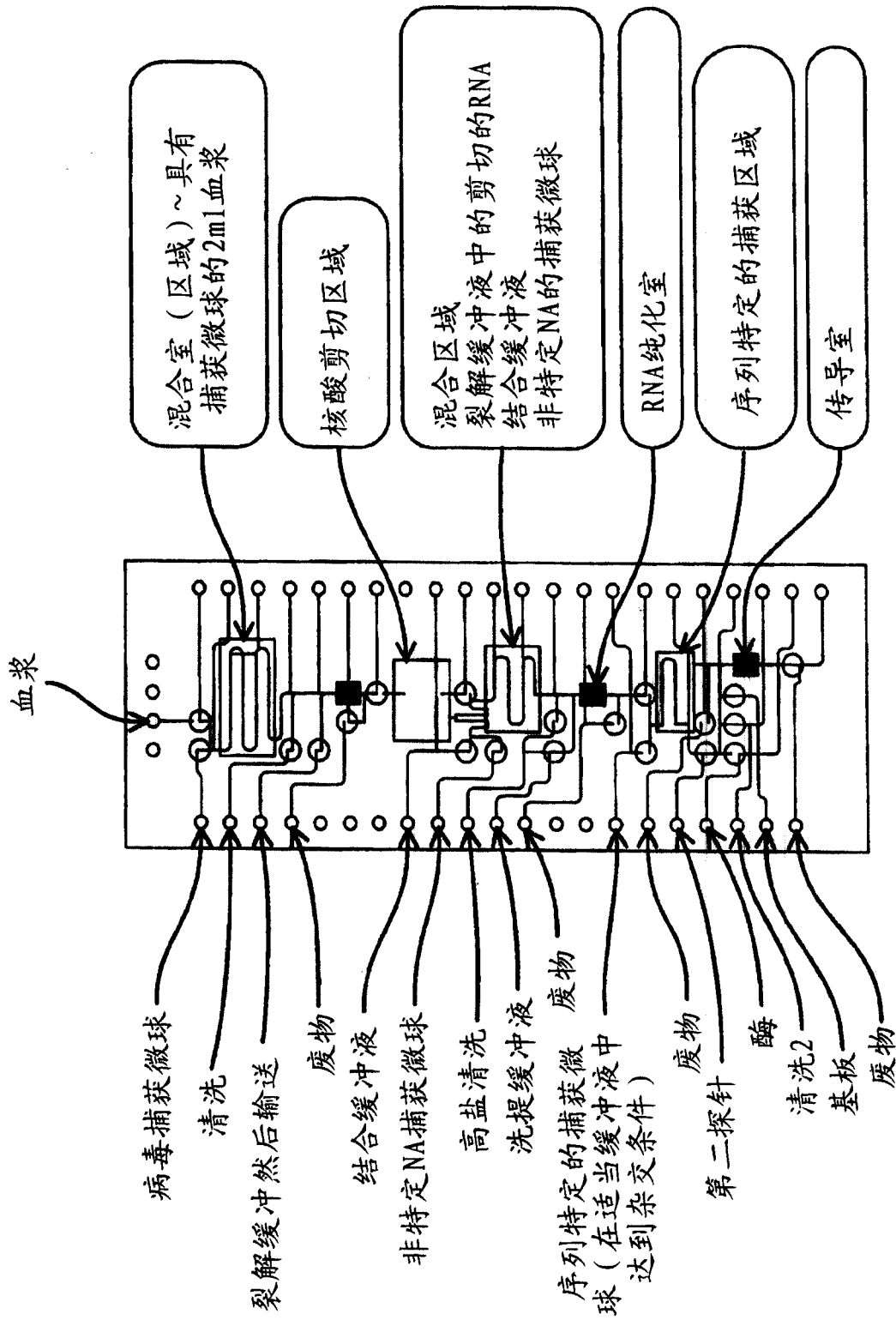


图14

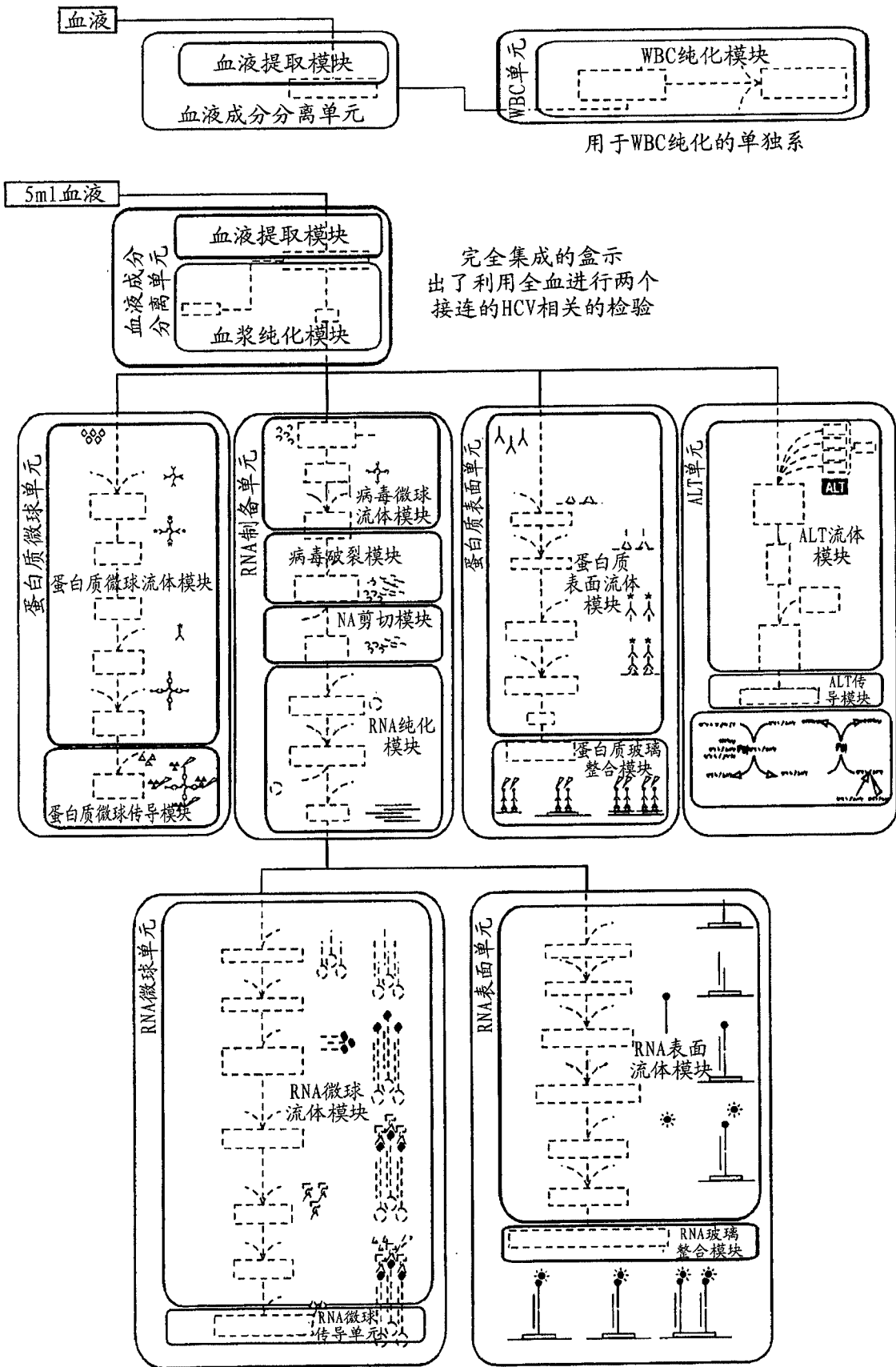


图 15

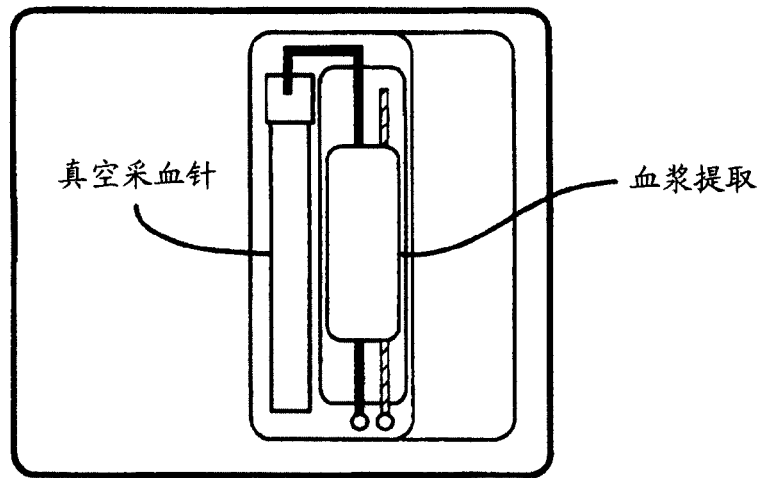


图16a

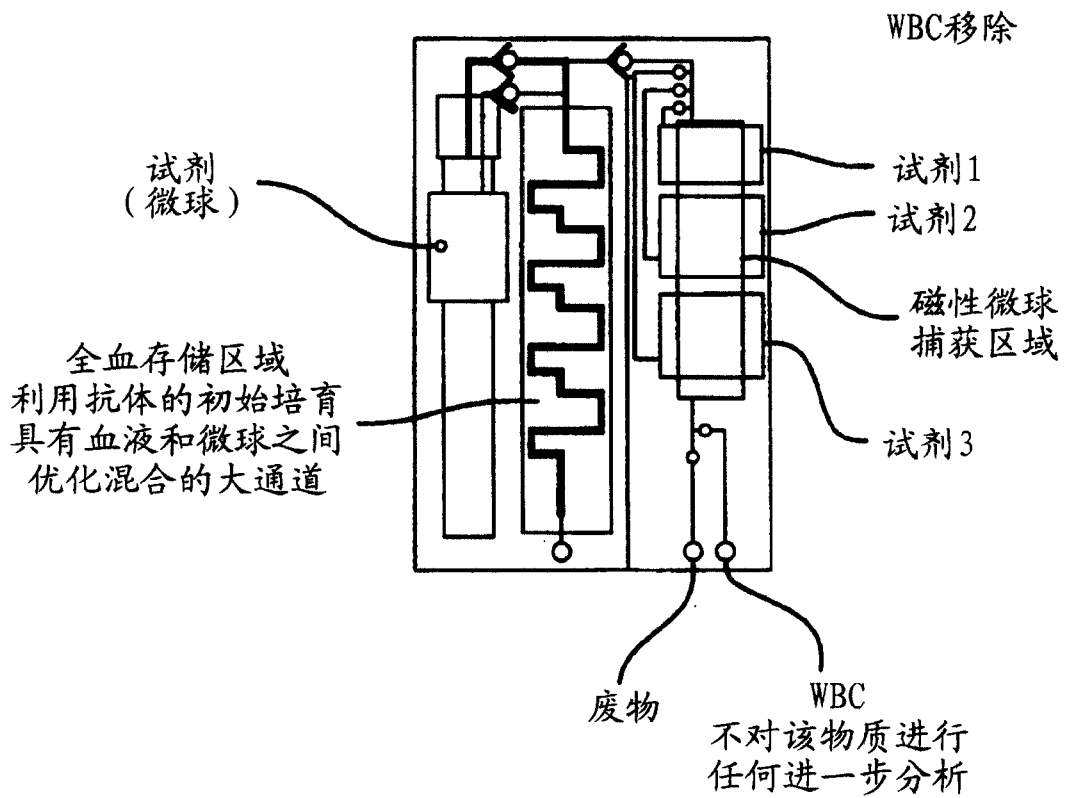


图16b



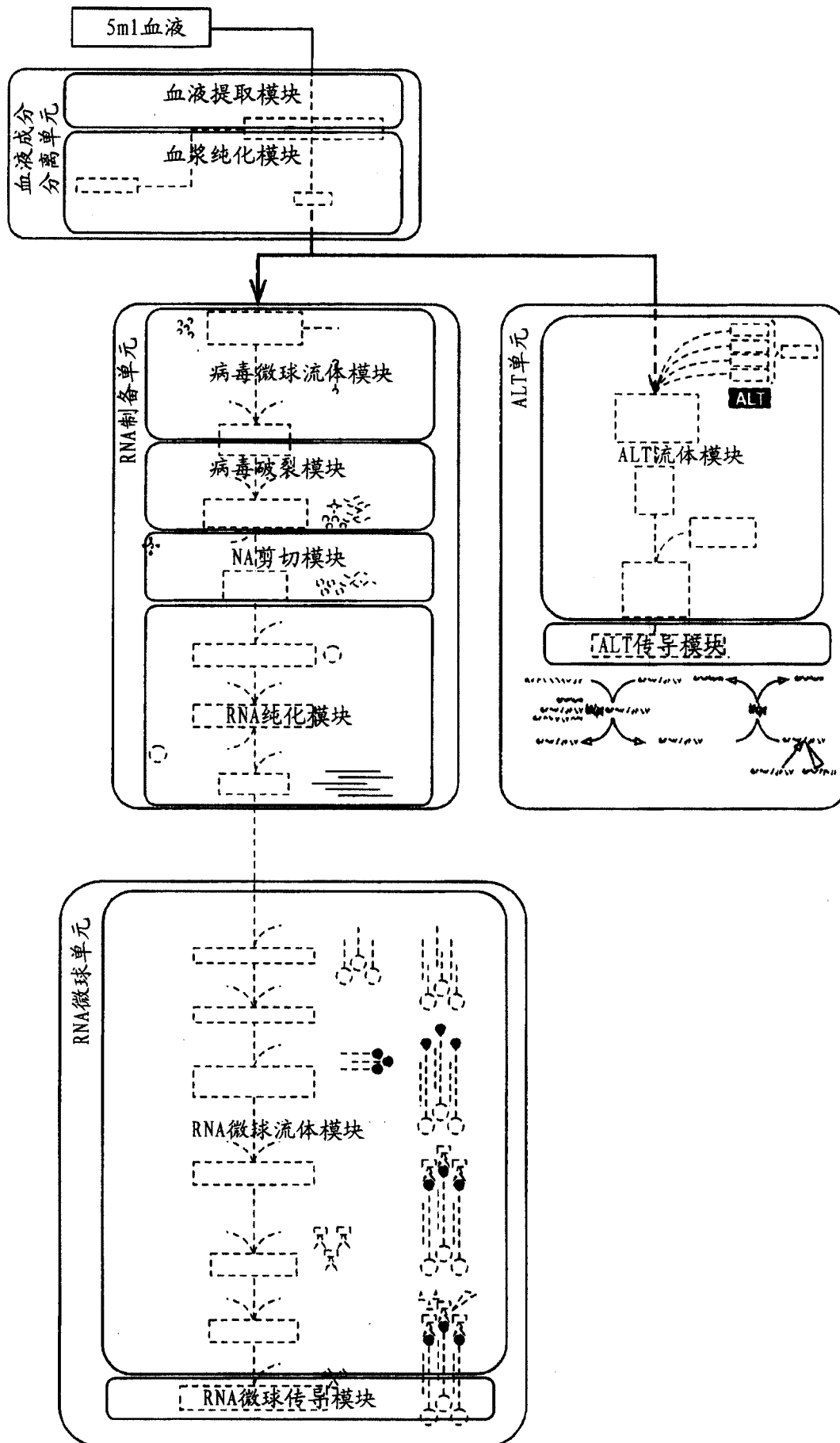


图17

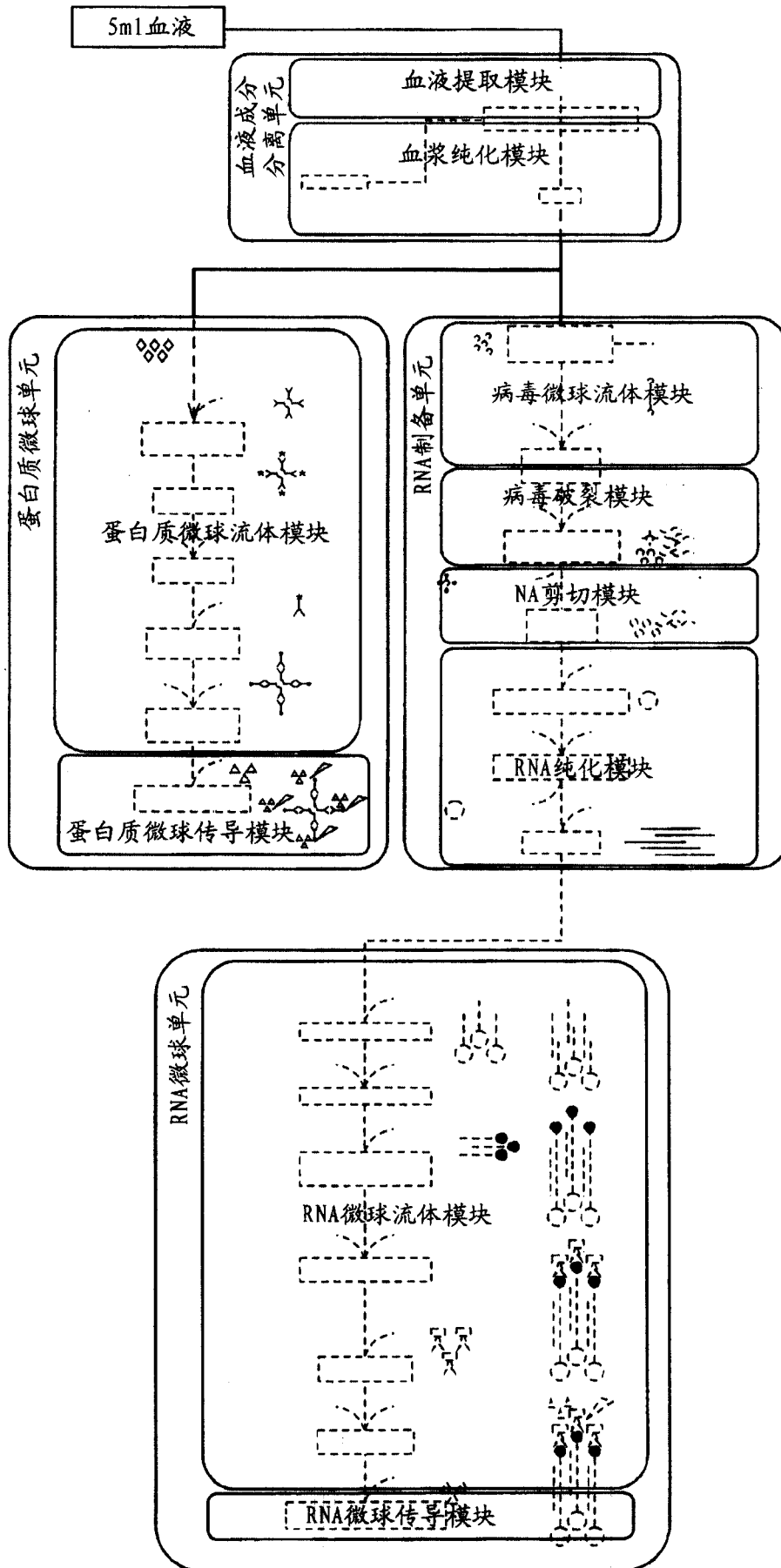


图 18

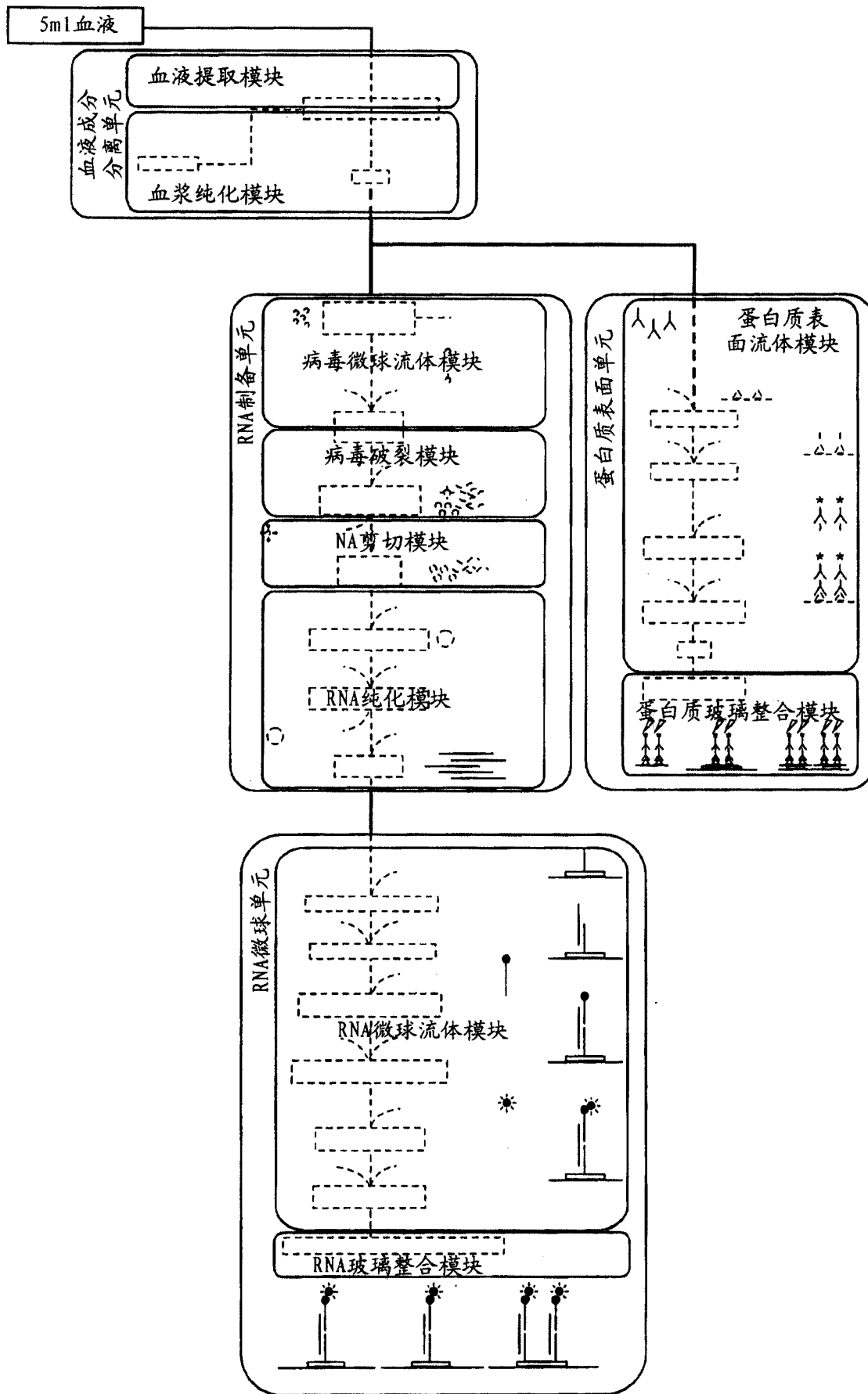


图19

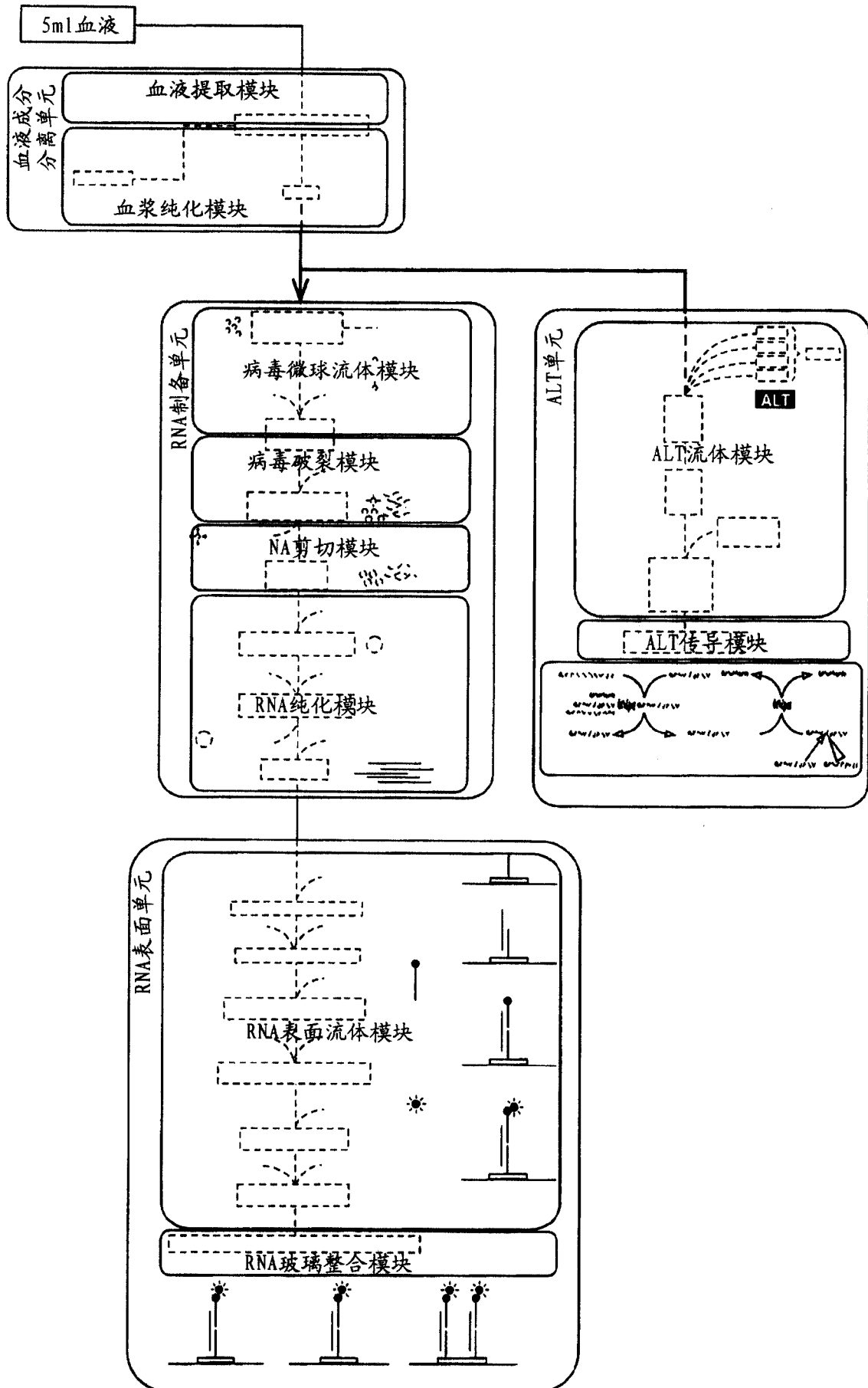


图 20

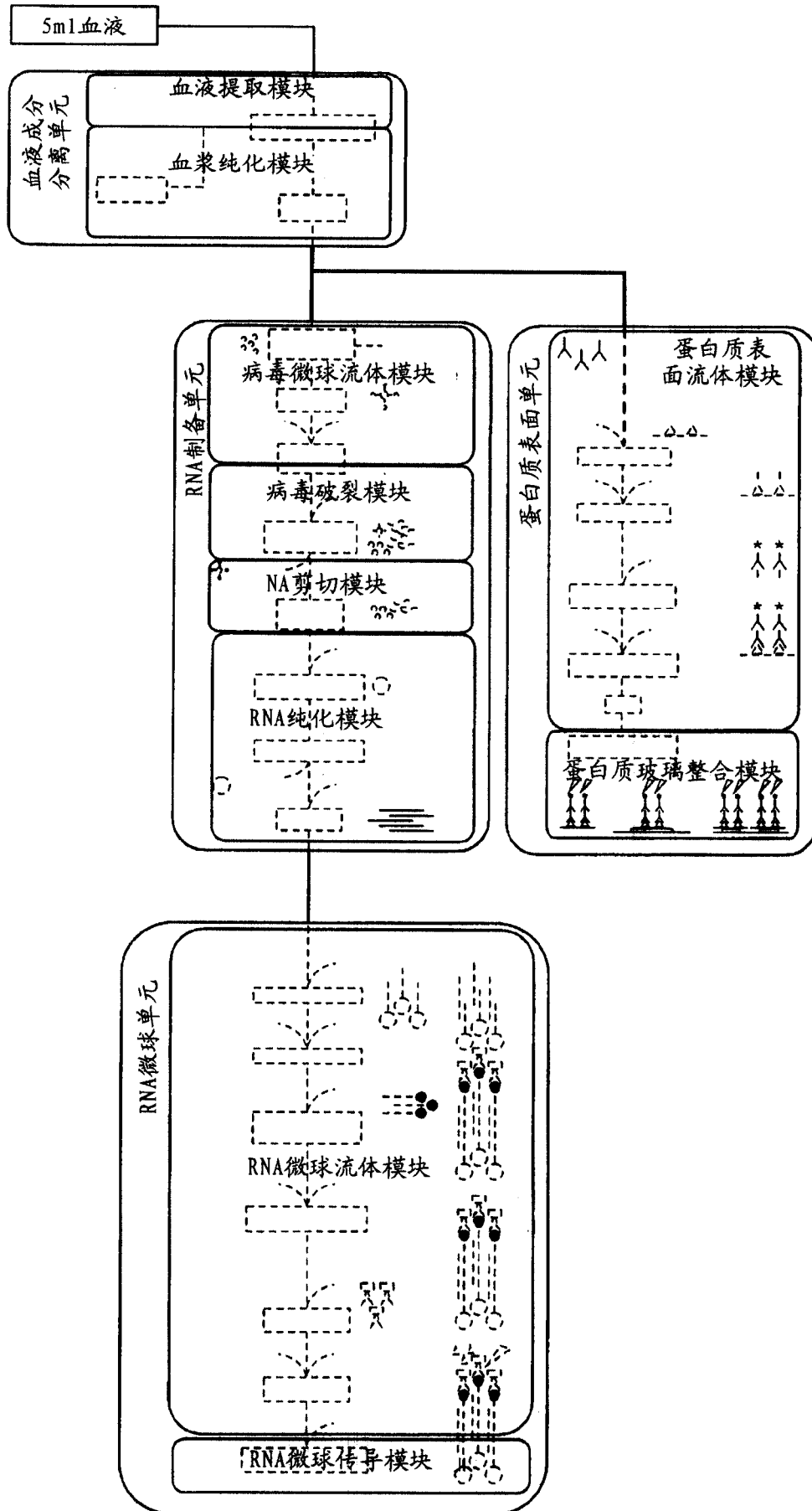


图21

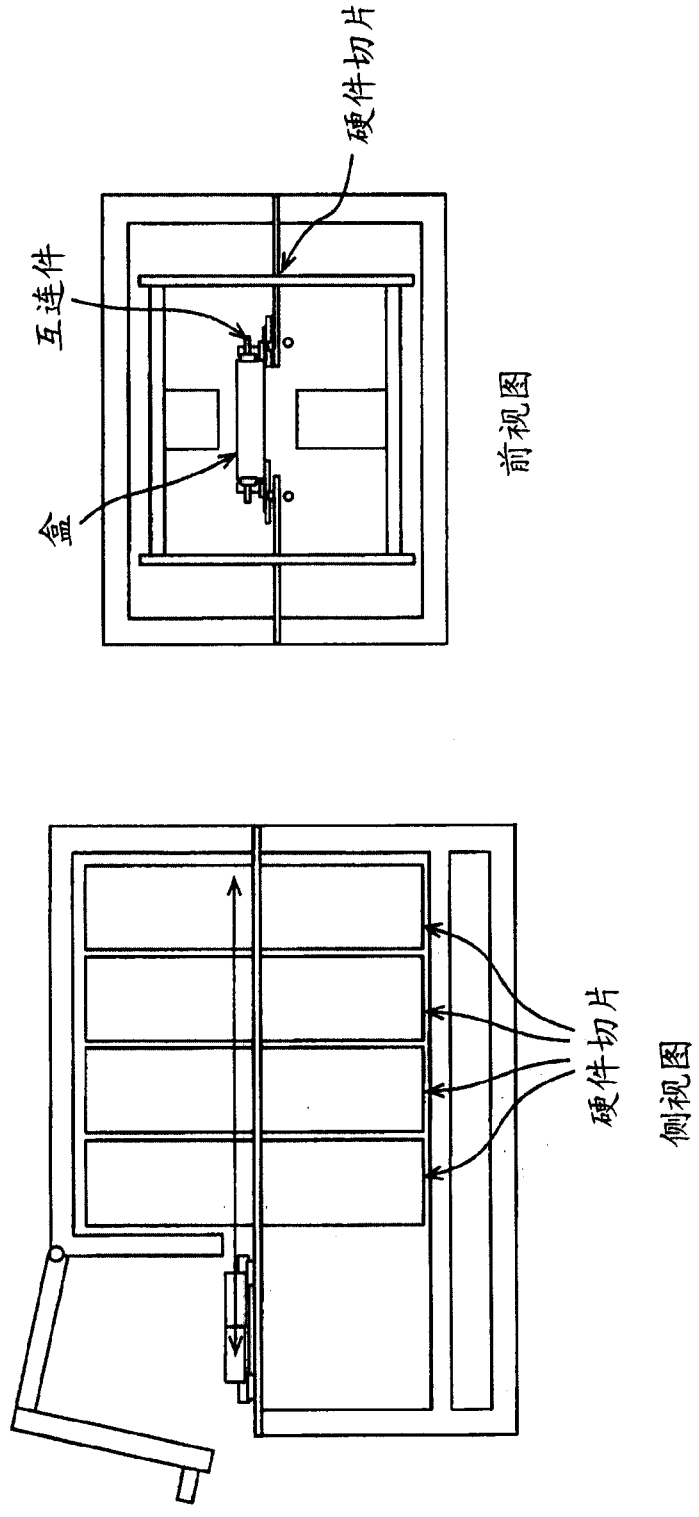


图22

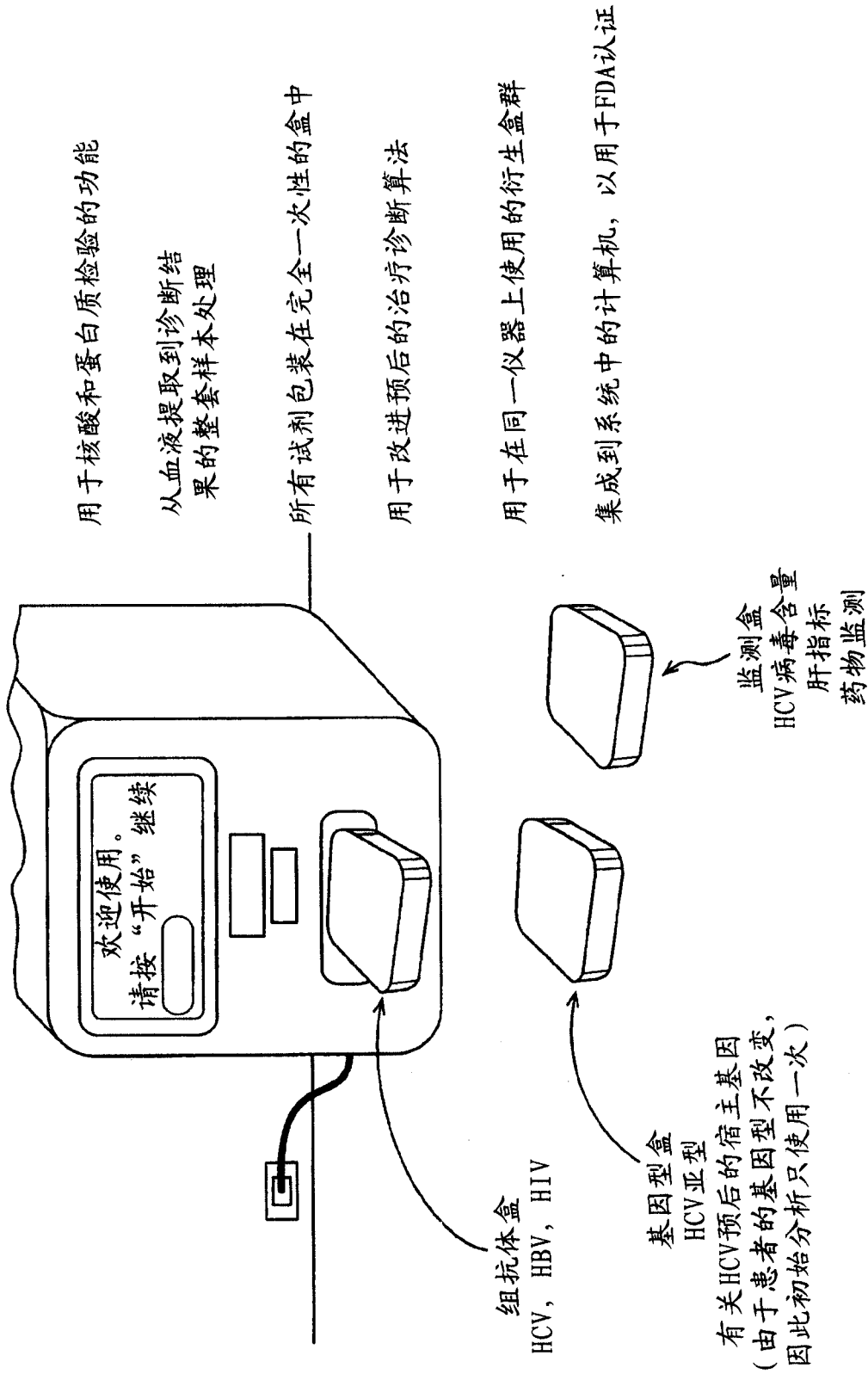


图23

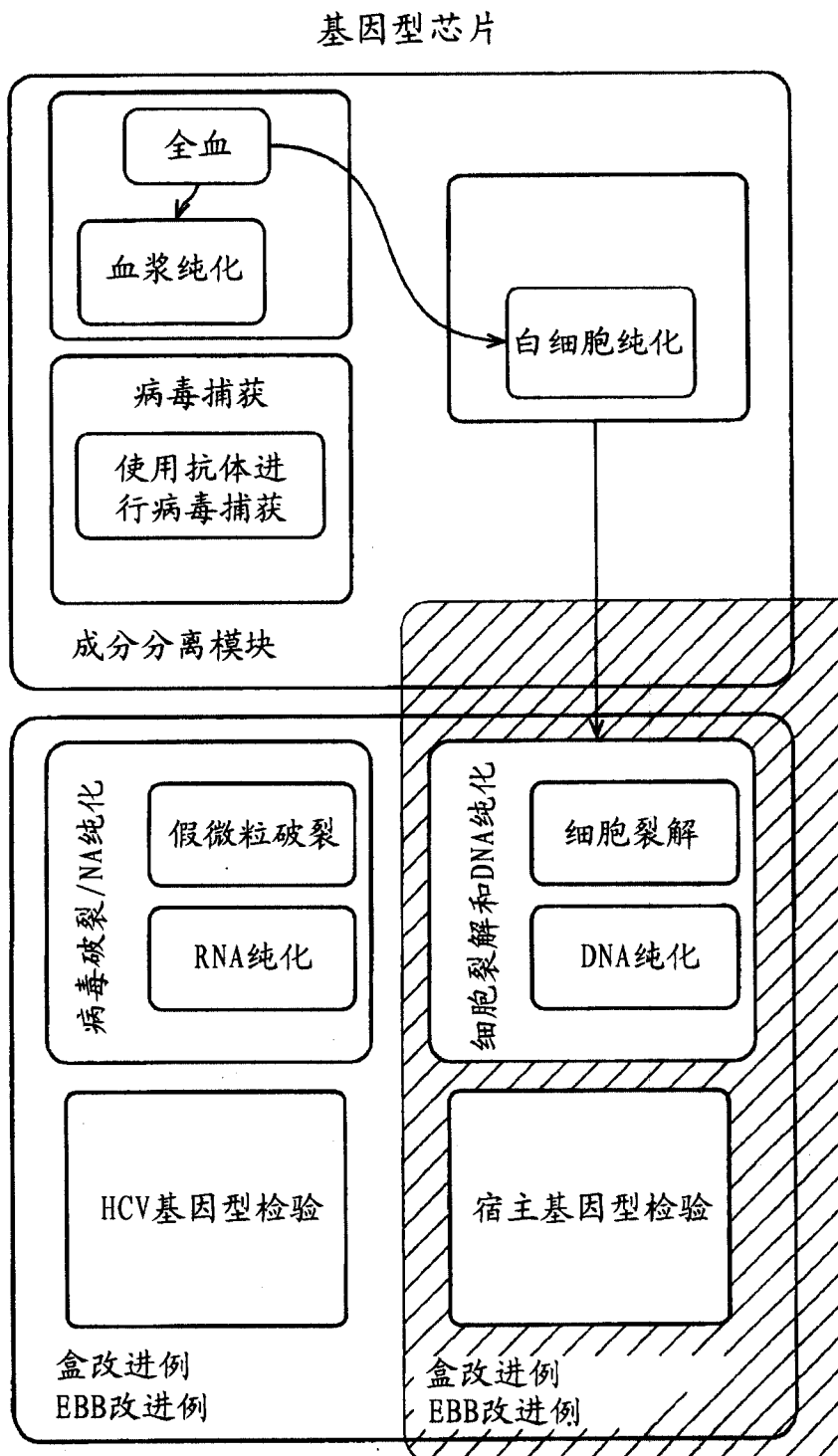


图 24



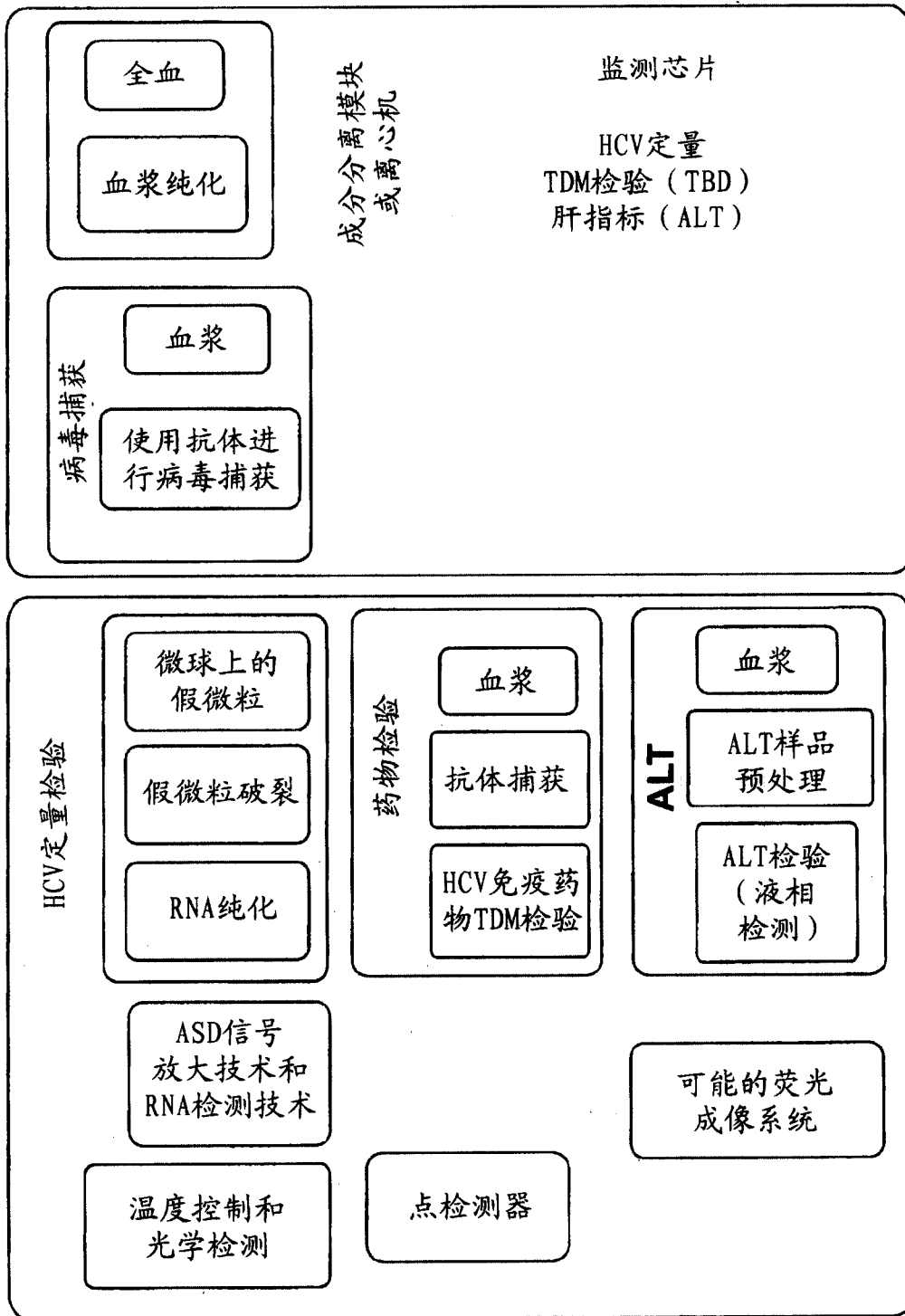


图25

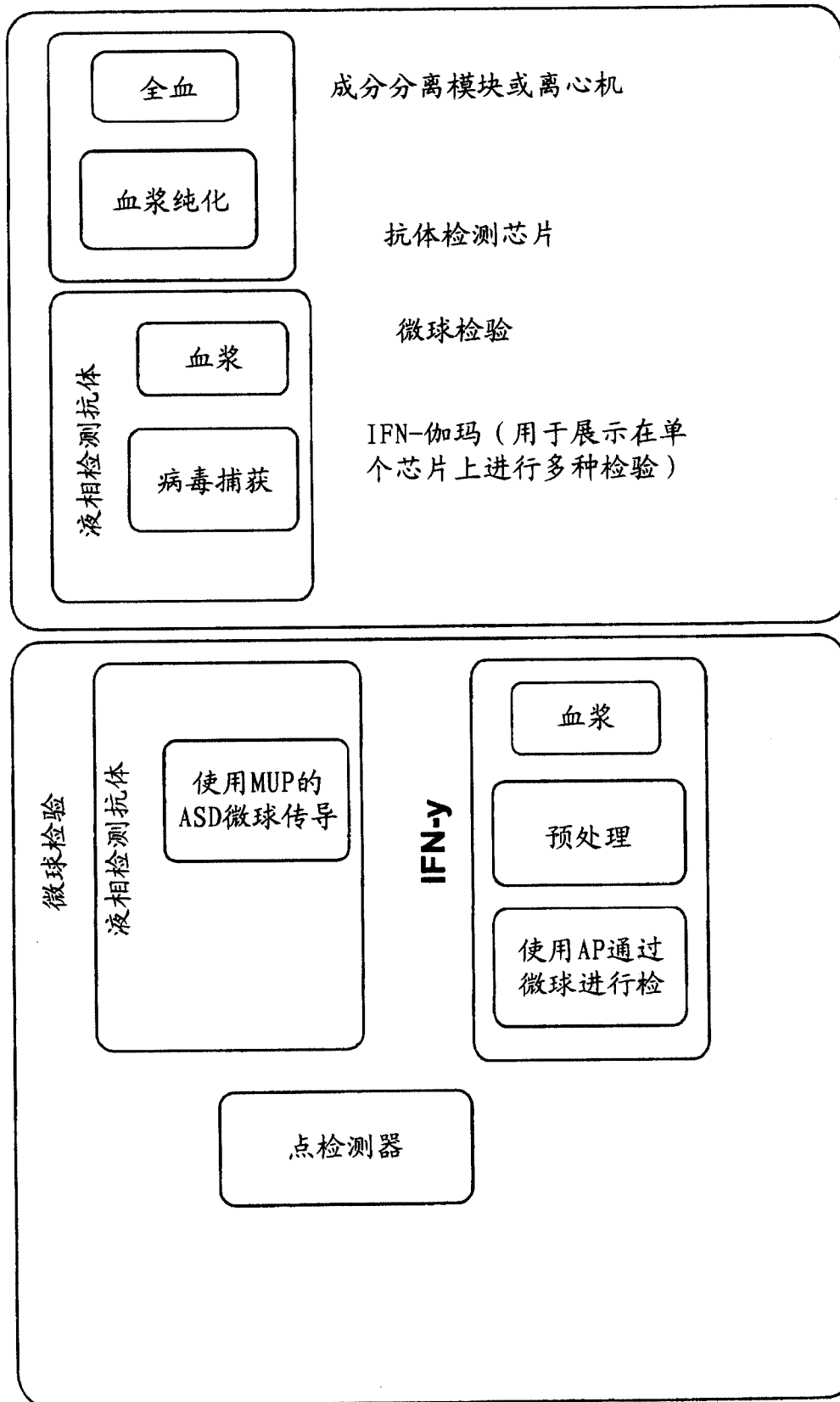


图26

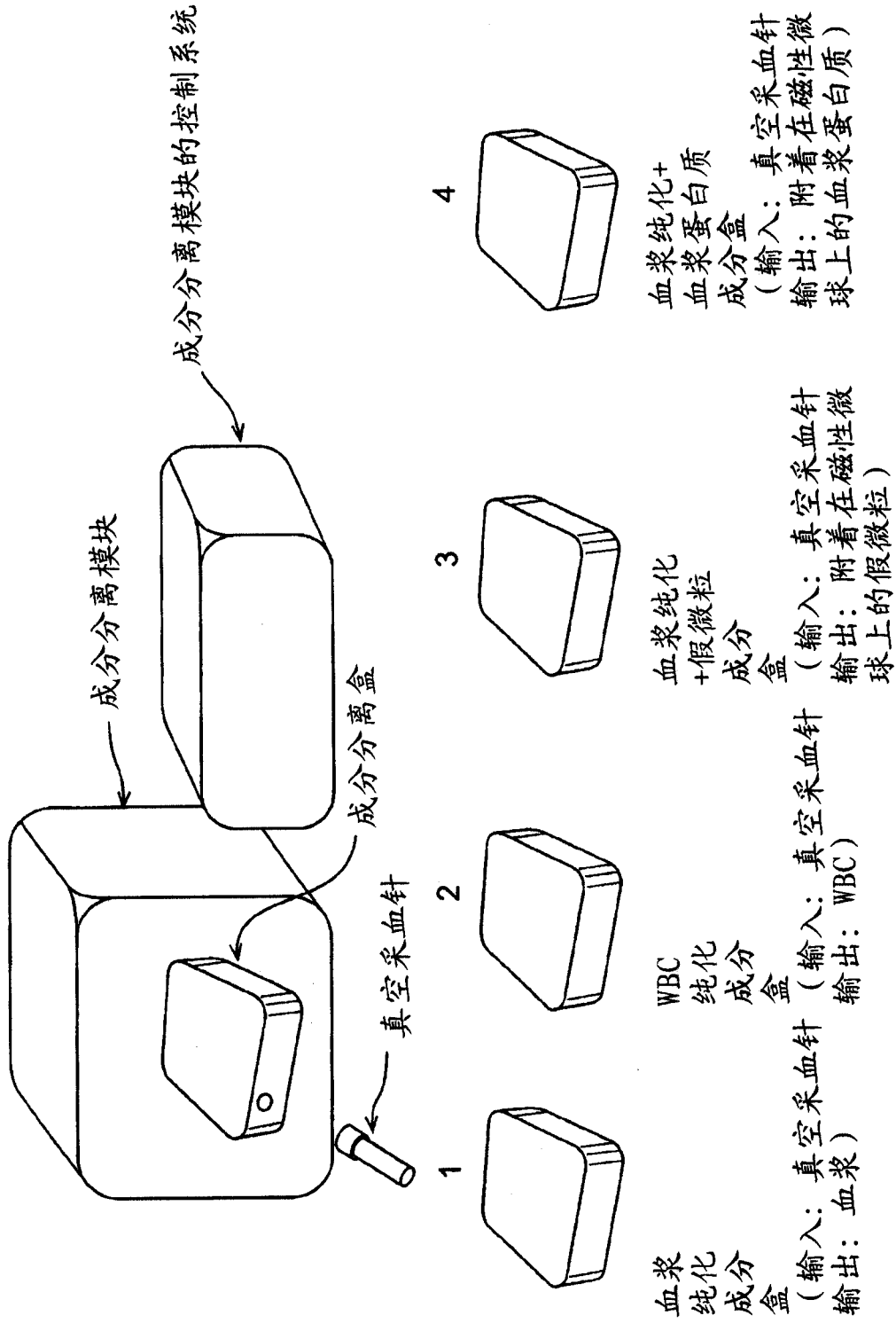


图27