



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105241940 B

(45)授权公告日 2018.04.27

(21)申请号 201510473162.1

(22)申请日 2015.08.05

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 105241940 A

(43)申请公布日 2016.01.13

(73)专利权人 深圳大学

地址 518060 广东省深圳市南山区南海大道3688号

(72)发明人 李志 张光烈 李文荣

(74)专利代理机构 深圳市君胜知识产权代理事务所(普通合伙) 44268

代理人 王永文 刘文求

(51)Int.Cl.

G01N 27/447(2006.01)

(56)对比文件

CN 103257213 A, 2013.08.21, 说明书

[0006]-[0011]段、[0022]-[0023]段,附图1,2.

CN 101135680 A, 2008.03.05, 说明书第4-12页,附图1.

CN 102876570 A, 2013.01.16, 全文.

CN 102866193 A, 2013.01.09, 全文.

US 2014/0248621 A1, 2014.09.04, 全文.

WO 2008/130977 A2, 2008.10.30, 全文.

US 2007/0095669 A1, 2007.05.03, 全文.

审查员 苗君叶

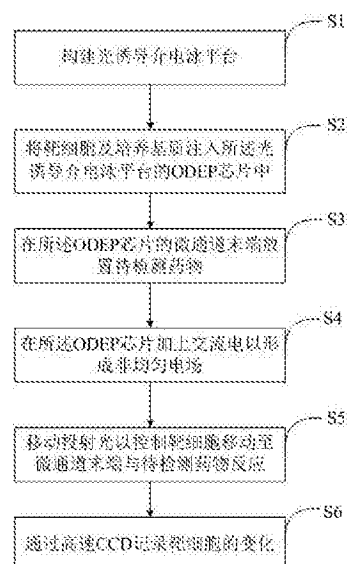
权利要求书2页 说明书4页 附图4页

(54)发明名称

一种基于介电泳力场的药效检测方法及其系统

(57)摘要

本发明提供了一种基于介电泳力场的药效检测方法及其系统。其中,所述方法包括:构建光诱导介电泳平台;将靶细胞及培养基质注入所述光诱导介电泳平台的ODEP芯片中;在所述ODEP芯片的微通道末端放置待检测药物;在所述ODEP芯片加上交流电以形成非均匀电场;移动投射光以控制靶细胞移动至微通道末端与待检测药物反应;通过高速CCD记录靶细胞的变化。



1. 一种基于介电泳力场的药效检测方法,其特征在于,所述方法包括:
构建光诱导介电泳平台;
将靶细胞及培养基质注入所述光诱导介电泳平台的ODEP芯片中;
在所述ODEP芯片的微通道末端放置待检测药物;
在所述ODEP芯片加上交流电以形成非均匀电场;
移动投射光以控制靶细胞移动至微通道末端与待检测药物反应;
通过高速CCD记录靶细胞的变化;
所述ODEP芯片包括基底、最上层及位于基底和最上层之间的微通道;所述基底为涂有一层1微米厚的氢化非晶硅涂层的ITO玻璃层,所述最上层为ITO玻璃层,所述微通道为利用PDMS或是双面胶封装形成的100 微米高的微流体通道。
2. 根据权利要求1所述的药效检测方法,其特征在于,所述“在所述ODEP芯片的微通道末端放置待检测药物”的步骤具体包括:
使所述ODEP芯片的微通道一端形成若干分叉通道;
在每一分叉通道的末端放置一种特定的待测药物。
3. 根据权利要求2所述的药效检测方法,其特征在于,将所述分叉通道设置为6个,分叉通道的直径设置为0.5mm。
4. 根据权利要求2所述的药效检测方法,其特征在于,所述“移动投射光控制靶细胞移动至微通道末端与待检测药物反应”的步骤具体为:
通过移动投射光控制靶细胞分别移动至所述分叉通道的末端与相应的待测药物进行反应。
5. 根据权利要求1所述的药效检测方法,其特征在于,所述构建光诱导介电泳平台的步骤具体包括:
制备三层结构的ODEP芯片并置于显微镜的载物台上;
将电脑与投影仪通过数据线连接;
将所述投影仪的镜头与所述显微镜的入射光路通过转接装置相连。
6. 一种基于介电泳力场的药效检测系统,其特征在于,所述系统包括:光诱导介电泳平台以及用于记录靶细胞的变化的高速CCD;所述光诱导介电泳平台包括用于容纳靶细胞及培养基质的ODEP芯片、为ODEP芯片提供交流电的外设交流电源以及投射光控制装置;所述ODEP芯片包括基底、最上层及位于基底和最上层之间的微通道;所述基底为涂有一层1微米厚的氢化非晶硅涂层的ITO玻璃层,所述最上层为ITO玻璃层,所述微通道为利用PDMS或是双面胶封装形成的100 微米高的微流体通道,所述微通道的末端用于放置待检测药物;所述投射光装置用于移动投射光以控制靶细胞移动至微通道末端与待检测药物反应。
7. 根据权利要求6所述的药效检测系统,其特征在于,所述ODEP芯片的微通道一端设置有若干个用于放置不同待检测药物的分叉通道。
8. 根据权利要求7所述的药效检测系统,其特征在于,所述投射光控制装置具体用于:移动投射光控制靶细胞分别移动至所述分叉通道的末端与相应的待测药物进行反应。
9. 根据权利要求7所述的药效检测系统,其特征在于,所述分叉通道有6个,分叉通道的直径为0.5mm。
10. 根据权利要求6所述的药效检测系统,其特征在于,所述光诱导介电泳平台具体包

括：具有三层结构的ODEP芯片、显微镜、电脑以及投影仪；所述ODEP芯片设置于所述显微镜的载物台上；所述电脑与投影仪通过数据线连接构成所述投射光控制装置；所述投影仪的镜头与所述显微镜的入射光路通过转接装置相连。

一种基于介电泳力场的药效检测方法及其系统

技术领域

[0001] 本发明涉及药效学研究技术领域,尤其涉及一种基于介电泳力场的药效检测方法及其系统。

背景技术

[0002] 现有的药效学研究方法可分综合和分析法。综合法是指在整体动物身上进行,是在若干其它因素综合参与下考察药物作用。而分析法是指采用离体脏器,单一地考察药物对某一部分的作用。深入研究还可以包括细胞水平、分子水平的分析研究。其中,细胞水平的药效检测技术有以下三种:

[0003] 1. 细胞培养实验:是在细胞水平研究药物作用并分析作用机理的实验方法,根据细胞的某些特性,针对性的加入药物,并通过可见的现象分析药效。

[0004] 2. 免疫药理学研究方法:也是在细胞水平观察免疫功能改变,通过增强或抑制各种免疫活性细胞的功能来调整免疫状态。

[0005] 3. 利用透射式电子显微镜观察细胞变化:主要用于抗生素作用机理的研究中,通过观察细胞在抗生素作用下发生的细胞形态及细胞结构的变化,分析药物对细胞的作用机理。

[0006] 上述技术的前两种虽然能达到细胞水平的药效检测,但是药物的作用对象仍是宏观的,不能做到精确地作用于单个细胞。而且依赖于对可见宏观现象来进行药物的作用效果的判断。实验的操作也过于复杂,大大降低了实验重复操作的效率。第三种方法所需的电子显微镜价格昂贵,实验成本过高,无法普及。而且药物的作用对象也是宏观的,显微镜的作用仅限于观察。

发明内容

[0007] 鉴于上述现有技术的不足之处,本发明的目的在于提供一种基于介电泳力场的药效检测方法及其系统,旨在解决现有技术中细胞水平的药效学分析无法精确的作用于单个细胞,依赖宏观现象来进行判断的问题。

[0008] 为了达到上述目的,本发明采取了以下技术方案:

[0009] 一种基于介电泳力场的药效检测方法,其中,所述方法包括:构建光诱导介电泳平台;将靶细胞及培养基质注入所述光诱导介电泳平台的ODEP芯片中;在所述ODEP芯片的微通道末端放置待检测药物;在所述ODEP芯片加上交流电以形成非均匀电场;移动投射光以控制靶细胞移动至微通道末端与待检测药物反应;通过高速CCD记录靶细胞的变化。

[0010] 所述的药效检测方法,其中,所述“在所述ODEP芯片的微通道末端放置待检测药物”的步骤具体包括:使所述ODEP芯片的微通道一端形成若干分叉通道;在每一分叉通道的末端放置一种特定的待测药物。

[0011] 所述的药效检测方法,其中,所述“移动投射光控制靶细胞移动至微通道末端与待检测药物反应”的步骤具体为:通过移动投射光控制靶细胞分别移动至所述分叉通道的末

端与相应的待测药物进行反应。

[0012] 所述的药效检测方法,其中,将所述分叉通道设置为6个,分叉通道的直径设置为0.5mm。

[0013] 所述的药效检测方法,其中,所述构建光诱导介电泳平台的步骤具体包括:制备三层结构的ODEP芯片并置于显微镜的载物台上;将电脑与投影仪通过数据线连接;将所述投影仪的镜头与所述显微镜的入射光路通过转接装置相连。

[0014] 一种基于介电泳力场的药效检测系统,其中,所述系统包括:光诱导介电泳平台以及用于记录靶细胞的变化的高速CCD;所述光诱导介电泳平台包括用于容纳靶细胞及培养基质的ODEP芯片、为ODEP芯片提供交流电的外设交流电源以及投射光控制装置;所述ODEP芯片包括微通道,所述微通道的末端用于放置待检测药物;所述投射光装置用于移动投射光以控制靶细胞移动至微通道末端与待检测药物反应。

[0015] 所述的药效检测系统,其中,所述ODEP芯片的微通道一端设置有若干个用于放置不同待检测药物的分叉通道。

[0016] 所述的药效检测系统,其中,所述投射光控制装置具体用于:移动投射光控制靶细胞分别移动至所述分叉通道的末端与相应的待测药物进行反应。

[0017] 所述的药效检测系统,其中,所述分叉通道为6个,分叉通道的直径为0.5mm。

[0018] 所述的药效检测系统,其中,所述光诱导介电泳平台具体包括:具有三层结构的ODEP芯片、显微镜、电脑以及投影仪;所述ODEP芯片设置于所述显微镜的载物台上;所述电脑与投影仪通过数据线连接构成所述投射光控制装置;所述投影仪的镜头与所述显微镜的入射光路通过转接装置相连。

[0019] 有益效果:本发明提供一种基于介电泳力场的药效检测方法及其系统,通过光诱导介电泳的方法控制靶细胞移动,真正的实现了药物作用于单个细胞,排除了其他因素对实验结果的影响。而且操作简单,只需注入培养好的靶细胞后,其他过程可以全部由软件完成,实现自动化操作。相较于现有技术中利用透射式电子显微镜观察细胞变化的研究方法,成本显著的降低而且具备了并行操作的可能。

附图说明

[0020] 图1为本发明具体实施例的基于介电泳力场的药效检测方法的方法流程图。

[0021] 图2为本发明具体实施例的药效检测方法中形成“鱼叉状”的微通道的结构示意图。

[0022] 图3为本发明具体实施例的药效检测方法中的光诱导介电泳平台的示意图。

[0023] 图4为本发明具体实施例的药效检测方法中的步骤S4的方法流程图。

[0024] 图5为本发明具体实施例的药效检测方法中的ODEP芯片的结构示意图。

具体实施方式

[0025] 本发明提供一种基于介电泳力场的药效检测方法及其系统。为使本发明的目的、技术方案及效果更加清楚、明确,以下参照附图并举实施例对本发明进一步详细说明。应当理解,此处所描述的具体实施例仅用以解释本发明,并不用于限定本发明。

[0026] 如图1所示,为本发明的基于介电泳力场的药效检测方法的具体实施例。所述方法

包括:

[0027] S1、构建光诱导介电泳平台。其中介电泳是指位于非匀称电场的中性微粒由于介电极化的作用而产生的平移运动。所述光诱导介电泳是利用这一原理来实现对微小物体操纵的技术,其作为一种微操纵技术,具有其操作功能的光控实时可重构性、单粒子操控的灵活性与定位精度以及多粒子大规模并行处理能力的特点。

[0028] S2、将靶细胞及培养基质注入所述光诱导介电泳平台的ODEP芯片中。其中,如图3及图5所示,所述ODEP芯片由三层结构构成,包括:涂有一层1微米厚的氢化非晶硅(a-Si:H)涂层的ITO玻璃作为基底,普通ITO玻璃的最上层,以及基底与最上层之间利用PDMS或是双面胶封装出一个基本为100微米高的微流体通道。

[0029] 所述靶细胞由实验的具体目标所决定,具体可以为任何合适类型的细胞,并采用相应的细胞培养标准规范来进行培养。

[0030] S3、在所述ODEP芯片的微通道末端放置待检测药物。与所述靶细胞类似,所述待检测药物也可以由实验的具体目标所决定,可以为任何合适的类型的药物或者是对细胞产生生理作用的物质。

[0031] S4、在所述ODEP芯片加上交流电以形成非均匀电场。在本实施例中,所述外加的交流电为20 V_{p-p}、25-300kHz的交流电。

[0032] S5、移动投射光以控制靶细胞移动至微通道末端与待检测药物反应。在步骤S4形成非均匀电场后,由于正向介电泳力的作用,光斑外的细胞开始加速向光斑移动。据此,通过移动投射光,便可以控制光斑附近的细胞会跟随光斑移动。通过上述方式,可以实现靶细胞的微操纵,使单个细胞与待测药物在微通道的末端发生相互作用,为药效学研究提供了极大的便利。

[0033] S6、通过高速CCD记录靶细胞的变化。获得的靶细胞变化图像可以交由其他合适的功能模块进行进一步的运算处理与分析,从而获得相应的药效学分析结论。这一过程通常可以由具体的实验目标所决定。

[0034] 通过上述光诱导介电泳这一微操纵技术,能够便捷的将单个靶细胞与待检测药物在微通道的末端进行反应,并观察靶细胞的变化,实现了真正意义的细胞水平检测,而不依赖于任何宏观现象。

[0035] 在本发明的较佳实施中,如图4所述,步骤S4具体包括:

[0036] S41、使所述ODEP芯片的微通道一端形成若干分叉通道。亦即使微通道形成“鱼叉状”的形状,将主体微通道在一端分成若干分叉通道从而形成多个微通道末端用于作为待检测药物与靶细胞的反应场所。当然,为进一步拓展,所述分叉通道也可以进一步形成下一层次的分叉以形成更多的微通道末端。在本发明的一具体实施例中,所述形成“鱼叉状”的微通道具体可以为如图2所示的结构。其中,所述基底层110的尺寸为35mm乘以20mm;最上层120的尺寸为40mm乘以15mm;所述主体微通道130分叉形成6个对称的分叉通道,每个通道的直径均为0.5mm;第一分叉倾斜段与末端之间的夹角为5°;第二分叉倾斜段与末端之间的夹角为14.63°;第三分叉倾斜段与末端的夹角为23.6°;分叉通道末端之间的距离为2mm。其他具体ODEP芯片具体参数如图2所示。

[0037] S42、在每一分叉通道的末端放置一种特定的待测药物。

[0038] 相对应地,所述步骤S5具体为:通过移动投射光控制靶细胞分别移动至所述分叉

通道的末端与相应的待测药物进行反应。

[0039] 由于在ODEP芯片内存在多条分叉微管道,因此,通过在不同管道末端放置多种不同药物,可实现多种药物的并行检测。这一方法极大的提高了药效检测的效率,能在短时间内完成多种药物的药效检测,对实现高通量药物筛选具有很好的应用价值。

[0040] 具体的,所述构建光诱导介电泳平台的步骤具体可以包括:

[0041] 首先、制备三层结构的ODEP芯片并置于显微镜的载物台上。

[0042] 然后、将电脑与投影仪通过数据线连接,并将所述投影仪的镜头与所述显微镜的入射光路通过转接装置相连。由此,可以通过电脑控制投影仪进而实现投射光移动的控制。

[0043] 所述电脑具体可以由任何具有满足需要的计算能力的电子运算设备或者运行平台完成,例如个人电脑、移动电脑、一体机等等。所述投射光移动的控制可以通过预先设置的电脑中的程序予以控制,从而实现药效检测的自动化,简化操作并提升重复实验效率。

[0044] 本发明还提供了一种基于介电泳力场的药效检测系统。其中,所述系统包括:光诱导介电泳平台以及用于记录靶细胞的变化的高速CCD。

[0045] 所述光诱导介电泳平台包括用于容纳靶细胞及培养基质的ODEP芯片、为ODEP芯片提供交流电的外设交流电源以及投射光控制装置。

[0046] 所述ODEP芯片包括微通道,所述微通道的末端用于放置待检测药物,作为靶细胞与待检测药物反应的场所。所述投射光装置用于移动投射光以控制靶细胞移动至微通道末端与待检测药物反应。

[0047] 较佳的是,所述ODEP芯片的微通道一端设置有若干个用于放置不同待检测药物的分叉通道。所述投射光控制装置具体用于:移动投射光控制靶细胞分别移动至所述分叉通道的末端与相应的待测药物进行反应。

[0048] 通过上述方式以实现多种药物的并行检测,有效的提高药效检测的效率。

[0049] 如图1所示,为实现本发明所述方法及其系统的光诱导介电泳平台的具体实施例。所述光诱导介电泳平台具体包括:

[0050] 具有三层结构的ODEP芯片100(即上述基底110、最上层120以及中间的分叉通道130,其中基底包含一层1微米厚的氢化非晶硅(a-Si:H)涂层111)、显微镜200(图中仅显示出显微镜的物镜)、电脑500以及投影仪300。所述ODEP芯片100设置于所述显微镜的载物台上、所述电脑300与投影仪400通过数据线10连接构成所述投射光控制装置;所述投影仪的镜头与所述显微镜的入射光路通过转接装置相连(图3中A所示),从而将投影仪产生的光斑B打在所述ODEP芯片100上。可以通过电脑手动或者依据预设程序,控制投影仪从而控制光斑(即投射光)移动。

[0051] 可以理解的是,对本领域普通技术人员来说,可以根据本发明的技术方案及本发明构思加以等同替换或改变,而所有这些改变或替换都应属于本发明所附的权利要求的保护范围。

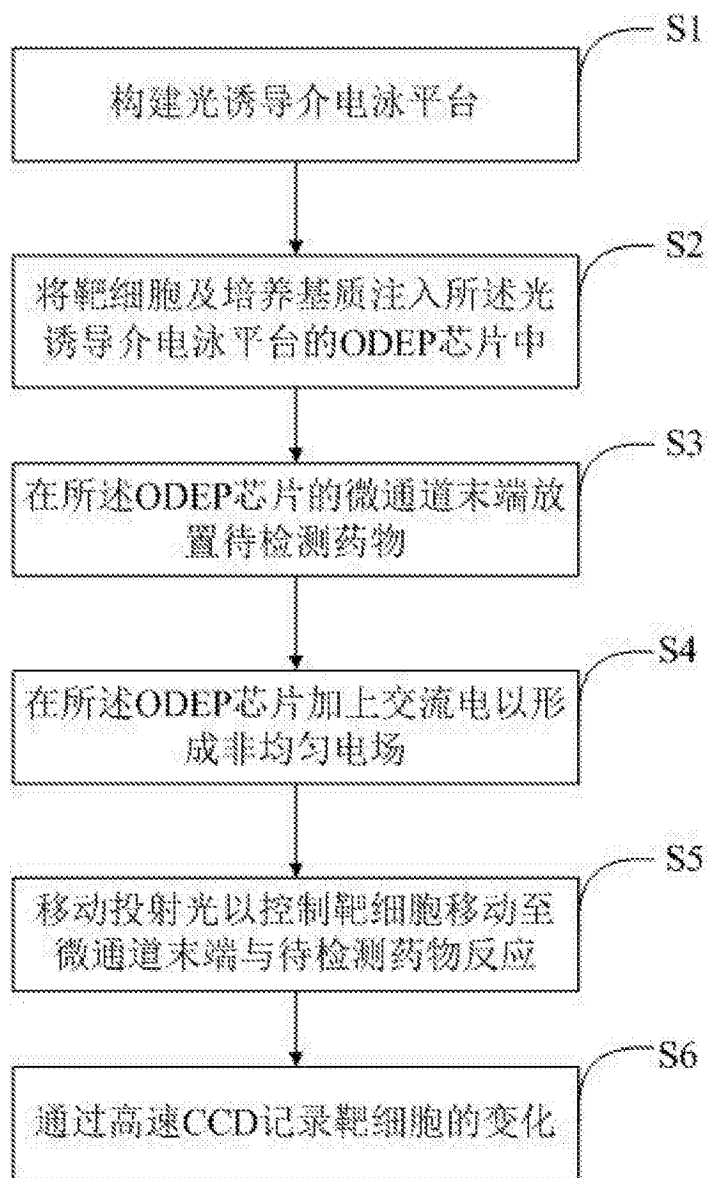


图1

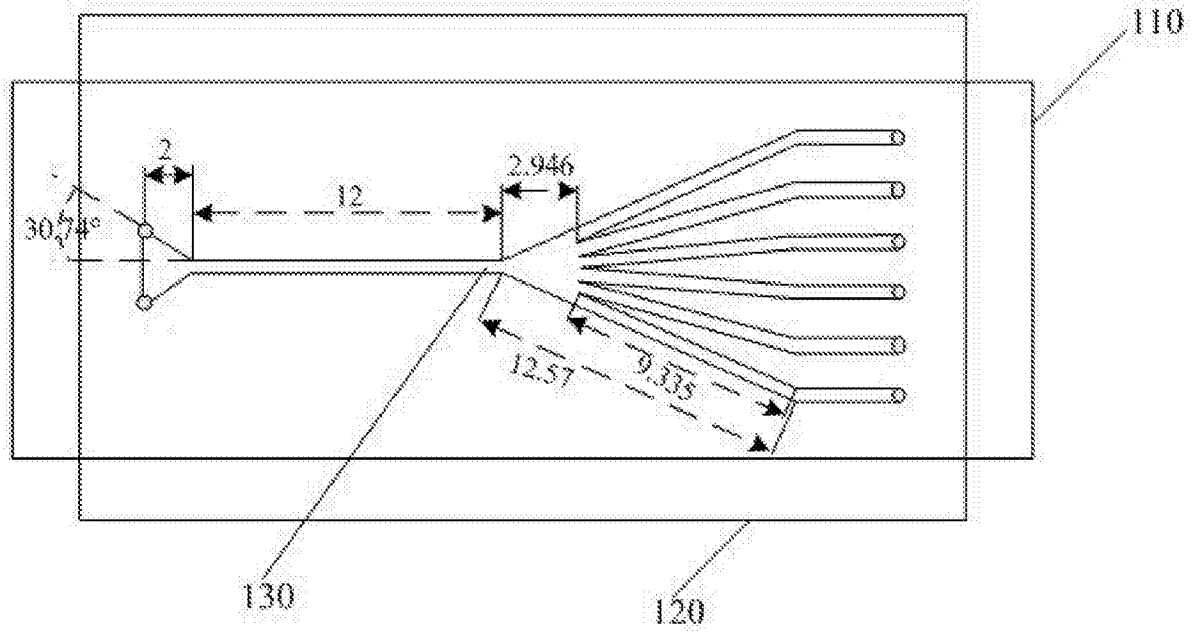


图2

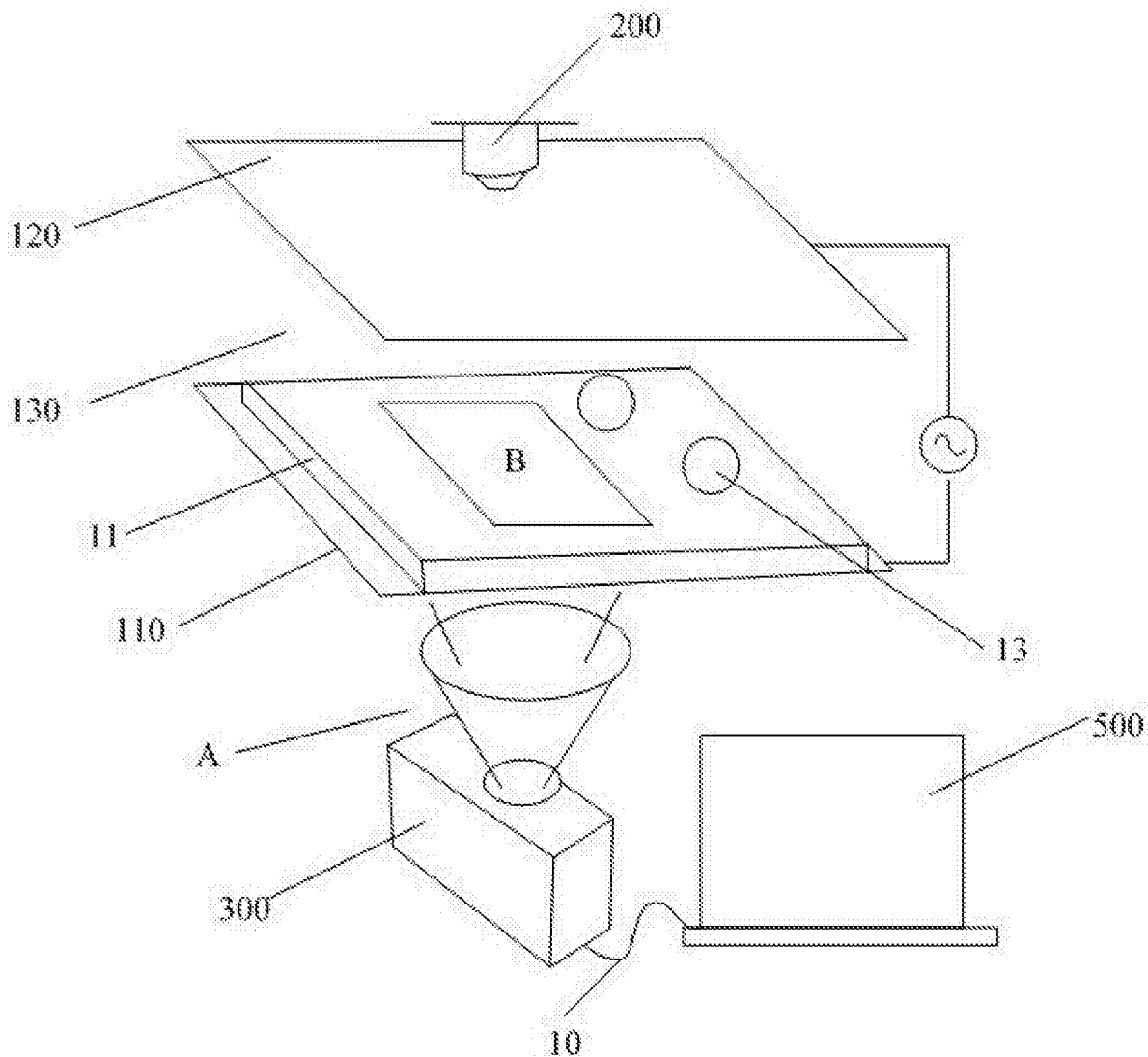


图3

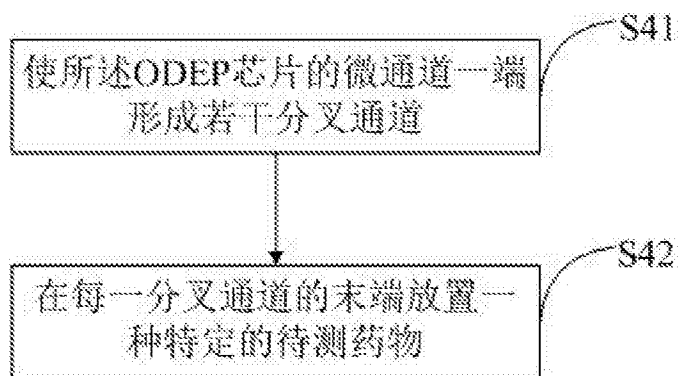


图4

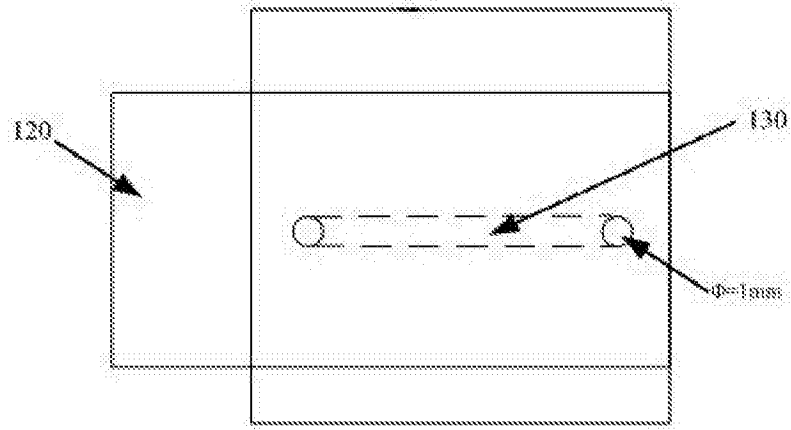


图5