

(XIE, Qingqing); 中国广东省深圳市盐田区北山工业区综合楼, Guangdong 518083 (CN)。董宇亮 (DONG, Yuliang); 中国广东省深圳市盐田区北山工业区综合楼, Guangdong 518083 (CN)。章文蔚 (ZHANG, Wenwei); 中国广东省深圳市盐田区北山工业区综合楼, Guangdong 518083 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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)。

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) 摘要: 一种微液滴筛选设备及系统, 微液滴筛选设备包括上位机(1)、光学信号检测装置(2)、信号处理器(3)、电筛选器(4)。光学信号检测装置(2)用于获取待测液滴的光学信号, 并将光学信号转化为待测液滴的电信号。信号处理器(3)与光学信号检测装置(2)电连接, 信号处理器(3)用于接收和处理待测液滴的电信号, 根据电信号的强度发送筛选指令至电筛选器(4)。电筛选器(4)与信号处理器(3)电连接, 电筛选器(4)根据筛选指令控制微流控分选芯片(5)中的待测液滴偏转至对应的流道, 以完成待测液滴的筛选。上位机(1)与信号处理器(3)电连接, 上位机(1)用于下发筛选指令, 并设置相关筛选参数。提供了一种集成度高、自动化程度高的微液滴筛选设备, 极大地提升了微液滴筛选时的便利性。

微液滴筛选设备及系统

技术领域

本发明涉及微流控技术领域，尤其涉及一种微液滴筛选设备及系统。

背景技术

微液滴的高通量筛选技术是将单细胞和生化反应试剂包裹在单分散液滴内，液滴在一定条件下进行反应之后，含有目标细胞的阳性液滴内会有特殊光信号的改变，该信号变化区别于其它空液滴或包裹有非目标细胞的液滴，液滴通过微流控分选芯片，光学信号被采集，通过对光学信号的分析，划定分选阈值，超过阈值的阳性液滴在通过微流控芯片检测区域时会触发阳性分选电脉冲，将对应的阳性液滴电偏转至微流控芯片收集通道，从而实现对阳性细胞的分选。

微液滴筛选技术可以在皮升级体积内对单个细胞快速包裹，日均液滴检测通量可以达到 10^7 ，由油包水液滴形成的一个个微小反应体系避免了不同样本之间的污染，可以实现单细胞水平的高通量细胞功能检测和分选。与流式细胞分选技术相比，微液滴筛选技术除了可以检测细胞内和细胞表面信号之外，还可以检测细胞分泌物以及细胞裂解产物，能够满足单克隆抗体筛选、肿瘤免疫治疗细胞制备、工业菌株筛选，酶筛选等重要产业需求，有着广泛的商业应用场景。

现有的可用于单克隆抗体筛选、肿瘤免疫治疗细胞制备、工业用菌株筛选、酶定向进化的技术手段包括：流式细胞术，微孔板法，水包油包水串联流式细胞术，上述技术手段通常存在集成度和自动化程度低等缺陷。

发明内容

本发明为了克服现有筛选技术的上述缺陷，提供一种微液滴筛选设备及

系统。

本发明通过下述技术方案解决上述技术问题：

第一方面，提供一种微液滴筛选设备，所述微液滴筛选设备包括上位机、光学信号检测装置、信号处理器、电筛选器；

所述光学信号检测装置用于获取待测液滴的光学信号，并将所述光学信号转化为所述待测液滴的电信号；

所述信号处理器与所述光学信号检测装置电连接，所述信号处理器用于接收和处理待测液滴的电信号，根据所述电信号的强度发送筛选指令至所述电筛选器；

所述电筛选器与所述信号处理器电连接，所述电筛选器根据所述筛选指令控制微流控分选芯片中的待测液滴偏转至对应的流道，以完成待测液滴的筛选；

所述上位机与所述信号处理器电连接，所述上位机用于下发所述筛选指令，并设置相关筛选参数。

可选地，所述光学信号包括荧光信号、散射光信号和吸收光信号中的至少一种。

可选地，所述光学信号检测装置包括第一光源发射器、第一光路传送组件、第一光路接收组件、第一光电倍增管；

所述第一光源发射器对应设置第一光路传送组件和第一光路接收组件；
所述第一光源发射器通过第一光路传送组件激发所述待测液滴的光学信号；

所述第一光路接收组件用于获取经过滤光处理的荧光信号；

其中，所述第一光路传送组件包括第一合束镜、柱透镜、物镜，所述第一光路接收组件包括第一二向色镜、第一平凸透镜和第一滤光片；

所述第一光电倍增管将所述荧光信号转化为电信号。

可选地，所述光学信号检测装置包括第二光源发射器、第二光路传送组

件、第一光纤接收组件、第二光电倍增管；

所述第二光源发射器对应设置第二光路传送组件；

所述第二光源发射器通过第二光路传送组件激发所述待测液滴的光学信号；

所述第一光纤接收组件用于获取经过滤光处理的散射光信号；

其中，所述第二光路传送组件包括第二合束镜、柱透镜、物镜，所述第一光纤接收组件包括光纤接收器、第二平凸透镜和第二滤光片；

所述第二光电倍增管将所述散射光信号转化为电信号。

可选地，所述光学信号检测装置包括第三光源发射器、第一光纤传送组件、第二光纤接收组件、第三光电倍增管；

所述第一光纤传送组件和第二光纤接收组件分别与分布在所述微流控分选芯片的流道两侧的第一光纤接口和第二光纤接口连接；

所述第三光源发射器通过所述第一光纤传送组件向所述第一光纤接口发射光以激发所述待测液滴的光学信号；

所述第二光纤接收组件用于获取经过滤光处理的吸收光信号；

其中，所述第二光纤接收组件包括光纤接收器、第三平凸透镜和第三滤光片；

所述第三光电倍增管将所述吸收光信号转化为电信号。

可选地，所述第一光源发射器、第二光源发射器和第三光源发射器的数量为多个；

每个第一光源发射器发出的发射光的波段不完全相同，每个第二光源发射器发出的发射光的波段不完全相同，每个第三光源发射器发出的发射光的波段不完全相同；

所述第一光源发射器的发射光的波段以及第一滤光片的滤光参数与所述荧光信号相匹配；所述第二光源发射器的发射光的波段以及第二滤光片的滤光参数与所述散射光信号相匹配；所述第三光源发射器的发射光的波段以

及第三滤光片的滤光参数与所述吸收光信号相匹配。

可选地，所述信号处理器用于根据所述待测液滴的电信号的强度，确定与所述电信号的强度相匹配的分支通道，并且发送所述筛选指令至电筛选器。

可选地，所述信号处理器用于确定所述待测液滴为阳性液滴时发送移动指令至上位机；

所述上位机根据所述移动指令控制微液滴收集装置移动。

可选地，所述微液滴收集装置包括多个收集腔；

所述上位机在一个收集腔的液滴的数量达到预设数量时控制所述微液滴收集装置移动。可选地，所述微液滴筛选设备还包括注液装置，所述注液装置包括压力泵、注射器、注液控制器；

所述注液装置与所述上位机电连接，所述上位机控制所述注液装置向微流控分选芯片注入分散相和待测液滴；

所述注射器安装于所述压力泵中，所述注液控制器控制所述压力泵向所述注射器提供动力；

所述注射器与水平面之间设置有夹角。

可选地，所述上位机用于接收到所述待测液滴的光学信号时，可视化展示所述光学信号；

所述上位机还用于对所述光学信号检测装置、信号处理器和电筛选器进行参数设置。

可选地，所述微液滴筛选设备还包括遮光外壳；

所述光学信号检测装置设置于所述遮光外壳内，以阻挡环境光的干扰。

第二方面，提供一种微液滴筛选系统，所述微液滴筛选系统包括所述微流控分选芯片以及上述任一项所述的微液滴筛选设备，所述微流控分选芯片包括光纤通道、分选组件、至少两路分支通道；

所述光纤通道与光纤接口连接，用于传输光学信号；

所述分选组件用于接收偏转指令时，将所述待测液滴分选进入对应的分

支通道。

本发明的有益效果在于：通过设置上位机、光学信号检测装置、信号处理器、电筛选器实现待测液滴的筛选。具体通过光学信号检测装置获取待测液滴的光学信号，并将光学信号转化为待测液滴的电信号，信号处理器接收和处理待测液滴的电信号，根据电信号的强度发送筛选指令至电筛选器，电筛选器根据筛选指令控制微流控分选芯片中的待测液滴偏转至对应的流道，自动地完成待测液滴的筛选。从而提供一种集成度高、自动化程度高的微液滴筛选设备，极大地提升了微液滴筛选时的便利性。

附图说明

图 1 为本发明的实施例的微液滴筛选设备的示意图。

图 2 为本发明的实施例的信号处理反馈控制板卡的示意图。

图 3 为本发明的实施例的微流控分选芯片的示意图。

图 4 为本发明的实施例的光学信号检测装置的示意图。

图 5 为本发明的实施例的注液装置的示意图。

图 6 为本发明的实施例的设备系统软件的示意图。

图 7 为本发明的实施例的微液滴筛选设备的整体结构示意图。

图 8 为本发明的实施例的液滴数据散点图。

具体实施方式

下面通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。

图 1 为本发明一示例性实施例提供的一种微液滴筛选设备的示意图，该微液滴筛选设备包括上位机 1、光学信号检测装置 2、信号处理器 3、电筛选器 4。光学信号检测装置 2 用于获取待测液滴的光学信号，并将光学信号转化为待测液滴的电信号。信号处理器 3 与光学信号检测装置 2 电连接，信号

处理器 3 用于接收和处理待测液滴的电信号，根据电信号的强度发送筛选指令至电筛选器 4。电筛选器 4 与信号处理器 3 电连接，电筛选器 4 根据筛选指令控制微流控分选芯片 5 中的待测液滴偏转至对应的流道，以完成待测液滴的筛选。上位机 1 与信号处理器 3 电连接，用于下发筛选指令，并设置相关筛选参数。其中，相关筛选参数包括：液滴判断条件、电偏转的电脉冲幅值、频率以及持续时间等。

其中，参见图 2，信号处理器 3 可以为信号处理反馈控制板卡，包括信号输入口 2121~2128、信号处理中心 22、偏转电脉冲 231 和液滴分配电脉冲 232。使用时，待测液滴的电信号从信号输入口 2121~2128 输入。信号处理中心 22 包括液滴信号提取模块、液滴信号特征计算模块、液滴判断模块和电脉冲触发模块，用来处理从控制板卡信号输入口 2121~2128 输入的电信号，通过上述模块，判断出所需要的待测液滴。判断后，发送筛选指令至电筛选器 4，筛选指令可以为偏转电脉冲 231。信号处理反馈控制板卡还包括多个 ADC（Analog-to-Digital Converter）组成的 ADC 模块，ADC 模块可对第一光电倍增管、第二光电倍增管和第三光电倍增管同时、连续采样。ADC 模块将数字信号存入内存，用于数据分析处理。信号处理反馈控制板卡还可完成背景信号过滤，同时采集多路信号（不同的光学信号，或者同种光学信号不同波段的参数）的特征值，包括但不限于峰值、平均值、信号宽度，并进行通道内以及通道间的信号运算，以用来筛选待测液滴。

其中，参见图 3，微液滴筛选设备在进行液滴筛选时，需要使用微流控分选芯片 5。微流控分选芯片 5 至少包括一个液滴入口，至少一个油相入口，至少两个出口（收集口和废液口），筛选电极，屏蔽电极，至少一个光纤插入口。例如，图 3 示出了一种适用于微液滴筛选设备的微流控分选芯片 5，包括鞘液入口（511，512）、液滴相入口（513）、阳性液滴出口（521）、阴性液滴出口（522）、低熔点金属灌注口（531，533，541，544）、大气压连通口（532，534）、导线插入口（542，543）、光纤插入口（551，552，553）、PDMS

灌注口（561，562，563）、主流路（57）、分支流路（518，519）、泄压通道（520）、屏蔽电极（5211，5212）、筛选电极（54）。

待测微液滴从液滴相入口（513）流入微流控分选芯片5。当待测微液滴在通过微流控分选芯片5检测区域时，通过光学信号检测装置2检测每个待测微液滴的光学信号，将光学信号转化为待测液滴的电信号（如电压信号），通过电信号的强度（如电压信号的大小），信号处理器判断是否发送筛选指令，若电信号的强度满足预设分选阈值，则将发送筛选指令至电筛选器4。电筛选器4会触发偏转电脉冲，即可实现将阳性液滴分选进入对应的分支通道，例如分支流路（518，519）。阳性液滴即为需要筛选出的待测微液滴。

在本实施例中，集成上位机1、光学信号检测装置2、信号处理器3、电筛选器4实现待测液滴的筛选。从而提供一种集成度高、自动化程度高的微液滴筛选设备，极大地提升了微液滴筛选时的便利性。

可选地，光学信号包括荧光信号、散射光信号和吸收光信号中的至少一种。其中，通过待测微液滴的不同特性，选择荧光信号、散射光信号和吸收光信号中的至少一种进行筛选。例如，第一待测微液滴需要通过荧光信号和散射光信号二者的光学信号强度判断是否为阳性微液滴，第二待测微液滴需要通过荧光信号、散射光信号和吸收光信号三者的光学信号强度判断是否为阳性微液滴。

可选地，参见图4，光学信号检测装置2包括第一光源发射器（212~215任意选择至少一个第一光源发射器）、第一光路传送组件、第一光路接收组件、第一光电倍增管（281~284中选择与第一光源发射器相对应的第一光电倍增管）。第一光源发射器对应设置第一光路传送组件和第一光路接收组件。第一光源发射器通过第一光路传送组件激发待测液滴的光学信号。第一光路接收组件用于获取经过滤光处理的荧光信号。其中，第一光路传送组件包括第一合束镜（221~224中选择与第一光源发射器相对应的第一合束镜）、柱透镜23、物镜293，第一光路接收组件包括第一二向色镜（241及241~246中

选择与第一光源发射器相对应的第一二向色镜)、第一平凸透镜(261~268 中选择与第一光源发射器相对应的平凸透镜作为第一平凸透镜)和第一滤光片(271~278 中选择与第一光源发射器相对应的滤光片作为第一滤光片)。第一光电倍增管将荧光信号转化为电信号。

除上述器件外,光学信号检测装置 2 还包括照明光源 295、载物台 294、筒镜 291、高速相机 292。在检测荧光信号之前,将微流控分选芯片 5 放置于载物台上,当高速相机观察到液滴在微流控分选芯片 5 的流道内排成单列,间距稳定地通过时,代表可以开始测量荧光信号。第一光源发射器用于发出激光、红外光等光源,在此处不对第一发射光源所发射的光的种类做限定。第一光路传送组件包括第一合束镜、柱透镜、物镜。第一光路传送组件用于将第一发射光源发射出的光路传送至载物台。第一光路接收组件包括第一二向色镜、第一平凸透镜和第一滤光片,用于获取经过滤光处理的荧光信号。第一光电倍增管在接收到荧光信号之后,将荧光信号转化为电信号,电信号可以为电压值。当需要测同一个待测液滴的不同荧光信号时,第一光源发射器可以设置多个,第一光路传送组件和第一光路接收组件以及第一光电倍增管的数量相对应。其中,根据测量需求,第一光源发射器的光的波段可以调整,第一滤光片的滤光参数与第一光源发射器光的波段呈对应关系。

可选地,参见图 4,光学信号检测装置 2 包括第二光源发射器(212~215 任意选择至少一个第二光源发射器)、第二光路传送组件、第一光纤接收组件、第二光电倍增管(285~288 任意选择至少一个光电倍增管)。第二光源发射器对应设置第二光路传送组件。第二光源发射器通过第二光路传送组件激发所述待测液滴的光学信号。第一光纤接收组件用于获取经过滤光处理的散射光信号。其中,第二传送组件包括第二合束镜(221~224 中选择与第二光源发射器相对应的第二合束镜)、柱透镜 23、物镜 293。第一光纤接收组件包括第一光纤接收器(252~255 任意选择至少一个第一光纤接收器)、第二平凸透镜(265~268 中选择与第一光纤接收器相对应的平凸透镜作为第二平凸

透镜) 和第二滤光片 (275~278 中选择与第一光纤接收器相对应的滤光片作为第二滤光片)。第二光电倍增管将所述散射光信号转化为电信号。

除上述器件外, 光学信号检测装置 2 还包括照明光源 295、载物台 294、筒镜 291、高速相机 292。在检测散射光信号之前, 需要将微流控分选芯片 5 放置于载物台上, 当高速相机观察到液滴在微流控分选芯片 5 的流道内排成单列, 间距稳定地通过时, 代表可以开始测量散射光信号。第二光源发射器用于发出激光、红外光等光源, 在此处不对第二发射光源所发射的光的种类做限定。第二光路传送组件包括第二合束镜、柱透镜、物镜。第一光纤接收组件包括光纤接收器、第二平凸透镜和第二滤光片, 光纤接收器与微流控分选芯片 5 的任一光纤插入口的接口连接。光纤接收组件用于获取经过滤光处理的散射信号。光电倍增管在接收到散射光信号之后, 将散射光信号转化为电信号, 电信号可以为电压值。当需要测同一个待测液滴的不同散射光信号时, 第二光源发射器可以设置多个, 第二光路传送组件和第一光纤接收组件以及光电倍增管的数量相对应。其中, 根据测量需求, 第二光源发射器的光的波段可以调整, 第二滤光片的滤光参数与第二光源发射器光的波段呈对应关系。

可选地, 参见图 4, 光学信号检测装置 2 包括第三光源发射器 211 及其光纤接口 251、第一光纤传送组件、第二光纤接收组件、第三光电倍增管 (285~288 中任意选择至少一个光电倍增管)。第一光纤传送组件和第二光纤接收组件分别与分布在微流控分选芯片 5 的流道两侧的第一光纤接口和第二光纤接口连接。第三光源发射器 211 通过第一光纤传送组件向第一光纤接口发射光以激发待测液滴的光学信号。第二光纤接收组件用于获取经过滤光处理的吸收光信号。其中, 第二光纤接收组件包括第二光纤接收器 (252~255 任意选择至少一个第二光纤接收器)、第三平凸透镜 (265~268 中选择与第二光纤接收器相对应的平凸透镜作为第三平凸透镜) 和第三滤光片 (275~278 中选择与第二光纤接收器相对应的滤光片作为第三滤光片), 第三光电倍增

管将所述吸收光信号转化为电信号。

除上述器件外，光学信号检测装置 2 还包括照明光源 295、载物台 294、筒镜 291、高速相机 292。在检测吸收光信号之前，需要将微流控分选芯片 5 放置于载物台上，当高速相机观察到液滴在微流控分选芯片 5 的流道内排成单列，间距稳定地通过时，代表可以开始测量吸收光信号。第三光源发射器用于发出激光、红外光等光源，在此处不对第三发射光源所发射的光的种类做限定。第一光纤传送组件和第二光纤接收组件分别与分布在微流控分选芯片 5 的流道两侧的第一光纤接口和第二光纤接口连接。第三光源发射器通过第一光纤传送组件向第一光纤接口发射光，用以激发待测液滴的光学信号。第二光纤接收组件用于获取经过滤光处理的吸收光信号。

可选地，第一光源发射器、第二光源发射器和第三光源发射器的数量为多个。每个第一光源发射器发出的发射光的波段不完全相同，每个第二光源发射器发出的发射光的波段不完全相同，每个第三光源发射器发出的发射光的波段不完全相同。第一光源发射器的发射光的波段以及第一滤光片的滤光参数与所述荧光信号相匹配，第二光源发射器的发射光的波段以及第二滤光片的滤光参数与散射光信号相匹配，第三光源发射器的发射光的波段以及第三滤光片的滤光参数与所述吸收光信号相匹配。

其中，第一光源发射器、第二光源发射器和第三光源发射器的数量为多个时，可以同时通过光学信号检测装置 2 检测同一个待测液滴的荧光信号、散射光信号和吸收光信号，或者三者的任意一种。通过设置第一光源发射器、第二光源发射器和第三光源发射器以及对应的所需组件，还可以同时检测不同波段的荧光信号、不同波段的散射光信号和吸收光信号。第一光源发射器、第二光源发射器和第三光源发射器的功率可以调整，通常在 0 毫瓦(mW)-100 毫瓦(mW)。第一光源发射器、第二光源发射器和第三光源发射器可以通过合束镜合成到一条光路上通过物镜照射到微流控分选芯片 5 的流道内，液滴通过流道激光位置，产生激发的光学信号。

在本实施例中，实现待测液滴荧光信号、散射光信号和吸收光信号同时检测，满足了一次实验对待测液滴的多种光学信号进行检测，提供一种集成度高、自动化程度高的微液滴筛选设备，极大地提升了微液滴筛选时的便利性及多样性。

可选地，信号处理器 3 用于确定待测液滴为阳性液滴时发送移动指令至上位机 1，上位机 1 根据所述移动指令控制微液滴收集装置移动。

参见图 1 和图 2，信号处理器 3 可为信号处理反馈控制板卡，通过分析确定待测液滴为阳性液滴时，发送移动指令至上位机 1，上位机 1 根据移动指令控制微液滴收集装置 6 移动，移动指令可以为液滴发出偏转电脉冲 231。

可选地，微液滴收集装置 6 包括多个收集腔，上位机 1 在一个收集腔的液滴的数量达到预设数量时控制所述微液滴收集装置移动。

其中，参见图 1，微液滴收集装置 6 包括油滴检测传感器 601，当油滴检测传感器 601 检测到软管中流出来液滴时，会产生触发信号。上位机 1 可以控制电动载物台，电动载物台上可放置微液滴收集装置 6，微液滴收集装置 6 可以为 96 孔板或者 384 孔板（也可是其他孔数的孔板），是否移动由光学信号分析的结果、偏转指令（例如，偏转电脉冲 231）以及油滴检测传感器 601 的触发信号联合进行判断。在实际检测过程中，还可以根据实际需求设置检测到每个孔板收集预设数量的液滴时移动。废液槽 602 用于收集未被筛选的废弃液滴。

在本实施例中，实现自动收集液滴，提供一种集成度高、自动化程度高的微液滴筛选设备，极大地提升了微液滴筛选时的便利性及多样性。

可选地，参见图 5，微液滴筛选设备还包括注液装置 7，注液装置包括压力泵、注射器 2111~2113、注液控制器 24。注液装置与上位机 1 电连接，上位机 1 控制注液装置向微流控分选芯片 5 注入分散相和待测液滴。注射器安装于所述压力泵中，注液控制器控制所述压力泵向所述注射器提供动力。注射器与水平面之间设置有夹角。

其中，注液装置包括多个精密的压力泵及注液控制器，压力泵可以由步进电机驱动，根据测试需要安装 0.5mL-100mL 不同型号的注射器，注射速度可以控制，速度范围为 1nL/min-200mL/min，并且同时具有推、拉两种功能，可满足不同样本的液滴制备和筛选需求。实际使用时，可以将待测样品灌注到一次性注射器中，避免不同批次实验样本的相互污染，注射器内的样品通过软管连接到微流控芯片，安装后的注射器与水平面之间形成夹角。

在本实施例中，通过上位机 1 控制注液装置，并且满足不同样本的筛选需求，提供一种集成度高、自动化程度高的微液滴筛选设备，极大地提升了微液滴筛选时的便利性及多样性。

可选地，上位机 1 用于接收到待测液滴的光学信号时，可视化展示光学信号。上位机 1 还用于对光学信号检测装置 2、信号处理器 3 和电筛选器 4 进行参数设置。

其中，图 6 示出了可应用于上位机 1 中的设备系统软件，包括微流控分选芯片载物台移动参数设置模块 111(用于控制载物台在 XYZ 三个方向的移动)、光源发射器功率设置模块 112、压力泵运行参数设置模块 113、信号源选择/信号源增益设置模块 114、分选阈值设置模块 115、分选电脉冲幅值/持续时间设置模块 116、单液滴分配载物台移动参数设置模块 117。通过高速相机监控界面 121、光学可视化展示界面 122 (单路和多路光信号的可视化展示) 实时地读取所需要的参数。

在本实施例中，通过设备系统软件参数设置和可视化展示，方便在检测过程中随时观察展示界面并调整参数，提供一种集成度高、自动化程度高的微液滴筛选设备，极大地提升了微液滴筛选时的便利性及多样性。

可选地，微液滴筛选设备还包括遮光外壳，光学信号检测装置 2 设置于遮光外壳内，以阻挡环境光的干扰。

其中，图 7 示出了微液滴筛选设备的整体结构示意图，包括遮光外壳 81、机架 82，微液滴筛选设备整体放置于机架 82 上。使用时，通过遮光外壳 81，

可以阻挡外界环境光的干扰，保证微液滴筛选设备在非暗室工作环境中也不会受到环境光的干扰。

在本实施例中，通过设置遮光外壳，减少实际测量中对荧光信号、散射光信号和吸收光信号的干扰，提供一种集成度高、自动化程度高的微液滴筛选设备，极大地提升了微液滴筛选时的便利性及多样性。

可选地，微液滴筛选设备还包括供电系统，供电系统为高速相机、第一光源发射器、第二光源发射器、第三光源发射器、压力泵、电动载物台等所有需要供电的子设备提供供电电源，同时为多路光电倍增管提供可调节的增益电压输出。

在筛选大肠杆菌液滴的例子中：

(1) 筛选准备阶段：插入红色荧光蛋白基因的质粒转化到大肠杆菌，平板过夜培养后，挑取单克隆，在液体 LB 中 37°C，220rpm，培养种子液，将种子液按照 1% 的比例，转接到 LB 培养基，37°C，220rpm，摇至 OD600=0.6，收集菌体，1000g 离心 5min，并用自诱导培养基清洗菌体 3 次，然后用自诱导培养基将菌体重悬，稀释至 OD600=0.1，悬浮菌液被油相包裹形成微液滴，液滴大小为 20 μ m，按照此浓度，不含大肠杆菌的液滴比例为 74%。大肠杆菌包裹在液滴中之后，液滴在 37°C 培养，大肠杆菌在液滴内繁殖，并表达红色荧光蛋白。

(2) 调整阶段：将微流控分选芯片放置在载物台上，调节载物台的移动，使芯片检测和分选区域处于高速相机视野内，将装有液滴和油相的注射器装在压力泵上，注射器出口通过软管连接到微流控分选芯片，调节液滴相流速为 15 μ L/h，两个鞘液相流速均为 300 μ L/h，高速相机观察到液滴在流道内排成单列，间距稳定通过时，启动第一光源发射器和第二光源发射器，调节光电倍增管增益值，收集液滴内细菌的散射光信号和红色荧光蛋白信号数据。

(3) 分析阶段：参见图 8 为收集的液滴数据散点图，横坐标为液滴散

射信号电压参数，纵坐标为液滴内红色荧光蛋白信号电压参数，如图方框为划定分选阈值范围，确定分选阈值之后，当被检测的液滴信号值在阈值范围内，会被判断为阳性液滴，信号处理器产生筛选指令，阳性液滴在介电电泳力下发生偏转，进入对应的分支通道，与此同时，液滴分配电脉冲控制电动载物台移动，将阳性液滴收集至微液滴收集装置中，实现阳性液滴的收集。

虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1.一种微液滴筛选设备,其特征在于,所述微液滴筛选设备包括上位机、光学信号检测装置、信号处理器、电筛选器;

所述光学信号检测装置用于获取待测液滴的光学信号,并将所述光学信号转化为所述待测液滴的电信号;

所述信号处理器与所述光学信号检测装置电连接,所述信号处理器用于接收和处理待测液滴的电信号,根据所述电信号的强度发送筛选指令至所述电筛选器;

所述电筛选器与所述信号处理器电连接,所述电筛选器根据所述筛选指令控制微流控分选芯片中的待测液滴偏转至对应的流道,以完成待测液滴的筛选;

所述上位机与所述信号处理器电连接,所述上位机用于下发所述筛选指令,并设置相关筛选参数。

2.如权利要求1所述的微液滴筛选设备,其特征在于,所述光学信号包括荧光信号、散射光信号和吸收光信号中的至少一种。

3.如权利要求2所述的微液滴筛选设备,其特征在于,所述光学信号检测装置包括第一光源发射器、第一光路传送组件、第一光路接收组件、第一光电倍增管;

所述第一光源发射器对应设置第一光路传送组件和第一光路接收组件;

所述第一光源发射器通过第一光路传送组件激发所述待测液滴的光学信号;

所述第一光路接收组件用于获取经过滤光处理的荧光信号;

其中,所述第一光路传送组件包括第一合束镜、柱透镜、物镜,所述第一光路接收组件包括第一二向色镜、第一平凸透镜和第一滤光片;

所述第一光电倍增管将所述荧光信号转化为电信号。

4.如权利要求2所述的微液滴筛选设备,其特征在于,所述光学信号检

测装置 2 包括第二光源发射器、第二光路传送组件、第一光纤接收组件、第二光电倍增管；

所述第二光源发射器对应设置第二光路传送组件；

所述第二光源发射器通过第二光路传送组件激发所述待测液滴的光学信号；

所述第一光纤接收组件用于获取经过滤光处理的散射光信号；

其中，所述第二光路传送组件包括第二合束镜、柱透镜、物镜，所述第一光纤接收组件包括光纤接收器、第二平凸透镜和第二滤光片；

所述第二光电倍增管将所述散射光信号转化为电信号。

5.如权利要求 2 所述的微液滴筛选设备，其特征在于，所述光学信号检测装置包括第三光源发射器、第一光纤传送组件、第二光纤接收组件、第三光电倍增管；

所述第一光纤传送组件和第二光纤接收组件分别与分布在所述微流控分选芯片的流道两侧的第一光纤接口和第二光纤接口连接；

所述第三光源发射器通过所述第一光纤传送组件向所述第一光纤接口发射光以激发所述待测液滴的光学信号；

所述第二光纤接收组件用于获取经过滤光处理的吸收光信号；

其中，所述第二光纤接收组件包括光纤接收器、第三平凸透镜和第三滤光片；

所述第三光电倍增管将所述吸收光信号转化为电信号。

6.如权利要求 3-5 任一项所述的光学信号检测装置，其特征在于，所述第一光源发射器、第二光源发射器和第三光源发射器的数量为多个；

每个第一光源发射器发出的发射光的波段不完全相同，每个第二光源发射器发出的发射光的波段不完全相同，每个第三光源发射器发出的发射光的波段不完全相同；

所述第一光源发射器的发射光的波段以及第一滤光片的滤光参数与所

述荧光信号相匹配；所述第二光源发射器的发射光的波段以及第二滤光片的滤光参数与所述散射光信号相匹配；所述第三光源发射器的发射光的波段以及第三滤光片的滤光参数与所述吸收光信号相匹配。

7.如权利要求 1 所述的微液滴筛选设备，其特征在于，所述信号处理器用于根据所述待测液滴的电信号的强度，确定与所述电信号的强度相匹配的分支通道，并且发送所述筛选指令至电筛选器。

8.如权利要求 7 所述的微液滴筛选设备，其特征在于，所述信号处理器用于确定所述待测液滴为阳性液滴时发送移动指令至上位机；

所述上位机根据所述移动指令控制微液滴收集装置移动。

9.如权利要求 8 所述的微液滴筛选设备，其特征在于，所述微液滴收集装置包括多个收集腔包括多个收集腔；

所述上位机在一个收集腔的液滴的数量达到预设数量时控制所述微液滴收集装置移动。

10.如权利要求 1 所述的微液滴筛选设备，其特征在于，所述微液滴筛选设备还包括注液装置，所述注液装置包括压力泵、注射器、注液控制器；

所述注液装置与所述上位机电连接，所述上位机控制所述注液装置向微流控分选芯片注入分散相和待测液滴；

所述注射器安装于所述压力泵中，所述注液控制器控制所述压力泵向所述注射器提供动力；

所述注射器与水平面之间设置有夹角。

11.如权利要求 1 所述的微液滴筛选设备，其特征在于，所述上位机用于接收到所述待测液滴的光学信号时，可视化展示所述光学信号；

所述上位机还用于对所述光学信号检测装置、信号处理器和电筛选器进行参数设置。

12.如权利要求 7 所述的微液滴筛选设备，其特征在于，所述微液滴筛选设备还包括遮光外壳；

所述光学信号检测装置设置于所述遮光外壳内，以阻挡环境光的干扰。

13.一种微液滴筛选系统，其特征在于，所述微液滴筛选系统包括微流控分选芯片以及如权利要求 1-12 任一项所述的微液滴筛选设备；所述微流控分选芯片包括光纤通道、分选组件、至少两路分支通道；

所述光纤通道与光纤接口连接，用于传输光学信号；

所述分选组件用于接收偏转指令时，将所述待测液滴分选进入对应的分支通道。

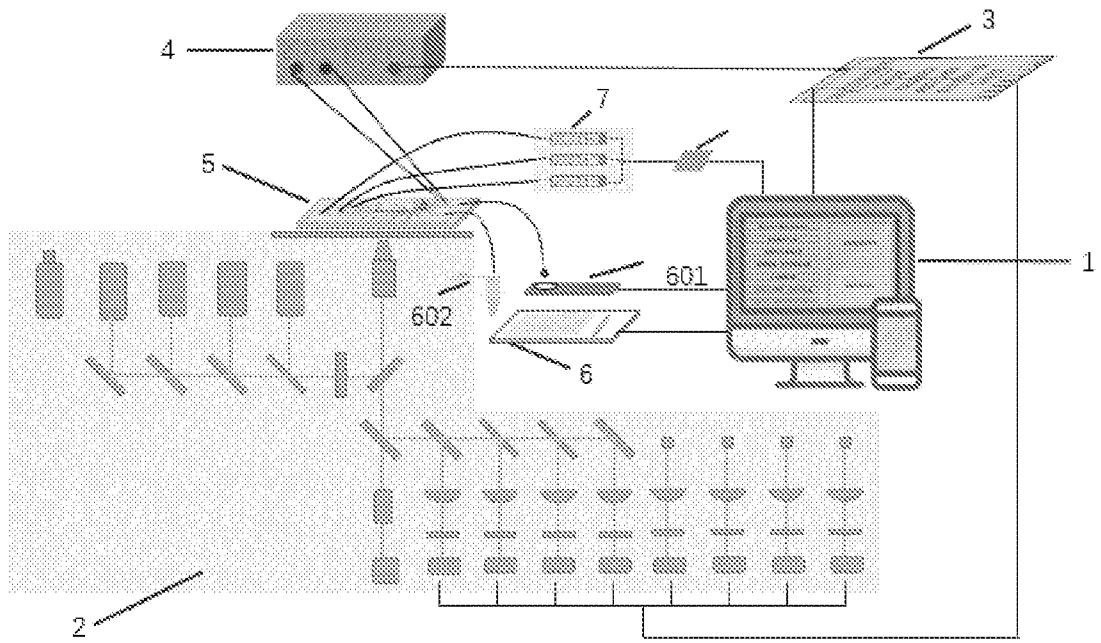


图 1

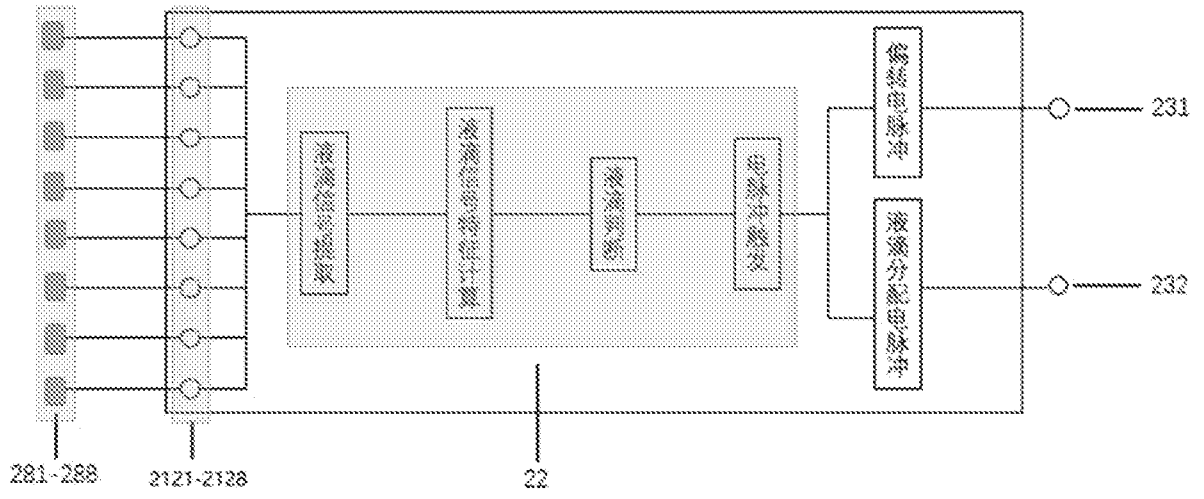


图 2

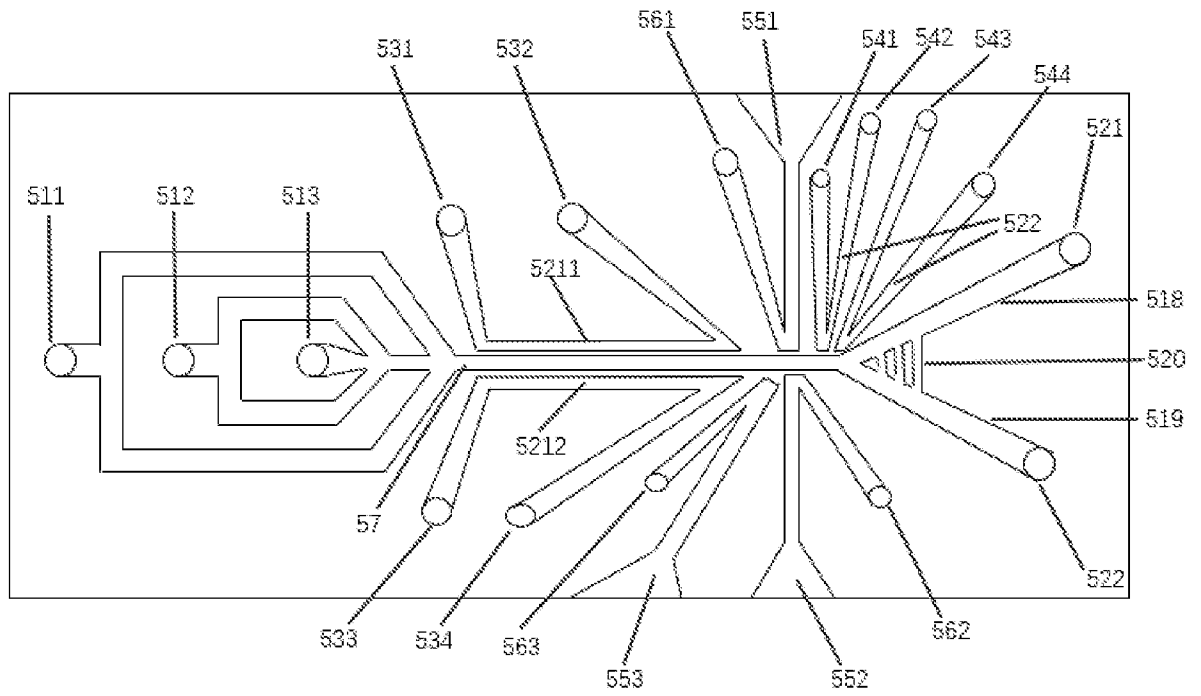


图 3

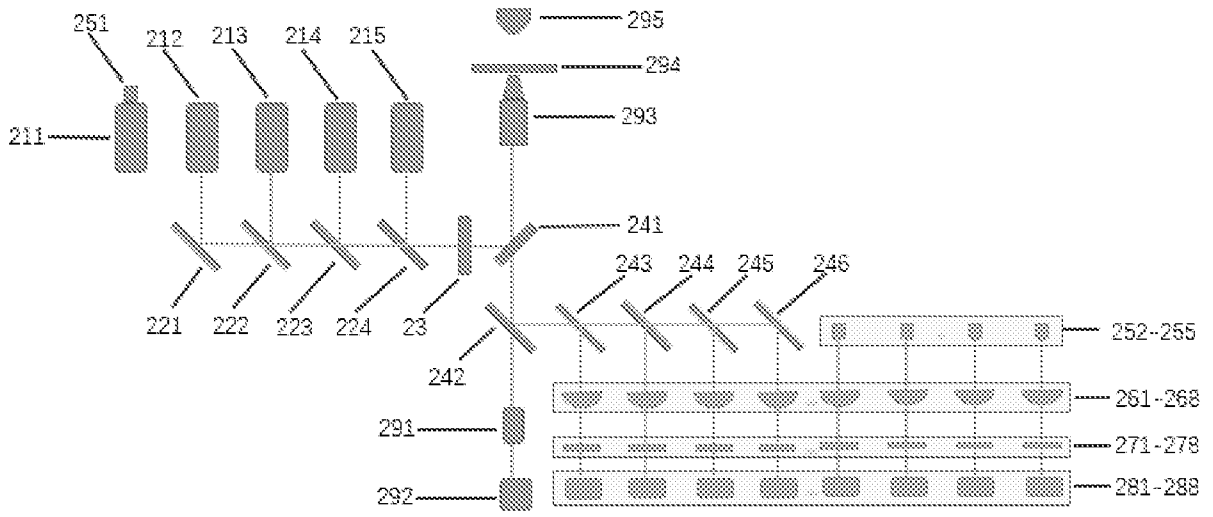


图 4

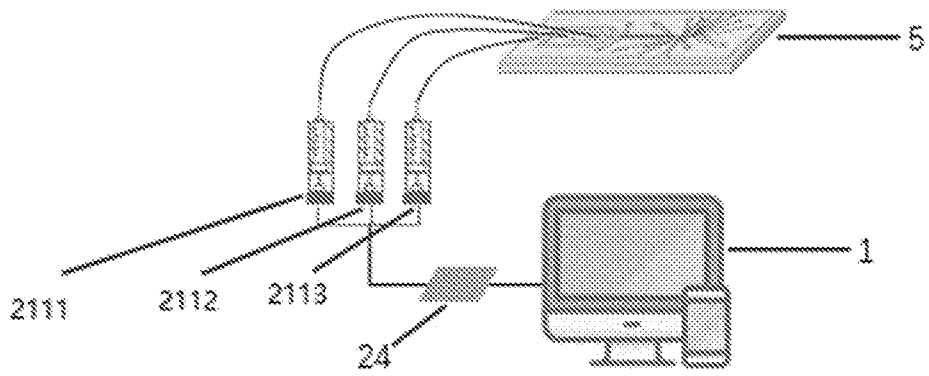


图 5

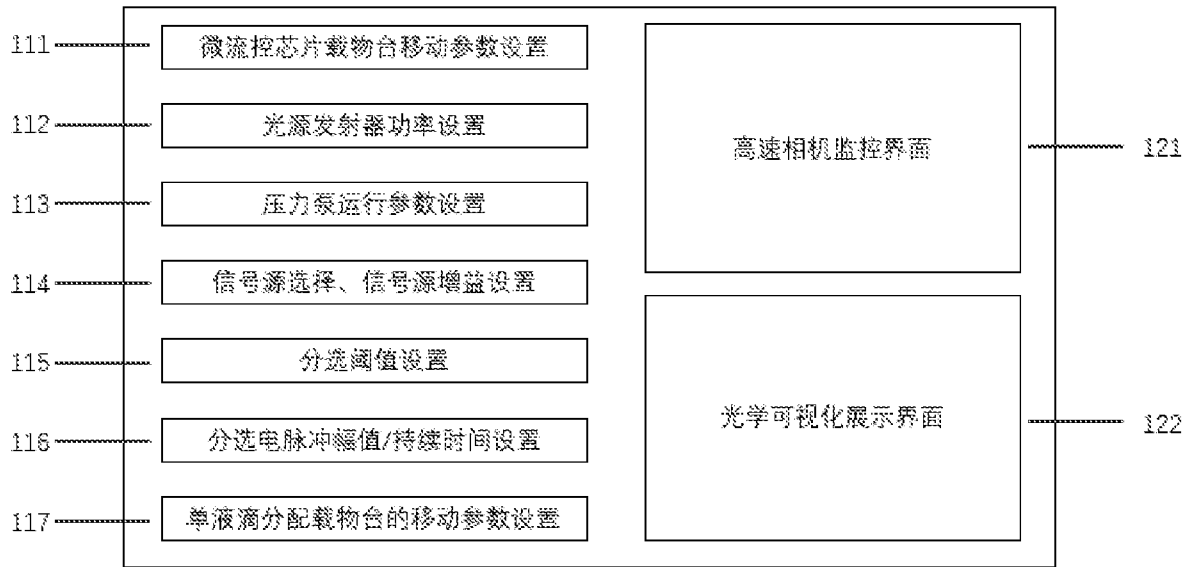


图 6

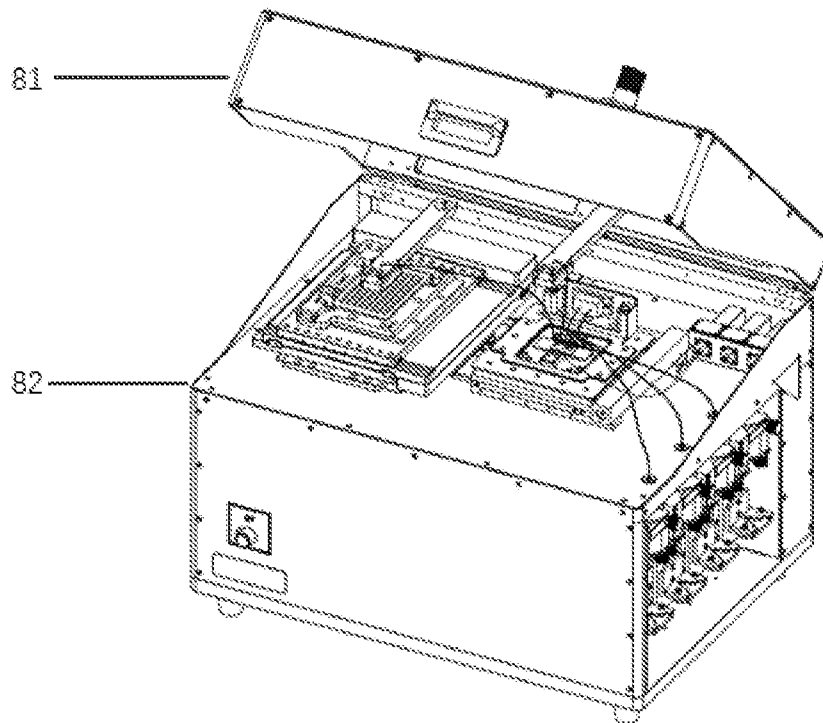


图 7

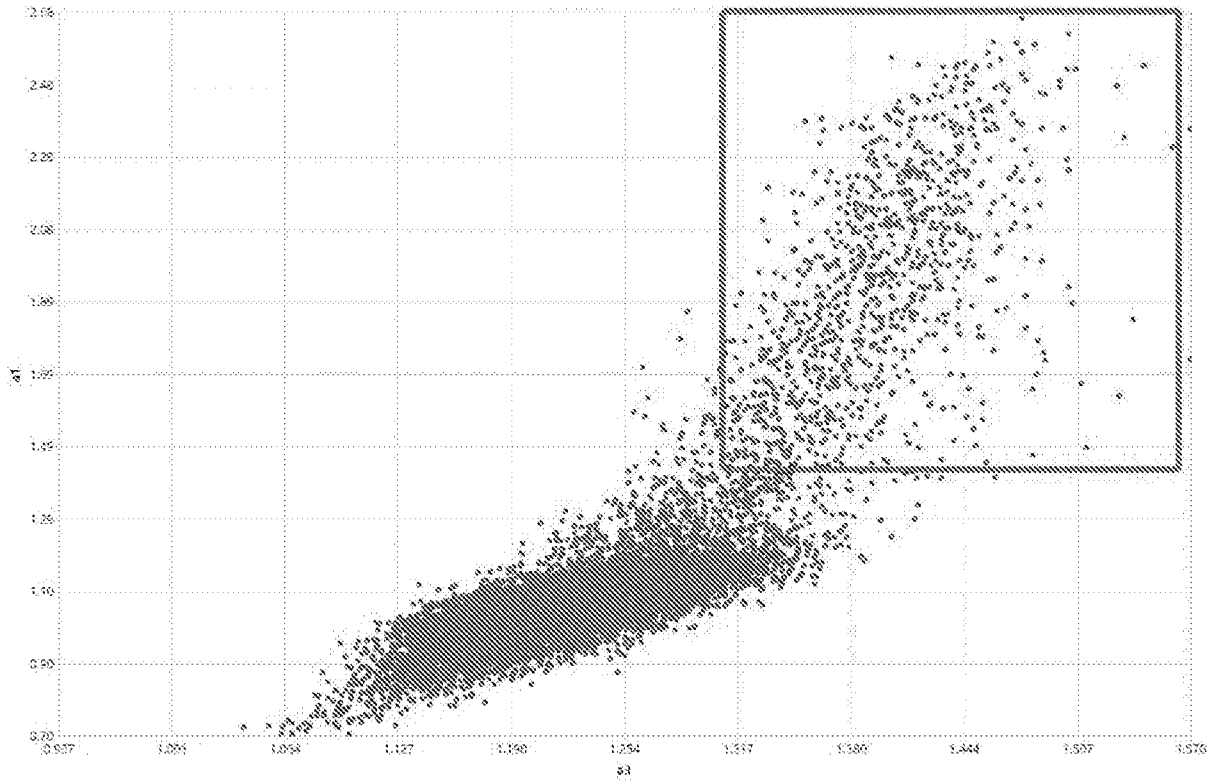


图 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/070169

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C12M1/42(2006.01)i;C12M1/00(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)		
IPC: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)		
CJFD, CNABS, CNTXT, ENTXT, ENTXTC, VEN, BING, BAIDU, WEB OF SCIENCE: 液滴, 筛选, 分选, 微流控, 微流体, 芯片, 电信号, 光电倍增?, PMT, 电极, 电脑, 计算机, 上位机, 荧光, 散射光, 偏转, 显微镜, 相机, 光源, microfluidic, chip, droplet, sorting, fluorescence, optical fiber, light sources, scatter, electrical signal, electrode?		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 114292741 A (TSINGHUA UNIVERSITY) 08 April 2022 (2022-04-08) description, paragraphs 41-72, and figures 1-4 and 8	1-13
Y	US 2020376488 A1 (AMBERSTONE BIOSCIENCES, INC.) 03 December 2020 (2020-12-03) description, paragraphs 151-253, and figures 1-3, 9-10, and 12-13	1-13
Y	WO 2021247918 A1 (KINETIC RIVER CORP.) 09 December 2021 (2021-12-09) description, paragraph 73, and figures 1 and 9a-10	2-6, 13
Y	CN 113811391 A (ELEGEN CORPORATION) 17 December 2021 (2021-12-17) claims 45-48, and description, paragraphs 232-240 and 470-473	1-13
A	CN 217747136 U (TAICHUANG BIOTECHNOLOGY (GUANGZHOU) CO., LTD. et al.) 08 November 2022 (2022-11-08) entire document	1-13
A	US 2021239590 A1 (LASE INNOVATION INC.) 05 August 2021 (2021-08-05) entire document	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "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 "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
17 May 2023		22 May 2023
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/ CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/070169

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 113522378 A (QINGDAO INSTITUTE OF BIOENERGY AND BIOPROCESS TECHNOLOGY, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 22 October 2021 (2021-10-22) entire document	1-13
A	张宇等 (ZHANG, Yu et al.). "非成像式流式细胞仪的发展与应用 (The Development and Application of Non-imaging-based Flow Cytometer)" <i>现代仪器 (Modern Instruments)</i> , Vol. 17, No. 04, 31 December 2011 (2011-12-31), pages 5-8	1-13
A	ISOZAKI, A. et al. "Sequentially addressable dielectrophoretic array for high-throughput sorting of large-volume biological compartments" <i>Sci. Adv.</i> , Vol. 6, No. 22, 29 May 2020 (2020-05-29), Document No. eaba6712, pages 1-11	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/070169

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	114292741	A	08 April 2022	None	
US	2020376488	A1	03 December 2020	WO 2020243581 A1	03 December 2020
				US 10960394 B2	30 March 2021
				JP 2022535036 A	04 August 2022
				US 2021114035 A1	22 April 2021
				US 11059044 B2	13 July 2021
				US 2021402395 A1	30 December 2021
				CA 3141069 A1	03 December 2020
				EP 3976813 A1	06 April 2022
WO	2021247918	A1	09 December 2021	EP 4162254 A1	12 April 2023
CN	113811391	A	17 December 2021	EP 3930902 A1	05 January 2022
				US 2022090183 A1	24 March 2022
				WO 2020176548 A1	03 September 2020
CN	217747136	U	08 November 2022	None	
US	2021239590	A1	05 August 2021	EP 4100717 A1	14 December 2022
				WO 2021158629 A1	12 August 2021
CN	113522378	A	22 October 2021	None	

<p>A. 主题的分类</p> <p>C12M1/42(2006.01)i;C12M1/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																							
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC:C12M</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CJFD, CNABS, CNTXT, ENTXT, ENTXTC, VEN, BING, BAIDU, WEB OF SCIENCE:液滴, 筛选, 分选, 微流控, 微流体, 芯片, 电信号, 光电倍增?, PMT, 电极, 电脑, 计算机, 上位机, 荧光, 散射光, 偏转, 显微镜, 相机, 光源, microfluidic, chip, droplet, sorting, fluorescence, optical fiber, light sources, scatter, electrical signal, electrode?</p>																							
<p>C. 相关文件</p> <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>Y</td> <td>CN 114292741 A (清华大学) 2022年4月8日 (2022 - 04 - 08) 说明书第41-72段; 图1-4, 8</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2020376488 A1 (AMBERSTONE BIOSCIENCES, INC.) 2020年12月3日 (2020 - 12 - 03) 说明书第151-253段; 图1-3, 9-10, 12-13</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2021247918 A1 (KINETIC RIVER CORP.) 2021年12月9日 (2021 - 12 - 09) 说明书第73段; 图1, 9a-10</td> <td>2-6, 13</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 113811391 A (艾勒根公司) 2021年12月17日 (2021 - 12 - 17) 权利要求45-48; 说明书第232-240, 470-473段</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 217747136 U (态创生物科技(广州)有限公司等) 2022年11月8日 (2022 - 11 - 08) 全文</td> <td>1-13</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2021239590 A1 (LASE INNOVATION INC.) 2021年8月5日 (2021 - 08 - 05) 全文</td> <td>1-13</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	Y	CN 114292741 A (清华大学) 2022年4月8日 (2022 - 04 - 08) 说明书第41-72段; 图1-4, 8	1-13	Y	US 2020376488 A1 (AMBERSTONE BIOSCIENCES, INC.) 2020年12月3日 (2020 - 12 - 03) 说明书第151-253段; 图1-3, 9-10, 12-13	1-13	Y	WO 2021247918 A1 (KINETIC RIVER CORP.) 2021年12月9日 (2021 - 12 - 09) 说明书第73段; 图1, 9a-10	2-6, 13	Y	CN 113811391 A (艾勒根公司) 2021年12月17日 (2021 - 12 - 17) 权利要求45-48; 说明书第232-240, 470-473段	1-13	A	CN 217747136 U (态创生物科技(广州)有限公司等) 2022年11月8日 (2022 - 11 - 08) 全文	1-13	A	US 2021239590 A1 (LASE INNOVATION INC.) 2021年8月5日 (2021 - 08 - 05) 全文	1-13
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
Y	CN 114292741 A (清华大学) 2022年4月8日 (2022 - 04 - 08) 说明书第41-72段; 图1-4, 8	1-13																					
Y	US 2020376488 A1 (AMBERSTONE BIOSCIENCES, INC.) 2020年12月3日 (2020 - 12 - 03) 说明书第151-253段; 图1-3, 9-10, 12-13	1-13																					
Y	WO 2021247918 A1 (KINETIC RIVER CORP.) 2021年12月9日 (2021 - 12 - 09) 说明书第73段; 图1, 9a-10	2-6, 13																					
Y	CN 113811391 A (艾勒根公司) 2021年12月17日 (2021 - 12 - 17) 权利要求45-48; 说明书第232-240, 470-473段	1-13																					
A	CN 217747136 U (态创生物科技(广州)有限公司等) 2022年11月8日 (2022 - 11 - 08) 全文	1-13																					
A	US 2021239590 A1 (LASE INNOVATION INC.) 2021年8月5日 (2021 - 08 - 05) 全文	1-13																					
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																							
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“D” 申请人在国际申请中引证的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																							
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2023年5月17日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2023年5月22日</p>																					
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p>		<p>授权官员</p> <p>陈云华</p> <p>电话号码 (+86) 010-53962082</p>																					

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 113522378 A (中国科学院青岛生物能源与过程研究所) 2021年10月22日 (2021 - 10 - 22) 全文	1-13
A	张宇等. “非成像式流式细胞仪的发展与应用” 现代仪器, 第17卷, 第04期, 2011年12月31日 (2011 - 12 - 31), 第5-8页	1-13
A	ISOZAKI, A. et al. “Sequentially addressable dielectrophoretic array for high-throughput sorting of large-volume biological compartments” Sci. Adv., 第6卷, 第22期, 2020年5月29日 (2020 - 05 - 29), 文献号eaba6712, 第1-11页	1-13

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2023/070169

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	114292741	A	2022年4月8日	无			
US	2020376488	A1	2020年12月3日	WO	2020243581	A1	2020年12月3日
				US	10960394	B2	2021年3月30日
				JP	2022535036	A	2022年8月4日
				US	2021114035	A1	2021年4月22日
				US	11059044	B2	2021年7月13日
				US	2021402395	A1	2021年12月30日
				CA	3141069	A1	2020年12月3日
				EP	3976813	A1	2022年4月6日
WO	2021247918	A1	2021年12月9日	EP	4162254	A1	2023年4月12日
CN	113811391	A	2021年12月17日	EP	3930902	A1	2022年1月5日
				US	2022090183	A1	2022年3月24日
				WO	2020176548	A1	2020年9月3日
CN	217747136	U	2022年11月8日	无			
US	2021239590	A1	2021年8月5日	EP	4100717	A1	2022年12月14日
				WO	2021158629	A1	2021年8月12日
CN	113522378	A	2021年10月22日	无			