



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111575183 B

(45) 授权公告日 2021.06.29

(21) 申请号 202010360541.0

(22) 申请日 2020.04.30

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 111575183 A

(43) 申请公布日 2020.08.25

(73) 专利权人 北京理工大学
地址 100081 北京市海淀区中关村南大街5号

(72) 发明人 刘晓明 李玉洋 黄强 新井健生

(74) 专利代理机构 北京理工大学专利中心
11120

代理人 李微微

(51) Int. Cl.

G12M 3/00 (2006.01)

G12M 1/04 (2006.01)

G12M 1/00 (2006.01)

A61F 2/06 (2013.01)

(56) 对比文件

CN 111631840 A, 2020.09.08

CN 211311433 U, 2020.08.21

US 2017088815 A1, 2017.03.30

US 2009269837 A1, 2009.10.29

CN 105616005 A, 2016.06.01

US 2017211029 A1, 2017.07.27

KR 20160126256 A, 2016.11.02

WO 2020031067 A1, 2020.02.13

Yuyang Li, Xiaoming Liu et, al. Controlled rotation of micro-objects using. 《Applied Physics Letters》. 2021, 全文.

Yuyang Li, Xiaoming Liu et, al. Bubbles in microfluidics: an all-purpose tool for. 《Lab on a chip》. 2021, 全文.

审查员 任爱琳

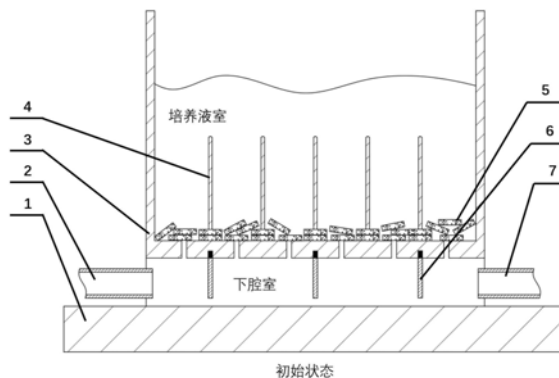
权利要求书1页 说明书4页 附图3页

(54) 发明名称

一种气泡驱动的环状微单元阵列化组装系统及方法

(57) 摘要

本发明公开了一种气泡驱动的环状微单元阵列化组装系统及方法,利用左右通气管和变向阀在培养皿的小孔阵列上交替地产生气泡,培养液中上升的气泡推动均匀分布在培养液底部的微血管二维环形单元,微血管二维环形单元在气泡的推动下升至培养液顶部,停止供气后下落,一部分随机落至收集柱上,反复这个过程,实现微血管的自动组装;本发明没有对微血管二维环形单元的释放过程,因此避免了微观物体之间的粘附力影响,由于没有出现较大的操作力,不存在损伤微血管的可能性,最重要的是整个操作平台原理简单,相比较而言成本优势巨大;由于可抓取多种直径的微血管二维环形单元,同时简单的结构带来极低的故障可能性,有较广的适用性和稳定性。



1. 一种气泡驱动的环状微单元阵列化组装系统,其特征在于,包括左进气管(2)、培养皿(3)、收集柱(4)、微血管二维环形单元(5)、变向阀(6)、右进气管(7);

培养皿(3)分为上腔室和下腔室,两腔室中间的隔板开有阵列式排布的小通孔;上腔室装有含有微血管二维环形单元(5)的培养液;下腔室左右两侧开有长孔,分别对应联通左进气管(2)和右进气管(7);

变向阀(6)的一端固定在两腔室中间的隔板的下表面上,另一端为自由端;相邻两列小通孔之间均固定有一组变向阀(6);变向阀(6)轻质柔性材料制作,在左进气管(2)和右进气管(7)进气的作用下,可向右或者向左弯折,并覆盖住隔板上其右侧或者左侧的一列小通孔;

收集柱(4)以阵列的形式固定在隔板的上表面,隔板上相邻两列小通孔之间设置一列收集柱(4),用于收集漂浮下来的微血管二维环形单元(5)。

2. 如权利要求1所述的一种气泡驱动的环状微单元阵列化组装系统,其特征在于,还包括基台(1),用于对培养皿(3)的支撑和定位。

3. 如权利要求1所述的一种气泡驱动的环状微单元阵列化组装系统,其特征在于,相邻两列小通孔之间变向阀(6)是一个整体或者是独立的多个变向阀(6)。

4. 如权利要求1所述的一种气泡驱动的环状微单元阵列化组装系统,其特征在于,培养液的液面高度不低于培养皿(3)的75%。

5. 一种基于权利要求1-4任意一个所述的泡驱动的环状微单元阵列化组装系统的组装方法,其特征在于,包括如下步骤:

步骤1、左进气管(2)和右进气管(7)处于常闭状态,变向阀(6)处于伸直状态;

步骤2、打开左进气管(2)的控制阀,对培养皿(3)的下腔室内通压缩气体;

步骤3、生成的气泡推动底部的微血管二维环形单元(5)向上升起直至培养液顶端;

步骤4、设定时间后即停止通气;

步骤5、待所有的微血管二维环形单元(5)下落高度低于收集柱(4)顶端时,打开右进气管(7)的控制阀,对下腔室进行通压缩气体;

步骤6、设定时间后即停止通气,关闭右进气管(7)控制阀,打开左进气管(2)的控制阀;

步骤7、重复步骤2-6,直至大部分微血管二维环形单元(5)完成收集和组装。

一种气泡驱动的环状微单元阵列化组装系统及方法

技术领域

[0001] 本发明属于微纳操作以及微组装领域,尤其涉及一种气泡驱动的环状微单元阵列化组装系统及方法。

背景技术

[0002] 近年来,组织工程正在经历着史无前例的快速发展期。很多相关科学家和医疗从业者利用这一技术构建人造组织或器官等来替代人体或动物体内受损、恶化或者死亡的组织 and 器官,给人类健康带来巨大福音,是未来生物高新技术的重要组成部分。但是,由于人造组织内血液循环的缺失,很多已经培育成一定规模的人工组织或器官无法及时获得培养液内的营养物质或氧气而失、死亡,这成为阻碍组织工程发展的一项重要因素。因此,人造血管逐渐成为组织工程不可或缺的一项技术前提。由于分子的扩散效应,人造血管必须足够微细才能使得人造细胞能够主动吸收 $200\mu\text{m}$ 以内的营养物质。就目前而言,人造微血管需要满足外径范围通常是 $200-250\mu\text{m}$ 。

[0003] 总体而言,人工微血管的制备主要是机械接触式操作和基于微流控芯片两种方式。其中,机械接触式操作由于其灵活性高,针对一定粗细范围内的微血管都能够适用。机械接触操作主要使用微纳操作手,在外界复杂的视觉系统的检测和控制下,仿人手对通过光交联材料与细胞群混合并固化来生成微血管二维环状单元进行抓取操作,然后将其制定生长柱上,累计多个单元,经过一段时间的生长即可获得人工培育的微血管。然而,在这个过程中伴随着很多问题,首先,微观世界不同于宏观世界,物体与物体之间的粘附力会随着尺寸的减小而变得十分明显,这使得机械手对微血管二维环形单元的释放变得非常困难,释放成功率低;其次,直接接触往往由于操作失误,不可避免的会损伤已经组装好的微血管,使得前功尽弃;最后整个操作系统由于加入了视觉反馈,较为复杂,且难以实现高效工作。而基于微流控芯片的组装方式,虽然解决了系统复杂、损坏微血管的问题,但由于其流道尺寸固定,不能适用多种目前,灵活性差,又容易出现堵塞流道的问题,也未能广泛应用。以上两种操作方式都是通过“自下而上”的逻辑来实现,所说的微血管二维环状单元即使最小的单元,然后将其装配成形,在培养液内生长而获得微血管。

发明内容

[0004] 有鉴于此,本发明的目的是提供一种气泡驱动的环状微单元阵列化组装系统及方法,有效解决现阶段微血管二维环状单元在微组装过程中系统复杂、灵活性差等问题。

[0005] 一种气泡驱动的环状微单元阵列化组装系统,包括左进气管2、培养皿3、收集柱4、微血管二维环形单元5、变向阀6、右进气管7;

[0006] 培养皿3分为上腔室和下腔室,两腔室中间的隔板开有阵列式排布的小通孔;上腔室装有含有微血管二维环形单元5的培养液;下腔室左右两侧开有长孔,分别对应联通左进气管2和右进气管7。

[0007] 变向阀6的一端固定在两腔室中间的隔板的下表面上,另一端为自由端;相邻两列

小通孔之间均固定有一组变向阀6;变向阀6轻质柔性材料制作,在左进气管2和右进气管7进气的作用下,可向右或者向左弯折,并覆盖住隔板上其右侧或者左侧的一列小通孔;

[0008] 收集柱4以阵列的形式固定在隔板的上表面,隔板上相邻两列小通孔之间设置一系列收集柱4,用于收集漂浮下来的微血管二维环形单元5。

[0009] 进一步的,还包括基台1,用于对培养皿3的支撑和定位。

[0010] 较佳的,相邻两列小通孔之间变向阀6是一个整体或者是独立的多个变向阀6。

[0011] 较佳的,培养液的液面高度不低于培养皿3的75%。

[0012] 一种基于气泡驱动的环状微单元阵列化组装系统的组装方法,包括如下步骤:

[0013] 步骤1、左进气管2和右进气管7处于常闭状态,变向阀6处于伸直状态;

[0014] 步骤2、打开左进气管2的控制阀,对培养皿3的下腔室内通压缩气体;

[0015] 步骤3、生成的气泡推动底部的微血管二维环形单元5向上升起直至培养液顶端;

[0016] 步骤4、设定时间后即停止通气;

[0017] 步骤5、待所有的微血管二维环形单元5下落高度低于收集柱4顶端时,打开右进气管7的控制阀,对下腔室进行通压缩气体;

[0018] 步骤6、设定时间后即停止通气,关闭右进气管7控制阀,打开左进气管2的控制阀;

[0019] 步骤7、重复步骤2-6,直至大部分微血管二维环形单元5完成收集和组装。

[0020] 本发明具有如下有益效果:

[0021] 本发明提出的一种气泡驱动的环状微单元阵列化组装系统及方法,利用左右通气管和变向阀在培养皿的小孔阵列上交替地产生气泡,培养液中上升的气泡推动均匀分布在培养液底部的微血管二维环形单元,微血管二维环形单元在气泡的推动下升至培养液顶部,停止供气后,在重力的作用下又缓慢下落,一部分随机落至收集柱上,反复这个过程,实现微血管的自动组装。就目前主要的微血管二维环形单元的装配方法,对比机械接触式操作,本发明没有对微血管二维环形单元的释放过程,因此避免了微观物体之间的粘附力影响,由于没有出现较大的操作力,不存在损伤微血管的可能性,最重要的是整个操作平台原理简单,相比较而言成本优势巨大;对比微流控芯片的组装方式,由于可抓取多种直径的微血管二维环形单元,同时简单的结构带来极低的故障可能性,本发明有较广的适用性和稳定性。

附图说明

[0022] 图1为本发明实施方式的一种气泡驱动的环状微单元阵列化组装系统结构图;

[0023] 图2(a)为本发明实施方式的一种气泡驱动的环状微单元阵列化组装系统初始状态示意图;图2(b)为本发明实施方式的一种气泡驱动的环状微单元阵列化组装系统左侧通气示意图;图2(c)为本发明实施方式的一种气泡驱动的环状微单元阵列化组装系统右侧通气示意图;

[0024] 其中,1-基台,2-左进气管、3-培养皿、4-收集柱、5-微血管二维环形单元、6-变向阀、7-右进气管。

具体实施方式

[0025] 下面结合附图并举实施例,对本发明进行详细描述。

[0026] 如图1所示,本发明的一种气泡驱动的环状微单元阵列化组装系统,包括基台1,左进气管2、培养皿3、收集柱4、微血管二维环形单元5、变向阀6、右进气管7。

[0027] 其中基台1,用于对培养皿3的支撑和定位;培养皿3固定在基台1上,分为上腔室和下腔室,两腔室中间的隔板开有阵列式排布的小通孔;上腔室装有含有微血管二维环形单元5的培养液,为微血管的组装提供了场所;下腔室左右两侧开有长孔,分别对应联通左进气管2和右进气管7。

[0028] 如图2(a)所示,变向阀6的一端固定在两腔室中间的隔板的下表面上,另一端为自由端;相邻两列小通孔之间均固定有一组变向阀6;变向阀6轻质柔性材料制作,在左进气管2和右进气管7进气的作用下,可向右或者向左弯折,并覆盖住隔板上其右侧或者左侧的一列小通孔。其中,相邻两列小通孔之间变向阀6可以是一个整体,也可以是独立的多个变向阀6。

[0029] 收集柱4以阵列的形式固定在隔板的上表面;隔板上相邻两列小通孔之间设置一列收集柱4;用于收集漂浮下来的微血管二维环形单元5。

[0030] 左进气管2和右进气管7交替向下腔室内通气,当左进气管2通气时,如图2(b)所示,变向阀6向右弯折,覆盖住其右侧一列小通孔,左侧一列小通孔进气,在上腔室内产生气泡;如图2(c)所示,右进气管7通气时同理。

[0031] 微血管二维环形单元5,均匀分布在上腔室底部,当隔板的小孔阵列产生气泡时能将其升起。

[0032] 需要说明的是,变向阀6使得小孔阵列间隔产生气泡的主要目的是防止收集柱4上已经收集好的微血管二维环形单元5被气泡托起甚至脱离收集柱4,如图2中,如果只在收集柱4一侧通气泡,已经收集在收集柱4上的微血管二维环形单元5受气泡的推动会发生倾斜,这种倾斜会使其与收集柱4产生足够的阻力以防止被托起,避免脱离收集柱4。

[0033] 实施例:

[0034] 本例所使用的微血管二维环形单元5外径250 μm 、内径100 μm 、厚度40 μm ,将其与培养液混合后倒入培养皿3的上腔室中,培养液的液面高度是培养皿3的75%,培养皿3的长宽高分别是15mm、15mm和18mm,壁厚为1mm,左进气管2和右进气管7处于常闭状态。

[0035] 下面将完整说明一种气泡驱动的环状微单元阵列化组装方法的具体操作过程,参照图1和图2。

[0036] 1、确保培养皿3内培养液的液面高度是培养皿3的75%,并且左进气管2和右进气管7处于常闭状态,变向阀6处于伸直状态;

[0037] 2、打开左进气管2的控制阀,对培养皿3的下腔室内通压缩气体,变向阀6在水流和气流的作用下向右弯曲直至最终覆盖其右侧的一列小通孔,此时下腔室已全部为压缩气体,气泡也从变向阀6左侧的一列小通孔中冒出;从上腔室中看,每隔一列小通孔有气泡冒出。

[0038] 3、生成的气泡推动底部的微血管二维环形单元5向上升起直至培养液顶端,最后气泡从培养液内溢出;

[0039] 4、通气一定时间后即停止,此时培养皿3下腔室的压缩气体回流,与此同时,位于培养液顶端的微血管二维环形单元5在重力、附力和阻力的共同作用下开始下落,一部分随机地落到了各个收集柱4上;

[0040] 5、待所有的微血管二维环形单元5下落高度低于收集柱4顶端时,打开右进气管7的控制阀,对下腔室进行通压缩气体,变向阀6在水流和气流的作用下向左弯曲直至最终覆盖其左侧的一系列小通孔,此时下腔室已全部为压缩气体,气泡也从变向阀6右侧的一系列小通孔阵列中冒出;

[0041] 6、生成的气泡推动底部的微血管二维环形单元5向上升起直至培养液顶端,最终气泡从培养液内溢出,通气一定时间后即停止,此时(3)培养皿下腔室的压缩气体回流,与此同时,位于培养液顶端的微血管二维环形单元5在重力、附力和阻力的共同作用下开始下落,一部分随机地落到了各个收集柱4上;待所有的微血管二维环形单元5下落高度低于收集柱4顶端时,关闭右进气管7控制阀,打开左进气管2的控制阀。

[0042] 7、重复步骤2-6,直至90%以上的(微血管二维环形单元5完成收集和组装即完成了本次微血管组装过程,整个过程由控制系统自动完成,左进气管2和右进气管7的通气时间根据微血管二维环形5的浓度而设定。

[0043] 综上所述,以上仅为本发明的较佳实施例而已,并非用于限定本发明的保护范围。凡在本发明的精神和原则之内,所作的任何修改、等同替换、改进等,均应包含在本发明的保护范围之内。

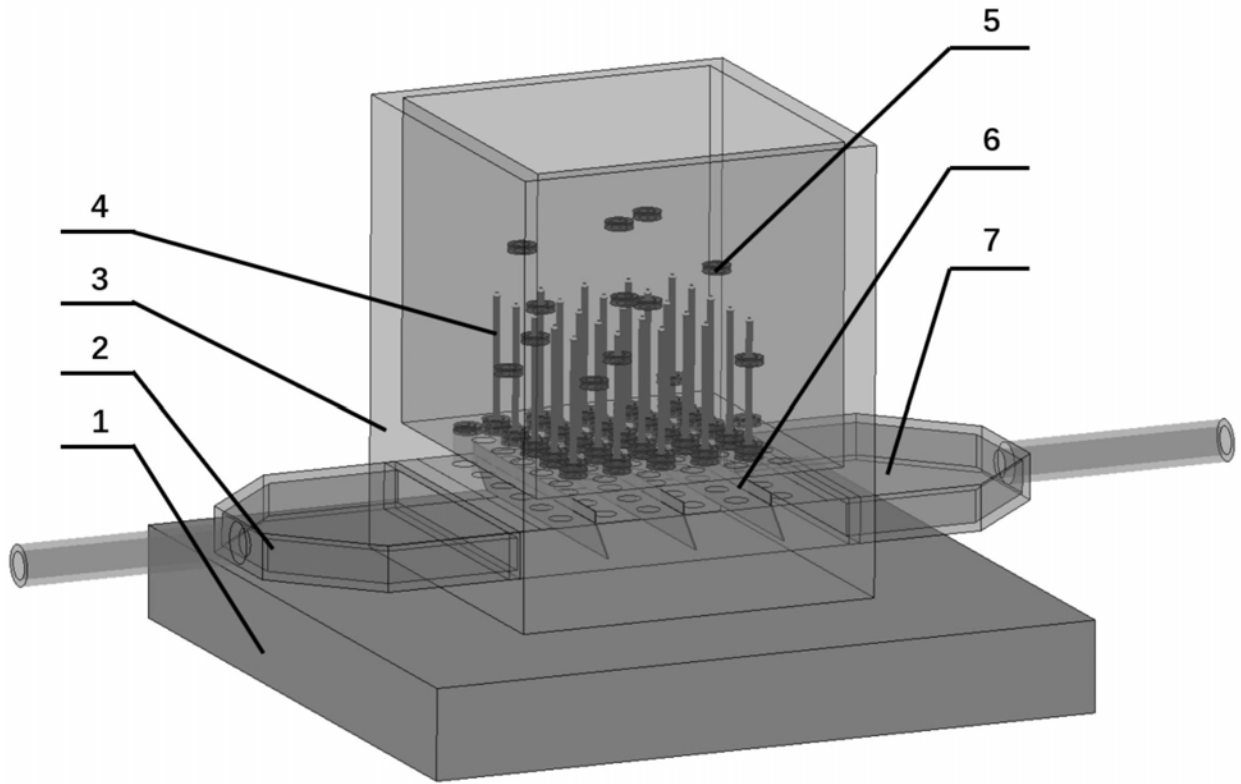
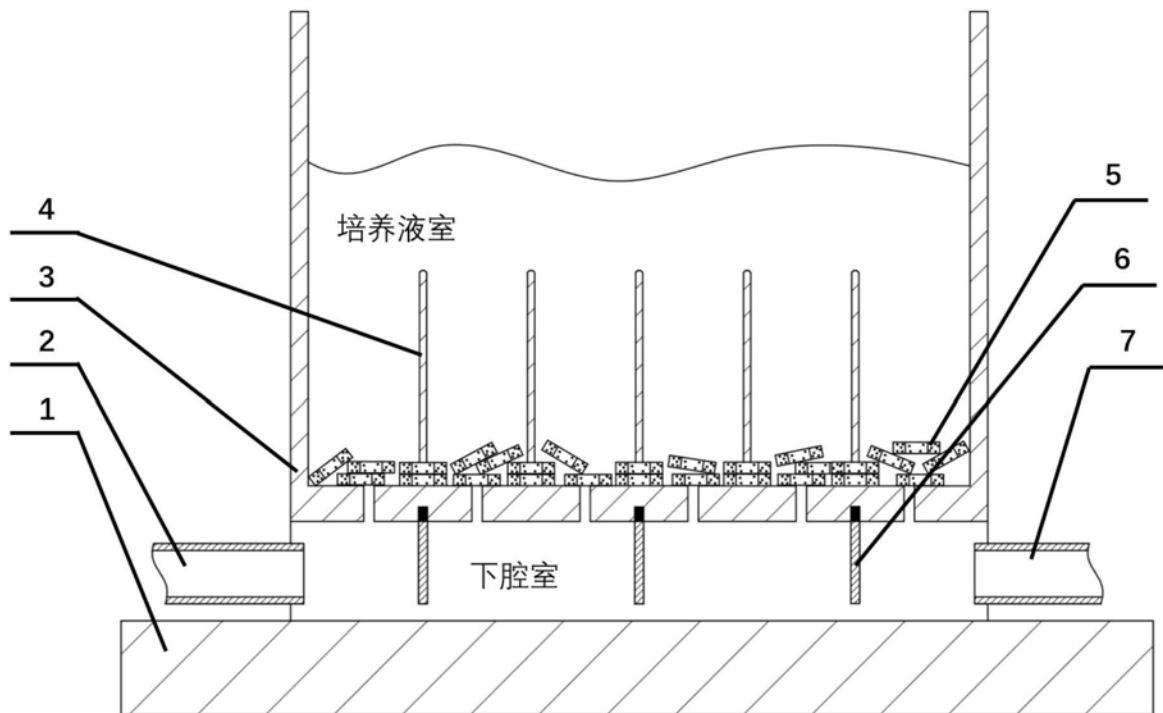


图1



初始状态

图2(a)

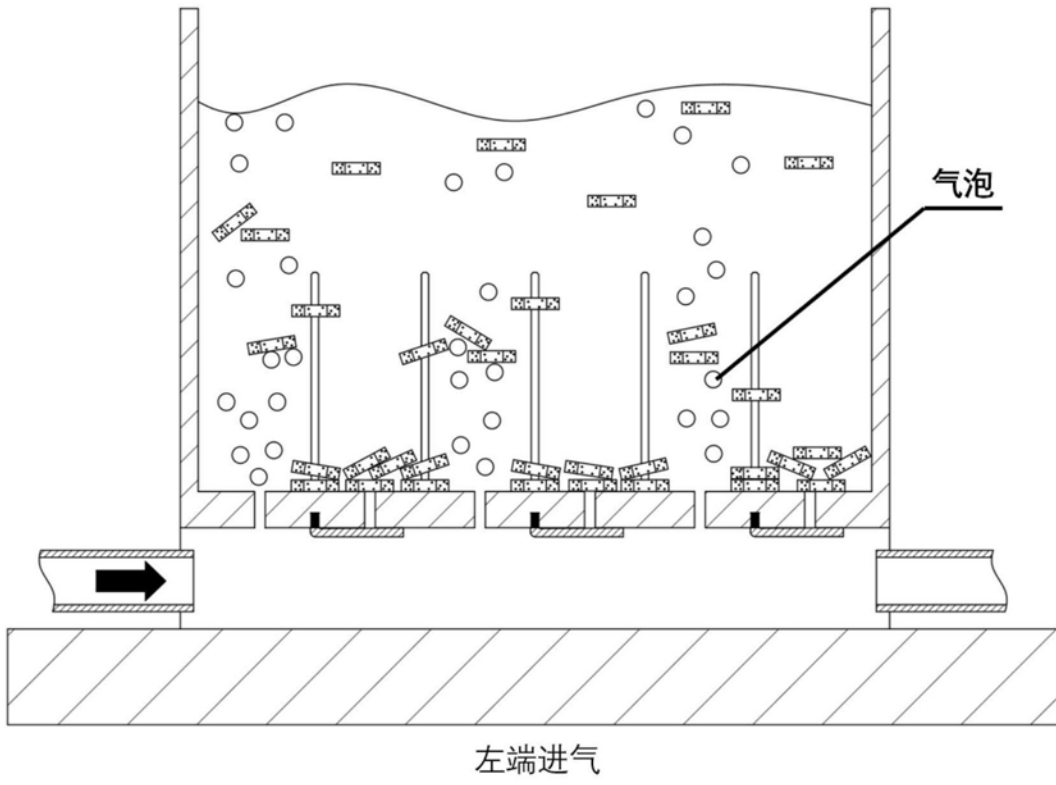


图2 (b)

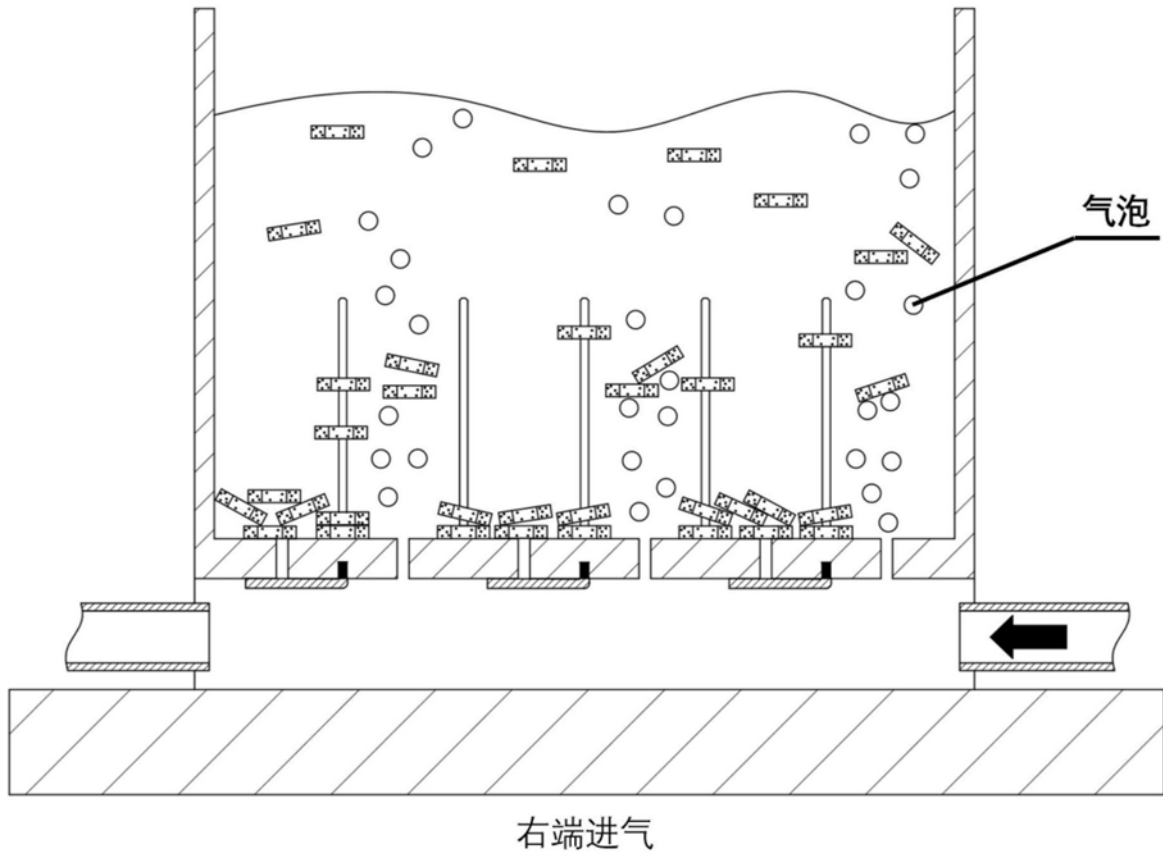


图2(c)