



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111631840 A

(43)申请公布日 2020.09.08

(21)申请号 202010360894.0

(22)申请日 2020.04.30

(71)申请人 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.

A61F 2/06(2013.01)

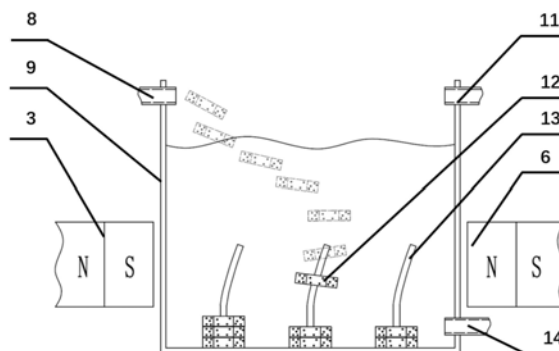
权利要求书2页 说明书6页 附图4页

(54)发明名称

一种基于磁控微纤维阵列的微单元组装系统及方法

(57)摘要

本发明提出了一种基于磁控微纤维阵列的微单元组装系统及方法,利用依次在培养皿顶部滴出含有微血管二维环形单元的培养液,根据显微镜及视觉系统的判断,通过改变一对正交电磁铁的磁场强度来控制磁性机械手的弯曲位置来实现微血管的自动组装;本发明不存在与操作目标的释放过程,很大程度上避免了微观物体间的黏附力,大大提高了抓取的成功率和抓取效率,且避免了对微血管二维环形单元的损伤;对比已有的在微流控芯片内微血管组装方式,本发明不受操作任务和微血管尺寸的限制,操作灵活性强;本发明提出的基于磁控微纤维阵列的微单元组装方法,在对微血管二维环状单元的组装操作中显示了很强的优越性。



1. 一种基于磁控微纤维阵列的微单元组装系统,其特征在于,包括第一电磁线圈(2)、第二电磁线圈(3)、显微镜及视觉系统(4)、第三电磁线圈(5)、第四电磁线圈(6)、第一送液管(7)、第二送液管(8)、培养皿(9)、第三送液管(10)、第四送液管(11)、微血管二维环状单元(12)以及磁性机械手(13);

所述培养皿(9)用于给所述磁性机械手(13)提供操作空间及装载培养液;

所述微血管二维环形单元(12)散落在培养皿(9)的培养液之中;

所述磁性机械手(13)以阵列的方式固定在培养皿(9)底部中心处,用于抓取及收集微血管二维环状单元(12);

所述第一电磁线圈(2)、第二电磁线圈(3)、第三电磁线圈(5)和第四电磁线圈(6)用于为培养皿(9)内的磁性机械手(13)提供正交磁场,控制磁性机械手(13)上部朝着 360° 任意方向发生弯曲变形,实现对微血管二维环形单元(12)的抓取;

第一送液管(7)、第二送液管(8)、第三送液管(10)及第四送液管(11)固定在培养皿(9)顶部,用于送出含有微血管二维环状单元(12)的培养液;

所述显微镜及视觉系统(4)用于:

根据磁性机械手(13)的可弯曲角度,事先计算每个机械手(13)的适宜捕捉范围;

实时获取微血管二维环形单元(12)和磁性机械手(13)的图像,并获得微血管二维环形单元(12)和磁性机械手(13)位置关系;

当微血管二维环形单元(12)的80%以上部分位于某个磁性机械手(13)的捕捉范围,则认定该磁性机械手(13)可抓取该微血管二维环形单元(12);

解算出该磁性机械手(13)需要弯曲的方向和角度,控制所述第一电磁线圈(2)、第二电磁线圈(3)、第三电磁线圈(5)和第四电磁线圈(6)产生相应的磁场,由此驱动磁性机械手(13)的弯曲方向和角度。

2. 如权利要求1所述的一种基于磁控微纤维阵列的微单元组装系统,其特征在于,还包括设置在培养皿(9)底部的排液管(14),用于排出培养皿(9)内多余液体。

3. 如权利要求1所述的一种基于磁控微纤维阵列的微单元组装系统,其特征在于,所述磁性机械手(13)的内芯由PDMS和NdFeB颗粒混合后固化制得,外部水凝胶是在内芯基础上生长制得。

4. 一种权利要求1所述的微单元组装系统的组装方法,其特征在于,包括:

步骤1、打开第一送液管(7)、第二送液管(8)、第三送液管(10)及第四送液管(11)中的其中一个送液管,流出含有一个微血管二维环形单元(12)的培养液后,关闭;

步骤2、显微镜及视觉系统(4)检测到落入培养液中的微血管二维环形单元(12),分析其姿态和位置,计算出抓取这个微血管二维环形单元(12)所用的磁性机械手(13)的弯曲方向和弯曲角度,并产生相应的指令发给第一电磁线圈(2)、第二电磁线圈(3)、第三电磁线圈(5)和第四电磁线圈(6);

步骤3、第一电磁线圈(2)、第二电磁线圈(3)、第三电磁线圈(5)和第四电磁线圈(6)在所述指令的控制下产生磁场,使得磁性机械手(13)发生相应的弯曲;所述显微镜及视觉系统(4)获得磁性机械手(13)图像,根据图像检测磁性机械手(13)的弯曲是否达到要求;

步骤4、抓取完成后,再由另外一个送液管送出含有微血管二维环形单元(12)的培养液,返回步骤2继续执行抓取,直到微血管二维环形单元(12)累积到期望长度;其中,检测到

培养皿(9)内液面达到要求时,排除多余液体。

5.如权利要求4所述的一种基于磁控微纤维阵列的微单元组装系统的组装方法,其特征在于,当送出的培养液中不含微血管二维环形单元(12)时,则重新送液;如果含有多个,则仅对状态最优的一个进行抓取。

一种基于磁控微纤维阵列的微单元组装系统及方法

技术领域

[0001] 本发明属于微纳操作以及微组装技术领域,具体涉及一种基于磁控微纤维阵列的微单元组装系统及方法。

背景技术

[0002] 当今社会,人体组织的损伤、器官的衰竭是威胁人类健康的重要因素之一。随着组织工程的发展,越来越多的人发现通过构建人工组织和器官来实现受损部分的替换是解决这个问题的重要途径。然而,由于缺乏血液循环系统,在很多人工组织和器官内部特别容易出现营养和氧气供给不足的情况。同时,根据分子的扩散效应,人工培育的组织细胞能够主动吸收营养的最大距离为200 μm 。因此,快速培育和构建一套具有小口径的人工微血管结构显得极其重要。

[0003] 目前,人们主要通过“自下而上”的方式来实现人工微血管的体外构建,即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,然后通过微组装技术将二维环状单元装配成形并生长。目前人们大多采用机械接触的方式来实现二维环状单元装配,机械接触的方式不可避免会涉及到对操作目标的“抓取”和“释放”,而对于微观世界,物体与物体之间的粘附力变得十分明显,这给机械接触式装配带来很大的不便,难以实现高效工作。而基于微流控芯片的装配方式,由于其固定的流道尺寸,不能适应不同目标,缺乏灵活性,又难以重复利用。

[0004] 因此,现有的二维环状单元的微组装技术已经越来越不能满足人工微血管发展的需求。

发明内容

[0005] 有鉴于此,本发明的目的是提供一种基于磁控微纤维阵列的微单元组装系统及方法,可以有效解决现阶段微血管二维环状单元在微组装过程中成功率低、不灵活的问题。

[0006] 一种基于磁控微纤维阵列的微单元组装系统,包括第一电磁线圈(2)、第二电磁线圈(3)、显微镜及视觉系统(4)、第三电磁线圈(5)、第四电磁线圈(6)、第一送液管(7)、第二送液管(8)、培养皿(9)、第三送液管(10)、第四送液管(11)、微血管二维环状单元(12)以及磁性机械手(13);

[0007] 所述培养皿(9)用于给所述磁性机械手(13)提供操作空间及装载培养液;

[0008] 所述微血管二维环形单元(12)散落在培养皿(9)的培养液之中;

[0009] 所述磁性机械手(13)以阵列的方式固定在培养皿(9)底部中心处,用于抓取及收集微血管二维环状单元(12);

[0010] 所述第一电磁线圈(2)、第二电磁线圈(3)、第三电磁线圈(5)和第四电磁线圈(6)用于为培养皿(9)内的磁性机械手(13)提供正交磁场,控制磁性机械手(13)上部朝着360°任意方向发生弯曲变形,实现对微血管二维环形单元(12)的抓取;

[0011] 第一送液管(7)、第二送液管(8)、第三送液管(10)及第四送液管(11)固定在培养

皿(9)顶部,用于送出含有微血管二维环状单元(12)的培养液;

[0012] 所述显微镜及视觉系统(4)用于:

[0013] 根据磁性机械手(13)的可弯曲角度,事先计算每个机械手(13)的适宜捕捉范围;

[0014] 实时获取微血管二维环形单元(12)和磁性机械手(13)的图像,并获得微血管二维环形单元(12)和磁性机械手(13)位置关系;

[0015] 当微血管二维环形单元(12)的80%以上部分位于某个磁性机械手(13)的捕捉范围,则认定该磁性机械手(13)可抓取该微血管二维环形单元(12);

[0016] 解算出该磁性机械手(13)需要弯曲的方向和角度,控制所述第一电磁线圈(2)、第二电磁线圈(3)、第三电磁线圈(5)和第四电磁线圈(6)产生相应的磁场,由此驱动磁性机械手(13)的弯曲方向和角度。

[0017] 进一步的,还包括设置在培养皿(9)底部的排液管(14),用于排出培养皿(9)内多余液体。

[0018] 较佳的,所述磁性机械手(13)的内芯由PDMS和NdFeB颗粒混合后固化制得,外部水凝胶是在内芯基础上生长制得。

[0019] 一种微单元组装系统的组装方法,包括:

[0020] 步骤1、打开第一送液管(7)、第二送液管(8)、第三送液管(10)及第四送液管(11)中的其中一个送液管,流出含有一个微血管二维环形单元(12)的培养液后,关闭;

[0021] 步骤2、显微镜及视觉系统(4)检测到落入培养液中的微血管二维环形单元(12),分析其姿态和位置,计算出抓取这个微血管二维环形单元(12)所用的磁性机械手(13)的弯曲方向和弯曲角度,并产生相应的指令发给第一电磁线圈(2)、第二电磁线圈(3)、第三电磁线圈(5)和第四电磁线圈(6);

[0022] 步骤3、第一电磁线圈(2)、第二电磁线圈(3)、第三电磁线圈(5)和第四电磁线圈(6)在所述指令的控制下产生磁场,使得磁性机械手(13)发生相应的弯曲;所述显微镜及视觉系统(4)获得磁性机械手(13)图像,根据图像检测磁性机械手(13)的弯曲是否达到要求;

[0023] 步骤4、抓取完成后,再由另外一个送液管送出含有微血管二维环形单元(12)的培养液,返回步骤2继续执行抓取,直到微血管二维环形单元(12)累积到期望长度;其中,检测到培养皿(9)内液面达到要求时,排除多余液体。

[0024] 进一步的,当送出的培养液中不含微血管二维环形单元(12)时,则重新送液;如果含有多个,则仅对状态最优的一个进行抓取。

[0025] 本发明具有如下有益效果:

[0026] 本发明提出了一种基于磁控微纤维阵列的微单元组装系统及方法,利用依次在培养皿顶部滴出含有微血管二维环形单元的培养液,由于重力的作用缓慢落至磁性机械手上端,根据显微镜及视觉系统的判断,通过改变一对正交电磁铁的磁场强度来控制磁性机械手的弯曲位置来实现微血管的自动组装;对比已有的微血管二维环形单元的机械接触式组装方式,本发明不存在与操作目标的释放过程,很大程度上避免了微观物体间的黏附力,大大提高了抓取的成功率和抓取效率,且避免了对微血管二维环形单元的损伤;对比已有的在微流控芯片内微血管组装方式,本发明不受操作任务和微血管尺寸的限制,操作灵活性强;本发明提出的基于磁控微纤维阵列的微单元组装方法,在对微血管二维环状单元的组装操作中显示了很强的优越性。

附图说明

[0027] 图1(a)为本发明的一种基于磁控微纤维阵列的微单元组装系统的整体结构图;图1(b)为本发明的一种基于磁控微纤维阵列的微单元组装系统的局部示意图;

[0028] 图2为本发明实施方式的一种基于磁控微纤维阵列的微单元组装方法中磁性机械手的结构图

[0029] 图3(a)为本发明实施方式的一种基于磁控微纤维阵列的微单元组装系统的侧视图;图3(b)为本发明实施方式的一种基于磁控微纤维阵列的微单元组装系统的俯视图;

[0030] 其中,1-基台,2-电磁线圈A,3-电磁线圈B,4-显微镜及视觉系统,5-电磁线圈C,6-电磁线圈D,7-送液管A,8-送液管B,9-培养皿,10-送液管C,11-送液管D,12-微血管二维环状单元,13-磁性机械手,14-排液管。

具体实施方式

[0031] 下面结合附图并举实施例,对本发明进行详细描述。

[0032] 本发明通过以下装置来实现,包括基台,电磁线圈A,电磁线圈B,显微镜及视觉系统,电磁线圈C,电磁线圈D,送液管A,送液管B,培养皿,送液管C,送液管D,微血管二维环状单元,磁性机械手,排液管。方形培养皿位于装个平台的中心位置,电磁线圈A,电磁线圈B,电磁线圈C,电磁线圈D环绕在培养皿四周,分别正对于培养皿的四个面。显微镜及视觉系统位于培养皿的正上方,用于实时检测培养皿内磁性机械手和微血管二维环状单元的状态。本发明针对的微血管二维环状单元的外径为200-250 μm ,厚度为30-50 μm 。磁性机械手由磁性内芯和外部的凝胶组成,内芯由PDMS和NdFeB颗粒混合后固化制得,磁性机械手阵列底端固定在培养皿下部,受外部磁场强度和方向的影响,磁性机械手可在一定范围内弯曲来抓取上端周围的微血管二维环状单元。在培养皿顶部四周布置了四个送液管,送液管依次将含有微血管二维环状单元的培养液滴入培养皿内,微血管二维环状单元即随机落入培养皿液体中悬浮着然后慢慢下沉,通过正立在培养皿上端的显微镜及视觉系统实时追踪检测微血管二维环状单元在培养皿内的状态和具体位置,判断抓取它所用的磁性机械手。电磁线圈A,电磁线圈B,电磁线圈C,电磁线圈D为培养皿内部提供磁场来控制磁性机械手的抓取位置,通过显微镜及视觉系统的检测数据,实时改变各自的磁场大小来控制磁性机械手的弯曲角度和方向实现这一过程的微血管二维环状单元的抓取。待培养皿内的培养液达到一定量时,位于培养皿下端的常闭排液管打开,排出多余液体。

[0033] 一种基于磁控微纤维阵列的微单元组装系统,如图1(a)和图1(b)所示,包括以下部分:

[0034] 基台1、电磁线圈A 2、电磁线圈B 3、显微镜及视觉系统4、电磁线圈C 5、电磁线圈D 6、送液管A 7、送液管B 8、培养皿9、送液管C 10、送液管D 11、微血管二维环状单元12、磁性机械手13以及排液管14。

[0035] 其中基台1,用于对电磁线圈A 2,电磁线圈B 3,电磁线圈C 5,电磁线圈D 6和培养皿9的支撑和定位,保证各自的相对位置关系;

[0036] 电磁线圈A 2,电磁线圈B 3,电磁线圈C 5,电磁线圈D 6,用于为培养皿9内的磁性机械手13提供正交磁场,其几何中心轴与培养皿9中心对齐;

[0037] 培养皿9固定于基台1上,用于给磁性机械手13提供操作空间及装载培养液;

[0038] 显微镜及视觉系统4,固定在外部支架上,用于实时检测微血管二维环形单元12和磁性机械手13的位置关系,判断抓取方式,并实时控制磁性机械手13的运动状态实现抓取任务;

[0039] 磁性机械手13以阵列的方式固定在培养皿9底部中心处,用于抓取及收集微血管二维环状单元12;

[0040] 需要说明的是,磁性机械手13布置成阵列的形式是为了能够在更大的区域上抓取及收集微血管二维环状单元12,以提高抓取效率,每次都由计算好特定位置的机械手抓取,执行任务时这些磁性机械手13都会向同样的方向弯曲,但由于磁场并非均匀,因此每个机械手的弯曲幅度略有差异;

[0041] 微血管二维环形单元12散落在培养皿的液体之中,用于微血管组装的原材料;

[0042] 送液管A 7,送液管B 8,送液管C10,送液管D11,固定在培养皿9顶部附近,用于送出含有微血管二维环状单元12的培养液;

[0043] 需要说明的是,布置四个送液管的目的是让送出的微血管二维环状单元12能够均匀的落入培养皿9中;

[0044] 排液管14,位于培养皿9底部附近,处于常闭状态,用于排出培养皿9内多余液体,以防液体溢出。

[0045] 所述磁性机械手13参见图2,内芯由PDMS和NdFeB颗粒混合后固化制得,外部水凝胶是在内芯基础上生长而得,其在外部磁场作用下会发生弯曲变形,磁场越大弯曲程度越大,磁场方向改变,完全方向也会发生改变,磁场消失,恢复原状,因此正交布置的电磁线圈A 2,电磁线圈B 3,电磁线圈C 5和电磁线圈D 6共同作用,能够使得磁性机械手13上部朝着360°任意方向发生一定程度的弯曲变形,实现对微血管二维环形单元12的抓取。

[0046] 可选地,本申请实施例采用的磁性机械手13外部直径为50 μm ,NdFeB的体积比为20%;在其他实施方式中,还可以采用其他直径和体积比,本实施例对此不作赘述。

[0047] 下面以抓取和组装微血管二维环形单元为例来说明本发明在实现微血管的自动组装中的优异性。

[0048] 本例所使用的微血管二维环形单元12外径250 μm 、内径100 μm 、厚度40 μm 。将其与培养液混合后可通过送液管A 7,送液管B 8,送液管C10,送液管D11流入培养皿9中,培养皿9内培养液的液面高度是培养皿9的75%,培养皿9的长宽高分别是12mm、12mm和16mm,壁厚为0.5mm,送液管A 7,送液管B 8,送液管C10,送液管D11和排液管14均处于常闭状态。

[0049] 下面将完整说明一种基于磁控微纤维阵列的微单元组装方法的具体操作过程,图3(a)和3(b)所示,为了更清楚地说明,局部进行了简化和放大。

[0050] 步骤1、确保电磁线圈A 2,电磁线圈B 3,电磁线圈C 5,电磁线圈D 6和培养皿9在基台1上的相对位置关系与设计相符,送液管A 7,送液管B 8,送液管C10,送液管D11,微血管二维环形单元12和排液管14均处于正常状态;

[0051] 步骤2、向培养皿内注入不含微血管二维环形单元12的培养液,培养液的液面高度是培养皿9的75%;

[0052] 步骤3、调整显微镜及视觉系统4的位置,使得培养皿在其视野中,以满足其各自初始化的位置要求;

[0053] 步骤4、初始化系统控制器:分别给电磁线圈A 2,电磁线圈B 3,电磁线圈C 5,电磁

线圈D 6供电,保证其能够正确操作磁性机械手13,同时显微镜及视觉系统4能够实时监测和反馈以达到对磁性机械手13的精确定位需求;

[0054] 步骤5、打开送液管A 7的流量开关,流出一定量培养液后自动关闭,这团培养液含有一个微血管二维环形单元12,培养液落入培养皿9中并悬浮,受重力影响开始缓慢下落;

[0055] 步骤6、显微镜及视觉系统4检测到刚落入培养液中的微血管二维环形单元12,分析其姿态和位置,计算出抓取这个微血管二维环形单元12所用的机械手的弯曲方向和弯曲角度,并将指令发给系统;

[0056] 步骤7、电磁线圈A 2,电磁线圈B 3,电磁线圈C 5和电磁线圈D 6在系统的控制下产生磁场,使得磁性机械手发生弯曲,显微镜及视觉系统4检测这个过程以实现闭环控制;

[0057] 步骤8、抓取完成后再依次由送液管B 8,送液管C10,送液管D11送出含有微血管二维环形单元12的培养液,过程相同,需要注意的是,在一些情况下送液管送出的液体可能不含或含有多个微血管二维环形单元12,如果不含则重新送液,如果含有多个,则仅对姿态最优的一个进行抓取,以上过程由系统控制器自动执行;

[0058] 步骤9、持续循环上述过程,当显微镜及视觉系统4检测到培养皿9内液面超过95%时,排液管14打开,排除多余液体,使液面高度恢复到75%;

[0059] 步骤10、当所抓取的微血管二维环形单元12累积到期望长度时,完成抓取工作。若有大量制取任务时,可通过更换培养皿9,进行连续的制备工作。

[0060] 下面将更加详细地说明显微镜及视觉系统4对微血管二维环形单元12的抓取策略。

[0061] 如图3所示,当微血管二维环形单元12从送液管B 8中流出时,显微镜及视觉系统4即开始检测微血管二维环形单元12的状态和位置。当微血管二维环形单元12落入培养皿9后由于水平方向上惯性力以及入液角度共同的作用,往往在水平方向发生随机地较大的位移,随后由于水阻力的作用,水平方向上的移动逐渐减小直至平稳,这时微血管二维环形单元12圆面也与水平面接近平行,同时显微镜及视觉系统4可以根据微血管二维环形单元12在水平方向上的位置判断出抓取这个微血管二维环形单元12所使用的磁性机械手13。根据磁性机械手13的弯曲角度,设定了每个机械手13的适宜捕捉范围,当微血管二维环形单元12平稳时,在显微镜及视觉系统4的监测图像上微血管二维环形单元12的80%以上部分位于某机械手的捕捉范围即认定使用这个机械手来实现抓取任务。本例中,微血管二维环形单元12已经完全处于中心位置的磁性机械手13的捕捉范围,因此使用中心位置的磁性机械手13对这个微血管二维环形单元12进行抓取。在下次抓取任务之前,电磁线圈A 2,电磁线圈B 3,电磁线圈C 5,电磁线圈D 6和显微镜及视觉系统4均以中心位置的磁性机械手13作控制和检测对象。在显微镜及视觉系统4的监测和电磁线圈A 2,电磁线圈B 3,电磁线圈C 5,电磁线圈D 6的控制下使得磁性机械手13的顶端快速跟踪微血管二维环形单元12的中心,此时在显微镜及视觉系统4的监测图像上应能够看到磁性机械手13的顶端部分与微血管二维环形单元12的中心位置重合。保持这种对磁性机械手13的控制策略,在重力的作用下微血管二维环形单元12一直向下运动,最终插入到中心处磁性机械手13中,完成这次抓取任务。很少情况下,当微血管二维环形单元12落入培养液后一直与水平面的夹角大于 60° ,在显微镜及视觉系统4的监测图像上表现为微血管二维环形单元12的椭圆形长短轴比例大于一定阈值,即判断无法实现此次抓取,随后结束这次抓取任务,开始下次抓取。

[0062] 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。

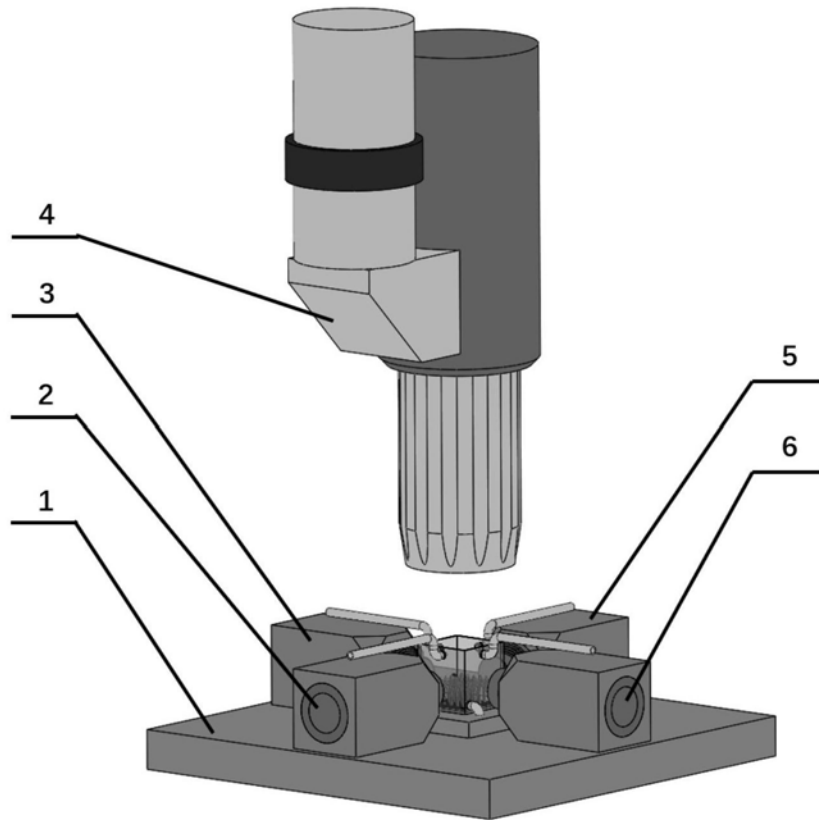


图1(a)

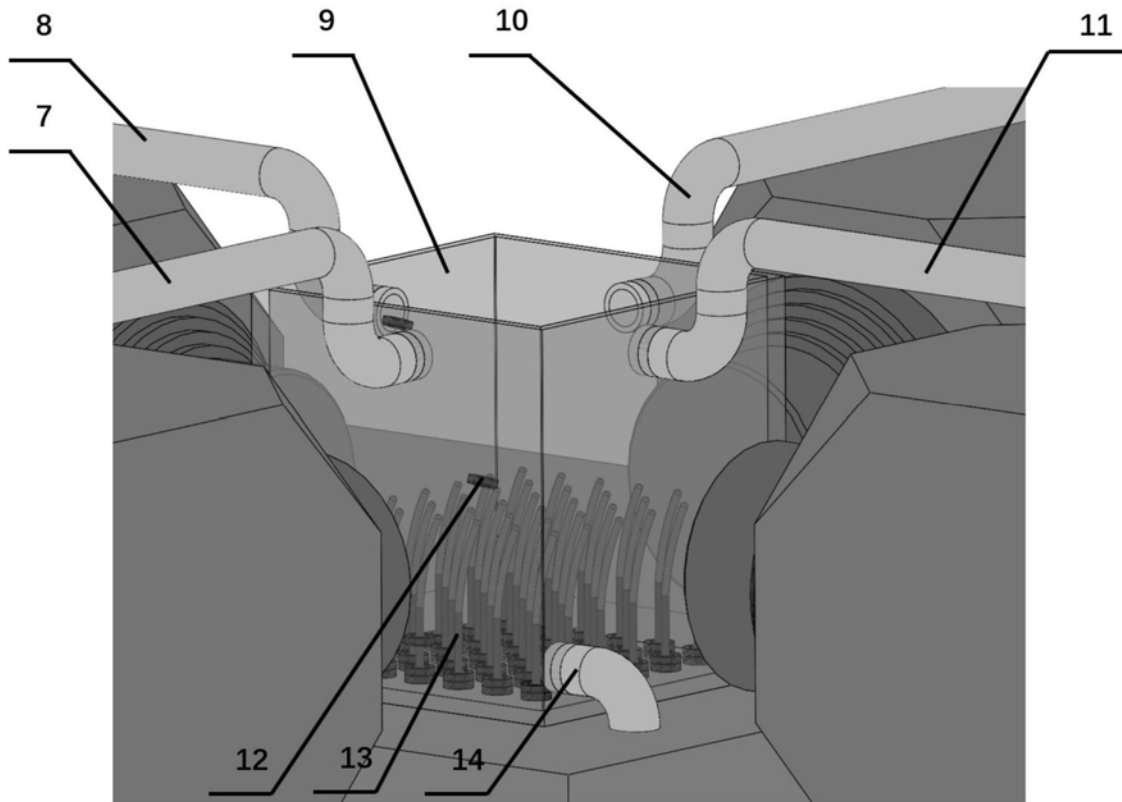


图1 (b)

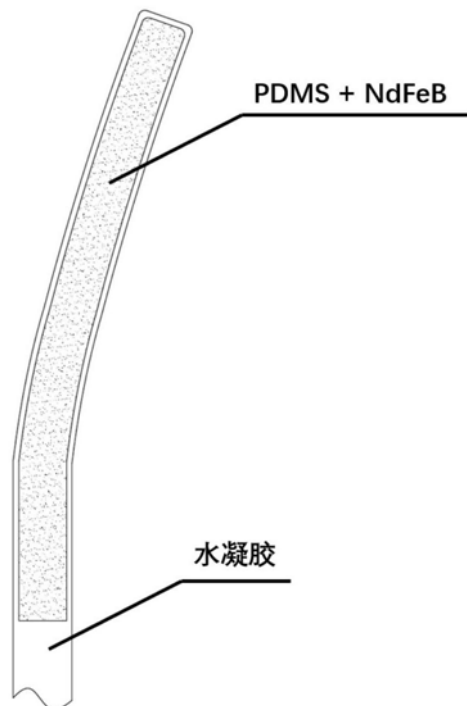


图2

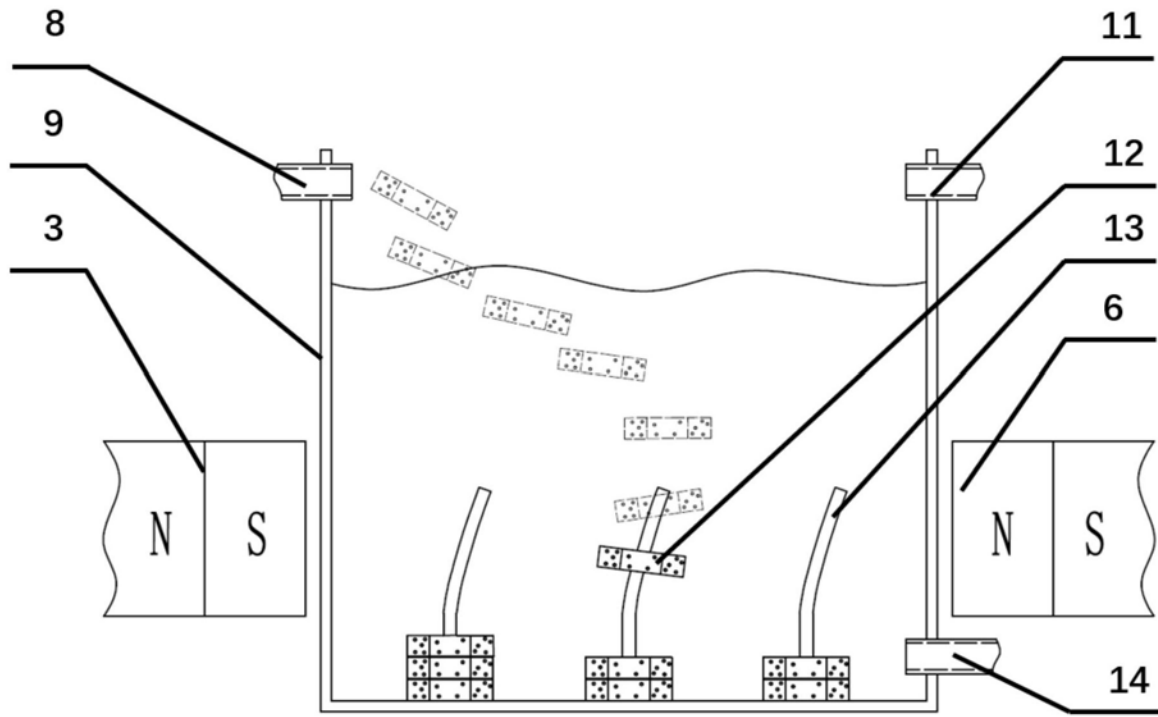


图3(a)

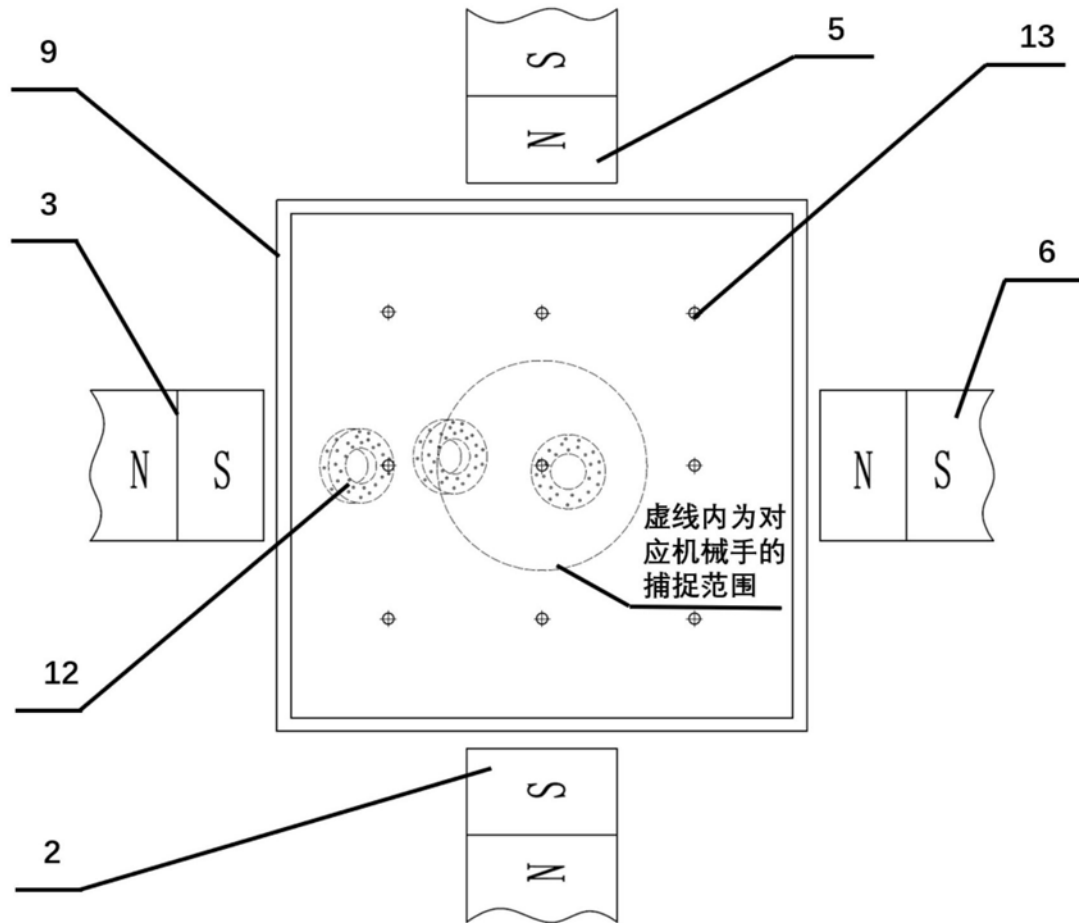


图3 (b)