

上海交通大学学术出版基金资助

集成微流控聚合物PCR芯片

陈文元 张卫平 著



上海交通大学出版社

上海交通大学学术出版基金资助项目

集成微流控聚合物 PCR 芯片

陈文元 张卫平 著

上海交通大学出版社

内 容 提 要

微流控芯片(microfluidic chips)是当前 μ TAS(微型全分析系统, miniaturized total analysis systems)研究的发展前沿,将生物化学分析系统缩微成单独一个完整的微芯片,集中地体现了将分析实验室的功能转移到芯片上的思想。本书详尽阐述了单片微型结构的高效廉价的集成微流控聚合物 PCR(聚合酶链式反应)芯片的设计、制造、控制和试验技术。一书中所研究的技术将会促进 PCR 生物芯片在疾病诊断和治疗、新药物开发、分子生物学、生命科学、工业生产、农业、军事和刑侦、环境科学等领域的应用。

本书适合从事微流体系统、生物芯片研究及其应用的科技人员和高等学校有关专业教师阅读参考,也适于作为相关专业研究生、本科高年级学生和工程技术人员的科研参考资料。

图书在版编目(CIP)数据

集成微流控聚合物 PCR 芯片/陈文元,张卫平著.

上海:上海交通大学出版社,2009

上海交通大学学术出版资助基金项目

ISBN 978-7-313-05284-1

I. 集... II. ①陈... ②张... III. 微电子技术—应用—生物—芯片 IV. Q78-39

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2008)第 113552 号

集成微流控聚合物 PCR 芯片

陈文元 张卫平 著

上海交通大学出版社出版发行

(上海市番禺路 951 号 邮政编码 200030)

电话:64671208 出版人:韩建民

常熟市华通印刷有限公司印刷 全国新华书店经销

开本:787mm×960mm 1/16 印张:16.75 字数:312千字

2009年1月第1版 2009年1月第1次印刷

ISBN 978-7-313-05284-1 Q·024 定价:98.00元

版权所有 侵权必究

序

“微型全分析系统”通过对生物化学分析设备的微型化和集成化,最大限度地实现常规生物化学分析设备乃至整个分析实验室的功能。是融微电子学、生物学、物理学、化学、计算机科学为一体的高度交叉的新技术。

微流控聚合物 PCR(聚合酶链式反应)芯片是采用先进的 MEMS 技术发展起来的一种单片微型结构、高效廉价的微全分析系统,具有微型化、分析速度快、成本低、易与其他装置集成等特点。在疾病诊断和治疗、新药物开发、分子生物学、生命科学、工农生产、军事、刑侦、环境科学等领域有着广泛的应用背景。

作者根据自己多年微流控聚合物 PCR 芯片的研究,在书中详细地叙述了集成微流控聚合物 PCR 芯片功能单元的设计、芯片微加工工艺、芯片的流体驱动与温度控制系统、PCR 扩增试验等内容,本书是作者理论联系实际,科学研究的总结。

该书可供从事 MEMS 技术,生物芯片研究及应用的科技人员和高等学校相关专业教师阅读参考,也可以作为机电一体化、仪器仪表、微流控专业的本科高年级学生和研究生参考资料。

沈鼎昌

前 言

未来生化反应发展的趋势是将参与生化反应的各个功能单元集成在同一芯片上,实现反应与检测的微型化、快速化和集成化。微流控芯片在 1990 年初提出,在 20 世纪 90 年代中期得到了迅速的发展。它以分析化学为基础,借助先进的微加工技术,在硅、玻璃或塑料上制作互相连接的微管道网络。将整个生化分析实验室的功能集成在可多次使用的微芯片上,具有广泛的适用性及应用前景。集成微流控 PCR 芯片是一种典型的用于 DNA 扩增反应的微流控芯片,它利用先进的 MEMS 技术,最大限度地将生化分析的操作步骤集成到芯片上,具有分析速度快、微型化、易于与其他装置集成等优点。按照反应方式可分为静态腔式 PCR 芯片和连续流动式 PCR 芯片,其中静态腔式 PCR 芯片通过反应腔内若干个温度循环周期实现 PCR 扩增;连续流式 PCR 芯片是样本溶液通过三个不同温度反应区域实现产物扩增。集成微流控聚合物 PCR 芯片因为价格便宜,加工工艺简单,成为微流控芯片研究领域的热点。在可以预见的将来,它将在分子生物学和基因工程实验室、疾病检测、临床应用、商品检疫、法医鉴定、新医药开发和工农业制品的开发方面显示出巨大潜力和广泛用途。

本书较为全面地阐述了集成微流控聚合物 PCR 芯片相关理论和技术,对集成 PCR 芯片功能单元设计、芯片微加工工艺、微流体的驱动和控制、PCR 反应温度控制系统和 PCR 反应实验等进行了较为深入的描述。

在集成 PCR 芯片功能单元设计方面:论述了化学反应微氧气泵和电磁振动膜微泵的设计、制造和测试技术,将微毛细管阀和微泵结合实现了微流体的控制。

在芯片微加工工艺方面:详细阐述了混合玻璃和 PDMS 结构的制作工艺,解决了用单一材料制作集成 PCR 芯片中的各种问题。详细论述了菲林(Film)制版技术等制作光刻掩模、用 SU-8 胶制作浇注模具、浇注 PDMS 快速制作高深宽比的微结构等关键工艺。采用溅射-等离子体刻蚀工艺在玻璃基片上制作 Pt 微加热器和微传感器,能较好地满足生物试验的要求。最后采用紫外光光照实现 PDMS 与玻璃之间的键合,得到集成微流控聚合物 PCR 芯片。

在 PCR 温度控制系统研究方面:阐述了 PCR 芯片温控系统的硬件系统,包括采集卡信息处理模块、测温信息读取模块、信号放大模块和反馈驱动模块。研究了温控的算法,设计了一种基于增量型积分饱和原理的参数微分错位 PID 控制算法,进一步将模糊规则运用于 PID 控制器,并给出了参数整定的一般方法。对此

模糊逻辑规则进行了充分的仿真,证明了算法的合理性。在此基础上,借助虚拟仪器技术构建出 PCR 芯片温控系统的软件部分,包括系统方案、程序代码和人机界面。

在 PCR 实验测试方面:阐述了静态腔式和连续流式集成 PCR 芯片的性能测试和生物实验。分析了 PCR 芯片的驱动、混合、定量、二次驱动等,成功完成了 DNA 扩增实验。

本书是上海交通大学微纳科学技术研究院近 3 年来研究成果的总结,先后参加本书相关内容研究工作的有陈文元教授、张卫平副教授、牛志强博士、贾晓宇博士、苏宇峰博士、邵诗逸硕士、陈实硕士等,Honeywell 提供了反应试剂和扩增检测。值此本书问世之际,谨向参与和支持本书研究工作的所有工作人员及各级领导表示衷心的感谢,他们夜以继日地投身于 PCR 生物芯片的研发,孜孜以求、无私奉献,在工作学习之余积极参与本书的撰写和校改,在此一并表示感谢。

由于集成微流控聚合物 PCR 芯片的研究仍然处于发展阶段,书中的一些研究成果和结论还在发展之中,书中有不完善和错误之处,敬请各位专家和读者予以批评指正。

2007 年 1 月 17 日

目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 引言	1
1.2 μ TAS 的发展	2
1.2.1 μ TAS	2
1.2.2 μ TAS 的分类	3
1.2.3 μ TAS 的应用	4
1.3 微流控芯片的发展	5
1.3.1 微泵的发展	6
1.3.2 微阀的发展	9
1.3.3 PCR 芯片的发展	12
1.4 微流控芯片加工技术的发展	19
1.4.1 微流控芯片的结构和加工特点	19
1.4.2 MEMS 加工技术	19
1.4.3 高分子聚合物微流控芯片的加工方法	22
1.4.4 高分子聚合物芯片的封装	24
1.5 本章小结	25
第 2 章 集成微流控聚合物 PCR 芯片设计和特性分析	26
2.1 引言	26
2.2 PCR 技术的基本原理	29
2.2.1 PCR 原理概述	30
2.2.2 影响 PCR 的关键因素	32
2.3 芯片材料选择	35
2.4 微流体驱动单元设计和特性分析	36
2.4.1 微氧气泵工作原理	36
2.4.2 化学反应动力学推导样本输送速率方程	36
2.4.3 微氧气泵的结构设计	39
2.5 电磁驱动柔性振动膜微泵	39

2.5.1 整流效应	40
2.5.2 振膜驱动性能	51
2.5.3 微泵三维分析	66
2.6 微阀的设计	69
2.7 微混合单元	73
2.8 静态腔式 PCR 芯片	75
2.8.1 反应腔单元设计	75
2.8.2 加热器和温度传感器设计	76
2.8.3 静态腔式 PCR 芯片温度控制单元设计	78
2.8.4 总体布局设计	78
2.8.5 静态腔式 PCR 芯片温度特性	84
2.9 集成式连续流 PCR 芯片设计	94
2.9.1 芯片反应流体通道布局设计	94
2.9.2 PCR 芯片的集成薄膜加热器和温度传感器	97
2.9.3 连续流式 PCR 芯片控制单元设计	102
2.9.4 连续流式 PCR 芯片物理特性分析	103
2.10 本章小结	123
第 3 章 集成微流控聚合物 PCR 芯片工艺	124
3.1 材料性能与工艺	124
3.2 掩模板设计制作	127
3.3 SU-8 工艺研究	130
3.3.1 背面曝光及掩模优化	131
3.3.2 SU-8 前、后烘工艺的优化	134
3.3.3 曝光工艺的优化	136
3.3.4 运用优化工艺进行 SU-8 模具制作	137
3.4 PDMS 相关工艺	139
3.5 紫外光照射表面改性封装工艺	142
3.5.1 紫外光处理的机理	143
3.5.2 紫外光照射时间的影响	143
3.5.3 放置时间的影响	144
3.6 等离子键合	145
3.7 导管连接	145
3.8 微加热器和传感器	146

3.8.1 优化 Lift-off 工艺	147
3.8.2 干法刻蚀	152
3.9 微泵的加工	155
3.9.1 电磁驱动柔性振动膜微泵泵体的加工工艺	155
3.9.2 柔性振动膜的制作工艺研究	158
3.9.3 CoNiMnP 永磁体的电镀工艺研究	160
3.9.4 电磁驱动柔性振动膜微泵电磁线圈的制作工艺	174
3.9.5 微泵的键合研究	176
3.10 本章小结	178
第 4 章 集成微流控聚合物 PCR 芯片的温度控制系统	179
4.1 芯片控制系统简介	179
4.2 硬件控制系统设计与实现	179
4.2.1 采集卡信息处理模块	180
4.2.2 测温信息读取模块	180
4.2.3 信号放大电路	186
4.2.4 反馈驱动电路	187
4.3 温度控制算法	189
4.3.1 经典 PID 算法	190
4.3.2 基于增量型 PID 算法的抗饱和和类积分饱和原理的提出	191
4.3.3 增量型类积分饱和参数微分化错位 PID 控制算法的提出	192
4.3.4 基于模糊逻辑的温度控制系统结构	194
4.4 PCR 温度控制系统软件设计	202
4.4.1 虚拟仪器技术简介	202
4.4.2 PCR 芯片温度控制系统的虚拟仪器结构	203
4.4.3 软件系统	204
4.4.4 模糊逻辑子程序	206
4.4.5 预设温度子程序	209
4.4.6 本系统程序人机交互界面	210
4.5 本章小结	211
第 5 章 集成微流控聚合物 PCR 芯片测试与实验	212
5.1 微泵性能测试	212
5.1.1 测试装置	212

5.1.2 测试结果与分析	213
5.2 微氧气泵与毛细管阀	216
5.2.1 测试芯片	217
5.2.2 试验结果与讨论	218
5.3 液体、混合及测试	223
5.4 芯片稳态温度性能测试	227
5.4.1 温度标定的原理和方法	227
5.4.2 温度梯度分析	228
5.4.3 芯片瞬态温度性能测试	229
5.4.4 芯片控温测试	231
5.5 生物实验、结果及其分析	234
5.5.1 PCR 芯片表面改性	234
5.5.2 静态腔式 PCR 生物实验	235
5.5.3 连续流 PCR	240
5.6 本章小结	246
第 6 章 全书总结	247
参考文献	248

第1章 绪论

1.1 引言

中、美、日、德、法、英等6国科学家和美国塞莱拉公司于2001年2月12日联合公布了人类基因组图谱及对它的初步分析结果。分析结果表明人类基因组由31.647亿个碱基对组成,共有3万至3.5万个基因。人类基因组DNA序列的相似度 $\geq 99.9\%$,即所有人的DNA序列只有不到千分之一的差别,而正是这千分之一的差别造成了个体间的差异,导致每个人的健康水平不同。可以预计,对这种差异的了解将在基础生物研究和医学方面有巨大的应用价值。

大多数基因分析,如PCR(Polymerase chain reaction,聚合酶链反应)、Sanger测序等都有几个共同的操作步骤,包括:

- 1) 溶液的驱动和控制,即将反应试剂输送到指定区域的能力。
- 2) 反应物、酶、DNA模板体积的精确测量。
- 3) 溶液的混合。
- 4) 精确控制混合物的热反应。

为了使基因分析能够自动进行,必须发展一种微流处理系统,用以将常规实验室中完整的分析步骤集成到单块微芯片上。随着微电子技术的发展和微机电系统(Micro Electrical and Mechanical System, MEMS)技术的出现,这种设想成为可能。在以这两种技术为基础的前提下,90年代初瑞士的Manz和Widmer提出了“微型全分析系统”(μTAS, Micro Total Analysis System)的概念,并在以后得到各国科学人员的重视。

μTAS由于在结构上的微型化,不仅带来分析设备尺寸上的变化,而且在分析性能上也有众多的优点:

- 1) 全封闭的样本处理步骤将大大减少由手工操作引起的样本污染。
- 2) 由于微米级通道中的高导热和传质速率,样本的分析和处理速度大大加快;由于免除了人工的介入,从而使得分析是连续的,分析的吞吐量要高于相对应的宏观分析方法一至二个数量级。
- 3) μTAS的试样与试剂消耗已降低到微升水平,并随着技术水平的提高,将进一步减少到纳升级。这既降低了分析费用和贵重生物试剂的消耗,也减少了环

境污染。

4) 应用超大规模集成电路制造技术制造 μ TAS, 实现批量生产, 可以显著降低系统成本。

1.2 μ TAS 的发展

1.2.1 μ TAS

早在 20 世纪 50 年代后期、60 年代初期, 分析系统的自动化、微型化趋势已经出现, 其发展动力主要来自于环境及材料科学的发展中, 对更多、更准、更快地获取物质成分信息的需要。Skeggs 是这一时期杰出的代表人物, 他成功地将分析化学传统操作中以玻璃器皿和量器为主要工具的操作模式转移到有液体连续流动的管道中, 创立了连续流动分析(Segmented continuous flow analysis, SCFA)。连续流动分析的观念是对分析化学, 甚至是对整个化学实验室操作技术的一项革命性贡献。

虽然在溶液分析自动化方面连续流动分析取得了成功, 但在设备微型化以及试样和试剂消耗方面却进展不大, 分析速度也无显著提高。Ruzicka 与 Hansen 于 1975 年提出了流动注射分析(Flow injection analysis, FIA)的概念, 如图 1-1 所示。他们摒弃了 SCFA 中要求在流动中必须实现完全的物理和化学平衡的观点, 提出了在非平衡(不完全混合, 不完全反应)条件下实现高重现性定量分析的观点。这一观点的提出大大提高了分析速度, 同时也促进了分析系统的微型化, 试样与试剂消耗从 $<10\text{mL}$ 降低到 $10\sim 200\mu\text{L}$ 水平。分析操作也从简单的自动进样—检测发展到包括溶剂萃取、柱分离、沉淀、共沉淀、气—液分离、渗析等在内的多种试样前处理的自动化。经过 20 多年的发展, FIA 已经渗透到涉及溶液分析的几乎所有分析化学领域, 不仅促进了分析化学自动化和微型化的发展, 同时也为 μ TAS 的提出铺平了道路。

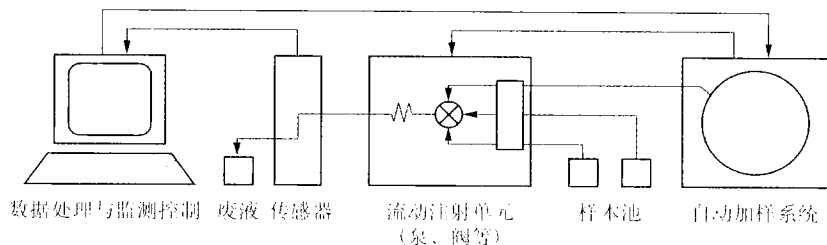


图 1-1 典型的 FIA 系统结构组成

Fig1-1 classical FIA system

Manz 与 Widmer 首先将 MEMS 技术引入到 FIA 领域中来,他们最初尝试把 FIA 转移到微加工芯片上,这种 μ TAS 装置为多层芯片结构,主要是采用了单晶硅材料加工,芯片的结构和工艺都很复杂,其实用性并不被人看好。但当时毛细管电泳分离技术的迅速发展为 μ TAS 提供了重要的发展机遇。一方面,毛细管电泳为 μ TAS 提供了方便灵活的、微尺度下的电渗驱动手段;另一方面,在芯片上加工的毛细管电泳又显示出比传统毛细管电泳更优良的性能。因此,此后的研究者们迅速将 μ TAS 的发展重点定位在基于 MEMS 技术的平板玻璃或石英芯片上的电渗驱动毛细管电泳分离微流控系统之上。

1994 年,美国橡树岭国家实验室 Ramsey 的研究组在 Manz 的工作基础上发表了一系列的论文,改进了芯片毛细管电泳进样方式,提高了其性能和实用性。1995 年,美国 Mathies 研究组在微流控芯片上首次实现了高速 DNA 测序,显现了微流控芯片的商业价值。1996 年,Mathies 等又集成了在基因分析中有重要意义的 PCR(聚合酶链反应)扩增与毛细管电泳,在试样的处理方面迈出了重要的一步。次年,他们又实现了基于微流控芯片的多通道毛细管电泳 DNA 测序。与此同时,有关企业中的微流控芯片研发工作也在加紧进行,一些微流控芯片开发企业纷纷与世界著名分析仪器生产厂家合作,利用各自的技术优势,发展微流控芯片。

Caliper Technologies 公司最早成功开发了用于 DNA、RNA 分析的专用微流控芯片;还开发了“Caliper250 高通量筛选系统”,采用名为 sipper 的样品引入技术可用于超高速药物的筛选。

Acalara Biosciences 公司的 LabCardTM 核酸分析微流控芯片由高聚物材料模压而成。使用电渗驱动方式,可实现混合、温育、测量、稀释、提纯、捕获、富集、进样、分离、检测等一系列功能,用于 DNA、RNA 分析及高通量药物筛选。

荷兰的 3T 公司与 MESA 研究所和 TWENTE 大学等机构合作,将微机电、微流体和微检测部件等以标准的、可替换微流控部件的形式组合成系统。可应用在药物筛选、组合化学、样品预处理、测量系统等领域。

Micronics 公司的微流控技术平台能对复杂试样(如全血)进行预处理、分离、检测。最近又研制由不同微流控单元组合而成的微全分析系统 - ORCA microfluidics,在如信用卡大小的微流控芯片上组合了 H-Fiter、T-sensor、混合器、反应器、微阀等一系列单元,可对复杂流体,如全血提供护理点分析。

从目前的发展水平来看, μ TAS 已经突破了加工技术和基本微流控技术的瓶颈,正在进入一个深入研究、扩大应用及深度产业化的阶段。

1.2.2 μ TAS 的分类

当前 μ TAS 可分为芯片式与非芯片式两大类,非芯片式还是依托于传统的加

工方法,利用细管与蠕动泵构建集成化微管道系统(Integrated microconduit systems, IMCS),在试样与试剂消耗方面取得了一些重要突破。但是由于受加工手段的限制,集成化微管道系统不能缩微的更小,其与常规的生化分析系统在分析速度上相比并无明显的优势。芯片式 μ TAS 借助先进的微机电(MEMS)加工技术,可以将微管道网络集成于几十平方厘米甚至几十平方毫米的芯片上,从而使分析速度成十倍百倍地提高,费用却大大下降。所以,芯片式 μ TAS 是今后研究发展的重点。依据芯片结构及工作机理,芯片式 μ TAS 又可分为微流控芯片和微阵列芯片,微流控芯片以微通道网络为结构特征,微阵列芯片则以微探针阵列为结构特征。

1.2.3 μ TAS 的应用

μ TAS 是 20 世纪 90 年代中期以来影响最深远的重大科技进展之一,是融微电子学、生物学、物理学、化学、计算机科学为一体的高度交叉的新技术,具有重大的基础研究价值,又具有明显的产业化前景。

在生物医学领域,人类基因组计划(HGP)是人类为了认识自己而进行的一项伟大而影响深远的研究计划。目前的问题是面对大量的基因或基因片段序列如何研究其功能,只有知道其功能才能真正体现 HGP 计划的价值——破译人类基因这部天书。后基因组计划、蛋白组计划、疾病基因组计划等概念就是为实现这一目标而提出的。由于微流控芯片技术大规模平行处理的能力,使对个体生物信息进行高速、并行采集和分析成为可能,必将成为未来生物信息学研究中的一个重要信息采集和处理平台,成为基因组信息学研究的主要技术支撑。

在现代医学检测方面, μ TAS 可以在一片芯片上同时对多个病人进行多种疾病的检测;无需机体直接参与免疫应答反应,能实现早期诊断;能检测病原微生物的种类,甚至微生物的亚型等。这种微流控芯片诊断技术,以其快速、高效、敏感、经济、平行化、自动化等特点,将成为一项现代化诊断新技术。

在药物筛选与开发方面, μ TAS 也将得到更多的应用。在目前中药产业和传统的西药开发上,如何分离和鉴定药的有效成分是遇到的重大障碍, μ TAS 是解决这一障碍的有效手段,它能够大规模地筛选、通用性强,能够从基因水平解释药物的作用机理,即可以利用基因芯片分析用药前后机体的不同组织、器官基因表达的差异。如果用 cDNA 表达文库得到的肽库制作微流控芯片,则可以从众多的药物成分中筛选到起作用的部分物质。还有,利用 RNA、单链 DNA 有很大的柔性,能形成复杂的空间结构,更有利与靶分子相结合,将核酸库中的 RNA 或单链 DNA 固定在微流控芯片上,然后与靶蛋白结合,形成蛋白质-RNA 或蛋白质-DNA 复合物,可以筛选特异的药物蛋白或核酸,因此微流控芯片技术在药物筛选中将得到广

泛应用。目前,国外很多制药公司已开始不同程度地采用微流控芯片技术,寻找催化剂和药物靶标,查验合成路线和药物的毒、副作用。

在工业领域,利用 μ TAS 设计的微流控芯片检测装置可以在线监测生产环境中有毒气体及危险气体,以做到提前预警,排除安全隐患。尤其是矿业开采中,微流控芯片检测装置可以取代体积较大的传统检测装置,在作业现场使用,最大程度的保护人员和设备的安全,这在当前我国工业生产安全事故(尤其是矿业领域)不断的情况下,具有很重要的现实意义。

在军事和刑事科学领域,应用便携式 μ TAS 检测装置,可以直接检测战场上的空气、水源和食物的污染情况,以及作战人员在化学战、生物战中的战斗力,甚至利用轻便的免疫芯片进行战场就地免疫和救护;也可在犯罪现场检测嫌疑人留下的毛发、唾液、血液、精液等证物,并立刻与基因数据库系统存储的 DNA 数据进行比较,以迅速、准确地破案。

综上所述, μ TAS 的诞生和应用对疾病诊断和治疗、新药物开发、分子生物学、生命科学、工业生产、农业、军事和刑侦、环境科学等领域的发展均具有重大的应用前景。

1.3 微流控芯片的发展

微流控芯片与微阵列芯片并称为芯片式 μ TAS。微流控芯片是 1990 年初步提出,在 20 世纪 90 年代中期得到了迅速的发展,它的目标是把整个生化分析实验室的功能集成在可多次使用的微芯片上,因此,微流控芯片具有更广泛的适用性及应用前景。

微流控芯片以分析化学为基础,借助先进的微机电(MEMS)加工技术,在硅、玻璃或塑料上制作互相连接的微管道网络,将整个实验室的功能集成在微芯片上。

一个理想微流控芯片应包括:

- 1) 样本驱动控制单元,其核心部件是微泵和微阀。
- 2) 样本处理单元,包括微过滤器、微混合器、样本微分配器等。
- 3) 生化反应单元,包括微加热器、微搅拌器等。
- 4) 检测单元,包括各种微传感器以及外围电路。

5) 控制主单元,主要控制各单元的动作,完成生化分析的功能,并对结果进行显示、分析及处理,是整个微流控芯片的核心。各个单元之间通过微管路网络连接,可以完整地实现生化分析实验室的所有功能。由于现有技术的障碍,实现完整的实验室功能,还有不小的困难,因此,当前研究最多的是微流控芯片的各个相应的功能单元或部分功能单元的集成。

1.3.1 微泵的发展

微泵是微流驱动器件中的核心元件。目前,国内外已经研制开发出多种类型的微泵,按微泵的原理一般可分为两种类型:机械式微泵和非机械式微泵。

机械式微泵其驱动方式,包括压电晶体式、热驱动式、电磁式、静电式、双金属式、气动式以及形状记忆合金式等,依据活动部件的不同,主要分为活塞式、隔膜式、齿轮式微泵三种。隔膜式微泵的工作原理大致都是利用较高的电压制动薄膜,产生往复运动驱动液体沿微通道运动。隔膜式微泵因在结构上比较适合采用 MEMS 技术加工,较易实现机械泵的微型化和集成化,已成为当前微机械泵技术中发展最为活跃的部分,而活塞式或齿轮式泵以目前的微加工技术较难实现,因此文献报道不多。机械式微泵按驱动部件的运动方式不同,又可分为单向长行程式、往复式、转动式微泵等,在微分析系统中以往复式微泵最为常见。机械泵的好处是可以适用于任何液体,而且流速较少受通道内液流性质和通道内壁性质影响,可靠性较高。但机械泵有以下几点缺点:结构复杂,对设备和技术要求较高;必须与单向阀配合使用,增加了难度;泵压不高;有渗漏;不容易集成等。

非机械式微泵包括电渗流驱动泵、电流体动力泵、磁流体动力泵等。非机械式微泵能直接驱动液流,无需活动部件;操作方便,通过改变电极电压就可实现多数简单的微流控操作。但其只能驱动可产生电渗流的介质,而且驱动压力较低,限制了其广泛的应用。

下面主要介绍电渗流驱动泵、磁流体动力泵、气泡泵等非机械式微泵等和电磁驱动振动膜机械微泵。

1.3.1.1 电渗流驱动泵(Electroosmotic Pump, EOF)

电渗流是微流处理系统中使用最广的驱动和控制技术,广泛应用在目前发展迅速的芯片毛细管电泳系统中。电渗驱动的原理是利用微通道表面存在的固定电荷在电场作用下进行驱动。如石英或玻璃,在中性或碱性 pH 下,通道表面带负电荷,液流靠通道壁的部分与通道表面会形成带正电的界面,由此产生了双电层。在通道两端施加高电压,带正电荷的界面在电流的作用下产生迁移,进而带动通道内界面包裹的液流产生电渗流——流体的流动。

影响电渗流大小的因素很多,包括通道表面的组成、缓冲液性质(浓度、pH 值、离子强度、黏度、介电常数等)及纵向电场强度等。

1.3.1.2 磁流体动力微泵(Magnetohydrodynamic pump, MHD)

磁流体动力微泵的工作原理是利用电场和磁场相互作用产生的洛仑兹力,驱动导电液体和水溶液。MHD 工作原理见图 1-2 所示。

Jang 和 lee 报道了第一个 MHD 微泵。该微泵由各向异性刻蚀的硅结构微通

道,进/出样孔和通道旁的铝电极组成。整个泵被放置在两个永久的 NdFeB 磁铁之间,磁场强度为 $0.41\text{N/A} \cdot \text{M}$ 。在电极上施加 100V/A 的直流电压后,导电液 (1S/m) 在洛伦兹力的作用下驱动前进。MHD 微泵的特点是能驱动导电溶液。但是,导电溶液会电解产生气泡,阻断液流。利用高频脉冲电流,可以消除气泡的影响。

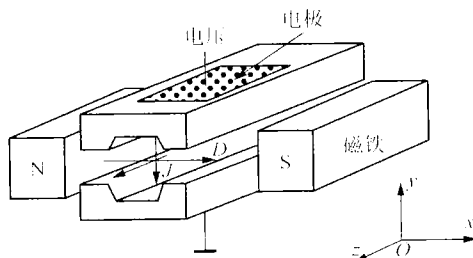


图 1-2 磁流体动力微泵基本工作原理示意图

Fig. 1-2 schematic of Magnetohydrodynamic pump

1.3.1.3 气泡泵(Bubble Pump)

气泡泵的工作原理是利用微通道里气泡的周期生长和坍塌产生液体体积的变化,驱动液体流动。

Tsai 和 lin 报道了一种热气泡泵,结构如图 1-3 所示。这种气泡泵采用 nozzle-diffuser 的结构形式,做在玻璃上的加热电阻加热使泵腔内的气体膨胀,产生气泡,将泵腔内的液体压出喷嘴;停止加热,气泡收缩。由于泵腔入口和出口结构上的差异使流出的液体体积大于流入的液体体积,从而实现了液体的驱动。

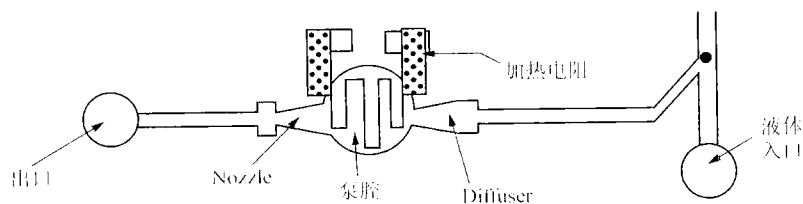


图 1-3 热气泡泵结构图

Fig. 1-3 schematic of thermal bubble pump

2001 年,Handique 等报道了一种利用加热所产生的气体压力直接驱动流体的方法,其主要优点是微泵内不含有活动部件。此外,在多数采用气体驱动的微流控芯片系统中,其气源和控制阀部分因集成化加工难度较高,通常采用外置联用的方法,造成驱动系统整体体积较大,影响分析系统的集成度和便携性。而在 Hand-