



# 微全分析系统 构建与应用

冯喜增 编著

天津科学技术出版社

# 微全分析系统构建与应用

冯喜增 编著



天津科学技术出版社

**图书在版编目(CIP)数据**

微全分析系统构建与应用/冯喜增编著. —天津:天津科学技术出版社, 2005

ISBN 7-5308-4060-6

I. 微... II. 冯... III. 生物-芯片-分析 IV. Q78

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 157423 号

---

责任编辑:丁文红 吴文博

版式设计:邱 芳

责任印制:王 莹

---

天津科学技术出版社出版

出版人:胡振泰

天津市西康路 35 号 邮编 300051

电话(022)23332393(发行部) 23332390(市场部) 27217980(邮购部)

网址:www.tjkjbs.com.cn

新华书店经销

天津市永源印刷有限公司印刷

---

开本 787×1092 1/16 印张 20.5 字数 373 000

2005 年 12 月第 1 版第 1 次印刷

定价:42.00 元

## 内 容 简 介

微全分析系统( $\mu$ TAS, 即 Micro Total Analysis Systems)是一个跨学科的、发展迅速的基础应用研究领域,它与微电子学、信息学、材料科学和纳米技术等密切相关,已经成为微机电加工、化学、化学工程、环境科学、生命科学等诸多交叉领域中基础与应用的重要发展前沿。

本书共分上、下两篇共 15 章,上篇 1~9 章,系统地介绍了微全分析系统技术的基础知识,如微流控体系的设计方法、制作工艺方法、器件的建模与理论模拟以及硅技术、封装技术等。下篇 10~15 章,系统全面地介绍了微全分析系统在化学、生命科学领域的国内外最新基础研究结果和应用实例,如微全分析系统在化学分析、半导体生物传感器、生物体系监测、组织工程等领域中的最新进展。

本书可供微电子、化学、化工、材料、生物等不同专业,从事交叉学科基础与应用的科研人员、工程技术人员,以及高等院校相关专业的研究生和高年级本科生参考。

# 前 言

微全分析系统 (Micro Total Analysis Systems or Miniaturized Total Analysis Systems, 即  $\mu$ TAS) 是一个跨学科的、发展迅速的基础应用研究领域, 它与微电子学、信息学、材料科学和纳米技术等密切相关, 已经成为微机电加工、化学、化学工程、环境科学、生命科学等诸多交叉领域中基础与应用的重要发展前沿。

近年来, 先后有《微系统设计》、《微系统原理与技术》、《微系统技术》、《微系统设计》、《光机电一体化—微机电系统设计与制造》相关的书籍出版, 但多侧重微机电系统 (MEMS) 的加工制备、微系统技术等方面的介绍, 本书作者综合近年来在教学与科研的基础上, 结合交叉学科的特点, 首先系统地介绍了微全分析系统技术的基础知识与基本理论, 并进一步较为系统地介绍了微全分析系统在化学、生命科学领域的国内外最新基础研究结果和应用实例, 这也是本书的新颖和独到之处。

全书由冯喜增教授主编, 参加编写工作的还有南开大学生命科学学院、生物活性材料教育部重点实验室的王立凯、侯森、秦明、薛永来、贾芸芳、马姗姗、产启林他们具有的创造性和卓有成效的工作, 保证了本书顺利地完, 在此致以衷心的感谢。在本书的编写过程中, 虽经多次修改、完善, 错误及不妥之处仍在所难免, 恳请读者批评指正。

本书的出版得到了南开大学留学回国人员启动基金、教育部留学人员回国基金, 以及天津市科技发展基金——应用基础研究重点项目基金的资助支持, 表示衷心的感谢。

冯喜增 教授

2005 年 10 月 18 日于南开园

# 目 录

|                         |        |
|-------------------------|--------|
| 上篇 基础篇 .....            | ( 1 )  |
| 第 1 章 绪论 .....          | ( 1 )  |
| 1.1 从微电子学中所得经验 .....    | ( 1 )  |
| 1.2 微系统在分析化学中的优势 .....  | ( 2 )  |
| 1.3 $\mu$ TAS 的概念 ..... | ( 3 )  |
| 参考文献 .....              | ( 6 )  |
| 第 2 章 超洁净工作室简介 .....    | ( 7 )  |
| 第 3 章 微流控体系的理论基础 .....  | ( 10 ) |
| 3.1 流体及流动性 .....        | ( 11 ) |
| 3.2 运输过程 .....          | ( 17 ) |
| 3.2.1 运输类型 .....        | ( 17 ) |
| 3.2.1.1 对流 .....        | ( 18 ) |
| 3.2.1.2 迁移 .....        | ( 18 ) |
| 3.2.1.3 扩散 .....        | ( 19 ) |
| 3.2.1.4 分散 .....        | ( 21 ) |
| 3.3 系统设计 .....          | ( 22 ) |
| 3.4 生物流体 .....          | ( 29 ) |
| 参考文献 .....              | ( 32 ) |
| 第 4 章 微流控体系的组成元件 .....  | ( 33 ) |
| 4.1 阀和泵 .....           | ( 33 ) |
| 4.1.1 电渗引起的流体运动 .....   | ( 39 ) |
| 4.1.2 混合器 .....         | ( 43 ) |
| 4.2 注射、定量给样及测定 .....    | ( 46 ) |

|                                                  |               |
|--------------------------------------------------|---------------|
| 4.3 微流控体系中的温度测量 .....                            | ( 50 )        |
| 4.3.1 微反应器 .....                                 | ( 51 )        |
| 4.3.2 微体系中的温度传感器 .....                           | ( 51 )        |
| 4.3.3 电阻式温度检测器 .....                             | ( 52 )        |
| 4.3.3.1 金属 .....                                 | ( 52 )        |
| 4.3.3.2 非金属 .....                                | ( 52 )        |
| 4.3.4 热电偶 .....                                  | ( 53 )        |
| 4.3.5 半导体结构传感器 .....                             | ( 54 )        |
| 4.3.6 基于其他原理的温度传感器 .....                         | ( 55 )        |
| 4.3.7 结论 .....                                   | ( 56 )        |
| 4.4 光学传感器 .....                                  | ( 56 )        |
| 4.4.1 使用的仪器 .....                                | ( 56 )        |
| 4.4.2 吸附检测 .....                                 | ( 57 )        |
| 4.4.3 消逝波传感作用 .....                              | ( 60 )        |
| 4.4.4 荧光检测 .....                                 | ( 61 )        |
| 4.5 电化学传感器 .....                                 | ( 63 )        |
| 参考文献 .....                                       | ( 66 )        |
| <b>第 5 章 微流控体系中的模拟仿真 .....</b>                   | <b>( 69 )</b> |
| 5.1 物理方面及其设计 .....                               | ( 69 )        |
| 5.2 软件及硬件的选择 .....                               | ( 73 )        |
| 5.2.1 CFD-ACE + 6.6 版 .....                      | ( 73 )        |
| 5.2.2 ConventorWare <sup>TM</sup> 2001.3 版 ..... | ( 74 )        |
| 5.2.3 硬件 .....                                   | ( 74 )        |
| 5.2.4 典型 CFD 软件的核心要素 .....                       | ( 75 )        |
| 5.2.5 预处理器 .....                                 | ( 75 )        |
| 5.2.6 解算器 .....                                  | ( 78 )        |
| 5.2.7 后处理器 .....                                 | ( 78 )        |
| 5.3 重要的数据设置 .....                                | ( 79 )        |
| 5.3.1 临界条件 .....                                 | ( 79 )        |
| 5.3.2 解算器的设置 .....                               | ( 80 )        |
| 5.4 误差和偏差 .....                                  | ( 83 )        |
| 5.5 模拟的解释和评估 .....                               | ( 84 )        |

|                                 |                |
|---------------------------------|----------------|
| 5.6 模拟实例 .....                  | ( 84 )         |
| 5.6.1 环形毛细管中的完全展开流 .....        | ( 84 )         |
| 5.6.2 检测单元中化学物质在电渗流作用下的运动 ..... | ( 89 )         |
| 5.6.3 结论 .....                  | ( 102 )        |
| 参考文献 .....                      | ( 102 )        |
| <b>第 6 章 硅及超净室的处理 .....</b>     | <b>( 104 )</b> |
| 6.1 基底制作 .....                  | ( 104 )        |
| 6.2 光刻技术 .....                  | ( 108 )        |
| 6.2.1 照相平版印刷技术 .....            | ( 108 )        |
| 6.2.2 掩膜设计 .....                | ( 111 )        |
| 6.2.3 制作开始前的注意事项 .....          | ( 113 )        |
| 6.3 镀膜 .....                    | ( 115 )        |
| 6.3.1 涂层的基本原理 .....             | ( 115 )        |
| 6.3.2 沉积作用的原理 .....             | ( 116 )        |
| 6.3.3 材料 .....                  | ( 119 )        |
| 6.3.4 lift-off .....            | ( 124 )        |
| 6.3.5 硅化物 .....                 | ( 124 )        |
| 6.4 蚀刻除去 .....                  | ( 125 )        |
| 6.4.1 湿法刻蚀的基本原理 .....           | ( 126 )        |
| 6.4.2 氢氟酸(HF)法刻蚀 .....          | ( 126 )        |
| 6.4.3 硅的各向同性刻蚀 .....            | ( 127 )        |
| 6.4.4 硅的各向异性刻蚀 .....            | ( 127 )        |
| 6.4.5 常用的各向异性腐蚀剂 .....          | ( 128 )        |
| 6.4.6 其他腐蚀剂 .....               | ( 129 )        |
| 6.4.7 不搅动对传输限制型刻蚀的影响 .....      | ( 130 )        |
| 6.5 干法刻蚀 .....                  | ( 130 )        |
| 6.5.1 等离子刻蚀的基本原理 .....          | ( 131 )        |
| 6.5.2 等离子刻蚀的设备 .....            | ( 133 )        |
| 6.5.3 刻蚀气体 .....                | ( 135 )        |
| 6.5.4 激光辅助刻蚀法 .....             | ( 136 )        |
| 6.6 热处理 .....                   | ( 136 )        |
| 6.6.1 热氧化 .....                 | ( 136 )        |



|                            |              |
|----------------------------|--------------|
| 6.6.2 扩散 .....             | (139)        |
| 6.6.3 退火 .....             | (140)        |
| 6.6.4 键和 .....             | (140)        |
| 6.6.5 阳极键和的物理学机理 .....     | (140)        |
| 6.6.6 应用实例 .....           | (141)        |
| 参考文献 .....                 | (142)        |
| <b>第7章 玻璃的微加工 .....</b>    | <b>(143)</b> |
| 7.1 化学试剂湿法刻蚀 .....         | (144)        |
| 7.2 活性离子法刻蚀玻璃 .....        | (145)        |
| 7.3 激光法图案化 .....           | (145)        |
| 7.4 粉尘的吹除 .....            | (146)        |
| 7.5 玻璃键和 .....             | (146)        |
| 7.6 微制造的一个实例 .....         | (148)        |
| 参考文献 .....                 | (150)        |
| <b>第8章 聚合物的微加工技术 .....</b> | <b>(151)</b> |
| 8.1 热浮雕法 .....             | (152)        |
| 8.2 注射铸造法 .....            | (153)        |
| 8.3 铸造法 .....              | (153)        |
| 8.4 激光微加工技术 .....          | (155)        |
| 8.5 磨制 .....               | (156)        |
| 8.6 紫外光聚合刻蚀法 .....         | (157)        |
| 8.7 聚合物微结构的封合 .....        | (157)        |
| 8.8 附加功能 .....             | (159)        |
| 8.9 聚合物微结构的实例 .....        | (160)        |
| 参考文献 .....                 | (162)        |
| <b>第9章 微流控体系的组装 .....</b>  | <b>(164)</b> |
| 9.1 组装的级别 .....            | (165)        |
| 9.1.1 硅片水平的组装 .....        | (165)        |
| 9.1.2 多芯片组装 .....          | (167)        |
| 9.1.3 非标准组装 .....          | (168)        |

|                                           |       |
|-------------------------------------------|-------|
| 9.2 组装的设计过程 .....                         | (169) |
| 9.2.1 设计阶段 .....                          | (169) |
| 9.2.2 识别及鉴定 .....                         | (169) |
| 9.2.3 综合 .....                            | (170) |
| 9.2.4 评估及测试 .....                         | (172) |
| 9.2.4.1 键和力的测试 .....                      | (173) |
| 9.2.4.2 组装密封性的测试 .....                    | (173) |
| 9.2.4.3 其他测试 .....                        | (174) |
| 9.3 组装设计过程中的影响因素 .....                    | (174) |
| 9.4 组装可靠性的影响因素 .....                      | (175) |
| 9.4.1 残余应力 .....                          | (175) |
| 9.4.2 机械保护和压力减轻结构 .....                   | (175) |
| 9.4.3 电保护和钝化作用 .....                      | (177) |
| 9.4.4 键合过程中的调整 .....                      | (177) |
| 9.4.5 热性能 .....                           | (178) |
| 9.4.6 抗化学品性能 .....                        | (179) |
| 9.4.7 组装过程中的保护作用 .....                    | (180) |
| 9.5 相互连接 .....                            | (180) |
| 9.5.1 流体连接 .....                          | (181) |
| 9.5.2 电连接 .....                           | (181) |
| 9.5.3 光连接 .....                           | (184) |
| 9.6 重要的微加工材料比较 .....                      | (186) |
| 参考文献 .....                                | (189) |
| <b>下篇 应用篇</b> .....                       | (191) |
| <b>第 10 章 软材料(PDMS)微全分析系统的构建与应用</b> ..... | (191) |
| 10.1 引言 .....                             | (191) |
| 10.2 用于微流体装置的材料 .....                     | (192) |
| 10.2.1 用于装置制造的高聚物 .....                   | (192) |
| 10.2.2 采用 PDMS 的微流体系统 .....               | (192) |
| 10.2.2.1 软平版印刷术 .....                     | (192) |
| 10.2.2.2 快速形成样品和复制模型 .....                | (193) |

|               |                              |              |
|---------------|------------------------------|--------------|
| 10.2.2.3      | 表面化学和密闭 .....                | (193)        |
| 10.2.2.3.1    | PDMS 的表面化学 .....             | (193)        |
| 10.2.2.3.2    | 不可逆密封 .....                  | (195)        |
| 10.2.2.3.3    | 可逆密封 .....                   | (195)        |
| 10.2.2.4      | 3D 的制造 .....                 | (195)        |
| 10.2.2.4.1    | 二层照相印刷平板法 .....              | (195)        |
| 10.2.2.4.2    | “膜三明治”法 .....                | (196)        |
| 10.2.2.4.3    | 固体实物印刷法 .....                | (196)        |
| 10.2.2.5      | 连接 .....                     | (197)        |
| 10.3          | 使用 PDMS 系统的整合元件 .....        | (198)        |
| 10.3.1        | 混合器 .....                    | (198)        |
| 10.3.2        | 弹性开关 .....                   | (200)        |
| 10.3.3        | 嵌入膜和凝胶 .....                 | (201)        |
| 10.3.4        | 磁过滤 .....                    | (203)        |
| 10.3.5        | 整合的荧光检测系统 .....              | (203)        |
| 10.4          | 结论 .....                     | (206)        |
|               | 参考文献 .....                   | (206)        |
| <b>第 11 章</b> | <b>微全分析系统在化学分析中的应用 .....</b> | <b>(211)</b> |
| 11.1          | 传感器和传感器系统 .....              | (214)        |
| 11.2          | 生物传感器 .....                  | (217)        |
| 11.3          | 流动进样分析 .....                 | (219)        |
| 11.4          | 分离技术 .....                   | (222)        |
| 11.4.1        | 自由区带电泳 .....                 | (223)        |
| 11.4.2        | 凝胶电泳 .....                   | (225)        |
| 11.4.3        | 胶态离子电动力学色谱(MEKC) .....       | (225)        |
| 11.4.4        | 开通道电色谱(OCEC) .....           | (229)        |
| 11.4.5        | 填充层色谱 .....                  | (230)        |
| 11.4.6        | 固相支持结构的制作 .....              | (230)        |
| 11.4.7        | 原位聚合固定相 .....                | (231)        |
| 11.4.8        | 同步循环毛细管电泳(SCCE) .....        | (234)        |
| 11.4.9        | 二维分离 .....                   | (234)        |
| 11.4.10       | 流体力学色谱法(HDC) .....           | (236)        |

|                                        |              |
|----------------------------------------|--------------|
| 11.4.11 剪切力驱动的色谱 .....                 | (236)        |
| 11.5 其他分析技术 .....                      | (237)        |
| 11.5.1 固相萃取(SPE) .....                 | (238)        |
| 11.5.2 电动力学富集 DNA .....                | (238)        |
| 11.5.3 电分层 .....                       | (239)        |
| 参考文献 .....                             | (241)        |
| <b>第 12 章 微全分析系统混合效率的理论及应用研究 .....</b> | <b>(246)</b> |
| 12.1 引言 .....                          | (246)        |
| 12.2 被动混合方法 .....                      | (247)        |
| 12.2.1 几何结构控制 .....                    | (247)        |
| 12.2.2 水力调焦 .....                      | (249)        |
| 12.2.3 微流体孔道中的液滴 .....                 | (250)        |
| 12.2.4 微球 .....                        | (250)        |
| 12.3 主动混合方法 .....                      | (251)        |
| 12.3.1 脉冲型交叉流 .....                    | (251)        |
| 12.3.2 电力作用 .....                      | (252)        |
| 12.3.3 超声波作用 .....                     | (252)        |
| 12.3.4 磁力作用 .....                      | (253)        |
| 12.3.5 其他主动混合方法 .....                  | (254)        |
| 12.4 结论和展望 .....                       | (255)        |
| 参考文献 .....                             | (256)        |
| <b>第 13 章 半导体传感器在生物检测中的应用 .....</b>    | <b>(260)</b> |
| 13.1 引言 .....                          | (260)        |
| 13.2 DNA 测序中的应用 .....                  | (261)        |
| 13.3 酶 FET .....                       | (263)        |
| 13.4 免疫分析 .....                        | (264)        |
| 13.5 细胞培养 .....                        | (266)        |
| 13.6 半导体的生化传感器的微型化与便携式发展 .....         | (268)        |
| 参考文献 .....                             | (273)        |

|                               |       |
|-------------------------------|-------|
| <b>第 14 章 微全分析系统在生物监测中的应用</b> | (278) |
| 14.1 引言                       | (278) |
| 14.2 蛋白质分析                    | (279) |
| 14.3 免疫分析                     | (283) |
| 14.3.1 均相免疫分析                 | (283) |
| 14.3.2 非均相免疫分析                | (284) |
| 14.3.3 酶联免疫吸附分析               | (289) |
| 14.4 DNA 分析及测序                | (290) |
| 14.4.1 DNA 分析                 | (290) |
| 14.4.2 DNA 杂交                 | (292) |
| 14.4.3 DNA 测序                 | (293) |
| 14.5 细胞培养及检测                  | (294) |
| 14.6 $\mu$ TAS 展望             | (300) |
| 参考文献                          | (300) |
| <b>第 15 章 微全分析系统在组织工程中的应用</b> | (303) |
| 15.1 引言                       | (303) |
| 15.2 微区域可控的细胞固定和生长技术          | (303) |
| 15.2.1 细胞的可控性固定技术             | (303) |
| 15.2.2 细胞的拓扑结构的控制性生长          | (305) |
| 15.2.3 生物反应器                  | (305) |
| 15.3 细胞固定和培养技术的应用             | (307) |
| 15.3.1 基板                     | (307) |
| 15.3.2 血管组织                   | (307) |
| 15.3.3 肝脏                     | (308) |
| 15.3.4 骨头                     | (309) |
| 15.3.5 软骨组织                   | (309) |
| 15.3.6 神经细胞                   | (310) |
| 15.3.7 活性物质的定位传递              | (311) |
| 15.4 人工制造组织器官                 | (312) |
| 参考文献                          | (313) |

# 上篇 基础篇

## 第 1 章 绪 论

### 1.1 从微电子学中所得经验

科技进步在我国兴起于 20 世纪 80 年代,很难想象,仅仅过了 20 年的时间,就出现了如个人电脑、CD 机、移动电话和数字录像播放器(DVD)等。是什么使这些科技进步成为可能呢?其中一个主要的因素就是微电子学。从传统电子学到微电子学,第一个突破是 1947 年晶体管在贝尔实验室中的发明。晶体管提供了一个比机械继电器更好、更便宜的替代物,它是一个用于电信号转换及调制的标准电子元件。随着半导体技术的进步,晶体管体积变得越来越小,并且价格更便宜、性能更好。第二个突破是 1959 年集成电路的引入,通过它可以使众多的晶体管和其他电子元件通过必要的线路组合在一个很薄的硅板或晶片上。1965 年,在集成电路引入仅仅 4 年之后,Gordon Moore 就预测到在一个集成电路内晶体管的数目将呈指数级增长(Moore 规则)。虽然近几年来其发展速度有所放慢,但专家们仍然认为目前这种每 18 个月翻一番的增长速度将至少持续 20 年以上。微电子学成功的过程,我们可以概括为两点。①整体微型化,即晶体管及其他电子元件的微制作。②功能整合,即将多种不同的微型电子元件组合起来,形成一个具有多种功能的集成电路。自从我们应用微型化及功能集成化电子元件以来,这种方法也用于其他许多学科,例如机械学和光学。加速器就是微机电系统(MEMS)的一个应用实例。汽车内安全气囊的展开是根据大量来自加速器的信号进行的,比如,微型机械传感器可以测量汽车内的加速度。MEMS 的其他应用实例如压力传感器和麦克风(扩音器)。由于光通讯具有快速及更好的数据转换性能,已经开始应用微技术研究开发光对微型装置进行操作,例如微反射镜及光开关。

1979 年,S. C. Terry 等<sup>[1]</sup>提出“应用集成电路技术将一个气相色谱空气分析

仪安装在一个硅片上”。这是首次发表讨论如何借助微电子学来制作化学分析装置的文章。由 Manz<sup>[2]</sup>及其合作者于 1990 年引入的微全分析系统( $\mu$ TAS)的概念极大地引发了人们对开发微系统的兴趣,在该系统中所有的化学分析过程,如样品预备,化学反应,分析物的分离、纯化和检测,以及数据分析等,都是以一种集成、自动的方式进行。本书的主要目的就是要使读者对  $\mu$ TAS 的概念有一个全面的了解。我们将介绍微流体技术,即在微芯片上对微量试剂和样品进行操作,微流体仿真模拟技术,用硅、玻璃和塑料来制作用于化学分析的微系统,微系统的组装,以及在化学生物学领域中最新的基础与应用进展。

## 1.2 微系统在分析化学中的优势

在 20 世纪 90 年代初为什么  $\mu$ TAS 的概念可以引起科技界和工业界的极大兴趣?这是因为传统的化学分析方法已经不能满足所有的应用需求。我们可以看看这些要求以及  $\mu$ TAS 如何能够提供独特的解决方案。

随着医学、药物筛选、生物技术和环境监测等技术的快速发展及人们对其兴趣的不断增加,我们对化学分析的依赖越来越多。通常,化学分析要在专业实验室进行,因为它需要技术熟练的专业人员以及特定的环境才能完成。而现在的趋势是使化学分析更接近“顾客”。比如怀孕检测,糖尿病患者血糖浓度的检测,以及油或水样品的分析。这些化学检测设备应当可以从超市的货架上购得,进入普通家庭,并可由那些没有受过专门化学培训的人们使用。这种化学分析分散化的趋势还将继续。正因如此,我们需要将分析实验更加小型化、更轻便、更易于操作和更加可靠。化学分析结果必须经过处理,让使用者易于理解。 $\mu$ TAS 的观念是建立在化学分析的所有必需步骤都在一个微型化的模式下进行的,因此会更加便利。由于微制作的  $\mu$ TAS 元件能够以很低的能耗进行操作,由电池驱动的分析装置使在远离电网的野外进行化学分析成为可能。整个分析过程及数据处理的自动化也是  $\mu$ TAS 观念的一部分。说得极端一些, $\mu$ TAS 可以描绘成一个黑匣子,使用者只需要加入样品并按一下开始按钮,就能进行化学分析并获取相关的分析结果。微制作技术使我们可以通过相同的技术规则,大量复制精细设计的  $\mu$ TAS。当我们专心致力于  $\mu$ TAS 设计阶段的可靠性时,可靠性可通过大批量生产得以保障。每一个  $\mu$ TAS 核心部分是一个芯片,不足几微升,纯度很高的样品或试剂可在其中循环流动。传统的化学分析方法是将几毫升的样品试

剂在常规的检测试管中混合,然后将产物在一个检测仪器中进行分析,例如分光光度计。尤其是当样品和试剂都已经确定并且都很昂贵时, $\mu$ TAS 能够通过大量减少进行化学分析所必需的样品和试剂体积而使成本显著降低。我们已经提到过,当一个  $\mu$ TAS 被成功开发之后,可以可靠地进行大量复制,这使得样品的平行实验成为可能,当必须进行多次化学分析时这是非常有用的。对于药物筛选来说更是如此。通常,一种备选药物要从一个含数千种样品的群落中通过对每一种样品都采用特异的化学分析方法检测出来(该方法也被称为高通量筛选法或 HTS)。如今已经可以用一个微升级的培养皿进行化学分析,并通过机械装置来操作样品和试剂,从而使 HTS 得以实现。 $\mu$ TAS 提供了选择微升级培养皿进行平行化学分析的可能性,并将最终实现高通量的增长。

通常,我们想知道一种分析物的实时浓度变化,即在线检测。对糖尿病人的血糖浓度进行连续监测要比每隔几个小时检测一次好得多。为了控制用污水浇灌植被,对其中铵离子浓度进行连续监测要比每隔 2 到 3 天才测量一次更有价值。将传统的化学分析方法用于在线检测是很难实现的。样品的处理通常是手工操作(至少是部分)并在专业实验室中进行的。但是有了  $\mu$ TAS,我们可以将化学分析搬到最需要的地方进行,而不依赖于实验室和实验室人员。样品的操作和处理,化学分析和数据处理过程都被集成在  $\mu$ TAS 当中,这使得它非常适合于在线检测。

可以将  $\mu$ TAS 优点概括如下: $\mu$ TAS 能够提供便携、可靠、低耗和自动化的化学分析,以及高通量的筛选和在线分析。但是我们要谨记, $\mu$ TAS 是 20 世纪 80 年代末才开始兴起的,因此要想从它的以上优点中获益,还有大量的研究和开发工作需要做。要使  $\mu$ TAS 普遍被接受,迄今为止有几个关键问题没有受到足够的重视。其中最突出的问题是相互连接和组装。不管我们设计和制作  $\mu$ TAS 的技术有多熟练, $\mu$ TAS 核心的芯片必须要面向使用者的宏观世界。对  $\mu$ TAS 来说,这需要流体学、机械学、光学和电子学等多学科之间的互相结合。此外, $\mu$ TAS 必须组装牢固,以便于安全携带并不损坏芯片上精细的微结构。这两个问题必须得到很好的处理,才会使该技术成功地商品化并得到广泛的应用。

### 1.3 $\mu$ TAS 的概念

$\mu$ TAS 的开发过程主要包括几个独立的过程,首先要决定  $\mu$ TAS 的技术规格



(图 1.1)。这些规格主要取决于化学分析的特性,并且能够回答以下问题:使用何种试剂,反应的动力学是什么,反应在什么温度条件下进行,检测限度是什么,化学反应也决定了使用何种材料制作  $\mu$ TAS,例如材料是否应当透明?  $\mu$ TAS 是单一用途还是多种用途?  $\mu$ TAS 固有的能够综合机械学、流体力学、光学和电子学的特性使之成为这些介质间的结合点。我们必须明白  $\mu$ TAS 的传感器部分实际上是建立在 2 个或更多的介质交汇点之上的,例如:吸收测量必须要建立在光和化学的结合点之上。 $\mu$ TAS 和使用者之间的界面,即相互连接和组装必须在规范的设计阶段得到考虑。制定  $\mu$ TAS 的技术规则是一个应当涉及工程所有成员的过程,因为它将影响  $\mu$ TAS 的整体性能。

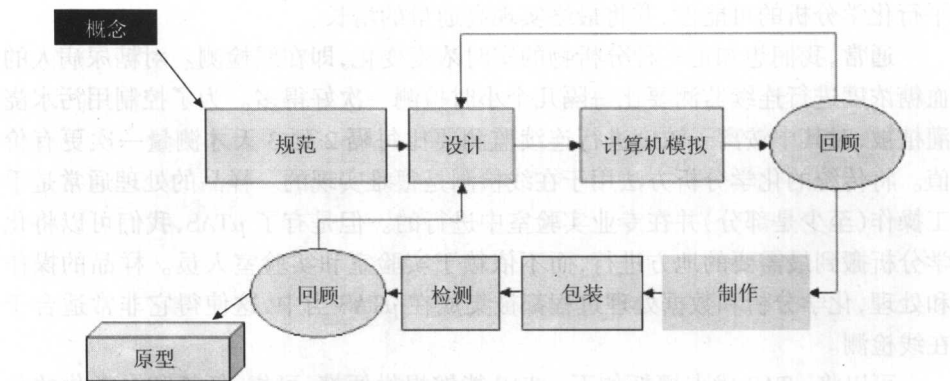


图 1.1  $\mu$ TAS 的整体概念

成功开发  $\mu$ TAS 需要涉及几个不连续步骤:化学分析的技术规则的制定,设计、建立性能评估的模型,制作以及测试。对模型和测试结果的重新评估可以使  $\mu$ TAS 的性能进一步优化。

当技术规则制定好之后,下一步就是要设计  $\mu$ TAS。设计过程包括最重要的板块,从  $\mu$ TAS 的概念到其模型等等,将在第 3 章和第 4 章中详细讨论。在此我们主要着眼于  $\mu$ TAS 的概念、交界面的限定以及将技术规则转化为制作计划。制定一系列制作  $\mu$ TAS 单个元件的步骤,例如,微流泵本身就面临着挑战,但是为了制作  $\mu$ TAS,这个流程涉及大量需要集成的元件,提出许多有关流程及相容性的问题。例如,从整个过程的一个方面来说,如何将微流体元件和光学元件组合起来,并不因过程中的某些不相容因素而损失其以单独结构存在时的特性。所选择的特定流程与组装的要求是否兼容? 建立一个完全而有效的  $\mu$ TAS 平台的第一步是将所有制作单个元件的步骤进行分类,研究过程的相容性,以及在出现不兼容情况时选择其他的过程或流程。设计在很大程度上依赖于经验和直