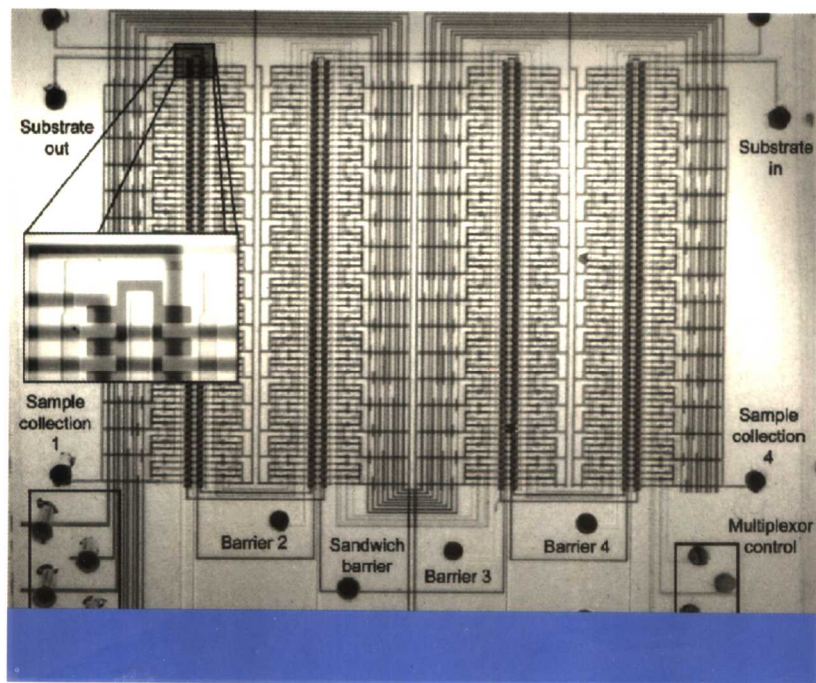


化学前沿应用丛书

微流控分析芯片的制作及应用

方肇伦 主编



Chemical Industry Press



化学工业出版社
化学与应用化学出版中心

化 学 前 沿 应 用 丛 书

微流控分析芯片的制作及应用

方肇伦 主编



化学工业出版社
化学与应用化学出版中心

· 北 京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

微流控分析芯片的制作及应用/方肇伦主编. —北京:
化学工业出版社, 2005. 5
(化学前沿应用丛书)
ISBN 7-5025-7029-2

I. 微… II. 方… III. 分析(化学): 自动分析-
芯片-研究 IV. O652. 9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 046026 号

化学前沿应用丛书
微流控分析芯片的制作及应用

方肇伦 主编
责任编辑: 梁虹
文字编辑: 孙凤英
责任校对: 李林
封面设计: 郑小红

*

化学工业出版社 出版发行
化学与应用化学出版中心
(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)
发行电话: (010) 64982530
<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销
北京市昌平振南印刷厂印刷
三河市宇新装订厂装订
开本 787mm×1092mm 1/16 印张 18½ 字数 450 千字
2005 年 6 月第 1 版 2005 年 6 月北京第 1 次印刷
ISBN 7-5025-7029-2
定 价: 45.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

序

化学作为一门核心的、实用的创造性科学，为人类认识物质世界和人类社会的文明进步做出了巨大的贡献。化学又是许多其他学科的基础，随着其在不同领域的应用，产生了许多交叉学科，这种交叉与渗透，大大地推动了科技进步，并使化学自身向着更深层次和更高水平发展。我国的化学研究，已从不可控的碰撞反应扩展到定向、可控和高选择性的反应或分子剪裁；研究的对象，已从简单体系扩展到复杂体系，从无机扩展到有机和生命系统，从晶态扩展到非晶态，从正常态扩展到临界和超临界态；研究的化学过程，已从平衡态逐步转向非平衡态，从慢反应发展到快和超快（如飞秒）过程；研究的尺度，已从宏观向下延伸至单分子和单原子，向上延伸至介观（纳米尺度）以及分子、离子聚集体；研究的视界，已从国内扩大到国际，从点扩大到面；研究的指导策略，不仅兼顾了短期目标和学科自身的发展，而且重视重大的影响和国家的需求。面临诸如人口控制问题、健康问题、环境问题、能源问题、资源与可持续发展等方面的挑战，化学家们从化学的角度，通过化学的方法解决其中的问题，为我国可持续发展和中华民族的振兴做出了重要的贡献。上述研究所涉及到的若干基本化学问题及交叉学科领域，将成为 21 世纪我国化学研究的新方向，成为我国化学家在此领域研究的新的突破点。

化学工业出版社密切关注化学学科的发展前沿和动态，邀请一部分院士和专家组织策划了这样一套高水平、高起点、反映学科发展前沿及化学在高新技术领域中的应用方面的丛书，旨在使读者进一步了解化学这一中心学科对科技发展的重要作用。该丛书从化学的视角，重点阐述化学基本原理应用于生命科学、材料科学、信息科学的最新研究进展以及在学科交叉过程中所形成的新方法和新的实验手段。从而为相关领域的科研人员解决问题提供参考。这套丛书最大的特点是选题立足前沿、方法先进实用、内容阐述深入透彻，第一批包括《纳米超分子化学——从合成受体到功能组装体》、《纳米传感技术及应用》、《化学标记与探针技术在分子生物学中的应用》、《酶联免疫分析技术及应用》、《手性分离技术及应用》、《分子印记技术及应用》、《微流控分析芯片的制作及应用》、《介电泳方法及应用》等 8 个分册。相信这套丛书的出版将对我国化学及其交叉学科的研究和发展起到积极的推动作用。

白长礼

2004 年 8 月

前 言

微流控技术作为当前分析科学的重要发展前沿,近年来取得了飞速发展,尤其是进入新世纪以来,其发展势头更为迅猛;有关技术在与生命科学相关领域中的应用显示了强大的生命力和极其广阔的发展前景。四年前,为了促进微流控技术在我国的发展,笔者曾组织了以浙江大学微分析系统研究所教师为主的编写组撰写了国内外首部系统介绍微流控分析芯片的专著《微流控分析芯片》,该书中涉及的内容主要为2001年以前文献中报道的工作,只收录了少数发表于2002年的文献内容。由于我国当时的有关研究尚处于起始阶段,该书中很少涉及我国学者的工作。根据ISI Web of Science查询的结果,自2001年以来有关微流控技术的学术论文已从当年的460余篇猛增到2004年底的2260余篇,接近2001年底的5倍,在此情况下编写新的专著以补充已出版专著中的内容已十分必要。化学工业出版社积极促成了本书的出版,笔者借此机会表示谢意。

本书尽力包容了微流控技术领域至2004年中期的重要文献内容,但因文献数量巨大,不得不有所取舍,对一些重要文献也难免有所遗漏,望读者予以鉴谅。在保证内容的系统性的前提下,在撰写中力求避免与《微流控分析芯片》一书内容的重复,更多地关注了文献中的最新成果,也更突出了内容的实用性及我国学者的贡献,希望如此安排能更有助于读者在本领域开展工作。

本书共分9章,第1章绪论由东北大学方肇伦执笔;第2章微加工技术基础由东北大学吴志勇执笔;第3章微流控芯片制作技术由东北大学杜晓光执笔;第4章微阀、微泵与微反应器的加工与应用由沈阳工业大学关艳霞(4.1、4.2)、辽宁省疾病预防控制中心贾宏新(4.3)、沈阳理工大学戴敬(4.4)共同执笔;第5章微流控分析系统实验参数测量技术由沈阳理工大学戴敬执笔;第6章微流体控制技术由东北大学徐章润、樊晓峰(6.6、6.10.2)共同执笔;第7章微流控芯片检测系统的设计与应用由东北大学王世立执笔;第8章微流控分析系统的集成化由东北大学王建华执笔;第9章微流控芯片在生命科学研究中的应用由东北大学范世华(9.1~9.3)和浙江大学殷学锋(9.4)共同执笔,全书由方肇伦负责统稿。全书在成稿过程中虽数易其稿,多次修订,但错误和疏漏之处在所难免,恳望读者批评指正。

本书在成书过程中得到东北大学分析科学研究中心其他人员的大力支持和协助,在此一并致谢。

方肇伦

2005年2月于沈阳

目 录

第 1 章 绪论	1
1.1 创新分析测试技术在 21 世纪科技发展中的地位	1
1.2 微型全分析系统和微流控芯片发展概况	1
1.3 微流控技术 (Microfluidics) 的定义	3
1.3.1 关于“Microfluidics”一词的中文译名	3
1.3.2 关于微流控技术的定义	4
1.4 微流控分析系统的特点	4
1.4.1 微流控分析芯片的结构与功能特征	4
1.4.2 微流控芯片与微阵列芯片 (生物芯片) 的区别	5
1.5 微流控技术与微流控芯片的发展趋势	6
1.5.1 引言	6
1.5.2 检测系统的微型化与集成化	6
1.5.3 试样引入与前处理系统的微型化和集成化	6
1.5.4 微流控芯片的规模集成化	7
1.5.5 专用型微流控分析仪器的的发展	7
1.5.6 微流控分析的重点应用领域	7
参考文献	8
第 2 章 微加工技术基础	9
2.1 概述	9
2.2 材料	9
2.2.1 硅	9
2.2.2 石英和玻璃	10
2.2.3 硬质高分子聚合物	10
2.2.4 弹性聚合物	11
2.2.5 光敏聚合物	11
2.2.6 其他材料	12
2.3 光刻	12
2.3.1 掩膜制备	12
2.3.2 光刻胶	12
2.3.3 曝光及显影	15
2.3.4 刻蚀	17
2.3.5 高分辨刻蚀	19
2.4 聚合物芯片加工	19
2.4.1 原位成型法	20

2.4.2	注塑法	20
2.4.3	热压法	21
2.4.4	激光烧蚀	21
2.4.5	其他加工法	23
2.5	芯片的封合	23
2.5.1	热封合	24
2.5.2	胶黏剂封合	24
2.5.3	表面活化辅助封合	24
2.6	表面微加工	25
2.6.1	化学气相沉积 (Chemical Vapor Deposition, CVD)	25
2.6.2	物理气相沉积	25
2.6.3	无电极电镀	26
2.7	软刻蚀 (Soft Lithography)	26
	参考文献	27
第3章	微流控芯片制作技术	28
3.1	玻璃微流控芯片的制作	28
3.1.1	玻璃微流控芯片的通用制作方法	28
3.1.2	玻璃微流控芯片的室温键合制作方法	29
3.1.3	用于紫外检测的玻璃微流控芯片的制作	30
3.2	热塑材料微流控芯片的制作	31
3.2.1	聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA) 微流控芯片的制作	31
3.2.2	聚碳酸酯 (PC) 微流控芯片的制作	37
3.3	PDMS 微流控芯片的制作	38
3.3.1	PDMS 微流控芯片的常规方法制作	39
3.3.2	多层 PDMS 微流控芯片的制作	40
3.3.3	具有功能组件的 PDMS 微流控芯片的制作	41
3.3.4	PDMS 微流控芯片模具的固体印刷法 (Solid-object Printing) 制作	43
3.3.5	PDMS 微流控芯片的两步注塑制作	44
3.4	微流控芯片的表面改性技术	46
3.4.1	玻璃微流控芯片表面改性技术	46
3.4.2	PMMA 芯片的表面改性技术	49
3.4.3	PC 微流控芯片的表面改性技术	51
3.4.4	PDMS 微流控芯片的表面改性技术	51
3.4.5	用于芯片微流体控制的表面改性技术	58
	参考文献	61
第4章	微阀、微泵与微反应器的加工与应用	63
4.1	微型阀在微流控系统中的应用	63
4.1.1	有源阀	63
4.1.2	无源阀	69
4.2	微型泵在微流控系统中的应用	70

4.2.1	机械微泵的工作原理	71
4.2.2	压电微泵	71
4.2.3	热气动力微泵	74
4.2.4	静电微泵	74
4.2.5	电磁微泵	74
4.2.6	钛镍合金微泵	75
4.2.7	气动微泵	76
4.2.8	电渗泵	77
4.2.9	电流体动力微泵	80
4.2.10	磁流体动力微泵	81
4.2.11	以毛细和蒸发作用为驱动力的微泵	83
4.3	微反应器加工与应用	85
4.3.1	微化学反应器	85
4.3.2	聚合酶链微反应器	88
4.3.3	生化微反应器	91
4.4	微反应器加热与温度控制技术	99
4.4.1	PID 控制算法	99
4.4.2	分体接触式加热	101
4.4.3	集成化接触式加热	101
4.4.4	非接触式加热	103
	参考文献	103
第 5 章	微流控分析系统实验参数测量技术	106
5.1	微流控芯片结构尺寸测量技术	106
5.1.1	扫描电子显微镜 (SEM) 测量技术	106
5.1.2	轮廓仪测量技术	107
5.1.3	基于 PDMS 复制的 CCD 成像测量技术	108
5.2	微流控系统温度测量技术	109
5.2.1	系统外部测温技术	110
5.2.2	基于液体物理参数变化的测温技术	110
5.2.3	指示剂吸收光谱法测温技术	111
5.2.4	热色液晶测温技术	111
5.2.5	指示剂荧光强度变化的测温技术	111
5.2.6	基于分子信标 (Molecular Beacon) 的测温技术	113
5.2.7	基于激光的界面测温技术	113
5.2.8	反向散射干涉测温法	114
5.3	微流体流速测量技术	114
5.3.1	集成化流速传感器测速技术	115
5.3.2	标记物测速技术	115
5.3.3	微粒成像测速技术	116
5.3.4	共焦荧光检测测速技术	117

5.4 微流体参数及状态的计算机模拟仿真	118
5.4.1 温度分布的模拟仿真	119
5.4.2 电动进样的模拟仿真	119
5.4.3 电驱动体系中弯道流型的模拟仿真	121
5.4.4 混合效果的模拟仿真	123
参考文献	124
第6章 微流体控制技术	126
6.1 微流控芯片通道构型在微流体控制中的作用	126
6.1.1 通道构型在微阀设计中的应用	126
6.1.2 通道构型在芯片电泳通道设计中的应用	127
6.2 微流体的混合技术	129
6.2.1 被动微混合器	130
6.2.2 主动微混合器	132
6.3 微流体进样技术	134
6.3.1 定容进样	135
6.3.2 定时进样	141
6.4 多相层流技术的应用	146
6.4.1 多相层流无膜扩散分离技术	146
6.4.2 多相层流技术在芯片功能单元加工过程中的应用	150
6.4.3 多相层流技术在试样传输中的应用	151
6.5 微流控芯片中的液-液萃取分离技术	152
6.5.1 微流控芯片多相层流无膜液-液萃取技术	153
6.5.2 微流控芯片停流液-液萃取技术	156
6.6 微流控芯片中的渗析分离技术	157
6.7 微流控芯片中的过滤技术	160
6.8 微流控芯片中的固相萃取分离技术	163
6.8.1 开口管柱 SPE	163
6.8.2 填充柱 SPE	163
6.8.3 整体柱 SPE	164
6.9 微流控芯片基于电泳的预富集技术	166
6.9.1 微流控芯片电堆积富集	166
6.9.2 微流控芯片场放大进样富集	168
6.9.3 微流控芯片等速电泳富集	169
6.10 微流控芯片电泳分离技术	171
6.10.1 芯片毛细管电泳技术	171
6.10.2 芯片介电电泳分离技术	174
6.10.3 芯片自由流电泳技术	177
6.11 微流控芯片电色谱分离技术	178
6.11.1 开口管柱芯片电色谱	179
6.11.2 填充柱芯片电色谱	179

6.11.3 整体柱芯片电色谱	180
参考文献	183
第7章 微流控芯片检测系统的设计与应用	186
7.1 前言	186
7.2 微流控系统中吸收光度检测器的设计 and 应用	187
7.2.1 短光程检测池吸收光度检测器	187
7.2.2 长光程检测池的吸收光度检测器	189
7.3 微流控系统中荧光检测器的设计 and 应用	192
7.3.1 小型荧光检测器的结构设计原则	192
7.3.2 半导体激光器作为激发光源的小型荧光检测器	193
7.3.3 LED 作为激发光源的光路系统	198
7.4 微流控系统中化学发光检测器的设计 and 应用	200
7.4.1 普通化学发光检测器	201
7.4.2 电致化学发光检测器	203
7.5 微流控系统中电化学检测器的设计 and 应用	207
7.5.1 安培检测器	208
7.5.2 电导检测器	214
7.5.3 电位检测器	217
7.6 微流控系统 with 质谱检测器接口的设计 and 应用	218
7.6.1 微流控芯片-ESI-MS 接口	218
7.6.2 微流控芯片-MALDI-MS 接口	223
7.7 微流控系统里的其他检测器	224
7.7.1 热透镜检测器	224
7.7.2 折射率检测器	225
7.7.3 核磁共振检测器	225
参考文献	227
第8章 微流控分析系统的集成化	230
8.1 前言	230
8.2 微流体控制功能部件的集成化	230
8.2.1 集成加热元件的 PCR 微芯片	230
8.2.2 集成加热和温控元件的 PCR-毛细管电泳芯片	230
8.2.3 集成微型阀和加热、温控元件的 PCR-DNA 杂交微芯片	232
8.2.4 集成加热、温控元件的微芯片通道中的温度控制	232
8.2.5 集成微流控功能部件的细胞分离分析微芯片	234
8.3 微检测器在微流控系统里的集成化	236
8.3.1 微型光学检测系统的集成化	236
8.3.2 微电极及电化学检测装置的集成化	239
8.3.3 集成电化学检测装置的 PCR 芯片反应系统	240
8.3.4 集成微电极检测装置的酶联免疫分析系统	242
8.3.5 介观流控 (Mesofluidic) 集成检测系统	244

8.4 微反应器的集成化	246
8.4.1 层叠式微芯片反应器	247
8.4.2 组合式微芯片化学反应集成系统	248
8.5 试样前处理系统在微流控芯片上的集成化	249
8.5.1 PCR 扩增与毛细管电泳分离的集成化	249
8.5.2 样品预处理-毛细管电泳分离的集成化	250
8.5.3 “阀上实验室”系统中前处理部件的集成化	250
8.6 微流控分析系统的阵列化与规模集成	252
8.6.1 集成化微流控高密度反应器阵列	252
8.6.2 384 道微毛细管阵列电泳生物分析系统	252
8.6.3 集成化的 CD 光盘式微流控芯片酶联免疫分析系统	253
参考文献	255
第 9 章 微流控芯片在生命科学研究中的应用	256
9.1 微流控芯片在基因分析中的应用	256
9.1.1 引言	256
9.1.2 聚合酶链反应	256
9.1.3 核酸分析	261
9.1.4 基因突变检测	263
9.2 微流控芯片在蛋白质和氨基酸分析中的应用	265
9.2.1 引言	265
9.2.2 微流控芯片凝胶电泳分离	266
9.2.3 微流控芯片毛细管区带电泳分离	266
9.2.4 等电聚焦分离	268
9.2.5 二维分离	269
9.3 微流控芯片在免疫检测中的应用	271
9.4 微流控芯片在细胞分析中的应用	272
9.4.1 细胞计数和分类筛选	273
9.4.2 单细胞分析	276
参考文献	278

第 1 章 绪 论

1.1 创新分析测试技术在 21 世纪科技发展中的地位

分析测试无疑是人类最频繁的科学技术活动之一。创新分析测试技术在人类发展的历史上对全世界的科学科技与经济发展起到了极其重要的推动作用。近百年来的诺贝尔奖约有 50 多项成就与创新分析测试技术有直接关系,如 X 射线晶体衍射技术、质谱技术、电子显微镜技术、色谱和电泳技术、电化学技术、光谱技术、核磁共振技术、核酸和蛋白测序技术等。创新测试技术及其在此基础上发展出的创新分析测试仪器在很大程度上代表了一个国家的科技水平,并保证了技术先进的国家在相关领域的知识和技术的战略储备和可持续发展能力。在以生命科学为主导的 21 世纪,与生命科学相关的分析测试技术集中体现了当今世界各项高新技术的综合水平,已逐渐显示出其在科技发展中的关键作用。在人类基因组计划完成过程中,分析技术所起到的重要作用,甚至关键作用已为人们所熟知;时至今日的后基因组时代,发展创新的先进生化测试技术已成为国际生命科学领域和生物高技术的战略制高点和竞争焦点。当今的尖端测试分析技术已成为保证经济持续高速发展、保障国家安全、实现人民生活水平与健康水平不断提高的重要基础条件。疾病的早期诊断与临床监测,细胞水平、基因水平和蛋白质水平药靶的研究和确认,新药物的研发,食品安全检测;公共场所和家庭环境监测和控制,海洋、大气、陆地等生存环境的监控;毒品分析和跟踪,反恐斗争中炸药的探测和监控;危害性细菌和病毒的发现和检验,突发公共卫生事件(如 SARS)的检测和免疫分析;生物与化学武器的探测;海关和商检中的检验和分析,无一不需要先进的测试技术与装备。21 世纪,分析测试技术将空前普及,在一二年内将会实现分析测试仪器从实验室走进家庭、战地,甚至个人生活的目标。为实现这一远景目标,新一代分析测试技术总的发展方向是更加微型化、自动化、快速化与便携化。20 世纪 90 年代出现的微全分析系统(μ TAS)正是为实现这一战略目标服务的主要领域之一。当前 μ TAS 的发展前沿即是本书将要系统论述的内容——微流控分析芯片。

1.2 微型全分析系统和微流控芯片发展概况

Manz 和 Widmer 于 20 世纪 90 年代初首次提出微型全分析系统(Miniaturized Total Analysis Systems, μ TAS)的概念^[1]。在此后十余年中该领域已发展为当前世界上最前沿的科技领域之一,目前其核心技术即是以微流控技术(Microfluidics)为基础的微流控芯片。Manz 等一开始就把当时在微电子领域已发展成熟的 MEMS 作为加工平台来实现全部分析功能在芯片上的微型化,但最初采用单晶硅加工形成的多层芯片 μ TAS 装置结构复杂,因而发展前景并不明朗。20 世纪 90 年代初毛细管电泳技术的发展为 μ TAS 研究取得突破提供了重要的条件。Manz 与加拿大 Alberta 大学的 Harrison 于 1992 年发表了首篇在微流控芯片上完成的毛细管电泳分离的论文,展示了 μ TAS 的发展潜力^[2]。美国橡树岭国家实验室以

Ramsey 为首的研究组在 1994 以后做了一系列工作, 改进了芯片毛细管电泳微流控芯片的性能与实用性^[3], 美国加州大学 Berkeley 分校的 Mathies 研究组于 1995 年在微流控芯片上实现了高速 DNA 测序^[4], 使学术界对微流控芯片技术引起了更广泛的关注。1996 年 Mathies 等又首次将聚合酶链反应 (PCR) 扩增与毛细管电泳集成在一块芯片上^[5], 展示了微流控芯片在试样处理方面及分析功能集成化方面的潜力。次年, 他们又实现了微流控芯片上的多通道毛细管电泳 DNA 测序, 从而为微流控芯片在基因分析中的实际应用提供了重要基础^[6]。

科学研究促进了仪器的研制与产业化。1999 年 9 月, 首台微流控芯片商品化微流控芯片分析仪器 Agilent 2100 Bioanalyser 投放市场, 用于核酸及蛋白质分析。此后不久, 日立和岛津也有微流控生化分析仪器推出。

在 μ TAS 和微流控芯片的发展过程中, 频繁的国际交流起到了重要的推动作用。该领域的主要国际学术论坛—— μ TAS 会议 1994 年首次在荷兰 Enchede 举行时只有 160 人参加, 但该会议的影响不断增大, 至 2004 年已举行 8 届。2000 年以来该会每年举行一次, 但每次参加人数仍超过 600 人, 会议论文水平也不断提高。作为 μ TAS 领域的另一个主要学术论坛, 由英国皇家化学学会出版的, 名为《芯片实验室》(Lab on a Chip) 的学术期刊于 2001 年创刊后影响迅速提高, 2004 年中统计, 其影响因子已达 4.3。2002 年以来, 以微流控分析系统为主要内容的 μ TAS 被列入美国《分析化学》每两年一次的综述中^[7], 标志着并确立了其作为分析化学的一个独立学术前沿领域的地位。

一个科学领域的发展较集中地反映在相关科学论文发表的数量上。到 2004 年, 微流控技术已有约 15 年的发展历程。从 1989~1990 年最初发表的有关微流控技术的论文和专利来看, 微流控技术还只是 MEMS 技术的一个分支, 也基本未涉及分析应用; 20 世纪 90 年代初, SCI 收录的论文每年不过两三篇。但 1994 年以后, 在它成为实现 μ TAS 目标的主要技术平台之后, 微流控技术取得了飞速发展。此时, MEMS 与微流控技术虽然仍使用许多共同的研究手段与技术平台, 有些学者也跨于两领域间工作, 但微流控技术已很快发展成为一个高度学科交叉的相对独立领域, 微流控与 MEMS 技术之间的界限也日趋明显。根据 ISI Web of Science 互联网站查询两领域在 1995~2004 十年间被 SCI 收录的论文数 (图 1-1) 可看出, MEMS 与微流控技术虽然都发展很快, 但在 1998 年之后, 微流控技术领域的发展速度明显超出了 MEMS (其中包括一些同时涉及微流控系统的论文); 到 2004 年, 微流控与

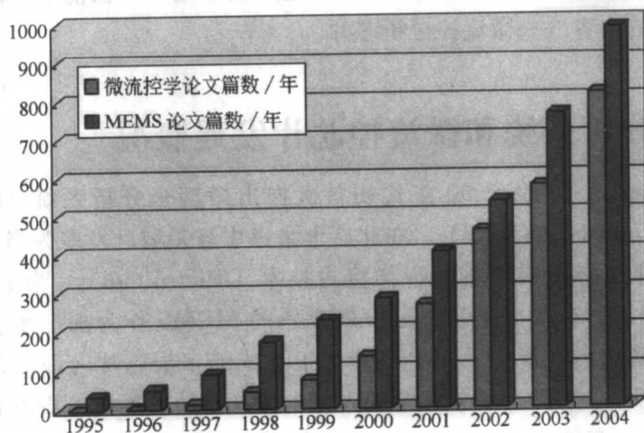


图 1-1 1995~2004 年每年 SCI 收录微流控与 MEMS 技术论文数

MEMS 技术的年收录论文数分别达到 816 篇和 983 篇。以此发展速度预测, 2006 年微流控技术的论文数可能接近甚至超出 MEMS, 成为其发展过程中的一个重要里程碑。这充分反映了微流控领域发展的巨大潜力和活力。

根据 2003 年统计, 世界上排在前十位涉及微流控技术的学术刊物及其发表的微流控学术论文的情况见表 1-1 (根据 ISI Web of Science 搜索的结果)^[8]。2003 年发表相关论文最多的是美国的 Analytical Chemistry, 达 73 篇, 而发表微流控分析论文比例最大的是 Lab on a Chip, 达 61%。

表 1-1 2003 年发表有关微流控系统学术论文的主要学术刊物^[8]

排 序	刊 物 名	微流控论文数	论文总数	微流控论文所占比例/%
1	Lab on a Chip	42	69	60.9
2	Journal of Micromechanics and Microengineering	14	154	9.1
3	Electrophoresis	42	475	8.8
4	Journal of Microelectromechanical Systems	8	105	7.6
5	Analytical Chemistry	73	1037	7.0
6	Sensors and Actuators A——Physical	14	301	4.7
7	Sensors and Actuators B——Chemical	17	531	3.2
8	Microelectronic Engineering	11	490	2.2
9	Langmuir	23	1698	1.4
10	Journal of Chromatography A	11	1004	1.1

我国近年来在 μ TAS 与微流控芯片研究中也取得了重大进展。2001 年 5 月召开了专门讨论 μ TAS 发展的 165 次香山科学讨论会。之后, 即启动了国家基金委 21 世纪的第一个基础研究重大基金项目“微流控生化分析系统的基础研究”, 微流控分析系统在我国的发展进入了一个新阶段。2002 年 7 月在北京召开了首届全国 μ TAS 学术报告会。2004 年 4 月举行了有近 200 人参加的第二届全国 μ TAS 学术报告会, 参加人数、论文数量与水平均较首届会议有显著提高。2003 年出版了我国, 也是世界上首部以微流控芯片为内容的专著^[9]。自 2002 年以来, μ TAS 的研究成果也常在我国的色谱、毛细管电泳、生物芯片、微加工、微系统等相关领域的学术会议上有所报道。近来学术会议及刊物上发表的成果表明: 我国在 μ TAS 与微流控分析领域与美、英、日等先进国家的差距已明显缩小, 在某些领域已接近或赶上国际先进水平。我国已从发展初期主要构建技术平台的阶段跨入 μ TAS 的创新研究与开发应用阶段, 预示着 μ TAS 将在我国生命科学的发展中发挥巨大的作用。

1.3 微流控技术 (Microfluidics) 的定义

1.3.1 关于“Microfluidics”一词的中文译名

由于微流控技术是一个很新的发展前沿领域, 当前我国学术界对英文“Microfluidics”一词尚无统一的译法。一些主要的英汉科技词典中尚无相应条目收入。新世纪汉英科技大词典中虽有“Microfluid”一词收入, 并译为“微流体”, 但它与“Microfluidics”并非同一概念。目前, 见诸我国相关文献中作为定语的“Microfluidic”译法有“微流控”、“微流”与“微流体”; 与其相应的技术“Microfluidics”的可能译法则应为“微流控技术”、“微流技术”与“微流体技术”。我们主张将“Microfluidics”译成“微流控技术”的理由如下。

“Microfluidics”一词是从词头“micro”与词尾“fluidics”两部分结合发展而来。各种

译法中对于把词头译为“微”并无分歧，其关键在词尾的译法。“fluidics”一词在新世纪汉英科技大词典中被译为“射流技术”、“射流学”、“流控技术”与“流体学”。我们认为将“微”与“流控技术”结合译为“微流控技术”或“微流控学”较为合理。从“Microfluidics”一词所涵盖的学科与技术特点看，既包含对微流体特性的认识与研究，也包括在微米结构中操控流体的技术。从分析科学的实用角度看，后者的重要性更为突出，而对微流体特性的研究最终也是为发展微流体的控制技术服务的；因此“微流控技术”的译法应更能体现本学科的实质与发展目标。在此认识基础上，我们认为将“Microfluidic Chip”译为“微流控芯片”较为妥当。

1.3.2 关于微流控技术的定义

与其中译法一样，微流控技术的定义在国际学术界也不十分统一。虽如此，仍可找出一些共性的内容来确定其学科和技术范畴。以下为一些不同参考来源中有关微流控技术的定义。

① 近来 Springer 出版社出版的国际专业期刊“Microfluidics and Nanofluidics”（“微流控与纳流控技术”）^[10]在规定期刊涉及领域时把微（纳）流控技术广义定义为：“在微（纳）米尺度下的物质（包括分子与胶体）传递、动量传递、热传递，以及在传输中的反应过程”的相关技术。

② FlowMap-Microfluidics Roadmap for the Life Sciences（“生命科学中的微流控技术路线图”）一书^[11]中把微流控技术定义为：“具备在纳升至亚纳升水平上操控流体，或具备利用流体与微结构之间相互作用所产生的特有效应的装置的加工技术和相关科学。”

③ 互联网上百科全书 Wikipedia^[12]中把微流控技术定义为：“在微尺度与介观尺度（纳升级）上研究流体行为，以及相关系统的设计与应用的，由物理、化学、微加工与生物技术等学科组成的交叉领域。”

根据这些定义和我们在相关研究工作中的体会，在本书中我们把微流控技术（学）简捷定义为：在微米级结构中操控纳升至皮升体积流体的技术与科学。

由此定义所界定的范畴不仅局限于分析检验目的，但本书涉及的是微流控技术在实现 μ TAS 整体目标中的应用，主要是为实现化学与生物检验目的服务的。由上述定义所界定的特定应用范畴则为“微流控分析系统”。

1.4 微流控分析系统的特点

1.4.1 微流控分析芯片的结构与功能特征

微流控芯片在装置上的主要特征是其容纳流体的有效结构（包括通道、反应室和其他某些功能部件）至少在一个维度上为微米级尺度。与宏观尺度的实验装置相比，微流控芯片的微米级结构显著增大了流体环境的面积/体积比例。这一变化在微流控系统中导致一系列与物体表面有关的，决定其特殊性能的特有效应，其中影响的分析性能主要包括：

- ① 层流效应；
- ② 表面张力及毛细效应；
- ③ 快速热传导效应；
- ④ 扩散效应。

这些效应大多数使微流控芯片的分析性能显著超过宏观条件下的分析体系（参阅 6.4.1

与 6.10.1 节)；一般说，性能的改善主要包括：

- ① 分析装备的体积减小；
- ② 分析装备更加集成化、自动化；
- ③ 分析效率显著提高；
- ④ 试样和试剂消耗显著下降。

这些性能特点在各章中将分别详细论述，在此不再展开。性能改善带来的好处是分析成本的降低和分析过程产生的废物对环境污染的减少。后者无疑是实现“绿色”分析检验的最佳途径之一。然而，系统的微型化引起的上述效应也同时带来一些局限性，在设计和使用微流控分析芯片时必须充分予以注意。例如，微流控分析系统一般对表面物理和化学性质的变化十分敏感；因此需要随时注意表面性质的变化给诸如吸附性能、电渗性能及表面张力等重要因素所带来的影响。又如，由于通道狭窄，溶液中即使有极小的悬浮颗粒，也可能造成系统的部分甚至完全堵塞，因此操作中需要更加小心。

1.4.2 微流控芯片与微阵列芯片（生物芯片）的区别

从历史沿革、理论基础、发展目标和体系的具体结构看，微流控芯片与微阵列芯片均属两个不同领域。虽然它们在中都借助了 MEMS 技术，且目前都主要在为生命科学服务，但其学科界限是清楚的。本节之所以要对此予以特殊说明是因为在我国，二者的界限往往在“生物芯片 (Biochip)”的含混冠名下变得有些模糊不清。

从微流控芯片与微阵列芯片的结构看，前者以微通道网络及众多分析功能元件的集成化为特征，后者则以高密度的微探针阵列为特征。微阵列芯片的发展要稍早于 μ TAS 概念的提出，更早于微流控芯片。微阵列芯片的基础研究始于 20 世纪 80 年代末，它本质上是一种生物技术，主要是在生物遗传学领域发展起来的。其发展契机主要来自于现代遗传学的一些重要发现，并直接受益于该领域的某些重要研究成果，即在载体上固定寡核苷酸的基础上以杂交法测序的技术。为此，在其发展的早期，微阵列芯片有时被通俗地称为“生物芯片”，目前在媒体报道和科普读物中仍时常使用。然而由于这一俗名在内容上的不确定性，“生物芯片”的称谓始终未被国际学术界广泛接受。根据 ISI Web of Science 互联网站查询结果：1997~2004 年的主要 8 年发展期，与“Biochip (生物芯片)”相关的学术论文仅收录 302 篇，而与“Microarray (微阵列)”一词相关的论文则高达 11207 篇。为规范起见，本书各章节将避免使用“生物芯片”一词，而代之以“微阵列芯片”。有关微阵列芯片的详细内容请读者参阅 2003 年出版的 Schena 所著全面论述微阵列芯片的著作“Microarray Analysis”^[13]。

与微阵列芯片的情况不同，“生物芯片”从来不是微流控芯片的通称。微流控技术早期是从 MEMS 技术发展出来的，如前节所述，它服务面相当广泛，也未必总以芯片形式出现，事实上，首先是在打印机行业取得重大进展。1990 年在 μ TAS 概念提出之后不久，微流控技术很快成为实现 μ TAS 的终极目标（在微型化的基础上实现全部分析过程的集成化）的理想技术平台。在此基础上发展的微流控芯片通过微通道中流体的控制把整个实验室的功能，包括采样、稀释、加试剂、反应、分离、检测等集成在邮票或信用卡大小的芯片上，因而被通俗地称为“芯片实验室”。

国内在一些场合和在媒体中常有意无意地将微流控芯片与微阵列芯片混为一谈，并统称为“生物芯片”，虽方便于宣传，但此做法在学术上欠严密，既不利于国际交流，也不利于两个学科的健康发展。将两种芯片进行区别的认识在国际范围内被广泛接受，如前述被列入美国《分析化学》两年一次的 μ TAS 综述中明确指出：该综述内容只包括“服务于分析化

学的微流控系统”而不包括微阵列芯片（生物芯片）^[7]。

分辨两类芯片的学科界限不等于否认二者之间的联系。微流控芯片可成为微阵列芯片的进样与试样前处理系统，而微阵列芯片可成为微流控系统的专用传感器。以此为指导思想将有利于两种芯片的共同协调发展。

1.5 微流控技术与微流控芯片的发展趋势

1.5.1 引言

微流控技术（学）服务的范围包括了从打印机墨水喷头、化工反应过程、燃料电池直到与生物科学密切相关的供床边检验（Point of Care Testing, POCT）和防生化战的便携式仪器、植入式的自动给药装置及高通量药物筛选。从图 1-1 的论文增长情况可以看出这一领域独立于 MEMS 技术之外的强大发展势头。目前全球基于微流控技术产品的年利润以 20% 的年增长率迅速突破了 150 亿欧元^[14]。当前微流控研究和发展工作的重点无疑是在直接服务于生命科学的领域；但与打印行业相比，其他领域（包括为生命科学服务的微流控分析芯片）的市场仍在初级发展阶段，因此也充满了机遇。由于应用基础研究成果的迅速积累，微流控技术正在发展成为生命科学与信息技术的新的强大的技术平台。微流控技术在喷墨打印领域所取得的成功已使高分辨彩色打印机进入普通家庭。预计在不久的将来，微流控技术也将通过微流控芯片为分子诊断高效率地提供大量的、极其丰富的基因信息，并最终在普通家庭中实现在分子水平上的疾病诊断，甚至治疗。从长远看，这一目标的实现将促进把目前还主要依赖于经验的医学与药学转化为主要基于基因信息的科学。微流控技术将发挥如同电脑外围设备（键盘与监视器）的作用来获取、采集与生命有关的化学信息并传输给数据处理系统，以揭示生命现象中更深层次的规律。为了实现这个目标，还需面对许多重要挑战。当前主要发展目标将在随后各节中论述。

1.5.2 检测系统的微型化与集成化

有关 μ TAS 与微流控系统的研究中，至今较多的是集中于毛细管电泳分离在芯片上的微型化，对芯片与其他功能部件的集成化和检测器的微型化的研究还很不足。一些已经商品化的微流控分析仪器的检测器常比芯片本身的体积大数万倍。为了实现便携化的目标，检测系统的进一步微型化、集成化势在必行。在此方面，最有条件首先实现突破的是荧光与电化学检测器。近年来，半导体激光器体积的缩小、短波长二极管激光器的出现、发光二极管的发光强度不断增强及光电放大器件体积的缩小都为荧光检测器的微型化提供了有利条件（参阅 7.3 节）。微加工技术的发展为电化学检测器的集成化提供了有效的技术平台（参阅 7.5 节）。值得注意的是：由于吸收光程短而一直在微分析系统中处于劣势地位的吸光光度检测器，近年来在集成于微流控芯片的应用中也有重要进展。由于吸光光度分析的广泛适用性，有关突破将对微型便携仪器的发展发挥重要作用。

1.5.3 试样引入与前处理系统的微型化和集成化

至今，微流控分析系统的主要创新多集中于分离及检测体系方面；与此相比，对如何在芯片上应对实际样品分析中的诸多问题，如试样引入、换样、前处理等，有关研究还十分薄弱。因此当前文献中常常出现的情况是：芯片上的分析仅需皮升至纳升级试样和试剂，而实际采集的试样量和消耗的试剂却要大几十万倍，达 10~100 μ L。已发表的微流控分析论文中所使用的试样多为标准溶液，芯片上的分析操作也只需数十秒钟，最多数分钟，但遇到实际