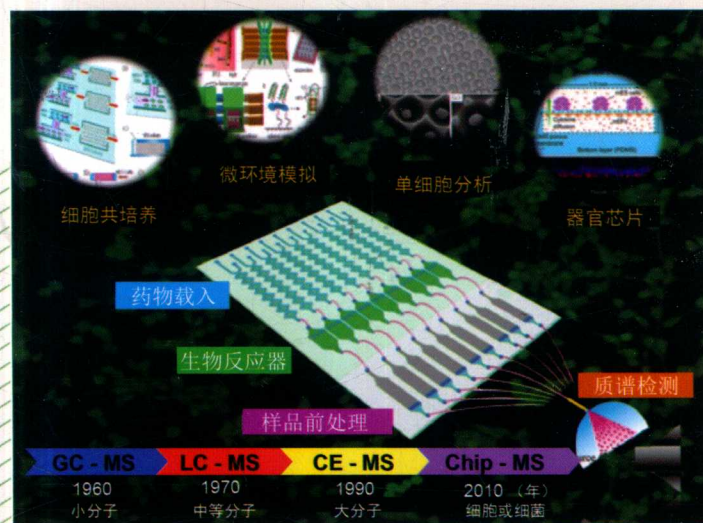


现代分析方法及应用技术丛书

微流控芯片细胞分析

林金明 著



科学出版社

现代分析方法及应用技术丛书

微流控芯片细胞分析

林金明 著

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书详细介绍了微流控芯片细胞分析的基本原理、设计、发展和应用情况,系统地总结了微流控芯片细胞分析研究领域中所涉及的芯片设计与制作、细胞分选与识别、细胞培养与观察、细胞迁移、单细胞分析等最新研究成果。同时还通过众多的图片和范例对过去十多年完成的研究成果进行了广泛的回顾。全书共13章,其中多个章节的内容来自于作者实验室的研究成果、科研经验以及学习的总结,希望通过对前沿领域的探究来帮助自己突破工作中的瓶颈。本书着重介绍了一些前沿的技术内容,如三维细胞培养、微流控液滴技术以及相关领域的最新趋势,并提出了可能的发展方向。

本书可以作为高年级本科生或研究生深入学习细胞分析和仪器分析的参考教材,也可以作为科研辅助资料,为即将从事微流控技术开发和细胞分析方法研究的学者和青年学生提供参考。

Translation from the English language edition:

Cell Analysis on Microfluidic by Jin-Ming Lin

Copyright © Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2017. All Rights Reserved.

图书在版编目(CIP)数据

微流控芯片细胞分析/林金明著. —北京:科学出版社, 2018.3

(现代分析方法及应用技术丛书)

ISBN 978-7-03-056706-2

I. 微… II. 林… 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(2018)第043041号

责任编辑:张淑晓 孙 曼/责任校对:杜子昂

责任印制:肖 兴/封面设计:耕者设计

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

三河市骏杰印刷有限公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2018年3月第 一 版 开本:720×1000 1/16

2018年3月第一次印刷 印张:21 3/4

字数:423 000

定价:128.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

前 言

中国有句谚语,“工欲善其事,必先利其器”,为了阐明细胞的生命过程,需要特殊的工具。细胞作为生命组成的最小单元,研究其相关的生物行为及其规律与本质,对于揭示生命的奥秘,探索疾病的机理与治疗手段,提高人类的生存寿命与质量,都有着重要的意义。对细胞的研究是一个复杂的工程,细胞在人体内处于复杂的微环境之中,包括温度、氧气浓度、生物因子浓度、机械作用、细胞间相互作用、细胞基质间相互作用等,同时,细胞体积微小、种类多样,在细胞水平进行细胞识别、代谢物检测、内部组分分析、细胞结构与功能表征、细胞间相互作用分析等工作也都有着很大的难度。

微流控(microfluidics)指的是使用微通道(尺寸为数十到数百微米)处理或操纵微小流体的系统所涉及的科学和技术,是一门涉及化学、流体物理、微电子、新材料、生物学和生物医学工程的新兴交叉学科。因为具有微型化、集成化等特征,微流控装置通常被称为微流控芯片(microfluidic chip),又称微全分析系统(micro total analysis system, μ TAS)或者芯片实验室(lab on a chip, LOC),于20世纪90年代初开始引起人们的关注。微流控技术因具有一系列优点,如样品试剂消耗少、结构功能多样化、集成化程度高、与细胞尺度接近等,近年来被广泛地应用于细胞相关领域的研究,包括细胞培养、细胞捕获、细胞分化、细胞迁移、细胞融合、药物代谢、细胞通信、组织工程等,通过结合不同的分析检测方法以及集成不同的功能操作单元,取得了巨大的研究进展,解决了很多传统方法无法解决的问题。但是,如何在微流控芯片内更加高效简便地对细胞进行操控定位,如何更好地模拟细胞在生命体内的生物微环境,从而进行体外生物系统的构建,用于生命医疗疾病的研究,仍然需要在相关技术、材料、方法等方面做出更深入的研究。

作者自21世纪初开展微流控芯片的设计与研制,在功能性化学芯片材料的合成及复合芯片的组装研究方面,于2002年获得国家自然科学基金的资助(批准号:50273046)。这一面上项目的资助,极大地提高了实验室在微流控芯片设计、研制和应用等各方面的综合能力。在此后的十多年来,国内外有关微流控芯片的研究蓬勃发展,国家自然科学基金委员会及科学技术部对于微流控芯片在生命科学领域的基础理论与应用研究倍加重视,作者也有幸参与了国家重点基础研究发展计划(973计划)“微流控学在化学和生物医学中的应用基础研究”中“传染性疾病

诊断微流控新方法及其应用研究”(批准号: 2007CB714507)、国家自然科学基金重大研究计划“基于化学小分子探针的信号转导过程的研究”中涉及“微流控芯片上光刻法制备微阵列用于细胞信号转导的研究”(批准号: 90813015), 并于 2014 年正式开始立项“基于微流控芯片研究不同来源的肿瘤血管内皮细胞与胶质瘤干细胞间的相互作用及差异分析”, 获得国家自然科学基金重点项目的资助(批准号: 21435002)。系统深入地开展了基于微流控芯片的细胞分选与识别、细胞培养与观察、细胞迁移、单细胞分析、细胞药物代谢等多方面的研究。研制开发了微流控芯片-质谱联用细胞分析装置, 并与企业合作, 推出了适合于实验室开展细胞研究的新型微流控芯片-质谱联用仪器。培养了一批对微流控芯片细胞分析有浓厚兴趣的博士研究生和硕士研究生, 部分毕业生或者优秀在读研究生积极参与了本书的文献调研和章节的撰写。

本书共 13 章, 由 Springer 出版的英文版翻译而成。从第 1 章“微流控芯片的设计和制作”, 至最后的第 13 章“基于微流控技术的微生物学研究”, 许多内容来自作者实验室的研究成果或者科研经验总结, 深入浅出, 简单易懂。书中章节既有独立性又有相关的参考性, 以正在从事微流控芯片或者细胞分析研究的科研工作者以及开展博士论文或者硕士论文研究的研究生为读者对象, 尽最大可能地收集与每一章节有关的参考文献。作者希望本书能够帮助渴望了解更多有关微流控芯片和细胞分析相关知识的研究者和学生, 并与所研制的细胞分析微流控芯片-质谱联用仪器进行配套, 推动微流控技术的快速发展。因此, 本书也可以作为研究生的专业课程, 或者作为高年级本科生仪器分析的参考资料用于新开设的教学课程。

最后, 以最深切的心情感谢本书中所有被引用论文的作者, 他们的原创性研究是推动微流控芯片细胞分析研究与应用发展的原动力。同时还要感谢国家自然科学基金对研究项目的资助(批准号: 21435002, 21727814), 没有国家自然科学基金长期持续的支持, 不可能形成目前系统的研究成果和已经商品化的微流控芯片-质谱联用细胞分析装置。但是, 由于作者水平有限, 编写本书的时间也很仓促, 书中难免出现疏漏和引用不妥之处, 望广大读者和被引用论文作者批评指正。

清华大学化学系教授

林金明

2018 年 2 月

目 录

前言

第1章 微流控芯片的设计和制作	1
1.1 引言	1
1.2 微流控芯片制作材料的发展	4
1.2.1 无机材料在芯片制作中的应用	5
1.2.2 硅弹性体材料	8
1.2.3 热固性与热塑性塑料	9
1.2.4 凝胶材料	10
1.2.5 纸基微流控芯片	11
1.2.6 杂化材料	13
1.3 芯片制作方法	14
1.3.1 软光刻法	14
1.3.2 广义纳米尺度通道技术	15
1.3.3 三维打印技术	16
1.4 微流控芯片功能结构单元的集成	18
1.4.1 流体操控:微泵、微阀和混合器	19
1.4.2 浓度梯度产生器	20
1.4.3 细胞培养单元	22
1.4.4 芯片集成生物传感器	23
1.4.5 微流控离心装置	24
1.5 总结与展望	25
1.5.1 床边诊断	26
1.5.2 可植入设备	27
1.5.3 智能移动设备	28
参考文献	30
第2章 微流控芯片上细胞分析的研究进展	37
2.1 引言	37
2.2 细胞培养	38
2.2.1 三维细胞培养	38

2.2.2 细胞共培养	39
2.2.3 芯片上的组织/器官	41
2.3 细胞操控	42
2.3.1 基于微结构的细胞操控	42
2.3.2 自由流细胞操控	42
2.3.3 电动力细胞操控	43
2.4 细胞刺激	45
2.4.1 流体控制	45
2.4.2 梯度产生	46
2.4.3 机械力刺激	48
2.5 细胞分析	50
2.5.1 样品准备	50
2.5.2 样品分析	57
2.6 结论与展望	66
参考文献	67
第3章 微流控细胞分选与识别技术在生物医学中的应用	77
3.1 引言	77
3.2 基于物理方法的微流控细胞分选技术	78
3.2.1 基于精细微结构的芯片用于细胞捕获	78
3.2.2 基于微流控芯片流体力学的细胞分离方法	79
3.2.3 基于表面声波的微流控细胞分选技术	81
3.2.4 基于介电电泳的微流控细胞分选技术	82
3.3 基于生物亲和的微流控细胞分选技术	83
3.3.1 基于抗体亲和识别的细胞分选技术	83
3.3.2 基于核酸适配体的特异性细胞捕获技术	84
3.3.3 基于生物纳米界面的细胞捕获技术	85
3.4 微流控细胞分选与识别在生物医学中的应用研究	86
3.4.1 血液循环肿瘤细胞分离、识别与分析	86
3.4.2 微流控细胞分选技术在细胞生化分析中的应用	88
3.4.3 微流控细胞分选技术在干细胞分离与纯化中的应用	88
3.5 结论与展望	90
参考文献	91
第4章 基于微流控芯片的细胞培养和观察	95
4.1 引言	95

4.2 细胞培养类型	95
4.2.1 二维培养	95
4.2.2 三维培养	96
4.3 细胞排布	98
4.4 细胞微环境的控制	100
4.4.1 物理因素梯度	102
4.4.2 化学因素梯度	102
4.4.3 细胞-细胞及细胞-细胞外基质间相互作用	104
4.5 适用于微流控装置的非破坏性观察方法	105
4.5.1 光学相关方法	106
4.5.2 电化学相关方法	108
4.6 微流控在细胞生物学中的应用	109
4.6.1 信号转导	109
4.6.2 基因表达	110
4.6.3 干细胞分化	111
4.7 展望	112
参考文献	113
第5章 微流控芯片上的细胞迁移研究	119
5.1 引言	119
5.2 基于微流控芯片的趋化性研究	122
5.2.1 基于微流控芯片的梯度发生器	123
5.2.2 基于对流和扩散的细胞趋化性研究	131
5.3 基于微流控芯片的趋电性研究	134
5.3.1 基于单电场微流控芯片的趋电性研究	135
5.3.2 基于多电场微流控芯片的趋电性研究	136
5.4 结论	137
参考文献	137
第6章 微流控芯片结合生物材料用于细胞培养和分析	142
6.1 引言	142
6.2 构建微流控芯片材料	142
6.2.1 无机材料	142
6.2.2 聚合物材料	144
6.2.3 凝胶和纸材料	147
6.3 细胞培养	149

6.3.1 平面细胞培养	149
6.3.2 三维细胞培养	152
6.4 器官芯片	158
6.5 芯片上细胞微环境的模拟和操控	161
6.6 芯片上的细胞观察	162
6.6.1 细胞富集	163
6.6.2 细胞成像	164
6.7 芯片上的细胞分析	166
6.7.1 群体细胞分析	166
6.7.2 单细胞分析	168
6.7.3 微流控-质谱联用技术	169
6.8 小结	172
参考文献	173
第7章 基于液滴的微流控细胞分析	177
7.1 引言	177
7.2 液滴生成原理	180
7.2.1 界面张力	181
7.2.2 无量纲数	182
7.3 液滴生成方法	182
7.3.1 T形交叉结构法	183
7.3.2 聚焦流结构法	184
7.3.3 同流结构法	184
7.3.4 其他方法	184
7.4 液滴微流控分析方法	185
7.4.1 荧光法	185
7.4.2 质谱法	187
7.4.3 电化学检测法和毛细管电泳法	189
7.4.4 其他检测方法	189
7.5 单细胞分析	190
7.5.1 单细胞包裹	190
7.5.2 液滴分选	192
7.5.3 单细胞蛋白分析	194
7.5.4 单细胞 PCR	195
7.6 细胞操控	197

7.7 结论与展望	200
参考文献	200
第8章 微流控技术下的单细胞分析	207
8.1 引言	207
8.1.1 芯片实验室的诞生	207
8.1.2 单细胞分析与微流控技术	207
8.2 生物组织解离	208
8.2.1 传统生物组织解离方法	208
8.2.2 基于微流控芯片的生物组织解离方法	209
8.3 细胞分选	210
8.3.1 传统细胞分选方法	210
8.3.2 基于微流控技术的细胞分选方法	211
8.3.3 微流控细胞分选的未来展望	216
8.4 单细胞提取	217
8.4.1 传统方法	217
8.4.2 基于微流控系统的方法	218
8.5 单细胞裂解	221
8.5.1 传统方法	221
8.5.2 基于微流控系统的方法	222
8.6 单细胞分析检测	225
8.6.1 单细胞荧光成像	225
8.6.2 单细胞电化学分析	226
8.6.3 单细胞质谱分析	226
8.7 展望	226
参考文献	227
第9章 微流控芯片-质谱在细胞分析中的应用	231
9.1 引言	231
9.2 质谱仪接口	232
9.2.1 ESI 接口	232
9.2.2 MALDI 接口	235
9.3 芯片中细胞的样品处理	236
9.3.1 细胞样品预浓缩	236
9.3.2 细胞样品分离	237
9.4 细胞分析中的应用	238

9.4.1 蛋白质组学	238
9.4.2 代谢组学	239
9.4.3 糖组学	240
9.4.4 单细胞分析	241
9.5 结论与展望	242
参考文献	243
第10章 微流控芯片上的生化分析技术及其应用	247
10.1 引言	247
10.2 微流控芯片上的生化分析技术	247
10.2.1 光学检测	247
10.2.2 电力控制	250
10.2.3 磁力操控	252
10.2.4 表面声波	254
10.3 应用	256
10.3.1 基因分析	256
10.3.2 蛋白质检测	259
10.4 结论与展望	261
参考文献	262
第11章 微流控芯片上药物研究进展	266
11.1 引言	266
11.2 微流控芯片	266
11.2.1 基于细胞的微流体模型系统	267
11.2.2 微流控芯片 3D 细胞培养	268
11.2.3 器官芯片	270
11.2.4 全组织芯片	278
11.3 芯片-质谱平台	280
11.4 药物研究中的应用	281
11.4.1 药物递送	281
11.4.2 药物代谢与毒性	281
11.4.3 口服药物药代动力学系统	282
11.4.4 药物-液滴技术	283
11.5 挑战与前景	285
参考文献	286

第 12 章 微流控芯片上细胞代谢物的研究	290
12.1 引言	290
12.2 微流控平台上细胞的培养	292
12.2.1 微流控技术在细胞培养中的应用	292
12.2.2 微流控技术在细胞微环境研究中的应用	297
12.3 基于微流控技术的细胞代谢物分离和检测方法	301
12.3.1 基于微流控技术的细胞代谢物分离方法	301
12.3.2 细胞代谢物检测系统	304
12.4 应用	309
12.4.1 临床诊断	309
12.4.2 药物研究和开发	310
12.4.3 毒理学研究	311
12.5 展望	312
参考文献	312
第 13 章 基于微流控技术的微生物学研究	315
13.1 微生物与微流控技术的前世今生	315
13.2 微生物及其培养方式的特点	317
13.2.1 传统的研究分析方法	317
13.2.2 微流控培养的新方法	317
13.3 基于微流控技术研究细菌的基本方法	319
13.3.1 通道内培养	319
13.3.2 微室内培养	321
13.3.3 琼脂包裹	321
13.4 单细胞研究	322
13.5 微生物与微流控技术联用的应用	324
13.5.1 基础科学	324
13.5.2 抗药性检测	325
13.5.3 毒性检测	327
13.5.4 癌症监测与治疗	327
13.5.5 微生物燃料电池	328
13.5.6 食品安全	330
13.6 机遇与挑战	331
参考文献	332

第 1 章 微流控芯片的设计和制作

1.1 引言

微流控芯片被学术界称为微全分析系统 (micro total analysis system, μ TAS), 也被称为“芯片实验室” (lab on a chip, LOC)。第一个微流控设备的诞生可以回溯到 1975 年, 相关的论文报道了一种微型化的气相色谱装置^[1]。然而当时整个学术界对于这种新型设备并没有回应以热烈的反响, 在很长一段时间内都没有跟进的研究报道。直到 20 世纪 90 年代, 微流控设备才开始受到广泛关注。当时伴随着集成电路和计算机工业的发展, 以及分子生物学研究对生物样品组分分离设备的迫切需求, 分析仪器开始走上微型化的道路。1990 年 Manz 和他的同事设计了一款基于硅芯片加工工艺制作的微型化开放式液相色谱仪器^[2]。这里需要提到的是, Manz 同时也是微流控芯片概念的提出者^[3]。在 Manz 的论文中, 他展示了集样品预处理、分离和检测于一体的芯片分析仪器。在此后二十多年的时间里, 与微流控芯片相关的新型微加工方法^[4]、芯片材料的研发^[5]及检测方法的研究^[6,7]都以迅猛的速度发展。目前微流控芯片已经成为集多种功能于一身, 能够针对多种待测物质进行分析的平台 [图 1.1 (a)]^[8], 并在多类生物医药应用中发挥重要的作用 [图 1.1 (b)]^[9]。

微流控芯片在分析测试应用中的优势包括: 样品和试剂的消耗量小, 在微尺度反应室内可以实现快速反应; 集成化程度高, 可以实现高通量多通道平行测试; 设备微型化, 便携性好; 芯片设计多样, 可以根据功能需要设计制作不同结构的芯片; 体外生物模型研究中可以实现对细胞行为和细胞培养环境的精确调控。可以说微流控芯片的加工工艺起源于半导体工业, 并进一步由微机电系统 (micro-electromechanical systems, MEMS) 技术发展而来。如今微流控芯片在研究领域中的广泛应用则是得益于其对微量样品的分析能力和对微观物体的操控能力。流体在微观领域的性质与在宏观世界中有着巨大的区别 [图 1.2 (a)]^[7]。在流体力学中使用雷诺数 (Re) 来表示流体的流动特征。雷诺数与流体自身性质及管道参数的关系可以用如下的等式来表示:

$$Re = \frac{\rho v d}{\mu}$$

式中, ρ 是液体密度 (kg/m^3); v 为流体的平均线流速 (m/s); d 为通道的维度大小; μ 为流体的测定黏度 [$\text{kg/(m}\cdot\text{s)}$]。当雷诺数大于 2000 时, 流体的主要特征表

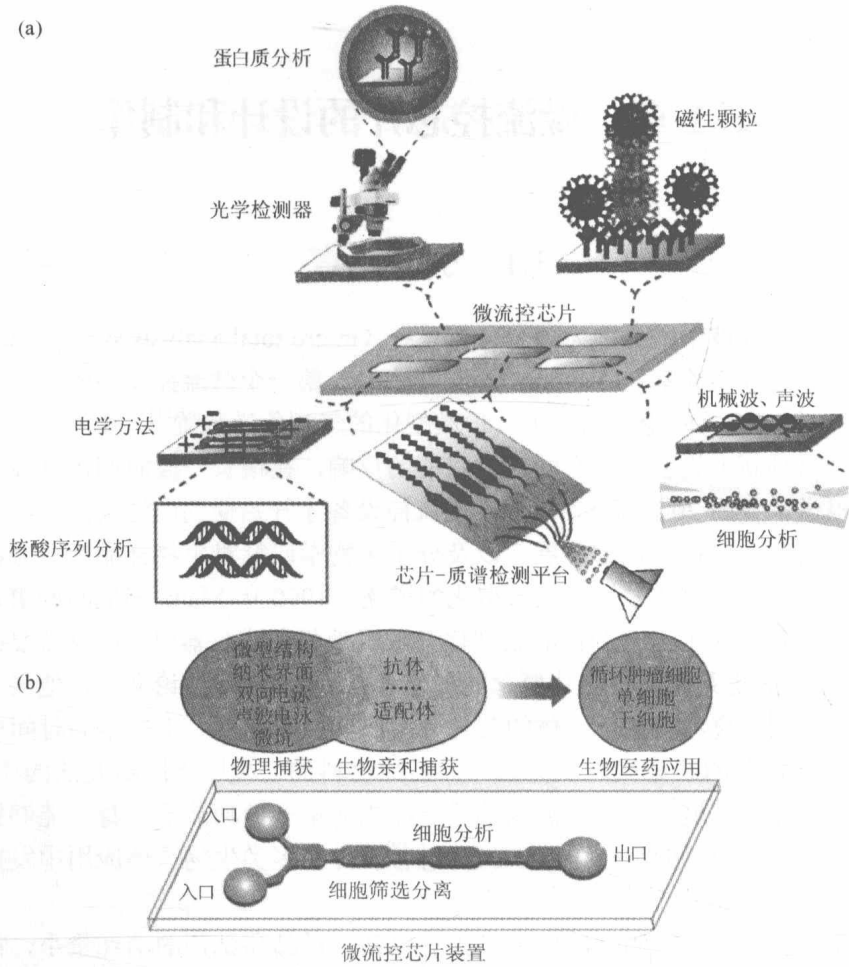


图 1.1 芯片实验室图解

(a) 多功能微流控芯片平台^[8]; (b) 微流控芯片在生物医药领域中的应用和分析流程^[9]

现为湍流，并伴有漩涡；当雷诺数小于 1 时，流体属于层流，表现为十分平稳。在微流控通道内的流体的雷诺数基本都处于层流的区间 ($10^{-5} \sim 10^{-3}$)，这使得流体性质容易预测，而且层流内低对流的特点也使液体的混合主要依赖于扩散作用。微观领域另一个与宏观世界的不同之处在于，对于微小物体而言，重力不再是影响其运动的重要因素；由于微流控通道具有极大的比表面积，表面张力 (surface interfacial tension) 和毛细作用力 (capillary force) 成为决定流体运动的主要作用力^[10, 11]。此外，微流体领域中还存在着以迪安流 (Dean flow) 为代表的惯性力 (inertia force) [图 1.2 (b)]^[12]，其应用包括流体聚焦 [图 1.2 (c)]^[12]和促进微流体之间的混合过程 [图 1.2 (d)]^[13]。

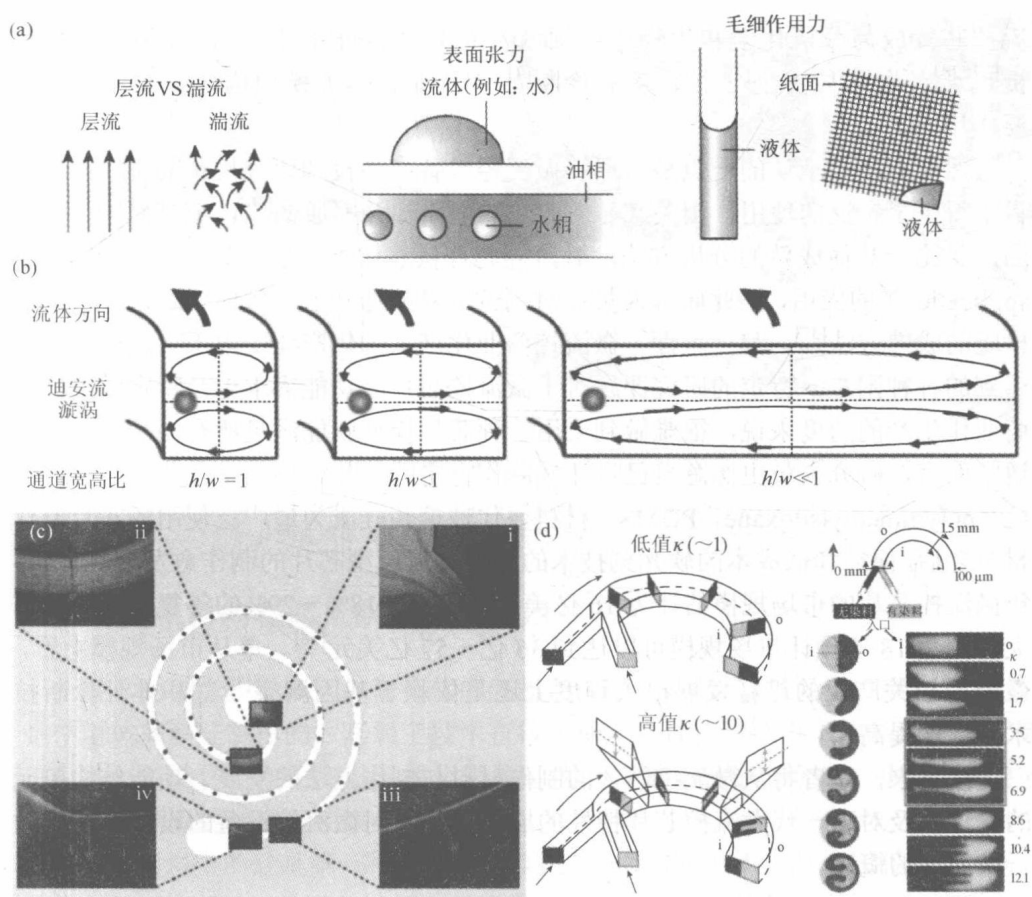


图 1.2 微流体动力学图解

(a) 层流、湍流、表面张力和毛细作用力^[7]; (b) 在微流控通道内产生迪安流^[12]; (c) 微流控通道内由迪安流诱导出现的流体聚焦现象^[12]; (d) 迪安流促进微流体之间的混合过程 [o 代表外侧壁, i 代表内侧壁, κ 代表迪安数 (意义与雷诺数相近)]^[13]

开发具有独特功能的芯片模型, 发展更加便捷快速的芯片制作方法成为微流控技术的一大发展方向。微流控芯片的设计原则在于最大化利用和驾驭流体在微观领域的物理和化学特性, 实现流体与微小物体的操控, 从而完成分析测试过程。因此在微流控芯片的发展中出现了如表面张力阀^[14]、浓度梯度^[15, 16]及液滴^[17-19]产生装置等独有的功能结构单元。目前与微流控分析系统相适应且普遍使用的检测手段主要有: 光学 (荧光检测器)^[20]、电化学 (如电导率仪、安培计和电压计)^[21, 22]、质谱^[23, 24]及生物检测器^[25, 26]等。至于微流控芯片制作材料的选择, 按照材料与功能相匹配的原则进行, 分别经历了从玻璃和硅等无机材料到硅弹性体、热固性及热塑性塑料 (thermoplastics) 为代表的人工合成高分子材料, 再到后来的纸基芯片和功能化杂化材料的发展阶段。现今, 微

流控芯片成为分析化学和生物分析领域备受关注的研究对象,在环境污染物分析^[27, 28]、食品与安全^[29, 30]、疾病诊断^[31, 32]及细胞体外模型构建^[33-35]中发挥重要作用。

然而不得不承认的一点是,尽管微流控设备在高校和研究机构的不同研究项目中得到了广泛的使用,相关产品商业化的道路却并不通畅^[36]。究其原因,一方面,相比于其他成熟的分析方法,微流控芯片依然缺少可以称为“杀手锏”(kill application)的应用,因此研究人员在对测试工具的选择上更倾向于经过较长时间检验的成熟方法^[37];另一方面,微流控商业化产品的生产还受限于大规模生产上遇到的种种困难。特定的研究课题对于微流控芯片的功能需求也是特定的,而从商业化生产的角度来说,很难做到采用一种芯片模型就能满足所有的功能需求。通常而言,研究人员更愿意自己设计并制作特定的芯片。特别是在聚二甲基硅氧烷(polydimethylsiloxane, PDMS)材料替代玻璃和硅成为最广泛使用的芯片制作材料之后,便捷和低成本的软光刻技术的出现使得原型芯片的制作愈发容易。2013年微流控芯片的市场规模估计为16亿美元,并且以18%~29%的年复合增长率扩大,到2018年预计市场规模可以达到36亿~57亿美元^[38]。单从市场规模上看,微流控相关产业的迅猛发展很大程度上还是依赖于基因测序^[39, 40]和体外诊断技术的快速提高。

接下来,作者将从微流控芯片的制作材料与制作方法的发展、功能结构单元的设计以及对下一代微流控芯片特性的展望入手,对微流控设备的设计与制作做一个简单的概述。

1.2 微流控芯片制作材料的发展

早期的微流控芯片由玻璃和硅制作而成,此后随着新材料的发明和制作工艺的不断发展,越来越多的材料被应用于微流控芯片的制作中[图1.3(A)]^[41]。目前主要的材料可以大致分为三大类,即高聚物材料[图1.3(B)]^[42]、无机材料[图1.3(C)]^[43]和纸基材料[图1.3(D)]^[44]。微流控芯片材料选择上的主要考量因素是材料本身的性质,如气密性、生物相容性、导电性、透光性及溶剂耐受性等。例如,玻璃和硅材料的稳定性较好,对溶剂的耐受程度高;相反,高聚物材料对有机溶剂的耐受程度较差,往往会在有机溶剂中部分溶解甚至开裂。此外,材料的选择还要兼顾芯片的集成性能以满足芯片微型化、便携式的发展需求。在实验室科研环境中,研究人员更看重的是如何实现原型芯片的快速制作和性能测试,而在商业化生产中降低芯片的成本和保证使用时的简便可靠则是生产商考虑的重要因素。接下来作者将对各类材料一一进行介绍。

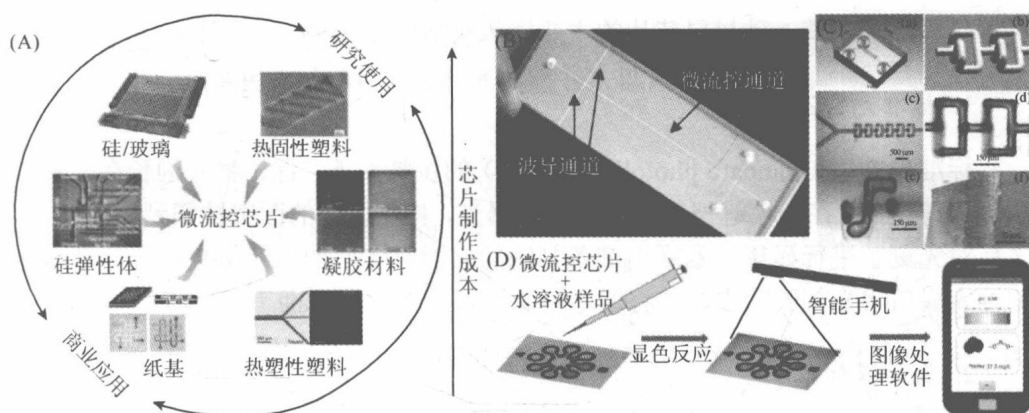


图 1.3 微流控芯片制作的材料选择

(A) 可以用于微流控芯片制作的各类材料^[41]; (B) PDMS 材料制作的微流控芯片^[42]; (C) 激光直接雕刻方法制作的玻璃微通道^[43]; (D) 多种待测物同时分析的纸基芯片^[44]

1.2.1 无机材料在芯片制作中的应用

最早的微流控设备（如微型化的气相色谱^[1]、液相色谱^[2]及毛细管电泳装置）是使用玻璃和硅制作的，其加工技术直接传承于半导体和微电子加工工艺^[45]。玻璃和硅材料的优点在于高温下的化学稳定性、高强度和导热特性，可以在表面加工中实现精确的纳米级图案化结构^[46, 47]。

无机材料中的硅是第一种被用于微流控芯片制作的材料，但是一度被玻璃和高聚物材料所取代。硅的导热性好，在某些应用中以硅为主体制备的装置能够确保器件温度分布均匀^[48]；硅的表面修饰主要依赖于表面暴露出的硅羟基，其与硅烷化试剂结合之后很容易改变表面的亲疏水性能^[49]。硅材料在制作复杂三维（3D）结构如微反应器^[50, 51]、细胞培养腔室^[52-54]、电喷雾头^[55]和溶剂萃取装置^[56]中有广泛应用。然而，硅材料的缺陷也显而易见：弹性欠佳，难以用于制作如微泵和微阀等芯片的流体控制部件；材料不透明，无法与荧光观察和图像摄取等手段相兼容。不过透光性能差的缺陷可以通过与透明材料组合构成杂化材料芯片来克服，因此也可以说正是杂化材料芯片的出现使得硅材料在芯片中的应用得以再一次扩展。

相比而言，玻璃材料能够透过可见光，自身荧光背景低，能够与实时观察手段兼容；导热性能差，作为设备基板可以用于形成温度梯度，其表面修饰同样依靠暴露出的硅羟基。玻璃通道内流通溶液时非特异性吸附少，但是由于气密性过于良好，不适合用于长时间培养细胞。得益于玻璃材料的高电渗迁移率，其在毛细管/芯片电泳中应用广泛^[57]。毛细管电泳应用电渗流（EOF）驱动流体，无需外接泵阀，可以在短时间内实现混合物的分离，操作重复性良好。此外，玻璃材料还在 PCR 仪器^[58]和气相色谱^[59]核心部件的制作中使用。