

微流控器件制作与应用的研究进展

施浩杰*, 黄嘉欣

上海理工大学光电信息与计算机工程学院, 上海

收稿日期: 2022年4月1日; 录用日期: 2022年4月21日; 发布日期: 2022年5月5日

摘要

微流体是一个相对崭新的领域, 它基于物理学、化学、生物学、流体动力学、微电子学和材料科学等学科融合发展而成。许多材料可以加工成微型芯片, 其中包含微尺度范围内的通道和腔室。可以选择多种方法来制造具有所需尺寸和几何形状的平台。单独使用或是通过与其他设备结合使用, 微流控芯片可用于纳米颗粒制备、药物封装、细胞分析和细胞培养等。本文从制造技术的角度介绍了微流控技术, 同时介绍了这些设备的生物医学应用。

关键词

微流控, 制造技术, 生物医学应用

Research Progress of Fabrication and Applications in Microfluidic Devices

Haojie Shi*, Jiixin Huang

School of Optical-Electrical and Computer Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai

Received: Apr. 1st, 2022; accepted: Apr. 21st, 2022; published: May 5th, 2022

Abstract

Microfluidics is a relatively new field based on the integration of physics, chemistry, biology, fluid dynamics, microelectronics and materials science. Many materials can be processed into microchips which contain channels and chambers on a microscale scale. There are a number of options to fabricate platforms with the desired size and geometry. Used alone or in combination with other devices, microfluidic chips can be used for nanoparticle preparation, drug packaging, cell anal-

*通讯作者。

ysis and cell culture. This paper describes microfluidic technology in terms of manufacturing techniques, as well as the biomedical applications of these devices.

Keywords

Microfluidic, Fabrication Techniques, Biomedical Applications

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

微流体的含义是“使用尺寸为数十到数百微米的通道来处理或操纵少量流体的系统科学和技术” [1] [2]。微流体是基于其他领域(例如化学、物理学、生物学、材料科学、流体动力学和微电子学)的技术和原理融合发展而来的[3]。微流控技术于 1990 年首次出现,从此经历了数次的更新迭代并成为具有巨大发展潜力的强大工具[4] [5] [6] [7] [8]。这种小型化的微型设备是进行反应、分离或检测各种化合物等操作的有用仪器[9]。微流控芯片可以由多种材料制造,采用多种制造方法[10]。文献中已经提出许多制造技术并在实践中实现了[11],这使得微流体领域潜力激增,为学术和工业部门带来了新的视角[12]。本综述旨在从芯片制造的方法类型以及所制成器件的主要应用方面描述微流控技术。

2. 微流控器件的制造技术

制造微流体装置的材料选择很多。这些材料中的每一种都具有不同的特性,因此,制造方法必须适应所涉及材料的特性。选择制造技术的另一个重要方面是成本,尤其是对于一次性的芯片,所选择的方法必须在经济上可行。根据所涉及过程来划分制造方法,一般可分为化学、机械、激光和三维打印[9]。

2.1. 化学工艺

长期以来,化学制造工艺一直用于制造玻璃和硅上的微流体通道[11]。最常用的化学技术是湿法和干法蚀刻以及电化学放电加工。

湿法蚀刻的优点是蚀刻速度快,且能同时处理大量晶圆。该技术需要强化学物质来去除材料,通常选择的蚀刻剂是氢氟酸[13] [14]。然而高腐蚀性蚀刻剂具有重大的安全和环境危害[15]。另一个缺点是蚀刻通道的各向同性轮廓。

相比之下,干法蚀刻技术克服了一些湿法蚀刻制造中的挑战。由于离子轰击的方向性,此类方法允许创建各向异性、精确的微尺度通道轮廓。干法蚀刻一般较多用于透明基板,因为与湿法蚀刻相比,干法蚀刻速度要慢得多,并且相对于掩模的选择性较差[13]。

电化学放电加工是一种非常规的制造工艺,它在工具表面使用电化学产生的火花。通过在浸入电解质中的两个电极之间施加电压来产生火花。火花的高温可以通过热或化学方式去除不需要的材料。该工艺可应用于非导电材料,例如陶瓷和玻璃。

2.2. 机械工艺

微机械加工是制造微流控器件最早的方法之一。机械工艺需保持良好的尺寸精度和表面粗糙度。该技术适用于处理硅、玻璃、聚合物等。

机械切割、磨料喷射加工和超声波加工等方法得益于低成本、高度灵活性与其他工艺一起用于创建复杂 3D 结构。与光刻方法相比, 机械制造工艺的主要限制是精度。

微铣削采用高精度计算机数控运动系统去除散装材料[16]。不需要的材料通过具有两个或多个切削刃的旋转工具与工件的接触来切割。该方法简单、有效、精确、经济, 适用于创建复杂的 3D 结构。

注塑成型一般用来加工常见的聚合物。由于其高通量、成本效益和精度, 于是这种方法被运用到了微流体制造中[17]。该工艺包括将热塑性塑料的预聚合颗粒从料斗转移到加热的桶中。材料熔化后, 在压力下将其注入加热的模腔内。压力保持一定时间, 同时温度降低到聚合物玻璃化转变温度以下。从模具中取出固化的材料。微注塑的主要限制是材料只能选用热塑性塑料且模具的制造成本高[18]。

热压花与注塑成型类似, 它是基于熔化热塑性塑料并通过压力和热量将它们成型为模具。它并非将聚合物注入型腔, 而是将材料浇注并压在模具上, 从而将所需的特征从铸件转移到软化的聚合物。这种差异可以降低加工材料的应力。此外, 由于铸件的收缩较小, 可以获得更精致的设计。然而, 它也只能使用热塑性塑料[12]。

软光刻是制造生物医学微流体装置中最常用的方法之一[16]。它一般选择的材料是 PDMS。软光刻包括以下几个步骤——创建原始模板、将液态聚合物倒入模具、热固化和剥离聚合物。通过这种方式, 可以创建由柔性材料制成的铸模, 并进一步用于印刷和模塑微米和纳米结构。与旧的光刻方法相比, 这种方法的主要优点是可以获得高分辨率的模具、成本更低和生产速度更快。它的局限点在于由于所涉及的材料很软, 从模具中取出铸件时可能会发生图案变形[17]。

2.3. 激光加工

激光烧蚀能够快速灵活地在各种材料上生成微流体图案, 并且不会产生与化学制造方法相关的危害[14] [15]。发射的激光通过热降解效应, 在材料表面雕刻出微观结构[16]。

立体光刻是一种经典的三维聚合物结构制作技术, 它是一种基于激光的制造工艺。这种方法非常适合在短时间内生成非常精细的特征。液态光致聚合物树脂是逐层印刷的, 并与聚焦的激光或 LED 光源交联, 具体的波长选用取决于光引发剂的类型[17]。

双光子聚合是一种通过固化材料内的任意点来形成结构的技术。双光子聚合使用聚焦在液体树脂体积上的超短激光脉冲, 通过双光子吸收产生光聚合。双光子聚合的主要缺点是体素是一层一层固化的, 如果曝光面积或者层数比较多, 耗时比较长[11]。

2.4. 三维打印

三维打印是一种相对较新的形成微流体通道的方法[10]。它确保了材料的精确应用以创建各种各样的芯片设计[19] [20], 特别是对于需要复杂微流体结构的应用。熔融沉积建模、多喷射建模等技术体现了三维打印的优势。三维打印的缺点是透明材料的种类较少、难以满足对极其光滑的表面的需求、难以制造出部分中空和空隙的部分[21]。

熔融沉积建模是最广泛应用的三维打印技术之一[22]。熔融沉积建模基于热塑性长丝的熔化, 然后通过喷嘴挤出并冷却固化[20]。该方法简单、有效且经济实惠, 可实现多材料打印[23]。然而, 由于相邻层之间的不充分融合, 印刷结构更容易受到压缩应力断裂的影响。此外, 挤出的细丝尺寸可能大于微流体通道的尺寸, 因此它难以适用于特定的微流控芯片。

多喷射建模, 商业上称为 PolyJet, 是一种很有前途的三维打印技术。感光树脂以液滴的形式从打印头喷出, 随后通过连接到喷墨打印头的光源进行光固化。该技术确保了高精度, 还能够构建多材料微流体平台[17]。

3. 微流控器件的应用

微流体装置可用于多种应用, 以克服传统检测中的困难。

3.1. 诊断设备

通过聚合酶链式反应(PCR)集成的微芯片可以进行 DNA 分析以诊断基于遗传的疾病[24]。通过控制反应条件将引物和其他 PCR 试剂引入微流控平台, 它可以用作快速准确分析的即时护理设备[25]。Fan 等人[26]利用未培养的羊水细胞和慢性绒毛组织, 将单分子扩增的数量与参考进行比较。在 6 小时内即可识别出胎儿 21 三体(唐氏综合征)、18 三体(爱德华氏综合征)和 13 三体(帕陶氏综合征)病例。它可用于检测胎儿染色体非整倍性。

Le Roux 等人[27]开发了一种可用于人体识别的集成芯片, 它包括了独特的 DNA 酶液制备、非接触式 PCR 和高分辨率分离。他们提出的微流控芯片是完全独立的, 这意味着在样品输入后, 在分析过程中没有其它液体可以进入或离开微芯片。此外, 仪器本身不直接与任何液体接触。因此, 污染的风险能被降到最低。

3.2. 细胞培养基

通过精确控制的流体流动, 微流体平台以可重复的方式确保培养细胞的相关生化特征[28]。因此可以很便利地研究组织生长[29]。Lee 等人[30]设计了一个使用细胞打印的肝脏培养微流控平台, 他们为该设备提供了血管和胆道通道, 以增强芯片中的肝脏功能。该平台通过重现该器官的结构、维持高细胞活力来模拟体内条件, 可用于研究肝病进展、促进药物发现和进行毒性测试[31]。

Baydoun 等人[32]用两个聚二甲基硅氧烷(PDMS)层和一个聚碳酸酯(PC)膜创建了一种微流控小鼠结肠培养模型, 该模型可以使三分之一外植体的肠道组织形态保持长达 192 小时。

Yin 等人[33]构建了集成 PDMS 微通道和多孔膜的三层微流控肾芯片来模拟肾脏的结构和功能, 开发了支持肾细胞长期培养的微流控培养平台。根据他们的报告, 与培养皿中培养的细胞相比, 微流控肾芯片培养的细胞在细胞生长和药物肾毒性评估方面都有更好的性能, 这使得该装置可用于临床前的研究。

3.3. 纳米材料合成平台

由于微流控装置尺寸分布窄、形状均匀、重现性好和封装效率高, 可用于各种纳米粒子的合成[34]。Zheng 等人[35]开发了一种新型的基于金纳米粒子的生物传感器, 可以显示不同的大肠杆菌浓度, 并通过智能手机应用程序监测纳米粒子的颜色变化。通过基于色相 - 饱和度 - 亮度的成像应用程序检测到的颜色, 确定目标细菌的浓度。该生物传感器数据处理简单、样品和试剂处理高度集成、微流控芯片制作成本低、现场应用体积小。在最佳条件下, 该生物传感器能够在 1 小时内检测到低至 50 CFU/mL 的大肠杆菌 O157:H7。

3.4. 新兴和未来应用

微流体和机器学习的结合领域也越来越火热。现在大多数微流体设备都是手动操作的, 但可以开发和集成片上多模式仪器。通过这种方式, 可以创建自主平台, 并将实验数据发送到机器学习进行处理。因此, 机器学习不是在实验执行后分析实验结果, 而是使设备从数据中学习并做出准确的预测以指导和优化所进行的研究。这种智能微流体包含了药物发现、纳米材料、体外器官建模等下一代平台[36]。其他几种微流体与新领域的创新组合, 如人工智能、神经形态工程, 可能也会在未来带来前所未有的技术进步[37]。

4. 总结和展望

总而言之, 微流体技术是一个新兴的多学科研究领域, 在各个领域都有广泛的应用。这些芯片廉价性、便携性的特点使其适用于医疗设备、可穿戴生物传感器、法医测试、药物筛选平台等应用。现在通过相互关联的科学领域的一系列进步, 微流控设备具有达到工业规模生产的潜力。尽管现在微流体仍处于起步阶段, 但它已经引起了全世界研究人员的广泛关注。因此, 预计该领域将继续火热, 期待能创造出更多解决目前医疗问题的产品。

参考文献

- [1] Whitesides, G.M. (2006) The Origins and the Future of Microfluidics. *Nature*, **442**, 368-373. <https://doi.org/10.1038/nature05058>
- [2] Shrimal, P., Jadeja, G. and Patel, S. (2020) A Review on Novel Methodologies for Drug Nanoparticle Preparation: Microfluidic Approach. *Chemical Engineering Research and Design*, **153**, 728-756. <https://doi.org/10.1016/j.cherd.2019.11.031>
- [3] Hamdallah, S.I., Zoqlam, R., Erfle, P., Blyth, M., Alkilany, A.M., Dietzel, A., *et al.* (2020) Microfluidics for Pharmaceutical Nanoparticle Fabrication: The Truth and the Myth. *International Journal of Pharmaceutics*, **584**, Article ID: 119408. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119408>
- [4] Song, Y., Hormes, J. and Kumar, C.S. (2008) Microfluidic Synthesis of Nanomaterials. *Small*, **4**, 698-711. <https://doi.org/10.1002/smll.200701029>
- [5] Agarwal, P., Wang, H., Sun, M., Xu, J., Zhao, S., Liu, Z., *et al.* (2017) Microfluidics Enabled Bottom-Up Engineering of 3D Vascularized Tumor for Drug Discovery. *ACS Nano*, **11**, 6691-702. <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b00824>
- [6] Liu, Y. and Jiang, X. (2017) Why Microfluidics? Merits and Trends in Chemical Synthesis. *Lab on a Chip*, **17**, 3960-3978. <https://doi.org/10.1039/C7LC00627F>
- [7] Ma, J., Lee, S.M., Yi, C. and Li, C.W. (2017) Controllable Synthesis of Functional Nanoparticles by Microfluidic Platforms for Biomedical Applications—A Review. *Lab on a Chip*, **17**, 209-226. <https://doi.org/10.1039/C6LC01049K>
- [8] Liao, S., He, Y., Chu, Y., Liao, H. and Wang, Y. (2019) Solvent-Resistant and Fully Recyclable Perfluoropolyether-Based Elastomer for Microfluidic Chip Fabrication. *Journal of Materials Chemistry A*, **7**, 16249-16256. <https://doi.org/10.1039/C9TA03661J>
- [9] Hwang, J., Cho, Y.H., Park, M.S. and Kim, B.H. (2019) Microchannel Fabrication on Glass Materials for Microfluidic Devices. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing*, **20**, 479-495. <https://doi.org/10.1007/s12541-019-00103-2>
- [10] Nielsen, J.B., Hanson, R.L., Almughamsi, H.M., Pang, C., Fish, T.R. and Woolley, A.T. (2020) Microfluidics: Innovations in Materials and Their Fabrication and Functionalization. *Analytical Chemistry*, **92**, 150-168. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b04986>
- [11] Waldbaur, A., Rapp, H., Länge, K. and Rapp, B.E. (2011) Let There Be Chip—Towards Rapid Prototyping of Microfluidic Devices: One-Step Manufacturing Processes. *Analytical Methods*, **3**, 2681-2716. <https://doi.org/10.1039/c1ay05253e>
- [12] Guckenberger, D.J., De Groot, T.E., Wan, A.M., Beebe, D.J. and Young, E.W. (2015) Micromilling: A Method for Ultra-Rapid Prototyping of Plastic Microfluidic Devices. *Lab on a Chip*, **15**, 2364-2378. <https://doi.org/10.1039/C5LC00234F>
- [13] Iliescu, C., Taylor, H., Avram, M., Miao, J. and Franssila, S. (2012) A Practical Guide for the Fabrication of Microfluidic Devices Using Glass and Silicon. *Biomicrofluidics*, **6**, Article ID: 016505. <https://doi.org/10.1063/1.3689939>
- [14] Bruijns, B., Van Asten, A., Tiggelaar, R. and Gardeniers, H. (2016) Microfluidic Devices for Forensic DNA Analysis: A Review. *Biosensors*, **6**, Article No. 41. <https://doi.org/10.3390/bios6030041>
- [15] Baker, C.A., Bulloch, R. and Roper, M.G. (2011) Comparison of Separation Performance of Laser-Ablated and Wet-etched Microfluidic Devices. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **399**, 1473-1479. <https://doi.org/10.1007/s00216-010-4144-3>
- [16] Faustino, V., Catarino, S.O., Lima, R. and Minas, G. (2016) Biomedical Microfluidic Devices by Using Low-Cost Fabrication Techniques: A Review. *Journal of Biomechanics*, **49**, 2280-2292. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2015.11.031>
- [17] Gale, B., Jafek, A., Lambert, C., Goenner, B., Moghimifam, H., Nze, U., *et al.* (2018) A Review of Current Methods in Microfluidic Device Fabrication and Future Commercialization Prospects. *Inventions*, **3**, Article No. 60.

- <https://doi.org/10.3390/inventions3030060>
- [18] Attia, U.M., Marson, S. and Alcock, J.R. (2009) Micro-injection Moulding of Polymer Microfluidic Devices. *Microfluidics and Nanofluidics*, **7**, Article No. 1. <https://doi.org/10.1007/s10404-009-0421-x>
- [19] Kotz, F., Risch, P., Helmer, D. and Rapp, B.E. (2019) High-Performance Materials for 3D Printing in Chemical Synthesis Applications. *Advanced Materials*, **31**, Article ID: e1805982. <https://doi.org/10.1002/adma.201805982>
- [20] Kotz, F., Risch, P., Helmer, D. and Rapp, B.E. (2018) Highly Fluorinated Methacrylates for Optical 3D Printing of Microfluidic Devices. *Micromachines*, **9**, Article No. 115. <https://doi.org/10.3390/mi9030115>
- [21] Wang, S., Tasoglu, S., Chen, P.Z., Chen, M., Akbas, R., Wach, S., *et al.* (2014) Micro-a-fluidics ELISA for Rapid CD4 Cell Count at the Point-of-Care. *Scientific Reports*, **4**, Article No. 3796. <https://doi.org/10.1038/srep03796>
- [22] Pranzo, D., Larizza, P., Filippini, D. and Percoco, G. (2018) Extrusion-Based 3D Printing of Microfluidic Devices for Chemical and Biomedical Applications: A Topical Review. *Micromachines*, **9**, Article No. 374. <https://doi.org/10.3390/mi9080374>
- [23] Colic, M., Tomic, S., Rudolf, R., Markovic, E. and Scepan, I. (2016) Differences in Cytocompatibility, Dynamics of the Oxide Layers' Formation, and Nickel Release between Superelastic and Thermo-Activated Nickel-Titanium Archwires. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, **27**, Article No. 128. <https://doi.org/10.1007/s10856-016-5742-1>
- [24] Rivet, C., Lee, H., Hirsch, A., Hamilton, S. and Lu, H. (2011) Microfluidics for Medical Diagnostics and Biosensors. *Chemical Engineering Science*, **66**, 1490-1507. <https://doi.org/10.1016/j.ces.2010.08.015>
- [25] Zhang, D., Bi, H., Liu, B. and Qiao, L. (2018) Detection of Pathogenic Microorganisms by Microfluidics Based Analytical Methods. *Analytical Chemistry*, **90**, 5512-5520. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b00399>
- [26] Fan, H.C., Blumenfeld, Y.J., El-Sayed, Y.Y., Chueh, J. and Quake, S.R. (2009) Microfluidic Digital PCR Enables Rapid Prenatal Diagnosis of Fetal Aneuploidy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **200**, 543.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.03.002>
- [27] Le Roux, D., Root, B.E., Hickey, J.A., Scott, O.N., Tsuei, A., Li, J., *et al.* (2014) An Integrated Sample-in-answer-out Microfluidic Chip for Rapid Human Identification by STR Analysis. *Lab on a Chip*, **14**, 4415-4425. <https://doi.org/10.1039/C4LC00685B>
- [28] Williams, M.J., Lee, N.K., Mylott, J.A., Mazzola, N., Ahmed, A. and Abhyankar, V.V. (2019) A Low-Cost, Rapidly Integrated Debubbler (RID) Module for Microfluidic Cell Culture Applications. *Micromachines*, **10**, Article No. 360. <https://doi.org/10.3390/mi10060360>
- [29] Oh, K.W. (2020) Microfluidic Devices for Biomedical Applications: Biomedical Microfluidic Devices 2019. *Micromachines*, **11**, Article No. 370. <https://doi.org/10.3390/mi11040370>
- [30] Lee, H., Chae, S., Kim, J.Y., Han, W., Kim, J., Choi, Y., *et al.* (2019) Cell-Printed 3D Liver-on-a-Chip Possessing a Liver Microenvironment and Biliary System. *Biofabrication*, **11**, Article ID: 025001. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/aaf9fa>
- [31] Hassan, S., Sebastian, S., Maharjan, S., Lesha, A., Carpenter, A.M., Liu, X., *et al.* (2020) Liver-on-a-Chip Models of Fatty Liver Disease. *Hepatology*, **71**, 733-740. <https://doi.org/10.1002/hep.31106>
- [32] Baydoun, M., Treizeibre, A., Follet, J., Vanneste, S.B., Creusy, C., Dercourt, L., *et al.* (2020) An Interphase Microfluidic Culture System for the Study of *ex Vivo* Intestinal Tissue. *Micromachines*, **11**, Article No. 150. <https://doi.org/10.3390/mi11020150>
- [33] Yin, L., Zhang, H., Yang, S.-M. and Zhang, W. (2019) A Three-Layer Microfluidic Kidney Chip for Drug Nephrotoxicity Test. *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, **9**, 237-247. <https://doi.org/10.17706/ijbbb.2019.9.4.237-247>
- [34] Agnello, S., Gasperini, L., Reis, R.L., Mano, J.F., Pitarresi, G., Palumbo, F.S., *et al.* (2016) Microfluidic Production of Hyaluronic Acid Derivative Microfibers to Control Drug Release. *Materials Letters*, **182**, 309-313. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2016.07.014>
- [35] Zheng, L., Cai, G., Wang, S., Liao, M., Li, Y. and Lin, J. (2019) A Microfluidic Colorimetric Biosensor for Rapid Detection of *Escherichia coli* O157:H7 Using Gold Nanoparticle Aggregation and Smart Phone Imaging. *Biosens Bioelectron*, **124-125**, 143-149. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.10.006>
- [36] Galan, E.A., Zhao, H., Wang, X., Dai, Q., Huck, W.T.S. and Ma, S. (2020) Intelligent Microfluidics: The Convergence of Machine Learning and Microfluidics in Materials Science and Biomedicine. *Matter*, **3**, 1893-1922. <https://doi.org/10.1016/j.matt.2020.08.034>
- [37] Rackus, D.G., Riedel-Kruse, I.H. and Pamme, N. (2019) "Learning on a Chip": Microfluidics for Formal and Informal Science Education. *Biomicrofluidics*, **13**, Article ID: 041501. <https://doi.org/10.1063/1.5096030>