

3D打印制备微流控芯片在生物医学的应用现状和进展

王彤宇, 刘祉辰, 刘文茜

东北大学医学与生物信息工程学院, 辽宁 沈阳

收稿日期: 2022年12月6日; 录用日期: 2023年1月20日; 发布日期: 2023年1月31日

摘要

与传统的加工相比, 3D打印技术可以大幅度地缩短模型的生产设计的周期, 进而降低成本。而将3D打印技术应用到微流控芯片制备领域, 正成为现今国内外研究的热点。越来越多研究人员将3D打印制备的微流控芯片投入应用到生物医学领域中。本文简述了3D打印制备微流控芯片在生物医学应用现状和进展, 总结并提出3D打印制备微流控芯片在未来生物医学领域有待解决的问题和研究方向。

关键词

3D打印, 微流控芯片, 生物医学

Application Status and Progress of 3D Printing Microfluidic Chips in Biomedicine

Tongyu Wang, Zhichen Liu, Wenqian Liu

College of Medicine and BioInformation Engineering, Northeastern University, Shenyang Liaoning

Received: Dec. 6th, 2022; accepted: Jan. 20th, 2023; published: Jan. 31st, 2023

Abstract

Compared with traditional processing, 3D printing technology can greatly shorten the production and design cycle of the model, thus reducing the cost. However, the application of 3D printing technology to the field of microfluidic chip preparation is becoming a research hotspot. More and more researchers are applying 3D printed microfluidic chips to the biomedical field. In this paper, the application status and progress of 3D printing microfluidic chips in biomedicine were reviewed, and the problems and research directions of 3D printing microfluidic chips were summa-

rized and proposed in the future biomedical field.

Keywords

3D Printing, Microfluidic Chips, Biomedicine

Copyright © 2023 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/>



1. 引言

微流控芯片具有功耗低、自动化程度高、分析速度快、样本量小、批量制造、多通道分析一体化等优点, 该技术可以大大提高实验效率, 减少材料消耗, 节省时间和金钱成本。近年来, 关于 3D 打印微流控器件的文献越来越多, 许多研究人员采用了 3D 打印技术作为制造微流控芯片的技术手段, 3D 打印技术为微流控芯片制备的标准化和批量生产提供了广阔的前景[1] [2]。由于 3D 打印具有快速反馈和 3D 几何图形的自由成型的能力, 3D 打印为微流控芯片的生产提供了很好的支撑, 并带来微流控芯片的类型和尺寸等方面的创新[3]。除此之外, 在 3D 打印机精密控制、新材料开发和高分辨率打印等方面改进可以制作更小更复杂的 3D 打印微流控系统, 从而带来微流控芯片制造方法的变革。

随着微流控技术的蓬勃发展, 越来越多的研究人员将其应用于生物、化学与医学等领域, 如癌症细胞捕获或分离[4]、离子检测、制作器官芯片等, 微流控技术在生物医学中发挥关键作用。然而, 目前微流控芯片制备流程繁琐, 制备设备昂贵, 这些限制了微流控技术的普及与推广, 另外芯片局限于二维或 2.5 维结构, 不能完全三维。与此同时 3D 打印的快速发展, 如熔融沉积成型、立体光刻技术、数字光处理成型, 不仅在开发阶段可以实现快速的迭代设计, 还可以降低相关成本、对环境友好[5] [6]。这些优势使得 3D 打印技术有望解决目前微流控芯片制备的缺点, 使微流控芯片发挥更大的价值。例如, 作为快速原型技术之一, 3D 打印可以通过摆脱主模具从数字模型中逐层构建对象; 通过 3D 打印制造的微流体芯片可以模拟标准微整洁板, 并将其与控制系统无缝结合, 从而解决微系统中的接口问题等[7]。相比于传统的光刻方法, 3D 打印技术加快了微流控通道的加工过程, 尤其在芯片的开发阶段可以快速量产, 同时实现了微通道的均匀可重复性制备, 在批量生产方面有较大潜力[8]。

有些人对 3D 打印微流控器件的某些方面进行了综述。Sonker 等在 2017 年发表的文章回顾了在于生物标记物样品制备和分离的微流控技术, 并提出使用 3D 打印制造微流控器件是一个有前途的发展方向[9]。Chengpeng Chen 等人回顾了 3D 打印微流控器件的优点和局限性, 并展望了该领域的未来发展方向。他们指出了 3D 打印微流控器件的问题, 如难以完全去除支撑材料, 粗糙的内部结构使其难以直接从光学角度观察内部通道, 高分辨率打印机价格昂贵, 制造材料可能对细胞有毒等[10]。但是对于 3D 打印微流控芯片在生物领域应用的综述还比较少, 本文将对制备微流控芯片的技术分类, 3D 打印的微流控芯片在生物医学领域的应用进行综述, 并对其发展进行总结与展望。

2. 3D 打印微流控芯片制备工艺

2.1. 熔融沉积成型

熔融沉积成型(FDM)技术通过喷嘴挤出加热热塑性材料, 热塑性材料通过电机和螺杆挤出并堆积

在打印平台上,材料经自然冷却后立即凝固,层层堆积最终形成零件。这种方法可以使用具有较好生物相容性且廉价的聚合物进行打印,如丙烯腈丁二烯苯乙烯(ABS)、聚乳酸(PLA)、聚碳酸酯、聚酰胺和聚苯乙烯等(表 1)。与其他类型的 3D 打印微流控芯片技术相比,FDM 技术在材料选择上具有广泛的适应性。理论上,几乎所有的热塑性聚合物材料都可以用于 FDM 技术。材料的广泛适应性为熔融沉积成型技术在 3D 打印微流控芯片中的应用带来了巨大的优势。聚合物材料可根据实验的实际需要(物理/化学性能、生物相容性、耐腐蚀性等)灵活选择。通过修改打印路径和打印材料,甚至可以在不同聚合物材料层上打印出微流控芯片[11]。浙江大学贺永团队利用麦芽糖醇材料,采用 FDM 工艺制备了具有变截面微流控芯片,并对打印工艺参数优化以及芯片的性能进行了深入研究[12]。

FDM 在微流控芯片制备方面有着广泛的应用,例如用于纳米粒子制备和电化学传感的微流控器件、快速低成本制备微流控芯片、制备异型截面微流道等[13]。一些研究选择了基于 RepRap 开放硬件项目的 3D 打印机进行打印,并采用廉价替代材料聚乳酸(polylactic acid, PLA)作为材料,成功制成了集成、透明、密封、有良好透射率的微通道,在研究缓冲液 pH 值、微通道形状、打印机类型和制作方法对微流控电泳芯片电渗流性能的影响方面[14]。刘辉等以多聚合物线材为原料的熔融沉积成(FDM)型 3D 打印机制作了正方形的微通道。虽然 FDM 3D 打印具有良好的微通道生产稳定性,但微通道构型的多样化受到了限制,对比了立体光固化(SLA)制备的微通道,他们发现,SLA 型 3D 具有制作多样化微通道的性能,但在制作过程中留在微通道中的树脂难以去除,这一点损害了制作微通道的稳定性[15]。借助 FDM 打印机,唐文来等采用了皮秒激光切割技术加工任意形状的喷嘴微孔,他们提出了一种基于 3D 打印和牺牲阳模的异型截面微流道便携加工方法。同时,与传统的 PDMS 倒模复制技术与阳模溶解技术相结合,可在无需键合密封工艺的条件下制备 PDMS 微流控芯片[16]。

2.2. 立体光刻技术

立体光刻技术(SLA)通过使用紫外(UV)激光束逐层选择性地固化聚合物树脂来产生物体,每一层投影为通过将 3D 模型进行数字切片而获得的图像,逐层构建 3D 聚合物结构。在传统的 SLA 中,分辨率(可实现的最小特征宽度)主要由激光光斑大小和树脂类型决定。由于不同的树脂具有不同的光吸收光谱,因此它们有不同的光穿透深度;因此,相同的曝光参数会导致不同树脂的结构完全不同。

Michael J. Beauchamp 所在的团队使用边缘补偿技术对通道边缘的像素进行过曝光,利用自己开发的 SLA 3D 打印机制作了小型的微流控通道[17]。Kartek Kadimisetty 等人使用立体光刻技术创建的操作简单而成本较低的 3D 打印阵列,该设备可以在小样本量下快速分析和检测多种蛋白质,在未来的临床和即时护理诊断测试中有潜力[18]。在核酸的提取方面,马忠杰等人基于固相萃取原理和光固化成型(SLA) 3D 打印技术制作芯片模板,通过模板注塑成型、氧等离子体键合等工艺制作微流控芯片,对人体全血样品进行了核酸提取实验,对基因组 DNA 链上稳定表达的内参基因甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)进行 PCR 扩增,并对扩增产物进行熔解曲线分析,证明了该芯片可以成功有效地从人全血中提取 DNA [19]。

2.3. 数字光投影

与传统 SLA 中对树脂层中的每个特征进行连续扫描不同,数字光投影(DLP)一次性交联整个树脂层。数字光处理(DLP) 3D 打印技术在精度、均一性和成本上的优势,使得其在微流控芯片领域中备受关注。数字光处理 3D 打印技术具有易制造、便携、低成本、快速检测等特性,是在桌面 3D 打印机领域打印精度最高、打印速度最快的一种 3D 打印技术[20]。

通过应用一种侧面打印方式制备一体化封闭管道和接口的微流控芯片,初步验证了侧面曝光打印技术在微流控芯片及微纳制造领域中的应用可能[21]。在快捷血型测量方面,有研究采用基于 DLP 光固化

的 3D 打印技术对芯片进行制造，通过在抗原抗体发生凝集时识别微流道内红细胞凝集停留位置，可以快速、高识别率的监测对应血型[22]。

Table 1. 3D printing technology and materials for preparing microfluidic chips
表 1. 制备微流控芯片的 3D 打印工艺与材料

3D 打印技术	主要材料
熔融沉积成型(FDM)	丙烯腈丁二烯苯乙烯(ABS)、聚乳酸(PLA)、聚碳酸酯、聚酰胺和聚苯乙烯。
立体光刻技术(SLA)	光敏聚合物
数字光投影(DLP)	光敏聚合物

2.4. 其他制备工艺

微挤压打印具有设备价格低、打印材料多样、操作简单等优点，但易导致芯片的悬空结构塌陷，难以保证芯片结构的完整度。熔融沉积成型法具有成本低、便于操作的优点，但受限于喷头直径和步进电机的精度，打印分辨率不高。光固化成型法可制造高分辨率(<100 μm)的通道结构，但无法进行多材料打印。喷墨打印的主要优势是可进行微液滴(约 20 μm)打印，但只能用于低黏度材料的打印。未来可以考虑综合运用这几种打印方式，提高制备微流控芯片的效果，扩大其应用范围[23]。

陈小军人利用 3D 打印技术制作了一种新型微流控浓度梯度生成器。该装置由四层组成，每层有四个进口和 36 个出口，构成并提供多级互联的微通道网络分配器，可以混合两种、三种或四种分析物溶液，并产生任意曲线的浓度梯度分布[24]。

为了对熔融态低黏度材料实现了高分辨率打印，彭子龙等人使用了一种基于电场驱动微尺度 3D 打印技术，通过脉冲直流产生自激发静电场驱动皮升级体积石蜡微滴喷射沉积成形，结合 PDMS 微转印技术可以制备微通道芯片样品，实现对高分辨率蜡模的制造[25]。

3. 3D 打印微流控芯片在生物医学工程领域的应用

3.1. 蛋白质监测

微流控和 3D 打印技术的结合将加快制药的研究和开发，可以实现短时间停留下的的高转化率和选择性，加快如布洛芬、青蒿素等药物的生产速度并提高了产率[26]。

微流控技术具有所需样本量小、自动化分析等特点，在分析早产(PTB, Preterm Birth)生物标志物上具有重要优势。一些研究已经建立了集成微流控早产生物标志物分析系统，研究人员开发出一种微芯片电泳的方法(μCE)用于在人体血清中分离 PTB 生物标志物，该设备同时具有荧光标记、比色或电化学分析等能力。通过微芯片电泳法分离出孕妇血清中存在的 6 种 PTB 蛋白和肽生物标志物的混合物，形成廉价、可靠的早期 PTB 风险诊断方法[27]。集成的微流控装置能够提供一个提取、荧光标记和分离 PTB 风险生物标志物的平台，分析 PTB 风险关键生物标志物凝血酶 - 抗凝血酶[28]。

随着微流控和纳米技术的快速发展，一些便携式分析仪器通过检测 h-FABP、肌红蛋白等生物标志物被用于在护理点(POC)检测心血管疾病(CVD)，智能手机可以作为生理指标分析仪[29]。表面增强拉曼散射(SERS)检测技术用于快速、准确的疾病诊断，在前列腺癌的检测中引起了广泛的关注。无泵 PDMS 微流控芯片可实现基于 SERS 的前列腺特异性抗原(PSA)生物标记物免疫分析的集成，检测免疫复合物的

SERS 信号, 是一种有潜力的早期前列腺癌筛查技术[30]; Rongke Gao 等人提出了一种新型的基于 SERS 技术的微流控免疫分析平台, 该平台可以无需要洗涤同时检测游离前列腺特异性抗原(f-PSA)和总 PSA (t-PSA) [31]。

3.2. 离子检测

微流控设备对重金属离子表现出卓越的电化学检测性能, Ying Hong 等使用 PolyJet 3D 打印系统 Eden260 制作了可用于金属离子的检测微流控芯片, 该微流控芯片结构精细, 表面光滑(表面粗糙度为 16), 并且透明度较高, 基于 Mn_2O_3 改性柔性丝网印刷电极的三维打印微流控传感装置可以用于重金属离子 (Cd^{2+} 和 Pb^{2+}) 的实时溶出分析[32]。为实现 As^{3+} 、 Cd^{2+} 和 Pb^{2+} 的高灵敏度、高选择性和多路检测, Minsu Parka 等人研制了一种基于固相萃取(SPE)的样品预处理段和 GOQD 阵列芯片组成的集成微流控装置, 该微流控器件可通过 SPE 从水相样品中选择性分离目标金属离子, 然后自动转移到 DNA 适体连接 GOQD 阵列传感器上进行定量分析[33]。未来, 可通过选择能够吸附更多金属离子的合适的阳离子交换树脂和相应的金属离子特异性 DNA 适配体固定化 GOQD 阵列来扩大该微流控装置的适用范围, 使其能同时检测更多的离子。

3.3. 细胞筛选与分析

3D 打印的微流控芯片可以用于细胞筛选与分析。表面增强拉曼散射(SERS)是一种无创、无标签的细胞生化分析技术, 拉曼光谱的化学信息提供了单细胞全面和本征的信息(如核酸、蛋白质、碳水化合物和脂质等), 利用 3D 打印技术制备的 SERS-微流控液滴平台可实现基于通用磁性 SERS 活性底物在单细胞水平上的无标记和同时分析[34]。

微流控技术在生物医学细胞分离和分析方面具有优势, 通过微流控通道中设计的微结构或流体力学相互作用而作为操纵细胞的潜在强大工具, 在 CTCs 检测及隔离后分析、单细胞分析、干细胞研究等方面显现出优势[35]。Eric Lin 等人利用弯曲的微流控装置, 通过将不同大小的细胞聚集到不同尺寸的微流控通道中, 从而将它们收集并分离到单独的出口通道, 实现 CTCs 细胞与其他血细胞的分离, 这一方法有望被用于癌症患者的早期检测、治疗选择和监测[36]。

利用 3D 打印技术, 卢泳庄等人制备了双层带细胞培养池的微流控芯片。该芯片通过基质胶构架模拟了人体内部微环境的三维结构, 实现了乳腺癌细胞的动态三维培养, 并成功形成三维腔体结构, 同时在此基础上成功的实现了初步细胞毒性实验和药物筛选[37]。

微流控芯片可以与其他技术集成以跟踪和监测病原体。微流控系统中使用的微型通道能够模拟微通道结构中细胞和试剂之间的相互作用, 以评估生物单元之间的相互作用用于微生物诊断[38]。Mohammad A. Qasaimeh 等人成功制作出可用于“液体活检”的微流控装置, 通过使用 CD138 (一种浆细胞标记物) 捕获循环浆细胞(CPCs)。这种方法可以减少或部分代替骨髓穿刺的需求[39]。

3.4. DNA 和 RNA 提取与分析

3D 打印的微流控芯片可以用于 DNA 和 RNA 提取与分析。Campos 等提出了一种新的微流控固相萃取装置, 可以高效提取血浆中 cfDNA 和 ctDNA 进行 SPE 分析, 对血浆样本中提取的 cfDNA 进行连接酶检测反应可以确定结肠直肠癌和非小细胞肺癌患者的 KRAS 基因是否存在突变[40]。

目前采用微流控技术的即时检测(Point-of-care testing, POCT)目前在核酸检测方面取得了快速进展。由于 POCT 核酸可以无需培养直接检测病原体, 这使得分子诊断在资源有限的环境中是成为可能[41], 目前传染病检测中的即时核酸扩增和检测可以由基于微流控技术的分子诊断技术实现[42]。Fei Tian 等人

利用 3D 打印技术建立了一套(SARS-CoV-2)装甲 RNA 颗粒快速样品响应检测的自动离心微流控系统,实现了核酸病毒的快速检测[43]。

3.5. 器官芯片

3D 打印器官芯片用于心脏、肝脏、肺、肾脏、神经和肿瘤的功能仿生,可以加快新药物的研发。由于临床前试验可以不需要体内模型进行测试,这将有希望部分取代动物实验模型。与此同时,可以和其他功能组件模块化有机集成的多器官集成打印将成为主流技术[44]。为了实现中药注射液安全性检测,朱丽颖等在中药安全性评价领域首次将 3D 打印技术与微流控技术进行了结合,利用 3D 打印具有精准、快速、价格低的优势,建立了三维动态类器官模型[45]。

4. 总结和展望

本文综述了 3D 打印技术制备微流控芯片在生物医学领域的研究现状,分析了过去近十年中发表的文章,总结并提出目前 3D 打印制备微流控芯片在生物医学领域有待解决的问题和未来的研究方向。

3D 打印微流控器件目前广泛应用于蛋白质检测、离子检测、细胞筛选与分离、DNA 和 RNA 提取与分析以及器官芯片等领域,这主要是由于 3D 打印技术在快速成型的优势,使得低成本、快速制备微流控芯片成为可能。但是,当前 3D 打印制备微流控芯片还存在着一些问题需要进一步的探索和研究: 1) 制备设备成本较高,耗时较长。高分辨率打印机价格昂贵,且尽管精度和成型质量较高,但是制作单件微流控芯片耗时较长,达不到批量生产的要求。2) 材料选择受限。尽管可供打印的材料范围很广,但是特定的 3D 打印机对应的材料却很有限,且制造材料可能对细胞有毒。3) 支撑材料难以完全去除,芯片内部结构粗糙透光性较差,且芯片的悬空结构易变形塌陷。4) 多材料 3D 打印。现有的能够实现多种复合材料打印的 3D 打印装置很少,而且打印的材料数量有限,一般都是在 5 种以下。

未来,在 3D 打印技术的帮助下,微流控芯片有望从 2D 向 3D 转变。越来越多适合于打印微流控器件的 3D 打印机将被设计出来,比如可以打印光滑微流控通道的 3D 糖打印机,以及可以直接打印水凝胶微通道的 3D 打印机。有望出现更多集电极、传感器、制动器于一体的微流控芯片,在科学研究、临床分析、食品检测等领域发挥出更大的作用。

基金项目

本文由东北大学生创新创业训练计划项目 X202210145141 资助。

参考文献

- [1] Gross, B.C., Erkal, J.L., Lockwood, S.Y., *et al.* (2014) Evaluation of 3D Printing and Its Potential Impact on Biotechnology and the Chemical Sciences. *Analytical Chemistry*, **86**, 3240-3253. <https://doi.org/10.1021/ac403397r>
- [2] Nielsen, A.V., Beauchamp, M.J., Nordin, G.P., *et al.* (2020) 3D Printed Microfluidics. *Annual Review of Analytical Chemistry*, **13**, 45-65. <https://doi.org/10.1146/annurev-anchem-091619-102649>
- [3] Chan, H.N., Tan, M.J.A. and Wu, H. (2017) Point-of-Care Testing: Applications of 3D Printing. *Lab on a Chip*, **17**, 2713-2739. <https://doi.org/10.1039/C7LC00397H>
- [4] Zhao, C., Ge, Z. and Yang, C. (2017) Microfluidic Techniques for Analytes Concentration. *Micromachines*, **8**, 28. <https://doi.org/10.3390/mi8010028>
- [5] Amin, R., Knowlton, S., Hart, A., *et al.* (2016) 3D-Printed Microfluidic Devices. *Biofabrication*, **8**, Article ID: 022001. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/8/2/022001>
- [6] Au, A.K., Huynh, W., Horowitz, L.F., *et al.* (2016) 3D-Printed Microfluidics. *Angewandte Chemie International Edition*, **55**, 3862-3881. <https://doi.org/10.1002/anie.201504382>
- [7] Zhang, Y., Ge, S. and Yu, J. (2016) Chemical and Biochemical Analysis on Lab-on-a-Chip Devices Fabricated Using Three-Dimensional Printing. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **85**, 166-180.

- <https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.09.008>
- [8] 马文峻, 陈卓, 凌斯达, 等. 3D 打印微流控通道快速可控制备核壳微纤维[J]. 化工学报, 2022, 73(1): 434-440.
- [9] Sonker, M., Sahore, V. and Woolley, A.T. (2017) Recent Advances in Microfluidic Sample Preparation and Separation Techniques for Molecular Biomarker Analysis: A Critical Review. *Analytica Chimica Acta*, **986**, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2017.07.043>
- [10] Chen, C., Mehl, B.T., Munshi, A.S., et al. (2016) 3D-Printed Microfluidic Devices: Fabrication, Advantages and Limitations—A Mini Review. *Analytical Methods*, **8**, 6005-6012. <https://doi.org/10.1039/C6AY01671E>
- [11] 范一强, 王玫, 张亚军. 3D 打印微流控芯片技术研究进展[J]. 分析化学, 2016, 44(4): 551-561.
- [12] 田佳陇. 变截面微流控芯片牺牲层 3D 打印工艺研究[D]: [硕士学位论文]. 杭州: 浙江大学, 2020.
- [13] He, Y., Wu, Y., Fu, J.-Z., et al. (2016) Developments of 3D Printing Microfluidics and Applications in Chemistry and Biology: A Review. *Electroanalysis*, **28**, 1658-1678. <https://doi.org/10.1002/elan.201600043>
- [14] Gaal, G., Mendes, M., de Almeida, T.P., et al. (2017) Simplified Fabrication of Integrated Microfluidic Devices Using Fused Deposition Modeling 3D Printing. *Sensors and Actuators B: Chemical*, **242**, 35-40. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.10.110>
- [15] 刘辉, 刘萌萌, 杨元杰, 等. 3D 打印微流控电泳芯片的电渗流性能研究[J]. 分析化学, 2021, 49(11): 1937-1944.
- [16] 唐文来, 樊宁, 李宗安, 等. 基于 3D 打印牺牲阳模的异型截面微流道便捷加工[J]. 分析化学, 2019, 47(6): 838-845.
- [17] Beauchamp, M.J., Gong, H., Woolley, A.T., et al. (2018) 3D Printed Microfluidic Features Using Dose Control in X, Y, and Z Dimensions. *Micromachines (Basel)*, **9**, 326. <https://doi.org/10.3390/mi9070326>
- [18] Kadimisetty, K., Malla, S., Bhalerao, K.S., et al. (2018) Automated 3D-Printed Microfluidic Array for Rapid Nanomaterial-Enhanced Detection of Multiple Proteins. *Analytical Chemistry*, **90**, 7569-7577. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b01198>
- [19] 马忠杰, 赵树弥, 朱灿灿, 等. 基于 3D 打印技术的集成核酸提取芯片制备[J]. 分析实验室, 2015, 34(10): 1231-1234.
- [20] 刘杉杉, 何金龙. 用于微流控制备的 3D 打印机设计[J]. 计算机测量与控制, 2018, 26(3): 82-85, 97.
- [21] 陈晓霞, 龙妍婷, 张楚, 等. 基于侧面 DLP 的 3D 打印技术制作微流控芯片[J]. 微纳电子技术, 2022, 59(5): 437-444.
- [22] 许雪, 陈曦, 赵佳敏, 等. 基于 3D 打印的血型检测微流控芯片研究[J]. 中国测试, 2018, 44(7): 68-72.
- [23] 刘妍, 杨清振, 陈小明, 等. 3D 打印技术制备器官芯片的研究现状[J]. 中国生物医学工程学报, 2020, 39(1): 97-108.
- [24] 陈小军, 莫德云, 连海山. 3D 打印多级互联结构的浓度梯度微流控芯片[J]. 机电工程技术, 2021, 50(7): 154-158.
- [25] 彭子龙, 韦子龙, 刘明杨, 等. 电场驱动 μ -3D 打印蜡基微流控模具[J]. 中国机械工程, 2020, 31(15): 1846-1851.
- [26] Santana, H.S., Palma, M.S.A., Lopes, M.G.M., et al. (2020) Microfluidic Devices and 3D Printing for Synthesis and Screening of Drugs and Tissue Engineering. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, **59**, 3794-3810. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.9b03787>
- [27] Nielsen, A.V., Nielsen, J.B., Sonker, M., et al. (2018) Microchip Electrophoresis Separation of a Panel of Preterm Birth Biomarkers. *Electrophoresis*, **39**, 2300-2307. <https://doi.org/10.1002/elps.201800078>
- [28] Nielsen, J.B., Nielsen, A.V., Carson, R.H., et al. (2019) Analysis of Thrombin-Antithrombin Complex Formation Using Microchip Electrophoresis and Mass Spectrometry. *Electrophoresis*, **40**, 2853-2859. <https://doi.org/10.1002/elps.201900235>
- [29] Hu, J., Cui, X., Gong, Y., et al. (2016) Portable Microfluidic and Smartphone-Based Devices for Monitoring of Cardiovascular Diseases at the Point of Care. *Biotechnology Advances*, **34**, 305-320. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2016.02.008>
- [30] Gao, R., Lv, Z., Mao, Y., et al. (2019) SERS-Based Pump-Free Microfluidic Chip for Highly Sensitive Immunoassay of Prostate-Specific Antigen Biomarkers. *ACS Sensors*, **4**, 938-943. <https://doi.org/10.1021/acssensors.9b00039>
- [31] Gao, R., Cheng, Z., Wang, X., et al. (2018) Simultaneous Immunoassays of Dual Prostate Cancer Markers Using a SERS-Based Microdroplet Channel. *Biosensors and Bioelectronics*, **119**, 126-133. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.08.015>
- [32] Hong, Y., Wu, M., Chen, G., et al. (2016) 3D Printed Microfluidic Device with Microporous Mn_2O_3 -Modified Screen Printed Electrode for Real-Time Determination of Heavy Metal Ions. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **8**, 32940-32947. <https://doi.org/10.1021/acsami.6b10464>

- [33] Park, M. and Seo, T.S. (2019) An Integrated Microfluidic Device with Solid-Phase Extraction and Graphene Oxide Quantum Dot Array for Highly Sensitive and Multiplex Detection of Trace Metal Ions. *Biosensors and Bioelectronics*, **126**, 405-411. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.11.010>
- [34] Sun, D., Cao, F., Tian, Y., *et al.* (2019) Label-Free Detection of Multiplexed Metabolites at Single-Cell Level via a SERS-Microfluidic Droplet Platform. *Analytical Chemistry*, **91**, 15484-15490. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b03294>
- [35] Wu, J., Chen, Q. and Lin, J.-M. (2017) Microfluidic Technologies in Cell Isolation and Analysis for Biomedical Applications. *Analyst*, **142**, 421-441. <https://doi.org/10.1039/C6AN01939K>
- [36] Lin, E., Rivera-Baez, L., Fouladdel, S., *et al.* (2017) High-Throughput Microfluidic Labyrinth for the Label-Free Isolation of Circulating Tumor Cells. *Cell Systems*, **5**, 295-304e4. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2017.08.012>
- [37] 卢泳庄, 任伊娜, 宫明华, 等. 基于 3D 打印技术的微流控芯片及其初步药效筛选[J]. 中国药学杂志, 2015, 50(24): 2124-2129.
- [38] Nasser, B., Soleimani, N., Rabiee, N., *et al.* (2018) Point-of-Care Microfluidic Devices for Pathogen Detection. *Biosensors and Bioelectronics*, **117**, 112-128. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.05.050>
- [39] Qasaimeh, M.A., Wu, Y.C., Bose, S., *et al.* (2017) Isolation of Circulating Plasma Cells in Multiple Myeloma Using CD138 Antibody-Based Capture in a Microfluidic Device. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 45681. <https://doi.org/10.1038/srep45681>
- [40] Campos, C.D.M., Gamage, S.S.T., Jackson, J.M., *et al.* (2018) Microfluidic-Based Solid Phase Extraction of Cell Free DNA. *Lab on a Chip*, **18**, 3459-3470. <https://doi.org/10.1039/C8LC00716K>
- [41] Zhang, L., Ding, B., Chen, Q., *et al.* (2017) Point-of-Care-Testing of Nucleic Acids by Microfluidics. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, **94**, 106-116. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.07.013>
- [42] Mauk, M.G., Song, J., Liu, C., *et al.* (2018) Simple Approaches to Minimally-Instrumented, Microfluidic-Based Point-of-Care Nucleic Acid Amplification Tests. *Biosensors*, **8**, 17. <https://doi.org/10.3390/bios8010017>
- [43] Tian F., Liu, C., Deng, J., *et al.* (2020) A Fully Automated Centrifugal Microfluidic System for Sample-to-Answer Viral Nucleic Acid Testing. *Science China Chemistry*, **63**, 1498-1506. <https://doi.org/10.1007/s11426-020-9800-6>
- [44] 罗志明, 邓国豪, 王祝兵, 等. 3D 打印器官芯片研究进展[J]. 中国生物医学工程学报, 2022, 41(5): 589-601.
- [45] 朱丽颖, 杜宏英, 何宇涵, 等. 基于生物打印 3D 细胞微流控芯片的常用中药注射液肝脏安全性再评价[J]. 中南药学, 2021, 19(11): 2304-2310.