第 20 卷 第 9 期
2008 年 9 月

化 学 进 展
PROGRESS IN CHEMISTRY

Vol. 20 No. 9
Sep. , 2008

微流体驱动与控制技术*

李清岭[1**] 陈令新[2]
(1. 山东师范大学化学化工与材料科学学院 济南 250014;
2. 中国科学院烟台海岸带可持续发展研究所 烟台 264003)

摘 要 在微流控系统所需的功能单元中,微流体驱动与控制操作单元尤为重要。微系统条件下,表面张力的影响变得十分明显,在工程意义上,常规的流体体积流动的驱动方法在微管道中往往效果不好甚至是不可行的。本文简要评述了用于微流体驱动的机械微型泵技术,基于电、光、磁等的非机械微型泵技术,以及微流体的高效混合控制等技术的研究现状,对微流体驱动与控制的未来作了展望。

关键词 微流体 微泵 流体驱动 流体控制 微电子机械系统 微化工
中图分类号: O658.9; O652.9; O363.2 **文献标识码**: A **文章编号**: 1005-281X(2008)09-1406-10

Delivery and Control Techniques for Microfluids

Li Qingling[1**] *Chen Lingxin*[2]
(1. College of Chemistry, Chemical Engineering and Materials Science, Shandong Normal University, Jinan 250014, China; 2. Yantai Institute of Coastal Zone Research for Sustainable Development, Chinese Academy of Sciences, Yantai 264003, China)

Abstract The microfluid delivery and control operation unit is very important among all the necessary functional units used in microfluidic system. The effect of the surface tension is serious in microsystem conditions, and the conventional liquid delivery methods based on volumetric flow show lower efficiency or are impossible in view of engineering meaning. In this paper, several important liquid delivery techniques for microfluid, including mechanical displacement micropump techniques, non-mechanical micropump techniques based on electric, optic and magnetic properties, etc, are reviewed concisely. The high efficiency mixing techniques for controlling the liquids in microsystems are also summarized. The prospect of the liquid delivery and control for the microfluidic system is proposed.

Key words microfluids; micropump; fluids delivery; fluids control; MEMS; microchemical engineering

1 引言

自 20 世纪 70 年代提出仪器微型化思想和随后的 1990 年 Manz 与 Widmer 等提出以多学科交叉为重要特征的微全分析系统(miniaturized total analysis system, μ-TAS)概念以来,经过近 20 年的发展,微分析系统已经越来越显示出其重要性[1]。微流控芯片(microfluidic chip)或芯片实验室(lab on a chip)、芯片化工厂(factory on a chip)已经成为微分析、微化工领域广为熟知的术语[2,3]。微分析系统不仅使样品与试剂消耗降低到微升至纳升级,而且使分析速度成十倍、百倍地提高,可以方便的实现高通量样品分析处理;同时还降低了分析成本,极大地减少了对环境的污染。在微系统特别是微流控芯片系统所必须的各种功能单元中,微流体驱动与控制操作单元尤为重要。在微系统条件下,由于尺度的减小,微流体器件的面/体比大大增加,表面张力的影响变得十分明显,流体的流动特性发生了变化。因此,在工程意义

收稿: 2007 年 10 月, 收修改稿: 2007 年 12 月
*国家自然科学基金项目(No. 20475034)和山东省自然科学基金项目(No. Y2006B45)资助
**通讯联系人 e-mail: liql@sdnu.edu.cn

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

上,常规的(宏观)流体体积流动的驱动与控制方法在微管道中往往效果不好甚至是不可行的。近年来,微系统已经越来越多地涉及到纳米通道(nanochannel)和纳流控制,微系统已经成为在分子水平上进行生命科学、药学、化学和化学工程研究的重要平台之一。同时,这也对流体的驱动与控制提出了更艰巨的挑战。

微米与纳米尺度构件中流体的驱动与控制是微电子机械系统(MEMS)中经常要遇到的问题,并在微型传感器、微型致动器等微器件,以及生物、化学分析和微化学工程中具有广泛的应用。与以往相比,近年来微系统中流体的驱动与控制出现了一些新的情况[4,5]。一般地,流体的流量趋向于在更低流量水平上(pl/min, 即 10^{-12} L/min)的驱动,更多的关注流量为 100 pl/min —50 μl/min范围,压强为几个厘米水柱到几个标准大气压不等的流体驱动,并在很多情况下要求流量/压强可控、流动相组成和流向可控;当然,在 pl —nl/min 流量下,一般不强调压强。微系统输液的要求如下:输液脉动小于 3 %,重现性误差 < 1 %,流量准确度误差 ≤ ±10 %,以保证保留时间的重复和定性定量的精度。流动注射、毛细管电动色谱等分析系统要求输液的压强 0.1 —2MPa,流量 50 pl/min —200 μl/min,而且更换溶剂方便、死空间小、易于清洗和耐腐蚀等。就目前的技术和输液泵的激励原理而言,流量在 0.1μl/min 具有一定压强的泵技术已经逐步成熟,并出现了一些重要的新的满足微系统需要的泵技术。目前,微流体的驱动与控制技术种类很多,基于的原理和形式不尽相同。按照普遍接受的分类法[4,6—9],微系统常用液体驱动形式即微尺度泵技术归纳如下。

(1) 机械微型(压力)泵(mechanical displacement micropump),就是把机械能转化为被驱动流体的流动动能[4,5]。这类泵有可移动部件,例如截止阀(check valve)、振动膜或涡轮,包括截止阀泵(check-valve pump)、往复泵(peristaltic pump)、无阀校正泵(valveless rectification pump)、旋转泵(rotary pump)和超声波泵(ultrasonic pump)等。该类泵流量和压强容易与微输液匹配,并更多地强调流量匹配;一般情况下不强调泵的微型化和集成化。行星齿轮泵往往也归到这一类中,一般的行星齿轮泵无阀无活塞,可以连续输液;但有动态密封,存在渗漏和机械磨损。

(2) 非机械微型泵(non-mechanical micropump),就是通过把其它能量形式(电、光、磁、热等)转化或施加到被驱动流体,使之具有运动动能,由于其一般为无阀结构,因此常称为动态连续流泵[5]。根据电液动力学(electrohydrodynamics, EHD)原理设计的电(直接)驱动(流体)泵即电动泵(electrokinetic pump, EKP)属于其中的重要一类,如电泳泵(electrophoretic pump)、电渗泵(electroosmotic pump)和电化学泵(eletrochemical pump);磁流体动力泵(magnetohydrodynamic pump, MHD)是另一种重要的类别,近年来也发展了通过在流体中添加亲磁性纳米粒子介质而驱动与控制流体的磁流控技术;而新近出现的新颖的光驱动泵技术,则是采用光控制方法控制微系统的流体输送,是一种具有发展潜力的连续流泵技术。此外,基于表面张力、重力和离心力等的驱动泵技术也取得了快速进展。

由于国内外已有一些很好的流体驱动与控制的综述[2—4,6—11]和专著[12,13],本文侧重归纳总结重要的基于电、光、磁、热等一种或几种组合致动形式的连续动态流微泵驱动技术,对其主要技术特点做了分析说明,试图反映国内外微流体驱动与控制技术的最新研究成果。

2　流体驱动技术

2.1　机械微型泵技术

目前,商品化的机械微型泵已经十分成熟,以物理原理分类,主要有以下 3 种形式。

(1) 活塞式　活塞直接和流动相接触,含动态密封和单向阀,主要有往复泵、注射泵(包括电机、气动和电磁力驱动)。基于该原理的泵,压力和流量波动是不可避免的。

(2) 隔膜式　驱动力通过某种介质推动隔膜,隔膜再压缩或吸入流动相,含单向阀,主要有隔膜泵(包括电机、气动、电磁力和压电驱动)和蠕动泵(主要是电机驱动)。

(3) 齿轮式　用行星齿轮压缩流动相,含动态密封。

以上 3 种输液形式,其泵压力一般在 1 —10 atm 和 0.1 μl/min 至几十 μl/min 的流量。在低压下(小于 0.2 MPa)可以提供稳定的 μl/min 级流量,其中注射泵能提供准确重复的 1μl/min 流量。美国 Isco 公司、Micro-Tech Scientific 和 Eldex 公司分别标明它们的注射泵和注射-往复泵都能提供 0.01μl/min 的流量精度和 0.1μl/min 的流量。微型机械泵能够提供与芯片微通道匹配的低流量流体输送,并能够通过某种简易的操作界面与微分析系统进行组装,尤其适合高分子材料类(例如 PDMS 等)芯片的简易界面

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

组装,其连接管可以使用商品的医用连接管。由于不可避免地需要机械结构,因而其微型化具有相当的难度,这类泵驱动单元很少能直接集成到芯片上[14]。因此,微型机械泵能够满足微分析系统一定条件下的输液要求。

2.2 非机械微型泵技术

非机械微型泵主要通过把电、光、磁、热等能量形式转化或施加到被驱动流体而直接驱动流体的动态连续流泵。由于其简单的结构特点,特别适合于微系统的流体驱动与控制,从而引起科研人员的广泛重视。在此我们主要介绍电驱动泵技术、光驱动泵技术、磁驱动泵技术和基于表面张力的微型泵技术。

2.2.1 电驱动泵技术

在很早以前,利用直流电或低频交流电直接驱动流体还是一个梦,但现在已经成为现实,这就是电液动力泵(electrohydrodynamic pump, EHD)。这项研究始于 20 世纪 60 年代离子拖拽泵(ion drag pump, IDP)。IDP 是一种利用流体中带电离子在电场作用下的迁移运动,从而拖动离子水合溶剂一起运动宏观表现为流体流动的输液泵[15],实验装置最初在米级大尺寸范围进行,驱动电压数千伏。随着微制造技术的进步,出现了蚀刻在单晶硅上的微型 IDP[16]。该微型泵主要有两片蚀刻在单晶硅上网格通道通过电极对接(距离 350 μm)而成,通过在初始网格注射离子流体,流体中含有的离子在电场的作用下运动从而带动流体运动。目前已经可以在芯片上利用 EHD 实现流体的快速混和操作[17]。

根据 EHD 原理研制的 EKP 主要有基于电渗流(electroosmotic flow, EOF)的电渗泵(electroosmotic pump, EOP)以及基于电泳分离即电泳流(electrophretic flow, EPF)的电泳泵(electrophoretic pump, EPP)两种主要的泵技术[8,10]。图 1 为芯片 EPP 和 EOP 的示意图(当微通道的尺寸减少时,EPP 逐步过渡为 EOP)。考虑到其重要性,我们在此简要而重点地概述其发展历史和特点。EPP 也可称为开通道电渗泵(o-EOP),主要依靠电场作用下的微通道中介质的电泳迁移和(或)电渗流原理,是一种无阀、无机械部件的直接液流驱动技术,可实现微米级通道内 nl/min 至几个 μl/min 流量的驱动,具有流量适中、液流无脉动和容易集成等优点,在毛细管电泳的分离分析中已得到广泛的应用。尽管 μ-TAS、微流控芯片等微系统领域已出现了压力、重力、离心力和剪切力等多种流体驱动方法,但 EPP 仍是目前最主

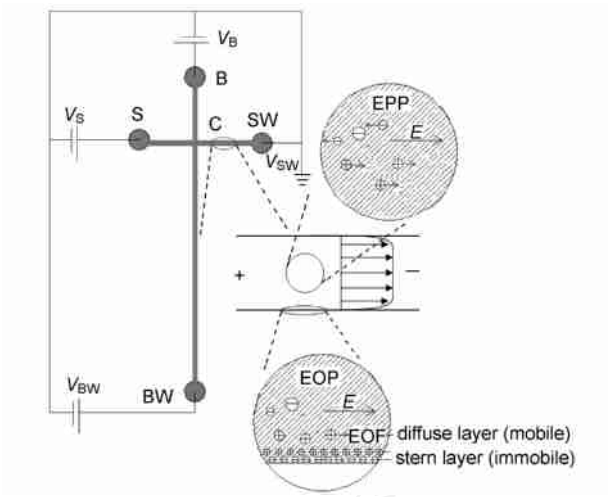

图 1 芯片电泳泵和电渗泵示意图

Fig. 1 Schematic diagram of EPP and EOP on a glass-based chip. The thin lines show the external electrical connections and applied voltages. S, sample reservoir; SW, sample waste reservoir; B, buffer reservoir and BW, waste reservoir

要的液体驱动手段[1]。微流控芯片中微通道的很多性质与毛细管相似,如表面特性等,但也有很大的不同,主要体现在进样方法和微通道的结构等。同时,随着微流控芯片分离分析研究的扩展,芯片内的微通道往往需制成更复杂的网络结构,存在不同的交汇区域。要在这样的芯片上实现各通道内流体流速和流向的驱动与控制,自动化完成芯片电泳分离分析过程中的进样、分离等操作单元[12,18],最简便的途径是通过调节微通道网络中不同节点的电压值来调控流体,多个电极电压可编程控制和稳定输出的智能控制电动驱动仪十分必要[19]。EOP 发生于溶液-固体界面,为了有效增加界面的表面积充分利用 EOF,通过在微毛细管或微通道中填充介电绝缘微粒子是一种很容易想到的方法,这就是填充床电渗泵(packed-bed electroosmotic pump, p-EOP)。同时,填料粒子还可以增加 EOF 的逆流阻力,从而提高输出压力。其工作原理类似于毛细管电色谱(CEC),从而达到实现高压微流量精确操纵液体的目的,因此这类泵又称作高压电渗泵。EOP 的典型特征是高压低流量,其一般压力范围为 0.1—50 MPa 的压力差,流量为纳升至微升级。EOP 在 2000 年左右首次报道,目前已经十分成熟,并发展出多种形式,例如填充床[20,21]、平行多通道[22]、整体柱[23]和微孔膜[24,25]等。以下简单介绍平行多通道电渗泵和一些新技术。

平行多通道电渗泵是一种基于电渗原理的微

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

泵,由数百个并联的小直径微通道甚至是纳米通道构成。它能够提供与微芯片网络结构兼容的流量和压力,满足一般的分析应用,即 0.05 —1 μl/min 流量和 1 —6 atm 的背压,并且体积很小能够容易地实现单个泵的多元复合。当通道为纳米通道时该类泵即为纳米通道电渗泵,其功能和 p-EOP 完全一样。纳米通道电渗泵具有较高的输送压力,其压力在 1 —10 atm,流量为微升级。本质上,由于纳米通道中电泳迁移很难参与流体输送,该类泵是真正的电渗泵,其原理和填充毛细管通道电渗泵完全一样。理想的电渗泵应该是用电池驱动的,如何有效降低驱动电压十分关键。与一级电渗泵相比三级电渗泵提供了一个重要的思想[26],就是可望研究出基于芯片的或微型化的多级电渗泵作为微流体元件,已经有研究人员成功研制出基于膜的 10 级电渗泵[27];另一种有效的方法是采用微通道膜作为电渗泵的介质[24,25]。EKP 在微流控分析系统中十分重要,因为毛细效应,这常常是推动微米级管道(50 —500 μm)中流体的最为有效方法;由于没有移动部件,所以容易制作,可以设计制作在极小的空间体积内,并能与芯片兼容。EKP 可以输送缓冲溶液和极性有机溶剂,对于一般的分析化学包括液相色谱、毛细管电泳和微流控芯片中涉及的多数流体均能输送。EKP 在毛细管液相色谱[28,29]、流动注射分析(FIA)[30,31]、顺序流动注射分析(SFIA)[32,33]和微量药物输送[8]等微流体系统中的应用方面有着很大的潜力。EKP 的主要缺点是只能驱动可产生电渗流的流体介质。

电驱动技术是十分高效的驱动手段,EKP 在引发从常规电泳转向毛细管电泳的技术革命,并在生命科学等研究领域起到了不可替代的作用。但是随着微纳尺度构件技术的迅速发展,其局限性也越来越多地显现出来。如表 1 所示,EKP 技术非常适合通道尺寸在 50 —500 μm 的范围使用,这个尺寸也是毛细管电泳和微流控芯片的通道尺寸范围;由于其等效电阻处于中等水平,使用微电流(0 —500 μA)的单路直流电压(0 —30 kV)和多路直流电压(0 —5.0 kV)系统可以很好地实现毛细管电泳和微流控芯片的微流体的高效驱动与控制[34—36],而且避免了常规电泳的大尺寸引起的极高的焦耳热。但是,电驱动技术并不十分适合通道尺寸在 1 —50 μm 的范围使用,这个尺寸也是单分子研究特别是生物大分子研究的通道尺寸范围,由于等效电阻很大,即使很短的通道也要求较高的驱动电压,而在纳米通道,电驱动的局限性更大,甚至是不可能的,在这个区域需要发展更高效的驱动手段。光、磁驱动在解决这类纳米尺度流体输送时具有很大优势。

表 1　电驱动技术的限定性

Table 1　Limitation for electrically-driven technique

	channel size (μm)	suitable for electrically-driven	equivalent electric resistance	alternative
conventional electrophoresis	500 —3000 or more	fit, lower efficiency	small	syringe pump, etc.
capillary electrophoresis, lab-on-chip, etc.	50 —500	fit, high efficiency	middle	electrically-driven pump
single macromolecule analysis	1 —50	fit, lower efficiency	large	light driven, etc.
nanochannel research	0.001 —1	unfit	huge	—

2.2.2　光驱动泵技术

采用光激发的泵(optically-actuated pump)和混合器即光驱动泵(optically-driven pump, ODP)是近年来微泵技术取得的重要进展。一个逐渐被学术界接受的新名词"光流控(optofluidics)"已经出现。光流控就是融合微流控、光学技术和传感器技术的微流体控制技术。光流控的本质是 ODP 技术,由于 ODP 具有很多优点:例如与压电泵(piezoelectric pump)等微型泵相比,具有结构简单、尺寸小和可大规模集成等特点;与 EKP 相比,不受被驱动流体介质性质的限制等,因此它有着广阔的发展空间和应用前景。以下简单介绍 ODP 技术。

1992 年 Chaudhury 等[37]提出了表面自由能空间梯度(spatial gradients)驱动液滴原理,认为可以利用光、热、化学或电化学的作用,使之在作用于微液滴时,由于在液滴两面的相对表面张力不平衡实现对液滴的驱动。Ichimuru 等[38]首先利用"光导"(guiding light)成功移动液体,当用不对称光照射一个"光敏-致异构化"物质表面时,物质表面将产生一个表面张力梯度,从而推动液滴运动。尽管水和聚乙二醇不能用该法驱动,但是可以用该法将 2 μl 的橄榄油小液滴以 35μm/s 速度沿"光致异构化"物质表面上移动。用小滴液晶 NPC-02 所做的相似实验表明,在液滴开始移动之前大约有 20 s 的时间延迟。在一个内壁有涂层的玻璃管里,NPC-02 小液滴的运动可以得到控制,可以用不对称的 UV 光驱动液滴向一个方向运动,用不对称的蓝光驱动液滴向反方向运动。

近年来,人们利用光驱动技术做了许多有意义

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

的工作,例如:通过将胶体粒子组装到微流通道/室可以组装成"凸轮泵",由 4 个 3 μm 粒子可以组成一个双凸轮"凸轮泵";如果该类泵由 6 个粒子组成,则可以成为蠕动泵[39]。构成泵的粒子采用计算机控制的压电镜和扫描激光光陷技术一个个组装和操纵组装。操作时,采用光携(optical traps)控制粒子运动达到驱动流体的目标,其中"凸轮泵"的流速为 3 μm/s。类似的泵可参见 Leach 等[40]的工作,他们在微流通道中采用的粒子直径为 6 μm,泵的流速为 8 μm/s(200fl/s)。Maruoa 和 Inoue[41]采用三维双光子(three-dimensional two-photon)微制造技术制作了光驱动的"凸轮泵"。微泵主要由微通道内一对直径为 9 μm的微马达构成,通过一束激光束的时间间隔扫描,微马达可以协调工作,实验表明,示踪粒子(tracer particle)可以与两个转动的马达同步运动,如图 2 所示。示踪粒子的速度与马达的转速成正比,流速为 0.2—0.7μm/s,流速估计在皮升以下(sub-pl/min)级水平。

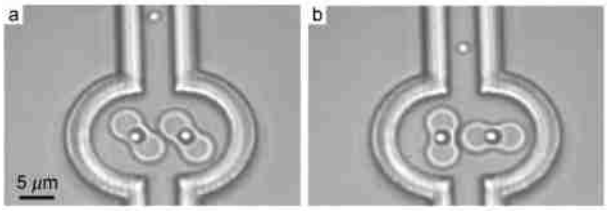

图 2 光驱动泵输液时的连续图像[41]

Fig. 2 Sequential images taken while driving the optically driven micropump[41]

采用光控制流体输送的另一种形式是介质添加法[42]。操作时,首先在所输送流体中添加光-热敏感纳米粒子(photothermal nanocrescent particle, PNP),当聚焦的光束照射流体时,由于 PNP 光热效应导致被照射的流体局部温度上升,引起液-气界面的水蒸发——蒸发过程;相对较冷的蒸气则在液-气界面的前面冷凝成小水滴——冷凝过程;最后,水滴重新融合在本体的液体中——融合过程。由于上述过程(蒸发过程-冷凝过程-融合过程)是连续进行的,随着光斑的移动,液-气界面即光流就会前行。由于光可以精密地聚焦和控制,因此可实现光对流体进行精密的操纵和控制,极其适合在微流控芯片上进行微纳尺度微流体控制操作,并具有大规模集成应用的前景,因而具有更大的发展潜力[43]。

2.2.3 磁驱动泵技术

采用磁激发的泵(magnetic-actuated pump)即磁驱动泵(magnetically-driven pump, MDP)也是一种重要的微流体驱动控制技术——磁流控技术。MDP 也称磁流体动力微泵(magnethydrodynamic pump, MHP),常见的形式有两种,直流电驱动的磁流体动力微泵(DC-MHP)和交流电磁微泵(AC-MHP)[44]。DC-MHP 原理是:将分别接直流电源正、负极的电极板和两块永久性磁铁(N、S 两极相对)垂直放置,Lorentz 力方向(右手定则判断)即是流体被驱动方向。该类泵构造十分简单,可以制作在硅片上,文献[44]据此原理设计了一种微通道尺寸为 1 mm 宽,0.4 mm 高,40 mm 长的微泵,在电流 1.8 mA 时流量为 63 μl/min,压强为几十毫米水柱。DC-MHP 泵的优点是:流体流向双向可调,例如改变电场方向即可改变流体流向;适用于中性电导液,可以用于生物医药例如药物传送或微流体驱动;带正、负电荷的离子在 Lorentz 力的驱动下将按同一方向运动等。主要缺点是,电压稍高或溶液中电解质离子浓度较大时极易电解产生气泡[45,46]。为此,现已在硅片上设计出用交流电供电可产生连续和无脉动的液流 AC-MHP[47]。AC-MHP 设计的新颖之处在于,将正弦曲线的电场与一个同步的交流磁场垂直放置,由于这两个场是同步的,将使得 Lorentz 力方向指向同一方向,没有电场梯度产生;而当高频交流电场通过电解质溶液的时候,化学反应快速地可逆进行,从而不形成气泡。与光激发泵相似,磁流控技术一般需要在被驱动流体中添加亲磁性纳米粒子介质,实现对流体的有效控制;但由于磁场的"不可见性"和其聚焦相对困难,因此,磁驱动一般是把磁场作为一个类似电场的分离场对待,这对发展二维的微流控芯片十分重要,即微自由流磁泳技术[48]。

2.2.4 基于表面张力的流控技术

在几个毫米左右及更小尺度下,通常的重力和摩擦力不再起主导作用,表面张力(surface tension)变得越来越明显,因此可以利用表面张力现象发展新的泵技术,对流体进行驱动和控制。如 2.2.2 节所述,利用光致表面自由能空间梯度可以驱动液滴[37]。以下简单介绍微型电化学致动汞泵(electrochemically-actuated mercury pump, ECMP)和恒流重力泵(gravity pump, GP)技术。

微型 ECMP 的设计就是巧妙地利用了常温下液态汞在微尺度下的表面张力现象[49]。汞滴的表面由于电荷的积累和减少会引起表面张力发生改变,表面张力改变会引起汞滴的曲率增大或减少,使汞滴发生形变。利用汞的形变产生的"机械力"可以激发流体流动。汞泵有两部分组成,一个上部开口的

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

容器和一个 T 形毛细插入部分,T 的垂直部分底部开口并与容器大小匹配,水平部分为流体通道[49]。当把汞和电解质水溶液加入到容器并将 T 形毛细插入部分插入上部时,由于毛细作用使汞进入毛细柱,同时形成两个同心的汞柱。两同心的汞柱的高度取决于毛细作用力与重力的平衡。通过加电压来激活泵,加电压时使外面的汞柱的表面张力发生变化,汞表面的形状发生改变而导致压力变化,两汞柱的平面将会达到一个新的平衡。当所加的是一个梯形电压时,泵将会在"fill"和"pump"模式下循环。在"fill"模式下,毛细柱内汞向下运动,流体进入 T 形通道;而在"pump"模式下,毛细柱内汞向上运动,迫使液体流出通道。电压的频率决定了泵循环的快慢。汞泵能提供最高 40kPa 的压力和 736 —5.89 $\times 10^{-3}$ μl/min流量。由于汞微泵有一对单向阀,可以输送任何流体,但输出压强较低。最近出现了基于微电极反应的电化学泵,如图 3 示意图所示,其基本结构为在一个盛满水的微型储液池,储液池内放置一对距离很近的电极。输液时,将该储液池与充满待驱动液体的微通道相连接,当在电极施加直流电场时,由于水被电解成为氢气和氧气形成气泡,这些气泡被用来推动微通道内的液体流动。基于这一机理的电化学泵可以参阅文献[50, 51]。

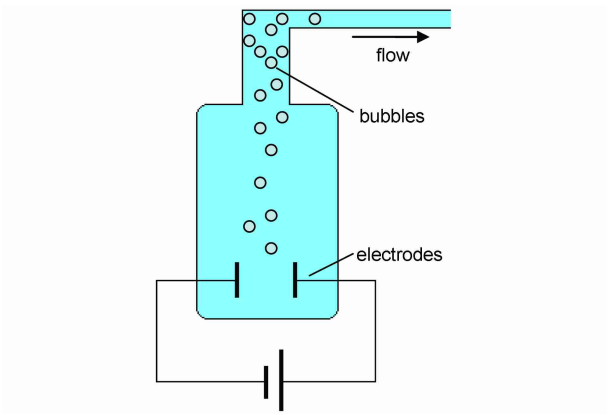

图 3　电化学微泵示意图

Fig. 3　Schematic illustration of electrochemical micropump

微型 GP 采用了地球的自然重力场作用力,不需要额外的动力源,是微流控芯片系统优先考虑的泵系统。然而常规重力泵由于储液池的液面随着流体的流出而逐步下降,随之流体的驱动压力下降,从而导致流速随着时间推移不断变小,因此并无优势可言。利用水平放置的内径 3 —4 mm 管状结构(也可采用椭圆管状内径等结构)储液池、适当尺寸的连接管、匹配的微流控芯片和流速调节管等可以实现恒流重力驱动操作和进样等[52—56]。这类泵输液时主要利用了储液池和输出通道出口之间的液面差。判断储液池内径的原则是:当管状结构的储液池水平放置时,所储存的液体的表面张力能够足够支撑液体,受最少的重力作用,使之能够稳定在管中(图 4A)。内径小于 2 mm,往往由于过大的表面曲率阻碍液体的流出(图 4B);而内径大于 6 mm,则液体的表面张力由于受重力的作用难以支撑液体。重力泵的压力很低,流量可控,可以驱动任何流体,是重要的泵技术。目前重力泵的平置储液池已被用来进行流体驱动[53, 54]和恒流进样[55, 56]等,取得了很好的驱动与控制效果。

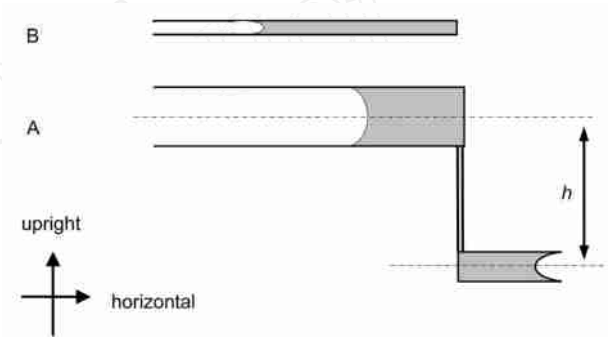

图 4　实现恒流驱动的重力泵平置储液池

Fig. 4　Fluid supply reservoir horizontally oriented positioned of gravity pump for constant flow delivery. The gravity pump generates a hydrostatic pressure depending on the differences in liquid levels between supply reservoir and output channel

2.3　组合驱动流体技术和二维分离

组合驱动流体技术就是指采用一种以上驱动原理的微流体驱动与控制技术,通过将我们常见的电、光、磁、热等一种致动形式或几种致动形式的有效组合而实现,这些组合形式对于发展多维分离分析技术十分重要。与常规多维色谱分析相比,芯片式的多维分离分析具有更重要的应用潜力和发展前景[57]。芯片式多维分离模式就是通过将正交的两种或多种分离机理整合到同一块玻璃、硅片或高聚物材料的芯片上。这可以通过两种主要技术实现:一种是采用一种驱动场(例如电场力)驱动不同的(正交的或接近正交的)分离模式;其次,也可以采用一种分离模式,两种正交的驱动场驱动的分离模式。后者如图 5 所示,可以通过正交的驱动模式实现混合样品的分离分析。

在此举例说明一些重要的基于电场力、磁场力、重力和光等的组合驱动形式及其相应的重要微分离技术。

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

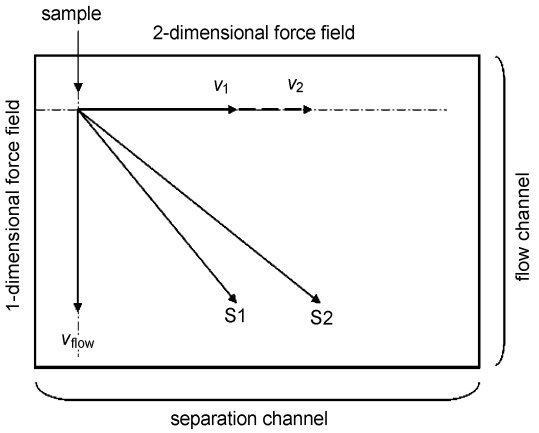

图 5 芯片二维分离机理示意图

Fig. 5 Schematic mechanism of chip-based two-dimensional separations. Sample is continuously introduced into a separation channel (2-dimensional force field) perpendicular to flow channel (1-dimensional force field) and the sample components (S1 and S2, for example) are separated laterally based on sample susceptibility differences on 2-dimensional force field

电场力-电场力组合 ——双向电泳技术。目前在蛋白质组研究中应用最多的分离技术是二维聚丙烯酰胺凝胶电泳(two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis, 2D-PAGE),它也是目前对复杂生物体系中蛋白质组分辨率最高和重复性最好的分离技术。2D-PAGE 主要依据蛋白质的两个正交参数 ——等电点和分子量对蛋白质进行分离的,第一维按蛋白质的等电点不同在 pH 梯度胶中对其进行等电聚焦(isoelectric focusin, IEF)分离,然后第二维根据分子量大小在垂直方向或水平方向用十二烷基磺酸钠(sodium dodecyl sulphate)-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)进行分离,从而获得高分辨蛋白质二维谱图[58]。

重力-电场力 ——芯片流式细胞术。重力和电场力结合,可以方便的实现细胞和颗粒筛选控制。Yao 等[54]在十字型微流控芯片上以重力和电场力两种驱动力相结合的方式实现了流式细胞检测技术。以 Hela 细胞(子宫颈癌细胞)作为样本采用嵌入式染料 TO-PRO-3 穿透受损细胞膜对细胞内核酸进行标记,以 635 nm 激光器作为激发光源,采用激光诱导荧光检测方法,不经破膜实现单细胞的荧光检测,并将该方法应用于紫外线诱导 Hela 细胞凋亡和坏死情况的微流控芯片流式细胞检测。压力流和电场力结合也具有类似的功能[59]。

压力流-磁场力 ——芯片自由流磁泳(free-flow magnetophoresis, FFM)。Pamme 和 Manz 等在芯片上实现了自由流磁泳分离,并将其应用于磁性微粒和聚集体连续分离。微芯片磁泳装置的核心部件为一矩形中空的平板微芯片分离室,两端均匀分布着许多液体进口和出口通道,分离室的上方放置一块永久磁铁。他们利用该技术实现了三种不同粒径和不同磁化率微球的连续分离[48]。

压力流-电场力 ——芯片自由流电泳(free-flow electrophoresis, FFE)。与 FFM 相似,可以利用压力流和电场力组合驱动实现 FFE,连续实现微量样品的分离分析[60]。

由以上举出的一些简单的实例可见,组合驱动形式对发展二维甚至是多维的微分离技术十分有效。

3 流体的控制技术

一般地,在微流控系统中,通过泵实现流体的驱动,通过阀控制流体,从而完成流控操作;对于机械微型(压力)泵,通过不同激励原理(压电、静电、电磁和磁、热和气动等)的泵驱动流体流动,采用不同的阀控制流体的流向,这是很好理解的。但是对于无阀的连续流泵技术则主要由施加到被驱动流体上的能量提供流体的驱动操作,而流体流向则是通过外加能量场的方向进行控制。以 EKP 为例,它以电场力(电渗流)作为流体的驱动源,通过调节外加电压(电场)的大小和方向可以在微通道的不同部分产生不同的流速;同时,可以控制微管道交叉口的流体流动的方向,实现阀的功能,进而完成微分析过程中的汇流、分流和进样,或者混合等单元操作,达到控制流体的目的。因此发展多路场可编程控制和稳定输出的智能控制系统十分必要[19]。表 2 列举了微流控系统中流体的驱动与控制的基本情况。在此,我们将重点介绍微分析和微化工领域十分重要的微流体控制技术 ——混合过程。

表 2 微流控系统中流体的驱动与控制

Table 2 Fluids delivery and control in microfluidic system

	fluid delivery	fluid control
mechanical displacement micropump	pump with different actuation principles such as piezoelectric, electrostatic, electromagnetic or magnetic, thermal, pneumatic, etc.	valves with dynamic-and static-geometry
non-mechanical micropump	use field force such as electric, magnetic, light, gravity, etc.	change the direction of the field force

流体的混合就是指将两种或多种流体快速而高

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

效的实现混合,混合过程是生物、化学分析和(微)化学工程领域中最为常见也是极为重要的过程,同时,混合也是流体控制的重要组成部分。为了在微系统中实现生物、化学分析应用[1]和化学合成[2,3]即微化工反应,要求流体的混合驱动简单有效。由于微米与纳米尺度构件中流体的流动一般为低雷诺准数(Reynolds numbers, Re)的层流流动,一般 $Re < 10^2$,这和宏观尺度湍流流动($Re > 10^3$)明显不同。而本文所述的多数微型泵技术的输出流量和压力极低,这显然对微型(化工)反应器件,如微混合器、微反应器等提出了苛刻要求,也就是需要一些具有高效的混合功能的通道设计来实现。混合就是将两股或多股流体分别在两个或多个通道内流动,然后汇合在一起,实现流体的混合[2,3]。微混合器内的混合一般分为主动式混合和被动式混合:被动式混合不需要外部能量的加入,混合过程完全通过扩散或对流完成;而主动式混合则要通过外场,如电场、温度场、磁场和超声场等强化作用实现。对于微结构设备而言,被动式微混合器具有结构简单、无需增加外场和方便组合等优势,已成为微结构混合器发展的主流。这里主要讨论基于微通道被动式微混合器的结构和混合性能,这也是目前微系统中流体混合最为有效的控制技术[61]。

最初报道的微混合器通常是具有简单结构的 T 型微通道和 Y 型微通道混合器[62-65]。在 T 型微通道混合器中由于通道尺寸较小,流体一般为层流流动,因此流体的混合主要依靠分子扩散。对于扩散距离为 1—100 μm 的微通道,流体间完全混合需要的时间在几毫秒到几十秒之间。近年来,研究者们设计了不同尺寸和结构的微混合器,以缩短流体间混合所需要的时间,主要方法有减小通道宽度法[66]、多股流体的平行混合法[67]和水力聚焦混合法[68]等。Bessoth 等[69]设计的具有 32 股支流的平行层流微混合器,在该微混合器内流体间的完全混合时间小于 15 ms。Jensen 等[70]研究了水力聚焦混合,通过改变剪切流体和中间流体的流速,可以将中间流体聚焦成厚度小于 1 μm 的薄膜,流体的完全混合时间可以缩短到小于 1 ms。实现流体间的对流混合是提高流体混合性能的重要方式,主要方法有[2,3]:通道内或壁面加障碍体、弯曲和折叠通道、微通道三维结构设计、壁面加凹槽或裂缝以及流体截留等,这些具有混合功能的微流控芯片通道大大改进了微流体的混合方式。Mengeaud 等设计了"之"字通道(zig-zag shaped channel)可以适用与高雷诺准数流体的混合[71],这种通道发展起来的锯齿通道(alligator shaped channel)可以十分方便地用于生化分析[72,73]。Wang 等[74]研究了在微通道中加入障碍物加强混合的方式,他们在微通道中加入不同数量和不同排列方式的圆柱。结果表明,在 $Re > 100$ 时,障碍物的加入可以大大促进流体间的混合,混合时间小于 1 ms,甚至达到 50 μs。Hong 等[75]设计了一种新型 T 型微通道结构,采用平行和垂直 T 型微通道交替的方式,在 $Re = 50$ 的条件下实现了流体间的快速混合,在 Re 很小的条件下可以实现流体的湍流,促进流体混合。Johnson 等[73]则在宽 72μm、高 31μm 的 T 型微通道的底部壁面切出宽为 14 μm、间距为 35 μm 的一系列平行长方形凹槽。在 300 μm/ s 的流速即在 $Re < 10$ 的条件下,两股流体的完全混合时间小于 1s。Stroock 等[76]在微通道的底部加工出不对称的、相互错开的人字形结构——槽沟通道(groove shaped channel),这种倾斜的、不对称的结构可以在 $Re < 5$ 条件下使流场产生横向的速度分量,大大加强流体间的混合。近来出现的一种微液滴(microdroplet)混合通道设计,可用于高通量生化分析[77,78],其设计思路新颖,图 6 是微液滴形成过程的原理示意图。此外还有可适用于低、中雷诺准数流体混合的三维蛇形通道(three dimensional serpentine shaped channel)等[79-81],不再赘述。

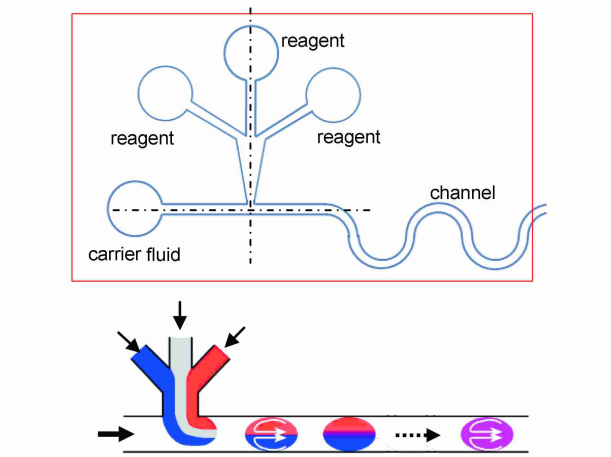

图 6　微液滴混合过程原理示意图

Fig. 6　Schematic principle of microdroplet mix process. The microdroplets are formed as the reagents (1, 2 and 3) introduced to the continuously carry flow

基于微通道微结构混合器的混合性能与传统混合器相比具有明显的优势,完全混合时间可以在毫秒量级,在小尺度和快速反应中十分有效。近年来,微系统中的流体通道已经越来越多地出现纳米通

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

道,在 nl —pl 水平上控制流体特别是流体混合将具有更大挑战性。通过对其基本规律的不断深入认识,相信会有更多形式的功能微结构混合技术出现。

4 结论与展望

我们选取了微系统领域几种重要的流体驱动与控制技术做了简单的回顾,试图反映该领域的最新研究成果和现状。由于学科交叉的原因,这一专题的评述或论文往往发表在不同类的学术期刊[2,3,7,8,82—86],这些多学科的论述对微流控技术的研究很有启发。方肇伦[12]和林炳承等[87]的专著更是对整个微流控技术做了全面概括。目前,微流控技术已经发展到纳流控时代,纳流控技术要求更多更高效的流体驱动手段。由于流动尺度的减小,在宏观流动中许多被忽略的效应,例如表面效应,在微流体的流动中往往成为流体流动的主要控制因素,因此通过对微流体流动特性的研究,深入理解其驱动的机理,不仅对于发现新的驱动机制,而且对于已有的流体驱动与控制方法性能的提高,都是十分重要的。需要指出,微流体驱动与控制技术除了适用于微流控(芯片)微系统,同样适用于生物技术(biotechnology)、微化工(microchemical engineering)、微机械分析系统(micromechanical analysis systems)、药物输送系统(drug delivery system)和集成芯片制冷系统(on chip-integrated cooling systems)等等。微流体的驱动与技术作为微系统的"心脏"具有重要意义,任何一次高效流体驱动技术的发现都会引起连锁式的微系统技术的革命。

参 考 文 献

[1] Dittrich P S, Tachikawa K, Manz A. Anal. Chem., 2006, 78(12): 3887—3908

[2] 骆广生(Luo G S), 徐建鸿(Xu J H), 陈桂光(Chen G G), 李少伟(Li S W), 汪家鼎(Wang J D). 现代化工(Modern Chemical Industry), 2005, 25(11): 17—21

[3] 陈光文(Chen G W), 袁泉(Yuan Q). 化工学报(Chinese Journal of Chemical Industry and Engineering), 2003, 54(4): 427—439

[4] Woias P. Sens. Actuators B, 2005, 105(1): 28—38

[5] 陈令新(Chen L X), 关亚风(Guan Y F). 分析化学(Chinese Journal of Analytical Chemistry), 2003, 31(6): 749—754

[6] Laser D J, Santiago J G. J. Micromech. Microeng., 2004, 14(6): 35—64

[7] Chen L X, Lee S, Choo J, Lee E K. J. Micromech. Microeng., 2008, 18: art. no. 013001

[8] Chen L X, Choo J, Yan B. Expert. Opin. Drug Deliv., 2007, 4(2): 119—129

[9] Singhal V, Garimella S V, Raman A. Appl. Mech. Rev., 2004, 57(3): 191—221

[10] 马继平(Ma J P), 陈令新(Chen L X), 关亚风(Guan Y F). 化学进展(Progress in Chemistry), 2007, 19(11): 1826—1831

[11] Oh K W, Ahn C H. J. Micromech. Microeng., 2006, 16: R13—39

[12] 方肇伦(Fang Z L). 微流控分析芯片(Microfluidic Analysis Chip). 北京: 科学出版社(Beijing: Science Press), 2003

[13] 罗国安(Luo G A), 王义明(Wang Y M), 陈令新(Chen L X), 梁琼麟(Liang Q L). 毛细管电色谱及其在生命科学中的应用(Capillary Electrochromatography and Its Applications in Life Science). 北京: 科学出版社(Beijing: Science Press), 2005

[14] Kim S, Chen L X, Lee S, Seong G H, Choo J, Lee E K, Oh C H. Anal. Sci., 2007, 23: 401—405

[15] William F J. Appl. Phys., 1963, 34: 246—250

[16] Richter A, Plletter A, Hofmann K A, Sandmaier H. Sens. Actuators A, 1991, 29(2): 159—168

[17] Tsouris C, Culbertson C T, de Paoli D W, Jacobson S C, de Almeida V F, Ramsey J M. AIChE Journal, 2003, 49: 2181—2186

[18] Fu L M, Lin C H. Anal. Chem., 2003, 75: 5790—5796

[19] 李清岭(Li Q L), 唐波(Tang B), 田洪孝(Tian H X). CN10104343.3, 2005

[20] Chen L X, Ma J P, Tan F, Guan Y F. Sens. Actuators B, 2003, 88(3): 260—265

[21] Chen L X, Li Q L, Lee S, Choo J. IEEE Sens. J., 2008, 8(5): 488—494

[22] Lazar I M, Karger B L. Anal. Chem., 2002, 74(24): 6259—6268

[23] Tripp J A, Svec F, Fréchet J M J, Zeng S L, Mikkelsen J C, Santiago J G. Sens. Actuators B, 2004, 99(1): 66—73

[24] Evans C E, Noble R D, Koval C A. Ind. Eng. Chem. Res., 2006, 45: 472—475

[25] Chen L X, Li Q L, Wang X L, Wang H L, Guan Y F. Chin. Chem. Letters, 2007, 18(3): 352—354

[26] Chen L X, Wang H L, Ma J P, Wang C X, Guan Y F. Sens. Actuators B, 2005, 104(1): 117—123

[27] Prakash P, Grissom M D, Rahnb C D, Zydney A L. J. Membrane Sci., 2006, 286: 153—160

[28] Chen L X, Guan Y F, Ma J P, Luo G A, Liu K H. J. Chromatogr. A, 2005, 1064(1): 19—24

[29] Chen L X, Ma J P, Guan Y F. J. Chromatogr. A, 2004, 1028(2): 219—226

[30] Wang L, He Y Z, Fu G N, Hu Y Y, Wang X K. Talanta, 2006, 70(2): 358—363

[31] Wang L, He Y Z, Deng N, Wang X K, Fu G N. Instrum. Sci. Technol., 2006, 34(6): 743—753

[32] Qian L L, He Y Z, Hu Y Y. Spectrosc. Lett., 2006, 39(6): 581—592

[33] Pu Q S, Liu S R. Anal. Chim. Acta, 2004, 511(1): 105—112

[34] Roddy E S, Xu H W, Ewing A G. Electrophoresis, 2004, 25(2): 229—242

[35] Ma B, Zhou X M, Wang G, Huang H Q, Dai Z P, Qin J H, Lin B C. Electrophoresis, 2006, 27(24): 4904—4909

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[36] Wang W, Xu X Q, Bin Q, Ling J M, Chen G N. Electrophoresis, 2006, 27(21): 4174—4181
[37] Chaudhury M K, Whitesides G M. Science, 1992, 256: 1539—1541
[38] Ichimura K, Oh S K. Science, 2000, 288: 1624—1626
[39] Terray A, Oakey J, Marr D W M. Science, 2002, 296: 1841—1844
[40] Leach J, Mushfique H, di Leonardo R, Padgett M, Cooper J. Lab on a Chip, 2006, 6: 735—739
[41] Maruoa S, Inoue H. Applied Physics Letters, 2006, 89: art. no. 144101
[42] Liu G L, Kim J, Lu Y, Lee L P. Nat. Mater., 2006, 5: 27—32
[43] Psaltis D, Quake S R, Ynag C. Nature, 2006, 442: 381—386
[44] Jang J, Lee S S. Sens. Actuators A, 2000, 80(1): 84—89
[45] Duwairi H, Abdullah M. Microsystem Technologies, 2007, 13(1): 33—39
[46] Patel V, Kassegne S K. Sens. Actuators B, 2007, 122(1): 42—52
[47] Lemoff A V, Lee A P. Sens. Actuators B, 2000, 63(3): 178—185
[48] Pamme N, Manz A. Anal. Chem., 2004, 76(24): 7250—7256
[49] Ni J, Zhong C J, Coldiron S J, Porter M D. Anal. Chem., 2001, 73(1): 103—110
[50] Suzuki H, Yoneyama R. Sens. Actuators B, 2003, 96(1/2): 38—45
[51] Satoh W, Shimizu Y, Kaneto T, Suzuki H. Sens. Actuators B, 2007, 123(2): 1153—1160
[52] **李清岭**(Li Q L), **陈令新**(Chen L X), **唐波**(Tang B). CN10 015 896.0, 2007
[53] Zhu X Y, Chu L Y, Chueh B H, Shen M W, Hazarika B, Phadkea N, Takayama S. Analyst, 2004, 129: 1026—1031
[54] Yao B, Luo G A, Feng X, Wang W, Chen L X, Wang Y M. Lab on a Chip, 2004, 4: 603—607
[55] Du W B, Fang Q, He Q H, Fang Z L. Anal. Chem., 2005, 77: 1330—1337
[56] Cai Z X, Chen H W, Chen B, Huang C B. Talanta, 2006, 68(3): 895—901
[57] **杨书雨**(Yang S Y), **陈令新**(Chen L X), **罗国安**(Luo G A), **王义明**(Wang Y M). **现代科学仪器**(Modern Scientific Instruments), 2006, 3: 29—31
[58] O'Farrell P H. J. Biol. Chem., 1975, 250(10): 4007—4021
[59] Dittrich P S, Schwille P. Anal. Chem., 2003, 75(21): 5767—5774
[60] De Jesus D P, Blanes L, do Lago C L. Electrophoresis, 2006, 27(24): 4935—4942
[61] De Mello A J. Nature, 2006, 442: 394—402
[62] Kamholz A E, Weigl B H, Finlayson B A, Yager P. Anal. Chem., 1999, 71: 5340—5347
[63] Kamholz A E, Yager P. Sens. Actuators B, 2002, 82(1): 117—121
[64] Ismagilov R F, Stroock A D, Kenis P J A, Whitesides G. Appl. Phys. Lett., 2000, 76(17): 2376—2378
[65] Wu Z G, Nguyen N T, Huang X Y. J. Micromech. Microeng., 2004, 14(4): 604—611
[66] Veenstra T T, Lammerink T S J, Elwenspoek M C. J. Micromech. Microeng., 1999, 9(2): 199—202
[67] Jackman R J, Floyd T M, Ghodssi R, Schmidt M A, Jensen K F. J. Micromech. Microeng., 2001, 11: 263—269
[68] Knight J B, Vishwanath A, Brody J P, Austin R H. Phys. Rev. Lett., 1998, 80(17): 3863—3866
[69] Bessoth F G, de Mello A J, Manz A. Anal. Commun., 1999, 36(6): 213—215
[70] Jensen K. Nature, 1998, 393: 735—736
[71] Mengeaud V, Josserand J, Girault H H. Anal. Chem., 2002, 74(16): 4279—4286
[72] Jung J, Chen L X, Lee S, Kim S, Seong G H, Choo J, Lee E K, Oh C H, Lee S. Anal. Bioanal. Chem., 2007, 387: 2609—2615
[73] Kim S, Chen L X, Lee S, Seong G H, Choo J, Lee E K, Oh C H, Lee S. Anal. Sci., 2007, 23: 401—405
[74] Wang H, Iovenitti P, Harvey E, Masood S. Smart Mater. Struct., 2002, 11: 662—667
[75] Hong C C, Choi J W, Ahn C H. Lab on a Chip, 2004, 4: 109—113
[76] Stroock A D, Dertinger S K W, Ajdari A, Mezic I, Stone H A, Whitesides G M. Science, 2002, 295: 647—651
[77] Strehle K R, Cialla D, Rosch P, Henkel T, Kohler M, Popp J. Anal. Chem., 2007, 79(4): 1542—1547
[78] Cottam B F, Krishnadasan S, de Mello A J, de Mello J C, Shaffer M S P. Lab on a Chip, 2007, 7: 167—169
[79] Chen H, Meiners J C. Appl. Phys. Lett., 2004, 84: 2193—2195
[80] Liu R H, Stremler M A, Sharp K V, Olsen M G, Santiago J G, Adrian R J, Aref H, Beebe D J. J. Microelectromech. Syst., 2000, 9: 190—197
[81] Chen L X, Choo J. Electrophoresis, 2008, 29(9): 1815—1828
[82] **冯炎颖**(Feng Y Y), **周兆英**(Zhou Z Y), **叶雄英**(Ye X Y), **汤扬华**(Tang Y H). **力学进展**(Advances in Mechanics), 2002, 32(1): 1—16
[83] Chen L X, Guan Y F, Ma J P, Shu X, Tan F. Chinese Science Bulletin, 2003, 48(23): 2572—2577
[84] **陈令新**(Chen L X), **关亚风**(Guan Y F), **马继平**(Ma J P). **分析化学**(Chinese Journal of Analytical Chemistry), 2003, 31(5): 619—623
[85] **叶明星**(Ye M X), Mansur E H A, **王运东**(Wang Y D), **戴猷元**(Dai Y Y). **化工进展**(Chemical Industry and Engineering Progress), 2007, 26(6): 755—761
[86] Hessel V, Löve H, Schönfeld F, Chemical Engineering Science, 2005, 60: 2479—2501
[87] **林炳承**(Lin B C), **秦建华**(Qin J H). **微流控芯片实验室**(Lab on a Microfluidic Chip), **北京: 科学出版社**(Beijing, Science Press), 2007

© 1994-2008 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net