

文章编号:1000-582X(2002)06-0150-04

# 液流式微型全化学分析系统<sup>\*</sup>

徐 溢

(重庆大学 化学化工学院,重庆 400044)

**摘 要:**介绍了分析化学的一个新兴领域微型全化学分析系统( $\mu$ -TAS)的设计思想和相应微机械制作技术,针对液流微分析体系探讨了微型化过程和参数及其相关理论分析,列出了目前液流式微型化体系在生化分析、环境监测等领域中的应用,最后简介了 $\mu$ -TAS的发展前景及产业化方向。

**关键词:**微型分析系统;微芯片制作技术;液流系统

**中图分类号:**O 652.2

**文献标识码:**A

## 1 微型全分析系统概念

现代实验室中典型的分析过程通常由五个基本步骤组成:取得有代表性试样、试样预处理、从基体中分离被测物或掩蔽基体中其它组分、测定试样中被测组分及分析和处理测试结果,这一过程虽可提高分析测定的精度和重现性,但耗时且繁杂;通过尽量减少样品

处理过程人为参与,达到快速测定及提高测定精度及重现性成为迫切需求,即需要一个适于更有效处理和试样流动体系的整体设计。由此提出了全化学分析系统(Total Analysis System, TAS)概念(图1-a),将所有试样处理及测定步骤合并于一体,分析人员可在很短时间和空间间隔内获取电信号形式表达的化学信息。

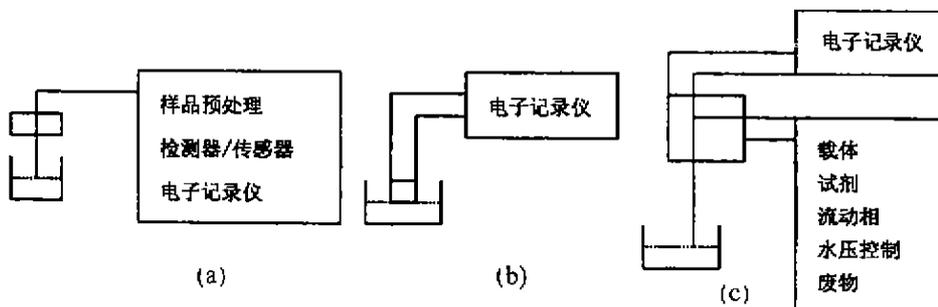


图1 全化学分析系统(TAS)、理想传感器、微型TAS简图

对TAS概念的进一步延伸即提出了微型TAS(Miniaturization Total Analysis System,  $\mu$ -TAS)的概念<sup>[1]</sup>。 $\mu$ -TAS概念(图1-c)在许多方面与作为化学世界与电子世界的界面的传感器(图1-b)相似,其特点是集样品处理、分离及测定于单一的微芯片中,而每一功能则由使用者控制执行; $\mu$ -TAS和TAS最为本质的区别是在不同的分析步骤中样品转移的距离,尤其是取样和样品预处理之间的距离,其将样品处理过程直接置于极靠近原始取点的位置; $\mu$ -TAS与外部溶

液源及电子设备之间的界面包括质量流管道、光纤或电子连接装置<sup>[2]</sup>。将上述三种模式通过化学分析过程常用的时间参数进行比较,如图2所示。如果将 $\mu$ -TAS的分析时间与传感器的响应时间相比,其非常相似。TAS及 $\mu$ -TAS发展的途径之一是通过使用流动注射分析(FIA)与分离方法(如:气流色谱、毛细管电泳)联用<sup>[3]</sup>,通过一步或多步分离从基体中除去干扰组分,使分析测定过程具有更高选择性和适应性。

\* 收稿日期:2001-4-23

基金项目:国家自然科学基金[20007005]资助。

作者简介:徐溢(1966-),女,重庆人,重庆大学化工学院副教授。从事分析化学方面的研究和教学工作。

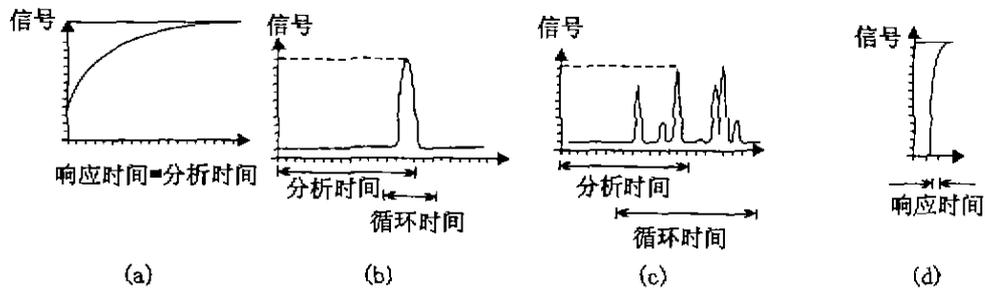


图2 响应时间、分析和循环时间对比。(a)理想化学传感器；(b)流动注射分析型TAS；(c)色谱型TAS；(d)检测器置于TAS中的系统。

## 2 微芯片制作技术

根源于微电工业的微芯片  $\mu$ -TAS 的制作技术也称为微机械制造技术,也可定义为“硅及相应物质雕刻”(sculpturing of silicon and silicon compatible materials),是用以制造无直接电性能设备的技术。微芯片制作技术目前主要由四种相关技术:膜沉积技术、光刻印技术(photolithography)、刻蚀技术及键合技术联用而实现,已用于制造多种平面和三维微芯片结构<sup>[4],[5]</sup>;硅、玻璃、石英、金属、塑料及陶瓷等多种物质

可用于这一过程,其中玻璃和石英因其价廉易得越来越多被采用,聚二甲基硅烷(PDMS)则以其价廉、易成型和可重复使用而成为新的发展方向,选用这些材料的原则包括微芯片的制作方法、体系应用的化学环境以及液流动力推动方式和测试系统三方面因素;而微芯片上管路设计则主要依据系统所需实现的化学过程和测试目的,由设计者根据需要自行设计,这充分体现了  $\mu$ -TAS 的灵活多样性。图3给出了一个微机技术过程在硅片上蚀刻管路的流程<sup>[6]</sup>。

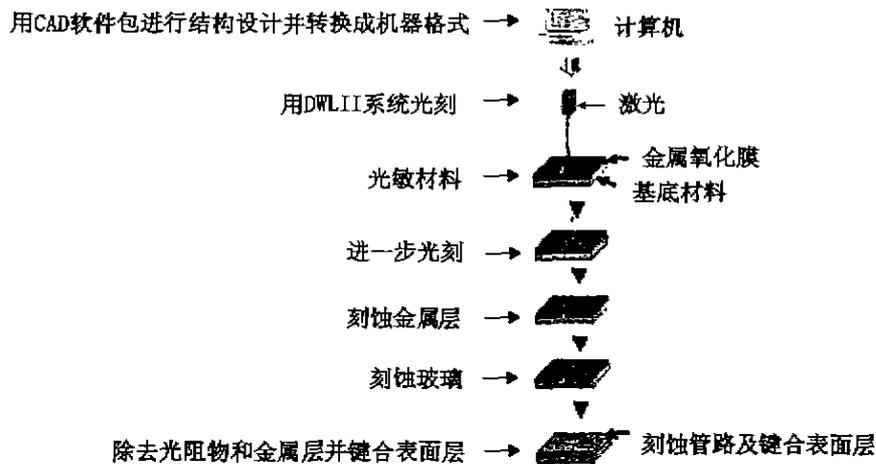


图3 实用微机械制造过程流程图

## 3 微型化理论简介

### 3.1 无量纲方式参数微型化

许多世纪以来,工程学家已找到一些无量纲(Dimensionless)参数来更简便地校正那些包含大量重要参数的实验结果。其对色谱学家而言十分熟悉的是 Reynolds 常数,其将液流分为层流(laminar)和湍流(turbulent),已证实其在用无量纲参数或简化参数描述非线性行为中的有效性。使用这些参数可以很容易阐述从一个体系获得的结果及通过加入常数因子来推

论其它相似体系的结果。无量纲参数定义为那些在整个系统被检测过程中保持恒定的参数,对一个开管柱系统而言,这些参数包括:内径( $d_c$ )、流动相粘度( $\eta_m$ )、样品在流动相中平均扩散系数( $D_m$ )和 Poiseuille 系数( $\Phi$ )。使用这些参数,其它的量可以简化为无量纲组群。这包括:体积  $V$ 、柱长  $L$ 、线性流速  $u$ 、保留时间  $t_r$  及压力降  $\Delta p$ 。文献<sup>[6]</sup>中详细讨论了毛细管电渗色谱、毛细管液相色谱和毛细管超液滤色谱三种分离体系无量纲参数简化原理、过程及结果,其表明随着系统的缩微,毛细管内径减小,相应得到的分离效率明显增大,

每分钟内理论塔板数均达 100 000 的分离系统,微型化体系的分离时间及效果等指标优于大尺寸体系。

### 3.2 比例扩展方式参数微型化

将时间和空间参数作为被缩微变量的函数,参数缩微过程中的趋势在于无须任何新引进量的条件下也显而易见。几何形状的改变只是改变估算的常数因子,尽管这种考虑不能预测系统的可行性,但从原则上讲,其可排除不可能性并给出相应变量的预测数量级的范围。从简单化角度考虑,这里只讨论二种常见重要的情况。

#### 3.2.1 时间常数系统

微型化系统的时间变量与大型系统一致,相关的时间变量(分析时间、转移时间和响应时间)保持一致。然而,管路中的线性流速将以  $d$  因子而下降,体积流速以  $d^3$  因子下降,而雷诺系数则以  $d^2$  因子下降。与此相反,用于保持一定流速压力降保持恒定(见表 1)。此类时间常数对简单转移和流动注射分析系统十分重要。简单转移或 FIA 系统微型化的主要优点在于减少载体和试剂溶液耗损,如果体积缩小 10 倍,将会减少 1000 倍的载体或试剂耗量。

表 1 与长度  $d$  相关的某些机械参数的比例因子

参 数	时间常数系统	扩散控制系统
空间因子, $d$	$d$	$d$
时间因子, $t$	const.	$d^2$
线性流速, $u$	$d$	$1/d$
体积流速, $F$	$d^3$	$d$
压力降(层流), $\Delta p$	const.	$1/d^2$
电压(电渗流), $U$	$d$	const.
电场强度, $U/L$	$d$	$1/d$
Reynolds 系数, $Re$	$d^2$	const.
简化流速, $v$	$d^2$	const.
简化洗提时间, $\tau$	$1/d^2$	const.
简化压力, $\Pi$	$d^2$	const.
简化电压, $\Psi$	const.	const.

#### 3.2.2 扩散控制体系

给定体系中当分子扩散、热扩散或流体薄片控制分离效率时,扩散控制体系就显得十分重要(见表 1)。在此类体系中,流动动力扩散、热扩散和分子扩散对体系行为的影响在原系统和微型系统中是一样的,时间量作为一个表征量并正比于  $d^2$ ,此类体系能很好地与标准色谱和电泳带宽理论吻合。这表明微型化到 1/10 原来管径时,相应时间变量(如:分析时间和检测器响主尖时间)减少到 1/100 原来的量。而所需压力则增大 100 倍,对电泳而言的电压保持不变。扩散控制系统主

要优点在于可获得在保持相对一定分离效率时很高的分离速度。

## 4 微型化体系应用

有三类人们日常生活和工作中常用的微芯片设备或装置:用于汽车安全气囊控制的微加速计量器、喷墨打印头和便携式血液分析器。 $\mu$ -TAS 在许多方面均具潜在应用前景,在生物技术、医疗诊断、工业控制过程、环境及药物科学,以及各类连续现场和遥测技术等日益重要的有关领域均具有重要的意义<sup>[7-9]</sup>。

对以分离为基础的体系,毛细管电泳(CE)和其相关的技术已成为  $\mu$ -TAS 的最常用分离方法,CE 微芯片上的功能集成程度、反应和测定功能的加入已大大提高;FIA 型体系也获稳步进展,在集成化和标准化方面进行了大量工作;而对单个组件,如:泵、阀和过滤器等也取得了许多进展;而在合成化学研究领域,存在着巨大突破的机会;生化分析和检测尤其是 DNA 研究中,分析速度及处理小体积样品的能力具有十分重要的意义,而这正是  $\mu$ -TAS 应用于这一领域的原因所在。例如在 DNA 分析中,首先实现了将 DNA 酶消解及毛细管凝胶电泳集于同一微芯片的重大的发展,其所用设备吸入 DNA 试样及相应的酶,使之在 0.7ml 的反应器中一起反应 10 秒钟,此时间足以完成 DNA 消解,之后 DNA 碎片在 3 分钟中又重新溶解于 1% 羟乙基纤维素凝胶上,由激光光致荧光(LIF)对碎片进行测定,整个测定过程可在 4 分钟内完成。

在我们的研究工作中<sup>[10]</sup>,针对环境监测有毒金属元素样品,采用了微芯片混合反应器配以化学发光和荧光检测技术,系统分析快速简便,并取得了很好的检出限。

## 5 展望

由于液流式  $\mu$ -TAS 可具众多流动管路系统,允许样品前处理或后分离反应及试剂处理在一个相当紧密体系中进行,无死体积或体系效率损失,样品结果高输出率并可很容易实现自动化,其提供的这些独特性质是目前常规系统难以比拟的,故有能力与目前实验室中的桌上系统竞争。微结构和毛细管、集成检测体系、无阀开关样品流和电流泵等概念将结合起来而产生出独特的  $\mu$ -TAS,这种系统可导致“微芯片上的实验室”(Lab on a Chip)的形成,其可实现在线快速复杂的分析。

应用微机械技术制作平面和三维  $\mu$ -TAS 用于化学传感和分析仍处于其发展初期。现阶段国外  $\mu$ -

TAS的研究已经成为分析化学领域研究的热点,研究成果表明 $\mu$ -TAS技术在实用性和产业化方面极具潜力,根据目前最新报道,九九年初由世界七所著名大学以及 Glaxo Wellcome(葛兰素 威尔康医药公司)Kodak(柯达)和 Unilever(优力弗)公司在英国组建了“微芯片上实验室(Lab-on-a-chip)国际开发集团”,其投资320万英镑进行 $\mu$ -TAS的研究和技术产业化,期望在二十一世纪初使 $\mu$ -TAS成为现代分析测试领域的新产业。而目前国内有关 $\mu$ -TAS的研究尚刚开始,急待开展相关的研究和开发工作。

#### 参考文献:

- [1] MANZ A, GRABER N, WIDMER H M. Miniaturized total chemical system: a novel concept of chemical sensing[J]. *Sens. Actuators B*, 1990, 1:244-248.
- [2] 徐溢, EUJKEI C T, MANZ A. 微型全化学分析系统( $\mu$ -TAS)[J]. *分析化学*, 2000, 20:1295-1299.
- [3] MANZ A, BACKER H. (Eds.), *Microsystem Technology in Chemistry and Life Science*[J]. *Topics in Current Chemistry*, 1997, 194.
- [4] KOPP M U, CARBTREE H J, MANZ A. Development in Technology and Applications of microsystems [J]. *Current Opinion in Chemical Biology*, 1997, 1, 410-419.
- [5] 徐溢, BESSOTH F, MANZ A. 含微混合器的化学反应微芯片设计和性能研究[J]. *分析测试学报*, 2000, 4: 39-42.
- [6] MANZ A, HARRISON D J, VERPOORTE E, etc. Planar chips technique for miniaturization system: A developing perspective in chemical monitoring[J]. *Adv. Chromatogr.* 1993, 33, 1-47.
- [7] MANZ A. What can chips technology offer for next century's chemistry and life science[J]? *Chimia*, 1996, 50 140-143.
- [8] FREANEY R, MCSHANE A, KEAVENY T V, etc. Novel instrumentation for real-time monitoring using miniaturized flow [J]. *Ann. Clin. biochem.*, 1997, 34:291-302.
- [9] 徐溢, C T, EUJKEI, MANZ A. 微型全化学分析系统及技术进展[J], *高等学校化学学报*, 2000, 12(7), 1028-34;
- [10] YI XU, BESSOTH F G, C T EUJKEI, etc. On-line monitoring of Chromium(Ⅲ) using a fast micromachined mixer/reactor and chemoluminescence detection[J]. *Analyst*, 2000, 125:677-683.

## Fluid Miniaturized Total Analysis System

XU YI

(College of Chemistry & Chemistry Engineering, Chongqing University Chongqing 400044, China)

**Abstract:** Miniaturized total chemical analysis system is a new perspective researching area in analytical chemistry. Fluid  $\mu$ -TAS design and microchip fabrication techniques are introduced in this paper. Miniaturized process and parameters are proposed and relative theories are discussed in details for liquid flow microsystem. Special applications in biochemical analysis and environmental monitoring are listed. A simple perspection of  $\mu$ -TAS and potential industrialization are proposed at last.

**Key words:**  $\mu$ -TAS microchip; fabrication technique; fluid system

(责任编辑 刘道芬)