

微流控芯片技术在血气生化分析仪中的应用分析

孙明伟^{1,2} 肖锦峰^{1,2} 孙晓辰^{1,2} 王成响^{1,2}

(1 南京德名声科技有限公司 江苏 南京 210000; 2 海南德名声科技有限责任公司 海南 万宁 571500)

摘要: 文章简要介绍了血气生化分析仪微流控芯片的应用, 阐述微流控芯片结构特点、材料选择、加工工艺技术, 论述了微流控芯片上各种传感器的基本工作原理以及稳定性和灵敏度影响因素, 最后提出了微流控芯片未来需解决的关键科学问题和展望。

关键词: 血气生化分析仪; POCT; 微流控芯片

0 引言

血气生化分析仪是当今即时诊断 (POCT) 技术中应用最广泛的典型代表, 是每一医疗机构的必备产品, 它主要检测人体动脉血中的电解质和生化指标, 常用于重症监护室和急诊检验室。

目前, 随着微流控芯片技术的逐渐成熟, 国际上已有将微流控芯片技术扩展应用在血气生化分析仪上, 实现采样、加试剂、反应、分离、检测等各种功能的新动向; 如果将微流控芯片应用在血气生化分析仪测量室上面, 测量室的尺寸大小将缩小 10 倍以上, 只有不到 5cm^2 (图 1), 应用在血气生化分析仪后, 具有以下两个明显效果: (1) 可使样本、试剂导入和传送以及检测步骤实现最少化和最简化; (2) 可以使得检测设备更加轻便、简单, 性能稳定性和重复性指标更好。

1 血气生化分析仪微流控芯片结构特点

血气生化分析仪微流控芯片, 是将生物和化学领域所涉及的基本操作单位全部集成在一块小型芯片上, 这块芯片一般由微流控模块外壳 7、微流控模块液路板 8、微流控传感器板 9、微流控电路板及其输出信号接口组件 10 组成。图 2 为血气生化分析仪微流控芯片装配示意图。

其中, 微流控模块外壳 7 是一个特殊工艺成型的长方形塑料槽, 左右两端中心线上各有一个输液管出口; 微流控模块液路板 8 是一个厚度在 1mm 左右、特殊工艺成型的长方形塑料薄片。根据测量指标数量的需要, 微流控传感器板 9 上一般设计有十几个微型传感器, 每个微型传感器通常由传感器膜、电解液、电极头组成; 其中, 传感器膜由单层薄多聚物材料制成, 其作用是将样本与传感器隔开; 电极头由良好导电材料制成, 与电解液直接电子接触; 电解液通常为磷酸盐缓冲液, 提供阴阳极间电接触和电化学反应过程中必须离子, 封闭放置在

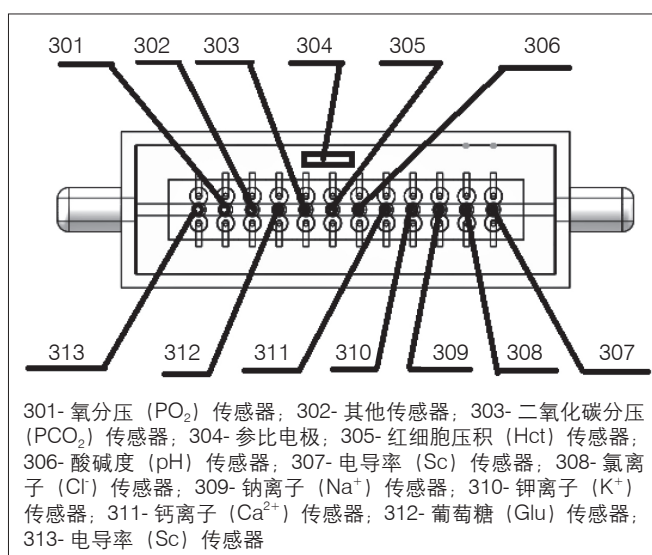


图 1 微流控芯片示意图

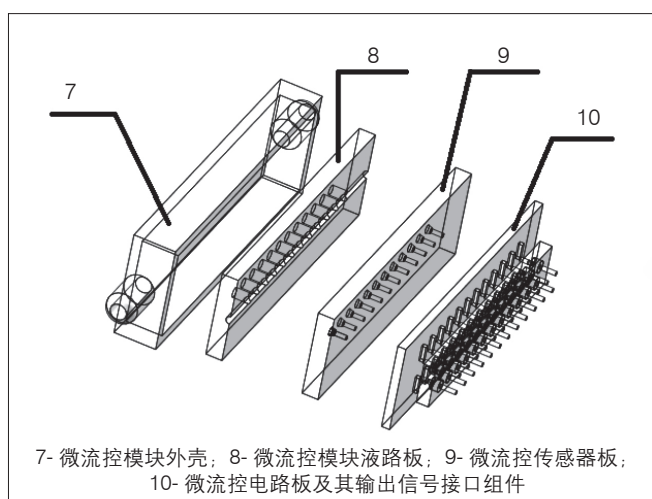


图 2 血气生化分析仪微流控芯片装配示意图

传感器膜和电极头之间隙内, 提供电极和样本的电接触, 获得的传感器电子信号直接通过电极头传导到分析仪内专用模拟电子设备进行测量。

除此以外, 微流控芯片还包括各种储液池和相互

连接的微通道网络组成；为了精确、精密地控制液体流动，通常设计一些利用微米级流体通道来处理流体的器件，来缩短样本处理时间；比如大量采用 2 位 2 通微型阀，来阻断或释放微流体通道的阀门；可作为微流控芯片的阀门材料一般都是比较柔软的材料，比如聚二甲基硅氧烷（PDMS）等。而打开和关闭微流道的方法有很多，特别的方式有引入冷却元件和加热元件来实现对阀门的通或断；其中，每一个加热元件包括至少一个欧姆电阻器和一个二极管，每一个冷却元件包括一个冷却翅片、连接热管、通风系统和热电模块；每个阀门都有自己的单独控制线相关联；通过局部冻结阻断一个微流道接触点，或再通过热源和散热器打开一个通道。

2 微流控芯片材料选择

PDMS 是模塑微流体器件最常用的材料之一。PDMS 又称为聚二甲基硅氧烷，是广泛应用于微流体芯片的加工和原型制造的一种有机高分子聚合物。选择 PDMS 的主要原因如下：

(1) 它在光学频率（240 ~ 1100 nm）下是透明的，这有助于在视觉上或通过显微镜观察微通道中的物体。

(2) 它具有低自发荧光特性。

(3) 它具有生物兼容性（对部分生物样本会有一些限制）。

(4) 通过简单的等离子体处理后，PDMS 与玻璃或另一个 PDMS 层可形成紧密结合，这使得多层 PDMS 器件的生产具有利用玻璃基板提供的技术可能性，例如使用金属沉积，氧化物沉积或表面功能化。

(5) 在交联过程中，PDMS 可以使用简单的旋涂技术在基材上涂覆可控的厚度，这允许加工多层器件及集成微阀。

(6) 它是可变形的，允许使用 PDMS 微通道的变形来集成微流体阀门，易于连接防漏流体连接及其用来检测非常低的力，例如来自细胞的生物力学相互作用。

(7) 与先前使用的材料如硅相比，它更加便宜。PDMS 也易于成型，因为即使与交联剂混合，它在室温下仍会保持液体数小时，PDMS 可以以高分辨率来模塑对象的结构，通过一些优化，可以模制几纳米的结构。

(8) 它是透气的。它通过控制 PDMS 或死端通道填充的气体来实现细胞培养（液体压力下的残余气泡可以通过 PDMS 逸出以平衡大气压力）。

3 微流控芯片加工方法

微流控芯片大致可以分为三种类型：PDMS 芯片、聚合物芯片（COC、PMMA、PC 等）和玻璃芯片。三种不同类型的芯片各有不同的加工方法。PDMS 芯片加工通常采用软光刻 / 软刻蚀技术（soft lithography

technique）和聚合物成型技术。PDMS 材料具有许多非常优异的特性如廉价、生物兼容性、低毒性、化学惰性、多种多样的表面化学绝缘性以及机械灵活性和耐久性等，因此，其在软刻蚀应用中被广泛的大量使用。此外，PDMS 很容易被操控和加工，所以，仅需要很少的仪器设备便可加工 PDMS 器件。软刻蚀技术的第一个基本特性是获得密封的微流控器件。典型的情形是，压印在 PDMS 层上微通道紧密的与玻璃片结合在一起；另外一种情况是另外一片没有通道的 PDMS 片与带有微通道的 PDMS 层紧密的结合在一起。PDMS 键合可以使 PDMS 层和玻璃形成牢固的、永久的结合。当微通道经过合适的密封后，流体或溶液可以在高达约 350kPa 的压力下被推进到通道内而不会损坏微通道。

4 微流控芯片后处理

微流控芯片微流道通常涂有防润湿剂或封堵剂，例如，先用二氧化硅底漆层作封堵剂，然后用全氟烷基硅烷化合物、无定形可溶性全氟聚合物、BSA、PEG- 硅烷、氟硅烷等作防润湿剂。

5 血气生化分析仪微流控芯片基本工作原理

经过多年的分析研究和发现，微流控芯片上所有传感器通常采用下列三种不同的测量原理来实现收集样本电子信号的目标：电导测量法、电流测量法和电位测量法。

5.1 电导测量法

电导测量法应用于红细胞压积（Hct）传感器、电导率（Sc）传感器，工作原理如图 3 所示。

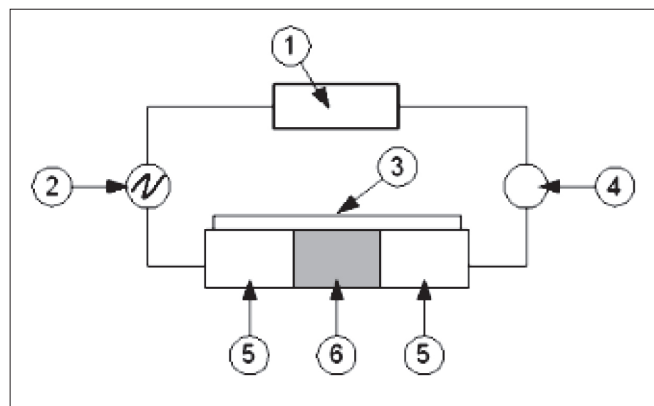


图 3 电导测量法原理图

图 3 中：1 为电极链中固定电阻，用 R_F 表示；2 为应用电压，用 V_{in} 表示；3 为样本的电阻变数，用 R_S 表示；4 为输出电压，用 V_{OUT} 表示；5 为电极，即接触电解液的电子部分；6 为样本，即被测量物质。输出电压 $V_{OUT} = R_F / (R_F + R_S) \times V_{in}$ ，如 $R_F = R_S$ ，则 $V_{OUT} = V_{in} / 2$ 。

5.2 电流测量法

电流测量法应用于氧分压（ PO_2 ）传感器和葡萄糖

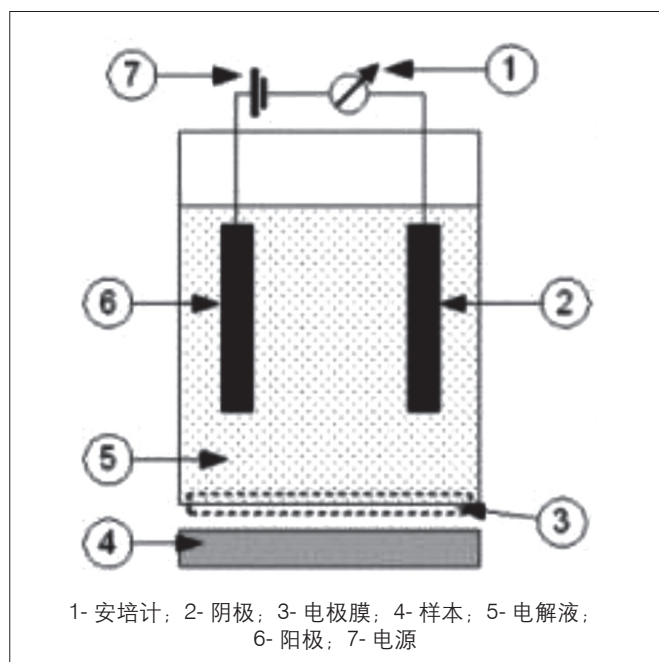


图4 电流测量法原理图

(Glu) 传感器，工作原理见图4。

假设电路中安培计中电流量为 I ，样本中有物质 A，电解液中有物质 X，无数试验表明，当有合适的电压通过电极时，安培计中电流量 I 与被还原的物质 A 浓度成比例。因此，只要分析仪计算出样本中物质 A 的浓度，就可以获得传感器输出信号的大小。

5.3 电位测量法

应用于二氧化碳分压 (PCO_2) 传感器、酸碱度 (pH) 传感器、氯离子 (Cl^-) 传感器、钠离子 (Na^+) 传感器、钾离子 (K^+) 传感器、钙离子 (Ca^{2+}) 传感器。工作原理见图5。

电位测量法中传感器链电位与物质的活度相关，而与物质的浓度无关。如已经测量出电极在测量溶液中的电位 E ，通过能斯特方程 Nernst 的理论公式就可以计算出研究物质的活度 a_x 。

Nernst 的理论公式如下：

$$E = E_0 + 2.303RT/nF(\log a_x f_x)$$

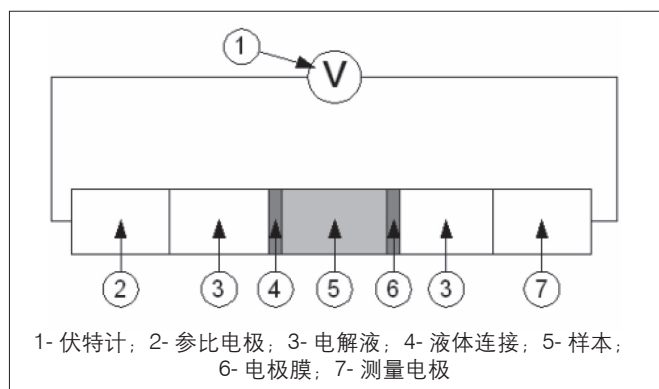


图5 电位测量法原理图

式中： E — 电极在测量溶液中的电位；

T — 绝对温度；

E_0 — 电极的标准电极电位；

F — 法拉第常数；

n — 被测离子的电荷数；

a_x — 被测离子活度；

R — 气体常数；

f_x — 被测离子活度系数。

6 血气生化分析仪微流控芯片的稳定性和灵敏度

每个传感器的电信号值及其敏感度值与该传感器的可接受标准进行比较。特定传感器的任何错误将只影响该传感器。

6.1 微流控芯片的稳定性

微流控芯片的稳定性主要研究的是：

(1) 电信号的稳定性：将几次电信号数据点的平均增量值与稳定性标准比较；如平均值低于或等于每个参数的标准，就可以认为该电子的稳定性满意。

(2) 温度的稳定性：测量和定标期间温度的稳定性范围需要控制在 $(37 \pm 0.2)^\circ\text{C}$ 。

6.2 微流控芯片传感器灵敏度

微流控芯片传感器灵敏度定义：通过 2 点定标获得定标线的斜率。如 10 倍活度水平用 d_{10} 表示的话，各传感器的灵敏度范围如下：

$$\text{pH} = 40.0 \sim 65.0 \text{ mV/pH unit}$$

$$\text{CO}_2 = 30.0 \sim 75.0 \text{ mV/d}_{10} \text{ pCO}_2$$

$$\text{O}_2 = 0.002 \sim 0.052 \text{ nA/mmHg}$$

$$\text{Na}^+ = 40.0 \sim 85.0 \text{ mV/d}_{10} [\text{Na}^+]$$

$$\text{Ca}^{2+} = 20.0 \sim 45.0 \text{ mV/d}_{10} [\text{Ca}^{2+}]$$

$$\text{K}^+ = 40.0 \sim 70.0 \text{ mV/d}_{10} [\text{K}^+]$$

$$\text{Cl}^- = 30.0 \sim 65.0 \text{ mV/d}_{10} [\text{Cl}^-]$$

$$\text{Hct} = 10.0 \sim 300.0 \text{ mV/mS}$$

$$\text{Glu} = 0.2 \sim 1.3 \text{ nA/mmol/L}$$

7 血气生化分析仪微流控芯片未来拟解决的几个课题

(1) 研究微流控芯片材料选择方法、结构设计指南和制造工艺技术，实现微流控芯片技术理论基础的突破。

(2) 研究主动式智能微流控技术，减少多因素交叉干扰，提高微流控芯片上各传感器探测灵敏度和稳定性，解决微流控芯片测量的准确性难题。

(3) 研究微流控芯片流体驱动原理以及软件分析系统和最佳的信号采集方法；

(4) 研究基于无线传感器网络智能感知技术，通过物联网实现对微流控芯片上所有传感器工作状态自动识别、实时预警和智能监测。

(下转第 51 页)

式活动联接,是指在两件或是两件以上的零配件的应用,相互运用是具有一定的独立性,可拆卸后再安装,并不损坏任何的零配件,比如铰接、圆柱销的联接。不可拆式活动联接,就是零配件之间是相对运动,不可拆或拆开后损坏一件或是多件,比如汽车的轴承。

固定联接也可以分为可拆和不可拆。可拆式固定联接是零配件可以拆开,重新安装后不受影响,但是相互零配件相互之间是不能活动的,比如螺栓螺帽的联接。不可拆式固定联接,是指两件或是两件以上零配件之间的相互联接后不能活动,而且不可拆,一旦拆开就造成损坏需要修复或是更换,比如汽车工艺中的焊接、铆接、热压工艺等。而这几种接法是在汽车生产总装工艺中零配件应用常见的联接方式。总装车间的机械安装设计应积极采用高柔性、模块化生产线体,从而提升总装机械安装的生产效率,保证整车产品品质。

4 结语

综上所述,模块化装配生产可以提高汽车企业应对市场变化的能力,是汽车生产发展的大势所趋和必然选择。模块化装配生产能够优化汽车生产技术,发挥模块其独有的集成性和系统性。汽车企业在完成模块化生产

的同时完善生产平台的架构,积极将汽车生产中多个模块集成,不断优化和研发汽车系统集成,打造模块化、智能化、数字化汽车生产线,普遍推广模块化汽车制造,提高汽车的装配质量。

参考文献:

- [1] 陈浩加. 汽车总装生产工艺中模块化装配的应用研究[J]. 山东工业技术, 2017(5): 287.
- [2] 吴永朝. 汽车总装生产工艺中模块化装配的应用研究[J]. 数字化用户, 2018, 24(8): 102.
- [3] 陈丽. 关于模块化技术在汽车总装工艺应用的分析[J]. 内燃机与配件, 2019(15): 39-40.
- [4] 张丽珍, 邵祺, 杨加庆, 等. 汽车装配标准工时设计中模块化设计方法的研究[J]. 现代制造工程, 2017(5): 120-125.
- [5] 李红彬, 宋萍萍. 汽车零部件模块化装配作业分析应用研究[J]. 汽车实用技术, 2015(10): 29-32.

作者简介: 柏孟韬(1975.08-),男,汉族,湖南长沙人,本科,工程师,研究方向:汽车生产总装、涂装工艺及自动化控制等。

(上接第 47 页)

8 未来展望

目前,微流控芯片相关产业的急剧增长已是不争的事实。POCT 的发展趋势应是便携式、手持式、“傻瓜”式;POCT 将和大数据、云计算结合,并寻求更加低廉的成本;POCT 操作简单,无需专业人员,直接输入体液样本即可迅速得到诊断结果,并将信息上传至远程监控中心,由专业医生指导保健或治疗(处置),因此对于上述特定场所对象疾病的及时发现和治疗具有突破性的意义。

9 结语

中国被认为是在微流控芯片领域研究水平较高的国家之一,但国内的血气生化分析仪微流控芯片产业仍处于起步阶段,远落后于欧美等发达国家。世界范围内的微流控芯片的科学研究及产业竞争也将日趋激烈。未来

10 年、20 年内,微流控芯片注定成为一种被深度产业化的科学技术。

参考文献:

- [1] 海南德名声科技有限责任公司. 一种血气分析仪微流控芯片及应用, 202210014533.X [P]. 2022-01-07.
- [2] Soren Christian Krogh, Stenløse (DK). APPARATUS FOR HEMOLYZING A BLOOD SAMPLE AND FOR MEASURING AT LEAST ONE PARAMETER THEREOF, US 9097701 [P]. 2015-07-04.
- [3] 林炳承. 微流控芯片的研究及其产业化[J]. 分析化学, 2016, 44(4): 491-499.

作者简介: 孙明伟(1961.05-),男,汉族,浙江宁波人,本科,高级工程师,研究方向:POCT 领域、血气生化分析仪和相关微流控芯片技术应用。