

声操控型微流控芯片的加工与测试技术*

芦小龙, 魏莹, 欧欢, 赵聪, 施陆镭, 钱丰

(南京航空航天大学机械结构力学及控制国家重点实验室 南京, 210016)

摘要 介绍了一种声操控型微流控芯片的加工方法与测试技术。首先,基于声操控型微流控芯片的工作原理和功能需求设计了硬质微流控芯片的基本结构,采用激光切割方法实现了聚甲基丙烯酸甲酯(polymethylmethacrylate, 简称 PMMA)材质开放边界微流道的加工,采用数控加工(computerized numerical control, 简称 CNC)精雕方法实现了封闭边界微流道的加工,通过光固化型(ultra violet, 简称 UV)胶实现了硬质微流道与基板的室温封接,利用表面改性技术与毛细作用实现了芯片的无泵进样;其次,研究了不同加工工艺、工艺参数对微流道形貌的影响;最后,依据声操控微颗粒需求,综合仿真分析、阻抗测试及多普勒激光测振,选定了声操控型微流控芯片的工作频率,实现了微纳物体运动控制。该微流控芯片具有成本低、加工效率高及易于调整微流道结构的优点,在微纳操控、微纳制造和生化检测方面拥有广阔的应用前景。

关键词 微流控;微细加工;压电作动;超声;微颗粒操控

中图分类号 TH132;TB559

引言

微流控芯片技术能够在微小平台上灵活组合和集成多种检测单元^[1],在航空航天生命科学研究、快速检测和便携式仪器研发等领域有着巨大的应用潜力。随着微纳操控技术的发展^[2-3],微流控芯片已成为研究微纳物体运动控制、微纳制造与装配及单细胞分析等问题的重要载体平台。基于该平台,微纳物体能够在光、磁场、电场、声场及温度场等激励下进行可控的运动^[4-6]。其中,声场操控方法具有良好的生物相容性,广泛适用于操控各种微纳物体,且受控物体无需进行磁化、表面修饰等处理。然而,微流控芯片驱动控制系统集成度较低,这是此技术需要解决的关键问题。

在众多微纳物体操控的物理场中,超声场具有易于构建和调控的优点,并且驱动系统高度集成,利于系统的微型化,也便于结合人工智能技术,实现系统的自动化与智能化。微纳物体在声场中受到声辐射力和声流的作用产生运动,通过声场的调控可便捷地调控微纳物体的运动轨迹和微纳集群的运动模式。Collins等^[7]利用声表面波在二维平面内构建声场,通过调整波长使其与细胞尺寸相当,能够控制孤

立的单个细胞形成特定图案,可在较长时间内对细胞进行光学分析。Ng等^[8-9]利用可控声表面波的不同驱动方式,在微流控芯片上将不同半径的颗粒分到多个通道输出,通过调整叉指换能器的排布来调控声场,操控微粒的运动轨迹,以实现分选功能。Bachman等^[10]提出了一种利用低频弯曲波的微流控平台,利用蜂鸣器激励玻璃基板的振动,在开放的微流道腔室内实现了微粒的受控旋转和聚集。Liu等^[11]用一组环形压电换能器在多孔板的每个孔中产生环形驻波声场,在基板与液滴交界处诱导声流的产生,实现了生物细胞在板内各孔中同步的可控富集。尽管基于微流控芯片的微纳物体运动控制技术已取得了长足的进步,但声操控型微流控芯片的制备尤其是硬质微流道等微细结构的加工工艺流程仍较为繁琐。高分子聚合物软质微流道虽然价格低廉,但模塑制备所用的模具造价昂贵,不能灵活调整结构,且严重抑制了超声频率的振动。

笔者基于声操控型微流控芯片的基本结构和功能需求,设计了具有 2 个进样口和 1 个微纳物体操控区的微流控芯片。选用了石英玻璃基板和 PZT-8 型压电陶瓷换能器,采用激光烧蚀技术在 PMMA 板上加工出具有开放边界的微流道,分析了这一加工

* 国家自然科学基金资助项目(51975278);江苏省自然科学基金资助项目(BK20181292);南京航空航天大学机械结构力学及控制国家重点实验室自主研究课题资助项目(MCMS-I-0321G01);南京航空航天大学研究生创新基地(实验室)开放基金资助项目(kfj20200107)

收稿日期:2021-07-14;修回日期:2021-08-30

方式生产的微流道表面形貌,研究了激光加工功率与微流道尺寸的关系,探讨了这一加工工艺中常见的加工缺陷。采用CNC精密雕刻方法加工了封闭边界微流道,研究了用机加工方法制造有机聚合物材料微流道的工艺,并与激光加工的微流道进行了比较。利用紫外光UV胶实现微流道与基板的室温下不可逆接合,密封效果良好,封接牢固持久。通过微流道内部的表面改性,利用毛细作用实现微流控芯片的无泵进样。基于阻抗特性测量和幅频响应曲线测定,提出了此类声操控型微流控芯片的性能评价方法。该方法降低了微流道加工成本,简化了工艺流程,归纳了声操控型微流控芯片的一般测试方法,为微流控芯片的规模化生产和广泛应用奠定了基础。

1 微流控芯片及其声操控方法

1.1 微流控芯片基本结构

声操控型微流控芯片基本结构如图1所示,结构参数如表1所示。主体由3部分构成,基板上分别黏贴换能器和微流道。压电陶瓷换能器将电能转化为机械振动,带动基板、微流道及其中液体的振动。微流道限定了基板上液体的流动区域,实现了微流控芯片的功能分区,微流控芯片在压电换能器激励下振动,继而在微流道内构建超声场,用于操控微纳物体运动。

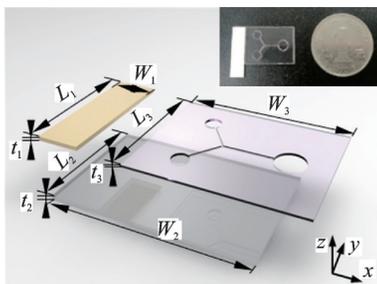


图1 声操控型微流控芯片基本结构

Fig.1 Acoustic microfluid chip prototype and its basic structure

表1 声操控型微流控芯片结构参数

Tab.1 Structure parameter of the acoustic microfluid chip mm

类别	材质	参数
换能器	PZT-8	$L_1=20, W_1=5, t_1=0.5$
基板	石英玻璃	$L_2=15, W_2=25, t_2=0.5$
微流道	PMMA	$L_3=15, W_3=20, t_3=0.3$

1.2 微流控芯片工作原理

声操控型微流控芯片上划分有2个进样口,用于滴加包含有微纳颗粒的液体样品;1个工作区用于操控微纳物体的运动,利用超声操控微纳组装、微纳物体运输及检测等。样品从进样口滴入时由于毛细作用,能够自动流入声操控微纳物体区域,在微流道表面亲水处理后,仅需2s样品就能充满工作区,这一进样方式无需使用蠕动泵等进样仪器,简化了微流控芯片驱动系统的组成。

进样后,利用超声振动驱动微流控芯片工作。首先,使用信号发生器产生超声频率的正弦交流信号,由功率放大器将信号放大后直接驱动压电陶瓷换能器的振动;其次,利用微流控芯片谐振时基板的振动在微流道内的液体环境中构建声流场,驱动微流道中液体样品及样品中所含微纳物体的定向运动。所述新型工作原理免除了对多通道压力泵的依赖,与传统微流控芯片相比,具有外设机构简单、驱动精度高的特点,但仍无法实现大流量液体的驱动。

2 微流控芯片加工技术

2.1 微流道激光加工技术

基于声操控型微流控芯片的基本结构和微通道的“Y”型基本形状,笔者选用了PMMA板料用于加工硬质微流道。有机聚合物材料PMMA具有良好的化学稳定性和生物相容性,适用于制作微流控芯片。相较于硅片、石英等用于制备微流控芯片的无机材料^[12],PMMA不仅具有价格低、透明度高的优点,也易于通过激光烧蚀等方法加工出具有高深宽比的微流道。

笔者所用激光烧蚀与机械切削方法摆脱了对模板的依赖,能够加工较深的封闭边界微流道乃至切透PMMA板料加工出开放边界微流道。激光烧蚀过程中PMMA材料表面发生复杂的物理化学反应,也可能对其表面性质产生影响,如超短脉冲飞秒激光烧蚀能够使PMMA表面由疏水变为亲水,增强液体样品在微流道中的毛细作用。

激光加工的微流道如图2所示,较薄的PMMA板可利用激光切割,便捷地加工出开放边界微流道。切割时,激光点在整块板料上先切割出进样口、声操控微纳物体区域和微通道,再将整片微流道从板料上切下。为了避免激光雕刻机重复定位误差对微通道加工尺寸的影响,笔者选用0.3mm厚的

PMMA板,采用较大激光功率(3.8~4.4 W)一次切透板料。激光切割微流道时,微流道的尺寸由激光功率和切割速度决定,也受到切割路径和微通道结构的影响。激光功率大、切割速度慢时,PMMA熔化较多,使加工的微通道最小宽度尺寸增大。微通道最小宽度尺寸随激光功率的变化如图3所示。多条微通道交汇于一点时,该点会在加工每一条微通道时被反复切过,使该点熔化量增大,微通道变宽。当微通道之间锐角较小时,过量熔化可能使微流道出现变形、黏连等缺陷。

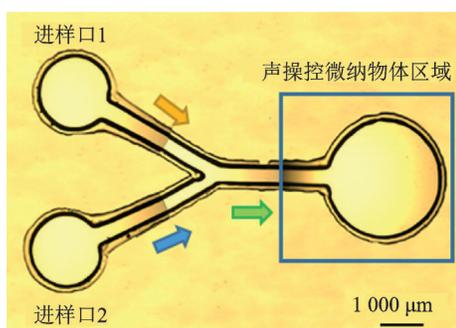


图2 激光加工的微流道

Fig.2 Laser carved microchannel

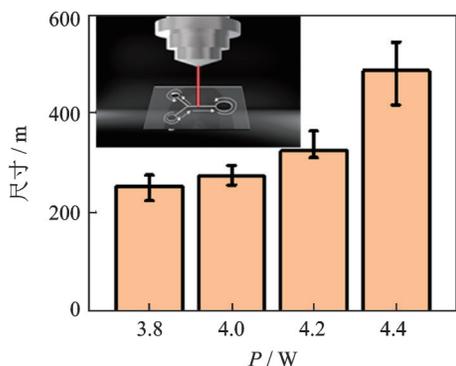


图3 激光功率对微通道尺寸的影响

Fig.3 Influence of laser power on the size of microchannel

PMMA材料在激光切割时的熔化也使微流道轮廓边缘形成了略微凸起的形状,微流道表面形貌如图4所示。在微流道使用时,这种微小的凸起有利于在开放边界微流道中限定液体样品的填充区域。但过量的熔化不仅使凸起量增加,也会使微流道变宽,毛细作用减弱,并可能导致整片PMMA板的翘曲变形,不利于后续微流控芯片的装配。相较于湿法刻蚀、反应离子深刻蚀及光刻加工等微流道加工技术,激光烧蚀加工速度快、效率高,极大地降低了加工成本和加工时间,简化了加工工艺,有利于微流控芯片的大规模制造和产业化应用。

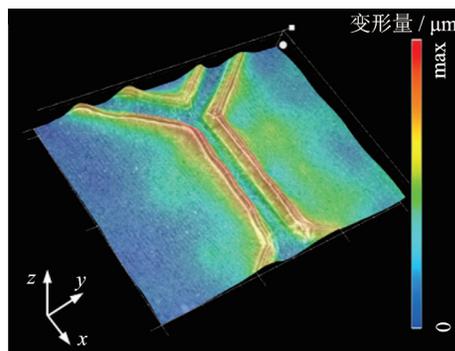


图4 微流道表面形貌

Fig.4 Surface topography of the microchannel

2.2 微流道 CNC 雕刻方法

机械切削方法在有机聚合物微细结构快速成型方面有着广泛的应用和独特的优势。由于激光加工过程中存在PMMA熔化的问题,微流道一侧表面存在微观凸起。不同于开放边界微流道,在封闭边界微流控芯片制备时,微流道开口一侧直接与玻璃基板接合,这种表面的凸起量反而会影响微流道的键合效果,此时更适合采用机加工,以减少PMMA微流道表面的微观隆起高度,便于微流道与玻璃基板的封接。选用0.5~1 mm厚的PMMA板,利用CNC精雕加工的微流道如图5所示。

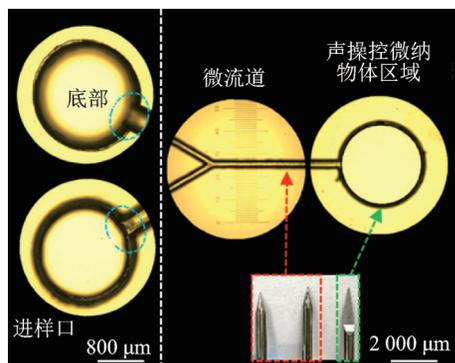


图5 CNC精雕加工的微流道

Fig.5 CNC carved microchannel

在微流控芯片中,由于微通道尺寸与圆形进样口、工作区尺寸差距较大,为提高加工效率,在微流道雕刻过程中选择不同的刀具进行加工。微通道选用200 μm或300 μm的铣刀加工,机床主轴转速为660 r/min,切削速度小于25 mm/min,单层切削深度为100 μm,微流道总深为300 μm,雕刻重叠率为70%,以降低微通道表面粗糙度。微流道雕刻完成后换为平底尖刀雕刻进样口和工作区,将PMMA板料切透形成通孔,便于从进样口滴加样品并利用毛

细作用向微纳物体运动控制区域进样,切削完成后沿孔的轮廓二次加工勾边,以降低加工表面粗糙度。

在微铣加工 PMMA 板过程中,将包括 PMMA 板表面和刀具切削刃在内的加工区域完全浸没于水中进行加工。由于加水冷却,相较于激光加工微流道的表面形貌,机加工所产生的熔融区域高度更低,宽度更窄,2种方式加工的微流道表面形貌如图 6 所示。微流道形状与加工所用刀具形状相同,微流道尺寸精度高,一致性好。相较于激光加工,机加工方法能够精确地雕刻出具有一定深度的微流道,可用于制作具有封闭/半封闭边界微流道的微流控芯片。该 CNC 雕刻方法无需模具,直接在板料上切除材料产生微流道,直写式的加工工艺便于调整所加工的微流道结构。但相较于激光加工,机加工所用刀具尺寸微小,强度较低,不能选用较大的进给量和较快的切削速度,限制了这一方法的加工效率。

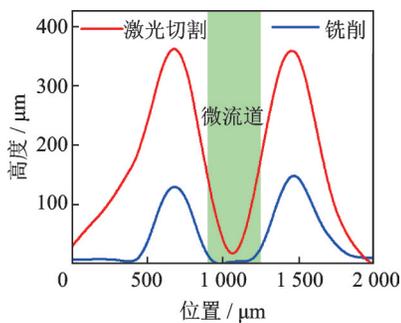


图 6 2种方式加工的微流道表面形貌

Fig.6 Surface morphology of microchannel processed by different methods

2.3 微流控芯片装配技术

微流控芯片的装配包括 PMMA 微流道与玻璃基板的接合、压电陶瓷换能器的黏贴以及微流道内部的表面改性。压电陶瓷使用环氧树脂胶黏贴在玻璃基板上,在 60℃烘箱中加热固化 90 min。微流道和玻璃基板用光固化型 UV 胶黏接,在紫外光下照射 30 s 固化。微流道胶接与进样如图 7 所示。利用光催化黏合剂黏贴微流道,密封效果较好,封接牢固,相较于常用的热压键合方法,不仅无需加热,也避免了加压产生的微通道变形。采用这一方法时,黏合剂的特性十分重要,黏度低的黏合剂流动较快,不仅在黏接过程中容易流入并堵塞微通道,也容易在光固化过程中沁入微流道。笔者选用的 UV 胶为无色透明液体,固化后透明度高,光学性能好,黏度为 500~1 500 mPa·s,固化需要 UV 照射量为 1 000 mJ/cm²,固化时间为 10~20 s,剪切强度

大于 16 MPa。

由于 PMMA 为疏水材料,即使在激光加工或机加工后表面形貌和性质产生变化,其毛细作用进样所需时间仍较长,因此需要在微流道表面进行亲水处理以增强液体样品进样时的毛细作用。将包含二氧化钛(TiO₂)和聚乙二醇(PEG)成分的亲水聚合物与异丙醇按 7:3 的比例混合,注入微流控通道 1 min 后干燥,即可提高通道的亲水性。这一进样方式避免了使用蠕动泵或注射器进样^[13],精简了微流控芯片的控制系统。



图 7 微流道胶接与进样

Fig.7 Microchannel bonding and injection

3 声操控型微流控芯片测试技术

笔者设计制造的声操控型微流控芯片利用压电陶瓷换能器激励玻璃基板的振动,在微流道内的液体区域构建声流场,驱动液体样品中所含微颗粒在工作区的定向运动。该微流控芯片在特定频率的超声激励下工作,因此需要选定其超声驱动频率。图 8 为微流控芯片的阻抗特性,图 9 为微流控芯片的谐振频率。尽管 2 种方式测得谐振频率由于夹持方式不同而略有差异,但都能够确定谐振频率约为 21 kHz,可选定该频率为微流控芯片的工作频率。

由于声操控型微流控芯片利用基板振动构建声流场,基板的振型对分析微纳物体操控区域内微颗粒的运动十分重要,可以采用有限元仿真与多普勒

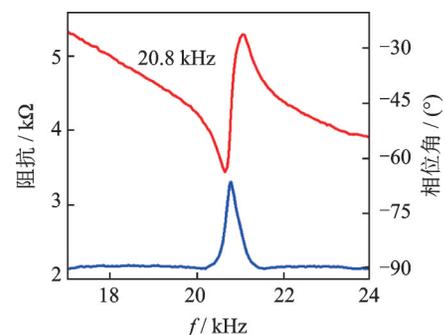


图 8 微流控芯片阻抗特性

Fig.8 Impedance characteristics of microchip

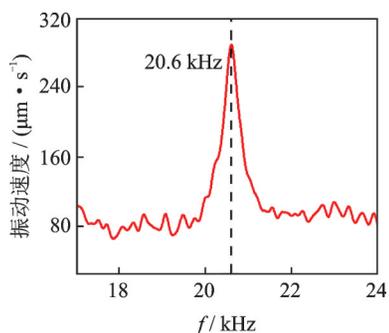


图9 微流控芯片谐振频率

Fig.9 Resonant frequency of microfluidic chip

三维激光测振相互印证的方式进行分析^[14]。利用Comsol软件仿真分析微流控芯片在21 kHz激励下的振型,选用Comsol材料库中的Lead Zirconate Titanate (PZT-8), Silica glass (玻璃基板) 和 PMMA solid (微流道), 忽略胶黏层, 选择固体力学模块和静电模块, 在多物理场中添加压电效应。在30 V和21 kHz激励下, 仿真计算得到微流控芯片的振型如图10所示。在工作区域, 由于不同位置的振幅不同, 微颗粒能够在相应声场作用下定向运动。

使用多普勒三维激光测振仪进一步测定并与仿真结果进行对比, 图10中红色矩形区域的基板振型, 节点位置的分布与仿真结果基本一致, 但是测得的振幅值略有减小。分析原因如下: ①由于测量时的夹持, 导致了振幅值的变化; ②胶层对振动能量的吸收, 导致实测振幅偏低。测振结果表明, 集成硬质微流道的声操控型微流控芯片具有较好的振动特性, 有效改善了微流道结构对超声振动的抑制作用。工作区域内有明显的振幅变化, 当有液体注入

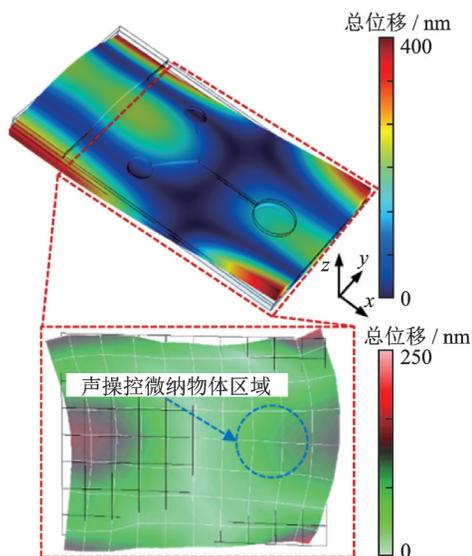


图10 微流控芯片振型

Fig.10 Vibration mode of microfluidic chip

时将产生声压梯度, 在被操控微颗粒上产生声辐射力, 进而驱动颗粒运动。

以10 μm聚苯乙烯微球为运输目标, 验证声操控型微流控芯片的微颗粒运输功能。在30 V和21 kHz的超声激励下, 工作区内的所有微颗粒同时被运输至振幅较低的位置, 速度约为8~12 μm/s, 声操控微颗粒运动如图11所示。这一结果验证了声操控型微流控芯片在21 kHz的工作模式。实验中, 该微流控芯片在不同频率下产生谐振时基板的振型各异, 能够控制微流道内微纳物体朝不同方向运动。因此, 可依据具体应用的需求选取微流控芯片工作频率, 控制物体定向运动或形成条带、团簇等图案。相较于传统微流控芯片, 声操控的驱动方式显著提高了微纳颗粒的驱动效率, 通过超声场的控制即可替代复杂微流控芯片实现多种模式的微颗粒操控^[15-20]。

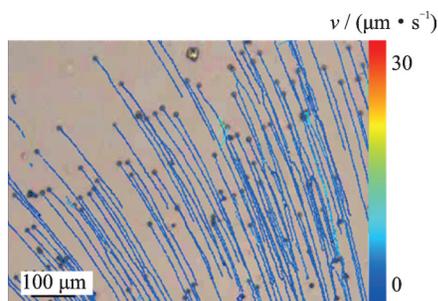


图11 声操控微颗粒运动

Fig.11 Acoustic manipulation of microparticle

4 结论

1) 依据声操控型微流控芯片的基本结构和工作原理设计了具有2个进样口、1个微纳物体操控区域和“Y”型进样微通道的微流控芯片。

2) 采用激光切割工艺制备开放边界微流道, 实现了直写式的微流道加工, 研究了激光功率对微流道尺寸的影响。激光加工过程中热量聚集导致的PMMA板熔融, 产生表面凸起的微观形貌。研究了精雕加工PMMA材质封闭边界微流道的工艺流程, 分析了加工过程中冷却液对切削过程和微流道形貌的影响。

3) 采用光催化黏合剂实现了微流控芯片的室温接合, 微流控芯片密封良好, 封接牢固。通过表面改性增强了微流控芯片的毛细作用进样, 无需泵入样品, 精简了微流控芯片控制系统。

4) 设计了声操控型微流控芯片测试方法, 包括谐振频率测量、微流控芯片振动模态分析和微纳物体运动控制实验验证, 为面向应用的定制化微流控芯片设计提供了新的设计思路。

参 考 文 献

- [1] 林炳承. 微纳流控芯片实验室 [M]. 北京: 科学出版社, 2013: 5-6.
- [2] 李战华, 吴健康, 胡国庆, 等. 微流控芯片中的流体流动 [M]. 北京: 科学出版社, 2012: 149-151.
- [3] 计光华, 计洪苗. 微流动及其元器件 [M]. 北京: 高等教育出版社, 2009: 269-272.
- [4] YANG L, ZHANG L. Motion control in magnetic microrobotics: from individual and multiple robots to swarms [J]. *Annual Review of Control, Robotics, and Autonomous Systems*, 2021, 4(1): 509-534.
- [5] BAUDOIN M, GERBEDOEN J C, RIAUD A, et al. Folding a focalized acoustical vortex on a flat holographic transducer: miniaturized selective acoustical tweezers [J]. *Science Advances*, 2019, 5(4): eaav1967.
- [6] 赵康东. 基于人工微结构的精密声操控技术研究 [D]. 南京: 南京航空航天大学, 2020.
- [7] COLLINS D J, MORAHAN B, GARCIA-BUSTOS J, et al. Two-dimensional single-cell patterning with one cell per well driven by surface acoustic waves [J]. *Nature Communications*, 2015, 6: 8686.
- [8] NG J W, COLLINS D J, DEVENDRAN C, et al. Flow-rate-insensitive deterministic particle sorting using a combination of travelling and standing surface acoustic waves [J]. *Microfluidics and Nanofluidics*, 2016, 20(11): 151.
- [9] NG J W, NEILD A. Multiple outcome particle manipulation using cascaded surface acoustic waves (csaw) [J]. *Microfluidics and Nanofluidics*, 2021, 25(2): 16.
- [10] BACHMAN H, GU Y, RUFO J, et al. Low-frequency flexural wave based microparticle manipulation [J]. *Lab on a Chip*, 2020, 20(7): 1281-1289.
- [11] LIU P, TIAN Z, HAO N, et al. Acoustofluidic multi-well plates for enrichment of micro/nano particles and cells [J]. *Lab on a Chip*, 2020, 20(18): 3399-3409.
- [12] HAN C H, JANG J. Integrated microfluidic platform with electrohydrodynamic focusing and a carbon-nanotube-based field-effect transistor immunosensor for continuous, selective, and label-free quantification of bacteria [J]. *Lab on a Chip*, 2021, 21(1): 184-195.
- [13] QIU W, BRUUS H, AUGUSTSSON P. Particle-size-dependent acoustophoretic motion and depletion of micro- and nano-particles at long timescales [J]. *Physical Review E*, 2020, 102(1): 013108.
- [14] 芦小龙, 赵康东, 沈晖, 等. 微颗粒声操控的理论及试验 [J]. *振动、测试与诊断*, 2020, 40(6): 1057-1062.
- LU Xiaolong, ZHAO Kangdong, SHEN Hui, et al. Theoretical studies and experimental researches on acoustic manipulations of microparticles [J]. *Journal of Vibration, Measurement & Diagnosis*, 2020, 40(6): 1057-1062. (in Chinese)
- [15] YOU R, WU H, PANG W, et al. On-chip arbitrary manipulation of single particles by acoustic resonator array [J]. *Analytical Chemistry*, 2022, 94(13): 5392-5398.
- [16] YANG Y, ZHANG L, JIN K, et al. Self-adaptive virtual microchannel for continuous enrichment and separation of nanoparticles [J]. *Science Advances*, 2022, 8(30): eabn8440.
- [17] COTTET J, VAILLIER C, BURET F, et al. A reproducible method for um precision alignment of pdms microchannels with on-chip electrodes using a mask aligner [J]. *Biomicrofluidics*, 2017, 11(6): 064111.
- [18] ANTFOLK M, ANTFOLK C, LILJA H, et al. A single inlet two-stage acoustophoresis chip enabling tumor cell enrichment from white blood cells [J]. *Lab on a Chip*, 2015, 15(9): 2102-2109.
- [19] VAN KAN J A, ZHANG C, PERUMAL MALAR P, et al. High throughput fabrication of disposable nanofluidic lab-on-chip devices for single molecule studies [J]. *Biomicrofluidics*, 2012, 6(3): 36502.
- [20] ZHOU Y, MA Z, TAYEBI M, et al. Submicron particle focusing and exosome sorting by wavy microchannel structures within viscoelastic fluids [J]. *Analytical Chemistry*, 2019, 91(7): 4577-4584.



第一作者简介: 芦小龙, 男, 1984年4月生, 博士、副教授。美国加州大学圣地亚哥分校访问学者, 德国马克斯普朗克智能系统研究所博士后, 两次入选南京航空航天大学“长空学者”人才计划(长空之星、长空英才), 德国洪堡奖学金获得者。中国机械工程学会微纳制造分会委员, 中国振动工程学会振动利用工程专业委员会理事, 《振动、测试与诊断》编委。长期致力于基于先进功能材料的新一代压电驱动器的研究, 目前主要研究方向为微尺度智能驱动(MIA)技术, 在航空飞行器冷加工成形和空间生命科学研究中的应用前景广阔。已发表SCI期刊论文40余篇(1区TOP期刊20篇), 申请发明专利30项(授权18项)。
E-mail: long_8446110@nuaa.edu.cn