

•知识介绍•

doi: 10.3866/PKU.DXHX202210081

www.dxhx.pku.edu.cn

精准入微——将微流控技术引入分析化学教学的探讨

李风云, 周雷, 张琳, 蒲巧生*

兰州大学化学化工学院, 兰州 730000

摘要: 微流控技术凭借其优异的微尺度操控能力, 在分析化学和其他诸多领域得到了广泛而快速的发展。在本科阶段的分析化学课程引入微流控技术有助于提高分析化学教学的前沿性和趣味性, 促进创新型人才的培养。本文回顾了微流控技术的发展史并挖掘了其中蕴含的课程思政元素, 简要介绍了微流控技术的重要理论和微流控芯片的基本制作方法, 讨论了微流控技术与分析化学的联系。在此基础上介绍了近年来微流控技术在分析化学领域, 尤其是生命分析科学领域的研究进展, 以期与分析化学教学引入微流控技术提供参考。

关键词: 微流控技术; 分析化学; 教学

中图分类号: G64; O6

Being Precise on Microscale: Exploration on Introducing Microfluidics into Teaching of Analytical Chemistry

Fengyun Li, Lei Zhou, Lin Zhang, Qiaosheng Pu *

College of Chemistry and Chemical Engineering, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China.

Abstract: The microfluidics has been widely applied in analytical chemistry and many other fields ascribed to its excellent ability to manipulate fluids on the microscale. The introduction of microfluidics to the undergraduate courses of analytical chemistry will expand the cutting-edge contents, help the teaching process and improve students' learning interest. Herein, we review the history of microfluidics, summarize the ideological and political elements in these contents, briefly introduce the important theories in the area of microfluidics and fabrication processes of microfluidic chips, and discuss their relationship with analytical chemistry. Recent research progresses of the microfluidics in the fields of analytical chemistry research are presented with a focus on bioanalysis. We hope this can be a reference for the introduction of microfluidics into the teaching of analytical chemistry.

Key Words: Microfluidics; Analytical chemistry; Teaching

“精密度”和“准确度”是分析化学的重要概念, “精”和“准”体现了分析化学的内涵。当前, 全球经济社会高速发展, 人类正面临着医药、健康、环境等关乎命运的重大问题, 分析化学因此被赋予了时代的使命, 在追求“精”和“准”的方向上快速发展。

微流控技术也称微全分析系统或芯片实验室, 可以将样品前处理、反应、分离及检测等过程集成在一张仅几平方厘米的芯片上, 具有设计灵活、集成性强、分析项目广泛等突出优势^[1], 是分析化学的一个重要发展方向。小尺寸的芯片里包含着精巧的微结构网络, 具有变化万千的设计潜力。由于微纳尺度的流体性质不同于宏观体系, 由此打开了一扇新的探索世界的大门, 微流控技术在其发

收稿: 2022-10-26; 录用: 2022-12-09; 网络发表: 2023-01-16

*通讯作者, Email: puqs@lzu.edu.cn

基金资助: 兰州大学课程思政案例库及其教学指南建设项目

展初期就很快扩展到了众多学科领域,经过短短几十年,现已经成为涵盖化学、生物、信息、物理、材料等领域的交叉学科^[2]。我国的微流控技术发展迅速,目前相关研究论文位居世界前列,其产业也在蓬勃发展。

如今,国内外已有众多专门介绍微流控的中英文专著^[3,4],国外一些高校已经开设了面向研究生的微流控课程以及探索面向本科生、中学生的微流控实验^[5]。国内复旦大学等高校也开设了面向本科生的微流控理论课程和实验,但总体而言还相对较少。2017年,科技部印发的《“十三五”生物技术创新专项规划》里明确指出,微流控技术作为颠覆性生物检测技术,在未来需大力发展并有所突破^[6]。为培养适应新形势的创新型人才,国内高校一直在探索教学模式的改革和内容的更新^[7,8],已有学者提出向本科教学引入微流控技术的建议^[9,10]。微流控技术的学科交叉性强,其微尺度下的流体理论有助于更好地理解传统化学教学中宏观体系的相应理论,其应用包含着多学科的研究热点,在化学专业本科阶段的分析化学课程中引入微流控技术有助于提高课程的前沿性。此外,微流控开发过程对综合知识运用能力要求高,挑战性和趣味性强,容易激发学生主动探索的兴趣,有助于培养其创新能力。下面就微流控技术的发展史、制作工艺、理论和应用,以及其中蕴藏的思政元素,与分析化学教学内容的联系等做简要阐述,为分析化学课堂教学引入微流控技术提供借鉴和素材。

1 微流控芯片体系的简要发展史

20世纪50年代,半导体微加工技术日趋成熟。1979年,Stephen Terry利用微加工技术在硅片上制作了第一个微型气相色谱仪^[11],这被广泛认为是“芯片实验室”的早期尝试。1990年,Andreas Manz提出了微全分析系统的概念^[12],这具有划时代的意义,开启了微流控作为一个独特领域的大门。在这个时期,芯片的加工主要基于半导体微加工的技术积累,硅片、玻璃和石英是主流的芯片制作材料。此后掀起的人类基因组计划研究热潮推动了微流控技术向生命科学研究领域进军。生命科学的实际需求促使研究者寻求更加适合的芯片材料。1998年,George Whitesides团队利用聚二甲基硅氧烷(PDMS)快速复制成型的微加工方法制作微流控芯片^[13],PDMS凭借其良好的透光性、低成本、易加工等突出优势迅速成为主流的芯片制作材料,极大地促进了微流控技术的快速发展。时至今日,PDMS依然是微流控芯片应用最广泛的材料之一。早期的微流控芯片应用主要集中在电泳分析方面,2002年,Stephen Quake等人开发了一种高度集成化的微流控芯片,其上集成了上千个微阀和反应器^[14]。芯片应用自此走向了更加多元化的发展方向。2007年,George Whitesides团队又开发了纸分析设备(PAD),纸芯片由此成为微流控芯片家族的重要成员^[15]。如今,微流控技术已经覆盖众多研究领域,且市场潜力巨大。可以预计,不远的未来,微流控将在国民生产生活的方方面面发挥举足轻重的作用。

我国的微流控技术研究几乎与世界同步,国内学者敏锐地预见了这一领域的发展潜力,凭借他们前瞻性的判断,紧追国际前沿。方肇伦院士、陈洪渊院士和林炳承研究员等是国内第一批从事微流控技术研究的学者,“微流控”这一形象、准确的中文名称也是方肇伦院士等确定的。老一辈学者在各自的研究领域里审时度势,以国家战略的高度精准把握,在微流控电化学分析、细胞、器官芯片、药物研究等关键领域攻坚克难,开创了微流控研究的新局面,并为其后续发展奠定了坚实的基础。在他们的引领和大力宣传下,越来越多的研究者加入到微流控研究的队伍里,为我国的微流控技术贡献了巨大的力量。如今,我国的微流控研究呈现出百花齐放的发展局面,研究队伍、研究论文数量都位居世界前列。目前,5位国内学者担任微流控领域的著名刊物*Lab on a Chip*的副主编或编委,仅次于美国。图1列出了微流控芯片发展过程中的重要事件。

回顾历史,微流控技术的崛起既是一部科学技术完美交叉融合、相互借鉴相互促进的发展史,更是一部生动的无数科学家坚持不懈、勇于探索的奋斗史。Stephen Terry的芯片气相色谱仪是典型的原创,而时隔十多年后Andreas Manz将毛细管电泳与微加工芯片结合提出了微全分析系统的概念,这种学科融合引发了全球对微流控领域的关注和研究潮流。George Whitesides、Stephen Quake针对该

技术发展中的关键问题和需求,提出巧妙的解决途径,极大地拓展了应用领域。

这些发展历程蕴藏着广大教师想要传达给学生的“精神”,授人以鱼不如授人以渔,让学生在接收知识的同时,感悟科学技术的环环相扣和发掘思路,鼓励学生的奇思妙想,激发创新思维。

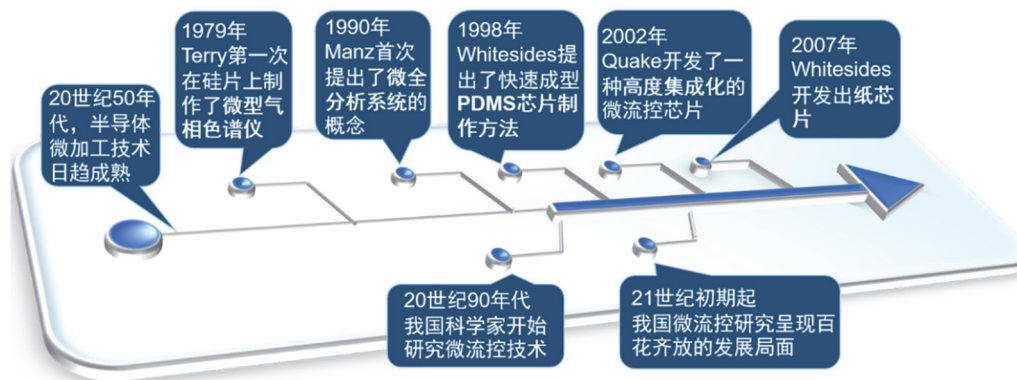


图1 微流控技术发展过程的重要事件

2 微流控芯片的制作工艺

微流控芯片的制作工艺随着实际需求不断发展,从最早的光刻技术制作硅芯片和玻璃、石英芯片,到现在多样化的高聚物芯片加工方式,制作工艺朝着高精度、低成本、易操作、批量化的方向发展,新的加工技术也不断被引入到微流控芯片的制作中来。以下就主流的高聚物芯片主要的制作工艺做简单介绍。

2.1 模塑法

模塑法是目前应用非常广泛的微芯片加工技术,主要用于PDMS这样的弹性聚合物^[16]。利用模具在光刻胶上形成图案,再将PDMS预聚物溶液倒在光刻胶形成的图案上,待PDMS聚合完成,剥离下弹性PDMS聚合体,即获得了与图案相对应沟槽的PDMS片,与玻璃基底封接后获得微流控芯片(图2)。

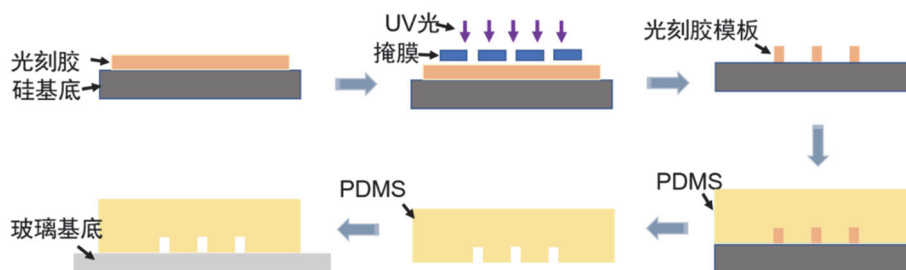


图2 模塑法制作PDMS芯片的流程

2.2 热压法和注塑法

热压法和注塑法是工业上批量制作微芯片的主要技术,利用高聚物在玻璃化转变温度以上的形变来实现。热压法在高温高压下将模具的图案转印到聚合物上,可制造宽度低至微米级的微通道^[17]。注塑技术通过将熔融聚合物材料注入模具的空腔,冷却后获得芯片。相较而言,注塑成型更快,成本更低^[18]。

2.3 三维立体打印

三维立体(3D)打印是近年发展起来的新技术,已开始应用于工业制造中。3D打印的玩具、文创产品已比较普遍,甚至有3D打印食品的报道,自然也被用于微流控芯片制作。3D打印能够轻松制造

复杂、高精度的三维结构芯片,包括器官芯片。该技术用于微流控芯片制作最重要的特征是省略了芯片封接的步骤,省时省力。极具代表性的双光子聚合技术在微纳尺度上控制光敏树脂的聚合,制作的芯片精度可达几十纳米^[19],可极大地提高芯片结构的精细程度和集成度。

此外,激光烧蚀、雕刻等方法也都成功用于微芯片的制作。

3 微流控重要理论简介

物质在微观尺度上性质与宏观体系不同,体现在流动状态、表面张力、毛细管力及扩散时间等物理量上。了解微流控理论能够更好地理解化学相关理论。

3.1 雷诺数

在流体力学中,雷诺数(Re)是一个无量纲量,定义为惯性力与粘性力的比值,量化了这两种力在给定流动条件下的相对重要性^[20]:

$$Re = \rho v L / \mu \quad (1)$$

式(1)中, ρ 是流体密度, v 是速度, L 是系统的特征线性维度, μ 是动态粘度。在圆形管道中, Re 随管道直径的减小而减少。当 Re 值低于2000时流体进入层流状态,大于4000为湍流。常规的管路或空气中 Re 值较大,而微流控通道的小尺寸使其 Re 值很低,其内流体往往处于层流状态。在层流状态下,液体平行流动,界面清晰,因而微流控芯片内物质的运动轨迹可轻松预测。利用微流控通道中的层流特征,有助于提高分析的精密度。在讲解相关内容时,对比与宏观体系截然不同的微流控体系,学生能更清晰地了解相关概念和原理。

3.2 表(界)面张力

在微观尺度上,表(界)面张力相对重力占主导地位。在空气中,液体为降低其自由能,通过表面张力使气液界面的面积缩小。在两种不混溶的流体中,如水和油,界面张力使其中一种流体形成球状来维持最小的界面面积,微液滴技术就是利用了这一现象^[21]。对于已经了解了表(界)面张力的本科生,这是对该概念的补充和回顾,能更好地理解相关知识点和微流控技术。

3.3 毛细管力

得益于毛细管力,液体能够轻松通过狭窄多孔的材料或毛细管,而在宏观尺度上,这是不可能实现的。毛细管力在分析化学中有着重要的应用,例如基于毛细管力的液体进样方式,这是分析化学中仪器分析课程的内容。毛细管力在微流控芯片里的应用更加丰富充分,纸芯片就是利用了毛细管力实现分析^[15]。为大众所熟知的侧流试纸条,如验孕试纸、新冠病毒抗原检测试纸、家用化的血糖试纸等,驱动液体流动的力就是毛细管力,医院里幼儿采血用的细玻璃管也是利用了毛细管力。

3.4 扩散时间

化学实验常常涉及搅拌操作,其目的就是让液体充分混合,减小分子间扩散距离来缩短反应时间,进而提高反应效率。扩散时间近似地与分子扩散距离平方成正比关系^[22]:

$$t \approx x^2 / D \quad (2)$$

式(2)中, x 是分子在 t 时间沿一个轴行进的距离, D 是扩散系数。可见,随着扩散距离的减小,分子扩散时间也随之减少。相比以烧瓶、烧杯、试管等为代表的化学反应容器,微流控芯片的微通道因其狭小的空间使得分子扩散时间更短,因而分析和响应更快,更容易控制反应过程,提高分析速度。

总之,微流控技术提供了一个从微尺度视角认识和研究物质的平台,可以与传统教学内容相互印证、相互补充,从而激发学生兴趣,拓展思维,培养和提高分析和解决问题的能力。

4 微流控技术的应用趋势

微流控芯片技术已经渗透到分析化学的各个研究领域,最引人瞩目的当属以细胞、生物大分子和代谢分析为主要研究内容的生命分析领域(图3)。以下作简要介绍。

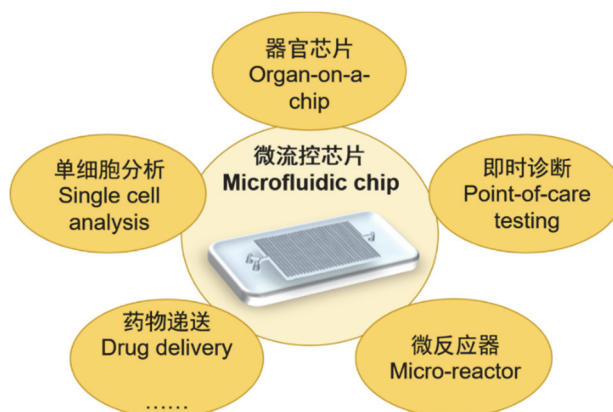


图3 微流控芯片在生命科学研究领域的应用示意图

4.1 单细胞分析

细胞具有异质性，对群体细胞的研究会掩盖单个细胞的关键信息，精准研究单细胞是推动生物医学和细胞生物学发展的关键^[23]。微流控技术极具优势的就是精确的流体控制和构筑微结构隔离单细胞。因此，借助微流控技术，近年来单细胞分析得到了快速的发展，成为微流控研究的热点之一。

微流控芯片主要通过构筑和单细胞尺寸接近的微结构(微孔和微阀)来捕获、隔离单细胞。例如，在微芯片上设计与待分析细胞尺寸接近的微孔，可以在细胞流过时“卡住”细胞，再将芯片翻转，细胞落入芯片底部较大的孔中增殖培养，进行下游分析^[24]。也可设计外部压力控制的微阀，降低压力打开阀门，可使单细胞通过，而增加压力关闭阀门，可截留单细胞。这种方法还能选择性地提取被截留的单细胞^[25]。微液滴尺寸可调，也是一种非常好的隔离单细胞的手段。更重要的是，微液滴能包封单细胞及其分泌的物质，其分泌物能在液滴内快速积累至可检测的水平，这对于细胞代谢物的检测(图4)^[26]、基于代谢物的细胞分选^[27]等研究具有得天独厚的优势。

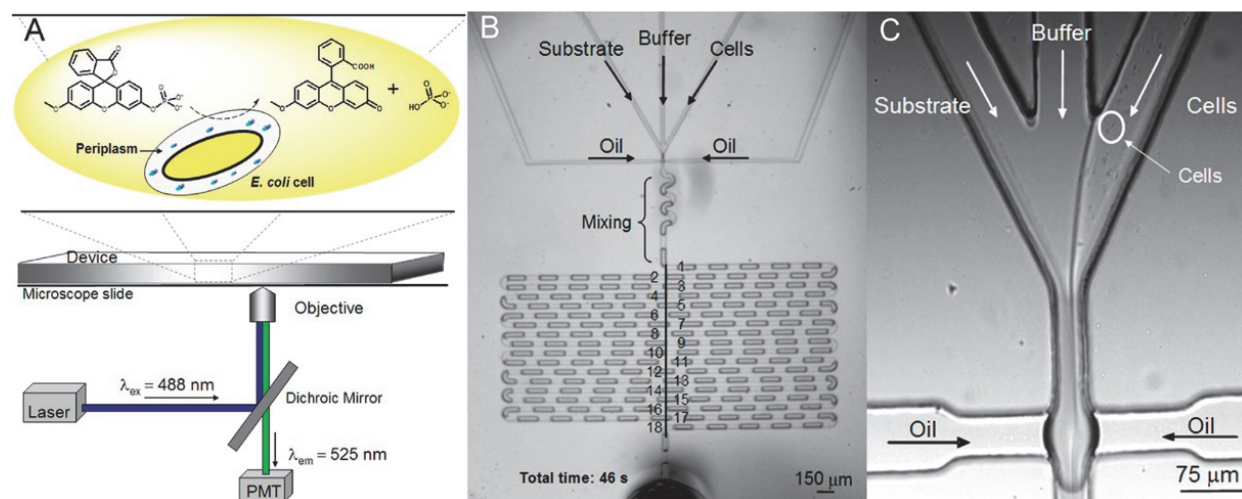


图4 (A) 用于检测大肠杆菌代谢物的微液滴芯片及检测方案示意图；(B) 微液滴的形成照片及 (C) 局部放大照片^[26]

4.2 即时诊断(POCT)

近年来，随着大健康时代的到来，国民对个人健康的关注度空前提升。医院的分析检测资源难以应对广大人民群众的需求。适用于家庭、诊所、社区卫生站的低成本、即时诊断(POCT)技术开始

吸引越来越多的关注。微流体芯片技术能很好地满足POCT的要求,是最具潜力的POCT解决方案之一[28]。

核酸和蛋白质是POCT的两个主要检测对象。新型冠状病毒的全球大流行和全民的防控行动,让公众认识了核酸检测,尤其是聚合酶链式扩增技术(PCR)的重要性。PCR是病原微生物诊断的金标准。微流控PCR技术可以大大节约试剂和样品,通量高(图5A),但受限于PCR固有的变温过程,芯片设计较为复杂[29]。芯片等温核酸扩增,如环介导等温扩增(LAMP),仅需一种温度,简化了芯片设计,可集成病原裂解、核酸提取等过程,更容易开发成为全自动检测工具[30]。蛋白质检测最普遍的方法是酶联免疫吸附试验(ELISA)。通常的策略是将捕获抗体固定在芯片微通道或纳米材料上[31,32],加入样品后捕获待测抗原,检测抗体标记有酶[31]、纳米材料[32]等,形成的免疫复合物通过酶促反应或者纳米材料产生可检测的信号,实现靶抗原的检测(图5B)。大量的POCT微流控芯片研发集中在与疾病诊断相关的蛋白质类生物标志物上,市场应用前景广阔。目前,全球多家知名体外诊断厂商都在积极开发基于微流控的POCT设备。雅培(Abbott)推出了基于微流控的POCT装置iSTAT,用于检测血液中的一系列指标,如今已经广泛用于临床诊断[33]。其他市场占比份额较大的POCT设备供应商包括罗氏(Roche)诊断和西门子(Siemens)等。可以预计未来微流控POCT将在医疗健康领域发挥更大的作用。

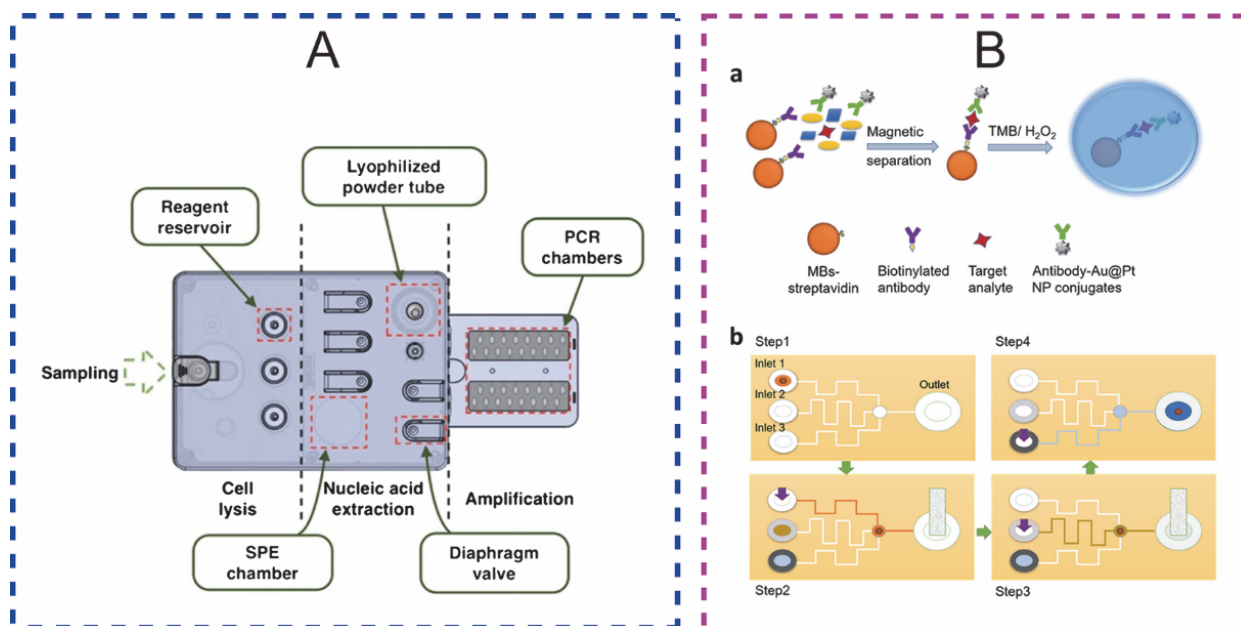


图5 (A) 用于PCR的微流控芯片示意图[29]; (B) 用于检测新型冠状病毒的微流控芯片示意图[32]

图(B)中: (a) 夹心免疫测定的比色形成原理; (b) 微流控芯片免疫分析测试流程

4.3 器官芯片(Organ on a chip)

2016年,器官芯片(organ on a chip)入选全球十大新兴技术[34],足见其研究的重要性和前瞻性。器官芯片是建立在微流控芯片上的生理器官仿生系统,其在组织界面和机械刺激方面模拟器官微环境、人体组织结构和功能特征,是生理研究和体外药物开发筛选的重要平台。器官芯片成本低,不涉及动物实验的伦理问题,是未来实验动物模型最具潜力的替代技术[35]。

目前,器官芯片已经可以模拟人体肺、肝、肠等重要器官,并借此搭建药物评价平台,研究药物在重要器官内的代谢[36-41]。研究者在芯片上共培养肺泡上皮细胞和血管内皮细胞,向微通道施加压力成功模拟了呼吸过程中肺泡的膨胀和收缩[36],通过与铜绿假单胞菌共培养来构建细菌感染模型,研究肺组织与细菌的相互作用[37]。在芯片上培养肝细胞构建的肝芯片能够形成胆小管[38]。肠道

是负责消化和吸收的器官,是口服药物必须跨越的屏障之一,它的作用对评价和预测药效很重要。有研究者在培养有小肠细胞的肠芯片上在线监测了罗丹明的转运过程,为药物代谢的研究提供了参考^[39]。这些研究表明机体代谢途径能够通过微流控芯片模拟体内的微观结构来再现。更有价值的是,由于人体生理过程中各器官是协同工作的,微流控芯片可集成多个仿生器官构建多器官芯片,用来研究药物在多器官协同作用下的代谢情况,能够再现器官体积比和血流速率比等生理参数^[40]。在集成了肝脏和肺癌模型的多器官芯片上研究缺氧诱导的癌症转移,同时评价药物对癌症的治疗效果是一个典型的例子(图6)^[41]。

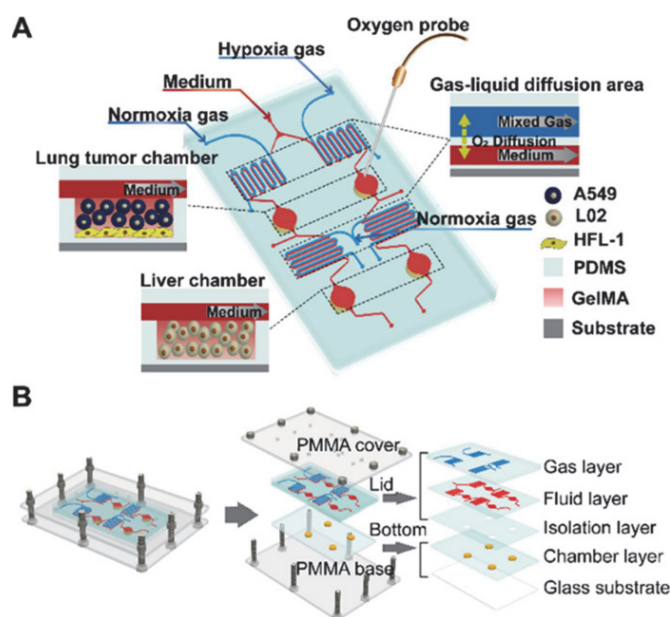


图6 (A) 肝脏-肺癌芯片的功能描述示意图; (B) 芯片的结构解析图^[41]

4.4 其他应用

近年来,基于微流控芯片的微反应器也引起了越来越多的关注。如前所述,微流控芯片的微尺度通道、池、孔等结构能够很好地控制流体,其间进行生物大分子相互作用(如抗原-抗体)、化学反应等,相比烧瓶、试管体系,更容易控制温度,物质的扩散所需时间更短,传热、传质效率更高,更容易精确控制反应时间,有效避免因反应不充分或反应时间过长而产生的副产物,从而提高产率^[42,43]。纳米材料^[42]、含能材料^[43]、光催化剂^[16]等在微流控芯片上的成功制备及活性评价验证了这些优势。

得益于微流控精确控制和操纵流体的能力,它在药物递送领域的研究也得到了快速而广泛的发展。微流控芯片能够精确控制药物输送速率、时间和位置,这对研究减少药物副作用、提高药物治疗效果的方法有重要参考价值^[44]。微流控芯片与质谱联用实时在线检测物质及其含量的方法,已经广泛应用于细胞代谢和药物代谢的分析,为药物筛选提供了良好的研发和评价平台^[23]。

从以上所举实例可以看出微流控技术在分析化学领域中的广泛应用。微流控作为一项具有颠覆性意义的新兴技术,已经成为分析化学不可或缺的组成部分。将这些生动有趣的微流控技术研究实例引入分析化学教学,可以更好地引导学生了解学科发展前沿,增强学生的学习兴趣。

5 结语

回顾微流控技术发展历程,从早期微全分析概念的提出,到今天成为一门广泛应用于化学、生物、材料、工程等众多领域的交叉科学,其蕴含的思政元素、体现的科学精神是鲜活的课程思政素

材。在当今医疗健康需求快速增长的时代背景下,无论是疾病诊断还是药物研发都对分析化学提出了新的要求。微流控体系所具备的集成化和微型化特征,完美契合分析化学的发展趋势。将常规容器中完成的分析操作微缩至邮票大小的芯片中,实现单细胞分析、POCT和器官芯片等,为分析化学满足这些新要求提供了坚实的基础,充分体现了前沿性。微流控体系中的独特现象、微流控芯片结构的多样性以及丰富多彩的实际应用,也可以增加学习的趣味性。

同时,分析化学与微流控技术具有紧密的内在联系,这也是微流控技术早期主要集中在分析化学方面的原因。在分析化学中引入微流控技术并不突兀,不会影响分析化学课程自身的基础理论、基础知识框架。通过合理的课程设计,将微流控技术的相关内容嵌入分析化学,尤其是仪器分析的教学过程中,不会明显增加课时需求。从这个角度看,追求“精”和“准”的分析化学核心理念与微流控的“微”型化本质具有高度一致的目标。不仅是“精准”入“微”或者“微”入“精准”,而且是“微”为“精准”,也就是说微流控技术是分析化学的发展方向之一,将微流控技术引入分析化学不仅可行而且非常必要。

参 考 文 献

- [1] 方肇伦. 大学化学, **2001**, 16 (2), 1.
- [2] 林炳承. 中国药科大学学报, **2003**, 34 (1), 1.
- [3] Nguyen, N. T.; Wereley, S. T. *Fundamental and Applications of Microfluidics*, 2nd ed.; ArtechHouse: Boston, USA, 2006.
- [4] 林炳承, 秦建华. 微流控芯片实验室. 第1版. 北京: 科学出版社, 2006.
- [5] Micheli, A. J.; Thomas, V.; Grillo, F.; Kapur, M.; Schuerle, S. J. *Chem. Educ.* **2022**, 99 (3), 1272.
- [6] 中华人民共和国科学技术部. “十三五”生物技术创新专项规划. [2022-10-16]. https://www.most.gov.cn/tztg/201705/t20170510_132695.html
- [7] 邹桂征, 孙树喆, 徐晓文, 黄锡荣, 杨国生, 吴波, 张斌. 大学化学, **2022**, 37 (4), 2108084.
- [8] 韩丽君, 潘灿平, 刘丰茂, 刘丹, 徐彦军, 杜凤沛. 大学化学, **2022**, 37 (8), 2206021.
- [9] 蔡龙飞, 徐春秀. 大学化学, **2012**, 27 (2), 17.
- [10] 范一强, 张亚军. 高教学刊, **2019**, No. 2, 84.
- [11] Terry, S. C.; Herman, J. H.; Angell, J. B. *IEEE Trans. Electron. Dev.* **1979**, 26 (12), 1880.
- [12] Manz, A.; Graber, N.; Widmer, H. M. *Sensor. Actuat. B-Chem.* **1990**, 1, 244.
- [13] Duffy, D. C.; McDonald, J. C.; Schueller, O. J.; Whitesides, G. M. *Anal. Chem.* **1998**, 70, 4974.
- [14] Thorsen, T.; Maerkl, S. J.; Quake, S. R. *Science* **2002**, 298 (5593), 580.
- [15] Martinez, A. W.; Phillips, S. T.; Butte, M. J.; Whitesides, G. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46 (8), 1318.
- [16] 刘桦珍, 周昊. 浙江大学学报, **2022**, 56 (3), 476.
- [17] Deshmukh, S. S.; Goswami, A. *Mater. Manuf. Process.* **2021**, 36 (5), 501.
- [18] Hansen, T. S.; Selmeczi, D.; Larsen, N. B. *J. Micromech. Microeng.* **2010**, 20 (1), 015020.
- [19] 赵圆圆, 罗海超, 梁紫鑫, 邓明杰, 段宣明. 中国激光, **2022**, 49 (10), 1002703.
- [20] Reynolds, O. *Philos. Trans. R. Soc. London* **1883**, 174, 935.
- [21] Shang, L.; Cheng, Y.; Zhao, Y. *Chem. Rev.* **2017**, 117 (12), 7964.
- [22] Tabelling, P. *Introduction to Microfluidics*; Oxford Press: Oxford, USA, 2005.
- [23] 范芳芳, 林金明. 分析测试学报, **2022**, 41 (9), 1355.
- [24] Lin, C. H.; Hsiao, Y. H.; Chang, H. C.; Yeh, C. F.; He, C. K.; Salm, E. M.; Chen, C.; Chiu, I. M.; Hsu, C. H. *Lab Chip* **2015**, 15 (14), 2928.
- [25] Kim, H. S.; Devarenne, T. P.; Han, A. *Lab Chip* **2015**, 15 (11), 2467.
- [26] Huebner, A.; Olguin, L. F.; Bratton, D.; Whyte, G.; Huck, W. T. S.; de Mello, A. J.; Edel, J. B.; Abell, C.; Hollfelder, F. *Anal. Chem.* **2008**, 80, 3890.
- [27] Baret, J. C.; Miller, O. J.; Taly, V.; Ryckelynck, M.; Harrak, A. E.; Frenz, L.; Rick, C.; Samuels, M. L.; Hutchison, J. B.; Agresti, J. J.; *et al.* *Lab Chip* **2009**, 9 (13), 1850.

- [28] 李晓琼, 杨春华, 潘邵武, 韩杰, 况玉香, 施青峰. 世界复合医学, **2015**, 1 (1), 30.
- [29] Huang, E. Q.; Wang, Y.; Yang, N.; Shu, B. W.; Zhang, G. H.; Liu, D. Y. *Anal. Bioanal. Chem.* **2021**, 413 (7), 1787.
- [30] Mali, L.; Brassard, D.; Fonte, D. D.; Nassif, C.; Mounier, M.; Ponton, A.; Geissler, M.; Shiu, M.; Morton, K. J.; Veres, T. *Lab Chip* **2022**, 22 (17), 3157.
- [31] Li, F. Y.; Zheng, Y.; Yang, M.; Zhang, Y. W.; Pu, Q. S. *Sensor. Actuat. B-Chem.* **2022**, 351, 130963.
- [32] Wu, F.; Mao, M.; Cai, L. Y.; Lin, Q.; Guan, X. J.; Shi, X. Y.; Ma, L. *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2022**, 8 (9), 3924.
- [33] Sachdeva, S.; Davis, R. W.; Saha, A. K. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2021**, 8, 602659.
- [34] Wu, Q. R.; Liu, J. F.; Wang, X. H.; Feng, L. Y.; Wu, J. B.; Zhu, X. L.; Wen, W. J.; Gong, X. Q. *BioMed. Eng. Online* **2020**, 19 (1), 9.
- [35] Reardon, S. *Nature* **2015**, 523 (7560), 266.
- [36] Huh, D.; Matthews, B. D.; Mammoto, A.; Montoya-Zavala, M.; Hsin, H. Y.; Ingber, D. E. *Science* **2010**, 328 (5986), 1662.
- [37] 辛颖, 徐宝琪, 王军杰, 张荣荣, 温慧, 王金娟, 梁帆, 金帆, 梁卓, 黄建东, 等. 集成技术, **2021**, 10 (4), 126.
- [38] Nakao, Y.; Kimura, H.; Sakai, Y.; Fujii, T. *Biomicrofluidics* **2011**, 5 (2), 22212.
- [39] Kimura, H.; Yamamoto, T.; Sakai, H.; Sakai, Y.; Fujii, T. *Lab Chip* **2008**, 8 (5), 741.
- [40] Kimura, H.; Ikeda, T.; Nakayama, H.; Sakai, Y.; Fujii, T. *J. Lab. Auto.* **2015**, 20 (3), 265.
- [41] Zheng, L. L.; Wang, B.; Sun, Y. F.; Dai, B.; Fu, Y. F.; Zhang, Y. L.; Wang, Y. W.; Yang, Z. J.; Sun, Z.; Zhuang, S. L.; *et al.* *ACS Sens.* **2021**, 6 (3), 823.
- [42] Boken, J.; Soni, S. K.; Kumar, D. *Crit. Rev. Anal. Chem.* **2016**, 46 (6), 538.
- [43] 于瑾, 徐司雨, 姜菡雨, 赵凤起. 火炸药学报, **2022**, 45 (4), 439.
- [44] Sanjay, S. T.; Zhou, W.; Dou, M.; Tavakoli, H.; Ma, L.; Xu, F.; Li, X. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2018**, 128, 3.