

文章编号: 2095-4980(2015)04-0536-04

一种太赫兹微流控芯片

韩 雪^{a,b}, 苏 波^{a,b}, 张存林^{a,b}

(首都师范大学物理系 a.太赫兹光电子学教育部重点实验室; b.太赫兹波谱与成像北京市重点实验室, 北京 100048)

摘 要: 很多生物大分子和糖类的特征振动模式恰好位于太赫兹频段内, 使得太赫兹成为一种有潜力的生物化学传感工具。水对于生物分子发挥其功能有着至关重要的作用, 而由于水对太赫兹辐射有极强的吸收性, 研究液体样品的太赫兹透射谱很难。设计了一款太赫兹微流控芯片, 以石英片作为基底, 利用光刻技术在石英片上制作出高度 50 μm 的微流通道, 从而减少水的吸收; 聚二甲基硅氧烷(PDMS)作为盖膜与石英片键合后打孔。分别在太赫兹时域光谱系统中测量了芯片的透过率、水的吸收系数以及折射率, 在透过率高于 30% 的 0.2 THz~1 THz 频段内水的吸收系数没有明显峰值出现, 且随着频率的增加而单调递增, 与前期考察结果一致。此微流控芯片有潜力用于液体在 0.2 THz~1 THz 频段内的光谱测量, 实现对小剂量生物化学液体样品的实时、无标记传感。

关键词: 太赫兹; 微流控; 芯片; 传感

中图分类号: TN409

文献标识码: A

doi: 10.11805/TKYDA201504.0536

A kind of terahertz microfluidic chip

HAN Xue^{a,b}, SU Bo^{a,b}, ZHANG Cunlin^{a,b}

(a.Key Laboratory of Terahertz Optoelectronics, Ministry of Education; b.Beijing Key Laboratory for Terahertz Spectroscopy and Imaging, Department of Physics, Capital Normal University, Beijing 100048, China)

Abstract: The characteristic vibration mode of many sugars and biological macromolecules are just located in the range of THz, therefore THz frequency range shows the potential to act as a tool of sensing biochemistry samples. Water plays an important role in the function of biological molecules, nevertheless it is hard to get terahertz transmission of liquids due to the significant THz absorption by water. A terahertz microfluidic chip made of quartz and Polydimethylsiloxane(PDMS) is designed. The quartz acts as a substrate, on which a microfluidic channel with a height of 50 μm is etched by lithography technology. PDMS acts as a membrane, which is bonded with quartz substrate, then punched. The transmittance of the chip, absorption spectra and refractive index of water are measured, respectively. The results match well to what have published that there is no obvious peak but a monotonic increase in the absorption coefficient from 0.2 THz to 1 THz when the transmittance is higher than 30%. This microfluidic chip can be used for terahertz spectrum measurement of liquid in the range of 0.2 THz~1 THz and realize real-time and label-free sensing for biochemistry samples in small volume liquid.

Key words: terahertz; microfluidic; biochip; spectrum

当前, 广泛应用于生物化学试剂的检测方式大多是带有标记物的检测, 这些方法结果虽然准确, 但污染试剂是其致命的缺点。近年来, 很多人进行了生物分子及化学试剂的太赫兹检测, 发现很多生物大分子(如蛋白质或 DNA)、糖类的特征振动模式恰好位于太赫兹频段内^[1], 这使得太赫兹成为一种有潜力的生物化学传感工具。利用太赫兹光谱对生物化学样品进行检测, 可以实时检测物质的光谱信息, 实现无标记、无损耗且非电离的传感。

水对于生物分子发挥其功能有着至关重要的作用, 水在蛋白质的结构和动力学上起着非常重要的作用。在化学和生物科学研究中, 绝大部分实验都是在溶液状态下进行的。水合作用, 即溶液中水和其他分子间的相互作用, 涉及许多生物现象^[2]。因此, 研究液体状态下的样品的特性更贴近需求。但是, 由于水对太赫兹辐射有极强的吸收性, 研究液体样品的透射谱变得相对很难。要克服这一问题, 主要有 3 种解决方案^[3]: a) 利用高功率太赫兹

源; b) 测量反射谱; c) 减少被测样品量。然而, 利用高功率太赫兹源会加热样品, 破坏被测样品的生物特性; 而测量反射谱会使基于样品的相位提取比较复杂; 因此减少被测样品量, 即减少液体样品的透过厚度, 使用微流通道可将液体厚度准确控制在 $100\text{ }\mu\text{m}$ 之内, 成为了最佳的解决方案。而太赫兹与微流控芯片的结合也成为研究生物传感特性中一个很有趣的方向。此外, 对液体样品的测量还克服了制备固体压片过程中大小和浓度不统一的问题, 大大简化了样品交换过程, 控制液体样品和太赫兹的作用长度, 抑制水的强烈吸收, 保持高信噪比。

1 微流控芯片

随着生物检测中生物样品的提供量越来越少, 尤其是一些昂贵生物试剂或者一些对环境产生破坏作用的生物样品, 实验所用流体的量逐渐从升、毫升降至微升、纳升甚至皮升量级, 因此利用微米级通道来操控极少量容积的微流控技术应运而生。

国外很多高校也展开了对透射式太赫兹微流设备的研究, 其中 LIU Lei 等人采用石英作为基底, 利用层流原理在太赫兹频域光谱系统中实现了不同液体样品的实时、无标记的传感和成像^[4]; A J Baragwanath 等人详细介绍了基于硅基底的微流单元的设计, 制作和太赫兹时域光谱仪的透射测试, 实验结果显示对于不同浓度或者品种的样品, 其时域谱、折射率等参数展现出了明显不同^[5]; TANG Qi 等人设计的微流控设备是由玻璃基底和 PDMS 微流通道制成的, 加入电极利用介电泳原理将细胞聚集在探测区域, 实现更准确的实时测量^[6]。

微流控技术^[7]能够使用非常少量的样品和试剂, 并且以高分辨力和灵敏度计算出分离和探测, 具有成本低、分析时间短、设备小巧的特点, 此外微流控还展现出了它最明显的特征——体积小。它从根本上提供了在时间和空间上分子浓度控制的新功能。微流控系统通常使用硅、玻璃或者是目前应用比较广泛的高分子聚合物 PDMS 作为材料。对于分析测量水中的生物样品或者液体样品, 硅相对较为昂贵, 且其对可见光不可见, 不能直接观察到液体样品是否充满设备中, 因此不太适宜应用; 普通玻璃对于太赫兹的吸收相当大, 所以以玻璃为基底的微流控芯片的太赫兹透过率非常低, 也不适用于太赫兹微流控芯片的制作; 而微流控系统应用于太赫兹系统中, 测量样品的透射特性, 石英玻璃对太赫兹的吸收明显低于 PDMS, 因此以石英玻璃作为微流控系统的材料更适宜太赫兹微流控芯片。

在太赫兹微流控芯片的设计和制作过程中, 参考了对于太赫兹透过率较高、低损耗、低色散、无毒、疏水性强而且适合精密加工, 具有化学惰性、机械稳定的材料; 微流控芯片的基底选用 1 mm 的石英片, 盖膜选取了易于粘附, 而且易于制作的聚合物 PDMS, 厚度大概为 1.44 mm 左右。为了避免大量水对太赫兹的强烈吸收, 微通道的深度, 也就是太赫兹透过微流控芯片中溶液的深度应控制在 $100\text{ }\mu\text{m}$ 以内。而微通道的长和宽因所需检测的生物分子的大小和液体样品的量以及不同应用而异, 针对测量普通化学生物试剂透射谱的微流控芯片, 设计图案如图 1 所示。左右 2 个圆孔分别是液体进、出口, 中心长方形部分为探测区域。探测区域的面积大于直径为 2 mm 的圆形区域, 以便于太赫兹光斑(直径约为 2 mm)能够全部透过液体样品。

利用光刻技术将 $10\text{ mm} \times 15\text{ mm} \times 50\text{ }\mu\text{m}$ 的微流控通道的设计图案刻蚀在 1 mm 的石英基底上, 然后制作 PDMS 盖膜, 将 PDMS 的预聚物和固化剂以质量比为 10:1 的比例充分混合, 旋涂成薄膜, 真空处理, 在 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的恒温箱中进行固化 1 h 即可得到 PDMS 膜。最后是 PDMS 膜与石英基底的键合以及打孔。

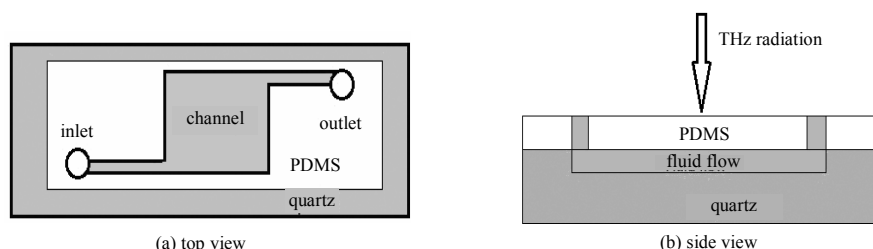


Fig.1 Prototype configuration of microfluidic chip (not to scale)

图 1 微流控芯片设计原型示意图(非比例)

2 实验结果及分析

2.1 太赫兹微流控芯片的透过率

实验在标准的透射式太赫兹时域光谱系统(Terahertz Time Domain Spectroscopy system, THz-TDS)中进行, 为避免空气中水分对太赫兹的强烈吸收, 整个实验过程在充满氮气的环境中进行, 温度为室温, 湿度控制在 2% 以内。

首先测量由石英和 PDMS 盖膜制成的微流控芯片的透过率。空气和微流控芯片分别作为参考和样品,在上述太赫兹透射式时域光谱系统中测量并计算其透过率,如图 2 所示。随着频率的增加,从 0.2 THz~1.4 THz 透过率急速下降,在 0.2 THz 时透过率最高,约为 80%;但是当频率升高至 1.4 THz 时,透过率低至 20%。插图分别显示为 1 mm 厚的石英片和 PDMS 的透过率,随着频率的升高,石英透过率相对于整体微流控芯片下降缓慢,频率为 1.4 THz 时透过率仍为 40%左右,而作为盖膜的高聚物 PDMS 的透过率在太赫兹频段相对较低,且随着频率的升高,透过率下降较为显著。

如实验结果所示,由石英和 PDMS 膜组成的微流控芯片在 0.2 THz~1.4 THz 范围内无明显吸收峰,可用于透射式太赫兹时域光谱系统中液体样品的测量。同时,为了保证信号有较高的信噪比以及实验结果的准确性,所用太赫兹波段的芯片透过率不能过低,因此选用 0.2 THz~1.0 THz 作为此芯片的工作频率范围。

2.2 水的太赫兹光谱及讨论

以水为液体样品进行了太赫兹光谱的测量。以空微流控芯片的信号为参考,充满水的芯片信号为样品,时域、频域光谱图如图 3 所示,黑色实线是空的微流控芯片的信号,红色实线是充满水后的信号。可以看出,太赫兹波经过 50 μm 的很薄的水后,时域信号出现了明显的幅度变小,相位延迟。而经过 50 μm 水后的频域信号也显示了明显的衰减,由此看来,水对太赫兹有非常强的吸收。

图 4 是经过计算获得的水在 0.2 THz~1.0 THz 范围内的吸收系数和折射率曲线。从中可以明显看出,水在该频段内没有明显的、尖锐的吸收峰出现,曲线整体呈现线性单调递增的趋势;折射率随频率的增加呈现下降趋势。吸收系数与折射率的实验结果与由高密度聚乙烯制成的液体样品池测量的结果^[8]有着很好的一致性。吸收系数的单调递增性也与使用硅片制作的液体样品池中不同温度下水的吸收系数曲线^[9]一致。

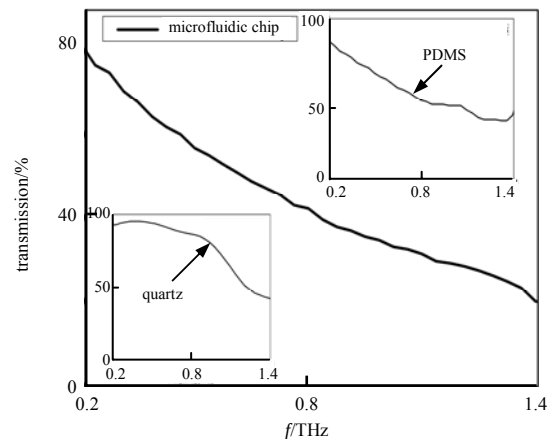


Fig.2 Transmission of microfluidic chip, illustrations are transmittance of 1 mm thick quartz(lower left) and transmittance of PDMS(upper right)

图 2 微流控芯片透过率,插图为 1 mm 厚的石英片透过率(左下)和 PDMS 的透过率(右上)

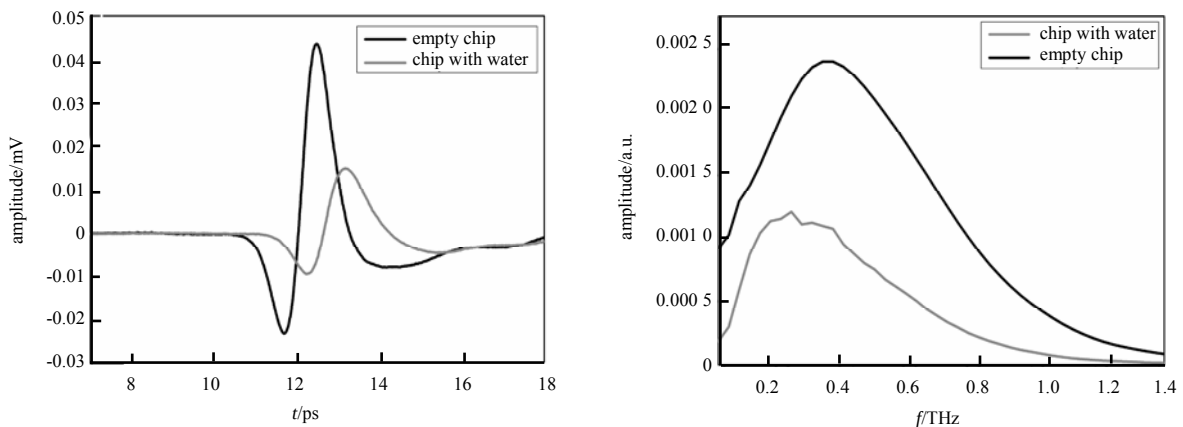


Fig.3 Time domain signal(left) and frequency domain one(right) of the chip which is empty and full of water.

图 3 空芯片和充满水的时域(左)、频域(右)信号

3 结论

本文开发了一种太赫兹微流控芯片,采用石英片作为基底,PDMS 作为盖膜。设计中,为了有效地解决水对太赫兹的强烈吸收,通过光刻技术刻蚀的微流通道的深度为 50 μm 。对设计制作出的太赫兹微流控芯片在太赫兹波段的透过率进行了测量,实验结果显示在 0.2 THz~0.8 THz 的透过率较高,为 40%以上,最高时为 80%。此微流控芯片在 0.2 THz~1.4 THz 波段没有出现明显的吸收峰,可作为测量透射式液体样品的微流控芯片使用。考虑到芯片的透过率,为了保证信号的信噪比,选取 0.2 THz~1.0 THz 频段作为该芯片的有效范围。

为了检测芯片的可用性,在使用其测量生物化学液体样品前,对在生物和化学活动中扮演非常重要角色的液体—水进行了太赫兹频段的测量。实验结果显示水在 0.2 THz~1.0 THz 范围内的吸收系数和折射率曲线与使用不同材质制作的液体样品池所测量的结果有较好的一致性。

因此,用石英片和 PDMS 膜制作的太赫兹微流控芯片可用于测量 0.2 THz~1.0 THz 范围内的液体样品,并且可以实现生物化学样品在太赫兹时域光谱系统中的实时和无标记测量。由于通道的深度为微米级,所以可测量液体的体积仅为 10 μ L 以内,因此微流控芯片也为生物化学分子的小剂量测量太赫兹光谱提供了一个新的平台。该微流控芯片有潜力用于液体在太赫兹频段的光谱测量,实现对小剂量生物化学液体样品的实时、无标记传感。

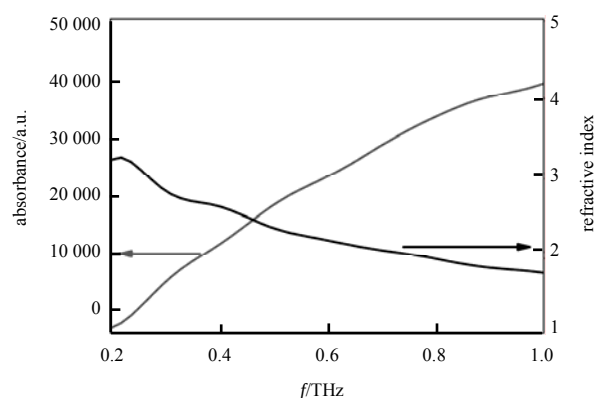


Fig.4 Absorbance and refractive index of water in 0.2 THz~1 THz

图 4 水在 0.2 THz~1 THz 频段的吸收系数和折射率

参考文献:

- [1] Kawano Yukio. Terahertz waves: a tool for condensed matter, the life sciences and astronomy[J]. Contemporary Physics, 2013,54(3):143–165.
- [2] Duponchel L, Laurette S, Hatirnaz B, et al. Terahertz microfluidic sensor for in situ exploration of hydration shell of molecules[J]. Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems, 2013,123(4):28–35.
- [3] Laurette Simon, Treizebre Anthony, Elagli Adil, et al. Highly sensitive terahertz spectroscopy in microsystem[J]. The Royal Society of Chemistry, 2012,2(26):10064–10071.
- [4] LIU Lei, Pathak Rahul, CHENG Lijing, et al. Real-time frequency-domain terahertz sensing and imaging of isopropyl alcohol-water mixtures on a microfluidic chip[J]. Sensors and Actuators B-Chemical, 2013,184:228–234.
- [5] Baragwanath A J, Swift P, DAI Dechang, et al. Silicon based microfluidic device for THz frequencies[J]. Journal of Applied Physics, 2010,108(013102):1–8.
- [6] TANG Qi, LIANG Min, LU Yi, et al. Development of terahertz(THz) microfluidic devices for "Lab-on-a-Chip" applications[J]. Terahertz and Ultrashort Electromagnetic Pulses for Biomedical Applications, Proc. of SPIE, 2013,8585(06):1–6.
- [7] Whitesides G M. The origins and the future of microfluidics[J]. Nature, 2006, 442(7101):368–373.
- [8] ZHANG Chenfeng, Durbin S M. Hydration-induced far-infrared absorption increase in myoglobin[J]. Journal of Physical Chemistry B, 2006,110(46):23607–23613.
- [9] 李国华. 水的太赫兹谱测量[D]. 长沙:国防科学技术大学, 2010. (LI Guohua. The terahertz spectrum measurement of water[D]. Changsha, China: National University of Defense Technology, 2010.)

作者简介:



韩 雪(1989–), 女, 天津市人, 在读硕士研究生, 主要从事太赫兹微流控器件的研究. email: hanxue08snowcold@126.com.

苏 波(1975–), 男, 山西省运城市人, 副教授, 主要从事太赫兹微流控研究.

张存林(1961–), 男, 北京市人, 教授, 主要从事太赫兹光谱与成像技术、太赫兹频谱仪的研究.