

文章编号: 2095-4980(2019)05-0750-05

太赫兹微流控芯片

武亚雄^{a,b,c,d}, 苏波^{*a,b,c,d}, 文毅伟^{a,b,c,d}, 何敬锁^{a,b,c,d}, 张盛博^{a,b,c,d}, 张存林^{a,b,c,d}

(首都师范大学 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;
c.北京成像理论与技术高精尖创新中心; d.物理系, 北京 100048)

摘要: 大多数生物大分子和基团的振动或者转动能级处于太赫兹频段, 而其生物活性在水溶液中才能表现出来, 由于水对太赫兹波的强烈吸收, 从而限制了太赫兹技术的推广和应用。为了研究水溶液中生物样品的反应、变化等动态特性, 将太赫兹技术和微流控技术相结合, 分别研究了微流控芯片上微流控沟道的尺寸, 微流控芯片的材料及其制作流程, 最后用去离子水对该芯片进行了初步测试, 证明了该太赫兹微流控芯片的可行性。

关键词: 太赫兹; 微流控; 芯片; 环烯烃共聚物

中图分类号: TN409

文献标志码: A

doi: 10.11805/TKYDA201905.0750

Terahertz microfluid chip

WU Yaxiong^{a,b,c,d}, SU Bo^{*a,b,c,d}, WEN Yiwei^{a,b,c,d}, HE Jingsuo^{a,b,c,d}, ZHANG Shengbo^{a,b,c,d}, ZHAN Cunlin^{a,b,c,d}

(a.Key Laboratory of Terahertz Optoelectronics, Ministry of Education; b.Beijing Key Laboratory for Terahertz Spectroscopy and Imaging;
c.Beijing Advanced Innovation Center for Imaging Theory and Technology; d.Department of Physics, Capital Normal University, Beijing 100048, China)

Abstract: Most of the vibrational or rotational energy levels of biological macromolecules and groups are in terahertz band, and their biological activities can only be shown in aqueous solution. The strong absorption of terahertz waves by water limits the popularization and application of terahertz technology. In order to study the dynamic characteristics of the reaction and change of biological samples in aqueous solution, terahertz technology and microfluidic technology are combined to study the size of microfluidic channels on microfluidic chips, the materials and fabrication process of microfluidic chips. Finally, the chip is tested by deionized water, which proves the feasibility of the terahertz microfluidic chip.

Keywords: terahertz; microfluidics; chip; cyclic olefin copolymer

太赫兹(Terahertz, THz)波又称太赫兹射线, 通常是指频率在 0.1~10 THz(波长在 3 mm~30 μm 之间)范围内的电磁波。由于许多生物分子的振动和转动能级都在太赫兹频段, 所以可以利用太赫兹波对生物分子进行检测^[1-4]。但是在处理水溶液样品时, 由于水对太赫兹波有很强的吸收, 从而使这种方法受到极大的限制。对此可以通过缩短太赫兹与液体样品的作用距离来减少液体对太赫兹的吸收, 而微流控芯片所需样品用量比较少, 同时它在某一维度的尺度在微米甚至纳米范围内。因此现阶段许多科研小组将太赫兹技术与微流控技术结合起来用于液体样品的测试。PAUL 等发明设计了一种由 Zeonor1020r 材料制作的微流控芯片, 并用其在太赫兹时域光谱系统中测量出从 0.5 THz 到 2.5 THz 的牛血清白蛋白透射光谱特性, 所获得的结果与之前科研小组采用大功率太赫兹源一致^[5]; FAN 等利用以硅为基底制作的光子晶体阵列微流控设备, 通过对太赫兹光谱的分析, 得到了乙醇、丙酮等液体的实时变化情况^[6]; TANG 等设计了由玻璃基底和聚二甲基硅氧烷(Polydimethylsiloxane, PDMS)盖膜制成的微流控芯片, 通过加入电极使部分细胞聚集在特定区域, 实现了细胞的实时成像和探测^[7]。BARAGWANATH 等利用硅作为微流控芯片的材料设计的微流控芯片, 利用透射式太赫兹时域光谱系统进行了相关测试^[8]; 中科院重庆绿色智能研究所利用硅和玻璃制作了一种透射式太赫兹微流控芯片^[9], 可用于 λ -DNA 和 TE-Buffer 的检测。TANG^[10] 等通过控制温度并利用微流控芯片对活细胞的太赫兹光谱进行了测量, 表明微流控芯片可用于生物样品的运输、

收稿日期: 2018-09-14; 修回日期: 2019-01-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(61575131; 61675138; 61575130); 北京市教育委员会科技计划一般资助项目(SQKM201810028004)

*通信作者: 苏波 email:su-b@163.com

浓缩以及获得有效的太赫兹生物传感和光谱研究；KIWA 等开发了一种新型的太赫兹化学显微镜 (THz Chemical Microscope, TCM)，并对液体通道中不同浓度的化学样品进行成像^[11]。2015 年首都师范大学韩雪等利用石英和 PDMS 制作出微流控芯片实现对小剂量生物化学液体样品的实时、无标记检测^[12]。2017 年首都师范大学范宁等利用 Zeonor 1420r-PDMS-Zeonor 1420r 制作了夹心式微流控芯片，在 0.2~2.6 THz 范围内对不同浓度配比的 1,2-丙二醇的透过率进行研究，能够清晰地将不同浓度的 1,2-丙二醇分辨出来^[13]。本文对适用于太赫兹波段的微流控芯片进行了理论分析，并对所用材料的光学特性进行了研究。由于制作太赫兹微流控芯片的材料 Zeonor 价格昂贵且不易购买，因此本文所设计的利用 Zeonor 作为中心区域填充的微流控芯片既保证了太赫兹高透过率的特性，又节约了成本。

1 微流控沟道尺寸的理论研究

采用 ANSYS 软件对微流控沟道进行理论模拟，然后对其进行设计^[14]。一般流动问题中较为重要的因素包括重力和惯性等，但在微流体中表面张力、粘度等表面力占据主导地位。微流控沟道的设计中非常重要的 4 个参数分别为雷诺系数 Re ^[15]、水力直径 D_h 、高宽比 H/W 和微流控沟道长度 L ，其中 H 和 W 分别表示微流控沟道的高度和宽度。雷诺系数表示流体所处的状态是层流还是湍流，其公式为：

$$Re = \frac{\rho v D_h}{\mu} \quad (1)$$

式中： ρ 为流体密度； v 为流体的特征速度； μ 为流体粘度；水力直径 D_h 为：

$$D_h = \frac{2HW}{H+W} \quad (2)$$

当 $Re \leq 2300$ 时，流体属于层流状态；当 $Re > 2300$ 时，流体属于湍流状态。

当 H 比 W 大很多或 W 比 H 大很多时，满足流体阻力公式，其中流体的阻力为：

$$R = \frac{12\mu L}{WH^3} \quad (3)$$

这时，流体与微流控沟道之间的摩擦阻力与水力直径、宽度和高度有关系，表达式为：

$$f = \Delta P \frac{D_h}{2L\rho v^2} \quad (4)$$

式中 ΔP 为进液口与出液口之间的压强差。

根据上述公式计算并考虑了生物分子线度和太赫兹光斑的大小后，所设计的沟道形状见图 1，其中 1 为进液入口，2 为液体通道，3 为探测区域，4 为液体出口，5 为微流控沟道。图 1 中微流控沟道的参数为：通道深度即高度为 $30 \mu\text{m}$ ；入口 1 和出口 4 半径为 1.5 mm ；通道 2 长度为 6 mm ，宽度为 3 mm ；探测区域 3 为圆形，半径为 2 mm 。这样，探测区的大小和太赫兹光斑大小基本相同，太赫兹光源得以充分利用。

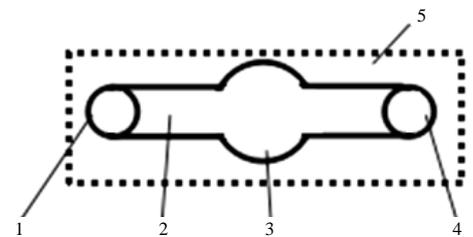


Fig.1 Schematic diagram of microfluidic channel

图 1 微流控沟道示意图

2 环烯烃共聚物光学特性研究

近年，许多研究小组发现环烯烃共聚物与其他树脂相比，具有可见光透明且在 THz 范围内有较高的透过率等优点。本文分别选取介电常数为 2.3, 2.5, 2.7, 3.0 的几种 Zeonor 材料进行分析，并利用 CST 软件对几种材料在 1.0~2.6 THz 频率范围内的反射率进行模拟，模拟结果见图 2。从图中可以看出，介电常数为 2.7 的有机材料在 1.4 THz 和 2.2 THz 反射明显增强，而介电常数为 3.0 的有机材料在 1.45 THz 和 1.9 THz 有明显的反射特征，且带宽较窄峰值较高。说明这 2 种材料在 1.0~2.6 THz 都有较为显著的透射特征，不适合用于生物样品的检测。所以可以选取介电常数为 2.3 和 2.5 的有机高分子材料为太

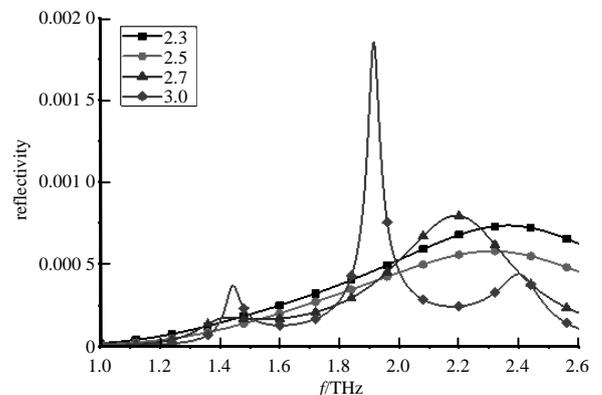


Fig.2 Reflectance of several organic materials with dielectric constants of 2.3, 2.5, 2.7, 3.0 at 1.0~2.6 THz

图 2 介电常数分别为 2.3, 2.5, 2.7, 3.0 的几种有机材料在 1.0~2.6 THz 的反射率

赫兹微流控芯片的材料。

Zeonor 1420r, Zeonor 1020r, Zeonex 480r 等材料的介电常数在 2.3 到 2.5 之间, 可以用于太赫兹微流控芯片的制作。环烯烃共聚物 Zeonor, Zeonex 的折射率 $n(\lambda)$ 与波长 λ 的关系可以用 Sellmeier 公式表示:

$$n(\lambda) = \left(A_1 + \frac{A_2 \lambda^2}{\lambda^2 - A_3^2} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (5)$$

式中 A_1, A_2 和 A_3 是拟合参数。通过透射式 THz-TDS 系统对 Zeonor 在 1.0~2.6 THz 的折射率进行测试。从图 3 可以看出, 在 1.0~2.6 THz 的范围内, 这 3 种有机材料的折射率都相对稳定, 变化幅度很小。Zeonex 1420r 稳定在 1.522~1.525 THz 之间, Zeonor 480r 稳定在 1.533~1.536 THz 之间, Zeonor 1020r 稳定在 1.552~1.554 THz 之间, 且在该波段范围内没有出现较大的波动, 说明材料色散较小。其中, Zeonor 1420r 的折射率与其他 2 种相比更加稳定。

为了进一步研究这 3 种材料在太赫兹范围内的特性, 把厚度均为 2 mm 的上述 3 种板材放在充有氮气的 THz-TDS 系统中并测量 1.0~2.6 THz 范围内的透过率, 实验结果见图 4。从图中可以看出, 2 mm 厚的上述材料在 0.2~2.6 THz 的透过率均很高, 基本都可以达到 90%。对三者进行对比可知, Zeonor 1420r 和 Zeonor 1020r 的透过率略高于 Zeonex 480。对材料进一步分析可知, Zeonor 1420r 与其他 2 种材料相比没有出现较为明显的特征吸收。因此综合透射、吸收、折射率因数考虑, 最终选用 Zeonor 1420r 材料来制作太赫兹微流控芯。

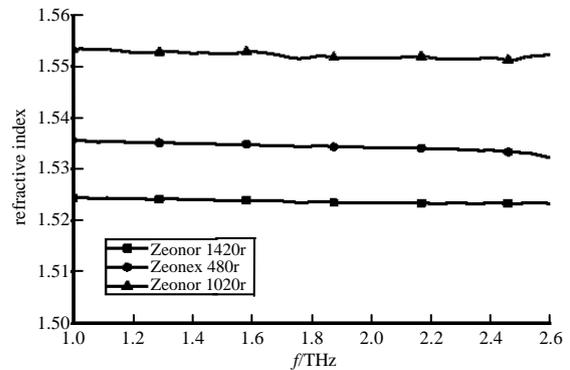


Fig.3 Zeonor 1420r, Zeonex 480r, Zeonor 1020r refractive index at 1.0~2.6 THz
图 3 Zeonor 1420r, Zeonex 480r, Zeonor 1020r 在 1.0~2.6 THz 的折射率

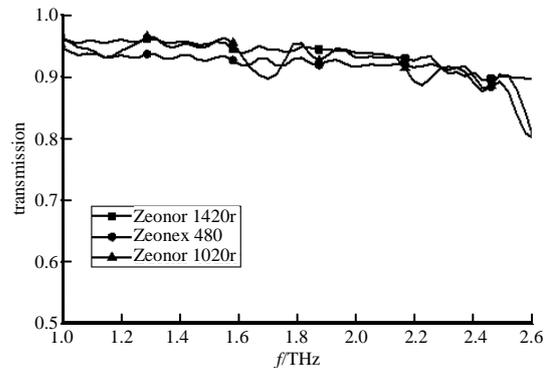


Fig.4 Transmission at 1.0~2.6 THz for Zeonor 1420r, Zeonex 480r, Zeonor 1020r
图 4 Zeonor 1420r, Zeonex 480r, Zeonor 1020r 在 1.0~2.6 THz 的透过率

3 微流控芯片制作

结合 Zeonor 1420r 在太赫兹范围内高透射性, 聚甲基丙烯酸甲酯(Polymethyl Methacrylate, PMMA, 俗称有机玻璃)易于激光雕刻以及 PDMS 易与其键合的特点, 设计了一款 PMMA-ZEONOR-PDMS 式太赫兹微流控芯片, 具体操作步骤如下:

1) 在厚度为 2.03 mm 的有机玻璃表面雕刻出微流控芯片沟道的形状, 按照沟道的形状通过 AI 软件设计参数后进行雕刻, 包括进液口、出液口、液体通道, 其中在探测区的位置需要把整个探测区打通。

2) 把厚度为 2 mm 的 Zeonor 1420r 用切割机切成和探测区表面积相同的小块, 然后把它填补到有机玻璃探测区处并保证有机玻璃和 Zeonor 1420r 的下表面相平, 后用专用的塑金胶把它们的边缘粘合, 静置半小时即制成 PMMA-ZEONOR 基片。

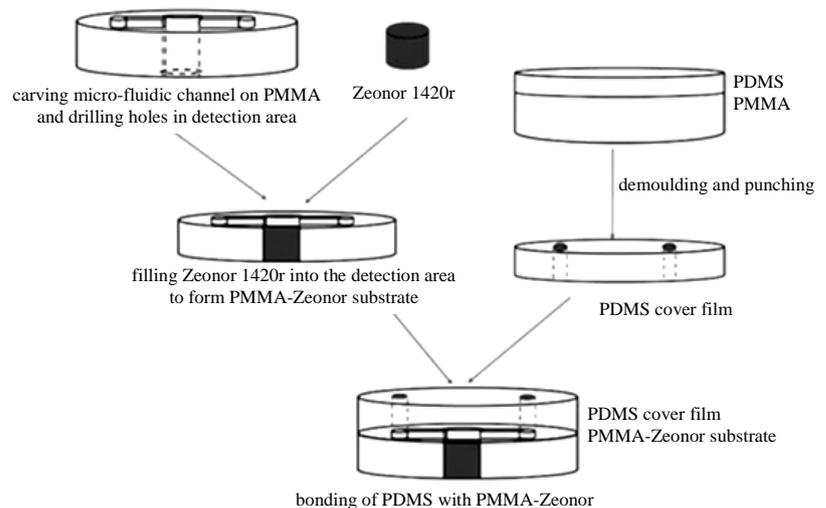


Fig.5 Flow chart for fabrication of PMMA-ZEONOR-PDMS terahertz microfluidic chip
图 5 PMMA-ZEONOR-PDMS 式太赫兹微流控芯片制作流程图

3) 采用平整的 PMMA 为基底, 在上面均匀涂抹厚度为 0.3 mm 的 PDMS 薄膜, 在真空干燥机中放置, 升温到 100℃ 保持 3h 后取出。待 PDMS 凝固后, 把 PDMS 在 PMMA 上剥离, 剥离后的 PDMS 用打孔器在与基片对应的位置打好进液口和出液口即制成 PDMS 盖膜。

4) 把 PDMS 盖膜与制好微流控沟道的 PMMA-ZEONOR 片进行键合。具体操作过程见图 5。

这种太赫兹微流控芯片的特点是基底部分采用了 PMMA 材料, 该材料可应用 AI 软件设计参数后直接用常用的激光雕刻机对沟道进行雕刻, 可控性和操作精确度较高。由于 PMMA 的成本与 Zeonor 相比相对较低, 所以这种微流控芯片比起基底完全采用 Zeonor 材料成本要低。但是由于 PMMA 在太赫兹范围内的透过率相对较低, 所以中空的探测区采用 Zeonor 材料进行填充, 以实现太赫兹的高透过率。

4 太赫兹实验

将制作好的太赫兹微流控芯片置于透射式 THz-TDS 系统中进行实验, 分别测量了空芯片和芯片中充满去离子水的太赫兹时域光谱, 通过傅里叶变换比较后得到其透过率谱图, 见图 6。从图中可以看到, 在 0.2~2.6 THz 范围内微流控芯片有较高的透过率, 且无明显特征吸收出现, 因此可以用于对生物样品的测量。在空芯片中充入去离子水过程中只有轻微漏液现象产生, 表明简单的芯片制作方法可以初步满足实验要求。加入去离子水后透过率明显降低, 是因为芯片中水对太赫兹吸收造成的。

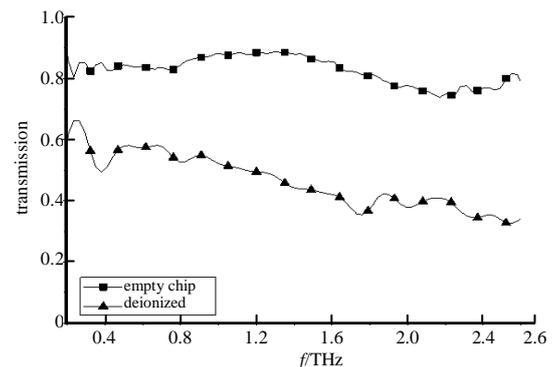


Fig.6 Terahertz microfluidic chip and deionized water terahertz transmittance

图6 太赫兹微流控芯片及去离子水太赫兹透过率

5 结论

太赫兹微流控芯片作为未来搭建太赫兹与微流控技术的中间桥梁具有极高的研究价值。本文首先通过理论计算得出太赫兹微流控芯片的最佳沟道尺寸, 其次通过对材料光学特性的研究得到制作微流控芯片的最佳材料, 最后制作出简便实用的太赫兹微流控芯片。为将太赫兹微流控芯片应用于生化领域开辟了道路。

参考文献:

- [1] GALLERANO G P, DORIA A, GIOVENALE E, et al. High power THz sources and applications at ENEA-Frascati[J]. Journal of Infrared Millimeter and Terahertz Waves, 2014, 35(1):17-24.
- [2] 吴英, 苏波, 范宁, 等. 基于金属光栅的氨基酸溶液太赫兹光谱检测[J]. 光子学报, 2016, 45(7):96-99. (WU Ying, SU Bo, FAN Ning, et al. Detection of amino acid solution by terahertz spectrum based on metal grating[J]. ACTA Photonica Sinica, 2016, 45(7):96-99.)
- [3] BENNETT D B, TAYLOR P, TEWARI P, et al. Assessment of corneal hydration sensing in the terahertz band: in vivo results at 100 GHz[J]. Journal of Biomedical Optics, 2012, 17(9):97008-1-97008-6.
- [4] SHIRAGA K, OGAWA Y, KONDO N, et al. Evaluation of the hydration state of saccharides using terahertz time-domain attenuated total reflection spectroscopy[J]. Food Chem, 2013, 140(1/2):315-320.
- [5] PAUL A, GEORGE W, HUI F, et al. Microfluidic devices for terahertz spectroscopy of biomolecules[J]. Optics Express, 2008, 16(3):1577-1582.
- [6] FAN F, GU W H, WANG X H, et al. Real-time quantitative terahertz microfluidic sensing based on photonic crystal pillar array[J]. Applied Physics Letters, 2013, 102(12):121113-1-121113-4.
- [7] 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(6):8585-1-8585-6.
- [8] BARAGWANATH A J, SWIFT P, DAI D, et al. Silicon based microfluidic device for THz frequencies[C]//35th International Conference on Infrared, Millimeter, and Terahertz Waves. Rome: [s.n.], 2010:1-2.
- [9] ZHANG Mingkun, YANG Zhongbo, TANG Mingjie, et al. The properties, preparation approaches and uses of microfluidic channels for terahertz absorption signatures detection in aqueous[C]//2016 IEEE International Conference on Manipulation, Manufacturing and Measurement on the Nanoscale (3M-NANO). Chongqing, China: IEEE, 2016:362-365.

- [10] TANG Qi, LIANG Min, LU Yi, et al. Microfluidic devices for terahertz spectroscopy of live cells toward lab-on-a-chip applications[J]. *Sensors*, 2016, 16(4):476.
- [11] KIWA T, OKA S, KONDO J, et al. A terahertz chemical microscope to visualize chemical concentrations in microfluidic chips[J]. *Japanese Journal of Applied Physics*, 2007, 46(44):L1052-L1054.
- [12] 韩雪, 苏波, 张存林. 一种太赫兹微流控芯片[J]. *太赫兹科学与电子信息学报*, 2015, 13(4):537-539. (HAN Xue, SU Bo, ZHANG Cunlin. A kind of terahertz microfluidic chip[J]. *Journal of Terahertz Science and Electronic Information Technology*, 2015, 13(4):537-539.)
- [13] 范宁, 苏波, 武亚雄, 等. 夹心式太赫兹微流控芯片[J]. *光谱学与光谱分析*, 2018, 38(5):40-45. (FAN Ning, SU Bo, WU Yaxiong, et al. Sandwich terahertz microfluidic chip[J]. *Spectroscopy and Spectral Analysis*, 2018, 38(5):40-45.)
- [14] STONE H A, STROOCK A D, AJDARI A. Engineering flows in small devices: microfluidics toward a lab-on-a-chip[J]. *Annual Review of Fluid Mechanics*, 2004(36):381-411.
- [15] SQUIRES T M, QUAKE S R. Microfluidics: fluid physics at the nanoliter scale[J]. *Reviews of Modern Physics*, 2005, 77(3):977-1026.

作者简介:



武亚雄(1992-), 男, 山西省朔州市人, 在读硕士研究生, 主要研究方向为太赫兹微流控. email: 2160602043@cnu.edu.cn.

苏波(1975-), 男, 山西省运城市人, 博士, 副教授, 主要从事太赫兹探测与成像的研究. email: su-b@163.com.

文毅伟(1996-), 男, 江西省萍乡市人, 在读硕士研究生, 主要从事太赫兹微流控芯片.

何敬锁(1971-), 男, 河北省辛集市人, 博士, 副教授, 主要从事太赫兹通信研究.

张盛博(1987-), 男, 北京市人, 硕士, 实验师, 主要是从事虚拟仪器技术和太赫兹波谱成像的研究.

张存林(1961-), 男, 北京市人, 博士, 教授, 主要从事太赫兹及红外波谱成像与研究.

勘 误:

2019年第3期第508页:

王磊(1983-), 男, 黑龙江省大庆市人, 在读博士研究生, 主要研究方向为网络建设、软件研发、深度学习等技术. 更正为:

王磊(1980-), 男, 全日制硕士研究生, 从事信息化技术方向, 擅长网络建设、软件研发、深度学习等技术.