

分析化学领域的新兴学科—微全分析系统*

王伟,范大和

(盐城工学院 化学与生物工程学院,江苏 盐城 224003)

摘要:介绍了分析化学领域的新兴学科微全分析系统,微全分析系统是指把生物和化学等领域中所涉及的样品制备、生物与化学反应、分离检测等基本操作单位集成或基本集成在一块几平方厘米的芯片上,用以完成不同的生物或化学反应过程,并对其产物进行分析的一门科学。从基本概念、国内外发展状况和技术特点给予说明,并介绍了这个学科的发展前景。

关键词:分析化学;微全分析系统;研究领域

中图分类号:065 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-5322(2007)02-0011-04

分析化学是化学表征与测量的科学,也是研究分析方法的科学。它可向人们提供物质的结构信息和物质的化学组成、含量等信息。通常,分析化学包括化学分析和仪器分析两大部分。化学分析是利用化学反应以及化学计量关系来确定被测物质含量的一类分析方法;仪器分析是根据物质的物理和化学等性质来获得物质的组成、含量、结构以及相关信息。仪器分析测量时使用各种类型的分析仪器。

随着科技的发展,人们对分析化学的定义也产生过争议。但美国化学会《Analytical Chemistry》主编 Royce W. Murray, 在2007年3月1日的期刊中强调,“Analytical Chemistry Is Still the Science of Chemical Measurements”^[1]。

分析化学的水平是衡量国家科学技术水平的重要标志。分析化学是科学技术的眼睛,也是工农业生产的眼晴。当代科学领域的“四大理论”即天体、地球、生命以及人类的起源和演化;人类面临的“五大危机”即资源、能源、人口、粮食以及环境诸问题的解决,与分析化学密切相关,它将起着极其重要的作用。

1 微全分析系统介绍

1.1 微全分析系统的概念

微全分析系统(Miniaturized Total Analysis System, μ -TAS)是指把生物和化学等领域中所涉及的样品制备、生物与化学反应、分离检测等基本操作单位集成或基本集成在一块几平方厘米的芯片上,用以完成不同的生物或化学反应过程,并对其产物进行分析的一门科学^[2]。它是通过分析化学、微机电加工(MEMS)、计算机、电子学、材料科学与生物学、医学和工程学等交叉来实现化学分析检测即实现从试样处理到检测的整体微型化、自动化、集成化与便携化这一目标。微全分析系统可以使实验室微型化。因此,在生物医学领域它可以使珍贵的生物样品和试剂消耗降低到微升甚至纳升级,而且分析速度成倍提高,成本成倍下降;在化学领域它可以使以前需要在一个大实验室花大量样品、试剂和很多时间才能完成的分析和合成,将在一块小的芯片上花很少量样品和试剂以很短的时间同时完成大量实验;在分析化学领域,它可以使以前大的分析仪器变成平方厘米尺寸规模的分析仪,将大大节约资源和能源。芯片实验室由于排污很少,所以非常环保。

1.2 微全分析系统的发展过程及国外研究现状

微全分析系统是由瑞士Ciba-Geigy公司的

* 收稿日期:2007-03-17

作者简介:王伟(1970-),男,江苏盐城人,博士研究生,副教授,主要研究方向为分析化学。

Manz 与 Widmer^[3] 在 1990 年提出,他们最初的想法是发展一种可能作为一个化学分析所需的全部部件和操作集成在一起的微型器件,强调“微”与“全”。所以把 μ -TAS 看作是化学分析仪器的微型化。1993 年 Harrison 和 Manz 等人在平板微芯片上实现了毛细管电泳与流动注射分析,借电渗流实现了混合荧光染料样品注入和成功电泳分离。但直到 1997 年这段时间里该领域的发展前景并不十分明朗。1994 年始,美国橡树岭国家实验室 Ramsey 在 Manz 工作的基础上发表了一系列论文,改进了芯片毛细管电泳的进样方法,提高了其性能与实用性,引起了更广泛的关注。在此形势之下,第一届 μ -TAS 国际会议在荷兰 Enchede 举行,起到了推广微全分析系统的作用。1995 年美国加州大学的 Mathies 等在微流控芯片上实现了 DNA 等速测序,微流控芯片的商业开发价值开始显现,而此时微阵列型的生物芯片已进入实质性的商品开发阶段。同年 9 月,首家微流控芯片企业 Caliper Technologies 公司在美国成立。1996 年 Mathies 又将基因分析中有重要意义的聚合酶链反应(PCR)扩增与毛细管电泳集成在一起,展示了微全分析系统在生物医学研究方面的巨大潜力。与此同时,有关企业中的微流控芯片研究开发工作也加紧进行。1998 年之后,一些微流控芯片开发企业纷纷与世界著名分析仪生产厂家合作,Agilent 与 Caliper 联合利用各自的技术优势推出首台这方面的分析仪器 Bioanalyzer2100 及相应的分析芯片,其它几家厂商也于近年开始将其产品推向市场。目前全世界已至少有 30 多个重要的实验室(包括 MIT, Stanford 大学、加州大学柏史莱分校、美国橡树岭国家实验室等)在从事这一领域的开发和研究。据报道^[4] 现正在生产微全分析设备的较大公司有 120 多家。

2001 年英国皇家学会创刊《Lab on a chip》,现为月刊,2005 影响因子高达 5.26。2002 年起美国化学会《Analytical Chemistry》中 Fundamental Reviews 增加了一栏 Micro Total Analysis Systems。2004 年和 2006 年都有所综述。2006 年《Nature》杂志发表了 Lab on a chip 系列综述文章。

1.3 微全分析系统的国内研究现状

2000 年,中科院方肇伦院士提出关于在我国发展微全分析系统的建议,并于 2001 年 5 月在北京香山饭店召开了以“微型全分析系统”为主题的学术讨论会,此后我国的微全分析系统研究成

系统化、规模化,国内多家大学和研究所的实验室已开始了这方面的研究。中国科学院大连化学物理研究所、长春应用化学研究所、浙江大学、清华大学、南京大学、复旦大学等多家单位均在微全分析系统方面有较大的研究进展。这些院所所开展的工作均已达国际水平,在高影响因子的杂志《Analytical Chemistry, Lab on a Chip, Electrophoresis, Journal of Chromatography A》发表了较多的研究成果。其中多数是从毛细管电泳或流动注射分析所得到的技术积累转移至芯片平台上进行研究,虽然起步较晚,但发展较快。相关教材也相继出版,方肇伦分别于 2002 年和 2005 年编著过《微流控分析芯片》、《微流控分析芯片的制作和应用》,林炳承于 2006 年编著了《微流控芯片实验室》。在设备研制和应用方面也有较大的进展。浙江大学推出了玻璃分析芯片,中国科学院大连化物所研制出了准商品化的激光诱导荧光芯片分析仪和相关的塑料分析芯片,南京大学在相关理论和电化学检测方面已进行了卓有成效的研究。但是企业尚未真正投入到此行业中来。

1.4 微全分析系统的特点

现在通常是将微全分析系统集成在一个芯片上,因此也称为芯片实验室。芯片本身涉及到尺寸和材料两个方面,现有典型的芯片约为几个平方厘米,一般的通道尺寸为 10~100 mm 宽,5~30 mm 深,长度约为 3~10 cm。其通道总体积较一般电泳毛细管小一个数量级左右约纳升级(10⁻⁹ L)。可用于芯片的材料最常见的为玻璃、石英和各种塑料。玻璃和石英有很好的电渗性质和优良的光学性质,可采用标准的刻蚀工艺加工,可用比较熟悉的化学方法进行表面改性,但加工成本较高,封接难度较大。常用的有机聚合物包括刚性的聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA),弹性体聚二甲基硅氧烷(PDMS)和聚碳酸酯(PC)等,它们成本低,可用物理或化学方法进行表面改性,制作技术和玻璃芯片有较大的区别。样品和试剂的充分接触、反应或分离必须有外力的作用,这种外力一般为电场力、微泵产生的正负压力或液压重力原理产生的力。人们常采用高压电源产生电场力或泵产生正、负压力作为驱动源。由芯片内产生的信号需要被检测,目前最常用的检测手段是激光诱导荧光,此外还有电化学、质谱、紫外、化学发光和传感器等。激光诱导荧光检测器主要由激发光源、光学透镜组和以光电倍增管或 CCD 为主的荧

光信号接收器件组成。特点是检测灵敏度高,被广泛采用;但现阶段其体积仍然偏大。驱动源和检测装置是芯片实验室仪器的主要组成部分,其体积的大小直接决定了芯片分析仪的大小,因此人们正努力追求将这两部分做到最小。电化学检测由于其体积较小,与高压电源一起可制成便携式分析仪,在尺寸上和芯片实验室的概念匹配,加之有电化学响应的物质很多,所以在芯片中的应用研究较多。电化学检测器的一般做法是将电极集成到芯片上,采用安培或电导法进行检测,其中电泳分离电压对检测电流的干扰是电化学检测需要克服的问题之一。用于电化学检测的电极材料有碳糊、碳纤维、铜丝、金丝等。被检测物质有氨基酸、肽、碳水化合物、神经递质等。把电泳分离、酶联免疫和生物化学集成于一体的芯片实验室研究已有报道。研究者们正努力将现有的检测方法移植到芯片实验室的检测上,如质谱法、紫外-可见检测法等等。现行的质谱仪一般都体积庞大,与芯片实验室的发展不匹配,不过,近来 Polla 等研制出了质谱芯片,他们把离子化腔、加速电极、漂移腔、检测阵列等器件集成在只有 1 枚硬币大小的硅片上,检测质量达 10 ~ 12 g。

芯片实验室的特点有以下几个方面:第一,集成性。目前一个重要的趋势是:集成的单元部件越来越多,且集成的规模也越来越大。所涉及到的部件包括:和进样及样品处理有关的透析、膜、固相萃取、净化;用于流体控制的微阀(包括主动阀和被动阀),微泵(包括机械泵和非机械泵);微混合器,微反应器,当然还有微通道和微检测器等。最具代表性的工作是美国 Quake 研究小组^[5]将 3 574 个微阀、1 000 个微反应器和 1 024 个微通道集成在尺寸仅有 3.3 mm × 6 mm 面积的硅质材料上,完成了液体在内部的定向流动与分配。第二,分析速度极快。Mathies 研究小组^[6]在一个半径仅为 8 cm 长的圆盘上集成了 384 个通道的电泳芯片。他们在 325 s 内检测了 384 份与血色病连锁的 H63D 突变株(在人 HFE 基因上)样品,每个样品分析时间不到 1 s。第三,高通量。前述的 Quake 和 Mathies 两个研究小组的研究成果已显示出这一特点。第四,能耗低,物耗少,污染小。每个分析样品所消耗的试剂仅几 μL 至几十 μL ,被分析的物质的体积只需纳升级或皮升级。这样不仅能耗低,原材料和试剂及样品(生物样品和非生物样品)极少(仅通常用量的百分

之一甚至万分之一或更少),从而使需要处理的化学废物极少,也就是说,大大降低了污染。第五,廉价,安全。无论是化学反应芯片还是分析芯片,由于上述特点随着技术上的成熟,其价格将会越来越廉价。针对化学反应芯片而言,由于化学反应在微小的空间中进行,反应体积小,分子数量少,反应产热少,又因反应空间体表面积大,传质和传热的过程很快,所以比常规化学反应更安全。而分析芯片因污染小,而且可采用可降解生物材料,所以更环保和安全。

2 微全分析系统的研究前景

2006 年,著名杂志《Nature》做了系列综述文章^[7-13],在其中谈及微全分析系统的发展前景时提到了以下几个主要的发展应用方向。

新的理论问题有待于进一步的研究,比如当管道更进一步缩小时,当管道内径同双电层的厚度差别不大时,管道内的流体状态和性质将会如何变化;当聚二甲基硅氧烷(PDMS)用作活体检测的设备载体材料时,生物配伍性又需要解决;当检测单细胞或单分子时,很多操作上的相关技术问题都需研究。

最有意义和最重要的应用还是微全分析当时提出时的基本目标。微全分析的发展将从基础的实验室的理论研究走出来,向市场化方面发展,就象当初的激光、核磁共振和扫描探针显微镜一样,有成型商品化设备可以被广泛地应用,而微全分析系统则要被非本行业专业人员作为应用手段使用,如临床医生、生物科研工作者、警察或公共卫生官员等。而这方面的应用面相当之广,比如在临床应用方面,常规的例行检测将会从医院走向家庭,到更人性化的第一现场(point of care),而不需要将样品送到可能路途很遥远的实验室。

在微全分析系统设备的设计和加工方面还有很多的工作要做,如何将在实验室可操作的设备加工成便携式的商品化仪器。就如同大型电脑发展成为现在的笔记本电脑,固定电话发展成为移动电话,微全分析系统这个学科将会成为一个影响和改变人们生活方式和习惯的一门科学。

3 结论

微全分析系统是分析化学学科一个新的研究领域,随着社会文明的进步,“以人为本”的理念进一步提升,分析化学在实践中的应用会越来越

广泛,微全分析系统的发展会进一步促进传统分析化学的发展和研究的深入,两者相辅相承。在不久的将来,我们会发现微全分析系统已遍及周围,我们的生活会离不开微全分析系统。

参考文献:

- [1] Murray RW. Analytical Chemistry Is Still the Science of Chemical Measurements[J]. Anal. Chem. 2007,79:1765.
- [2] 林炳承, 秦建华. 微流控芯片实验室[M]. 科学出版社, 2006.
- [3] Manz A, Graber N, Widmer HM. Miniaturized total chemical analysis systems: A novel concept for chemical sensing[J]. Sensor Actuators B, 1990(1):244-248.
- [4] Haber C. Microfluidics in commercial applications; an industry perspective[J]. Lab Chip 2006(6):1118-1121.
- [5] Thorsen T, Maerkl SJ, Quake SR. Microfluidic large-scale integration[J]. Science 2002(18):580-584.
- [6] Emrich CA, Tian H, Medintz IL, et al. Microfabricated 384-Lane capillary array electrophoresis bioanalyzer for ultrahigh-throughput genetic analysis[J]. Anal. Chem. 2002,74:5076-5083.
- [7] Whitesides GM. The origins and the future of microfluidics[J]. Nature, 2006,442:368-373.
- [8] Janasek D, Franzke J, Manz A. Scaling and the design of miniaturized chemical-analysis systems[J]. Nature, 2006,442:374-380.
- [9] Psaltis D, Quake SR, Yang C. Developing optofluidic technology through the fusion of microfluidics and optics[J]. Nature, 2006,442:381-386.
- [10] Craighead H. Future lab-on-a-chip technologies for interrogating individual molecules[J]. Nature, 2006,442:387-393.
- [11] DeMello AJ. Control and detection of chemical reactions in microfluidic systems[J]. Nature, 2006,442:394-402.
- [12] El-Ali J, Sorger PK, Jensen KF. Cells on chips[J]. Nature, 2006,442:403-411.
- [13] Yager P, Edwards T, Fu E, et al. Microfluidic diagnostic technologies for global public health[J]. Nature, 2006,442:412-418.

A New Branch of Analytical Chemistry: Micro Total Analysis Systems

WANG Wei, FAN Da-he

(School of Chemical and Biological Engineering, Yancheng Institute of Technology, Jiangsu Yancheng 224003 China)

Abstract: In this paper, the characteristics of micro total analysis systems (μ -TAS) were introduced. Miniaturized Total Analysis System (μ -TAS) is the science and technology of systems that integrate sample preparation, reaction, separation and detection onto a microchip for different purposes. We cast back the development process of the research field μ -TAS, presented the domestic and overseas research status quo, forecast the future.

Keywords: analytical chemistry; micro total analysis systems; research field