

文章编号 1004 924X(2003)02 0130 06

# 低电压集成电泳芯片的研制

吴 英, 温志渝, 张正元, 蒋子平, 黄尚廉  
(重庆大学 光电工程学院, 重庆 400044)

**摘要:** 电泳芯片是一种重要的微型分析仪器。针对目前电泳芯片分离电压高、难以实现真正的一体化集成等问题, 利用在分离通道上分段、交替、循环施加电压的方法提出了电泳芯片低电压分离的模型。依据该模型对这种低电压集成电泳芯片的研制工艺和控制系统进行了研究, 研制出了相应的样品。初步实验表明, 该电泳芯片的低电压分离的思想可为分析仪器的集成化、便携式设计提供一定的方法。

**关键词:** 低电压; 集成电泳芯片; 研制工艺; 控制系统

中图分类号: TH832.5 文献标识码: A

## Development of low voltage integrated electrophoresis chip

WU Ying, WEN Zhi\_yu, ZHANG Zheng\_yuan, JIANG Zi\_ping, HUANG Shang\_lian  
(Dept. Of Optoelectronics Engineering, Chongqing University, Chongqing 400044, China)

**Abstract:** A model has been established for low voltage separation of electrophoresis chips by alternative and cyclical fragmental application of voltage at both sides of the separation channel. The fabrication and control of low voltage integrated electrophoresis chips have been studied using this model, with samples produced. Initial experiments show the new idea of low voltage separation is one of the ways and means for integration and portable design of electrophoresis chips.

**Key words:** low voltage; integrated electrophoresis chip; fabrication process; control system

## 1 引言

随着科学技术的发展, 为满足生物信息快速检测和可靠分析的迫切需要, 人们提出了“芯片上的实验室(Lab on the chip)”的思想, 使微流控芯片的研究成为世界各国关注的热点<sup>[1]</sup>。微流控芯片上的分离技术主要有毛细管电泳、毛细管凝胶电泳、毛细管电动色谱等<sup>[2]</sup>。近年来, 毛细管电泳微芯片在 DNA 分析和测序、蛋白质和氨基酸的分离、免疫测定等应用方面取得了重要进展<sup>[3]</sup>, 一般是将分离电压直接施加在分离通道的两端进行分离检测, 在电泳所需的分离场强下, 其

分离电压从几百伏到几十千伏, 不能满足分析仪器个人化、家用化、便携式等要求。利用交流电压在分离通道上产生一定规律变化的电场进行电泳分离已经得到了广泛的研究<sup>[4]</sup>, 而利用直流同步循环分离技术所产生的变化电场来完成分离检测过程的思想也有所报道<sup>[5]</sup>, 已运用于毛细管凝胶电泳分离<sup>[6]</sup>。将分离通道等效为许多短分离通道的串接, 利用电极阵列逐段施加分离电压, 可在低分离电压下提供物质分离所需的高分离场强。对这种分段、梯度、交替循环施加电压的方式进行了研究, 建立了相应的模型, 并研制出了集电化学检测器为一体的低电压集成电泳芯片样品, 为电泳芯片的集成化、便携式设计提供了一定的基础。

## 2 电泳芯片的结构及工作原理

电泳芯片是利用半导体微细加工技术将进样系统、分离系统和检测分析系统等集成在硅、玻璃、塑料等基体上,使毛细管电泳分离物质的整个过程在一块几平方厘米的芯片上得以实现,其结构如图 1 所示。

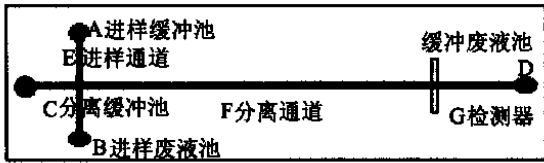


图 1 电泳芯片的结构示意图

Fig. 1 Structure of electrophoresis chip

进样时,进样电压加在进样池 A 与进样废液池 B 之间,分离时,分离电压加在缓冲池 C 和缓冲

废液池 D 之间。在进样电压作用下,混合组分样品从进样缓冲池经进样通道进入毛细管分离通道,分离通道里面的样品在分离电压的驱动下会出现电泳现象,即样品中各组分在缓冲液中因荷质比不同而产生淌度的差异,所以各组分在电场力的作用下将以不同速度运动,从而形成不同的组分区带在不同的时刻经过位于分离通道末端的检测器。此时,利用一定的检测方法便可获得电泳分离谱图,完成样品的分离分析过程。

## 3 低电压分离模型

低电压分离模型是利用分布在分离通道上的微电极阵列交替施工作电压到分离通道上,以保证分离组分在每一段电压施加范围内受到较高场强的作用,从而完成快速高效的分离分析过程。其原理示意图如图 2 所示。

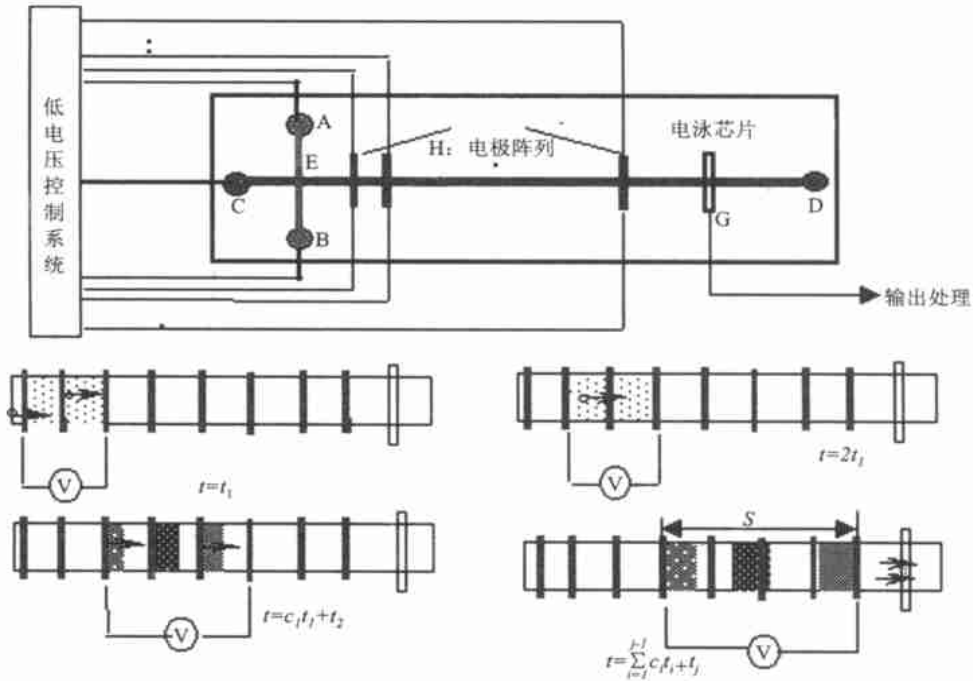


图 2 低电压分离模型示意图

Fig. 2 Schematic diagram of model for low voltage separation

图 2 中,在电泳芯片的分离通道上按等间距  $a$  分布一系列电极对,并设计相应的低电压控制系统以控制分离电压在分离通道上施加的位置和时间。设分离电压为  $V$ , 初始分离间距为  $2a_0$ 。  $E_i$ ,

$C_i, t_i, l_i$  分别为第  $i$  次控制所加的场强,循环次数、控制延时时间及第  $i$  次分离完成后的总分离长度。分离过程中,首先在电极 1, 3 之间施加电压  $V ( E_1 = V / 2a )$ , 驱动样品组分运动。在恒定

的时间  $t_1$  段内, 以恒定的电场强度  $E_1$  将电压  $V$  施加在 2, 4 电极之间, 依次类推, 直至以  $t_1$  和  $E_1$  为控制时间和分离场强的第 1 阶段的循环次数  $c_1$  结束, 然后增加电压所施加的长度 ( $E_2 = V/3a$ ), 进入控制时间为  $t_2$ , 分离场强为  $E_2$ , 循环次数为  $c_2$  的第 2 阶段, ……。如此递推, 在分离通道上分段、梯度、交替循环地施加分离工作电压, 形成运动的梯度电场, 完成混合组分的分离分析。

#### 4 研制工艺

依据电泳芯片低电压分离的特点, 在分离通道上设计了易于一体化集成的电化学检测器, 利用标准的光刻和腐蚀工艺<sup>[7]</sup>, 在硅基体上进行了低电压集成电泳芯片的研制。为了在硅基上形成有效的微电极阵列, 设计了相应的电极隔离沟道以消除电极之间的影响。

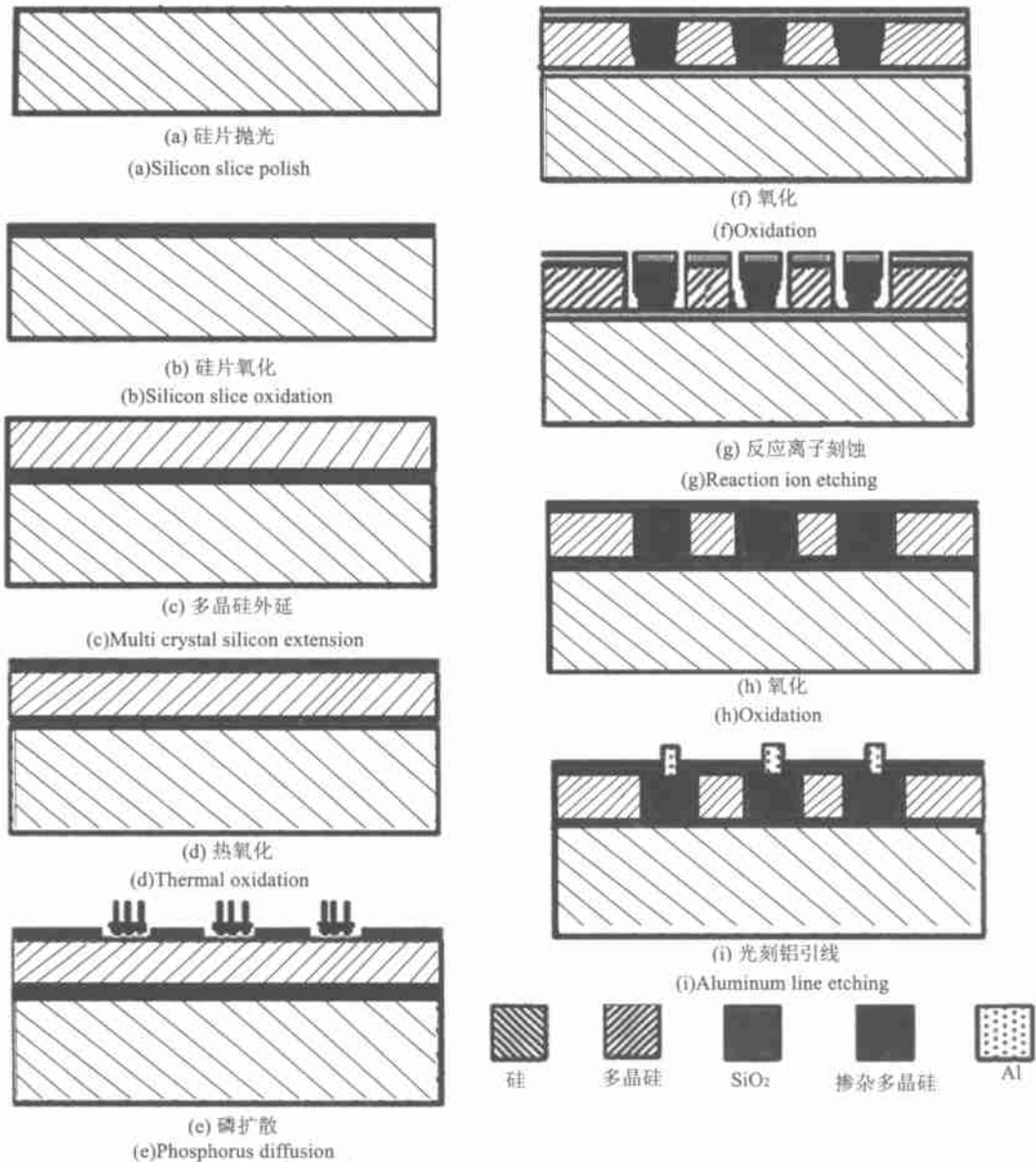


图 3 制作工艺流程

Fig. 3 Fabrication process

低电压电泳芯片的工艺流程如下: (1) 硅片抛光, 清洗。在 1 100 °C 下热氧化, 生长一层 1 μm 厚的氧化层, 作为微电极阵列底部的绝缘层(图 3(a), (b))。 (2) 在 SiO<sub>2</sub> 氧化层上淀积多晶硅, 形成一层厚 550 nm 的籽晶。外延生长多晶硅层, 使其厚度与分离沟道的深度一样(图 3(c))。 (3) 再次热氧化, 生成厚 1 μm 的 SiO<sub>2</sub> 扩散阻挡掩蔽层(图 3(d))。 (4) 光刻扩散区。在 1 040 °C 下进行磷的预扩散, 将一定数量的磷引入多晶硅, 然后在杂质总量不变的情况下完成磷的再分布, 再生成 800 nm 的 SiO<sub>2</sub> 掩膜层(图 3(e), (f))。 (5) 利用反应离子刻蚀方法刻蚀多晶硅 34 min。反应离子刻蚀完成后, 在衬底上形成进样缓冲池、进样沟道、分离沟道、隔离沟道、微电极阵列和电化学检测电极。隔离沟道的宽度较窄, 以便氧化后形成封闭的氧化隔离槽(图 3(g))。 (6) 氧化, 使隔离沟道被 SiO<sub>2</sub> 氧化层填满。同时, 在进样、分离

沟道形成氧化层, 使微电极阵列与沟道中的分离物质隔离。然后光刻电极阵列的引线孔。溅射 Al-Si 光刻铝引线, 形成电极阵列和检测电极的引出线(图 3(h), (i))。 (7) 为了降低接触电阻率, 在 400~450 °C 的 N<sub>2</sub>-H<sub>2</sub> 气中进行合金处理。最后将制作好的电泳芯片与玻璃盖板、陶瓷布线基板进行封装, 完成低电压集成电泳芯片的制作。

### 5 控制系统

如何将分离电压选择性地施加在相应的电极上是实现低电压分离控制的关键。本系统以 89c51 单片机为核心<sup>[8]</sup>, 利用多路开关原理来控制电极阵列中的对应电极的通断, 在不同的时刻将分离电压施加在对应的一对电极上, 形成所需的分离场强。控制系统原理框图如图 4 所示。

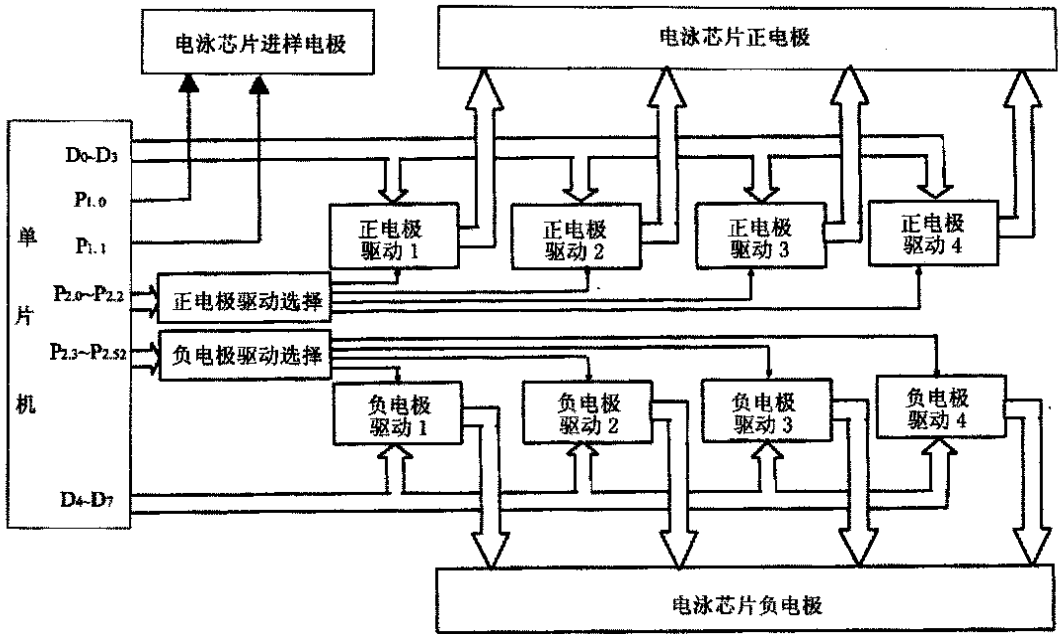


图 4 控制系统框图  
Fig. 4 Block diagram of control system

单片机的 P<sub>2</sub> 口的高两位控制进样。分离通道上的电极阵列分成 4 个正、负电极组, 每一个正、负电极组的电极选择分别由 MAX306 型 4-16 线译码器和 CD4067B 多路开关译码控制。而正、负电极组的选择则由 2 个 74LS139 译码器完成, 正、负电极组译码和正、负电极组的电极译码

共同决定分离通道上的电极的通断。首先, 控制系统进行初始化, 设置相应的初始分离条件和结束分离时的分离场强 E<sub>end</sub>。然后按照一定的规律将电压施加到相应的电极上。控制系统先给进样电极提供一定时间的进样电压, 使分析样品从进样缓冲池经进样通道进入分离通道, 然后, 控制系

统根据低电压分离模型改变正、负电极组译码,正、负电极译码,控制时间,循环次数及分离场强的大小,从而将分离电压以一定的规律和延迟时间送至相应的电极对上,从而在分离通道上形成运动的梯度电场,驱动组分的分离运动。如此循环控制,直到控制系统提供的分离电压所形成的场强小于设定的结束分离场强,控制系统就不再改变电压所施加的电极对,而利用在分离通道末端的检测器进行检测输出,完成分离分析过程。其控制流程简图如图 5 所示。

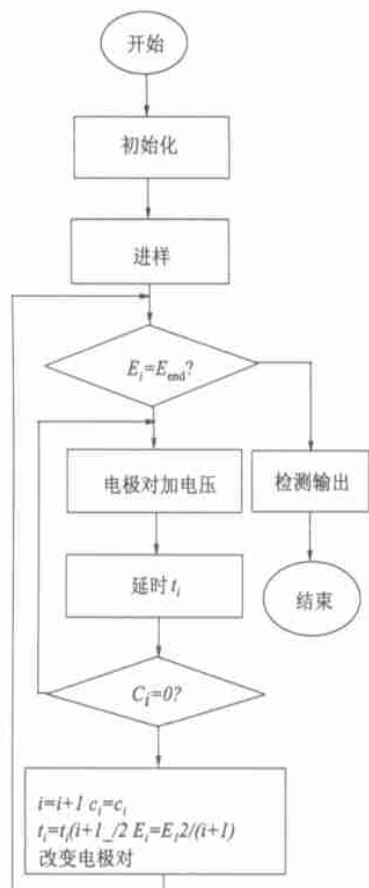


图 5 控制流程简图  
Fig. 5 Control process chart

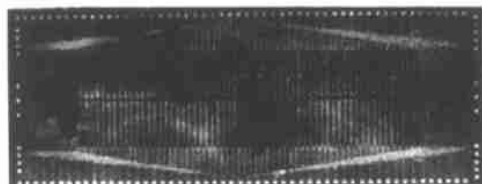


图 6 电泳芯片照片  
Fig. 6 Photo of electrophoresis chip

## 6 研制结果

研制出来的电泳芯片照片如图 6 所示。图 7 是封装完成后的低电压集成电泳芯片。该芯片分离沟道深  $12\ \mu\text{m}$ ,有效长度  $13\ 560\ \mu\text{m}$ ,宽  $80\ \mu\text{m}$ ,缓冲池直径  $1\ 000\ \mu\text{m}$ 。利用控制系统和电泳芯片在电路板上根据图 8 的实验系统进行电泳分离的初步实验论证,观察了碳酸氢钠和碳酸钠组成的缓冲液以及高锰酸钾样品液在交替、循环低电压(10 V)作用下的运动情况,其持续运动结果表明研制出来的低电压集成电泳芯片具备了电泳分离分析的基本条件。



图 7 封装后的低电压集成电泳芯片  
Fig. 7 Packaged low voltage electrophoresis chip

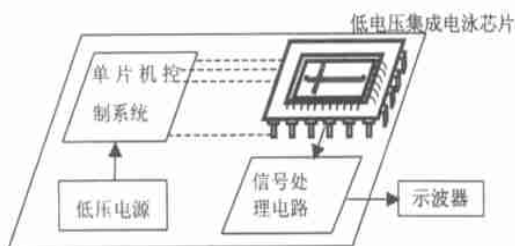


图 8 实验系统框图  
Fig. 8 Block diagram of the experiment system

## 7 结论

研制出来的低电压集成电泳芯片满足了电泳分离的初步要求,表明这种低电压分离的思想和制作在电泳芯片的集成化和便携式设计方面具有重要的前景。今后的研究中,将对分离组的实验条件进行摸索,以确定组分进行分离的基本参数,从而完成低电压集成电泳芯片对混合组分的低电压分离分析过程。

## 致谢:

感谢重庆大学化工学院的徐溢教授和熊开生硕士在电泳芯片的初步实验中的指导和帮助。

## 参考文献:

- [ 1 ] HARRISON D J, MANZ A, FAN Z H, *et al.* Capillary electrophoresis and sample injection systems integrated on a planar glass chip[ J]. *Anal Chem*, 1992, 64(2): 1926\_1932.
- [ 2 ] MANZ A, HARRISON D J, VERPOORTE D M J, *et al.* Planar chips technology for miniaturization and integration for separation techniques into monitoring systems[ J]. *J Chromatogr*, 1992, ( 593 ): 253\_258.
- [ 3 ] 邵培革, 王立鼎, 任延同. 微机械元件和仪器新进展[ J]. 光学 精密工程, 1999, 7(1): 10\_15.  
SHAO P G, WANG L D, REN Y T. New progress of MEMS component and instrument[ J]. *Optics and Precision Engineering*, 1999, 7( 1 ): 10\_15. ( in Chinese)
- [ 4 ] TALALRY M S, BURT J P H, TAME J A, *et al.* Electromanipulation and separation of cells using electric fields[ J]. *Appl Phys*, 1996, ( 29 ): 2198\_2203.
- [ 5 ] MANZ A, VERPOORTE E, EFFENHAUSE C S, *et al.* Planar chip technology for capillary electrophoresis[ J]. *Anal Chem*, 1994, 66(1): 567\_571.
- [ 6 ] WEBSTER J R, JONES D K, MASTRANGELO C H. Monolithic capillary gel electrophoresis stage with on-chip detector [ A]. *Proceedings of MEMS, The IEEE 9<sup>th</sup> International Workshop* [ C]. USA Louisiana, 1996: 491\_496.
- [ 7 ] 宣明. 微型机械及相关理论和技术[ J]. 光学 精密工程, 1994, 2( 1 ): 131\_135.  
XUAN M. Micromechanism and their related theory and technology[ J]. *Optics and Precision Engineering*, 1994, 2( 1 ): 131\_135. ( in Chinese)
- [ 8 ] 李朝青. 单片机原理及接口技术[ M]. 北京: 北京航空航天大学出版社, 1999.  
LI CH Q. *Single processor theory and interface technology* [ M]. Beijing: Beijing Aviation and Spaceflight Publishing Company, 1999. ( in Chinese)

作者简介: 吴 英(1972), 女, 博士, 重庆人, 主要从事微型传感器和专用微型分析仪器。E-mail: yingwucindy@yahoo.com.cn