

文章编号 1004-924X(2011)03-0651-06

# 基于微流体技术的组织液透皮抽取装置

于海霞, 栗大超, 刘同坤, 徐可欣

(天津大学 精密仪器与光电子工程学院 精密测试技术及仪器国家重点实验室, 天津 300072)

**摘要:**为了在连续血糖监测中实现微量组织液的透皮抽取和收集,采用微流体技术,利用聚二甲硅氧烷(Polydimethylsiloxane, PDMS)设计加工了组织液透皮抽取装置。首先,采用模塑法加工得到组成装置的4层PDMS。接着,采用氧等离子体键合方法键合PDMS获得能够产生真空负压的文氏管,用于注入生理盐水、抽取组织液和收集组织液的腔体,控制流体传输的气动阀以及连接各部分的微管路4部分装置。然后,测量文氏管的输出负压和气动阀的关闭压强。最后,检验了装置抽取和收集组织液的功能实现情况。结果显示,将220 kPa(绝对压强)的氮气通入文氏管的输入端口,在文氏管的喉部端口获得了92 kPa(绝对压强)的真空负压。另外,只需低于65 kPa(相对压强)的压强就可以关闭采用PDMS薄膜加工的常开型气动阀。该装置可在气动阀的控制下,利用文氏管产生的真空负压,自动完成生理盐水的注入、组织液的抽取和收集。

**关键词:**微流体技术;PDMS;文氏管;组织液;连续血糖监测

**中图分类号:**TH789;TH47 **文献标识码:**A **doi:**10.3788/OPE.20111903.0651

## Interstitial fluid transdermal extraction tool based on microfluidics technology

YU Hai-xia, LI Da-chao, LIU Tong-kun, XU Ke-xin

(State Key Laboratory of Precision Measuring Technology and Instrument, College of Precision Instrument and Opto-electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

**Abstract:** A microfluidic based Interstitial Fluid (ISF) transdermal extraction tool made from polydimethylsiloxane (PDMS) was designed to the application of continuous glucose monitoring. Four layers of PDMS fabricated by replica molding process were bonded together using oxygen plasma to construct the device, including a Venturi tube for vacuum generation, chambers for the introduction of ISF and normal saline solution, pneumatic valves for fluid control, and interconnected microchannels. Then, the output vacuum of Venturi tube and the close pressure of pneumatic valve were measured. Finally, the ISF extraction and collection function was tested. Results show that the vacuum pressure is used for fluid manipulation and a 92 kPa (absolute pressure) vacuum is achieved, when 220 kPa (absolute pressure) external pressure is applied to the Venturi tube. Moreover, the normally open pneumatic valves can be closed under the operating pressure less than 65 kPa (relative pressure). Under the control of pneumatic valves, the normal saline injection, ISF extraction and collection function of the tool

**收稿日期:**2010-04-19; **修订日期:**2010-07-24.

**基金项目:**国家自然科学基金青年教师基金资助项目(No. 30800239);天津市自然科学基金资助项目(No. 07JCYBJC04900);教育部博士学科点青年教师基金资助项目(No. 20070056075)

are implemented by using the vacuum generated from the Venturi tube.

**Key words:** microfluidics technology; Polydimethylsiloxane(PDMS); Venturi tube; interstitial fluid; continuous glucose monitoring

## 1 引言

鉴于有效地控制血糖水平能够明显降低或者延缓糖尿病并发症的发病率,人们尝试了多种方法希望实现血糖浓度的动态、连续监测<sup>[1-8]</sup>,为更好地控制血糖水平提供依据。例如体外光学检测的无创方法、直接测量皮下葡萄糖浓度的植入式方法和透皮抽取检测组织液中葡萄糖浓度的微创方法。由于无创方法检测精度有限且可靠性较低,一直未能实现临床应用,尚处于研究阶段。植入式方法虽有几种产品已经实现了商业化,但是一方面由于葡萄糖传感器不能长期植入皮下,需要定时取指血进行校正且有感染的危险,不利于糖尿病患者日常使用,另一方面由于植入皮下的葡萄糖传感器的检测精度和稳定度的限制,植入式方法还不能取代指血测量法。组织液中的葡萄糖水平与血糖水平有高相关性<sup>[2]</sup>,为透皮抽取检测组织液中葡萄糖浓度的微创方法提供了检测依据。鉴于微创方法一方面可以减轻患者进行血糖检测的痛苦,减弱感染的危险,另一方面可以实现血糖浓度的动态、连续监测,该方法近年来倍受关注。

鉴于微创血糖检测方法透皮抽取组织液样品受到皮肤低通透性的限制,人们提出了多种提高分子透皮传输的方法,包括用化学药品改变皮肤结构,利用电场方法和利用超声方法等<sup>[9]</sup>。在用低频超声对皮肤进行预处理后,采用真空负压抽取组织液的方法是一种微创、无痛且具有较大组织液流量的技术,该方法所得到的葡萄糖流量可以达到反向离子电渗法所获得葡萄糖流量的 25 倍<sup>[10]</sup>。利用现有的真空发生装置、管路和控制阀,难以实现组织液透皮抽取和收集装置的小型化,要获得便携式的微创血糖检测系统更是难上加难;另外,组织液透皮抽取量非常有限,其在管路和控制阀中的损失相当可观。

聚二甲基硅氧烷(PDMS)具有高度的疏水性,良好的光学和化学性能,且加工简单,价格便宜,已经广泛应用于微流控芯片的研究领域。利

用 PDMS 加工组织液透皮抽取的微流体装置能够减少样品损失,有利于提高样品中葡萄糖浓度的检测精度。另外,装置中的文氏管既可为组织液的透皮抽取提供真空负压,亦可为微流体装置中流体的流动提供动力,与气动阀配合工作,实现装置中微量流体的可控输运。将文氏管与气动阀加工到 PDMS 层状结构中,提高装置的集成度,实现组织液透皮抽取和收集装置的小型化。本文以生理盐水代替组织液,验证了利用 PDMS 加工的,由文氏管、腔体、气动阀和微管路组成的微流体装置能够实现生理盐水的注入、组织液的抽取和收集功能。这为完成微量组织液的自动、连续透皮抽取和收集,实现连续血糖监测奠定了基础。

## 2 理论分析与结构设计

### 2.1 文氏管

文氏管由一个收缩管后面连接一个渐扩管组成(如图 1 所示),根据伯努利方程和连续性方程,

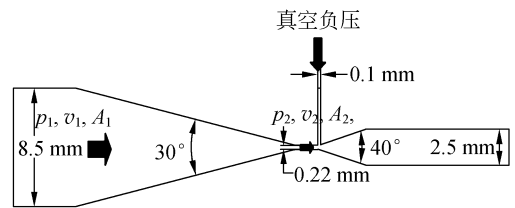


图 1 文氏管的结构示意图

Fig. 1 Dimensioned drawing of Venturi tube

理想情况下,当文氏管水平放置时,管内流体中心流线上

$$p_1 - p_2 = \frac{\rho}{2}(v_2^2 - v_1^2) = \frac{\rho}{2}v_1^2 \left( \frac{A_1^2}{A_2^2} - 1 \right), \quad (1)$$

其中, $p_1, p_2$ 为压强, $\rho$ 为密度, $v_1, v_2$ 为流体流速, $A_1, A_2$ 为管道横截面积。在喉管处流速增大,压强迅速下降,将形成一个真空负压的地带。文氏管流体输入端口的宽度为 8.5 mm,喉管的宽度为 220  $\mu\text{m}$ ,输入端口与喉管的截面积比约为 38.6 : 1。

### 2.2 气动阀

采用 PDMS 薄膜加工的常开型气动阀的结构示意图如图 2 所示。直径为 1.5 mm,厚度为 0.47 mm 的 PDMS 气动阀薄膜在外部压强的作用下向内发生弯曲变形。当距离圆心 0.22 mm 处的薄膜的向内变形量达到 0.03 mm 时,气动阀薄膜与文氏管层连接管路的边缘紧密结合,阻断了文氏管层连接管路与阀层微管路之间的连通,气动阀关闭;当外部压强恢复为大气压强时,气动阀薄膜恢复原状,气动阀打开。

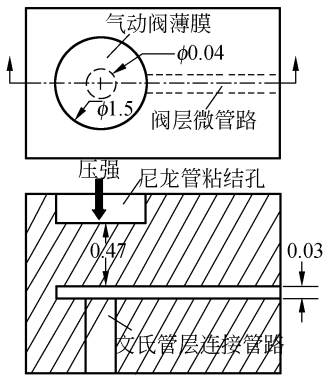


图 2 气动阀的结构示意图(单位:mm)

Fig.2 Structure of pneumatic valve (Unit: mm)

半径为  $a$  的圆形薄膜在均匀分布的压强  $p$  作用下,薄膜上到圆心距离为  $r$  处的变形可以按照下式计算:

$$w = \frac{p}{64D}(a^2 - r^2)^2, \quad (2)$$

其中,薄膜的抗弯刚度  $D$  可以按照下式计算:

$$D = \frac{Eh^3}{12(1-\mu^2)}, \quad (3)$$

式中, $E$  为薄膜材料的杨氏模量, $h$  为薄膜的厚度, $\mu$  为泊松比。

根据式(2)和式(3)可以推导出气动阀关闭所需的压强为

$$p = \frac{64Dw}{(a^2 - r^2)^2} = \frac{16}{3} \cdot \frac{Eh^3w}{(1-\mu^2)(a^2 - r^2)^2}, \quad (4)$$

将气动阀的参数(如表 1 所示)代入式(4)可以求得使常开型 PDMS 薄膜气动阀关闭所需的压强为 62.85 kPa。

表 1 气动阀膜的参数表

Tab.1 Parameters of valve membrane

$E/$ kPa	$\mu$	$h$ / $\mu\text{m}$	$a$ / $\mu\text{m}$	$r$ / $\mu\text{m}$	$w$ / $\mu\text{m}$
750	0.5	470	750	220	30

### 2.3 装置结构

组织液抽取装置由文氏管、腔体、气动阀和微管路组成,装置的结构框图如图 3 所示。文氏管在外部压强的作用下产生真空负压,为组织液的抽取和装置中的流体流动提供动力。在 5 个气动阀的控制下,实现生理盐水从生理盐水腔到抽取腔的注入,抽取腔下组织液的透皮抽取,以及生理盐水和组织液的混合液从抽取腔到收集腔的收集。组织液抽取装置功能实现步骤如表 2 所示。

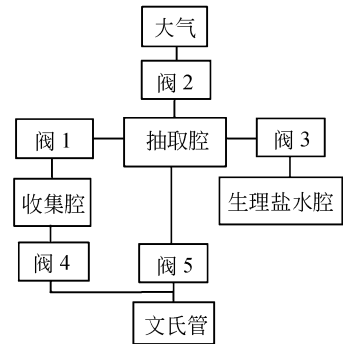


图 3 组织液抽取装置的结构框图

Fig.3 Schematic diagram of ISF extraction tool

表 2 组织液抽取装置功能实现步骤表

Tab.2 Workflow table of ISF extraction tool

步 骤	阀的状态 *					功能
	1	2	3	4	5	
1	C	C	C	C	C	输入正压到文氏管,产生真空负压
2	C	C	O	C	O	从生理盐水腔向抽取腔注入生理盐水
3	C	C	C	C	O	透皮抽取组织液
4	O	O	C	O	C	从抽取腔向收集腔收集组织液
5	C	C	C	C	C	完成一次组织液抽取和收集

\* C:关闭,O:打开。

### 3 加工工艺

整个组织液抽取装置由顶层、阀层、文氏管层和基底层 4 层 PDMS 键合而成,加工过程如图 4 所示。首先,在硅晶片表面旋涂光刻胶 SU8-2035

(MicroChem),通过光刻显影获得 SU8 模具。通过控制旋涂仪的转速和光刻显影过程中的各个处理参数获得不同厚度的 SU8。文氏管层、阀层和顶层 SU8 的厚度分别为 100,30 和 30  $\mu\text{m}$ 。为了降低加工成本,在光刻显影过程中没有采用常规的石英掩模板,而是采用的高分辨率打印机(EPSON STYLUS C88+, EPSON)打印的薄膜(3M<sup>TM</sup> Multipurpose Transparency Film CG600)掩模。然后,将按照 10:1(预聚物:固化剂)的质量比搅拌均匀,并经过除气的 PDMS(Sylgard 184, Dow Corning)注入 SU8 模具。接下来,剥离在 80  $^{\circ}\text{C}$  真空烤箱(Isotemp Vacuum Oven model 280A, Fisher Scientific)中固化 1 h 的 PDMS。在文氏管层 PDMS 中打孔,获得腔体和连接管路;在顶层 PDMS 中打孔,获得在组织液抽取装置表面固定连接外部管路的连接孔。最后,采用氧等离子体(119.7 Pa  $\text{O}_2$ , 20 W, 25 s)键合方法将 4 层 PDMS 对准键合在一起。

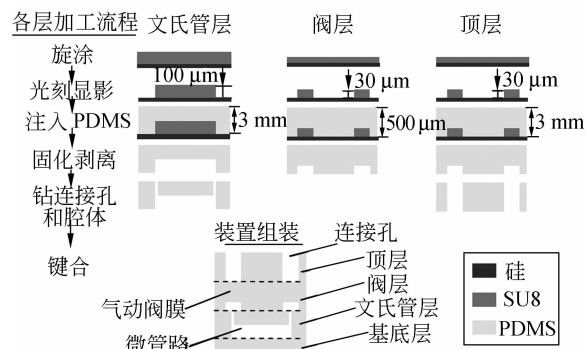


图 4 组织液抽取装置加工过程

Fig. 4 Microfabrication process for ISF extraction tool



图 5 组织液抽取装置的荧光照片

Fig. 5 Fluorescence photo of ISF extraction tool

采用上述流程加工获得了组织液抽取装置,该装置的荧光照片如图 5 所示。

## 4 实验

在组织液抽取装置的加工过程中,共在顶层 PDMS 中打了 6 个孔。其中,1 个是文氏管正压输入孔(如图 5 所示),另外 5 个是气动阀膜顶部的连接孔(如图 4 所示)。将内径为 0.16 cm,外径为 0.32 cm 的尼龙管分别插入组织液抽取装置的顶层 PDMS 上所打的 6 个孔中,并采用多用途密封胶(732 Multi-Purpose Sealant, Dow Corning)将尼龙管密封固定在组织液抽取装置表面。

文氏管输出负压测量系统框图如图 6 所示。利用氮气罐通过调压阀 1 向文氏管输入正压,同时采用压强传感器(40PC100G2A, Honeywell Sensing and Control)测量输入压强。通过生理盐水腔右侧的微管路连接外部管路到真空负压传感器(40PC015V2A, Honeywell Sensing and Control),测量文氏管输出的真空负压。将 5 根(图 6 中仅给出了一组连接)固定在气动阀膜顶部的尼龙管分别连接到 5 个螺线管阀(M125 AE1 LW 24VDC, Humphrey),当螺线管阀打开时,气动阀膜顶部的压强为调节阀 2 的输出压强,如果调节阀 2 的输出压强足够高,则气动阀关闭;当螺线管阀关闭时,气动阀膜顶部的压强为大气压强,则气动阀打开。该测量系统通过 NI 数据采集卡(USB-M6251)实现文氏管输入压强和输出负压信号的采集,以及螺线管阀开关状态的控制。在关闭组织液抽取装置的阀 1,2 和 4,打开阀 3 和 5 的状态下,文氏管喉管部分和真空负压传感器同时连接到抽取腔,通过调节文氏管的输入压强,测量文氏管在不同输入压强下的输出负压。

为了测量气动阀的关闭压强,采用电子压力控制器(PC-100PSIA-D, Alicat Scientific)代替调压阀 1 调节控制氮气罐输入文氏管的压强,如图 7 所示。由于电子压力控制器的工作原理决定其输出压强不断在设定压强值的上下波动,导致文氏管的输出负压随之波动。关闭组织液抽取装置的阀 1,2 和 4,打开阀 3 和 5,通过生理盐水腔右侧端口连接真空负压传感器,传感器的输出信号

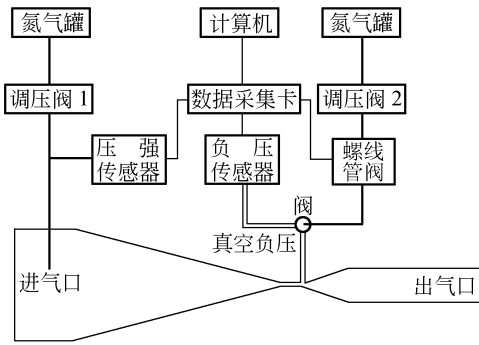


图 6 文氏管输出负压测量系统框图

Fig. 6 Schematic diagram of experimental setup for Venturi tube output vacuum measurements

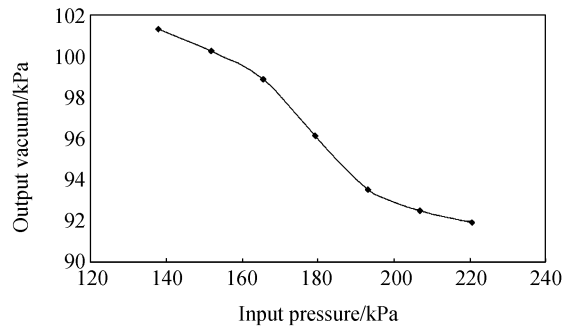


图 8 文氏管输入压强与输出负压关系图

Fig. 8 Output vacuum of Venturi tube versus input pressure

随文氏管的输出负压上下波动;缓慢增加并同时测量通向阀 3 的压强,可以检测到在阀 3 关闭的瞬间真空负压传感器的输出信号停止波动。记录电子压力控制器的输出压强、文氏管的输出负压和通向阀 3 的压强,便可以计算得到阀在不同情况下的关闭压强。通过 5 个阀之间的配合可以分别测量得到它们的关闭压强。

测量得到在不同文氏管输入压强下,阀 3 的关闭压强如表 3 所示。由表中数据可以看到,阀的关闭压强大约为 60 kPa,与 2.2 中计算得到的阀的关闭压强 62.85 kPa 十分接近。

按照表 2 中的组织液抽取装置的功能实现步骤,以生理盐水代替组织液验证了该装置能够实现生理盐水的注入、组织液的抽取和收集功能。

表 3 阀 3 的关闭压强表

Tab. 3 Close pressures of pneumatic valve 3 (kPa)

文氏管的输入压强	文氏管的输出负压	阀关闭时,通向阀的压强	阀的关闭压强
165.5	98.8	159.2	60.5
179.3	96.1	155.8	59.7
193.1	93.8	152.3	58.6

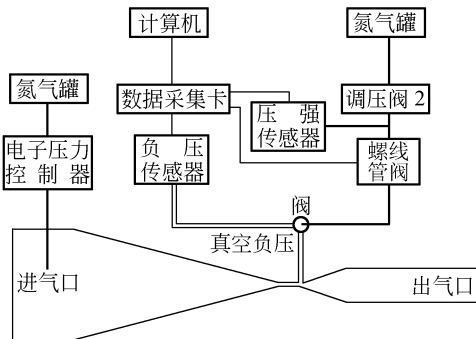


图 7 气动阀关闭压强测量系统框图

Fig. 7 Schematic diagram of experimental setup for pneumatic valve close pressure measurements

## 5 结果和讨论

在关闭组织液抽取装置的阀 1,2 和 4,打开阀 3 和 5 的情况下,调节输入压强,测量得到的文氏管的输入压强和输出负压之间的关系图如图 8 所示。由图中可以看到,当输入压强为 220 kPa (绝对压强)时,文氏管的输出负压达到了 92 kPa (绝对压强)。

## 6 结论

本文利用微流体技术,采用 PDMS 加工的组织液透皮抽取装置,以文氏管产生的真空负压为动力,在常开型 PDMS 薄膜气动阀的控制下,以生理盐水代替组织液进行了生理盐水注入、组织液抽取和收集实验。结果显示,该装置不仅可以大大减少生理盐水的注入量和组织液样品在管路中的损失量,而且可以实现组织液的自动、连续透皮抽取和收集。下一步,作者将采用该装置进行组织液透皮抽取的人体试验,同时尝试把葡萄糖传感器设计连接到装置中,以实现血糖的连续监测。

## 参考文献:

- [1] KLONOFF D C. A review of continuous glucose monitoring technology [J]. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 2005,7(5):770-775.
- [2] MITRAGOTRI S, COLEMAN M, KOST J, *et al.*. Analysis of ultrasonically extracted interstitial fluid as a predictor of blood glucose levels [J]. *Journal of Applied Physiology*, 2000,89(3):961-966.
- [3] TIESSEN R G, RHEMREV-BOOM M M, KORF J. Glucose gradient differences in subcutaneous tissue of healthy volunteers assessed with ultraslow microdialysis and a nanolitre glucose sensor [J]. *Life Sciences*, 2002, 70(21):2457-2466.
- [4] GARG S K, POTTS R O, ACKERMAN N R, *et al.*. Correlation of fingerstick blood glucose measurements with GlucoWatch biographer glucose results in young subjects with type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 1999,22(10):1708-1714.
- [5] GUERCI B, FLORIOT M, BOHME P, *et al.*. Clinical performance of CGMS in type 1 diabetic patients treated by continuous subcutaneous insulin infusion using insulin analogs [J]. *Diabetes Care*, 2003,26(3):582-589.
- [6] BURGE M R, MITCHELL S, SAWYER A, *et al.*. Continuous glucose monitoring: the future of diabetes management [J]. *Diabetes Spectrum*, 2008,21(2):112-119.
- [7] BECK R W, HIRSCH I B, LAFFEL L, *et al.*. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2009,32(8):1378-1383.
- [8] TAMBORLANE W V, BECK R W, BODE B W, *et al.*. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes [J]. *The New England Journal of Medicine*, 2008,359(14):1464-1476.
- [9] MITRAGOTRI S. Synergistic effect of enhancers for transdermal drug delivery [J]. *Pharmaceutical Research*, 2000,17(11):1354-1359.
- [10] KOST J, MITRAGOTRI S, GABBAY R A, *et al.*. Transdermal monitoring of glucose and other analytes using ultrasound [J]. *Nature Medicine*, 2000,6:347-350.

## 作者简介:



于海霞(1980—),女,河北人,博士研究生,2007年于天津大学获得硕士学位,主要从事微创血糖检测方法的研究。E-mail: jyyhx2000@163.com



栗大超(1976—),男,河南人,博士,副教授,硕士生导师,2001年、2004年于天津大学分别获得硕士和博士学位,2004~2006年在北京大学微电子学研究院“微米/纳米加工技术国家重点实验室”从事博士后研究工作,主要从事微系统技术与微型仪器、微纳生物医学检测技术以及精密测试技术及仪器的研究。E-mail: dchli@tju.edu.cn



刘同坤(1985—),男,河南人,硕士研究生,2008年于长沙理工大学获得学士学位,主要从事微创血糖检测方法的研究。E-mail: liutk85@126.com



徐可欣(1956—),男,安徽人,博士,教授,博士生导师,1985年、1988年于天津大学分别获得硕士和博士学位,主要从事采用光谱方法进行人体微弱成分无创伤检测的研究和生物光学及微弱化学成分智能化检测的研究。E-mail: kexin@tju.edu.cn