

文章编号 1004-924X(2011)06-1344-09

微流体数字化技术制备基因芯片微阵列

耿鑫, 侯丽雅*, 杨眉, 王洪成, 章维一
(南京理工大学机械工程学院, 江苏南京 210094)

摘要: 采用以脉冲为微流动基本形态、脉冲当地惯性力为主动力的微流体数字化技术进行了基因芯片微阵列制备实验。在搭建的基于微流体数字化技术的基因芯片微阵列制备系统上, 实验验证了脉冲点样系统参量(收敛角 2θ 、微喷嘴内径 d 、电压幅值 U 和驱动频率 f) 对样点直径和脉冲点样稳定性的影响规律。以实验规律为依据, 提出了制备样点直径约为 $100\ \mu\text{m}$ 的中等密度微阵列的实验路线, 制备出了样点平均直径为 $102.2\ \mu\text{m}$ 、微阵列密度约为 $4\ 000\ \text{spot}/\text{cm}^2$ 的基因芯片微阵列(点样溶液为 $3\times\text{SSC}$ 柠檬酸盐缓冲液)。得到的研究结果可为建立高密度基因芯片脉冲点样技术提供实验研究基础。

关键词: 微流体数字化; 脉冲点样; 基因芯片微阵列

中图分类号: Q819; TP273 **文献标识码:** A **doi:** 10.3788/OPE.20111906.1344

Preparation of genechip microarrays using microfluid digitalization

GENG Xin, HOU Li-ya*, YANG Mei, WANG Hong-cheng, ZHANG Wei-yi

(School of Mechanical Engineering, Nanjing University of Science and Technology, Nanjing 210094, China)

* Corresponding author, E-mail: how-liya@hotmail.com

Abstract: A preparation experiment of genechip microarrays was carried out by the microfluid digitalization, in which the pulse is basis forms of the microfluidic flows and the microfluidic flows are driven by the pulsed local inertia force in micro channels. Based on the technology, an experimental system to prepare genechip microarrays was built to study the effect the nozzle inside falloff angle 2θ , nozzle inner diameter d , voltage amplitude U , and the driving frequency f on the droplet diameter and pulse potting stability. The experimental scheme for preparing the microarrays was proposed and then the moderate microarray with the droplet average diameter of $102.2\ \mu\text{m}$ and the density of microarray of $4\ 000\ \text{spot}/\text{cm}^2$ were manufactured by using $3\times\text{SSC}$ citrate buffer as spotting solution. The results in this paper can provide a experimental basis for establishing a high-throughput microarray pulse spotting technology.

Key words: microfluid digitalization; pulse spotting; genechip microarray

收稿日期: 2010-12-27; 修订日期: 2011-03-07.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 50975152); 南京理工大学自主科研专项计划资助项目(No. 2010GJPY006); 教育部博士学科点专项科研基金资助项目(No. 20060288005)

1 引言

基因芯片技术发展于20世纪90年代,是一种能够对大量遗传信息进行快速、高通量、并行检测的多学科交叉融合技术^[1-3],在生物检测、医学检验和药物筛选等^[4-6]众多领域得到了广泛应用。

根据制备方式,基因芯片可分为高密度的原位合成芯片和中、低密度的DNA微阵列两大类。在实际临床诊断及军事、司法应用中,大多情况下只需要简单灵活、速度快、成本低、易于操作、质量可靠的中、低密度DNA微阵列制备技术^[2]。中、低密度微阵列点样技术分为接触式和非接触式两种,由于非接触式点样具有样品点定量准确、重现性好等优势,被作为主要点样技术采用。现有的非接触式点样技术按照驱动方式可分为气压驱动、热空气驱动、静电驱动、容积式压电驱动和压力驱动等^[7]。

气压驱动以Jens Ducree等人提出的Top-Spot™技术,以及Peter Koltay等人提出的一种基于Si的DWPTM(Dispensing Well Plate)系列样品分配装置为代表^[8-9]。气压驱动具有操作和制备工艺简单等优点,但存在着外接驱动设备庞大,无法与微喷阵列芯片集成的问题;同时由于气压大小无法精确控制和喷射过程中会产生负压等原因,微喷头内部易产生气泡影响喷射质量。热空气驱动^[10]虽然已成功应用到打印机技术中,但其制作工艺过于复杂,同时长期发热会影响生物样品活性,因而大大限制了其在生物领域中的应用前景。静电驱动^[11]是通过静电力使液体腔膜片发生形变,驱动液滴微喷射。静电驱动的制造及装配工艺都比较复杂。容积式压电驱动^[12-13]的关键组成部分是液体腔,液体腔的一侧或两侧由压电陶瓷片组成。工作时,压电陶瓷片在外加电场的作用下,做厚度切变振动,从而改变液体腔的体积,同时产生一个足够大的沿喷孔方向的正压力波,该压力波足以克服喷孔内壁黏附以及表面张力,使液体从喷孔喷出。已成为产品的容积式压电驱动点样仪的微喷嘴由金属材料经精密机械加工而成,成本较高。同时,该方法对喷射液体的物理性质要求较高,难以喷射黏稠度较大的液体。通常的解决办法是对微喷嘴腔体进行加热,但会造成点样液变性,所以对热敏感样品无法

进行点样。机械压力驱动^[14]机理与容积式压电驱动相似。

微流体数字化技术(也称微流体脉冲驱动-控制技术)以脉冲流动为微流动基本形态,以脉冲当地惯性力为主动动力,适用于各种液体和粉体,液体喷射量分辨率可达飞升级^[15-18]。脉冲惯性力可通过不同方式产生,压电器件具有电压-位移动态响应好、响应频率高等特点,可作为整体驱动器置于微流道外部产生脉冲惯性力,而压电器件驱动电压的输入波形、幅值、频率等可作为微流体脉冲(数字化)流动的驱动-控制参量^[16]。近年来,南京理工大学微系统研究室对微流体数字化技术在细胞-基因工程的应用及相应微流体器件制备上展开了研究^[19-21],在文献[20]中,利用压电陶瓷器件作为脉冲惯性力的动力源,制备了中等密度的液滴微阵列,液滴圆整,均一性良好,为用微流体数字化技术制备基因芯片微阵列打下了实验基础。

本文在文献[20]的研究基础上,将微流体数字化技术应用于基因芯片制备技术中。通过对基因芯片脉冲点样的实验研究,探索微流体驱动-控制参量、点样微喷嘴的几何尺寸等对样点直径和脉冲点样稳定性的影响规律,并根据建立的影响规律制备中等密度的基因芯片微阵列。由于微流体数字化技术具有液体喷射量分辨率高的优势^[15-17],本文的研究方法可为微流体数字化技术制备高密度基因芯片探索新途径。

2 基因芯片微阵列制备实验系统

如图1所示,基因芯片微阵列制备系统主要由计算机、压电驱动-控制系统、压电陶瓷作动器、三维调节架、二维工作台及其运动控制器、频闪观测仪、微喷嘴和玻璃基片等组成。

微流体数字化技术中使用的压电器件为堆栈式压电陶瓷作动器(不同于容积式压电驱动中的压电陶瓷片),压电陶瓷作动器安装在流路本体外部,压电驱动-控制系统输出的电压波形信号加载在压电陶瓷作动器两端,使微喷嘴内的液体获得足够大的惯性力,克服黏性力从微喷嘴中喷出。

基因芯片微阵列制备过程中,计算机(上位机)通过RS232串口通信同时给压电驱动-控制系统(下位机)和二维工作台运动控制器(下位机)

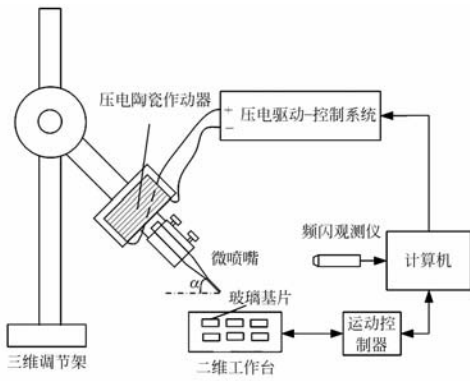


图 1 基因芯片微阵列制备实验系统

Fig. 1 Experiment system for preparing genechip microarray

发送指令,使压电陶瓷作动器和二维工作台协调工作。

本文使用的压电陶瓷作动器为德国 PI 公司生产的 P-844.10 型压电陶瓷,电压为 0~100 V,位移为 0~15 μm ;微流体驱动-控制参量是指压电驱动-控制系统提供给压电器件的驱动电压波形(驱动波形)、驱动电压幅值(电压幅值 U)和驱动电压频率(驱动频率 f)。

微喷嘴是基因芯片微阵列制备的核心器件,材料为硼硅酸盐玻璃毛细管(规格:内径 0.6 mm,外径 1.0 mm),由南京理工大学微系统研究室自制锻制仪^[17]锻制而成。图 2 为锻制成型内径 d 为 50 μm 的玻璃微喷嘴显微照片。图 2 中 2θ 为微喷嘴的收敛角,可由下式估算:

$$\theta = \arctan\left(\frac{D-d}{2L}\right), \quad (1)$$

式中, D 为玻璃毛细管锻制前的内径; d 为锻制后

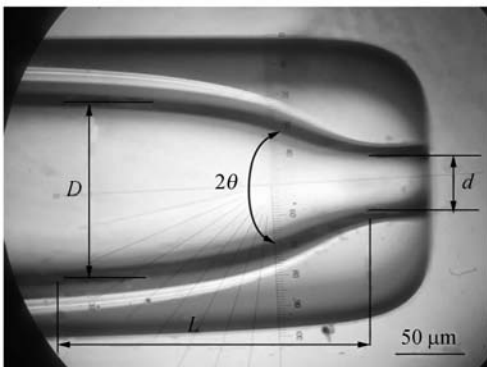


图 2 微喷嘴显微照片

Fig. 2 Microphotograph of micro-nozzle

的微喷嘴的内径; L 为玻璃毛细管的变形长度。

由于制备基因芯片微阵列所用的生物样品大多比较昂贵,本文在实验阶段采用的样品溶液为用来溶解高黏度 PCR 产物和基因组 DNA 的标准柠檬酸盐缓冲液($3 \times \text{SSC}$)。实际生物样品溶液的黏度一般都由其缓冲液的黏度决定,因此,可以用缓冲液代替实际生物样品溶液进行基因芯片微阵列制备的实验研究,以节约实验成本^[22]。

3 基因芯片微阵列制备实验

3.1 基因芯片微阵列评价指标

基因芯片微阵列制备技术的主要评价指标有:容量,密度,样品点尺度、纯度、活性,规整度,通量,可操作性等^[22]。其中,样品点尺度、密度是重要指标,决定着微阵列荧光检测和数据分析的难易程度。因此,本文选取样品点尺度和密度作为基因芯片微阵列制备质量的评价指标,具体说明如下:

样品点尺度:指微阵列样品点的大小,一般用样品点直径表示,接触式和非接触式点样设备多为容积式压电驱动,制备的样品点尺度在 75~300 μm 。本文采用样品点直径 D_d 表示样品点尺度,测量方法为:将液滴喷点在表面平整、经疏水化处理后的玻璃基片上,样点在表面张力的作用下,形成规则的圆形,通过显微测量系统测出样点直径的大小。

微阵列密度:指基片(实验系统中的玻璃基片)内单位面积内的样品点数(单位:spot/ cm^2),可通过下式计算:

$$D = 100 \times \left(\frac{1\,000}{s}\right)^2, \quad (2)$$

式中: D 为单位面积的样品点数, s 为相邻样品点的中心间距(单位: μm),一般选为样品点直径 D_d 的 1.2~1.6 倍。本文设计的基因芯片微阵列制备实验系统中,通过改变二维工作台的运行参数对 s 进行设定。

3.2 微阵列制备系统参量对样点直径和脉冲点样稳定性的影响

影响微阵列样点直径和脉冲点样稳定性的因素很多,可分为驱动-控制参量(驱动波形、电压幅

值 U 、驱动频率 f 、几何参量(微喷嘴内径 d 和微喷嘴收敛角 2θ)和点样液物性(黏度),驱动-控制参量和几何参量统称为系统参量。本文将系统参量中驱动波形固定为常用的基础波形——矩形波,主要研究收敛角 2θ 、微喷嘴内径 d 、电压幅值 U 和驱动频率 f 对样点直径 D_d 和脉冲点样稳定性的影响规律。电压幅值 U 与驱动频率 f 由计算机(上位机)程序设置,变化范围分别为 $0\sim 80$ V 和 $0\sim 256$ Hz。微喷嘴内径 d 可选范围为 $15\sim 200$ μm ,微喷嘴至玻璃基片的高度为 2.0 mm。点样液为 $3\times\text{SSC}$,使用乌氏黏度计测量出黏度为 1.28 mm^2/s (黏度计常数: 0.1099 mm^2/s^2)。

3.2.1 微喷嘴收敛角 2θ 对样点直径 D_d 的影响

实验条件: $d=60$ μm ; U 选用:30,40,50,60,70,80 V; 2θ 选用:12,18,25,30,36°。

图 3 所示为微喷嘴收敛角 2θ 对样点直径的影响曲线。在电压幅值 U 一定的情况下,当 2θ 在 $12^\circ\sim 36^\circ$ 递增时, D_d 随之有较大范围的增大。当收敛角较小时,由于微喷嘴端部流道较长,易造成微喷嘴的堵塞,且受锻制条件的限制,收敛角 2θ 一般不超过 60° 。因此,在基因芯片微阵列制备过程中,微喷嘴的收敛角通常取 30° 。

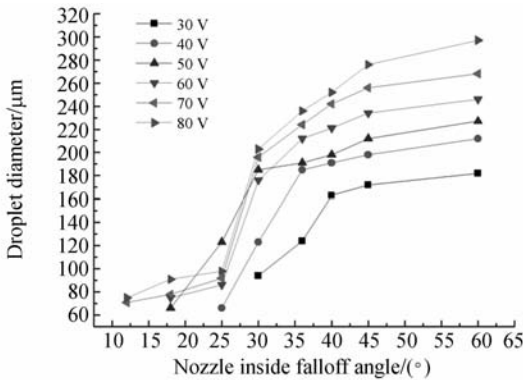


图 3 微喷嘴收敛角对样点直径的影响

Fig. 3 Influence of different nozzle inside falloff angles on droplet diameter

3.2.2 微喷嘴内径 d 对样点直径 D_d 的影响

实验条件: $f=2$ Hz; U 选用 50,55,60,65,70,75,80 V; d 选用 20,30,40,50,60,70,80,100,120,150 μm 。

图 4 所示为 d 对 D_d 的影响曲线。当 d 在 20

~ 150 μm 递增时, D_d 随之增大;在电压幅值 U 确定的情况下,改变 d , D_d 在 $50\sim 340$ μm 变化。

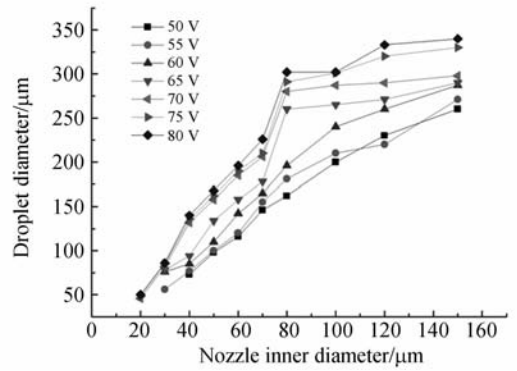


图 4 微喷嘴内径对样点直径的影响

Fig. 4 Influence of different nozzle inner diameters on droplet diameter

3.2.3 电压幅值 U 对样点直径 D_d 的影响

实验条件: $f=2$ Hz, $d=100$ μm , $2\theta=30^\circ$

图 5 为电压幅值 U 对样点直径的影响曲线。从图中可知,在电压幅值达到阈值 45 V 之后才有液滴喷出, U 从 45 V 增大至 80 V 时,样点平均直径在 $182\sim 300$ μm 变化,并随电压幅值的上升而增大。

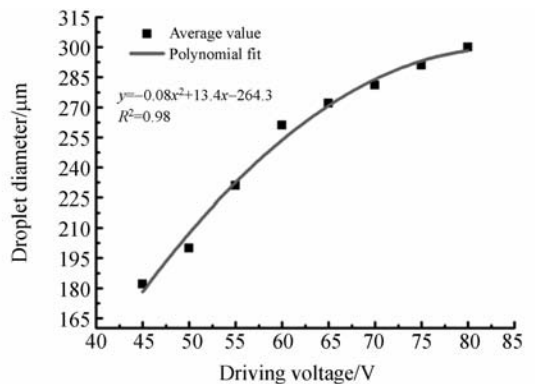


图 5 电压幅值对样点直径的影响

Fig. 5 Influence of different voltage amplitudes on droplet diameter

电压幅值反映了惯性力的大小,当电压幅值从 0 V 变化到 45 V 时,惯性力逐渐增大,但微喷嘴内的液体获得的惯性力不足以克服液体的黏性力,因此,无液体喷出;当电压幅值从 45 V 上升至 80 V 时,微喷嘴内的液体获得了足够大的惯性力,克服黏性力从微喷嘴中喷出,且样点的直径随电压增大而增大。

3.2.4 驱动频率 f 对样点直径 D_d 的影响

实验条件: $U=80\text{ V}$, $d=15\text{ }\mu\text{m}$, $2\theta=30^\circ$

图 6 为驱动频率对样点直径的影响曲线。从图中可以看出,当 f 在 2 Hz 至 50 Hz 之间递增时, D_d 随之近似线性地减小,在 26~4 μm 变化。

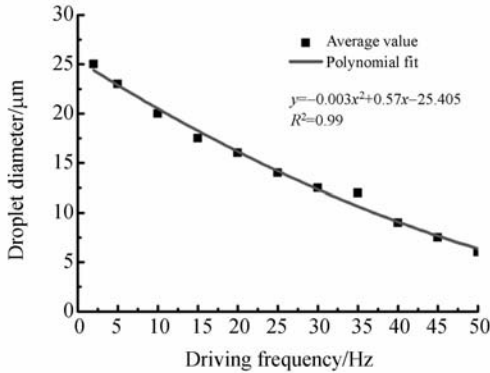


图 6 驱动频率对样点直径的影响

Fig. 6 Influence of different driving frequencies on droplet diameter

文献[20]中提出,要实现喷射稳定、均匀、无气泡产生,必须采用合理的驱动频率和电压幅值组合。本文在此基础上,选用内径 d 分别为 15, 100 和 200 μm 的微喷嘴进行脉冲点样实验,得出了驱动频率 f 、电压幅值 U 对脉冲点样稳定性的影响规律,如表 1 所示。

表 1 驱动频率、电压幅值对脉冲点样稳定性的影响

Tab. 1 Influence of different driving frequencies and voltage amplitudes on pulse spotting stability

实验组号	驱动频率 f/Hz	实验效果		
		未喷出	喷射稳定均匀 (无气泡产生)	喷出、有气泡
1	2~10	$U < 20\text{ V}$	$20\text{ V} \leq U \leq 80\text{ V}$	
2	10~25	$U < 18\text{ V}$	$18\text{ V} \leq U \leq 70\text{ V}$	$70\text{ V} < U < 80\text{ V}$
3	25~30	$U < 17\text{ V}$	$17\text{ V} \leq U \leq 60\text{ V}$	$60\text{ V} < U < 80\text{ V}$
4	30~35	$U < 15\text{ V}$	$15\text{ V} \leq U \leq 45\text{ V}$	$45\text{ V} < U < 80\text{ V}$
5	35~40	$U < 10\text{ V}$	$10\text{ V} \leq U \leq 30\text{ V}$	$30\text{ V} < U < 80\text{ V}$
6	40~45	$U < 5\text{ V}$	$5\text{ V} \leq U \leq 20\text{ V}$	$20\text{ V} < U < 80\text{ V}$
7	45~50			$0\text{ V} < U < 80\text{ V}$

从表 1 中可知,能够使喷射稳定、均匀、无气泡产生的电压幅值 U 范围随着驱动频率 f 的增大而减小。例如驱动频率 f 为 2~10 Hz 时,稳

定喷射的电压幅值 U 为 20~80 V,而当驱动频率 f 为 45~50 Hz 时,无论选择何种电压幅值 U ,均有气泡产生,喷射不稳定。因此,表 1 可作为稳定制备基因芯片微阵列时电压幅值 U 和驱动频率 f 的选择依据,即选择合适的 U - f 组合可以有效地避免不喷和有气泡产生的现象。

3.3 基因芯片微阵列制备实验

3.2 节得出的系统参量对样点直径 D_d 的影响规律可作为基因芯片微阵列制备时系统参量的选择依据。具体方法为:根据所需要的样点直径 D_d 选择微喷嘴的内径尺寸 d ,且微喷嘴收敛角 2θ 选择 30° ;根据表 1,并结合电压幅值 U 和驱动频率 f 对样点直径的影响规律(图 5 和图 6),选择合适的驱动电压 U 和驱动频率 f 的大小。

大多数接触式和非接触式点样设备制备的样点直径为 75~300 μm ,为中低密度微阵列。本文将验证用微流体脉冲点样技术制备样点直径约为 100 μm 的中等密度微阵列的可行性。实验路线如下:

3.3.1 确定微喷嘴内径 d

由图 4(微喷嘴内径对样点直径的影响)可知,在不同的电压幅值下,要产生直径 D_d 为 100 μm 的样点时,微喷嘴内径 d 可选为 30~60 μm ,本文选择 $d=50\text{ }\mu\text{m}$ 。

3.3.2 设置驱动频率 f

根据南京理工大学微系统研究室积累的微流体脉冲驱动-控制实验经验,将驱动电压的频率设置为较低时有利于观察实验效果,为此将频率设为 2 Hz。由图 6(驱动频率对样点直径影响曲线)可知:当微喷嘴内径 $d=15\text{ }\mu\text{m}$ 时,驱动频率 $f=2\text{ Hz}$ 对应的样点直径 $D_d=25\text{ }\mu\text{m}$;且由图 4 可知: D_d 随着 d 的增大而增大。因此以(1)确定的微喷嘴内径 $d=50\text{ }\mu\text{m}$ 进行点样实验,可通过调节电压幅值 U 得到比 25 μm 更大的样点直径 100 μm 。

3.3.3 设置电压幅值 U

由图 5(电压幅值对样点直径影响曲线)可

知,样点直径 D_d 随 U 的增大而增大。在点样液黏度、微喷嘴内径、驱动频率确定的情况下,改变电压幅值 U 的大小,使其在 $0\sim 80\text{ V}$ 变化,进行点样实验。在样点直径 D_d 接近 $100\ \mu\text{m}$ 时,减小 U 的步长,直至达到所需的误差范围,确定出 U 。经多次重复点样实验,确定出 $U=65\text{ V}$ 。

实验条件: $d=50\ \mu\text{m}$, $2\theta=30^\circ$, $U=65\text{ V}$, $f=2\text{ Hz}$,样点间距 s 设为 $160\ \mu\text{m}$ 。

图 7 所示为在上述实验条件下制备出的 3×3 SSC 柠檬酸盐缓冲液微阵列。

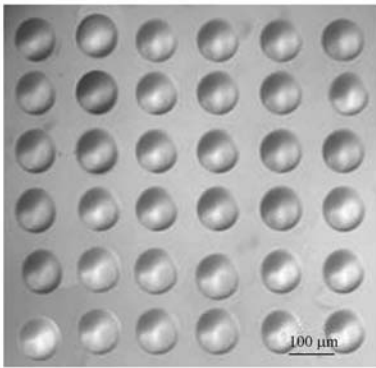


图 7 3×3 SSC 柠檬酸盐缓冲液微阵列

Fig. 7 3×3 citrate buffer microarray

每个样点的直径大小如表 2 所示,样点平均直径为 $102.2\ \mu\text{m}$,样点间距为 $(160\pm 10)\ \mu\text{m}$,微阵列密度约 $4\ 000\ \text{spot}/\text{cm}^2$,且样点均一、圆整。

表 2 样点直径测量结果

Tab. 2 Result of droplet diameter measurement (Unit: μm)

样点编号	样点直径/ μm	样点编号	样点直径/ μm	样点编号	样点直径/ μm
1	104	13	106	25	105
2	103	14	98	26	95
3	105	15	105	27	96
4	106	16	97	28	107
5	108	17	102	29	105
6	95	18	99	30	98
7	105	19	106	31	104
8	103	20	108	32	104
9	97	21	106	33	106
10	96	22	106	34	95
11	105	23	99	35	109
12	95	24	96	36	106
$\overline{D_d}$	102.2 μm				
s	$(160\pm 10)\ \mu\text{m}$				
D	4 000 spot/ cm^2				

3.4 结果讨论

表 3 所示为微流体脉冲驱动与容积式压电驱动制备基因芯片微阵列比较,容积式压电驱动以 Gesim 公司的 Nano-Plotter TM 2.1/E^[23] 为例。

表 3 微流体脉冲驱动与容积式压电驱动制备基因芯片微阵列比较

Tab. 3 Comparison of genechip microarrays prepared by microfluid pulse driving and volume piezoelectric driving

驱动方式	微阵列密度 / (spot/ cm^2)	最小样点直径 / μm	微喷嘴	制备条件
微流体脉冲驱动	4 000	4 (图 6 中 $f=50\text{ Hz}$)	以普通硼硅酸盐玻璃为原材料经玻璃热成形加工而成,化学性能稳定、对点样液摩擦力小、制作工艺简单、成本较低。	制备条件温和,无高温高压,有利于保持点样液的生物活性。
容积式压电式驱动	2 500	36	由金属材料经精密机械加工而成,成本较高,清洗不方便。	对点样液的物理性质有限制,高黏度点样液点样时,需加热或加压,容易造成点样液变性。

4 结 论

通过 4 种系统参量(收敛角 2θ 、微喷嘴内径

d 、电压幅值 U 和驱动频率 f)对样点直径 D_d 和脉冲点样稳定性影响的实验研究,得出了各系统参量对样点直径 D_d 和脉冲点样稳定性的影响规律,为基因芯片微阵列制备系统参量的合理选择

提供了依据。以系统参量对样点直径和脉冲点样稳定性的影响规律为依据制定实验路线,制备出了样点平均直径为 102.2 μm 、微阵列密度约为 4 000 point/ cm^2 的基因芯片微阵列。与常用的容积式压电驱动相比,基于微流体数字化技术的基因芯片微阵列制备系统具有如下优点:微喷嘴以普通硼酸盐玻璃为原材料经玻璃热成形加工而成,化学性能稳定、对点样液摩擦力小、制作工

艺简单、成本较低;制备的微阵列密度较高,最小样点直径小;工作条件温和(无高温高压),有利于保持生物活性,可望发展成一种制备基因芯片微阵列的新技术。微流体脉冲点样技术能够通过合理地选择系统参量,实现对液体微喷射的精确控制,从而获得良好的微阵列制备效果。本文的研究结果为发展微流体数字化技术制备高密度基因芯片的新技术打下了实验和方法的基础。

参考文献:

- [1] ALBERTO P. Biochips: technologies and applications [J]. *Materials Science and Engineering: C*, 2008, 28(4): 495-508.
- [2] 汤建新, 陈洪, 何农跃. 活版印刷技术原位合成 DNA 微阵列[J]. *中国科学 B 辑*, 2006, 36(6): 493-500.
- TANG J X, CHEN H, HE N Y. In situ synthesis of DNA microarray by typography printing [J]. *Science in China (Series B)*, 2006, 36(6): 493-500. (in Chinese)
- [3] 戴亚斌, 何农跃, 刘梅. 基因芯片技术及其在微生物检测中的应用[J]. *动物医学进展*, 2006, 27(10): 41-46.
- DAI Y B, HE N Y, LIU M. Gene chip technique and its application in microbe detection [J]. *Progress in Veterinary Medicine*, 2006, 27(10): 41-46. (in Chinese)
- [4] TILLIB S V, MIRZABEKOV A D. Advances in the analysis of DNA sequence variations using oligonucleotide microchip technology [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2001, 12(1): 53-58.
- [5] 孙继勇, 鲁晓杰. 基因芯片核心技术及其最新进展 [J]. *国际检验医学杂志*, 2009, 30(5): 467-471.
- SUN J Y, LU X J. Advance in the studies on key techniques of gene chips [J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2009, 30(5): 467-471. (in Chinese)
- [6] 杨彬, 刘乐, 刘智毅, 等. 线扫描准共焦荧光成像 [J]. *光学精密工程*, 2010, 18(5): 1028-1034.
- YANG B, LIU L, LIU Z Y, et al.. Line-scanning quasi-confocal fluorescence imaging [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2010, 18(5): 1028-1034. (in Chinese)
- [7] 乔治, 金庆辉, 许宝建, 等. 基于 MEMS 的生物微喷嘴点样技术研究现状与展望 [J]. *微纳电子技术*, 2006, 10: 483-486.
- QIAO ZH, JIN Q H, XU B J, et al.. Development and review of MEMS-based Bio-Micro-Dispensers Technology [J]. *Micronanoelectronic Technology*, 2006, 10: 483-486. (in Chinese)
- [8] KOLTAY P, BIRKENMEIER B, STEGER R, et al.. Massive parallel liquid dispensing in the nanoliter range by pneumatic actuation [C]. *Proc Actuator. Bremen, Germany*, 2002: 235-239.
- [9] KOLTAY P, STEGER R, BOHL B, et al.. The dispensing well plate: a novel nanodispenser for the multiparallel delivery of liquids (DWP Part I) [J]. *Sensors and Actuators A*, 2004, 116: 483-491.
- [10] EMREÖ, JÖRG E, RAINER T. An experimental analysis of the influence of the ink properties on the drop formation for direct thermal inkjet printing of high solid content aqueous 3Y-TZP suspensions [J]. *Journal of the European Ceramic Society*, 2010, 30(7): 1669-1678.
- [11] KTUNG H C, AHSAN R. Development and ejection behavior of different material-based electrostatic ink-jet heads [J]. *The International Journal of Advanced Manufacturing Technology*, 2010, 48(1-4): 165-173.
- [12] VIANY J N, SERON E, PETER W. Nanoprobe-arrays for the analysis of ultra-low-volume protein samples using piezoelectric liquid dispensing technology [J]. *Journal of Laboratory Automation*, 2011, 16(2): 126-133.
- [13] 王勇, 崔大付, 张璐璐. 新型纳升级点样微喷系统

- 的研制[J]. 仪表技术与传感器, 2008(5):64-66.
- WANG Y, CUI D F, ZHANG L L. Development of novel nano-liter level micro-jet system [J]. *Instrument Technique and Sensor*, 2008(5):64-66. (in Chinese)
- [14] STREULE W, LINDEMANN T, BIRKLE G, *et al.*. Pipejet: a simple disposable dispenser for the nano- and microliter range [J]. *Journal of the Association for Laboratory Automation*, 2004, 9: 300-306.
- [15] 章维一, 侯丽雅. 微流体数字化的科学与技术问题 (I): 概念、方法和效果[J]. 科技导报, 2005, 23(8): 4-9.
- ZHANG W Y, HOU L Y. Scientific and technological problems of digitalization of microfluids (Part I): concepts, methods and results [J]. *Science & Technology Review*, 2005, 23(8):4-9. (in Chinese)
- [16] 章维一, 侯丽雅. 影响流体流动的方法及其装置和应用: 中国, ZL03152948. 8[P]. 2006.
- ZHANG W Y, HOU L Y. *Method, apparatus and application of affecting fluid flow*: China, ZL03152948. 8[P]. 2006. (in Chinese)
- [17] 科学技术部基础研究司科技部高技术研究发展中心. 新微流体数字化技术可使液滴量分辨率达到飞升级[J]. 基础科学研究快报, 2004(4):6-7.
- HTRDC, MOST, P. R. CHINA. Single droplet is obtained in femtoliter scale by new microfluids digitalization technology [J]. *Basic Scientific Research Express*, 2004(4):6-7. (in Chinese)
- [18] 科技导报编辑部. 2004年中国重大科学、技术与工程进展[J]. 科技导报, 2004, 23(2):58-61.
- The Editorial Office of Science and Technology Review. Important progress of science, technology and engineering in China in 2004 [J]. 2004, 23(2): 58-61. (in Chinese)
- [19] 穆莉莉, 侯丽雅, 章维一. 基于微流体数字化技术的流式细胞术的设计[J]. 化工学报, 2010, 61(4): 949-954.
- Mu L L, HOU L Y, ZHANG W Y. Design of flow cytometry based on microfluids digitalization technology [J]. *Journal of Chemical Industry and Engineering*, 2010, 61(4):949-954. (in Chinese)
- [20] 耿鑫, 侯丽雅, 章维一. 微流体数字化喷点技术的实现[J]. 光学精密工程, 2009, 17(8):1902-1907.
- GENG X, HOU L Y, ZHANG W Y. Implementation of digital dispensing technology for microfluids [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2009, 17(8):1902-1907. (in Chinese)
- [21] 张晓乐, 侯丽雅, 章维一. 数字化微喷射用直列微喷嘴制作工艺[J]. 光学精密工程, 2008, 16(11): 2221-2227.
- ZHANG X L, HOU L Y, ZHANG W Y. Fabrication of in-line micropipette for digital micro-jetting experiment [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2008, 16(11):2221-2227. (in Chinese)
- [22] M. 谢纳. 生物芯片分析[M]. 北京: 科学出版社, 2004.
- SCHENA M. *Microarray Analysis* [M]. Beijing: Science Press, 2004. (in Chinese)
- [23] COLD SPRING BIOTECH CORP[EB/OL]. [2011-2-18]. <http://www.cs-biotech.com/en/product/>

作者简介:



耿鑫(1982—)男, 江苏沛县人, 博士研究生, 2005年于南京理工大学获得学士学位, 主要从事微流体数字化技术及其应用的研究。E-mail: suyuxinxin@sohu.com



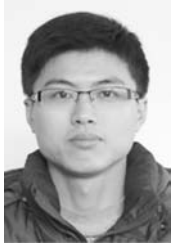
侯丽雅(1954—), 女, 江西余人, 教授, 1984年于北京航空航天大学获硕士学位, 1995年于(日)法政大学获博士学位, 主要从事微系统与纳米系统、微流体数字化技术、生物制造工程等方面的研究。E-mail: hou_liya@hotmail.com



杨眉(1984—),女,江苏盐城人,博士研究生,2006年于中北大学获学士学位,主要从事微流体数字化技术及其应用的研究。E-mail: nemo1984@126.com



章维一(1943—),男,浙江临海人,教授,1982年于中国纺织大学获硕士学位,1990年于北京航空航天大学获博士学位,主要从事微系统与纳米系统、微流体数字化技术、医学工程等方面的研究。E-mail: zhangweiyi_email@163.com



王洪成(1985—)男,江苏淮安人,博士研究生,2008年于南京工程学院获得学士学位,主要从事微流体数字化技术及其应用、机电一体化系统等方面的研究。

(本栏目编辑:曹 金)

● 下期预告

单轴柔性铰链柔度系数试验装置的设计

李海星^{1,2},丁亚林¹,惠守文¹,田海英¹,许永森¹

(1. 中国科学院 长春光学精密机械与物理研究所,吉林 长春 130033;

2. 中国科学院 研究生院,北京 100039)

在空间光学遥感器大尺寸反射镜柔性支撑结构的试验研究过程中,为了获得第一手的柔度特性试验数据,设计了一种结构紧蹙的单轴柔性铰链试验装置。采用该装置,可以在材料拉伸试验机上同时实现端部弯曲和纯弯曲试验功能。该装置利用杠杆原理实现了纯弯曲加载,并采用由刚性辊子组成的约束通道对纯弯曲组件进行约束,大大降低了摩擦对载荷传递的影响。试验过程模拟分析结果表明:“L”型下推杆引起的横向偏载是影响纯弯曲试验的主要因素,最大横向偏载可控制在 4.783 N。试验结果和有限元分析结果及理论计算值取得了很好的一致性,与有限元分析结果相比,试验结果和理论计算值都稍偏小,试验值最大偏差为 3.87%。该装置为光学反射镜柔性支撑的试验研究提供了一种经济实惠的解决方案。