



微流體生物晶片或稱為實驗室晶片已漸漸被廣泛的應用於生物醫學檢測或分析，這些應用包含微流體電泳、微流體流式細胞計數器、聚合酶連鎖反應(PCR)、DNA 分析應用及蛋白質分析等。在現今的微管道的製程技術，一般可以利用微加工技術製造於玻璃、壓克力、高分子材料、塑膠及石英基材上，而此微管道可應用於微流體生物晶片之注射、混合、細胞之計數及分類、化學反應及樣品分離等多樣性的功能。比較傳統的檢測方式與微流體生物晶片，微流體生物晶片具有具有降低人工操作所造成的誤差、提高系統穩定性、減少樣品用量、節省人力、縮短分析時間等優點。而且，若將多種功能的系統整合於同一微小晶片上，便可成為實驗室晶片或全微型分析系統。因此在醫療使用上，為避免二次使用造成污染的問題，實有必要開發出新型便宜且可拋棄式的微流體晶片。

近幾年來，個人的研究包含了微流體生物晶片之注射及分離系統之分析、微流體細胞計數儀及微反應器之開發及應用等。

1. 微流體生物晶片之注射及分離系統

在微流體生物晶片之注射及分離系統之分析部份，微流體生物晶片的注射與分離系統是決定檢測時分離品質最直接的關鍵，因此注射與分離系統的設計成為一個非常重



材料工程系副教授 傅龍明

要的課題，而在注射系統方面，文獻上對於微流體生物晶片之十字型注射系統的研究有相當多，且曾經提起此注射系統在第一次的注射循環中，檢測液在分離管道中會有符合偵測時所需的尺寸及形狀，但在經過幾個注射循環後，檢測液的洩漏(leakage)現象便會產生(如圖 1)，而此洩漏現象會影響整個檢測的精確度。因此我們藉由數值理論分析與實驗方式來探討微流體生物晶片在檢測液的傳送過程中低洩漏的注射技術(Double-L 注射技術，如圖 2)。在分離系統方面，我們的研究提出結合一般注射系統（十字型、雙 T 型及斜角型等）與擴張管的分離系統，不但可以解決分離時帶寬傾斜的問題還可將帶寬修正至非常平整的形狀，這對於偵測時的分離效率可以大大的提升，此外對於分離時因擴張管的現象會使樣品流擴張而使樣品液的濃度降低，在此擴張管的分離系統中可以利用最佳比率的擴張比來改善此現象，而最佳偵測的帶寬形狀也可以利用擴張管長度來取其最佳化的結果，因此最佳注射與分離的分析技術，可用來解決微流體生物晶片因檢測液的傳送過程中所產生洩漏及帶寬傾斜現象，此技術可用來改善微流體生物晶片的檢測效果提高其分析效率，並對於需要較高敏感度的樣品分析有極大的幫助(如圖 3)。

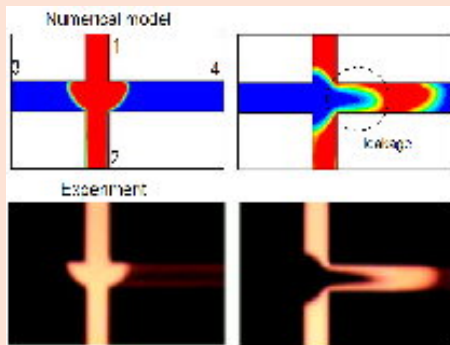


圖 1 傳統十字型注射法

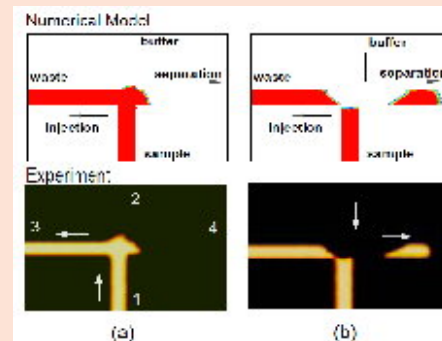


圖 2 雙 L 型注射法

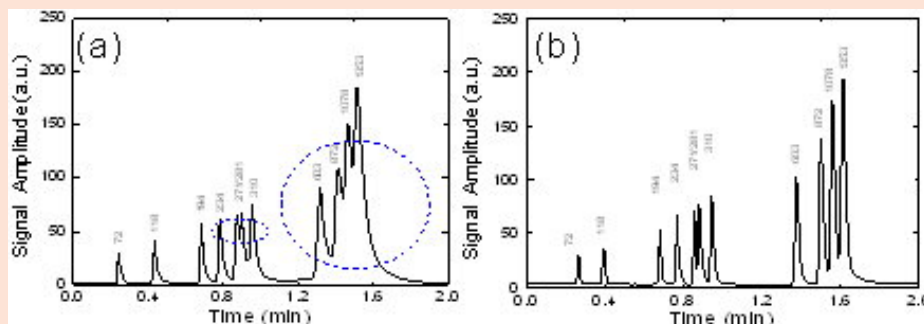


圖 3 (a)傳統十字型注射法(b)應用擴張分離管及雙 L 型注射法對 DNA 分析

2. 微流體流式細胞 / 顆粒計數器

流式細胞 / 顆粒計數器及分類感測器已廣泛地應用在生醫研究等相關領域。在傳統的流式細胞 / 顆粒計數儀方面，必須藉由複雜之光學設備方可進行，操作上亦必須具備相當之技術與訓練，故不適合其實用化與普及化，且系統龐大不易製作成可攜帶式之檢測設備。而目前以微機電製程技術所開發的微流體細胞 / 顆粒計數儀都只能對工作流體進行二維的聚焦(X-Y 平面)，因此在高度方向(Z 方向)會有偵測上的誤差存在。本研究利用微機電製程技術，提出一種具有三維聚焦能力之微型細胞 / 顆粒計數器，此微流體細胞 / 顆粒計數器結合二維水力

聚焦及微檔流結構 (micro-weir structure) 於微管道中，產生具有三維聚焦能力的微流體細胞 / 顆粒計數器(圖 4)，最後整合光纖偵測系統及電流量測控制系統，製作一整合光纖偵測系

統及電流量測系統之微流體細胞 / 顆粒計數器及分類感測器，此系統可以快速偵測出細胞之種類或數量(圖 5)，若配合後端之流場控制，可將特定的細胞 / 顆粒進行分類的工作。

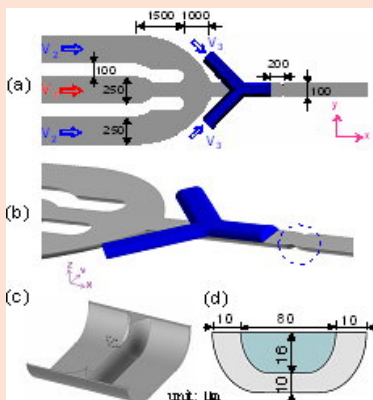


圖4 具有三維聚焦的微流體細胞計數儀

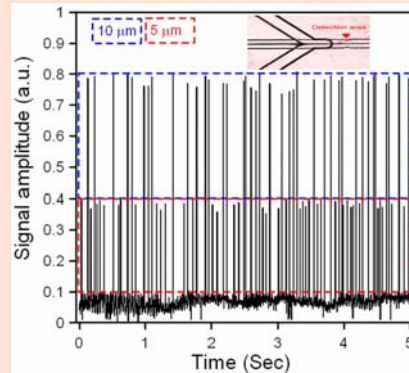


圖5利用微流體細胞計數儀對不同的大小的朔膠小球計數

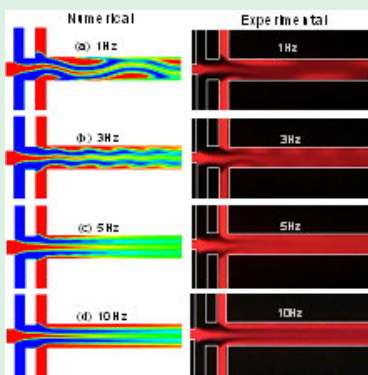


圖 6 不同切換頻率的雙十字型微混合器

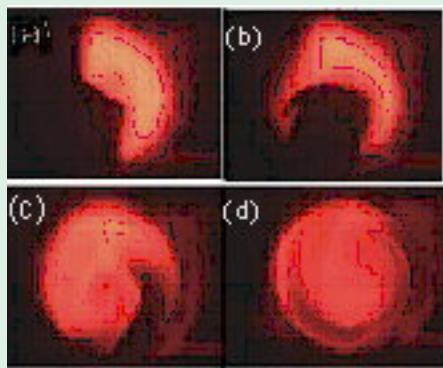


圖 8 3D 自旋式的微流體混合器的混合效果

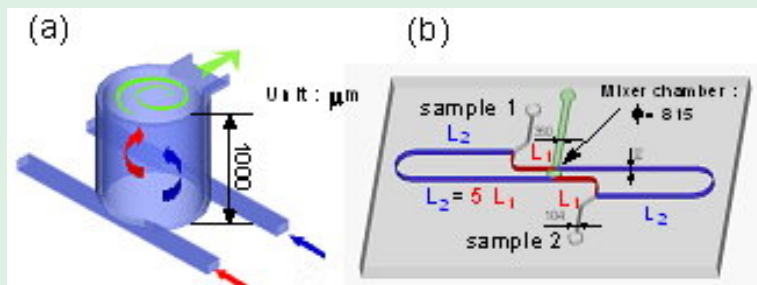


圖 7 3D 自旋式的微流體混合器

3. 微流體反應器

微流體反應器在經常被應用在化學、醫學及生物的分析上，其主要功能是将檢測樣品與反應試劑做充分的混合，也就是檢測分析的前處理動作，因此微混合器就是微流體反應器中最重要的元件，在我們的研究中提出一利用週期性的交替切換之電滲透流驅動之 T 型、雙 T 型、雙十字字型(圖 6)、電動不穩定性及壓力驅動之 3D 自旋式的微流體混合器(圖 7、圖 8)，該混合器利用便宜之鈉玻璃當作基材，並直接利用驅動流體之電滲透力當作液體混合之作用力。因此，該混合器不需任何可動元件，或任何外加機械力便可以獲得良好之混合結果。

3.1 DNA 萃取系統

我們的研究也提出一包含了前濃縮段、微混合器可控溫反應段及 DNA 純化段之整合型微流體晶片系統(圖 9)，建立對提高 DNA 萃取效率之高效能微型混合系統，實驗設計一個雙十字型多重進料管道的微流體晶片，使

用電壓驅動微流體，微流體在雙十字型交錯的微管道流動，可增加微流體間的接觸面積，提高混合效率。並以螢光強度偵測方式，作為微管道內部分析量化混合程度的方法。探討微流體在不同電壓及頻率下的混合程度，經由實驗數據和數值模擬的結果可以

證明，本實驗所設計的雙十字型多重進料管道之高效能微型混合系統的微流體晶片，能夠有效提高微流體的混合效率。並且應用在 DNA 的混合，提高 DNA 的萃取(圖 10)。

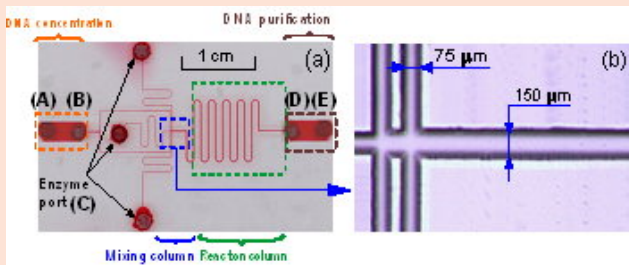


圖 9 整合型微流體 DNA 萃取系統

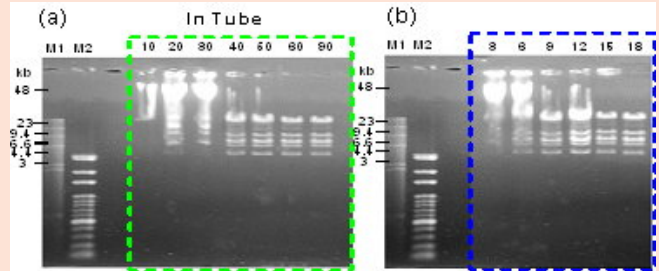


圖 10 (a)應用傳統法對 -DNA 的萃取須 60 分鐘、(b)應用整合型微流體晶片對 -DNA 的萃取只須 15 分鐘

3.2 食品中甲醛快速檢測晶片

此外我們的研究也利用微流體晶片配合雷射激發螢光偵測法，偵測食品中不當添加物－甲醛，實驗中以 4-amino-3-penten-2-one (Fluoral-P)和甲醛作用，並於微流體混合器中進行反應及螢光衍生化以快速偵測(圖 11)。結果顯示甲醛於此晶片中行螢光偵測法測定，隨著甲醛濃度的降低，螢光訊號愈平緩，易出現雜訊，偵測極限可達 0.4 ppm (圖 12)且其線性度可達 $R^2 = 0.9954$ 。

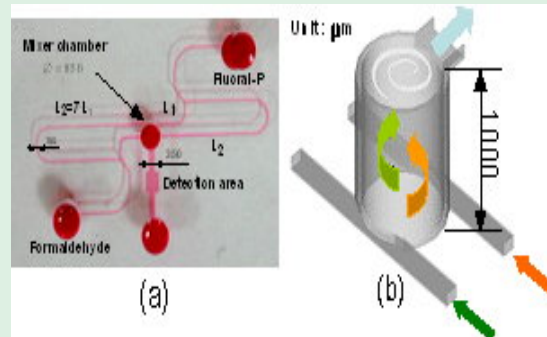


圖 11 微流體混合器應用於食品中甲醛快速檢測晶片圖

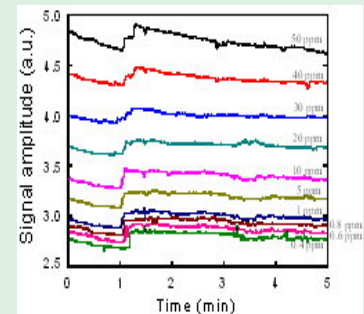


圖 12 以微流體混合器晶片進行測定之螢光訊號圖

3.3 快速檢測甲醇之微流體整合型晶片

此外我們也將微反應器應用在快速檢測甲醇之微流體整合型晶片，此整合型晶片是由 CO₂ 雷射製造微管道在 PMMA 基材上，此微流體整合型晶片是利用便利的套裝軟體繪製而成後，再傳輸至雷射系統以直接讀寫燒

蝕的方式在 PMMA 基材上進行微管道的燒蝕。此微流體整合型晶片是利用三維的圓型微型混合器進行甲醇、甲醇氧化酶(MOX)及鹼性品紅的混合，而此微型混合元件是利用入口端兩不同長度造成驅動壓力的不同而產生自旋來達成混合效果。實驗結果顯示在不

同濃度下，使用 2 unit 甲醇氧化酶檢測甲醇，經由分光亮度計的量測(圖 13(c))，其結果可獲得 R^2 為 0.9360 曲線。此微流體整合型晶片整合微型混合元件及微反應器裝置成爲一微型全分析系統，也提供一迅速檢測甲醇的方法。◆

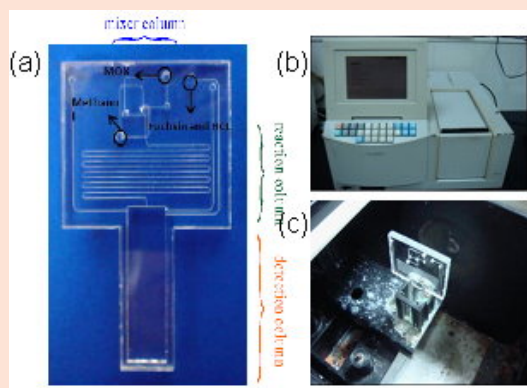


圖 13 (a)快速檢測甲醇之微流體整合型晶片、(b)分光光度計、(c)微流體整合型晶片於分光亮度計的量測

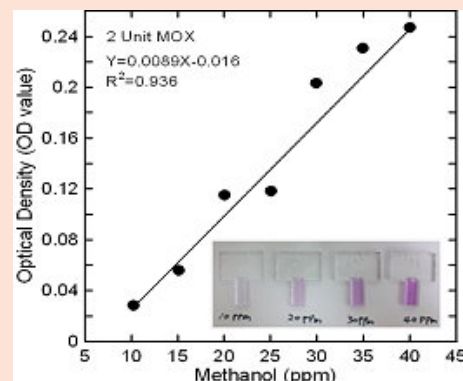


圖 14 應用微流體整合型晶片對甲醇濃度之量測