医用微流控芯片研究进展

周钱¹, 郭茂泽¹, 郑青松^{2*}, 高兵兵^{1*}

1. 南京工业大学药学院, 南京 210000

2. 南京农业大学资源与环境学院, 南京 210095

*联系人, E-mail: qszheng@njau.edu.cn; gaobb@njtech.edu.cn

收稿日期: 2021-05-05; 接受日期: 2021-06-04; 网络版发表日期: 2021-09-18

国家重点研究开发项目(编号: 2019YFA090520)、国家自然科学基金(编号: 32101118)、江苏省自然科学基金(编号: BK20200703)、泰州市科技研发计划(编号: SNY20190077)、江苏省重点研发计划(社会发展)(编号: BE2018680)、江苏省高校自然科学基金(编号: 20KJB416011)和南京工业大学引进人才科研启动专项经费(编号: 39828122)资助

摘要 近年来, 随着社会经济的飞速发展, 新型科学技术层出不穷, 微流控芯片因具有试剂消耗量少、能耗低、反应速度快、高通量化、液体自驱等独特优势, 已经发展成为集生化、医学、电子、材料及其交叉学科的研究热点. 微流控技术(microfluidics)是在微电机加工系统(MEMS)技术基础上发展而来的, 是在微米级微管中精确操纵微量流体的技术手段. 随着柔性材料(纸、光子晶体膜)和复杂加工工艺(飞秒激光、双光子3D打印等)的不断发展, 微流控芯片已走向多功能高度集成的技术革新路线. 其发展日新月异, 目前有关微流控芯片的综述性报道层出不穷, 但是对最新的微流控芯片特别是在医学领域中的应用仍然较少. 本文对微流控芯片在医学领域的应用进行了全面而深入的总结, 主要综述了微流控芯片制备的前沿方法、检测手段以及在医学领域的相关应用, 并展望了微流控芯片面临的主要挑战和未来发展方向.

关键词 微流控, 传感器, 微芯片, 柔性芯片, 医学分析, 可穿戴传感器

1 引言

微流控芯片(microfluidic chip)^[1], 又称芯片实验室(lab-on-a chip)或者生物芯片. 微流控技术^[2]由微机电加工系统(micro-electro-mechanical system, MEMS)发展而来, 是在微米级微管^[3]中精确操纵^[4]微量流体的技术手段, 具有将生物、化学等实验室微缩到几平方厘米芯片中的基本功能(样品的制备、分离、反应、检测等). 随着材料科学的发展, 作为微流控芯片载体的材料也层出不穷, 从硅、玻璃到纸基^[5]、水凝胶^[6]以及各类聚合物和纳米材料^[7,8]. 与此同时, 微流控芯片的

制备技术也蓬勃发展, 如丝网印刷、喷墨打印、3D打印^[9,10]等. 一些高精尖的加工技术如飞秒激光加工技术、双光子3D打印技术也为高精密度的微流控芯片的制作提供了更多可能性.

微流控芯片有着微型化、高灵敏度、高集成、高通量、反应快、检测时间短等技术优势, 在生物医学研究、合成分析^[11]、司法鉴定等众多领域有着广泛的应用(如可穿戴微流控设备^[12]、体外医疗诊断^[13]、仿生皮肤^[14]组织器官^[15]、生化^[16]与环境分析、单细胞分析^[17]、核酸分析、药物筛选递送^[18]). 迄今为止, 微型化、集成化和智能化已经成为现代科技手段的重

引用格式: Zhou Q, Guo M, Zheng Q, Gao B. Emerging microfluidic chips on medical application. *Sci Sin Chim*, 2022, 52: 89–101, doi: 10.1360/SSC-2021-0104

要趋势, 在这样的大环境下微流控芯片的发展十分迅速. 其分类方法多种多样, 可根据不同的分析检测方法将微流控芯片分为电化学检测法^[19]、光谱分析法(核磁共振^[20]、化学发光分析法^[21])、非标记检测法^[22]、分离富集^[8]等.

微流控芯片是医学领域新一代床旁诊断(point of care testing, POCT)^[23,24]的主流技术(图1). POCT可直接在被检者身边提供快捷有效的生化指标, 现场指导用药, 使检测、诊断、治疗成为连续过程, 对于疾病的早期发现和治疗具有突破性的意义. 基于微流控芯片技术的POCT仪器发展趋势是小型化、操作便捷, 直接输入体液样本^[25], 迅速得到诊断结果^[26], 由医生指导用药. 目前, 市场上有多种即时诊断方法, 但仅有简单的流动测试工作没有流体管理技术. 当测试复杂性增加时, 微流控技术是不可或缺的技术. 在治疗肿瘤癌症的医疗领域方面, 微流控技术同样大放异彩, 如何使药物特异性地杀死肿瘤细胞而不伤害正常细胞, 一直是业界难题. van Esch课题组^[27]在微流控设备中搭载具有双重功能的新月形微凝胶, 研究发现这些微凝胶对肺癌细胞有高亲和、高选择性, 可以达到肺癌化疗的效果并且减轻副作用对人体的伤害. 微流控细胞/组织/器官操作芯片是哺乳动物细胞以及微环境操作重要的技术平台, 有望应用于代替各类动物模型,

模拟人体内环境(人体、组织芯片^[28]), 用于药物筛选递送, 研究药物毒理和药理作用, 人体耐药性^[29]的产生机制甚至肿瘤、癌症的早期诊断治疗等.

总览近两年来微流控芯片应用于医学领域的相关报道, 我们发现很多新兴的研究进展还缺乏全面的综述. 本文对这一蓬勃发展的领域进行了较为全面的概括, 不可否认的是, 微流控芯片技术给基因、免疫、微生物和临床等医学领域带来了颠覆性的突破, 也是以人工智能为核心的第四次工业革命下必然高速推进现代科技发展的一门技术. 随着柔性膜的迅速发展, 基于多功能性复杂材料制作的微流控芯片技术使诸多疾病的早期预防诊断治疗成为可能, 并推动临床医学走向个性化、智能化诊疗.

2 制作技术

对于微流控芯片而言, 多功能、高集成、微型化是其发展的关键所在. 随着材料科学的发展, 微流控技术在无数科研人员的不断探索中, 经历了从丝网印刷、软光刻到纸质微流控, 再发展为更精确的飞秒激光加工技术、双光子3D打印技术的过程, 制备方法也趋于便捷, 精度逐步提高, 而控制成本成为限制其工业化制备的首要难题, 以下总结了目前较为常见的制备方法.

图1 医用微流控芯片的制备方法、检测手段和医学领域的多元应用(网络版彩图)

Figure 1 The preparation method, detection method and multiple applications of medical microfluidic chip (color online).

2.1 丝网印刷

丝网印刷作为传统的印刷技术, 成本低廉、工艺简单, 主要应用于电路板、医疗器械、服装等领域. 随着微流控技术的发展, 为控制其成本以适应工业化生产, 丝网印刷逐渐被应用于制备微流控芯片. 如图2a所示, Mettakoonpitak等^[30]提出了简单、低成本的丝网印刷可降解聚己内酯(PCL)用于制备微流控纸基分析设备(mPADs)的方法. 与传统的蜡印方法相比, PCL丝网印刷mPADs实现了精确的疏水边缘生成. 利用银纳米粒子探针进行比色检测, 该装置可用于分析纳克水平的 Cr^{3+} . 丝网印刷技术的设备要求不高, 因此大大降低了微流控芯片的制作成本, 而且加工步骤少, 可重复性高, 有利于微流控芯片走向工业批量化生产.

2.2 切割和激光打印

与丝网印刷不同, 激光打印是非接触式微加工技术, 可以直接根据金属、塑料、陶瓷等材料中计算机

CAD的数据来加工复杂的微结构, 目前已被应用于微模具和微通道的加工中. 该方法仅需要在智能设备上简单的操作步骤就可以实现高精度打印, 对于环境洁净程度没有要求. 但是由于紫外线激光的能量高, 存在一定的安全隐患, 需要在标准的激光实验室中进行操作, 并使用专业安全防护设备. 基于以上特点, 如图2b所示, Lao等^[31]提出了激光打印微柱自组装(column self-assembly, CFSA)的可切换自组装方法, 结合超临界干燥和毛细管驱动力, 用于制备3D纳米等离子体结构. 在超临界干燥溶剂开发过程中, 聚合物柱可以保持直立状态, 然后在金属涂层和随后的CFSA后形成纳米孔. 由于该方法具有良好的灵活性, 可以在平面或非平面基底上制备各种图案的等离子体纳米缝隙结构, 可用于表面增强拉曼光谱(surface enhanced raman scattering, SERS). 这种微通道中的纳米结构也可以应用于抗癌药物(阿霉素)的局部传感. 该方法结合了自顶向下和自组装技术, 为在流体通道中创建纳米缝隙支持的SERS器件提供了简便、有效、可控的方法, 从

图 2 微流控芯片的相关制备技术. (a) 可降解聚己内酯(polycaprolactone, PCL)丝网印刷在不同宽度的疏水屏障处的示意图^[30]. (b) 基于激光打印技术制备3D纳米等离子体的示意图^[31]. (c) 利用喷墨打印技术进行微电极集成的示意图^[32]. (d) 基于光刻打印技术制作的可调微流控装置与一元硬币的对比图^[33]. (e) 基于3D打印技术用于检测生物偶联物的蜡印纸电极平台示意图^[34] (网络版彩图)

Figure 2 Relevant preparation technology of microfluidic chip. (a) Schematic diagram of degradable polycaprolactone (PCL) screen printed at a hydrophobic barrier of different widths ^[30]. (b) Sketch of 3D nano-plasma prepared by laser printing technology ^[31]. (c) Schematic of microelectrode integration using inkjet printing technology ^[32]. (d) A comparison of the adjustable microfluidic device and a one-yuan coin based on lithography printing technology ^[33]. (e) A schematic diagram of a wax printed paper electrode platform for detection of biological conjugates based on 3D printing technology ^[34] (color online).

而推动了其在精准医疗中的应用。

2.3 喷墨打印

喷墨打印一般应用于不同材料的精密组件喷印成型, 其优势在于高速度、自动化、低成本、环境友好度高等。利用喷墨技术可直接将墨滴喷射到电路板上, 从而精确绘制电路图, 如图2c所示。McIntyre等^[32]报道了利用碳基导电墨水与热塑性微流控芯片进行电极集成的新方法。导电墨水电极非常适合热塑性塑料中微流控器件的快速成型, 当与更高通量的应用方法(如喷墨打印)相结合时, 则具有规模化生产的潜力。该系统已用于热塑性芯片液滴电容传感、合并和分选。这些概念是首次应用在具有成本效益的热塑性液滴微流控设备中。喷墨打印可以与3D打印技术相结合制备器官组织支架等, 超高精度的打印在生物医药领域具有广阔的应用前景。

2.4 光刻打印

光刻和蚀刻技术起源于半导体和集成电路芯片制造, 是微流控芯片制造中最基本的技术, 目前已广泛应用于硅、玻璃和石英基板上的微结构制造。光刻和蚀刻包括三种工艺: 薄膜沉积、光刻和蚀刻。光刻可以使其表面具有疏水性, 增强基底表面与光刻胶的黏附性。如图2d所示, Hu等^[33]通过将pH敏感的水凝胶微环阵列集成到微通道, 提出并演示了可调微流控装置(TMFD), 可在200 ms内完成微环的瞬时可逆变形。微环的阵列间隙可逆性切换可实现微物体的捕获或释放。此外, 作者首次采用飞秒激光全息处理方法将pH敏感的水凝胶微环绘制成微通道, 并对激光处理剂量对水凝胶pH响应特性的影响进行了理论和实验研究。此方法可方便地实现TMFD的集成, 不需要外部精密仪器, 在微操作和生物学分析等领域具有广阔的应用前景。当前我国的光刻打印技术仍存在很多难以攻克的技术壁垒, 在眼下严峻的贸易环境中, 光刻技术的突破对于我国的芯片产业链而言举足轻重。

2.5 3D打印

3D打印技术自20世纪80年代开始进入人们的视野, 随着3D打印的设备和材料(墨水)的不断发展, 其可以将导体、半导体等材料融合交织快速定型, 因而在仿生器官和可穿戴设备方面有着巨大的潜力。目前应

用十分广泛。如图2e所示, Walgama等^[34]制作了新型的混合微流控装置(hyFlow), 该装置由一次性纸电极和3D打印塑料芯片组成, 用于检测磁珠-银纳米粒子(MB-AgNP)生物偶联物。3D打印尽管有着可定制性的优势, 但其在柔性多功能可穿戴设备和植入设备方面仍处于开发初期, 还面临着挑战, 如提高精密度、分辨率, 实现人工智能辅助3D打印^[35]等。

3 检测手段

近年来, 世界主要大国都大力推行精准医疗, 并将其作为长期发展战略。基于微流控芯片技术的发展, 体外诊断(POCT)占据着目前最大的应用场景。人体每天都在分泌许多生物标记物, 通过检测这些分泌物, 我们就可以使用基于微流控技术的智能设备完成传染病、癌症等检测以及心脏病、中风等无预告疾病的预防。

3.1 电化学

用于电化学分析检测的电极尺寸小、易制备, 电化学检测法作为最容易将检测系统集成的检测方式, 是目前微流控分析领域最有价值的研究方向之一。根据检测信号不同可分为电导检测法、安培检测法、电位检测法三种类型。微流控芯片的传感系统采用由工作电极、参比电极、对电极三个电极组成的三电极体系, 且目前绝大部分研究都是基于三电极体系来进行的, 这是因为三电极体系中, 参比电极电位能够保持恒定。如图3a所示, Liu等^[19]制作了新型的基于MXene(二维层状材料家族中新兴的类别)的电化学微流控芯片, 将全血初始透析与后续检测相结合, 并应用于在线肾功能测试。基于MXene纳米片, 该设备可实现三种生物标志物准确、可靠和无干扰地同时定量以及多组分检测, 很好地满足临床和大众的需求, 可用作医疗点检测(POCT)设备。汗液、眼泪和血液等在POCT中都可以作为人体健康检测的指标。在实际应用中, 如图3b所示, Huynh等^[36]报道了可拉伸的微流控免疫生物传感器(SMIB)贴片, 该贴片由中空的弹性纳米复合材料微纤维制成, 用于人体汗液中神经肽Y (NPY)的高度敏感的体上生物传感。SMIB贴片结合了生物液体的处理和简单的手指触摸操作的洗涤溶液的输送, 以及对人体汗液中极低浓度的NPY的分析能力, 是很有前途

图 3 医用微流控芯片的检测手段. (a) 电化学微流控生物传感器制作示意图^[19]. (b) 基于电化学的可拉伸的微流控免疫生物传感器示意图^[36]. (c) 非标记检测用于生物分子检测示意图^[22]. (d) 基于分离富集技术的纳米孔微流控芯片示意图^[38]. (e) 基于分离富集技术实现可视化DNA定量的示意图^[39] (网络版彩图)

Figure 3 Detection method of medical microfluidic chip. (a) Electrochemical microfluidic biosensor making schematic diagram [19]. (b) Schematic diagram of a stretchable microfluidic immunobiosensor based on electrochemistry [36]. (c) Schematic diagram of nonmarker detection for biomolecule detection [22]. (d) Schematic diagram of nanopore microfluidic chip based on separation and enrichment technology [38]. (e) Schematic diagram of visual DNA quantification based on separation and enrichment techniques [39] (color online).

的用于穿戴式非侵入性免疫检测的自我检测方法. 电化学检测技术为生物体液中分子水平的生物标记物进行连续分析和检测提供了很好的技术储备.

3.2 放射核磁

对于核磁共振成像技术(或称MRI)我们并不陌生, 其是一种可拍摄身体内部状况的医学工具, 当其与微流控技术结合时, 微型观测设备可直接识别血管的状态, 用于早期诊断一些无预兆疾病, 以降低患者猝死风险. Plata等^[37]介绍了一种核磁共振连续混合实验的微流控技术, 核磁共振以非侵入性的手段来量化浓度, 跟踪分子水平上的结构变化作为交换体积的函数. 因此其在检测方面具有样本预处理时间短、检测速度快、灵敏度高优点, 对肿瘤标志物检测性好, 临床应用前景广阔.

3.3 非标记检测

“非标检测设备”是非标准的、定制研发的检测设备, 相对于标准化检测设备, 它是根据用户的独特需求, 定向设计、研发、制造的检测设备, 集成了多种

快速自动的检测功能, 是需求创新与技术创新的结合体, 也被简称为“定制检测设备”. 如图3c所示, Wondimu等^[22]提出了一种多传感器芯片, 该芯片由一系列耳语通道模式(WGM)微杯激光器集成到数字微流控(DMF)系统中, 通过简单的自由空间光学来实现设备的抽运和读取, 从而允许大规模传感器阵列被寻址. 体折射率传感和链霉亲和素与生物素化传感器表面的特异性结合证明了该系统的可行性. 这是第一次将光学腔用于DMF系统中无标记的生物分子检测. 这种非标记检测方法可以扩展为多功能的检测平台, 可针对广泛的临床相关的生物分子. 但是它的通量较小, 对样本的平行性要求高, 可重复性低. 在未来工业检测的方向是用自动化快速检测设备代替质检工人, 降低人工成本, 同时检测过程没有人的干预, 也可有效避免人工检测的高差错率.

3.4 分离富集

目前, 还有一种分析技术可以实现在血液、体液及其他液态样品中将不同种类细胞进行快速分离、富集以及捕获. 分离富集技术是微流控技术应用于单细

胞分析(single-cell analysis)市场中的重要赋能技术之一, 主要的应用领域包括: 临床免疫和肿瘤治疗市场、药物研发市场、体外诊断市场和科学研究市场。目前该技术已经在体外诊断领域的无创产前基因检测(NIPT)、循环肿瘤细胞和免疫肿瘤的样本处理、生物制药中的药物筛选等领域取得了初步应用, 未来具有较大的市场发展潜力。该技术无需使用任何高压、化学标记、荧光染料或抗体等技术, 因此可以较大幅度地保证细胞的完整性和存活率, 即便是细胞数量稀少的样品, 其活细胞存活率也可达到90%以上。如图3d所示, Varongchayakul等^[38]概述了集成微流控纳米孔生物传感器的制备和应用。固体纳米孔是新兴的核酸和蛋白质表征生物传感器, 这种微流控纳米孔系统的电噪声与传统装置相当。微流控的纳米孔生物传感器具有反应/净化室, 用于在受控和确定的条件下进行生物测定和净化温度。最后, 利用磁性技术将分析物从周围的生物环境中分离出来。因此, 这种方法中的生物传感器适用于DNA和蛋白质传感应用。在DNA定量方面的应用如图3e所示, Banerjee等^[39]报道了可视化的DNA定量方法, 即微流控离心辅助沉淀(μ CAP), 它是基于DNA沉淀与凝胶混合, 然后离心。作者在两个离心微

流控系统中演示了用于DNA定量的 μ CAP方法: 带有离心微流控装置的CMOS摄像机和集成的改进DVD驱动器。 μ CAP法与其他尖端技术相比具有明显的优势, 因为其不需要进一步的DNA纯化, 而且速度非常快。与DVD平台上的实验室相结合, 简单的DNA定量系统可以促进先进的护理点分子诊断的发展。

3.5 化学发光

化学发光(CL)是物质在化学反应过程中伴随的光辐射现象, 化学发光成像因其高灵敏度广泛应用于生物标志物的检测诊断。如图4a所示, Sharafeldin等^[40]开发并验证了超灵敏的单细胞蛋白质提取检测装置。该技术包含首个小于飞克(fg)检测级微流控装置, 将裂解技术和化学发光检测用于单细胞蛋白测量, 适用于癌症转移诊断。该系统在单个细胞中获得了亚飞秒图的细胞内滞留蛋白, 并通过streptavidin-Poly-HRP标签和femto-luminol的高信号放大进一步增强。在未来免疫分析可适应实时手术室, 切片的淋巴结组织可以被引入、溶解, 并在预验证芯片上分析。此外, 将芯片上的单细胞分离, 可使癌细胞可以在溶解前从组织中的正常细胞中分离出来, 并在没有任何预处理的情况下

图 4 医用微流控芯片的检测手段。(a) 基于化学发光技术的细胞裂解耦合蛋白提取和定量设置示意图^[40]。(b) 新型阵列辅助表面增强拉曼光谱的微流控芯片用于气体传感的示意图^[41]。(c) 基于胶体晶体膜色度变化的微流控设备实时压力监测图^[42]。(d) 基于比色法分析表皮汗液的微流控设备示意图^[43]。(e) 用荧光检测分析多重蛋白的微流控设备示意图^[46] (网络版彩图)

Figure 4 (Color online) Detection methods of medical microfluidic chips. (a) Schematic diagram of cell lysis-coupled protein extraction and quantitative setting based on chemiluminescence technology [40]. (b) Schematic diagram of a novel array assisted surface-enhanced Raman spectroscopy microfluidic chip for gas sensing [41]. (c) A real-time pressure monitoring diagram of microfluidic equipment based on colloid crystal film chromaticity change [42]. (d) Schematic diagram of microfluidic device for epidermal sweat analysis based on colorimetry [43]. (e) Schematic diagram of microfluidic equipment for analysis of multiple proteins by fluorescence detection [46] (color online).

检测出来. 目前化学发光是免疫诊断技术中最为先进的一部分, 化学发光比荧光更为敏感, 但是传统的传感器由于组织中严重的光散射效应和信号衰弱, 限制了体内成像的高性能、高分辨率, 这也是未来发展需要攻克的难题.

3.6 拉曼光谱

拉曼光谱是散射光谱, 基于拉曼散射效应, 可以通过不同频率入射光的散射光谱得到分子振动和转动方面的信息, 已广泛应用于分子结构的研究, 其在医学诊断领域可以用于诊断癌症、细菌感染、病毒和免疫性疾病等. 如图4b所示, Yang课题组^[41]介绍了新型阵列辅助表面增强拉曼光谱的微流控芯片(ArraySERS芯片), 该芯片具有超高灵敏度和多重传感能力, 可用于气体传感. 一方面, 微结构三角阵列的引入可以大大增加通道内气体分子与传感接口的多次碰撞概率; 另一方面, 可利用金属有机骨架(MOF)材料, 以半胱胺(CA)作为气体捕捉剂, 制备复合纳米粒子作为读取指纹光谱数据的SERS探针. 拉曼光谱结合微流控技术将发展成为价廉快速、精确无创的医疗检测手段.

3.7 色度

颜色是由亮度和色度共同表示的, 色度是不包括亮度在内的颜色的性质, 它反映的是颜色的色调和饱和度. 如图4c所示, Choi和Shim^[42]研制了基于胶体晶体膜的微流控设备实时压力监测系统. 该复合膜可显示角度敏感的反射颜色, 并直接集成到微流控装置. 由于微通道内压力的变化, 膜的结构颜色所产生的光信号随膜的变形而变化. 在不使用的设备和外部电源的情况下, 可以对特定位置的微流控装置的内部压力进行实时监测. 由于系统的水动力电容差, 微通道内的实际流量与注射泵的程序流量仍存在一定的差异. 但因这种压力监测系统的便携性和一次性, 它作为经济实惠的内置压力传感器又具有不可估量的潜在优势. 它还可以应用于柔性可穿戴设备, 如图4d所示, Reeder等^[43]建立了柔软、防水的皮肤集成系统, 由类似皮肤或表皮的微流控和电子系统的防水组合组成, 这些电子系统层叠在皮肤上, 用于捕捉、存储汗液的化学分析, 以及在水生和旱地环境中进行皮肤温度的测量, 包括两者之间的转换. 该结构包括微通道、装有比色化学试剂的腔室、用于无线通信和精确温度传

感的电子设备、参考颜色标记和皮肤安全黏合剂. 与电化学原理相比, 比色法用于制作汗液传感器出现得更早, 结构更简单, 使用更方便, 更有利于实现可穿戴. 比色法利用汗液成分与显色指示剂结合产生颜色变化, 实现对被测物质的检测. 靠人眼识别颜色存在误差较大, 无法准确检测的缺点, 但在很多对检测精度不高的地方或特殊的应用领域, 有广阔的应用空间.

3.8 温度

温度是生物体检测的重要参数, 温度控制使得微流控技术在聚合酶链反应(PCR)、电泳温度梯度聚焦和胶体颗粒合成成为现实^[44]. 近年来, 出现了许多基于温度信号的生化检测的报道, 如Wang等^[45]设计并合成了具有温敏性的杂化纳米粒子, 这种生物相容的热敏性材料可作为活细胞的温度探针. 然而, 目前微流控芯片上的温度传感器在通道外的温度探测(电阻温度探测器RTD)和灵敏度方面仍受到很多限制, 发展方向仍需继续探索.

3.9 荧光

在微流控芯片中荧光检测法相对而言较为准确, 标记物灵敏性高, 广泛应用于生物、医学研究. 如图4e所示, Chang等^[46]开发了基于光子晶体珠(PCBs)的三维微流控芯片, 可以方便、灵敏地检测人免疫球蛋白G、癌胚抗原等生物标志物. 实验得出癌胚抗原浓度越高, 绿色多氯联苯的荧光强度越高. 因此, 该芯片可用于多种免疫分析. 与其他集成微珠进行多组分分析的芯片相比, 3D打印的微流控芯片在成本和反应性能方面更具优势. 它可以很容易地与自动流量控制系统和成像系统集成, 实现自动多路检测, 这是POCT未来的发展方向之一. 基于荧光检测手段的微流控芯片设备, 还可以满足现场核酸扩增检测, 提高核酸检测的便捷性.

4 医学应用

国内近年来的医用微流控产业发展迅速, 专利及文献数目大幅度增长, 但是真正实现产业化的产品仍屈指可数, 未来人们对于个性化医疗的需求日益增长, 医用微流控芯片具有不可估量的发展空间. 以下介绍目前应用较为广泛的部分实例.

4.1 PCR

微流控芯片技术与PCR结合可以在短时间内完成扩增, 不仅可有效缩小反应体系, 极大提高检测灵敏度, 而且反应所需时间短, 轻便易携带, 已经成为医学检测领域备受重视的技术。如图5a所示, Zhou等^[47]提出了灵活的交替拉推式主动数字化(μ APPAD)微流控技术, 使基于微孔的dPCR样品数字化效率接近100%。该技术利用气动阀门周期性地操纵芯片内的气压, 极大地促进了真空驱动的溶液分割到微孔中, 从而有效地实现小体积溶液的数字化, 显著降低体积变化。目前微流控PCR芯片正在向着结构简单化、功能集成化和一次性的方向发展, 很多可以完成完整的生物样本分离分析的装置已经被广泛应用。

4.2 病原体

基于微流控技术的病原体检测在临床医学、食品

工业和环境监测显现出准确度高、耗时短等优点。如图5b所示, Nasser等^[23]综述了基于微流控生物芯片的下一代病原微生物诊断技术。微流控系统构成无细胞诊断工具, 可与其他技术集成、跟踪和监测病原体。最近开发的微流体系统构成了快速检测技术, 不需要专家操作人员。基于这些优点, 其在护理点检测感染性病原体中有很大的应用价值。

4.3 皮肤

皮肤作为人体最大的组织器官, 也是人体免疫的第一道防线, 维持着人体内环境的稳态并且抵抗着外界的细菌感染, 汗液^[48]作为最常见的生物标志物也可用来检测多项生命体征。随着复杂材料的发展, 柔性可穿戴设备可通过附着于皮肤, 分析生物体液来实时监测人体各项指标。如图5c所, Xu等^[49]描述了使用柔性微流体、结构化黏接表面和受控机械屈曲的实验和

图5 微流控芯片在医学领域的相关应用。(a) 应用于聚合酶链式反应(PCR)的微流控芯片示意图^[47]。(b) 用于诊断传染性病原体的微流控智能设备^[23]。(c) 附着于皮肤进行检测的柔性微流控设备示意图^[49]。(d) 用于测定细胞组织渗透率的微流控芯片示意图^[52]。(e) 用于无创产前检测新型惯性微流控芯片示意图^[53]。(f) 用于血液分析的新型人工胎盘型微流控血氧合器(APMBO)灌注示意图^[54] (网络版彩图)

Figure 5 Related applications of microfluidic chips in medical field. (a) Schematic diagram of a microfluidic chip used in polymerase chain reaction (PCR) ^[47]. (b) Microfluidic intelligent devices for diagnosing infectious pathogens ^[23]. (c) Schematic diagram of a flexible microfluidic device attached to the skin for detection ^[49]. (d) Schematic diagram of a microfluidic chip used to measure tissue permeability ^[52]. (e) Schematic diagram of a new inertial microfluidic chip for noninvasive prenatal testing ^[53]. (f) Schematic diagram of perfusion of a new artificial placental microfluidic oxygenator (APMBO) for blood analysis ^[54] (color online).

理论方法, 以实现具有高模量、刚性、最先进功能元件组件的超低模量、高延展性系统. 它是薄而舒适的设备技术, 可以柔软地贴到皮肤表面, 从而在无线模式下实现先进的、多功能的生理监测操作.

4.4 神经

目前多种与神经科学密切相关的微流控设备以其实时监测以及空间掌握能力、人体微环境模拟真实性和高集成简便性应用于医疗领域. 目前对于神经系统的研究通常是利用药物学以及光遗传学技术进行神经功能的可控控制^[50]. 然而神经组织十分脆弱, 传统技术会给神经组织造成严重的伤害. 近期, 来自美国密苏里大学与西北大学等大学的研究人员^[51]开发了无线、无电池全植入式的微流控设备, 集成了微尺寸的无机发光二极管以及超低能耗的微流体系统, 其可以被完全植入生物体的神经组织中, 且不会对受测体造成影响, 可长期观察监测.

4.5 组织工程

近年来, 材料科学和微流控技术的发展, 推动了体外细胞组织器官的构建, 从而也加快了高效诊断以及治疗技术的进步. 如图5d所示, Wong等^[52]介绍了以电话性示踪剂取代传统的荧光示踪剂的新的微流控芯片渗透率测定方法. 电化学渗透测定法无需人工取样和复杂的光学仪器. 不同的电话性示踪剂可以被筛分为高效的、稳态的和惰性的. 此方法还可以用来测量内皮细胞在静态和流动等不同培养条件下的渗透性. 总之, 电化学渗透率测试结合了示踪剂渗透率方法的便捷和芯片集成的高效, 具有很大的发展前景. 此外还可用于无创产前检测的滋养细胞超快速富集. 如图5e所示, Huang等^[53]研究开发了新型惯性微流控芯片(Ce-lutriateChip), 用于从孕妇全血样本中快速、无标记富集循环滋养细胞(CTBs). 芯片采集的CTBs可在单细胞水平分离, 用于下游免疫荧光染色和基因分型. 通过对罕见的CTBs进行测序, 可以准确地检测出HBB基因的单碱基变异. 这种简单、无抗体和低成本的方法有望获得用于产前检测各种遗传疾病的罕见CTBs. 类器官以及组织芯片的发展目前已经取得了较大的技术突破.

4.6 血液分析

微流体血液分析是用于生物学、基础医学、预防

医学与公共卫生学领域的医学科研检测手段, 该方法仅利用少量血液就可以检测中、重度贫血, 癌细胞等. 如图5f所示, Dabaghi等^[54]开发了新型人工胎盘型微流控血氧合器(APMBO), 具有高气体交换量、低注入量和低水力阻力, 仅靠婴儿心脏提供的压差即可操作. 作者模仿胎盘制作了超薄且柔韧的新设备, 这样可以在不失去气体交换功能的情况下折叠成想要的形状并实现紧凑的外形. 折叠能力优化了连接器, 并将整体注入体积减少到亚毫升范围, 同时可实现高吸氧, 这可以使早产儿的出生体重达标.

4.7 药物

微流控芯片技术在药物递送、药物筛选^[55]方式上提供了新的可能, 如结合微针达到无痛缓控透皮给药. 如图6a所示, Zoheir等^[29]发明了可在连续的微室中使用精确的化学梯度来执行微生物适应性实验室进化(ALE)的微流控芯片, 其是在基础和应用环境中研究进化的关键工具. 该微流控装置可以利用定义的环境条件来生成数据, 以更好地理解影响抗生素耐药性机制的参数, 从而增强突变的发生.

4.8 肿瘤癌症外泌体

肿瘤来源的外泌体(exosomes)在肿瘤微环境的胞间通讯中发挥着特殊作用, 它们在体液中含稳定且能够灵敏地反映出肿瘤的实际状态, 被认为是“液体活检”技术中极具潜力的肿瘤标志物. 外泌体研究中面临的首要困难是如何从复杂的生物样品中分离出这些微小囊泡. 超速离心法是外泌体浓缩的经典方法, 但步骤冗杂、仪器昂贵, 且回收率较低. 如图6b, c所示, Ayuso等^[56]研究开发了微流控肿瘤切片模型来研究代谢饥饿梯度下的细胞行为. 肿瘤细胞在3D胶原水凝胶中培养. 在这种情况下, 肿瘤细胞的代谢导致了活力、增殖和pH梯度的产生. 该模型将氧气的影响与其他营养物质分离, 揭示了该模型的核心细胞坏死是由于营养匮乏. 这个模型可应用于实体肿瘤代谢异常的早期诊断, 增加治疗机会. 如图6d所示, Li等^[57]将多种纳米颗粒组装在微流体甬道中用于实体肿瘤体内核磁成像, 可以实现有效的实体肿瘤在0.5 h内成像, 并可维持至少16 h, 供患者测量后在多个时间点进行治疗, 不需要重复做临床核磁来观测整个肿瘤情况, 相比之下更为便捷, 且成像非常清晰, 帮助外科医生确定肿瘤大小并做出

图6 微流控芯片在医学领域的相关应用。(a) 应用于抗生素耐药性机制研究示意图^[29]。(b) 应用于模拟微流控肿瘤切片模型研究代谢细胞行为的示意图^[56]。(c) 用于肿瘤切片的微型装置示意图^[56]。(d) 用于实体肿瘤体内成像的微流控芯片^[57]。(e) 在多孔膜上培养完整的肿瘤切片进行多种药物测试的示意图^[58] (网络版彩图)

Figure 6 Related applications of microfluidic chips in medical field. (a) Schematic diagram of the mechanism of antibiotic resistance ^[29]. (b) Schematic diagram of metabolic cell behavior in a simulated microfluidic tumor section model ^[56]. (c) Schematic diagram of a miniature device for tumor sectioning ^[56]. (d) Microfluidic chip for *in vivo* imaging of solid tumors ^[57]. (e) Schematic diagram of growing intact tumor sections on a porous membrane for multiple drug tests ^[58] (color online).

准确的决定。与此同时, 针对药物筛选, Rodriguez等^[58]开发了一种微流控平台, 可以对多孔膜上培养完整的肿瘤切片进行多种药物测试(图6e)。该设备通过激光切割和溶剂黏合在生物兼容的热塑性塑料中数字化制造。他们详细描述了制造过程、器件的流体性能, 并演示了异种移植瘤和患者结肠直肠癌肿瘤切片在器件上的药物反应测试。

4.9 小结

随着人们生活水平的提高, 在医疗领域有了更高水平和更多个人定制化的需求, 基于医用微流控芯片的医疗器械正在不断发展, 还有许多其他实例也反映了微流控芯片在医学领域研究中的应用: (1) 用于即时检测分析的POCT, 可做到现场检测、诊断以及治

疗一气呵成; (2) 用于高通量药物筛选、单细胞测序和微量化学反应的微流控反应芯片; (3) 用于建立细胞/组织/器官模型, 进行药物药理毒理研究。未来医用微流控芯片将被深度产业化, 个性化需求的市场不可逆转, 也让这门技术在生药医疗领域有着不可替代的位置。

5 总结与展望

本文介绍了微流控芯片近年来的最新发展, 总结了多功能集成的微流控芯片及其材料和制作方法, 讨论了基于微流控芯片的分析检测手段及装置, 以及其在医学领域的相关应用, 包括肿瘤外泌体、载药、细胞组织芯片工程等。虽然近年来微流控芯片技术发

展迅速, 但想要取得更大突破, 仍有待继续探索. 以下是对未来的展望.

(1) 随着柔性膜的迅速发展, 基于柔性膜的微流控芯片呈现出蓬勃的发展趋势, 具有功能性的结构材料(氧化石墨烯、液态金属、形状记忆材料、4D打印材料)使微流控技术具有非常广阔的应用前景. 如利用具有良好导电性和流动性的液态金属材料, 构建可穿戴柔性微流控压力传感器, 相比于传统材料, 这类液态金属复合材料的应用使得该传感器可以快速响应、无滞后并且在机体运动过程中的传感更加稳定. 在以人工智能为核心的第四次工业革命下, 制备复杂微流体结构和智能可穿戴传感设备将成为未来科技的一大趋势.

(2) 随着微流控芯片器件的快速发展, 单性能微流控芯片远不能满足现在的需求. 因此, 多样性和多功能制造技术的应用迫在眉睫, 不仅需要微流控芯片材料的创新, 还需要微流体和微电子等各种技术的集成. 目前微制造和各种新兴的工业技术, 如微电机和人工智能可以被集成到微流控芯片中. 如将微流控技术、喷墨打印、人工智能集成在一起, 发明可以在单细胞水平上检测和鉴别癌细胞和健康组织的设备, 人工智能技术可提供对于大数据的处理和分析并精确预测结果, 从而快速提出决策. 各类技术集成于单个微流控装

置中可以有效解决单步骤的局限性, 从而实现智能化. 这样的交叉学科领域在未来需要多学科的协同创新, 这也要求人才培养更多元化, 才能开拓思维, 提升整体的研究水平.

(3) 微流控技术作为工业化技术, 拥有诸多优点, 将其应用于各行各业进行大规模生产是大势所趋. 然而微流控芯片的开发成本以及运营成本一直处于居高不下的窘境, 这导致技术无法惠于民. 目前微流控的关键性技术仍然把握在一些发达国家手中, 我国的现代高新企业未来的目标在于降本增效, 需要掌握更高模式分辨率和更低成本的制备技术, 早日抢占市场份额, 将微流控芯片技术惠及大众, 当然这也需要国家政策导向的引领和支持. 尽管目前已经有关于扩展微流控平台的前景探索, 但要达成商业化规模制造仍面临诸多挑战.

综上所述, 微流控芯片技术已经发展成为现代科技进步道路上不可或缺的技术, 具有跨多个领域的应用价值, 特别是在其医学领域方面. 希望本文可以激励来自不同领域的研究人员共同探讨并解决这些问题, 将微流控芯片技术推向广泛可靠、真正工业化. 相信微流控芯片技术在医学领域将取得更有价值的成就.

参考文献

- 1 Wang Y, Zhang X, Shang L, Zhao Y. *Sci Bull*, 2021, 66: 9–12
- 2 Kong DS, Thorsen TA, Babb J, Wick ST, Gam JJ, Weiss R, Carr PA. *Nat Biotechnol*, 2017, 35: 523–529
- 3 Wang S, Yang X, Wu F, Min L, Chen X, Hou X. *Small*, 2020, 16: 1905318
- 4 Dincau B, Dressaire E, Sauret A. *Small*, 2020, 16: 1904032
- 5 Ma J, Yan S, Miao C, Li L, Shi W, Liu X, Luo Y, Liu T, Lin B, Wu W, Lu Y. *Adv Healthcare Mater*, 2019, 8: 1801084
- 6 Nie J, Fu J, He Y. *Small*, 2020, 16: 2003797
- 7 Zhao X, Bian F, Sun L, Cai L, Li L, Zhao Y. *Small*, 2020, 16: 1901943
- 8 Xie Y, Rufo J, Zhong R, Rich J, Li P, Leong KW, Huang TJ. *ACS Nano*, 2020, 14: 16220–16240
- 9 Qiu J, Gao Q, Zhao H, Fu J, He Y. *ACS Biomater Sci Eng*, 2017, 3: 2606–2616
- 10 Zhu Q, Hamilton M, Vasquez B, He M. *Lab Chip*, 2019, 19: 2362–2372
- 11 Wang J, Song Y. *Small*, 2017, 13: 1604084
- 12 Guo J, Yu Y, Cai L, Wang Y, Shi K, Shang L, Pan J, Zhao Y. *Mater Today*, 2021, 44: 105–135
- 13 Khan SM, Gumus A, Nassar JM, Hussain MM. *Adv Mater*, 2018, 30: 1705759
- 14 Sutterby E, Thurgood P, Baratchi S, Khoshmanesh K, Pirogova E. *Small*, 2020, 16: 2002515
- 15 Rodrigues RO, Sousa PC, Gaspar J, Bañobre-López M, Lima R, Minas G. *Small*, 2020, 16: 2003517
- 16 Dong R, Liu Y, Mou L, Deng J, Jiang X. *Adv Mater*, 2019, 31: 1805033
- 17 Chen TN, Gupta A, Zalavadia MD, Streets A. *Lab Chip*, 2020, 20: 3899–3913
- 18 Liu D, Zhang H, Fontana F, Hirvonen JT, Santos HA. *Lab Chip*, 2017, 17: 1856–1883

- 19 Liu J, Jiang X, Zhang R, Zhang Y, Wu L, Lu W, Li J, Li Y, Zhang H. *Adv Funct Mater*, 2019, 29: 1807326
- 20 Liu Z, Lan X. *Lab Chip*, 2019, 19: 2315–2339
- 21 Huang J, Jiang Y, Li J, Huang J, Pu K. *Angew Chem Int Ed*, 2021, 60: 3999–4003
- 22 Wondimu SF, von der Ecken S, Ahrens R, Freude W, Guber AE, Koos C. *Lab Chip*, 2017, 17: 1740–1748
- 23 Nasser B, Soleimani N, Rabiee N, Kalbasi A, Karimi M, Hamblin MR. *Biosens Bioelectron*, 2018, 117: 112–128
- 24 Park J, Han DH, Park JK. *Lab Chip*, 2020, 20: 1191–1203
- 25 Lin B, Lei Y, Wang J, Zhu L, Wu Y, Zhang H, Wu L, Zhang P, Yang C. *Small Methods*, 2021, 5: 2001131
- 26 Tao Y, Shen H, Deng K, Zhang H, Yang C. *Sens Actuat B-Chem*, 2021, 339: 129730
- 27 Liu Q, Yuan Z, Guo X, van Esch JH. *Angew Chem*, 2020, 132: 14180–14184
- 28 Syama S, Mohanan PV. *Trends Food Sci Tech*, 2021, 110: 711–728
- 29 Zoheir AE, Späth GP, Niemeyer CM, Rabe KS. *Small*, 2021, 17: 2007166
- 30 Mettakoonpitak J, Khongsoun K, Wongwan N, Kaewbutdee S, Siripinyanond A, Kuharuk A, Henry CS. *Sens Actuat B-Chem*, 2021, 331: 129463
- 31 Lao Z, Zheng Y, Dai Y, Hu Y, Ni J, Ji S, Cai Z, Smith ZJ, Li J, Zhang L, Wu D, Chu J. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 1909467
- 32 McIntyre D, Lashkaripour A, Densmore D. *Lab Chip*, 2020, 20: 3690–3695
- 33 Hu K, Yang L, Jin D, Li J, Ji S, Xin C, Hu Y, Wu D, Zhang L, Chu J. *Lab Chip*, 2019, 19: 3988–3996
- 34 Walgama C, Nguyen MP, Boatner LM, Richards I, Crooks RM. *Lab Chip*, 2020, 20: 1648–1657
- 35 Zhu Z, Ng DWH, Park HS, McAlpine MC. *Nat Rev Mater*, 2021, 6: 27–47
- 36 Huynh VL, Trung TQ, Meeseepong M, Lee H, Nguyen TD, Lee N. *Adv Funct Mater*, 2020, 30: 2004684
- 37 Plata M, Hale W, Sharma M, Werner JM, Utz M. *Lab Chip*, 2021, 21: 1598–1603
- 38 Varongchayakul N, Hersey JS, Squires A, Meller A, Grinstaff MW. *Adv Funct Mater*, 2018, 28: 1804182
- 39 Banerjee I, Aralaguppe SG, Lapins N, Zhang W, Kazemzadeh A, Sönnnerborg A, Neogi U, Russom A. *Lab Chip*, 2019, 19: 1657–1664
- 40 Sharafeldin M, Chen T, Ozkaya GU, Choudhary D, Molinolo AA, Gutkind JS, Rusling JF. *Biosens Bioelectron*, 2021, 171: 112681
- 41 Yang K, Zong S, Zhang Y, Qian Z, Liu Y, Zhu K, Li L, Li N, Wang Z, Cui Y. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2020, 12: 1395–1403
- 42 Choi JH, Shim TS. *Lab Chip*, 2019, 19: 3954–3961
- 43 Reeder JT, Choi J, Xue Y, Gutruf P, Hanson J, Liu M, Ray T, Bandodkar AJ, Avila R, Xia W, Krishnan S, Xu S, Barnes K, Pahnke M, Ghaffari R, Huang Y, Rogers JA. *Sci Adv*, 2019, 5: eaau6356
- 44 Geitenbeek RG, Vollenbroek JC, Weijgertze HMH, Tregouet CBM, Nieuwelink AE, Kennedy CL, Weckhuysen BM, Lohse D, van Blaaderen A, van den Berg A, Odijk M, Meijerink A. *Lab Chip*, 2019, 19: 1236–1246
- 45 Wang Z, He X, Yong T, Miao Y, Zhang C, Zhong Tang B. *J Am Chem Soc*, 2020, 142: 512–519
- 46 Chang N, Zhai J, Liu B, Zhou J, Zeng Z, Zhao X. *Lab Chip*, 2018, 18: 3638–3644
- 47 Zhou X, Ravichandran GC, Zhang P, Yang Y, Zeng Y. *Lab Chip*, 2019, 19: 4104–4116
- 48 Ardalan S, Hosseinfard M, Vosough M, Golmohammadi H. *Biosens Bioelectron*, 2020, 168: 112450
- 49 Xu S, Zhang Y, Jia L, Mathewson KE, Jang KI, Kim J, Fu H, Huang X, Chava P, Wang R, Bhole S, Wang L, Na YJ, Guan Y, Flavin M, Han Z, Huang Y, Rogers JA. *Science*, 2014, 344: 70–74
- 50 Moutaux E, Charlot B, Genoux A, Saudou F, Cazorla M. *Lab Chip*, 2018, 18: 3425–3435
- 51 Zhang Y, Mickle AD, Gutruf P, McIlvried LA, Guo H, Wu Y, Golden JP, Xue Y, Grajales-Reyes JG, Wang X, Krishnan S, Xie Y, Peng D, Su CJ, Zhang F, Reeder JT, Vogt SK, Huang Y, Rogers JA, Gereau Robert W. IV. *Sci Adv*, 2019, 5: eaaw5296
- 52 Wong JF, Simmons CA. *Lab Chip*, 2019, 19: 1060–1070
- 53 Huang Y, Yu S, Chao S, Wu L, Tao M, Situ B, Ye X, Zhang Y, Luo S, Chen W, Jiang X, Guan G, Zheng L. *Lab Chip*, 2020, 20: 4342–4348
- 54 Dabaghi M, Saraei N, Fusch G, Rochow N, Brash JL, Fusch C, Selvaganapathy PR. *Lab Chip*, 2018, 18: 3780–3789
- 55 Moarefian M, Davalos RV, Tafti DK, Achenie LE, Jones CN. *Lab Chip*, 2020, 20: 3310–3321
- 56 Ayuso JM, Virumbrales-Munoz M, McMin PH, Rehman S, Gomez I, Karim MR, Trusttchel R, Wisinski KB, Beebe DJ, Skala MC. *Lab Chip*, 2019, 19: 3461–3471
- 57 Li X, Feng Q, Jiang X. *Adv Healthcare Mater*, 2019, 8: 1900672
- 58 Rodriguez AD, Horowitz LF, Castro K, Kenerson H, Bhattacharjee N, Gandhe G, Raman A, Monnat RJ, Yeung R, Rostomily RC, Folch A. *Lab Chip*, 2020, 20: 1658–1675

Emerging microfluidic chips on medical application

Qian Zhou¹, Maoze Guo¹, Qingsong Zheng^{2*}, Bingbing Gao^{1*}

¹ School of Pharmaceutical Sciences, Nanjing Tech University, Nanjing 210000, China

² College of Resources and Environmental Science, Nanjing Agricultural University, Nanjing 210095, China

*Corresponding authors (email: qszheng@njau.edu.cn; gaobb@njtech.edu.cn)

Abstract: In recent years, with the rapid development of the social economy, new science and technology emerge endlessly. Microfluidic chips have become a research hotspot integrating biochemistry, medicine, electronics, materials and their interdisciplinary aspects because of their unique advantages such as low reagent consumption, low energy consumption, high reaction speed, high throughput, and liquid self-driving. Microfluidics is developed based on micro-electro-mechanical system (MEMS) technology, which is a kind of technology that accurately manipulates the micro-fluid in microtubules. With the continuous development of flexible materials (paper, photonic crystal film) and complex machining processes (femtosecond laser, two-photon 3D printing, *etc.*), microfluidic chips have moved towards a multifunctional innovation route with highly integrated technologies. Therefore, its development is changing rapidly. There are numerous review reports on microfluidic chips, but there is still a lack of reports on microfluidic chips' latest applications, especially in the medical field. Therefore, we summarize the recent progress of medical microfluidics research comprehensively so that readers can fully understand the field. In this paper, the frontier methods of microfluidic chip preparation, detection techniques and related applications in the medical field are mainly reviewed. Besides, the main challenges and future development of microfluidic chips are summarized and prospected.

Keywords: microfluidics, sensors, microchips, flexible chips, medical analysis, wearable sensors

doi: [10.1360/SSC-2021-0104](https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSC-2021-0104)