

分析芯片微通道制作技术进展

魏守水¹, 张玉林¹, 崔大付²

(1. 山东大学控制科学与工程学院, 济南 250061;

2. 中国科学院电子学研究所传感技术国家重点实验室, 北京 100080)

[摘要] 微通道制作是微分析芯片制作中的关键技术之一。就选取材料的原则, 模板复制中的模具制造技术及微通道直接加工方法做了比较, 提出了微流体芯片产业化的可行性方案。

[关键词] 分析芯片; 微细加工; μ -TAS

[中图分类号] TN6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1009-1742(2004)10-0090-05

1 引言

TAS (total analysis system) 是现代化学与生物分析的常用技术。它是周期性的将化学或生物信号转变为电信号, 以实现样品的前处理、进样、分离、检测的自动化, 对分析化学和生物医学起到了很大的促进作用, 但建立在宏观尺度上的 TAS 存在耗时长、样品用量多和体积大的缺点^[1]。随着 20 世纪微电子革命的巨大成功, 人们认识到集成系统的巨大实用价值。1990 年, 瑞士的 Ciba - Geigy 公司第一次提出了微全分析 (miniaturized total analysis system, μ -TAS) 的概念, 它将 TAS 技术与集成化技术结合起来。其目的是通过化学分析设备的微型化和集成化, 最大限度地把分析实验室的功能转移到便携的分析设备中, 实现分析实验室的“个人化”和“家庭化”。由于其体积小、样品用量少、快速、检测效率高, 在化学、生物、医药、环境检测等领域引起广泛的关注。 μ -TAS 与微阵列芯片 (microarray chips) 即通常说的生物芯片 (biochips) 共同构成微分析系统的 2 大系列 (见图 1)。

微阵列芯片主要以生物技术为基础, 以亲和结合技术为核心, 以在芯片表面固定一系列可寻址的

识别分子阵列为结构特征。在国外, 它的生产已经高度产业化, 有许多产品。微流控芯片则以分析化学和分析生物化学为基础, 以微机电加工技术为依托, 以微管道网络为结构特征, 是当前微全分析系统的重点, 其加工技术正处于实验和准备产业化阶段^[2]。集成毛细管电泳芯片 (integrated capillary electrophoresis chip, ICE) 是随着 μ -TAB 的提出和微机电系统 (micro electro mechanical systems, MEMS) 的发展而出现的微量分析技术, 即在硅、玻璃、塑料等基体上刻蚀出 10~100 μm 量级的毛细管槽, 利用毛细管高压电泳分离, 使毛细管电泳 (capillary electrophoresis, CE) 的全过程在一块几平方厘米的基片上完成。与传统的 CE 相比具有良好的散热功能, 可以施加更高的分离电压, 从而有更高的分离速度 (相同的分析速度可提高 10~100 倍); 样品用量更少 (最少用量可为几皮升, 是 CE 的 $1/10^3 \sim 1/10^4$); 高的分析容量和多样化的设计可满足多成分同时分离的要求等。由于上述特点, 使之成为一种分析化学和生物分析的核心技术, 是目前分析芯片的主要研究领域。ICE 已经在 DNA 测序、基因标定、蛋白质分析等方面取得了成功^[3~5]。但是, 作为一种有广泛商用价值的分析手段, 加工方法必须同集成电路那样具备制作工艺

[收稿日期] 2003-12-17; **修回日期** 2004-03-01

[基金项目] 国家自然科学基金重大研究计划资助项目 (90307003)

[作者简介] 魏守水 (1965-), 男, 山东淄博人, 山东大学控制科学与工程学院副教授、博士

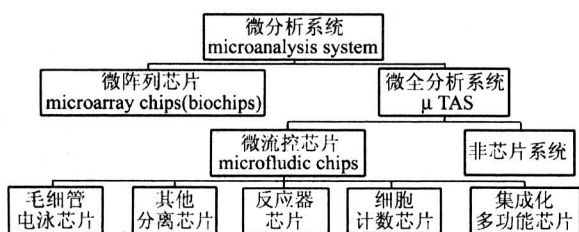


图 1 微分析系统与微流控芯片的分类

Fig.1 Classification of microanalysis system and microfluidic chips

标准化、造价低廉和易于大批量生产的特点，这也是当前研究人员正在深入研究的课题。作者在总结目前各种微流体通道加工和基体材料的基础上，提出几种可能的方法。

2 材料选择

制作芯片的材料是首先要考虑的问题。针对分析过程和加工的可行性，主要考虑：**a.** 生物相容性或化学惰性——分析过程中，材料不能影响分析试剂、药物的化学性质，应选择对被分析物是惰性的材料。

b. 散热和绝缘性——电泳分析中，加高压电场会产生热，高温或局部高温都会对分离效果造成影响，所以材料应是能承受高压且具有良好的散热特性。**c.** 优良的加工性能——大批量生产以降低费用是 μ -TAS 的目标之一，材料具备优良的加工性能是提高成品率和自动化生产的前提。**d.** 光学特性——适应目前光学检测的要求，材料应有好的光透性能。另外还要考虑材料的电渗流特性、表面可修饰性及可密封性能等，在此不赘述。目前制作电泳芯片的基体材料主要有硅、玻璃、石英、有机玻璃 (PMMA)、陶瓷和硅橡胶 (聚二甲基硅氧烷, Polydimethylsiloxane, PDMS) 等。硅片强度高、散热性好、耐腐蚀，但绝缘性和透光性较其他材料差，键合成品率低。石英玻璃的最大优点是透光性好，对紫外线吸收小，不产生背景荧光，但加工难，键合温度过高 ($>1\ 000\ ^\circ\text{C}$)，限制了其应用。玻璃有一定的强度和良好的散热性能，透光性、绝缘性和电渗性也较好，是当前应用较多的一种材料，但加工特性较差，相对有机玻璃的成本高。表 1 是一些常用毛细管基体材料的特性。

表 1 材料特性比较

Table 1 Comparison between performance of some materials

材料	加工性能	费用	绝缘性能	散热性	透光性	键合难易	强度	批量加工可行性
硅	一般	较高	一般	好	一般	一般	高	大
石英	一般	较高	一般	好	一般	难	高	小
玻璃	一般	一般	较好	好	好	易	较高	可能
塑料	好	低	好	较好	一般	一般	较高	大
陶瓷	一般	较高	好	较好	一般	难	高	小
硅橡胶	好	低	好	较好	一般	一般	较高	大

值得注意的是 PMMA 作基体材料价格便宜，具有良好的绝缘性能，可施加高电场以提高分离速度，且容易成型，易获得高深宽比的微结构，微通道表面一般不需要修饰或仅需少量修饰即能满足要求。不足是导热性稍差，且热封装后微通道有少量变形。其它塑料材料，如聚苯乙烯、聚碳酸酯、聚脂、醋酸纤维素和聚丙烯等也有应用。弹性高分子材料 PDMS 做基体材料，也有价格便宜、绝缘性好、容易成型、批量生产成本低等优点，且用等离子氧化后，在室温下即可实现两片 PDMS 的键合，有利于电渗流的形成，已成为另一个研究热点^[6,7]。

直接制造两大类 (图 2)。

模板复制即先制作芯片的阳模或阴模，利用注塑、压印等方法拷贝芯片；直接制造则为芯片的直接成型技术。图 2 中 1 为模板复制，2、3 为直接制造。下面是几种常用的模具制作方法。

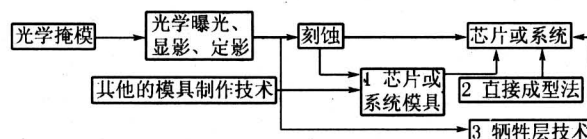


图 2 芯片制作技术分类

Fig.2 Classification of chip fabrication technique

2 模具制造技术^[6, 8, 9]

分析芯片微通道的加工方法可分为模板复制和

2.1 机械制模

机械制模是利用精密的机械制造工艺制模，典

型的加工尺寸 $>100 \mu\text{m}$, 表面精度为几个 μm 。其主要优点是可以加工多种材料, 特别是不锈钢材料和一些硬质合金材料, 可以获得较长的模具寿命, 无需光学掩模和曝光设备, 对一些较简单的结构比较适用。缺点是难以获得高深宽比和深孔, 对一些复杂的回路如管路的交叉等加工困难。而当今的 $\mu\text{-EDM}$ (微电火花加工) 可以加工三维的金属材料, 有高的深宽比, 但其加工的槽路的管壁粗糙, 影响了芯片的分析质量。

2.2 电铸成型 (Electroforming)

电铸成型是利用光学掩模、光学曝光, 把系统管路转印到光刻胶涂层上, 再经显影、定影后, 裸露出已经用胶前涂敷或定影后用溅射的方法涂敷的金属层, 一般只有几十纳米至几微米厚, 然后用电铸的方法在金属层上沉积一定厚度的金属结构, 再除去光刻胶, 剩下金属结构, 作为芯片的模具。一般可生成几十微米深度的微结构, 特征尺寸 $<1 \mu\text{m}$ 。该法应注意电铸速度控制, 因为快的速度可能会导致结构的内应力过大。

2.3 LIGA 和准 LIGA 技术

LIGA 工艺分为同步 X 射线光刻、电铸成型、注塑 3 个步骤。曝光过程采用同步 X 射线光刻, 通常的光刻胶为 PMMA, 胶厚在几百微米左右。曝光后, 光刻胶上留有与掩模 (为 X 射线曝光特制的光学掩模) 图形相同的平面几何图形, 再经过显影—沉积—注塑等过程形成芯片的模板。该技术所加工的图形不受材料特性和结晶方向的限制, 可以制作深宽比 >100 的微通道, 尺寸精度达亚微米级, 且具有很高的垂直度、平行度和重复精度, 是一种很有前途的加工技术。但同步 X 光辐射的成本大, 其掩模制作也不容易, 因此在大批量的加工中常采用子母模的方法。另外, 用紫外线光刻代替同步 X 射线光刻而发展为当前的准 LIGA 技术, 大大降低了成本。LIGA 和准 LIGA 技术比较见表 2。

2.4 干法和湿法刻蚀技术

沿用集成电路硅微工艺的干法和湿法刻蚀技术是目前常用的模板加工技术 (直接加工中也常用)。该方法是在光学曝光后留有平面二维图形的基片上通过干刻和湿刻的方法加工成具有一定深度的立体结构。湿法刻蚀近年来在分析芯片制作中多有报道, 适用于硅、玻璃、石英等可被化学试剂腐蚀的基片。由于刻蚀发生在裸露的基片表面上, 因此通

表 2 LIGA 和准 LIGA 技术比较

Table 2 Comparison between LIGA and like-LIGA

特点	LIGA 技术	准 LIGA 技术
光源	同步辐射 X 光	普通紫外光 (350~450 nm)
掩模版	以金为吸收体的 X 射线掩模板	标准铬掩模板
光胶	常用聚甲基丙烯酸甲酯	常用 SU-8 负光胶
深宽比	一般 $\leq 100\mu\text{m}$, 高达 $500\mu\text{m}$	一般 $\leq 10 \mu\text{m}$, 高达 $50 \mu\text{m}$
胶膜厚度	几十 μm 到 $1000\mu\text{m}$	几 μm 到几百 μm
生产周期	较长	较短
生产成本	较高	较低, 为 LIGA 的 1/100
最小尺寸	亚微米	μm
侧壁垂直度	大于 89.9°	大于 88°
加工温度	常温至 50°C 左右	常温至 50°C 左右
加工材料	塑料、金属、陶瓷等	塑料、金属、陶瓷等

道刻的越深, 通道侧壁的陡直度越差。由于选用的材料多为各向同性, 难以通过腐蚀得到高的深宽比结构。为了得到高的深宽比结构, 常采用反应离子刻蚀 (reaction ion etching, RIE)、深反应离子刻蚀 (deep reaction ion etching, DRIE) 和等离子体刻蚀 (plasma etching), 近来也有用离子束刻蚀 (ion beam etching, IBE) 的报道^[10]。前 3 种是以化学反应为主的干法刻蚀工艺, 刻蚀气体分子在高频电场的作用下产生等离子体, 等离子体中的自由基化学性质非常活跃, 利用它与被刻蚀基体之间的化学反应, 达到刻蚀的目的, 而离子束刻蚀是一种物理过程。干法刻蚀可以获得高的深宽比和侧壁陡直的结构, 但加工表面粗糙, 加工效率低, 成本比湿法刻蚀高。各种模板制造技术比较见表 3。

3 分析芯片的制作方法

分析芯片的制作方法很多, 但已经商业化的并不多, 干法刻蚀、湿法刻蚀和 LIGA 技术作为直接加工在此不再介绍, 下面主要介绍一些其它加工方法。

3.1 激光微加工^[9]

激光微加工技术是利用激光和物质相互作用的原理进行加工的, 可分为两大类: 以材料去除机理为主的激光烧蚀 (laser ablation) 和以材料添加机理为主的激光微成型。激光烧蚀已经用于微毛细管芯片的制作中, 特别在对高聚物基材加工时, 以直接切断化学键的方式对材料进行去除加工, 在高聚物上做出精细的微结构。加工中需事先制作掩模, 通常有普通的光刻石英铬板, 采用切割所得的具有一定形状精度的金属片和光阑。该法可得到比常规

表 3 模具制造技术比较

Table 3 Fabrication technique of mold

技术	形状灵活性	最小特征尺寸	深度	表面积	深宽比	寿命	费用	可用性
机械加工	一般	一般	较深	大	较小	长	高	一般
硅湿刻	一般	好	浅	很大	小	较长	低	常用
硅干刻	较灵活	很好	深	很大	大	短	较高	较常用
光学曝光加电铸	较灵活	很好	深	很大	较小	较长	较高	一般
激光烧蚀加电铸	灵活	好	深	小	大	较长	高	少
LIGA	较灵活	很好	很深		很大	较长	很高	很少
μ -EDM	差	一般	深	小	大	长	高	少

的干法和湿法加工高的深宽比, 加工表面经过较少修饰即可应用。添加型加工主要是采用分层选择性激光烧结被加工材料粉末的激光微成型原理。这种技术已经拓展到紫外光, 材料形态拓展到液态光敏胶^[6]。该技术的难点在于要有高精密的定位工作台。另外, 烧蚀的通道边缘往往不平, 给封接造成很大麻烦。

3.2 模塑法 (injection molding; casting)^[6,11]

主要用于加工塑料分析芯片。方法是用硅制作一块负板, 以此负板制作母板 (阴模), 浇注低粘度的高分子材料, 保证在重力的作用下充满模具上的微通道和凹槽, 固化后脱模完成。该技术的关键是模具与高分子材料的选择, 应保证它们之间的粘接力低。固化材料的选择常有 2 类: 固化型聚合物和溶剂挥发型聚合物。前者如硅橡胶、环氧树脂、聚胺脂等, 通过与固化剂混合, 固化后脱模。后者如丙烯酸、橡胶和氟塑料等, 通过缓慢挥发掉溶剂而固化。该法可得到高的深宽比且残余应力小, 特征尺寸可达亚微米级。

3.3 压印 (Imprinting or Hot Embossing)^[6, 8,12]

压印是用预先制好的阳模, 在弹性聚合物基片上采用机械挤压的方法把模具上的图形转移到基片上。该法简单、快速, 能获得较大深宽比 ($>10:1$) 的通道, 压印过程的控制也比较容易, 易于大批量生产。但应注意: 深宽比大, 器件内部的残余应力也大; 加工过程低温、高压、时间短, 残余应力大; 高温、低压力、加工时间长则残余应力小。另外的问题是脱模, 由于材料选择或模具设计问题可能在图形的转角处出现较大的误差。

3.4 软刻蚀 (soft lithography)^[13,14]

软刻蚀技术是哈佛大学教授 Whitesides 领导的研究小组近年来提出的, 以自组装单分子层 (self-assembled monolayers, SAMs)、弹性印章 (elastomeric stamp) 和高聚物模塑 (molding of

organic polymers) 技术为基础的微细加工技术。其核心是图形转移元件——弹性印章的制作。其方法具体可分为毛细微模塑法 (micromolding in capillaries, MIMIC)、微转移模塑法 (microtransfer molding, μ TM) 和微复制模塑法 (replica molding)。

3.5 粉蚀加工 (powder-blasting)

在加工基片上涂敷保护胶, 用曝光的方法使加工的图形区域裸露, 用直径很小 ($\Phi 9 \mu\text{m}$) 的氧化铝粒子高速轰击被加工区, 被轰击的部分接受高的机械能而破裂溅飞, 达到物理去除的目的^[15]。这种方法加工管壁的光洁度和电渗流特性不够理想, 提高管壁表面质量是该法的关键。

3.6 牺牲层技术 (厚胶技术)

牺牲层技术源于 VSLI 工艺, 后用于 MEMS 和分析芯片的制作, 芯片制作还多限于 SU-8 胶的利用。SU-8 胶是由 IBM 推出的一种化学增幅型负性光刻胶, 在 MEMS、MOEMS 制造中得到较多应用。近来在微管道成型方面也有报道^[9]。其基本原理是在基片上涂敷一层 SU-8 胶, 经烘曝光后形成微通道, 在通道中添加牺牲层材料, 然后再涂敷第二层 SU-8 胶, 曝光定型后去除中间的牺牲层, 从而形成 SU-8 组成的封闭管道。其技术关键是 SU-8 的处理, 其固化后有相当大的内部应力, 且很难从基片上剥离。另外, 由于管道尺寸小, 溶解牺牲层的时间会很长。更多的加工方法在此不赘述。

4 结论与展望

由于聚合物材料光学性能、绝缘性能及电渗性能等方面可满足分析芯片的要求, 另外其廉价、加工性能优良、有利于生产过程的自动化, 可望成为毛细管电泳芯片或微流体芯片制作的首选材料。

湿法刻蚀由于其难以得到高的深宽比, 通道的

形状和尺寸较难控制,生产过程不易实现自动化,作为批量生产会受到限制。干法刻蚀虽无上述缺点,DRIE的刻蚀深度可达200 μm ,但设备投资昂贵,加工速度低,批量生产受到限制。压印法适宜于在PMMA等材料上生成微通道,且方法简单,易于批量生产,但是难以得到高的深宽比,一些浅通道的芯片可用此法;而模塑法可获得较高的深宽比,设备投资中等,可以实现自动化生产,是一种较有前途的制作技术。

随着分析技术的进展,为了满足一些特别分析的要求,特征尺寸更小(几个微米深宽甚至更小)、通道更长的微通道制作会逐渐为人们所重视。加工一些抗高温、高压力的特殊材料(如陶瓷)的微分析芯片的制作会成为人们关注的焦点^[16]。

参考文献

- [1] 吴友谊,吴明嘉. 集成毛细管电泳芯片及其制作技术的进展[J]. 分析测试技术与仪器, 1999, 5(3): 135~141
- [2] 方肇伦. 关于在我国发展微全分析系统的建议[J]. 分析仪器, 2001, (2): 1~3
- [3] Dolnik V, Liu S, et al. Capillary electrophoresis on microchip[J]. Electrophoresis, 2000, (21): 41~54
- [4] Figeys D, Pinto D. Lab-on-a-chip: a revolution in biological and medical sciences[J]. Anal Chem, 2000, (1): 330~335
- [5] Krishnan M, Namasirayam V, et al. Microfabricated reaction and separation systems[J]. Current Opinion in Biotechnology, 2001, 12(1): 92~98
- [6] Becker H, Locascio L E. Polymer microfluidic devices. Talanta, 2002, (56): 267~287
- [7] 王立鼎,刘冲,等. 微流控芯片制作技术[A],首届全国微全分析会议论文集[C],北京,2002. 4~6
- [8] Lee L J, Madou M J, et al. Design and fabrication of CD-like microfluidic platforms for diagnostics: polymer-based microfabrication[J]. Biomedical Microdevices. 2001, 3(4): 339~351
- [9] Becker H, Gärtner C. Polymer microfabrication methods for microfluidic analytical applications[J]. Electrophoresis, 2000, (21): 12~26
- [10] Lee L P, Berger S A, et al. High aspect ratio polymer microstructures and cantilevers for biomems using low energy ion beam and photolithography[J]. Sensor and Actuators A, 1998, (71): 144~149
- [11] Rötting O, Röpke W, et al. Polymer microfabrication technologies[J]. Microsystem Technologies, 2002, (8): 32~36
- [12] Xu Jingdong, Locascio L, et al. Room-temperature imprinting method for plastic microchannel fabrication[J]. Anal Chem, 2000, (72): 1930~1933
- [13] 殷学锋,方群,等. 微流控分析芯片的加工技术[J],现代科学仪器,2001, (4): 9~14
- [14] Rogers J A, Whitesides G M, et al. Printing, molding, and near-field photolithographic methods for patterning organic lasers, smart pixels and simple circuits[J]. Synthetic Metals, 2000, (115): 5~11
- [15] Guijt R M, Baltussen E, et al. New approaches for fabrication of microfluidic capillary electrophoresis devices with on-chip conductivity detection[J]. Electrophoresis, 2001, (22): 235~241
- [16] Knitter R, Göhring D, et al. Microfabrication of ceramic microreactors[J]. Microsystem Technologies, 2001, (7): 85~90

Development of Microfabrication Techniques for Production of Analysis Chip

Wei Shoushui¹, Zhang Yulin¹, Cui Dafu²

(1. School of Control Sci. and Eng., Shandong Univ., Jinan 250061, China;

2. StateKey Laboratory of Transducer Technology, Institute of Electronic, Chinese Academy of Science, Beijing 100080, China)

[Abstract] Fabrication of micro-channels is a key technique for production of analysis chip. The principles of selecting material, the fabrication of mold used in molding replication and every directly fabricating methods were compared and discussed. Some available methods of microfabrication for production of analysis chip were proposed.

[Key words] analysis chip; microfabrication; μ -TAS