

温度可控全透明 PDMS 微通道阵列芯片的设计

李 远¹ 贾越飞² 蒋稼欢¹

(1 重庆大学生物工程学院 重庆 400044)

(2 重庆大学通信工程学院 重庆 400044)

摘 要 本文设计制作温度可控全透明 PDMS 微通道阵列芯片。采用具有光学透明的 PDMS 和 ITO 导电玻璃,分别加工微通道阵列及加热器并利用真空氧等离子实现芯片的键合。芯片的温度控制部分采用单片机 AT89C51 为核心,通过对 PID 温度控制算法进行修正,芯片的温度控制精度可达到 $\pm 0.2^{\circ}\text{C}$ 。该芯片可用于 DNA 分析或细胞培养。

关键词 微通道阵列芯片 温度 透明 PID 算法

前言

微全分析系统是当今涉及分子分析与操控技术等研究领域的一大研究热点。已经发展出的微全分析装置技术表明,通过对微流动过程所涉及的主要物理或化学参数的控制,可实现样品从处理到检测整个过程的优化与集成。由于微装置内外的温度对其中所要实现的化学或生化反应等具有重要影响,因此,这类系统由外向内的温度(或称片上温度)参数的精确控制,是这种微系统构建技术中的重要环节。典型的如 PCR 芯片^[1,2],片上良好的温度动力学决定 PCR 反应是否成功扩增的关键因素之一^[3]。微通道做为微全分析系统的重要组成部分,是实现样品处理和片上生化反应的重要场所。聚二甲基硅氧烷(polydimethylsiloxane, PDMS),具有能透过 300nm 以上的紫外光和可见光,并且无毒,容易塑造,光学透明,耐用,化学惰性,便宜,化学稳定等优点,是目前制作微流控芯片运用最为广泛材料。铟锡氧化物(indium tin oxide, ITO)具有较小的电阻率(约 $10^{-4} \Omega \cdot \text{m}$)、较高的能见度($> 80\%$),而且与玻璃衬底材料有强的粘附力^[4],芯片/微装置中可能具有广阔的应用前景。同时,采用阵列的方式可以提供芯片通量,可同时进行不同的实验。

1 PDMS 微通道阵列芯片的加工

微通道阵列芯片的加工包括三个部分:PDMS 微通道阵列、加热器以及芯片的封装。微通道阵列采用软刻技术中的模塑复制法^[5](见图 1)。

将把采用光刻法制作的微通道 PDMS 印章分别

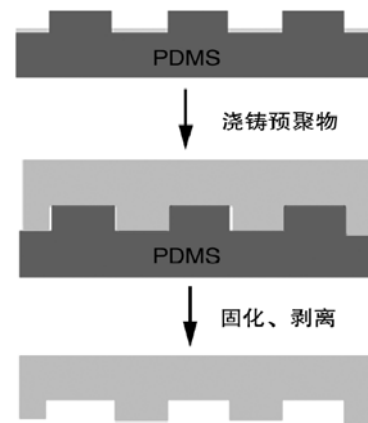


图 1 模塑复制法制作微通道阵列示意图

用丙酮、无水乙醇、三蒸水分别超声 5min,清除通道印章上灰尘等污染物。去除残留在印章上的水分,把清洗好后的印章 60°C 烘箱烘烤 4h。将 sylgard 184 型 PDMS 与固化剂按质量比为 10 : 1 混合形成 PDMS 预聚物,充分搅匀并用真空泵除尽预聚物中的气泡。将预聚物倒在 PDMS 微通道印章上,在 60°C 的烘箱中固化 4h,从印章上剥离就可以形成与印章图形互补的图形(见图 2)。值得注意的是,为固化后能将印章从 PDMS 聚合物中剥离出,不能直

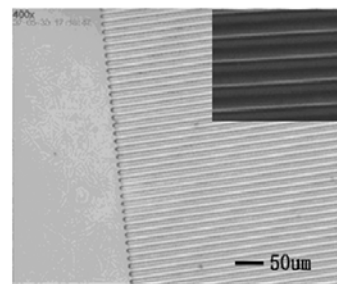


图 2 微通道阵列显微图片。宽为 $10 \mu\text{m}$,深 $15 \mu\text{m}$

接再将 PDMS 预聚物直接倒在微通道印章上,应在倒入预聚物之前采用在印章表面上蒸涂一层泼福龙单分子脱模剂层。

加热器是整个微通道阵列芯片重要的组成部分。目前,用于芯片加热通常包括铜块^[6]、铝块^[7]、铂^[8]等透光性差的金属,不便于芯片在显微镜下实时监控。由于锡氧化物(indium tin oxide,ITO)具有较高的能见度(>80%),本设计为构建全透明的PDMS微通道阵列芯片,采用市场上购买的ITO导电玻璃做为芯片的生热源。它的片电阻为90~110 R/□。用玻璃刀划取长3.0cm,宽为0.8cm的ITO导电玻璃,在玻璃的两端导电面通过真空溅射沉积一层金膜,在金膜上绑缚一层铝膜,将导线与铝膜进行焊接,可实现加热器的电气连接(见图3)。

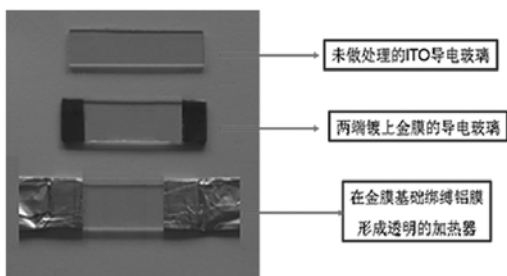


图3 制作的透明 ITO 薄膜加热器

ITO 薄膜加热器的总电阻可由下式计算

$$R = \frac{\rho}{tW} = R_s \frac{L}{W}$$

其中, R_s 称为片电阻, L 为加热器两电极间的距离, W 为加热器宽度。通过计算该加热器的总电阻为 $225 \Omega \sim R \sim 275 \Omega$, 通过数字万用表测得实际的电阻为 230Ω 。说明通过这种方法不但制作简单, 成本低, 具有较小的接触阻抗, 能够实现很好的 ITO 薄膜加热器良好的电气连接。

为形成微通道腔, 需要将加工形成的微通道阵列与 ITO 透明薄膜加热器进行键合, 为避免电场对通道中的流动的试剂产生影响, 采用加热没有导电层的玻璃面。本文采用真空氧等离子处理的方法^[9]。将加热器和 PDMS 微通道阵列放入氧等离子清洗器中, 在氧气压强为 $0.2 \text{ Torr} (26 \text{ pa})$ 、功率为 25 W 条件下, 处理 20 s 即可实现 PDMS 微通道阵列与加热器的不可逆键合。同时, 采用这种方法还可以有效的改善 PDMS 微通道的亲水性。

2 PDM S 微通道阵列芯片的温度控制

整个芯片的温度控制系统包括四个部分: 温度传感器、ITO 薄膜加热器、温度控制模块和直流电源

(见图4)。可简单描述为温度传感器(T 热点偶温度传感器, 北京赛亿凌科技有限公司)将所测对象的温度值转换为对应的电压值, 经信号调理电路处理并经 AD 转换进入温度控制模块, 与所设定的温度值进行比较, 这个设定的温度值由外部键盘输入。经过改进 PID 算法计算出控制量, 通过脉宽调制(PWM)技术, 使单片机输出占空比随控制量变化而变的方波; 此方波作为通过光电耦合器作用于晶体三极管, 加热电源通过晶体三极管实现对加热器的加热。温度控制模块的所有工作采用 AT89S51 单片机完成。芯片温度控制模块硬件框图(见图5)。

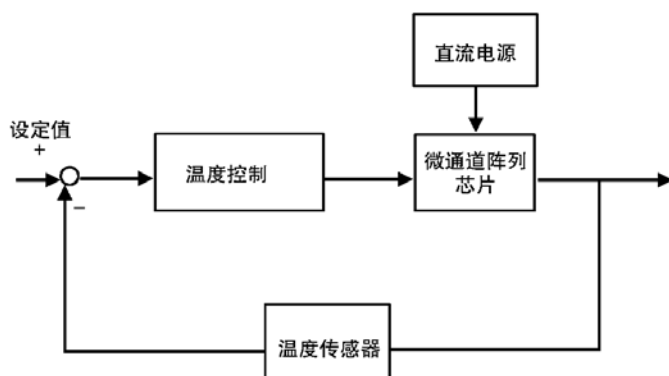


图4 PDM S 微通道阵列芯片的温度控制原理图

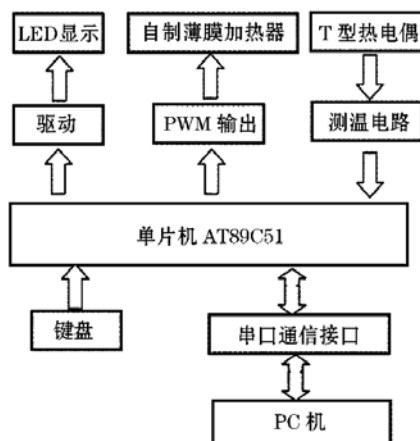


图5 温度控制系统的硬件框图

整个芯片系统的温度控制以单片机 AT89C51 为核心, 通过键盘可以设置控制参数, LED 显示提供良好的人机界面, 显示出当前所测温度以及设定温度以及控制参数。为更好地检测温度的变化趋势和曲线, 通过串口 RS232 与上位机进行通信, 还可以通过上位机控制温度控制模块。系统测温元件采用 T 型热点偶温度传感器, 测温范围为 $0 \sim 200^\circ\text{C}$, 精度为 I 级。热电偶的冷端温度补偿采用补偿电桥法, 它是利用不平衡电桥中随温度变化的电势值, 以补偿热电偶因冷端温度变化而引起的热电势变化值。电路示意图(见图6), 其中, R_1, R_2, R_3 为温度

系数很小的精密电阻, R4 (铜丝绕制) 阻值随热电偶冷断温度变化而变化, R5 为限流电阻。由于热电偶输出电压极小, 其值为几十 $\mu\text{V}/^\circ\text{C}$, 故需对其放大。系统采用两级放大, 第一级为两个对称的同相放大器 0P-07, 放大 10 倍, 第二级为 AD620, 放大器放大 100 倍, 总需放大 1000 倍。将放大后的电压通过 ADC0809 进行 AD 转换。薄膜加热器的加热工作电路 (见图 7)。它的工作原理为: 当单片机 P1 1 脚 (PWM) 输出为高电平时, 光电隔离器导通, 三极管导通, 薄膜加热电阻导电, 进行加热。当 PWM 输出为低电平时, 光电隔离器截至, 停止加热。通过控制 P1 1 脚的占空比, 从而控制薄膜加热器的加热功率, 进而控制温度。

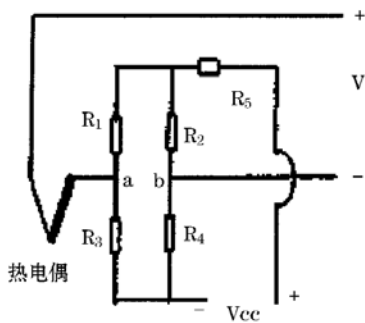


图 6 热电偶电桥补偿电路示意图

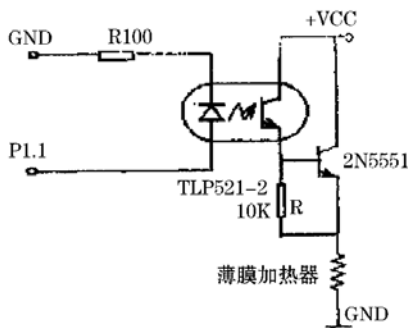


图 7 薄膜加热器的加热工作电路

芯片温度控制系统软件包括主程序、温度采样子程序、数字滤波子程序、温度标度转化子程序、PID 计算子程序、键盘扫描、LED 显示子程序、算术运算子程序等。主程序调用子程序完成子程序对应的工作 (见图 8)。首先对 AT89C51 本身和外部接口进行初始化, 设定相关参数, 进行键盘扫描, 扫描结束后对芯片温度采样, 将采样得到的值作数字滤波, 再把滤波得到的数据进行 PID 控制算法计算处理, 输出执行并对温度值显示等等。

在温度控制模块子程序中, PID 算法子程序是整个温度控制系统的核心, 控制规律为^[10]:

$$u(t) = K_p [e(t) + \frac{1}{T_i} \int_0^t e(t) dt + T_d \frac{de(t)}{dt}] \quad (1)$$

对 (1) 式进行离散化得

$$u(n) = K_p \left\{ e(n) + \frac{T}{T_i} \sum_{i=1}^n e(i) + \frac{T_d}{T} [e(n) - e(n-1)] \right\} + u_0 \quad (2)$$

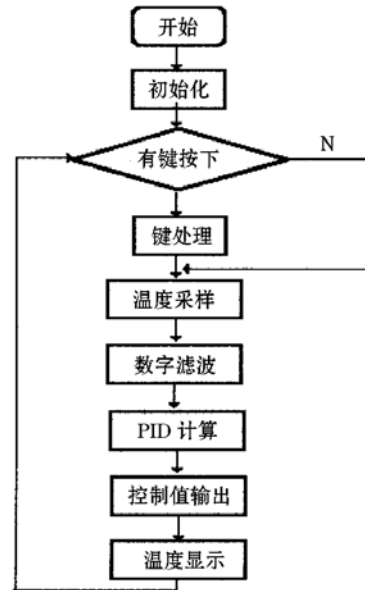


图 8 温度控制系统的控制主程序流程图

(2) 式为位置式 PID 算法, 它的缺点为在计算过程中所需内存单元较多。通过转换得增量式 PID 算法。

$$\Delta u(n) = u(n) - u(n-1) = K_p [e(n) - e(n-1)] + K_i e(n) + K_d [e(n) - 2e(n-1) + e(n-2)] \quad (3)$$

其中, K_p 为比例系数; K_i 为积分时间常数; K_d 为微分时间常数。这三个参数直接决定温度控制的效果。通过试凑法确定这三个参数。图 9 为常规 PID 控制算法实测的温度曲线。控制规律为由室温温度 27°C 上升到 30°C , 稳定一段时间, 然后再上升到 38°C , 再稳定一段时间, 断开电源, 让其通过空气对流自然冷却。通过常规的 PID 算法得到的温度控制具有较高的过冲量, 且温度在稳定期间时在设定值 0.5°C 内振荡。为进一步提高芯片温度控制的精确性, 对 PID 控制算法进行改进。

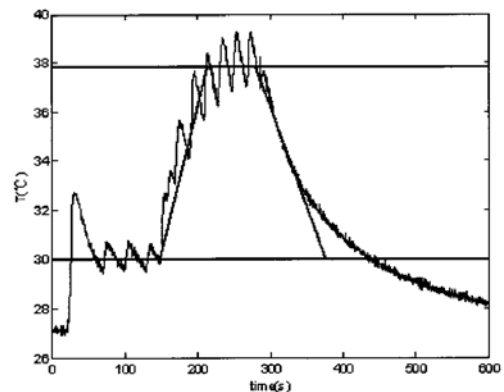


图 9 常规 PID 控制算法温度控制曲线

为使被控变量快速跟踪设定值变化和减少超

调,采用积分分离方法。这样即防止偏差大时有过大的控制量,也避免过积分的现象。为避免不必要的动作,减少温度稳定时的振荡,在PID算法中加入控制死区。原理为在偏差小于一定值时,输出为零。在偏差达到一定数值时,才按照PID算法进行运算控制。改进后的PID算法的温度控制曲线(见图10)。可见,采用改进后的PID算法具有较小的超调量,在温度稳定阶段温度在 $\pm 0.2^\circ\text{C}$ 内振荡,控制精度远远高于 $\pm 0.5^\circ\text{C}$ 。

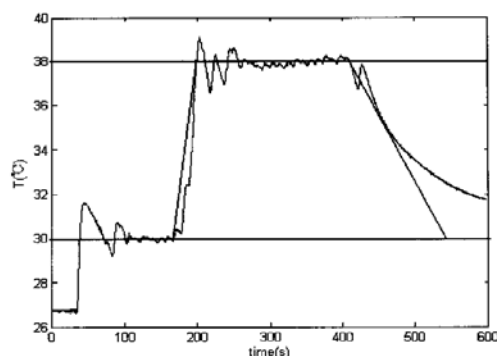


图10 改进后的PID算法温度控制曲线

3 结论

本文采用透明性材料PDMS和ITO导电玻璃构建温度可控全透明微通道阵列芯片。PDMS做为形成微通道阵列的材料,利用已有的PDMS通道印章采用模塑复制可得到大量具有高保真度的PDMS微通道阵列。ITO导电玻璃具有高的透光性和热传导性做为加热器。芯片的整个温度控制系统采用单片机AT89C51为核心,成本低廉,并对PID温度控制算法进行修正,温度控制精度达到 $\pm 0.2^\circ\text{C}$,满足常规实验室的生物、化学反应的温度精度。由于该芯片为全透明,故可用于在显微镜下实时检测芯片上

各种生物和化学反应,如荧光检测等,该芯片已用于实验室DNA分析、细胞培养等实验。另外,采用阵列形式可提高芯片的通量,为生物学等研究提供有力工具。

参考文献

- 1 何文波,闫卫平 集成PCR芯片温控系统的设计,仪表技术与传感器,2005,(7):33~35
- 2 Minqiang Bu, Tracy Melvin, Graham Ensell, et al Design and theoretical evaluation of a novel microfluidic device to be used for PCR, *Micro Mech Microeng*, 2003, 13:125~130
- 3 章春仲,徐进良 空域PCR芯片/微装置中温度控制技术,传感器技术,2004,23(10):8~10
- 4 Sun K, Yamaguchi A, Matsuo S, et al A heater integrated transparent microchannel chip for continuous flow PCR, *Sens Actuat B*, 2002, 84: 283~289
- 5 Younan Xia, Whitesides M George *Soft Lithography*, *Angew Chem Int Ed*, 1998, 550~575
- 6 Park N, Kim S, Hahn JH Cylindrical compact thermal cycling device for continuous-flow polymerase chain reaction, *Anal Chem*, 2003, 75(21):6029~6033
- 7 Chiu J, Matsudaira P, Sonin A, et al A closed cycle capillary polymerase chain reaction machine, *Anal Chem*, 2001, 73(9):2018~2021
- 8 Bu M, Melvin T, Ensell G, et al Design and theoretical evaluation of a novel microfluidic device to be used for PCR, *Micro Mech Microeng*, 2003, 13: S125~130
- 9 Matthew A Holden, Saurabh Kumar, Ali Beskok, et al Microfluidic diffusion diluter: bulging of PDMS microchannels under pressure-driven flow, *Micro Mech Microeng*, 2003, 13: 412~418
- 10 孙传友,孙晓斌,汉泽西等 测控系统原理与设计,北京:北京航空航天大学出版社,2002

The fabrication of temperature-controlled transparent PDMS microchannel-array chip

Li Yuan¹ Jia YueFei² Jiang JiaHuang¹

(1. Bioengineering institute of Chongqing university, Chongqing 400044)

(2. Communication engineering institute of Chongqing university, Chongqing 400044)

Abstract In this paper, we fabricated a transparent PDMS microchannel-array chip of temperature controlled. Using transparent PDMS and conductive ITO glass, we fabricated microchannel-array and heater and implemented bonding of the chip utilizing vacuum oxygen plasma. The temperature control system of chip was based on a single-chip-AT89C51, in which the PID arithmetic was implemented and further modified, the temperature control accuracy of 0.2°C could be attained. This chip can be used in the fields such as DNA analysis or cell culture.

Key words Microchannel-array chip Temperature Transparent PID arithmetic