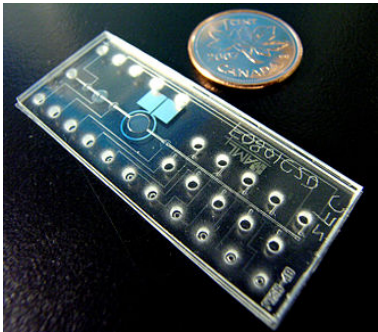


# 生物MEMS

**Bio-MEMS**是生物医学（或生物）微机电系统的缩写。生物 **MEMS** 与芯片实验室 (LOC)和微型全分析系统 (μTAS)有相当多的重叠，有时被认为是同义词。生物 **MEMS** 通常更侧重于适用于生物应用的机械部件和微制造技术。另一方面，芯片实验室关注的是实验室过程和实验的小型化和集成到单个（通常是微流体）筹码。在这个定义中，芯片实验室设备并不严格具有生物学应用，尽管大多数可以或可以适应生物学目的。同样，微量总分析系统可能没有考虑生物学应用，通常专门用于化学分析。生物 **MEMS** 的广义定义可用于指在微尺度上用于生物和生物医学应用的科学和技术，其中可能包括也可能不包括任何电子或机械功能。<sup>[2]</sup>生物 **MEMS** 的跨学科性质结合了材料科学、临床科学、医学、外科、电气工程、机械工程、光学工程、化学工程和生物医学工程。<sup>[2]</sup>它的一些主要应用包括基因组学、蛋白质组学、分子诊断学、即时诊断、组织工程、单细胞分析和可植入微型设备。<sup>[2]</sup>



生物 MEMS 设备的一个例子是这种自动FISH微芯片，它集成了一个试剂多路复用器、一个带有薄膜加热器层的细胞室和一个蠕动泵。<sup>[1]</sup>

## 内容

### 历史

### 方法

#### 材料

硅和玻璃

塑料和聚合物

生物材料

纸

#### 电动力学

#### 微流体

BioMEMs 流量控制

地震阀

冰阀

预制阀门

微尺度混合

超声混合元件

被动混合元件

### 生物 MEMS 作为小型化生物传感器

微机械传感器

电气和电化学传感器

光学传感器

### 用于诊断的生物 MEMS

基因组和蛋白质组微阵列

寡核苷酸芯片

cDNA微阵列

肽和蛋白质微阵列

PCR芯片

即时诊断设备

样品调理

样品分馏

突出的挑战

### 组织工程中的生物 MEMS

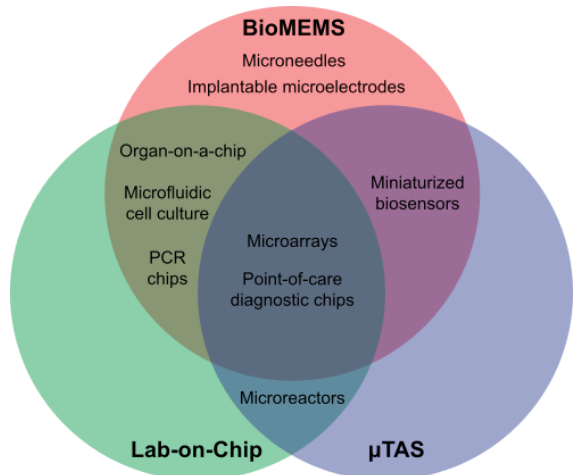
细胞培养

干细胞工程

生化因素

流体剪切应力

细胞-ECM 相互作用



维恩图概述并对比了生物 MEMS、芯片实验室、μTAS 领域的某些方面。

|                          |
|--------------------------|
| <u>细胞间相互作用</u>           |
| <u>胚体的形成和组织</u>          |
| <u>辅助生殖技术</u>            |
| <b>医疗植入物和手术中的生物 MEMS</b> |
| <u>植入式微电极</u>            |
| <u>手术用微型工具</u>           |
| <u>药物输送</u>              |
| <b>参考</b>                |

## 历史

1967 年，SB Carter 报道了使用阴影蒸发的钯岛进行细胞附着。<sup>[3]</sup>在第一次生物 MEMS 研究之后，该领域的后续发展缓慢了大约 20 年。<sup>[3]</sup>1985 年，Unipath Inc.将 ClearBlue商业化，这是一种今天仍在使用的妊娠试验，可以被认为是第一个包含纸的微流体设备和第一个上市的微流体产品。<sup>[3]</sup>1990 年，来自瑞士 Ciba-Geigy（现为诺华）的 Andreas Manz 和 H. Michael Widmer 首次创造了微量全分析系统（ $\mu$ TAS）一词在他们的开创性论文中，提议使用小型化全化学分析系统进行化学传感。<sup>[4]</sup> $\mu$ TAS 概念背后的三个主要推动因素。<sup>[3]</sup>首先，由于在宏观设备上并行运行许多色谱分析的时间和成本，在 1990 年代之前的过去几十年中，药物发现受到限制。<sup>[3]</sup>其次，始于 1990 年 10 月的人类基因组计划 (HGP)创造了提高DNA 测序能力的需求。<sup>[3]</sup>毛细管电泳因此成为化学和 DNA 分离的焦点。<sup>[3]</sup>第三，美国国防部DARPA在意识到有必要开发可现场部署的微系统以检测具有潜在军事和恐怖威胁的化学和生物制剂后，于 1990 年代支持了一系列微流体研究计划。<sup>[5]</sup>研究人员开始将光刻设备用于微电子机械系统 (MEMS)的微细加工，继承自微电子工业。<sup>[3]</sup>当时，MEMS 在生物学中的应用受到限制，因为该技术针对硅或玻璃晶片进行了优化，并且使用了与生物材料不兼容的溶剂型光刻胶。<sup>[3]</sup>1993 年，哈佛化学家George M. Whitesides引入了廉价的基于PDMS的微细加工技术，这彻底改变了生物 MEMS 领域。<sup>[3]</sup>从那时起，生物MEMS领域爆发了。1990 年代生物 MEMS 发展过程中选定的主要技术成就包括：

- 1991年，研制出第一个寡核苷酸芯片<sup>[6]</sup>
- 1998 年，第一个用于药物输送的固体微针被开发出来<sup>[7]</sup>
- 1998年，研制出第一个连续流式聚合酶链反应芯片<sup>[8]</sup>
- 1999 年，首次展示了用于选择性处理微通道中细胞的异质层流<sup>[9]</sup>

如今，琼脂糖、生物相容性光刻胶和自组装等水凝胶是改进生物 MEMS 作为PDMS的替代品或补充品的关键研究领域。<sup>[3]</sup>

## 方法

### 材料

#### 硅和玻璃

传统的微加工技术，如湿法蚀刻、干法蚀刻、深反应离子蚀刻、溅射、阳极键合和熔合键合，已在生物 MEMS 中用于制造流道、流量传感器、化学检测器、分离毛细管、混合器、过滤器、泵和阀门。<sup>[10]</sup>然而，在生物医学应用中使用基于硅的设备存在一些缺点，例如它们的高成本和生物不相容性。<sup>[10]</sup>由于是一次性的，比它们的MEMS同类产品大，并且需要洁净室设施、高昂的材料和加工成本使硅基生物 MEMS 在经济上的吸引力降低。<sup>[10]</sup>“在体内”，硅基生物 MEMS 可以很容易地进行功能化，以最大限度地减少蛋白质吸附，但硅的脆性仍然是一个主要问题。<sup>[10]</sup>

#### 塑料和聚合物

在生物 MEMS 中使用塑料和聚合物很有吸引力，因为它们易于制造，与微机械加工和快速原型制作方法兼容，而且成本低。<sup>[10]</sup><sup>[11]</sup>许多聚合物也是光学透明的，可以集成到使用光学检测技术（如荧光、UV/Vis 吸光度或拉曼方法）的系统中。<sup>[11]</sup>此外，许多聚合物具有生物相容性，对溶剂具有化学惰性，并且在强电应用中具有电绝缘性。电场是必需的，例如电泳分离。<sup>[10]</sup>聚合物的表面化学也可以针对特定应用进行修改。<sup>[10]</sup>具体来说，PDMS的表面可以用镁、钽和铁等元素进行离子辐照，以降低表面疏水性，从而在“体内”应用中实现更好的细胞粘附。<sup>[12]</sup>生物 MEMS 中最常用的聚合物包括PMMA、PDMS、OSTEmer (<http://www.ostemers.com/>) (<http://www.ostemers.com/>)和SU-8。<sup>[10]</sup>

#### 生物材料



Andreas Manz,  $\mu$ TAS的先驱之一，在 2007 年 MicroTAS 会议上。

蛋白质、细胞和组织等生物材料的微尺度操作和图案化已用于开发基于细胞的阵列、微阵列、基于微细加工的组织工程和人造器官。<sup>[11]</sup>生物微图案可用于高通量单细胞分析，<sup>[14]</sup>精确控制细胞微环境，以及将细胞受控整合到适当的多细胞结构中以在体内概括条件。<sup>[15]</sup>光刻、微接触印刷、选择性微流体输送和自组装单层是用于将生物分子图案化到表面上的一些方法。<sup>[3][15]</sup>细胞微图案可以使用细胞外基质蛋白的微接触图案、细胞电泳、光镊阵列、介电泳和电化学活性表面来完成。<sup>[16]</sup>

论文

纸微流体（有时称为纸上实验室）是在微细加工中使用纸基材来操纵不同应用的流体流动。<sup>[3][17]</sup>纸微流体已应用于纸电泳和免疫测定，最引人注目的是商业化妊娠试验 ClearBlue。<sup>[3]</sup>在生物 MEMS 中使用纸进行微流体和电泳的优势包括成本低、可生物降解和自然吸水作用。<sup>[3]</sup>纸基微流体的一个严重缺点是芯吸速率对环境条件（例如温度和相对湿度）的依赖性。<sup>[18]</sup>基于纸张的分析设备对发展中国家的即时诊断特别有吸引力，因为其材料成本低且强调比色分析，这使医疗专业人员能够轻松地通过肉眼解释结果。<sup>[18]</sup>与传统的微流体通道相比，纸质微通道可用于样品引入（尤其是法医式样品，如体液和土壤），并且其天然过滤特性可排除样品中的细胞碎片、污垢和其他杂质。<sup>[3]</sup>纸质复制品在执行常见问题方面表现出相同的有效性微流体操作，例如流体动力学聚焦、基于尺寸的分子提取、微混合和稀释；用于自动液体处理和分析的常见 96 孔和 384 孔微孔板已通过纸上光刻技术进行复制，以实现更纤薄的外形和更低的材料成本，同时保持与传统微孔板读取器的兼容性。<sup>[19][20]</sup>用于微图案纸的技术包括光刻、激光切割、喷墨印刷、等离子处理和蜡图案。<sup>[3][17]</sup>

电动力学

电动力学已在生物 MEMS 中被利用，用于使用电场分离分子和细胞的混合物。在电泳中，液体中的带电物质在外加电场的影响下移动。<sup>[3]</sup>电泳已用于分离小离子、带电有机分子、蛋白质和 DNA。<sup>[3]</sup>电泳和微流体具有高度协同作用，因为由于更快的热量去除，可以在微通道中使用更高的电压。<sup>[3]</sup>等电聚焦是蛋白质、细胞器的分离，和具有不同等电点的细胞。<sup>[3]</sup>等电聚焦需要垂直于流动方向的 pH 梯度（通常由电极产生）。<sup>[3]</sup>对感兴趣的物种进行分类和聚焦是因为电泳力会导致垂直迁移，直到它沿着其各自的等电点流动。<sup>[3]</sup>介电泳是由于非均匀电场的感应极化引起的不带电粒子的运动。介电泳可用于生物 MEMS 中的介电泳阱，将特定粒子集中在表面上的特定点，并将粒子从一个流动流转移到另一个流动流以进行动态浓缩。<sup>[3]</sup>

微流体

微流体是指在微加工基板上操纵少量（μL、nL、pL、fL）流体的系统。生物 MEMS 的微流体方法具有以下几个优点：

- 微通道中的流动是层流的，允许对微通道中的细胞进行选择性的处理，<sup>[9]</sup>流动模式和浓度的数学建模，以及细胞生物环境和生化反应的定量预测<sup>[3]</sup>
- 微流体特征可以在细胞规模或更小规模上制造，从而能够研究（亚）细胞现象、单细胞的播种和分选以及生理参数的概括<sup>[3]</sup>
- 将微电子、微机械和微光学集成到同一平台上，可实现自动化设备控制，从而减少人为错误和运营成本<sup>[3]</sup>
- 由于批量制造和高通量（并行化和冗余），微流体技术相对经济。这允许生产一次性或一次性芯片，以提高易用性并降低生物交叉污染的可能性，以及快速原型制作<sup>[3][11]</sup>
- 微流控装置消耗的试剂量要少得多，只需少量分析物即可进行化学检测，完成过程和反应所需的时间更短，并且比传统的宏流控装置和实验产生更少的浪费<sup>[3]</sup>
- 微流控设备的适当包装可以使其适用于发展中国家的可穿戴应用、植入物和便携式应用<sup>[3]</sup>

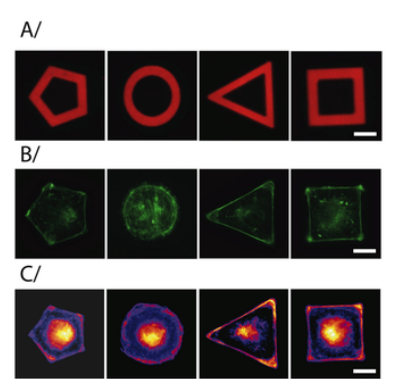
一种结合电动现象和微流体的有趣方法是数字微流体。在数字微流体中，基板表面带有电极微图案并有选择地激活。<sup>[3]</sup>小液滴的操作通过电润湿发生，这是一种电场改变表面上电解质液滴的润湿性的现象。<sup>[3]</sup>

BioMEMs 流量控制

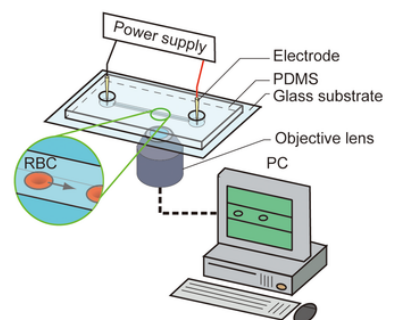
用于制造微流体装置的光刻方法在形成用于宏观阀门的螺旋式机构方面是无效的。<sup>[23]</sup>因此，微流体装置需要替代的流量控制技术，其中一些目前很流行：

地震阀

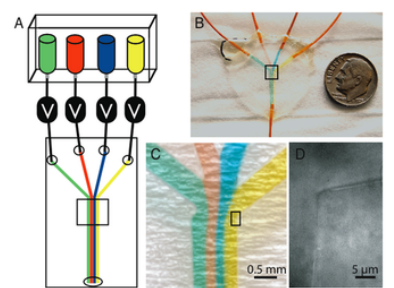
生产具有快速驱动时间和可变流量限制的阀门的一种廉价方法是多层软光刻 (MSL)。<sup>[24]</sup>通过这种制造技术生产的阀门被称为 Quake 阀门，因为它们最初是在斯坦福大学的 Stephen Quake 实验室中制造的。基本方案包括两个垂直的流道，在它们的交叉处被不透水的弹性膜隔开。受控气流通过一个导管，而过程流体通过另一个导管。两个管道之间的压力梯度（通过改变控制空气流速进



**A)** PNIPAM玻璃表面上纤连蛋白的微图案化。<sup>[13]</sup>  
**B) & C)**单个成纤维细胞在空间上受限于纤连蛋白微图案的几何形状。<sup>[13]</sup>



电泳实验示例：在微通道的入口和出口处设置两个锥形电极，细胞通过施加的直流电场沿微通道移动。<sup>[21]</sup>



当将多种溶液添加到同一微通道中时，由于层流特性，它们会在不同的流道中流动（不混合）。<sup>[22]</sup>



行调整）导致膜变形并阻碍工艺通道中的流动。<sup>[24]</sup>在 MSL 中，工艺流体和控制流体的通道都是从弹性模具中铸造出来的，这使其成为一个完全增材制造工艺。

## 冰阀

冰阀通过将热量从流动通道的单个部分传输出去，使流体凝固并停止流过该区域。热电(TE)单元用于将热量从插头中带走。<sup>[23]</sup>由于 TE 单元可以提供的温差有限，因此多个单元通常串联起来，以在基板-流体界面处产生零下温度，从而实现更快速的冷却。当前最先进的冰阀技术具有关闭时间短（0.37 秒，10  $\mu\text{L}/\text{min}$ ）和高流速（1150  $\mu\text{L}/\text{min}$ ）的特点。<sup>[23]</sup>冰阀于 1995 年首次推出，使用加压液态二氧化碳作为冷却剂。

## 预制阀门

预制机械螺杆阀和电磁阀不需要先进的微细加工工艺，并且易于在 PDMS 等软基板材料中实施。<sup>[25]</sup>与 Quake 和冰阀不同，螺旋阀在没有电源输入的情况下保持其流量限制水平，因此非常适用于阀门位置可能保持基本恒定且可以接受人工操作的情况。<sup>[25]</sup>与 Quake 阀相比，电磁阀具有相似的驱动时间，但占用空间更大，并且未集成到设备基板中。<sup>[25]</sup>当设备尺寸成为问题时，例如在可植入设备中，这是一个问题。

## 微尺度混合

尽管由于长度尺度小，微流体系统中的扩散时间显着缩短，但在微流体技术所需的时间尺度上消除浓度梯度仍然存在挑战。<sup>[26]</sup>

## 超声混合元件

超声处理通常用于通过产生超高能声学来提供流的局部混合。<sup>[26]</sup>利用超声混合的微流控芯片可以具有集成和外部定位的超声换能器。<sup>[27]</sup>超声处理还广泛用于宏观和微流体系统中的细胞裂解和均质化。通过超声处理细胞裂解的主要机制是强烈的局部加热和剪切力。<sup>[27]</sup>

## 被动混合元件

在被动混合元件中，通过使用具有可变路径长度和/或直径的平行导管对进入的层流进行时间和空间重新分布来实现混合。<sup>[26]</sup>拥有各种不同长度的平行流动通道的最终结果是，最初位于层流轮廓边缘的材料可以重复地重新分配到相对边缘，从而大大缩短了特征扩散长度尺度。<sup>[26]</sup>

# 作为微型生物传感器的生物 MEMS

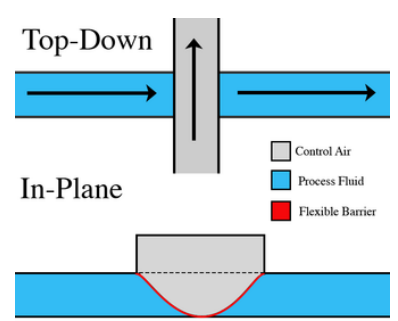
生物传感器是由称为生物受体的生物识别系统和传感器组成的设备。<sup>[28]</sup>分析物与生物受体的相互作用导致换能器可以转换为测量值，例如电信号。<sup>[28]</sup>生物传感中最常用的生物受体基于抗体-抗原相互作用、核酸相互作用、酶相互作用、细胞相互作用和使用仿生材料的相互作用。<sup>[28]</sup>常见的换能器技术包括机械检测、电检测和光学检测。<sup>[11][28]</sup>

## 微机械传感器

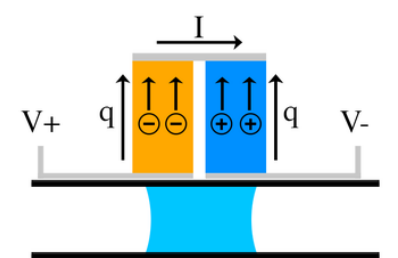
生物 MEMS 中的机械检测是通过用于应力传感和质量传感的微米级和纳米级悬臂梁实现的，<sup>[11]</sup>或微米级和纳米级板或膜。<sup>[29]</sup>在应力传感中，生化反应选择性地在悬臂的一侧进行，以引起表面自由能的变化。<sup>[11]</sup>由于表面应力的变化，这导致悬臂弯曲可以通过光学（激光反射到四位置检测器）或电（悬臂固定边缘处的压电电阻器）测量。<sup>[11]</sup>在质量传感中，悬臂在其位置振动电学或光学测量的谐振频率。<sup>[11]</sup>当发生生化反应并在悬臂上捕获时，悬臂的质量会发生变化，共振频率也会发生变化。<sup>[11]</sup>然而，对这些数据的分析可能稍微不那么直接，因为还发现样品吸附到悬臂上会改变悬臂的杨氏模量。<sup>[30]</sup>改变悬臂刚度也会改变其共振频率，因此必须分析振荡信号中的噪声以确定共振频率是否也是弹性变化的函数。<sup>[30]</sup>该技术的一个常见用途是检测 DNA 中的核苷酸错配，因为由不正确碱基的存在引起的质量变化足以改变悬臂的共振频率并记录信号。<sup>[11]</sup>质量传感在流体中没有那么有效，因为在阻尼介质中最小可检测质量要高得多。<sup>[11]</sup>悬浮微通道电阻器是一种特殊类型的悬臂梁设计，能够使用悬臂梁内的微流体通道解决这一限制。<sup>[31]</sup>这些通道可以在悬臂上“原位”移动样本，而不会淹没悬臂，对其振荡的影响最小。然而，这项技术还处于起步阶段，除了少数有限的应用之外，它仍然无法使用。<sup>[31]</sup>使用悬臂式传感器的优点是不需要在分析物或生物受体上使用光学可检测的标记。<sup>[11]</sup>

## 电气和电化学传感器

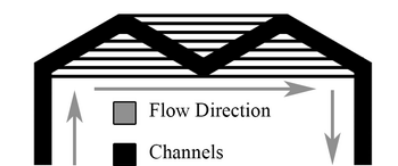
电气和电化学检测很容易适应便携性和小型化，特别是与光学检测相比。<sup>[11]</sup>在电流型生物传感器中，酶催化的氧化还原反应会产生由工作电极测量的氧化还原电子电流。<sup>[11]</sup>安培生物传感器已在生物 MEMS 中用于检测葡萄糖、半乳糖、乳糖、尿素和胆固醇，以及用于气体检测和 DNA 杂交。<sup>[11]</sup>在电位生物传感器中，一个电极上的电势测量是参考另一个电极进行的。<sup>[11]</sup>电位生物传感器的



地震阀示意图，其中过程流体通道与控制流体通道垂直且不在平面内。



带有 Peltier 冷却元件的冰阀示意图。



被动流动混合元件。轴向浓度梯度的层流流入，浓度梯度减小的层流流出。

示例包括离子敏感场效应晶体管 (ISFET)、化学场效应晶体管(chem-FET) 和光寻址电位传感器 (LAPS)。<sup>[11]</sup>在电导 生物传感器中，由于生物分子反应，测量了两个电极之间的电阻抗变化。<sup>[11]</sup>电导测量简单易用，因为不需要特定的参考电极，已被用于检测生物物质、毒素、核酸和细菌细胞。<sup>[11]</sup>

## 光学传感器

光学检测的一个挑战是需要在生物 MEMS 上以小型便携式形式集成检测器和光电二极管。<sup>[11]</sup>光学检测包括基于荧光的技术、基于化学发光的技术和表面等离子共振 (SPR)。基于荧光的光学技术使用在特定波长发射光的标记，并且光信号中的存在或增强/减少（例如荧光共振能量转移）表明反应已经发生。<sup>[11]</sup>基于荧光的检测已用于微阵列和PCR在芯片设备上。<sup>[11]</sup>化学发光是通过化学反应释放能量而产生的光。<sup>[11]</sup>生物发光和电化学发光是化学发光的亚型。<sup>[11]</sup>表面等离子体共振传感器可以是薄膜折射计或光栅，用于测量金属或介电表面上表面等离子体的共振行为。<sup>[32]</sup>当生物分子被捕获或吸附在传感器表面时，共振会发生变化，这取决于分析物的浓度及其特性。<sup>[32]</sup>表面等离子共振已被用于食品质量和安全分析、医学诊断和环境监测。<sup>[32]</sup>

## 用于诊断的生物 MEMS

## 基因组和蛋白质组微阵列

基因组和蛋白质组微阵列的目标是使高通量基因组分析更快、更便宜，以及识别激活的基因及其序列。<sup>[3]</sup>微阵列中使用了许多不同类型的生物实体，但通常微阵列由有序的微点集合组成，每个微点包含与分析物相互作用的单个定义的分子种类，以便在单个实验中同时测试数千个参数。<sup>[33]</sup>基因组和蛋白质组微阵列的一些应用是新生儿筛查、识别疾病风险和预测个性化医疗的治疗效果。

### 寡核苷酸芯片

寡核苷酸芯片是寡核苷酸的微阵列。<sup>[3]</sup>它们可用于检测突变和表达监测，以及基因发现和作图。<sup>[33]</sup>创建寡核苷酸微阵列的主要方法是凝胶垫（摩托罗拉）、微电极（纳米）、光刻技术（Affymetrix）和喷墨技术（安捷伦）。<sup>[33]</sup>

- 使用凝胶垫，预制寡核苷酸附着在活化的聚丙烯酰胺贴片上<sup>[33]</sup>
- 使用微电极，带负电的 DNA 和分子探针可以集中在通电电极上进行相互作用<sup>[34]</sup>
- 使用光刻，使用从数字微镜器件投射的光掩模或虚拟光掩模在衬底上创建曝光图案。<sup>[3]</sup> <sup>[6]</sup>光从选定的曝光区域去除光敏保护基团。<sup>[6]</sup>去保护后，具有光不稳定保护基团的核苷酸暴露于整个表面，化学偶联过程仅发生在上一步中暴露于光的地方。<sup>[6]</sup>可以重复此过程以合成表面上长度相对较短的寡核苷酸，一个核苷酸一个核苷酸。<sup>[6]</sup>
- 使用喷墨技术，核苷酸被逐滴打印到表面上以形成寡核苷酸<sup>[33]</sup>

### cDNA微阵列

cDNA微阵列通常用于大规模筛选和表达研究。<sup>[33]</sup>在 cDNA 微阵列中，来自细胞的 mRNA 被收集并通过逆转录转化为 cDNA。<sup>[3]</sup>随后，cDNA 分子（每个对应一个基因）通过金属针固定在膜、玻璃或硅芯片上，形成直径约 100 μm 的点。<sup>[3]</sup> <sup>[33]</sup>对于检测，来自细胞的荧光标记的单链 cDNA 与微阵列上的分子杂交，并在处理的样品（例如标记为红色）和未处理的样品（以另一种颜色标记，例如绿色）用于分析。<sup>[3]</sup>红点表示相应基因在处理样品中的表达水平较高。相反，绿点表示相应基因在未处理样品中的表达水平较高。黄点是红点和绿点重叠的结果，表示相应基因在两个样本中的表达水平相对相同，而黑点表示两个样本中没有表达或表达可忽略不计。

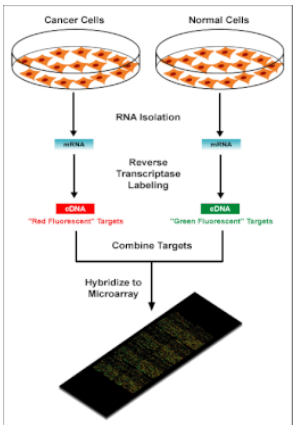
### 肽和蛋白质微阵列

使用肽和蛋白质微阵列的动机首先是因为mRNA转录本通常与合成蛋白质的实际量相关性很差。<sup>[35]</sup>其次，DNA 微阵列无法识别直接影响蛋白质功能的蛋白质的翻译后修饰。<sup>[35]</sup>第三，一些体液如尿液缺乏mRNA。<sup>[35]</sup>蛋白质微阵列由固定在基板芯片上的蛋白质库组成，基板芯片通常是玻璃、硅、聚苯乙烯、PVDF或硝酸纤维素。<sup>[35]</sup>通常，存在三种类型的蛋白质微阵列：功能性、分析或捕获以及反相蛋白质阵列。<sup>[36]</sup>

- 功能性蛋白质阵列显示折叠和活性蛋白质，用于筛选分子相互作用、研究蛋白质途径、识别翻译后修饰的靶点和分析酶活性。<sup>[36]</sup>
- 分析或捕获蛋白质阵列显示抗原和抗体以分析血清中的蛋白质或抗体表达。<sup>[36]</sup>这些阵列可用于发现生物标志物、监测蛋白质数量、监测信号通路中的活动状态以及分析疾病中的抗体库。<sup>[36]</sup>
- 反相蛋白质阵列测试细胞裂解物和血清样本与不同抗体的重复，以研究疾病进展过程中特定蛋白质和蛋白质修饰的表达变化，以及生物标志物的发现。<sup>[36]</sup>



Affymetrix GeneChip® 是基因组微阵列的一个例子。



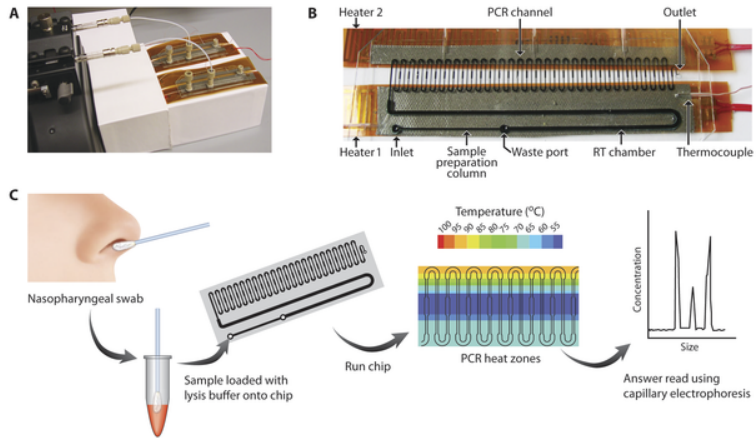
cDNA微阵列中的差异比较



由于稳定性低且需要考虑固定化蛋白质的天然折叠，蛋白质微阵列具有严格的生产、储存和实验条件。<sup>[37]</sup>另一方面，肽具有更强的化学抗性，可以保留蛋白质功能的部分方面。<sup>[37]</sup>因此，肽微阵列已被用于补充蛋白质组学研究和诊断中的蛋白质微阵列。蛋白质微阵列通常使用大肠杆菌来生产感兴趣的蛋白质。而肽微阵列使用 **SPOT** 技术（在纤维素上逐步合成肽）或光刻技术来制造肽。<sup>[36][37]</sup>

## PCR芯片

聚合酶链式反应 (PCR) 是一种基本的分子生物学技术，可以选择性地扩增DNA序列，这对于扩大使用稀有样本非常有用，例如：干细胞、活组织检查、循环肿瘤细胞。<sup>[3]</sup>该反应涉及DNA序列和DNA聚合酶在三个不同温度下的热循环。传统 PCR 装置中的加热和冷却非常耗时，典型的 PCR 反应可能需要数小时才能完成。<sup>[39]</sup>传统 PCR 的其他缺点是昂贵的试剂消耗量大，更倾向于扩增短片段，以及产生短嵌合分子。<sup>[39]</sup>由于较大的表面积和较短的扩散距离，PCR 芯片用于使反应环境小型化，以实现快速传热和快速混合。<sup>[39]</sup>PCR 芯片的优点包括更短的热循环时间、更均匀的温度（可提高产量）以及适用于护理点应用的便携性。<sup>[39]</sup>微流控 PCR 芯片的两个挑战是 PCR 抑制和污染，因为大的表面与体积比增加了表面试剂的相互作用。<sup>[39]</sup>例如，硅基板具有良好的导热性，可以快速加热和冷却，但会毒化聚合酶反应。<sup>[3]</sup>硅基板也是不透明的，禁止用于 qPCR 的光学检测，并且是导电的，防止通过通道进行电泳传输。<sup>[40]</sup>同时，玻璃是一种理想的电泳材料，但也会抑制反应。<sup>[40]</sup>聚合物，特别是PDMS，是光学透明的，无抑制性，可用于涂覆电泳玻璃通道。<sup>[40]</sup>还存在各种其他表面处理，包括聚乙二醇、牛血清白蛋白和二氧化硅。<sup>[40]</sup>有固定（基于腔室）、动态（基于连续流）和微滴（数字 PCR）芯片架构。<sup>[3]</sup>



具有薄膜加热器、注射泵和连续流动PCR通道的连续流动PCR 微流体系统。此示例生物 MEMS 的应用是用于扩增呼吸道样本中的甲型流感RNA<sup>[38]</sup>

- 基于腔室的架构是传统 PCR 反应器缩小的结果，难以扩大规模。<sup>[3]</sup>使用这种集成微阀、微加热器、温度传感器、380-nL 反应室和用于逆转录聚合酶链式反应 (RT-PCR) 的毛细管电泳通道的架构开发了一种四层玻璃-PDMS设备，该设备具有阿托摩尔检测灵敏度。<sup>[41]</sup>
- 基于连续流动的架构将样品移动通过不同的温度区域以实现热循环。<sup>[39]</sup>这种方法使用较少的能量并且具有高通量，但是具有大量的试剂消耗并且可以在流动通道内形成气泡。<sup>[3]</sup>
- 数字 PCR通过在微滴或微室中进行 PCR，消除了样品/试剂表面的吸附和污染。<sup>[39]</sup>液滴中的 PCR 还可以防止同源基因片段的重组，因此消除了短嵌合产物的合成。<sup>[39]</sup>

## 即时诊断设备

在床边或床旁进行医疗诊断的能力在医疗保健中很重要，特别是在发展中国家，集中医院的使用受到限制且成本高得令人望而却步。为此，已开发出即时诊断生物 MEMS 以采集唾液、血液或尿液样本，并以集成方法执行样本预处理、样本分离、信号放大、分析物检测、数据分析和结果显示。<sup>[3]</sup>特别是，血液是一种非常常见的生物样本，因为它每隔几分钟就会在体内循环一次，其内容可以表明健康的许多方面。<sup>[3]</sup>

### 样品调节

在血液分析中，必须分离白细胞、血小板、细菌和血浆。<sup>[3]</sup>筛子、堰、惯性限制和分流装置是用于制备血浆以进行无细胞分析的一些方法。<sup>[3]</sup>筛子可以用高纵横比的柱子或柱子进行微加工，但只适用于低负载以避免细胞堵塞。<sup>[3]</sup>堰是一种类似台面的浅部分，用于将流量限制在没有柱子的层之间的狭窄槽中。<sup>[3]</sup>使用堰的一个优点是没有柱子可以更有效地回收滞留物，以便流过滤器以洗去堵塞的细胞。<sup>[3]</sup>磁珠用于帮助分析物分离。这些微珠被目标分子功能化，并使用不同的磁场移动通过微流体通道。<sup>[42]</sup>这是一种快速收集目标进行分析的方法。此过程完成后，施加一个强大的固定磁场以固定目标结合的珠子并洗去未结合的珠子。<sup>[42]</sup>H 过滤器是一种具有两个入口和两个出口的微流体装置，它利用层流和扩散来分离在两个入口流之间的界面上扩散的组分。<sup>[3]</sup>通过控制过滤器中流体的流速、扩散距离和停留时间，细胞由于其较慢的扩散速率而被排除在滤液之外。<sup>[3]</sup>H 过滤器不会堵塞并且可以无限期运行，但分析物会被稀释两倍。<sup>[3]</sup>对于细胞分析，可以对完整或裂解后的细胞进行研究。<sup>[3]</sup>裂解缓冲液流可以与含有细胞的流一起引入，并在进一步分析之前通过扩散诱导裂解。<sup>[3]</sup>细胞分析通常通过流式细胞仪完成，并可应用于微流体与传统的宏观对应物相比，具有更低的流体速度和更低的吞吐量。<sup>[3]</sup>

### 样品分馏

微流控样品分离可以通过毛细管电泳或连续流动分离来实现。<sup>[3]</sup>在毛细管电泳中，当分析物通过电渗迁移时，一根细长的管通过电压分离分析物。<sup>[3]</sup>对于连续流分离，一般的想法是施加与流向成一定角度的场，以使样品流路偏向不同的通道。<sup>[3]</sup>连续流动分离技术的例子包括连续流动电泳、等电聚焦、连续流动磁分离和分子筛分。<sup>[3]</sup>



在乌干达，助产士使用 Pima 即时 CD4 分析仪在 20 分钟内抽血测量患者的CD4计数。

突出的挑战

- 市场上的大多数诊断设备只能检测一种疾病。此外，大多数设备都是二进制输出（是/否），没有关于患者状况的细微信息。因此，除了开发针对更多疾病的测试外，科学家们目前正在努力扩大这些设备的复杂性，以增加它们的实用性。<sup>[43]</sup>
- 在实验室环境之外很难制造 MEMS 诊断设备。对这些设备的大部分研究都在气候控制实验室进行，这些设备可以在生产后不久进行测试。然而，由于这些设备中有许多用于筛查热带疾病，它们必须足够坚固，才能在炎热潮湿的条件下生存。从生产时间到使用时间，它们还必须长期储存。<sup>[43]</sup>
- 热带病研究的资金稀缺。此外，在医疗设备获得批准之前，必须清除许多监管障碍，这可能会花费数千万美元。因此，专注于热带病的公司必须经常将其热带病研究目标与其他资金更充足的医学研究领域研究结合起来。<sup>[43]</sup>

组织工程中的生物 MEMS

细胞培养

传统的细胞培养技术无法有效地对细胞培养基中的候选药物、生长因子、神经肽、基因和逆转录病毒进行组合测试。<sup>[3]</sup>由于需要定期用新鲜培养基喂养细胞并进行传代，即使测试少数条件也需要大量细胞和耗材、昂贵且笨重的培养箱、大量液体（每个样品约 0.1 – 2 mL），以及繁琐的人工。<sup>[3]</sup>人力的需求也限制了实验时间点之间的数量和长度。微流控细胞培养可能是一个巨大的改进，因为它们可以自动化，并且产生更低的总体成本、更高的通量以及对单细胞行为变异性的更定量描述。<sup>[14]</sup>通过在芯片上包含气体交换和温度控制系统，微流控细胞培养可以消除对培养箱和组织培养罩的需求。<sup>[3]</sup>然而，这种类型的连续微流控细胞培养操作也存在其独特的挑战。将细胞播种到微通道中时，流量控制很重要，因为在初始注入细胞悬浮液后需要停止流动，以使细胞附着或被困在微孔、介电泳阱、微磁阱或流体动力学阱中。<sup>[3]</sup>随后，需要以一种不会产生将细胞从基板上剪下的大力的方式恢复流动。<sup>[3]</sup>通过手动或机器人移液分配流体可以用微型泵代替和微型阀，与微型混合器的连续流动系统相比，流体计量很容易确定。<sup>[3]</sup>一种全自动微流控细胞培养系统已被开发用于研究人类胚胎干细胞的成骨分化。<sup>[44]</sup>还开发了一种能够加热和泵送细胞培养溶液的手持式微流体细胞培养培养箱。<sup>[45]</sup>由于微流体培养物的体积减少，收集的浓度更高，以获得更好的信噪比测量，但收集和检测相应地更加困难。<sup>[3]</sup>“原位”显微镜检测微流控细胞培养可能在这方面有所帮助，但由于显微镜探头只有很小的视野，因此其通量本来就较低。<sup>[3]</sup> Berkeley Lights Beacon 平台通过在光电导体阵列上进行微流体培养解决了收集和检测问题，这些光电导体可以被光电激活以操纵芯片上的细胞。<sup>[46]</sup>该平台已被Amgen和Novartis用于生物制药行业的细胞系开发。微图案共培养也有助于组织工程的生物 MEMS 概括体内条件和 3D 自然结构。具体而言，肝细胞已被设计成以特定细胞密度与成纤维细胞共培养，以维持肝脏特异性功能，例如白蛋白分泌、尿素合成和p450解毒。<sup>[47]</sup>同样，将微流体与微图案共培养相结合，可以对多个血管化组织界面的器官进行建模，例如血脑屏障和肺。<sup>[3]</sup>器官级肺功能已在肺芯片上重建多孔膜和接种的上皮细胞层通过在相邻微通道上施加真空来循环拉伸以模拟吸入的装置。<sup>[48]</sup>

干细胞工程

干细胞工程的目标是能够控制多能性干细胞的分化和自我更新，用于细胞治疗。干细胞的分化取决于许多因素，包括可溶性和生化因素、流体剪切应力、细胞-ECM相互作用、细胞-细胞相互作用，以及胚状体的形成和组织。<sup>[50]</sup> Bio-MEMS 已被用于研究如何通过控制这些因素来优化干细胞的培养和生长条件。<sup>[3]</sup>用微阵列分析干细胞及其分化的后代，以研究转录因子如何和 miRNA 决定细胞命运，干细胞及其子细胞之间的表观遗传修饰如何影响表型，以及通过蛋白质表达测量和分类干细胞。<sup>[50]</sup>

生化因素

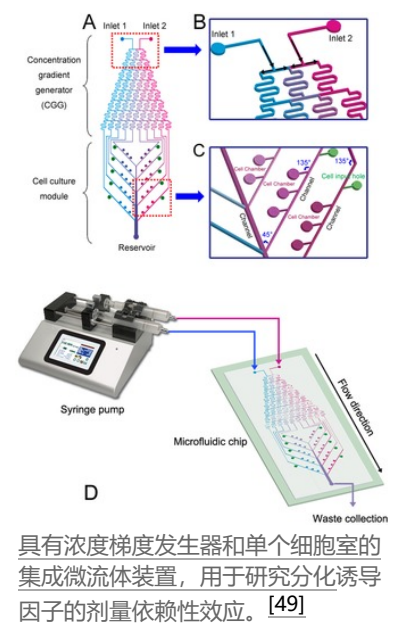
微流体可以利用其微观体积和层流特性来对传递给干细胞的生化因子进行时空控制。<sup>[50]</sup>微流体梯度发生器已被用于研究剂量反应关系。<sup>[51]</sup>氧气是通过缺氧诱导的转录因子 (HIF) 和相关信号通路进行分化时需要考虑的重要生化因素，尤其是在血液、脉管系统、胎盘和骨组织的发育中。<sup>[50]</sup>研究氧气效应的传统方法依赖于将整个培养箱设置在特定的氧气浓度，这将分析限制在常氧和缺氧条件之间的成对比较，而不是所需的浓度依赖性表征。<sup>[50]</sup>开发的解决方案包括使用连续轴向氧梯度<sup>[52]</sup>和由薄PDMS膜隔开的微流控细胞培养室阵列到充气微通道。<sup>[53]</sup>

流体剪切应力

流体剪切应力与心血管谱系的干细胞分化以及晚期胚胎发生和器官发生有关，例如发育过程中的左右不对称。<sup>[50]</sup>宏观研究不允许对剪切应力进行定量分析以区分，因为它们仅在开关情况下使用平行板流动室或旋转锥装置进行。<sup>[50]</sup>微流体中的泊肃叶流允许使用通道几何形状和通过微泵的流速系统地改变剪切应力，如使用间充质干细胞的灌注室阵列和成纤维细胞粘附研究。<sup>[50][54]</sup>

细胞-ECM 相互作用

细胞-ECM 相互作用通过机械转导的底物刚度以及与ECM分子相互作用的不同整合素诱导分化和自我更新的变化。<sup>[50]</sup>通过微接触印刷 (μCP)、喷墨印刷和掩模喷涂对ECM蛋白进行微图案化已用于干细胞-ECM相互作用研究。<sup>[50]</sup>已经发现，通过使用微接触印刷来控制细胞附着区域，该区域在间充质干细胞中的成骨/成脂谱系中转换可以依赖于细胞形状。<sup>[55]</sup>微柱的微细加工和它们的





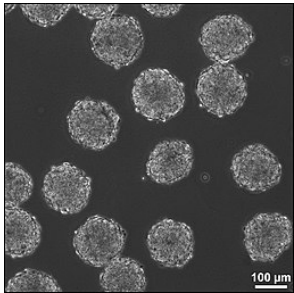
偏转测量可以确定施加在细胞上的牵引力。<sup>[50]</sup> 光刻也可用于交联细胞种子光聚合ECM以进行三维研究。<sup>[56]</sup> 使用ECM 微阵列优化胶原蛋白、层粘连蛋白和纤连蛋白对干细胞的组合效应比传统的孔板更有利，因为它具有更高的通量和对昂贵试剂的更低要求。<sup>[57]</sup>

## 细胞间相互作用

细胞命运受干细胞之间的相互作用以及干细胞与膜蛋白之间的相互作用调节。<sup>[50]</sup> 操纵细胞播种密度是控制细胞-细胞相互作用的常用生物学技术，但控制局部密度很困难，而且通常难以解耦培养基中可溶性信号与物理细胞-细胞相互作用之间的影响。<sup>[50]</sup> 细胞粘附蛋白的微模式可用于定义不同细胞在基质上的空间位置，以研究人类 ESC 增殖。<sup>[50]</sup> 将干细胞植入PDMS微孔并将它们翻转到基板或另一个细胞层上是一种实现精确空间控制的方法。<sup>[58]</sup> 还使用微流体研究了间隙连接通信，其中由位于中央通道两侧的侧通道中的流体流动产生的负压捕获直接接触或由小间隙隔开的细胞对。<sup>[59]</sup> 然而，一般来说，干细胞的非零运动性和短细胞周期时间通常会破坏这些微技术强加的空间组织。<sup>[50]</sup>

## 胚体的形成和组织

胚胎体是干细胞的常见体外多能性测试，需要控制其大小以诱导定向分化为特定谱系。<sup>[50]</sup> 具有微孔和微流体的均匀大小的拟胚体的高通量形成允许轻松检索，更重要的是，可以扩大临床环境。<sup>[50]</sup><sup>[60]</sup> 主动控制胚状体细胞的组织和结构也可以使用内胚层、中胚层和外胚层诱导因子以及自我更新因子的微流体梯度来指导干细胞分化。<sup>[61]</sup>



胚胎干细胞形成 24 小时后悬浮培养中的鼠类胚状体。

## 辅助生殖技术

辅助生殖技术有助于治疗不育症并从基因上改善牲畜。<sup>[3]</sup> 然而，这些技术在冷冻保存和体外生产哺乳动物胚胎方面的效率很低。<sup>[3]</sup> 微流体已应用于这些技术，以更好地模拟体内微环境，其具有图案化的地形和生化表面，用于控制时空细胞粘附，以及最小化死体积。<sup>[3]</sup> 微型泵和微型阀可以自动化繁琐的流体分配程序和各种传感器可集成进行实时质量控制。生物 MEMS 设备已被开发用于评估精子活力，<sup>[62]</sup> 执行精子选择，<sup>[63]</sup> 以及防止体外受精中的多精症<sup>[64]</sup>。

## 医疗植入物和手术中的生物 MEMS

### 植入式微电极

植入式微电极的目标是与身体的神经系统连接，以记录和发送生物电信号以研究疾病、改进假肢和监测临床参数。<sup>[3]</sup> 微细加工导致了密歇根探针和犹他电极阵列的发展，它们增加了单位体积的电极，同时解决了厚衬底在植入过程中造成损坏以及通过硅和金属触发异物反应和电极封装的问题。电极。<sup>[3]</sup> 密歇根州的探针已被用于神经元组件的大规模记录和网络分析，<sup>[65]</sup> 并且犹他州电极阵列已被用作瘫痪者的脑机接口。<sup>[66]</sup> 细胞外微电极已被图案化到人工耳蜗中的充气螺旋形塑料上，以改善更深的插入和更好的电极-组织接触，以传递高保真声音。<sup>[67]</sup> 将微电子技术集成到薄而灵活的基板上导致开发了一种心脏贴片，该贴片仅通过表面张力粘附在心脏的曲线表面上，用于测量心脏电生理学，<sup>[68]</sup> 和用于测量皮肤温度和生物电的电子纹身。<sup>[69]</sup> 通过将压电晶体添加到植入微型设备上的两个记录电极和单个晶体管的电路中，可以无线记录电生理信号。外部换能器发射超声波能量脉冲冲击压电晶体，细胞外电压变化被压电晶体反向散射，从而进行测量。<sup>[70]</sup> 所谓的“神经尘埃”微粒网络可以将信号映射到植入微传感器的整个身体区域。

### 手术用微型工具

用于外科应用的生物 MEMS可以改进现有功能，为外科医生增加新的能力以开发新技术和程序，并通过降低风险和在手术过程中提供实时反馈来改善手术结果。<sup>[71]</sup> 微机械手术工具，如微型镊子、微针阵列和组织清创器，已通过金属和陶瓷逐层微加工技术用于微创手术和机器人手术。<sup>[3]</sup><sup>[71]</sup> 将传感器结合到手术工具上还可以为外科医生提供触觉反馈，识别通过切割操作期间的应变和密度确定组织类型，并通过诊断导管插入测量血流、压力、温度、氧含量和化学浓度。<sup>[3]</sup><sup>[71]</sup>

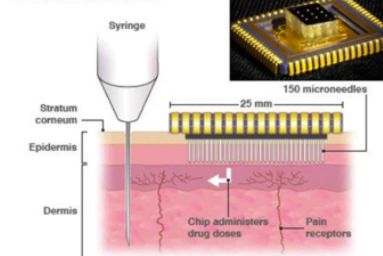


带有温度传感器、心电图传感器和LED的心脏球囊导管是一种外科生物 MEMS。

### 药物输送

微针、配方系统和可植入系统是适用于药物输送的生物 MEMS。<sup>[72]</sup> 大约 100μm 的微针可以穿透皮肤屏障并将药物输送到下面的细胞和间质液，从而减少组织损伤、减轻疼痛和无出血。<sup>[3]</sup><sup>[72]</sup> 微针还可以与微流体集成，以实现自动药物装载或多路复用。<sup>[3]</sup> 从用户的角度来看，微针可以合并到贴片中进行自我给药，并且不会构成尖锐的废物生物危害（如果材料是聚合物）。<sup>[3]</sup> 通过微针进行药物递送包括用治疗剂涂覆表面，将药物装载到多孔或中空的微针中，或用药物和涂层基质制造微针以最大程度地装载药物。<sup>[72]</sup> 用于间质液提取、血液提取和基因传递的微针也在开发中。<sup>[3]</sup><sup>[72]</sup> 微针给药的效率仍然是一个挑战，因为很难确定微针是否有效地穿透了皮肤。一些药物，如地西洋，溶解性差，需要在鼻内给药前立即雾化。<sup>[72]</sup> 在这些情况下，可以使用将压电换能器用于液体储存器的生物 MEMS 技术来产生气溶胶的窄尺寸分布，从而实现更好的药物输送。<sup>[72]</sup> 植入式药物输送系统也已被开发用于管理生物利用度差或需要在目标部位局部释放和暴露的治疗剂。<sup>[72]</sup> 示例包括植入结膜下的PDMS微流体装置，用于将药物输送到眼睛以治疗眼部疾病<sup>[73]</sup> 以及带有用于骨质疏松症的金盖药物储库的微芯片。<sup>[72]</sup> 在用于





与传统的皮下注射针给药相比，经皮微针贴片的侵入性更小。

药物输送的植入式生物 MEMS 中，重要的是要考虑设备破裂和剂量倾倒、设备的纤维封装和设备外植。<sup>[72][74]</sup>大多数药物还需要以相对较大的量（毫升甚至更多）输送，这使得可植入生物 MEMS 药物输送由于其有限的药物保持能力而具有挑战性。

## 参考文献

1. 西本, 文森特 J.; Debes-Marun, Carina S.; 皮拉尔斯基, 琳达 M.; Backhouse, 克里斯托弗 J. (2008 年)。“使用荧光原位杂交技术进行染色体计数的集成微流控芯片” (<http://zenodo.org/record/893380>)。芯片实验室。8 (12): 2151-6. doi: 10.1039/b812443d (<https://doi.org/10.1039/b812443d>)。ISSN 1473-0197 (<http://www.worldcat.org/issn/1473-0197>)。PMID 19023479 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19023479>)。
2. 史蒂文·S·萨利特曼 (2006)。生物 MEMS 和医疗微器件的基础知识。美国华盛顿州贝灵厄姆: SPIE——国际光学工程学会。国际标准书号 0-8194-5977-1。
3. Albert (2013)。生物微机电系统简介。博卡拉顿: CRC 出版社。国际标准书号 978-1-4398-1839-8。
4. 曼兹, A.; 格雷伯, N. 威德默, HM (1990)。“小型化全化学分析系统: 化学传感的新概念”。传感器和执行器 B: 化学。1 (1-6): 244-248. doi: 10.1016/0925-4005(90)80209-I ([https://doi.org/10.1016/0925-4005\(90\)80209-I](https://doi.org/10.1016/0925-4005(90)80209-I))。ISSN 0925-4005 (<https://www.worldcat.org/issn/0925-4005>)。([https://doi.org/10.1016/0925-4005\(90\)80209-I](https://doi.org/10.1016/0925-4005(90)80209-I)) (<https://www.worldcat.org/issn/0925-4005>)
5. Whitesides, 乔治 M. (2006)。“微流体的起源和未来”。自然。442 (7101): 368–373。书目代码 (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2006Natur.442..368W>): 2006Natur.442..368W. doi: 10.1038/nature05058 (<https://doi.org/10.1038/nature05058>)。ISSN 0028-0836 (<https://www.worldcat.org/issn/0028-0836>)。PMID 16871203 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16871203>)。S2CID 205210989 (<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:205210989>)。(<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2006Natur.442..368W>) (<https://doi.org/10.1038/nature05058>) (<https://www.worldcat.org/issn/0028-0836>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16871203>) (<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:205210989>)
6. 福多尔, S.; 阅读, J. 皮隆, M. 斯特赖尔, L; 卢, A. 索拉斯, D (1991 年)。“光导向、空间可寻址的平行化学合成”。科学。251(4995): 767–773。书目代码: 1991Sci...251..767F (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/1991Sci...251..767F>)。doi: 10.1126/science.1990438 (<https://doi.org/10.1126/science.1990438>)。ISSN0036-8075 (<https://www.worldcat.org/issn/0036-8075>)。PMID1990438 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1990438>)。(<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/1991Sci...251..767F>) (<https://doi.org/10.1126/science.1990438>) (<https://www.worldcat.org/issn/0036-8075>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1990438>)
7. 亨利, 塞巴斯蒂安; 麦卡利斯特, 德文; 艾伦, 马克 G. Prausnitz, Mark R. (1998)。“微型制造的微针: 一种透皮给药的新方法”。药理学杂志。87 (8): 922–925。doi: 10.1021/js980042+ (<https://doi.org/10.1021/js980042+>)。ISSN 0022-3549 (<https://www.worldcat.org/issn/0022-3549>)。PMID 9687334 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9687334>)。(<https://doi.org/10.1021/js980042+>) (<https://www.worldcat.org/issn/0022-3549>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9687334>)
8. 科普, MU; 德梅洛, AJ; 曼兹, A. (1998 年)。“化学扩增: 芯片上的连续流 PCR”。科学。280 (5366): 1046–1048。书目代码: 1998Sci...280.1046K (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/1998Sci...280.1046K>)。doi: 10.1126/science.280.5366.1046 (<https://doi.org/10.1126/science.280.5366.1046>)。ISSN 0036-8075 (<https://www.worldcat.org/issn/0036-8075>)。PMID 9582111 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9582111>)。(<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/1998Sci...280.1046K>) (<https://doi.org/10.1126/science.280.5366.1046>) (<https://www.worldcat.org/issn/0036-8075>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9582111>)
9. Takayama, S.; McDonald, J. C.; Ostuni, E.; Liang, M. N.; Kenis, P. J. A.; Ismagilov, R. F.; Whitesides, G. M. (1999)。“Patterning cells and their environments using multiple laminar fluid flows in capillary networks” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC21896>)。Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America。96 (10): 5545–5548。Bibcode:1999PNAS...96.5545T (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/1999PNAS...96.5545T>)。doi:10.1073/pnas.96.10.5545 (<https://doi.org/10.1073/pnas.96.10.5545>)。ISSN 0027-8424 (<https://www.worldcat.org/issn/0027-8424>)。PMC 21896 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC21896>)。PMID 10318920 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10318920>)。
10. Nguyen, Nam -Trung (2006)。“5 Fabrication Issues of Biomedical Micro Devices”。BioMEMS and Biomedical Nanotechnology。93–115. doi:10.1007/978-0-387-25845-4\_5 ([https://doi.org/10.1007/978-0-387-25845-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-0-387-25845-4_5))。ISBN 978-0-387-25566-8。

11. Bashir, Rashid (2004). "Bio-MEMS: state-of-the-art in detection, opportunities and prospects". *Advanced Drug Delivery Reviews*. **56** (11): 1565–1586. doi:10.1016/j.addr.2004.03.002 (<https://doi.org/10.1016%2Fj.addr.2004.03.002>). ISSN 0169-409X (<https://www.worldcat.org/issn/0169-409X>). PMID 15350289 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15350289>).
12. Ionescu, Mihail H.; Winton, Brad R.; Wexler, David; Siegele, Rainer N.; Deslantes, A.; Stelcer, Eduard; Atanacio, Armand J.; Cohen, David D. (2012). "Enhanced biocompatibility of PDMS (polydimethylsiloxane) polymer films by ion irradiation". *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. **273**: 161–163. Bibcode:2012NIMPB.273..161I (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2012NIMPB.273..161I>). doi:10.1016/j.nimb.2011.07.065 (<https://doi.org/10.1016%2Fj.nimb.2011.07.065>).
13. Barbosa, Mário A.; Mandal, Kalpana; Balland, Martial; Bureau, Lionel (2012). "Thermoresponsive Micropatterned Substrates for Single Cell Studies" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3365108>). *PLOS ONE*. **7** (5): e37548. arXiv:1111.2510 (<https://arxiv.org/abs/1111.2510>). Bibcode:2012PLoSO...737548M (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2012PLoSO...737548M>). doi:10.1371/journal.pone.0037548 (<https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0037548>). ISSN 1932-6203 (<https://www.worldcat.org/issn/1932-6203>). PMC 3365108 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3365108>). PMID 22701519 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22701519>).
14. Venkat Chokkalingam, Jurjen Tel, Florian Wimmers, Xin Liu, Sergey Semenov, Julian Thiele, Carl G. Figdor, Wilhelm T.S. Huck, Probing cellular heterogeneity in cytokine-secreting immune cells using droplet-based microfluidics, Lab on a Chip, 13, 4740-4744, 2013, DOI: 10.1039/C3LC50945A, <http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/lc/c3lc50945a#!divAbstract>
15. Bhatia, Sangeeta N.; Chen, Christopher S. (1999). "Tissue engineering at the micro-scale". *Biomedical Microdevices*. **2** (2): 131–144. doi:10.1023/A:1009949704750 (<https://doi.org/10.1023%2FA%3A1009949704750>). ISSN 1387-2176 (<https://www.worldcat.org/issn/1387-2176>). S2CID 134893731 (<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:134893731>).
16. Voldman, Joel (2003). "Bio-MEMS: Building with cells". *Nature Materials*. **2** (7): 433–434. Bibcode:2003NatMa...2..433V (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2003NatMa...2..433V>). doi:10.1038/nmat936 (<https://doi.org/10.1038%2Fnmat936>). ISSN 1476-1122 (<https://www.worldcat.org/issn/1476-1122>). PMID 12876566 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12876566>). S2CID 40983796 (<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:40983796>).
17. Lu, Yao; Shi, Weiwei; Qin, Jianhua; Lin, Bingcheng (2010). "Fabrication and Characterization of Paper-Based Microfluidics Prepared in Nitrocellulose Membrane By Wax Printing". *Analytical Chemistry*. **82** (1): 329–335. doi:10.1021/ac9020193 (<https://doi.org/10.1021%2Fac9020193>). ISSN 0003-2700 (<https://www.worldcat.org/issn/0003-2700>). PMID 20000582 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20000582>).
18. Martinez, Andres W.; Phillips, Scott T.; Whitesides, George M. (2010). "Diagnostics for the Developing World: Microfluidic Paper-based Analytical Devices". *Analytical Chemistry*. **82** (1): 3–10. doi:10.1021/ac9013989 (<https://doi.org/10.1021%2Fac9013989>). PMID 20000334 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20000334>).
19. 奥斯本, 詹妮弗 L.; 卢茨, 巴里; 傅伊兰; 考夫曼, 彼得; 史蒂文斯, 院长 Y. 亚格, 保罗 (2010) 。 “没有泵的微流体: 重新发明纸网络中的 T 传感器和 H 过滤器” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4892122>)。 *芯片实验室*. **10** (20): 2659–2665. doi: 10.1039/c004821f (<https://doi.org/10.1039%2Fc004821f>). PMC 4892122 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4892122>). PMID 20680208 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20680208>)。 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4892122>) (<https://doi.org/10.1039%2Fc004821f>) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4892122>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20680208>)
20. 卡里略, 伊曼纽尔; 菲利普斯, 斯科特 T.; 维拉, 莎拉 J.; 马丁内斯, 安德烈斯 W.; 怀特赛兹, 乔治 M. (2009) 。 “纸微区板” 。 *分析化学*. **81** (15): 5990–5998. doi: 10.1021/ac900847g (<https://doi.org/10.1021%2Fac900847g>). PMID 19572563 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19572563>)。 (<https://doi.org/10.1021%2Fac900847g>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19572563>)



21. 鲁宾斯基, 鲍里斯; Aki, Atsushi; 奈尔, Baiju G.; 森本久男; 库马尔, D.萨克蒂; 前川彻 (2010)。"通过测量微通道中细胞的电泳迁移率来无标记测定附着在细胞上的生物分子的数量" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3012060>)。PLOS ONE. 5 (12): e15641。书目代码: 2010PLoS...515641A (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2010PLoS...515641A>)。doi: 10.1371/journal.pone.0015641 (<https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0015641>)。ISSN 1932-6203 (<https://www.worldcat.org/issn/1932-6203>)。PMC 3012060 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3012060>)。PMID 21206908 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21206908>)。(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3012060>) (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2010PLoS...515641A>) (<https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0015641>) (<https://www.worldcat.org/issn/1932-6203>) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3012060>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21206908>)
22. Ulijn, 纒绳; 库尔森, 大卫 S.; 摇滚, 罗纳德 S. (2009 年)。"用于先进显微镜技术的层流室的快速台式制造" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714461>)。PLOS ONE. 4 (8): e6479。书目代码: 2009PLoS...4.6479C (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2009PLoS...4.6479C>)。doi: 10.1371/journal.pone.0006479 (<https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0006479>)。ISSN 1932-6203 (<https://www.worldcat.org/issn/1932-6203>)。PMC 2714461 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714461>)。PMID 19649241 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19649241>)。(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714461>) (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2009PLoS...4.6479C>) (<https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0006479>) (<https://www.worldcat.org/issn/1932-6203>) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2714461>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19649241>)
23. Si, 超润; 胡松涛; 吴伟超 (2017)。"具有增强导热性和可移动制冷源的高响应速度微流体冰阀" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5234026>)。科学报告. 7: 40570。: 2017NatSR...740570S (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2017NatSR...740570S>)。doi: 10.1038/srep40570 (<https://doi.org/10.1038%2Fsrep40570>)。PMC 5234026 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5234026>)。PMID28084447 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28084447>)。(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5234026>) (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2017NatSR...740570S>) (<https://doi.org/10.1038%2Fsrep40570>) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5234026>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28084447>)
24. 昂格尔, 马克; 周厚朴; 托德·托尔森 (2000)。"多层软光刻的整体式微制造阀门和泵"。科学. 288(5463): 113-116。书目代码: 2000Sci...288..113U (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2000Sci...288..113U>)。doi: 10.1126/science.288.5463.113 (<https://doi.org/10.1126%2Fscience.288.5463.113>)。PMID10753110 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10753110>)。S2CID14028193 (<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:14028193>)。(<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2000Sci...288..113U>) (<https://doi.org/10.1126%2Fscience.288.5463.113>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10753110>) (<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:14028193>)
25. Hulme, S. 伊丽莎白; 谢夫科普利亚斯, 谢尔盖 S.; 怀特赛兹, 乔治 M. (2009)。"将预制螺杆、气动和电磁阀结合到微流体装置中" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065121>)。芯片实验室. 9 (1): 79-86。doi: 10.1039/b809673b (<https://doi.org/10.1039%2Fb809673b>)。PMC 3065121 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065121>)。PMID19209338 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19209338>)。(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065121>) (<https://doi.org/10.1039%2Fb809673b>) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3065121>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19209338>)
26. Yu, Chia-Yen; Chang, Chin-Lung; Wang, Wau-Nan; Quake, Stephen (2011)。"Microfluidic Mixing: A Review" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3116190>)。International Journal of Molecular Sciences. 12 (5): 3263-3287。doi:10.3390/ijms12053263 (<https://doi.org/10.3390%2Fijms12053263>)。PMC 3116190 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3116190>)。PMID 21686184 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21686184>)。(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3116190>)
27. Martens, TheodoreCosmo; Kusler, Brenda; Yaralioglu, Goksen (2005)。"Microfluidic sonicator for real-time disruption of eukaryotic cells and bacterial spores for DNA analysis"。Ultrasound in Medicine & Biology. 31 (9): 1265-1277。doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2005.05.005 (<https://doi.org/10.1016%2Fj.ultrasmedbio.2005.05.005>)。PMID 16176793 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16176793>)。(<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16176793>)
28. Vo-Dinh, Tuan (2006)。"Biosensors and Biochips"。BioMEMS and Biomedical Nanotechnology. 1-20。doi:10.1007/978-0-387-25845-4\_1 ([https://doi.org/10.1007%2F978-0-387-25845-4\\_1](https://doi.org/10.1007%2F978-0-387-25845-4_1))。ISBN 978-0-387-25566-8。

29. Wu, Z; Choudhury, Khujesta; Griffiths, Helen; Xu, Jinwu; Ma, Xianghong (2012). "A novel silicon membrane-based biosensing platform using distributive sensing strategy and artificial neural networks for feature analysis" ([https://strathprints.strath.ac.uk/53925/1/ZWu\\_etal\\_Biomed\\_Microdevices\\_2012\\_A\\_novel\\_silicon\\_biosensing\\_platform\\_distributive\\_sensing\\_and\\_artificial\\_neural\\_networks\\_feature\\_analysis.pdf](https://strathprints.strath.ac.uk/53925/1/ZWu_etal_Biomed_Microdevices_2012_A_novel_silicon_biosensing_platform_distributive_sensing_and_artificial_neural_networks_feature_analysis.pdf)) (PDF). *Biomed Microdevices*. **14** (1): 83–93. doi:10.1007/s10544-011-9587-6 (<https://doi.org/10.1007/s10544-011-9587-6>). ISSN 1572-8781 (<https://www.worldcat.org/issn/1572-8781>). PMID 21915644 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21915644>). S2CID 22924829 (<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:22924829>).
30. Tamayo, Javier; Ramos, Daniel; Mertens, Johan; Calleja, Montserrat (2006). "Effect of the adsorbate stiffness on the resonance response of microcantilever sensors". *Applied Physics Letters*. **89** (22): 224104. Bibcode:2006ApPhL..89v4104T (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2006ApPhL..89v4104T>). doi:10.1063/1.2388925 (<https://doi.org/10.1063/1.2388925>). hdl:10261/18033 (<https://hdl.handle.net/10261/18033>).
31. Arlett, J.L.; Myers, E.B. M.; Roukes, M.L. (2011). "Comparative advantages of mechanical biosensors" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3839312>). *Nature Nanotechnology*. **6** (4): 203–215. Bibcode:2011NatNa...6..203A (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2011NatNa...6..203A>). doi:10.1038/nnano.2011.44 (<https://doi.org/10.1038/nnano.2011.44>). PMC 3839312 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3839312>). PMID 21441911 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21441911>).
32. Homola, Jiří (2008). "Surface Plasmon Resonance Sensors for Detection of Chemical and Biological Species". *Chemical Reviews*. **108** (2): 462–493. doi:10.1021/cr068107d (<https://doi.org/10.1021/cr068107d>). ISSN 0009-2665 (<https://www.worldcat.org/issn/0009-2665>). PMID 18229953 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18229953>).
33. Gabig M, Wegrzyn G (2001). "An introduction to DNA chips: principles, technology, applications and analysis" ([https://doi.org/10.18388/2Fabp.2001\\_3896](https://doi.org/10.18388/2Fabp.2001_3896)). *Acta Biochim. Pol.* **48** (3): 615–22. doi:10.18388/abp.2001\_3896 ([https://doi.org/10.18388/2Fabp.2001\\_3896](https://doi.org/10.18388/2Fabp.2001_3896)). PMID 11833770 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11833770>).
34. Huang, Ying; Hodko, Dalibor; Smolko, Daniel; Lidgard, Graham (2006). "Electronic Microarray Technology and Applications in Genomics and Proteomics". *BioMEMS and Biomedical Nanotechnology*. 3–21. doi:10.1007/978-0-387-25843-0\_1 ([https://doi.org/10.1007/978-0-387-25843-0\\_1](https://doi.org/10.1007/978-0-387-25843-0_1)). ISBN 978-0-387-25564-4.
35. Talapatra, Anupam; Rouse, Richard; Hardiman, Gary (2002). "Protein microarrays: challenges and promises". *Pharmacogenomics*. **3** (4): 527–536. doi:10.1517/14622416.3.4.527 (<https://doi.org/10.1517/14622416.3.4.527>). ISSN 1462-2416 (<https://www.worldcat.org/issn/1462-2416>). PMID 12164775 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12164775>).
36. Stoevesandt, Oda; Taussig, Michael J; He, Mingyue (2009). "Protein microarrays: high-throughput tools for proteomics" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7105755>). *Expert Review of Proteomics*. **6** (2): 145–157. doi:10.1586/epr.09.2 (<https://doi.org/10.1586/epr.09.2>). ISSN 1478-9450 (<https://www.worldcat.org/issn/1478-9450>). PMC 7105755 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7105755>). PMID 19385942 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19385942>).
37. Tapia, Victor E.; Ay, Bernhard; Volkmer, Rudolf (2009). *Exploring and Profiling Protein Function with Peptide Arrays*. Methods in Molecular Biology. Vol. 570. pp. 3–17. doi:10.1007/978-1-60327-394-7\_1 ([https://doi.org/10.1007/978-1-60327-394-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-60327-394-7_1)). ISBN 978-1-60327-393-0. ISSN 1064-3745 (<https://www.worldcat.org/issn/1064-3745>). PMID 19649587 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19649587>).
38. Wanunu, 梅尼; 曹青青; Mahalanabis, Madhumita; 张, 杰西; 凯里, 布伦丹; 谢, 克里斯托弗; 斯坦利, 阿杰甘尼; 奥德尔, 克里斯汀 A.; 米切尔, 帕特里夏; 费尔德曼, 詹姆斯; 波洛克, 尼拉河; 克拉珀里奇, 凯瑟琳 M. (2012 年)。 "用于人类呼吸道样本中甲型流感 RNA 分子扩增的微流控芯片" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3310856>). *PLOS ONE*. **7** (3) : e33176. 书目代码: 2012PLoSO ...733176C (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2012PLoSO...733176C>). doi: 10.1371/journal.pone.0033176 (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033176>). ISSN 1932-6203 (<https://www.worldcat.org/issn/1932-6203>). PMC 3310856 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3310856>). PMID 22457740 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22457740>). (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3310856>) (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2012PLoSO...733176C>) (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033176>) (<https://www.worldcat.org/issn/1932-6203>) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3310856>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22457740>)



39. 张永浩; 奥兹德米尔, 皮纳尔 (2009 年)。“微流控 DNA 扩增——综述” (<https://strathprints.strath.ac.uk/7763/1/strathprints007763.pdf>) (PDF)。分析化学学报。638 (2): 115-125. doi: 10.1016/j.aca.2009.02.038 (<https://doi.org/10.1016%2Fj.aca.2009.02.038>)。ISSN0003-2670 (<https://www.worldcat.org/issn/0003-2670>)。PMID19327449 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19327449>)。(<https://strathprints.strath.ac.uk/7763/1/strathprints007763.pdf>) (<https://doi.org/10.1016%2Fj.aca.2009.02.038>) (<https://www.worldcat.org/issn/0003-2670>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19327449>)
40. 张春顺; 邢达 (2007)。“用于核酸扩增和分析的微型 PCR 芯片: 最新进展和未来趋势” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1934988>)。核酸研究。35(13): 4223-4237. doi: 10.1093/nar/gkm389 (<https://doi.org/10.1093%2Fnar%2Fgkm389>)。PMC 1934988 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1934988>)。PMID17576684 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17576684>)。(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1934988>) (<https://doi.org/10.1093%2Fnar%2Fgkm389>) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1934988>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17576684>)
41. Toriello, Nicholas M.; 刘钟N. Mathies, 理查德 A. (2006 年)。“用于快速基因表达和生物标志物分析的多通道逆转录聚合酶链式反应微装置”。分析化学。78 (23): 7997-8003. doi: 10.1021/ac061058k (<https://doi.org/10.1021%2Fac061058k>)。ISSN 0003-2700 (<https://www.worldcat.org/issn/0003-2700>)。PMID 17134132 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17134132>)。(<https://doi.org/10.1021%2Fac061058k>) (<https://www.worldcat.org/issn/0003-2700>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17134132>)
42. Foudeh, Amir M.; 迪达尔, Fohid Fatanat; Veres, 特奥多; 大不里士, 玛丽亚姆 (2012)。“微流体设计和技术, 使用芯片实验室设备进行病原体检测以进行即时诊断”。芯片实验室。12(18): 3249-3266. doi: 10.1039/c2lc40630f (<https://doi.org/10.1039%2Fc2lc40630f>)。PMID22859057 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22859057>)。(<https://doi.org/10.1039%2Fc2lc40630f>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22859057>)
43. Patel, Prachi (2012)。“纸质诊断测试可以挽救数千人的生命”。科学美国人。
44. Gómez-Sjöberg, 拉斐尔; 莱拉特, 安妮 A.; 皮罗内, 达纳 M.; 陈, 克里斯托弗 S. 地震, 斯蒂芬 R. (2007)。“多功能、全自动、微流控细胞培养系统”。分析化学。79 (22): 8557-8563. doi: 10.1021/ac071311w (<https://doi.org/10.1021%2Fac071311w>)。ISSN 0003-2700 (<https://www.worldcat.org/issn/0003-2700>)。PMID 17953452 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17953452>)。(<https://doi.org/10.1021%2Fac071311w>) (<https://www.worldcat.org/issn/0003-2700>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17953452>)
45. Futai, Nobuyuki; Gu, Wei; Song, Jonathan W.; Takayama, Shuichi (2006)。“Handheld recirculation system and customized media for microfluidic cell culture”。*Lab on a Chip*. 6 (1): 149-54. doi:10.1039/b510901a (<https://doi.org/10.1039%2Fb510901a>)。ISSN 1473-0197 (<https://www.worldcat.org/issn/1473-0197>)。PMID 16372083 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16372083>)
46. Le, Kim; Tan, Christopher; Gupta, Shivani; Guhan, Trupti; Barkhordian, Hedieh; Lull, Jonathan; Stevens, Jennitte; Munro, Trent (2018)。“A Novel Mammalian Cell Line Development Platform Utilizing Nanofluidics and OptoElectro Positioning Technology” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6585769>)。Biotechnology Progress. Advance online publication (6): 1438-1446. doi:10.1002/btpr.2690 (<https://doi.org/10.1002%2Fbtpr.2690>)。PMC 6585769 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6585769>)。PMID 30009534 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30009534>)
47. Bhatia, S.N.; Balis, U.J.; Yarmush, M.L.; Toner, M. (1998)。“Probing heterotypic cell interactions: Hepatocyte function in microfabricated co-cultures”。*Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 9 (11): 1137-1160. doi:10.1163/156856298X00695 (<https://doi.org/10.1163%2F156856298X00695>)。ISSN 0920-5063 (<https://www.worldcat.org/issn/0920-5063>)。PMID 9860177 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9860177>)
48. Huh, D.; Matthews, B. D.; Mammoto, A.; Montoya-Zavala, M.; Hsin, H. Y.; Ingber, D. E. (2010)。“Reconstituting Organ-Level Lung Functions on a Chip” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8335790>)。Science. 328 (5986): 1662-1668. Bibcode:2010Sci...328.1662H (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2010Sci...328.1662H>)。doi:10.1126/science.1188302 (<https://doi.org/10.1126%2Fscience.1188302>)。ISSN 0036-8075 (<https://www.worldcat.org/issn/0036-8075>)。PMC 8335790 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8335790>)。PMID 20576885 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20576885>)

49. Yang, Yanmin; Tian, Xiliang; Wang, Shouyu; Zhang, Zhen; Lv, Decheng (2012). "Rat Bone Marrow-Derived Schwann-Like Cells Differentiated by the Optimal Inducers Combination on Microfluidic Chip and Their Functional Performance" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3411850>). *PLOS ONE*. **7** (8): e42804. Bibcode:2012PLoSO...742804T (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2012PLoSO...742804T>). doi:10.1371/journal.pone.0042804 (<https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0042804>). ISSN 1932-6203 (<https://www.worldcat.org/issn/1932-6203>). PMC 3411850 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3411850>). PMID 22880114 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22880114>).
50. Toh, Yi-Chin; Blagočić, Katarina; Voldman, Joel (2010). "Advancing stem cell research with microtechnologies: opportunities and challenges". *Integrative Biology*. **2** (7–8): 305–25. doi:10.1039/c0ib00004c (<https://doi.org/10.1039%2Fc0ib00004c>). ISSN 1757-9694 (<https://www.worldcat.org/issn/1757-9694>). PMID 20593104 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20593104>).
51. Chung, Bong Geun; Flanagan, Lisa A.; Rhee, Seog Woo; Schwartz, Philip H.; Lee, Abraham P.; Monuki, Edwin S.; Jeon, Noo Li (2005). "Human neural stem cell growth and differentiation in a gradient-generating microfluidic device". *Lab on a Chip*. **5** (4): 401–6. doi:10.1039/b417651k (<https://doi.org/10.1039%2Fb417651k>). hdl:10371/7986 (<https://hdl.handle.net/10371%2F7986>). ISSN 1473-0197 (<https://www.worldcat.org/issn/1473-0197>). PMID 15791337 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15791337>).
52. Allen, J. W. (2005). "In Vitro Zonation and Toxicity in a Hepatocyte Bioreactor" (<https://doi.org/10.1093%2Ftoxsci%2Fkfi052>). *Toxicological Sciences*. **84** (1): 110–119. doi:10.1093/toxsci/kfi052 (<https://doi.org/10.1093%2Ftoxsci%2Fkfi052>). ISSN 1096-0929 (<https://www.worldcat.org/issn/1096-0929>). PMID 15590888 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15590888>).
53. Lam, Raymond H. W.; Kim, Min-Cheol; Thorsen, Todd (2009). "Culturing Aerobic and Anaerobic Bacteria and Mammalian Cells with a Microfluidic Differential Oxygenator" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2710860>). *Analytical Chemistry*. **81** (14): 5918–5924. doi:10.1021/ac9006864 (<https://doi.org/10.1021%2Fac9006864>). ISSN 0003-2700 (<https://www.worldcat.org/issn/0003-2700>). PMC 2710860 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2710860>). PMID 19601655 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19601655>).
54. Lu, Hang; Koo, Lily Y.; Wang, Wechung M.; Lauffenburger, Douglas A.; Griffith, Linda G.; Jensen, Klavs F. (2004). "Microfluidic Shear Devices for Quantitative Analysis of Cell Adhesion". *Analytical Chemistry*. **76** (18): 5257–5264. doi:10.1021/ac049837t (<https://doi.org/10.1021%2Fac049837t>). ISSN 0003-2700 (<https://www.worldcat.org/issn/0003-2700>). PMID 15362881 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15362881>).
55. McBeath, Rowena; Pirone, Dana M; Nelson, Celeste M; Bhadriraju, Kiran; Chen, Christopher S (2004). "Cell Shape, Cytoskeletal Tension, and RhoA Regulate Stem Cell Lineage Commitment" (<https://doi.org/10.1016%2FS1534-5807%2804%2900075-9>). *Developmental Cell*. **6** (4): 483–495. doi:10.1016/S1534-5807(04)00075-9 (<https://doi.org/10.1016%2FS1534-5807%2804%2900075-9>). ISSN 1534-5807 (<https://www.worldcat.org/issn/1534-5807>). PMID 15068789 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15068789>).
56. 阿尔布雷希特, 德克 R.; 曾伟丽刘; 萨, 罗伯特 L.; Bhatia, Sangeeta N. (2005). "水凝胶封装的活细胞阵列的光和电图案化". *芯片实验室*. **5** (1): 111–8. doi:10.1039/b406953f (<https://doi.org/10.1039%2Fb406953f>). ISSN 1473-0197 (<https://www.worldcat.org/issn/1473-0197>). PMID 15616749 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15616749>). (<https://doi.org/10.1039%2Fb406953f>) (<https://www.worldcat.org/issn/1473-0197>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15616749>).
57. 弗莱姆, 克里斯托弗 J; 简舒; 巴蒂亚, 桑吉塔 N (2005). "用于探测细胞分化的细胞外基质微阵列". *自然方法*. **2** (2): 119–125. doi:10.1038/nmeth736 (<https://doi.org/10.1038%2Fnmeth736>). ISSN 1548-7091 (<https://www.worldcat.org/issn/1548-7091>). PMID 15782209 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15782209>). S2CID 14718135 (<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:14718135>). (<https://doi.org/10.1038%2Fnmeth736>) (<https://www.worldcat.org/issn/1548-7091>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15782209>) (<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:14718135>)



58. 罗森塔尔, 亚当; 麦克唐纳, 爱丽丝; 沃尔德曼, 乔尔 (2007). “用于控制干细胞微环境的细胞构图芯片” (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1929166>). *生物材料*. **28** (21): 3208–3216. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.03.023 (<https://doi.org/10.1016%2Fj.biomaterials.2007.03.023>). ISSN 0142-9612 (<https://www.worldcat.org/issn/0142-9612>). PMC 1929166 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1929166>). PMID 17434582 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17434582>). (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1929166>) (<https://doi.org/10.1016%2Fj.biomaterials.2007.03.023>) (<https://www.worldcat.org/issn/0142-9612>) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1929166>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17434582>)
59. 李, 菲利普 J.; 洪, 保罗-J. 肖, 罗宾; 简, 莉莉; 李, 卢克 P. (2005). “用于通过单个细胞对之间的间隙连接监测直接细胞-细胞通讯的微流体专用集成设备”。*应用物理快报*. **86** (22): 223902. 书目代码: 2005ApPhL..86v3902L (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2005ApPhL..86v3902L>). doi: 10.1063/1.1938253 (<https://doi.org/10.1063%2F1.1938253>). ISSN 0003-6951 (<https://www.worldcat.org/issn/0003-6951>). (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2005ApPhL..86v3902L>) (<https://doi.org/10.1063%2F1.1938253>) (<https://www.worldcat.org/issn/0003-6951>)
60. Torisawa, Yu-suke; Chueh, Bor-han; 呵呵, 东恩; Ramamurthy, Poornapriya; 罗斯, 特蕾丝-M. 巴拉德, 凯特 F. 高山修一 (2007). “使用分隔的微通道装置有效形成大小均匀的胚状体”。*芯片实验室*. **7** (6): 770–6. doi: 10.1039/b618439a (<https://doi.org/10.1039%2Fb618439a>). ISSN 1473-0197 (<https://www.worldcat.org/issn/1473-0197>). PMID 17538720 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17538720>). (<https://doi.org/10.1039%2Fb618439a>) (<https://www.worldcat.org/issn/1473-0197>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17538720>)
61. 冯伟涛; 贝扎维, 阿里; 阿格拉尔, 帕特里克; 阮南中; 李海扬 (2009 年). “用于控制胚状体分化的微流体平台”。*芯片实验室*. **9** (17): 2591–5. doi: 10.1039/b903753e (<https://doi.org/10.1039%2Fb903753e>). 高密度脂蛋白: 10072/62154 (<https://hdl.handle.net/10072%2F62154>). ISSN 1473-0197 (<https://www.worldcat.org/issn/1473-0197>). PMID 19680583 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19680583>). (<https://doi.org/10.1039%2Fb903753e>) (<https://hdl.handle.net/10072%2F62154>) (<https://www.worldcat.org/issn/1473-0197>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19680583>)
62. Kricka LJ, Nozaki O, Heyner S, Garside WT, Wilding P (1993 年 9 月). “评估精子功能的微型设备的应用”。*临床. 化学*. **39** (9): 1944–7. doi: 10.1093/clinchem/39.9.1944 (<https://doi.org/10.1093%2Fclinchem%2F39.9.1944>). PMID 8375079 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8375079>). (<https://doi.org/10.1093%2Fclinchem%2F39.9.1944>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8375079>)
63. 赵, 布伦达 S.; 舒斯特, 蒂莫西 G. 朱小月; 张大卫; 史密斯, 加里 D.; 高山修一 (2003 年). “用于分离活动精子的被动驱动集成微流体系统”。*分析化学*. **75** (7): 1671–1675. doi: 10.1021/ac020579e (<https://doi.org/10.1021%2Fac020579e>). ISSN 0003-2700 (<https://www.worldcat.org/issn/0003-2700>). PMID 12705601 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12705601>). (<https://doi.org/10.1021%2Fac020579e>) (<https://www.worldcat.org/issn/0003-2700>) (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12705601>)
64. Clark, Sherrie G.; Haubert, Kathryn; Beebe, David J.; Ferguson, C. Edward; Wheeler, Matthew B. (2005). "Reduction of polyspermic penetration using biomimetic microfluidic technology during in vitro fertilization". *Lab on a Chip*. **5** (11): 1229–32. doi:10.1039/b504397m (<https://doi.org/10.1039%2Fb504397m>). ISSN 1473-0197 (<https://www.worldcat.org/issn/1473-0197>). PMID 16234945 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16234945>).
65. Buzsáki, György (2004). "Large-scale recording of neuronal ensembles". *Nature Neuroscience*. **7** (5): 446–451. doi:10.1038/nn1233 (<https://doi.org/10.1038%2Fnn1233>). ISSN 1097-6256 (<https://www.worldcat.org/issn/1097-6256>). PMID 15114356 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15114356>). S2CID 18538341 (<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:18538341>).
66. Hochberg, Leigh R.; Serruya, Mijail D.; Friehe, Gerhard M.; Mukand, Jon A.; Saleh, Maryam; Caplan, Abraham H.; Branner, Almut; Chen, David; Penn, Richard D.; Donoghue, John P. (2006). "Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia". *Nature*. **442** (7099): 164–171. Bibcode:2006Natur.442..164H (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2006Natur.442..164H>). doi:10.1038/nature04970 (<https://doi.org/10.1038%2Fnature04970>). ISSN 0028-0836 (<https://www.worldcat.org/issn/0028-0836>). PMID 16838014 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16838014>). S2CID 4347367 (<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:4347367>).

67. Arcand, B. Y.; Bhatti, P. T.; Butala, N. V.; Wang, J.; Friedrich, C. R.; Wise, K. D. (2004). "Active positioning device for a perimodiolar cochlear electrode array". *Microsystem Technologies*. **10** (6–7): 478–483. doi:10.1007/s00542-004-0376-5 (<https://doi.org/10.1007/s00542-004-0376-5>). hdl:2027.42/47852 (<https://hdl.handle.net/2027.42/47852>). ISSN 0946-7076 (<https://www.worldcat.org/issn/0946-7076>). S2CID 27730520 (<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:27730520>).
68. Viventi, J.; Kim, D.-H.; Moss, J. D.; Kim, Y.-S.; Blanco, J. A.; Annetta, N.; Hicks, A.; Xiao, J.; Huang, Y.; Callans, D. J.; Rogers, J. A.; Litt, B. (2010). "A Conformal, Bio-Interfaced Class of Silicon Electronics for Mapping Cardiac Electrophysiology" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3039774>). *Science Translational Medicine*. **2** (24): 24ra22. doi:10.1126/scitranslmed.3000738 (<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000738>). ISSN 1946-6234 (<https://www.worldcat.org/issn/1946-6234>). PMC 3039774 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3039774>). PMID 20375008 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20375008>).
69. Kim, D.-H.; Lu, N.; Ma, R.; Kim, Y.-S.; Kim, R.-H.; Wang, S.; Wu, J.; Won, S. M.; Tao, H.; Islam, A.; Yu, K. J.; Kim, T.-i.; Chowdhury, R.; Ying, M.; Xu, L.; Li, M.; Chung, H.-J.; Keum, H.; McCormick, M.; Liu, P.; Zhang, Y.-W.; Omenetto, F. G.; Huang, Y.; Coleman, T.; Rogers, J. A. (2011). "Epidermal Electronics". *Science*. **333** (6044): 838–843. Bibcode:2011Sci...333..838K (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2011Sci...333..838K>). doi:10.1126/science.1206157 (<https://doi.org/10.1126/science.1206157>). ISSN 0036-8075 (<https://www.worldcat.org/issn/0036-8075>). PMID 21836009 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21836009>). S2CID 426960 (<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:426960>).
70. Seo, Dongjin; Neely, Ryan M.; Shen, Konlin; Singhal, Utkarsh; Alon, Elad; Rabaey, Jan M.; Carmena, Jose M.; Maharbiz, Michel M. (2016). "Wireless Recording in the Peripheral Nervous System" (<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.06.034>). *Neuron*. **91** (3): 529–539. doi:10.1016/j.neuron.2016.06.034 (<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.06.034>). PMID 27497221 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27497221>).
71. Rebello, K.J. (2004). "Applications of MEMS in Surgery". *Proceedings of the IEEE*. **92** (1): 43–55. doi:10.1109/JPROC.2003.820536 (<https://doi.org/10.1109/JPROC.2003.820536>). ISSN 0018-9219 (<https://www.worldcat.org/issn/0018-9219>). S2CID 1226935 (<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:1226935>).
72. Nuxoll, E.; Siegel, R. (2009). "Bio-MEMS devices for drug delivery". *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. **28** (1): 31–39. doi:10.1109/EMEMB.2008.931014 (<https://doi.org/10.1109/EMEMB.2008.931014>). ISSN 0739-5175 (<https://www.worldcat.org/issn/0739-5175>). PMID 19150769 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19150769>). S2CID 8396550 (<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:8396550>).
73. Lo, Ronalee; Li, Po-Ying; Saati, Saloomeh; Agrawal, Rajat; Humayun, Mark S.; Meng, Ellis (2008). "A refillable microfabricated drug delivery device for treatment of ocular diseases". *Lab on a Chip*. **8** (7): 1027–30. doi:10.1039/b804690e (<https://doi.org/10.1039/b804690e>). ISSN 1473-0197 (<https://www.worldcat.org/issn/1473-0197>). PMID 18584074 (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18584074>).
74. Shawgo, Rebecca S; Richards Grayson, Amy C; Li, Yawen; Cima, Michael J (2002). "Bio-MEMS for drug delivery". *Current Opinion in Solid State and Materials Science*. **6** (4): 329–334. Bibcode:2002COSSM...6..329S (<https://ui.adsabs.harvard.edu/abs/2002COSSM...6..329S>). doi:10.1016/S1359-0286(02)00032-3 ([https://doi.org/10.1016/S1359-0286\(02\)00032-3](https://doi.org/10.1016/S1359-0286(02)00032-3)). ISSN 1359-0286 (<https://www.worldcat.org/issn/1359-0286>).

---

Retrieved from "<https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Bio-MEMS&oldid=1094325519>"

---

本页最后编辑于 2022 年 6 月 21 日 23:32 (UTC)。

文本可在知识共享署名-相同方式共享许可 3.0 下获得；附加条款可能适用。使用本网站，即表示您同意使用条款和隐私政策。Wikipedia® 是非营利组织 Wikimedia Foundation, Inc. 的注册商标。