

基于液滴技术的微流控芯片实验室及其应用

肖志良, 张 博*

(厦门大学化学化工学院, 福建 厦门 361005)

摘要: 液滴微流控系统是微流控芯片领域的一个新的分支, 由于其诸多独特的优势而得到了广泛的研究和报道。本文对液滴的制备和相关的操控技术, 包括液滴的分裂、融合、混合、分选、存储和编码等进行了介绍, 对液滴技术近年来在化学与生物化学分析等领域中的应用进行了综述, 并展望了液滴微流控技术的发展前景。

关键词: 液滴; 微流控系统; 微全分析系统; 芯片实验室; 综述

中图分类号: O658

文献标识码: A

文章编号: 1000-8713(2011)10-0949-08

Droplet microfluidics: technologies and applications

XIAO Zhiliang, ZHANG Bo*

(College of Chemistry & Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract: Droplet microfluidics is a new area in microfluidics research and has been extensively studied and reported due to its various unique advantages. In this paper, we review the preparation and wide range of manipulation technologies of microdroplets including splitting, coalescence, mixing, sorting, storage, coding, etc., as well as their applications in chemical and biochemical analyses; we also envision the future developments of droplet microfluidic technologies.

Key words: droplet; microfluidics; micro total analysis system; lab-on-a-chip; review

微流控芯片实验室的研究起始于 20 世纪 90 年代初, Manz 等^[1]开展了早期的芯片电泳研究并提出了微全分析系统(μ -TAS)的概念。早期的芯片实验室研究工作主要集中在连续流微流控系统。近年来, 微流控芯片领域出现了一个新的分支——非连续流微流控系统, 亦被称为液滴微流控系统^[2-4]。液滴微流控系统使用不相溶的两相流体在微孔道界面处形成液滴^[5], 这类液滴的体积通常在纳升至皮升($10^{-9} \sim 10^{-12}$ L)范围。相对于连续流系统, 液滴具有体积小、低扩散、无交叉污染、快速的反应动力学等特点, 并且具有高通量分析的潜力^[6]。自液滴微流控的概念提出以来, 经过几年的发展, 液滴的制备技术已日趋成熟; 同时, 液滴的分裂、融合、混合、分选、存储和编码等丰富多样的操控技术也都有广泛的报道。液滴技术的成熟使其逐步应用于化学和生物化学分析等诸多领域。

1 液滴制备技术

在微流控芯片的孔道中, 两相互不混溶的连续

流体在其界面处会生成稳定、有序的非连续流, 即液滴。通过调节芯片孔道的几何构型、表面化学性质和流体流速等条件可灵活地调节液滴的大小和生成频率^[7]。目前, 液滴的制备主要有 3 种方式: 正交结构(T-junction)、流式聚焦(flow-focusing)和共轴流(co-axial flow)。

1.1 正交结构

在“T”型芯片的正交孔道中, 分散相(通常为水相)被垂直地引入到不相溶的连续相(通常为油或气体)中, 在两相的界面处分散相被连续相“切割”生成液滴。Thorsen 等^[8]首次使用正交结构芯片并以水为分散相、油为连续相制备液滴(如图 1 所示)。Chen 等^[9]在聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)材质的“T”型芯片中对流体的流型和液滴的生成机理进行了研究。在单级“T”型芯片制备液滴的基础上, 双“T”构型的芯片被用来制备更为复杂的液滴流。Okushima 等^[10]在双“T”结构的芯片中制备了水包油包水(W/O/W)型和油包水包油(O/W/O)型的双重液滴乳液; Wang 等^[11]则使用双“T”结构的芯

* 通讯联系人: 张 博, 博士, 副教授, 研究方向为分离科学与蛋白质组学技术。E-mail: bozhang@xmu.edu.cn.

基金项目: 国家自然科学基金项目(No. 21005065)和教育部高等学校博士点专项科研基金项目(No. 20100121120006)。

收稿日期: 2011-07-04

片成功地制备了气/液/液 (gas/liquid/liquid) 三相液滴流。

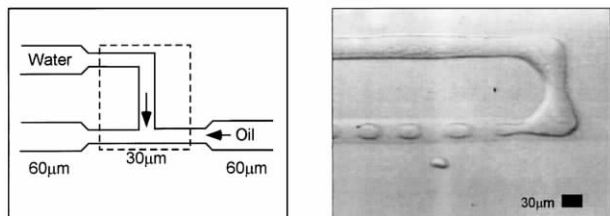


图 1 正交结构芯片及非连续相(水)引入连续相(油)中形成液滴^[8]

Fig. 1 T-junction structure chip and the discontinuous water phase introduced into the continuous oil phase for droplet generation (reprinted with permission from Ref. [8])

1.2 流式聚焦

不同于“T”型芯片的正交构型,流式聚焦是把 3 条流路聚焦于一个孔道中,外围流路中注入连续相,而分散相从两条连续相中央的孔道引入,外围两连续相流路通过施加压力和黏滞力把中间的分散相切分为液滴。Anna 等^[12]使用流式聚焦芯片首次对液-液体系液滴的生成进行了研究,并使用该构型的芯片制备了单分散和多分散的液滴乳液(如图 2 所示)。Takeuchi 等^[13]使用轴对称的流式聚焦芯片制备了高均一度的聚合物包裹液滴,这种轴对称聚焦可以将液滴局限在芯片孔道的中心轴上,从而避免了液滴与芯片的孔道发生接触,同时使液滴免受剪切力的影响。在流式聚焦基础上,Abate 等^[14]还引入隔膜阀来控制液滴的生成,无需调节流速即可控制液滴的大小及其生成频率。作为流式聚焦法的延伸,Hashimoto 等^[15]采用多个流式聚焦结构并联,考察了液滴的平行制备(如图 3 所示)。

1.3 共轴流 (Co-axial flow)

共轴流是一种真正意义上在三维尺度制备液滴的方法^[16]。该方法是在芯片孔道中心轴上内置一个拉制成尖嘴的石英毛细管,管内的分散相和管外的连续相平行流动,在内置毛细管的尖嘴出口区域生成液滴。Cramer 等^[17]首次在微流控系统中应用

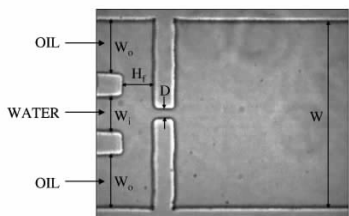


图 2 采用流式聚焦构型的微流控芯片^[12]
Fig. 2 Flow-focusing geometry implemented in a microfluidic device (reprinted with permission from Ref. [12])

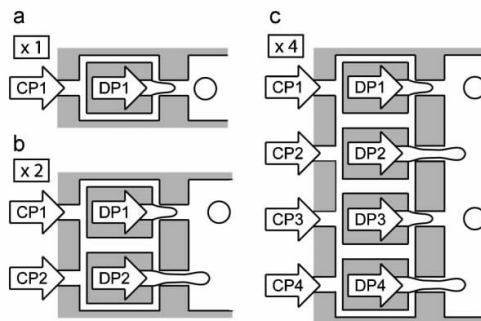


图 3 流式聚焦液滴生成示意图^[15]

Fig. 3 Schematic illustration of the systems of flow-focusing generators (reprinted with permission from Ref. [15])

a. a single flow-focusing generator; b and c. coupled flow-focusing generators.

这种模式来制备液滴(如图 4 所示),并提出两种不同的液滴生成机理,即:毛细管尖端直接生成液滴或在尖端下游分散相喷射区生成液滴。Utada 等^[18]对共轴流模式下两种液滴生成机理的转变进行了研究,指出这种转变取决于外围连续相的毛细管准数和中央分散相的韦伯数。Panizza 等^[19]集成了多个共轴流模块用来制备不同大小、形状和结构层次的乳液和颗粒。

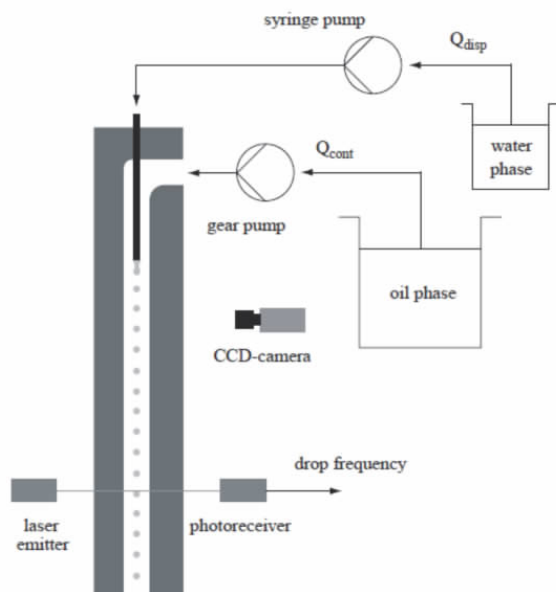


图 4 共轴流微流控系统实验装置^[17]

Fig. 4 Schematic of the co-axial flow experimental setup (reprinted with permission from Ref. [17])

2 液滴的操控技术

液滴制备完成后,为了实现向液滴内引入目标样品、完成液滴内反应物的充分混合以及液滴内物质的分析检测等功能操作,液滴的操控技术必不可

少。压力、介电电泳、磁场、光诱导和热梯度等诸多操控手段已被应用于液滴的分裂、融合、混合、分选、存储和编码等操作中。

2.1 液滴的分裂

对液滴进行分裂可以减小液滴的体积、调控液滴内样品的含量。目前文献报道的液滴分裂方式有主动分裂和被动分裂两种。Chiou 等^[20]报道了一种利用光诱导电润湿 (optoelectrowetting, OEW) 效应进行液滴主动分裂的方法 (如图 5 所示)。光照射到 OEW 表面可以改变聚四氟乙烯涂层的润湿能

力, 基于电润湿机理通过控制表面张力驱动液滴分裂。Link 等^[21]通过控制芯片的结构在压力驱动的非连续流中实现了液滴的被动分裂。他们分别采用正交结构和在芯片孔道中内置障碍物两种方法考察了液滴分裂的精确调控 (如图 6 所示)。主动分裂的机理复杂, 单次只能控制一个液滴的分裂, 分裂的效率低。被动分裂的机理和操控相对简单, 分裂效率高, 在高通量化学和生物监测方面有良好的应用前景^[22]。

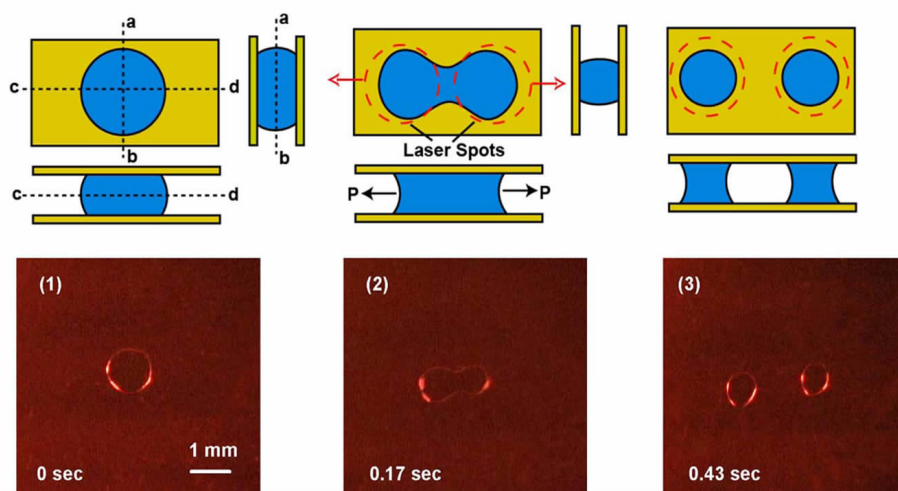


图 5 光诱导电润湿液滴分裂过程^[20]

Fig. 5 Optoelectrowetting-induced splitting process (reprinted with permission from Ref. [20])

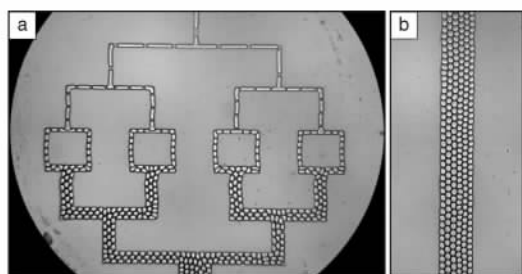


图 6 多级“T”型芯片控制液滴被动分裂^[21]

Fig. 6 Sequential application of passive breakup using T-junction structures (reprinted with permission from Ref. [21])

2.2 液滴间的融合

化学反应往往涉及多种物料, 向液滴内引入试剂来引发、加速、减缓或终止化学反应等一系列操作都需要通过液滴融合技术来实现。在芯片孔道中实现液滴间的融合需要满足两个基本条件: 一是让液滴相互接触; 二是要克服液滴间的表面张力。Niu 等^[23]报道了在芯片孔道中设计“小柱”结构 (如图 7 所示) 通过调控连续相的流阻和分散相的表面张力来控制相邻两液滴的融合。Zagnoni 等^[24]对电场

控制芯片孔道内单分散液滴间的融合进行了系统考察, 在低电场下液滴成对地融合, 在高电场下单分散的液滴发生大规模的融合。除了电场驱动, 漩涡光束也被应用于控制液滴的融合^[25]。在其背景连续相中, 漩涡光束可以稳定可控地操控两目标液滴的融合, 其操控更具有灵活性和精确性。

2.3 液滴内的混合

反应物的混合程度对于化学合成和反应动力学

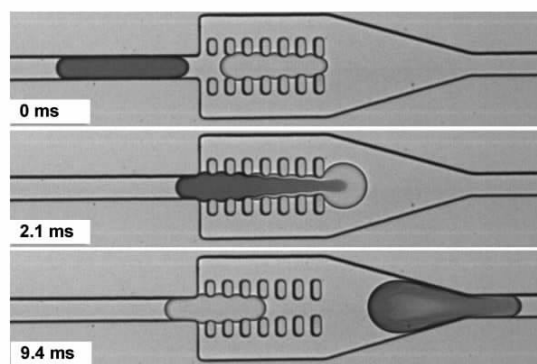


图 7 芯片几何构型控制两液滴的融合^[23]

Fig. 7 Merging of two droplets based on geometric structure (reprinted with permission from Ref. [23])

的研究至关重要。宏观系统的混合过程基于湍流混合和层流混合机制。然而在微流控系统中,孔道的特征尺寸往往在微米级,流体的流速通常较低,雷诺数远小于 2 000,流体混合主要基于层流混合机制,分子扩散的影响十分显著^[26]。在连续流微流控系统中可采用微混合器控制流体混合,然而在液滴微流控系统中需要有选择性地控制液滴内反应物的混合,同时又不对液滴流体体系造成破坏,操控难度相对较大。Song 等^[27]报道了一种简便、快速控制液滴内样品混合的方法(如图 8 所示):将芯片的内孔道设计成“S”形弯道,当液滴流经不同弧度的弯道时其间歇性的构型变化将在液滴内部形成对流,依靠这种对流作用可以完成液滴内极快速的混合过程(约 2 ms)。Paik 等^[28]报道了一种电润湿法(electrowetting)通过施加电压调控液滴的表面张力,在液滴流经电极阵列的过程中完成液滴内的混合,微升级的液滴在 5 s 之内得到有效混合。

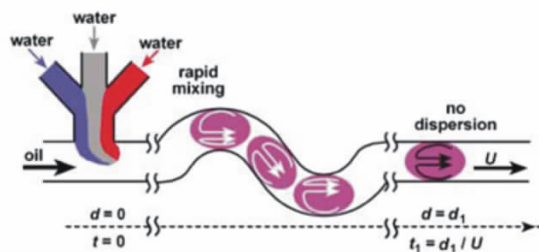


图 8 弯道构型芯片控制液滴内的快速混合^[27]

Fig. 8 Rapid mixing in droplets manipulated by serpentine structure (reprinted with permission from Ref. [27])

2.4 液滴的分选

液滴分选主要是为了从大量的液滴中分选出感兴趣的目标液滴,并对其进行精确的调控和进一步操作。液滴的分选需要基于液滴之间某种性质的差异,分选的操控往往比较复杂。Tan 等^[29]报道了一种通过调控双分岔正交孔道的几何构型和支路流速的方法对液滴进行被动分选,无需电极和微阀的调控即可对不同大小的液滴进行分选。此外,重力场也被应用于控制液滴被动分选^[30]。相比于被动分选法,主动分选的可控参数较多,因而主动分选法对液滴的操控更具有灵活性。Ahn 等^[31]报道了使用介电电泳控制液滴快速分选的方法,分选速度高达 1.6 kHz(如图 9 所示)。Baroud 等^[32]报道了一种使用激光操控液滴进行分选的方法,利用激光的照射来阻碍水-油界面的运动,在两相中其作用类似于一个微阀,进而调控液滴的分选。

2.5 液滴的存储

批量地制备液滴之后,往往要采用离线的模式

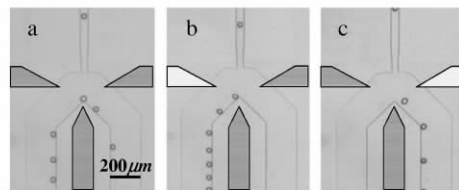


图 9 基于介电电泳对液滴进行主动分选^[31]

Fig. 9 Droplet sorting based on dielectrophoresis (reprinted with permission from Ref. [31])

对逐个液滴进行分析和检测。与此同时,考虑到液滴内的混合和反应通常也需要较长时间来完成,在制备完成之后就需要对液滴进行存储。由于液滴被不相溶的连续相所间隔,液滴可以长时间地存储而彼此之间不产生交叉污染。Lin 等^[33]报道了一种多重孔道结构的微流控芯片对液滴进行俘获存储(如图 10 所示),并对封装入液滴内的单个秀丽隐杆线虫对于神经毒素的刺激性反应进行了研究。不同于俘获存储的方法,Zhang 等^[34]报道了使用毛细管直接对液滴进行收集存储的方法。这一存储方法操作简便,无需特殊设计的芯片结构即可实现,且收集量没有严格限制(只需延长管路长度即可)(见图 11)。

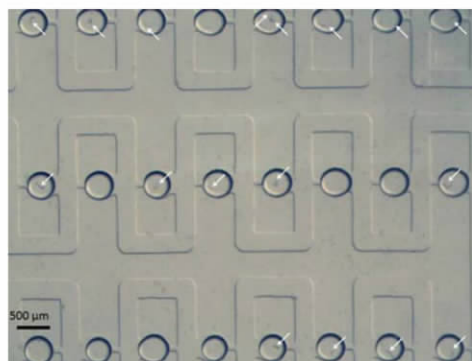


图 10 基于多重孔道结构的微流控芯片对液滴进行俘获存储^[33]

Fig. 10 Trapping storage of droplets based on microfluidic trap array (reprinted with permission from Ref. [33])

2.6 液滴的编码

在液滴制备过程中,封装入每个液滴内的样品往往不尽相同。因此对每个液滴进行编码就显得尤为重要,特别是当制备的液滴数目巨大的时候。液滴的编码是液滴微流控技术与信息技术的结合^[35],液滴的编码标记可以确保对每一个液滴进行寻址追踪和精确操控,也可以选择性地对目标液滴进行操控和分析,可以大幅度地提高分析的针对性和工作效率。在液滴编码标记的研究中,Zheng 等^[36]首先报道了使用“液滴对”来标记液滴。即每一对液滴包括一个常规的含有反应物的液滴和一个染料液

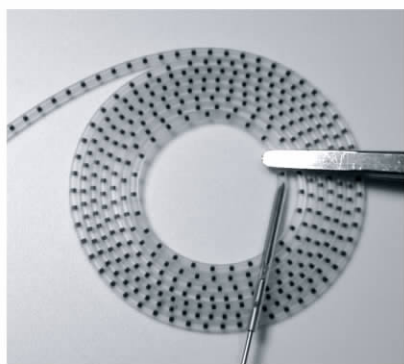
图 11 采用毛细管对液滴进行收集存储^[34]

Fig. 11 Collecting storage of droplets using a capillary (reprinted with permission from Ref. [34])

滴,两个液滴形成对应关系,通过染料液滴来标记含有反应物的液滴内的组分,该标记方法被成功地用于蛋白质结晶条件的检测。Zhang 等^[34]报道了使用 Portex 管对液滴进行顺序存储的方法。该方法将毛细管液相色谱洗脱物顺序“封存”入多个液滴中进行储存,并建立了色谱图与编码液滴的对应关系,相当于将一张色谱图以液滴的形式保存下来。接下来,类似于“中心切割”二维分离模式,对于感兴趣的目标液滴,通过毛细管电泳进行进一步的分离分析(如图 12 所示)。Schmitz 等^[37]报道了使用

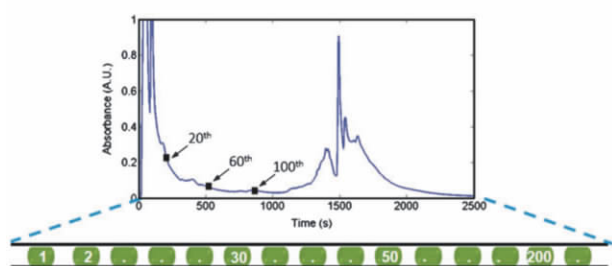
图 12 对液滴进行顺序编码收集^[34]

Fig. 12 Sequential coding and collection of droplets (reprinted with permission from Ref. [34])

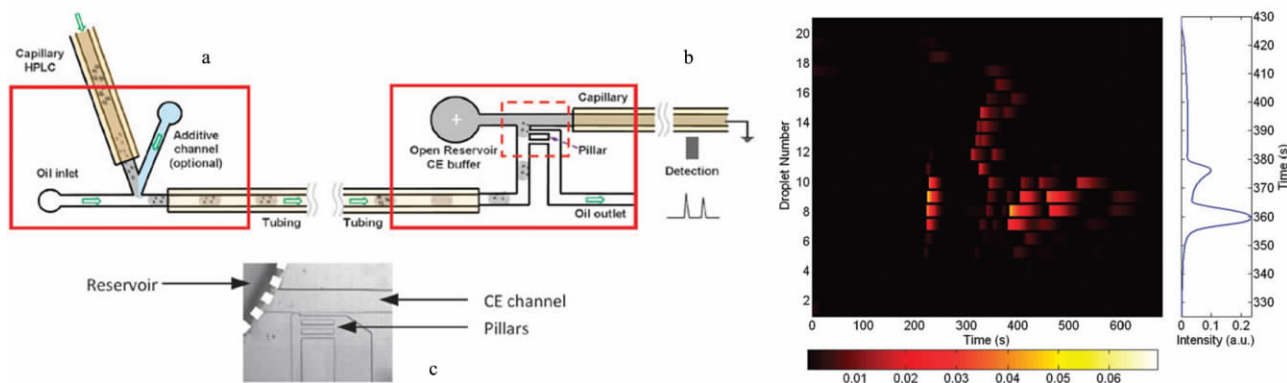
图 13 基于液滴接口的液相色谱-毛细管电泳二维分离及多肽混合物的二维分离谱图^[34]

Fig. 13 Two dimensional liquid chromatography-capillary electrophoresis separation based on a droplet interface and the two dimensional graph of a peptide mixture (reprinted with permission from Ref. [34])

阵列的腔体对液滴进行俘获,并对俘获后的液滴进行编码标记,这使得在数目巨大的液滴群中对单个液滴进行研究成为可能。

3 液滴微流控在生化分析中的应用

液滴微流控体系具有一系列独特的优点:体积小,降低了样品和试剂的用量;比表面积大,热传递较快;液滴内的再循环有利于快速混合;液滴之间相互独立,没有扩散和交叉污染;潜在的高通量分析能力等。随着液滴的分裂、融合、混合、分选等操控技术的日趋丰富与成熟,液滴微流控技术正逐渐成为化学分析和生物化学分析中一种具有良好应用前景的工具。

3.1 多维分离

多维分离相对于传统的一维分离的主要优势是显著提高的分辨率,因而更适用于复杂体系的分离分析^[38]。Zhang 等^[34]报道了使用液滴作为新型的接口技术,在维与维之间传输样品,对多肽混合物进行了二维分离(如图 13 所示)。通过两张微流控芯片实现样品从连续流到非连续流,再回到连续流的转移,耦合了毛细管液相色谱和毛细管电泳两种分离模式,最终得到了二维分离色谱-电泳图。最近,张博等还报道了基于液滴接口的液相色谱-毛细管电泳二维耦联用于蛋白质降解混合物的分离,并获得了 3 000 以上的峰容量^[39]。

3.2 质谱检测

微流控系统中制备的液滴体积通常在纳升至皮升($10^{-9} \sim 10^{-12}$ L)范围,对如此微小体积的液滴的内涵物进行分析需要高灵敏度的检测器。质谱检测不仅灵敏度高、检出限低,而且能给出分子的结构信息,可以进行定性鉴定。因此,质谱是液滴内涵物分析的首选检测器。需要注意的是质谱对于进样量的承载能力是有限的,将样品封装入多个微液滴再进

行质谱检测可以有效地减少质谱的工作负担。Hatakeyama 等^[40]报道了使用纳升级的液滴作为一种微反应器用于完成合成反应并使用基质辅助激光解吸电离质谱(MALDI-MS)对液滴进行检测,实现了反应条件的监测和优化(如图 14 所示)。通过一个聚醚醚酮材质的“T”型三通把基质溶液加入到液滴中,处理后的液滴待充分混合均匀之后点板进行质谱检测。Fang 等^[41]报道了一种集成液滴生成单元、液滴提取单元和电喷雾电离(ESI)喷雾单元的微流控芯片,液滴通过水-油两相形成的一个舌形的亲水界面提取后进行 ESI-MS 检测。

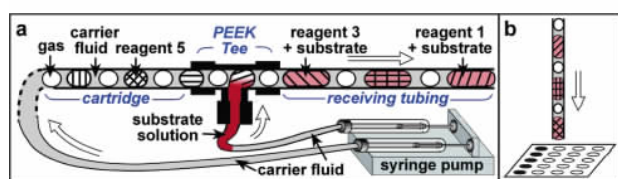


图 14 使用 MALDI-MS 检测的反应监测系统^[40]

Fig. 14 A reaction monitor system based on MALDI-MS detection (reprinted with permission from Ref. [40])

3.3 液滴的聚合酶链反应

聚合酶链反应(PCR)技术在生物和医学领域应用广泛,它是脱氧核糖核酸(DNA)分析中最为重要和有效的手段。PCR 技术与液滴微流控结合的液滴 PCR 技术显著地降低了样品和试剂的消耗量,并能大幅度地缩短扩增反应时间。液滴 PCR 技术以其高效性、可靠性以及良好的重现性已经得到了广泛的应用。Yang 等^[42]报道了使用琼脂糖液滴平行、高效地完成单分子聚合酶链反应,基于琼脂糖在不同温度下溶液-凝胶两种形态转换高效地完成了 DNA 的扩增,对扩增后的扩增子进行收集并检测。Schaerli 等^[43]报道了一种高通量液滴 PCR 的微流控芯片(如图 15 所示),环形的芯片设计使液滴交替地流经不同的温度区域,完成 34 轮扩增反应仅需 17 min。

3.4 蛋白质结晶和酶反应动力学研究

蛋白质结晶对于确定其三级结构、研究其生理功能和药物开发都具有重要的意义。在蛋白质结晶的过程中,对试剂(沉淀剂、缓冲液、添加剂)浓度的优化往往费时费力。此外,在研究一些样品量少的珍稀样品的时候,还需要控制样品的消耗。使用液滴微流控系统可以快速、低耗、可控地完成蛋白质的结晶过程。Gerdt 等^[44]报道了使用纳升级液滴在微流控系统中分步完成蛋白质的结晶。

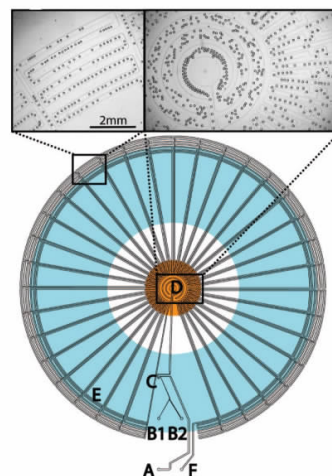


图 15 高通量液滴 PCR 实验装置图^[43]

Fig. 15 Design of a high throughput droplet PCR device (reprinted with permission from Ref. [43])

酶反应动力学是生物学研究的重要领域之一。液滴微流控系统允许同时加入多种反应物并进行快速混合,可以实现酶反应动力学的快速检测。Song 等^[45]报道了一种使用液滴微流控系统快速、可控地完成酶反应动力学检测的方法,试剂的消耗量低至纳升级,并获得了毫秒级的分辨率(如图 16 所示)。

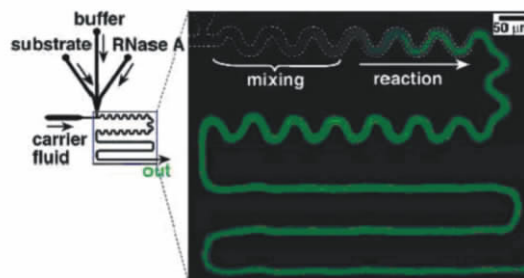


图 16 基于液滴的快速酶反应动力学监测^[45]

Fig. 16 Measuring rapid kinetics of enzyme reaction using droplet (reprinted with permission from Ref. [45])

3.5 单细胞检测

由于液滴可以提供可控的微环境,因而可以将单个细胞甚至是单个微生物体封装入液滴内进行分析和检测^[30]。液滴内的细胞独立存在不受外界条件的干扰,无需复杂的处理过程即可实现快速的单细胞检测。基于液滴技术的单细胞分析最为重要的是要精确地控制封装入单个液滴内的细胞数目。Edd 等^[46]控制单个细胞均匀地分布在芯片孔道中,并通过调控液滴的生成频率实现了单个液滴对单个细胞的封装。He 等^[47]报道了使用光学俘获的方法选择性地将单个细胞或亚细胞结构封装入单个液滴内,并进行分析和检测(如图 17 所示)。

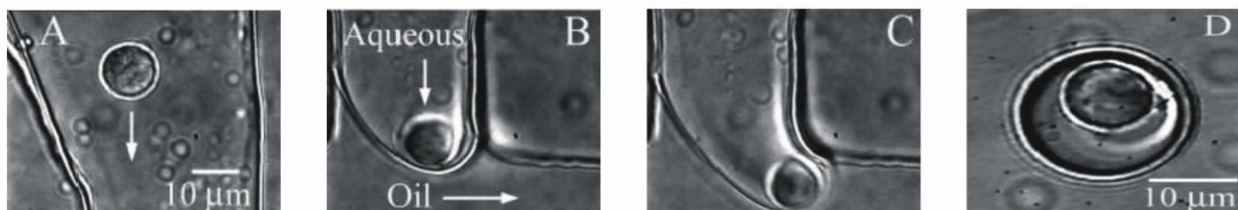
图 17 液滴对单个细胞进行封装^[47]

Fig. 17 Encapsulation of a single cell into an aqueous droplet (reprinted with permission from Ref. [47])

4 展望

液滴作为一种全新的、极具发展前景的微流控技术已经引起了人们的广泛关注,相关的研究已取得了一系列令人瞩目的进展,目前该领域仍处于高速发展的阶段。液滴微流控技术未来的发展趋势大致包括以下几个方面:

(1) 芯片材料及加工技术。迄今为止很多材料被用来制备微流控芯片,如硅片、玻璃、聚二甲基硅氧烷(PDMS)、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚碳酸酯(PC)、聚环烯(COC)等。与此同时,不断有新的材料被应用于芯片的加工,简单、稳定的芯片材料以及低成本的芯片加工工艺将促进液滴技术更广泛地被接受和应用。

(2) 高灵敏度、高通量的分析检测技术。液滴微流控芯片可操控纳升至皮升级的液体单元,从微流控到纳流控,操控的液滴体积将进一步缩小,同时液滴的数量往往十分巨大。为了实现复杂液滴微流控体系的监控与操作有必要发展高灵敏度、高通量的液滴检测技术。

(3) 更为丰富和可靠的液滴操控技术。液滴的操控技术对于完成一系列的单元操作至关重要,到目前为止虽报道了很多液滴操控技术,但其仍然有巨大的发展空间。更为丰富的操控技术能带来更多功能的单元操作,而更高可靠性的操控技术将使系统更加强健。

(4) 单元操作的集成化。微流控芯片的真正优势在于其规模集成。集成有多个操作单元的液滴微流控系统可以实现更为复杂和强大的功能,有望实现真正的“芯片实验室”。

(5) 应用领域的进一步拓展。液滴微流控技术虽已应用于化学分析和生物分析等领域,但其独特的优良性质在诸多领域的应用仍有待进一步发掘。

参考文献:

[1] Harrison D J, Manz A, Fan Z, et al. Anal Chem, 1992, 64

(17): 1926

- [2] Zhang K, Hu P, Liang Q L, et al. Chinese Journal of Analytical Chemistry (张凯, 胡坪, 梁琼麟, 等. 分析化学), 2008, 36(4): 556
- [3] Qin J H. Chinese Journal of Chromatography (秦建华. 色谱), 2010, 28(11): 1009
- [4] Song W B, Dong Z Q, Ren J C. Journal of Analytical Science (宋文斌, 董朝青, 任吉存. 分析科学学报), 2011, 27(1): 106
- [5] Mark D, Haeberle S, Roth G, et al. Chem Soc Rev, 2010, 39(3): 1153
- [6] Teh S Y, Lin R, Hung L H, et al. Lab Chip, 2008, 8(2): 198
- [7] Baroud C N, Gallaire F, Dangle R. Lab Chip, 2010, 10(16): 2032
- [8] Thorsen T, Roberts R W, Arnold F H. Phys Rev Lett, 2001, 86(18): 4163
- [9] Zhao Y C, Chen G W, Yuan Q. AIChE J, 2006, 52(12): 4052
- [10] Okushima S, Nisisako T, Torii T, et al. Langmuir, 2004, 20(23): 9905
- [11] Wang K, Lu Y C, Tan J, et al. Microfluid Nanofluid, 2010, 8(6): 813
- [12] Anna S L, Bontoux N, Stone H A. Appl Phys Lett, 2003, 82(3): 364
- [13] Takeuchi S, Garstecki P, Weibel D B, et al. Adv Mater, 2005, 17(8): 1067
- [14] Abate A R, Romanowsky M B, Agresti J J, et al. Appl Phys Lett, 2009, 94(2): 3503
- [15] Hashimoto M, Shevkoplyas S S, Zasonska B, et al. Small, 2008, 4(10): 1795
- [16] Utada A S, Chu L Y, Fernandez-Nieves A, et al. MRS Bull, 2007, 32(9): 702
- [17] Cramer C, Fischer P, Windhab E J. Chem Eng Sci, 2004, 59(15): 3045
- [18] Utada A S, Fernandez-Nieves A, Stone H A, et al. Phys Rev Lett, 2007, 99(9): 4502
- [19] Panizza P, Engl W, Hany C, et al. Colloids Surf A, 2008, 312(1): 24
- [20] Chiou P Y, Chang Z, Wu M C. J Microelectromech Syst, 2008, 17(1): 133
- [21] Link D R, Anna S L, Weitz D A, et al. Phys Rev Lett, 2004, 92(5): 4503
- [22] Adamson D N, Mustafi D, Zhang J X J, et al. Lab Chip, 2006, 6(9): 1178
- [23] Niu X, Gulati S, Edel J B, et al. Lab Chip, 2008, 8(11): 1837
- [24] Zagnoni M, Cooper J M. Lab Chip, 2009, 9(18): 2652
- [25] Lorenz R M, Edgar J S, Jeffries G D M, et al. Anal Chem, 2007, 79(1): 224
- [26] Lin B C, Qin J H. Microfluidics Based Laboratory on a Chip. Beijing: Science Press (林炳承, 秦建华. 微流控芯片实验室.

- 北京: 科学出版社), 2006
- [27] Song H, Tice J D, Ismagilov R F. *Angew Chem Int Ed*, 2003, 42(7): 768
- [28] Paik P, Pamula V K, Pollack M G, et al. *Lab Chip*, 2003, 3(1): 28
- [29] Tan Y C, Ho Y L, Lee A P. *Microfluid Nanofluid*, 2008, 4(4): 343
- [30] Huh D, Bahng J H, Ling Y, et al. *Anal Chem*, 2007, 79(4): 1369
- [31] Ahn K, Kerbage C, Hunt T P, et al. *Appl Phys Lett*, 2006, 88(2): 4104
- [32] Baroud C N, Delville J P, Gallaire F, et al. *Phys Rev E*, 2007, 75(4): 6302
- [33] Shi W W, Qin J H, Ye N N, et al. *Lab Chip*, 2008, 8(9): 1432
- [34] Niu X Z, Zhang B, Marszalek R T, et al. *Chem Commun*, 2009, DOI: 10.1039/b918100h
- [35] Hashimoto M, Feng J, York R L, et al. *J Am Chem Soc*, 2009, 131(34): 12420
- [36] Zheng B, Tice J D, Ismagilov R F. *Anal Chem*, 2004, 76(17): 4977
- [37] Schmitz C H J, Rowat A C, Koster S, et al. *Lab Chip*, 2009, 9(1): 44
- [38] Evans C R, Jorgenson J W. *Anal Bioanal Chem*, 2004, 378(8): 1952
- [39] Ye L Q, Wu Q S, Dai S M, et al. *Chinese Journal of Chromatography* (叶淋泉, 吴清实, 戴思敏, 等. 色谱), 2011, 29(9): 857
- [40] Hatakeyama T, Chen D L, Ismagilov R F. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(8): 2518
- [41] Zhu Y, Fang Q. *Anal Chem*, 2010, 82(19): 8361
- [42] Leng X F, Zhang W H, Wang C M, et al. *Lab Chip*, 2010, 10(21): 2841
- [43] Schaerli Y, Wootton R C, Robinson T, et al. *Anal Chem*, 2009, 81(1): 302
- [44] Gerdtz C J, Tereshko V, Yadav M K, et al. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45(48): 8156
- [45] Song H, Ismagilov R F. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(47): 14613
- [46] Edd J F, Carlo D D, Humphry K J, et al. *Lab Chip*, 2008, 8(8): 1262
- [47] He M, Edgar J S, Jeffries G D M, et al. *Anal Chem*, 2005, 77(6): 1539

《化学分析计量》杂志征订启事

全国各地邮局均可订阅 邮发代号 24-138

《化学分析计量》是中国兵器工业集团第五三研究所(国防科技工业应用化学一级计量站)主办的全国性分析测试、化学计量专业技术刊物。主要报道分析测试、化学计量行业的技术、学术论文;标准物质的研制与应用;分析、计量仪器的研制、开发、检定、维修经验;相关专业的法规、政策、标准、管理经验、技术发展动态、综述和技术经济信息等。主要栏目有分析测试、仪器设备、标准物质、计量管理、不确定度、经验交流、综述、讲座、企业风采、市场动态、简讯、广告等。

《化学分析计量》是中国科技核心期刊,美国《化学文摘》(CA)千种表收录期刊,中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊,中国石油和化工行业优秀期刊,中国兵器工业优秀期刊,山东省优秀期刊,被众多期刊和数据库收录,荣获6项省部级优秀期刊奖。本刊特色为学术性和技术性相结合,报道及时,信息容量大,涵盖面广。

《化学分析计量》为双月刊,大16开本,单月20日出版,2012年全年定价共90元。公开发行人,国内邮局发行代号24-138,中国国际图书贸易总公司办理国外订阅,国外发行代号4794 BM,同时杂志社自办发行业务。

本刊自创刊号以来至2011年共计20卷83期的合订本光盘已公开发售,利用该合订本光盘,既可按作者、文题、关键词、年、期等分类查阅本刊已发表的所有科技文章和科技信息的全文,又可根据读者自定义的关键词进行全文检索,方便、实用。该合订本光盘优惠价200元。

欢迎广大读者到当地邮政局(所)办理订阅手续,漏订或订阅合订本光盘及过期刊物的读者可直接向杂志社订阅。

邮局汇款

地址:济南市108信箱杂志社

邮编:250031

电话:0531-85878132 85878223 85878278

传真:0531-85947355 85878057

电子信箱: anameter@126.com cam@cam1992.com

银行汇款

户名:中国兵器工业集团第五三研究所

开户银行:济南市工商银行经十一路支行

账号:1602001229014425546

网址:www.cam1992.com