

# 纸芯片微流控技术的发展及应用

田恬, 黄艺顺, 林冰倩, 魏晓峰, 周雷激, 朱志, 杨朝勇\*

(厦门大学 化学化工学院, 福建 厦门 361005)

**摘要:** 纸芯片微流控技术是一种新型微流控技术。相比于以玻璃、石英、高聚物等为基底的传统微流控芯片, 纸芯片具有成本低、易操作、可携带、耗样量小等优点。该文介绍了纸芯片的发展及常用的制作方法, 并举例说明了光度法、荧光法、化学发光及电化学发光法和电化学法在纸芯片检测中的应用; 归纳了纸芯片技术在临床诊断、环境监控以及食品安全分析等方面的应用; 最后对纸芯片微流控的应用前景进行了展望。

**关键词:** 纸芯片微流控; 制作; 检测; 应用; 综述

中图分类号: O657.1; G353.11 文献标识码: A 文章编号: 1004-4957(2015)03-0257-11

## Developments and Applications of Paper-based Microfluidics

TIAN Tian, HUANG Yi-shun, LIN Bing-qian, WEI Xiao-feng, ZHOU Lei-ji, ZHU Zhi, YANG Chao-yong\*

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

**Abstract:** Paper-based microfluidics stand out as a new class of microfluidic technology, and present distinguishing features such as low cost, ease of use, portability, and low reagent consumption compared with the conventional microfluidic devices. In this paper, the development of  $\mu$ PADs was first introduced, and the common fabrication techniques were presented. Then the methods for quantitative analysis on  $\mu$ PADs were summarized including colorimetry, fluorescence, chemiluminescence, electrochemiluminescence and electrochemistry with their applications in clinical diagnostics, environmental monitoring as well as food quality control. Finally, the potential and future outlooks of  $\mu$ PADs were discussed.

**Key words:** paper-based microfluidics; fabrication; detection; application; review

21世纪是科学技术突飞猛进的时代, 传统的分析技术也在经历着深刻的改革。其中, 分析设备正走向微型化、集成化以及便携化。1990年Manz和Widmer<sup>[1]</sup>首先提出微全分析系统(Micro total analysis system, 即 $\mu$ TAS), 其最终目的是通过微型化与集成化分析设备, 最大限度地分析实验室的功能转移到便携的分析设备中或芯片上, 实现分析系统的个人化和家用化。而微流控芯片系统(Microfluidic chip systems), 通常被称作“建在芯片上的实验室”(Lab-on-a-chip)或“芯片实验室”(Labchip), 是微全分析系统中发展最快、最有研究前景的一个领域。它具有以下优点: ①系统高度微型化、集成化; ②试剂消耗量小; ③高通量分离、检测, 且选择性好; ④分析速度快; ⑤成本低。该技术已被广泛用于化学、材料、生物、药物分析、医学诊断等领域<sup>[2-3]</sup>。

纸芯片微流控(Paper based microfluidics)或微流控纸基分析设备(Microfluidic paper-based analytical devices,  $\mu$ PADs)简称纸芯片, 是微流控芯片中的最新发展领域, 由Whitesides研究组<sup>[4]</sup>在2007年首次提出。纸芯片是以纸代替传统的石英、玻璃、硅、高聚物等材料, 在纸的表面加工出具有一定结构的微流体通道的微型分析器件, 结合了微流控技术和纸的优点。与传统的微流控芯片相比, 纸芯片具有以下优势<sup>[5-9]</sup>: ①纸来源丰富, 可进行批量生产; ②不需要外接泵, 纸的主要成分是纤维素, 流体在纸上通过毛细作用流动; ③试样消耗量更低; ④检测背景低, 有利于光度法检测; ⑤生物兼容性好, 可通过化学修饰改变纸的性质; ⑥一次性便携式分析, 操作简便, 甚至不需要专业的操作人员。纸芯片为临床诊断、环境监控以及食品安全分析中需要的便携式检测和现场实时监测提供了一个广阔的平

收稿日期: 2014-12-13; 修回日期: 2014-12-25

基金项目: 国家重点基础研究发展计划项目(2010CB732402, 2013CB933703); 国家自然科学基金项目(91313302, 21205100, 21275122); 国家杰出青年科学基金项目(21325522)

\* 通讯作者: 杨朝勇, 博士, 教授, 研究方向: 微流控技术、核酸适配体、单细胞研究, Tel: 0592-2187601, E-mail: cyyang@xmu.edu.cn

台。此外，对于医护人员和医疗设备紧缺的欠发达地区，纸芯片是低成本、检测迅速的即时诊断( Point - of - care testing, POCT) 的有力工具。

纸芯片的发展可追溯到 17 世纪，英国化学家罗伯特·波义耳偶然发现石蕊地衣中提取的紫色浸液遇酸变红色，遇碱变蓝色，并利用这一特点制成了酸碱试纸——石蕊试纸。1949 年，Müller 及其同事用石蜡浸渍滤纸形成一定的通道，发明了用于洗脱色素的纸上薄层色谱<sup>[10]</sup>。从此以纸为载体的分析诊断设备开始出现。其中，以验孕棒为代表的免疫色层分析试纸，即侧向层析检测( Lateral flow assays, LFAs)<sup>[11]</sup>是纸芯片技术发展中的一块里程碑。市面上陆续出现用于检测糖尿病、病原体生物标志及其他传染病的纸基即时诊断设备<sup>[12-13]</sup>。这类检测主要包括样品垫、结合垫、检测垫以及吸收垫。具体原理是向样品垫加样后，样品溶液在毛细作用下流经结合垫，预先加入并干燥的带有信号指示剂的抗体和目标抗原结合，形成抗原/信号 - 抗体结合物，共同流向检测垫，随后和固定在检测垫表面的捕获抗体结合，从而获得信号输出。吸收垫用于吸收样品溶液，从而可以增加进样量进而提高检测的选择性。其中，彩色乳胶微球或金纳米颗粒常被作为信号分子<sup>[14]</sup>。此类试纸检测因操作简单、成本低且携带方便而取得了巨大成功。然而，侧向层析检测对样品量需求大，且不适用于多重分析和定量分析<sup>[15]</sup>。而纸芯片的出现突破了传统试纸检测的局限，使低成本、低耗样量的便携化定量检测成为了可能。图 1 罗列了纸芯片发展过程中的里程碑事件。图 2 为不同时期的纸基芯片示意图。

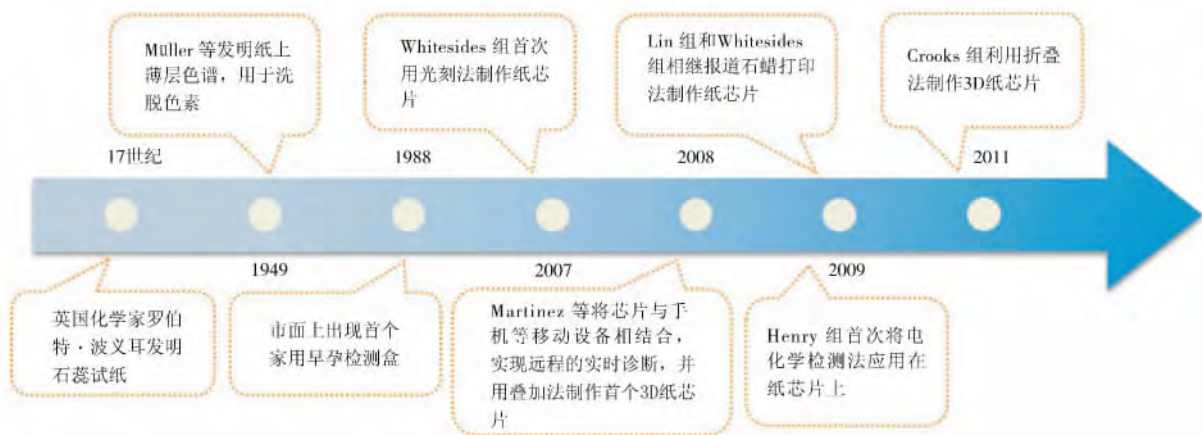


图 1 纸芯片微流控技术发展的里程碑事件

Fig. 1 Milestones in the history of microfluidic paper-based analytical devices(  $\mu$ PADs)

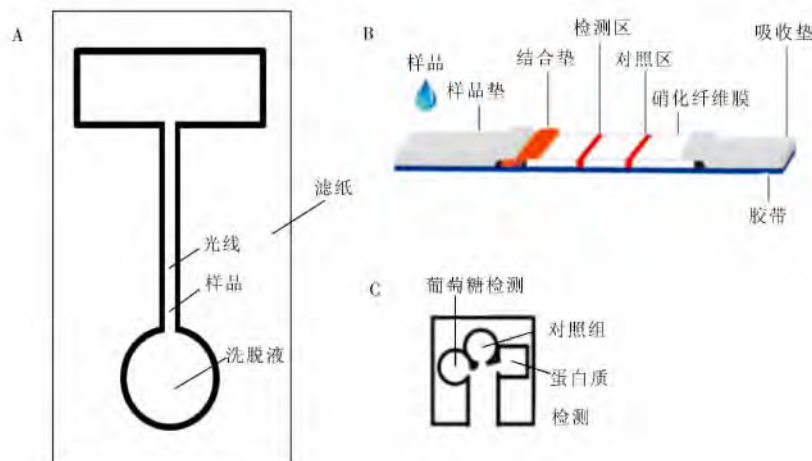


图 2 不同时期的纸基传感器实物图

Fig. 2 Pictures of paper-based microfluidics in different periods

- A. the paraffin - patterned paper created by Müller and co-workers in 1949( 1949 年 Müller 等发明的纸上薄层色谱) ;  
 B. paper test strips( 免疫色层分析试纸) ; C.  $\mu$ PADs created by Whitesides' group in 2007( Whitesides 组报道的纸芯片)

自2007年 Whitesides 课题组开启了纸芯片的领域,该课题组又设计了纸芯片——移动设备联用体系<sup>[16]</sup>,促进了纸芯片在远程医学上的应用。他们还多层平面纸芯片进行叠加,并利用双面胶固定制成了首个3D纸芯片,实现了高通量的多靶标检测<sup>[17]</sup>。随后, Henry 课题组<sup>[18]</sup>首次提出在纸芯片上进行电化学检测,弥补了比色法灵敏度低的缺陷。此后, Lin 课题组<sup>[19]</sup>及 Whitesides 课题组<sup>[20]</sup>相继提出更简单、高效的制作方法——石蜡打印法,该法目前已被广泛普及。而 Crooks 课题组<sup>[21]</sup>之后利用折叠法制作3D纸芯片,与先前的叠加法相比,该折叠法操作更方便,形式更多样化。

纸芯片微流控真正意义上实现了廉价的一次性便携式分析,被视为未来即时诊断及现场分析的趋势之一<sup>[5]</sup>。据统计,自2007年起,与纸芯片相关的文献数量逐日增加。其中,2007~2008年间有128篇相关文献,而2013~2014年间发布的文献数量达到1590篇,比2012~2013年间的1210篇增长了31%。本文旨在介绍纸芯片微流控技术的发展、制作以及检测方法和应用,同时展望纸芯片微流控技术的发展前景。

## 1 纸芯片的制作

纸芯片制作的基本原理是在纸面上形成通道从而实现对流体的引导。根据形成通道的方法不同可以分为以下几类:直接切割制成通道;在滤纸上修饰诸如石蜡、光刻胶、烷基烯酮二聚体等疏水性材料形成通道;使用聚二甲硅氧烷、聚苯乙烯或聚亚胺酯等聚合物来封闭多孔结构从而形成物理屏障。其中,在滤纸上用疏水性材料形成通道是目前最常用的方法,但该方法不适于含有胆固醇等亲油性物质的试样。

在选纸方面,目前使用最广泛的是 Whatman No. 1 滤纸,其含98%的 $\alpha$ -纤维素,表面光滑均一,流体在其表面流速适中,颗粒保留效果好<sup>[22]</sup>。而 Whatman No. 4 滤纸孔径较 Whatman No. 1 更大<sup>[23]</sup>,因此液体在其表面流速更快。除了滤纸外,根据不同需要,其他类型的纸也可以被用作纸芯片的基底。例如,硝化纤维膜对生物分子有较高的非特异吸附,适合固定DNA<sup>[24]</sup>、酶<sup>[16]</sup>以及蛋白质<sup>[25]</sup>等生物分子;蜡光纸韧性好、降解性低、表面光滑,可在其表面固定纳米粒子<sup>[26]</sup>;纸巾的吸水性强,固定凝聚血细胞效果好<sup>[27]</sup>。

### 1.1 常用的制作方法

据文献报道,最早的纸基检测设备的制作方法是通过人工切割出不同的形状。该方法虽然简单,但难以制作复杂的图形<sup>[28]</sup>。以下是近年来常用的纸芯片制作方法,其优缺点列于表1。

1.1.1 手工加工 ①蜡画 Lin 等<sup>[19]</sup>尝试直接用蜡笔绘制图案以及用蜡笔临摹打印出的图案这两种方法(图3A)。该方法简单省时,不需要昂贵的仪器并且无需专业人员操作,但仅适用于图形简单的纸芯片制作。

②聚合物油墨绘画或压印 Whitesides 等<sup>[29]</sup>先将光胶涂在滤纸上,然后贴上透明胶带,用笔直接在胶带上绘制图案,经紫外光照射后再撕下透明胶带,得到印有图案的纸芯片(图3B)。该方法不需要使用模具,简化了传统的光刻制作法。

③石蜡压印 De Tarso Garcia 等<sup>[30]</sup>使用金属印戳在涂满石蜡的滤纸上一步制成树枝状的纸芯片图案,进一步用比色法进行检测(图3C)。该方法快速省时,成本低且可以大批量生产。

1.1.2 模具加工 ①石蜡浸渍 Laiwattanapaisal 等<sup>[31]</sup>将铁制模具放置于平铺在载玻片的滤纸上,并在载玻片的背面放上一块磁铁,然后浸入液态蜡中,待冷却后再取出滤纸,从而得到相应图形(图3D)。该方法成本低,但需要模具,并且难以控制浸渍蜡的时间,重现性较差。

②光刻法 Whitesides 课题组<sup>[4]</sup>最早利用光刻法制作纸芯片。将SU-8光胶涂在滤纸表面并甩匀后,利用紫外灯照射,根据透明模具的形状对光胶进行聚合,形成通道,再洗去未交联的光胶,从而得到高分辨图案(图3E)。该成果是纸芯片研究领域的一大突破,为简便、廉价以及可携带的检测应用提供了一种可能。但光刻制作步骤繁琐,成本高并易受背景影响。

③石蜡丝网打印 Henry 等<sup>[32]</sup>在丝网印刷模具上印上石蜡固体,然后加热融化,形成疏水阻挡层,从而制得纸芯片(图3F)。该方法成本低,操作方便,可批量生产,但石蜡在纸上不均匀的沉积会导致分辨率较低。

1.1.3 打印 ①石蜡打印 石蜡打印法是目前最常用的方法,由 Lin 等<sup>[19]</sup>首次报道, Whitesides 等<sup>[20]</sup>进一步建立了石蜡在滤纸表面加热融化的速率计算模型。具体操作为先用石蜡打印机打印预先设计的图案,然后加热使石蜡融化渗透至滤纸中,形成疏水阻挡层(图 3G)。其中, Xerox Phaser 8560N 石蜡打印机使用最广泛,其石蜡墨在 120 °C 开始融化,便于后续的加热操作。该方法快速(5 min 内完成)、简单、成本低(打印一张 8.5 英寸×11 英寸 Whatman No. 1 滤纸的成本为 0.60 美元),特别适于大批量生产对分辨率要求不高的纸芯片。

②喷墨侵蚀 Citterio 等<sup>[33]</sup>先用聚苯乙烯浸润滤纸,然后将甲苯反复打印在特定区域以除去表面的聚苯乙烯,从而形成亲水通道,再在相应区域打印化学或生物试剂,用于后续检测(图 3H)。该方法能够在绘制图案的同时固定反应试剂,但不适合批量生产。

③喷墨打印 Li 等<sup>[23]</sup>先用喷墨打印机在设计的图案上打印 AKD 材料以将滤纸部分疏水化,然后再加热,确保打印区域完全疏水化,从而形成通道(图 3I)。此方法不需要模具,可批量生产。

④柔印 Erho 等<sup>[34]</sup>通过柔印打印将聚苯乙烯渗入滤纸,形成疏水坝,而未被打印的区域依然保持亲水性,从而形成通道(图 3J)。该方法虽然快速,可批量生产,但加工过程复杂,需要不断重复以确保通道完全疏水化。

1.1.4 切割 ①工艺刀切割 工艺刀切割<sup>[35]</sup>是利用电脑控制刀,根据不同的切割力度和角度制作相应的图案,但通常要在底部加上保护层以避免滤纸被割破(图 3K)。与手工切割方法相比,该方法不仅提高了分辨率,还在制作时间和生产数量方面有了进一步优化。

②激光切割 激光切割<sup>[36-38]</sup>(图 3L)不需要在底部加上保护层,但制备成本大,需要专门的激光切割仪器。Crooks 等<sup>[39]</sup>利用激光切割法将设计的通道切除,形成中间镂空的夹心型纸芯片传感器,大大提高了流体在纸芯片的流动速度。

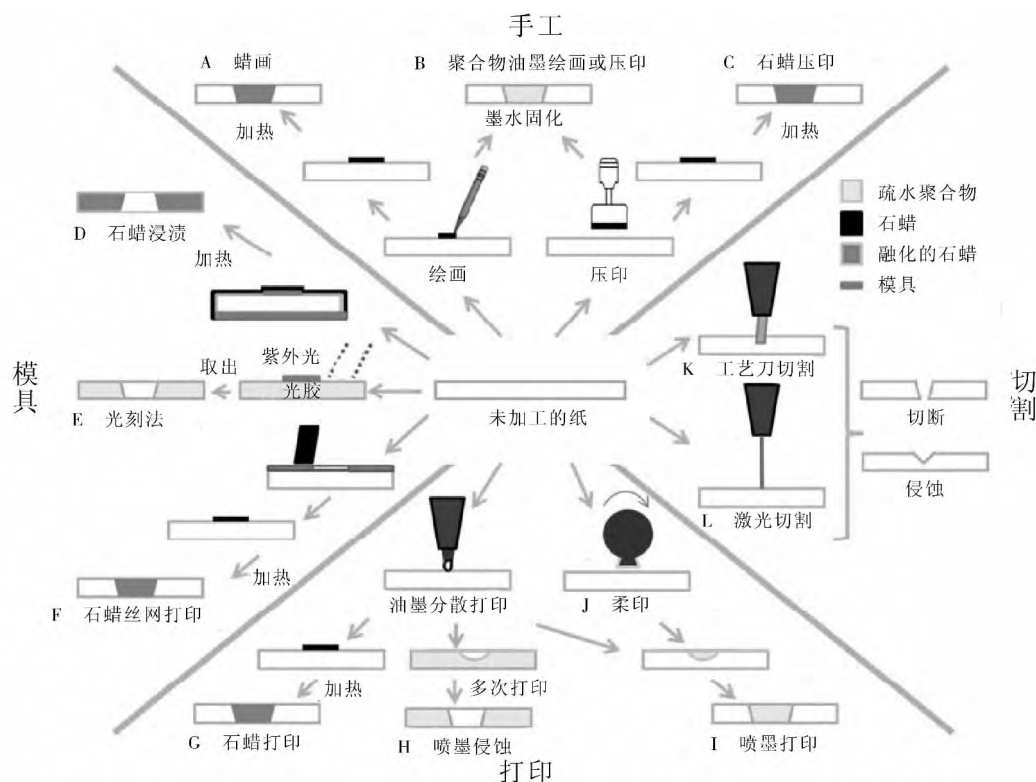


图 3 纸芯片的制作方法原理图  
Fig. 3 Fabrication schemes for  $\mu$ PADs

## 1.2 3D 纸芯片

上述方法只适用于 2D 纸芯片的制作。传统的 2D 纸芯片无法实现高通量、多靶标、多步反应的检测,并且容易产生试剂的交叉污染。而 3D 纸芯片的出现突破了 2D 纸芯片的局限,能够集成复杂的网

络通道, 并实现样品的快速分配等<sup>[6 21 40-42]</sup>。3D 纸芯片具有多层结构, 其常用的制作方法有两种, 利用双面胶将平面图案多层叠加固定或手工折叠。

Whitesides 等<sup>[17]</sup>用双面胶固定多层印有不同图案的纸, 设计了一个用于同时检测葡萄糖和蛋白质的 3D 纸芯片。该纸芯片的最上层有 4 个加样口, 底部含有 16 个检测区。加入待测样品后, 样品在毛细作用下达到最底层, 与检测区预先加入的试剂反应, 产生肉眼可直接观察的颜色变化。该设计将复杂的反应通道隐藏在装置中, 只呈现最终的检测区域, 便于结果的读取和分析(图 4A, B)。而 Crooks 等<sup>[21]</sup>利用折纸的方法, 同时用比色法和荧光法检测葡萄糖和蛋白质。该设计的优势在于 3D 结构的纸芯片可以随时还原至平面结构, 并任意一层进行定量或半定量分析(图 4C)。此外, Lewis 等<sup>[43]</sup>发明了一种快速批量制作 3D 纸芯片的方法, 先用石蜡打印机批量制作平面图案, 然后用喷雾胶粘贴一层空白滤纸, 打印新的图案, 再重复以上步骤。此方法可一次性制造 200 ~ 300 个 3D 纸芯片, 简单高效。

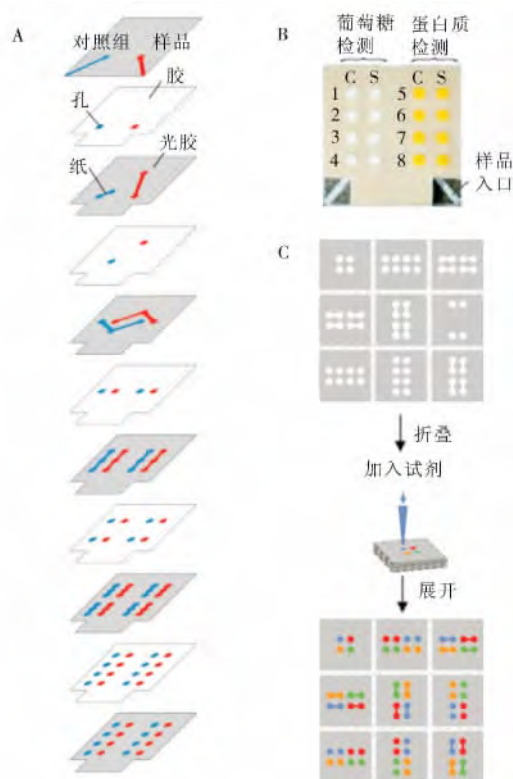


图 4 3D 纸芯片示意图

Fig. 4 Schemes of three-dimensional devices

A. 3D device was fabricated by the cut - and - stack method(叠加法制作过程); B. back of the device with eight spot tests for each sample inlet(3D 纸芯片底部示意图, 每个样品分别对应 8 个检测区); C. origami - folding technology was adapted to make 3D devices(折纸法制作过程)

表 1 纸芯片常用制作方法

Table 1 Common fabrication techniques for  $\mu$ PADs

Fabrication technique	Hydrophobic material	Resolution	Advantage	Disadvantage	Reference
蜡画	油墨或石蜡	低	操作简便, 材料廉价, 可照模具临摹	只适用于简单图案, 不能批量生产	[19]
聚合物油墨绘画或压印	聚合物	高	无需使用模具, 简化了传统的光刻制作法	不能批量生产	[29]
石蜡压印	石蜡	中等	省时、成本低、可批量生产	图案形式受限	[30]
石蜡浸渍	石蜡	中等	成本低, 普及广	需要模具, 不能批量生产, 重现性差	[31]
光刻	光刻胶(如 SU-8)	高	成本低, 可高通量生成	制作过程复杂, 易被光刻胶污染	[4]
石蜡丝网打印	石蜡	中等	成本低、设备简单、适应性强	需要有图案的网, 不能应用于所有图案	[32]
石蜡打印	石蜡	高	快速、简单、不需要模具, 可打印任何图案	石蜡打印机不够普及	[19-20]
喷墨侵蚀	聚苯乙烯	中等	可直接打印反应试剂	需多次打印, 不能批量生产	[33]
喷墨打印	AKD	中等	不需模具, 可打印任意图案, 成本低且通用性强	为了更精确的加工, 需改良打印机	[23]
柔印	聚苯乙烯	高	可批量生产	溶剂的兼容性有局限, 打印质量和纸的光滑度相关	[34]
手工切割		极低			[28]
工艺刀切割	无	低	成本低, 无需化学试剂, 制作简单	分辨率低, 常需用胶带覆盖表面防试剂污染	[35]
激光切割		高			[36-38]

## 2 基于纸芯片的检测方法

纸芯片常用的检测方法主要有光度检测法、荧光法、化学发光、电化学发光法,以及电化学检测法。其中,光度检测法和电化学方法目前应用最为广泛。

### 2.1 光度检测法

光度检测法是最直观、最常用的一种方法<sup>[44]</sup>。该方法通过显色反应,如酶联反应<sup>[45-47]</sup>、基于纳米粒子或量子点的颜色变化<sup>[46-48]</sup>,将待测物质转化为有颜色的物质,根据颜色变化的程度和待测样品浓度的关系,进行半定量或者定量分析。可利用肉眼观察进行半定量分析,但通常会因为不同检测者的视觉感官不同而产生误差<sup>[44]</sup>。因此需进一步借助扫描仪、相机将检测结果转为图片,然后用 ImageJ、PS 等图像处理软件将颜色转化为灰度值,再根据灰度值和待测物浓度的关系进行定量分析。该方法的局限在于易受光线的影响,灵敏度和选择性不及电化学方法。目前,光度检测法主要用于以下领域的检测。

2.1.1 生物分子<sup>[49-51]</sup> Whitesides 课题组<sup>[4]</sup>首次在纸芯片上同时检测葡萄糖、蛋白质。先利用 SU-8 光胶光刻法在滤纸上刻出预先设计的通道,然后在检测区分别加入四溴酚蓝(检测蛋白质)和碘化钾、辣根过氧化物酶及葡萄糖氧化酶的混合物(检测葡萄糖)。当样品中存在蛋白质时,四溴酚蓝电离并和蛋白质结合,由黄色变成蓝色。样品中存在葡萄糖时,葡萄糖在葡萄糖氧化酶的催化下生成葡萄糖氧化酸和过氧化氢,而过氧化氢在辣根过氧化物酶的作用下进一步将无色的碘离子氧化成棕色的碘单质。该体系对牛血清蛋白的检测范围为 0.38~7.5 mmol/L,对葡萄糖的检测范围为 2.5~50 mmol/L。

Crooks 课题组<sup>[52]</sup>将纸芯片和滑动芯片结合,设计了滑动纸芯片,能够高通量检测葡萄糖和蛋白质。该芯片上下两层均由石蜡打印机制备,滑动上层芯片后,各试剂槽内的样品在毛细作用下同时进入 285 个独立的反应槽,从而实现对多种样品的平行实验,提高了检测的准确性。

2.1.2 离子<sup>[53-54]</sup> Chen 等<sup>[55]</sup>将纸芯片和纳米颗粒结合实时监测  $Hg^{2+}$ 。检测原理为样品中的  $Hg^{2+}$  和金纳米粒子表面的单链 DNA 形成稳定的 T- $Hg^{2+}$ -T 发夹结构,从而降低了金纳米粒子间的静电排斥力,在盐溶液中聚集,产生肉眼能够直接观察到的由红至蓝的颜色变化,并将检测结果用手机拍照分析,利用云端传送功能实现了远距离的实时监测, $Hg^{2+}$  的检出限为 50 nmol/L。与传统的  $Hg^{2+}$  检测方法相比,该方法操作简便、成本低、耗时少。

2.1.3 血液标本<sup>[56-57]</sup> 血型鉴定在输血以及医疗应急场合均发挥着重要作用。Shen 等<sup>[58]</sup>基于红细胞和抗体间的血细胞凝集反应,分别在纸芯片上用 A 抗体、B 抗体、D 抗体形成对应的图形。加入血液样本后,若这些抗体与红细胞中携带的抗体相对应,则会在纸芯片的纤维素基质上发生血细胞凝集反应,凝集的肿块不能被盐溶液洗去。若抗体和红细胞携带的抗原不匹配,则无法发生红细胞凝集反应,可以用盐溶液洗去。该鉴定方法的分辨率高,便于非专业用户的使用。

Laiwattanapaisal 等<sup>[59]</sup>在纸芯片上同时实现了对全血的分离以及血清蛋白的定量。该纸芯片采用石蜡浸渍法制作,由血液过滤纸和滤纸组成。加入血样后,红细胞无法通过血液过滤膜,而血浆却可以通过滤膜继续沿着通道到达检测区。检测区上预先加入的溴甲酚绿试剂和血浆中的蛋白质反应,在两分钟内由无色变成明显的绿色。将检测结果用软件处理、分析后即可实现对全血中血清蛋白的定量分析。与传统的临床方法相比,该方法省去了样品预处理步骤,将时间由原来的几小时缩短至几分钟,并避免了大型分析器件的使用。

### 2.2 荧光法

荧光法的选择性好、检出限低,但需要借助外接仪器,并受纸中荧光素产生的背景干扰。据文献报道,利用荧光法可在纸芯片上检测蛋白质<sup>[5]</sup>、细菌<sup>[60]</sup>以及 DNA<sup>[61]</sup>。其中,Crooks 等<sup>[61]</sup>在 3D 纸芯片上利用待测的单链 DNA 竞争猝灭基团标记的 DNA,从而和荧光基团标记的单链 DNA 发生杂交并产生荧光信号。该方法对单链 DNA 的检出限小于 5 nmol/L,相对标准偏差仅为 3%。

### 2.3 化学发光法

化学发光法是根据化学反应在某个时刻发射的光强度来确定反应中某一组分浓度的方法。该方法灵敏度高、设备简单、成本低、线性范围宽、重现性好,可在黑暗环境中操作并可结合微加工技术进

行分析<sup>[62-63]</sup>。Liu 等<sup>[64]</sup>设计了一种基于上转换荧光检测的纸芯片, 先将设计的图案制成相应模具, 然后用马克笔照着模具在纸上画出相应图案, 得到疏水性通道。进行实验时, 先在检测区加入标有特定探针的上转换荧光粉, 随后加入检测目标物, 待探针和靶标结合反应后直接在检测区进行上转换荧光的分析。该方法不需进行任何后期处理, 检测简单快速、成本低、灵敏度高, 可作为即时检测(Point-of-care testing, POCT)的有力工具。

## 2.4 电化学发光法

电化学发光法是将化学发光法与电化学技术相结合的一种新型技术, 利用电化学反应进行发光, 光学背景信号低、反应可控性强, 通过控制电极电位可调节检测的选择性, 具有良好的应用前景<sup>[65-66]</sup>。Shen 等<sup>[67]</sup>首次将电化学发光法运用在纸芯片上, 分析 2-(二丁氧基)乙醇(DBAE)和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)。先在纸芯片通道上加入  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  溶液并干燥, 再将其夹在丝网电极板和打有微孔的透明塑料板之间。加入样品并逐渐施加电压,  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  溶液和待测物反应后产生电化学发光信号, 最终利用手机检测电化学发光信号并进行数据分析, DBAE 和 NADH 的检出限分别为 0.9  $\mu\text{mol/L}$  和 72  $\mu\text{mol/L}$ 。

## 2.5 电化学方法

电化学方法的灵敏度高、选择性好, 检测区不受光线的影响, 耗样量少, 成本低, 易于集成, 并且技术成熟, 已被广泛应用于葡萄糖<sup>[18, 32, 68-69]</sup>、胆固醇<sup>[68]</sup>、维生素 C<sup>[70]</sup>、DNA 及核酸<sup>[41, 71]</sup>、离子<sup>[72-73]</sup>及气体<sup>[74-75]</sup>等物质的检测。

Henry 课题组<sup>[18]</sup>首次用电化学方法在纸芯片上同时检测复杂体系中的葡萄糖、尿酸以及乳酸。他们先用光刻法制作通道, 分别在检测区打印丝网印刷的电极。加入样品后, 待测物与检测区预先加入的对应的氧化酶反应, 再通过伏安法进行分析。该体系为日后电化学方法在纸芯片中的应用打下了基础。

该课题组<sup>[73]</sup>近期设计了一种 3D 片, 同时用比色法和电化学方法检测金属离子。该纸芯片具有双层结构, 每层独立互不影响。加入样品后, 第二层的电化学装置即时检测  $\text{Cd}^{2+}$  与  $\text{Pb}^{2+}$ , 显色反应发生在第一层用于检测  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cr}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ 。该方法有效结合了比色法和电化学法的优点, 在集成的芯片上实现了对多金属物质的同步检测, 大大降低了检测成本, 并简化了检测设备。

# 3 纸芯片的应用

## 3.1 临床诊断

葡萄糖在糖尿病检测中发挥着重要作用, 是重要的临床分析物之一。常用的葡萄糖检测方法是利用葡萄糖和  $\text{GOx}$  或  $\text{GOx}$ , HRP 混合物的显色反应进行定量分析<sup>[32, 49-50, 55, 68-69]</sup>。其中, Henry 等<sup>[76]</sup>设计了一种基于距离进行定量检测的纸芯片。他们用石蜡打印机制作纸芯片通道, 然后利用葡萄糖在  $\text{GOx}$  催化下与 HRP 反应, 将无色 DAB 溶液转变为棕色 DAB 沉淀, 通过对比不同浓度葡萄糖在纸芯片上形成沉淀条带的距离大小, 实现对葡萄糖的定量分析。此外, 通过改变反应试剂, 该体系还可以基于金属络合反应以及纳米颗粒聚合反应, 分别分析镍以及谷胱甘肽的含量。此体系具有良好的特异性, 通用性强, 不需要大型设备, 特别适用于资源缺乏的地区。

在发达国家, 考察病人因药物引起的肝损伤程度是医疗护理中的一个重要项目, 通常以血液中碱性磷酸酶(ALP)和天冬氨酸转氨酶(AST)两种肝功能酶作为指标<sup>[49, 77]</sup>。基于此, Whitesides 课题组<sup>[78]</sup>研发了一种多功能芯片, 由上下两层塑料薄膜、血细胞过滤膜以及用喷墨打印的图案化滤纸组成。检测时只需要用针刺破手指取一滴血滴入加样区, 便可实现全血中血细胞的分离, 同时又能应用于血液中 ALP 和 AST 的定性和定量检测。该方法所需样品量少, 简化了样品的加工过程, 可以应用于远程医疗诊断。

长期接触二手烟会引起肺癌、呼吸系统疾病以及心血管疾病。可替宁因在人体内保留时间长、特异性高等特点而成为二手烟的主要生物标记物, 可有效反映病人吸入二手烟的水平。Fan 等<sup>[79]</sup>结合化学发光免疫分析法, 设计了一种层状纸芯片检测可替宁。他们先用切割机剪裁纸芯片的流动通道, 并将检测区翻折, 避免加入的试剂扩散至通道。然后利用基于化学发光的竞争免疫分析, 检测老鼠血清中的可替宁, 检出限为 5.0  $\text{ng/mL}$ , 可满足临床要求的二手烟暴露浓度的检测要求。

酶联免疫吸附法(ELISA)是常用的免疫学检测方法之一。传统的ELISA方法常在96孔板上进行,消耗试剂量大(20~200 mL),需要多次孵育、冲洗,耗时长(6~7 h),并且通常需要借助昂贵的信号读出设备。在纸芯片上进行ELISA反应结合了纸芯片成本低、使用方便的优点以及ELISA的高选择性和特异性,大幅度降低了耗样量(1~10 mL),提高了分析速度,并简化了检测设备<sup>[45, 80-81]</sup>。例如,Zheng等<sup>[82]</sup>利用模具打孔印制图案,在纸芯片上同时用ELISA和重组免疫印迹法(RIBA)检测丙肝病毒(HCV)。该体系中消耗的血清量比传统ELISA和RIBA方法降低近2 000倍,并简化了复杂的临床HCV检测方法。

### 3.2 环境监测

准确且低本地分析水质和土壤污染、职业暴露程度以及空气污染水平成为当今环境检测领域的关键性问题。金属污染是影响环境的重要因素,主要来源于空气、土壤以及水。其中,铜离子是最常用的检测指标,被广泛应用于纸芯片体系<sup>[73, 83-85]</sup>。Kazeminezhad等<sup>[86]</sup>将ZnO@ZnS核壳结构纳米粒子固定在纸芯片上用于铜离子的检测。当有铜离子存在时,会置换出纳米粒子中的锌离子,从而形成棕色的ZnO@CuS新型纳米粒子,进而用比色法定量铜离子浓度。该体系的检出限达到15  $\mu\text{mol/L}$  (0.96 ppm),低于国际规定的饮用水中的铜离子浓度。除铜离子外,基于汞离子检测的纸芯片体系也被广泛报道<sup>[55, 87-88]</sup>。

纸芯片还可用于非金属环境污染物的检测<sup>[42, 89-91]</sup>。Kolev等<sup>[92]</sup>同时设计了2D和3D纸芯片用于检测硝酸盐和亚硝酸盐。其中,2D纸芯片只用于亚硝酸盐的检测,而3D纸芯片镀上了锌颗粒,可将硝酸盐还原成亚硝酸盐,再利用格里斯反应定量检测水中硝酸盐和亚硝酸盐的含量。该方法可分别检测到1  $\mu\text{mol/L}$ 亚硝酸盐以及19  $\mu\text{mol/L}$ 硝酸盐,远低于美国环境保护机构规定的最大污染水平(71.4  $\mu\text{mol/L}$ 硝酸盐以及714.3  $\mu\text{mol/L}$ 亚硝酸盐)。

### 3.3 食品安全分析

利用纸芯片可以实现简便、廉价、即时的食源性污染物的预防性检测<sup>[93]</sup>。常见的分析方法是利用细菌产生的酶和显色底物反应进行比色法检测。例如,Henry课题组<sup>[94]</sup>成功在纸芯片上检测大肠杆菌、沙门菌以及单核细胞增生李斯特氏菌,检出限可达10 cfu/cm<sup>2</sup>,达到了标准方法的检测范围,与传统的医学方法相比,大幅度缩短了富集时间。此外,纸芯片还被用于食品、饮料中重金属<sup>[95]</sup>和有毒物质<sup>[96]</sup>的检测。Li等<sup>[97]</sup>首次采用上行纸层析法分离蔬菜表面的杀虫剂敌敌畏(DDV),再利用鲁米诺化学发光反应分析DDV浓度。

## 4 结论与展望

纸芯片微流控技术因其廉价、高效、耗样量少、便携、制作简单、操作方便等优势引起广泛关注,其设计符合世界卫生组织(WHO)针对在欠发达地区使用的诊断设备提出的“ASSURED”原则<sup>[98]</sup>,并已被广泛应用。近年来,纸芯片手机<sup>[16]</sup>等移动设备的结合促进了远程医疗以及家庭护理的发展。该体系的优点在于提高了即时诊断的便携性和普遍性,使现场采集的数据能够通过移动设备传送到分析中心,从而避免了试样运输带来的麻烦。迄今为止,纸芯片与移动设备联用体系已经成功用于噬菌体和细菌病原体<sup>[99-100]</sup>、药物<sup>[101]</sup>、生物标记物<sup>[51, 102]</sup>、有毒金属<sup>[103]</sup>以及爆炸物<sup>[104]</sup>等物质的检测。但该体系易受外界光线影响,导致图案色彩强度前后不一致。为了解决此问题,许多课题组开始设计手机图像校正软件<sup>[105]</sup>或挡光器件<sup>[106]</sup>。

作为一门新型技术,纸芯片微流控领域还有许多课题有待研究,如:开发更多类型的纸芯片扩大其应用范围;寻找更简单、廉价的制作方法;将纸芯片和新型材料结合增强生物兼容性以实现纸芯片的商品化;研究流体在纸芯片上的驱动机理,实现更精准的控制;与更多的检测方法结合;延长试剂在纸芯片上的储存时间及纸芯片的寿命;与检测仪器集成实现便携化检测;提高纸芯片检测的重现性和检出限;优化检测结果的输出形式使纸芯片方便非专业人士的使用;减小外界环境对检测的影响等。

通过不断的优化,纸芯片微流控将不局限于欠发达地区的医疗诊断,还可以为发达地区的现场急救、临床试验、医疗保健提供低成本的诊断途径,并在临床诊断、食品安全分析以及环境监测等领域有着良好的发展前景。



## 参考文献:

- [1] Manz A, Graber N, Widmer H M. *Sens. Actuator B*, **1990**, 1(1): 244–248.
- [2] Whitesides G M. *Nature*, **2006**, 442(7101): 368–373.
- [3] Fang Z L. *Univ. Chem.* (方肇伦. 大学化学), **2001**, 16(2): 1–6.
- [4] Martinez A W, Phillips S T, Butte M J, Whitesides G M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46(8): 1318–1320.
- [5] Cate D M, Adkins J A, Mettakoonpitak J, Henry C S. *Anal. Chem.*, **2014**.
- [6] Martinez A W, Phillips S T, Whitesides G M, Carrilho E. *Anal. Chem.*, **2009**, 82(1): 3–10.
- [7] Nery E W, Kubota L T. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2013**, 405(24): 7573–7595.
- [8] Jiang Y, Ma C C, Hu X Q, He Q H. *Prog. Chem.* (蒋艳, 马翠翠, 胡贤巧, 何巧红. 化学进展), **2014**, 26(1): 167–177.
- [9] Qi Y L, Ding Y S. *Modern Instruments & Medical Treatment*(齐云龙, 丁永胜. 现代仪器与医疗), **2013**, 19(3): 7–14.
- [10] Müller R, Clegg D L. *Anal. Chem.*, **1949**, 21(9): 1123–1125.
- [11] Von Lode P. *Clin. Biochem.*, **2005**, 38(7): 591–606.
- [12] Ge X, Asiri A M, Du D, Wen W, Wang S, Lin Y. *Trac – Trend Anal. Chem.*, **2014**, 58: 31–39.
- [13] Parolo C, Merkoçi A. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, 42(2): 450–457.
- [14] Zhao W, Ali M M, Aguirre S D, Brook M A, Li Y. *Anal. Chem.*, **2008**, 80(22): 8431–8437.
- [15] Liana D D, Raguse B, Gooding J J, Chow E. *Sensors*, **2012**, 12(9): 11505–11526.
- [16] Martinez A W, Phillips S T, Carrilho E, Thomas III S W, Sindi H, Whitesides G M. *Anal. Chem.*, **2008**, 80(10): 3699–3707.
- [17] Martinez A W, Phillips S T, Whitesides G M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2008**, 105(50): 19606–19611.
- [18] Dungehai W, Chailapakul O, Henry C S. *Anal. Chem.*, **2009**, 81(14): 5821–5826.
- [19] Lu Y, Shi W, Jiang L, Qin J, Lin B. *Electrophoresis*, **2009**, 30(9): 1497–1500.
- [20] Carrilho E, Martinez A W, Whitesides G M. *Anal. Chem.*, **2009**, 81(16): 7091–7095.
- [21] Liu H, Crooks R M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133(44): 17564–17566.
- [22] Bracher P J, Gupta M, Whitesides G M. *Adv. Mater.*, **2009**, 21(4): 445–450.
- [23] Li X, Tian J, Garnier G, Shen W. *Colloid Surf. B*, **2010**, 76(2): 564–570.
- [24] Cretich M, Sedinì V, Damin F, Pelliccia M, Sola L, Chiari M. *Anal. Biochem.*, **2010**, 397(1): 84–88.
- [25] Fenton E M, Mascarenas M R, López G P, Sibbett S S. *ACS Appl. Mater. Int.*, **2008**, 1(1): 124–129.
- [26] Arena A, Donato N, Saitta G, Bonavita A, Rizzo G, Neri G. *Sens. Actuator B*, **2010**, 145(1): 488–494.
- [27] Li C Z, Vandenberg K, Prabhulkar S, Zhu X, Schnepfer L, Methee K, Rosser C J, Almeida E. *Biosens. Bioelectron.*, **2011**, 26(11): 4342–4348.
- [28] Bailey K C. *The Elder Pliny's Chapters on Chemical Subjects*. London: Edward Arnold & Co., **1929**: 41.
- [29] Martinez A W, Phillips S T, Wiley B J, Gupta M, Whitesides G M. *Lab Chip*, **2008**, 8(12): 2146–2150.
- [30] De Tarso Garcia P, Cardoso T M G, Garcia C D, Carrilho E, Coltro W K T. *RSC Adv.*, **2014**, 4(71): 37637–37644.
- [31] Songjaroen T, Dungehai W, Chailapakul O, Laiwattanapaisal W. *Talanta*, **2011**, 85(5): 2587–2593.
- [32] Dungehai W, Chailapakul O, Henry C S. *Analyst*, **2011**, 136(1): 77–82.
- [33] Abe K, Suzuki K, Citterio D. *Anal. Chem.*, **2008**, 80(18): 6928–6934.
- [34] Olkkonen J, Lehtinen K, Erho T. *Anal. Chem.*, **2010**, 82(24): 10246–10250.
- [35] Fenton E M, Mascarenas M R, López G P, Sibbett S S. *ACS Appl. Mater. Int.*, **2009**, 1(1): 124–129.
- [36] Evans E, Gabriel E F M, Coltro W K T, Garcia C D. *Analyst*, **2014**, 139(9): 2127–2132.
- [37] Renault C, Li X, Fosdick S E, Crooks R M. *Anal. Chem.*, **2013**, 85(16): 7976–7979.
- [38] Spicar – Mihalic P, Toley B, Houghtaling J, Liang T, Yager P, Fu E. *J. Micromech. Microeng.*, **2013**, 23(6): 067003–067008.
- [39] Renault C, Anderson M J, Crooks R M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136(12): 4616–4623.
- [40] Thuo M M, Martinez R V, Lan W J, Liu X, Barber J, Atkinson M B, Bandarage D, Bloch J F, Whitesides G M. *Chem. Mater.*, **2014**, 26(14): 4230–4237.
- [41] Electrochemical D. *Electrochim. Acta*, **2012**, 80: 334–341.
- [42] Santhiago M, Henry C S, Kubota L T. *Electrochim. Acta*, **2014**, 130: 771–777.
- [43] Lewis G G, DiTucci M J, Baker M S, Phillips S T. *Lab Chip*, **2012**, 12(15): 2630–2633.
- [44] Ellerbee A K, Phillips S T, Siegel A C, Mirica K A, Martinez A W, Striethl P, Jain N, Prentiss M, Whitesides G M. *Anal. Chem.*, **2009**, 81(20): 8447–8452.
- [45] Cheng C M, Martinez A W, Gong J, Mace C R, Phillips S T, Carrilho E, Mirica K A, Whitesides G M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49(28): 4771–4774.
- [46] Yildiz U H, Alagappan P, Liedberg B. *Anal. Chem.*, **2012**, 85(2): 820–824.

- [47] Zhu Y, Xu X, Brault N D, Keefe A J, Han X, Deng Y, Xu J, Yu Q, Jiang S. *Anal. Chem.*, **2014**, 86(6): 2871 – 2875.
- [48] Tian L, Tadepalli S, Hyun Park S, Liu K K, Morrissey J J, Kharasch E D, Naik R R, Singamaneni S. *Biosens. Bioelectron.*, **2014**, 59: 208 – 215.
- [49] Demirel G, Babur E. *Analyst*, **2014**, 139(10): 2326 – 2331.
- [50] Sechi D, Greer B, Johnson J, Hashemi N. *Anal. Chem.*, **2013**, 85(22): 10733 – 10737.
- [51] Yetisen A K, Martinez – Hurtado J, Garcia – Melendrez A, da Cruz Vasconcellos F, Lowe C R. *Sens. Actuator B*, **2014**, 196: 156 – 160.
- [52] Liu H, Li X, Crooks R M. *Anal. Chem.*, **2013**, 85(9): 4263 – 4267.
- [53] Chen G H, Chen W Y, Yen Y C, Wang C W, Chang H T, Chen C F. *Anal. Chem.*, **2014**, 86(14): 6843 – 6849.
- [54] Lan W, Zou X U, Hamed M M, Hu J, Parolo C, Maxwell E J, Buhlmann P, Whitesides G M. *Anal. Chem.*, **2014**, 86(19): 9548 – 9553.
- [55] Zhu W J, Feng D Q, Chen M, Chen Z D, Zhu R, Fang H L, Wang W. *Sens. Actuator B*, **2014**, 190: 414 – 418.
- [56] Al – Tamimi M, Shen W, Zeineddine R, Tran H, Garnier G. *Anal. Chem.*, **2012**, 84(3): 1661 – 1668.
- [57] Jarujamrus P, Tian J, Li X, Siripinyanond A, Shiwatana J, Shen W. *Analyst*, **2012**, 137(9): 2205 – 2210.
- [58] Li M, Tian J, Al – Tamimi M, Shen W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2012**, 51(22): 5497 – 5501.
- [59] Songjaroen T, Dungchai W, Chailapakul O, Henry C S, Laiwattanapaisal W. *Lab Chip*, **2012**, 12(18): 3392 – 3398.
- [60] Rosa A M, Louro A F, Martins S A, Inácio J, Azevedo A M, Prazeres D M. *Anal. Chem.*, **2014**, 86: 4340 – 4347.
- [61] Scida K, Li B, Ellington A D, Crooks R M. *Anal. Chem.*, **2013**, 85(20): 9713 – 9720.
- [62] Wang S, Ge L, Song X, Yan M, Ge S, Yu J, Zeng F. *Analyst*, **2012**, 137(16): 3821 – 3827.
- [63] Wang Y, Ge L, Wang P, Yan M, Ge S, Li N, Yu J, Huang J. *Lab Chip*, **2013**, 13(19): 3945 – 3955.
- [64] He M, Liu Z. *Anal. Chem.*, **2013**, 85(24): 11691 – 11694.
- [65] Luo S, Xiao H, Yang S, Liu C, Liang J, Tang Y. *Sens. Actuator B*, **2014**, 194: 325 – 331.
- [66] Richter M M. *Chem. Rev.*, **2004**, 104(6): 3003 – 3036.
- [67] Delaney J L, Hogan C F, Tian J, Shen W. *Anal. Chem.*, **2011**, 83(4): 1300 – 1306.
- [68] Nie Z, Deiss F, Liu X, Akbulut O, Whitesides G M. *Lab Chip*, **2010**, 10(22): 3163 – 3169.
- [69] Santhiago M, Kubota L T. *Sens. Actuator B*, **2013**, 177: 224 – 230.
- [70] Carvalho R F, Simão Kfourri M, de Oliveira Piazzetta M H, Gobbi A L, Kubota L T. *Anal. Chem.*, **2010**, 82(3): 1162 – 1165.
- [71] Liu H, Xiang Y, Lu Y, Crooks R M. *Angew. Chem.*, **2012**, 124(28): 7031 – 7034.
- [72] Nurak T, Praphairaksit N, Chailapakul O. *Talanta*, **2013**, 114: 291 – 296.
- [73] Rattananat P, Dungchai W, Cate D, Volckens J, Chailapakul O, Henry C S. *Anal. Chem.*, **2014**, 86(7): 3555 – 3562.
- [74] Hu C, Bai X, Wang Y, Jin W, Zhang X, Hu S. *Anal. Chem.*, **2012**, 84(8): 3745 – 3750.
- [75] Dossi N, Toniolo R, Pizzariello A, Carrilho E, Piccin E, Battiston S, Bontempelli G. *Lab Chip*, **2012**, 12(1): 153 – 158.
- [76] Cate D M, Dungchai W, Cunningham J C, Volckens J, Henry C S. *Lab Chip*, **2013**, 13(12): 2397 – 2404.
- [77] Schilling K M, Lepore A L, Kurian J A, Martinez A W. *Anal. Chem.*, **2012**, 84(3): 1579 – 1585.
- [78] Pollock N R, Rolland J P, Kumar S, Beattie P D, Jain S, Noubary F, Wong V L, Pohlmann R A, Ryan U S, Whitesides G M. *Sci. Transl. Med.*, **2012**, 4: 152ra129.
- [79] Liu W, Cassano C L, Xu X, Fan Z H. *Anal. Chem.*, **2013**, 85(21): 10270 – 10276.
- [80] Bagherbaigi S, Córcoles E P, Wicaksono D H. *Anal. Methods*, **2014**, 6(18): 7175 – 7180.
- [81] Glavan A C, Christodouleas D C, Mosadegh B, Yu H D, Smith B S, Lessing J, Fernández – Abedul M T, Whitesides G M. *Anal. Chem.*, **2014**, 86(24): 11999 – 12007.
- [82] Mu X, Zhang L, Chang S, Cui W, Zheng Z. *Anal. Chem.*, **2014**, 86: 5338 – 5344.
- [83] Brewer G J. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, **2012**, 26(2): 89 – 92.
- [84] Jayawardane B M. *Anal. Chim. Acta*, **2013**, 803: 106 – 112.
- [85] Bondarenko O, Juganson K, Ivask A, Kasemets K, Mortimer M, Kahru A. *Arch. Toxicol.*, **2013**, 87(7): 1181 – 1200.
- [86] Sadollahkhani A, Hatamie A, Nur O, Willander M, Zargar B, Kazeminezhad I. *ACS Appl. Mater. Int.*, **2014**, 6(20): 17694 – 17701.
- [87] Feng L, Li X, Li H, Yang W, Chen L, Guan Y. *Anal. Chim. Acta*, **2013**, 780: 74 – 80.
- [88] Mentele M M, Cunningham J, Koehler K, Volckens J, Henry C S. *Anal. Chem.*, **2012**, 84(10): 4474 – 4480.
- [89] Dungchai W, Sameenoi Y, Chailapakul O, Volckens J, Henry C S. *Analyst*, **2013**, 138(22): 6766 – 6773.
- [90] Hao Y, Chen W, Wang L, Zhou B, Zang Q, Chen S, Liu Y N. *Anal. Methods*, **2014**, 6(8): 2478 – 2483.
- [91] Pesenti A, Taudte R V, McCord B R, Doble P A, Roux C, Blanes L. *Anal. Chem.*, **2014**, 86(10): 4707 – 4714.
- [92] Jayawardane B M, Wei S, McKelvie I D, Kolev S D. *Anal. Chem.*, **2014**, 86(15): 7274 – 7279.
- [93] Burnham S, Hu J, Anany H, Brovko L, Deiss F, Derda R, Griffiths M W. *Anal. Bioanal. Chem.*, **2014**, 406(23): 5685 – 5693.

- [94] Jokerst J C, Adkins J A, Bisha B, Mentele M M, Goodridge L D, Henry C S. *Anal. Chem.*, **2012**, 84(6): 2900 – 2907.
- [95] Shi J, Tang F, Xing H, Zheng H, Lianhua B, Wei W. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2012**, 23(6): 1124 – 1130.
- [96] Mani V, Kadimisetty K, Malla S, Joshi A A, Rusling J F. *Environ. Sci. Technol.*, **2013**, 47(4): 1937 – 1944.
- [97] Liu W, Kou J, Xing H, Li B. *Biosens. Bioelectron.*, **2014**, 52: 76 – 81.
- [98] Urdea M, Penny L A, Olmsted S S, Giovanni M Y, Kaspar P, Shepherd A, Wilson P, Dahl C A, Buchsbaum S, Moeller G. *Nature*, **2006**, 444: 73 – 79.
- [99] San Park T, Li W, McCracken K E, Yoon J Y. *Lab Chip*, **2013**, 13(24): 4832 – 4840.
- [100] Tsai T T, Shen S W, Cheng C M, Chen C F. *Sci. Technol. Adv. Mater.*, **2013**, 14(4): 044404 – 044410.
- [101] Lee S, Oncescu V, Mancuso M, Mehta S, Erickson D. *Lab Chip*, **2014**, 14(8): 1437 – 1442.
- [102] Oncescu V, Mancuso M, Erickson D. *Lab Chip*, **2014**, 14(4): 759 – 763.
- [103] Wei Q, Nagi R, Sadeghi K, Feng S, Yan E, Ki S J, Caire R, Tseng D, Ozcan A. *ACS Nano*, **2014**, 8(2): 1121 – 1129.
- [104] Salles M, Meloni G, de Araujo W, Paixão T. *Anal. Methods*, **2014**, 6(7): 2047 – 2052.
- [105] Shen L, Hagen J A, Papautsky I. *Lab Chip*, **2012**, 12(21): 4240 – 4243.
- [106] Oncescu V, O'Dell D, Erickson D. *Lab Chip*, **2013**, 13(16): 3232 – 3238.

欢迎订阅 欢迎投稿 欢迎刊登广告

## 《分析测试学报》

国内刊号: CN 44 – 1318/TH

国际刊名化代码 CODEN: FCEXES

国外代号: BM 6013

国际标准刊号: ISSN 1004 – 4957

邮发代号: 46 – 104

广告经营许可证: 440000100186

《分析测试学报》是由中国广州分析测试中心、中国分析测试协会共同主办的全国性学术刊物，中文核心期刊。刊登质谱学、光谱学、色谱学、波谱学、电化学、电子显微学等方面的分析测试新理论、新方法、新技术的研究成果，介绍新仪器装置及在生物、医药、化学化工、商检、食品检验等方面实用性强的实验技术。适合科研院所、高等院校、检测机构、医药、卫生以及厂矿企业分析测试工作和管理人员阅读。

经过多年的发展，本刊已成为国内知名的化学类核心期刊。2013年，影响因子在全国化学类刊物排名中位列第5名，被引频次每年递增约30%，稿源丰富，基金论文比超过70%。近几年，本刊发表的论文被CA(美国化学文摘)收录率达94%，2006年引文频次在CA千种表中国部分中列第38名，并被国际上其它知名的数据库如日本科技文献速报、俄罗斯文摘、英国分析文摘(AA)、《质谱公报》等收录。入选2012年度“中国国际影响力优秀学术期刊”；进入由全国8000种期刊遴选出的500种科技期刊组成的“中国科技期刊精品数据库”；本刊是中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计刊源；中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)；《中国科学引文数据库》来源期刊；中国期刊全文数据库(CJFD)收录期刊；《中国核心期刊(遴选)数据库》收录期刊；《中国学术期刊(光盘版)》全文收录期刊；《中国期刊网》全文收录期刊；《中国学术期刊文摘(中、英文版)》源期刊。

本刊为月刊，国内外公开发行。大16开，单价：18.00元/册，全年216元。请在全国各地邮局订阅。未在邮局订到者可直接向本编辑部补订。补订办法：请从邮局汇款至广州市先烈中路100号《分析测试学报》编辑部，邮编：510070，写明订户单位、详细地址、收刊人姓名、邮编及补订份数(全年或某期)，电话：(020)87684776或37656606，http://www.fxcsxb.com(可在线投稿)，E-mail: fxcsxb@china.com。