

·药学前沿·

微流控芯片实验室及其功能化*

林炳承

(中国科学院大连化学物理研究所, 大连 116023)

【摘要】 对微流控芯片实验室技术及其功能化的最新进展予以综述, 着重介绍了微流控芯片实验室与毛细管电泳的关系, 功能化微流控芯片实验室的几个要素, 微流控芯片实验室的一般功能, 特别是其高通量药物筛选领域的发展前景。作为示例, 介绍了作者所在实验室在这一领域已经取得的进展。

【关键词】 微流控芯片实验室; 功能化; 毛细管电泳; 药物筛选

【中图分类号】 R917 R914.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-5048(2003)01-0001-06

1 微流控芯片实验室与毛细管电泳

芯片实验室(lab-on-a-chip)是指把生物和化学等领域中所涉及的样品制备、生物与化学反应、分离、检测等基本操作单元集成或基本集成到一块几平方厘米的芯片上, 用以完成不同的生物或化学反应过程, 并对其产物进行分析的技术。芯片实验室原则上适用于从核酸、蛋白质到有机、无机小分子的不同类型分子的反应、分离和检测, 涉及到了很大一部分生物和非生物过程中的化学问题^[1]。

微流控芯片实验室(microfluidic-based lab-on-a-chip)以微流控技术为基础, 它有别于另一类以静态亲和杂交技术为核心的微孔板芯片, 后者通常被国内的大众媒体称之为“生物芯片”, 其典型代表为蛋白质芯片。在本文以下内容中微流控芯片实验室有时也被称为芯片实验室。而在当今的学术刊物中, 微全分析系统(μ -TAS)和微流控芯片(microfluidic chip)指的是同一个概念。微流控芯片实验室的早期形式是芯片毛细管电泳, 芯片毛细管电泳至今仍是芯片实验室中分离部分的主体。

在过去十几年中, 毛细管电泳作为一种非常重要的分离分析技术已对包括药学在内的生命科学的各个领域的发展起到了极其重要的作用^[2], 其中一个最为突出的贡献是 96 根阵列毛细管电泳的实用化大大加快了举世瞩目的人类基因组工程的进

程, 使之由原定的 2003 年提前到 2000 年基本完成。人类基因组工程大幅度提前完成至少在以下几个方面给我们提供启示^[3]: 1) 重大科学目标会极大地刺激适合其需求的相关技术的发展, 而相应的平台技术的突破又能极大地推动重大科学目标的实现; 2) 新的重大科学目标的实现有可能得益于新的平台技术的突破, 而这种新的平台技术将和我们所从事的领域密切相关; 3) 尽管全面显示人类基因组工程的完成所具有的意义尚需时日, 但人类因此把从根本意义上解决自身疾病诊断和药物筛选问题作为下一阶段的目标, 已是不争的事实。

作为一种平台, 芯片实验室的研究工作在早期是以芯片毛细管电泳的形式开始的。20 世纪 90 年代初, Harrison 和 Manz 等开展了早期芯片电泳的开拓性研究工作^[4], Manz 还提出在芯片上实现 μ -TAS 的概念^[5]; 1994 年起 Ramsey 等开始发表有关芯片毛细管电泳的文章^[6], 首届 μ -TAS 会议同年在荷兰举行; 1995~1997 年 Mathies 等先后发表了一系列在芯片上实现高速 DNA 测序和 PCR 扩增的论文^[7], 1995 年首家从事芯片实验室技术的 Caliper 公司成立; 1999 年 HP (Agilent) 与 Caliper 公司联合推出首台商品化仪器; 2002 年 Quake 等在 *Science* 杂志上发表题为“微流控大规模集成芯片”的文章, 介绍了集成有上千个阀和几百个反应器的芯片^[8], 显示芯片由简单的电泳分离到大规模多功能集成

* 【作者简介】 中国科学院大连化学物理研究所研究员, 中国科学院研究生院教授; *Electrophoresis* 和 *Journal of Biochemical and Biophysical Methods* 杂志编委, 第一~五届全国毛细管电泳学术报告会主席, 第一~四届亚太国际毛细管电泳学术报告会主席

【通讯方式】 Tel/Fax: 0411-4379065 E-mail: belin@dicp.ac.cn

【基金项目】 国际合作基金项目, 国家自然科学基金重大项目(编号 20299035), 国家自然科学基金重点项目(编号 20035010), 国家自然科学基金项目(编号 20275039)

实验室的飞跃。至此,微流控芯片实验室技术已被公认为是 21 世纪最为重要的前沿技术之一。*Forbes* 杂志创刊 85 周年的特刊上将芯片实验室列为 15 件影响人类未来的最重要的发明之一^[9]。

这段科学技术史启示,载体的某种变革在平台技术发展过程中的重大作用不容忽视,这种作用有时甚至是革命性的。同样,电泳过程当载体从平板转为毛细管,从单根毛细管转为阵列毛细管,再从阵列毛细管转为芯片阵列通道和芯片实验室时,它所产生的影响一次又一次地超出了人们的预料^[3]。

芯片实验室涵盖了毛细管电泳的基本功能,但它所具有的高通量和大规模集成的特点,使之不仅能以极小的样品获得极大的信息量,更有可能超越单一的分析功能,而以一个整体实验室的姿态直面市场。

2 功能化微流控芯片实验室的几个要素

每一个芯片实验室都将被赋予一定的功能,因此形成功能芯片系统。这种功能,除了少数是通用性之外,大都带有专一性。按照目前的理解,功能化芯片系统大体包括三个部分:一是芯片;二是信号的检测收集装置;三是包含有实现芯片功能化方法和材料的试剂盒。

芯片本身涉及到两个方面:一是尺寸;二是材料。现有典型的芯片约为几个平方厘米,一般的通道尺寸为 $50\ \mu\text{m}$ 宽, $10\ \mu\text{m}$ 深,长度约为 5 cm。总体积较一般电泳毛细管小一个数量级左右。这样一种尺寸仍然远大于载体分子的平均自由程。因此,连续介质定理成立,连续方程可用,电渗和电泳淌度依然和尺寸无关。但是由于尺寸微细,面体比增加,雷诺数变小,包括表面张力、粘性力、换热等在内的表面作用增强,边缘效应增大,三维效应变得不可忽略。特别值得注意的是,随着微加工技术的改进,通道的尺寸还在不断减小, Ramsey 最近报道^[10],他们已把通道的深度做到 80 nm, 达到亚微米甚至纳米级,这种情况下电泳淌度就变得和横截面尺寸有关。由于偶电层电荷的重叠,电渗减少,因此将影响给予液体的动量,空间的压缩将会改变大分子的形状,大分子的淌度也将受到非平面流速矢量场的影响。

可用于芯片的材料很多,最常见的是玻璃、石英和各种塑料。玻璃和石英有很好的电渗性质和

优良的光学性质,可采用标准的刻蚀技术加工,可用比较熟悉的化学方法进行表面改性,但难以得到宽深比较大的通道,加工成本较高,封接难度较大。常用的有机聚合物包括刚性的聚甲基丙烯酸甲酯 (PMMA), 聚碳酸酯 (PC) 和弹性的聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 等,它们成本低,品种多,能透过可见和紫外光,可得到宽深比较大的通道,可用化学方法进行表面改性,制作技术和玻璃芯片有较大的区别。图 1 为本实验室研制成功的可规模生产的 PMMA 注塑塑料芯片^[11, 12]。



Fig 1. Home made cast-molded chip

芯片实验室有别于毛细管电泳的一个很大的特点是它的集成,目前一个重要的趋势是:集成的单元部件越来越多,而集成的规模也越来越大,已远远超出了单一毛细管电泳的范畴。所涉及到的部件包括:和进样及样品处理有关的透析、膜、固相萃取、净化;用于流体控制的微阀(包括主动阀和被动阀)、微泵(包括机械泵和非机械泵);微混合器、微反应器、微通道和微检测器等。

由芯片实验室产生的信号需要被检测,目前最常用的检测手段是激光诱导荧光,此外还有电化学、质谱、紫外、化学发光和传感器等。检测是芯片实验室仪器的重要组成部分。目前市场上还缺乏真正意义上的芯片实验室仪器,在中国市场能见到的仅有的两种均存在很大的局限性。一种是加拿大 Albert 大学派生出的一个公司生产的 Microfluidic Tool Kit, 它采用激光诱导荧光检测,其聚焦为肉眼手动式,操作不便,软件简单;另一种是 Agilent 公司的 Bioanalyzer 2100, 其芯片、电极以至试剂盒均为固定模式,不能调节变更,不适用于通用性实验室研究。近期本实验室研制成功一种用激光诱导荧光检测的芯片分析仪^[13, 14] (图 2), 它由一体化的芯片平台、光学检测、CCD 监测、电源和软件操作等部分组成,仪器的前上部是芯片固定平台和电极操

作平台,可上下移动,调节精度 $1\mu\text{m}$;前下部由一体化的光学检测系统组成,包括 CCD 和光学分析记录部分;仪器后部由可切换的高压电源以及有关的电路部分组成,输出电压范围 $0\sim 6000\text{ V}$,可控制进样与分离,此仪器适合于不同类型实验室的通用性研究工作。目前正着力在此基础上发展出系列的功能化专用装置。



Fig. 2 Home made LIF detection system for microfluidic chips

电化学检测在芯片中的应用研究较多,主要由于其体积较小,在尺寸上和芯片实验室的概念匹配,对有电化学反应的物质的响应很高。电化学检测器的一般做法是将电极集成到芯片上,采用安培或电导法进行检测,其中电泳分离电压对检测电流的干扰是电化学检测需要克服的问题之一。电化学检测用电极材料有碳糊、碳纤维、铜丝、金丝等。被检测物质有氨基酸、肽、碳水化合物、神经递质等。把电泳分离、酶联免疫和生物化学集成于一体的芯片实验室研究已有报道,已可能实现多人同时检测或多种免疫指标的同时检测。Vrouve 等用芯片毛细管电泳联之以电导检测已可测得全血中的锂,整个实验除了加抗凝血剂外不要作任何样品处理^[15]。一种多通道芯片电化学分析仪(图 3)已在本实验室研制成功^[16,17],整个芯片电化学系统采用开放式框架结构,硬件包括高压电源、安培检测、系统控制及数据采集装置,软件部分则对整个仪器进行实验参数设定和运行控制。

质谱都是极为重要的检测装置。芯片质谱检测的关键在于芯片和质谱的连接。已有一些方法把芯片和通往质谱的微喷雾口集成到一起,如从一个微通道出口,连接用玻璃、聚合物等制成的电喷雾口,或把一个二维的由聚合物做成的三角型电喷雾嘴集成到一个微流通道上,连之以时间飞行质谱,由此可观察到三角型嘴喷出的液滴的总离子

流,已经用这种方法实现了黄连素进行稳定的时间飞行质谱监控^[18]。

功能化试剂盒是各种专一性芯片实验室的特征性组成部分,可将它寓于各种应用之中,下文将就芯片实验室的一般性功能及其在药物筛选中的特殊作用予以阐述。

3 微流控芯片实验室的一般功能

由于承袭了毛细管电泳的特征,微流控芯片实验室自开始之初就在 DNA 领域显示其极强的功能,涉及到遗传学诊断、法医学基因分型和测序等方面。Lee 等制成集成有微混合器和 DNA 纯化装置的一次性微流控芯片系统,用于 DNA 的样品制备,在微通道里放置阴离子交换树脂,得到了单一头发丝中的线粒体 DNA 的电泳图^[19];Tezuka 等在芯片上构建一种整体集成的纳米柱型阵列结构,这种纳米柱直径 $200\sim 500\text{ nm}$,高 $5\mu\text{m}$,类似于排列在一起的多梳子,用于研究 DNA 的电泳特征及其分离,已分离了 T4 DNA 和 165.5 kbp 的 lambda 标样^[20];Buch 等在聚碳酸酯芯片上加温度梯度,已用 100 bp 的模型样品实现了 DNA 的点突变检测^[21]等。本组在这一类芯片上完成了病原体蛋白和 PCR 产物的检测,将乙肝病毒(HBV)和结核杆菌(TB)基因的 PCR 产物混合后稀释 100 倍,与等体积 DNA 标准品同时进样,两个扩增片段在 260 秒内分离,此后又将实验结果与常规病原体检测方法作了比较^[22]。

微流控芯片实验室的另一个重要应用领域是蛋白质。Sato 等把充满微球的酶联免疫系统集成到芯片上,用于测定蛋白质、肽和激素,先使底物的溶液经过几次反应和洗涤过程,然后将其注射进去,在微通道的末端置一个热透镜显微镜,对由此产生的酶反应产物进行监控^[23]。Harrison 等采用表面等离子体共振测定蛋白质和抗体的相互作用,把蛋白质固定在涂金的玻璃表面,只需纳升级的蛋白质,费用极低,又因为不用荧光物质,使可以测定的蛋白质的种类大大增加^[24]。除了蛋白质外,对更为复杂的糖蛋白的芯片测定也已开始,用电泳技术结合蛋白酶和糖苷酶对蛋白质的处理,在芯片实验室进行糖蛋白中糖链分析的方法已在本实验室建立^[25]。

除了开展核酸、蛋白质的分析外,芯片实验室



Fig 3. Home made electrochemical detection system for microfluidic chips

已被广泛用于其它化合物的研究,特别是小分子药物。利用免疫法可以对低分子量的化合物进行分析,将竞争机制引入到免疫分析中,检测血清样品中的治疗哮喘用的药物茶碱(theophylline)的浓度,方法是将含有未标记的药物样品和已知数量的荧光标记的药物及药物抗体混合,未标记的药物与标记的药物竞争,导致标记的药物与抗体复合物的峰信号降低,而单个的标记药物峰信号增加,以 LIF 为检测器,在稀释的血清中药物检测限为 $1.25 \mu\text{g/L}$,分离时间不超过 50 s ^[26]。利用免疫芯片电泳不需要进行预浓缩,即可在临床范围($10 \sim 600 \mu\text{g/L}$)内对血清考的索(serum cortisol)进行芯片电泳免疫分析。芯片的胶束电动色谱也已用于对 FITC 衍生的生物胺的分析,时间大约为 80 s ,日内迁移时间的 RSD 在 $0.15\% \sim 0.54\%$ 之间,日间运行的 RSD 在 $0.40\% \sim 0.80\%$ 之间,检测限为 $2.94 \mu\text{mol/L}$ (腐胺, putrescine)和 $6.57 \mu\text{mol/L}$ (精胺, spermine),该方法已用于酱油中的生物胺实际样品分析^[27]。在同步循环模式中通过 CZE 和 MEKC 两种方式分离人尿中的苯丙胺,甲基苯丙胺,3,4-亚甲基二氧甲基苯丙胺及 β -苯基乙胺的衍生产物,检测限为 10 mg/L ,远高于目前实际应用的要求。通过样品堆积和在线整合,可以对镁和钙进行芯片电泳分析,经门进样后,样品在堆积通道内被浓缩,用 8-羟基喹啉-5-磺酸进行在线衍生后,钙和镁的检测限分别可以达到 18 ppb ($0.45 \mu\text{mol/L}$) 和 0.5 ppb (21 nmol/L)。本实验室已在芯片上完成了衍生单糖的检测和氨基酸对映体的拆分^[28]。

值得一提的是芯片实验室集成化的特点,使之有可能成为细胞研究的新的平台,而以整体细胞作为药物作用的对象,已是当今药物筛选的重要

热点之一^[29],本实验室已在芯片上基本上完成了鲤鱼红细胞从进样、运输、破碎到内涵物测定的全过程^[30,31]。

4 微流控芯片实验室与药物筛选

药物筛选是现阶段新药开发的主要途径。高通量药物筛选(HTS)是近十年来发展起来的药物筛选的新的技术体系,HTS 把传统的药理学技术、理论和分子生物学、生物信息学、细胞生物学、分离科学等相结合,有可能使我们在很短时间内完成成百上千个化合物和生物靶标的作用,并作出判断。

尽管近年来,全球制药工业的研究开发费用有上百亿美元的增长,但是药物筛选的成功率没有见到相应的变化,仍然停留在每年 $30 \sim 50$ 个的水平。一般认为,这个数字只及所需要的 $1/3$,因此需要引入筛选速度至少还能提高三倍的技术,而又不增加对研究开发的投入。芯片实验室被看成是有可能满足这种超高通量要求的新兴技术^[32]。

高通量药物筛选的基础之一是相互作用的研究。分子相互作用是在化学和生物化学体系中广泛存在的现象,它在一定程度上决定了某些生物大分子的生理作用,理解和表征分子相互作用在生命科学中具有重要的价值,也是进行现代药物筛选的重要依据之一。从微观上发现,大多数蛋白质在发挥其独特的功能时都和其目标分子有生物专一性结合,例如酶和底物及抑制剂、凝集素和多糖蛋白、受体和激素、抗原和抗体、调节蛋白和 DNA 等。对蛋白质及其有功能的配体物质间相互作用的表征已成为生物化学研究的重点之一,有助于深入认识蛋白质各种功能的结构基础及作用机制,有助于新药的发现。已有许多手段用于相互作用研究,以毛细管电泳为基础的技术是近年来用得较多的一种。

研究相互作用的毛细管电泳方法可以根据结合产物的稳定程度或结合反应速率的快慢归纳成五种:区带电泳法、亲和电泳法、Hummel-Drug 法、前沿分析法和空峰法。以亲和电泳法为例,它的原理是通过使受体组分的电泳淌度随着运行缓冲液中配体组分浓度的变化而变化,实现对结合常数的测定。

本实验室曾较为系统地利用亲和毛细管电泳研制生物大分子和配体的相互作用,包括凝集素-糖、血清中的血红素、铁、卟啉和人血清的蛋白,

DNA 和 Netropsin, DNA 和卵清蛋白等的作用^[33-36]。在用亲和毛细管电泳研究肝素和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)结合的过程中,发现在近中性条件下标准肝素和低分子肝素都能和 G-CSF 结合,其结合常数分别为 4.05×10^5 和 2.06×10^5 , 非常接近,说明低分子肝素中含有较完整的与 G-CSF 结合的片段,对肝素功能的进一步分析起到重要作用,图 4 为研究结合所得的亲和毛细管电泳谱图^[37, 38]。

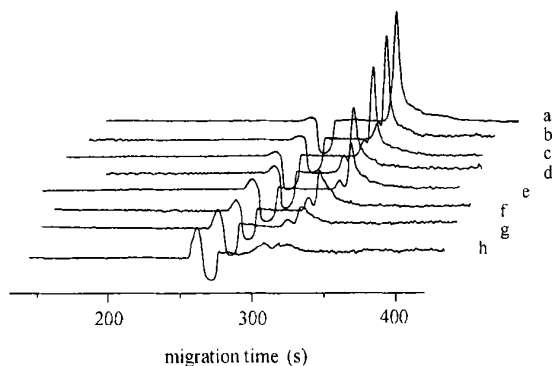


Fig 4. Electropherograms of 0.072 g/L G-CSF mixed with various concentrations of LMWH

a. 0 g/L; b. 0.42 g/L; c. 1.4 g/L; d. 5.6 g/L; e. 11.2 g/L; g. 28.0 g/L; h. 56.0 g/L

用微流控芯片实验室实现 HTS 的基本原理和上述毛细管电泳研究相互作用的类似,以酶标为例,即令酶和一种荧光标记的底物反应,使之产生一种荧光产物,用芯片电泳将这一荧光产物和荧光底物或其他荧光本底分离开来,这种方法已经用于蛋白激酶、磷酸酶、蛋白酶、细胞色素和磷酸单脂酶等,芯片上的分离只需几秒,通常变异系数小于 10% ^[39]。

微流控芯片实验室的设计与原先所用的微孔板芯片相比,样品消耗量减少一个数量级,同时又能引入分离机制,且分离速度极快,效率很高^[40]。

用于药物筛选微流控芯片装置有两大类,一类是一次性使用芯片,它采用类似于喷墨打印机的微喷射法,把样品和试剂注入芯片的一组通道;另一种以连续流法为基础,它将样品的注射过程、混合过程和功能实现过程在芯片上集成于一体。前者可被理解为并联,而后者则是串联。一次性微流控筛选装置实际上是在芯片的平等通道上注入一组样品,使之同时完成相应的一组反应,然后用电泳过程把有荧光标记的底物和反应产物分开。分离过程极短,通常在几十秒以内,试剂消耗体积在

300 纳升至几个微升之间。这种装置避免了不同批次的样品的交叉感染,还有可能被用于孵育过程。通量的高低取决于试剂和样品的喷雾速度,以及置换芯片的时间。连续流高通量筛选装置的做法是把大量被筛选样品以很短的时间间隔连续引入通道,如果其和酶产生抑制作用,则荧光底物变化,从而导致稳定的荧光基线暂短变化。它有可能比一次性芯片有更高的通量,由于无须更换芯片,免除了位置调整等麻烦,稳定性等也有所改善^[41]。

参考文献

- [1] 林炳承(Lin BC). 微全分析系统中的微分离学及其在生命科学中的应用[J]. 现代科学仪器, 2001, 4: 21.
- [2] 林炳承. 毛细管电泳导论[M]. 北京: 科学出版社, 1996. 1-257.
- [3] 林炳承. 第五届全国毛细管电泳及相关微分离分析学术报告会文集[C]. 上海, 2002.
- [4] Hamson DJ, Manz A, Fan ZH, et al. [J]. *Anal Chem*, 1992, 64: 1926-1932.
- [5] Manz A, Graber N, Widmer HM. [J]. *Sens Actuators*, 1990, B1: 244.
- [6] Jacobson SC, Ramsey JM. Microchip electrophoresis with sample stacking[J]. *Electrophoresis*, 1995, 16(4): 481-486.
- [7] Wooley AT, Lao KQ, Glazer AN, et al. Capillary electrophoresis chips with integrated electrochemical detection[J]. *Anal Chem*, 1998, 70(4): 684-688.
- [8] Thorsen T, Maerkl SJ, Quake SR. Microfluidic large scale integrate chip[J]. *Sciences*, 2002, 298: 580-584.
- [9] <http://www.huiwen-cn.com/news/2002news/20021216-2>
- [10] Ramsey JM, Alarie JP, Jacobson SC, et al. *Proceedings of the 1st TAS 2002 Symposium* [C]. Japan, 2002.
- [11] 周小棉, 戴忠鹏, 罗勇, 等. 一种微流控芯片[P]. 中国专利; CN02274236.0. 2002-07-18.
- [12] 戴忠鹏, 罗勇, 林炳承. 一种微流控塑料芯片注射成型模具[P]. 中国专利; CN02274234.4. 2002-07-18.
- [13] 周小棉, 戴忠鹏, 林炳承. 第五届全国毛细管电泳及相关微分离分析学术报告会文集[C]. 上海, 2002.
- [14] 周小棉, 罗勇, 戴忠鹏, 等. 一种激光诱导荧光芯片分析仪[P]. 中国专利; CN02340741.7. 2002-10-08.
- [15] Vriouwe E, Luttge R, Berg A. *Proceedings of the 1st TAS 2002 Symposium* [C]. Japan, 2002.
- [16] Jiang L, Qin JH, Zhou XM, et al. *The Fourth Asia-Pacific International Symposium on Microscale Separations and Analysis, Book of Abstracts* [C]. Shanghai, 2002.
- [17] 姜雷, 秦建华, 周小棉, 等. 一种多通道芯片安培检测仪及检测系统[P]. 中国专利; CN02256483.7. 2002-10-08.
- [18] Kameoka J, Orth R, Craighead HG. *Proceedings of the 1st TAS 2002 Symposium* [C]. Japan, 2002.

- [19] Lee NY, Yamada M, Seki M. *Proceedings of the 1st-TAS 2002 Symposium*[C]. Japan, 2002.
- [20] Tezuka Y, Ueda M, Baba Y, *et al.* *Proceedings of the 1st-TAS 2002 Symposium*[C]. Japan, 2002.
- [21] Buch JS, Rosenberger F, Devoe D, *et al.* *Proceedings of the 1st-TAS 2002 Symposium*[C]. Japan, 2002.
- [22] Qin JH, Zhou XM, Luo Y, *et al.* *The Fourth Asia-Pacific International Symposium on Microscale Separations and Analysis, Book of Abstracts*[C]. Shanghai, 2002.
- [23] Sato K, Yamanaka M, *et al.* *Proceedings of the 1st-TAS 2002 Symposium*[C]. Japan, 2002.
- [24] Kariuki JK, Kanda V, Modemott MT, *et al.* *Proceedings of the 1st-TAS 2002 Symposium*[C]. Japan, 2002.
- [25] Mao XL, Du YG, Wang KY, *et al.* *The Fourth Asia-Pacific International Symposium on Microscale Separations and Analysis, Book of Abstracts*[C]. Shanghai, 2002.
- [26] Chien NH, Harrison DJ. Microchip-based capillary electrophoresis for immunoassays: analysis of monoclonal antibodies and theophylline [J]. *Anal Chem*, 1997, **69**(3): 373-378.
- [27] Rodriguez I, Lee HK, Li SFY. Microchannel electrophoretic separation of biogenic amines by micellar electrokinetic chromatography[J]. *Electrophoresis*, 1999, **20**(1): 118-126.
- [28] 王 辉(Wang H), 戴忠鹏(Dai ZP), 王 利(Wang L), 等. 氨基酸对映体的芯片毛细管电泳拆分[J]. *分析化学(Chin J Anal Chem)*, 2002 **30**(6): 665-669.
- [29] Rao SR, Akage Y, Morita Y, *et al.* *Proceedings of the 1st-TAS 2002 Symposium*[C]. Japan, 2002.
- [30] 盖宏伟, 包德才, 刘晓君, 等. 第五届全国毛细管电泳及相关微分离分析学术报告会文集[C]. 上海, 2002.
- [31] Gai HW, Ma YF, Lin BC. *The Fourth Asia-Pacific International Symposium on Microscale Separations and Analysis, Book of Abstracts* [C]. Shanghai, 2002.
- [32] Kubinyi H. High throughput in drug discovery[J]. *Drug Discovery Today*, 2002, **7**(13): 707-709.
- [33] Ding YS, Lin BC, Huie CW. Binding studies of porphyrins to human serum albumin using affinity capillary electrophoresis[J]. *Electrophoresis*, 2001, **22**(11): 2210-2216.
- [34] Zhang B, Fung YS, Lau KM, *et al.* Bilirubin-human serum albumin interaction monitored by capillary zone electrophoresis[J]. *Biomaterial Chromatography*, 1999 **13**(4): 267-271.
- [35] He XY, Xiao HB, Liang XM, *et al.* Quantitative evaluation of the interaction between pUC19DNA and Ovalbumin by capillary zone electrophoresis[J]. *J Sep Sci*, 2002, **25**: 711-714.
- [36] He XY, Li DZ, Liang AY, *et al.* Interaction between netropsin and double stranded DNA in capillary zone electrophoresis and affinity capillary electrophoresis [J]. *J Chromatogr A*, 2002, **982**: 285-291.
- [37] 梁爱叶, 何新亚, 杜昱光, 等. 第五届全国毛细管电泳及相关微分离分析学术报告会文集[C]. 上海, 2002.
- [38] Liang AY, He XY, Du, *et al.* *The Fourth Asia-Pacific International Symposium on Microscale Separations and Analysis, Book of Abstracts* [C]. Shanghai, 2002.
- [39] Gibbons L. Microfluidic Assays for High-Throughput Submicroliter Assays Using Capillary Electrophoresis[J]. *Drug Discovery Today*, 2000, **1**(1): 33-36.
- [40] Wolke J, Ullmann D. Miniaturized HTS technologies-uHTS[J]. *Drug Discovery Today*, 2001, **6**(12): 637-646.
- [41] Sundberg SA, Chow A, Nikiforov T, *et al.* Microchip-based systems for target validation and HTS[J]. *Drug Discovery Today*, 2000 **5**(12): 92-103.

Microfluid-based Lab-on-a-chip and It' s Functionality

LIN Bin-Cheng

Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Dalian 116023, China

【ABSTRACT】 The up-to-date progress of the microfluid based-lab-on-a-chip and it' s functionality were reviewed. The relationship between microfluid-based-lab-on-a-chip and capillary electrophoresis, the main parts of the functional microfluid-based-lab-on-a-chip, and the general functions of this technology were described. Special attention was paid to the application of this lab-on-a-chip in the field of ultra-high throughput drug screening. The research progress of the author' s laboratory in this field was introduced as well.

【KEY WORDS】 Microfluid-based Lab-on-a-chip; Functionality; Capillary electrophoresis; Drug screening

【FOUNDATION ITEM】 This project was supported by a Internation Cooperation Fundation, National Natural Science Foundation of China for Large-scale Key Project (No. 20275039), National Natural Science Foundation of China for Key Project (No. 20035010), China Natural Science Foundation Project (No. 20299035)