

文章编号 1004-924X(2017)08-2083-07

面向航天医学应用的体液预处理仪研制

叶雄英*, 徐文晓, 谢 帅, 张 帅, 成一诺

(清华大学精密仪器系精密测试技术及仪器国家重点实验室, 北京 100084)

摘要: 本文基于微流控技术研制了面向航天医学应用的体液预处理芯片及仪器, 以便对航天员体液进行医学检测。体液预处理芯片集成了驱动液体和控制流路的微泵微阀, 通过控制微泵微阀可实现从进样、不同功能的预处理到输出样品整个过程的自动操作。此外在常规样品预处理功能的基础上, 还集成了排气泡功能, 使预处理芯片能够在太空微重力环境下对有气泡的体液进行体液预处理。预处理仪集微泵微阀驱动机构和芯片液面位置检测机构于一体, 能够实现多种体液预处理模式, 且与芯片间无需任何管路及电连接, 方便芯片更换。利用有限元仿真软件对预处理仪进行了航天环境下的各项力学分析, 包括模态分析、加速度过载分析、正弦扫描分析及随机振动分析, 得到了预处理仪机械结构在不同载荷条件下的应力分布, 结果显示最大应力值为 57.37 MPa, 经过校核得知满足航天环境强度要求。最后, 基于制作的排气混合预处理芯片进行了预处理实验, 结果表明芯片的排气和混合效果良好。

关键词: 航天医学; 体液预处理; 微流控芯片; 排气; 混合

中图分类号: TH703 **文献标识码:** A **doi:** 10.3788/OPE.20172508.2083

Development of a body fluids pretreatment instrument for aerospace medicine

YE Xiong-ying*, XU Wen-xiao, XIE Shuai, ZHANG Shuai, CHENG Yi-nuo

(State Key Laboratory of Precision Measurement Technology and Instruments,
Department of Precision Instrument, Tsinghua University, Beijing 100084, China)

* Corresponding author, E-mail: xyye@mail.tsinghua.edu.cn

Abstract: Pretreatment microfluidic chip and instrument for aerospace medicine were designed and developed based on microfluidics technology to realize astronauts' body fluids (saliva, urine, blood, etc) medical assay in microgravity environment. The chips integrated with micropumps and microvalves, can automatically implement total pretreatment processes including sample introduction, different kinds of pretreatments and sample delivering out through the instrument operation. At the same time, the chips integrated a degassing function, assuring that it can be suitable to deal with the body fluids with bubbles and be used in microgravity environment. The pretreatment instrument consists of driving mechanisms of micropumps and microvalves and a detection module of liquid level, so it can be utilized for different pretreatments without any pipe and electric connection, letting replace chips easily. All mechanical analyses in aerospace environment for instrument were conducted by finite elements simulation software, including modal analysis, overload analysis of accelerated speed, sinusoid scan a-

收稿日期: 2017-03-08; 修订日期: 2017-05-12.

基金项目: 国家重大科学仪器设备开发专项“航天医学体液研究设备开发与应用”(2013YQ19046701)

analysis and random vibration analysis to obtain stress distribution of mechanical structure of pretreatment instrument in different load conditions. The results indicate that maximal stress value was 57.37 MPa, satisfying the strength requirement of space environment. Finally, pretreatment experiment was conducted based on mixed pretreatment chip of degassing mode to indicate good effect of degassing and mix of chip in the result.

Key words: Aerospace medicine; pretreatment of body fluid; micro-fluidic chip; degassing; mix

1 引言

随着我国载人航天事业的蓬勃发展,中国空间站的建成指日可待。届时航天员需要长时间在轨工作,而太空环境微重力、高辐射及噪声等因素^[1]会对航天员的健康构成潜在威胁^[2]。为保障长期在轨航天员的健康,采集航天员的体液来监测其各项生理指标是十分必要的。

由于传统的医学设备存在体积大、耗材多、操作复杂等缺点,在航天中的应用受限。而微流控芯片^[3]由于具有体积小、集成度高、样品用量少、操作简单等优点在航天生物学领域有广泛的应用潜能^[4]。目前,美国及欧洲航天局均已将基于微流控技术的检测芯片及仪器送入太空,用于检测生命迹象^[5]及太空舱内物体表面的细菌真菌情况^[6]等。我国的神舟飞船也已经搭载了自主研发的微流控芯片基因扩增装置^[5]及基于表面等离子体共振原理的医监生化检测装置,用于基因扩增实验及检测航天员体液应激水平。人体的体液(血液、尿液以及唾液等)往往含有气泡,在地面上由于重力的作用,气泡会浮出到体液样品表面自动排出。而在太空微重力环境下,气泡无法自动排出,对体液检测将造成较大影响。因此,在面向航天应用的微流控芯片中加入排气功能是十分必要的。目前微流控芯片的排气方案主要有浮力法^[7]和表面能最小化法^[8-10]等。

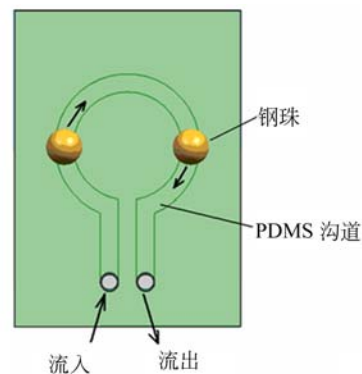
本文设计了一种基于片上环形蠕动微泵、集成排气功能的体液样品预处理芯片,研制了控制芯片自动工作的预处理仪,将微流体的驱动控制和不同的体液预处理功能集于一体。利用有限元仿真软件对预处理仪的机械结构进行航天环境力学分析,最后设计制作了排气混合预处理芯片并进行了预处理实验,以验证预处理效果。

2 仪器总体设计

预处理仪将对基础体液进行预处理,可为后续体液医学检测提供保障。预处理仪主要包括排气、混合、分离、富集等功能。针对不同的预处理需求,可以设计出不同的体液预处理芯片,主要包括尿液排气稀释芯片、血液荧光试剂混合及红细胞裂解芯片、血细胞分离芯片、蛋白富集芯片等。芯片利用片上环形蠕动微泵驱动流体,通过微阀控制流道的通断与流向,依靠光电探测器检测流道中的液面位置实现自动切换控制。设计时,直接将微泵微阀机构集成到预处理仪上,使仪器与芯片无需任何管路及电连接,方便芯片更换,同时可实现多种预处理模式。预处理仪的功能包括微泵微阀的驱动控制,芯片管道的液面位置探测,触控屏人机交互等。

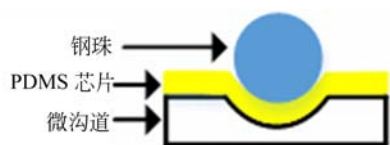
2.1 微泵驱动机构设计

图 1(a)所示为环形蠕动微泵的工作原理,由图 1(a)可知,其通过电机带动钢珠沿环形沟道滚动前行挤压环形沟道内的 PDMS 薄膜,从而产生蠕动变形,进而驱动微沟道中的液体流动,图 1(b)为钢珠下压微沟道截面图。钢珠机构如图 1(c)所示,其由上下两个有机玻璃(PMMA)部件



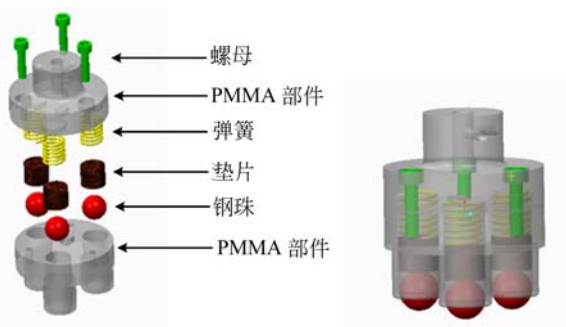
(a) 环形微泵工作原理图

(a) Working principle of ring micropump



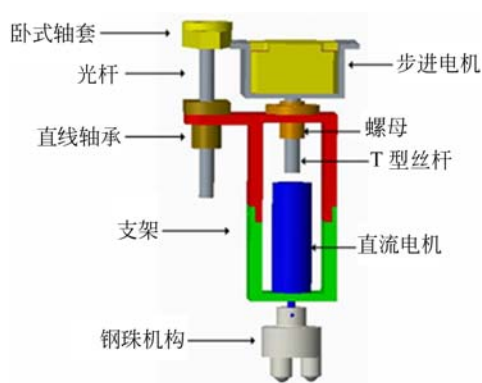
(b) 钢珠下压沟道截面图

(b) Cross section of steel ball pressing on microchannel



(c) 钢珠机构

(c) Structure for fixing the balls



(d) 微泵驱动总机构

(d) Drive structure of micropump

图 1 微泵驱动原理及机构示意图

Fig. 1 Micropump drive principle and structure schematic

组成,中间加入弹簧、垫片,钢珠在下部伸出,且可自由转动。钢珠机构固定在直流电机轴上以实现转动,其整体在步进电机与光杆直线轴承的带动下工作。微泵驱动总机构如图 1(d)所示。

2.2 仪器主体结构设计

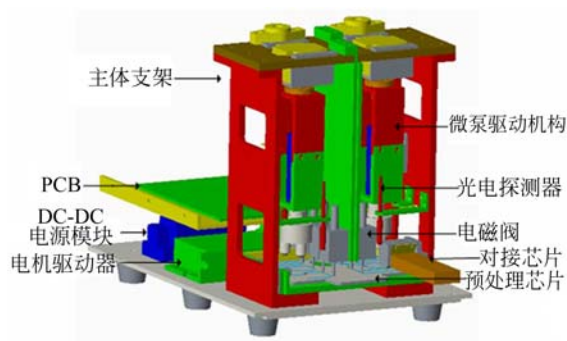
体液预处理仪的总体尺寸为 190 mm×190 mm×250 mm,质量约为 4.5 kg,满足小型、轻量化要求。仪器前面板包括芯片装载口和控制屏,后面板包括电源接口、通信接口以及风扇,内部结构主要包括主体支架、驱动机构、电源模块、电机

驱动器、光电探测模块、电路板等,仪器实物外观和内部结构布局分别如图 2(a)和图 2(b)所示。主体结构采用左右对称设计,共有 2 个微泵、8 个微阀。



(a) 仪器外观照片

(a) Instrument appearance photo



(b) 结构布局

(b) Schematic of instrument layout

图 2 仪器外观及结构布局

Fig. 2 Instrument appearance photo and instrument layout schematic

3 力学仿真分析

航天应用中需要仪器设备能够承受发射过程的力学负载,本文针对航天力学环境条件要求,利用 Hyperworks 建立模型,利用 MSC. Nastran 进行分析计算,主要包括模态分析、加速度过载分析、正弦扫描分析及随机振动分析,并进行了安全裕度的校核。

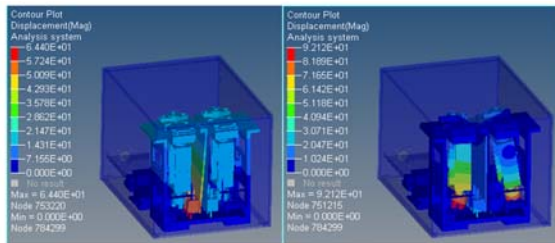
3.1 整机有限元模型的建立

采用 Altair 公司的 Hyperworks 建立整机的有限元模型,利用 Hypermesh 进行网格划分,在关键结构处网格划分密集,对于非关键部位遵循

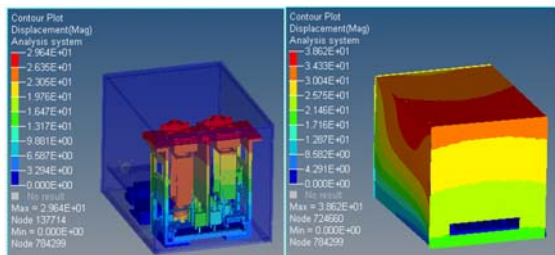
能量守恒原则,在保证力学模型与实际模型刚度、质量、阻尼等效的基础上适当进行简化。整机各零件主要采用六面体网格,共划分了 250039 个节点、706618 个单元。整机外壳及主要结构件材料均采用铝合金 2A12,印刷电路板材料为 FR4。本文根据实际装配情况,采用 bolt 及 rigid 单元建立螺栓连接等接触条件,对底面板 6 个螺钉孔部位 6 个方向的自由度进行约束。

3.2 模态分析

模态分析的目的在于识别出系统的模态参数,为结构的振动特性分析提供依据。模态反映结构的固有频率及振型,由结构本身的特性和材料所决定,与其他条件无关。整机约束模态分析结果如图 3(彩图见期刊电子版)所示。



(a) 阀驱动机构主模态(66 Hz) (b) 泵驱动机构主模态(114 Hz)
 (a) Primary modal of valve (b) Primary modal of driving structure (66 Hz) pump driving structure (114 Hz)



(c) 支架主模态(87 Hz) (d) 箱体主模态(161 Hz)
 (c) Primary modal of main support structure (87 Hz) (d) Primary modal of case (161 Hz)

图 3 模态振型图

Fig. 3 Modal pattern diagrams

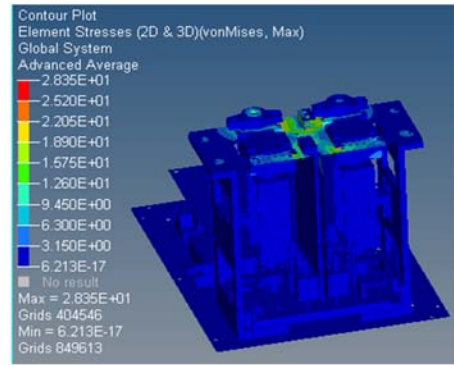
3.3 静应力分析

在随运载火箭起飞的过程中,仪器处于准静态加速度环境,故要求对仪器进行静态加速度加载仿真, X、Y、Z 三个方向均施加 7.5g 的载荷,静应力分析结果参见表 1、应力云图参见图 4(彩图见期刊电子版)。

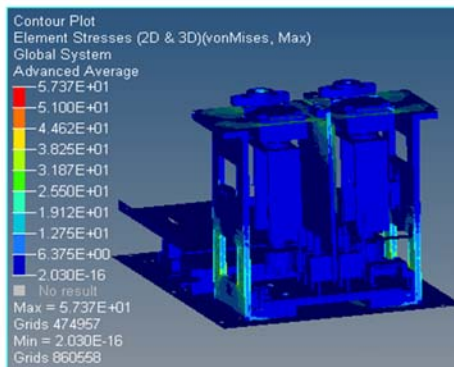
表 1 整机静力分析结果

Tab. 1 Results of static analysis for whole machine

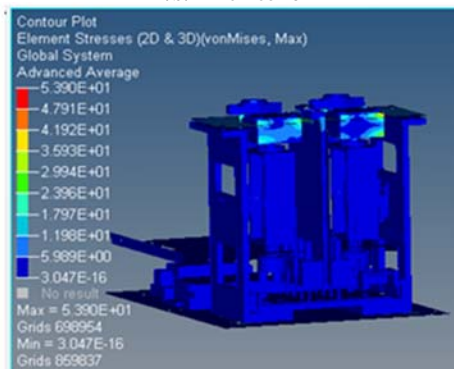
载荷方向	整机最大应变、最大应力	
	最大应变/(%)	最大应力/MPa
X	0.51	28.35
Y	1.12	57.37
Z	1.21	53.90



(a) X 方向
(a) X direction



(b) Y 方向
(b) Y direction



(c) Z 方向
(c) Z direction

图 4 XYZ 3 个方向分别进行加速度加载下整机应力云图
 Fig. 4 Stress distributions caused by acceleration loaded in X, Y, Z directions

3.4 正弦扫描分析

由于设备旋转不平衡、纵向耦合振动及地面运输装卸等因素会引起低频准周期振动,这往往通过正弦振动试验进行模拟,试验条件见表 2。

表 2 正弦扫描试验条件

Tab. 2 Test conditions of sine sweep vibration

正弦扫描	验收级幅值
4~10	14.7 mm
10~17	3.6g
17~60	13g
60~100	5.6g
加载扫描率	4 oct/min
加载方向	3 个轴向

在正弦振动频率响应分析中,提取整机模态结果,模态阻尼比取 0.04,模态截断频率取 200 Hz,各个方向正弦振动扫描分析结果见表 3,应力最大部位与静态加速度加载位置一致。

表 3 正弦扫描分析结果

Tab. 3 Response analysis results of sine sweep vibration

加载方向	响应值 加速度响 应值(g)	响应放 大倍数	最大应力 值(MPa)
X 方向加载整机	18.92	1.455	35.05
最大响应及频率	/100 Hz		/100 Hz
Y 方向加载整机	21.70	1.669	49.41
最大响应及频率	/58 Hz		/58 Hz
Z 方向加载整机	22.70	1.746	31.58
最大响应及频率	/100 Hz		/100 Hz

3.5 随机振动分析

仪器设备在运输过程中、在发动机工作时及在噪声、气流等外界干扰下会产生随机振动。由于随机振动具有不确定性,无法用具体函数来表达,但可以利用概率统计的方法进行描述^[11]。随机激励载荷可以用不同频率下的功率谱密度及总

表 4 随机振动试验条件

Tab. 4 Test conditions of random vibration

随机振动	验收级功率谱密度
10~250	6 dB/oct
250~800	0.16g ² /Hz
800~2 000	-9 dB/oct
总均方根加速度值	12.4 grms
持续时间	60 s/向
加载方向	安装状态的 3 个轴向

均方根值来描述,并将结构固有模态分析结果作为随机振动分析的基础数据,从而得到模态频响结果。整机随机振动试验条件见表 4,分析中采用固定的振型,阻尼比取为 0.04。在随机振动条件下,各个方向的最大响应结果见表 5。

表 5 随机振动最大响应列表

Tab. 5 Maximum responses of random vibration

加载方向	响应值	最大应力 值/MPa	最大应变 值/(%)
X 方向加载		39.89	0.972
整机最大响应			
Y 方向加载		45.41	1.821
整机最大响应			
Z 方向加载		52.85	0.475
整机最大响应			

3.6 整机力学分析

若保证结构在加速度加载、正弦振动及随机振动中不发生破坏,其安全裕度应该满足要求。结构的安全裕度 MS 计算如下:

$$MS = \frac{[\sigma]}{\sigma_{\max} \cdot f} - 1,$$

其中, $[\sigma]$ 表示结构材料的许用应力,这里取 275 MPa, σ_{\max} 表示载荷作用下设备结构件的最大应力, f 表示安全系数,取为 1.5。

根据上述各项的分析结果可知,各项力学分析中,结构所受应力水平都比较低,应变均小于 2%,最大应力出现在加速度加载条件下,为 57.37 MPa,根据上述校核公式计算得出结构的最小安全裕度为 2.2。因此,通过有限元仿真计算及结果校核后,仪器各结构在各项力学环境试验条件下均满足强度要求。

4 排气混合预处理实验

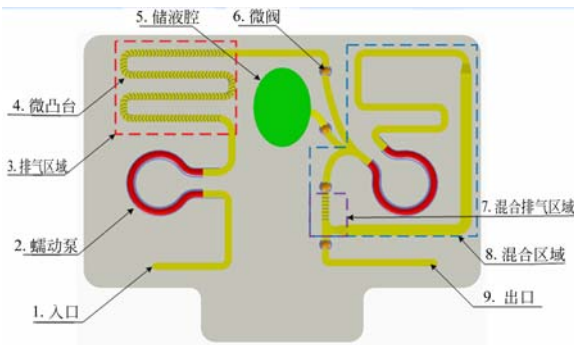
设计制作了实现体液样品排气和混合功能的微流控预处理芯片,利用预处理仪进行实验测试,验证芯片排气混合效果。

4.1 排气混合预处理芯片设计

预处理芯片利用集成于芯片上的微泵驱动液体流经有扰动微凸台及排气疏水多孔膜的排气管道,在微凸台的干扰下液体流向排气膜,并通过疏水多孔膜把液体中的气泡排出。该排气方法不依

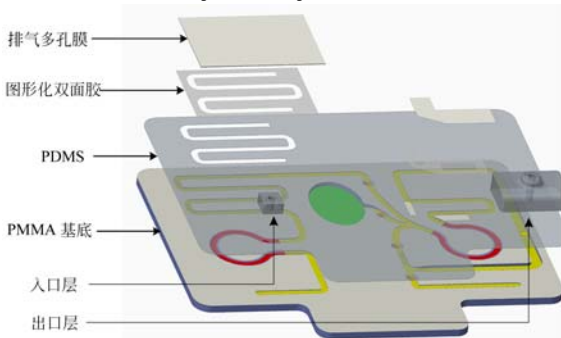
赖重力,适用于太空微重力环境;利用环形微泵驱动两种液体在循环沟道中反复流动,使样品充分混合,无需额外增加机构。

芯片整体平面结构示意图如图 5(a)所示,左上方矩形区域为排气区域,右侧为混合区域。芯片制作通过采用 PMMA 结构层与 PDMS 薄膜粘接,然后在排气区域贴上疏水多孔膜完成,图 5(b)所示为芯片的分层结构示意图,制作的芯片实物如图 5(c)所示。



(a) 芯片整体平面结构

(a) Chip overall planar structure



(b) 芯片分层结构

(b) Layered structure of chip



(c) 芯片照片

(c) Fabricated chip photo

图 5 排气混合芯片设计及实物图

Fig. 5 Exhaust mixing chip design and physical diagram

4.2 排气混合效果测试

排气效果测试:利用含有大量气泡的苏打水作为排气样品,启动预处理仪器,插入预处理芯片,触控显示屏上选择预处理排气模式开始工作,排气完成后,用显微镜观察芯片入口附近和出口附近沟道的气泡情况,如图 6 所示。



图 6 芯片入口(排气前)和出口(排气后)处沟道中的气泡情况

Fig. 6 Bubbles in channels at chip inlet (before exhaust) and at chip outlet (after exhaust)

经过排气区域后,管道中液体无可见气泡存在,说明排气效果良好。

混合效果测试:将 PBS 缓冲液预先注入芯片储液腔,启动预处理仪,插入芯片,选择预处理混合模式,泵入血液与 PBS 缓冲液进行混合,采集芯片混合前血样管道段及混合后出口附近管道的显微照片,如图 7 所示。由图 7 可知,血液得到稀释,混合效果良好。



图 7 混合前血液样品和与 PBS 缓冲液混合后样品

Fig. 7 Blood samples before and after mixing with PBS buffer

5 结 论

基于微流控技术设计了面向航天医学应用的体液预处理芯片,该芯片集成了片上微泵微阀,可实现不同功能的预处理及样品输送,同时针对航天微重力环境的特殊要求,集成了排气泡功能;研制了控制芯片自动化工作的预处理仪,提供了一种将微流体驱动与不同的样品预处理功能集成于一体的方法和手段。该仪器实现了从进样、不同

功能的预处理,到输出样品的整个过程的自动操作,且仪器与芯片无需任何管路及电连接,方便芯片更换。通过有限元仿真分析验证该仪器的力学

特性满足航天环境要求。利用预处理仪及排气混合芯片进行了预处理实验,结果显示芯片的排气和混合效果良好。

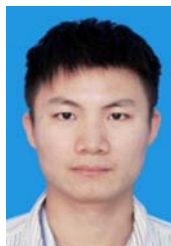
参考文献:

- [1] 宋健,刘旭峰,苗丹民. 航天失重环境对空间定向的影响[J]. 航天医学与医学工程,2006,19(5):388-390.
SONG J, LIU X F, MIAO D M. Effects of microgravity on human spatial orientation in space flight [J]. *Space Medicine & Medical Engineering*, 2006, 19(5):388-390. (in Chinese)
- [2] 万玉民,李莹辉,白延强,等. 国外航天医学研究的回顾与启示[J]. 载人航天,2011(5):7-13.
WAN Y M, LI Y H, BAI Y Q, *et al.*. Review and inspiration of foreign space medicine research [J]. *Manned Spaceflight*, 2011(5):7-13. (in Chinese)
- [3] ABGRALL P, GUE A M. Lab-on-chip technologies: making a microfluidic network and coupling it into a complete microsystem-a review[J]. *Journal of Micromech. and Microeng.*, 2007, 17(5):15-49.
- [4] 施镠佳,谭映军,董景新,等. 空间培养芯片系统的弹性膜驱动样品更换[J]. 光学精密工程,2015,23(5):1340-1346.
SHI L J, TAN Y J, DONG J X, *et al.*. Elastic membrane actuated sample replacement for space cell culture microchips [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2015, 23(5):1340-1346. (in Chinese)
- [5] 赵莹莹,李勤,葛洋,等. 微流控芯片在血液检验中的应用及航天医学应用前景分析[J]. 航天医学与医学工程,2012,25(4):307-312.
ZHAO Y Y, LI Q, GE Y, *et al.*. Application of microfluidic chip in blood analysis and its prospects in space medicine [J]. *Space Medicine & Medical Engineering*, 2012, 25(4):307-312. (in Chinese)
- [6] JAKE M, NORM W, ANDREW S, *et al.*. Rapid culture-independent microbial analysis aboard the international space station [J]. *Astrobiology*, 2009, 9(8):759-775.
- [7] ZHENG W, WANG Z, ZHANG W, *et al.*. A simple PDMS-based microfluidic channel design that removes bubbles for long-term on-chip culture of mammalian cells [J]. *Lab on a Chip*, 2010, 10(21):2906-2910.
- [8] MENG D D, KIM J, KIM C J. A degassing plate with hydrophobic bubble capture and distributed venting for microfluidic devices [J]. *Journal of Micromechanics and Microengineering*, 2006, 16(2):419.
- [9] KARLSSON J M, HARALDSSON T, SANDSTROM N, *et al.*. On-chip liquid degassing with low water loss [C]. *14th International Conference on Miniaturized Systems for Chemistry and Life Sciences*, 2010, 10:1790-1792.
- [10] XU J, VAILLANT R, ATTINGER D. Use of a porous membrane for gas bubble removal in microfluidic channels: physical mechanisms and design criteria [J]. *Microfluidics and Nanofluidics*, 2010, 9(4-5):765-772.
- [11] 吕超,孙安信,车英,等. 离轴反射式光学系统结构随机振动响应与疲劳分析 [J]. 光学精密工程, 2016, 24(7):1661-1668.
LV CH, SUN A X, CHEN Y, *et al.*. Random vibration and fatigue analysis of off-axis reflective optical system structures [J]. *Opt. Precision Eng.*, 2016, 24(7):1661-1668 (in Chinese)

作者简介:



叶雄英(1961—),女,广东广州人,博士,教授,博士生导师,1989年于日本东京大学获得博士学位,主要研究方向为微/纳机电系统,特别是微流控技术、微纳能源、微/纳传感器等。E-mail: xyye@mail. tsinghua. edu. cn



徐文晓(1994—),男,河南平舆人,硕士研究生,2010年于天津大学获得学士学位,主要从事微机电系统方面的研究。E-mail: xwx14@ mails. tsinghua. edu. cn