

微喷技术在生物医药领域的应用

孙怀远^{1,2}, 周玉栋¹, 廖跃华², 杨丽英²

1. 上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093
2. 上海医疗器械高等专科学校, 上海 200093

摘要 微喷射是微流体控制系统的一个重要组成部分,是微量流体在惯性力与黏性力交替作用下实现的脉冲流动。微喷射流体的驱动技术和与驱动技术相应的微喷嘴制造技术是微喷射过程正常实现所需要的两项关键技术支撑。作为一种新型的工艺,数字化微喷射技术在微机械和微器件制造、医学、生物工程、制药工程等领域获得了一定发展和初步应用。本文从微喷射的原理出发,介绍微喷射技术及其应用范围,并结合图例叙述数字化微喷射技术在生物芯片微阵列制备、细胞显微注射、药物涂层心脏支架生产、微胶囊制造、可控释放药物制造等生物医药领域的应用及其特点,指出微喷射技术发展的研究方向以及应用研究的重要意义。

关键词 微喷射技术;生物;医药

中图分类号 Q81

文献标识码 A

文章编号 1000-7857(2010)20-0097-04

Development of Microinjection Technique in Biomedicine Field

SUN Huaiyuan^{1,2}, ZHOU Yudong¹, LIAO Yuehua², YANG Liying²

1. School of Medical Instrumentation and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China
2. Shanghai Medical Instrumentation College, Shanghai 200093, China

Abstract Microinjection is an integral component of systems to administer microfluids. The pulsating flow of a microfluid is caused by alternations between the inertia and viscous forces. Drive technology and manufacturing technology of micropipettes are two key factors that regulate the microinjection process. The digital microinjection technique has been a focus of much research and development in the fields of micro-machine and microcomponent technology, medicine, biological engineering and pharmaceutical engineering. In this paper, we discuss the recent research and developments in the field of microinjection, and its application. This paper describes the application and features of digital microinjection techniques as they pertain to bio-chip microarray manufacturing, cell microinjection, production of drug-eluting stents, manufacture of microcapsules, and controlled release of pharmaceutical products. The paper reveals the current directions of microinjection research and the importance of applied research in this field.

Keywords microinjection technique; biology; medicine

0 引言

目前,数字化微喷射技术作为一种新型工艺,除一般快速成型技术应用外,还应用在医学、生物制造工程、制药工程等领域,如微机械和微器件制造、生物芯片制造、材料合成、药物雾化、微推进系统构建等^[1]。

微喷射原理是喷头内部的换能器产生体积变化,导致在腔体内液体产生压力波,压力波传到喷嘴孔处转变为流体速度,使微滴从喷嘴喷出^[2]。微喷射过程的正常实现一般需要两

项关键技术支撑:微喷射流体的驱动技术和与驱动技术相应的微喷嘴制造技术^[3]。微喷射技术最成功的应用是喷墨打印机的商品化,但它对所喷溶液的微粒分散性和黏度等近乎苛刻的要求限制了其在打印之外的其他应用。

近年来,随着计算机、相关纳米分散等技术的发展,数字化微喷射技术获得了发展和初步应用,其原理是:在数字信号的激励下,通过对裸结构的微流体器件实施脉冲惯性力,使工作腔内的微量流体在惯性力与黏性力交替作用下,在短

收稿日期:2010-06-26

作者简介:孙怀远,副教授,研究方向为生物制药工程及检测技术、药品生产与包装设备,电子信箱:shy62123@163.com

时间内脱离母体,实现微流体的脉冲流动,成为一个(组)微滴或者一段连续的射流,以一定的响应率和速度从喷嘴喷射到指定位置,从而实现数字化可控的微量流体的喷射^[4]。本文综述了微喷技术在生物医药领域的应用研究进展。

1 微喷技术在生物制造领域中的应用

生物制造工程集成了快速成形技术、生物材料学、细胞分子生物学和发育生物学研究的最新进展,是制造科学与生命科学的新发展。微喷嘴中喷出的液滴具有良好的导向性,该技术与细胞学等技术相结合,在微滴细胞、生物组织和仿生产品的制造方面具有重要的应用价值^[5]。

1.1 微喷技术在生物芯片技术方面的应用

生物芯片或微阵列(micro array)技术是随着人类基因组

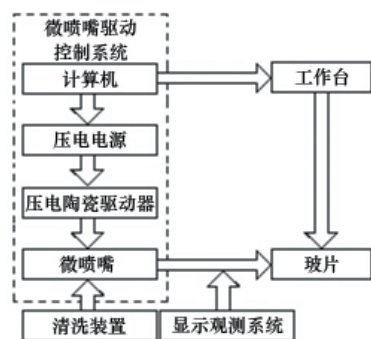


图1 数字化微喷射实验系统结构框图

Fig. 1 Digital micro-jetting structure of experimental system

生物芯片微阵列制备技术主要评价指标有:容量、密度、样品点尺度和均一性,样品点尺度是一个很重要的指标,因为它决定微阵列的密度。这些指标与微喷头驱动参数、微喷头结构参数有关,所以,微喷头是生物芯片数字化微阵列点样的关键部件。

1.2 微喷技术在细胞显微注射技术中的应用

细胞注射是目前最常用的细胞操作技术。细胞定量注射过程实际上是对注射药液的控制,属于微流体的精确驱动控制范畴,是微喷射技术在细胞操作技术方面的应用。南京理工大学微系统研究室已研制成功的数字化细胞微注射实验系统^[14](图3)由数字化细胞微注射仪、加压调压装置、驱动控制电源、CCD检测装置、显微检测系统等组成。

数字化细胞微注射研究的基本问题之一是微流体器件临界喷射状态的压力与注射针尖的内径尺寸、注射的药液性质等的影响关系。细胞注射微针的临界喷射特性研究为实现细胞定量注射,提高注射效率和注射成功率提供了基础数据^[14-15]。

目前的微注射装置虽然已实现商品化,但仍然停留在手工操作阶段。而微注射发展的必然趋势是以机械代替人工,自动代替手动,以摄取图像代替显微镜操作,使微注射过程在控制特性、流体特性、结构特性等方面都能很好地满足微注射的要求,实现细胞注射的定量控制,实现简单化、自动化。

计划(HGP)的进展而发展起来的分子生物学里又一项里程碑式的重大技术革新^[4]。制作生物芯片微阵列的传统方法有两种:原位合成法和点样法。后者因其制作简单、容易操作和点样效率稳定等优势得到了迅猛发展,而微喷点技术也应运而生,其中,非接触式(inkjet printing)喷点技术具有样品点定量准确、重现性好等优势,是主要的点样方法之一^[6-8]。

随着微系统、微流体技术的发展和微流体数字化技术的提出与实践,数字化非接触式点样技术、数字化微流体器件的开发和应用得以实现^[9],而生物芯片是目前微流体系统应用最广泛的领域之一。数字化微喷射实验系统结构由微喷嘴驱动控制系统、工作台、显示观测系统和清洗装置4部分组成(见图1),而微喷嘴驱动控制系统则由微喷嘴、压电陶瓷驱动器、压电驱动电源和程控任意波形驱动软件组成(见图2)^[10-13]。

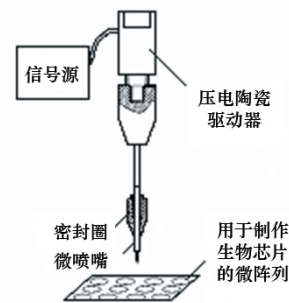


图2 微喷实验系统构成

Fig. 2 Structure of micro-jetting experimental system

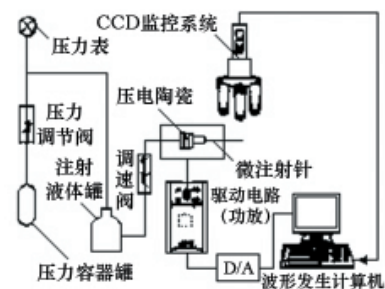


图3 数字化细胞微注射实验系统

Fig. 3 Digital cellular micro-injection experiment system

近年来,美、法、韩、日等国相继研制出一些各具特色的微操作机器人实验样机系统,它们充分利用智能控制等先进技术,将微喷技术与计算机视觉结合起来,降低了操作者的操作难度,提高了微注射的效率和成功率^[12]。

1.3 微喷技术在药物涂层心脏支架生产中的应用

药物涂层心脏支架是一种采用了药物涂层的微型网管,用在血管重建手术中。支架的药物涂层在术后会被释放进入动脉壁,以阻止新组织过量生长,从而解决安放裸金属支架后常出现的血管再次狭窄问题^[16]。将药物涂覆于支架表面有

物理和化学方法, 其中物理方法涂层工艺主要采用浸泡、喷涂方法。目前, 基于压电喷射技术的喷涂工艺得到较广泛应用, 美国 MicroFab 公司支架药物涂层装置 (图 4) 可以喷射出微米级直径、皮升级体积大小的液滴。在涂覆过程中, 支架作旋转和轴向运动, 非常微小的药物液滴按设定的要求由喷头射至支架表面而形成涂层 (图 5)。

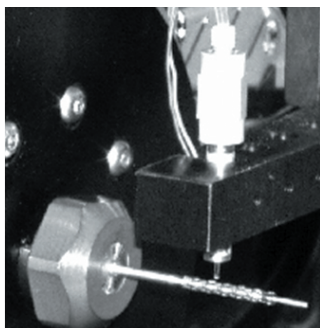


图 4 支架药物涂层装置
Fig. 4 Drug-coating device for stent

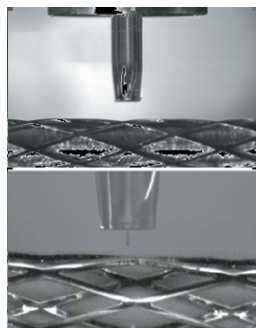


图 5 进行药物涂层
Fig. 5 Drug-coating

基于微喷技术的药物涂层工艺具有工艺简单、易于操作、药物释放更容易控制、容易实现大规模生产、可应用于由金属和非金属材料制作的支架。但也有其局限性: 涂层表面的均匀性与控释载体、后处理步骤等因素有很大关系, 不容易控制; 涂层与支架表面结合相对来说不牢固。因此, 在实际操作中, 药物涂层可采用单层药物, 也可采用多次重复涂层, 或使用多种不同的药物, 或药物浓度, 或不同的聚合物, 从而形成复合涂层以控制涂层的表面性质和厚度, 调节药物的释放。

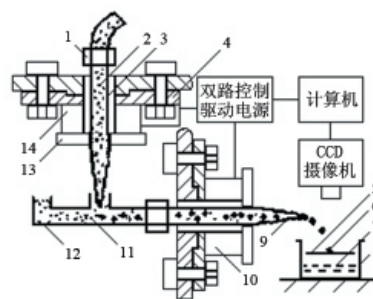
2 微喷射技术在制药工程领域中的应用

2.1 微喷射技术应用于微胶囊制造

药物微胶囊化可降低药物毒副作用, 提高药物在肠胃中的稳定性, 便于微环境投放以及具有良好的组织靶向性等优点^[17-18]。微胶囊技术的研究焦点主要集中在减小微囊的体积和使微胶囊尺寸均匀化方面。目前采用的诸如相分离法、喷雾干燥法、聚合法等理化方法制备的微胶囊, 通常粒径分布宽, 很难满足医药工业和生物技术领域中保持生物物质活性的要求, 需要筛分过滤。

近年来, 南京理工大学等采用数字化微胶囊制造系统验证了微喷射技术应用于微胶囊制造的可行性和优越性^[18]。该系统由控制计算机、双路驱动控制电源、一级微喷射单元、微胶囊分离清洗干燥单元和显微 CCD 摄像机构成 (图 6)。

数字化微胶囊制造系统工作时将溶液甲通过接头注入到喷射单元微喷嘴中, 选择合适的驱动参数, 使压电陶瓷、黏接块和微喷嘴一起产生微频振动, 溶液甲以细小的液滴形式从微喷嘴中喷射到玻璃管中的溶液乙中进行化学成膜反应, 形成半透明状微珠。然后进入分离清洗干燥单元, 最后经微频振动的微喷嘴喷射到可移动的过滤网上形成微胶囊。



1—接头; 2—溶液甲; 3—微喷嘴; 4—连接板; 5—移动过滤网;
6—微胶囊; 7—残留溶液; 8—容器; 9—分离单元微喷嘴;
10, 14—压电陶瓷; 11—溶液乙; 12—玻璃管; 13—黏接块

图 6 数字化微胶囊制造系统
Fig. 6 Digital manufacturing system for micro-capsules

为了监控微胶囊的制作过程, 系统采用机器视觉装置构成实时观察操作平台。

基于微喷技术制备的几十微米级尺寸的微胶囊, 其个体间尺寸均匀、粒径分布窄、表面光滑。

2.2 微喷射技术应用于可控释放药物制造

可控释放药物已成为一个重要的医药研究领域。传统的药物生产方法很难制造出具有复杂内部孔穴和薄壁部分的可控释放药物。

由美国麻省理工学院 (MIT) 最早开发的三维打印成形技术 (Three Dimensional Printing, 3DP) 就是基于微喷射原理, 将液体按照三维 CAD 模型精确地喷射到需要的位置^[19], 这在可控释放药物的制作上有着独特的优势。用 3DP 成形设备制造可控释放药物 (图 7) 的原理是: 在计算机控制下, 用气泡法 (或晶体振荡法) 将几种用量相当精确的药打印入生物相融的、可水解的聚合物基层中, 生成药物所需要的多孔结构。该技术能够快速、无浪费地制造医学应用中常需要的、具有复杂释放曲线的药物; 可以精确地控制药剂含量, 其药剂偏差量小于 1%; 可以实现多种材料精确成形和局部微细控制; 在药物成形过程中用喷嘴有选择地喷射药液, 避免了大量热的产生, 对保证有机物的活性具有重要的意义^[19]。

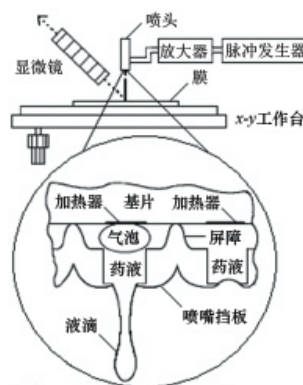


图 7 3DP 成形技术用于可控释放药物
Fig. 7 3DP forming technology for controlled release of drug

当然,尽管可控释放药物相关技术发展已较成熟,但它也存在难以精确控制药物的释放和体内环境的变化对聚合物有较大影响等不足,科学家们仍然在探索新的供药模式。MIT的Robert Langer结合纳米科技与微细加工技术,开发了一种智能微晶片,其内有34个储药槽,每个储药槽的容量为 $25 \times 10^{-6} \text{ mL}$ 。MIT采用微喷技术将药物滴入储药槽中(图8),其药滴精度可达 $0.2 \times 10^{-6} \text{ mL/滴}$,可以实现精确的药物填充^[20]。这种智能微晶片没有运动部件,可实现完全可控的、多种药的投送和精确释放,使其能实现定时定量的投药。这是一种真正的智能投药,体现了未来的投药模式。

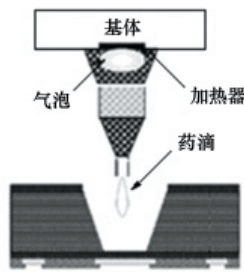


图8 将微量药物滴入微晶片储药槽

Fig. 8 Instill the trace drug into microchip trough

3 结论与展望

目前,微喷射技术还没有得到广泛应用,其主要原因之一是价格还有待进一步降低。尽管如此,数字化微喷射技术无需用到激光器等高成本设备,其成本相对较低,且其结构简单,可进一步结合微机械加工技术,使得系统集成化、小型化。

随着喷射材料的范围越来越广泛,对喷射机制和方式的要求也越来越多,同时也促进着喷射技术的发展。就喷射技术而言,其研究方向包括三个方面:一是集成化,二是较宽的材料适应性,三是可靠性和使用寿命。在计算机、纳米分散、微系统等相关技术快速发展的今天,微喷射技术一定会在生物工程、制药工程及其他相关领域得到更广泛的应用,这无论在学术上还是在应用中都具有重要的意义。

参考文献 (References)

- [1] 张晓乐, 侯丽雅, 章维一. 数字化微喷射用直列微喷嘴制作工艺[J]. 光学精密工程, 2008, 16(11): 2222-2226.
Zhang Xiaole, Hou Liya, Zhang Weiyi. *Optics and Precision Engineering*, 2008, 16(11): 2222-2226.
- [2] Tseng F G, Huang H M, Chen Y F, et al. Simultaneous immobilization of protein microarrays by a micro stamper with back-filling reservoir[J]. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2004, 99(1): 174-185.
- [3] 张晓乐, 侯丽雅, 章维一. 数字化微喷射用直列微喷嘴制作工艺[J]. 光学精密工程, 2008, 16(11): 2222-2226.
Zhang Xiaole, Hou Liya, Zhang Weiyi. *Optics and Precision Engineering*, 2008, 16(11): 2222-2226.
- [4] 吴任东, 魏大忠, 周浩颖, 等. 三维数字微滴喷射成形技术的发展现状[J]. 新技术新工艺, 2004(2): 35-37.
Wu Rendong, Wei Dazhong, Zhou Jieying, et al. *New Technology & New Process*, 2004(2): 35-37.
- [5] 刘丰, 吴任东, 张人佶, 等. 喷射技术在生物制造工程中的应用[J]. 机械工程学报, 2006, 42(12): 13-19.

- Liu Feng, Wu Rendong, Zhang Renji, et al. *Chinese Journal of Mechanical Engineering*, 2006, 42(12): 13-19.
- [6] 邓宁. 微阵列生物芯片分析方法研究[D]. 杭州: 浙江大学生物医学工程与仪器科学院, 2007.
Deng Ning. Study on microarray analysis [D]. Hangzhou: College of Biomedical Engineering & Instrument Science, Zhejiang University, 2007.
- [7] 张波, 蒋永刚, 韩鑫, 等. 用于制作生物微阵列的压电超声聚焦微喷系统[J]. 压电与声光, 2007, 29(1): 50-52.
Zhang Bo, Jiang Yonggang, Han Xin, et al. *Piezoelectrics & Acousto-optic*, 2007, 29(1): 50-52.
- [8] 王勇, 崔大付, 张璐璐. 新型纳升级点样微喷系统的研制[J]. 仪表技术与传感器, 2008(5): 64-66.
Wang Yong, Cui Dafu, Zhang Lulu. *Instrument Technique and Sensor*, 2008(5): 64-66.
- [9] 卢阳. 基于微流体数字化技术的非接触式点样实验研究[D]. 南京: 南京理工大学机械工程学院, 2005.
Lu Yang. Study of noncontact-printing experimental based on microfluidic digital technology [D]. Nanjing: School of Mechanical Engineering, Nanjing University of Science and Technology, 2005.
- [10] 孙振银. 数字化芯片微阵列点样实验及稳定性研究[D]. 南京: 南京理工大学机械工程学院, 2007.
Sun Zhenyin. Experimental and stability study of digital chip microarray spot[D]. Nanjing: School of Mechanical Engineering, Nanjing University of Science and Technology, 2007.
- [11] 耿鑫, 侯丽雅, 章维一. 微流体数字化喷点技术的实现[J]. 光学精密工程, 2009, 17(8): 1903-1907.
Geng Xin, Hou Liya, Zhang Weiyi. *Optics and Precision Engineering*, 2009, 17(8): 1903-1907.
- [12] Steger R, Bohl B, Zengerle R. The dispensing well plate: A novel nanodispenser for the multiparallel delivery of liquids (DWP Part I)[J]. *Sensors and Actuators A: Physical*, 2004, 116(3): 483-491.
- [13] Lindemann T, Streul E W, Birkle G, et al. PipeJet: A simple disposable dispenser for the nanoliter range [C]. Actuator 2004, 9th International Conference on New Actuators, Bremen, Germany, 2004: 14-16.
- [14] 邱晨曦. 数字化量可控细胞显微注射仪实验研究[D]. 南京: 南京理工大学机械工程学院, 2005.
Qiu Chenxi. Experimental study of digital and controlled cell microinjector [D]. Nanjing: School of Mechanical Engineering, Nanjing University of Science and Technology, 2005.
- [15] 穆莉莉. 数字化细胞微注射中的改性和检测技术[D]. 淮南: 安徽理工大学机械工程学院, 2005.
Mu Lili. Numerical simulation of modification and detection technology in the process of cell microinjection[D]. Huainan: School of Mechanical Engineering, Anhui University of Science and Technology, 2005.
- [16] 高霏, 周玉杰. 药物洗脱支架与冠状动脉瘤研究现状[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2010(1): 53-55.
Gao Fei, Zhou Yujie. *Chinese Journal of Interventional Cardiology*, 2010(1): 53-55.
- [17] 李志强, 任彦荣. 微胶囊技术及其应用研究进展[J]. 化学推进剂与高分子材料, 2004, 2(6): 19-24.
Li Zhiqiang, Ren Yanrong. *Chemical Propellants & Polymeric Materials*, 2004, 2(6): 19-24.
- [18] 刘天军, 侯丽雅, 章维一, 等. 基于微喷技术的微胶囊制造实验研究[J]. 中国机械工程, 2006, 17(23): 2499-2502.
Liu Tianjun, Hou Liya, Zhang Weiyi, et al. *China Mechanical Engineering*, 2006, 17(23): 2499-2502.
- [19] 李晓燕, 张曙. 三维打印成形技术在制药工程中的应用[J]. 中国制造业信息化, 2004, 33(4): 105-107.
Li Xiaoyan, Zhang Shu. *Manufacture Information Engineering of China*, 2004, 33(4): 105-107.
- [20] Langer R. 药物人体漫游记[J]. 科学, 2003(6): 34-39.
Langer R. *Science*, 2003(6): 34-39.

(责任编辑 王芷)