

本文章已註冊DOI數位物件識別碼

- ▶ 應用輸送現象原理實現“奈升”化學工程之新策略：結合微介觀多重尺度概念之微流控技術

doi:10.29803/CE.200710.0002

化工, 54(5), 2007

Chemical Engineering, 54(5), 2007

作者/Author：謝書府;施明利;杜炯榮;張家溥;吳傑堂;魏憲鴻

頁數/Page：3-20

出版日期/Publication Date：2007/10

引用本篇文獻時，請提供DOI資訊，並透過DOI永久網址取得最正確的書目資訊。

To cite this Article, please include the DOI name in your reference data.

請使用本篇文獻DOI永久網址進行連結:

To link to this Article:

<http://dx.doi.org/10.29803/CE.200710.0002>



DOI Enhanced

DOI是數位物件識別碼（Digital Object Identifier, DOI）的簡稱，是這篇文章在網路上的唯一識別碼，用於永久連結及引用該篇文章。

若想得知更多DOI使用資訊，

請參考 <http://doi.airiti.com>

For more information,

Please see: <http://doi.airiti.com>

請往下捲動至下一頁，開始閱讀本篇文獻

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE



應用輸送現象原理實現『奈升』化學工程之新策略：結合微介觀多重尺度概念之微流控技術

謝書府 施明利 杜炯榮 張家溥 吳傑堂 魏憲鴻
國立成功大學化學工程學系

本文介紹輸送現象於微流控技術之應用，我們以化工人觀點回顧近來微流控技術的發展及微裝置的開發。由於一微系統常包含多種不同的作用，且作用範圍可從 10nm 到 100 μ m 間變化，又因各作用間之競合且與流體的交互影響，不同操作條件導致系統在不同長度／時間尺度下可呈現多種風貌，故微系統本質上具多重尺度特徵。從主導小尺度系統的作用及特性出發，我們不僅介紹應用表面／界面現象、微混合器、電荷動力、DNA 之拉伸及微反應器等微流控技術，同時討論如何結合微介觀多重尺度概念來操控及設計微流體系統。

一、緒論

Springer 出版社所出版的國際權威期刊 “Microfluidics and Nanofluidics” 將微流控技術 (microfluidics) 定義為 “在微米尺度下處理動量、能量及物質的傳送或反應過程之相關技術”。簡單來說，即在微米尺度下中操控流體的技術與科學。由於微元件具有體積小、反應時間短、方便攜帶，可自動化操作、製作成本低及易與其他元件整合等優點，許多領域比如制動器 (actuators)、感應器 (sensors)、生醫檢測都是微流控的應用範圍。然而在微介觀尺度範圍下，物

質特性、能量改變、物理及化學作用都會有不同於一般巨觀尺度下的表現。所以本文除了介紹近年來微流體系統所發展之相關技術與應用外，同時也說明如何結合輸送現象原理來拓展化工在微流控技術所扮演的角色。

二、微流體及多重尺度概念

近來微奈米技術的發展已逐漸以微元件為基礎實現實驗室晶片 (Lab-ON-a-Chip, LOP) 或全微分析系統 (Micro Total Analysis Systems, μ TAS) [1,2] 的概念：即將反應、分離、檢測、機能化 (functionalization)、特性鑑定 (characterization)、及自動化等操作整合於單一微型化平臺。一般微流體系統所處理的尺度範圍從 10nm 到 100 μ m 之間。由於不同尺度下，許多物理和化學作用會有本質差異，使得難以確認不同操作條件下實際系統的特性。另外，一微元件常包含多種不同操作及程序，要成功實現其特定功能，關鍵決定於設計是否具有操控微觀或巨觀程序的能力。面對這樣一個新的課題，我們著重在：

- (1) 瞭解小尺度系統的特性與相關基礎學理。
- (2) 基本策略為利用多尺度的分級，應用於設計並精確操控流體和粒子運動。
- (3) 整合微、奈米尺度之間的技術和建立微

觀、巨觀特性之間的分界。

幾乎每個微元件都由固體管道及流體所構成，有時尚包含分散相粒子之懸浮。這些物質在微觀或巨觀的尺度之下會經歷輸送、反應等過程，並進行各種不同的物理和化學作用。然而，發生於典型微裝置中的現象經常侷限在 $(100\mu\text{m})^3 = 1 \text{ nanoliter}$ 之體積大小，故上述三相間常存在不可忽略的交互作用。這些交互作用常發生於流體-粒子或流體-固體界面，特別是含膠體粒子或微氣泡/液珠的多相系統中。另外，因為主體相被侷限在較小的尺寸之中，所以有較高的水力阻抗、較強近距的表面/分子作用力或較快的擴散/吸收作用，故在主體相和界面之間會有明顯的動量和質傳變化。且當尺度變小時，不同機理間會有複雜的交互作用。而更重要的是，由於不同機制之作用尺度範圍也不同，倘若一個系統包含不只單一長度/時間尺度，那麼在不同操作條件下，所觀察到的現象便會呈現完全不同的表徵，即系統本質上具有“多重尺度”(multi-scale)特性。

三、小尺度系統中的物理作用及特性

著眼於微流控所處理的程序是屬於小尺度範圍，我們首先必須了解小尺度系統的特性，下列為5種常見的小尺度作用：

- (1)表面張力：由於毛細壓力 (capillary pressure) $P \sim \sigma / R$ (σ 為表面張力， R 為界面的曲率半徑) 在尺度小時很大，故其作用在小尺度系統特別明顯。
- (2)潤濕作用：當部份固體表面有液體濕潤時，於液-固界面間會造成接觸線，而接觸力 F 正比於 $\ln R$ (R 為接近接觸線界面的曲率半徑)。因為 R 小，所以阻力大，因此一旦產生接觸線，液體較難濕潤表面。
- (3)黏滯阻力：當黏度為 η 的流體以流速 U 流過管徑為 R 之流道，流動對流體會施加

黏滯剪應力 (viscous stress) $\tau \sim \eta U / R$ 。因小管道有較大的黏滯力，所以當管徑變小時，便需更大外力來驅動流體。

- (4)電場作用：由於電場 $E = \Delta V / R$ ，外加一電壓 ΔV 於短的電極間距 R 可造成高電場。譬如外加電壓 $\Delta V \sim 100\text{V}$ 於具間距 $R \sim 100\mu\text{m}$ 之微電極，則電場強度 $E \sim 10^4 \text{ V/cm}$ ，其為在相同電壓下比一般電極間距 10cm 所形成的電場要強 1000 倍。
- (5)短距凡得瓦力 (van der Waals forces) 或膠體作用。除了上述4種外，尚有控制小尺度範圍的作用力。當二表面靠近至 100nm 以下時，根據 DLVO 理論，凡得瓦 (van der Waals) 吸引力和靜電排斥力的作用，造成粒子間的相互吸引或排斥。由於這些力與間距 R 存在 $f \sim 1/R^n$ ($n \geq 2$) 之關係，因此皆屬短距作用，而 n 則視不同的力而有所不同。在適當條件下，這些力的作用常造成不同的自組裝 (self-assembly) 現象。

在尺度 R 變小時，上述這些物理量： P 、 F 、 τ 、 E 和 f 急劇增大，故扮演影響小尺度系統行為的主導機制，並決定其真正特性。

基於以上所述主導小尺度系統의各種作用，以下介紹常見於一般微流控系統之表徵與特性。

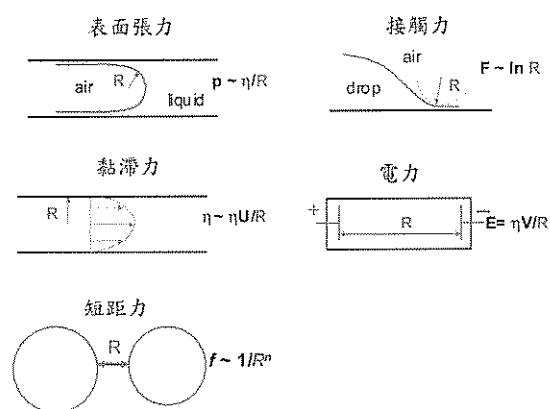


圖 1 常見的小尺度作用

3. A. 對表面現象敏感

因微尺度系統具有高面積／體積比，故對表面張力現象與濕潤作用較敏感，進而影響系統之流動及輸送行為。譬如藉毛細作用注射微量液體樣品於一寬為 $d = 100\mu\text{m}$ 的微流道中，氣-液界面的壓差為 $\Delta P \sim \sigma/d \sim 10^3 \text{ dyne/cm}^2$ ，這相當於 10cm 水柱高。當此壓力作用於長 $L = 10\text{cm}$ 之流道時，可產生體積流率 $Q \sim \Delta P d^4 / (\eta L) \sim 0.4 \text{ ml/hr}$ ，其流速高達 1 cm/s ！若需要的樣品流速在此流速範圍內，則有必要控制毛細作用。若流道表面沒有被樣品完全濕潤，特別當接觸角 θ 大於 90 度時，高毛細壓力反而會使樣品難以注入流道中。此外，由於親水性樣品（尤其是含諸如蛋白質的生物樣品）無法完全濕潤疏水表面，其高接觸阻力使其易沾黏於疏水表面上而造成流道阻塞。所以必須選擇適當的微流道材質，並經過表面處理後，使其與樣品表面親疏水性質接近以促進表面濕潤作用。

3. B. 低雷諾數流動

由於雷諾數 $Re = \rho U d / \eta$ (ρ : 密度, η : 黏度, U : 流體流速, d : 系統特徵長度) 表示慣性力相對於黏滯力之影響，對典型發生於微尺度的流動， $Re < 1$ ，這表示在大部份情況下，慣性力影響相對較弱，而黏滯力為主要作用，流體在此條件下為層流，而不會產生亂流。

然而一穩定層流流動，對於混合是非常不利的。這是因為混合唯有在溶質穿透流線之前提下方能實現；然而對層流而言，使溶質穿越流線之方式只能仰賴擴散。典型的溶質擴散係數 $D \sim 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ ，故藉擴散通過寬度為 $d = 100\mu\text{m}$ 的微流道需花 $d^2/D \sim 10\text{s}$ 的時間。由於需要來回多次穿越流線方可達成有效混合，此過程需要數倍於上述時間，所以這是非常沒有效率的。這問題對於混合

生物樣品如蛋白質之大分子更形嚴重，因其擴散係數 $D \sim 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$ 甚至更小，因此所需之擴散時間是前述的 10^4 倍（近一天）或更長！所以如何在微流體系統中設計高效率混合是一件相當具有挑戰性的工作。

此外，因為 d 很小，所以流阻通常是很大的，由 Poiseuille law 可知一壓力驅動的流動，其流阻與其 d^4 成正比，換句話說，若流道大小變為原本的一半，欲維持相同流率時，其驅動的壓力則需增加為原本的 16 倍，故如何以較小外力來有效驅動流體，這在微元件設計上也是一考量。

3. C. 水力延散 (Hydrodynamic Dispersion)

對壓力驅動流動而言，溶質於流道中間的移動較近管壁處快，所以沿管徑方向會造成不同程度的擴散，使溶質於流道中產生濃度不均勻的現象，此即水力延散或 Taylor dispersion^[3]。以下我們進一步來說明此現象。

設想將一均勻濃度的溶質 "plug" 突然注到有液體流動的流道中。隨著流體漸漸流過，由於拋物線狀的速度分佈形成中間的流速較管壁處快，使得前端流速較快的部份和其它區域形成濃度梯度而沿軸向及徑向擴散，因此破壞原本均勻的濃度分佈。plug 隨著流動逐漸延展，溶質漸漸向外傳播，整個效應看起來像是溶質在軸向迅速擴散開來。這種由水力延散造成的軸向擴散效應，可用一有效擴散係數 D_{eff} 來描述。由於溶質因流動於時間 t 內延散距離為 ℓ ，軸向有效擴散係數可估計為 $D_{\text{eff}} \sim \ell^2/t \sim U^2 t$ (U 為流體平均速度)。因為溶質徑向傳播僅可透過分子擴散達成，藉擴散穿越管徑為 d 之流道所需時間為 $t \sim d^2/D$ ，因此 $D_{\text{eff}} \sim U^2 d^2/D$ 或 $D_{\text{eff}}/D \sim Pe^2$ ，這裡 $Pe = Ud/D$ 為 Peclet 數，表示對流相對於擴散之影響。對一般溶液 $D \sim 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ 在管徑 $d \sim 100\mu\text{m}$ 中流動，

若速度 $U \sim 100 \mu\text{m/s}$ ，則 D_{eff} 增加 10^2 倍，且和 U^2 成正比，所以當速度 U 增快時， D_{eff} 增加幅度也隨之變大。

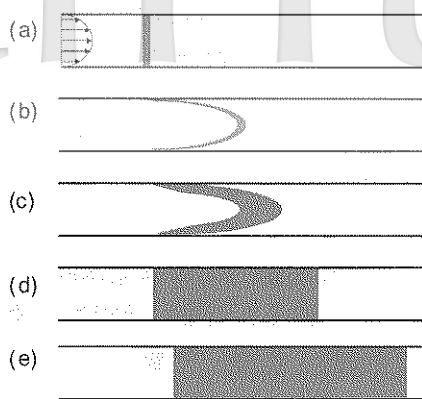


圖 2 水力延散現象示意圖(a)在流動朝右的管道中加入一追蹤染劑 (tracer)，其隨時間逐漸往徑向及軸向擴散，如(b)、(c)，爾後迅速向外延展開來如圖(d)、(e)。

由於在微流道中，速度沿徑向的梯度大，導致軸向擴散因水力延散大幅提高，使得樣品濃度沿管道的傳輸過程中的嚴重不均勻，進而造成對樣品混合或偵測上的限制。

3. D. 易受壓力擾動影響

小尺度系統容易受壓力變化的干擾，這可由流體在二連通槽間之流動來說明。假設連接二槽間為長 $L \sim 1\text{cm}$ 及寬 $d \sim 100 \mu\text{m}$ 之微流道。倘若二槽間存在一靜壓差 $h \sim 10 \mu\text{m}$ ，此壓力會於流道中造成具流速 $u_h \rho g h d^2 / (L\eta) \sim 100 \mu\text{m/s}$ 之流動。這意味著若所欲設計之流動速度接近或低於 u_h ，則會受到此靜壓效應干擾或甚至完全破壞。而更糟糕的是，由於一般連通槽面積 $A \sim 1\text{cm}^2$ ，此效應將持續 $t \sim hA / (ud^2) \sim 10^3\text{s} \sim 20\text{mins}$ 之久！

以上例子說明在微流道中即使存在微小壓力差，其流動不僅強且具持久性。此外，此流動同時會造成水力延散效應（見 3. C. 節），故會影響樣品於輸送過程中的均勻

性。所以，對一微流控系統有必要小心控制壓力以避免上述之問題。

3. E. 以電荷動力方式可具較高驅動效率

之前提到，鑑於微尺度比巨觀系統可具有較高之電場強度，故以電力方式可使流體獲至較強之驅動力。這裡所強調的電力方式主要是以電荷動力 (electrokinetics) 現象為基礎。由於電荷動力特性於本質上與流體力學完全不同，不僅於微尺度下更能呈現其表徵，且具精確操控流體及膠體粒子之能力（詳見第六章節）。相較於一般壓力驅動，電力驅動較易操控，其可藉由整合微電極之微元件來實現其功能，所以無需任何可移動裝置 (moving parts)，同時可避免前述壓力驅動的缺點，故於微流控許多方面更具應用優勢。

於以下章節，我們介紹如何應用小尺度特性並結合多重尺度概念來操控微流體並設計微流控元件。

四、表面現象於微流控之應用

對含兩相或多相的微尺度溶液系統，界面張力或表面能常扮演關鍵作用，若能掌控其效能便可有效操控微流體。以下介紹幾個應用表面張力效應操控微流體的例子。

4. A. 微液珠 (microdroplets) 的生成

微液珠的生成一般常見於二不互溶的液-液系統，其可應用於藥物之包覆 (encapsulation) 及釋放，或藉微乳化 (micro-emulsion) 以使試劑有效分散。由於影響效能的關鍵常決定於液珠大小，故強調的要點著眼於如何產生均勻粒徑 (monodisperse) 的微液珠，並結合微流控技術來調控微液珠的尺寸。

根據 Young-Laplace 方程式，液珠大小 R 決定於液珠內外壓力差 ΔP 及界面張力 σ 間之平衡： $\Delta P = 2\sigma/R$ 。從熱力學觀點，由於

張力作用傾向於將表面總自由能（表面積）極小化，低張力有助於產生小液珠。而降低界面張力可藉添加界面活性劑（或透過加熱方式）來實現，故一般控制液珠尺寸需添加適量的界面活性劑。此外，添加界面活性劑同時為了避免液珠因表面親和作用而沾黏於微流道表面。

另外一方面，液珠大小也可透過以外加流動的方式來控制。這是因為在有流動（具流速 U ）狀態下，黏滯力所造成的額外壓降可使 ΔP 增大，使得液珠必須減小以平衡界面張力；換言之，即藉流體（具黏度 η ）之剪應力（作用於液珠—管壁間隙 h ）來破壞張力支撐液珠界面之熱力學傾向。由於高界面張力可支撐較大之液珠，液珠尺寸便決定於剪應力 $\eta U/h$ 與張力 σ/R 的相對大小，其比值可以 Ca (R/h) 表示，其中 $Ca = \eta U/\sigma$ 為毛細數（capillary number）。換言之，當此二作用力約略平衡時，即 Ca (R/h) ~ 1 ，便可決定液珠尺寸： $R \sim h/Ca$ ^[4]。由於經由微流道設計（藉流道形狀、寬度、流量等）可調控 h （即局部剪應力的強度），如此便可藉此控制液珠大小。對一般操作條件： $U \sim 1\text{cm/s}$ ， $\eta \sim 1 - 10\text{cp}$ ， $\sigma \sim 10$ ， $\sim 10\text{dyne/cm}$ ，所以毛細數 $Ca \sim 10^{-3} - 10^{-2}$ 。一般 $h \sim 100\text{nm} - 1\mu\text{m}$ ，液珠尺寸 R 分佈於 $10\mu\text{m} - 1\text{mm}$ 之範圍。

基於以上產生微液珠之機理，Thorsen et al.^[5]使用具T型分叉的微流道設計來產生微液珠，如圖3所示。利用含界面活性劑的連續油相，藉其流動之剪應力將水相切成顆粒狀的水珠。不同尺寸的水珠可透過控制水相及油相之流量來達成。Anna et al.^[6]利用對稱匯流（flow-focusing）的方式來產生水珠，如圖4所示。此系統產生水珠的方式是將水相流體從中間的微流管通入，油相流體從另外兩旁的微流管通入，兩相流體被集中擠壓進入下游端的小孔道（圖4之D處）。由於小孔道內之高剪應力，水相便於孔道內

斷裂而生成一顆顆的水珠。

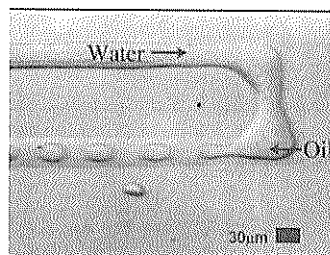


圖3 利用T型分叉微流道生成微珠的過程^[5]

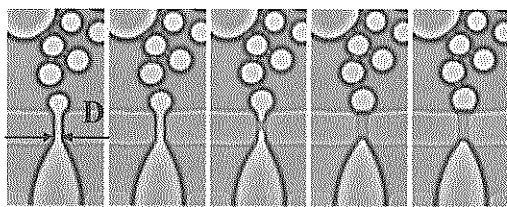


圖4 利用 flow-focusing 微流道設計生成微珠的過程^[6]。

4. B. 電濕潤效應（electrowetting）

由於界面張力即是反應表面自由能的高低，若有額外能量之加入，張力勢必降低以使系統總自由能極小化來維持熱力學穩定。應用此概念便可改變甚至操控表面的濕潤性質，進而達到控制流體的目的。電濕潤（electrowetting）即是透過外加電能的方式來改變液體在固體表面濕潤行為的現象。

考慮一液滴附著於固體基板上，三相之間，即固氣、固液、液氣相間存在界面張力，可分別以 γ_{sg} 、 γ_{sl} 、 γ_{lg} 代表。於三相接觸線上作各張力間的力平衡可知： $\gamma_{sg} - \gamma_{sl} = \gamma_{lg} \cos\theta$ ，其中 θ 為接觸角。若在液滴和基板間施加一電位差，會造成液滴和基板間張力 γ_{sl} 減小，而導致 θ 減小。倘若液滴與基板間之接觸角只有局部受電壓作用而改變，則濕潤程度的不均勻會使液滴因整體受力的不平衡而朝濕潤程度較佳（即接觸角較小）之方向移動，此即應用電濕潤來操控液滴運動的基本構想。

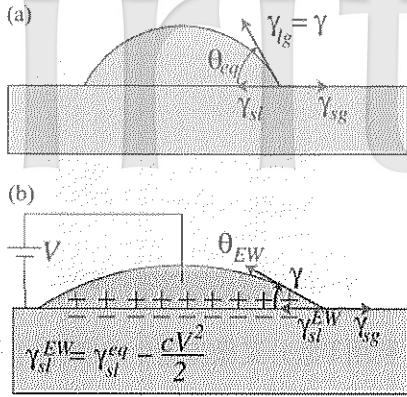


圖 5 電濕潤效應示意圖。(a)未加電壓，界面之間的張力呈一平衡的狀態，而有接觸角 θ_{eq} 。(b)在液滴和固體表面上外加一電位差，導致液滴和固體表面的表面張力減小，進而使接觸角 θ_{EW} 減小^[4]。

施加電壓後的接觸角 θ_{EW} 和電壓 V 的關係為 $\cos\theta_{EW} = \cos\theta_{eq} + cV^2 / (2\gamma_{lg})$ ，其中 θ_{eq} 為未施加電壓時的接觸角， c 為基板單位面積的電容。由於 $cV^2 / (2\gamma_{lg})$ 即反應表面自由能充電前後改變的比率，故藉調整施加電壓便可改變接觸角； V 愈高， θ_{EW} 愈小。此外，因表面自由能之改變幅度與基板充電能力 c 成正比，同時電容 c 為基板介電係數 ϵ 與基板厚度 d 之比值，所以選擇具高介電係數之薄膜或絕緣層覆蓋於基板表面可有效提昇調控表面自由能之能力。

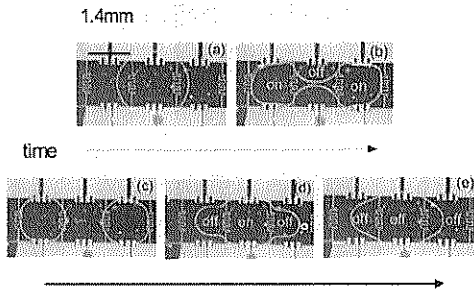


圖 6 應用介電濕潤效應並藉不同區域間電壓的切換模式使液珠分裂(a)~(c)與融合(c)~(e)^[7]。

介電濕潤效應 (electrowetting on die-

lectric, EWOD) 便是基於上述電濕潤概念的延伸，即在電極上覆蓋一絕緣層以增加基板調控表面濕潤性質之能力。同時配合不同區域作用電壓間的切換模式可操控液珠運動，如液珠的移動、分裂、融合等多種操作方式，見圖 6。此外，絕緣層尚有保護電極以避免其因電化學電流 (Faradaic currents) 之侵蝕而受破壞。

4. C. 應用局部表面改質／修飾操控微流體

由於表面濕潤行為之改變也可透過表面改質來實現，若於微流道進行局部且有選擇性的修飾而使其具有親疏水性之差別，則可依流體其對表面親疏水性之偏好來操控其運動。

基於以上構想，Zhao et al.^[8,9]應用自組裝單分子層技術將一層感光性分子沉積於玻璃材質之微流道表面。此感光分子層所形成之薄膜表面為疏水性，當此分子層照射特定波長之UV光後，會產生斷鍵情形，如圖 7，使具親水性性質之分子裸露於表面，進而成為親水性表面。如圖 8，首先，他們於玻璃材質之微流道上沉積此感光分子薄膜，配合光罩設計照射UV光，使橫向之微流道中央呈親水，而其餘未照射到UV之部份則呈疏水。將水溶液通入橫向之微流道時，因為親疏水性之差異，溶液僅於橫向之微流道中央移動或暫存，再經由四支縱向之支管打入不互溶之有機溶液，如此一來，不同液體便按照其對表面親疏水性之偏好於微流道內流動。

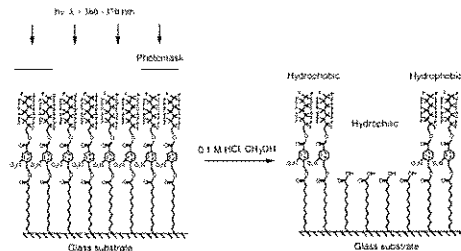


圖 7 感光分子層照射 UV 光後使親水性分子裸露，使表面為親水性^[8]。

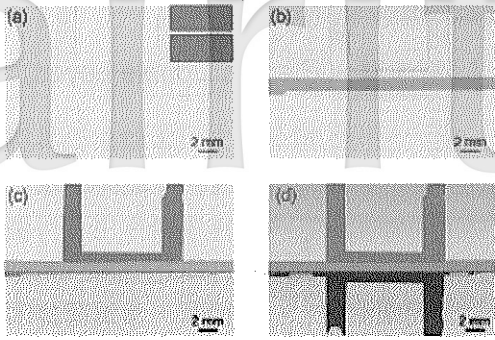


圖 8 利用局部表面改質操控流體的例子。(a)沉積感光分子層於微流道中，並配合光罩將橫向流道中央改為親水性。(b)水性溶液於橫向流道中央親水性處移動。(c)、(d)將上下兩端之進口通入有機溶液，限制水性溶液於親水性區域^[9]。

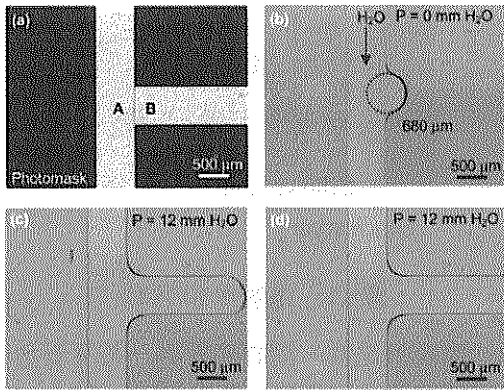


圖 9 水面臨不同親疏水性微流道之運動。(a)配合光罩將 A 與 B 之管照射不同時間之 UV 光。(b)水通過親水性 A 管但不通過疏水性 B 管。(c)、(d)由 A 管施加更大壓力才能使水流通疏水性 B 管^[10]。

由於此分子層會因照射 UV 時間不同而有不同程度的斷鍵情形，故所呈現出來的親水性程度也有所差異：接觸角隨照射 UV 時間增加而降低，表示親水程度愈好，與水溶液間的表面張力較小。Zhao et al.^[10]亦將此感光性分子沉積於具一主管與支管之微流道上，配合光罩設計使主管與支管照射 UV 之

時間不同，得到較親水之主管與較疏水之支管，利用兩者親疏水性的差異，使溶液從主管移動至支管時必須克服表面張力帶來的排斥效應才得以通過，如圖 9。此裝置可藉水溶液通過支管所需之壓力來操控流體，所以具有微閥門之功能。

五、微混合器

由於小尺度流動的層流特性，使樣品均勻而有效地混合（即透過穿越流線之方式）較不易實現，故需要不同與一般微流道系統之設計來達到混合功能。

微型混合器主要分為被動式混合（passive mixers）與主動式混合（active mixers）。被動式混合是藉由定常的驅動力來影響分子或流體運動而產生混合效果，例如利用擴散作用或是改變流道結構都屬於被動式混合。Stroock et al.^[11]於微流道底部安排一系列非對稱斜紋或 V 字型的凹槽結構，以藉流體通過時因非均勻流道截面所產生的二級漩渦流動（secondary vortex flow）結構來造成混合作用，如圖 10 所示。

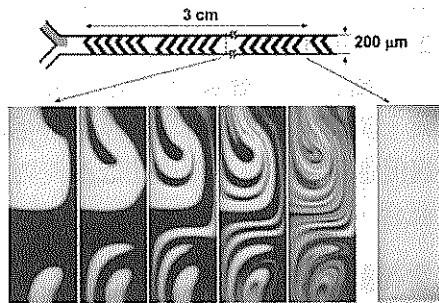


圖 10 利用非對稱 V 字型溝槽微結構來產生二級漩渦流動結構以達到混合效果^[11]。

由於漩渦結構沿流道不斷變化，可使流體跡線（streak lines）局部產生返復且不規則的拉伸及折疊作用而形成所謂“混沌對流”（chaotic advection）^[12,13]。這樣藉流體不斷地拉伸／折疊所致之混合作用可由以下之

尺度分析來說明。

設想流體藉上述漩渦結構於流道徑向尺度 d 內進行 N 次來回拉伸/折疊的過程，其所需時間約為 $\tau_{cyc} \sim Nd/U$ (U 為漩渦速度)。同時想像流體如同一條可伸縮之條帶，以上過程可將流體宛如馬蹄鐵般返復折疊，使得彎曲 "條帶" 間距縮短為 $d_{eff} \sim d/2^N$ 。由於尺度以指數方式急劇縮短，混合便可藉小尺度之微擴散作用來實現，所需之時間約為 d_{eff}^2/D (D 為擴散係數)。倘若流體的拉伸/折疊過程足夠快而使得微擴散能同時於過程中發揮混合作用，即當 τ_{cyc} 與微擴散時間相當時，則可達到混合的效果。這樣一來，拉伸/折疊次數 $N_{mix} \sim \ln(Ud/D) \sim \ln(Pe)$ ，所以混合時間 $\tau_{mix} \sim \ln(Pe) d/U \sim \tau_D \ln(Pe)/Pe$ ，其中 $\tau_D = d^2/D$ 代表徑向擴散的時間。對於一般操作條件 $U \sim 1\text{cm/s}$ 和 $d \sim 10^{-2}\text{cm}$ 下欲混合如巨分子的樣品 $D \sim 10^{-9}\text{cm}^2/\text{s}$ ，Peclet 數約為 $Pe \sim 10^7$ ，故藉上述混沌對流比純粹徑向擴散要快上 10^6 倍！此外，水力延散效應在上述設計下可被減到最低。

主動式混合則是對系統施加額外作用或者產生非定常的驅動力，例如藉不穩定壓力擾動^[14]、磁力^[15]、聲波^[16]等方式來達到混合效果。其混合基本構想與上述例子相近，即透過促進穿越流線作用或造成混沌對流來實現混合，故在此不另作介紹。

六、電荷動力學及其於微流控之應用

除了一般應用壓力或表面力來制動微流控系統外，尚且可藉電力並結合電荷動力學的概念來操控流體。由於應用電力之制動機理常包含電場、離子（或電荷）及流體間的交互作用，所造成之現象不僅在許多方面與壓力或表面力有本質之差異，且可提供多樣的操作方式。而更重要的是，應用電力具有精確操控流體及膠體粒子之優勢。以下我們將介紹電荷動力學的基本概念及其於微流

控之應用。

6. A. 電雙層 (Electric Double Layer)

絕大部份的電荷動力現象發生於具空間電荷 (space charges) 或含淨電荷的區域，這是因為淨電荷在有外加電場作用下可產生庫侖靜電力 (Coulombic electrostatic forces) 而帶動周圍流體。一般而言，淨電荷會因表面電荷的關係侷限於固 (液界面附近約 $10 - 100\text{nm}$ ，稱電雙層 (electric double layer) 之範圍。由於此層對於決定電荷動力行為常扮演關鍵角色，以下我們先說明電雙層的概念及特性。

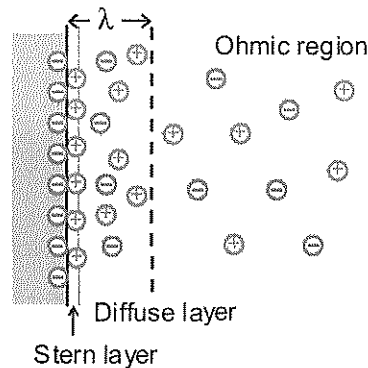


圖 11 電雙層示意圖

電雙層是當一固體表面與一電解質溶液接觸時，溶液中的異性離子 (counter-ions) 受固體所帶的表面電荷而吸引而於表面所造成之緊緻電荷層，如圖 11 所示。在電雙層結構中，可分成兩個部分，第一部分為最靠近固體表面的固定層 (Stern layer)，此層內的異性離子因受到固體表面電荷的吸引力最強，使離子幾乎固定在固體表面而無法移動。第二部分為擴散層 (diffuse layer)，此層內的異性離子受到表面電荷的吸引力較弱，且由於異 (同) 性離子濃度較主體相高 (低) 而朝主體相 (表面) 方向擴散，使此層的離子具有移動性。而當此擴散與表面電荷作用在離表面某處達到平衡時 (即 Poisson-Boltzmann equilibrium)，此處與表面

之距離即為電雙層厚度 λ ，於電雙層外，溶液則維持電中性。同時，由於表面電荷部份被電雙層之異性離子所抵消，表面電位急劇下降至主體相（即維持電中性）之值而造成一表面電位勢 ζ 。由於表面電荷吸引異性離子之作用與溶液性質有關，故表面電位勢可實際反應一給定表面／溶液系統的特徵。

對於一對稱電解質（如NaCl）而言，電雙層厚度可表示為 $\lambda = (\epsilon RT / 2z^2 F^2 C_\infty)^{1/2}$ （ ϵ ：介電係數， R ：氣體常數， T ：溫度， z ：價數， F ：法拉第常數， C_∞ ：電解質濃度），換言之 λ 與 $C_\infty^{1/2}$ （或導電度的平方根）成反比。譬如 $C_\infty = 1\text{mM}$ 的溶液其 $\lambda = 10\text{nm}$ 。

因為表面電荷作用僅限於電雙層內且電雙層一般非常薄（ $\lambda = 10 - 100\text{nm}$ ），對於表面電位勢 $\zeta = 10 - 100\text{mV}$ ，表面電場 $E_s \sim \zeta/\lambda \sim 10^5\text{V/cm}$ 相當高，且通常遠大於外加電場強度。又因為表面電場是藉層內之 Boltzmann 平衡來維持，這使外加電場一般無法於垂直表面之方向穿透電雙層（除非遠高於上述之 E_s ），換言之，即電雙層對於外加電場於垂直表面方向會產生“屏蔽效應（screening effect）”，此為電雙層最重要的特性。

屏蔽效應導致兩個結果：第一，電雙層之作用就宛如絕緣體般防止外加電場穿透或充電；第二，外加電場在固體表面上只能沿與表面平行的方向作用，即電場會緊貼並環繞表面行進。此外，電雙層厚度 λ 愈薄，屏蔽效應愈強。又因 λ 與電解質濃度的平方根成反比，故可藉溶液濃度的調控來控制屏蔽效應的強度。

上述電雙層特性是基於平衡（或準平衡 quasi equilibrium）電荷動力學的概念，當有外加電場作用時（於直流或低頻交流電條件下），會產生電滲流（electro-osmosis 見 6. B.）或電泳（electrophoresis 見 6. C.）現象。

然而，當外加電場為交流電，且特別當作用頻率很高時，此時電雙層內之離子便處

於非平衡狀態而會呈現極化（polarization），其效應可衍生出介電泳（dielectrophoresis 見 6. D.）或交流電滲流（electro-osmosis induced by AC polarization 見 6. E.）現象，這是屬於非平衡電荷動力學的範疇，所呈現的表徵也與平衡電荷動力現象完全不同。

以下，我們將分別介紹上述平衡及非平衡電荷動力現象及其於微流控之應用。

6. B. 電滲流（Electro-osmosis, EO）

當施加一直流電場於一帶負電之表面，由於電雙層的屏蔽效應只允許電場平行於表面的方向上作用，此時層內過剩之異性電荷（正電）使電雙層宛如一帶電薄鞘般沿表面朝電場方向移動。由於流體具黏滯力，帶電薄鞘便可藉此拖曳並帶動相鄰流體一起運動，整個過程巨觀看來就像表面在作滑移運動，此現象即為電滲（electro-osmosis, EO），見圖 12，其速度可由 Smoluchowski 方程來描述： $U_{EO} = -\epsilon\zeta E/\eta$ ，其中 ϵ 為流體的介電常數， ζ 為壁面的表面電位勢， E 為平行壁面的電場， η 為流體黏度。對於一般條件： $\epsilon \sim 7 \cdot 10^{-10}\text{C}^2/(\text{N} \cdot \text{m}^2)$ ， $\zeta \sim 30\text{mV}$ ， $E \sim 100\text{V/cm}$ ， $\eta \sim 10^{-3}\text{Pa} \cdot \text{s}$ ，電滲流速 U_{EO} 約 $100\mu\text{m/s}$ 。

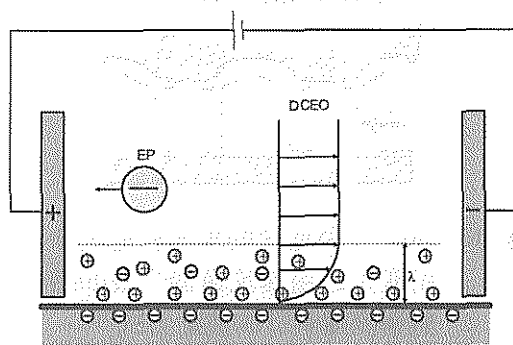


圖 12 電滲（EO）與電泳（EP）之示意圖

電滲具備以下特徵且與一般傳統壓力驅動不同。第一，由於電滲在均勻電場下呈現勻速流動（plug flow），故可避免於傳送

樣品過程中產生水力延散。第二， U_{EO} 與流道尺寸 a 無關，故流量 $Q \sim U_{EO} a^2$ ，所以流阻不僅與 a^2 成反比且與管道長 L 無關；相較於壓力驅動（其流量為 $Q \sim a^4 \Delta P / (\eta L)$ ），故流阻與 a^4 成反比），電滲流具有更小的流阻。以上特性使得電滲於微尺度下驅動流體或輸送樣品比壓力更具優勢^[1]。

然而電滲也存在以下問題。由於流場與電場皆為零散度（divergence-free）且前者正比於後者，基於以上之類比及電場的無旋性（irrotational）特性，純電滲流（在無額外壓力梯度存在時）也必須為無旋性，故純電滲流不會產生漩渦或封閉流線，所以無法實現樣品混合或捕捉微粒的操作。

以上電滲的缺點可透過一些方法獲得改善。譬如，使表面上具備正負相間的規則表面電荷分佈（見圖 13a），如此一來，由於正負表面的電滲流動方向相反，則必會產生漩渦對而可實現微混合操作。倘若再結合流道結構設計尚可兼具微幫浦的功能（見圖 13 b）。

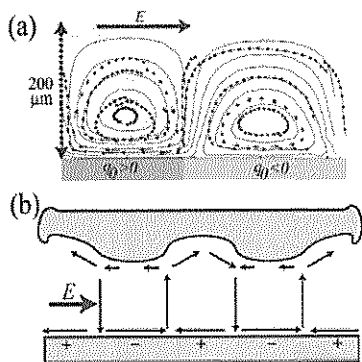


圖 13 (a)具正負電荷的表面於電場作用下所產生之電滲流漩渦^[17]及(b)結合非對稱流道設計的流動方式^[18]。

6. C. 電泳 (Electrophoresis, EP)

電泳為帶電粒子在有外加電場作用下，會朝與其電性相反的電極方向移動的現象（見圖 12）。對於具同性電荷的表面而言，

電泳與電滲作用方向正好相反。二者本質基本上相同，皆起因於表面電荷效應，區別只在於運動觀點：前者是帶電表面相對於流體的運動，而後者是流體相對於表面的運動。

類似於電滲，粒子的電泳速度可藉以下方程描述： $U_{EP} = \mu E$ ，其中 $\mu \sim \epsilon \zeta / \eta$ 為遷移率（mobility）。所以可藉遷移率（表面電荷）的差異以電泳來分離或區別帶電粒子。然而，因為 μ 與粒子大小無關，故無法以電泳方式來篩選不同尺寸但具相同（的帶電粒子（除非借助多孔性介質或次微米流道結構，見下文）。

電泳一般除了用於鑑定膠體粒子的帶電性質外，最廣泛的應用是用於 DNA 的分離。因 DNA 帶負電，其電泳是朝電場正極方向。由於 DNA 不論序列大小，其荷質比（即表面電荷）皆相同，所以在一般溶液中使用電泳並無法造成遷移率的差異。而解決方式之一是使用具孔隙的介質，如凝膠（gel），以藉 DNA 與孔隙的相對大小來篩選 DNA 分子。在凝膠中，由於小的 DNA 分子可較快通過孔隙；而大的 DNA 因必須延展並纏繞於孔間隙（reptation）而移動較慢，如此以來，便可造成遷移率的差異來分離不同大小的 DNA。DNA 經過染色處理後，於觀測上便會出現不同亮帶，並可藉此來區分 DNA。

在凝膠電泳中，大的 DNA 分子（> 30kbp）遷移率接近，故分離亮帶較難區分。Schwartz 與 Cantor^[19]發展出脈衝場凝膠電泳（pulsed-field gel electrophoresis, PFGE），並藉電場不斷在兩個方向間來回變換來分離大的 DNA 分子。較短的 DNA 於電場轉換後可較快轉變其移動方向，而較長的 DNA 轉向則較為困難。由於電場不斷地變換方向，使得長短 DNA 間因轉向難易所導致之淨移動速度差異逐漸突顯出來，PFGE 即是基於此構想來分離較大的 DNA 分子。Huang et al.^[20]基於相同概念來分離

DNA，不同的是其運用微製程技術製作陣列（如圖 14 A）取代凝膠。

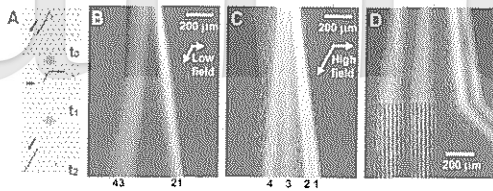


圖 14 (A) 於 t_0 時外加一電場，大小 DNA 以相同的方向遷移， t_1 時外加電場轉向，小 DNA 受的阻礙少，因此比大 DNA 容易改變方向，此時 (t_2) 再將電場回復為原方向，則可使大小 DNA 逐漸分離。(B) - (C) 為不同脈衝時間及電場條件下分離 4 種 DNA 的情形（以亮帶代表並以其下數字代號區別）。(D) 以微流道收集分離後的 DNA^[20]。

若不用凝膠或孔洞結構，而純以電泳分離 DNA，可利用寬窄相間的次微米流道結構（如圖 15 A）以藉 DNA 於經過寬窄區域時所造成之時間差異來實現分離^[21]。當 DNA 從寬通道進入窄通道時，由於大的 DNA 比窄通道寬度要大而會先被窄通道暫時阻擋，使得對 DNA 造成一能量屏障（entropic trap）。此時 DNA 為了減低其自由能，其必須改變構形（conformation）以攀越寬窄通道所設之能量屏障。同時再配合電場因通道變窄而增強，DNA 經過一段時間 τ_{trap} 後便可進入窄通道；能量屏障（可視作反應活化能）愈高， τ_{trap} （其倒數可視作反應速率常數）愈長。因為大的 DNA 於經過寬窄屏障時與流道之接觸面積較大（如圖 15 B），因此有更多機會藉形變來克服能障而通過窄通道，也就是大 DNA 有較短的 τ_{trap} 。如此一來，藉一系列的寬窄屏障使得大的 DNA 平均電泳速度較快，造成通過整個流道所花的時間比小 DNA 短，來達到分離效果（如圖 15 C）。

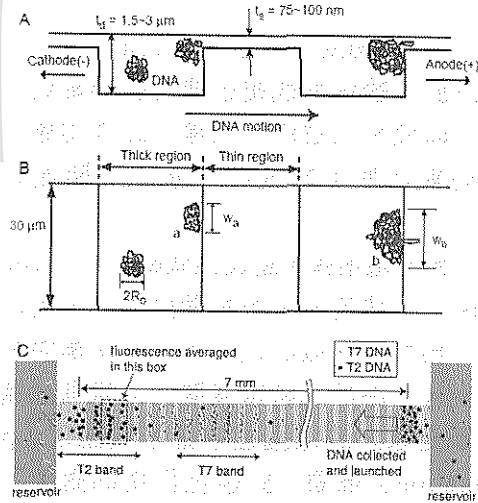


圖 15 (A) DNA 於經過寬窄流道間的運動情形。(B) 為俯視圖，大的 DNA 與屏障有較大的接觸面積，使得其較易克服能量屏障而具有較快平均電泳速度。(C) 大 DNA (T2) 和小 DNA (T7) 在通過數個寬窄通道的分離示意圖^[21]。

以上所介紹之電滲及電泳一般在直流電條件下操作。然而，直流電常存在以下問題。在外加電壓較高時（為了加快速度）常會因焦耳熱效應（Joule heating）或電化學反應（Faradaic reactions）而影響操作效能。焦耳熱是因為溶液具導電度 σ （可視作電阻之倒數），在外加電壓 V 下會釋放熱能而使溶液溫度上昇，由於此熱量釋放率為 σV^2 ，故對於高電壓或高導電度的溶液，極易於流道內造成溫度梯度而使流體物性呈現局部差異。對電滲而言，此溫度效應會導致流速局部不同，所以必須產生額外壓力梯度以滿足流體質量守恆的要求，結果導致嚴重的水力延散；對電泳而言，則可能造成不同亮帶間的混合而影響分離效率。電化學反應則是主要發生於電極表面附近，特別當外加電壓足以使電極表面電位超越電極或溶液之氧化還原電位（Nernst potential）時，此時電極表面可能會出現腐蝕或因電解而產生

氣泡。

以上問題雖可藉使用交流電來避免；然而由於不論電滲或電泳速度皆與電場成正比，時間平均意義下為零，即作用頻率較高時無法使流體或粒子產生明顯運動效果。

倘若電場頻率超過某個範圍 ($> 100\text{Hz}$) 時，上述基於平衡電荷動力內容的現象便不再發生，取而代之的是非平衡電荷動力現象。由於此時電雙層內之電荷於電場不斷充電/放電過程中會呈現極化 (polarization) 現象，此極化作用的對象不同便會呈現不同的現象。若極化作用於粒子，則粒子可在非均勻電場作用下而產生介電泳 (dielectrophoresis, DEP)。倘若極化發生在一固體表面或電極上，則會藉不均勻的表面電荷產生交流電滲流 (AC electroosmosis, ACEO)。以下，我們分別介紹 DEP 及 ACEO。

6. D. 介電泳 (Dielectrophoresis, DEP)

所謂介電泳，是粒子於外加非均勻電場下因極化作用而產生之泳動。當粒子在有電場作用而發生極化時，於粒子表面會造成誘導電荷 (induced charges) 而沿電場 (或相反) 方向上產生電偶極 (induced dipole)。若外加電場為不均勻時，由於電場較高 (低) 處的誘導電荷所受的庫侖力較大 (小)，使得粒子因非對稱庫侖力而沿電場梯度方向 (或相反方向) 運動。而運動方式是根據粒子與溶液相對極化程度來決定。以一粒子在非均勻電場下為例 (如圖 16)，當粒子極化程度較溶液高時，誘導電偶極 (淨庫侖力) 方向與電場方向相同 (相反)，使得粒子朝電場梯度最大的方向移動 (球形電極處)，此為正介電泳 (positive DEP)。反之，粒子會往電場梯度最小處移動 (長方形電極處)，此為負介電泳 (negative DEP)。

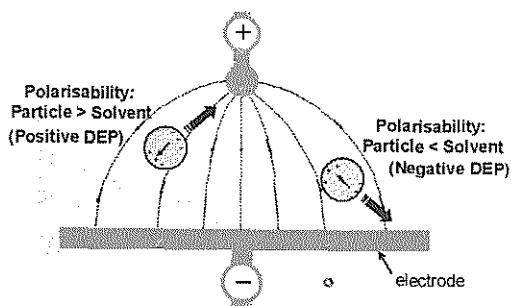


圖 16 DEP 作用示意圖。藍色粒子之極化能力大於溶液，朝電場梯度最大位置移動 (正介電泳)；而紅色粒子之極化能力小於溶液，朝電場梯度最小位置移動 (負介電泳)。

DEP 作用一般基於 Maxwell-Wagner 理論來詮釋^[22]，即在溶液 (具黏度 η) 中一半徑為 a 的粒子於頻率 f 的交流電場 E 作用下具 DEP 速度 $U_{\text{DEP}} = (a^2/3\eta) \epsilon_m \text{Re}(f_{\text{CM}}) |\nabla|E|^2$ ，其中 $f_{\text{CM}} = (\epsilon_p^* - \epsilon_m^*) / (\epsilon_p^* + 2\epsilon_m^*)$ 為 Clausius-Mossotti factor 反映粒子 (p) 與溶液 (m) 相對極化程度。這裡複數型介電係數 ϵ^* 定義為 $\epsilon^* \equiv \epsilon - i\sigma / (2\pi f)$ ，反映電流充電 (藉導電度 σ) 與電容鬆弛 (藉介電係數 ϵ) 間之競爭作用來決定誘導電荷多寡及偶極大小。由於 ϵ/σ 可視作物質誘導電荷之鬆弛時間，所以當頻率高於此時間之倒數時，介電極化 (dielectric polarization) 主導；而於低頻時，由導電極化 (conductive polarization) 來控制 DEP 的作用。綜合粒子與溶液極化作用的結果，系統存在一臨界頻率 (crossover frequency) 使得二者誘導電偶相互抵消而使 $U_{\text{DEP}} = 0$ ，此頻率同時也代表給定粒子-溶液系統的 DEP 特徵。因此可透過控制電場頻率或選擇適當溶液來控制 DEP 作用 (見圖 17)，並進而達到偵測或與其他不同性質粒子分離之目的。

DEP 不僅可處理從 nm 到 μm 粒子大小之範圍，且由於 DEP 所依賴的粒子介電性質常可反映出粒子的化學組成及結構改變，故 DEP 能較有效地利用物質特性來鑑別或

區分含多成分粒子溶液中具特定性質之粒子族群。舉例來說，DEP 可用來作為偵測不正常細胞之存在^[23]，以癌細胞為例，因質變使其化學組成及結構與正常細胞表現不同，在適當 DEP 作用下，可藉觀察癌細胞與正常細胞運動方式之差異來辨識癌細胞的存在，如此可在做進一步化學分析前對病人是否罹患癌症提供初步的診斷依據。DEP 在這方面可在不破壞細胞的前提下進行分析，在臨床應用上深具開發價值。

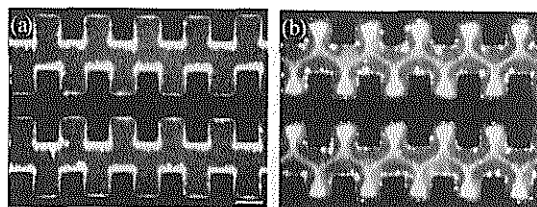


圖 17 螢光粒子受正負介電泳力所造成的聚集情形，黃色尺標為 $60\mu\text{m}$ 。(a)正介電泳。(b)負介電泳^[24]。

6. E. 交流電滲流 (ACEO)

不同於直流電場中的電滲流現象，在交流 (AC) 電下電場不斷以週期方式變換方向，使電極表面產生快速的充電放電過程，使電極表面形成局部空間電荷累積或極化現象。由於此時電場沒有完全被電雙層所屏蔽，使得電場於平行於電極表面方向上具有分量而可驅動電雙層內之誘導電荷並導致電滲流。因為於一電極對上所發生之誘導電荷必須正負成對，使得發生於電極對表面的電滲流必須以相反方向流動，結果在電極表面上形成一漩渦對 (見圖 18)。由於上述漩渦流動方式不因電場週期式的來回變換而改變，故於時間平均意義上能呈現穩定流動結構。

由於以上因電場誘導的極化現象使表面電位勢 ζ 與外加電壓 V 成正比： $\zeta \propto V$ 。且電場即表示跨越電極間的電壓梯度： $E \sim V/L$ (L 為電極尺寸)。將以上代入 Smoluchowski 方程即可得到 ACEO 的速度尺度： $U \sim$

$\epsilon V^2/\eta L$ 。比較 DC 與 AC 電場下 EO 遷移率 (mobility) $\mu = U/E$ ，可知前者 $\mu \sim \epsilon \zeta/\eta \propto V^0$ 與 V 無關；而後者 $\mu \sim \epsilon V/\eta \propto V$ 與電壓成正比。故在 V 足夠高時，ACEO 的遷移率可高於傳統 EO。

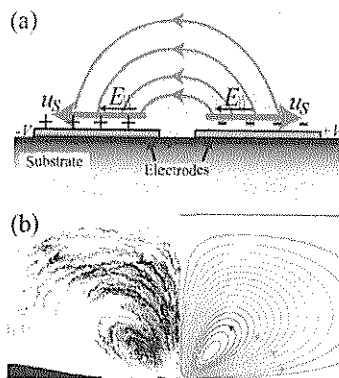


圖 18 (a)交流電滲流的機理。電極受外加電場作用的場線分布及表面異性電荷運動方向。(b)交流電滲流漩渦，左圖為實驗觀察之跡線 (streaklines)，右圖為計算之流線^[25]。

此外，ACEO 與 DCEO 的流動特性有顯著的不同：DCEO 為無旋性；而 ACEO 則為有旋性流動。這是因為雖然電場 E 保持無旋性，然因 ACEO 流動速度 $u \propto E^2$ ，故流體力學與電力學間之類比不成立；所以 ACEO 可以產生封閉流線與漩渦流動，並進而可應用於混合或操控粒子的操作。

在 AC 電場下，頻率大小的控制也相當重要，若作用頻率太低時 (但仍遠高 Faradaic 反應時間的倒數)，由於電場有較足夠的時間對電雙層充電，使得電雙層電荷接近飽和狀態，故對於外加電場會產生較強的屏蔽效應，所以平行於電極表面方向上之電場變弱或不足來驅動流體。然而，當作用頻率太高時，由於快速且交替之充電與放電，使電雙層中的極化現象不完全，造成表面電位勢減小，而無法產生有效的電滲流動。

由於 ACEO 是導因於相鄰正負電極間之 AC 電場對電雙層之充電放電過程，可將

電雙層視為電容，而施加在電極間的外加電場透過溶液（可視作電阻）聯結形成通路對電雙層進行充電，所以可將其視為一含有電容與電阻的串聯電路。對應於此電路充電／放電之特徵時間可由 RC time τ 表示： $\tau = R_b C_D$ 。其中 R_b 為溶液的電阻： $R_b \sim L/\sigma$ （ L 為電極間距寬）， C_D 表示電雙層電容： $C_D \sim \epsilon/\lambda$ （ λ 為電雙層厚度）。由於 $\epsilon/\sigma \sim \lambda^2/D$ （ D 為擴散係數），所以 $\tau \sim \lambda L/D$ 其倒數則對應於作用頻率： $f \sim D/(\lambda L)$ 。對於一般實驗條件 $L = 10 - 100 \mu\text{m}$ ， $\lambda = 10 - 100 \text{ nm}$ 及 $D \sim 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ ，此頻率約 $100 \sim 1 \text{ kHz}$ 。

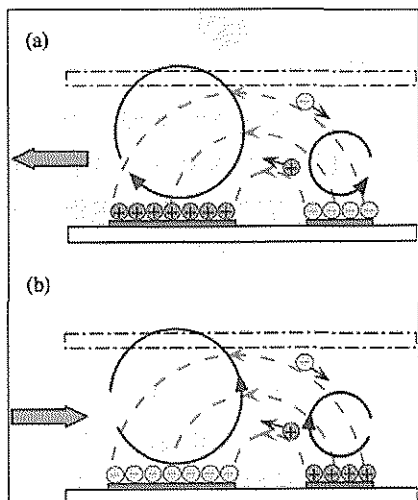


圖 19 電極表面的充電機制及電滲流漩渦翻轉方向。Ohmic charging 及 (b) Faradaic charging^[26]。

此外，充電機制可分為兩類：Ohmic charging 和 Faradaic charging，如圖 19 所示。Ohmic charging 是發生於理想電極（ideally polarized electrodes）或無電化學反應（Faradaic reaction）之充電表面上。此時電極表面會傾向於吸引異性離子（即正極電極吸引陰離子，負極電極吸引陽離子）。由於這些異性離子在電極表面上會受到外加電場之水平分量之牽引，而朝電極的外側移動。此時因表面電荷之極化方向與外加電場方向同向，此效應驅動電極表面流體

朝電極外緣方向運動，進而於電極上方形成一由電極外緣朝內緣翻轉之漩渦對，如圖 19a 所示。而 Faradaic charging 通常發生於較低的頻率下，電極表面因電化學反應會產生同性離子。此時由於表面電荷極化方向與電場方向顛倒，故產生之電滲流漩渦對旋轉方向與 Ohmic charging 相反，如圖 19 b 所示。除此之外，由於電極表面有較多的同性電荷，此時電雙層不再具有屏蔽效應；反而呈現反屏蔽效應（anti screening）—造成表面電位勢隨外加電壓以指數方式增加^[26]，倘若施加電壓過高則會因有較強之電化學電流通過電極表面而劇烈產生氣泡。

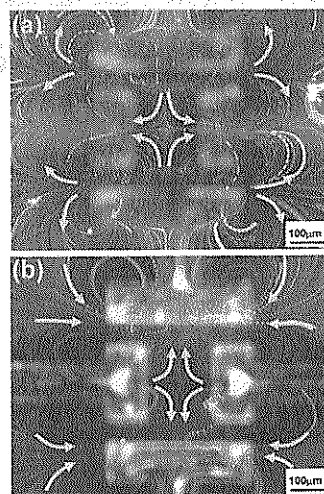


圖 20 運用四個 T 字型電極排列所產生之 ACEO 於不同頻率下之流動表現。(a) 100 Hz。(b) 1 kHz^[27]。

基於以上 ACEO 機理，透過電極之設計，再配合溶液性質、電場頻率等操作條件，可產生特定的流體流動結構甚或利用其來操控生物分子。舉例來說，運用四個 T 字型電極以不完全對稱排列，使相鄰電極在交流電場作用下於中央區域可產生如圖 20 的 ACEO 拉伸流場結構，同時再配合頻率控制可使流動方向逆轉^[27]。

之所以呈現上述流動結構的原因在於不對稱的電極排列可促成相鄰電極所產生之三

維 ACEO 漩渦對間的交互作用。此交互作用使得局部流動可相互加成或抵銷而呈現宏觀的二維流動。此外，利用此流動結構具備滯點 (stagnation point) 的特性，可在短時間內有效聚集粒子或濃縮 DNA 分子^[28]，如圖 21。

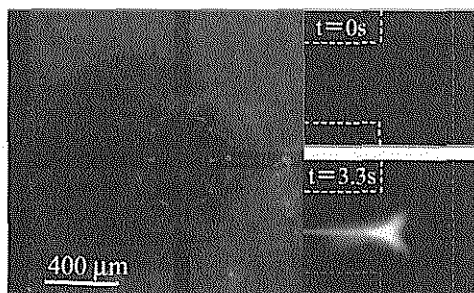


圖 21 應用非對稱 ACEO 流動濃縮 DNA 分子 (藉螢光染劑標示)，右方為放大左方紅色方框之區域^[28]。

七、DNA 的動態拉伸及操控

基於 DNA 為決定生物性狀及表徵的基本單位，近年來有許多研究專注於 DNA 的微操控 (micro-manipulation) 上以實現定序、基因治療等目的。微操控的方式之一是藉微流控裝置以外加流動、電場等手段將 DNA 從原本呈糾結如絨球般的鬆散結構拉伸展開，如此一來便可針對 DNA 分子鏈上之特定位置實現切斷、重組等操作。

由於 DNA 可視作一可伸縮的長鏈高分子，在平衡狀態或無外力作用下，此長鏈因無規布朗運動的關係而捲縮成絨球狀 (此時自由能為最低狀態)。當在有外力作用下，DNA 可形變或拉伸；然而，DNA 分子鏈的天然伸縮特性傾向於抗拒外力作用所產生的形變，使得在外力去除後其形態逐漸鬆弛為原本絨球狀態，而此鬆弛過程所需的時間即代表 DNA 的鬆弛時間 (relaxation time) τ_{relax} ，其反映 DNA 的內稟性質 (如鏈長、張力、硬軟度等)。倘若 DNA 能在外力作用下持續延展而無呈現鬆弛現象，則表示此

外力夠強而足以克服鬆弛作用，即 DNA 的延展必須夠迅速使得鬆弛來不及進行；換言之，對應外力的特徵時間 τ_f 必須小於 τ_{relax} 或在 Deborah number $De = \tau_{relax}/\tau_f > 1$ 之條件下方可實現 DNA 的拉伸。此外，由於拉伸狀態的維持須仰賴作用於 DNA 之外加淨力與其本身張力間之平衡來達成，故實現拉伸尚需在非均勻的外力場下進行。

已有一些基於以上原則以微流控方法實現拉伸 DNA 的策略。Perkins et al.^[29] 應用十字型的微流道設計，在十字型的橫軸兩端點以壓力驅動方式注入 DNA 溶液，使得 DNA 溶液往十字型設計的中心匯集並往縱軸兩端點流出。此流動型態於縱軸形成一縱向速度的梯度，他們即利用此速度梯度來拉伸 DNA 分子 (見圖 22)。基於電場與流動場的類比，Juang et al.^[30] 利用類似的十字型微流道設計以產生不均勻電場，並以電泳方式來拉伸 DNA。Ferree 與 Blanch^[31] 則將 DNA 一端固定於金的表面並於外加電場驅動下使 DNA 分子產生拉伸。由於 DNA 一般帶負電，因此在外加電場作用下，DNA 會往正極端拉伸 (見圖 23)。

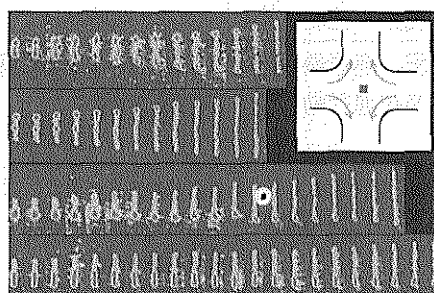


圖 22 應用十字型微流道設計產生具局部滯點流動 (stagnation-point flow) 來拉伸 DNA (藉螢光染劑標示)。左至右為每隔 0.13 秒所拍攝之 DNA 逐漸拉伸的情形^[29]。

八、微反應器

最能突顯化工人特色並區別於其他工程領域的便是應用反應工程並結合微流控來製

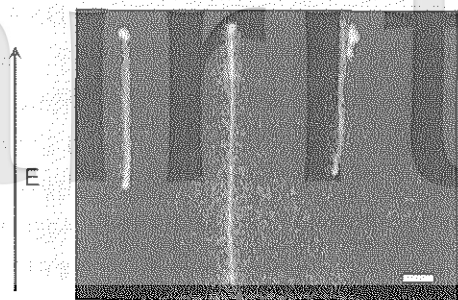


圖 23 當 DNA 一端固定於表面，另一端可因電泳作用而朝電場相反方向產生拉伸，比例尺為 $7\mu\text{m}^{[31]}$ 。

備化學成品或材料，即設計微反應器來合成特定產物。表 1 列舉微反應器與傳統批式反應器的特性比較。而最重要的區別在於微反應器為連續式，故可透過流量並搭配微流道設計來操控反應動力，以達到選擇兼控制產物品質的目的。以下我們簡單說明如何從反應動力觀點設計微反應器的基本構想。

表 1 微流體反應器與批式反應器之比較

微流體反應器	批式反應器
連續式	非連續式
較不易達到均勻混合	混合容易
可藉流量來控制反應	較不易控制反應
可搭配反應器幾何設計對系統進行動力學操控	反應條件一般與反應器形狀無關
較易與其他微元件整合（如分離、檢測等）	產物須先行分離，才能與其他程序配合，整合較不易
一般不需對反應物進行前處理	有時對反應物需較繁複之前理，方能使產物達到所需品質

首先，反應器設計必須基於化學反應動力模式來控制產物的生成速率。而動力模式則是建立在微觀分子碰撞與反應機構的基礎上，反映於宏觀上，則決定於系統溫度及參與反應過程的物質濃度，而反應速率快慢則可藉反應速率常數 k 來代表。對於具動力模

式為一級基礎反應（first order, elementary reaction）的系統而言（一般在低濃度範圍下是合理的，且通常微流體系統所處理的樣品非常稀薄）， k^{-1} 可代表系統的反應特徵時間（characteristic kinetic time scale），其同時可反映生成產物所需的時間尺度。

另一方面，因為反應物在反應器內不斷持續進出，反應程度則取決於其在反應器內的滯留時間（residence time）或流經時間（space time） τ ，而此時間可藉流量或反應器大小來控制。由於產物需 k^{-1} 的時間來生成，故以 τ 可來調控生成產物之多寡；換言之，即透過 τ 與 k^{-1} 的相對長短來控制反應。由於一般反應為多步驟，且每一步驟的反應特徵時間也不同，故可藉 τ 管制總反應時間來選擇特定產物或避免中間副產物，進而達到控制產物組成的效果。

此外，可結合微流體最獨特的流體力學特性—層流，來設計微反應器並操控反應。層流最明顯的特徵在於對溶質沿流道徑向及軸向之傳輸作用並不相同：前者仰賴擴散，而後者則靠強制對流。所以從局部來看，反應會因流動所造成不對稱的質傳作用或水力延散（見 3.C 節）而有所不同，使得改變了局部反應速率常數或反應特徵時間，換言之，即以一實效反應速率常數（apparent reaction constant） k_{app} 來反映結合流動對反應速率的影響。由於實際反應特徵取決於局部流動特性，故可經由適當的微流道設計或依外加流動條件來調控反應。除此之外，不同的流道幾何設計也可改變反應物的局部滯留時間，使得實際的 τ 可隨不同流道區域而有所不同，即存在一滯留時間分佈（residence time distribution）。這樣一來，搭配不同流道區段與反應特徵時間 k_{app}^{-1} 的操控，不僅可階段性控制產物的生成，甚至可結合其他微尺度作用來合成具特殊功能或結構的材料。

基於上述概念，以下我們介紹幾個微反應器的應用實例。Shestopalov et al.^[32] 應

用二相式微反應器來合成 CdS 奈米粒子。如圖 24a 所示，他們先將反應物匯集，再利用油相流動將反應物包覆於微液珠中，另搭配流道設計使液珠旋轉來達到混合或反應效果。他們利用一系列混合和反應交替區段，並於下游另加入抑制劑以控制反應。其研究顯示，經由適當調整流量與油水比例，可以獲致 CdS 奈米結晶，且透過 UV 光譜顯示，其品質也較傳統批式方式為佳（見圖 24b）。

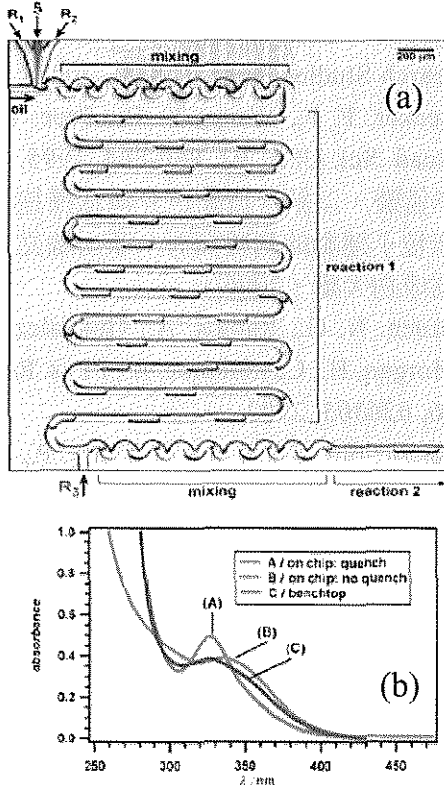


圖 24 應用二相式微反應器合成 CdS 奈米粒子。(a)微反應器設計。(b)產物的 UV 可見光譜並與批式反應器的結果之比較^[32]。

最近，我們結合反應動力與流體力學的操作於微流體系統中合成金奈米材料。應用結合曲流道及單純的直線流道的微反應器設計，並搭配流量控制及適當化學反應條件，我們可合成一維的金奈米線，而此結果在相同化學條件下是無法藉一般批式反應器獲得的。

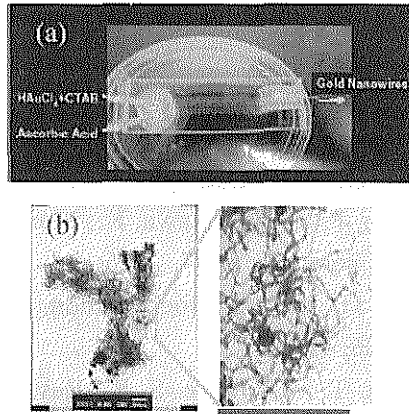


圖 25 應用微反應器合成金奈米線。(a)微反應器設計。(b)金奈米線的 TEM 照片（圖右下之紅色尺標為 200nm）^[33]。

九、結語

藉回顧近年來微流控技術的發展，我們介紹如何應用小尺度特性並結合輸送現象原理展現各種操控流體及粒子運動的微流控方式。同時，基於微系統的多重尺度本質，我們也介紹如何運用長度/時間尺度分析來評估並設計微流控系統。

以化工人角度來看，化工程序不外乎是以輸送現象、熱力學、反應動力等化工原理為基礎來處理傳輸、反應、提濃、分離、檢測等操作。而微流控晶片則是應用並延伸這些原理將各種不同的程序匯集於如郵票大小般的小工廠，即實現所謂 Lab On a Chip 的理想。理想的微流控晶片不僅要求具多元功能，設計上必須盡求簡單，而更重要的是，其必須具備有效執行特定功能及精準操控的能力。為了達到以上目的，微流控晶片首先必須朝微圖案化（micropatterning）並兼備樣品選擇性的方向上來設計，譬如藉自組裝單分子層技術並結合微製程進行局部表面修飾。此外，由於在微尺度下藉界面張力或以電力制動比傳統壓力方式更能有效驅動微流體系統，且應用界面現象或電荷動力可提供更多元及精確的操控模式，以此為基礎所發

展的晶片未來勢必更具競爭優勢。

九、參考文獻

1. Stone, H. A., Stroock, A. D., Ajdari, A., *Annu. Rev. Fluid Mech.*, 36, 381-411, 2004.
2. Dittrich, P. S., Tachikawa, K., Manz, A., *Anal. Chem.*, 78, 3887, 2006.
3. Taylor, G., *Proc. R. Soc. London, Ser. A* 219, 186, 1953.
4. Squires, T. M., Quake, S. R., *Rev. Mod. Phys.*, 77(3), 977-1026, 2005.
5. Thorsen, T., Roberts, R. W., Arnold, F. H., Quake, S. R., *Phys. Rev. Lett.*, 86(18), 4163-4146, 2001.
6. Anna, S. L., Bontoux, N., Stone, H. A., *App. Phys. Lett.*, 82(3), 364-366, 2003.
7. Cho, S. K., Moon, H., Kim, C. J., *JMEMS*, 12(1), 70-79, 2003.
8. Zhao, B., Moore, J. S., Beebe, D. J., *Science*, 291(5506), 1023-1026, 2001.
9. Zhao, B., Moore, J. S., Beebe, D. J., *Anal. Chem.*, 74 (16), 4259 -4268, 2002.
10. Zhao, B., Moore, J. S., Beebe, D. J., *Langmuir*, 19, 1873-1879, 2003.
11. Stroock, A. D., Dertinger, S. K.W., Ajdari, A., Mezic, I., Stone, H. A., Whitesides, G. M., *Science*, 295, 647-651, 2002.
12. Aref, H., *J. Fluid Mech.*, 143, 1, 1984.
13. Aref, H., *Phys. Fluids*, 14, 1315, 2002.
14. Fujii, T., Sando, Y., Higashino, K. A., Fujii, Y., *Lab on a Chip*, 3, 193-197, 2003.
15. Bau, H. H., Zhong, J. H., Yi, M. Q., *Sensors and Actuators B : Chemical*, 79, 207-215, 2001.
16. Rife, J. C., Bell, M. I., Horwitz, J. S., Kabler, M. N., Auyeung, R. C. Y., Kim, W. J., *Sensors and Actuators A : Physical*, 86, 135-140, 2000.
17. Stroock, A. D., Weck, M., Chiu, D. T., Huck, W. T. S., Kenis, P. J. A., Ismagilov, R. F., Whitesides, G. M., *Phys. Rev. Lett.*, 84, 3314, 2000.
18. Ajdari, A., *Phys. Rev. Lett.*, 75, 755, 1995.
19. Schwartz, D. C., Cantor, C. R., *Cell*, 37, 67-75, 1984.
20. Huang, L. R., Tegenfeldt, J. O., Kraeft, J. J., Sturm, J. C., Austin, R. H., Cox, E. C., *Nature Biotech.*, 20, 1048-1051, 2002.
21. Han, J., Craighead, H. G., *Science.*, 288, 1026-1029, 2000.
22. Morgan, H. and Green, N. G., *AC Electrokinetic : Colloids and Nanoparticles*, Research Studies Press, U.S.A., 2002.
23. Becker, F. F., Wang, X. B., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 860-864, 1995.
24. 李孟駿，以結合流動之介電泳操控次微米粒子運動的實驗探討，碩士論文，國立成功大學，2006。
25. Green, N. G., Ramos, A., Gonzalez, A., Morgan, H., Castellanos, A., *Phys. Rev. E* 66, 026305, 2002.
26. Lastochkin, D., Zhou, R., Wang, P., Ben, Y., Chang, H. C., *J. Appl. Phys.*, 96(3), 1730-1733, 2004.
27. Wu, J. T., Du, J. R., Juang, Y. J., Wei, H. H., *Appl. Phys. Lett.*, 90, 134103, 2007.
28. 吳傑堂，應用高頻交流電場下之非平衡電荷動力現象來操控微流體與次微米膠體粒子之探討，碩士論文，國立成功大學，2007。
29. Perkins, T. T., Smith, D. E., Chu, S., *Science*, 276, 2016-2021, 1997.
30. Juang, Y. J., Wang, S., Hu, X., Lee, L. J., *Phys. Rev. Lett.*, 93, 268105, 2004.
31. Ferree, S., Blanch, H. W., *Biophysical Journal*, 85, 2539-2546, 2003.
32. Shestopalov, I., Tice, J.D., Ismagilov, R. F., *Lab on a Chip*, 4(4), 316-321, 2004.
33. 簡滄銘，以結合流體力學在連續式微反應器內操控金奈米線合成的實驗探討，碩士論文，國立成功大學，2006。