整合纸基微流控检测芯片的食药纸包装

范一强[1]，刘士成[1]，金玉洁[2]，张亚军[1]
（1.北京化工大学，北京 100029；2.巴音郭楞职业技术学院，库尔勒 841000）

摘要：目的 探索纸质食品、药品包装与纸基微流控检测芯片的整合方法与规律。**方法** 在传统纸质食品或药品包装的内表面，通过喷蜡打印的方法，整合具有特定生物化学检测作用的纸基微流控芯片，并探索微流体在包装内表面构成的纸基微流控芯片中的运用规律。**结果** 通过喷蜡打印，成功地将纸基微流控芯片整合在了传统纸质食药包装的内表面，经过测试可以完成液体 pH 检测等基础生物化学检测应用。**结论** 将纸基微流控芯片与食药纸质包装相结合，为食品、药品的实时和现场自我检测提供了新的思路和手段，该方法不仅成本低廉、易于操作，且检测精度高。

关键词：食品包装；药品包装；纸包装；纸基微流控芯片
中图分类号：TB484.1 **文献标识码：**A **文章编号：**1001-3563(2017)15-0005-04

Integration of Microfluidic Detection Chips for Paper-based Food/Medicine Packaging

FAN Yi-qiang[1], *LIU Shi-cheng*[1], *JIN Yu-jie*[2], *ZHANG Ya-jun*[1]
(1.Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China;
2.Bayingol Vocational and Technical College, Korla 841000, China)

ABSTRACT: To study integration methods and rules of paper-based microfluidic detection chips and the paper packaging of food and medicine. The paper-based microfluidic chips of typical biochemistry features were integrated by printing on the inner side of the packaging with a commercial wax printer. And the application rules of microfluid in paper-based microfluidic chips composed on the inner packing surface were explored. The wax praying printing integrated the paper-based microfluidic chips on the inner surface of traditional food and medicine packaging successfully. Basic chemical/biological test and application such as pH test of liquid could be completed by test. The integration of paper-based microfluidics and paper packaging of food/medicine provide a novel approach for the real time and in-situ self inspection of food quality or drug efficacy. It is featured with low cost, easy operation and high test precision.

KEY WORDS: food packaging; medicine packaging; paper packaging; paper-based microfluidic chip

纸张作为分析和检测的载体材料的历史可以追溯到19世纪（石蕊试纸），伴随着微流控技术的发展，2007年Martinez等[1]首次将纸张作为微流控芯片基体材料进行了尿液中葡萄糖含量的分析。纸张作为微流控芯片的基体材料，具有成本低廉、流体通过毛细现象自我驱动、比表面积大、体积小以及可储存反应试剂的特点，纸基微流控芯片近年来发展迅速，在医学检测[2—3]、分析化学[4]、食品安全[5—6]、环境监测[7—8]等领域得到广泛应用并拥有巨大的商业化潜力。

纸包装作为最为古老和原始的包装物[9]，近年来由于其绿色环保和易于再生的显著优势重新得到了包装业界的重视，被誉为“绿色包装的真正践行者”[10]，在基于环保因素的绿色包装被充分重视的大环境下，回收率极高的纸包装未来将迎来更大的发展机遇，以纸代木、以纸代塑、以纸代玻璃、以纸代金属将成为未来包装业的发展趋势。纸包装生命的拓展近年来也得到了学界和业界的重视[11—12]，纸包装除了基本的包装作用外，还被尝试赋予更多的实用功能，如折叠后成为家用器具、作为企业和品牌信息传递的载体等。文中笔者提出将纸包装与纸基微流控芯

收稿日期：2017-05-25
基金项目：中央高校基本业务费项目（ZY1613，buctrc201609）
作者简介：范一强（1986—），男，博士，北京化工大学副教授，主要研究方向为微流控系统加工方法。

片结合起来，纸包装不只起到食品、药品的包装作用，还可以作为微流控芯片的基体材料，将纸基微流控芯片整合在纸质包装盒中。纸包装具有独特优势，即整合在纸包装盒上的纸基微流控芯片可以提供相应的食品质量检测或药品药效监测的功能，如在控制血糖的药物包装盒上整合葡萄糖检测微流控芯片可以即时监控药物的作用效果，在食品的纸包装上整合微流控芯片用以检测金黄色葡萄球菌等，通过包装盒实现实时现场检测。这里笔者使用蜡打印机将无毒安全的蜡材料打印在纸质食品包装盒的内侧，加热处理后通过亲疏水壁垒构成微流控芯片，并进行模拟实际应用的pH检测测试。通过喷蜡打印构成微流控芯片的方法在传统的包装盒加工工艺上只增加了1~2个步骤，成本增加非常有限。

1　纸基微流控芯片简介

纸基微流控芯片作为一个机械、电子、生命科学和医学的交叉研究领域，近年来得到了迅速发展。根据Web of Science索引，仅在2015年1月到2017年4月间就有1823篇以“纸基”和“微流控芯片”同时作为关键字的论文。纸基微流控芯片中液体的运行原理基于液体在多孔纸质结构中的毛细现象，具体来讲，在多孔的纸纤维状纸质材料中，液体以层流的方式运行，雷诺数远远低于2000。以普通的孔径为1~10 μm的定性滤纸为例，典型液体在该滤纸内的流动过程中其雷诺数在10^{-3}数量级。液体在纸质多孔结构中的运动遵从于达西定律：

$$Q=-\frac{kbh}{\mu L}\Delta p$$

式中：Q为体积流量；k为纸的透过率；b，h分别为纸张横截面的宽和高；μ为液体的动力粘度；Δp为在L长度上降低的压力。

目前纸基微流控芯片的研究集中于其在医学检测、分析化学、食品安全、环境检测等领域的应用[13—14]以及各类纸基微流控芯片的加工方法[15—17]。San等[18]使用SU-8光刻胶加工了基于层析纸的微流控芯片，并通过24种显色反应为不同种类的葡萄酒设计了简单易用的鉴定方法。Lin等[8]讨论了使用纸基微流控芯片对食品和环境中的重金属进行检测的方法。Cao等[19]使用基于纸基微流控芯片的电化学免疫渗滤方法对人体绒毛膜促性腺激素进行了检测。Shangguan等[20]则使用了PDMS（聚二甲基硅氧烷）区分纸质材料的亲疏水部分。

文中使用蜡打印加工纸基微流控芯片的方法，其基本原理见图1。首先，蜡打印机将设计完成的图案打印在纸质的基底上，自然冷却后使用加热板对纸质基底进行加热，蜡逐渐融化后渗透到纸质纤维的缝隙中，冷却后在纸基底上其结构形成亲疏水的壁垒，流体则可以通过毛细作用在疏水材料围成的亲水纸质纤维中自主运动。

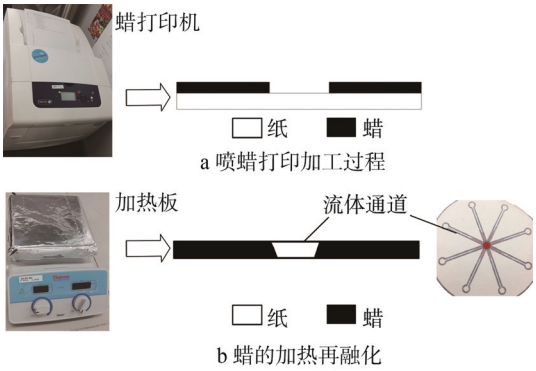


图 1　蜡打印纸基微流控芯片原理
Fig.1 Schematic for the wax printed paper-based microfluidics

2　纸包装与纸基微流控芯片的整合设计与加工

2.1　整合包装盒内的纸基微流控芯片设计

纸质包装盒与纸基微流控芯片的整合应用示例见图2。文中设计了一款典型的药用长方形管式插入式折叠纸盒，纸盒采取了双面印刷的方法，正面使用喷墨打印机，采用水性油墨进行印刷，反面使用喷蜡打印机，将纸基微流控芯片的图案打印在纸盒的4个体板上。在包装盒反面微流控芯片的设计上，采用了星型分布的流道设计，流道外壁印刷后宽度为0.2 mm，流道宽度为1 mm。

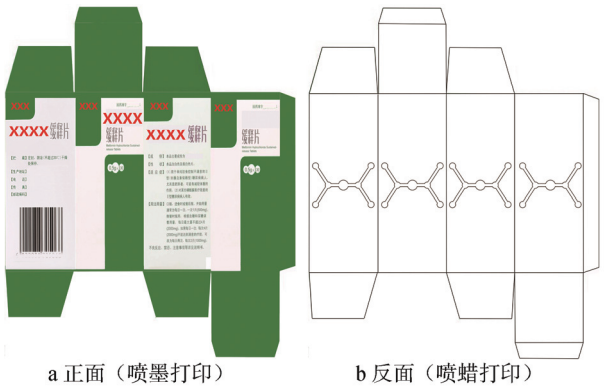


图 2　纸质包装盒与纸基微流控芯片结合应用设计
Fig.2 Design for the integration of paper packaging and microfluidics

图2展示的纸质包装盒与纸基微流控芯片整合设计的特点在于：充分地拓展和延伸了纸盒的实用价值，将微流控芯片整合在纸盒的体板上；微流控芯片可以协助完成包装内商品质量或商品使用效果的检测，消费者获得包装内容物的同时也获得了1个或多

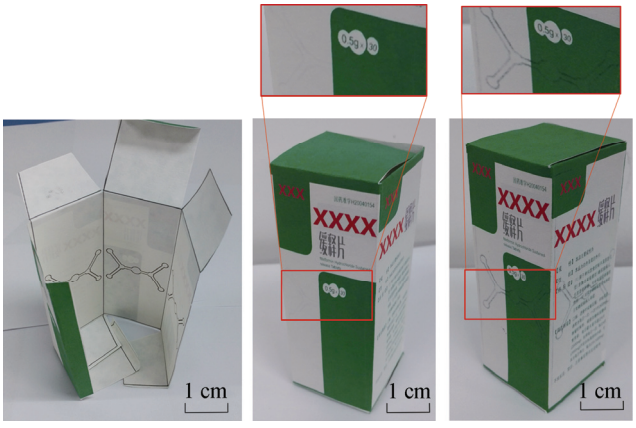
个一次性使用的检测芯片，例如包装内容物为某种血糖控制的药物，包装盒中整合有4条血糖微流控检测芯片，患者获得药物的同时也获得了检测试纸，可以随时利用微流控检测芯片检测血糖控制效果；文中提出的喷蜡打印加工微流控芯片的方法成本低廉、安全无毒，且蜡原料在传统上作为包装的保护材料，其加工方法较为成熟，为文中提出的纸包装与纸基微流控芯片的整合方法提供了技术基础。

2.2　整合包装盒内的纸基微流控芯片加工与测试

主要仪器：纸盒正面印刷使用爱普生Stylus Photo R230喷墨打印机，采用水性墨水（爱普生T049系列墨水），打印分辨率为5760×1440 dpi；纸盒反面印刷采用富士施乐ColorQube 8580喷蜡打印机，蜡打层厚度约为50 μm；加热板型号为ThermoFisher Cimarec+；显微镜采用重庆奥特光学SMART生物显微镜。

主要材料：印刷用纸为晨光AAPYMU268 4K素描纸；酚酞（质量分数为98%），阿拉丁化学；无水碳酸钠，分析纯，阿拉丁化学；乙醇（质量分数为95%），西陇化工。

制作完成的整合了纸基微流控芯片的纸质包装盒见图3a，加工过程如下：将晨光AAPYMU268 4K素描纸切割为标准A4纸大小，随后使用爱普生Stylus Photo R230喷墨打印机印刷包装盒的正面，为了演示文中提出的整合方法，包装盒正面使用Adobe Photoshop (Adobe Systems Software Ireland Ltd) 设计了一款药盒并打印输出，打印过程中分辨率为5760×1440 dpi；喷墨打印完成的素描纸晾干后，重新装入富士施乐ColorQube 8580喷蜡打印机，使用CorelDRAW(Corel Corporation)对微流控芯片进行矢量设计并喷蜡打印输出；打印后的素描纸使用加热板进行蜡的熔化浸润处理，温度为120 ℃，时间为5 min。比较图3b—c可以看出，附着在素描纸内侧的蜡经过加热渗透浸润到了纸张的外侧，即浸透了整个纸张的厚度，完整地在纸基材料中围绕形成了流体流动的微通道。

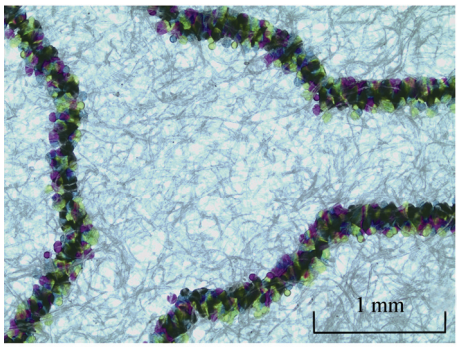


a 打印在纸盒体板内侧的微流控芯片　b 纸基材料加热渗蜡前的纸盒细部对比　c 纸基材料加热渗蜡后的纸盒细部对比

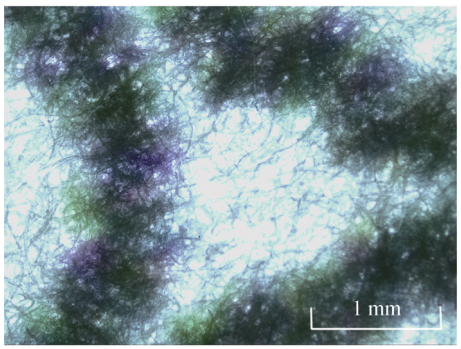
图 3　加工完成的纸质包装盒与纸基微流控芯片

Fig.3 The fabricated paper packaging with the integration of paper-based microfluidics

加热浸润前后的显微镜照片见图4，放大倍数为40。可以看出打印后的蜡图案由一系列的蜡颗粒组成，加热后融化的蜡逐渐渗透入纸纤维，浸透了纸张的整个厚度，形成了亲疏水的壁垒，即由疏水的蜡在亲水的纸纤维中围绕形成了微流体流动的通道，而流体的流动由于液体在纸纤维间的毛细作用可以自主完成。值得注意的是，加热浸润后的蜡与加热前相比其宏观结构发生了较大的变化，在微流控芯片的前期设计过程中，需要充分考虑加热形变带来的结构影响。为了演示文中提出的纸包装与纸基微流控芯片的整合技术，在纸盒的4个体板上分别制作了4个微流控芯片，该纸基芯片在pH值检测中的应用示例见图5。将芯片四角的储液槽中使用移液枪添加30 μL酚酞指示剂（1 g酚酞溶于100 mL质量分数为95%乙醇溶液），5 min后在芯片的中心储液槽位置添加200 μL饱和碳酸钠溶液（pH值约为12），饱和碳酸钠溶液在蜡围绕形成的流体通道里通过毛细现象逐渐扩散，5 min后到达四角的指示剂区域，发生显色反应（指示剂区域颜色变深）。



a 加热浸润前



b 加热浸润后

图 4　加热融化蜡浸润前后的纸基表面

Fig.4 The printed wax layer before and after thermal treatment

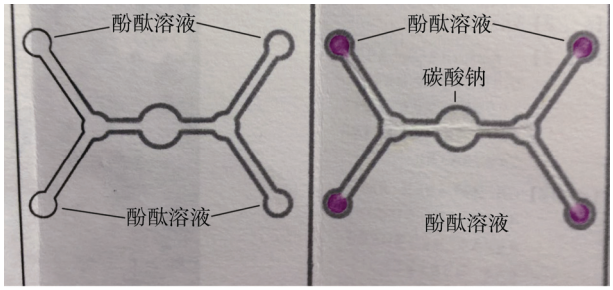


图 5 酚酞遇碱（碳酸钠）的变色反应

Fig.5 Phenolphthalein turns pink in the basic solutions in the printed paper-based microfluidic device

3 结语

提出了将纸包装盒与纸基微流控芯片整合的新方法，并使用喷墨打印机和喷蜡打印机分别加工了纸包装盒的正反两面，在纸盒的反面通过蜡打印再加热技术加工形成了纸基微流控芯片。文中提出的纸包装盒与纸基微流控芯片的整合方法，通过不同结构的纸基微流控芯片和指示剂的配合可以被广泛地应用在食品质量检测、药效检测等领域，具有极大的商业潜力。

参考文献：

[1] MARTINEZ A W, PHILLIPS S T, BUTTE M J, et al. Patterned Paper as a Platform for Inexpensive, Low-volume, Portable Bioassays[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2006(6): 1318—1320.

[2] SANTOS H A. Microfluidics Technique to Revolutionize the Drug Delivery Field: Current Developments and Applications[J]. Current Drug Delivery, 2015 (1): 586—589.

[3] YAMADA K, SHIBATA H, SUZUKI K, et al. Toward Practical Application of Paper-based Microfluidics for Medical Diagnostics: State-of-the-art and Challenges [J]. Lab on a Chip, 2017, 17(7): 1206.

[4] PHAN D T, SHAEGH S A M, YANG C, et al. Sample Concentration in a Microfluidic Paper-based Analytical Device Using Ion Concentration Polarization[J]. Sensors & Actuators B Chemical, 2016(2): 735—740.

[5] CARDOSO T M G, GARCIA P T, COLTRO W T. Colorimetric Determination of Nitrite in Clinical, Food and Environmental Samples Using Microfluidic Devices Stamped in Paper Platform[J]. Analytical Methods, 2015(7): 7311—7317.

[6] BUSA L A, MOHAMMADI S, MAEKI M, et al. Advances in Microfluidic Paper-Based Analytical Devices for Food and Water Analysis[J]. Micromachines, 2016(7): 86.

[7] TU S, YOON J Y. Smartphone Detection of Escherichia Coli From Field Water Samples on Paper Microfluidics[J]. IEEE Sensors Journal, 2015(15): 1902—1907.

[8] LIN Y, GRITSENKO D S. Detection of Heavy Metal by Paper-based Microfluidics[J]. Biosens Bioelectron, 2016(3): 256.

[9] 朱和平. 我国古代纸包装的起源与发展[J]. 求索, 2016(12): 181—187.
ZHU He-ping. Origin and Development of Our Country's Ancient Paper[J]. Seeker, 2016(12): 181—187.

[10] 田超. 纵论纸包装市场现状[J]. 纸和造纸, 2014(11): 100.
TIAN Chao. The Overview of Paper Packaging[J]. Paper and Paper Making, 2014(11): 100.

[11] 鹿飞, 温萍萍. 纸包装生命拓展的途径研究[J]. 包装工程, 2014, 35(6): 108—112.
LU Fei, WEN Ping-ping. Life Expansion of Paper Packaging[J]. Packaging Engineering, 2014, 35(6): 108—112.

[12] 张琪, 姜在新. 废弃瓦楞纸包装设计中的延展品研究[J]. 才智, 2015(7): 55—58.
ZHANG Qi, JIANG Zai-xin. Research on Abandoned Corrugated Paper Packaging Design[J]. Intelligence, 2015(7): 55—58.

[13] YETISEN A K, AKRAM M S, LOWE C R. Paper-based Microfluidic Point-of-care Diagnostic Devices[J]. Lab on a Chip, 2013(13): 10—21.

[14] FERRER I M, VALADEZ H, ESTALA L, et al. Paper Microfluidic-based Enzyme Catalyzed Double Microreactor[J]. Electrophoresis, 2014(5): 17—29.

[15] SCHILLING K M, LEPORE A L, KURIAN J A, et al. Fully Enclosed Microfluidic Paper-based Analytical Devices[J]. Analytical Chemistry, 2012(4): 79—85.

[16] CHITNIS G, DING Z, CHANG C L, et al. Laser-treated Hydrophobic Paper: an Inexpensive Microfluidic Platform[J]. Lab on a Chip, 2011(11): 1161.

[17] GONZALEZ A, GAINES M, GOMEZ F A. Thread-based Microfluidic Chips as a Platform to Assess Acetylcholinesterase Activity[J]. Electrophoresis, 2017(8): 996—1001.

[18] SAN P, TU B C, CHO S, et al. Paper Microfluidics for Red Wine Tasting[J]. RSC Advances, 2014(4): 356—362.

[19] CAO L, FANG C, ZENG R, et al. Paper-based Microfluidic Devices for Electrochemical Immunofiltration Analysis of Human Chorionic Gonadotropin[J]. Biosens Bioelectron, 2017(2): 87—94.

[20] SHANGGUAN J W, LIU Y, PAN J B, et al. Microfluidic PDMS on Paper (POP) Devices[J]. Lab on a Chip, 2016(17): 55—59.