



评述

微流控芯片技术在传染病诊断中的应用进展

张鑫^{1,2,3}, 彭俊平^{1,2,3*}

1. 中国医学科学院北京协和医学院病原生物学研究所, 国家卫生健康委员会病原系统生物学重点实验室, 北京 102629

2. 中国医学科学院呼吸道疾病病原组研究重点实验室, 北京 102629

3. 中国医学科学院北京协和医学院病原生物学研究所, 病原体感染防控教育部重点实验室, 北京 102629

* 联系人, E-mail: pengjp@hotmail.com

收稿日期: 2024-10-21; 接受日期: 2024-12-09; 网络版发表日期: 2024-12-25

中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2021-I2M-1-038)和中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费(2023-PT310-04)资助

摘要 传染病的严重致病性和快速传播性威胁人类生命健康, 快速准确地鉴别病原体是治疗和预防传染病的关键。微流控芯片已广泛应用于临床诊断、分子检测和个性化医学领域。将微流控技术与多种检测技术结合, 可满足多种病原体即时检测需求, 并有望全面变革和推动传染病诊断和研究领域的发展。本文综述微流控芯片技术在传染病临床医学诊断中的多方面应用, 包括诊断、微生物检测、宿主免疫应答分析、抗体筛查、抗体工程以及细胞免疫应答和蛋白质生物学功能方面, 并阐明微流控芯片技术的即时检验能力及其高灵敏度、低成本、高通量、快速以及便捷等优势, 旨在为推动传染病快速检测研究和实际应用提供依据。

关键词 微流控芯片技术, 传染病诊断, 即时检测, 微生物检测, 免疫应答

由细菌、病毒和真菌等病原微生物引起的传染病始终是受到高度关注的主要全球公共卫生问题之一(图1)。传染病不仅对个体和群体健康产生威胁而且会对社会经济、区域和国际安全带来负面影响。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)报告, 全球已确诊的新型冠状病毒病(COVID-19)超过7.75亿例, 报告的死亡病例近705万例^[1]。同时, 人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)已夺走4230万人的生命, 并在全球持续传播, 艾滋病毒感染者超3990万^[2]。截至2022年, 全球约有1060万结核病(tuberculosis, TB)病例, 超130万人死于结核病(包括16.7万艾滋病毒感染者), 0~14岁的儿童占12%^[3]。此外, 2022年全球估计有2.49亿例疟疾病例。同年, 疟疾导致60.8万

死亡病例, 5岁以下儿童占全球疟疾死亡总数的77%^[4]。其中, 非洲区域占疟疾病例的94%(2.33亿例)和疟疾病例死亡人数的95%(58万例)^[5]。因此, 预防、监测和控制传染病是保障公众健康和社会稳定的重要举措。

高效、便捷的病原体检测技术在传染病预防和诊治过程中至关重要。传统病原体检测技术可以满足大部分传染病的前期筛查和诊断工作, 但时间长、成本高、假阴性、假阳性和无法实现快速现场检测等缺点, 使其在快速、准确等方面存在欠缺。当前, 蛋白质芯片、微流控技术、比色测定和分子技术的不断发展为传染病即时诊断提供有效解决方案^[6]。将微流控技术与分子技术有效结合可同时检测单一样本中的多种病原体或生物标记物, 有效地提升诊断效率, 有助于更

引用格式: 张鑫, 彭俊平. 微流控芯片技术在传染病诊断中的应用进展. 中国科学: 生命科学, 2025, 55: 335–346

Zhang X, Peng J P. Research progress in the application of microfluidic chip technology for infectious disease diagnosis (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2025, 55: 335–346, doi: 10.1360/SSV-2024-0304

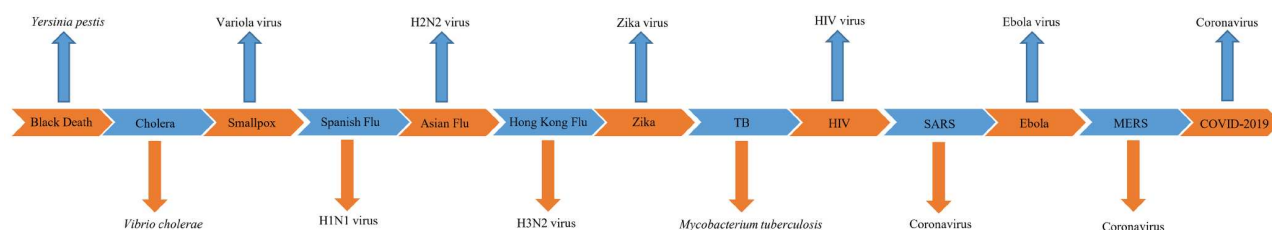


图1 新发传染病的类型

Figure 1 Types of emerging infectious diseases

全面地了解传染病感染机制^[7]。微流控技术利用微型化的芯片结构对流体进行精确控制和高效分析^[8]。微流控芯片最初由Harrison等人^[9]研发,采用微电子工业的光刻和化学蚀刻技术制造微流体分析系统,在扁平微芯片上进行毛细管电泳和流动注射分离。随着微纳米制造技术的发展,多层次和混合型微流控芯片应运而生,其中由数字信号控制的数字微流控芯片可提高样本处理的灵活性^[10-12]。近年来,生物传感和新材料整合以及人工智能与自动化技术的应用进一步推动微流控技术的创新,为生物医学领域提供巨大潜力和机会^[13,14]。

微流控芯片具有微小尺度、高精度控制、反应快速、样本消耗少、集成化、多功能性、便携性、自动化和成本低等特点,成为生物医学领域广泛应用的工具。因此,微流控技术为高效、精准的生物分析提供新途径,并在临床诊断、分子检测和个性化医学等领域提供创新性的解决方案^[15]。本文系统阐述了微流控技术在传染病研究中的应用进展,主要涉及传染病的快速诊断、微生物抗生素耐药性检测、宿主免疫应答分析、抗体筛查等方面,以期为推动传染病快速检测研究和实际应用提供参考依据。

1 传染病临床医学诊断中面临的挑战

研究表明,剧烈的环境变化和频繁的人员交流等因素共同导致传染病发病率增加,从而引起全球不同地区数以亿计的人员感染和与日俱增的死亡病例^[16,17]。快速准确的病原体鉴定对控制传染病的传播至关重要,临床上常用检测方法分三类:(1)传统方法,如显微镜检测和微生物培养;(2)免疫学方法,如酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA);(3)分子生物学手段,如聚合酶链式反应(poly-

merase chain reaction, PCR)和逆转录聚合酶链反应(reverse transcription-polymerase chain reaction, RT-PCR)。随着技术的革新和新发传染病的进展,传统检测方法局限性凸显^[18,19]。流感病毒的传统检测方法包括血凝测定、血凝抑制测定和ELISA,存在检测时间长(3~10 d)、工作量大、设备特殊以及检测人员培训周期久的局限^[20,21]。特别是RT-PCR可有效提高速度和灵敏度,但过程相对繁琐、昂贵且费时(1~2 d)^[22]。在COVID-19大流行期间,实时RT-PCR诊断试剂具有快速(4~6 h)、灵敏度高和特异性强等优势,使其成为主要检测手段,用于检测SARS-CoV-2的RNA,但检测过程相对复杂,未整合的提取与扩增步骤需单独进行,并由技术人员手工操作。在偏远或欠发达地区无法满足检测需求^[23]。在低收入、高发病率国家,肺结核的诊断仍依赖于传统病原体检测技术,如痰涂片和光学显微镜检查等。传统技术通常具有成本低、易获得等优势,缺点在于灵敏度低。而基于血清学检测的肺结核诊断手段具有快速、便捷等优势,局限性在于灵敏度较低和产生一定的假阳性结果,使其主要应用于低收入、欠发达地区的快速血清诊断^[24,25]。实时荧光定量PCR技术的优势在于灵敏度高和特异性强等,局限性在于试剂和仪器成本高。目前,农村地区快速检测寄生虫的标准方法仍是Giemsa染色显微镜检查,该过程操作简单且成本低,局限性在于灵敏度低(50~100个寄生虫/ μ L)^[26]。疟疾的血清学检测优势在于快速、便捷,但灵敏度低和假阳性的不足使其主要应用于快速筛查检测。在疟疾的诊断中,PCR、多重实时定量PCR和环介导等温扩增(LAMP)等技术具有高灵敏和高特异性,检测限为1~5个寄生虫/mL,局限性在于试剂昂贵和高精度仪器。此外,检测样本易受到非靶向DNA序列污染,处理样品需格外谨慎^[27,28]。在许多发展落后的地区,医疗机构通常缺乏支持先进诊断技术的基础设

施、训练有素的人员和财政资源, 严重妨碍传染病诊断的及时性和准确性。

2 微流控芯片技术即时检测的优势

微流控技术指的是利用物理定律的缩放性, 如快速扩散、层流等, 应用相对于体积的大表面积, 通过微管道控制微小流体的技术^[29]。微流体芯片利用阀门、微通道、压力系统、反应腔和检测系统等厘米或微米级别的结构, 控制装置内流体的运动从而完成对样本的处理、分子反应的控制、结果检测的显示, 实现功能集成、检测流程简化、设备需求减少的目标^[30,31]。微流控技术即时检验的优势比较突出, 可操作性强, 适用范围广泛。小型ELISA分析仪(reciprocating-flowing ELISA analyzer, RF-ELISA analyzer)基于往复流动免疫结合的策略, 检测时长只需3.5 min, 并具有检测限为5.2~6.6 pg/mL、敏感性为96.3%~100%、特异性为85.7%~100%的优秀性能^[32]。微流控技术可整合多种反应同时检测单一样本中的多种病原体或标志物, 该技术的多重检测能力对传染病的全面诊断至关重要。LAMP-CRISPR/Cas12a系统利用具有空间编码功能的离心式微流控芯片可在45 min内同时检测H1N1、H3N2、H5N1、H7N9和乙型流感病毒5种流感病毒, 检测限达到10 copies/ μ L^[33]。微流控芯片中流体的流动方式为层流, 即无混沌湍流, 可有效控制分子的传输和混合, 从而以高精度、高灵敏度完成检测标志物和病原体^[34]。因此, 微流控技术可在微观水平上精确控制样品体积, 这一特点使其在呼吸道相关病原体检测和疾病诊断或稀少珍贵临床样本处理等方面具有显著优势^[35]。微流控芯片可设计针对不同类型样本、不同分子生物反应的多个通道或腔室, 在微小空间中实现检测流的高速流动, 可完成高通量筛选^[36]。此外, 微流控装置的内部环境具有封闭和受控的特点, 可降低外部污染风险, 从而获得准确可靠的检测结果, 在药物敏感性和免疫反应的检测中具有明显优势^[37]。

微流控技术的应用已在分析化学、生物化学和生物医学等领域取得长足进步。微流控技术可与PCR、质谱、荧光、电化学等检测技术联用(图2), 从而有效扩大微流控技术的应用范围, 包括DNA分析、蛋白质检测、细胞研究和化学反应等, 为即时检测提供多种快捷性能突出的方案^[38-40]。同时, 微流控装置具有占

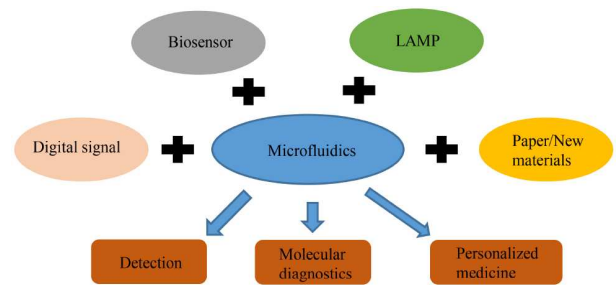


图2 微流控技术在实时检测中的综合应用

Figure 2 Integrated application of microfluidics in real-time testing

据空间小、所需试剂少和便于携带等优势, 可在社区卫生服务站、诊所、野外等资源有限的环境中进行现场诊断^[41]。

3 微流控芯片技术在传染病研究领域的应用

3.1 在传染病诊断方面及微生物检测的应用

临床症状与实验室检查相结合是在传染病诊断中最有效的手段, 但需要专业人员和昂贵实验设备的支持, 通常无法为资源匮乏的地区和传染病暴发的重灾区提供及时有效的医疗援助。微流控芯片技术可以将多个步骤集成到单个微型设备中与多种检测技术结合完成即时检测, 从而为医院和实验室之外的传染病即时诊断带来新希望^[42]。表1总结了部分应用于传染病研究的微流控芯片。

微流控芯片技术的应用为早期病毒检测和COVID-19疾病的诊断提供有效的支持。如Li和Lillehoj^[45]开发的用于检测血清中SARS-CoV-2N蛋白的磁性纳米珠微流控装置, 利用3,3',5,5'-四甲基苯胺(TMB)共轭N-蛋白的电催化产生电化学信号定量测定血清样品中pg级的SARS-CoV-2病毒。此检测方法也可在SARS-CoV-1与MERS-CoV同时存在的情况下特异性检测SARS-CoV-2病毒的N蛋白。Gong等人^[46]开发纸基微流控ELISA芯片, 利用壳聚糖和戊二醛偶联修饰将RBD蛋白固定捕获标记靶抗体(抗IgM/抗IgG/抗IgA)。同样, Yang等人^[47]利用RT-LAMP技术增强SARS-CoV-2的RNA信号开发出基于等温扩增(RT-LAMP)技术的微流控装置用于检测SARS-CoV-2 RNA。

目前, 微流控芯片技术在结核病诊断方面的应用

表 1 应用于传染病研究的微流控芯片

Table 1 Microfluidic chips for applications in infectious disease research

技术	目的	检测对象	优势	特点	文献
纸基微流体技术、适配体控系酶捕获技术(APTEC)	诊断疟疾	恶性疟原虫乳酸脱氢酶	样品量少(20 μ L)、检测限低(ng/mL)	可使用纯化或标记的全血样品、操作简单和结果稳定	[43]
化学发光的ELISA、毛细血管微流控技术、智能设备通信	诊断疟疾	疟疾生物标志物, 如 PfHRP2	检测限低(8 ng/mL)、灵敏度高	使用智能手机分析仪开发的MCFA平台可针对不同的生物标志物进行定制	[44]
微流体技术、生物传感器、智能设备通信	诊断COVID-19	SARS-CoV-2N 蛋白	样品和试剂消耗量极少、样品处理简单、高灵敏度和显著的特异性	能够在非常小的(<50 mL)血清样本中以高灵敏度快速检测 SARS-CoV-2蛋白生物标志物	[45]
纸基微流控技术、ELISA	诊断COVID-19	IgG/IgM/IgA	成本低、便捷、灵敏度高(95.6%~99.7%)	对来自人类血液样本的 SARS-CoV-2受体结合域(RBD)具有特异性	[46]
RT-LAMP 技术、微流控技术	诊断COVID-19	SARS-CoV-2 RNA	快速、经济高效且灵敏	对SARS-CoV-2具有特异性	[47]
微流控技术、生物传感器、智能设备通信	诊断TB	MTB	样本量少, 灵敏度良好 (~4 $\times 10^4$ 颗粒数/mL)	该装置同时满足速度、灵活性和便携性的要求	[48]
微流控技术、液滴、单细胞测序	检测抗生素耐药	耐甲氧西林金黄色葡萄球菌	消除预孵育步骤、减少检测细菌所需时间	可对含有细菌的单个样品进行多项测试、可扩展到在更短的时间尺度上对细菌样本进行多种功能测试	[49]
微流控技术、液滴、在线光纤分光光度计	筛选抗生素抗性	大肠杆菌ATCC 25922	消耗试剂少	需要几分钟才能产生液滴, 需要几个小时进行孵育和分析	[50]
微流控技术、落射荧光显微镜	测定中性粒细胞趋化性	中性粒细胞	可以筛选调节不同免疫细胞趋化性的分子	对空间和时间中定义的趋化因子梯度进行精确控制、趋化性自动定量分析和高通量	[51]
微流控技术、荧光显微镜技术	测定中性粒细胞趋化性	中性粒细胞	揭示暴露于炎症训练信号的中性粒细胞的定向迁移决策	了解这些机制可能会导致开发纠正中性粒细胞指南针并减少脱靶器官损伤的促消退疗法	[52]
微流控技术、基于胶原蛋白的水凝胶技术、共聚焦显微镜	测定巨噬细胞吞噬功能	巨噬细胞	揭示暴露于炎症训练信号的中性粒细胞的定向迁移决策	为研究先天免疫细胞对特定抗原的识别开辟了新的视角	[53]
微流控技术、免疫荧光成像技术、3D人类肝脏类器官技术	测定T细胞活化	特异性CD8 ⁺ T细胞	/	证明共培养系统在体外环境中使用原代人类细胞对HCV进行分子研究适应性免疫反应的新潜力	[54]
微流控技术、介电泳技术	测定T细胞活化	活化T细胞	快速(<2 min)	能够实现活化免疫细胞的无标记富集, 有望在基于细胞的免疫疗法中具有临床应用价值	[55]
微流控技术、级联信号放大技术、电泳化学发光技术	测定细胞因子	干扰素- γ	快速、灵敏和高选择性	IFN- γ 的检测限为1.6 fmol/L, 比不进行信号放大的检测限低6个数量级	[56]
微流控技术、纳米磁珠、生物传感器技术	测定细胞因子	干扰素- γ	对IFN- γ 具有特异性,	提供了一个通用的床旁生物传感平台, 用于实时检测一系列分析物	[57]
微流控技术、机器学习	测定细胞因子	干扰素- γ 、白介素6、白介素10等12种细胞因子	减少在低蛋白浓度下数字免疫测定的高容量多重检测面临的误差	可用于对发生细胞因子风暴综合征的危重COVID-19患者进行近乎实时的免疫状态监测	[58]
微流控技术、杂交瘤技术和液滴	构建杂交瘤细胞	融合的杂交瘤细胞	便捷、快速、配对和融合效率高	这种多功能集成但结构简化的微流控装置将在很大程度上促进面向细胞融合的任务	[59]
微流控技术、液滴、RT-PCR、无细胞蛋白合成技术、介电泳技术	识别和分离分泌所需抗体的单个原代细胞	原代B细胞	假阳性低	有助于在几天内以低成本筛选动物B细胞库, 从而提高从生物体中发现抗原特异性抗体的速度和范围	[60]

(表1续)

技术	目的	检测对象	优势	特点	文献
微流控技术、噬菌体展示技术、机器学习	合成单克隆抗体	针对人类 Frizzled-7 的高亲和抗体	成本低、通量高, 而且与多种细胞类型兼容, 可广泛用于抗体开发	能再现复杂的体内结合环境, 在短时间内生产出高性能的人类抗体	[54]
微流控技术、液滴、单B细胞抗体筛选技术	检测单克隆抗体	抗 PD-1 抗体		是杂交瘤的可行替代方案, 在全面性和周转时间方面具有关键优势	[55]
微流控技术、抗体表达技术	合成单克隆抗体	新型抗hIFN- α 2b重组单克隆抗体	生产率比黏附细胞培养法(T型烧瓶)高, 分别增加5.89和7.31倍	适用于哺乳动物细胞的长期培养, 可以提高表达重组单克隆抗体的细胞的生产力, 具有治疗用途的潜力, 而不会影响产品的质量属性	[61]
微流控技术、光散射方法、机器学习	表征T淋巴细胞亚类CD4 ⁺ 和CD8 ⁺	CD4 ⁺ 和CD8 ⁺ T淋巴细胞	以79%的准确率区分和计数人类CD4 ⁺ 和CD8 ⁺ 细胞	可以将我们的方法应用于血液学临床常规, 以及特定病理的诊断和随访, 例如人类免疫缺陷病毒(HIV)的进展	[62]
微流控技术、荧光显微镜技术、磁性纳米颗粒	动态单细胞表型分析	IgG、TNF- α 、IFN- γ 、IL-2和IL-4	动态单细胞表型分析	可同时测量数以万计的单个免疫细胞的分泌动力学和其他细胞特征, 包括内吞活性、活力和细胞表面标志物的表达.	[63]

已日益成熟. 如Ma等人^[48]开发的多通道微流控芯片可在呼出气冷凝物中检测结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB), 仅需2 min即可获得用于微流体检测的样品量并具有良好的灵敏度($\sim 4 \times 10^4$ 颗粒数/mL). 在另一项研究中, Wang等人^[64]开发出用于MTB检测的低成本便携式手指驱动微流控芯片(Fd-MC), 并在测试的37份样本中特异性达100% (95%置信区间为75.9%~100%)和灵敏度达95.2%(95%置信区间为74.1%~99.8%). 此外, 该装置还可对复合体(*Mycobacterium tuberculosis* complex, MTBC)和分枝杆菌进行多重鉴定, 不仅能识别结核病/非结核病感染, 还能区分MTB和牛分枝杆菌. 同时, 诸多研究学者关注高致命性传染病——疟疾, 通常的治疗手段依赖于早期诊断和青蒿素联合疗法^[65]. 随着微流控免疫诊断技术的长足发展, 疟疾新型即时检测设备已取得巨大成果. 如纸基微流体技术快速诊断芯片使用特定的适配序列捕获恶性疟原虫乳酸脱氢酶, 检测血液中的疟疾寄生虫从而达到快速筛查的目的^[43]. 此外, Ghosh等人^[44]开发的微通道毛细血管流动测定平台, 使用冻干化学发光试剂用于检测疟疾生物标志物实现自主执行超高灵敏度化学发光的ELISA. 该微流控芯片可结合光学探测器利用USB-OTG端口与智能手机通信, 进行显示、数据传输、存储和分析, 达到快速检测的目的.

病原微生物抗生素耐药性已对全球卫生与发展构成重大威胁. 因此, 开发一种灵敏、快速、简单的抗生

素药敏试验方法迫在眉睫. 目前, 可以利用液滴微流控技术对抗生素敏感性进行筛选. 诸如使用液滴微流体技术可确定耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(*Methicillin-resistant staphylococcus aureus*, MRSA)对多种抗生素的抗菌谱或抗生素敏感性图表以及并测量药物头孢西丁对该菌株的最小抑制浓度(minimal inhibit concentration, MIC), 区分人血浆样本中敏感和耐药的金黄色葡萄球菌菌株^[49]. Churski等人^[50]使用自动化微流控平台筛选单个抗生素和药物组合的抑菌效果, 自动化可快速测定MIC水平合成对抗生素的相互作用机制(协同作用、拮抗作用和抑制作用). 同时该技术对细菌样本进行多种功能测试(不同条件下细菌表型和基因型变化、跟踪细菌的个体差异增长和微生物群落遗传表型变化), 可提供快速有效的特异性治疗细菌感染的方法.

3.2 在宿主免疫应答和蛋白质生物学功能方面的应用

人体免疫应答是机体对抗外来病原体(例如细菌、病毒、真菌和寄生虫)的高度复杂且协调的生理过程, 涉及细胞与细胞, 细胞与活性分子之间的协调配合^[66]. 炎症反应是人体免疫应答的重要部分, 涉及中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞等白细胞的迁移活化. 当前, 中性粒细胞趋化性研究已逐渐成熟, 但仍存在重复操作或试剂消耗多等缺点. 微流控技术的出现为细

胞趋化性研究提供新思路^[67]。如Grigolato等人^[51]开发对中性粒细胞趋化性进行全自动定量评估的微流控装置, 结合落射荧光显微镜评估中性粒细胞迁移, 精确测定小鼠和人类中性粒细胞趋化性的最佳CXCL2和CXCL8浓度。Boribong等人^[52]在微流控芯片中利用促分解剂(N-甲酰基-Met-Leu-Phe, fmlp)和促炎剂(白三烯B₄、LTB₄)构建化学诱导梯度, 以模拟中性粒细胞如何决定向最终目标趋化因子(如细菌感染)与中间趋化因子(如炎症信号)移动, 揭示暴露于炎症训练信号的中性粒细胞定向迁移决策。研究表明, 感染的结果主要取决于巨噬细胞和细菌之间的相互作用^[68]。目前, 使用微流控技术研究巨噬细胞-细菌相互作用的方法已经较为成熟。如Pérez-Rodríguez等人^[53]使用基于胶原蛋白的水凝胶模拟细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 将巨噬细胞暴露于结核分枝杆菌和鼠伤寒沙门氏菌的细菌组分(菌膜及表面成分、细胞内分子和细胞外分泌蛋白), 结果发现巨噬细胞以浓度依赖方式定向迁移至细菌组分所在位置。同时, 还证实了纯化的结核分枝杆菌抗原(如ESAT-6和CFP-10)同样可以刺激巨噬细胞募集。IFN- γ 在对抗分枝杆菌感染时, 通过激活巨噬细胞杀死细胞内的分枝杆菌^[69]。Yang等人^[56]开发出基于级联信号放大的微流控芯片, 使用辣根过氧化物酶标记的DNA作为信号探针, 灵敏且选择性地检测人血浆中的IFN- γ , 检出限达到1.6 fM的效果。此外, Liu等人^[57]基于微流控装置, 可以连续检测血清和细胞培养物中的IFN- γ , 在人血清样品中的检测线性范围为10~500 pg/mL, 最低检测限为6 pg/mL。

活化的T淋巴细胞是对病毒或细菌感染做出免疫反应的核心参与者。微流控技术可模拟生物体内微环境研究免疫细胞在生理和病理状态下的系统发育和功能, 为疾病治疗和免疫调控策略的开发提供科学依据。Natarajan等人^[70]使用微流控芯片将3D人肝类器官与HLA匹配的原代人T细胞共培养, 模拟固体组织、肝脏和循环中T细胞之间的生理相互作用。当患者来源的KLVALGINAV(HCV NS3蛋白免疫原性肽)特异性CD8⁺ T细胞存在时, 使用对HCV NS3蛋白具有特异性的肽脉冲会引起特异性CD8⁺ T细胞靶向杀伤肝脏类器官。Han等人^[71]基于介电泳(dielectrophoresis, DEP)驱动的方式实现在单细胞分辨率下区分活化和幼稚T细胞, 并进行T细胞的快速(<2 min)分离。微流控装置有望基于细胞的免疫疗法实现定量评估免疫和

疾病状态的便携式诊断的临床应用。Domenico等开发出基于光散射和机器学习的集成微流控芯片, 将细胞的生物物理特性与机器学习相结合, 鉴定CD4⁺和CD8⁺淋巴细胞的准确率高达79%。同时, 通过用选择性抗凋亡蛋白刺激细胞, 可以增加CD4⁺和CD8⁺淋巴细胞之间的生物物理差异, 从而使识别准确率达到88%^[62]。

蛋白质与生物功能息息相关。因此, 诸多学者研发多种技术用于评估单细胞水平的蛋白质表达情况, 包括检测细胞表面蛋白和分泌蛋白的分泌率。这些信息对于分析由细胞膜受体和可溶性因子(如抗体、趋化因子和细胞因子)分泌介导的免疫反应至关重要。破译单细胞水平的蛋白质动态表达过程对理解免疫机制、开发或改进疫苗接种和癌症免疫疗法策略以及诊断和治疗炎症、自身免疫和传染性疾​​病至关重要^[72]。研究表明, 连续测量大量蛋白质生物标志物可以为改变急诊患者的重症监护提供有效途径。Song等人^[58]基于机器学习的自主图像分析开发出微量样品($v < 15 \mu\text{L}$, $c < 5 \text{ pg/mL}$)快速检测的微流控数字免疫测定装置, 实现在40 min内完成12种生物标志物的检测。此检测装置可对发生细胞因子风暴综合征的危重COVID-19患者进行近乎实时的免疫状态监测。此外, Bounab等人^[63]开发出用于分析体液、细胞和先天性免疫反应(包括B细胞、T细胞、单核细胞以及各种不同蛋白质的分泌)的液滴微流控装置(DropMap), 通过光学显微镜对包裹可分泌IgG的单个细胞的液滴进行动力学分析, 可对单细胞的IgG分泌率和亲和力以及荧光抗CD3抗体对T细胞分泌的细胞因子进行综合测量。此外, DropMap还可用于评估脓毒性休克患者单个单核细胞在LPS刺激下的TNF- α 分泌率。

免疫系统是复杂且高度调控的生物网络, 多种免疫细胞经历系统性的发育和分化, 以执行免疫功能形成免疫系统, 保护机体免受感染和疾病的侵害^[73,74]。微流控可以密切检测免疫细胞响应病毒或细菌病原体而产生的细胞因子与活化细胞, 完善调控机体的免疫应答机制研究, 挖掘人体对病原体的应对策略。

3.3 在抗体筛查与抗体工程中的应用

特异性抗体是指能够选择性地与某个特定抗原结合的抗体, 是免疫系统中的关键组成部分, 对于保护机体免受感染和治疗多种疾病具有重要作用^[75,76]。目前,

筛选特异性抗体的方法主要涉及杂交瘤技术和抗体工程技术. 传统技术存在筛选过程繁琐、制备周期长、成本高、效率低和自动化程度低等问题, 已成为筛选特异性抗体的技术瓶颈^[77]. 目前, 微流控芯片已在细胞分选、细胞培养、基因测序、蛋白质分析等生物学领域中得到广泛应用^[78].

在杂交瘤技术中, 杂交瘤细胞分析、分泌抗体检测和杂交瘤细胞分选是分离杂交瘤细胞的最重要环节. 当前, 微流控技术已成为杂交瘤细胞筛选的理想解决方案, 微流控技术可以在单细胞水平精确控制细胞配对和电穿孔过程, 提高杂交瘤的融合效率^[79]. 如He等人^[59]开发出集成细胞捕获、配对、融合和培养等多种模式的微流控装置, 通过电脉冲或聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)缓冲液对配对细胞进行融合, 配对效率为78%, 融合效率为26%或21%, 电融合效率比PEG方法高约5%. Ding等人^[60]开发出基于微球结合测定的液滴微流控装置, 使用荧光浓度测定法和介电泳技术鉴定和分选含有分泌靶标结合抗体的单细胞液滴, 可分离出假阳性率低于1%的杂交瘤细胞.

目前, 抗体工程技术主要包括4种: 噬菌体展示技术、单B细胞抗体筛选、抗体表达和无细胞蛋白合成^[60,80-83]. 微流控技术在抗体工程方面的应用使得单克隆抗体的合成更加精准、可控和多样化, 为抗体药物研发和临床应用提供更多可能性. 在噬菌体展示技术中, 微流控技术可将孵育、洗涤、细胞裂解和裂解液收集等步骤整合到芯片上, 减少污染和提高筛选效率^[84]. 如Philpott等人^[54]研发的快速细胞内噬菌体展示平台, 通过模拟体内环境, 迅速产出高性能的人类抗体. 其处理能力为每小时 6×10^7 个细胞, 可通过两轮筛选发现针对人类Frizzled-7的高亲和力抗体, 其性能优于目前的黄金标准试剂. 在单B细胞抗体筛选技术中, 微流控技术为分离和高通量处理单个B细胞提供有效手段, 可节省时间和降低成本. 如Adler等人^[55]将液滴微流体技术与单B细胞抗体筛选技术结合, 筛选出数百万单个B细胞的抗体库. 同时, 利用重链和轻链扩增子的原生配对, 进行单链可变片段(scFv)展示, 实现深度测序并对所有克隆进行鉴定. 在抗体表达技术中, 将表达目标蛋白的细胞与微流控筛选装置结合, 能从异质性细胞群中筛选出高产、稳定的转基因细胞系. 目前, Bourguignon等人^[61]在涂有聚-D-赖氨酸的PDMS/玻璃微通道表面培养表达用于治疗系统性红

斑狼疮的新型抗hIFN- α 2b重组单克隆抗体的CHO-ahIFN α 2b和HEK-ahIFN α 2b贴壁细胞系, 两种细胞系在微装置中的生产率比黏附细胞培养法(T型烧瓶)分别增加5.89和7.31倍, 且单克隆抗体浓度可达 $166.4 \mu\text{g mL}^{-1} \text{d}^{-1}$. 在无细胞蛋白合成技术中, 将微流控技术与无细胞蛋白合成系统结合可以实现高通量的蛋白质表达, 减少试剂消耗, 降低蛋白质合成成本. 如Timm等人^[85]设计出一种集成纳米制造膜微流控生物反应器, 可促进代谢物、能量和抑制组分的交换, 调节小分子的交换速率, 提高蛋白表达量和蛋白表达率.

总而言之, 杂交瘤技术、噬菌体展示技术、无细胞合成和单B细胞抗体技术等各种mAb筛选技术已日趋成熟. 这些方法加速抗体研发过程, 获得更高质量的抗体. 同时, 微流控芯片具有样品和试剂消耗少、通量大、运行速度快、成本低等优良特性. 因此, 微流控技术已成为抗体筛选领域备受关注的平台, 它可以解决抗体制备技术对设备的高度依赖. 与传统的抗体筛选方案相比, 集成的微芯片式自动分析平台可有效避免人为操作造成的误差, 提高可重复性.

4 小结与展望

目前, 基于微流控技术的POCT设备已广泛应用于传染病诊断领域. 微流控技术以其微小样本量、高灵敏度、快速分析、多功能集成和便携式设计等特点, 为传染病的即时诊断和深入研究提供全新的解决途径. 在传染病诊断方面, 微流控芯片技术通过核酸检测和蛋白质分析等方法实现对病原体的高效、准确地检测, 为早期诊断提供可靠的支持. 与传统方法相比, 微流控芯片的优势在于其能够在短时间内完成检测, 避免检测结果的滞后, 为迅速采取治疗措施提供有力的依据. 此外, 微流控芯片技术在病原体耐药性检测方面的应用使得对病原体耐药性变化跟踪更加精准, 为制定更个体化、针对性的治疗方案奠定基础. 在宿主免疫应答方面, 微流控芯片技术通过检测宿主免疫标志物, 深入研究宿主对传染病的免疫反应机制. 这为个体化治疗和免疫调控提供重要信息, 有助于更好地理解宿主免疫系统在传染病防御中的作用. 抗体筛查方面, 微流控芯片的快速筛查功能能够在短时间内为抗体筛选提供高效和精密的工具, 推动抗体药物研发

和相关领域的发展。

未来, 微流控芯片技术在传染病领域的应用将有广阔的发展前景。首先, 技术的进一步提升将推动微流控芯片在灵敏度、特异性和检测速度上的性能优化, 减少假阳性和假阴性结果, 提高设备的稳定性和结果的复现性, 使其更适用于更多种类的传染病。其次, 多样性样本的处理和检测仍然是一个关键的挑战, 如全血、血浆、尿液、唾液和粪便等理化性质不同, 需通过适当的预处理才可作为目标分析物。未来的研究应致力于更加高效、自动化的样本处理系统的开发, 以适应不同种类临床样本的复杂性。此外, 微流控芯片研发成本高、回报周期长, 使得多数微流控研究停留

在实验室阶段, 无法进行市场化应用。未来的研究应致力于开发便携、低成本的微流控芯片, 同时还需借鉴其他行业的成功经验, 加大市场对微流控领域的资金投入, 并制定相应的市场行为准则, 从而推动微流控技术的市场化应用。总而言之, 随着技术的不断成熟, 微流控芯片技术在现场实时监测、便携式医疗设备、远程医疗等方面的应用将得到进一步拓展。这将有助于加强对传染病的实时监测和快速响应, 提高公共卫生体系的抗疫能力。微流控芯片技术的不断创新和应用将为传染病的诊断、研究和防控提供更加先进、高效的解决方案, 有望为全球传染病防治事业带来重要的贡献。

参考文献

- 1 WHO. Coronavirus disease (COVID-19). 2024, <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- 2 WHO. HIV and AIDS. 2024, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- 3 WHO. Tuberculosis. 2023, <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>
- 4 WHO. Communicable and noncommunicable diseases, and mental health. 2023, <https://www.who.int/our-work/communicable-and-noncommunicable-diseases-and-mental-health>
- 5 WHO. Food safety. 2023, <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/food-safety>
- 6 Toizumi M, Horikoshi Y. Imported infectious diseases, tropical diseases and local endemic infectious diseases in Japan. *Pediatr Infect Dis J*, 2022, 41: e275–e282
- 7 Piret J, Boivin G. Pandemics throughout history. *Front Microbiol*, 2021, 11: 631736
- 8 Parihar A, Yadav S, Sadique M A, et al. Internet-of-medical-things integrated point-of-care biosensing devices for infectious diseases: toward better preparedness for futuristic pandemics. *Bioeng Transla Med*, 2023, 8: e10481
- 9 Harrison D J, Manz A, Fan Z, et al. Capillary electrophoresis and sample injection systems integrated on a planar glass chip. *Anal Chem*, 1992, 64: 1926–1932
- 10 Burnage S C, Bell J, Wan W, et al. Combining a hybrid chip and tube microfluidic system with fluorescent molecularly imprinted polymer (MIP) core-shell particles for the derivatisation, extraction, and detection of peptides with N-terminating phosphorylated tyrosine. *Lab Chip*, 2023, 23: 466–474
- 11 Paoli R, Di Giuseppe D, Badiola-Mateos M, et al. Rapid manufacturing of multilayered microfluidic devices for organ on a chip applications. *Sensors*, 2021, 21: 1382
- 12 Kühnemund M, Witters D, Nilsson M, et al. Circle-to-circle amplification on a digital microfluidic chip for amplified single molecule detection. *Lab Chip*, 2014, 14: 2983–2992
- 13 Ye S, Cao Q, Ni P, et al. Construction of microfluidic chip structure for cell migration studies in bioactive ceramics. *Small*, 2023, 19: e2302152
- 14 Haghighyegh F, Salahandish R, Zare A, et al. Immuno-biosensor on a chip: a self-powered microfluidic-based electrochemical biosensing platform for point-of-care quantification of proteins. *Lab Chip*, 2021, 22: 108–120
- 15 Bahnmann J, Grünberger A. Microfluidics in biotechnology: overview and status Quo. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 2022, 179: 1–16
- 16 Jain S, Nehra M, Kumar R, et al. Internet of medical things (IoMT)-integrated biosensors for point-of-care testing of infectious diseases. *Biosens Bioelectron*, 2021, 179: 113074
- 17 Kaushik A K, Dhau J S, Gohel H, et al. Electrochemical SARS-CoV-2 sensing at point-of-care and artificial intelligence for intelligent COVID-19 management. *ACS Appl Bio Mater*, 2020, 3: 7306–7325
- 18 Cao C, Dhumpa R, Bang D D, et al. Detection of avian influenza virus by fluorescent DNA barcode-based immunoassay with sensitivity

- comparable to PCR. *Analyst*, 2010, 135: 337–342
- 19 Pedersen J C. Hemagglutination-inhibition test for avian influenza virus subtype identification and the detection and quantitation of serum antibodies to the avian influenza virus. *Methods Mol Biol*, 2008, 436: 53–66
 - 20 Woolcock P R, Cardona C J. Commercial immunoassay kits for the detection of influenza virus type A: evaluation of their use with poultry. *Avian Dis*, 2005, 49: 477–481
 - 21 Song D S, Lee Y J, Jeong O M, et al. Evaluation of a competitive ELISA for antibody detection against avian influenza virus. *J Vet Sci*, 2009, 10: 323–329
 - 22 Lee N, Wang C, Park J. User-friendly point-of-care detection of influenza A (H1N1) virus using light guide in three-dimensional photonic crystal. *RSC Adv*, 2018, 8: 22991–22997
 - 23 Aboagye F T, Annison L, Hackman H K, et al. Comparative evaluation of RT-PCR and antigen-based rapid diagnostic tests (Ag-RDTs) for SARS-CoV-2 detection: performance, variant specificity, and clinical implications. *Microbiol Spectr*, 2024, 12: e0007324
 - 24 Getahun H, Harrington M, O'Brien R, et al. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet*, 2007, 369: 2042–2049
 - 25 Januarie K C, Uhuo O V, Iwuoha E, et al. Recent advances in the detection of interferon-gamma as a TB biomarker. *Anal Bioanal Chem*, 2022, 414: 907–921
 - 26 Khairnar K, Martin D, Lau R, et al. Multiplex real-time quantitative PCR, microscopy and rapid diagnostic immuno-chromatographic tests for the detection of *Plasmodium spp*: performance, limit of detection analysis and quality assurance. *Malar J*, 2009, 8: 284
 - 27 Poon L L, Wong B W, Ma E H, et al. Sensitive and inexpensive molecular test for *Falciparum Malaria*: detecting *Plasmodium falciparum* DNA directly from heat-treated blood by loop-mediated isothermal amplification. *Clin Chem*, 2006, 52: 303–306
 - 28 Paris D H, Imwong M, Faiz A M, et al. Loop-mediated isothermal PCR (LAMP) for the diagnosis of *Falciparum Malaria*. *Am J Trop Med Hyg*, 2007, 77: 972–976
 - 29 Gale B K, Jafek A R, Lambert C J, et al. A review of current methods in microfluidic device fabrication and future commercialization prospects. *Inventions*, 2018, 3: 60
 - 30 Parihar A, Parihar D S, Ranjan P, et al. Role of microfluidics-based point-of-care testing (POCT) for clinical applications. In: Khan R, Dhand C, Sanghi S K, et al., eds. *Advanced Microfluidics-Based Point-of-Care Diagnostics*. New York: CRC Press, 2022. 39–60
 - 31 Ranjan P, Sadique M A, Parihar A, et al. Commercialization of microfluidic point-of-care diagnostic devices. In: Khan R, Dhand C, Sanghi S K, et al., eds. *Advanced Microfluidics-Based Point-of-Care Diagnostics*. New York: CRC Press, 2022. 383–398
 - 32 Liu Y, Li J, Wu T, et al. A miniaturized platform based on reciprocating-flowing immunobinding for ultrafast, highly-sensitive and on-site immunoassay. *Sens Actuat B-Chem*, 2024, 418: 136331
 - 33 Yin X, Wang Z, You H, et al. SEDphone: spatial encoding of centrifugal microfluidic disc integrated smartphone-controlled platform via RT/LAMP-CRISPR/Cas12a system for influenza virus subtypes detection. *Sens Actuat B-Chem*, 2024, 417: 136196
 - 34 Mahesh K, Vaidya S. Microfluidics: a boon for biological research. *Curr Sci*, 2017, 112: 2021–2028
 - 35 Li B, Yu L, Qi J, et al. Controlling capillary-driven fluid transport in paper-based microfluidic devices using a movable valve. *Anal Chem*, 2017, 89: 5707–5712
 - 36 Ng A H C, Uddayasankar U, Wheeler A R. Immunoassays in microfluidic systems. *Anal Bioanal Chem*, 2010, 397: 991–1007
 - 37 Xiong H, Ye X, Li Y, et al. Efficient microfluidic-based air sampling/monitoring platform for detection of aerosol SARS-CoV-2 on-site. *Anal Chem*, 2021, 93: 4270–4276
 - 38 Jayamohan H, Sant H J, Gale B K. Applications of microfluidics for molecular diagnostics. *Methods Mol Biol*, 2013, 949: 305–334
 - 39 He S, Joseph N, Feng S, et al. Application of microfluidic technology in food processing. *Food Funct*, 2020, 11: 5726–5737
 - 40 Zhang D, Bi H, Liu B, et al. Detection of pathogenic microorganisms by microfluidics based analytical methods. *Anal Chem*, 2018, 90: 5512–5520
 - 41 Sharma S, Zapatero-Rodríguez J, Estrela P, et al. Point-of-care diagnostics in low resource settings: present status and future role of microfluidics. *Biosensors*, 2015, 5: 577–601
 - 42 Pashchenko O, Shelby T, Banerjee T, et al. A comparison of optical, electrochemical, magnetic, and colorimetric point-of-care biosensors for infectious disease diagnosis. *ACS Infect Dis*, 2018, 4: 1162–1178
 - 43 Dirkwager R M, Liang S, Tanner J A. Development of aptamer-based point-of-care diagnostic devices for malaria using three-dimensional

- printing rapid prototyping. *ACS Sens*, 2016, 1: 420–426
- 44 Ghosh S, Aggarwal K, Vinitha T. U, et al. A new microchannel capillary flow assay (MCFA) platform with lyophilized chemiluminescence reagents for a smartphone-based POCT detecting malaria. *Microsyst Nanoeng*, 2020, 6: 1–8
- 45 Li J, Lillehoj P B. Microfluidic magneto immunosensor for rapid, high sensitivity measurements of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein in serum. *ACS Sens*, 2021, 6: 1270–1278
- 46 Gong F, Wei H, Qi J, et al. Pulling-force spinning top for serum separation combined with paper-based microfluidic devices in COVID-19 ELISA diagnosis. *ACS Sens*, 2021, 6: 2709–2719
- 47 Yang M, Tang Y, Qi L, et al. SARS-CoV-2 point-of-care (POC) diagnosis based on commercial pregnancy test strips and a palm-size microfluidic device. *Anal Chem*, 2021, 93: 11956–11964
- 48 Ma J, Jiang G, Ma Q, et al. Rapid detection of airborne protein from *Mycobacterium tuberculosis* using a biosensor detection system. *Analyst*, 2022, 147: 614–624
- 49 Boedicker J Q, Li L, Kline T R, et al. Detecting bacteria and determining their susceptibility to antibiotics by stochastic confinement in nanoliter droplets using plug-based microfluidics. *Lab Chip*, 2008, 8: 1265–1272
- 50 Churski K, Kaminski T S, Jakiela S, et al. Rapid screening of antibiotic toxicity in an automated microdroplet system. *Lab Chip*, 2012, 12: 1629–1637
- 51 Grigolato F, Egholm C, Impellizzieri D, et al. Establishment of a scalable microfluidic assay for characterization of population - based neutrophil chemotaxis. *Allergy*, 2020, 75: 1382–1393
- 52 Boribong B P, Lenzi M J, Li L, et al. Super-low dose lipopolysaccharide dysregulates neutrophil migratory decision-making. *Front Immunol*, 2019, 10: 359
- 53 Pérez-Rodríguez S, Borau C, García-Aznar J M, et al. A microfluidic-based analysis of 3D macrophage migration after stimulation by *Mycobacterium*, *Salmonella* and *Escherichia*. *BMC Microbiol*, 2022, 22: 211
- 54 Philpott D N, Gomis S, Wang H, et al. Rapid on-cell selection of high-performance human antibodies. *ACS Cent Sci*, 2020, 8: 102–109
- 55 Adler A S, Mizrahi R A, Spindler M J, et al. Rare, high-affinity mouse anti-PD-1 antibodies that function in checkpoint blockade, discovered using microfluidics and molecular genomics. *mAbs*, 2017, 9: 1270–1281
- 56 Yang X, Zhao J, Chen S, et al. An ultrasensitive microchip electrophoresis chemiluminescence assay platform for detection of trace biomolecules. *J Chromatogr A*, 2020, 1613: 460693
- 57 Liu G, Cao C, Ni S, et al. On-chip structure-switching aptamer-modified magnetic nanobeads for the continuous monitoring of interferon-gamma *ex vivo*. *Microsyst Nanoeng*, 2019, 5: 35
- 58 Song Y, Zhao J, Cai T, et al. Machine learning-based cytokine microarray digital immunoassay analysis. *Biosens Bioelectron*, 2021, 180: 113088
- 59 He W, Huang L, Feng Y, et al. Highly integrated microfluidic device for cell pairing, fusion and culture. *Biomicrofluidics*, 2019, 13: 054109
- 60 Ding R, Hung K C, Mitra A, et al. Rapid isolation of antigen-specific B-cells using droplet microfluidics. *RSC Adv*, 2020, 10: 27006–27013
- 61 Bourguignon N, Attallah C, Karp P, et al. Production of monoclonal antibodies in microfluidic devices. *Integr Biol*, 2018, 10: 136–144
- 62 Rossi D, Dannhauser D, Telesco M, et al. CD4⁺ versus CD8⁺ T-lymphocyte identification in an integrated microfluidic chip using light scattering and machine learning. *Lab Chip*, 2019, 19: 3888–3898
- 63 Bounab Y, Eyer K, Dixneuf S, et al. Dynamic single-cell phenotyping of immune cells using the microfluidic platform DropMap. *Nat Protoc*, 2020, 15: 2920–2955
- 64 Wang Z, Wang Y, Lin L, et al. A finger-driven disposable micro-platform based on isothermal amplification for the application of multiplexed and point-of-care diagnosis of *tuberculosis*. *Biosens Bioelectron*, 2022, 195: 113663
- 65 Chen H, Liu K, Li Z, et al. Point of care testing for infectious diseases. *Clinica Chim Acta*, 2019, 493: 138–147
- 66 Clark I C, Mudvari P, Thaploo S, et al. HIV silencing and cell survival signatures in infected T cell reservoirs. *Nature*, 2023, 614: 318–325
- 67 Zhao W, Zhao H, Li M, et al. Microfluidic devices for neutrophil chemotaxis studies. *J Transl Med*, 2020, 18: 168
- 68 Liu Y, Wang M, Liu R, et al. Label-free microfluidic device reveals single cell phagocytic activity and screens plant medicine rapidly. *Lab Chip*, 2023, 23: 553–559
- 69 Bonavia A S, Samuelsen A, Chroneos Z C, et al. Comparison of rapid cytokine immunoassays for functional immune phenotyping. *Front Immunol*, 2022, 13: 940030
- 70 Natarajan V, Simoneau C R, Erickson A L, et al. Modelling T-cell immunity against hepatitis C virus with liver organoids in a microfluidic

- coculture system. [Open Biol](#), 2022, 12: 210320
- 71 Han P, Yosinski S, Kobos Z A, et al. Continuous label-free electronic discrimination of T cells by activation state. [ACS Nano](#), 2020, 14: 8646–8657
- 72 Lin YS, Sun CL, Tsang S, et al. Label-free and noninvasive analysis of microorganism surface epistuctures at the single-cell level. [Biophys J](#), 2023, 122: 1794–1806
- 73 Liu D, Sun M, Zhang J, et al. Single-cell droplet microfluidics for biomedical applications. [Analyst](#), 2022, 147: 2294–2316
- 74 Sinha N, Subedi N, Tel J. Integrating immunology and microfluidics for single immune cell analysis. [Front Immunol](#), 2018, 9: 2373
- 75 Saeed A F U H, Wang R, Ling S, et al. Antibody engineering for pursuing a healthier future. [Front Microbiol](#), 2017, 8
- 76 Sun H, Hu N, Wang J. Application of microfluidic technology in antibody screening. [Biotechnol J](#), 2022, 17: e2100623
- 77 Datlinger P, Rendeiro A F, Boenke T, et al. Ultra-high-throughput single-cell RNA sequencing and perturbation screening with combinatorial fluidic indexing. [Nat Methods](#), 2021, 18: 635–642
- 78 Hümmer D, Kurth F, Naredi-Rainer N, et al. Single cells in confined volumes: microchambers and microdroplets. [Lab Chip](#), 2016, 16: 447–458
- 79 Seah Y F S, Hu H, Merten C A. Microfluidic single-cell technology in immunology and antibody screening. [Mol Aspects Med](#), 2018, 59: 47–61
- 80 Nagano K, Tsutsumi Y. Phage display technology as a powerful platform for antibody drug discovery. [Viruses](#), 2021, 13: 178
- 81 Sklavenitis-Pistofidis R, Getz G, Ghobrial I. Single-cell RNA sequencing: one step closer to the clinic. [Nat Med](#), 2021, 27: 375–376
- 82 Lan Y, Zhou Y, Wu M, et al. Microfluidic based single cell or droplet manipulation: methods and applications. [Talanta](#), 2023, 265: 124776
- 83 Xu X, Wang J, Wu L, et al. Microfluidic single-cell omics analysis. [Small](#), 2020, 16: e1903905
- 84 Li Y, Liu M, Xie S. Harnessing phage display for the discovery of peptide-based drugs and monoclonal antibodies. [Curr Med Chem](#), 2021, 28: 8267–8274
- 85 Timm A C, Shankles P G, Foster C M, et al. Characterization of extended channel bioreactors for continuous-flow protein production. [J Vacuum Sci Tech B Nanotechnol MicroElectron-Mater Processing Measurement Phenomena](#), 2015, 33: 06FM02

Research progress in the application of microfluidic chip technology for infectious disease diagnosis

ZHANG Xin^{1,2,3} & PENG JunPing^{1,2,3*}

¹NHC Key Laboratory of Systems Biology of Pathogens, National Institute of Pathogen Biology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 102629, China

²Key Laboratory of Respiratory Disease Pathogenomics, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 102629, China

³Key Laboratory of Pathogen Infection Prevention and Control (Ministry of Education), National Institute of Pathogen Biology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 102629, China

* Corresponding author, E-mail: pengjp@hotmail.com

Infectious diseases, characterized by high pathogenicity and rapid transmission, pose a serious threat to human health. Rapid and accurate pathogen identification is crucial for effective treatment and prevention. Microfluidic chip technology has emerged as a versatile tool in clinical diagnostics, molecular detection, and personalized medicine. By integrating microfluidic platforms with various detection methods, this technology addresses the urgent need for rapid diagnosis of multiple pathogens, offering the potential to revolutionize and advance the diagnosis and research of infectious disease. This review explores the wide-ranging applications of microfluidic chip technology in the clinical diagnosis of infectious diseases, including pathogen detection, analysis of host immune responses, antibody screening, and its role in cellular immune response studies and proteomics. Additionally, we highlight the real-time detection capabilities of microfluidic chips, emphasizing their advantages in terms of high sensitivity, low cost, high throughput, speed, and user-friendliness. This review aims to provide a foundation for advancing scientific research and practical applications in the rapid detection of infectious diseases.

microfluidic chip technology, infectious disease diagnosis, real-time testing, microbial detection, immune response

doi: [10.1360/SSV-2024-0304](https://doi.org/10.1360/SSV-2024-0304)