

中国生物微机电系统技术发展现状与展望

张传禹¹, 蔡新霞², 常凌乾³, 陈健², 李天梁⁴, 刘景全⁵, 高伟卓¹, 胡飞¹, 秦咸明⁶, 吴德志⁷, 徐洪成¹, 张帅龙⁸, 韦学勇^{1,7*}

1. 西安交通大学仪器科学与技术学院, 西安 710049
2. 中国科学院空天信息创新研究院, 北京 100094
3. 北京航空航天大学生物与医学工程学院, 北京 100191
4. 武汉理工大学机电工程学院, 武汉 430070
5. 上海交通大学微纳电子学系, 上海 200240
6. 西安电子科技大学机电工程学院, 西安 710071
7. 厦门大学机电工程系, 厦门 361005
8. 北京理工大学集成电路与电子学院, 北京 100081

摘要 生物微机电系统 (Biomedical Microelectromechanical System, BioMEMS) 技术是将生物、机械、电子、物理、化学和信息等多学科交叉融合的前沿技术, 其研究和应用极大地推动了生物医学领域技术的进步, 并具有低成本产业化的潜力, 已经成为世界各主要科技强国大力发展的领域。文章系统总结了BioMEMS在生物检测、医学治疗、微纳操纵等领域的前沿进展和国内外发展现状。总体而言, 中国在该领域处于世界一流水平, 特别是在材料开发、技术应用层面取得了显著成果。但同时也存在一些问题和瓶颈, 例如, 还需要进一步优化我国现有科研资助和人才培养体系来满足BioMEMS技术多学科交叉属性。文章针对性地提出了该领域未来发展趋势和政策建议, 以期为中国后续生物微机电系统技术的发展提供参考。

关键词 生物微机电系统技术; 发展现状; 未来趋势; 政策建议

生物微机电系统 (Biomedical Microelectromechanical System, BioMEMS) 是将生物学、微电子学、物理学、化学和信息学等融为一体的面向生物医学的微机电系统, 集成了微传感器、微驱动

器、微流体系统、微光学系统及微机械元器件。微纳加工技术能够使BioMEMS器件具有微米甚至纳米量级的特征尺寸, 实现系统的微型化、自动化, 从而高通量、较少损伤地完成生物医学领域的

收稿日期: 2024-06-30; 修回日期: 2024-07-12

*通信作者

检测、诊断和治疗。此外，BioMEMS技术的产业化能极大地降低生物医学诊断和治疗的成本。因此，BioMEMS技术不仅具有非常重要的基础研究价值，而且具有显著的产业化前景，在国民经济特别是生物医学领域具有重要意义。

在检测和诊断方面，BioMEMS技术原则上适用于从核酸、蛋白质到有机/无机小分子的不同类型分子的反应、分离和检测，几乎涉及全部生物和非生物过程中的生物与化学问题（图1），应用领域包括疾病诊断、药物筛选、环境检测、发酵工业、食品工业、司法鉴定等。特别是MEMS技术将器件和系统小型化，催生和促进了即时检测（Point of Care Testing, POCT）技术的发展。在治疗方面，BioMEMS几乎涉及所有的医学领域，具有特异性强、灵敏度高、精确性好、功耗低、尺寸小、稳定性强等优点。微纳加工技术、材料科学、人工智能的迅猛发展，不断拓宽着生物微机电系统技术的内涵和应用范围，以更智能、更微小、更精确为特征的新型技术不断涌现。此外，BioMEMS在诸多应用中，如基于柔性电子技术的人体监测、脑机接口技术及单细胞高通量检测技术等，将产生大量数据和信息，引入人工智能与大数据机器学习必然能够对BioMEMS技术发展产生巨大助力。

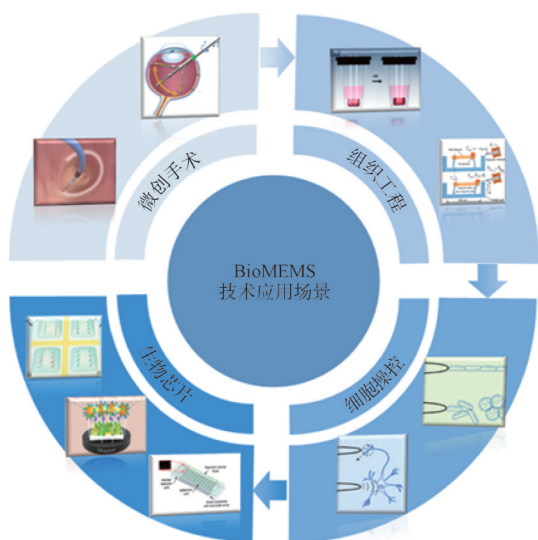


图1 生物微机电系统技术的多种应用

Fig. 1 Various applications of BioMEMS technology

下面将围绕单细胞检测、声流控技术等前沿方向展开，聚焦国内外相关技术现状和未来趋势。

1 BioMEMS在生物检测领域的前瞻技术发展分析

1.1 单细胞及细胞内物质检测技术

准确地检测细胞内的物质，可以深入地了解细胞生理状况的变化^[1]。细胞内物质分析技术发展迅速，荧光和电化学检测技术逐渐成为破解细胞状态的重要方式。随着荧光探针和显微技术的发展，荧光检测手段能够实现对胞内物质精确定位和分析。而电化学分析和微纳米技术的结合可高灵敏地、原位地检测细胞内物质。

在高通量单细胞检测方面，英国南安普顿大学等利用微流控阻抗流式细胞仪等技术测量了细胞膜、细胞质的关键生理物理信号特征；中国科学院空天信息创新研究院王军波/陈健团队则提出利用电学特征进行高通量单细胞生理特征的测量。在高通量生物化学特征测量方面，美国芝加哥大学、中国科学院空天信息创新研究院的研究人员提出基于微液滴、微孔、“压缩通道”等效荧光模型等方法，高通量采集了单细胞内的蛋白特征信号。

随着新药研发和细胞分析技术的发展，对细胞内物质检测的传感器提出了更高要求，荧光检测技术、膜片钳技术、纳米孔技术等都被应用于细胞内物质检测领域（图2^[2-7]），以期实现细胞内细胞核、蛋白等日益精准的检测需求。面对越来越高的胞内物质的分析要求，传感器未来的设计也将朝着更灵敏和更特异性、多功能化、多模态化等方面发展。

1.2 脑机接口技术

脑机接口是一种实现人脑与外部设备之间直接交流的技术，融合了神经科学、工程学、计算机科学和生物医学等多学科的前沿研究成果。与脑电图等头皮外检测的脑机接口相比，应用于深脑的脑机接口器件由于直接接触神经细胞，可以实现更为丰富的神经信息获取及更加精准的神经

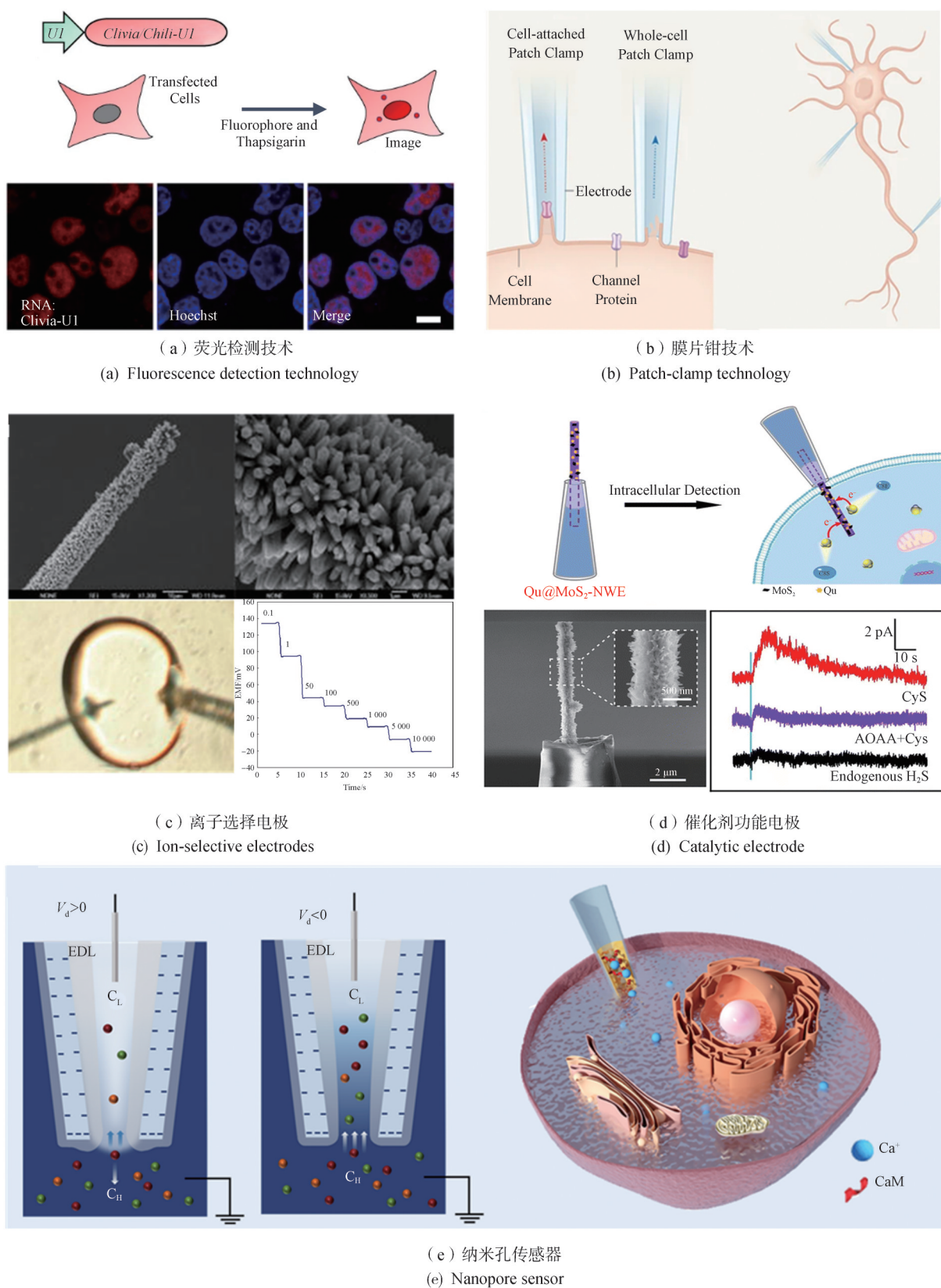


图2 细胞内物质的传感检测技术

Fig. 2 Sensing and detection technology for intracellular substances

活动调控。脑机接口技术在神经科学、临床疾病等领域有着巨大的应用潜力(图3)。

现阶段植入式脑机接口器件主要有硅基和柔性植入式脑机接口器件。具有代表性的硅基植入式脑机接口器件是犹他电极、密西根电极,以及欧洲微电子中心(Interuniversity Microelectronics Centre, IMEC)提出的神经像素探针(Neuropixels)。目前,国内硅基脑机接口器件的研发也进步很大。中国科学院半导体研究所裴卫华团队研究了多种密西根电极^[8];中国科学院空天信息创新研究院蔡新霞团队^[9]在双模脑机接口器件方面进行了系统的研究;清华大学盛兴团队^[10]开展了多模态植入硅基脑机接口器件研制;上海交通大学刘景全团队^[11]研制了三维高密度(1024导)可驱动光电集成多脑区神经探针阵列,以及单根1024导电极与应用型专用集成电路(Application Specific Integrated Circuit, ASIC)集成的采集和刺激的硅基脑机接口器件。

相较于硅基电极,柔性电极随脑组织自由浮动,利于电极在脑内长期生物相容。Neuralink公司于2016年布局柔性脑机接口,先后实现3072导有线柔性脑机接口系统^[12]和1024导无线全植

入柔性脑机接口系统,并于2024年1月完成人体植入实验。在国内,清华大学、中国科学院、国家纳米中心、上海交通大学等研发团队也从柔性脑机接口器件、材料、结构设计等多个维度进行了探索,已有研究成果进入了临床验证阶段。但目前植入式柔性脑机接口器件仍存在植入定位精度不足、易分层、长期植入稳定性不足等问题。尽管存在挑战性难题,脑机接口依然表现出空间密度更高、时间尺度更久、输入更加丰富及输出更加精准等优势和发展趋势,因此,需要在更广泛的领域发掘更高性能的深脑脑机接口的应用潜力。

在大脑的空间导航功能研究、重大脑疾病预测与康复方面,中国科学院空天信息创新研究院^[13-14]、浙江大学等都取得了突出成果。中国脑机接口技术的发展无论在理论还是应用层面都处于国际一流水平,但目前在临床应用中还面临着伦理风险,其稳定性也亟待提升。

未来,借助于脑机接口技术产生的大量数据,可以预见研究人员利用人工智能与大数据技术,将能够进一步发挥深脑接口的优势和潜力,其稳定性也将得到提高。

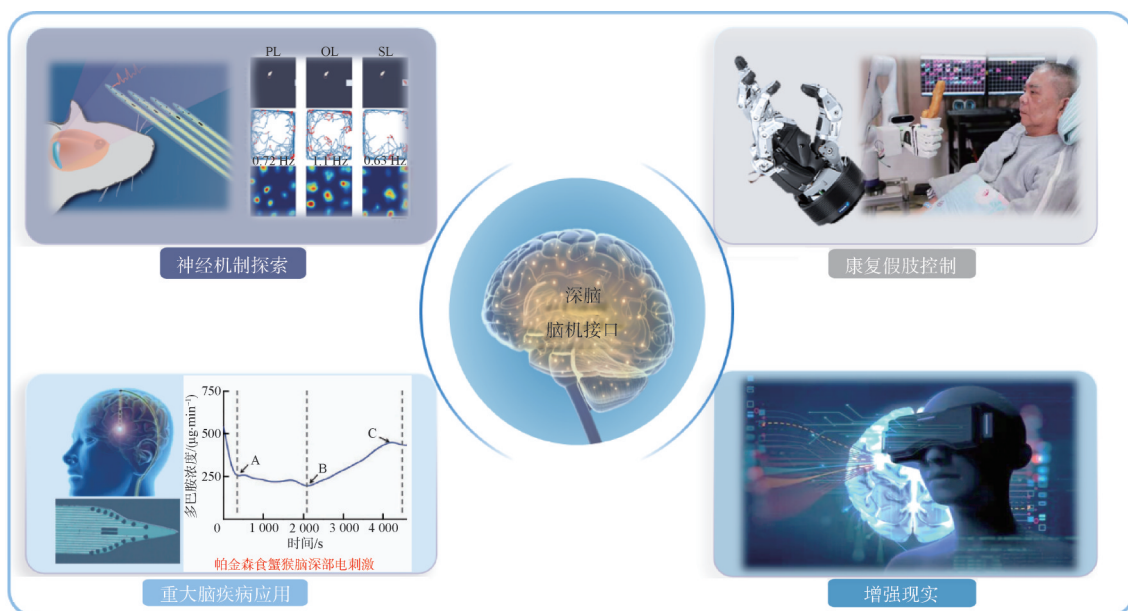


图3 深脑脑机接口技术的多种应用

Fig. 3 Various applications of deep brain-machine interface technology

1.3 分子诊断技术

分子诊断技术是一种通过借助生物标记物对样本的遗传物质或其携带病原体的基因结构与类型进行特异性检测，进而从基因层面对疾病进行检测诊断的方法，这是实现疾病早期诊断的关键技术之一。目前，分子诊断是体外诊断中一个非常重要的领域，也是发展最快的领域，具有非常广阔的应用前景。例如，利用分子诊断方法对肿瘤外泌体进行检测，可以实现肿瘤早期诊断，大大提高癌症患者的存活率。

国际上，聚合酶链反应（Polymerase Chain Reaction, PCR）仪从第一代压缩机制冷电热丝加热到第二代半导体制冷加热并增加热盖，均是了解决集成化精确定量的问题；国内前两代产品则采用3个不同温度的水浴锅由机械臂移动样品在3个锅中来回转动。第三代PCR技术的实时荧光定量技术是通过检测和跟踪PCR扩增过程中不敏感区向指数增长区过渡的交界点，即阈值循环数（Cycle Threshold, CT），进行起始浓度的判断和推算，这也是现在新一代PCR产品——实时荧光定量PCR系统中最具有准确性的原因。国内生产或销售实时荧光定量PCR仪的企业主要有：西安天隆科技有限公司（自主知识产权）、上海枫岭生物技术有限公司（外资企业，总部在加拿大多伦多）等。以西安

天隆科技有限公司为代表的中国企业，在新冠疫情期间强有力地支撑了国内及其他50多个国家的病毒检测需求。目前，国内无论在传感机理研究还是在产业化仪器设备层面都处于国际领先水平。未来，高通量测序、多组学整合与人工智能技术的结合，将大大推动分子诊断技术的发展。这些技术不仅能够提高疾病的早期诊断率和准确性，还能为个性化医疗和精准医学提供坚实的技术基础。

在未来，随着高通量测序、数字PCR、CRISPR（Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeat，成簇规律间隔短回文重复）基因编辑和微流控芯片等前沿技术的普及，分子诊断的灵敏度和准确性将进一步提高，能够更早地识别疾病并进行个性化治疗。同时，分子诊断技术的便携化和即时检测化将成为一个重要趋势，使检测更加快速、简便，并能广泛应用于多种场景。

1.4 柔性电子技术

柔性电子技术作为一种新兴的技术领域，正逐渐展现出其巨大的潜力和广阔的应用前景^[15-18]。如图4所示，柔性电子技术包含从传感器、电路、硅基集成电路（Integrated Circuit, IC）芯片到无线通信、能源收集和显示技术，柔性电子技术正在逐步改变着传统电子设备的形态和功能。柔性传

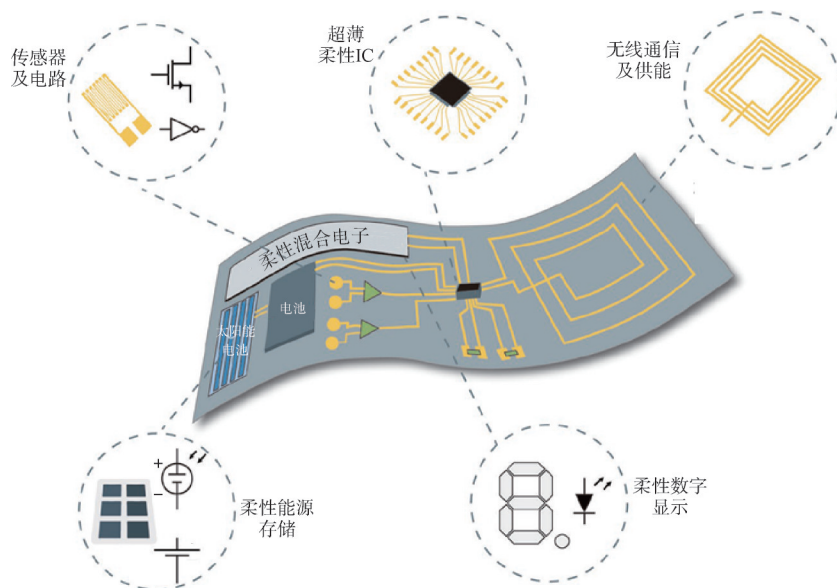


图4 柔性电子发展现状

Fig. 4 Current development status of flexible electronics

传感器以其高变形能力、轻便和可弯曲性而备受关注，逐渐朝着涉及物理、化学、生物的多参量监测的方向发展，以适应复杂人体环境和装备需求，这将为可穿戴设备、医疗健康监测和新型医学仪器研发提供核心技术支撑。

未来，柔性电子技术需要在材料、化学、物理、机械工程、电气工程、生物医学工程、人工智能、大数据等方面进行系统性创新。为应对现代高性能柔性电子或器件的需求，需要重点发展具有长期稳定性的可拉伸电子材料、满足低成本的大规模制造技术、能够实时检测体液中多种不同生物标志物的新型柔性电化学传感器及能够集成多种感觉模式，以实现并行处理、编译和执行的人工存算一体系统等。

柔性电子技术在国内发展迅速，总体在国际上也处于一流水平，应用涵盖了国民经济、生命健康等诸多领域，有望为可穿戴设备、医疗健康、智能包装、汽车与航空航天、消费电子、环境监

测、机器人与人工智能等领域提供新思路。例如，可穿戴设备能够实时监测心率、血压等生理指标，而电子皮肤则能够模仿人体皮肤的功能，提供触觉感知能力。因其独特的柔性和延展性，以及高效、低成本的制造工艺，柔性电子技术的发展正在推动多个行业的技术革新。

2 BioMEMS在医学治疗领域前瞻技术发展分析

2.1 介入式微纳感知与手术器件

在医学治疗方面，BioMEMS具体应用包括生理化学多参数感知微结构及精密手术执行器等微器械的制备，其相关技术和产品已覆盖微创手术、组织定向送药、细胞手术治疗及病毒免疫等多方面，可完成传统医学手段所无法企及的诸多任务（图5^[19-26]）。BioMEMS技术的研究将为生物医疗发展开辟一个崭新的领域，为精准医学提供强大的技术支撑。

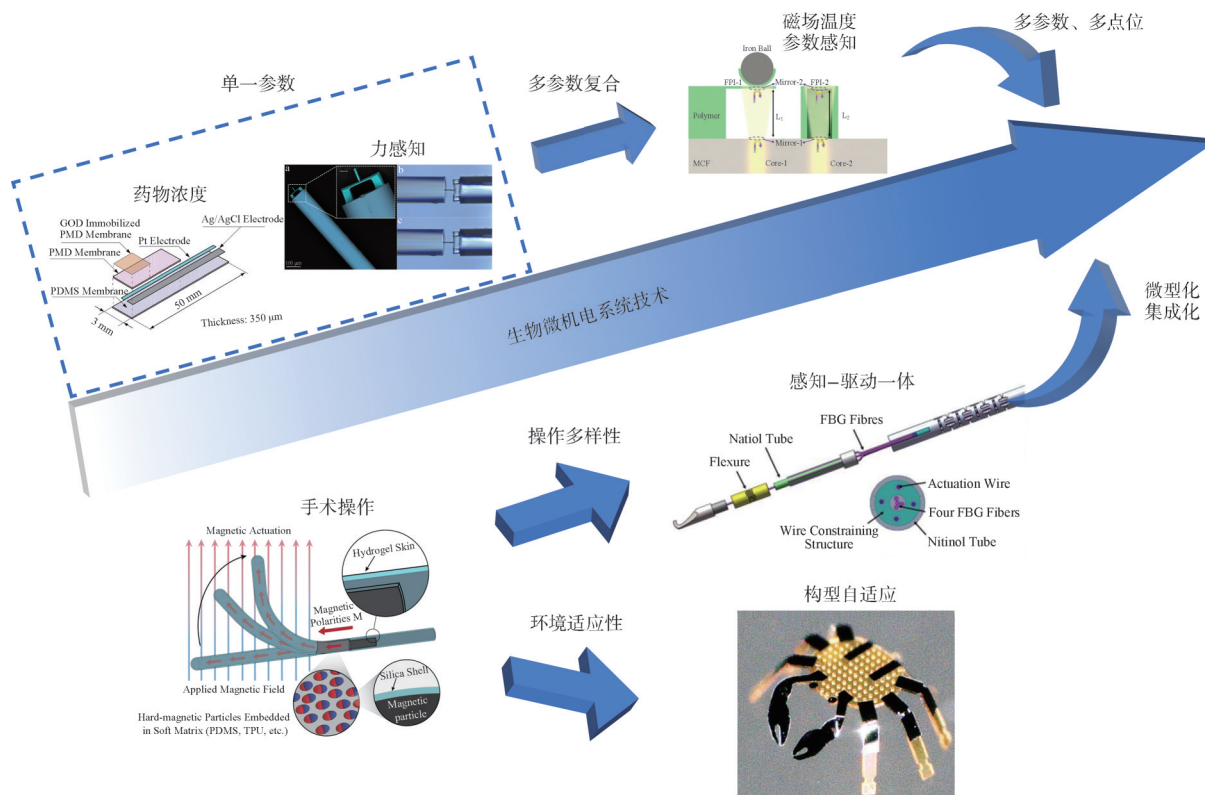


图5 生物微机电领域内微纳感知与手术治疗技术的发展趋势

Fig. 5 Development trend of micro-nano sensing and surgical treatment technology in the field of BioMEMS

BioMEMS代表了生物医疗与精准医学发展的以实现各种复杂医学手术操作。器官级操作器诸如压力感知心脏射频消融导管、眼科视网膜剥除微型手术执行器^[19]、基于柔性光纤悬臂柱的组织级检测平台^[20]，以及携带细胞进行定向释放的细胞级机器人^[21]等。随着BioMEMS技术的不断发展，具备pN级力感知的光纤光镊技术已实现细胞提取操作^[22-23]，这也将传统的医疗操作从器官水平提升至细胞水平，甚至亚细胞水平。

通过MEMS技术制备高精度多功能微型执行器也是精准医学手术操作的核心关键。美国麻省理工学院研究团队^[24]制备了亚毫米级磁驱动连续体机器人，实现了细小血管内的介入手术操作。北京大学研究团队^[25]考虑到复杂的应用场景对微执行器的适应性和操作多样性的要求，通过多层光刻将形状记忆材料结合，构建亚毫米级爬行机器人，实现了生物过程调节、微创外科手术等操作功能。天津大学研究团队^[26]围绕感知功能缺失而导致的组织损伤问题，将微传感与微执行器结合，通过术中器械-巩膜亚毫米级交互力监测进行反馈控制，极大提高了眼科手术安全性。由于受限于微小操作空间，细胞级、亚细胞级执行器仍存在功能单一、多参数感知难以集成等问题，通过MEMS技术制备兼顾微型化与感知-操作多功能融合的微执行器已然成为BioMEMS亟待攻克的难题。

2.2 微纳细胞电穿孔生物芯片技术发展分析

微纳细胞电穿孔生物芯片是一种用于改变细胞膜通透性的技术，利用电场在细胞膜上产生暂

最新前沿。通过革新使用自动化微纳操作工具，可时性的微小孔隙，从而允许大分子如DNA、RNA或蛋白质进入细胞内。这种方法对于基因传递、药物递送及细胞疗法等研究具有重要意义^[27-29]。北京航空航天大学常凌乾团队^[30-32]将微纳细胞电穿孔生物芯片应用于细胞疗法、基因编辑及药物递送等多个领域，有望为这些领域带来更为精准、高效的实验方法和治疗手段。

3 BioMEMS在微纳操控领域前瞻技术发展分析

3.1 声流控技术

声流控（Acoustofluidics）技术是一种结合了声学 and 微流控技术的新型芯片实验室（Lab on a Chip）前沿技术^[33]。在检测技术上，一方面，通过声换能器来检测键合或生长在压电基底上的单层聚合物、生物分子、细胞和生物组织^[34]。另一方面，如图6^[35-38]所示，声流控发展出了以声镊（Acoustic Tweezers）为代表的声学微纳操纵器件，通过体声波或表面声波对微尺度目标进行精细操控^[35-37]，在医学诊断和生化研究中具有广泛的应用前景。美国伊利诺伊大学芝加哥分校Xu团队^[39]提出的癌细胞操纵平台，通过微气泡产生局部声流来控制癌细胞组装过程和微组织结构。除此以外，西安交通大学张传禹等^[38]展示的尖角声流器件，可以实现快速的流体混合。中国科学院院士郑海荣团队^[40-41]提出的超声体内操纵方法，利用相控阵声场与微气泡实现了高效的微生物操纵。

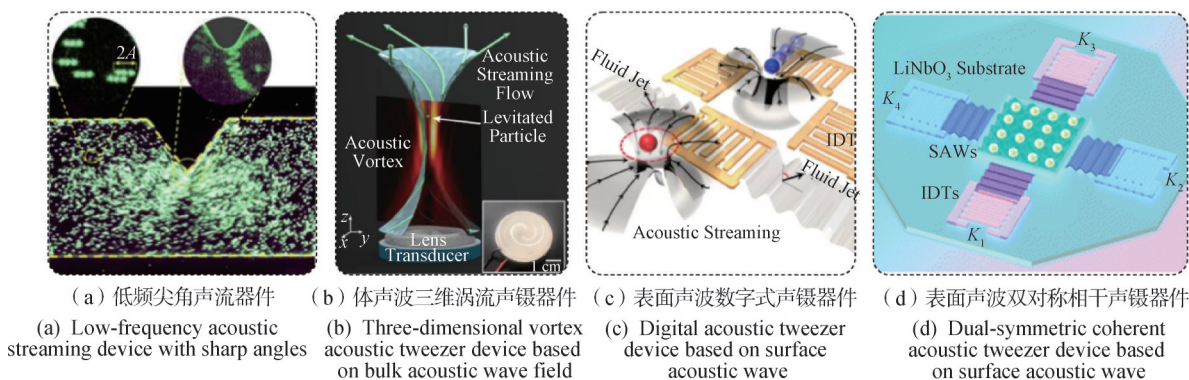


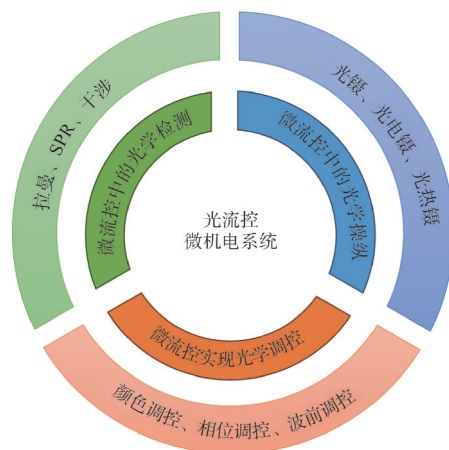
图6 多种不同工作原理的声流控器件

Fig. 6 Acoustofluidic devices with different working principles

在表面波微流控器件中,最为典型的是表面波声镊器件和微流控声表面波生物传感器^[42]。美国印第安纳大学 Guo 团队^[43-44]展示的器官型细胞簇组装技术,可快速可靠地评估癌症免疫疗法,预测患者对辅助治疗的异质性治疗反应。Collins 等^[45]提出的纳秒脉冲声镊,利用两个行波场间的脉冲延迟来控制驻波场范围;Pan 等^[46]提出的双轴对称可重构声镊,则是利用换能器间的相位与幅值调制来控制波节点形状与分布;在国内,西安电子科技大学秦咸明等^[47]提出的声学阀器件,则是利用多组换能器的逻辑控制,实现分选与捕获功能的集成与快速切换。整体而言,在声流控技术的应用层面,国内以西安交通大学、中国科学院深圳先进技术研究院、南京大学为代表的科研院所与国际领先水平并驾齐驱,但在声学与流体耦合等基础研究方面,国内研究尚处于追赶阶段。

3.2 光流控微机电系统技术发展分析

光流控微机电系统是一种将光学技术与微流控技术结合起来的先进微机电系统,通过精密控制微尺度液体的流动和光学路径,实现多种生物、化学和物理分析功能。如图7所示,光流控微机电系统在多个领域有着广泛的应用,在生物医学领域可用于DNA/RNA检测、蛋白质分析、细胞研究和药物筛



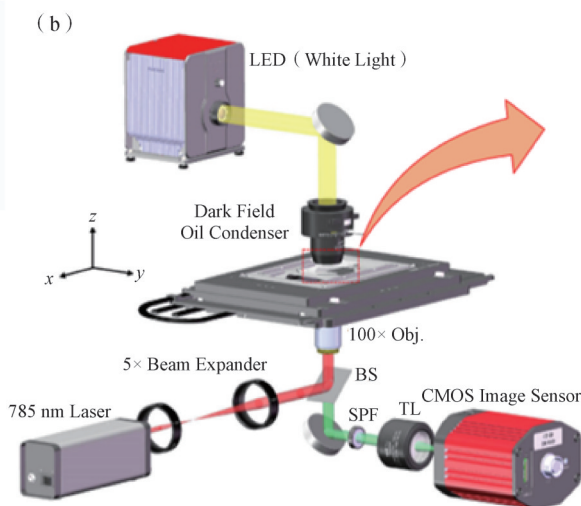
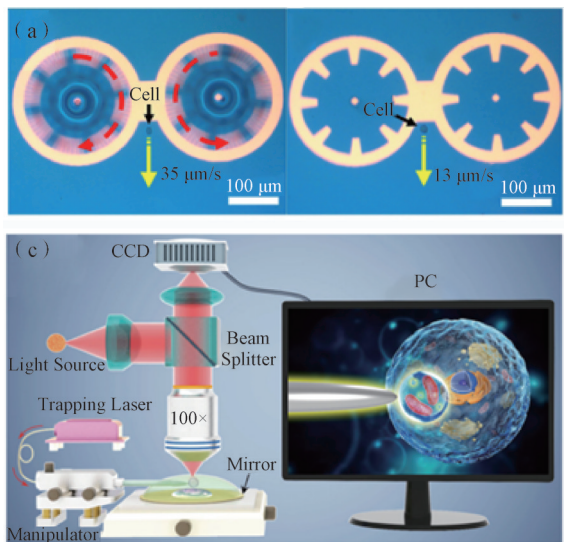
SPR: Surface Plasmon Resonance, 表面等离子体共振。

图7 光流控微机电系统核心技术与功能组成

Fig. 7 Core technology and function components of optofluidic micro-electro-mechanical systems

选。便携式基因检测设备和快速血液分析仪是其典型应用。在环境监测领域,光流控微机电系统可用于检测水质、空气质量和土壤样品中的污染物,高灵敏度和高通量特性使其在环境监测中独具优势。

通过光学操纵的光力作用可实现对微粒或细胞的操控。北京理工大学张帅龙等^[45]使用光电镊子(Optoelectronic Tweezers, OET)来控制微电机,通过精确旋转和移动微齿轮实现对细胞等多种三维粒子进行精准控制(图8^[48]),通过光热激发产生的



BS: Beam Splitter, 分束器; SPF: Spatial Filter, 空间滤波器; TL: Transfer Lens, 传输透镜; CMOS: Complementary Metal-Oxide-Semiconductor, 互补金属氧化物半导体。

图8 微流控中的光学操控

Fig. 8 Optical manipulation in microfluidics

扩散动力学和热渗透流，成功捕获并富集了DNA功能化的金纳米颗粒、CRISPR相关蛋白及DNA链。暨南大学李宇超团队通过一系列实验验证了生物放大器的成像和操控能力^[49]。

作为一个新型技术，国内外在光流控技术发展上大致处于同一个阶段，未来的光流控MEMS系统将更加注重高通量和自动化。通过集成更多的检测通道和智能控制系统，可以实现更高效的样品处理和分析。结合多种检测技术（如电化学检测和光学检测），可以提高系统的检测精度和可靠性。其广泛的应用前景和巨大的市场潜力，将推动该领域的持续创新和突破。

4 未来趋势与发展建议

4.1 未来趋势

通过对BioMEMS涉及的相关领域的系统分析，可以看到BioMEMS技术伴随着新材料、新工艺、新的介入尺度而快速发展，其在未来的几大重点发展趋势可以总结如下。

1) 纳米技术将在BioMEMS中发挥重要作用

纳米材料和纳米结构的独特性质，如高表面积和量子效应，使其在生物检测和治疗中具有巨大潜力。纳米传感器可以极大地提高生物检测的灵敏度和特异性，而纳米机器人可以用于精准药物递送和体内诊疗。随着纳米技术的不断发展，BioMEMS设备将变得更加高效和多功能化。

2) 可穿戴和植入式BioMEMS设备将更加普及

随着材料科学和电池技术的进步，可穿戴设备和植入设备将能够实时监测健康参数，如心率、血压、血糖等，并提供智能反馈，这将大大提高个人健康管理和疾病预防的水平。例如，智能手表和健康监测贴片等设备已经在市场上得到广泛应用，并且向更加小型化、智能化和个性化发展，而柔性电子学的发展将进一步推动BioMEMS的应用。柔性电子器件可以与人体表面更好地贴合，提供更舒适的使用体验。柔性传感器和电子皮肤可以用于连续监测生理信号，应用于皮肤贴片、智能衣物和植入设备等领域。未来，柔性电子器件将变

得更加耐用和多功能，满足不同应用场景的需求。

3) 人工智能、大数据技术将与BioMEMS紧密结合

人工智能算法可以从复杂的生物数据中提取出有价值的信息，辅助疾病诊断和治疗方案的制定。大数据分析可以帮助研究人员理解生物过程的复杂性，发现新的生物标志物和治疗靶点。基于人工智能算法、大数据分析技术，能够解决BioMEMS设备测得信息、实时生理状态，以及多重生物作用过程间相互影响关系难以理清的难题，从而助力基于BioMEMS设备的人体个性化健康管理、患者诊疗方案个性化定制，以及生物、医学领域前沿学术探索。

4) BioMEMS设备将更加集成化和多功能化

未来BioMEMS设备将能够同时实现多种生物信号的检测和处理，提高数据的全面性和可靠性。在商业化和产业化方面，随着技术的成熟和生产工艺的改进，BioMEMS产品的成本也将逐渐降低，生产将更加标准化和规模化。越来越多的BioMEMS设备将进入市场，应用于医疗、制药、环境监测等领域，为人们的生活带来便利和健康保障。总之，BioMEMS的发展将推动生物医学和健康管理领域革命性的变化和进步。

4.2 发展建议

1) 提高BioMEMS领域资助的针对性

由前面生物微机电系统技术所包含的前沿领域可知，作为前沿交叉领域，生物微机电系统技术包含电子信息、微纳制造、生物医学等多个领域，具有多学科融合交叉的鲜明特征。例如，在基于声场的细胞操控技术领域，研究者往往来自生物医学工程、机械、微电子等学科。因此，BioMEMS的前沿研究学者往往分散在多个不同学科，容易造成国家财政，如国家自然科学基金、科技部重点研发计划等在不同学科重复资助，降低了资金利用效率。因此，建议在现有学科专业资助体系中，增加生物微机电系统技术专门代码或专项，用于集中申报本领域的项目，既可以避免重复申报、择优资助，又可以形成汇聚效应，促进学科

交流，激励研究者不断推动本领域发展。

2) 推动生物机电技术标准化及医疗资质申报工作

目前，生物机电系统技术领域呈现百花齐放的发展态势，前沿技术突破不断涌现，但其在应用层面仍然存在技术标准不统一、国家标准缺失的问题。例如，基于BioMEMS技术的手术导管或微型手术执行器，从不同科研团队发展出来的技术规格往往差异很大，导致很难开展性能比对和评估。同时，在将柔性电子器件等医疗设备投入实际应用时，通常需要经过医疗器械资质认证及临床资质认证等过程。目前并没有专门的政策来支持该领域的应用落地，很多研发者由于无力推动资质申报而将很多潜在先进技术束之高阁。因此，建议通过中国微米纳米技术学会牵头，组织相关企业和学者，推动生物机电系统技术的标准制定。同时，呼吁政府职能部门出台相关应用落地支持政策，推动相关技术的医疗资质申报。

3) 增设BioMEMS技术二级学科，推动领域人才高质量培养

生物机电系统技术作为前沿交叉领域，在未来国家科技发展、人民生命健康中具有重要价值，因此长期支撑本领域的发展，需要高度重视人才培养。与资助体系的问题类似，目前本领域的人才培养也分散在多个学科中，培养模式和标准不统一，不利于人才培养质量的评估和优化。例如，按照原有学科体系培养的研究生，无论来自机械学科、微电子学或者生物学科，往往很难满足诸如深脑脑机接口领域对于学科背景的要求，需要再补充学习大量缺失的学科内容。针对这一问题，建议增设机电系统技术二级学科，针对BioMEMS技术制定专门的人才培养方案，汇聚多个学科的培养优势和特色，推动领域的高质量发展。

5 结束语

国内生物机电系统技术蓬勃发展，总体处于世界一流水平，并且随着制造技术的成熟和生产工艺的改进，未来BioMEMS产品的成本也将不

断降低，生产将更加标准化和规模化。BioMEMS的发展将推动生物医学和健康管理领域革命性的变化和进步，越来越多的BioMEMS产品进入市场，被广泛应用于医疗、制药、环境监测等领域，为人类的健康生活带来便利和提供保障。

参考文献

- [1] Hofer A M, Brown E M. Extracellular calcium sensing and signalling[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2003, 4(7): 530-538.
- [2] 李诗琪, 骆怡琳, 万建文, 等. 基于核酸适体的电化学生物传感研究[J]. *分析测试学报*, 2024, 43(2): 328-337.
Li S Q, Luo Y L, Wan J W, et al. Aptamer-based electrochemical biosensing[J]. *Journal of Instrumental Analysis*, 2024, 43(2): 328-337. (in Chinese)
- [3] Gao J, Zhang H, Xiong P, et al. Application of electrophysiological technique in toxicological study: From manual to automated patch-clamp recording[J]. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 2020, 133, doi: 10.1016/j.trac.2020.116082.
- [4] Gao J, Liao C Y, Liu S J, et al. Nanotechnology: New opportunities for the development of patch-clamps[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2021, 19(1), doi:10.1186/s12951-021-00841-4.
- [5] Asif M H, Fulati A, Nur O, et al. Functionalized zinc oxide nanorod with ionophore-membrane coating as an intracellular Ca^{2+} selective sensor[J]. *Applied Physics Letters*, 2009, 95(2), doi: 10.1063/1.3176441.
- [6] Wang Y H, Huang K, Wang T Y, et al. Nanosensors monitor intracellular GSH depletion: GSH triggers Cu(II) for tumor imaging and inhibition[J]. *Small*, 2024, 20(27), doi: 10.1002/sml.202310300.
- [7] Zhang C L, You Y R, Xie Y, et al. Salt gradient enhanced sensitivity in nanopores for intracellular calcium ion detection[J]. *Talanta*, 2024, 276, doi: 10.1016/j.talanta.2024.126261.
- [8] Wang Y, Yang X Z, Zhang X W, et al. Implantable intracortical microelectrodes: Reviewing the present with a

- focus on the future[J]. *Microsystems & Nanoengineering*, 2023, 9, doi: 10.1038/s41378-022-00451-6.
- [9] Liu Y Y, Xu S H, Yang Y, et al. Nanomaterial-based microelectrode arrays for in vitro bidirectional brain-computer interfaces: A review[J]. *Microsystems & Nanoengineering*, 2023, 9, doi: 10.1038/s41378-022-00479-8.
- [10] Nazempour R, Zhang B Z, Ye Z Y, et al. Emerging applications of optical fiber-based devices for brain research[J]. *Advanced Fiber Materials*, 2022, 4(1): 24-42.
- [11] Wang L C, Ge C F, Wang F, et al. Dense packed drivable optrode array for precise optical stimulation and neural recording in multiple-brain regions[J]. *ACS Sensors*, 2021, 6(11): 4126-4135.
- [12] Musk E. An integrated brain-machine interface platform with thousands of channels[J]. *Journal of Medical Internet Research*, 2019, 21(10), doi: 10.2196/16194.
- [13] Xu Z J, Mo F, Yang G C, et al. Grid cell remapping under three-dimensional object and social landmarks detected by implantable microelectrode arrays for the medial entorhinal cortex[J]. *Microsystems & Nanoengineering*, 2022, 8, doi: 10.1038/s41378-022-00436-5.
- [14] Zhang S, Song Y L, Wang M X, et al. Real-time simultaneous recording of electrophysiological activities and dopamine overflow in the deep brain nuclei of a non-human primate with Parkinson's disease using nano-based microelectrode arrays[J]. *Microsystems & Nanoengineering*, 2018, 4, doi: 10.1038/micronano.2017.70.
- [15] Rogers J A, Chen X D, Feng X. Flexible hybrid electronics[J]. *Advanced Materials*, 2020, 32(15), doi: 10.1002/adma.201905590.
- [16] Wang M, Luo Y, Wang T, et al. Artificial skin perception[J]. *Advanced Materials (Deerfield Beach, Fla)*, 2021, 33(19), doi: 10.1002/adma.202003014.
- [17] Rogers J, Malliaras G, Someya T. Biomedical devices go wild[J]. *Science Advances*, 2018, 4(9), doi: 10.1126/sciadv.aav1889.
- [18] Shih B, Shah D, Li J X, et al. Electronic skins and machine learning for intelligent soft robots[J]. *Science Robotics*, 2020, 5(41), doi: 10.1126/scirobotics.aaz9239.
- [19] Gonenc B, Chamani A, Handa J, et al. 3-DOF force-sensing motorized micro-forceps for robot-assisted vitreo-retinal surgery[J]. *IEEE Sensors Journal*, 2017, 17(11): 3526-3541.
- [20] Gracioso Martins A M, Wilkins M D, Ligler F S, et al. Microphysiological system for high-throughput computer vision measurement of microtissue contraction[J]. *ACS Sensors*, 2021, 6(3): 985-994.
- [21] Shakoor A, Xie M Y, Gao W D, et al. Quality and quantity control of mitochondria injection into single cells with robot-aided micro-manipulation system[J]. *IEEE Transactions on Automation Science and Engineering*, 2024, 21(3): 3396-3407.
- [22] Zhai R A, Shan G Q, Dai C S, et al. Robotic denudation of zygotes[J]. *Advanced Robotics*, 2023, 37(18): 1158-1170.
- [23] Zou M Q, Liao C R, Liu S, et al. Fiber-tip polymer clamped-beam probe for high-sensitivity nanoforce measurements[J]. *Light, Science & Applications*, 2021, 10(1), doi: 10.1038/s41377-021-00611-9.
- [24] Kim Y, Parada G A, Liu S D, et al. Ferromagnetic soft continuum robots[J]. *Science Robotics*, 2019, 4(33), doi: 10.1126/scirobotics.aax7329.
- [25] Zhao X T, Shi Y, Pan T, et al. *In situ* single-cell surgery and intracellular organelle manipulation via thermoplasmonics combined optical trapping[J]. *Nano Letters*, 2022, 22(1): 402-410.
- [26] Zhang T C, Ping Z Y, Zuo S Y. Miniature continuum manipulator with three degrees-of-freedom force sensing for retinal microsurgery[J]. *Journal of Mechanisms and Robotics*, 2021, 13(4), doi: 10.1115/1.4049976.
- [27] Athanasopoulos T, Munye M M, Yáñez-Muñoz R J. Non-integrating gene therapy vectors[J]. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 2017, 31(5): 753-770.
- [28] Tang R, Xu Z G. Gene therapy: A double-edged sword with great powers[J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2020, 474(1/2): 73-81.
- [29] Zong Y, Lin Y, Wei T, et al. Lipid nanoparticle (LNP)

- enables mRNA delivery for cancer therapy[J]. *Advanced Materials*, 2023, 35(51), doi: 10.1002/adma.202303261.
- [30] Chang L Q, Gallego-Perez D, Chiang C L, et al. Controllable large-scale transfection of primary mammalian cardiomyocytes on a nanochannel array platform[J]. *Small*, 2016, 12(43): 5971-5980.
- [31] Mir L M. Electroporation-based gene therapy: Recent evolution in the mechanism description and technology developments[J]. *Methods in Molecular Biology*, 2014, 1121: 3-23.
- [32] Teo Y H, Yap J H, An H, et al. Enhancing the MEP coordination process with BIM technology and management strategies[J]. *Sensors*, 2022, 22(13), doi: 10.3390/s22134936.
- [33] Beebe D J, Mensing G A, Walker G M. Physics and applications of microfluidics in biology[J]. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2002, 4: 261-286.
- [34] Grate J, Martin S J, White R. Acoustic wave microsensors PART II[J]. *Analytical Chemistry*, 1993, 65(21): doi: 10.1021/AC00070A717.
- [35] Friend J, Yeo L Y. Microscale acoustofluidics: Microfluidics driven *via* acoustics and ultrasonics[J]. *Reviews of Modern Physics*, 2011, 83(2): 647-704.
- [36] Ding X Y, Li P, Lin S C S, et al. Surface acoustic wave microfluidics[J]. *Lab on a Chip*, 2013, 13(18): 3626-3649.
- [37] Lenshof A, Evander M, Laurell T, et al. Acoustofluidics 5: Building microfluidic acoustic resonators[J]. *Lab on a Chip*, 2012, 12(4): 684-695.
- [38] Zhang C Y, Guo X F, Royon L, et al. Acoustic streaming generated by sharp edges: The coupled influences of liquid viscosity and acoustic frequency[J]. *Micromachines*, 2020, 11(6), doi: 10.3390/mi11060607.
- [39] Gao Y, Wu M R, Luan Q Y, et al. Acoustic bubble for spheroid trapping, rotation, and culture: A tumor-on-a-chip platform (ABSTRACT platform)[J]. *Lab on a Chip*, 2022, 22(4): 805-813.
- [40] Li J F, Crivoi A, Peng X Y, et al. Three dimensional acoustic tweezers with vortex streaming[J]. *Communications Physics*, 2021, 4, doi: 10.1038/s42005-021-00617-0.
- [41] Yang Y, Yang Y Z, Liu D Y, et al. *In-vivo* programmable acoustic manipulation of genetically engineered bacteria[J]. *Nature Communications*, 2023, 14, doi: 10.1038/s41467-023-38814-w.
- [42] Huang Y Q, Das P K, Bhethanabotla V R. Surface acoustic waves in biosensing applications[J]. *Sensors and Actuators Reports*, 2021, 3, doi: 10.1016/j.snr.2021.100041.
- [43] Wu Z H, Ao Z, Cai H W, et al. Acoustofluidic assembly of primary tumor-derived organotypic cell clusters for rapid evaluation of cancer immunotherapy[J]. *Journal of Nanobiotechnology*, 2023, 21(1), doi: 10.1186/s12951-023-01786-6.
- [44] Sui M Y, Dong H J, Mu G Y, et al. Droplet transportation by adjusting the temporal phase shift of surface acoustic waves in the exciter-exciter mode[J]. *Lab on a Chip*, 2022, 22(18): 3402-3411.
- [45] Collins D J, Devendran C, Ma Z C, et al. Acoustic tweezers *via* sub-time-of-flight regime surface acoustic waves[J]. *Science Advances*, 2016, 2(7), doi: 10.1126/sciadv.1600089.
- [46] Pan H M, Mei D Q, Xu C Y, et al. Bisymmetric coherent acoustic tweezers based on modulation of surface acoustic waves for dynamic and reconfigurable cluster manipulation of particles and cells[J]. *Lab on a Chip*, 2023, 23(2): 215-228.
- [47] Qin X M, Wei X Y, Li L, et al. Acoustic valves in microfluidic channels for droplet manipulation[J]. *Lab on a Chip*, 2021, 21(16): 3165-3173.
- [48] Zhang S L, Elsayed M, Peng R, et al. Reconfigurable multi-component micromachines driven by optoelectronic tweezers[J]. *Nature Communications*, 2021, 12(1), doi: 10.1038/s41467-021-25582-8.
- [49] Li Y C, Liu X S, Li B J. Single-cell biomagnifier for optical nanoscopes and nanotweezers[J]. *Light: Science & Applications*, 2019, 8, doi: 10.1038/s41377-019-0168-4.

Current Development Status and Prospects of BioMEMS Technology in China

ZHANG Chuanyu¹, CAI Xinxia², CHANG Lingqian³, CHEN Jian², LI Tianliang⁴, LIU Jingquan⁵, GAO Weizhuo¹, HU Fei¹, QIN Xianming⁶, WU Dezhi⁷, XU Hongcheng¹, ZHANG Shuailong⁸, WEI Xueyong^{1,7†}

1. School of Instrument Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, China

2. Aerospace Information Research Institute, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100094, China

3. School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China

4. School of Mechanical and Electronic Engineering, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China

5. Department of Micro/Nano Electronics, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

6. School of Mechano-Electronic Engineering, Xidian University, Xi'an 710071, China

7. Department of Mechanical and Electrical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China

8. School of Integrated Circuits and Electronics, Beijing Institute of Technology, Beijing 100081, China

Abstract Biomedical micro-electro-mechanical system (BioMEMS) is a cutting-edge technology that integrates multiple disciplines such as biology, mechanics, electronics, physics, chemistry, and information science, and its research and application have greatly promoted the progress of biomedical technology. BioMEMS has the potential for achieving low-cost industrialization, and it has become a field attracting major technological powers around the world for their further development. This paper systematically summarized the cutting-edge progress and current development status of BioMEMS in China and abroad in fields in terms of biological detection, medical treatment, and micro-nano manipulation. In general, China takes the lead in this field, achieving remarkable accomplishments in material development and technology application. However, there are also some development problems and bottlenecks. For example, the current scientific research funding and student training system needs to be optimized to cater to the interdisciplinary nature of BioMEMS technology. This paper specifically outlines the future development trends and policy recommendations in this field, aiming to provide a reference for the subsequent development of BioMEMS technology in China.

Keywords BioMEMS technology; current development status; future trends; policy recommendations



张传禹, 助理教授。入选中国博士后国际交流计划“西部海外博士后”项目和第9届中国科协青年托举人才工程。中国微米纳米技术学会生物微机电分会秘书, 中国自动化学会智能测试技术委员会委员等。Biosensors 客座编辑。主要从事微尺度下声流控技术研究, 包括微纳尺度声流体现象、流体力学、生物微流控、传热传质强化等。主持和参与国家重点研发计划、国家自然科学基金、欧盟“地平线欧洲”项目等10项。获2022年 *Microsystems & Nanoengineering* 国际青年科学家奖。发表论文20篇。

电子信箱: chuanyu.zhang@xjtu.edu.cn。



韦学勇, 教授, 博士研究生导师。西安交通大学仪器科学与技术学院党委书记。国家“万人计划”科技创新领军人才。中国工程院院刊 *Engineering* 机械与运载工程学科执行主编、自然出版集团 *Microsystems & Nanoengineering* 编委。主要从事微纳传感与测试技术领域研究。主持国家重点研发计划、国家自然科学基金等项目20余项。获国家科技进步奖二等奖、陕西省科技进步奖一等奖、陕西省高等教育教学成果奖一等奖、中国仪器仪表学会科技进步奖一等奖、陕西省机械工程学会科技奖一等奖、2020年获陕西青年科技奖和伯明翰大学FK Bannister奖等奖励和荣誉。发表论文150余篇, 授权发明专利70余件。

电子信箱: seanwei@mail.xjtu.edu.cn。

[†]Corresponding author