

准分子激光微加工技术结合模塑技术加工微流控芯片

申雪飞¹ 陈 涛¹ 吴靖轩²

(¹北京工业大学激光工程研究院, 北京 100124)
(²北京保利星数据光盘有限公司, 北京 100070)

摘要 利用准分子激光微加工技术与模塑技术相结合的方法制造微流控芯片。用准分子激光在玻璃基胶层上刻蚀出加工质量较高的微流控生物芯片形貌,通过电铸技术对微流控芯片进行复制,得到反向金属模具。用金属模具通过注塑成型技术用聚碳酸酯注塑出微流控芯片。系统研究了准分子激光的能量密度和工作台移动速度对胶层微通道加工质量的影响;测量并分析了激光刻蚀加工出的微流控芯片原型、电铸的反向金属模板和注塑成型后的微流控芯片的轮廓精度和表面粗糙度,上表面尺度偏差不大于 $2\ \mu\text{m}$,底面粗糙度小于 $20\ \text{nm}$ 。对注塑出的微流控芯片和激光直写刻蚀的几何结构相同的微流控芯片的流动性能进行比较测试。在流速较小时,用激光微加工技术与模塑技术相结合的方法加工的微通道比准分子激光直写法所加工的微通道流动性能更好。

关键词 激光技术;准分子激光;微加工;模塑技术;微流控生物芯片

中图分类号 TN249;R446 **文献标识码** A **doi**: 10.3788/CJL201138.0903004

Fabrication of Microfluidic Chip with Two-Step Using Excimer Laser Ablation Micromachining Technique and Replica Molding Technology

Shen Xuefei¹ Chen Tao¹ Wu Jingxuan²

(¹*Institute of Laser Engineering, Beijing University of Technology, Beijing 100124, China*)
(²*Beijing Polystar Digidisc Co., Ltd., Beijing 100070, China*)

Abstract We present an effective and low-cost method for fabricating microfluidic chip based on excimer laser direct-writing ablation and replica molding. It is based on a newly excimer laser micromachining technique that can accurately machine microfluidic chip microstructure with smooth surface profile. Microfluidic chips with precise and smooth surface profiles are ablated by direct laser machining on an epoxy glue layer sticking on glass substrates. Laser-machined microfluidic chips are replicated by electroforming to obtain inverse metal molds. Finally, polycarbonate (PC) microfluidic chips are replicated from these metal molds using injection molding method. The relation between the process parameters (the translational speed of working platform and the laser fluence) and the micromachining quality (the depth and surface of the microchannel) is investigated. The profile accuracy and surface roughness of the produced microfluidic chip at each stage are measured and monitored. The average upper surface profile accuracy is better than $2\ \mu\text{m}$ and the average surface roughness is less than $20\ \text{nm}$. Experimental data show the controllability and accuracy of this micromachining process. Experimental investigation is performed on the flow characteristics of water in two different roughness rectangle microchannels. The flow characteristics of water in the microchannels fabricated with the proposed combination method are better than those in the microchannels fabricated with laser direct-writing when the flow velocity is small.

Key words laser technique; excimer laser; micromachining; replica molding; microfluidic chip

OCIS codes 140.3390; 220.3740; 220.4000

收稿日期: 2011-03-28; 收到修改稿日期: 2011-05-06

基金项目: 国家自然科学基金(50875007)和北京市属市管高等学校人才强教计划资助课题。

作者简介: 申雪飞(1982—),男,硕士研究生,主要从事激光微加工工艺和机理等方面的研究。

E-mail: xuefeishen@emails.bjut.edu.cn

导师简介: 陈 涛(1970—),男,教授,主要从事激光微技术、生物芯片技术和光学工程等方面的研究。

E-mail: chentao@bjut.edu.cn

1 引 言

随着微机电系统(MEMS)技术的发展及其在医学、生物等领域应用的不断深化,微流控芯片的研制得到了越来越多的关注。微流控芯片技术把生物、化学、医学分析过程的样品制备、反应、分离和检测等操作集成在一块微米尺度的芯片上,完成分析全过程。它具有消耗试样和试剂极少、分析速度快、液体流动可控并且可以在线实现样品的预处理及分析全过程等诸多优点。另一方面,不同结构的微流控芯片具有广泛的类型、功能与用途,可以用于生物计算机、基因、蛋白质检测和质谱与色谱等分析系统^[1,2]。检测过程中为了防止试样被污染,要及时更换微流控芯片,所以大规模生产和降低生产成本也是微流控芯片发展中需要解决的重要问题。

微流控芯片的研制是近年来比较活跃的研究领域,目前制作方法主要包括基于激光或其他高能粒子束加工技术的直写法和基于模具的模塑法。这两种方法都有各自的优缺点:激光或其他高能粒子束直写法前期准备工作较少,具有高柔性,适合实验室研发阶段,但由于激光器和高能粒子束设备价格较高,且工作路径单一,无法实现大规模批量生产,而且加工质量较差(尺寸精度较低、底面较粗糙),对使用效果有一定的影响;模塑法可以实现较大规模批量生产,但其前期进行复杂的光刻,即使用成本较低的紫外光刻工艺进行微模具加工,对仪器的要求仍然较高,前期制作费用较高,时间也较长。

近年来,随着激光直写刻蚀加工技术的发展,已经能够加工出较复杂的微结构,且能够保证加工表面较高的轮廓精度^[3~8],但加工所得微通道底面粗糙度仍然较高。准分子激光微加工技术通过控制掩模的形状和大小来控制光斑,然后结合掩模的运动达到三维微加工效果^[9~11]。准分子激光由于波长短,能够使高分子材料迅速光降解,减少不可控的热作用,因此能够在高分子聚合物上加工出表面粗糙度较低(200~500 nm)的微通道。但是此粗糙度对于微流控芯片仍然较大。

为使微通道的底面粗糙度小于20 nm,本文提出了一种新的工艺方法,在玻璃基板表面均匀涂抹适合准分子激光刻蚀的Kayakud bd-r 864胶,利用它与玻璃的刻蚀阈值差异,选择位于两刻蚀阈值之间的准分子激光能量密度对Kayakud bd-r 864胶进行刻蚀并完全去除,微通道底面即为玻璃表面,从而保证了微通道的底面粗糙度小于20 nm。利用准

分子微加工技术加工出微流控芯片原型,与模塑法^[12]的几个下游工序(电镀和注塑成型)相结合。这种微结构加工工艺可以实现微流控芯片的高精度、快速度、低成本的大批量生产。分析了工作台移动速度及准分子激光能量密度对微流控芯片微通道质量的影响;对电铸后的微流控芯片反向金属母板进行了测试并对最后压制出的微流控芯片的流动性能进行了测量和分析。

2 实 验

2.1 微流控芯片的制作

实验的第一个关键是在玻璃基片上均匀甩涂Kayakud bd-r 864胶(香港恒伟科技有限公司)。实验选用AMS系列光盘盘基玻璃作为玻璃基板,外径为 $\phi(160.0 \pm 0.025)$ mm,厚度为 (1.60 ± 0.100) mm,用SC-1B型匀胶机在玻璃基板上均匀涂胶,经过多次实验后,在匀胶机为1000 r/min的转速条件下能够制作出厚度为 (40 ± 5) μ m的均匀胶层,如图1所示。在匀胶机运转顺畅后,在距离基片中心直径为30.0~100.0 mm的圆环范围内胶层较均匀,膜厚可达到 (40 ± 1) μ m。

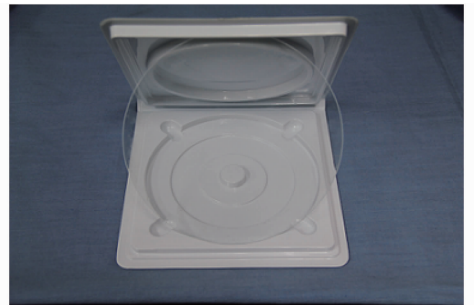


图1 均匀甩胶的玻璃基片

Fig. 1 Glass substrate attached with the uniform epoxy glue layer

实验采用的激光器为准分子激光器(LPX305iF, Lambda Physik Lasertechnik)。激光特性如下:工作物质KrF(248 nm),波长短,加工分辨率较高;单脉冲最大能量1100 mJ,脉宽30 ns;能量通过工作电压来调节,工作电压17~23 kV;最高脉冲重复频率50 Hz,可实现微结构的快速加工。采用自行开发的准分子激光掩模投影加工系统,工作台移动速度为1.5~60 mm/min,加工物镜的缩小比约为10:1,在掩模图像成像处,光斑面积为 $100 \mu\text{m} \times 100 \mu\text{m}$ 。准分子激光加工系统的结构示意图如图2所示。

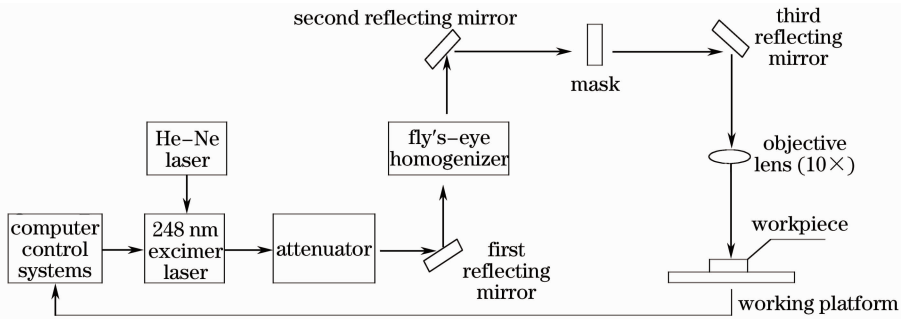


图2 准分子激光加工系统示意图

Fig. 2 Schematic of excimer laser micromachining direct writing system

将未用胶玻璃基片和均匀用胶玻璃基片分别固定在三维工作台上,准分子激光设置为恒压模式,同时调整好掩模图案的成像位置,使之落在实验件的表面。随后将激光器频率固定为 20 Hz,激光能量密度的调节通过调整激光器工作电压来实现,工作电压调整范围设为 18~23 kV。用紫外激光功率计测量并计算得在掩模图案成像处不同的工作电压对应的不同的激光能量密度值,如表 1 所示。

表 1 不同工作电压对应的准分子激光能量密度

Table 1 Excimer laser fluences at different voltages

Working voltage /kV	23	22	21	20	19	18
Excimer laser fluence /(J/cm^2)	7.57	7.26	6.90	6.54	6.17	5.81

在脉冲激光能量密度为 5.81~7.57 J/cm^2 、工作台静止、脉冲数为 100 的条件下,对玻璃件进行单脉冲刻蚀,确定玻璃基的刻蚀阈值。利用 Kayakud bd-r 864 胶和玻璃的刻蚀阈值差异,选择位于两刻蚀阈值之间的准分子激光能量密度对 Kayakud bd-r 864 胶进行刻蚀并完全去除。在脉冲激光能量密度为 4.94~6.90 J/cm^2 、工作台移动速度为 5~17 mm/min 的条件下,按照加工要求,运用运动掩模法进行微流控芯片形貌的刻蚀。对刻蚀后的胶层微流控芯片原型进行溅镀,镀上一层薄的导电 Ni 层,然后在电铸液中电铸一层厚 Ni 层,得到微流控芯片反向金属模具。电铸液成分为氨基磺酸镍、硼酸和氯化镍(体积比为 80:6:3),电铸在电流为 44.5 A、电压为 20 V、温度为 51.5 $^{\circ}\text{C}$ 的工作环境下进行。以金属模具作为母板进行透明聚碳酸酯(PC 料)注塑成型,批量生产微流控芯片。经多次实验后发现在锁模压力为 280 kN、冷却时间为 2.35 s、PC 料温度为 300 $^{\circ}\text{C}$ 的工作条件下,注塑质量和注塑效率较高。采用非接触式光学轮廓仪(WykoNT1100, Veeco)、光学显微镜和金相显微镜对激光刻蚀加工

出的微流控芯片原型和电铸的反向金属模板进行测量分析和比较观察。

2.2 微流控芯片的流动性能测试

以蒸馏水作为工质,利用微型真空泵作为流体在微通道内流动的驱动力源,分别对准分子激光刻蚀胶层快速制作母板,结合模塑法的电铸和注塑工艺加工出的微通道和准分子激光直写加工出的微通道的流动性进行了测试。在不同的压差下分别对结合法刻蚀出的微通道和激光直写法刻蚀出的微通道进行 10 组蒸馏水流动实验,用压力传感器测量得到微通道两端的压差,采用电子天平测量出 40 min 内流过微通道的蒸馏水质量,依此计算出质量流量。实验选择微通道的宽度为 100 μm ,深度为 40 μm ,长度为 10 mm。

3 实验结果与分析

KrF 准分子激光的单光子能量 $h\nu=5.0$ eV,大于普通玻璃中的主要成分 SiO_2 的 Si-O 键能(4.7 eV),当光子作用于材料表面时,会引起 Si-O 键的迅速断开,只有在光子密度足够大、键断裂速度超过复合速度时,才能使玻璃表面材料被剥离。图 3 给出了脉冲数为 100 时,激光能量密度与玻璃的单脉冲剥离深度之间的关系。

由图 3 可知,准分子激光刻蚀玻璃的能量密度阈值约为 6.75 J/cm^2 。如果激光在此能量密度阈值以下,玻璃表面是不能被刻蚀的。当激光能量密度在 6.75~6.90 J/cm^2 之间时,随着激光能量密度的增加,单脉冲剥离玻璃的深度增加较快,说明在此范围内,激光的利用率较高;当激光能量密度大于 6.90 J/cm^2 时,随着激光能量密度的增加,单脉冲剥离深度的增加量减少,激光的利用率有所下降。为了避免在激光刻蚀胶层的过程中误刻蚀到玻璃,在加工胶层微通道过程中选用脉冲激光能量密度为 5.81~6.75 J/cm^2 。

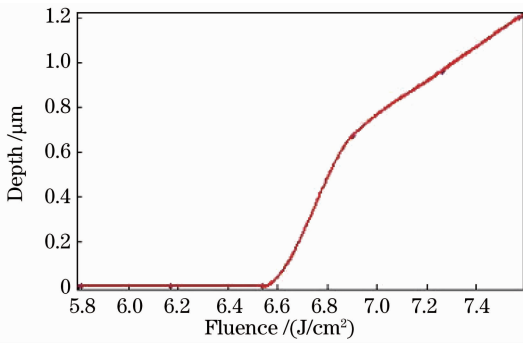


图3 激光能量密度与单脉冲玻璃剥离深度的关系
Fig. 3 Dependence of the etching depth of glass substrate with single pulse on the laser fluence

Kayakud bd-r 864 胶层的刻蚀阈值较低, 容易实现准分子激光的刻蚀。图4给出了在激光能量密度为 5.81~6.75 J/cm²、工作台移动速度为 5~17 mm/min时, 胶层剥离深度与激光能量密度和工作台移动速度之间的关系。

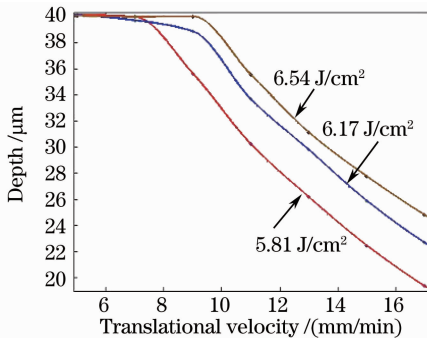


图4 胶层剥离深度与激光能量密度和工作台移动速度之间的关系

Fig. 4 Variation of the etching depth of the epoxy glue layer with the excimer laser fluence and the translation velocity of working platform

由图4可知, 在相同的激光能量密度下, 胶层剥离深度随着工作台移动速度的增加逐渐减小, 根据公式 $n=af/v$, 可以计算得到微通道底部每一点在不同的工作台移动速度下对应的激光脉冲数 n , 式中 a 为正方形聚焦光斑边长(100 μm), v 为工作台移动速度, f 为脉冲频率。随着工作台移动速度的加快, 每一点对应的激光脉冲数减少, 剥离量也会减少。当激光能量密度为 5.81 J/cm²、工作台移动速度小于 7 mm/min, 激光能量密度为 6.17 J/cm²、工作台移动速度小于 8 mm/min, 激光能量密度为 6.54 J/cm²、工作台移动速度小于 9 mm/min时, 刻蚀深度为 40 μm, 说明在上述条件的激光辐照下的胶层被去除干净, 微通道底面为玻璃基表面, 因此能够保证微通道底面的光洁度。当工作台移动速度相同时, 刻蚀深度随着激光能量密度的增加而增加。

激光直写加工微通道原型的底面粗糙度直接影响最后注塑出的微通道粗糙度, 且粗糙度在此过程中呈递进式增长。因此, 应选择在激光能量密度为 5.81 J/cm²、工作台移动速度小于 8 mm/min, 激光能量密度为 6.17 J/cm²、工作台移动速度小于 9 mm/min或激光能量密度为 6.54 J/cm²、工作台移动速度小于 10 mm/min的条件下进行微通道加工, 从而得到粗糙度最低的胶层微通道底面。为了提高加工效率, 采用工作台速度为 9 mm/min、激光能量密度为 6.54 J/cm² 的工作条件进行胶层微通道刻蚀。采用非接触式光学轮廓仪(WykoNT1100, Veeco)对芯片的微通道进行测量, 得到在此工艺参数下加工出的微通道的三维图形和 X 轴方向截面轮廓图, 如图5所示。

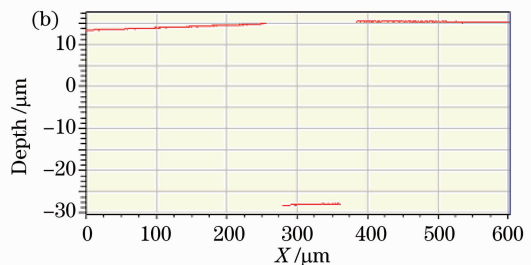
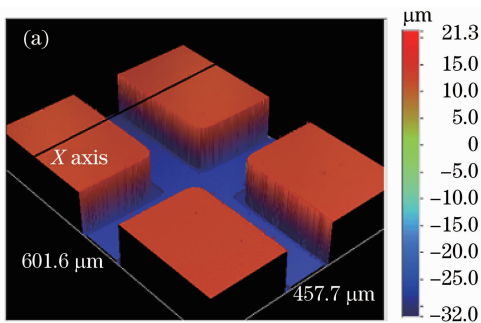


图5 胶层微通道的三维图形(a)和 X 轴方向截面轮廓图(b)

Fig. 5 (a) Three-dimensional simulation image and (b) X profile of channel on the epoxy glue layer

由图5可知, 采用准分子激光对 Kayakud bd-r 864 胶层进行刻蚀, 所得微通道的形貌规整, 表面和底面水平度和光洁度高, 通道边缘无明显重铸物; 尺寸精度也较高, 深度为 $(40 \pm 1) \mu\text{m}$, 上表面宽度为

$(100 \pm 2) \mu\text{m}$ 。刻蚀深度小于 10 μm时, 由于衍射效应较小, 光通量较稳定, 通道形状保持了较好的转移精度, 但随着刻蚀深度的增加, 一部分光被侧壁吸收, 导致微通道宽度随着深度的增加而逐渐减小, 图

形转移精度也随之下落。当刻蚀深度为 $40\ \mu\text{m}$ 、深宽比为 0.4 时,侧壁陡直度可达到 78.43° ,图形转移精度较高。

模塑技术最大的优点就是能够实现大规模低成本生产,其中的关键技术包括注塑法和热压法。本工艺采用的是注塑法,通过电铸的方法进行反向金属模具的制造,然后运用反向模具进行微流控芯片

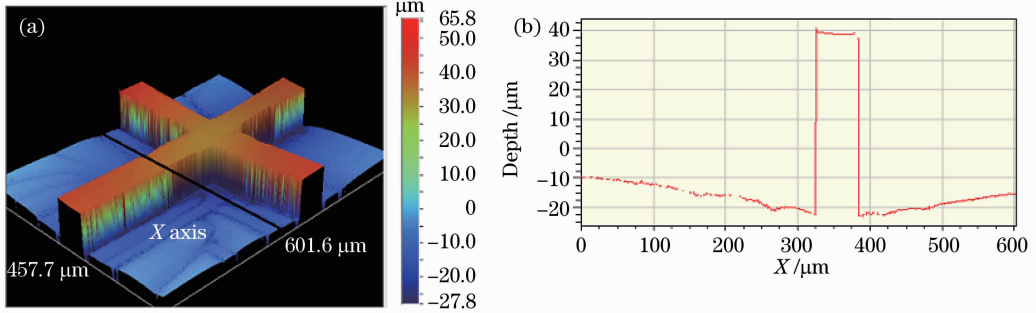


图 6 反向镍模具的三维图形(a)和 X 轴方向截面轮廓图(b)

Fig. 6 (a) Three-dimensional simulation image and (b) X profile of inverse metal mold

由于在电铸过程中,胶层出现弹性收缩和受到内应力的影响,导致加工的镍模具表面出现少量褶皱,并伴随着轻微形变。由图 6 可知,镍盘的底面出现少量褶皱,同时镍盘四周上翘。这是由于在电铸过程中,电场在凸起位置较强,在凹陷位置相对较弱,使得凸起位置金属沉积较快,凹陷位置沉积较慢,内应力产生,导致凸起位置下陷,镍盘四周上翘。

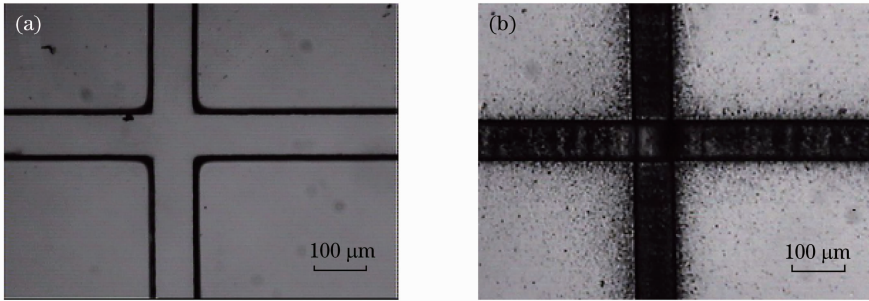


图 7 两种方法加工的微通道显微图形。(a)结合法加工的微通道;(b)激光直写法加工的微通道

Fig. 7 Micrographs of two microchannels. (a) Microchannel fabricated by combination method;

(b) microchannel fabricated by laser direct-writing

微流控芯片的微通道底面粗糙度会对检测液的流动性产生重要的影响,从而影响微流控芯片的检测结果^[15~17]。为了进一步验证两种微通道的流动性差异,在上述微流控芯片上分别截取长度为 10 mm 的微通道,在不同的压差下分别进行 10 组蒸馏水的流动实验。根据流变理论,可得到微通道内流体的平均速度 u_m 为

$$u_m = \frac{M}{\rho h \omega}, \quad (1)$$

的注塑成型。虽然热压法比注塑法更容易实现,但是其加工速度和加工质量都不及注塑法。首先对刻蚀后的胶层微流控芯片原型进行磁控溅镀,在胶层微通道表面溅镀上一层薄的导电 Ni 层,然后在氨基磺酸镍液中电铸一层厚 Ni 层,得到微流控芯片反向金属模具^[13,14]。图 6(a)和(b)分别为反向镍模具的三维图形和 X 轴方向截面轮廓图。

通过后续的挤压整形和抛光处理,可以有效缓解镍模具的形变,使电铸层光亮平整,接近镜面。然后进行微流控芯片的 PC 料注塑成型。所得微流控芯片的微通道底面光洁度高,侧壁发生微弱的倾斜形变。如图 7(a)和(b)所示,注塑成型的微通道底面粗糙度($R_a = 18\ \text{nm}$)比准分子激光直写 PMMA 所得微通道粗糙度($R_a = 887\ \text{nm}$)小得多。

式中 M 为液体的质量流量, ρ 为蒸馏水的密度, h 为微通道的深度 ($45\ \mu\text{m}$), ω 为微通道的宽度 ($100\ \mu\text{m}$)。测量计算可以得出微通道内蒸馏水的平均流速与压差之间的关系曲线,如图 8 所示。

由图 8 可以看出,液体的流速随着压差的增加呈线性增长。当压差较小时,结合法加工微通道和直写法加工微通道内蒸馏水的速度都较小,但结合法所加工微通道内蒸馏水流动速度要比直写法加工微通道内蒸馏水流动速度大一些。随着压差的继续

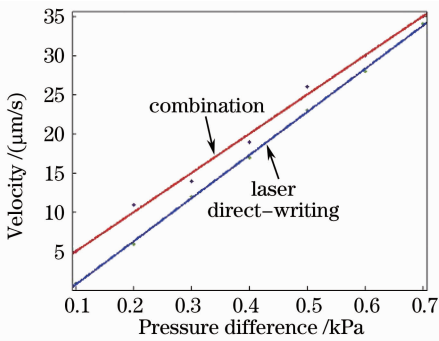


图 8 微通道内蒸馏水的平均流速与压差之间的关系

Fig. 8 Variation of the flow rate with pressure difference of water in two different microchannels

增加,微通道内的蒸馏水流动速度随之增加,但两种微通道内蒸馏水的流动速度差距会逐渐减小。说明在流体流动速度较小时结合法加工的微通道流动性能优于直写法所加工的微通道。

4 结 论

提出了一种将准分子激光微加工技术与模塑技术相结合加工微流控芯片的完备工艺方法,能够在提高制作速度的同时,有效降低制作成本。此方法的关键步骤是在玻璃基胶层上刻蚀结构平整、表面光滑的微通道。工作台移动速度相同时,微通道的刻蚀深度随着激光能量密度的增加而增加。采用工作台速度为 9 mm/min,激光能量密度为 6.54 J/cm²的工作条件进行胶层微通道刻蚀,不会刻蚀到玻璃表面,同时能够将胶层完全去除,能够较快地实现高加工质量微通道的加工。结合模塑法能够实现大规模低成本生产,但加工的镍模具表面有少量褶皱并伴随着轻微形变,需要通过后续的挤压整形和抛光处理使电铸层光亮平整。微流控芯片的 PC 料注塑成型所得微通道底面光洁度高,侧壁发生微弱的倾斜形变。微通道底面粗糙度($R_a = 18$ nm)比准分子激光直写 PMMA 所得微通道粗糙度($R_a = 887$ nm)小得多。在流体流动速度较小时,准分子激光微加工技术与模塑技术相结合所加工的微通道流动性能优于直写法所加工的微通道。

参 考 文 献

1 U. Kopp Martin, J. de Mello Andrew, A. Manz *et al.*. Chemical amplification continuous-flow PCR on a chip [J]. *Science*, 1998, **280**(5366): 1046~1048

2 Fang Zhaolun. Microfluidic chip development and prospects[J]. *University Chemistry*, 2001, **16**(2): 1~6
方肇伦. 微流控分析芯片发展与展望[J]. *大学化学*, 2001, **16**(2): 1~6

3 C.-H. Tein, Y.-E. Chien, Y. Chiu *et al.*. Microlens array fabricated by excimer laser micromachining with gray-tone photolithography [J]. *Jpn. J. Appl. Phys., Part 1*, 2003, **42**(3): 1280~1283

4 K. Zimmer, D. Hirsch, F. Bigl. Excimer laser machining for the fabrication of analogous microstructures [J]. *Appl. Surf. Sci.*, 1996, **96-98**: 425~429

5 K. Naessens, H. Ottevaere P. V. Daele *et al.*. Flexible fabrication of microlenses in polymer layers with excimer laser ablation [J]. *Appl. Surf. Sci.*, 2003, **208-209**(1): 159~164

6 Qi Heng, Yao Liying, Wang Tong *et al.*. Excimer laser micromachining of PMMA based PCR micro-fluidic chip [J]. *Microfab. Technol.*, 2006, (1): 16~19
祁恒,姚李英,王桐等. PMMA基PCR微流控生物芯片准分子激光加工[J]. *微细加工技术*, 2006, (1): 16~19

7 K. Naessens, H. Ottevaere, R. Baets *et al.*. Direct writing of microlenses in polycarbonate with excimer laser ablation [J]. *Appl. Opt.*, 2003, **42**(31): 6349~6359

8 Qi Heng, Wang Xiansong, Chen Tao *et al.*. Fabrication and application of PMMA continuous-flow PCR microfluidic chip with CO₂ laser direct-writing ablation micromachining technique [J]. *Chinese J. Lasers*, 2009, **36**(5): 1239~1245
祁恒,王贤松,陈涛等. PMMA基连续流式PCR微流控芯片的CO₂激光直写加工与应用[J]. *中国激光*, 2009, **36**(5): 1239~1245

9 L. M. Galantucci, F. Giusti. Excimer laser cutting: experimental characterization and 3D numerical modeling for polyester resins [J]. *Ann. CIRP*, 1998, **47**(1): 141~144

10 K. Zimmer, A. Braun, F. Bigl. Combination of different processing methods for the fabrication of 3D polymer structures by excimer laser machining [J]. *Appl. Surf. Sci.*, 2000, **154-155**: 601~604

11 A. Braun, K. Zimmer, B. Hosselbarth *et al.*. Excimer laser micromachining and replication of 3D optical surface [J]. *Appl. Surf. Sci.*, 1998, **127-129**: 911~914

12 J. Arnold, U. Dasbach, W. Ehrfeld *et al.*. Combination of excimer laser micromachining and replication processes suite for large scale production [J]. *Appl. Surf. Sci.*, 1995, **86**(1): 251~258

13 J. K. Dennis, T. E. Such. Nickel and Chromium Plating [M]. Cambridge: Woodhead, 1993

14 Qin Qixian, Feng Wanqi, Zhao Zhiqiang. Development of a new type of nickel electroforming electrolyte solution [J]. *Plating and Finishing*, 2002, **24**(5): 13~16
覃奇贤,封万起,赵志强. 新型电铸镍电解液的研制[J]. *电镀与精饰*, 2002, **24**(5): 13~16

15 G. Croce, P. D'Agaro. Numerical simulation of roughness effect on micro-channel heat transfer and pressure drop in laminar flow [J]. *Phys. D.*, 2005, **38**(10): 1518~1530

16 Y. D. Hu, C. Werner, D. Q. Li. Influence of three-dimensional roughness on pressure-driven flow through micro-channels [J]. *Fluids Engng.*, 2005, **125**(5): 871~879

17 X. Q. Wang, C. Yap, A. S. Mujumdar. Effects of two-dimensional roughness in flow in micro-channels [J]. *Electron Packaging*, 2005, **127**(3): 357~361