

微流控法制备功能性微纳米液珠

水玲玲*, 朱云飞

(华南师范大学华南先进光电子研究院, 彩色动态电子纸研究所, 广东广州 510006)

摘要: 简述了微流控法制备微纳米液珠的几种典型方法及其优缺点. 微流控主要通过对流体物质的驱动和控制, 结合几何结构设计, 将流体分割成相等等分的液珠, 液珠由液体构成, 其大小、形貌和特性容易控制, 从而可进行功能化. 总结了目前常用的几种微流控制备液珠的方法, 分别为: 共轴流、T-型通道流、共聚流和阶梯流.

关键词: 微流控; 液珠; 共轴流; T-型通道流; 共聚流; 阶梯流

中图分类号: O363.2 **文献标志码:** A **doi:** 10.6054/j.jscn.2013.09.010

“微流控芯片实验室”(Lab on a Chip), 亦称微全息分析系统(μ -TAS: micro Total Analysis System)^[1-2]. 该技术将多种原来在实验室才能完成的功能集成在一个微小芯片上, 是一种跨学科的新型科研领域. 微流控是指以流体为媒介对对象样品进行各项处理和分析, 得出试验结果和结论. 可以利用一小块(厘米)芯片, 花费极少量(皮升到微升)的样品, 在极短的时间(秒到分钟)内完成大量实验, 从而获得大量的数据和信息. 随着微纳米加工技术的发展, 最近 20 年, 该技术得到了飞速的发展, 从最初的以化学和生物样品为研究对象, 近几年发展到光电、能源、医疗、新药开发、环境污染和食品卫生等诸多领域^[3-8]. 在微流控芯片中, 各种功能单元由微通道贯穿形成网络, 可控流体贯穿整个系统.

微流控芯片微液珠操作系统是指将两相互不相溶的液体同时注入微流控通道系统中, 在固定位置让两相液体相遇, 通过流体力和界面张力等作用将其中一相流体分割成液珠, 而另外一相包裹液珠形成连续相. 利用微流控法制备的微液珠具有大小可控、粒径均匀和适用性广泛等特点^[9-10]. 微流控液珠操作系统具有很多潜在优势: (1) 易于精确控制, 微流控最大的特点即对微观尺寸流体样品的精确控制, 通过对芯片结构的优化和流体驱动方法的设计, 可以精确控制微通道网络中各相的流动速度、位置和温度等; (2) 样品需求量少, 将分析样品根据实验需求分割为微液珠, 每个微液珠即为一个独立的微反应器, 体积在皮升到微升级, 不但避免了试剂浪

费, 而且可以对单个微反应器进行连续研究; (3) 混合速度快, 大多数样品的分析都涉及到物质的混合反应, 在微纳米级的微通道中, 由于雷诺系数小, 微通道内流体一般形成层流, 混合主要靠分子扩散, 在微液珠中, 液珠可以转动, 因此混合速度很快, 一般只需数秒甚至数微秒便可以实现快速均匀的混合; (4) 重复性好, 在微流控通道中, 微液珠被互不相溶的连续相包围着, 每个液珠之间和液珠与器件壁之间都充斥着连续相, 每个液珠形成一个独立的微小空间, 这增强了微液珠内组分的抗干扰性, 而且, 每个微液珠都是一个独立的分析单元, 相应地提高了检测的重复性.

基于以上优点, 微流控液珠系统被广泛应用于不同领域, 包括微反应器、功能性液珠、固体颗粒制备、光学单元等. 本文主要阐述微流控法制备微纳米液珠的几种常用方法和原理.

1 利用微流控法制备微液珠的方法

利用微流控法产生微液珠的主要思路是, 通过控制不相溶的两种液体在微通道中的流动, 设计一定的几何通道, 使两种液体在通道中相遇, 相互作用, 破坏原来的界面张力和稳定性, 从而使一相液体被分割形成液珠(分散相或内相)包埋在另一相(连续相或外相). 由于微通道的尺寸在微米甚至纳米级, 通道内的液珠几乎不受重力影响, 所以液珠的产生主要是通过控制流体力和界面张力等.

1.1 共轴流通道(Co-flowing Device)

共轴流通道是出现的比较早的一种两相流实验方法,设备简单. CRAMER^[11]等描述了共轴流通道产生液珠的过程,分析并实验验证了两相流的影响因素. 实验装置如图 1 所示,分别用针筒泵和齿轮泵控制分散相和连续相,分散相通过一个毛细管通道进入连续相中,毛细管位于通道的正中央,这样可以得到连续相的最大速度. 整个通道是透明的,液珠产生速度的快慢用激光计数,液珠的形成过程用 CCD(图像传感器)观测. 整个装置安放在可以自由垂直移动的平台,使液珠的下落均沿重力方向.

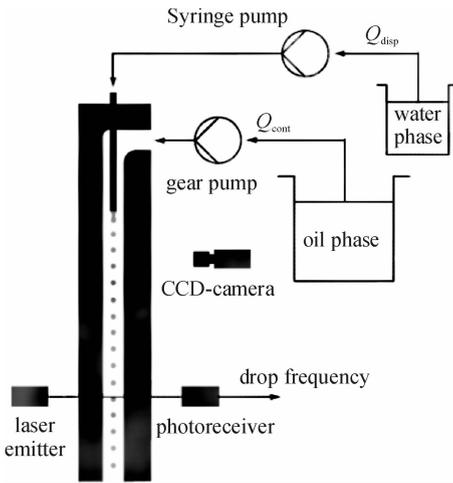


图 1 共轴流实验装置示意图

Figure 1 Schematic of a co-flow device

共轴流产生液珠分为 2 种形式,即喷射流和滴流(图 2). 在滴流形成中,影响液珠形成的主要因素有 4 个:连续相流速、分散相流速、液珠的黏度和表面张力.

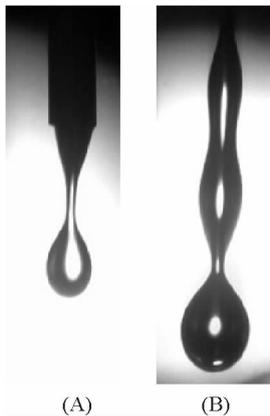


图 2 滴流(A)和喷射流(B)

Figure 2 Pictures of dripping (A) and jetting (B)

1.1.1 连续相流速 连续相流速主要改变液珠分离时的拉力,用于反抗液珠的表面张力使液珠分离,图 3 给出了在分散相流速一定的情况下,连续相流

速与液珠大小的关系. 连续相速度越快,液珠形成所需要的时间越短,几乎成线性关系.

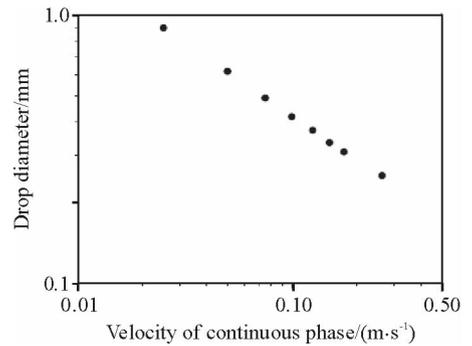


图 3 连续相速度与液珠直径的关系

Figure 3 The relation of continuous phase and droplet diameter

1.1.2 分散相流速 由于液珠分离速度的加快,而分散相的流速固定,所以形成液珠的流体变少使得液珠体积变小,液珠大小的计算公式^[1]:

$$d_{\text{drop}} = ((6/\pi) Q_{\text{disp}} T_n)^{1/3}, \quad (1)$$

式中 d_{drop} 为产生液滴的直径, Q_{disp} 为分散相的体积流速, T_n 为 2 个连续液滴之间的时间间隔. 在分散相流速较低的情况下,加快分散相流速可以缩短液珠形成的时间,但当分散相流速减小到一定值后,提高分散相流速不再提高液珠的生成速度(图 4). 通过加快分散相速度的方法,不仅可以增加液珠生成速度,还可以增大液珠体积.

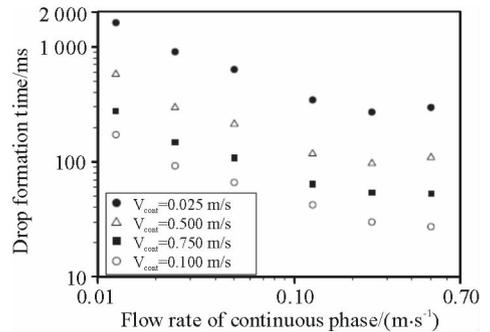


图 4 连续相速度与液珠形成时间的关系

Figure 4 The relation of continuous flow rate and droplet formation time

1.1.3 液珠的黏度 影响液珠形成的因素是分散相的黏度,可以通过添加表面活性剂(如 k-Carrageenan)的方法改变分散相黏度,液珠分离时,黏度越大形成的滴流越长(图 5),而分散相的黏度对液珠的大小几乎没有影响.

1.1.4 表面张力 PEG 溶液的表面张力比 k-Carrageenan 溶液的表面张力小,在其他条件相同的情况下,使用 PEG 溶液作为分散相的液珠直径小于使用 k-Carrageenan 溶液作为分散相的液珠直径(图 6).

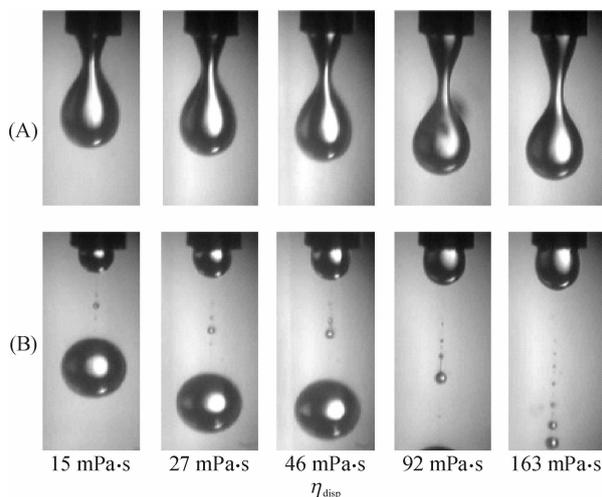


图 5 黏度对液珠形成的影响

Figure 5 The images showing the effect of viscosity on droplet formation

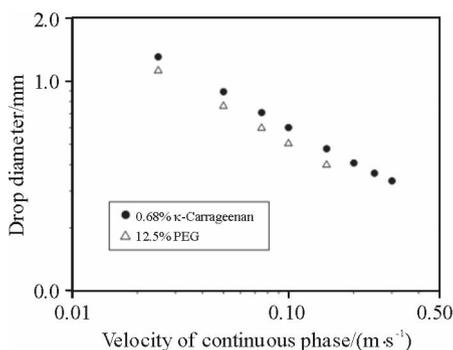


图 6 不同表面张力的分散相液珠直径随连续相速度的变化情况

Figure 6 The change of droplet diameter with velocity of continuous phase

1.2 T 型垂微通道 (T-junction Device)

T 型微通道是一种用于 μL 和 nL 液珠生成常用的最简单的几何构型,典型的构型如 THORSEN 等^[12]使用的微通道结构(图 7)。该结构由聚二甲基硅氧烷 (PDMS) 构筑,使用硅油加表面活性剂作为连续相,水相为分散相,在水油相接触的 T 型通道位置设计了一个相对较窄的通道,便于形成体积较小的液珠,同时在液珠形成后进入较宽通道的过程中,可以清晰地观测到液珠排列的形貌和压强之间的关系。

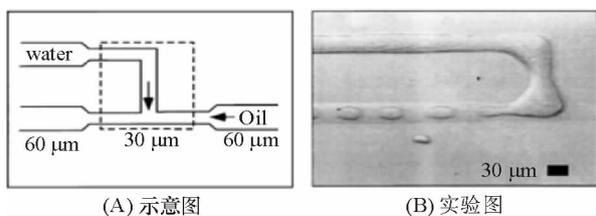


图 7 T-型微通道及其实验

Figure 7 The schematic of T-junction droplet formation structure (A) and the representative experimental image (B)

液珠直径与分散相压强的关系如图 8 所示 (1 psi = 6.895 kPa, 下同),液珠的形貌与水油压强比的函数关系如图 9 所示,纵坐标表示水油压强差与平均压强的比值,横坐标表示水油的平均压强。

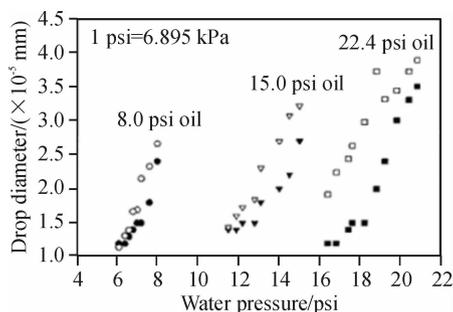


图 8 液珠直径与分散相压强的关系

Figure 8 The trend of droplet diameter change with water pressure

在 T 型微通道中影响生成液珠大小和形貌的主要因素是流体的压力和相对压力差。当拉普拉斯压力 (Laplace pressure) 等于剪切力时液珠产生,因此液珠的半径为:

$$r \approx \sigma / \eta \varepsilon, \quad (2)$$

式中, r 表示生成液珠的半径, σ 表示表面张力, η 表示连续相即油相的黏度, ε 是剪切速率。他们通过实验验证了实验值和理论值相吻合。

1.3 汇聚流通道 (Flow-focusing Device)

汇聚流通道是目前使用比较广泛的两相流微流控液珠的产生方法。具有代表性的研究是 2003 年 ANNA^[13] 等工作,几何图像如图 10A 所示,通道的材质是 PDMS 疏水性材质,使用硅油加表面活性剂作为连续相,水相作为分散相,分别用不同的泵控制 3 个通道里液体的流速。油相和水相汇聚后通过 1 个更窄的通道,油相挤压水相产生剪切力,使水的表面张力被破坏,产生油包水的液珠(图 10B)。保持油水流速比不变,改变油相速度时观测到的油包水液珠的图像(图 10C)。

这种方法产生的液珠体积可以等于或小于通道宽度,液珠的尺寸是油相的流速 Q_o 和水相与油相的流速比 Q_i/Q_o 的函数,液珠大小相对稳定。流速变大时,产生的液珠容易融合,最终形成两相平行流。

为了提高液珠生成速度,HASHIMOTO 等^[14]在汇聚流的基础上提出了多重汇聚流通道的方法,并对这种通道形成气泡和液珠进行了研究。多重汇聚流的几何图形如图 11A 所示,通道均为 PDMS 材质,因此外相是油相,内相是水相。

图 11A, B 和 C 分别是单一汇聚流通道、双重汇聚流通道和四重汇聚流通道。液珠在 3 种通道中形

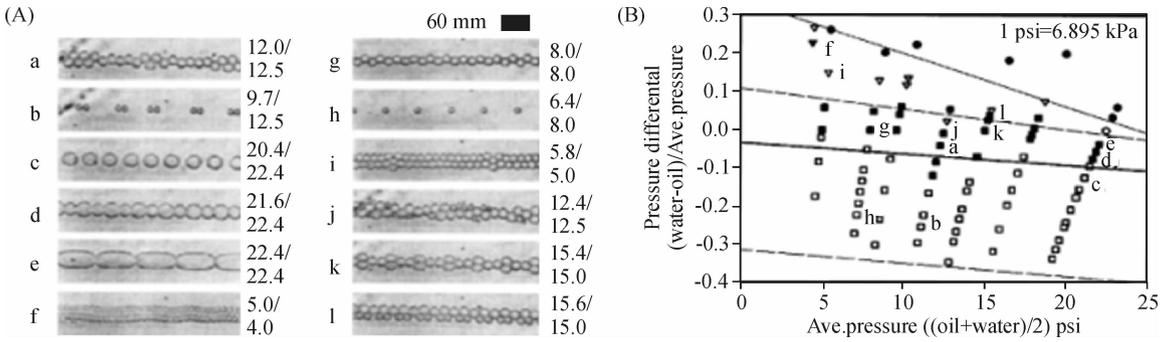


图 9 T 型通道产生液珠的形貌与水油压强比的关系 (A) 及水油压强差与平均压强的关系 (B)

Figure 9 The generated droplet morphology with respect to water to oil pressure ratio(A) , The relation between water to oil pressure ratio and average pressure(B)

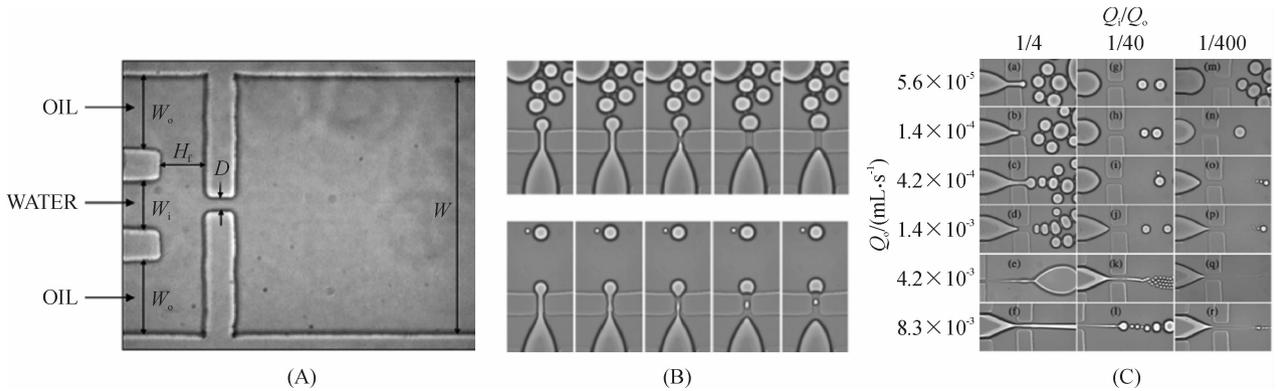


图 10 汇聚流通道(A)、汇聚流通道中产生的液珠(B)及不同水、油流速下液珠形成图像(C)

Figure 10 Representative flow-focus device structure (A), the droplets created in a flow-focus device (B) and images showing droplet formation at different water and oil flow rates (C)

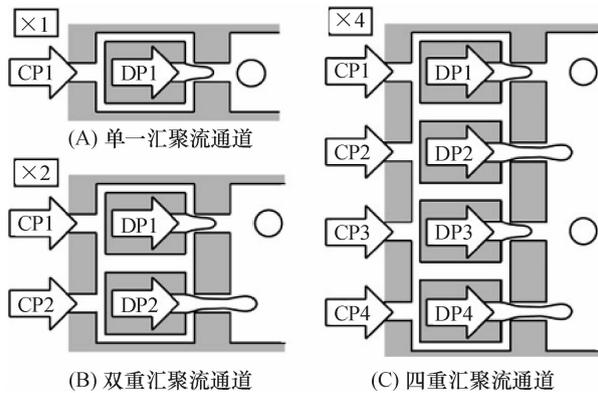


图 11 多重汇聚流的几何设计图形

Figure 11 The design of multiple flow-focusing structures, single flow-focusing(A), double flow-focusing(B) and quadruple flow-focusing (C)

成的图像如图 12 所示。对于单一汇聚流通道,可以产生均一的液珠,液珠的大小随分散相流速增大而增大,随连续相流速增大而减小。对于 2 个出口的双重汇聚流通道,液珠的大小不随 2 个通道之间的相互作用而改变,液珠大小仍然只与分散相和连续相的流速有关。通过控制两相的流速,存在 2 种液

珠形成模式:一种是 2 个孔道同时产生液珠,即 in-phase mode,另一种是 2 个孔道轮流产生液珠,即 out-of phase mode. 在改变两相流速的过程中,2 种形式交替转换,这种通道之间或合作或互补的作用不

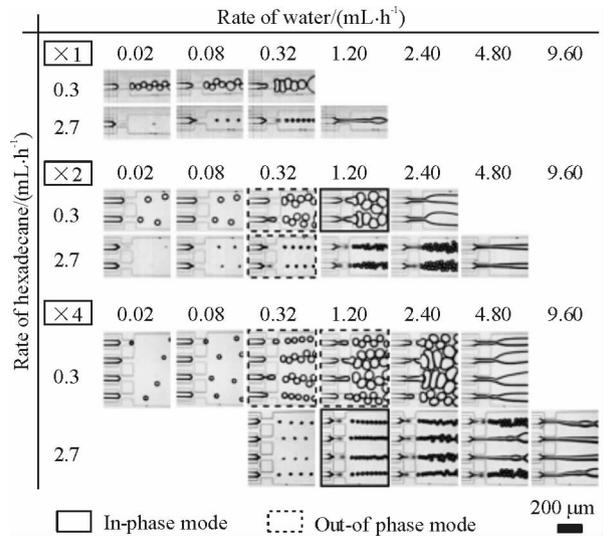


图 12 3 种通道中液珠在不同流速下形成的图像
Figure 12 The images of droplet formation in three different multiple flow-focusing devices

会影响液珠的大小. 对于4个出口的四重汇聚流通道,4个通道之间的相互作用会影响到液珠的大小,可分为外相2个通道和中间2个通道两组,每组都可以形成大小均一的液珠,中间2个通道的液珠可以大于也可以小于外侧2个通道的液珠. 与双重汇聚流通道相同的是,也会出现 in-phase mode 和 out-phase mode 2种液珠形成模式. 而液珠的大小与通道之间的作用仍然没有关系,只与两相的流速有关.

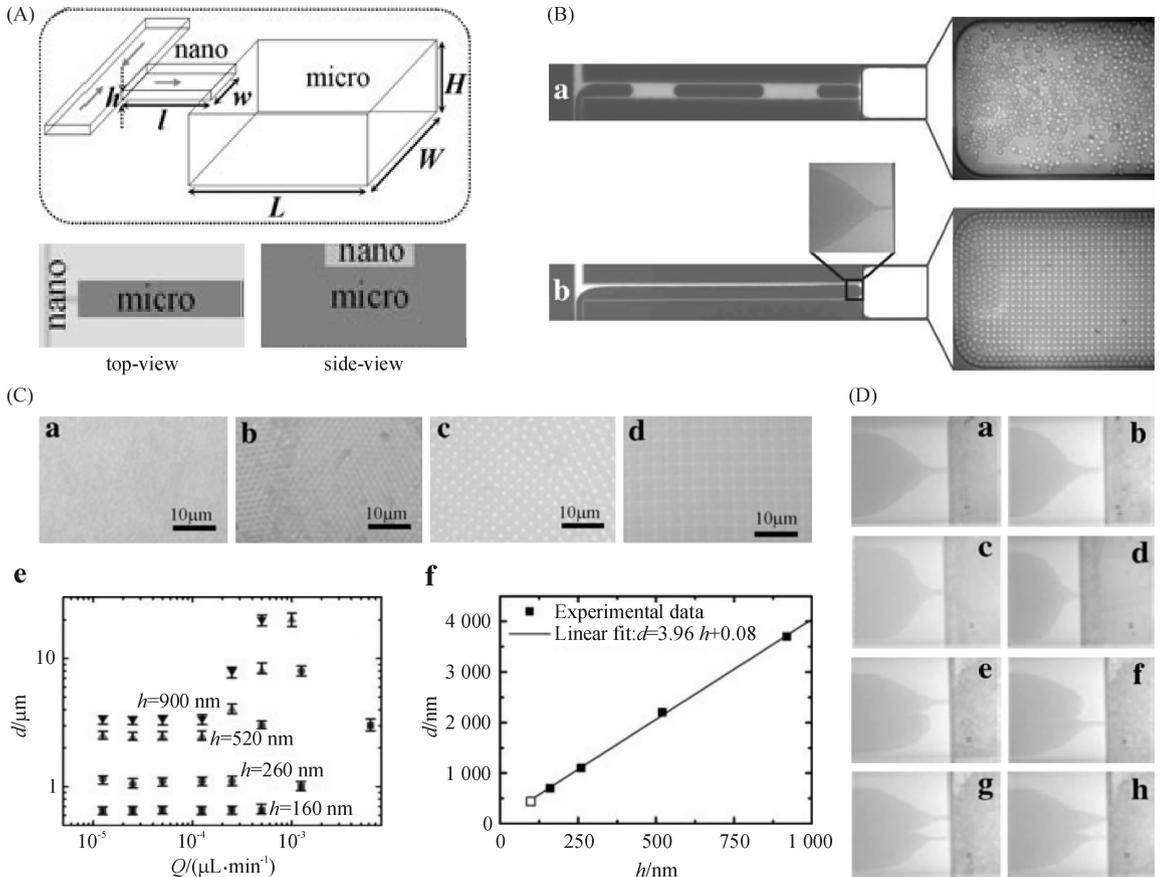


图 13 阶梯流的几何结构示意图(A)、微液珠在纳米和微米通道阶梯上产生的情况(B)、阶梯流中产生的液珠大小和流体速度及几何结构的关系(C)及内相形成两股液体头同时产生液珠(D)

Figure 13 Schematic of step-flow device (A), the representative images show droplet created in step-flow devices (B), the relation of droplet size with flow rate and geometry (C) and the image showing droplet formation at the same time in two liquid filaments (D)

这种阶梯流通道的作用原理主要是界面张力的作用,从图 13B 可知,即使是在纳米通道中形成的大液珠,在经过阶梯时仍然被分割成更微小的微液珠. 在流体速度较小时,界面张力起决定性作用,液珠的大小不随流体速度变化,而只与通道的几何尺寸相关;当流速超过一定值以后,流体克服了界面张力,产生的液滴融合,最终形成两相平行流. 这种方法结构简单,而且可以同时产生单个、双个甚至多个内相液体线头,因此可以像多重汇聚流一样,如图

1.4 阶梯流通道(Step-flowing Device)

阶梯型通道是指两相流体在通过几何结构上存在阶梯的通道时,由于界面张力的作用,内相流体会被分割成微液珠单元. SHUI 等^[15]采用纳米通道和微米通道几何阶梯制备了微纳米液珠,其几何结构如图 13A 所示. 图 13B 显示了两相流体中的内相在经过纳米通道到微米通道时,会自发产生微小的液珠. 图 13C 显示了液珠的大小和流体速度的关系,以及液珠大小和纳米通道尺寸的关系.

13D 中 2 个液体头同时产生微液珠,因此产生液滴的速度较快. 这种方法可以制备微米甚至纳米尺寸的粒径非常均匀的微液珠,纳米级的液珠可以用于纳米凝胶等研究领域,应用前景广泛.

2 结论与展望

微流控方法可以精密的控制流体在微器件中的流动,在两相微流体体系中,可以将其中一相液体分

割成单个的微小单元,每个液珠被另外一相包围,不会相互污染,单元重复性好,因此可以广泛用于微反应器、功能液珠、功能颗粒和光学单元等的研究. 目前微流控制备微液珠的方法主要有共轴流通道、T型通道、汇聚流通道和阶梯型通道等,微流控制备微液珠的主要工作原理是通过流体力或者界面张力控制流体通过特定的位置时,让两相互不相溶的流体相互作用,从而其中一相被分割成微液珠包埋在另一相中继续流动. 这种在微流控系统中产生的微液珠大小可控(从几百微米到几十纳米),粒径均匀(多分散性一般 $<5\%$),具有样品量小、精密可控、重复性好和混合速度快等特点,作为一种研究手段可以用于研究许多宏观上无法实现的实验现象,必将对生物、化学、医药、能源等方面起到重要的推动作用.

参考文献:

- [1] van den BERG A, LAMMERINK T S J. Micro total analysis systems: Microfluidic aspects, integration concept and applications[M]. *Microsystem Technology In Chemistry And Life Science: Topics in Current Chemistry*, Berlin: Springer-Verlag, 1998, 194: 21-49.
- [2] MANZ A, GRABER N, WIDMER H M. Miniaturized total chemical-analysis systems-A novel concept for chemical sensing[J]. *Sensor Actua B-Chem*, 1990, 1(1-6): 244-248.
- [3] HISAMOTO H, et al. On-chip integration of sequential ion-sensing system based on intermittent reagent pumping and formation of two-layer flow[J]. *Anal Chem*, 2001, 73(22): 5551-5556.
- [4] XIE Y, et al. Strong enhancement of streaming current power by application of two phase flow[J]. *Lab Chip*, 2011, 11(23): 4006-4011.
- [5] ARAYANARAKOOL R, et al. Single-enzyme analysis in

- a droplet-based micro- and nanofluidic system[J]. *Lab Chip*, 2013, 13(10): 1955-1962.
- [6] CHAN E M, MATHIES R A, ALIVISATOS A P. Size-controlled growth of CdSe nanocrystals in microfluidic reactors[J]. *Nano Lett*, 2003, 3(2): 199-201.
- [7] YUK S H, CHO S H, LEE H B. Ph-Sensitive Drug-Delivery System Using O/W Emulsion[J]. *J Control Release*, 1995, 37(1/2): 69-74.
- [8] JIN W, BRENNAN J D. Properties and applications of proteins encapsulated within sol-gel derived materials[J]. *Anal Chim Acta*, 2002, 461(1): 1-36.
- [9] JOANICOT M, AJDARI A. Droplet control for microfluidics[J]. *Science*, 2005, 309(5736): 887-888.
- [10] THORSEN T, MAERKL S J, QUAKE S R. Microfluidic large-scale integration[J]. *Science*, 2002, 298(5593): 580-584.
- [11] CRAMER C, FISCHER P, WINDHAB E J. Drop formation in a co-flowing ambient fluid[J]. *Chem Engin Sci*, 2004, 59(15): 3045-3058.
- [12] THORSEN T, ROBERTS R, ARNOLD F H, et al. Dynamic pattern formation in a vesicle-generating microfluidic device[J]. *Phys Rev Lett*, 2001, 86(18): 4163-4166.
- [13] ANNA S L, BONTOUX N, STONE H A. Formation of dispersions using "flow focusing" in microchannels[J]. *Appl Phys Lett*, 2003, 82(3): 364-366.
- [14] HASHIMOTO M, SHEVKOPLYAS S S, ZASON'SKA B, et al. Formation of bubbles and droplets in parallel coupled Flow-Focusing geometries [J]. *Small*, 2008, 4(10): 1795-1805.
- [15] SHUI L L, VAN DEN BERG A, EIJKEL J C T. Scalable attoliter monodisperse droplet formation using multiphase nano-microfluidics[J]. *Microfluid Nanofluid*, 2011, 11(1): 87-92.

Microfluidics for Micro- and Nano-Droplets Creation

SHUI Lingling*, ZHU Yunfei

(Electronic Paper Display Institute, South China Academy of Advanced Optoelectronics, South China Normal University, Guangzhou 510006, China)

Abstract: We report the typical methods of creating micro- and nano-droplets using microfluidic technology. By combining the fluidic manipulation and microchannel geometrical design, microfluidics can divide liquid into equal volume droplets. Microdroplets are composed of liquid, and their size, morphology and properties can be controlled and functionalized easily. This review summarizes the main microfluidic principles for creating functional microdroplets, including co-flowing, T-junction, flow-focusing and step-flowing.

Key words: microfluidic; droplets; co-flowing; T-junction; flow-focusing; step-flowing